

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 1 月 8 日 第 23 卷 第 1 期 (Volume 23 Number 1)



1/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由409位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市76位、北京市62位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省21位、陕西省18位、黑龙江省16位、山东省13位、湖北省12位、吉林省12位、天津市12位、浙江省11位、福建省9位、湖南省9位、四川省9位、广西壮族自治区8位、贵州省8位、新疆维吾尔自治区8位、河北省7位、江西省7位、安徽省6位、云南省6位、重庆市5位、甘肃省2位、海南省2位、河南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授

樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师

蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授

邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
鄧敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师

陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授

梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授

吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授

彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员

代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授

万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授

黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授

沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2015 年 1 月 8 日 第 23 卷 第 1 期 (总第477期)

述 评

1 肝星状细胞相关信号通路与miRNA相互调控的研究进展

曾宪一, 王洁, 张艳琼, 吴江锋

基础 研究

8 外源性NO诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的作用机制

范丽丽, 李伟华

16 GLP-1通过抑制肝L02细胞脂性凋亡的可能机制

王珣, 王明林, 鲁新耀, 张鹏, 于红刚, 胡义奎

22 泮托拉唑对二乙基亚硝胺联合四氯化碳诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型肝细胞增殖的影响

黎元, 金海, 文国容, 虞必光

临 床 研 究

30 miR-181a、miR-181b在人胃癌细胞和组织中的表达

姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇

37 溃疡性结肠炎患者血清降钙素原检测的临床价值

袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王少东, 王震凯, 吴琳, 汪芳裕

文 献 综 述

44 循环肿瘤细胞及游离DNA甲基化在胃癌中的研究进展

方超萍, 颜宏利, 谷明莉, 贾音, 贺琰雯, 田兆峰, 符永叶, 邓安梅

51 胃癌自噬靶向治疗的研究进展

张方信, 王彬彬, 武承凤, 郑晓凤, 马强

58 Visfatin、锌- α 2糖蛋白在NAFLD发病机制中的研究进展

陈韵, 李昌平

64 肝干细胞的研究进展

周阳, 陈嘉勇

71 溃疡性结肠炎PTPN2和NF- κ B单核苷酸多态性的研究进展

刘昌恩, 黄玉红

研 究 快 报

78 miRNA-210在胃癌转移细胞株中的表达及功能预测

张小静, 冯先玲, 黄勇, 高燕, 曹子一, 黄伟玲, 张媛, 简千贺, 钟锦成, 杨梦婷, 范新民, 金哲

85 Peg-IFN α 2b联合伊马替尼对耐伊马替尼胃肠间质瘤细胞株的抑制作用

张磊屹, 黄江生, 皮执民, 喻梅英, 王群伟, 段伦喜, 刘威

93 慢传输型便秘大鼠胃肠道多巴胺D2受体表达

张晓媛, 徐华, 郑倩, 张旭

<p>临床经验</p>	<p>99 应用金属支架治疗儿童难治性食管良性狭窄的临床价值 段天英, 刘德良, 谭玉勇, 周峻锋</p> <p>104 食管鳞状细胞癌组织中Gstp和HnRNPA2/B1的表达及其临床意义 张艳, 蒲红伟, 谌宏鸣, 朱丽娟, 李晓梅, 陈晓</p> <p>110 早期胃癌原发病灶的CT特征及临床病理对照 任刚, 赵建溪, 蔡嵘, 戚庭月, 郭辰, 陈健, 李华莉, 汪登斌, 李文华, 吴湘如, 张文杰</p> <p>116 早期胃癌SDF-1α表达与淋巴结转移的关系 郎博娟, 胡余昌, 陈路, 唐立华, 马金阳</p> <p>121 儿童先天性幽门肥厚狭窄上消化道造影的诊断价值 周斌, 黄穗, 陈瑜, 郭严延, 刘新献, 范晶</p> <p>125 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝炎后患者的临床效果及血液生化指标变化 胡红锋</p> <p>129 早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成 郑春雷, 赵永福, 唐哲, 吴阳, 乔师师, 张水军</p> <p>134 HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素 李文渊, 叶超, 高鹏飞, 朱肖鸿</p> <p>139 腹部超声、CT及血清甲胎蛋白诊断原发性肝癌的临床疗效比较 张力, 米成嵘</p> <p>142 重症急性胰腺炎患者血浆内皮素-1、一氧化氮的动态变化及前列地尔的干预作用 吴钢, 姜琦, 赵昌杰, 童诚</p> <p>147 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值 胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞</p> <p>153 四磨汤口服液治骨疗外科手术后胃肠功能障碍的临床效果 王卫东, 郭宝明</p> <p>156 利那洛肽对便秘型肠易激综合征有效并改善患者生活质量的Meta分析 黄显斌, 郭天康, 杨屹立, 王辉</p> <p>163 人大肠癌癌旁不同部位组织细胞外基质分子和细胞极性分子表达差异比较 刘红, 文彬, 陈丹, 刘金元, 胡丰良</p> <p>170 结构式心理护理对中青年男性直肠手术患者围术期应激反应的影响 董宏旭, 魏砚砚, 杨芳, 吴玉冉</p>
<p>病例报告</p>	<p>176 阑尾间质瘤1例并文献复习 朱晨宇, 朱耀明</p>
<p>附录</p>	<p>- 《世界华人消化杂志》投稿须知 2015年国内国际会议预告</p>

志 谢	志谢世界华人消化杂志编委
消 息	<p>15 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号</p> <p>21 《世界华人消化杂志》参考文献要求</p> <p>36 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊</p> <p>50 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费</p> <p>70 《世界华人消化杂志》外文字符标准</p> <p>77 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标</p> <p>124 《世界华人消化杂志》栏目设置</p> <p>152 《世界华人消化杂志》正文要求</p> <p>175 《世界华人消化杂志》出版流程</p>
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 吴江锋, 教授, 443002, 湖北省宜昌市西陵区大学路8号, 三峡大学分子生物学研究所
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

January 2015 Contents in Brief Volume 23 Number 1

EDITORIAL	1 Relationship between microRNAs and signaling pathways associated with hepatic stellate cells <i>Zeng XY, Wang J, Zhang YQ, Wu JF</i>
BASIC RESEARCH	<p>8 Mechanism underlying exogenous nitric oxide induced gastric cancer SGC-7901 cell apoptosis <i>Fan LL, Li WH</i></p> <p>16 Glucagon-like peptide-1 suppresses palmitic acid induced L02 cell apoptosis through JNK pathway <i>Wang X, Wang ML, Lu XY, Zhang P, Yu HG, Hu YK</i></p> <p>22 Pantoprazole inhibits cancer cell proliferation in mice with diethylnitrosamine and carbon tetrachloride-induced hepatoma <i>Li Y, Jin H, Wen GR, Tuo BG</i></p>
CLINICAL RESEARCH	<p>30 Expression of miR-181a and miR-181b in human gastric cancer cells and tissues <i>Yao YH, Liao AJ, Chen J, Dai Y</i></p> <p>37 Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis <i>Yuan BS, Jin XX, Lu YK, Liu J, Wang SD, Wang ZK, Wu L, Wang FY</i></p>
REVIEW	<p>44 Circulating tumor cells and cell tumor DNA methylation in gastric cancer: From bench to bedside <i>Fang CP, Yan HL, Gu ML, Jia Y, He CW, Tian ZF, Fu YY, Deng AM</i></p> <p>51 Targeting autophagy for therapy of gastric cancer <i>Zhang FX, Wang BB, Wu CF, Zheng XF, Ma Q</i></p> <p>58 Role of visfatin and zinc-α2-glycoprotein in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease <i>Chen Y, Li CP</i></p> <p>64 Progress in research of hepatic stem cells <i>Zhou Y, Chen JY</i></p> <p>71 PTPN2 and NF-κB single nucleotide polymorphisms associated with susceptibility to ulcerative colitis <i>Liu CE, Huang YH</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>78 Expression of miRNA-210 in gastric cancer cell lines and its function prediction <i>Zhang XJ, Feng XL, Huang Y, Gao Y, Cao ZY, Huang WL, Zhang Y, Jian QH, Zhong JC, Yang MT, Fan XM, Jin Z</i></p> <p>85 Inhibitory effects of Peg-IFNα 2b and imatinib, alone or in combination, on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cell line PC9/GR <i>Zhang LY, Huang JS, Pi ZM, Yu MY, Wang QW, Duan LX, Liu W</i></p> <p>93 Expression of dopamine D2 receptor in the gastrointestinal mucosa of rats with slow transit constipation <i>Zhang XY, Xu H, Zheng Q, Zhang X</i></p>

CLINICAL PRACTICE

- 99 Retrievable fully covered metal stents for pediatric refractory benign esophageal stenosis
Duan TY, Liu DL, Tan YY, Zhou JF
- 104 Significance of expression of Gstp and HnRNP2/B1 in esophageal squamous cell carcinoma
Zhang Y, Pu HW, Chen HM, Zhu LJ, Li XM, Chen X
- 110 Value of contrast-enhanced multiphasic spiral CT in detection of early gastric cancer and clinicopathologic features of early gastric cancer
Ren G, Zhao JX, Cai R, Qi TY, Guo C, Chen J, Li HL, Wang DB, Li WH, Wu XR, Zhang WJ
- 116 Relationship between expression of stromal cell-derived factor-1 α and lymph node metastasis in early gastric cancer
Lang BJ, Hu YC, Chen L, Tang LH, Ma JY
- 121 Diagnostic value of upper digestive tract radiography in children with congenital hypertrophic pyloric stenosis
Zhou B, Huang S, Chen Y, Guo YY, Liu XX, Fan J
- 125 Magnesium isoglycyrrhizinate for treatment of patients with drug induced hepatitis: Clinical efficacy and changes in blood biochemical indicators
Hu HF
- 129 Early joint application of anticoagulant drugs to prevent portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization
Zheng CL, Zhao YF, Tang Z, Wu Y, Qiao SS, Zhang SJ
- 134 Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with HBV-related chronic liver failure
Li WY, Ye C, Gao PF, Zhu XH
- 139 Comparative analysis of ultrasound, computed tomography and alpha fetoprotein in diagnosis of primary liver cancer
Zhang L, Mi CR
- 142 Changes in plasma ET-1 and NO in patients with severe acute pancreatitis and effect of alprostadil on ET-1 and NO
Wu G, Jiang Q, Zhao CJ, Tong C
- 147 Diagnostic value of plasma miR-210 combined with serum tumor markers in pancreatic cancer
Hu YX, Zhang HR, Shi W, Tang JR
- 153 Efficacy of Simotang oral liquid for treatment of gastrointestinal dysfunction after stable thoracolumbar fractures
Wang WD, Guo BM
- 156 Linaclotide improves quality of life in patients with irritable bowel syndrome with constipation: A Meta-analysis
Huang XB, Guo TK, Yang YL, Wang H
- 163 Expression of extracellular matrix and cell polarity proteins in tissues at different distances from colorectal cancer lesions
Liu H, Wen B, Chen D, Liu JY, Hu FL
- 170 Influence of structured psychological nursing on perioperative stress response in young and middle-aged male patients undergoing rectal operation
Dong HX, Wei YY, Yang F, Wu YR

CASE REPORT

- 176 Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report and literature review
Zhu CY, Zhu YM

APPENDIX	- Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Meeting events calendar in 2015
ACKNOWLEDGMENT	Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Jiang-Feng Wu, Professor, Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, 8 Daxue Road, Xiling District, Yichang 443002, Hubei Province, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Zhen-Zhen Du</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝星状细胞相关信号通路与miRNA相互调控的研究进展

曾宪一, 王洁, 张艳琼, 吴江锋

曾宪一, 王洁, 吴江锋, 三峡大学分子生物学研究所 湖北省宜昌市 443002

张艳琼, 三峡大学医学院生物病原与免疫学系 湖北省宜昌市 443002

吴江锋, 教授, 主要从事肝纤维化分子靶向治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81200307, 81170412, 81070348

湖北省卫生厅科研指导性基金资助项目, No. JX6C-26

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2013CFB026

作者贡献分布: 评述由曾宪一与王洁完成; 张艳琼与吴江锋负责
审校。

通讯作者: 吴江锋, 教授, 443002, 湖北省宜昌市西陵区大学路8号, 三峡大学分子生物学研究所. 313229177@qq.com

电话: 0717-6397198

收稿日期: 2014-11-29 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-24 在线出版日期: 2015-01-08

Relationship between microRNAs and signaling pathways associated with hepatic stellate cells

Xian-Yi Zeng, Jie Wang, Yan-Qiong Zhang,
Jiang-Feng Wu

Xian-Yi Zeng, Jie Wang, Jiang-Feng Wu, Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Yan-Qiong Zhang, Department of Pathogen Biology and Immunology, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81200307, 81170412 and 81070348; Scientific Guidance Project of Health Department of Hubei Province of China, No. JX6C-26; Natural Science Foundation of Hubei Province of China, No. 2013CFB026

Correspondence to: Jiang-Feng Wu, Professor, Institute of Molecular Biology, China Three Gorges University, 8 Daxue Road, Xiling District, Yichang 443002, Hubei Province, China. 313229177@qq.com

Received: 2014-11-29 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-24 Published online: 2015-01-08

Abstract

Activation and transdifferentiation of hepatic stellate cells (HSCs) caused by a variety of signal transduction pathways triggered by inflammatory factors and cytokines are a key initiating event in the process of hepatic fibrosis. MicroRNAs (miRNAs) existing in a wide variety of organisms play a role by negative regulation of their target genes at the transcriptional or translational level. Research shows that several

signal transduction pathways associated with HSCs can regulate miRNA transcription, processing, maturation and function. At the same time, different miRNAs also regulate HSC activation, proliferation and apoptosis-related signal transduction. This interaction can provide some ideas for the molecular target therapy of hepatic fibrosis and the exploration of its pathogenesis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miRNAs; Signal transduction pathway; Gene expression regulation; Hepatic stellate cells

Zeng XY, Wang J, Zhang YQ, Wu JF. Relationship between microRNAs and signaling pathways associated with hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 1-7 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.1>

摘要

肝脏受损伤后, 由炎症因子和细胞因子所启动的多种信号转导通路, 使处于静止状态的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化, 转分化, 是肝纤维化形成的关键环节之一。广泛存在于多种生物体内的微小RNA(microRNA, miRNA)能在转录后或翻译水平负调控靶基因的表达。研究显示, 与HSC功能相关的信号转导通路对miRNA的转录、加工成熟及功能进行特异性调控; 同时, 不同的miRNA也参与了对HSC活化、增殖和凋亡相关信号转导通路的调控。因此, 仅仅针对HSC功能相关分子与多种miRNA相互调控的研究, 能为肝纤维化病理进程的研究和分子靶向治疗提供一些思路。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: miRNAs; 信号转导通路; 基因表达调控; 肝星状细胞

核心提示: 本文较为详实地描述了肝星状细胞

背景资料

以胶原蛋白为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与降解失调是肝纤维化的重要特征, 活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是促进ECM过度沉积的主要细胞。微小RNA(microRNA, miRNA)能通过多种信号转导通路影响HSC的活化、增殖和凋亡, 这为肝纤维化的分子靶向治疗提供了方向。

同行评议者

袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院; 邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

研发前沿

在生物体内多样化调控途径中, miRNA扮演着关键性角色, 包括控制发育进程、细胞分化、细胞凋亡以及器官发育等, miRNA的失调涉及到包括癌症在内的许多疾病, 阐明miRNA与HSC活化之间的关系, 可能为肝纤维化的靶向治疗提供思路。

(hepatic stellate cell, HSC)相关信号通路对微小RNA(microRNA, miRNA)的转录、加工和功能的调控, 也描述了miRNA通过调控信号通路的下游分子参与HSC的活化、增殖和凋亡, 阐述了HSC相关信号通路与miRNA相互调控的关系。

曾宪一, 王洁, 张艳琼, 吴江锋. 肝星状细胞相关信号通路与miRNA相互调控的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 1-7 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.1>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是各种慢性进行性肝病进展至肝硬化所共有的病理过程, 其特征是以胶原蛋白为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与降解失调, 活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是促进ECM过度沉积的主要细胞, 炎症过程中所分泌的多种细胞因子, 如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 可通过多种信号转导通路介导HSC的活化、增殖和凋亡^[1-3], 也参与了HSC微小RNA(microRNA, miRNA)的生物合成过程. 同时, miRNA能通过多种信号转导通路影响HSC的活化、增殖和凋亡. 虽然已有大量文献较为详细地讨论了多种信号转导通路与miRNA的相关关系, 但是, 仅仅针对与肝纤维化具有密切关系的HSC, 做一些系统性的总结是必要的. 本文就miRNA和HSC相关信号通路之间的相互调控作一评述, 希望给肝纤维化病理机制研究和分子靶向治疗的学者提供一些思路。

1 HSC活化、增殖和凋亡相关主要信号转导通路对miRNA的调控

miRNA广泛存在于真核生物中. 在细胞核, miRNA基因通常是由RNA聚合酶II(Pol II)转录的, 最初产物为primary miRNA(pri-miRNA), 在RNase III Drosha及其辅助因子Pasha的作用下, 这些pri-miRNA被加工成约70个核苷酸的前体产物pre-miRNA(precursor miRNA). 输出蛋白exportin 5将这种前体分子输送到细胞质中. 随后, 另一个RNase III Dicer将其剪切为22个核苷酸左右的miRNA: miRNA双链. 这种

双链很快与RNA诱导沉默复合体(argonaute-containing RNA interference-induced silencing complex, RISC)中的Argonaute(Ago)家族蛋白偶联, 成为特异性决定子, 其成熟的单链miRNA保留在RISC中. 成熟的miRNA结合到与其互补的mRNA的位点上, 通过依赖于序列互补性的机制负调控基因的表达^[4]. 在HSC中, 多种信号转导通路可以通过相关因子调控miRNA的生物合成过程(图1).

1.1 HSC活化相关信号转导通路调控miRNA的生物合成 TGF- β /骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Wnt、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)等多个信号转导通路与HSC的活化有关, 其中, 前三者具有调控HSC中miRNA的生物合成作用, 而后者对miRNA的影响未见报道.

TGF- β /BMP通过下游的Smad分子, 在miRNA的加工、转录和功能发挥三个层次影响miRNA的生物合成. TGF- β 属于调节细胞生长和分化的超家族成员, 含有6种亚型, 其中TGF- β 1是促进HSC活化和导致肝纤维化最强的细胞因子^[5]. 当肝细胞受损时, 分泌到细胞外的TGF- β 与HSC表面TGF- β II型受体(TGF- β R II)结合, 激活胞内段丝氨酸/苏氨酸激酶, 使TGF- β I型受体(TGF- β R I)活化的关键部位, GS结构域磷酸化, 活化的TGF- β R I将生物信号传递给下游分子Smad2/3/4, 继而入核, 促进细胞外基质的分泌. Davis等^[6,7]发现, pri-miR-21具有受体型Smad绑定元件(receptor Smad-binding element, R-SBE), 当Smad与R-SBE特异性结合时, 招募Drosha复合物对pri-miR-21进行加工; Smad2/3还可以增加miR-200基因的甲基化水平, 间接地调控miRNA的转录. BMP也属于TGF- β 超家族的一员. 细胞外的BMP与HSC细胞膜上的BMP受体(BMPR)结合后, 活化的受体使细胞内的Smad1/5/8磷酸化, 与TGF- β 信号竞争性的结合Smad4, 形成复合物后进入细胞核调节BMP靶基因的转录. 高表达的BMP-7能抑制TGF- β 诱导的上皮-间充质细胞转化, 从而抑制HSC的活化、增殖^[8]. 有研究^[9]表明, miRNA生物合成过程中的RNA结合蛋白HuR, 其基因的启动子上存在BMP应答元件(BMP responsive element, BRE), 受Smad1/5/8的直接调控.

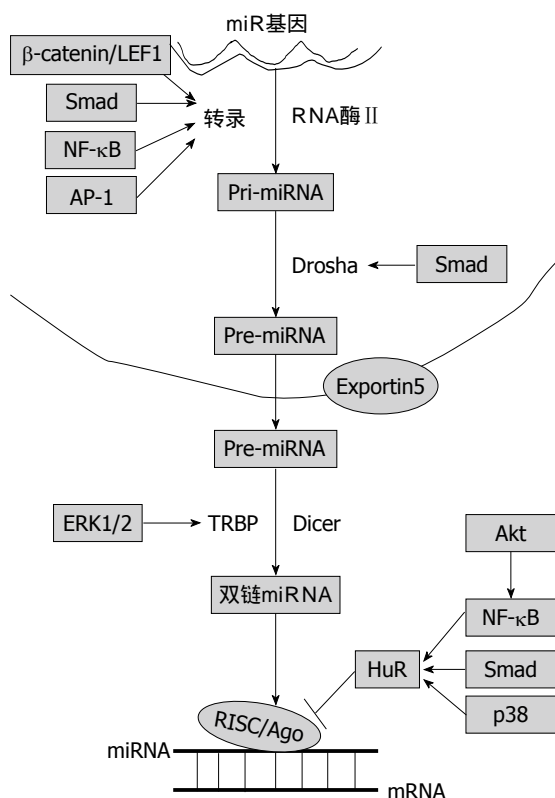


图 1 HSC相关信号通路的分子影响miRNA的生物合成过程. LEF1、NF- κ B、Smad和转录激活因子AP-1均能影响生物体内miRNA的转录过程, Smad还能影响Drosha酶对Pri-miRNA的加工, 以及直接调控RNA结合蛋白HuR的启动子上BMP应答元件. ERK1/2磷酸化后能促使Dicer结合蛋白TRBP的磷酸化, 磷酸化的TRBP能与miRNA生物合成过程中的Dicer酶结合, 进行pre-miRNA的加工. Akt、NF- κ B、Smad和p38通过影响RNA结合蛋白HuR, 进而影响RNA诱导沉默复合体(RISC)中的Ago蛋白, 从而拮抗miRNA的翻译过程. HSC: 肝星状细胞; LEF1: 淋巴增强因子; NF- κ B: 核因子- κ B; BMP: 骨形成蛋白.

Wnt蛋白是一类富含半胱氨酸的高度保守的分泌型糖蛋白, 他可以通过HSC自分泌的方式释放到细胞外, 与HSCs细胞膜上的Frizzled/低密度脂蛋白受体相关蛋白(Fz/LRP)结合, 进而调节HSC的活化^[10]. Zhou等^[11]研究发现, 经典的Wnt信号通路通过转录因子 β -catenin/LEF结合到miR-371-373启动子上, 从而促进其转录.

ERK属于细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)蛋白家族. MAPK途径可被多种细胞因子激活, 如PDGF、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等, 其中, PDGF诱导的ERK细胞内信号转导途径是HSC活化和增殖的主要方式. 肝损伤可明显上调HSC中PDGF- β 受体的mRNA表达, 从而增强PDGF-BB的促分裂作用, 而PDGF-BB可通过ERK通路诱导活化的HSC分泌VEGF, 间接促进内皮细胞的生长和增殖, 从

而促进肝纤维化形成^[12]. ERK通路的ERK1/2磷酸化能促使Dicer结合蛋白TRBP(transactivating response RNA binding protein)磷酸化, 磷酸化的TRBP能与miRNA生物合成过程中的Dicer酶结合, 进行pre-miRNA的加工, 维持miRNA生物合成的稳定性^[13].

1.2 HSC增殖相关信号通路调控miRNA的生物合成过程 PDGF是已知的促进HSC增殖最强的细胞因子, 是活化ERK信号转导通路的必要条件^[14]. PDGF与HSC胞膜上的受体结合后, 使黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)活化, 活化的FAK激活磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 从而激活p70S6激酶, 活化的p70S6激酶使细胞周期蛋白D1和D3磷酸化进而促进HSC的增殖和活化^[15]. PI3K能够促使Akt活化, 活化的Akt激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)并通过转录调控促进RNA结合蛋白HuR的表达^[16], 而HuR能拮抗miRNA的翻译抑制作用^[17,18].

MAPK蛋白家族包括ERK、c-jun氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)和p38. p38 MAPK信号转导通路是HSC产生胶原的重要途径; JNK通路也是促进HSC增殖的一种方式, 乙醛通过JNK通路增加肝脏I型 α 2胶原(collagen I α 2)的沉积. Schnabl等^[19]发现p38和JNK对细胞增殖有不同的作用. p38可抑制HSC的增殖, 因而, 阻断p38能促进HSCs增殖; 而阻断JNK则抑制HSCs增殖. TGF- β 非经典通路不依赖TGF- β /Smad, 而是经p38MAPK通路直接激活Smad3, 使其磷酸化并最终导致ECM的沉积, 而阻断p38MAPK信号转导通路能部分阻断TGF- β 的促纤维化作用^[20]. 另外, 转录细胞因子PDGF可以诱导Ras活化, 从而激活ERK信号转导通路促进细胞增殖. p38MAPK通路还能影响RNA结合蛋白HuR的表达及其亚细胞定位, 进而对miRNA的生物合成过程产生调控作用; MAPK介导的信号通路对于Dicer的加工过程同样具有调控作用, 如TRBP在受到MAPK/ERK通路的ERK1/2磷酸化后才能与Dicer相互作用进行pre-miRNA的加工, 并介导Ago2的结合^[13].

1.3 HSC凋亡相关信号转导通路对miRNA的调控 目前文献报道的与HSC凋亡相关信号转导通路中, NF- κ B通路能够影响miRNA的生物合成过程. NF- κ B家族由REL(cREL)、p65(REL-A)、REL-B、p50和p52组成. 正常情

相关报道
本文就miRNA和HSC密切的信号通路相关分子之间的相互调控关系做一些系统性的总结. 目前从共性方面, 已经有文献涉及到多种信号转导通路与miRNA的相关关系.

创新盘点
文章总结了HSC相关信号通路对miRNA转录、加工成熟及功能的调控,同时,miRNA又通过这些信号通路及相关分子调控HSC的活化、增殖和凋亡。

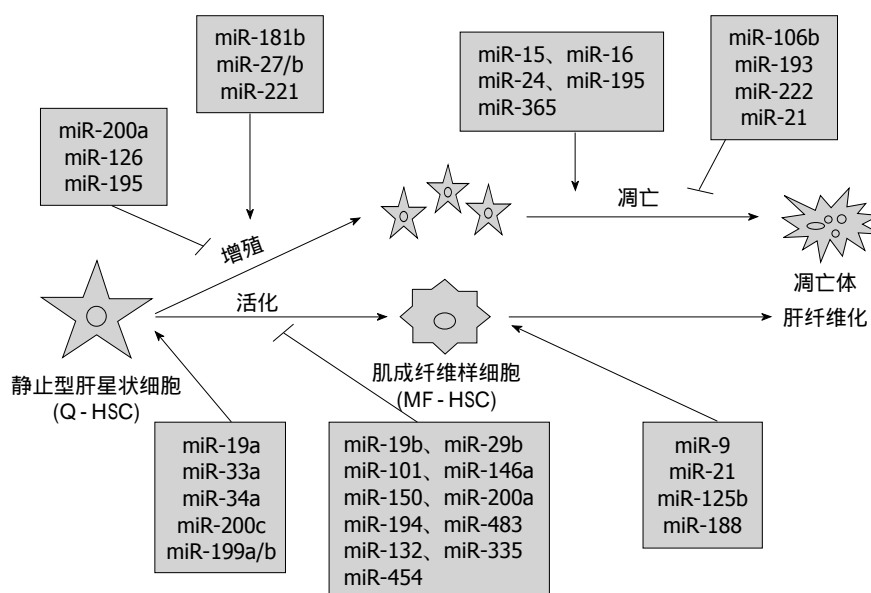


图2 HSC活化、增殖和凋亡相关的miRNA. 多种miRNA通过靶向信号通路下游分子促进或抑制HSC的活化、增殖和凋亡. HSC: 肝星状细胞.

况下NF- κ B与胞质中抑制因子家族I κ Bs(inhibit κ B)结合,在胞质内处于无活性状态;当受到信号刺激后I κ Bs降解,解离出的NF- κ B开始活化并产生活性,具有活性的NF- κ B进入细胞核与DNA上特异序列结合参与调控基因转录. Gao等^[21]研究发现, HSC持续存活与结缔组织生长因子有关,他通过NF- κ B转导途径阻止HSC的凋亡. NF- κ B同时也调控miRNA的功能,与miRNA生物合成过程有关的RNA结合蛋白HuR是NF- κ B的下游靶基因,他能抑制miRNA对靶基因的调控作用,其转录激活需要PI3K/AKT通路的协同作用^[22]; MiR-21则同时受到NF- κ B和MAPK/JNK通路的共同调控.

2 miRNA调控相关信号转导通路影响HSC活化、增殖和凋亡

miRNA已被证明在HSC活化、增殖和凋亡及信号转导中发挥着重要作用,miRNA的失调涉及到癌症和纤维化相关的疾病. HSC活化后丢失脂滴,转分化为肌成纤维细胞(myofibroblastic hepatic stellate cells, MF-HSC),进而分泌ECM,同时,在HSC活化的过程中还伴随着HSC的增殖和凋亡,许多miRNA参与了该过程^[23-48](图2). 目前已发现,miRNA通过多个信号转导途径影响HSC的活化、增殖和凋亡,例如TGF- β 、PI3K-Akt、死亡受体及线粒体调控细胞凋亡等信号转导通路.

2.1 miRNA调控TGF- β /Smad信号通路相关分子影响HSCs活化

与HSC活化相关的信号转导通路中,目前主要集中在miRNA对TGF- β /Smad

信号转导通路的调控研究. MiR-29b直接靶向TGF- β 1从而通过TGF- β 1/Smad3信号转导通路,抑制I型胶原蛋白和 α -SMA的表达^[49]. miR-200a通过抑制TGF- β 2蛋白水平和mRNA水平,进而抑制TGF- β 介导的HSC活化,他能显著抑制 α -SMA的表达^[42]. 研究还发现,miR-101具有抑制TGF- β 信号转导通路的能力,他通过靶向TGF- β I型受体(TGF- β R I)并抑制其表达,进而减弱TGF- β 信号转导通路的促HSC活化作用^[41], miR-19b靶向抑制TGF- β II型受体(TGF- β R II)的表达,导致Smad3的磷酸化水平降低,减少I型胶原的表达^[34]. Smad7可以干扰Smad2和Smad3磷酸化,进而抑制TGF- β 信号,而miR-21能下调Smad7的表达,从而减弱Smad7对TGF- β 信号通路的负调控,促进肝纤维化^[50]. He等^[31]研究显示miR-146a在肝纤维化中表达下调,而miR-146a能通过靶向Smad4,抑制TGF- β 诱导的HSC的活化、增殖,并促进HSC凋亡,miR-454也能直接靶向Smad4,进而抑制HSC的活化^[43],这些miRNA通过对TGF- β /Smad信号通路分子的调控,影响肝纤维化进程(图3).

2.2 miRNA靶向信号通路相关分子调控HSC的增殖

miRNA也能调控HSC增殖, Wang等^[25]证实,过表达的miR-181b通过直接靶向CDNK1B(编码p27蛋白)增加S期HSC的数量,促进增殖. miR-27a和miR-27b能靶向维甲酸X受体 α (retinoic X receptor α , RXR α)促进HSC增殖^[27],在LX-2细胞(人HSC)中,干扰素 β (interferon- β , IFN- β)能介导miR-195过表达,进而降低细胞周期蛋白E1的表达,增强p21基因的表达,通过延缓G₁期向S期进

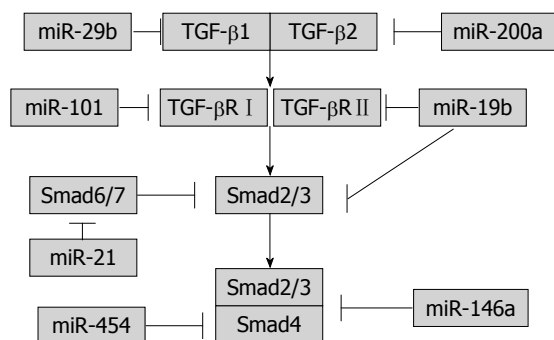


图3 miRNA对TGF- β /Smad信号通路相关因子的调控. 多种miRNA不仅能够靶向TGF- β 及其受体, 还能靶向TGF- β 信号转导通路下游分子, 从而调控这些基因的表达, 进而影响HSC的活化. TGF- β : 转化生长因子 β ; HSC: 肝星状细胞.

展来抑制细胞增殖^[28]. miR-200a通过靶向肿瘤抑制因子keap1(kelch-like ECH-associated protein 1), 从而激活keap/Nrf2信号转导通路, 进而抑制HSC的增殖^[29].

2.3 miRNA通过Caspase相关信号通路分子影响HSC的凋亡 Caspase家族是一组存在于细胞质中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶, 能够特异性切割靶蛋白天冬氨酸残基后的肽键, 引起细胞凋亡. 在HSC活化的过程中伴随着HSC的凋亡, 随着时间的推移, 凋亡的细胞数也不断地增多. miRNA可以通过Caspase相关凋亡通路影响HSC的凋亡(图4). miR-15b、miR-16、miR-21、miR-24、miR-195和miR-365均参与了线粒体诱导的凋亡通路, miR-24、miR-195和miR-365能靶向调节*Bcl-2*基因促进HSC的凋亡^[45], Guo等^[30]研究发现, miR-15b和miR-16也能降低*Bcl-2*的表达, 同时具有激活半胱天冬酶Caspase9的能力, 进而抑制HSC的增殖并促进活化的HSC凋亡, 此外, 他们进一步证实, miR-16也可以降低细胞周期蛋白D1的表达水平, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡; 而miR-21能上调*Bcl-2*的表达, 抑制Caspase9的激活, 进而抑制细胞凋亡^[46].

3 结论

MiRNA和HSC相关信号通路的相互作用在HSC的活化、增殖和凋亡中发挥着重要作用. 一方面, HSC活化、增殖和凋亡相关的多个信号通路的下游分子, 直接或者间接参与了miRNA的转录、加工和功能的调控; 另一方面, 部分miRNA通过调控信号通路的下游分子, 参与了HSC的活化、增殖和凋亡. 针对抑制HSC活化、增殖及促

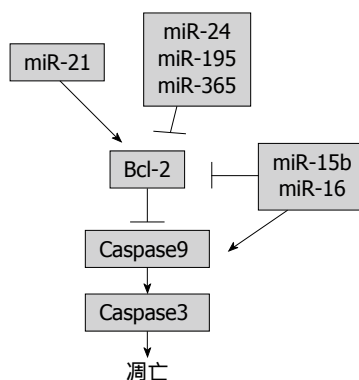


图4 miRNA参与Caspase相关凋亡信号通路. miR-15b、miR-16、miR-21、miR-24、miR-195和miR-365均能靶向抗凋亡基因*Bcl-2*, miR-15b和miR-16, 还能直接靶向Caspase9, 参与线粒体诱导的凋亡通路.

进HSC凋亡的miRNA, 上调其表达有可能成为治疗肝纤维化的新策略.

4 参考文献

- Liu Y, Wang Z, Kwong SQ, Lui EL, Friedman SL, Li FR, Lam RW, Zhang GC, Zhang H, Ye T. Inhibition of PDGF, TGF- β , and Abl signaling and reduction of liver fibrosis by the small molecule Bcr-Abl tyrosine kinase antagonist Nilotinib. *J Hepatol* 2011; 55: 612-625 [PMID: 21251937 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.035]
- Nagaraja T, Chen L, Balasubramanian A, Groopman JE, Ghoshal K, Jacob ST, Leask A, Brigstock DR, Anand AR, Ganju RK. Activation of the connective tissue growth factor (CTGF)-transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) axis in hepatitis C virus-expressing hepatocytes. *PLoS One* 2012; 7: e46526 [PMID: 23056332 DOI: 10.1371/journal.pone.0046526]
- Qu H, Yang X. Metformin inhibits angiogenesis induced by interaction of hepatocellular carcinoma with hepatic stellate cells. *Cell Biochem Biophys* 2014 Oct 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25326336]
- Kavitha N, Vijayarathna S, Jothy SL, Oon CE, Chen Y, Kanwar JR, Sasidharan S. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7489-7497 [PMID: 25292018]
- 党双锁, 李亚萍. TGF- β 1在肝纤维化研究中的新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1631-1636
- Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 2008; 454: 56-61 [PMID: 18548003 DOI: 10.1038/nature07086]
- Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, Lagna G, Hata A. Smad proteins bind a conserved RNA sequence to promote microRNA maturation by Drosha. *Mol Cell* 2010; 39: 373-384 [PMID: 20705240 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.011]
- Zhong L, Wang X, Wang S, Yang L, Gao H, Yang C. The anti-fibrotic effect of bone morphogenic protein-7(BMP-7) on liver fibrosis. *Int J Med Sci* 2013; 10: 441-450 [PMID: 23471555 DOI: 10.7150/ijms.5765]

应用要点
miRNA和HSC相关信号通路的相互作用在HSC的活化、增殖和凋亡中发挥着重要作用. 针对抑制HSC活化、增殖及促进HSC凋亡的miRNA, 上调其表达有可能成为治疗肝纤维化的新策略.

名词解释

HSC: 位于肝Disse间隙内, 是ECM的主要来源, 正常情况下, HSC处于静止状态, 各种炎症刺激能促使其激活并转化为肌成纤维样细胞, 目前认为是导致肝纤维化形成的重要细胞。

- 9 Jeyaraj SC, Singh M, Ayupova DA, Govindaraju S, Lee BS. Transcriptional control of human antigen R by bone morphogenetic protein. *J Biol Chem* 2010; 285: 4432-4440 [PMID: 20018854 DOI: 10.1074/jbc.M109.062216]
- 10 王心蕊, 鲁玉辉. Wnt/ β -catenin通路对肝星状细胞的活化、增殖. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 609-614
- 11 Zhou AD, Diao LT, Xu H, Xiao ZD, Li JH, Zhou H, Qu LH. β -Catenin/LEF1 transactivates the microRNA-371-373 cluster that modulates the Wnt/ β -catenin-signaling pathway. *Oncogene* 2012; 31: 2968-2978 [PMID: 22020335 DOI: 10.1038/onc.2011.461]
- 12 Zhang F, Zhang Z, Kong D, Zhang X, Chen L, Zhu X, Lu Y, Zheng S. Tetramethylpyrazine reduces glucose and insulin-induced activation of hepatic stellate cells by inhibiting insulin receptor-mediated PI3K/AKT and ERK pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 197-204 [PMID: 24071517 DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.020]
- 13 Paroo Z, Ye X, Chen S, Liu Q. Phosphorylation of the human microRNA-generating complex mediates MAPK/Erk signaling. *Cell* 2009; 139: 112-122 [PMID: 19804757 DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.044]
- 14 Li J, Hu W, Baldassare JJ, Bora PS, Chen S, Poulos JE, O'Neill R, Britton RS, Bacon BR. The ethanol metabolite, linolenic acid ethyl ester, stimulates mitogen-activated protein kinase and cyclin signaling in hepatic stellate cells. *Life Sci* 2003; 73: 1083-1096 [PMID: 12818718]
- 15 Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. *Front Biosci* 2002; 7: d1720-d1726 [PMID: 12133817]
- 16 Singh M, Martinez AR, Govindaraju S, Lee BS. HuR inhibits apoptosis by amplifying Akt signaling through a positive feedback loop. *J Cell Physiol* 2013; 228: 182-189 [PMID: 22674407 DOI: 10.1002/jcp.24120]
- 17 Dassi E, Zuccotti P, Leo S, Provenzano A, Assfalg M, D'Onofrio M, Riva P, Quattrone A. Hyper conserved elements in vertebrate mRNA 3'-UTRs reveal a translational network of RNA-binding proteins controlled by HuR. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 3201-3216 [PMID: 23376935 DOI: 10.1093/nar/gkt017]
- 18 Srikantan S, Tominaga K, Gorospe M. Functional interplay between RNA-binding protein HuR and microRNAs. *Curr Protein Pept Sci* 2012; 13: 372-379 [PMID: 22708488]
- 19 Schnabl B, Bradham CA, Bennett BL, Manning AM, Stefanovic B, Brenner DA. TAK1/JNK and p38 have opposite effects on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 34: 953-963 [PMID: 11679966]
- 20 Kim SI, Kwak JH, Zachariah M, He Y, Wang L, Choi ME. TGF- β -activated kinase 1 and TAK1-binding protein 1 cooperate to mediate TGF- β 1-induced MKK3-p38 MAPK activation and stimulation of type I collagen. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1471-F1478 [PMID: 17299140]
- 21 Gao R, Briggstock DR. Activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) by connective tissue growth factor (CCN2) is involved in sustaining the survival of primary rat hepatic stellate cells. *Cell Commun Signal* 2005; 3: 14 [PMID: 16303051]
- 22 Kang MJ, Ryu BK, Lee MG, Han J, Lee JH, Ha TK, Byun DS, Chae KS, Lee BH, Chun HS, Lee KY, Kim HJ, Chi SG. NF- κ B activates transcription of the RNA-binding factor HuR, via PI3K-AKT signaling, to promote gastric tumorigenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2030-2042, 2030-2042 [PMID: 18824170 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.009]
- 23 Chen C, Wu CQ, Zhang ZQ, Yao DK, Zhu L. Loss of expression of miR-335 is implicated in hepatic stellate cell migration and activation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 1714-1725 [PMID: 21586285 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.05.001]
- 24 Zheng J, Lin Z, Dong P, Lu Z, Gao S, Chen X, Wu C, Yu F. Activation of hepatic stellate cells is suppressed by microRNA-150. *Int J Mol Med* 2013; 32: 17-24 [PMID: 23604143 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1356]
- 25 Wang B, Li W, Guo K, Xiao Y, Wang Y, Fan J. miR-181b promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 4-8 [PMID: 22446332 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.025]
- 26 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/Nrgastro.2013.87]
- 27 Ji J, Zhang J, Huang G, Qian J, Wang X, Mei S. Over-expressed microRNA-27a and 27b influence fat accumulation and cell proliferation during rat hepatic stellate cell activation. *FEBS Lett* 2009; 583: 759-766 [PMID: 19185571 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.01.034]
- 28 Sekiya Y, Ogawa T, Iizuka M, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Down-regulation of cyclin E1 expression by microRNA-195 accounts for interferon- β -induced inhibition of hepatic stellate cell proliferation. *J Cell Physiol* 2011; 226: 2535-2542 [PMID: 21792910 DOI: 10.1002/jcp.22598]
- 29 Yang JJ, Tao H, Hu W, Liu LP, Shi KH, Deng ZY, Li J. MicroRNA-200a controls Nrf2 activation by target Keap1 in hepatic stellate cell proliferation and fibrosis. *Cell Signal* 2014; 26: 2381-2389 [PMID: 25049078 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.07.016]
- 30 Guo CJ, Pan Q, Li DG, Sun H, Liu BW. miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: An essential role for apoptosis. *J Hepatol* 2009; 50: 766-778 [PMID: 19232449 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.025]
- 31 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF- β 1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.003]
- 32 Sekiya Y, Ogawa T, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Suppression of hepatic stellate cell activation by microRNA-29b. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 412: 74-79 [PMID: 21798245 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.07.041]
- 33 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]
- 34 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]

- 35 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]
- 36 Li WQ, Chen C, Xu MD, Guo J, Li YM, Xia QM, Liu HM, He J, Yu HY, Zhu L. The rno-miR-34 family is upregulated and targets ACSL1 in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *FEBS J* 2011; 278: 1522-1532 [PMID: 21366874 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08075.x]
- 37 Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012; 61: 1600-1609 [PMID: 22267590]
- 38 Shen WJ, Dong R, Chen G, Zheng S. microRNA-222 modulates liver fibrosis in a murine model of biliary atresia. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 155-159 [PMID: 24569080 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02.065]
- 39 Tan W, Li Y, Lim SG, Tan TM. miR-106b-25/miR-17-92 clusters: polycistrons with oncogenic roles in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5962-5972 [PMID: 24876719 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.5962]
- 40 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]
- 41 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]
- 42 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- β 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 43 Zhu D, He X, Duan Y, Chen J, Wang J, Sun X, Qian H, Feng J, Sun W, Xu F, Zhang L. Expression of microRNA-454 in TGF- β 1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with *Schistosoma japonicum*. *Parasit Vectors* 2014; 7: 148 [PMID: 24685242 DOI: 10.1186/1756-3305-7-148]
- 44 Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, Li Y, Wang SS, Torok NJ, Wu J, Zern MA. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G101-G106 [PMID: 19892940 DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2009]
- 45 Singh R, Saini N. Downregulation of BCL2 by miRNAs augments drug-induced apoptosis-a combined computational and experimental approach. *J Cell Sci* 2012; 125: 1568-1578 [PMID: 22328513 DOI: 10.1242/jcs.095976]
- 46 Zhou X, Zhang J, Jia Q, Ren Y, Wang Y, Shi L, Liu N, Wang G, Pu P, You Y, Kang C. Reduction of miR-21 induces glioma cell apoptosis via activating caspase 9 and 3. *Oncol Rep* 2010; 24: 195-201 [PMID: 20514462]
- 47 Mann J, Chu DC, Maxwell A, Oakley F, Zhu NL, Tsukamoto H, Mann DA. MeCP2 controls an epigenetic pathway that promotes myofibroblast transdifferentiation and fibrosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 705-714, 714.e1-4 [PMID: 19843474 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.002]
- 48 Ramachandran S, Ilias Basha H, Sarma NJ, Lin Y, Crippin JS, Chapman WC, Mohanakumar T. Hepatitis C virus induced miR200c down modulates FAP-1, a negative regulator of Src signaling and promotes hepatic fibrosis. *PLoS One* 2013; 8: e70744 [PMID: 23950995 DOI: 10.1371/journal.pone.0070744]
- 49 Zhang Y, Huang XR, Wei LH, Chung AC, Yu CM, Lan HY. miR-29b as a therapeutic agent for angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Mol Ther* 2014; 22: 974-985 [PMID: 24569834 DOI: 10.1038/mt.2014.25]
- 50 Noetel A, Kwiecinski M, Elfimova N, Huang J, Odenthal M. microRNA are Central Players in Anti- and Profibrotic Gene Regulation during Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 49 [PMID: 22457651 DOI: 10.3389/fphys.2012.00049]

同行评价

作者较为详实地描述了miRNA和HSC相关信号转导通路的相互作用及miRNA在HSC的活化、增殖和凋亡的重要作用, 文章描述合理, 观点新颖且正确, 为肝星状细胞激活的内在机制、肝纤维化病理进程过程中的分子机制研究以及分子靶向治疗提供文献参考。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



外源性NO诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的作用机制

范丽丽, 李伟华

背景资料
以往研究表明一氧化氮(nitric oxide, NO)供体有抗肿瘤作用的潜力, 但是各类肿瘤的生理病理过程不同, 我们有必要加强NO对给各类肿瘤杀瘤效应的特异性。目前很多文献研究有关外源性NO分别对胃癌的发生、发展的影响, 但引起中分化胃癌细胞凋亡的机制目前仍无定论。

范丽丽, 宁夏医科大学检验学院 宁夏回族自治区银川市 750003
李伟华, 甘肃省人民医院中心实验室 甘肃省兰州市 730000
范丽丽, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
甘肃省科技支撑项目, No. 090NKCA098
作者贡献分布: 范丽丽与李伟华对此文所作贡献均等; 此课题由李伟华与范丽丽设计; 研究过程由范丽丽操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李伟华提供; 数据分析由范丽丽完成; 本论文写作由范丽丽与李伟华完成。
通讯作者: 李伟华, 教授, 高级生物工程师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路204号, 甘肃省人民医院中心实验室. liwhsl@163.com
电话: 0931-8281036
收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-17
接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-08

Mechanism underlying exogenous nitric oxide induced gastric cancer SGC-7901 cell apoptosis

Li-Li Fan, Wei-Hua Li

Li-Li Fan, Inspection Institute of Ningxia Medical University, Yinchuan 750003, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Wei-Hua Li, Central Laboratory, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Supported by: the Science and Technology Foundation of Gansu Province, No. 090NKCA098
Correspondence to: Wei-Hua Li, Professor, Central Laboratory, People's Hospital of Gansu Province, 204 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liwhsl@163.com
Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-17
Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the potential mechanism of exogenous nitric oxide (NO) induced apoptosis of moderately differentiated gastric cancer cells (SGC-7901).

METHODS: SGC-7901 cells were treated with different concentrations of sodium nitroprusside (SNP), which was used as the donor of exogenous NO. The survival rate of cells was detected by MTT assay. Cells were divided into four groups: a blank control group, a reactive oxygen species (ROS) inhibitor (N-acetyl-L-cysteine, NAC) group, an SNP group and an NAC + SNP group. Apoptotic cell

morphology and apoptosis rate were evaluated by fluorescence microscopy. Levels of ROS were determined by fluorescent chemiluminescence. Protein levels of Cu/Zn-superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) were detected by Western blot analysis.

RESULTS: SNP induced apoptosis of SGC-7901 cells in a dose- and time-dependent manner. There were no significant differences in cell apoptosis rate or ROS level between the NAC group and blank control group ($P > 0.05$). Compared to the blank control group, cell apoptosis rate and ROS were significantly increased in the SNP group and NAC + SNP group ($P < 0.05$). Cell apoptosis rate and ROS level were significantly increased in the SNP group compared to the NAC + SNP group ($P < 0.05$). SNP decreased Cu/Zn-SOD protein expression in SGC-7901 cells.

CONCLUSION: Exogenous NO can up-regulate ROS level in gastric cells by inhibiting Cu/Zn-SOD protein expression, which may be related to the mechanism by which NO induces apoptosis of gastric cancer cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Exogenous nitric oxide; Cell apoptosis; Reactive oxygen species

Fan LL, Li WH. Mechanism underlying exogenous nitric oxide induced gastric cancer SGC-7901 cell apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 8-15 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/8.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.8>

摘要

目的: 探讨外源性一氧化氮(nitric oxide, NO)诱导中分化胃癌细胞株(SGC-7901)凋亡的潜在机制。

方法: 采用不同浓度的外源性NO供体亚硝酸钠(sodium nitroprusside, SNP)处理细胞, MTT法检测细胞的存活率; 荧光显微镜检

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

测细胞的凋亡形态及凋亡率. 依据有无活性氧(reactive oxygen species, ROS)抑制剂*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetyl-*L*-cysteine, NAC)和SNP作用细胞, 实验分4组: 对照组、NAC组、SNP组、NAC+SNP组. 采用荧光化学发光仪检测胞内ROS水平; 流式细胞仪检测细胞的凋亡; Western blot检测铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD)蛋白的表达. 所有数据采用SPSS17.0分析.

结果: (1)SNP可诱导胃癌细胞凋亡, 且有浓度及时间依赖性; (2)NAC组和对照组在细胞凋亡率及胞内ROS水平上差异无统计学意义($P>0.05$); (3)较对照组, 单独SNP可使细胞凋亡率及胞内ROS水平明显升高($P<0.05$); 而经NAC干预后, SNP引起的细胞凋亡率和胞内ROS水平均下降($P<0.05$), 但仍高于对照组; (4)SNP可引起细胞Cu/Zn-SOD蛋白表达的降低.

结论: 外源性NO可通过抑制胃癌细胞Cu/Zn-SOD蛋白的表达而上调其ROS水平, 该功能可能参与其诱导的胃癌细胞凋亡途径.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 外源一氧化氮; 细胞凋亡; 活性氧

核心提示: 外源性一氧化氮(nitric oxide)供体硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)可诱导中分化胃癌细胞的凋亡, 且有浓度及时间依赖性; SNP可通过抑制胃癌细胞内铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-superoxide dismutase)蛋白的表达, 上调细胞内活性氧(reactive oxygen species)的水平, 而后经过级联反应, 启动胃癌细胞凋亡途径.

范丽丽, 李伟华. 外源性NO诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的作用机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 8-15 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/8.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.8>

0 引言

硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)是一种典型的慢性释放型一氧化氮(nitric oxide, NO)供体, 其可短期扩张血管, 被广泛用于临床和实验研究^[1,2]. 目前研究证明SNP可诱发细胞凋亡^[3,4]. 桑建荣等^[3]研究表明外源性NO可阻滞胃癌细胞周期、抑制细胞生长和诱导细胞凋亡, 但其诱导细胞凋亡的机制尚不清楚.

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是生物体内重要的信号分子并对生物生长发育有重要意义^[5]. 近年来随着对ROS在肿瘤发生中作用机制的深入研究, 现已证实细胞内ROS水平的激增是引起细胞凋亡的重要途径之一^[6,7].

铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD)作为生物体内超氧阴离子自由基的清洁剂, 具有抗衰老和治疗疾病的作用^[8]. NO是否通过调节Cu/Zn-SOD蛋白的表达来调控细胞内ROS水平, 进而诱导胃癌细胞凋亡, 目前尚无文献报道. 本研究将探讨外源性NO与细胞内ROS的关系及其诱导胃癌细胞凋亡的潜在机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌SGC-7901细胞、DMEM培养基、新生牛血清(HyClone公司), 0.25%胰蛋白酶混合液(Gibco公司), SNP及*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetyl-*L*-cysteine, NAC)(Sigma公司), MTT试剂、DAPI试剂和DCFH-DA荧光试剂(碧云天生物公司). 酶标仪(Thermo®RMK3), 上海普林斯顿科技发展有限公司; 荧光倒置显微镜(Olympus®RIX71-A12FL/PH), 上海普赫光电科技有限公司; 荧光化学发光分析仪(Fluoroskan Ascent®RFL), 山东爱博科技贸易有限公司; 智能掌控型流式细胞分析仪(BD FACS Verse™), 美国BD公司; ChemiDoc分子成像系统及Image Lab软件(ChemiDoc™ XRS+, BIORAD), 美国伯乐公司.

1.2 方法

1.2.1 SGC-7901细胞的体外培养: 将SGC-7901细胞接种于培养皿中, 用含10%的新生牛血清、1/1000双抗的DMEM于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中孵育. 根据细胞生长状况每2-3 d更换培养液1次, 当细胞呈对数生长期时, 用于实验.

1.2.2 MTT测细胞存活率: (1)含0.25%胰蛋白酶的混合液消化细胞; (2)无菌条件下PBS吹打、离心(1000 r/min, 3 min); (3)加入适量含10%新生牛血清的DMEM培养液, 混匀, 计数; (4)以 2×10^5 个/mL密度接种于96孔板, 设7个复孔, 待细胞贴壁后, 加含不同浓度SNP(0、10、50、100、200、400、600、800、1000 μmol/L)的培养液孵育24、48 h; (5)每孔加20 μL MTT溶液(5 mg/mL), 再孵育4 h, 弃培养液, 每孔加150 μL DMSO, 振荡10 min; (6)酶标仪(Thermo®RMK3)测定490 nm

研发前沿
活性氧(reactive oxygen species, ROS)是生物体内重要的信号分子并对生物生长发育有重要意义. 近年来关于ROS涉及癌症机制的研究也日益受到重视. 本文通过ROS生成变化和细胞凋亡率变化之间的关系, 并检测ROS相关酶及蛋白的变化, 阐明外源性NO对诱导中分化胃癌细胞凋亡的影响及可能的机制.

相关报道
桑建荣等研究外源性NO可阻滞胃癌细胞周期、抑制细胞生长和诱导细胞凋亡,但其诱导细胞凋亡的机制是从凋亡信号通路这方面阐述的。本研究阐述外源性NO诱导胃癌细胞凋亡的机制着重从凋亡信号的启动机制阐述的:ROS可作为诱导信号分子,经级联反应启动细胞凋亡途径。

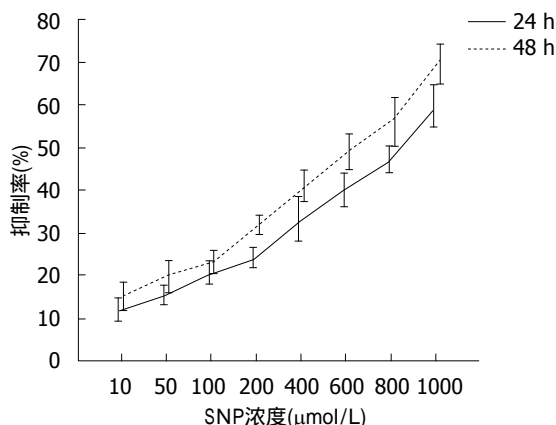


图1 不同浓度SNP对SGC7901细胞的抑制(SNP作用24、48 h后测定). SNP: 亚硝酸钠.

波长处的吸光度(A)值, 计算细胞生长抑制率(inhibitory rate, IR). $IR(\%) = (\text{正常对照组平均A值} - \text{药物处理组平均A值}) / (\text{正常对照组平均A值} - \text{空白对照组平均A值}) \times 100\%$.

1.2.3 DAPI细胞核荧光染色: (1)将细胞接种于含载玻片的培养皿中, 37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中孵育; (2)隔日更换含不同浓度SNP(0、200、400、800 μmol/L)的培养液, 孵育48 h; (3)弃培养液, 750 mL/L乙醇固定3 min, 加入1 mL DAPI染色剂(10 μmol/L)孵育30 min; (4)PBS漂洗3次, 荧光倒置显微镜(Olympus®RIX71)下观察细胞凋亡形态并计数凋亡细胞.

1.2.4 DCFH-DA荧光测定细胞内ROS水平: (1)将细胞接种于24孔板(2×10^5 个/mL), 设5个复孔, 37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中孵育24 h; (2)弃培养液, 加0.5 mL DCFH-DA(10 μmol/L), 充分混匀, 37 °C避光反应20 min; (3)无血清的培养液漂洗3次, 每孔加入1 mL对应试剂: NAC(3 mmol/L)、SNP(400 μmol/L)、混合液(3 mmol/L NAC+400 μmol/L SNP)、培养液(空白对照); (4)荧光化学发光分析仪(Fluoroskan Ascent®RFL)实时检测刺激前后荧光的强弱(485 nm激发波长, 538 nm发射波长).

1.2.5 流式细胞仪检测细胞凋亡: (1)将对数生长期细胞以 2×10^5 个/mL接种于60 mm培养皿, 37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中孵育; (2)待细胞贴壁后, 更换含不同试剂的培养液孵育48 h: NAC(3 mmol/L); SNP(400 μmol/L); 3 mmol/L NAC作用细胞2 h后, 再加入400 μmol/L SNP; 培养液(空白对照); (3)PBS漂洗2次, 制成500 μL的单细胞悬液; (4)取100 μL置于流式管, 加5 μL AnnexinV/FITC和5 μL PI溶液混匀, 室温避光孵

表1 不同浓度SNP对SGC-7901细胞的抑制率(SNP作用24、48 h后测定)(mean ± SD, n = 7)

处理	24 h	48 h
SNP(200 μmol/L)	24.10 ± 2.31 ^d	31.83 ± 2.14 ^{bd}
SNP(400 μmol/L)	33.44 ± 5.13 ^f	41.02 ± 3.53 ^{bf}
SNP(800 μmol/L)	47.32 ± 3.08	56.07 ± 5.44 ^b

^bP<0.01 vs 24 h组; ^dP<0.01 vs SNP(400 μmol/L)组; ^fP<0.01 vs SNP(800 μmol/L)组. SNP: 亚硝酸钠.

育15 min, A-V缓冲液中和反应后流式细胞分析仪(BD FACS Verse™)检测.

1.2.6 Western blot法检测Cu/Zn-SOD蛋白表达:

(1)按常规方法提取细胞总蛋白, Bradford法测定蛋白质浓度; (2)配制15%SDS-PAGE分离胶和5%浓缩胶, 每孔上样50 μg, 分离蛋白样品; (3)300 mA恒流转膜3 h; (4)取出并切割PVDF膜, 在5%脱脂牛奶中室温封闭2 h; (5)分别将膜以β-actin抗体和Cu/Zn-SOD抗体(1:1000稀释)4 °C孵育过夜; (6)用TBS-T(含有0.1%Tween-20的TBS)漂洗3次, 加入二抗即HRP标志的羊抗兔IgG(1:5000稀释), 室温孵育2 h; (7)再以TBS-T漂洗3次后, 用ECL Plus超敏发光剂(PE0010)显示阳性条带, 在ChemiDoc分子成像系统及Image Lab软件(ChemiDoc™ XRS+, BIORAD)下记录并分析结果.

统计学处理 结果以mean ± SD表示, 统计分析用SPSS17.0软件, 组间比较用t检验和单因素方差(One-way ANOVA)分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SNP对细胞存活率的影响 MTT法检测结果显示: SNP可抑制SGC-7901细胞的活性, 且该抑制率会随SNP浓度的升高而增强(图1). 此外同一浓度SNP对细胞的抑制率会随时间的推移而增加且差异具有显著统计学意义(P<0.01)(表1).

2.2 荧光显微镜观察细胞凋亡 荧光结果显示: 各实验组的细胞凋亡率均明显高于对照组且差异具有统计学意义(F = 13.33, P = 0.000), 此外凋亡率会随药物浓度的增大而升高且各实验组间差异具有统计学意义(图2, 3). 凋亡率(%) = (早期凋亡+晚期凋亡)/总数细胞.

2.3 ROS水平检测结果 不同试剂刺激细胞后检测ROS荧光强度结果显示: 随着时间推移, SNP

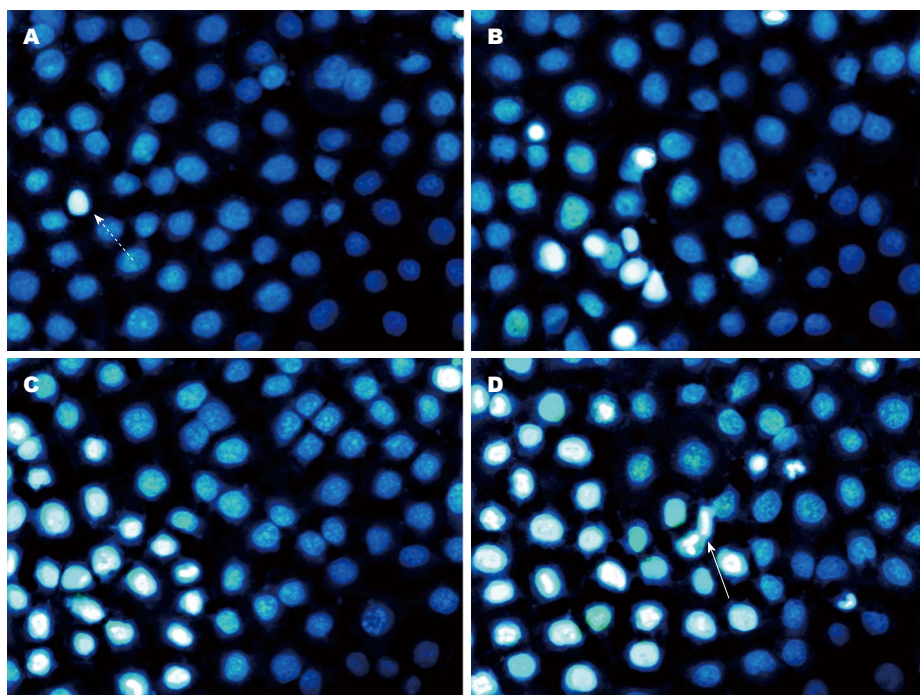


图 2 不同药物浓度作用SGC-7901细胞48 h所观察的细胞凋亡形态($\times 400$)。A: 空白对照组; B: 200 $\mu\text{mol/L}$ SNP处理细胞48 h后的细胞凋亡; C: 400 $\mu\text{mol/L}$ SNP处理细胞48 h后的细胞凋亡; D: 800 $\mu\text{mol/L}$ SNP处理细胞48 h后的细胞凋亡。SNP: 硝普钠。虚线箭头代表凋亡早期细胞染色质高度凝聚; 实线箭头代表凋亡晚期细胞核皱缩、核破裂。

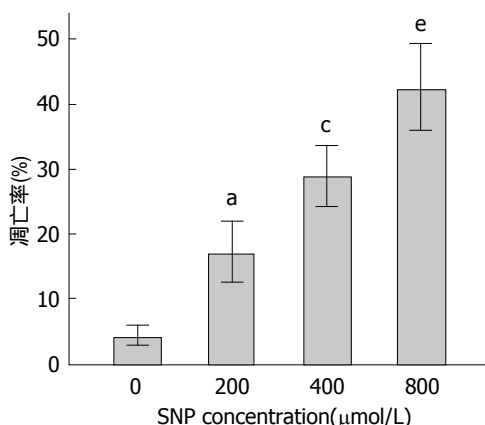


图 3 不同药物浓度作用SGC-7901细胞48 h所测定的细胞凋亡率。 $^{\circ}P<0.05$ vs 对照组; $^{\circ}P<0.05$ vs 200 $\mu\text{mol/L}$ SNP组; $^{\circ}P<0.05$ vs 400 $\mu\text{mol/L}$ SNP组。SNP: 硝普钠。

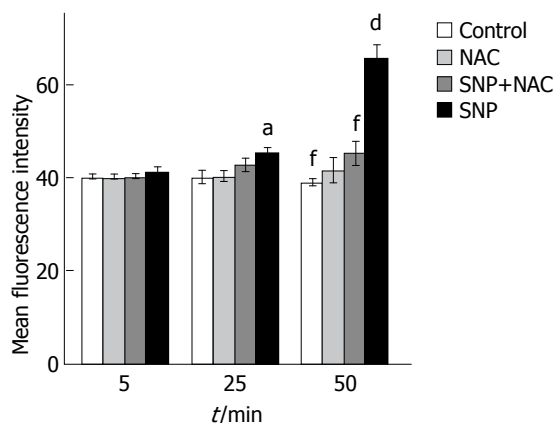


图 4 不同试剂作用SGC-7901细胞不同时间所测定的ROS的荧光强度。SNP组内: $^{\circ}P<0.05$ vs 5 min时; $^{\circ}P<0.01$ vs 25 min时; 50 min组内: $^{\circ}P<0.01$ vs SNP组。SNP: 硝普钠; NAC: *N*-乙酰半胱氨酸; ROS: 活性氧。

组和(SNP+NAC)组ROS荧光强度也随之增强($P<0.01$); 但Control组和NAC组却无明显变化($P>0.05$)(表2)。SNP处理细胞50 min时, ROS水平达到峰值, 且各处理组间差异性更显著: SNP组细胞荧光强度(65.79 ± 3.54)明显高于对照组(39.08 ± 0.89)($P<0.01$)。而(NAC+SNP)组细胞荧光强度(45.23 ± 3.21), 虽比SNP组低($P<0.05$), 但仍高于空白对照组($P<0.05$)。NAC组细胞的荧光强度与Control组差异无统计学意义($P>0.05$)(表2, 图4)。

2.4 流式细胞检测结果 细胞总凋亡率 = 早期凋亡率 + 晚期凋亡率。流式检测结果显示: 与Control组相比, NAC组细胞的总凋亡率无明显变化($P>0.05$)。而SNP组细胞总凋亡率($20.89\% \pm 14.97\%$)明显高于对照组($11.10\% \pm 1.57\%$), 两者之间差异有明显统计学意义($P<0.05$)。但用NAC预处理2 h后再加SNP时(即NAC+SNP组), 细胞凋亡率($9.99\% \pm 6.14\%$)较SNP组($20.89\% \pm 14.97\%$)有所下降, 且两者差异有统计学意义

创新盘点

NO为近年来的研究的热门课题, 而NO的杀瘤效应更引起了学术界的重视。而且目前研究表明NO的杀瘤效应也可应用与胃癌的预防和治疗, 因此有必要深入探讨外源性NO在胃癌细胞中引起凋亡的作用机制, 为临床运用提供实验的依据。

应用要点
本实验通过硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)诱导中分化胃癌细胞凋亡的潜在机制,为NO供体药物的抗癌治疗进一步的具体化,为将来胃癌的预防、治疗等临床应用提供实验依据。在今后的研究中我们将会从蛋白分子水平和基因水平进一步探讨细胞内ROS调节肿瘤细胞凋亡的相关机制,从而为NO供体成为成为辅佐抗肿瘤药物提供更有力的依据。

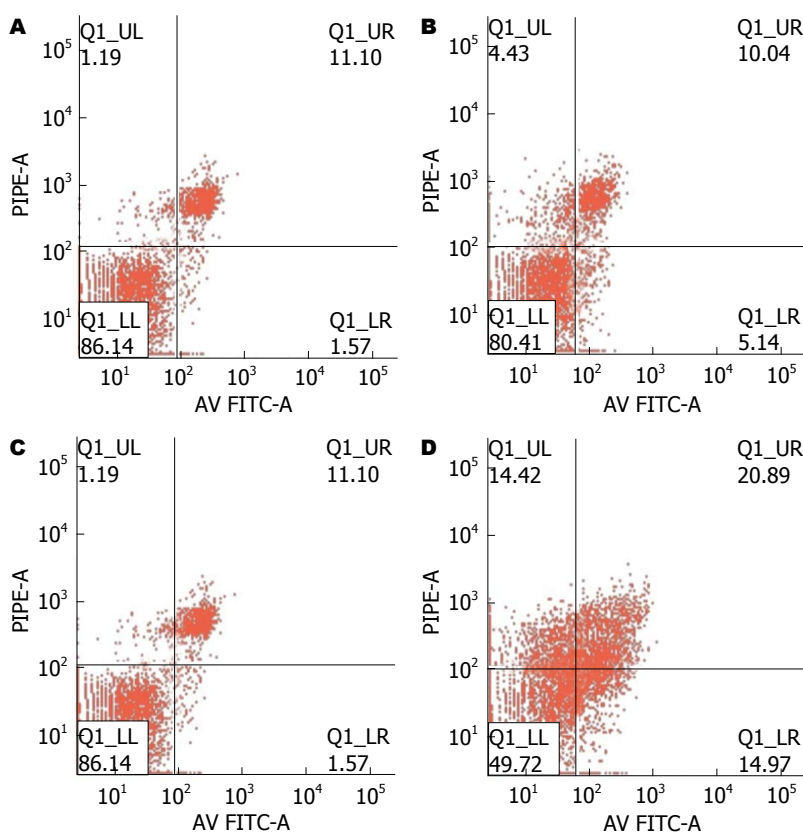


图 5 不同试剂作用SGC-7901细胞48 h所诱导的细胞凋亡率(右上象限代表早期凋亡, 右下象限代表晚期凋亡)。A: 空白对照; B: 3 mmol/L NAC; C: 3 mmol/L NAC+400 μ mol/L SNP; D: 400 μ mol/L SNP。NAC: *N*-乙酰半胱氨酸; SNP: 硝普钠。

表 2 不同试剂作用SGC-7901细胞不同时间所测定的ROS水平 (mean \pm SD, $n = 8$)

处理	5 min	25 min	50 min
Control组	40.31 \pm 0.66 ^d	40.21 \pm 1.82 ^d	39.08 \pm 0.89 ^d
NAC组	40.29 \pm 0.56	40.43 \pm 1.37	41.67 \pm 3.25
(SNP+NAC)组	40.34 \pm 0.58 ^d	42.85 \pm 1.80 ^d	45.23 \pm 3.21 ^{bd}
SNP组	41.65 \pm 0.94	45.64 \pm 1.08	65.79 \pm 3.54 ^b

^b $P < 0.01$ vs 5 min组; ^d $P < 0.01$ vs SNP组。NAC: *N*-乙酰半胱氨酸; SNP: 硝普钠; ROS: 活性氧。

($P < 0.05$)(图5, 6)。

2.5 Western blot检测Cu/Zn-SOD蛋白表达

Western blot检测结果以Cu/Zn-SOD蛋白条带的灰度值与 β -actin蛋白条带的灰度值的比值表示。Control组为12.68、NAC组为20.61、SNP(400 μ mol/L)组为3.72、NAC+SNP组为5.70。SNP引起胃癌SGC-7901细胞内Cu/Zn-SOD蛋白表达量较对照组明显降低(图7)。

3 讨论

目前研究表明外源性NO对肿瘤有细胞毒性和基因毒性, 其有潜在抗肿瘤作用^[9,10]。SNP是典型

的外源性NO供体, 其对多种肿瘤细胞具有杀伤效应^[1]。桑建荣等^[3]研究表明外源性NO可抑制胃癌细胞的增殖, 但其机制尚不清楚。本研究利用SNP探讨外源性NO对胃癌细胞增殖和凋亡的影响以及潜在的分子机制, 结果发现SNP可抑制胃癌SGC-7901细胞增殖, 且该抑制性呈剂量和时间依赖性, 这与上述研究结果相符。

肿瘤的抑制包含细胞增殖的抑制和细胞凋亡的诱发。细胞凋亡是涉及细胞生物化学和形态等一系列特征性改变, 包括ROS的大量累积、凋亡蛋白的活化、细胞的皱缩、染色质的破裂等^[11,12]。细胞凋亡是肿瘤细胞发生发展中一个非

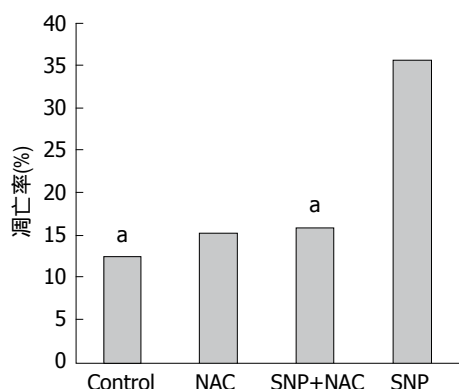


图6 不同试剂作用SGC-7901细胞48 h所诱发的细胞凋亡率。^a $P < 0.05$ vs SNP组。NAC: *N*-乙酰半胱氨酸; SNP: 硝普钠。

常重要的环节。本研究的荧光显微镜结果显示:与空白对照组相比, SNP作用胃癌细胞时, 可诱导较多的细胞呈凋亡形态(比如细胞皱缩、染色质高度凝聚、核皱缩、核破裂等), 且凋亡量随SNP剂量的增大而升高, 这表明SNP可诱导胃癌细胞的凋亡。

ROS不仅参与肿瘤的诱发突变, 还可参与介导肿瘤的治疗, 这种双重作用主要取决于ROS自身的浓度^[13-15]。肿瘤细胞内ROS的产生在细胞增殖、迁移侵袭、新陈代谢中扮演着重要的角色^[16-19]。研究发现几乎所有肿瘤细胞内的ROS水平都明显高于正常细胞。Schafer等^[20]证实消除ROS有助于肿瘤细胞在其胞外基质中存活。ROS与线粒体死亡受体介导的细胞凋亡密切相关, 且在药物作用下诱导细胞凋亡的作用更为明显^[21-23]。张春阳等^[24]研究发现在NO诱导神经细胞凋亡的过程中, 胞浆及线粒体内ROS水平会随着NO浓度的变化而改变, 这表明ROS参与NO介导神经细胞凋亡。李五生等^[25]研究表明ROS可介导大黄素诱导的结肠癌细胞凋亡途径。本研究通过DCFH-DA荧光法研究ROS是否参与外源性NO诱导的胃癌细胞凋亡途径。结果显示单独SNP作用于胃癌细胞时, 细胞内ROS急剧上升; 而当SNP联合ROS抑制剂作用于胃癌细胞时, 胞内ROS有所降低, 但仍高于空白对照组。这说明SNP可打破胃癌细胞内氧化还原平衡, 引发细胞内ROS升高, 而后者可能作为活化信号, 激活线粒体凋亡途径, 同时该效应正反馈于线粒体, 使细胞内ROS进一步升高, 从而促进细胞凋亡^[21]。另外本研究结果也表明, 较空白对照组, 单独SNP可使胃癌细胞凋亡率明显升高; 但当联合ROS抑制剂时, SNP诱导的细胞凋

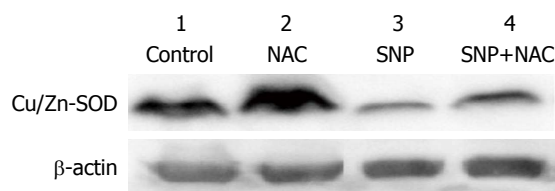


图7 Western blot检测不同试剂处理SGC-7901细胞48 h后Cu/Zn-SOD蛋白表达水平。1: Control; 2: 3 mmol/L NAC; 3: 400 μ mol/L SNP; 4: 400 μ mol/L SNP+3 mmol/L NAC。NAC: *N*-乙酰半胱氨酸; SNP: 硝普钠; Cu/Zn-SOD: 铜锌超氧化物歧化酶。

亡率将会下降, 这进一步证明SNP可升高细胞内的ROS的水平, 且该功能可能参与其诱导的胃癌细胞凋亡途径。

Cu/Zn-SOD是一类广泛存在于生物体内的金属酶, 能够催化超氧阴离子自由基发生歧化反应, 平衡机体内的氧自由基, 作为生物体内超氧阴离子自由基(如ROS等)的清洁剂, 他在防辐射、抗衰老、消炎、抑制肿瘤方面起重要作用^[26,27]。细胞内氧化-抗氧化体系中ROS的产生和清除保持平衡, 一旦平衡打破, 细胞内ROS的水平将会改变, 从而诱发细胞凋亡^[28]。本研究Western blot实验证实, SNP处理组中细胞内Cu/Zn-SOD蛋白的表达量明显低于对照组, 这表明SNP可抑制细胞内Cu/Zn-SOD蛋白的表达, 进而上调细胞内ROS水平, 促进胃癌细胞的凋亡。

总之, SNP可通过抑制胃癌细胞内Cu/Zn-SOD蛋白的表达, 上调细胞内ROS水平, 而后经过级联反应, 启动细胞凋亡途径。然而其诱导胃癌细胞凋亡, 可能是ROS通过很多途径参与肿瘤细胞的凋亡途径, 如ROS可通过调节细胞凋亡过程中的相关信号分子的表达如蛋白激酶、蛋白磷酸化酶, 转录因子等, 进而参与细胞的凋亡途径^[29-32]。因此在今后的研究中我们将会从蛋白分子水平和基因水平进一步探讨细胞内ROS调节肿瘤细胞凋亡的相关机制, 从而为NO供体成为抗肿瘤药物提供更有力的依据。

志谢: 感谢许永杰、董莉及李元在本试验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- Estévez AG, Sampson JB, Zhuang YX, Spear N, Richardson GJ, Crow JP, Tarpey MM, Barbeito L, Beckman JS. Liposome-delivered superoxide dismutase prevents nitric oxide-dependent motor neuron death induced by trophic factor

名词解释
SNP: NO供体, 实验室一般作为外源性NO来研究; Cu/Zn-SOD: 是生物体内抗氧化系统中的抗氧化酶, 能消除生物体在新陈代谢过程中产生的ROS。

同行评价

以往研究发现外源性NO具有潜在抗肿瘤作用。本文通过不同浓度的外源性NO供体SNP处理中分化胃癌细胞株(SGC-7901),发现其可体外诱导肿瘤细胞株凋亡,其机制可能是通过抑制Cu/Zn-SOD蛋白的表达而上调其ROS水平,而后经过级联反应,启动胃癌细胞凋亡途径。为NO供体成为辅助抗肿瘤药物提供了理论基础。

- withdrawal. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 437-446 [PMID: 10699756 DOI: 10.1016/S0891-5849(99)00261-0]
- 2 Pasero D, Rana NK, Bonato R, Ribezzo M, Ivaldi F, Ricci D, Grosso Marra W, Checco L, Lupo M, Boffini M, Rinaldi M. Inhaled nitric oxide versus sodium nitroprusside for preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant Proc* 2013; 45: 2746-2749 [PMID: 24034038 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.044]
- 3 桑建荣, 陈永昌, 邵根宝, 黄晓佳. 外源一氧化氮对胃癌SGC-7901细胞增殖及细胞周期的影响. *肿瘤* 2010; 30: 21-25
- 4 Bechtel W, Bauer G. Modulation of intercellular ROS signaling of human tumor cells. *Anticancer Res* 2009; 29: 4559-4570 [PMID: 20032404]
- 5 Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation - a review. *Int J Cosmet Sci* 2005; 27: 17-34 [PMID: 18492178 DOI: 0.1111/j.1467-2494.2004.00241.x]
- 6 Lau AT, Wang Y, Chiu JF. Reactive oxygen species: current knowledge and applications in cancer research and therapeutic. *J Cell Biochem* 2008; 104: 657-667 [PMID: 18172854 DOI: 10.1002/jcb.21655]
- 7 Davis W, Ronai Z, Tew KD. Cellular thiols and reactive oxygen species in drug-induced apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 1-6 [PMID: 11123355]
- 8 Yanase S, Onodera A, Tedesco P, Johnson TE, Ishii N. SOD-1 deletions in *Caenorhabditis elegans* alter the localization of intracellular reactive oxygen species and show molecular compensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 530-539 [PMID: 19282511 DOI: 10.1093/gerona/glp020]
- 9 Sullivan KJ, Kissoon N, Gauger C. Nitric oxide metabolism and the acute chest syndrome of sickle cell anemia. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 159-168 [PMID: 18477929 DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181668ca9]
- 10 Song Q, Tan S, Zhuang X, Guo Y, Zhao Y, Wu T, Ye Q, Si L, Zhang Z. Nitric Oxide Releasing d- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate for Enhancing Antitumor Activity of Doxorubicin. *Mol Pharm* 2014; 11: 4118-4129 [PMID: 25222114 DOI: 10.1021/mp5003009]
- 11 Vander Heiden MG, Chandel NS, Williamson EK, Schumacker PT, Thompson CB. Bcl-xL regulates the membrane potential and volume homeostasis of mitochondria. *Cell* 1997; 91: 627-637 [PMID: 9393856 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80450-X]
- 12 Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 2000; 5: 415-418 [PMID: 11256882 DOI: 10.1023/A: 1009616228304]
- 13 刘卉, 刘延香. 细胞凋亡与活性氧. *现代肿瘤医学* 2008; 730: 1830-1832
- 14 Filaire E, Toumi H. Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism: friend or enemy? *Joint Bone Spine* 2012; 79: 341-346 [PMID: 22578961 DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.03.007]
- 15 Zhang KH, Tian HY, Gao X, Lei WW, Hu Y, Wang DM, Pan XC, Yu ML, Xu GJ, Zhao FK, Song JG. Ferritin heavy chain-mediated iron homeostasis and subsequent increased reactive oxygen species production are essential for epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2009; 69: 5340-5348 [PMID: 19531652 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0112]
- 16 Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer Lett* 2008; 266: 53-59 [PMID: 18362051 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031]
- 17 Wu WS. The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 695-705 [PMID: 17160708 DOI: 10.1007/s10555-006-9037-8]
- 18 Sroka J, Madeja Z. [Reactive oxygen species in regulation of cell migration. The role of thioredoxin reductase]. *Postepy Biochem* 2009; 55: 145-152 [PMID: 19824470]
- 19 Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 567-579 [PMID: 17360173 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.007]
- 20 Schafer ZT, Grassian AR, Song L, Jiang Z, Gerhart-Hines Z, Irie HY, Gao S, Puigserver P, Brugge JS. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. *Nature* 2009; 461: 109-113 [PMID: 19693011 DOI: 10.1038/nature08268]
- 21 Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1649-1665 [PMID: 22811024 DOI: 10.1007/s00204-012-0906-3]
- 22 Zhou Y, Shu F, Liang X, Chang H, Shi L, Peng X, Zhu J, Mi M. Ampelopsin induces cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells through ROS generation and endoplasmic reticulum stress pathway. *PLoS One* 2014; 9: e89021 [PMID: 24551210 DOI: 10.1371/journal.pone.0089021]
- 23 Gundala SR, Yang C, Mukkavilli R, Paranjpe R, Brahmabhatt M, Pannu V, Cheng A, Reid MD, Aneja R. Hydroxychavicol, a betel leaf component, inhibits prostate cancer through ROS-driven DNA damage and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 280: 86-96 [PMID: 25064160 DOI: 10.1016/j.taap.2014.07.012]
- 24 张春阳, 卫涛涛, 马辉, 丁尧, 陈颀延, 侯京武, 陈畅, 忻文娟. 活性氧参与一氧化氮诱导的神经细胞凋亡. *生物化学与生物物理进展* 2001; 28: 81-85
- 25 李五生, 钟毅, 马亮. 大黄素通过ROS介导大肠癌细胞株LOVO凋亡的实验研究. *中药新药与临床药理* 2013; 24: 132-135
- 26 Sun J, Molitor J, Tower J. Effects of simultaneous over-expression of Cu/ZnSOD and MnSOD on *Drosophila melanogaster* life span. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 341-349 [PMID: 15130751 DOI: 10.1016/j.mad.2004.01.009]
- 27 Landis GN, Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 365-379 [PMID: 15664623 DOI: 10.1016/j.mad.2004.08.012]
- 28 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84 [PMID: 16978905 DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001]
- 29 Fang J, Nakamura H, Iyer AK. Tumor-targeted induction of oxystress for cancer therapy. *J Drug*

- Target* 2007; 15: 475-486 [PMID: 17671894 DOI: 10.1080/10611860701498286]
- 30 Gabriel B, Sureau F, Casselyn M, Teissié J, Petit PX. Retroactive pathway involving mitochondria in electroloaded cytochrome c-induced apoptosis. Protective properties of Bcl-2 and Bcl-XL. *Exp Cell Res* 2003; 289: 195-210 [PMID: 14499621 DOI: 10.1016/S0014-4827(03)00255-6]
- 31 Lee MJ, Kao SH, Hunag JE, Sheu GT, Yeh CW, Hseu YC, Wang CJ, Hsu LS. Shikonin time-dependently induced necrosis or apoptosis in gastric cancer cells via generation of reactive oxygen species. *Chem Biol Interact* 2014; 211: 44-53 [PMID: 24463199 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.01.008]
- 32 Panda PK, Mukhopadhyay S, Behera B, Bhol CS, Dey S, Das DN, Sinha N, Bissoyi A, Pramanik K, Maiti TK, Bhutia SK. Antitumor effect of soybean lectin mediated through reactive oxygen species-dependent pathway. *Life Sci* 2014; 111: 27-35 [PMID: 25064824 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.07.004]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

GLP-1通过抑制肝L02细胞脂性凋亡的可能机制

王 珣, 王明林, 鲁新耀, 张 鹏, 于红刚, 胡义奎

背景资料
目前临床上非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的防治主要是针对发病机制进行的, 但尚无公认有效的治疗药物。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)为胰岛素促泌剂, 增加胰岛素敏感性及减轻体质量等作用, 目前主要用于糖尿病等代谢性疾病; 而NASH和糖尿病同属代谢综合征, GLP-1是否对NASH有治疗作用值得研究, 而且该机制的阐明为该药运用于临床提供实验基础。

王珣, 王明林, 鲁新耀, 张鹏, 武汉市武昌医院消化内科 湖北省武汉市 430063

于红刚, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060
胡义奎, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院神经内科 湖北省武汉市 430034

王珣, 主治医师, 在职博士, 主要从事消化系统疾病的发病机制研究。

武汉市卫生局科研基金资助项目, No. WX1321

作者贡献分布: 此课题由王珣、鲁新耀及张鹏设计; 动物模型制作和基因、蛋白检测分析由王明林与于红刚操作完成; 统计学分析由胡义奎完成; 论文写作由王珣完成。

通讯作者: 胡义奎, 主治医师, 430034, 湖北省武汉市硚口区解放大道50号古田三路, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院神经内科。1274965507@qq.com

电话: 027-68831695

收稿日期: 2014-07-31 修回日期: 2014-10-11

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Glucagon-like peptide-1 suppresses palmitic acid induced L02 cell apoptosis through JNK pathway

Xun Wang, Ming-Lin Wang, Xin-Yao Lu, Peng Zhang, Hong-Gang Yu, Yi-Kui Hu

Xun Wang, Ming-Lin Wang, Xin-Yao Lu, Peng Zhang, Department of Gastroenterology, Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan 430063, Hubei Province, China
Hong-Gang Yu, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Yi-Kui Hu, Department of Neurology, Puai Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Health Bureau Scientific Research Fund, No. WX1321

Correspondence to: Yi-Kui Hu, Department of Neurology, Puai Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Gutiansan Road, 50 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430034, Hubei Province, China. 1274965507@qq.com

Received: 2014-07-31 Revised: 2014-10-11

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the potential effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on palmitic acid (PA) induced apoptosis of hepatic L02 cells and the underlying mechanism.

METHODS: L02 cells were stimulated with different levels (0.125, 0.250 and 0.500 mmol/L)

of PA for different durations (12, 24 and 48 h) in the presence or absence of GLP-1. Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay was used to analyze the inhibitory effects on growth of L02 cells, and terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) assay was used to observe the apoptotic rate of the cells. The expression of c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun, p-JNK and p-c-Jun proteins was detected by Western blot assay.

RESULTS: The growth of the L02 cells was significantly inhibited by PA *in vitro*, and PA induced the expression of p-JNK and p-c-Jun. GLP-1 suppressed the activation of JNK and c-Jun induced by PA.

CONCLUSION: PA can inhibit the proliferation of L02 cells and induce cell apoptosis. The JNK signaling pathway is probably involved in the mechanism of PA induced apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic steatohepatitis; Palmitic acid; L02 cells; c-Jun N-terminal kinase; Apoptosis

Wang X, Wang ML, Lu XY, Zhang P, Yu HG, Hu YK. Glucagon-like peptide-1 suppresses palmitic acid induced L02 cell apoptosis through JNK pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 16-21 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/16.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.16>

摘要

目的: 探讨胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)对棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的肝L02细胞脂性凋亡的影响及可能机制。

方法: 不同浓度PA(0.125、0.250、0.500 mmol/L)分别干预肝L02细胞; 使用Cell Counting Kit-8(CCK-8)试剂盒检测其在12、24和48 h时的细胞增殖活性; 将肝L02细胞随机分为对照组(NC组)、PA干预组(PA组)、PA+SP 600125组(PASP组)及PA+GLP-1组(PAGLP组), 运用末端脱氧核苷酸转移酶介导的

同行评议者
许戈良, 教授, 安徽省立医院

dUTP缺口末端标记测定法(TUNEL法)检测细胞凋亡; 免疫印迹(Western blot)法检测c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、c-Jun、p-JNK及p-c-Jun蛋白表达。

结果: 和对照组相比较, 经PA处理的肝L02细胞增殖活性降低($P<0.05$), 而且呈剂量依赖性; 0.5 mmol/L PA干预24 h后, 肝L02细胞凋亡率增加 $28.4\% \pm 2.6\%$, Western blot结果显示: JNK、c-Jun磷酸化增多; 加用SP 600125或GLP-1后, 细胞凋亡率分别减少 $21.7\% \pm 2.9\%$ 和 $19.4\% \pm 2.7\%$, 差异具有统计学意义($P<0.05$), PAGLP组p-JNK与p-c-Jun蛋白表达有所下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: PA可诱导肝L02细胞脂性凋亡; 此过程可能和JNK通路相关; GLP-1可能是通过抑制JNK信号通路来抑制肝L02细胞的脂性凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 游离脂肪酸; L02细胞; c-Jun氨基末端激酶; 凋亡

核心提示: 我们发现, 棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导L02细胞发生凋亡的过程中出现c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)活化, 当应用JNK抑制剂SP 600125抑制JNK通路后, L02凋亡率下降, 用胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)可明显降低经PA诱导的肝L02细胞凋亡率, 抑制了p-JNK和下游底物p-c-Jun表达水平, 提示GLP-1可拮抗PA诱导的肝L02细胞的脂性凋亡, 其过程可能是通过JNK信号通路实现。为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)防治药物的研制提供一定的实验基础。

王珣, 王明林, 鲁新耀, 张鹏, 于红刚, 胡义奎. GLP-1通过抑制肝L02细胞脂性凋亡的可能机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 16-21 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/16.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.16>

0 引言

游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是体内的脂质代谢物质, 研究显示: FFA是诱导非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的发生最主要外在因子^[1,2], 机制可能是FFA诱导了肝细胞的脂性凋亡。我们先前的研究显示c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路参与此过程^[3]。目前临床上NASH的防治主要是针对发病机制进行的, 但尚无公认有效的治疗

药物。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)为胰岛素促泌剂, 有增加胰岛素敏感性及减轻体质量等作用^[4]。本文意在探索GLP-1对FFA诱导的肝L02细胞脂性凋亡的影响及可能机制, 为新药研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 L02细胞系购自武汉大学细胞收藏中心。培养细胞所用试剂、试剂盒购自北京中杉生物科技有限公司。棕榈酸(palmitic acid, PA)、JNK抑制剂SP 600125及实验用GLP-1、Cell Counting Kit-8(CCK-8)试剂盒、Western blot试剂盒及TUNEL试剂盒均购自瑞士Roche公司。JNK及β肌动蛋白(β-actin)多克隆一抗以及单克隆二抗均购自美国Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 L02细胞培养: 用含20%的胎牛血清的DMEM(dulbecco's modified eagle medium)完全培养基稀释细胞悬液, 并留取少量的L02细胞进行纯度及活力鉴定。以 1×10^5 - 1×10^6 mL的密度接种到50 mL塑料培养瓶中, 在温度为37℃、体积分数为5%的CO₂, 95%潮湿空气的CO₂恒温培养箱中进行细胞培养。培养瓶内L02细胞24 h后第一次换新鲜的DMEM培养液, 以后每隔3 d换液1次, 将培养液换为含10%胎牛血清的DMEM完全培养基, 经3-4 d的消化传代。选择生长状态良好的L02细胞用于实验。

1.2.2 实验分组与处理: 分组: 将传代的L02细胞随机分为4组: 对照组(NC组)、PA干预组(PA组)、PA+SP 600125组(PASP组)及PA+GLP-1组(PAGLP组)。

处理: NC组为空白对照; PA组(0.5 mmol/L的PA干预24 h); PASP组(25 μmol/L的SP 600125预孵育1 h, 再予0.5 mmol/L的PA+25 μmol/L的SP 600125干预24 h); PAGLP组(50 nmol/L的GLP-1预孵育24 h, 再予0.5 mmol/L的PA及50 nmol/L的GLP-1共孵育24 h)。

1.2.3 CCK-8法检测L02细胞的增殖活性: 参照我们先前的研究方法^[5]对L02细胞进行培养。NC组加入20 μL的完全培养基, 而非对照组加入20 μL不同浓度PA(浓度分别为0.125、0.250、0.500 mmol/L)干预12、24和48 h。然后每组加入10 μL的CCK-8溶液, 继续孵育3 h。

1.2.4 TUNEL法检测L02细胞凋亡: 严格按照试剂盒操作说明对L02进行细胞凋亡的检测; 随机

研发前沿
NASH可进一步发展为终末期肝病甚至肝恶性肿瘤, 然而NASH的发病机制尚不明确。NASH发生发展过程中肝细胞凋亡越来越受到研究者的关注, 逐渐成为目前NASH发病机制研究的热点。本实验采用不同浓度的棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导肝L02细胞的凋亡, 探寻可能机制。

相关报道
目前临床有使用口服降糖药来治疗NASH, 作用机制多为降低胰岛素抵抗及调节脂质代谢, 但均无法解决NASH发展过程中肝细胞脂性凋亡这一难题。本研究发现GLP-1可明显降低经PA诱导的肝L02细胞凋亡率, 其过程可能是通过JNK信号通路实现。

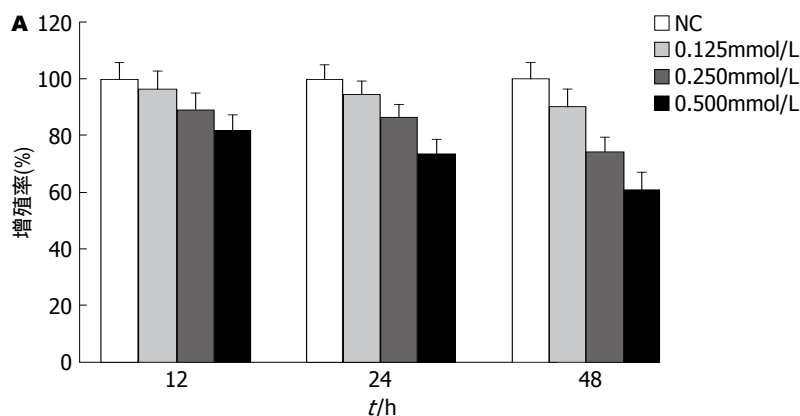


图1 PA对L02细胞增殖活性的影响. PA: 棕榈酸.

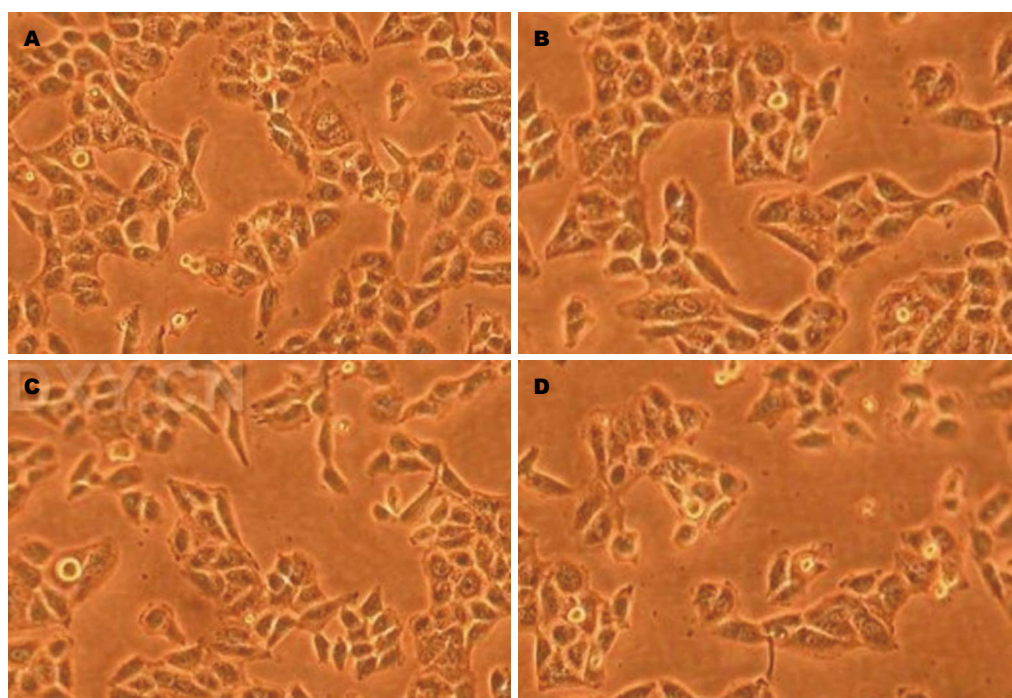


图2 PA干预24 h后L02细胞形态学及加入SP 600125或GLP-1后的变化($\times 100$). A: 对照组; B: PA干预组; C: PA+SP 600125组; D: PA+GLP-1组. PA: 棕榈酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; SP 600125: JNK抑制剂SP 600125.

选取5个视野, 计数100个细胞核. 凋亡率(%) = 凋亡细胞数/细胞总数 $\times 100\%$.

1.2.5 Western blot半定量测定p-JNK、p-c-Jun蛋白水平: 方法参照文献[5]. 使用GEI-pro 4.0软件进行灰度值定量.

统计学处理 正态计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示; 细胞增殖抑制率的比较采用重复测量数据的方差分析(ANOVA); 组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA); 两两比较采用SNK- q 法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

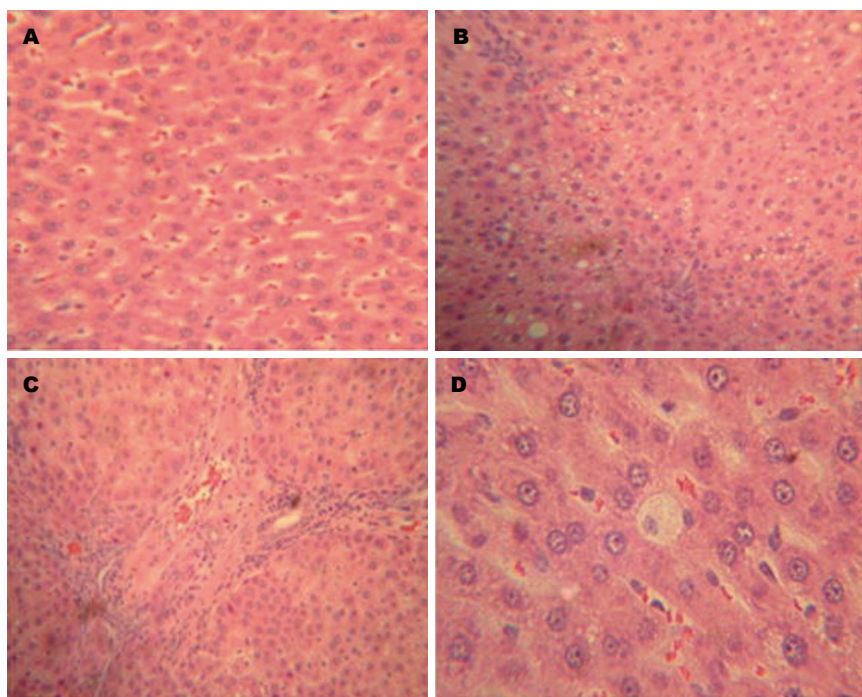
2 结果

2.1 PA抑制L02细胞增殖活性 假定NC组增殖活

性100%. 与NC组比较, 随着PA干预浓度的升高及干预时间延长, 细胞增殖活性降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图1).

2.2 PA干预L02细胞凋亡 正常的L02细胞之间相互连接并见融合, 出现抱团. 然而经过PA干预24 h后, 可见细胞间连接减少, 并可见崩解现象. 当加入SP 600125或GLP-1后, 上述情况有所改善(图2).

2.3 TUNEL法检测凋亡 棕色为凋亡细胞. PA组凋亡率为 $27.2\% \pm 2.1\%$, NC组为 $3.2\% \pm 0.4\%$, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 加入SP 600125或GLP-1的干预组, L02细胞凋亡率分别为 $21.3\% \pm 2.6\%$ 及 $17.3\% \pm 2.8\%$, 较PA组减少, 差异有统计



同行评价
本文的科学性、
创新性及可读性
能较好地反映我
国胃肠病学临床
和基础研究的先
进水平。

图 3 各组细胞DAB染色结果. A: 对照组($\times 200$); B: PA干预组($\times 200$); C: PA+SP 600125组($\times 200$); D: PA+GLP-1组($\times 400$). PA: 棕榈酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; SP 600125: JNK抑制剂SP 600125.

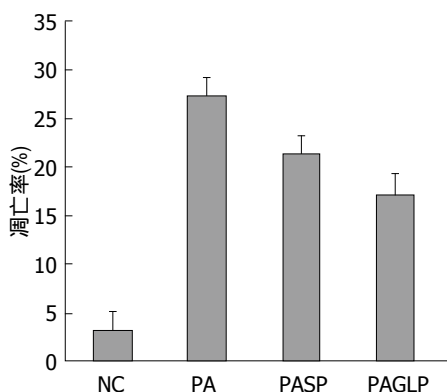


图 4 各组凋亡率比较. NC: 对照组; PA: PA干预组; PASP: PA+SP 600125组; PAGLP: PA+GLP-1组. PA: 棕榈酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; SP 600125: JNK抑制剂SP 600125.

学意义(图3, 4).

2.4 Western blot结果 各组JNK、c-Jun蛋白表达差异无统计学意义. 与对照组比较, PA干预后p-JNK与p-c-Jun表达均上升, 而应用SP 600125或GLP-1预处理后, 两蛋白表达下降, 差异有统计学意义(图5).

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一组临床病理综合征, 包括NASH和单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver,

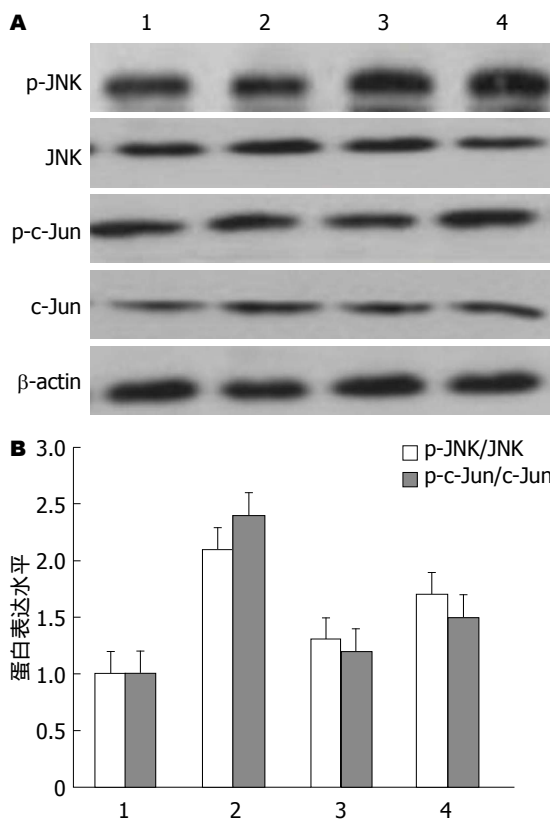


图 5 各组细胞JNK、c-Jun、p-JNK、p-c-Jun蛋白表达比较. A: 各组蛋白表达Western blot结果; B: 各组p-JNK/JNK和p-c-Jun/c-Jun的相对水平. 1: 对照组; 2: PA干预组; 3: PA+SP 600125组; 4: PA+GLP-1组. PA: 棕榈酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; SP 600125: JNK抑制剂SP 600125; JNK: c-Jun氨基末端激酶.

NAFL)^[6-10]. NASH可进一步发展为终末期肝病甚至肝恶性病变^[11-13]. 然而目前临床上有效的防治NASH的药物较少, 针对发病机制的药物研制显得尤其重要, 然而NASH的发病机制尚不明确. NASH发生发展过程中肝细胞凋亡越来越受到研究者的关注, 逐渐成为目前NASH发病机制研究的热点^[14]. 本实验采用不同浓度的PA成功诱导了肝L02细胞的凋亡, 表明高游离脂肪酸水平是促进肝L02细胞发生凋亡的重要机制之一.

JNK是位于细胞质内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶. 研究发现, JNK参与某些神经退行性疾病(如帕金森病)、糖尿病、脂质代谢紊乱等疾病的发生^[15-17]. 作用机制可能是JNK在一些外源性因子刺激作用下(如游离脂肪酸等), 通过使其第63、73位丝氨酸残基发生磷酸化而活化. 活化的JNK与c-Jun等蛋白的氨基末端区域结合, 使转录因子活性区域发生磷酸化, 从而对细胞凋亡、分化起到调控作用^[18]. 我们发现, PA诱导L02细胞发生凋亡的过程中出现JNK活化, 当应用JNK抑制剂SP 600125抑制JNK通路后, L02凋亡率下降. 这一现象可能提示JNK通路参与了FFA诱导的肝细胞脂性凋亡, 和我们先前的研究^[5]结论一致.

GLP-1是一种肠道分泌的、促胰岛素分泌激素, 其包含30个氨基酸. GLP-1及其类似物药物的应用使得2型糖尿病的治疗获得突破性进展. 他和其他降糖药物治疗糖尿病的本质区别在于不导致胰岛B细胞凋亡. NASH和糖尿病同属代谢综合征范畴, 他是代谢综合征的肝脏的一种表现形式. 目前临床有使用口服降糖药来治疗NASH^[19], 作用机制多为降低胰岛素抵抗及调节脂质代谢, 但均无法解决NASH发展过程中肝细胞脂性凋亡这一难题.

本研究还发现加用GLP-1可明显降低经PA诱导的肝L02细胞凋亡率, 抑制了p-JNK和下游底物p-c-Jun表达水平, 提示GLP-1可拮抗PA诱导的肝L02细胞的脂性凋亡, 其过程可能是通过JNK信号通路实现. 为NASH防治药物的研制提供一定的实验基础.

4 参考文献

- 1 Nascimento AF, Ip BC, Luvizotto RA, Seitz HK, Wang XD. Aggravation of nonalcoholic steatohepatitis by moderate alcohol consumption is associated with decreased SIRT1 activity in

- rats. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 252-259 [PMID: 24570955 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.07.05]
- 2 Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 481893 [PMID: 23576902 DOI: 10.1155/2013/481893]
- 3 Wu D, Cederbaum AI. Inhibition of autophagy promotes CYP2E1-dependent toxicity in HepG2 cells via elevated oxidative stress, mitochondria dysfunction and activation of p38 and JNK MAPK. *Redox Biol* 2013; 1: 552-565 [PMID: 24273738 DOI: 10.1016/j.redox.2013.10.008]
- 4 Olaywi M, Bhatia T, Anand S, Singhal S. Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 584-588 [PMID: 24322742 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60092-2]
- 5 王珣, 鲁新耀, 张鹏, 王明林, 于红刚, 胡义奎. c-Jun氨基末端激酶抑制剂对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的防治及机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2881-2886
- 6 Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 517-524 [PMID: 24843703 DOI: 10.1111/jdi.12107]
- 7 Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 199-206 [PMID: 24799988 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.199]
- 8 Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* 2014; 15: 7352-7379 [PMID: 24786095 DOI: 10.3390/ijms15057352]
- 9 Mishra S, Yadav D, Gupta M, Mishra H, Sharma P. A Study of Carotid Atherosclerosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 79-83 [PMID: 24381427 DOI: 10.1007/s12291-012-0286-8]
- 10 Zarrinpar A, Loomba R. Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 909-921 [PMID: 23057494 DOI: 10.1111/apt.12084]
- 11 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 [PMID: 24053454 DOI: 10.1186/1471-230X-13-140]
- 12 Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol* 2013; 58: 801-810 [PMID: 23183522 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.014]
- 13 Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2300-2308 [PMID: 22654421 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2300]
- 14 Mells JE, Anania FA. The role of gastrointestinal hormones in hepatic lipid metabolism. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 343-357 [PMID: 24222092 DOI: 10.1055/s-0033-1358527]
- 15 Inamdar AA, Chaudhuri A, O'Donnell J. The Protective Effect of Minocycline in a Paraquat-Induced Parkinson's Disease Model in *Drosophila*

- is Modified in Altered Genetic Backgrounds. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 938528 [PMID: 22900232 DOI: 10.1155/2012/938528]
- 16 Bogoyevitch MA, Ngoei KR, Zhao TT, Yeap YY, Ng DC. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: recent advances and challenges. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 463-475 [PMID: 19900593 DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.002]
- 17 Yang C, Aye CC, Li X, Diaz Ramos A, Zorzano A, Mora S. Mitochondrial dysfunction in insulin resistance: differential contributions of chronic insulin and saturated fatty acid exposure in muscle cells. *Biosci Rep* 2012; 32: 465-478 [PMID: 22742515 DOI: 10.1042/BSR20120034]
- 18 Huntwork-Rodriguez S, Wang B, Watkins T, Ghosh AS, Pozniak CD, Bustos D, Newton K, Kirkpatrick DS, Lewcock JW. JNK-mediated phosphorylation of DLK suppresses its ubiquitination to promote neuronal apoptosis. *J Cell Biol* 2013; 202: 747-763 [PMID: 23979718 DOI: 10.1083/jcb.201303066]
- 19 Poon MK, Chiu PY, Mak DH, Ko KM. Metformin protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 501-504 [PMID: 14737024 DOI: 10.1254/jphs.93.501]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

泮托拉唑对二乙基亚硝胺联合四氯化碳诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型肝细胞增殖的影响

黎元, 金海, 文国容, 虞必光

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发恶性肿瘤, 是全球位居第三的最主要癌症死因。诱发性肝癌模型中, 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱癌成功率较高, 对肝脏致癌有较好的专一性, 且大部分癌变为肝细胞癌, 所以本实验应用DEN联合四氯化碳(carbon tetrachloride)对C57BL/6J小鼠进行肝癌诱发。

黎元, 金海, 文国容, 虞必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化病研究所 贵州省遵义市 563000
黎元, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81360311
作者贡献分布: 本课题由虞必光与金海设计; 实验操作、数据整理、文章起草及统计分析由黎元、金海及文国容完成; 论文修改及审阅由虞必光完成。
通讯作者: 虞必光, 教授, 563000, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。tuobiguang@aliyun.com
电话: 0852-8608230
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-07
接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Pantoprazole inhibits cancer cell proliferation in mice with diethylnitrosamine and carbon tetrachloride-induced hepatoma

Yuan Li, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo

Yuan Li, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Institute of Digestive Disease, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360311
Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-07
Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of pantoprazole on the proliferation of cancer cells of mice with hepatoma induced by diethylnitrosamine (DEN) plus carbon tetrachloride.

METHODS: Seventy-eight C57 mice were treated with DEN and carbon tetrachloride (CCl_4) for 9 wk and then randomly divided into three groups: a model group, low- (40 mg/kg) and high-dose (80 mg/kg) pantoprazole groups. Twelve normal C57 mice were used as controls. The two pantoprazole groups were administrated pantoprazole for 25 wk

by intraperitoneal injection, and the mice were then sacrificed for collecting normal liver tissues, hepatoma tissues and hepatoma-adjacent tissues. All these tissues were prepared for pathological observation by HE staining. Blood levels of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea, and creatinine (Cr) were assayed. The mRNA levels of α -fetoprotein (AFP), Ki67, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were quantified by real-time PCR, and the protein levels of Ki67 and PCNA were tested by Western blot.

RESULTS: Hepatoma was successfully induced in all mice treated with DEN and carbon tetrachloride, and 21% of the mice were dead. Gross examination of liver tissues showed that the livers in the model group were larger and had more heterogeneous nodules than those in the pantoprazole groups. Pathological analysis showed a lower incidence of dysplasia after administration of pantoprazole. Compared with normal controls, the levels of ALT and AST were increased in the model and pantoprazole groups, and these biological indexes in the pantoprazole groups were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$). The mRNA levels of AFP, Ki67 and PCNA in the model group and pantoprazole groups were significantly higher than those in normal controls ($P < 0.05$, $F = 7.94$; $P < 0.05$, $F = 15.62$; $P < 0.01$, $F = 45.58$), and pantoprazole decreased Ki67 and PCNA mRNA levels significantly compared with the model group ($P < 0.05$, $F = 5.89$, $P < 0.05$, $F = 10.34$). The expression of Ki67 and PCNA proteins was increased by treatment with DEN and carbon tetrachloride ($P < 0.05$, $F = 20.41$; $P < 0.05$, $F = 20.31$) but was decreased by pantoprazole treatment ($P < 0.05$, $F = 16.47$; $P < 0.05$, $F = 12.38$).

CONCLUSION: Pantoprazole can inhibit the growth of murine hepatoma by inhibiting cancer cell proliferation.

同行评议者
秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pantoprazole; Diethylnitrosamine; Hepatocellular carcinoma; Proliferation

Li Y, Jin H, Wen GR, Tuo BG. Pantoprazole inhibits cancer cell proliferation in mice with diethylnitrosamine and carbon tetrachloride-induced hepatoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 22-29 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/22.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.22>

摘要

目的: 探讨泮托拉唑对二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)联合四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型肝细胞增殖的影响。

方法: 将78只C57小鼠采用DEN联合CCl₄共同诱导C57BL/6J小鼠肝癌, 第9周将制模小鼠随机分为模型组、泮托拉唑低剂量组(40 mg/kg)、高剂量组(80 mg/kg), 并开始腹腔注射泮托拉唑, 同时取12只正常小鼠为对照。第25周处死小鼠, 取正常肝组织、肝癌组织和癌旁组织, 肉眼观察拍片, 并作HE染色光镜检查。采用生化法检查小鼠血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素(urea)、肌酐(creatinine, Cr)水平; 采用Real-time PCR方法来检测正常肝、肝癌及癌旁组织甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、细胞增殖核抗原Ki67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) mRNA的表达, 采用Western blot法检测Ki67、PCNA蛋白的表达。

结果: 小鼠死亡率为21%, 成瘤率为100%。肝脏组织巨检: 模型组与高低剂量组肝体积增大, 表面有大小不等的结节, 与模型组比较, 高、低剂量组结节个数明显减少。HE染色显示: 与模型组比较, 高、低剂量组异型增生明显减少。血清生化检测显示: 模型组、高、低剂量组血清ALT、AST水平明显高于正常组($P<0.05$), 高剂量组ALT、AST水平明显低于模型组($P<0.05$)。RT-PCR结果提示, 与正常组相比较, 模型组和高、低剂量组AFP、Ki67和PCNA mRNA表达明显增高($P<0.05$, $F=7.94$; $P<0.05$, $F=15.62$; $P<0.01$, $F=45.58$)。与模型组比较, 高剂量组Ki67和PCNA mRNA表达降低($P<0.05$, $F=5.89$; $P<0.05$, $F=10.34$)。Western blot结果显示, 与正常肝组织比较, 模型组和高剂量组的肝癌及癌旁组

织Ki67和PCNA蛋白表达明显增高($P<0.05$, $F=20.41$; $P<0.05$, $F=20.31$)。与模型组比较, 高剂量组肝癌及癌旁组织Ki67和PCNA蛋白表达明显减少($P<0.05$, $F=16.47$; $P<0.05$, $F=12.38$)。

结论: 泮托拉唑DEN联合CCl₄诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型肝细胞增殖有抑制作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 泮托拉唑; 二乙基亚硝胺; 肝癌; 增殖

核心提示: 通过二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine)联合四氯化碳(carbon tetrachloride)诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型, 采用RT-PCR和Western blot法来检测肝癌模型中肝癌及癌旁组织细胞增殖核抗原Ki67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen) mRNA和蛋白的表达, 明确泮托拉唑对肝癌模型细胞增殖的影响。

黎元, 金海, 文国容, 虞必光. 泮托拉唑对二乙基亚硝胺联合四氯化碳诱导C57BL/6J小鼠肝癌模型肝细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(1): 22-29 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/22.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.22>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌, 全球每年发病人数在60万以上, 其死亡率占全部恶性肿瘤的18.8%, 是位居第三的最主要癌症死因^[1-5]。我国肝癌的死亡率在所有恶性肿瘤中居第2位, 每年死于肝癌的人数占全世界肝癌年死亡总数的53%, 仍居世界首位^[6-8]。泮托拉唑(pantoprazole)是第3代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 研究^[9,10]发现PPIs对多种人恶性肿瘤细胞株具有化疗增敏作用, 并能选择性地诱导癌细胞凋亡, 对正常细胞则无明显影响。但目前国内外尚未就PPIs对肝癌的作用进行深入研究。PPIs有望成为一种新型的肿瘤化学治疗的佐剂, 但目前的研究尚处于细胞和动物水平, 还缺乏大量的临床试验研究。

肝癌动物模型是进行肝癌实验研究的重要材料和手段。在多种动物模型中, 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱发大鼠肝癌前病变的阶段类似人类病程^[11]。本文亦通过DEN联合四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导

研发前沿
泮托拉唑(pantoprazole)是3代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 研究发现PPIs对多种人恶性肿瘤细胞株具有化疗增敏作用, 并能选择性地诱导癌细胞凋亡, 对正常细胞则无明显影响。但目前国内外尚未就PPIs对肝癌的作用进行深入研究。质子泵抑制剂有望成为一种新型的肿瘤化学治疗的佐剂。

相关报道

本实验室前期研究发现人肝癌细胞中空泡型质子泵(vacuolar H^+ -ATPases, V-ATPase)明显上调,而且大量存在于癌细胞的细胞膜,促进了癌细胞内 H^+ 排出,V-ATPase的抑制可延缓肝癌细胞的生长。我们研究还发现,泮托拉唑能抑制肝癌HepG2细胞迁移和侵袭,其机制可能与下调MMP9 mRNA的表达有关。

建立肝癌模型来检测正常组织、癌组织、癌旁组织中Ki67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达,进一步探讨泮托拉唑对DEN诱导C57小鼠肝癌模型细胞增殖的影响,以期为肝癌治疗提供新的思路和策略。

1 材料和方法

1.1 材料 DEN(Sigma公司)、 CCl_4 (天津市协和吴鹏色谱科技有限公司)、橄榄油(阿拉丁试剂公司)、泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司)、TRIzol(TakaRa公司)、Ki67单克隆抗体(Abcam公司)、PCNA多克隆抗体(Santa Cruz公司)、内参 β -actin抗体(BBI公司)、TRIzol、引物、全蛋白提取试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司], cDNA逆转录试剂盒及RNA扩增试剂盒(北京全式金生物技术有限公司)、实时荧光定量PCR仪(美国BIO-RAD公司)、全波段酶标仪(美国Thermo公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组: 90只健康♂ C57BL/6J小鼠, 体质量18-22 g, 购自重庆第三军医大大坪医院实验动物中心。动物许可证号: SCXK(渝)2012-0001。饲养于光照-黑暗12 h交替(光照期6:00-18:00)的SPF程控环境, 自由饮水进食, 动物房室温维持在23℃左右。适应性喂养1 wk后全部随机取12只为空白组、其余78只制模8 wk后随机分为模型组、泮托拉唑低(40 mg/kg)、高剂量组(80 mg/kg)。

1.2.2 造模及取材: 模型制备参考文献[12]。取80只制模小鼠一次性腹腔注射DEN(100 mg/kg), 3 wk后以 CCl_4 和橄榄油(20:80)灌胃, 0.05 mL/10 g, 2次/wk; 第14周再次腹腔注射DEN 1次(50 mg/kg), 同时开始每天给予含有90 mL/L乙醇的饮用水, 第4周加大 CCl_4 剂量至0.08 mL/10 g, 正常组仅自由饮用灭菌普通水, 直至实验结束。同时, 第9周将制模小鼠随机分为模型组、泮托拉唑低(40 mg/kg)、高剂量组(80 mg/kg), 每组18只(小鼠死亡率约为18%), 并开始腹腔注射泮托拉唑。第25周处死小鼠。取各组小鼠血、正常肝、肝癌组织和癌旁组织备用。

1.2.3 肝组织巨检、HE染色及肝功能测定: 取小鼠血清检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素(urea)、肌酐(creatinine, Cr)水平, 分

别对各组肝组织拍照观察, 然后用40 g/L甲醛固定组织, 切取2 mm×4 mm×6 mm组织块; 常规石蜡包埋, 6 μ m切片; 同步烤片、脱蜡、梯度乙醇水化, HE染色。

1.2.4 Real-time PCR检测甲胎蛋白(α -feto-protein, AFP)、Ki67、PCNA mRNA的表达: 取50-100 mg的正常肝组织、癌旁组织、癌组织分别置于1 mL TRIzol中匀浆, 加入200 μ L的氯仿, 震荡混匀, 12000 r/min, 4℃离心15 min。吸取上清300 μ L转入另外去酶EP管中, 加等量异丙醇混匀后, 12000 r/min, 4℃离心10 min, 弃去上清, 在沉淀加入无RNA酶的750 mL/L乙醇洗涤2次, 每次12000 r/min, 4℃离心2 min, 去上清液, 待其干燥后加入50 μ L DEPC水溶解RNA, 用全波段酶标仪检测其纯度和浓度。取200 ng RNA按试剂盒说明配成20 μ L体系逆转录, 然后按照扩增试剂盒说明配制20 μ L扩增体系, PCR应条件为: 第1步: 95℃×3 min, 第2步: 95℃×30 s, 60℃×1 min, 循环40次, 第3步: 65℃×30 s, 循环61次。目的基因的相对表达量以“目的基因/内参基因”表示。引物序列如表1。

1.2.5 Western blot检测Ki67、PCNA的表达: 用组织蛋白质抽提试剂盒提取各组蛋白质, 用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取40 g蛋白质样品加上样缓冲液煮沸变性后, 8%SDS-PAGE分离蛋白, 转移至硝酸纤维素膜, 用含5%脱脂奶粉的TBST封闭1 h, 分别加入Ki67单克隆抗体、PCNA多克隆抗体, 摇匀后, 4℃冰箱过夜; TBST洗膜3次, 每次10 min, 分别加入二抗室温下反应1 h, TBST洗膜3次, 每次10 min, 以化学发光法特异性检测膜上Ki67、PCNA的表达。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行分析, 实验结果用mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝肉眼形态学观察 肝脏组织巨检: 正常组小鼠肝颜色鲜红, 有光泽, 质软, 表面光滑细腻, 边缘锐利。模型组与高、低剂量组肝体积增大, 表面有大小不等的结节, 切面灰白、实性质中, 中央可见坏死。与模型组比较, 高低剂量组结节个数明显减少, 高剂量组尤为明显(图1)。

2.2 肝组织病理学改变 HE染色显示: 正常组小

表 1 Real-time PCR底物序列

基因	基因号	上游引物	下游引物
<i>AFP</i>	NM_007423.4	5'-AGCAGGACTGCTCGAAACAT-3'	5'-AGCGAAATGTAGCAGGAGA-3'
<i>Ki67</i>	NM_001081117.2	5'-CCTTGCTGAGAACACCACAG-3'	5'-TCTGCTTCCTGGCACTTGAT-3'
<i>PCNA</i>	NM_011045.2	5'-AGCCAGACCTCGTTCCTCTT-3'	5'-AGCCTCCAGCACCTTCTTC-3'

AFP: 甲胎蛋白; PCNA: 增殖细胞核抗原。

创新盘点

本文采用Real-time PCR和Western blot法来检测肝癌模型中各组肝癌及癌旁组织Ki67、PCNA mRNA和蛋白的表达, 进一步说明泮托拉唑对肝癌模型细胞增殖的影响。

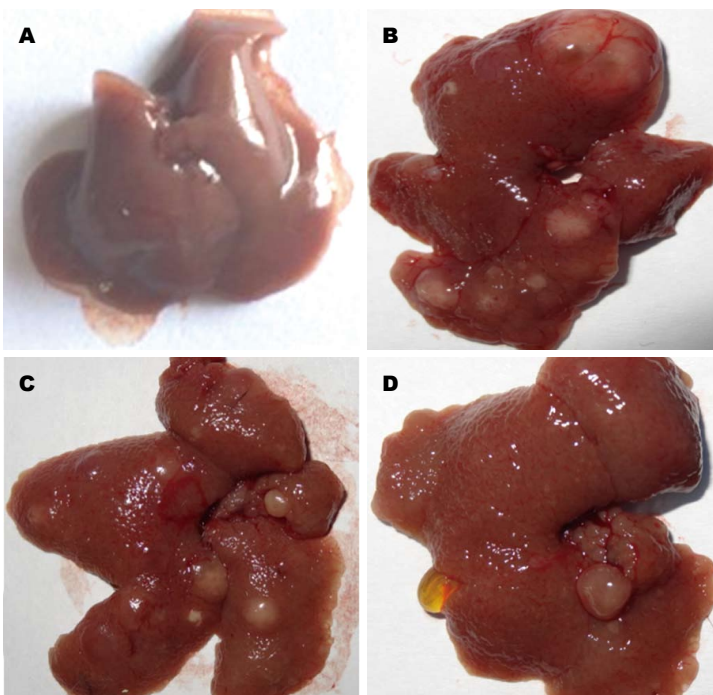


图 1 肝脏组织巨检图片. A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 高剂量组。

鼠肝小叶结构完整, 界限清晰. 中央静脉清楚, 细胞大小均匀, 形态一致; 模型组与高、低剂量组正常组织结构消失, 细胞大小不等, 形态多样, 核大深染, 核分裂像多见, 并见病理性核分裂肝小叶结构破坏或消失, 中央静脉周围及汇管区纤维沉积增多, 纤维隔内有大量炎性细胞及成纤维细胞浸润. 与模型组比较, 高低剂量组异型增生减少, 高剂量组尤为显著(图2).

2.3 不同组间肝肾功指标水平 高、低剂量组和模型组分别与正常组比较, ALT、AST水平明显高于正常组, 两者差异均有统计学意义($P<0.05$), 与模型组相比较, 高剂量组ALT、AST水平明显降低, 两者差异均有统计学意义($P<0.05$). 各组尿素、Cr 水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.4 Real-time PCR检测各组AFP、Ki67、PCNA mRNA相对表达水平 结果提示AFP、Ki67、PCNA mRNA(图3)在正常组、模型组和高低剂

量组肝组织中均有表达. 与正常组相比较, 高、低剂量和模型组AFP、Ki67、PCNA mRNA表达明显增高, 差异具有统计学意义($P<0.05$, $F = 7.94$; $P<0.05$, $F = 15.62$; $P<0.01$, $F = 45.58$). 与模型组比较, 高剂量组Ki67、PCNA mRNA表达较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$, $F = 5.89$; $P<0.05$, $F = 10.34$).

2.5 不同组中肝癌组织、癌旁组织和正常肝组织中Ki67、PCNA蛋白水平的表达比较 Western blot结果显示在模型组、高剂量组肝癌和癌旁组织及正常肝组织均有Ki67、PCNA的表达, 如图示Ki67、PCNA及其内参在36、43 kDa处有条带表达(图4). 与正常肝组织比较, 高剂量和模型组的肝癌及癌旁组织表达明显增高, 差别具有统计学意义($P<0.05$, $F = 20.41$; $P<0.05$, $F = 20.31$). 与模型组比较, 高剂量组肝癌及癌旁组织表达明显减少, 差别具有统计学意义($P<0.05$, $F = 16.47$, $P<0.05$, $F =$

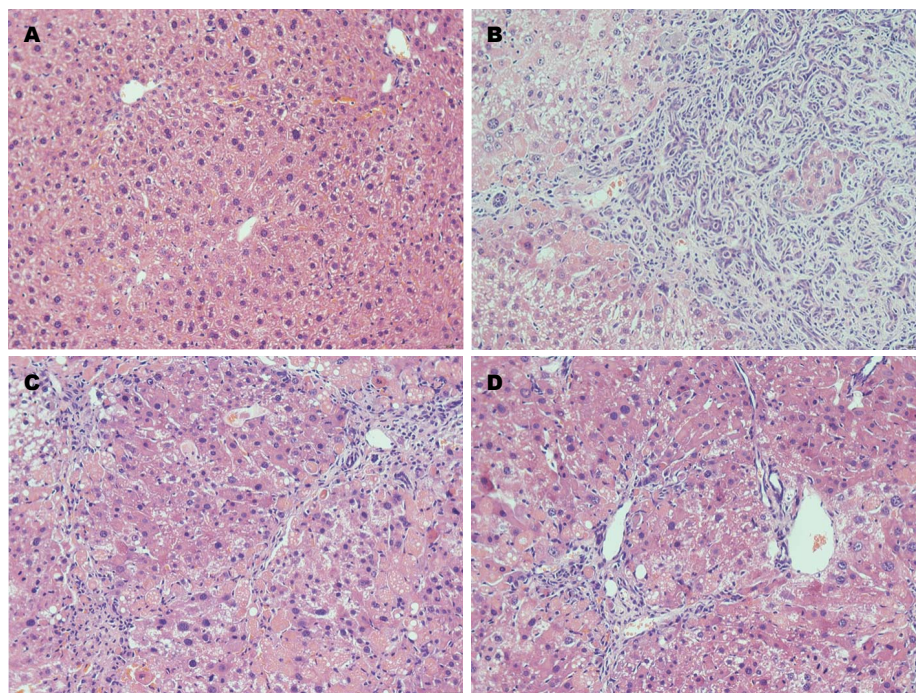
应用要点

泮托拉唑能够下调肝癌组织的AFP、Ki67、PCNA的表达,且高剂量干预后表达下调更显著。故泮托拉唑有望成为一种新型的肝癌化学治疗的佐剂。他对肝癌细胞增殖影响的进一步研究,能有助于我们对肝癌更深层的认识,为肝癌的治疗提供更多手段。

表 2 小鼠肝肾功 (mean \pm SE)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
正常组	6	28.08 \pm 0.91	90.50 \pm 5.36	6.78 \pm 0.06	19.33 \pm 2.05
低剂量组	8	69.00 \pm 14.00 ^a	182.50 \pm 14.50 ^a	10.00 \pm 2.01	23.50 \pm 2.50
高剂量组	6	64.55 \pm 5.50 ^{bc}	137.00 \pm 14.00 ^{bc}	9.76 \pm 1.16	25.00 \pm 3.00
模型组	7	83.50 \pm 17.50 ^a	194.50 \pm 27.55 ^a	8.06 \pm 0.97	17.00 \pm 1.00

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^b $P < 0.05$ vs 模型组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; Urea: 尿素; Cr: 肌酐。

图 2 肝脏组织HE染色($\times 200$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量组; D: 高剂量组。

= 12.38)。各组癌组织与癌旁组织间无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

诱发性肝癌模型中, DEN诱癌成功率较高, 对肝脏致癌有较好的专一性, 且大部分癌变为肝细胞癌, 所以本实验应用DEN联合CCl₄对C57BL/6J小鼠进行肝癌诱发。肝功能ALT和AST异常升高说明小鼠肝组织细胞在受到DEN刺激后, 发生了严重的肝脏损伤, 进而导致肝衰竭和肝脏合成功能下降。肝脏组织巨检提示模型组表面有大小不等的结节, HE染色显示模型组异型增生表现, RT-PCR结果提示模型组AFP mRNA表达明显增高, 以上结果均提示模型组小鼠已成功诱发肝癌, 模型成功率为100%。

已有研究表明, PPI可抑制肿瘤局部酸的分泌,

诱导多种肿瘤细胞的凋亡, 如胃癌^[13]、胰腺癌^[14]、结肠癌^[15]、B细胞瘤^[16]等, 但泮托拉唑对肝癌的作用尚不清楚。近年来肿瘤细胞所处的酸性微环境可能参与了肿瘤细胞多药耐药性的产生, 并成为国外的研究热点。空泡型质子泵(vacuolar H⁺-ATPases, V-ATPase)主要分布在肿瘤细胞的细胞膜和胞内酸性囊泡膜上, 且在肿瘤细胞中高度表达, 而正常组织细胞的胞膜上不表达V-ATPase, 只在其胞内酸性囊泡中少量表达^[17-19], 其主要功能就是将肿瘤细胞胞浆中糖酵解代谢的H⁺泵出细胞外或泵入胞内的酸性囊泡, 维持胞浆内的弱碱性环境, 参与肿瘤的浸润和远处转移, 且与肿瘤化疗的多药耐药密切相关^[20]。质子泵抑制剂可通过抑制空泡型质子泵的表达, 逆转肿瘤细胞内外pH梯度, 促使肿瘤细胞内酸化, 改变肿瘤细胞微环

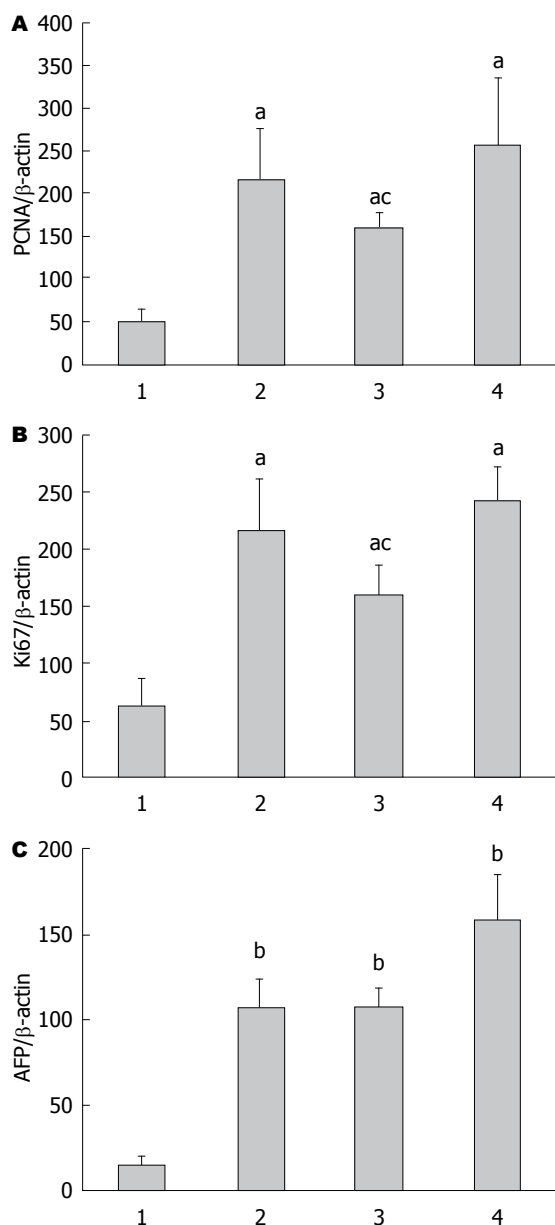


图 3 各组AFP、Ki67、PCNA的mRNA表达情况。A: Real-time PCR检测各组PCNA mRNA的相对表达水平; B: Real-time PCR检测各组Ki67 mRNA相对表达水平; C: Real-time PCR检测各组AFP mRNA相对表达水平。1: 正常组织; 2: 低剂量组; 3: 高剂量组; 4: 模型组。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$ vs 模型组。AFP: 甲胎蛋白。

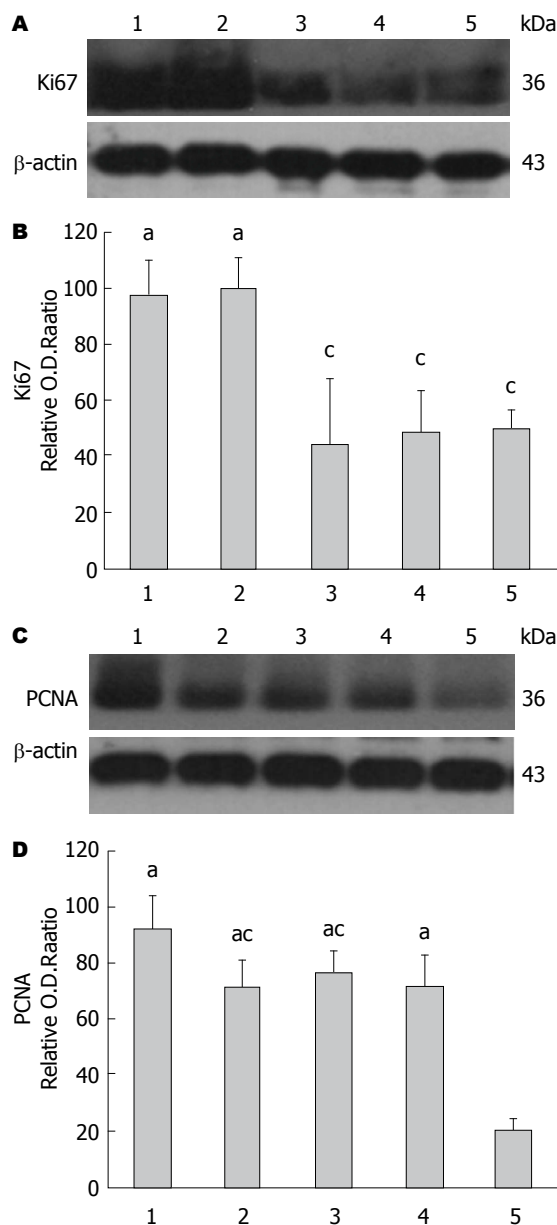


图 4 Ki67、PCNA在不同组中肝癌组织、癌旁组织和正常肝组织中相对表达水平。A: Western blot检测各组Ki67的表达; B: 各组Ki67的相对表达水平; C: Western blot检测各组PCNA的表达; D: 各组PCNA的相对表达水平。1: 模型癌组织; 2: 模型癌旁组织; 3: 高剂量癌组织; 4: 高剂量癌旁组织; 5: 正常组织。^a $P<0.05$ vs 正常组; ^c $P<0.05$ vs 模型组。

名词解释
V-ATPase: 位于小泡的膜上(动物细胞溶酶体膜、动物细胞的内吞体、高尔基体的囊泡膜、植物液泡膜), 水解ATP产生能量, 转运 H^+ 但不发生自磷酸化, 保持细胞质基质内中性pH和细胞器内的酸性pH。

境, 同时抑制缺氧诱导因子低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)及多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)的表达, 促进肿瘤细胞的凋亡, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 逆转肿瘤多药耐药^[21]。肿瘤微环境形成的细胞内外pH值梯度可激活胞内PI3K/Akt信号通路, 为我们研究逆转肿瘤多药耐药提供了新思路^[22,23]。本实验室前期研究发现人肝癌细胞中V-ATPase明显上调,

而且大量存在于癌细胞的细胞膜, 促进了癌细胞内 H^+ 排出, V-ATPase的抑制可延缓肝癌细胞的生长。研究^[24,25]表明, 鉴于V-ATPase在调节肿瘤微环境的酸度和持续清除毒性分子, 如 H^+ 和活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)所起的关键性作用, V-ATPase可能是PPI抗肿瘤作用最重要的机制。我们研究^[26]还发现, 泮托拉唑能抑制肝癌HepG2细胞迁移和侵袭, 其机制可能与下调MMP9 mRNA的表达有关。

肿瘤细胞的增殖状态及增殖能力是评判

同行评价

本文探讨PPI泮托拉唑在肝癌发生过程中对细胞增殖的影响,为肝癌细胞癌的治疗提供新的思路,具有一定的应用研究价值。

肿瘤生物学行为的重要指标。我们检测AFP、Ki67和PCNA在各组中的相对表达水平,比较各组肝组织的增殖能力。近期研究发现,AFP具有激活PI3K/AKT信号的功能,通过该信号途径诱导癌基因*Ras*、*Src*等的表达,促进肝癌细胞增殖^[27,28]。细胞增殖核抗原Ki67和PCNA均被视为评估肿瘤细胞增殖活性的重要标志物,其表达随细胞周期的变化而变化,在肿瘤的诊治与预后监测等方面均显示出重要的临床价值^[29,30]。Ki67是目前应用最广泛的增殖细胞标志之一,用于检测与增殖相关的核抗原的出现,进而辨认处于细胞循环G₁、S、G₂、M期细胞。其表达量的高低对评价细胞的增殖状态,研究肿瘤的生物行为、判断其危害性具有重要意义。有研究^[31-33]认为Ki-67在HCC中的表达情况还与预后有关,表达越高,预后越差。PCNA又称周期抗原,是评价细胞增殖状态的常用指标。其表达在细胞增殖周期G₁后期开始升高,G₁/S期时达高峰,S期持续高水平,能与DNA多聚酶辅助蛋白结合,参与细胞DNA的复制^[34,35]。本实验中用Real-time PCR(图3)分别检测各组AFP、Ki67和PCNA mRNA相对表达水平,Western blot(图4)分别检测Ki67和PCNA蛋白相对表达量,结果显示,与正常组相比较,其余组表达明显上调($P<0.05$)。与模型组比较,高剂量组表达显著下调($P<0.05$)。以上共同表明了高剂量的泮托拉唑可以显著抑制肝癌细胞的增殖。

总之,泮托拉唑能够下调肝癌组织的AFP、Ki67、PCNA的表达,且高剂量干预后表达下调更显著。同时泮托拉唑可以降低肝癌细胞增殖速率,抑制肿瘤生长。故泮托拉唑有望成为一种新型的肝癌化学治疗的佐剂,但目前的研究尚处于细胞和动物水平,还缺乏大量的临床试验研究。相信泮托拉唑对肝癌细胞增殖影响的进一步研究,能有助于我们对肝癌更深层的认识,为肝癌的治疗提供更多手段。

4 参考文献

- Martí-Bonmatí L, Sanz-Requena R, de Gracia BP, Carot-Sierra JM. Magnetic resonance pharmacokinetic imaging clusterization of hepatocellular carcinomas as a means to grade tumor aggressiveness. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 711-716 [PMID: 23237256 DOI: 10.1586/egh.12.51]
- 董志珍, 姚登福, 吴玮, 邱历伟, 姚宁华, 严晓娣, 蔚丹丹, 陈洁. 肝癌胰岛素样生长因子-1 表达遗传改变与其基因转录、表达的相关性分析. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 593 -597

- Xiong JJ, Altat K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, Sutton R, Liu XB, Hu WM. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6657-6668 [PMID: 23236242 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6657]
- Yoon AJ, Kuo WH, Lin CW, Yang SF. Role of ERCC5 polymorphism in risk of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2011; 2: 911-914 [PMID: 22866149]
- Cotoi CG, Khorsandi SE, Pleşea IE, Quaglia A. Histological aspects of post-TACE hepatocellular carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 677-682 [PMID: 23188425]
- Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
- Jang KY, Noh SJ, Lehwald N, Tao GZ, Bellovin DI, Park HS, Moon WS, Felsner DW, Sylvester KG. SIRT1 and c-Myc promote liver tumor cell survival and predict poor survival of human hepatocellular carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e45119 [PMID: 23024800]
- 李玉英, 贾海燕, 郭慧, 王转花. rBTI蛋白对人肝癌 HepG2细胞增殖、迁移及ROS产生的影响. *细胞与分子免疫学杂志* 2012; 28: 358-360
- Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1702-1713 [PMID: 15547183]
- Yeo M, Kim DK, Kim YB, Oh TY, Lee JE, Cho SW, Kim HC, Hahm KB. Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8687-8696 [PMID: 15623654]
- Ogawa K. Molecular pathology of early stage chemically induced hepatocarcinogenesis. *Pathol Int* 2009; 59: 605-622 [PMID: 19712128 DOI: 10.1111/j.1440-1827]
- 匡志鹏, 谢裕安, 杨帆, 梁安民, 罗小玲, 吴继宁. C57BL/6小鼠肝癌动物模型的建立. *中国普通外科杂志* 2007; 16: 657-660
- Xu J, Xie R, Liu X, Wen G, Jin H, Yu Z, Jiang Y, Zhao Z, Yang Y, Ji B, Dong H, Tuo B. Expression and functional role of vacuolar H(+)-ATPase in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2432-2440 [PMID: 22962303 DOI: 10.1093/carcin/bgs277]
- Yeo M, Kim DK, Park HJ, Cho SW, Cheong JY, Lee KJ. Retraction: Blockage of intracellular proton extrusion with proton pump inhibitor induces apoptosis in gastric cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 185 [PMID: 17956591]
- Udelnow A, Kreyes A, Ellinger S, Landfester K, Walther P, Klapperstueck T, Wohlrab J, Henne-Bruns D, Knippschild U, Würfl P. Omeprazole inhibits proliferation and modulates autophagy in pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e20143 [PMID: 21629657 DOI: 10.1371/journal.pone.0020143]
- Marino ML, Fais S, Djavaheri-Mergny M, Villa A, Meschini S, Lozupone F, Venturi G, Della Mina P, Pattingre S, Rivoltini L, Codogno P, De Milito A.

- Proton pump inhibition induces autophagy as a survival mechanism following oxidative stress in human melanoma cells. *Cell Death Dis* 2010; 1: e87 [PMID: 21368860 DOI: 10.1038/cddis.2010.67]
- 17 Sennoune SR, Luo D, Martínez-Zaguilán R. Plasmalemmal vacuolar-type H⁺-ATPase in cancer biology. *Cell Biochem Biophys* 2004; 40: 185-206 [PMID: 15054222]
- 18 Sun-Wada GH, Wada Y. Vacuolar-type proton pump ATPases: roles of subunit isoforms in physiology and pathology. *Histol Histopathol* 2010; 25: 1611-1620 [PMID: 20886440]
- 19 Toei M, Saum R, Forgac M. Regulation and isoform function of the V-ATPases. *Biochemistry* 2010; 49: 4715-4723 [PMID: 20450191 DOI: 10.1021/bi100397s]
- 20 You H, Jin J, Shu H, Yu B, De Milito A, Lozupone F, Deng Y, Tang N, Yao G, Fais S, Gu J, Qin W. Small interfering RNA targeting the subunit ATP6L of proton pump V-ATPase overcomes chemoresistance of breast cancer cells. *Cancer Lett* 2009; 280: 110-119 [PMID: 19299075 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.023]
- 21 李建琦, 陈敏, 邹晓平. PPIs抑制空泡型质子泵逆转胃癌化疗多药耐药. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3201-3206
- 22 Emerling BM, Akcakanat A. Targeting PI3K/mTOR signaling in cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7351-7359 [PMID: 21987725 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1699]
- 23 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 24 De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino ML, Federici C, Perdicchio M, Matarrese P, Lugini L, Nilsson A, Fais S. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67: 5408-5417 [PMID: 17545622]
- 25 Fais S. Proton pump inhibitor-induced tumour cell death by inhibition of a detoxification mechanism. *J Intern Med* 2010; 267: 515-525 [PMID: 20433578 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02225.x]
- 26 文国荣, 金海, 计蓓, 杨媛, 周妹, 陈萍, 虞必光. 泮托拉唑对人肝癌HepG2细胞体外迁移和侵袭的影响. 中国新药与临床杂志 2013; 32: 749-752
- 27 Yang X, Zhang Y, Zhang L, Zhang L, Mao J. Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell. *Cancer Lett* 2008; 271: 281-293 [PMID: 18657899 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.06.017]
- 28 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
- 29 Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, Tsukuda K, Doihara H, Miyoshi S, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 911-917 [PMID: 20593180 DOI: 10.1007/s00280-010-1371-4]
- 30 Zhao H, Ho PC, Lo YH, Espejo A, Bedford MT, Hung MC, Wang SC. Interaction of proliferation cell nuclear antigen (PCNA) with c-Abl in cell proliferation and response to DNA damages in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e29416 [PMID: 22238610 DOI: 10.1371/journal.pone.0029416]
- 31 Jakobsen JN, Sørensen JB. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79: 1-7 [PMID: 23137549 DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.10.008]
- 32 Buchynska LG, Nesina IP, Yurchenko NP, Bilyk OO, Grinkevych VN, Svintitsky VS. Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors. *Exp Oncol* 2007; 29: 49-53 [PMID: 17431389]
- 33 Zheng Y, Wang L, Zhang JP, Yang JY, Zhao ZM, Zhang XY. Expression of p53, c-erbB-2 and Ki67 in intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 339-344 [PMID: 20082479]
- 34 Mailand N, Gibbs-Seymour I, Bekker-Jensen S. Regulation of PCNA-protein interactions for genome stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 269-282 [PMID: 23594953 DOI: 10.1038/nrm3562]
- 35 Wang K, Shi Z, Zhang M, Cheng D. Structure of PCNA from *Drosophila melanogaster*. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2013; 69: 387-392 [PMID: 23545643 DOI: 10.1107/S1744309113004971]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



miR-181a、miR-181b在人胃癌细胞和组织中的表达

姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇

背景资料
RAS相关结构域家族蛋白1A(ras association domain family 1A, *RASSF1A*)是一种已被确认的抑癌基因, 本课题前期在建立高表达*RASSF1A*基因胃癌SGC-7901细胞株后, 利用微小RNA(microRNA, miRNA)芯片筛选转染前后细胞株中miRNA的差异表达, 发现与转染前细胞株相比miR-181a、miR-181b在转染后细胞株中的表达均显著下调, 为进一步探索miR-181a、miR-181b在胃癌发生发展中的作用, 因而研究其在不同分化程度人胃癌细胞株和胃癌组织中的表达情况。

同行评议者
赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇, 南华大学附属第一医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

姚育红, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的防治研究。湖南省卫生厅科研基金资助项目, No. B2011-048

作者贡献分布: 此课题由姚育红与廖爱军设计; 研究过程由姚育红、陈娟及戴勇操作完成; 研究所用试剂及分析工具由姚育红与廖爱军提供; 数据分析由姚育红与廖爱军完成; 本论文写作由姚育红与陈娟完成。

通讯作者: 廖爱军, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院消化内科。aijun.liao@163.com
电话: 0734-8578711

收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-08

Expression of miR-181a and miR-181b in human gastric cancer cells and tissues

Yu-Hong Yao, Ai-Jun Liao, Juan Chen, Yong Dai

Yu-Hong Yao, Ai-Jun Liao, Juan Chen, Yong Dai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Supported by: Science Foundation of Hunan Provincial Health Department, No. B2011-048

Correspondence to: Ai-Jun Liao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, 69 Chuanshan Road, Hengyang 421001, Hunan Province, China. aijun.liao@163.com

Received: 2014-11-04 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of miR-181a and miR-181b in human gastric cancer cell lines and tissues, and to explore their role in the development and progression of gastric cancer.

METHODS: Three gastric cancer cell lines with different degrees of differentiation (AGS, SGC-7901, MGC-803) and normal gastric mucosa cell line GES-1 were cultured *in vitro*, and gastric cancer tissue and normal tissue samples from 28 patients who underwent surgical operation were collected. The expression levels of miR-181a and miR-181b in the above cell lines and tissues were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and compared among different groups.

RESULTS: The expression of miR-181a and miR-181b in AGS, SGC-7901 and MGC-803 cells was significantly higher than that in GES-1 cells ($P < 0.05$), but had no significant difference among the three gastric cancer cell lines ($P > 0.05$). Compared with normal gastric tissues, the expression of miR-181a and miR-181b in gastric cancer tissues was significantly higher ($P < 0.05$). The expression of miR-181a and miR-181b was significantly higher in stage III/IV gastric cancer tissues than in stage I/II ($P < 0.05$), and in gastric cancer patients with lymph node metastasis than in patients without ($P < 0.05$). There was no significant correlation between the expression of miR-181a/miR-181b and age, gender, or degree of tumor differentiation ($P > 0.05$).

CONCLUSION: MiR-181a and miR-181b are highly expressed in gastric cancer cell lines and tissues, and their expression levels in gastric cancer are associated with tumor stage and lymph node metastasis. They might play a role as oncogenes in gastric carcinogenesis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-181a; miR-181b; Gastric cancer

Yao YH, Liao AJ, Chen J, Dai Y. Expression of miR-181a and miR-181b in human gastric cancer cells and tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 30-36 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/30.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.30>

摘要

目的: 研究miR-181a、miR-181b在不同分化程度人胃癌细胞株和胃癌组织中的表达情况, 探索其在胃癌发生发展过程中的作用。

方法: 体外培养3种不同分化程度的胃癌细胞株(AGS、SGC-7901、MGC-803)及正常胃黏膜细胞GES-1, 收集28例胃癌患者手术切除的癌组织及正常组织样本, 通过实时定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase

chain reaction, qRT-PCR)方法检测上述细胞和组织中miR-181a、miR-181b的表达量, 比较胃癌细胞与正常胃黏膜细胞、胃癌组织与正常胃组织中miR-181a、miR-181b表达的差异性.

结果: 经qRT-PCR方法检测发现, AGS、SGC-7901、MGC-803 3种胃癌细胞中miR-181a及miR-181b的表达量均高于GES-1细胞中的表达量($P<0.05$), 而AGS、SGC-7901、MGC-803 3种胃癌细胞之间miR-181a及miR-181b的表达量差异均无统计学意义($P>0.05$). 与正常胃组织相比, miR-181a、miR-181b在胃癌组织中的表达量显著升高($P<0.05$). III/IV期组胃癌组织中miR-181a、miR-181b的相对表达量高于I/II期组($P<0.05$). 有淋巴结转移组胃癌组织中miR-181a、miR-181b的相对表达量高于无淋巴结转移组($P<0.05$). miR-181a、miR-181b的相对表达量与年龄、性别、胃癌的分化程度无明显关系($P>0.05$).

结论: miR-181a、miR-181b在胃癌细胞和组织中高表达, 两者的表达水平与胃癌的分期、淋巴结转移相关, 可能在胃癌的发生发展中发挥癌基因的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: miR-181a; miR-181b; 胃癌

核心提示: miR-181a、miR-181b在胃癌中表达上调, 表现为癌基因的作用; 两者的表达水平与胃癌的分期、淋巴结转移显著相关, 与胃癌的发生发展、侵袭转移有着密切关系.

姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇. miR-181a、miR-181b在人胃癌细胞和组织中的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 30-36
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/30.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.30>

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类约19-23个核苷酸大小的非编码单链微小RNA^[1,2], 调控人类约20%-30%的基因^[3,4]. 他能与靶mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)序列不完全互补结合^[5-8], 抑制靶mRNA翻译、导致目标蛋白表达减少, 在转录后水平调控靶基因的表达. miRNA能调控广泛的一系列生物学过程, 包括细胞分化、增殖和凋亡^[9], 他的表达

异常与肿瘤的发生、发展、转移有密切相关性. 每个miRNA可调控数百个靶基因的表达, 这些靶基因有可能是癌基因也有可能是抑癌基因, 相应的miRNA可能起到抑癌基因或是癌基因的作用^[10].

miR-181家族是一种人类细胞中存在比较广泛的miRNA, 目前发现的miR-181家族成员主要有4种: miR-181a、miR-181b、miR-181c和miR-181d^[11]. miR-181家族成员的表达与多种肿瘤显著相关. 大量研究结果显示, miR-181在急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)^[3]、肝癌^[12]、大肠癌^[13]、前列腺癌^[14]等多种肿瘤中表达水平上调, 发挥癌基因的作用. 本实验为明确miR-181a、miR-181b与胃癌发生发展的相关性, 采用实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测不同分化程度胃癌细胞株及胃癌组织中miR-181a、miR-181b的表达情况, 研究其在胃癌发生发展中的作用, 为探索胃癌诊断和治疗的新途径提供方向.

1 材料和方法

1.1 材料 GES-1正常胃黏膜细胞, AGS人胃癌细胞, SGC-7901人胃癌细胞, MGC-803人胃癌细胞; 28例胃癌患者的胃癌组织及相应正常胃黏膜组织标本; RPMI-1640培养基, DMEM培养基, 胎牛血清, 胰蛋白酶; TRIzol试剂, U6、miR-181a、miR-181b基因引物, One Step PrimeScript[®] miRNA cDNA Synthesis Kit, SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和组织收集: GES-1、SGC-7901、MGC-803细胞用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液, AGS细胞用含10%胎牛血清的DMEM培养液, 于37℃、50 mL/L CO₂浓度、充分饱和湿度的CO₂培养箱中培养, 取对数生长期细胞进行实验. 28例胃癌患者的胃癌组织及相应正常胃黏膜组织标本均来自于南华大学附属第一医院和南华大学附属第二医院肿瘤外科.

1.2.2 RNA的提取与检测: 提取细胞和组织中的总RNA, 采用紫外线吸收法检测RNA的浓度及纯度, 琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性, 取浓度合适且纯度比值在1.8-2.2之间的、完整性好的RNA样本进行下一步实验.

研究前沿
胃癌是我国三大癌症之一, 其发生发展与多种癌基因的激活、抑癌基因的失活密切相关, 是现代肿瘤学研究的热点之一; 多种miRNA的表达及调控在胃癌的发生发展中具有重要意义, miR-181是广泛存在于人类细胞中的一种miRNA, 其在胃癌的发生发展中有着怎样的作用及其可能的作用机制尚不明确, 亟待人们进一步研究.

相关报道

Guo等通过研究miR-181在人胃癌细胞系中的表达差异,及其能通过调节金属蛋白酶组织抑制因子3(tissue inhibitor-3 of matrix metalloproteinases)的蛋白表达,调控胃癌细胞的增殖、侵袭与转移,对研究miR-181在胃癌中的作用机制有指导价值,有一定的创新性。

表 1 细胞和组织RNA样品浓度和纯度信息

样品来源	A_{260}	A_{280}	$A_{260/280}$	浓度(ng/ μ L)
GES-1	0.331	0.172	1.92	1324
MGC-803	0.516	0.260	1.98	2064
SGC-7901	0.494	0.243	2.03	1976
AGS	0.442	0.212	2.08	1768
癌组织	0.658	0.337	1.95	2632
正常组织	0.576	0.285	2.02	2304

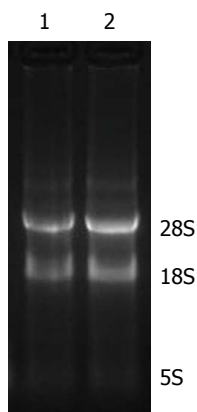


图 1 细胞中总RNA的电泳图。1: 正常胃黏膜细胞; 2: 胃癌细胞。

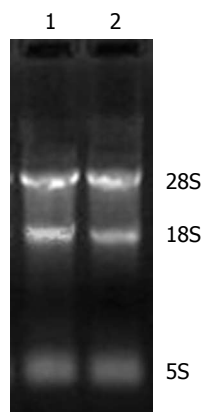


图 2 组织中总RNA的电泳图。1: 正常胃组织; 2: 胃癌组织。

1.2.3 qRT-PCR: 按37 °C 60 min、85 °C 5 s条件进行RT反应合成cDNA后, U6、miR-181a、miR-181b按下列条件进行PCR反应: 预变性: 95 °C 30 s; PCR反应: 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 50个循环; 融解曲线分析: 95 °C 60 s, 60 °C 60 s, 然后从60 °C开始每10 s加热0.5 °C直至95 °C。

1.2.4 结果处理及分析: 以每个样本的U6作为内参, 以正常胃黏膜细胞(GES-1)、正常组织作为对照组, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行计算分析。其中 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{胃癌细胞/胃癌组织}} - \Delta Ct_{\text{正常细胞/配对正常组织}}$, $\Delta Ct = Ct_{\text{miR-181a/miR-181b}} - Ct_{\text{U6}}$ 。

统计学处理 所得数据采用mean \pm SD表示, 应用SPSS13.0软件进行统计分析, 两组间差异分别采用配对样本 t 检验、两样本 t 检验, 多组间差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RNA质量结果

2.1.1 紫外线吸收法检测RNA的浓度及纯度: 经紫外线吸收测定法检测表明所用细胞和组织RNA样品的纯度较好, $A_{260/280}$ 值均在1.8-2.2之间, 无明显蛋白质等有机物的污染及降解, RNA的

浓度及纯度均符合实验要求(表1)。

2.1.2 琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性: 经琼脂糖凝胶电泳检测表明所用细胞和组织RNA样品均显示28S rRNA、18S rRNA、5S rRNA三条带, 且28S条带的亮度约为18S条带的2倍, RNA无明显降解, 完整性较好, 符合实验要求(图1, 2)。

2.2 细胞中miR-181a、miR-181b的表达分析

2.2.1 人胃癌细胞和正常胃黏膜细胞中miR-181a的表达比较: 如图3所示, 人胃癌细胞AGS、SGC-7901、MGC-803中miR-181a的表达量均高于其在GES-1细胞中的表达量, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而AGS、SGC-7901、MGC-803人胃癌细胞之间miR-181a的表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.2 人胃癌细胞和正常胃黏膜细胞中miR-181b的表达比较: 如图4所示, AGS、SGC-7901、MGC-803人胃癌细胞中miR-181b的表达量均高于其在GES-1细胞中的表达量, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而AGS、SGC-7901、MGC-803人胃癌细胞之间miR-181b的表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 组织中miR-181a、miR-181b的表达分析

表 2 人胃癌组织中miR-181a的表达与临床病理的相关性 (mean \pm SD)

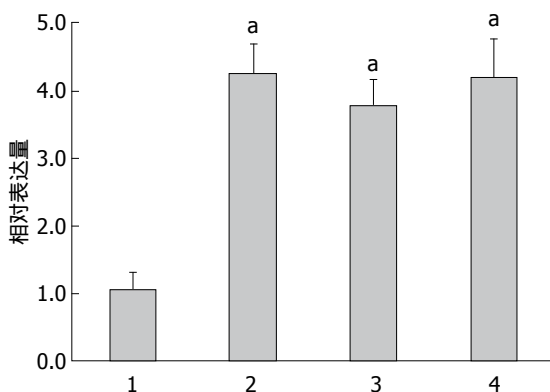
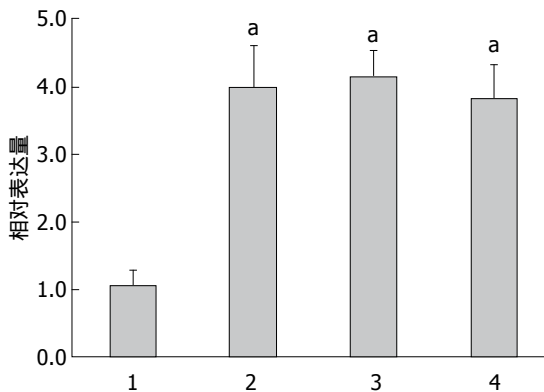
分组	n	miR-181a表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	P值
年龄(岁)			0.320
60	15	3.02 \pm 1.15	
<60	13	3.46 \pm 1.14	
性别			0.588
男	15	3.12 \pm 1.31	
女	13	3.36 \pm 0.97	
分化程度			0.897
高/中	12	3.19 \pm 1.22	
低/未	16	3.25 \pm 1.13	
分期 ¹			0.005
I / II	13	2.60 \pm 1.16	
III/IV	15	3.77 \pm 0.84	
淋巴结转移			0.000
无	11	2.34 \pm 1.07	
有	17	3.80 \pm 0.80	

¹分期按国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会(UICC-AJCC)胃癌TNM分期标准(2010年版)。

表 3 人胃癌组织中miR-181b的表达与临床病理的相关性 (mean \pm SD)

分组	n	miR-181b表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	P值
年龄(岁)			0.201
60	15	3.02 \pm 1.33	
<60	13	3.66 \pm 1.23	
性别			0.425
男	15	3.13 \pm 1.48	
女	13	3.53 \pm 1.09	
分化程度			0.189
高/中	12	2.94 \pm 1.31	
低/未	16	3.60 \pm 1.27	
分期 ¹			0.042
I / II	13	2.78 \pm 1.36	
III/IV	15	3.78 \pm 1.10	
淋巴结转移			0.003
无	11	2.45 \pm 1.19	
有	17	3.88 \pm 1.07	

¹分期按国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会(UICC-AJCC)胃癌TNM分期标准(2010年版)。

图 3 4种细胞中miR-181a的表达比较. ^a $P < 0.05$ vs 组1. 1: GES-1; 2: AGS; 3: SGC-7901; 4: MGC-803.图 4 4种细胞中miR-181b的表达比较. ^a $P < 0.05$ vs 组1. 1: GES-1; 2: AGS; 3: SGC-7901; 4: MGC-803.

2.3.1 人胃癌组织和正常胃组织中miR-181a、miR-181b的表达比较: 如图5所示, 人胃癌组织中miR-181a、miR-181b的表达量均高于正常胃组织中的表达量, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.3.2 人胃癌组织中miR-181a、miR-181b的表达与临床病理的相关性: 本实验共收集到28例胃癌患者手术组织样本, 其中男性15例、平均年龄59.8岁 \pm 7.2岁, 女性13例、平均年龄55.3岁 \pm 13.6岁. 如表2、3所示, III/IV期组胃癌组织中miR-181a、miR-181b的相对表达量高于I / II期组($P < 0.05$). 有淋巴结转移组中miR-181a、miR-181b的相对表达量高于无淋巴结转移组($P < 0.05$). miR-181a、miR-181b的相

对表达量与年龄、性别、胃癌分化程度无关($P > 0.05$).

3 讨论

miRNA是一种广泛存在于真核生物中的内源性小分子RNA, 是由经核糖核酸酶Drosha切割、约70-90个碱基长度、具有发夹结构的前体miRNA通过Dicer核糖核酸酶切割生成^[15,16], 由19-25个核苷酸组成. 以单拷贝、多拷贝或基因簇等多种形式存在于基因组中, 绝大部分定位于基因间隔区, 部分在内含子及编码区的互补链区, 具有高度保守性和组织、阶段特异性. miRNA有两种作用方式, 主要通过5'端与

创新盘点

国内研究miR-181与胃癌发生发展关系的报道比较少, 本课题通过研究miR-181a、miR-181b在胃癌细胞与正常胃黏膜细胞、胃癌组织与正常胃组织中的表达差异及其与临床病理的相关性, 分析其在胃癌中可能发挥的作用, 为胃癌诊断和治疗探索新途径, 具有一定的创新性.

应用要点
miR-181在胃癌中高表达,可能发挥癌基因的作用,研究其可能的作用机制,有成为诊断和治疗胃癌的重要分子靶标的前景,为胃癌特异性诊治提供新途径。

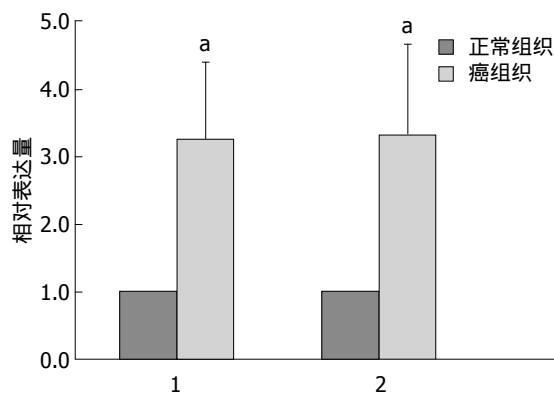


图5 不同组织中miR-181a、miR-181b的表达比较. 1: miR-181a; 2: miR-181b. ^a $P < 0.05$ vs 正常胃组织.

靶mRNA 3'UTR序列匹配互补,抑制靶mRNA翻译、降低蛋白表达水平,从而调节基因的表达,不影响mRNA的稳定性;也可以通过类似于siRNA的方式,与靶mRNA序列互补后引起mRNA互补区特异性断裂,导致基因沉默,从而调控基因的表达^[10,17,18].研究^[19]发现,miRNA的表达水平在不同组织、不同发育阶段有明显差异性,在细胞分化、增殖与凋亡、生长发育、新陈代谢、肿瘤形成等过程中扮演着重要角色.

miR-181家族是近年来受到众多关注的miRNA之一,人类miR-181家族目前已知的有hsa-miR-181a-1、hsa-miR-181a-2、hsa-miR-181b-1、hsa-miR-181b-2、hsa-miR-181c和hsa-miR-181d 6个前体序列,在转运至细胞质内后,经Dicer酶切割,加工成成熟序列,参与细胞增殖、分化等一系列生物学过程. miR-181a、miR-181b是miR-181家族的重要成员,能通过靶向调节*K-ras*、*p27kip1*^[20]及*Bcl-2*^[21]等基因,调控肿瘤的发生发展,在胃癌、肝癌、食管癌^[22]、白血病^[3]、神经胶质瘤^[23]、口腔癌、肺癌^[24]等多种肿瘤的形成及进展过程中发挥重要作用. Wang等^[12]研究发现miR-181b在肝癌形成早期表达水平上调,抑制miR-181b的表达能抑制肝癌细胞的增殖. Yang等^[25]研究发现miR-181可通过调节细胞的运动,参与口腔鳞状细胞癌的发生发展,他的高表达与口腔癌的淋巴结转移、血管侵袭及不良预后密切相关. Zhang等^[26]在研究miR-181a与胃癌的关系时,发现胃癌中miR-181a的表达上调,miR-181a能通过调节肿瘤抑制基因*KLF6*促进胃癌细胞的增殖及转移,在胃癌的进展中起癌基因的作用. Guo等^[27]通

过qRT-PCR等方法揭示:与正常胃黏膜细胞相比,miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d在人胃癌细胞系中均表达上调. 其中miR-181b呈显著高表达,他能通过调节基质金属蛋白酶组织抑制因子3(tissue inhibitor-3 of matrix metalloproteinases, TIMP-3)的蛋白表达,调控胃癌细胞的增殖、侵袭与转移,有可能成为抗胃癌治疗的一个潜在分子靶标.

RAS相关结构域家族蛋白1A(ras association domain family 1A, *RASSF1A*)是一种已被确认的抑癌基因^[28,29],本课题组前期研究在建立高表达*RASSF1A*基因胃癌SGC-7901细胞株[pcDNA3.1(+)-*RASSF1A*-SGC-7901细胞株]后,利用miRNA芯片筛选转染前后细胞株中miRNA的差异表达,发现与转染前细胞株相比miR-181a、miR-181b在pcDNA3.1(+)-*RASSF1A*-SGC-7901细胞株中的表达均显著下调,并通过qRT-PCR验证,结果与基因芯片结果一致^[30].提示miR-181a、miR-181b的表达异常与胃癌的发生相关,两者可能在胃癌中具有癌基因的作用. 本实验以前期研究为理论基础,通过qRT-PCR SYBR Green I方法,检测3种不同分化程度的胃癌细胞,高分化胃癌细胞系(AGS)^[31]、中分化胃癌细胞系(SGC-7901)、低分化胃癌细胞系(MGC-803),与正常人胃黏膜上皮细胞系(GES-1)中miR-181a、miR-181b的表达情况,以表达稳定的*U6*作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行分析后,发现AGS、SGC-7901、MGC-803胃癌细胞中miR-181a及miR-181b的相对表达量均高于GES-1细胞中的表达量($P < 0.05$),而AGS、SGC-7901、MGC-803 3种胃癌细胞之间miR-181a及miR-181b的表达量差异均无统计学意义($P > 0.05$). 并且通过研究分析28例人胃癌组织样本中miR-181a、miR-181b的表达量,发现与正常胃组织相比较,miR-181a、miR-181b在胃癌组织中表达水平显著升高($P < 0.05$),两者的表达水平与胃癌的分期、淋巴结转移显著相关($P < 0.05$),与年龄、性别、胃癌的分化程度无明显相关性($P > 0.05$). 表明miR-181a、miR-181b在胃癌中表达上调,表现为癌基因的作用,且两者的表达水平与胃癌的发生发展、侵袭转移有着密切关系. miR-181家族作为一种新发现的非蛋白编码基因,其在肿瘤的发生发展、临床诊疗及预后判断等方面的研究价值已得到

广泛的认可, 有可能成为胃癌的重要分子靶标, 为探索胃癌特异性诊断和治疗的新方法提供了理论依据。

志谢: 感谢陈鳞、胡洪赛在本试验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- 1 le Sage C, Agami R. Immense promises for tiny molecules: uncovering miRNA functions. *Cell Cycle* 2006; 5: 1415-1421 [PMID: 16775415 DOI: 10.4161/cc.5.13.2890]
- 2 Takayama S, Wakasugi T, Funahashi H, Takeyama H. Strategies for gastric cancer in the modern era. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 335-341 [PMID: 21160804 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i9.335]
- 3 Chen H, Chen Q, Fang M, Mi Y. microRNA-181b targets MLK2 in HL-60 cells. *Sci China Life Sci* 2010; 53: 101-106 [PMID: 20596961 DOI: 10.1007/s11427-010-0002-y]
- 4 Su H, Yang JR, Xu T, Huang J, Xu L, Yuan Y, Zhuang SM. MicroRNA-101, down-regulated in hepatocellular carcinoma, promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity. *Cancer Res* 2009; 69: 1135-1142 [PMID: 19155302 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2886]
- 5 Shi XB, Tepper CG, deVere White RW. Cancerous miRNAs and their regulation. *Cell Cycle* 2008; 7: 1529-1538 [PMID: 18469525 DOI: 10.4161/cc.7.11.5977]
- 6 Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, Nishimoto S, Kozuka C, Fukuda D, Soeki T, Masuzaki H, Tsutsui M, Sata M. MicroRNA-378 Regulates Adiponectin Expression in Adipose Tissue: A New Plausible Mechanism. *PLoS One* 2014; 9: e111537 [PMID: 25379946 DOI: 10.1371/journal.pone.0111537]
- 7 Wu XL, Cheng B, Li PY, Huang HJ, Zhao Q, Dan ZL, Tian DA, Zhang P. MicroRNA-143 suppresses gastric cancer cell growth and induces apoptosis by targeting COX-2. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7758-7765 [PMID: 24616567 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7758]
- 8 Yang J, Zhang JY, Song NH. [The role of miRNAs in androgen-independent progression of prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013; 19: 831-834 [PMID: 24386864]
- 9 Ventura A, Jacks T. MicroRNAs and cancer: short RNAs go a long way. *Cell* 2009; 136: 586-591 [PMID: 19239879 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.005]
- 10 Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res* 2006; 66: 7390-7394 [PMID: 16885332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0800]
- 11 Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, Deng C, Wauthier E, Reid LM, Ye QH, Qin LX, Yang W, Wang HY, Tang ZY, Croce CM, Wang XW. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology* 2009; 50: 472-480 [PMID: 19585654 DOI: 10.1002/hep.22989]
- 12 Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, Ghoshal K. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene* 2010; 29: 1787-1797 [PMID: 20023698 DOI: 10.1038/onc.2009.468]
- 13 Nakajima G, Hayashi K, Xi Y, Kudo K, Uchida K, Takasaki K, Yamamoto M, Ju J. Non-coding MicroRNAs hsa-let-7g and hsa-miR-181b are Associated with Chemoresponse to S-1 in Colon Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2006; 3: 317-324 [PMID: 18172508]
- 14 Tong SJ, Liu J, Wang X, Qu LX. microRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1296-1300 [PMID: 25187843]
- 15 Rahimi G, Jafari N, Khodabakhsh M, Shirzad Z, Dogaheh HP. Upregulation of microRNA Processing Enzymes Drosha and Dicer in Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2014 Oct 8:1-4. [Epub ahead of print] [PMID: 25295740 DOI: 10.3109/09513590.2014.969700]
- 16 Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón C. MicroRNA: key gene expression regulators. *Fertil Steril* 2014; 101: 1516-1523 [PMID: 24314918 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.042]
- 17 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 18 Doench JG, Petersen CP, Sharp PA. siRNAs can function as miRNAs. *Genes Dev* 2003; 17: 438-442 [PMID: 12600936 DOI: 10.1101/gad.1064703]
- 19 O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1604-1609 [PMID: 17242365 DOI: 10.1073/pnas.0610731104]
- 20 Wang X, Gocek E, Liu CG, Studzinski GP. MicroRNAs181 regulate the expression of p27Kip1 in human myeloid leukemia cells induced to differentiate by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Cycle* 2009; 8: 736-741 [PMID: 19221487 DOI: 10.4161/cc.8.5.7870]
- 21 Ouyang YB, Lu Y, Yue S, Giffard RG. miR-181 targets multiple Bcl-2 family members and influences apoptosis and mitochondrial function in astrocytes. *Mitochondrion* 2012; 12: 213-219 [PMID: 21958558 DOI: 10.1016/j.mito.2011.09.001]
- 22 李书军, 牛秀兰, 崔爱荣, 和宇峥, 吴文新. miR-181a对人食管癌TE11细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响. *肿瘤* 2011; 31: 613-618
- 23 Conti A, Aguenouz M, La Torre D, Tomasello C, Cardali S, Angileri FF, Maio F, Cama A, Germanò A, Vita G, Tomasello F. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors. *J Neurooncol* 2009; 93: 325-332 [PMID: 19159078 DOI: 10.1007/s11060-009-9797-4]
- 24 Gao W, Yu Y, Cao H, Shen H, Li X, Pan S, Shu Y. Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 399-408 [PMID: 20363096 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.01.018]
- 25 Yang CC, Hung PS, Wang PW, Liu CJ, Chu

名词解释

miRNA: 是一类约19-23个核苷酸大小的非编码单链微小RNA; miR-181: 是一种人类细胞中存在比较广泛的miRNA, 目前发现的miR-181家族成员主要有四种: miR-181a、miR-181b、miR-181c和miR-181d; 实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR): 是一种通过对PCR扩增反应中的每一个循环产物的荧光信号的实时检测, 实现对起始模板定量及定性的分析方法。

同行评价

本文通过研究 miR-181a、miR-181b 在胃癌中的表达, 分析其与胃癌的相关性, 对胃癌诊断和治疗新途径的探索具有一定的指导价值, 试验设计比较合理, 文字表达比较规范, 具有一定的创新性。

- TH, Cheng HW, Lin SC. miR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 397-404 [PMID: 21244495 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x]
- 26 Zhang X, Nie Y, Du Y, Cao J, Shen B, Li Y. MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6. *Tumour Biol* 2012; 33: 1589-1597 [PMID: 22581522 DOI: 10.1007/s13277-012-0414-3]
- 27 Guo JX, Tao QS, Lou PR, Chen XC, Chen J, Yuan GB. miR-181b as a potential molecular target for anticancer therapy of gastric neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2263-2267 [PMID: 22901205]
- 28 Donninger H, Clark J, Rinaldo F, Nelson N, Barnoud T, Schmidt ML, Hobbing KR, Vos MD, Sils B, Clark GJ. The RASSF1A Tumor Suppressor Regulates XPA-Mediated DNA repair. *Mol Cell Biol* 2014 Nov 3. pii: MCB.00202-14. [Epub ahead of print] [PMID: 25368379]
- 29 Bilgrami SM, Qureshi SA, Pervez S, Abbas F. Promoter hypermethylation of tumor suppressor genes correlates with tumor grade and invasiveness in patients with urothelial bladder cancer. *Springerplus* 2014; 3: 178 [PMID: 24790823 DOI: 10.1186/2193-1801-3-178]
- 30 陈麟. RASSF1A 基因对人胃癌 SGC-7901 细胞 miRNA 表达谱的影响. 衡阳: 南华大学, 2012
- 31 Barranco SC, Townsend CM, Casartelli C, Macik BG, Burger NL, Boerwinkle WR, Gourley WK. Establishment and characterization of an in vitro model system for human adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1983; 43: 1703-1709 [PMID: 6831414]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

溃疡性结肠炎患者血清降钙素原检测的临床价值

袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王少东, 王震凯, 吴琳, 汪芳裕

袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王少东, 王震凯, 吴琳, 汪芳裕, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科 江苏省南京市 210002

袁柏思, 医师, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81270453

作者贡献分布: 此论文由袁柏思与汪芳裕设计; 资料收集、统计分析以及图表制作由袁柏思、金鑫鑫、路又可、刘炯、王少东、王震凯及吴琳完成; 本论文写作由袁柏思完成.

通讯作者: 汪芳裕, 教授, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科.

cat409@126.com

电话: 025-80863384

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-08

Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis

Bo-Si Yuan, Xin-Xin Jin, You-Ke Lu, Jiong Liu, Shao-Dong Wang, Zhen-Kai Wang, Lin Wu, Fang-Yu Wang

Bo-Si Yuan, Xin-Xin Jin, You-Ke Lu, Jiong Liu, Shao-Dong Wang, Zhen-Kai Wang, Lin Wu, Fang-Yu Wang, Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81270453

Correspondence to: Fang-Yu Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, 305 Zhongshan East Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. cat409@126.com

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the association of serum procalcitonin (PCT) level with disease activity and inflammatory markers in ulcerative colitis (UC).

METHODS: Serum PCT levels, white blood cell count, platelet count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), albumin, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels were analyzed in 31 patients with UC and 18 healthy volunteers. Severity assessments were based on the Truelove and Witts' severity index. Spearman's rank correlation and receiver operating characteristic

(ROC) analysis were used to evaluate correlations between variables and diagnostic accuracy, respectively.

RESULTS: Serum PCT level in severe UC patients ($n = 11$, $0.426 \mu\text{g/mL} \pm 0.506 \mu\text{g/mL}$) was significantly higher than those in mild-to-moderate UC patients ($n = 20$, $0.079 \mu\text{g/mL} \pm 0.085 \mu\text{g/mL}$) and healthy volunteers ($n = 18$, $0.03 \mu\text{g/mL} \pm 0.01 \mu\text{g/mL}$) ($P = 0.047$, 0.027 , respectively). Serum PCT level in UC patients was positively correlated with CRP levels, IL-6 levels and ESR, negatively with albumin levels ($P < 0.05$), but showed no statistically significant correlation with white blood cell count or platelet count ($P > 0.05$). PCT performed well in the prediction of UC, and was superior to CRP, ESR and white blood cell count for diagnosing severe UC. The area under the ROC curve was 0.895 (95%CI: $0.782-1.000$, $P < 0.001$), 0.727 (95%CI: $0.548-0.906$, $P = 0.041$), 0.856 (95%CI: $0.721-0.992$, $P = 0.001$) and 0.665 (95%CI: $0.463-0.867$, $P = 0.138$), respectively. A threshold of $0.1 \mu\text{g/L}$ for PCT may detect the most severe form of UC, and the sensitivity, specificity, predictive positive value and negative predictive value were 90.91% , 80.00% , 71.43% and 94.12% , respectively.

CONCLUSION: Serum PCT level correlates with disease activity markers ESR and CRP in UC, and a cut-off of $0.1 \mu\text{g/L}$ could distinguish the most severe form of UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Procalcitonin; Inflammatory makers

Yuan BS, Jin XX, Lu YK, Liu J, Wang SD, Wang ZK, Wu L, Wang FY. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 37-43 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/37.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.37>

摘要

目的: 研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,

背景资料

降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体, 是一种无激素活性的糖蛋白, 正常情况下主要由甲状腺C细胞和肺的神经内分泌细胞产生, 当严重细菌、真菌、寄生虫感染以及脓毒症和多脏器功能衰竭时他在血浆中的水平升高. 细菌内毒素在诱导过程中担任了至关重要的作用.

同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

研究背景
重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)死亡率高,临床上缺乏UC病情严重程度判断简便、特异的指标,寻找一种能够预测重度UC的指标非常重要。

UC)患者降钙素原(procalcitonin, PCT)水平的变化与病情活动和炎症相关指标的关系。

方法:检测31例UC患者与18例健康对照者外周血PCT水平,与检测的炎症相关指标[白细胞计数(white blood count, WBC)、血小板计数(blood platelet count, PLT)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白蛋白、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)]进行相关性分析。Truelove-Witts评分标准区分轻、中、重度UC。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析诊断的准确性。

结果:重度UC患者的PCT水平($n = 11$, $0.426 \mu\text{g/L} \pm 0.506 \mu\text{g/L}$)明显高于轻中度UC($n = 20$, $0.079 \mu\text{g/L} \pm 0.085 \mu\text{g/L}$)和健康对照组($n = 18$, $0.03 \mu\text{g/L} \pm 0.01 \mu\text{g/L}$)(相应的 P 值为0.047和0.027)。UC患者PCT水平与CRP、IL-6水平、ESR呈明显正相关,与白蛋白水平呈明显负相关($P < 0.05$);与WBC和PLT的相关性无统计学意义($P > 0.05$)。血清PCT水平预测重度UC优于ESR、CRP水平和WBC,相应的ROC曲线下面积(95%可信区间)分别为0.895(0.782-1.000)、0.727(0.548-0.906)、0.856(0.721-0.992)和0.665(0.463-0.867),相应的 P 值为 < 0.001 、0.041、0.001和0.138。PCT $> 0.1 \mu\text{g/L}$ 对预测重度UC具有较高的准确性,他的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为90.91%、80.00%、71.43%和94.12%。

结论:PCT水平是一个判断UC病情活动和反映UC病情严重程度的较好指标,与炎症标志物CRP和ESR具有良好的相关性,PCT $> 0.1 \mu\text{g/L}$ 作为阈值能够预测大部分重度UC。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:溃疡性结肠炎;降钙素原;炎症标志物

核心提示:降钙素原(procalcitonin, PCT)水平是一个判断溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病情活动和反映UC病情严重程度的较好指标,与炎症标志物C-反应蛋白(C reactive protein)和血沉(erythrocyte sedimentation rate)具有良好的相关性,PCT $> 0.1 \mu\text{g/L}$ 作为阈值能够预测大部分重度UC。

袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王少东, 王震凯, 吴琳, 汪芳裕. 溃疡性结肠炎患者血清降钙素原检测的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 37-43 URL: <http://www.wjgnet.com>

wjgnet.com/1009-3079/23/37.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.37>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体,是一种无激素活性的糖蛋白,正常情况下主要由甲状腺C细胞和肺的神经内分泌细胞产生^[1]。作为一种炎症标志物,在败血症或其他细菌感染性疾病病情严重程度和预后中得到广泛的应用^[2-12]。同时,PCT亦可作为判断一些慢性炎症及自身免疫性疾病病情活动的指标^[13-18]。但在肠道炎症性疾病的UC中的研究较少,本研究拟探讨UC患者血清PCT水平与UC病情严重程度判断以及和炎症相关指标的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 研究人群为2014-01/2014-09中国人民解放军南京军区南京总医院住院的UC患者,本研究临床数据摘自医院的电子病历、内镜诊断、影像学 and 实验室检测资料。UC诊断标准参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组2012年制订的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[19]。UC的蒙特利尔分型^[20]为E1:局限于直肠,未达乙状结肠;E2:累及左半结肠(脾曲以远);E3:广泛病变累及脾曲以近乃至全结肠。将符合标准的患者资料纳入本研究进行统计分析,纳入研究的31例UC患者中,根据Truelove-Witts评分标准^[21]分为轻、中、重度UC。对照组为健康人群共18例,男8例,女10例,平均年龄为50.3岁 \pm 13.8岁,既往无肝炎、结核、自身免疫性疾病等病史,近3 mo无特殊服药史。收集所有入选者入院时的外周血标本。本研究得到中国人民解放军南京军区南京总医院伦理委员会批准,入选者均知情同意。

1.2 方法 标本采集和检测:受检者均于早晨空腹采集静脉血4 mL,电化学发光免疫分析法检测血清PCT(参考值 $< 0.046 \mu\text{g/L}$)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平(参考值 $< 7 \text{ ng/L}$),免疫比浊法检测C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平(参考值 $< 8 \text{ mg/L}$),另通过血细胞分析仪检测白细胞计数(white blood count, WBC)(参考值 $4 \times 10^9 - 10 \times 10^9/\text{L}$)、血小板计数(blood platelet count,

表 1 31例溃疡性结肠炎患者临床特征

特征	UC
<i>n</i>	31
性别(<i>n</i> , 男/女)	19/12
平均年龄(岁, 范围)	41.2(16-64)
平均病程(mo, 范围)	59.7(1 mo-23年)
病变范围(<i>n</i>)	
E1(直肠)	1
E2(左半结肠)	10
E3(广泛结肠)	20
治疗[<i>n</i> (%)]	
5-氨基水杨酸	11(35.5)
激素+免疫抑制剂	2(6.5)
激素+5-氨基水杨酸	16(51.6)
抗-TNF α 抗体	2(6.5)
手术 ¹	11(35.5)

¹手术病例为其他药物治疗效果欠佳后进行。UC: 溃疡性结肠炎; TNF α : 肿瘤坏死因子 α 。

PLT)(参考值 100×10^9 - 300×10^9 /L), 自动化生化分析仪检测血清白蛋白水平(参考值35-55 g/L), 魏氏法检测血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)结果(参考值0-15 mm/h)。

统计学处理 采用SPSS22.0软件包进行统计学处理。两组均数的比较采用 t 检验, 相关性分析采用Spearman检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入研究的31例UC患者相应的临床特征如表1。

2.2 血清PCT及外周血炎症相关指标检测 本研究检测轻中度和重度UC患者的PCT水平与病情活动相关的几个炎症相关指标(WBC、PLT、ESR、CRP、白蛋白和IL-6), 并将结果与对照人群相比。结果显示, UC患者PCT水平、WBC、PLT、CRP、ESR和IL-6水平均明显高于健康对照组, 白蛋白水平明显低于健康对照组($P < 0.05$); 重度UC患者的PCT水平、CRP和ESR明显高于轻中度UC, 白蛋白水平明显低于轻中度UC($P < 0.05$), WBC和PLT的差异无统计学意义($P > 0.05$); 健康对照人群与UC患者的各个指标比较以及相应的 P 值如图1。

2.3 炎症标志物预测重度UC的检验效能 我们对炎症标志物(PCT、CRP、ESR)在不同的水平预测重度UC的敏感性、特异性、阳性预测值及

阴性预测值进行分析, 相应的结果以及95%可信区间如表2。炎症标志物预测重度UC的ROC曲线如图2, PCT、ESR、CRP、IL-6、WBC和PLT的ROC曲线下面积(95%可信区间)分别为0.895(0.782-1.000)、0.727(0.548-0.906)、0.856(0.721-0.992)、0.952(0.876-1.000)、0.665(0.463-0.867)、0.636(0.421-0.852), 相应的 P 值为 < 0.001 、0.041、0.001、 < 0.001 、0.138和0.22。

2.4 血清降钙素原与外周血炎症相关指标相关性分析 我们对PCT水平与病情活动相关的几个炎症相关指标(WBC、PLT、ESR、CRP、白蛋白、IL-6)进行相关性分析, 结果显示PCT水平和CRP、IL-6水平、ESR呈明显正相关, 和白蛋白水平呈明显负相关($P < 0.05$)(图3); PCT水平和WBC、PLT的相关性无统计学意义($P > 0.05$, 数据未列出)。

3 讨论

UC疾病活动伴有一系列炎症指标的变化, 但传统的判断炎症活动的指标如WBC、PLT、CRP和ESR, 由于灵敏度和特异性均较低, 难以反映疾病活动状态^[22,23], 为此寻找一种能反映UC疾病活动的炎症指标具有重要的临床价值。PCT是细菌感染所引起的败血症和相关状态的一种可靠标志物^[2], 越来越多的证据表明肠腔内的细菌对UC病情的活动具有促进作用^[24], 这一现象提示PCT水平可能作为UC病情活动的判断指标。本研究对UC患者的PCT水平进行检测, 结果显示, UC患者PCT、WBC、PLT、ESR、CRP和IL-6水平均明显高于健康对照组, 白蛋白水平明显低于健康对照组($P < 0.05$); 重度UC患者的PCT水平、CRP、ESR明显高于轻中度UC患者及健康人群, 白蛋白水平明显低于轻中度UC患者和健康人群($P < 0.05$), 提示血清PCT水平和血液中的炎症指标一致, PCT升高的程度与UC患者的病情活动和严重程度密切相关。

我们对PCT水平与病情活动相关的炎症相关指标进行相关性分析, 结果显示PCT和CRP、IL-6水平、ESR呈明显正相关, 和白蛋白水平呈明显负相关($P < 0.05$)。先前的有关PCT在IBD中的研究结果显示, PCT水平和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的疾病活动指数CDAI呈正相关^[24], 且和UC的CRP水平、内镜下评分及核磁共振结肠成像评分呈正相关^[25,26]。因此, 我们的结果和先前的研究结果一致提示PCT水

相关报道
PCT水平和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的疾病活动指数CDAI呈正相关, 且和UC的C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平、内镜下评分及核磁共振结肠成像评分呈正相关。

创新盘点
PCT水平在判断UC的严重程度优于传统的炎症指标CRP、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞计数(white blood count, WBC)和血小板计数(blood platelet count, PLT). PCT>0.1 $\mu\text{g/L}$ 是预测重度UC的较好阈值.

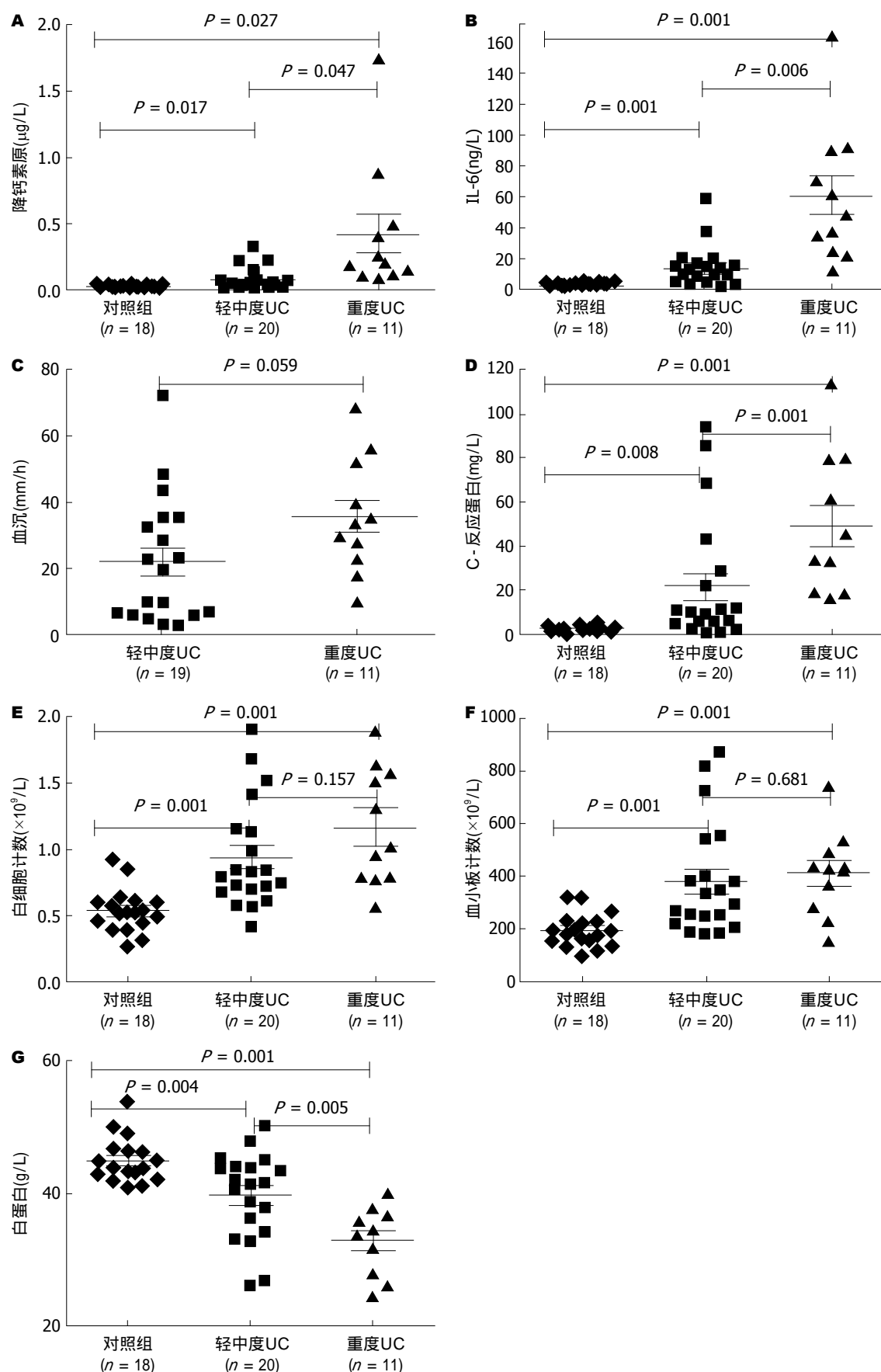


图1 不同程度溃疡性结肠炎炎症相关指标比较图. A: 降钙素原; B: 白介素-6; C: 血沉; D: C-反应蛋白; E: 白细胞计数; F: 血小板计数; G: 白蛋白. IL: 白介素.

表 2 炎症标志物预测重度溃疡性结肠炎的检验效能 (%)

炎症标志物	敏感性(95%CI)	特异性(95%CI)	阳性预测值(95%CI)	阴性预测值(95%CI)
PCT($\mu\text{g/L}$)				
0.050	100.00(67.86 - 100.00)	50.00(27.85 - 72.15)	52.381(30.34 - 73.61)	100.00(65.55 - 100.00)
0.075	100.00(67.86 - 100.00)	80.00(55.73 - 93.39)	73.33(44.83 - 91.09)	100.00(75.93 - 100.00)
0.100	90.91(57.12 - 99.52)	80.00(55.73 - 93.39)	71.43(42.00 - 90.42)	94.12(69.24 - 99.69)
0.125	72.73(39.32 - 92.67)	80.00(55.73 - 93.39)	66.67(35.44 - 88.73)	84.21(59.51 - 95.83)
0.150	63.64(31.61 - 87.63)	85.00(61.14 - 96.04)	70.00(35.37 - 91.91)	80.95(57.42 - 93.71)
0.200	45.45(18.14 - 75.44)	85.00(61.14 - 96.04)	62.50(25.89 - 89.76)	73.91(51.31 - 88.92)
0.300	36.37(12.37 - 68.39)	95.00(73.06 - 99.74)	80.00(29.88 - 98.95)	73.08(51.95 - 87.65)
0.400	36.37(12.37 - 68.39)	100.00(79.95 - 100.00)	100.00(39.58 - 100.00)	74.07(53.41 - 88.13)
CRP(mg/L)				
8	100.00(67.86 - 100.00)	45.00(23.83 - 67.95)	50.00(28.80 - 71.20)	100.00(62.88 - 100.00)
15	100.00(67.86 - 100.00)	70.00(45.67 - 87.16)	64.71(38.62 - 84.74)	100.00(73.24 - 100.00)
20	72.73(39.32 - 92.67)	70.00(45.67 - 87.16)	57.14(29.65 - 81.19)	82.35(55.80 - 95.33)
30	72.73(39.32 - 92.67)	80.00(55.73 - 93.39)	66.67(35.44 - 88.73)	84.21(59.51 - 95.83)
40	54.55(24.56 - 81.86)	80.00(55.73 - 93.39)	60.00(27.37 - 86.31)	76.19(52.45 - 90.88)
60	36.36(12.37 - 68.39)	85.00(61.14 - 96.04)	57.14(20.24 - 88.19)	70.83(48.75 - 86.56)
ESR(mm/h)				
10	100.00(67.86 - 100.00)	36.84(17.23 - 61.37)	47.26(27.42 - 68.92)	100.00(56.09 - 100.00)
20	81.82(47.76 - 96.79)	47.37(25.21 - 70.50)	47.37(25.21 - 70.50)	81.82(47.76 - 96.79)
30	63.64(31.61 - 87.63)	68.42(43.50 - 86.44)	53.85(26.12 - 79.60)	76.47(49.76 - 92.18)
40	36.36(12.37 - 68.39)	84.21(59.51 - 95.83)	57.14(20.24 - 88.19)	69.57(46.99 - 85.94)
50	27.27(7.33 - 60.68)	94.74(71.89 - 99.72)	75.00(21.94 - 98.68)	69.23(48.10 - 84.91)

CI: 可信区间; PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; ESR: 血沉。

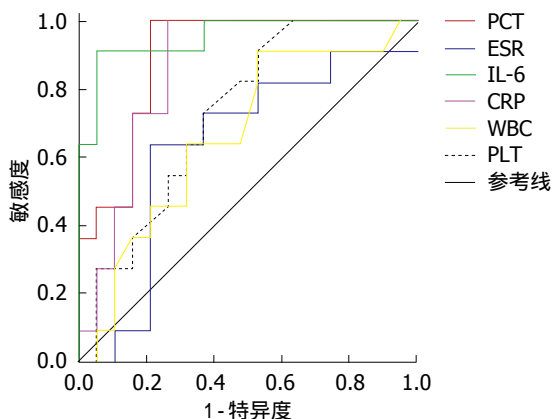


图 2 预测重度溃疡性结肠炎的ROC曲线。PCT: 降钙素原; ESR: 血沉; IL-6: 白介素-6; CRP: C-反应蛋白; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数。

平和炎症相关指标随病情活动的变化而变化, PCT水平的高低能够反映UC患者疾病的严重程度。

我们同时对PCT、CRP、IL-6、ESR预测重度UC的敏感性、特异性进行比较分析, PCT的ROC面积要高于CRP、ESR、WBC和PLT这些传统的炎症指标, 提示PCT水平在判断UC的严重程度优于CRP、ESR、WBC和PLT。根

应用要点
在临床上通过检测PCT水平作为一个判断UC病情严重程度的指标, PCT $>0.1 \mu\text{g/L}$ 作为阈值预测重度UC。

据本研究中PCT的分级检验效能和ROC曲线, PCT $>0.1 \mu\text{g/L}$ 是预测重度UC的较好阈值, 此水平预测重度UC的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为90.91%、80%、71.43%和94.12%, 与文献[25]报道预测重度CD的PCT $\geq 0.14 \mu\text{g/L}$ 较接近, 优于另一文献[27]报道的PCT $\geq 0.05 \mu\text{g/L}$ (敏感性67%; 特异性42%)预测CD活动和重度UC的阈值。在本研究中我们还发现炎症细胞因子IL-6水平与病情的活动和UC的严重程度呈正相关, 而且在预测重度UC的敏感性和特异性的ROC面积要优于PCT, 提示该指标可能是另一个判断UC严重程度的较好指标。

由于本研究纳入的研究病例较少, 部分入选病例为外院诊治过的患者, 入院前已经给予各种药物治疗, 对研究的结果可能会产生一些影响, 需要更大宗的病例及多中心的研究进一步证实。

总之, 我们的研究结果提示PCT是一种判断UC病情活动以及反映UC患者病情严重程度的较好指标, PCT $>0.1 \mu\text{g/L}$ 作为阈值能够预测大部分重度UC。

同行评价
文章设计科学, 有
一定的前沿性和
临床应用性。

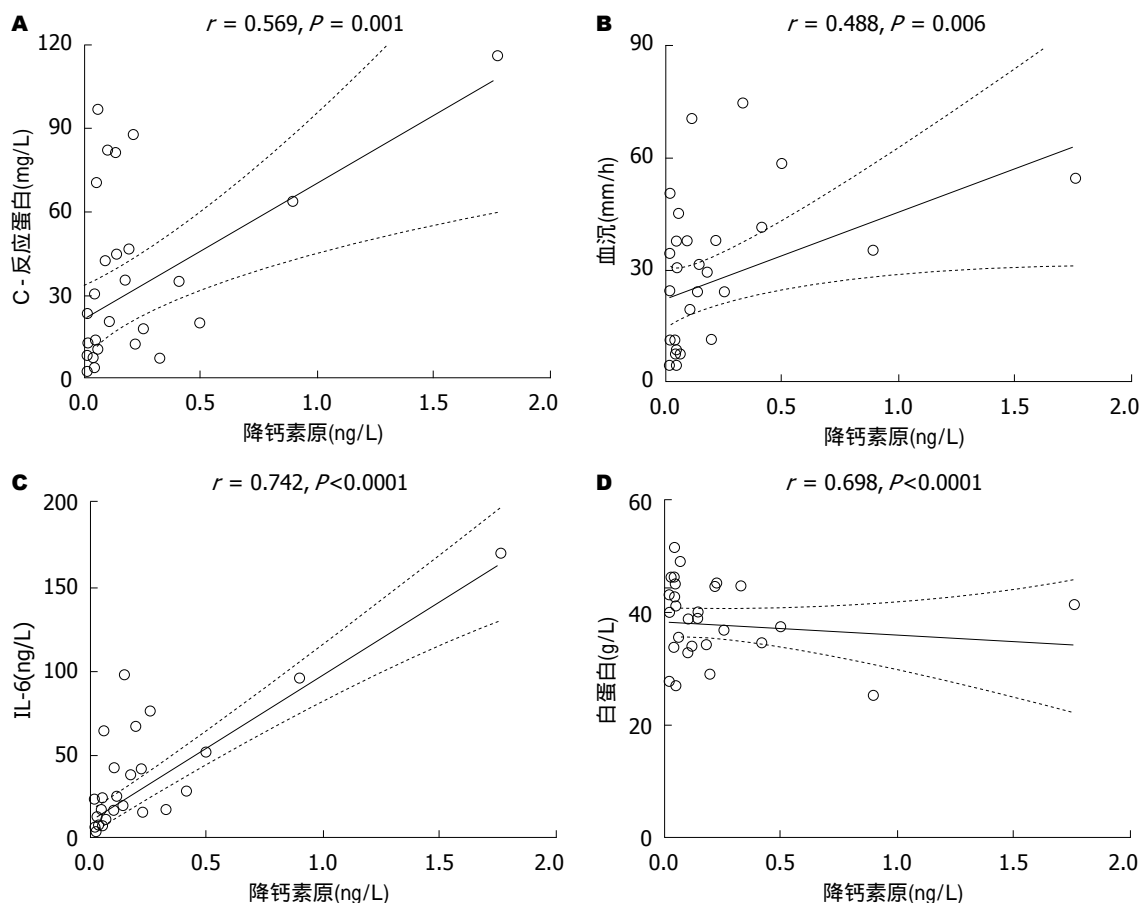


图3 降钙素原与炎症相关指标相关性分析。A: 降钙素原与C-反应蛋白; B: 降钙素原与血沉; C: 降钙素原与白介素-6; D: 降钙素原与白蛋白。

4 参考文献

- Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 253-264 [PMID: 20002097 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x]
- Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493 [PMID: 11587126]
- Schlattmann P, Brunkhorst FM. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 189 [PMID: 24571977 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70325-6]
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-435 [PMID: 23375419 DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7]
- van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, Ieven M, Butler CC, Goossens H, Little P, Verheij TJ. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013; 346: f2450 [PMID: 23633005 DOI: 10.1136/bmj.f2450]
- Yoon SY, Baek SH, Kim S, Lee YS, Lee T, Bae YJ, Kwon HS, Huh JW, Hong SB, Cho YS, Chun S, Lim CM, Koh Y, Moon HB, Kim TB. Serum procalcitonin as a biomarker differentiating delayed-type drug hypersensitivity from systemic bacterial infection. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 981-983 [PMID: 23768571 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.038]
- Mitsuma SF, Mansour MK, Dekker JP, Kim J, Rahman MZ, Tweed-Kent A, Schuetz P. Promising new assays and technologies for the diagnosis and management of infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 996-1002 [PMID: 23223587 DOI: 10.1093/cid/cis1014]
- Sakata KK, Grys TE, Chang YH, Vikram HR, Blair JE. Serum procalcitonin levels in patients with primary pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1239-1243 [PMID: 25168059 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-180BC]
- Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, Engström G, Melander O, Schiopu A. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Med* 2013; 11: 180 [PMID: 23937962 DOI: 10.1186/1741-7015-11-180]
- Schiopu A, Hedblad B, Engström G, Struck J, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study. *J Intern Med* 2012; 272: 484-491 [PMID: 22530956 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02548.x]
- Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity

- of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81 [PMID: 19541012 DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.013]
- 12 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
 - 13 Wu JY, Lee SH, Shen CJ, Hsieh YC, Yo PH, Cheng HY, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3034-3042 [PMID: 22605405 DOI: 10.1002/art.34512]
 - 14 Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 176-183 [PMID: 20132965 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004]
 - 15 Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, Iglesias A. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 138-142 [PMID: 18525431 DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181772cca]
 - 16 Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 53-72 [PMID: 19246077 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.001]
 - 17 Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Tyszko P, Straburzynski M. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 6: 839-844 [PMID: 19218712]
 - 18 Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250-1256 [PMID: 9214425 DOI: 10.1002/art.1780400709]
 - 19 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
 - 20 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A-36A [PMID: 16151544]
 - 21 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656 DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041]
 - 22 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431 [PMID: 16474109 DOI: 10.1136/gut.2005.069476]
 - 23 Linskens RK, van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 644-648 [PMID: 11318546 DOI: 10.1023/A:1005628005734]
 - 24 Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, Wehkamp J, Ludwig D, Schwab M, Stange EF, Fellermann K. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 229-233 [PMID: 15290916 DOI: 10.1097/00054725-200405000-00008]
 - 25 Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Guéant JL, Régent D, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Additional benefit of procalcitonin to C-reactive protein to assess disease activity and severity in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1135-1144 [PMID: 21039675 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04459.x]
 - 26 Koido S, Ohkusa T, Takakura K, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Tajiri H. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8335-8341 [PMID: 24363525 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8335]
 - 27 Oruç N, Ozütemiz O, Osmanoğlu N, İlter T. Diagnostic value of serum procalcitonin in determining the activity of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 9-12 [PMID: 19330729]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



循环肿瘤细胞及游离DNA甲基化在胃癌中的研究进展

方超萍, 颜宏利, 谷明莉, 贾音, 贺玲雯, 田兆峰, 符永叶, 邓安梅

背景资料
胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 占全部恶性肿瘤的第3位, 占消化系统恶性肿瘤的首位。近年来我国胃癌的发病率呈明显上升趋势, 严重威胁人类健康。早期胃癌多无症状或仅有轻微症状, 当临床症状明显时, 病变已属晚期。因此寻找新的分子标志物, 进行肿瘤的早期诊断和分子分型是胃癌研究的热点。

方超萍, 颜宏利, 谷明莉, 贾音, 贺玲雯, 田兆峰, 符永叶, 邓安梅, 中国人民解放军第二军医大学长海医院实验诊断科上海市 200433
方超萍, 副主任技师, 主要从事分子诊断方面的临床检测和研究。国家重点基础研究发展计划基金资助项目(973计划), No. 2013CB531600
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273282, 81202353
作者贡献分布: 文献查阅、分析及论文写作由方超萍、谷明莉、贾音、贺玲雯、田兆峰及符永叶完成; 颜宏利与邓安梅负责审校。
通讯作者: 邓安梅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200433, 上海市长海路168号长海医院17号楼1311室, 中国人民解放军第二军医大学长海医院实验诊断科。amdeng@163.com
电话: 021-31162079
收稿日期: 2014-10-21 修回日期: 2014-11-07
接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Circulating tumor cells and cell tumor DNA methylation in gastric cancer: From bench to bedside

Chao-Ping Fang, Hong-Li Yan, Ming-Li Gu, Yin Jia, Cheng-Wen He, Zhao-Feng Tian, Yong-Ye Fu, An-Mei Deng

Chao-Ping Fang, Hong-Li Yan, Ming-Li Gu, Yin Jia, Cheng-Wen He, Zhao-Feng Tian, Yong-Ye Fu, An-Mei Deng, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Supported by: National Program of Key Basic Research Project (973 Program), No. 2013CB531600; and National Nature Science Foundation of China, Nos. 81273282 and 81202353

Correspondence to: An-Mei Deng, Professor, Chief Physician, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, Room 1311, Building 17, Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. amdeng@163.com

Received: 2014-10-21 Revised: 2014-11-07

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

Gastric cancer is still one of malignant tumors with the highest morbidity and mortality in China, and the 5-year survival rate is only 10%. Circulating tumor cells (CTCs) and cell tumor DNA (ctDNA) have gained increasing interests during the past decade. A wealth of information indicating the potential value of CTCs and ctDNA for cancer diagnosis, monitoring of the efficacy of anticancer therapies and prognosis

has emerged. In this review, we discuss the biology and potential clinical use of CTCs and ctDNA in gastric cancer, as well as their role in the management of cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circulating tumor cells; Cell tumor DNA; Gastric cancer

Fang CP, Yan HL, Gu ML, Jia Y, He CW, Tian ZF, Fu YY, Deng AM. Circulating tumor cells and cell tumor DNA methylation in gastric cancer: From bench to bedside. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 44-50 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/44.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.44>

摘要

胃癌目前仍是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 5年生存率仅10%左右, 因此肿瘤早期诊断是临床亟待解决的问题。近十年来, 血液循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTCs)和循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)因其具有无创、实时检测和早于影像学检查结果等优点, 得到了肿瘤学界的广泛关注, 被称为“液体活检”。大量的文献报道CTCs和ctDNA甲基化在肿瘤诊断、疗效监测和预后评估方面具有价值。本综述系统介绍CTCs和ctDNA的生物学特性以及在胃癌临床中意义、临床转化前景和挑战。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 循环肿瘤细胞; 游离肿瘤DNA; 胃癌

核心提示: 循环肿瘤细胞(circulating tumour cell)和循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA)能够对肿瘤的早期诊断、放化疗药物的疗效评估、肿瘤负荷和进展监测提供可靠的信息, 具有无创、实时检测和早于影像学检查结果等优点, 在肿瘤诊断、疗效监测和预后评估方面具有价值。

方超萍, 颜宏利, 谷明莉, 贾音, 贺玲雯, 田兆峰, 符永叶, 邓安

同行评议者
郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

梅. 循环肿瘤细胞及游离DNA甲基化在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 44-50 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/44.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.44>

0 引言

胃癌目前仍是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤. 全球每年新发100余万例, 死亡约80万例, 文献资料显示胃癌5年生存率仅为10%左右^[1]. 近年来, 检测手段和治疗方法上的进步使胃癌患者的临床效果有所改善, 但其确诊太晚、极高的转移和复发率仍是临床需要解决的主要问题. 研究表明在肿瘤形成的早期阶段, 即可释放肿瘤细胞和DNA至外周血, 形成循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTC)及游离DNA^[2-4], 这为我们对胃癌的进一步深入研究、早期诊断、疗效观察及转移复发预测等提供了新的平台.

1 CTC及血液游离DNA

CTC是指自发或因诊疗操作进入外周血循环的肿瘤细胞. 关于CTC的报道, 最早可以追溯到1869年, Ashworth^[5]在1例转移性癌症患者的外周血中发现存在和原发肿瘤组织相似的细胞, 目前认为这种脱离原发肿瘤组织进入外周血的CTC是引起肿瘤转移的原因之一. 这种脱离原发肿瘤组织的CTC可以转移至远处其他组织形成病灶再次入血形成CTC, 这也是CTC的主要来源, 而这两种方式来源的CTC具有一定的异质性^[6-8]. 进入循环的肿瘤细胞绝大多数在短期内死亡, 只有极少数具有高度活力、高度转移潜能的肿瘤细胞在循环系统中存活下来, 相互聚集形成微小癌栓, 并在一定条件下发展为转移灶. 因此, 在外周血中检测到肿瘤细胞预示着有可能发生肿瘤转移. CTC检测技术近年来发展迅速, 被认为是一个可靠的预后指标, 目前已在乳腺癌、肺癌和结直肠癌中广泛应用, 能够为临床进展和预后等提供极具价值的判断依据^[9-11].

游离DNA是一种无细胞状态的胞外DNA, 主要是由单链或双链DNA以及单链与双链DNA的混合物组成, 以DNA-蛋白质复合物或游离DNA两种形式存在^[12]. CTC及转移灶中的肿瘤细胞也会因为坏死和凋亡向外周血释放DNA, 形成循环游离肿瘤细胞DNA. 肿瘤患者中循环肿瘤细胞DNA只是循环游离DNA的一部分, 其他非肿瘤细胞在坏死和凋亡时也可以向外周血

释放DNA形成循环游离DNA. 研究发现肿瘤患者循环中游离DNA的水平通常要高于健康个体, 并且游离DNA表现出与肿瘤组织相同的生物学特性, 说明肿瘤患者中循环肿瘤细胞DNA是循环游离DNA的主要来源. 健康人外周血游离DNA大多来源于血细胞. 目前, 关于恶性肿瘤患者循环肿瘤细胞DNA的来源及其发生机制有以下3种观点: (1)肿瘤细胞不断释放DNA进入血液循环. 肿瘤在生长过程中能持续自发释放肿瘤细胞DNA进入外周血液, 成为循环血DNA的主要来源; (2)循环中肿瘤细胞或微转移灶的裂解. 常见的观点是认为肿瘤患者存在循环肿瘤细胞或者微转移灶细胞, 其裂解是血浆中DNA的主要来源, 但外周血中显然没有足够的肿瘤细胞能产生如此高水平的游离DNA; (3)肿瘤细胞的坏死或凋亡. 通过对胃肠肿瘤、乳腺癌、肺癌、头颈肿瘤、泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤和皮肤癌等多种肿瘤的研究, 游离循环肿瘤细胞DNA的检测被认为是一个潜在的肿瘤早期诊断和预后判断的有力手段.

2 CTC检测和胃癌

CTC的检测主要包括两个步骤: 分离富集与鉴定. 由于CTC在外周血中密度较低, 为提高检测的效率, 必须先将CTC与血细胞分离出来并富集. 分离的方法主要有两种. 第一种方法是利用肿瘤细胞与血细胞的形态学差异来分离CTC; 不破坏细胞的结构, 分离后的细胞可继续进行免疫组织化学或免疫荧光等相关研究. 但该方法特异性较差, 易出现假阳性, 因而较为少用; 第二种方法是采用免疫学手段进行分离. 大部分上皮来源的肿瘤细胞都有表达上皮细胞黏附分子(epithelial cells adhesion molecule, EpCAM)以及细胞角蛋白(cytokeratin, CK)等抗原, 而血液中骨髓来源的细胞则表达CD45等分子^[13]. 利用包被了抗体的磁颗粒结合特异性抗原并加以分选的方法, 可将CTC从外周血中分离富集出来.

CellSearch循环肿瘤细胞检测系统为强生(veridex)旗下产品, 是全球首个也是唯一经过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于检测血液中CTC的商品化产品. 其基本原理: 利用免疫纳米磁颗粒富集上皮来源的细胞, 纳米磁颗粒包被了抗EpCAM特异性抗体, 通过抗原抗体反应纳米

研发前沿
近年来的研究发现, 在胃癌发生发展的早期阶段即有肿瘤细胞及其DNA释放入血, 检测血液循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTCs)和循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)能够对肿瘤的早期诊断、放化疗药物的疗效评估、肿瘤负荷和进展监测提供可靠的信息. 因其具有无创、实时检测和早于影像学检查结果等优点, 得到了肿瘤学界的广泛关注, 被称为“液体活检”. 大量的文献报道CTCs和ctDNA甲基化在肿瘤诊断、疗效监测和预后评估方面具有价值.

相关报道

Cristofanilli、Cohen等通过多中心、双盲、前瞻性的临床研究,利用CellSearch检测CTCs,在转移性乳腺癌、转移性结直肠癌中建立了评判预后的CTCs阈值。Misale等发现在给予肿瘤组织*K-RAS*野生型的转移性结直肠癌患者靶向EGFR的治疗药物,部分耐药患者的ctDNA中检出*K-RAS*的突变。

磁颗粒会与血液中表达EpCAM的细胞结合,从而捕获CTC,细胞内角蛋白荧光抗体识别上皮细胞、白细胞荧光抗体识别白细胞以及DAPI染料用来对细胞核进行染色生成细胞图像共同识别CTC。CK-PE⁺、DAPI⁺和CD45⁻的细胞即为CTC。该检测可自动分选从上皮性肿瘤脱落后进入血液中的肿瘤细胞^[14,15],只需7.5 mL血液样本,即可从400多亿血细胞中检测到一个CTC。已被国外临床试验证明可有效预测转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的预后及无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。该系统对CTC的检测特异性好(99.7%),重复率高(99.4%),可用于临床及科研上对CTC的检测。FDA认证, CellSearch-CTC计数可作为转移性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌患者生存率的独立预测因子。通过对CTC进行连续监测,能够在治疗期间随时评估患者的预后情况。CTC计数和影像学一样是良好的诊断指标,且CTC计数可以更早的提示患者的预后信息。

除了CTC计数以外,对CTC的分子改变也引起了研究者的极大兴趣。Cui等^[16]发现CTC中piR-651和piR-823水平在胃癌患者的外周血中显著低于正常对照组。Zhou等^[17]发现胃癌CTC中的miR-421水平显著高于健康组,miR-421抑制剂的转染能显著抑制体内的肿瘤生长。Cao等^[18]研究了98例胃癌患者外周血CTC中的Survivin的表达,认为Survivin mRNA状态和病理性肿瘤标记一样是无病生存期的独立预测因素。Survivin mRNA高表达预示着根治性切除术后肿瘤的复发。Arigami等^[19]用定量RT-PCR评价B7-H3 mRNA在4种胃癌细胞株、95例胃癌患者和21例健康人外周血中的表达。结果证实B7-H3 mRNA在4种胃癌细胞株中均有表达;胃癌患者外周血中B7-H3 mRNA的拷贝数明显高于健康组,在高B7-H3 mRNA表达的患者中5年生存率显著低于低表达者。有人收集了53例胃癌术前患者和20例健康志愿者外周血,采用RT-PCR检测miR-21、miR-106a和miR-17水平,结果胃癌患者的上述microRNA水平明显高于对照组,且microRNA水平与TNM分期、肿瘤大小、组织学分类有关联。提示检测外周血中miR-21、miR-106a和miR-17可能是监测胃癌患者CTC的一种新的工具^[20-22]。Wang等^[23]用RT-PCR检测胃癌患

者外周血和肿瘤组织中MAGE-1和MAGE-3 mRNA的表达,结果40例患者中,MAGE-1和MAGE-3 mRNA的阳性率外周血中分别为47.5%和25%;在胃癌组织中分别为62.5%和30%;MAGE mRNA在肿瘤组织中不表达的在外周血中也不表达。20例健康者中未检测到MAGE mRNA表达。提示他们可能作为检测循环胃癌细胞的特异肿瘤标志物。

3 游离DNA甲基化和胃癌

抑癌基因启动子甲基化是抑癌基因失活的一个重要机制,他在多种肿瘤的发生、发展过程中起到了非常重要的作用。基因的异常甲基化在头颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、食管癌、胃癌和大肠癌患者的血浆中均已检测到。*p14*属于INK4a/ARF位点的肿瘤抑制基因。通过对胃癌细胞株的分析发现^[24,25]:7个细胞株中有5个不表达该基因mRNA,进一步分析发现,启动子甲基化是*p14*基因沉默的重要调节机制。对胃癌标本分析发现^[26],扩散型胃癌*p14*启动子甲基化率为45.5%。*p15*为CDKIs抑制剂,属于肿瘤抑制基因。在胃癌中*p15*缺失或突变十分少见,但由于其CpG岛甲基化而导致其mRNA转录异常,这样就导致该基因失活,从而成为影响胃癌形成的一种方式。Leung等^[27]研究发现68%的胃癌患者肿瘤组织中可以发现*p15*启动子甲基化,而相应的患者血浆中有81%发现*p15*启动子甲基化。在胃癌患者血浆中O₆-甲基鸟嘌呤-甲基转移酶(O₆-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)、*p15*、错配修复基因1的异常甲基化检出率分别为59%、40%、41%。而在正常人体内相应基因的异常甲基化检出率仅有34%、13%、8%。Kolesnikova等^[28]、Tani等^[29]采用甲基化特异聚合酶链反应(methylation specific polymerase chain reaction, MSP)法检测MGMT、*p15*、*hMLH1*的甲基化状态,并以22例健康者作对照。结果在20例胃癌患者血浆中检测到MGMT、*p15*和*Hm-LH1*基因甲基化阳性率分别为50%、70%和25%,III、IV期及远处转移患者甲基化阳性率分别为90%、90%和60%,而健康对照者血浆中均无异常甲基化。Leung等^[30,31]用甲基化特异的PCR法对5种胃癌细胞株,26例冰冻胃癌组织的*p15*和*p16*的甲基化状态进行检测发现,4个胃癌细胞株有*p15*的甲基化紊乱,3个

细胞株有 $p16$ 的甲基化紊乱, 26例胃癌患者有73.1%存在 $p15$ 的高甲基化, 64.5%存在 $p16$ 的高甲基化. 这一结果表明多肿瘤抑制基因 $p15$ 和 $p16$ 基因的失活与胃癌的发生有关. 有作者^[32-34]发现原发性胃癌中 $p15$ 和 $p16$ 基因的突变并不多见. mRNA表达下调多因DNA甲基化的紊乱所致. 他们认为DNA甲基化可能是 $p16$ 基因失活的一条途径. Shim等^[35]用MSP检测胃癌中的 $p16$ 甲基化水平, 42%胃癌有 $p16$ 高甲基化, 甲基化阳性病例中22例有19例完全的 $p16$ 免疫活性丢失, 而甲基化阴性病例19例只有2例. $p16$ 高甲基化同免疫活性的相关性表明, 甲基化是胃癌中 $p16$ 失活的重要机制. Song等^[36]分析了9个胃癌细胞系, 发现 $p16$ 表达失活伴有启动子区的高甲基化. 28例患者中的6例有 $p16$ 表达缺失, 5例有启动子区的高甲基化. 体外研究表明, 胃癌患者因 $p16$ 启动子甲基化而不表达 $p16$ 蛋白的为22%, 而胃炎患者该基因启动子没有甲基化现象, 43%的胃癌和59%的癌组织附近的癌前病变组织出现 $p16$ 启动子甲基化现象, 这说明该基因启动子甲基化发生在胃癌形成的早期, 而且频率较高, 可成为胃癌危险性的预测性生物标记^[37-42]. Sakakura等^[43]检测了65例胃癌患者术前与术后血清中 $Runx3$ (Runt related transcription factor 3 gene)的甲基化水平, 发现29%(19/65)的患者术前血清中能够检测到 $Runx3$ 甲基化, 并且 $Runx3$ 的甲基化系数与肿瘤的级别、组织类型、有无淋巴及浸润转移相关, 其敏感性较CEA高. 而术后血清中 $Runx3$ 甲基化水平明显下降. 由此可见, DNA甲基化异常同样可作为肿瘤标志物用于血游离DNA的检测. 通过对胃癌 APC 基因的分析发现 APC 基因没有发生突变, 通过MSP对胃癌标本和胃癌细胞株的分析发现: 82.5%的原发性胃癌、97.5%胃癌患者的癌旁胃黏膜和10个胃癌细胞株 APC 启动子1A呈高甲基化, 而启动子1B却没有发生甲基化^[44-49]. 由于甲基化, 在10个细胞株中, 外显子1A没有出现 APC 表达, 而外显子1B却出现 APC 表达. 说明 APC 启动子1A甲基化在胃癌形成的早期就出现, 是有用的生物标记.

4 结论

CTCs检测是实时、动态反映疾病分子特征的窗口, 简单无创, 被称为“液体活检”, 越来越多的研究表明, 循环肿瘤细胞在肿瘤的早期诊

断、预后判断、药效检测等方面具有重要作用. 尤其是患者化疗或靶向治疗后, 肿瘤组织已经难以获得, 检测CTCs就成为动态监测药物疗效和肿瘤进展情况无可替代的工具. 但是, 应该明确的是CTCs和循环肿瘤DNA在肿瘤患者血液中的含量很低. 目前有不同的商业化技术平台或方法用于CTCs或循环肿瘤DNA的检测. 由于不同检测方法的敏感性和特异性的差异, 未实现标准化, 因此难以对不同研究机构的检出结果进行比对; 其次, 使用单一上皮分子标志物来检测CTCs, 极有可能漏检一部分完成EMT的CTCs, 这也使得现如今研究者们对利用CellSearch计数CTCs评判转移性肿瘤预后和疗效监测存在质疑; 其三, 肿瘤是一个高度异质性的细胞群体, 在不同肿瘤、肿瘤的不同发展阶段, CTCs和循环肿瘤DNA具有不同的分子特征, 这无疑增加了CTCs和循环DNA作用肿瘤标志物的临床转化难度. 随着高通量测序平台以及单细胞基因组扩增技术的进步, CTCs的未来朝着单细胞组学发展; 循环肿瘤DNA的发展方向则是在二代测序的基础上明确新的分子标志物^[50].

近几年由于研究甲基化手段的进步, 使更多的胃癌相关基因甲基化情况得以明确, 但迄今为止尚未见临床上利用上述胃癌相关基因甲基化状态的改变进行胃癌的早期诊断及干预甲基化的基因治疗来防治胃肠系肿瘤的发生. 目前循环DNA甲基化主要是在全血中检测, 如能在富集分离的CTC中检测或许能有更高的阳性率, 胃癌的分子特征也有待进一步明确. 希望通过CTC计数和循环胃癌细胞DNA及其甲基化的检测和分析, 寻找并筛选出一些敏感性和特异性更高的分子指标, 为实现胃癌的早期诊断, 提供良好的靶点进行个体化治疗, 为肿瘤学的临床应用开辟一个新的领域.

5 参考文献

- 1 Nardone G. Review article: molecular basis of gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 75-81 [PMID: 12786617]
- 2 Schwarzenbach H, Alix-Panabières C, Müller I, Letang N, Vendrell JP, Rebillard X, Pantel K. Cell-free tumor DNA in blood plasma as a marker for circulating tumor cells in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1032-1038 [PMID: 19188176 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1910]
- 3 Schwarzenbach H, Chun FK, Lange I, Carpenter S, Gottberg M, Erbersdobler A, Friedrich MG, Hülnd H, Pantel K. Detection of tumor-specific DNA in

创新盘点

本文系统介绍了血液循环肿瘤细胞和血液肿瘤DNA在胃癌早期诊断、病情监测、药物疗效评估的应用, 并着重介绍了血液肿瘤DNA的甲基化在胃癌诊断和发病中的作用, 给临床医生提供了一个新的视野, 具有较好的创新性.

应用要点

由于美国FDA最初批准CellSearch系统的临床应用是乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,所以CTCs在这3种肿瘤的研究较多。随着人们对CTCs和ctDNA在肿瘤诊断、疗效监测等领域的认识不断深入,CTCs和ctDNA在胃癌、胰腺癌和肺癌等其他肿瘤中的诊断价值也逐渐得到了人们的重视。

- blood and bone marrow plasma from patients with prostate cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1465-1471 [PMID: 17205532]
- 4 Heitzer E, Auer M, Ulz P, Geigl JB, Speicher MR. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies. *Genome Med* 2013; 5: 73 [PMID: 23998943 DOI: 10.1186/gm477]
- 5 Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-147
- 6 Alix-Panabières C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med* 2012; 63: 199-215 [PMID: 22053740 DOI: 10.1146/annurev-med-062310-094219]
- 7 Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: a window into cancer biology and metastasis. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20: 96-99 [PMID: 20071161 DOI: 10.1016/j.gde.2009.12.002]
- 8 Yuan D, Chen L, Li M, Xia H, Zhang Y, Chen T, Xia R, Tang Q, Gao F, Mo X, Liu M, Bi F. Isolation and characterization of circulating tumor cells from human gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Oct 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25326346]
- 9 Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer--a survey. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775: 181-232 [PMID: 17137717]
- 10 Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, Rajan S, Humphray S, Becq J, Halsall D, Wallis M, Bentley D, Caldas C, Rosenfeld N. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1199-1209 [PMID: 23484797]
- 11 Punnoose EA, Atwal S, Liu W, Raja R, Fine BM, Hughes BG, Hicks RJ, Hampton GM, Amler LC, Pirzkall A, Lackner MR. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2391-2401 [PMID: 22492982]
- 12 Tsujiura M, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Otsuji E. Liquid biopsy of gastric cancer patients: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3265-3286 [PMID: 24696609 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3265]
- 13 Sleijfer S, Gratama JW, Sieuwerts AM, Kraan J, Martens JW, Foekens JA. Circulating tumour cell detection on its way to routine diagnostic implementation? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2645-2650 [PMID: 17977713]
- 14 Naoe M, Ogawa Y, Morita J, Omori K, Takeshita K, Shichijyo T, Okumura T, Igarashi A, Yanaihara A, Iwamoto S, Fukagai T, Miyazaki A, Yoshida H. Detection of circulating urothelial cancer cells in the blood using the CellSearch System. *Cancer* 2007; 109: 1439-1445 [PMID: 17326057]
- 15 Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW, Uhr JW. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4589-4594 [PMID: 9539782]
- 16 Cui L, Lou Y, Zhang X, Zhou H, Deng H, Song H, Yu X, Xiao B, Wang W, Guo J. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using piRNAs as markers. *Clin Biochem* 2011; 44: 1050-1057 [PMID: 21704610 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.004]
- 17 Zhou H, Xiao B, Zhou F, Deng H, Zhang X, Lou Y, Gong Z, Du C, Guo J. MiR-421 is a functional marker of circulating tumor cells in gastric cancer patients. *Biomarkers* 2012; 17: 104-110 [PMID: 22263628 DOI: 10.3109/1354750X.2011.614961]
- 18 Cao W, Yang W, Li H, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W, Ren R, Qu Q, Jin X, Zhu Y, Jin Y. Using detection of survivin-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 110-115 [PMID: 21259243 DOI: 10.1002/jso.21777]
- 19 Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S. B7-H3 expression in gastric cancer: a novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1019-1024 [PMID: 21251161 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01877.x]
- 20 Zheng Y, Cui L, Sun W, Zhou H, Yuan X, Huo M, Chen J, Lou Y, Guo J. MicroRNA-21 is a new marker of circulating tumor cells in gastric cancer patients. *Cancer Biomark* 2011-2012; 10: 71-77 [PMID: 22430134 DOI: 10.3233/CBM-2011-0231]
- 21 Zhou H, Guo JM, Lou YR, Zhang XJ, Zhong FD, Jiang Z, Cheng J, Xiao BX. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88: 709-717 [PMID: 20349219 DOI: 10.1007/s00109-010-0617-2]
- 22 Zhu A, Xia J, Zuo J, Jin S, Zhou H, Yao L, Huang H, Han Z. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2701-2709 [PMID: 22167392 DOI: 10.1007/s12032-011-0134-3]
- 23 Wang WX, Li YB, Xie XL, Shu XL, Ouyang XH. [Detection of tumor cells in peripheral blood of patients with gastric cancer using mRNA of MAGE genes as markers]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2009; 12: 611-614 [PMID: 19921576]
- 24 Philipp AB, Nagel D, Stieber P, Lamerz R, Thalhammer I, Herbst A, Kolligs FT. Circulating cell-free methylated DNA and lactate dehydrogenase release in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 245 [PMID: 24708595 DOI: 10.1186/1471-2407-14-245]
- 25 Ahn JB, Rha SY, Shin SJ, Jeung HC, Kim TS, Zhang X, Park KH, Noh SH, Roh JK, Chung HC. Circulating endothelial progenitor cells (EPC) for tumor vasculogenesis in gastric cancer patients. *Cancer Lett* 2010; 288: 124-132 [PMID: 19619937 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.06.031]
- 26 Esteller M, Cordon-Cardo C, Corn PG, Meltzer SJ, Pohar KS, Watkins DN, Capella G, Peinado MA, Matias-Guiu X, Prat J, Baylin SB, Herman JG. p14ARF silencing by promoter hypermethylation mediates abnormal intracellular localization of MDM2. *Cancer Res* 2001; 61: 2816-2821 [PMID: 11306450]
- 27 Leung WK, To KF, Chu ES, Chan MW, Bai AH,

- Ng EK, Chan FK, Sung JJ. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2190-2194 [PMID: 15942635]
- 28 Kolesnikova EV, Tamkovich SN, Bryzgunova OE, Shelestyuk PI, Permyakova VI, Vlassov VV, Tuzikov AS, Laktionov PP, Rykova EY. Circulating DNA in the blood of gastric cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1137: 226-231 [PMID: 18837952 DOI: 10.1196/annals.1448.009]
- 29 Tani N, Ichikawa D, Ikoma D, Ikoma H, Sai S, Tomita H, Okamoto K, Kikuchi S, Fujiwara H, Ochiai T, Ueda Y, Otsuji E, Hagiwara A, Yamagishi H. [An early detection of recurrence using reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and methylation-specific polymerase chain reaction (MSP) from peripheral blood in patients after gastrectomy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1720-1722 [PMID: 17212086]
- 30 Leung WK, Yu J, Ng EK, To KF, Ma PK, Lee TL, Go MY, Chung SC, Sung JJ. Concurrent hypermethylation of multiple tumor-related genes in gastric carcinoma and adjacent normal tissues. *Cancer* 2001; 91: 2294-2301 [PMID: 11413518]
- 31 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Bai AH, Hui AJ, Chan FK, Sung JJ. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2274-2279 [PMID: 16181380]
- 32 Wu YC, Lv P, Han J, Yu JL, Zhu X, Hong LL, Zhu WY, Yu QM, Wang XB, Li P, Ling ZQ. Enhanced serum methylated p16 DNAs is associated with the progression of gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 1553-1562 [PMID: 24817951]
- 33 Wong IH, Lo YM, Zhang J, Liew CT, Ng MH, Wong N, Lai PB, Lau WY, Hjelm NM, Johnson PJ. Detection of aberrant p16 methylation in the plasma and serum of liver cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59: 71-73 [PMID: 9892188]
- 34 Wang M, Li Y, Gao J, Li Y, Zhou J, Gu L, Shen L, Deng D. p16 Methylation is associated with chemosensitivity to fluorouracil in patients with advanced gastric cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 988 [PMID: 24816738 DOI: 10.1007/s12032-014-0988-2]
- 35 Shim YH, Kang GH, Ro JY. Correlation of p16 hypermethylation with p16 protein loss in sporadic gastric carcinomas. *Lab Invest* 2000; 80: 689-695 [PMID: 10830779]
- 36 Song SH, Jong HS, Choi HH, Kang SH, Ryu MH, Kim NK, Kim WH, Bang YJ. Methylation of specific CpG sites in the promoter region could significantly down-regulate p16(INK4a) expression in gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000; 87: 236-240 [PMID: 10861481]
- 37 Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 629-656 [PMID: 15822191]
- 38 Jang TJ, Kim DI, Shin YM, Chang HK, Yang CH. p16(INK4a) Promoter hypermethylation of non-tumorous tissue adjacent to gastric cancer is correlated with glandular atrophy and chronic inflammation. *Int J Cancer* 2001; 93: 629-634 [PMID: 11477571]
- 39 Lee TL, Leung WK, Chan MW, Ng EK, Tong JH, Lo KW, Chung SC, Sung JJ, To KF. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1761-1766 [PMID: 12060614]
- 40 Chan AW, Chan MW, Lee TL, Ng EK, Leung WK, Lau JY, Tong JH, Chan FK, To KF. Promoter hypermethylation of Death-associated protein-kinase gene associated with advance stage gastric cancer. *Oncol Rep* 2005; 13: 937-941 [PMID: 15809761]
- 41 Yu J, Leung WK, Lee TL, Tse PC, To KF, Sung JJ. Promoter hypermethylation of cyclooxygenase-2 in gastric carcinoma. *Int J Oncol* 2003; 22: 1025-1031 [PMID: 12684668]
- 42 Kim YS, Kim JS, Jung HC, Lee CH, Kim CW, Song IS, Kim CY. Regression of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: possible association with p16 hypermethylation. *J Gastroenterol* 2002; 37: 17-22 [PMID: 11824795]
- 43 Sakakura C, Hamada T, Miyagawa K, Nishio M, Miyashita A, Nagata H, Ida H, Yazumi S, Otsuji E, Chiba T, Ito K, Ito Y. Quantitative analysis of tumor-derived methylated RUNX3 sequences in the serum of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2009; 29: 2619-2625 [PMID: 19596937]
- 44 Kang GH, Lee S, Kim WH, Lee HW, Kim JC, Rhyu MG, Ro JY. Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 787-794 [PMID: 11891177]
- 45 Tsuchiya T, Tamura G, Sato K, Endoh Y, Sakata K, Jin Z, Motoyama T, Usuba O, Kimura W, Nishizuka S, Wilson KT, James SP, Yin J, Fleisher AS, Zou T, Silverberg SG, Kong D, Meltzer SJ. Distinct methylation patterns of two APC gene promoters in normal and cancerous gastric epithelia. *Oncogene* 2000; 19: 3642-3646 [PMID: 10951570]
- 46 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics* 2013; 3: 377-394 [PMID: 23781285 DOI: 10.7150/thno.5195]
- 47 Forshew T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, Tsui DW, Kaper F, Dawson SJ, Piskorz AM, Jimenez-Linan M, Bentley D, Hadfield J, May AP, Caldas C, Brenton JD, Rosenfeld N. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012; 4: 136ra68 [PMID: 22649089 DOI: 10.1126/scitranslmed.3003726]
- 48 Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, Gale D, Forshew T, Piskorz AM, Parkinson C, Chin SF, Kingsbury Z, Wong AS, Marass F, Humphray S, Hadfield J, Bentley D, Chin TM, Brenton JD, Caldas C, Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013; 497: 108-112 [PMID: 23563269 DOI: 10.1038/nature12065]
- 49 Leary RJ, Kinde I, Diehl F, Schmidt K, Clouser C, Duncan C, Antipova A, Lee C, McKernan K, De La Vega FM, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA, Velculescu VE. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Transl Med* 2010; 2: 20ra14 [PMID: 20371490 DOI:

同行评价
本综述系统介绍 CTCs和ctDNA的生物学特性以及在胃癌临床中意义、临床转化前景和挑战。本文写作规范, 引用文献权威, 对临床医师了解该领域的进展有较大的帮助。

- 10.1126/scitranslmed.300070]
50 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie

T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

胃癌自噬靶向治疗的研究进展

张方信, 王彬彬, 武承凤, 郑晓凤, 马 强

张方信, 王彬彬, 武承凤, 郑晓凤, 马强, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化科 甘肃省兰州市 730050
王彬彬, 武承凤, 甘肃中医学院临床医学院 甘肃省兰州市 730000

郑晓凤, 兰州大学第二临床医学院消化科 甘肃省兰州市 730030

张方信, 主任医师, 医学博士, 主要从事消化系统肿瘤诊治的免疫学与分子生物学研究及高原胃肠病防治研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81374019

甘肃省自然科学基金资助项目, No. 145RJZA049

作者贡献分布: 本文综述由张方信与王彬彬完成; 文献查找及汇总由武承凤与郑晓凤完成; 马强审校.

通讯作者: 王彬彬, 在读硕士, 730000, 甘肃省兰州市城关区定西东路35号, 甘肃中医学院临床医学院.

wy4287_1976@163.com

电话: 0931-8765376

收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-11-08

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Targeting autophagy for therapy of gastric cancer

Fang-Xin Zhang, Bin-Bin Wang, Cheng-Feng Wu, Xiao-Feng Zheng, Qiang Ma

Fang-Xin Zhang, Bin-Bin Wang, Cheng-Feng Wu, Xiao-Feng Zheng, Qiang Ma, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Bin-Bin Wang, Cheng-Feng Wu, College of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu province, China

Xiao-Feng Zheng, Department of Gastroenterology, the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81374019; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 145RJZA049

Correspondence to: Bin-Bin Wang, Department of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. wy4287_1976@163.com.

Received: 2014-10-11 Revised: 2014-11-08

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant neoplasms. Surgery represents the main approach for this disease. Notwithstanding the advances in surgical techniques, there has been still a minimal improvement in overall survival with a significant increase in relapse rates. Although the development of new drugs

has significantly improved the effectiveness of chemotherapy, the prognosis of patients with unresectable or metastatic gastric carcinoma remains poor. Therefore, it is necessary to find some new ways against gastric carcinogenesis. It has been shown that autophagy plays a dual role in the transformation and progression of gastric cancer; activation and induction of autophagy can lead to gastric carcinogenesis. Recently, several agents targeting autophagy molecules in gastric carcinogenesis have been investigated. This article reviews the regulation of autophagy with inhibitors or inducers to treat gastric cancer, and discusses how they regulate autophagy as a targeted therapy for gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autophagy; Gastric cancer; Inhibitor; Inducer; Therapy

Zhang FX, Wang BB, Wu CF, Zheng XF, Ma Q. Targeting autophagy for therapy of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 51-57 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/51.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.51>

摘要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一。外科手术是本病的主要治疗方法。虽然外科手术已取得了一定进展,但对于胃癌复发明显增加的患者来说总体生存率改善甚微。尽管新药物的开发已显著提高胃癌化疗的效果,但病灶不能切除或转移性胃癌的患者预后仍较差。因此,有必要找出一些有效针对胃癌的新方法。现已证明自噬在胃癌的转化和进展扮演双重角色:自噬的激活和诱导均可导致胃癌的发生。最近,一些自噬分子靶向药物治疗胃癌进行了研究。本文综述了两种调控细胞自噬方法来互补治疗胃癌:抑制剂和诱导剂,并讨论他们如何调控自噬靶向治疗胃癌。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自噬; 胃癌; 抑制剂; 诱导剂; 治疗

背景资料

目前胃癌的各种治疗都不尽如人意,尤其其中晚期胃癌患者的疗效及预后不容乐观。尽管最近一些新的治疗方案已经推出,但是个体间的变异反应和耐药性仍然是一个挑战。寻求一种新方法治疗胃癌是目前研究的重中之重。自噬是细胞维持内环境稳定的一种代谢过程。自噬在胃癌中的角色很复杂,自噬可能促进或抑制胃癌细胞死亡。因此,如何调控自噬治疗胃癌是目前研究的重点,以提高胃癌的治疗。

同行评议者

郭俊明, 教授, 宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所

研发前沿

近年来,人们在肿瘤、炎症、应激等损伤的调控途径中均发现自噬现象,其调控的分子机制过程极其复杂,如何通过自噬相关调控机制治疗相关疾病值得深入研究。

核心提示:胃癌的治疗除了手术及放化疗之外,还可通过自噬调控的抑制剂可打破自噬对于胃癌的保护作用及其诱导剂增强胃癌细胞的代谢毒性来互补治疗胃癌。

张方信, 王彬彬, 武承凤, 郑晓凤, 马强. 胃癌自噬靶向治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 51-57 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/51.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.51>

0 引言

自噬是一种通过降解受损的细胞器和蛋白质的代谢途径,产生一定的能量以维持内环境的稳定;他是指非选择性降解过程巨自噬,其他形式的自噬包括微自噬和分子伴侣介导的自噬。自噬在肿瘤的作用存在争议,目前还未完全阐明。肿瘤微环境是缺氧和较差的营养物质,自噬作用可能有助于肿瘤细胞以适应变化的条件,从而防止其凋亡,而自噬作用的压力过重或时间太长,可成为细胞毒性进而导致细胞死亡^[1,2]。激素治疗、多重化疗、放射治疗和一些有针对性的治疗通过诱导增强自噬来治疗不同类型的肿瘤^[2-5]。但在治疗过程中也出现了生存优势的癌细胞,自噬干扰是比较合理的治疗策略^[6,7]。自噬调控剂可以抵消双重作用以提高抗肿瘤的效果。本文通过介绍自噬调控剂作为靶向治疗胃癌策略,希望能对胃癌的预防和诊治提供新的途径。

1 自噬分子机制

自噬分子机制依赖于庞大复杂的信号通路网,可分解成几个阶段,但详细机制尚未完全阐明^[8]。自噬囊泡起始、延伸、成熟和物质降解的各个阶段都需要一系列多种自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG)的参与;起始阶段通过抑制雷帕霉素靶点受体(mechanistic target of rapamycin, mTOR)触发Unc51-样激酶(Unc51-like kinase, ULK)复合物(包括ULK1/2、ATG13和ATG101)从细胞质向内质网易位;抑制mTOR使ULK复合物去磷酸化,激活200 kDa相互作用蛋白家族(family interacting protein of 200 kDa, FIP200)-ATG13-ULK复合物,形成一个将自噬信号整合到自噬体的节点;接着,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)复合物[包括液泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, VPS)34、VPS15、

Beclin 1及ATG14]、双FYVE包含蛋白1(double FYVE-containing protein 1, DFCP1)和WD重复结构域磷酸肌醇交互(WD-repeat domain phosphoinositide-interacting, WIPI)家族蛋白也被聚集到向内质网;自噬泡的延伸和闭合需要ATG12-ATG5-ATG16L1和ATG7-ATG3-ATG8-微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, MAPLC3)-磷脂(phosphatidylethanolamine, PE)复合物的参与;细胞质中的LC3称为LC3- I; ATG5-ATG12-ATG16L1复合物促使自噬囊泡伸长后, LC3缀合到膜的内外侧,被称为LC3- II。伸长的后期, ATG5-ATG12-ATG16L复合物从自噬囊泡上解离,最终形成闭合成熟的双膜结构,称为自噬体;相比之下, LC3参与整个自噬体形成的过程,广泛用于哺乳动物细胞中自噬的监测;最后,在自噬体与溶酶体对接和融合,形成自噬溶酶体,最终将包裹的物质降解成小分子物质被循环利用^[8-12]。

2 自噬靶向治疗胃癌

在应激条件下,自噬是一种进化上保守的作用,通过调节代谢促进细胞存活。这激发了研究自噬作用是否可促进细胞毒性来治疗耐药性。抑制自噬可阻止其作为生存机制的使用,可能激活凋亡信号,推动细胞进入凋亡^[13]。干扰自噬可通过多个途径调制来实现自噬靶向治疗肿瘤,主要通过ATGs的敲出或抑制药物抑制。自噬抑制剂有溶酶体抑制剂氯喹与羟氯喹、PI3K抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)和导致辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗竭的化合物FK866^[14-16]。超活化细胞自噬的能量可导致肿瘤细胞成自噬性死亡,后者不同于细胞凋亡,是胱天蛋白酶非依赖性的死亡,与自噬体的形成增加相关联^[17]。而自噬诱导剂包括mTOR抑制剂、磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)诱导剂等^[18,19]。目前,自噬相关的药物主要用于实验研究,用于临床疾病治疗的甚少。

2.1 自噬抑制剂在胃癌的应用 氯喹是一种常用的自噬抑制剂,其机制主要是通过改变溶酶体的pH值,并阻断自噬小体与溶酶体的融合从而导致自噬小体聚集^[20]。氯喹作为新型的抗肿瘤药物已用于治疗乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤,且与化疗药物联合增强肿瘤的杀伤能力^[14,21]。

Zhang等^[22]研究自噬对于顺铂诱导胃癌凋亡的机制发现, 通过氯喹抑制自噬后, 细胞凋亡率、Caspase3和P53蛋白的蛋白表达水平明显增加, 而Bcl-2蛋白表达减少. 自噬防止顺铂诱导胃癌细胞凋亡, 形成保护性机制, 而抑制自噬能促进细胞凋亡. 因此自噬抑制剂氯喹并联合顺铂治疗胃癌可能是一种很有前途的治疗策略.

3-MA是一种自噬抑制剂, 主要通过抑制PI3K, 减少磷脂酰肌醇3-磷酸的生成, 进而抑制隔离膜或自噬小泡招募ATG的合成. 最近研究^[23]证实, 3-MA通过抑制自噬增强胃癌细胞的凋亡. Li等^[24]研究发现, 苦参碱诱导胃癌细胞产生保护性自噬; 但联合自噬抑制剂3-MA可通过细胞凋亡途径增强苦参碱对肿瘤细胞的杀伤力. Humbert等^[25]研究发现, 在胃癌细胞株GTL-16过度表达MET, 而MET抑制剂PHA665752和EMD1214063通过抑制自噬导致胃癌细胞死亡; MET抑制剂联合自噬抑制剂3-MA或敲除自噬基因*ATG7*可进一步降低胃癌细胞的细胞活力. Liu等^[26]研究表明, β -榄香烯通过诱导自噬的保护, 防止人胃癌细胞发生凋亡, 但 β -榄香烯联合自噬抑制剂3-MA, 或敲除自噬基因*Beclin-1*, 可显著增强 β -榄香烯的抗肿瘤效果. 这些数据表明, 抗癌药物激活肿瘤细胞适应应激条件的自噬以保护细胞免于死亡, 可联合自噬抑制剂3-MA增强肿瘤细胞的杀伤力.

2.2 自噬诱导剂在胃癌的应用

2.2.1 mTOR抑制剂: mTOR的抑制剂通过激活ULK复合物诱导自噬的发生. 雷帕霉素作为mTOR抑制剂主要通过抑制移植瘤血管的生成而发挥抗肿瘤的作用^[27], 并能降低小鼠人肺癌模型肿瘤的复发^[28]. mTOR抑制剂逐渐作为新型抗肿瘤药物用于各种肿瘤的治疗.

胃癌晚期患者常常伴有腹膜转移, 经过任何治疗依然预后不佳, 目前已知趋化因子在肿瘤生长和转移发挥重要作用. Hashimoto等^[29]研究发现, 趋化因子CXCL12在腹膜转移的胃癌组织中的发生发展中具有重要作用; 这项研究中, 腹膜转移癌信号途径通过趋化因子CXCL12其受体CXCR4相互作用, 诱导AKT迅速磷酸化, 激活mTOR途径抑制细胞自噬, 产生大量基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP), 最终促进胃癌细胞腹膜转移及生长, 而mTOR特异性抑制剂雷帕霉素可明显抑制胃癌细胞转

移并诱导细胞发生自噬性细胞死亡. 另外, 雷帕霉素也抑制决定癌细胞侵袭的驱动力的MMP的生产, 并通过自噬作用引发的细胞死亡. Yu等^[30]通过1072例胃癌患者免疫组织化学染色和蛋白免疫印迹方法研究发现, 总mTOR和磷酸化mTOR的过表达率分别是50.8%(545/1072)和46.5%(499/1072), 磷酸化mTOR的表达比总mTOR更有意义; 总mTOR与肿瘤大小及疾病所处状态有关, 而磷酸化mTOR则与淋巴结转移和胃癌细胞血管表型生成密切相关, 并且他还可以作为胃癌患者预后的独立因子. 因此, 雷帕霉素阻止mTOR信号通路可能是腹膜播散性胃癌的一种治疗方法.

依维莫司(everolimus, RAD001)是mTOR的一种变构抑制剂, 已经证实具有抗肿瘤活性, 用于多种肿瘤的治疗, 包括结节性硬化症相关的肾细胞癌、乳腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤和胶质母细胞瘤等^[31-34]. 依维莫司在抑制mTOR信号的同时可导致Akt激活, 联合Akt的抑制剂MK-2206增强抗肿瘤的功能^[35]. Ji等^[36]研究发现, 依维莫司和MK-2206的组合通过增强Akt/mTOR的抑制效应, 激活有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/ERK信号通路介导的自噬途径, 并通过下调周期蛋白D1来增强人第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10, PTEN)突变型胃癌细胞的抗肿瘤活性. Xu等^[37]研究发现, 依维莫司通过下调p70s6k和磷酸化的p70s6k的表达促进癌细胞自噬, 并上调p53的表达抑制胃癌细胞逃逸细胞周期, 从而抑制胃癌细胞的生长. 由此可以推测依维莫司通过可能抑制mTOR途径抑制胃癌细胞的增殖, 但是其中的详细机制尚不完全明确, 需要进一步深入研究.

E铂(E platinum)是一种新合成的铂类抗肿瘤药物, 但抗肿瘤的详细机制尚不明确. 近来一些研究发现他参与细胞自噬的相关调控过程来杀死癌细胞. Hu等^[38]研究发现, E铂处理的胃癌细胞胞质中发现大自噬泡积累, 而且水溶性的LC3-I向脂溶性的LC3-II转化, 自噬相关蛋白Beclin-1的表达也增加了; 此外, 用3-MA、氯喹和RNA干扰下调LC3和Beclin-1的表达抑制细胞自噬, 可增强胃癌细胞的杀伤性; 该研究进一步探索了E铂可能参与自噬的信号通路, E铂

相关报道
Nagelkerke等系统地总结了自噬的分子机制及自噬靶向治疗肿瘤的药理机制.

创新盘点
本文比较系统地总结了自噬抑制剂和诱导剂靶向治疗胃癌的相关分子靶点及药理机制。但是目前的自噬调控治疗处于实验阶段,临床应用的相对很少,需要更进一步研究。

通过抑制mTOR和p70S6K的活化,减少Akt、ERK1/2、JNK和p38的磷酸化,阻断MAPK信号传导致使自噬激活,抑制胃癌细胞的生长。因此,E铂可作为一个有前途的具有诱导自噬参与的抗肿瘤药物,但是其介导与mTOR连接相关激酶的活化仍有待于阐明,这一发现提供了E铂治疗癌细胞新的见解。

2.2.2 AMPK诱导剂: AMPK是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的家族性激酶,他能致敏细胞应激,调节代谢和细胞增殖^[39]。在应激条件下,细胞通过AMPK/mTOR信号通路调控自噬,激活自噬启动激酶导致细胞死亡^[40]。

替加环素(tigecycline)作为一种甘氨酸四环素类抗菌剂,抵抗一系列的细菌,特别是耐药细菌。越来越多的证据表明,四环素和其如多西环素和米诺环素衍生物具有抗癌性质^[41]。Tang等^[42]研究发现,替加环素通过诱导的自噬而不是凋亡显著抑制胃癌细胞增殖。用替加环素干预体外胃癌细胞后,AMPK信号通路被激活,进一步抑制mTOR的磷酸化,通过调节下游效应因子p70S6K的磷酸化,最终诱导细胞自噬并抑制细胞的生长,这是替加环素涉及自噬诱导传感途径之一;另外,他们还用人胃癌细胞转移瘤小鼠模型进一步证实替加环素能够抑制肿瘤的生长。因此,替加环素通过AMPK/mTOR信号通路诱导自噬抑制肿瘤生长的策略为胃癌患者的治疗提供了新线索。

木通皂苷PA(akebia saponin PA, AS)是一种从续断分离出来的天然产物,具有抗氧化、抗炎和骨保护等作用^[43-45]。最近一项研究^[46]发现,AS能够诱导胃癌细胞死亡,其机制可能是通过诱导细胞自噬和凋亡的双重作用;AS通过激活AMPK/mTOR信号转导通路诱导自噬性死亡;同时还发现,AS通过激活MAPK信号通路促进Caspase3依赖性凋亡的发生,这些结果表明,天然存在的化合物AS诱导自噬和凋亡发挥抗肿瘤的作用。

2.2.3 核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)抑制剂: NF- κ B是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子,存在于多种组织的多种细胞中,具有广泛的生物学活性,激活后参与许多基因的转录调控。近年来的研究表明NF- κ B与细胞凋亡和自噬的关系密切,在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用^[47]。

SN50作为可抑制NF- κ B的核转导致细

胞死。Zhu等^[48]研究发现,SN50通过上调LC3、Beclin-1和P53蛋白表达抑制胃癌细胞的增殖;而p53抑制剂PFT- α 可阻断SN50抑制LC3和Beclin-1的表达,进一步证明在抑制NF- κ B的条件下,p53可激活细胞自噬和凋亡;这项研究阐明了NF- κ B抑制剂抗肿瘤分子机制的新亮点,深入研究NF- κ B抑制剂、自噬活化与细胞凋亡三者之间抗肿瘤的关系,为胃癌的治疗推出新策略。

姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄根茎中提取的一种酚性色素,属于天然酚类抗氧化剂,具有多种药理功效,如抗氧化、消炎、抗肿瘤等作用。邓淑文等^[49]研究发现,姜黄素对人胃癌细胞增殖具有抑制作用,主要通过上调Beclin-1/LC3-II水平调控并诱导癌细胞发生自噬,同时发现NF- κ B的表达也增高。而现在又发现NF- κ B具有促进细胞凋亡的作用,可能也参与了自噬调控的细胞凋亡。因此,该研究为姜黄素用于临床肿瘤的治疗提供了一个新的依据,但与自噬和NF- κ B之间的详细机制仍需要进一步研究。

2.2.4 环氧化酶抑制剂: 塞来昔布(celecoxib)属于选择性抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的非甾体类抗炎药,此药在临床上既用于治疗骨关节炎和关节风湿疼痛缓解,又用于家族性腺瘤性息肉病患者的化疗^[50,51]。塞来昔布在几种肿瘤模型中的主要机制包括诱导细胞周期停滞,细胞线粒体介导的通路,内质网应激和自噬,但在胃癌细胞中的详细作用与机制还没有得到充分的探讨^[52-55]。Liu等^[56]研究发现,塞来昔布可能参与抑制PI3K/Akt信号通路同时诱导胃癌细胞的凋亡和自噬,用塞来昔布处理的细胞可发现自噬小体和凋亡小体同时存在,并且Caspase8和Caspase9的信使RNA表达随时间和剂量显著增加,而Akt的信使RNA表达则降低。这些结果表明,塞来昔布通过PI3K/Akt信号途径诱发胃癌细胞自噬和凋亡的发生。这项研究的结果提供了塞来昔布抗肿瘤机制的新的理论基础,并提供了治疗癌症的新目标,虽然这些研究结果应该在今后的调查核实但是塞来昔布诱导细胞自噬和凋亡的具体机制以及凋亡与自噬之间的联系并未完全阐明,今后仍需深入研究。

3 结论

自噬调节可以通过多层次多路径的干扰来实现。

因此, 自噬调节特性的化合物的数量是巨大的, 而且这些不同化合物之间相互作用是不同的。由于肿瘤微环境的复杂性, 目前自噬调控剂对于肿瘤的治疗大多处于基础研究水平, 并且对于患者来说, 自噬水平的测量难度大, 因此自噬调节剂尚未进入临床病例研究。并且自噬靶向治疗胃癌刚刚起步, 有待于进一步探索自噬靶向治疗胃癌详细情况, 最终促进胃癌治疗新方法的诞生。

4 参考文献

- Gewirtz DA. The four faces of autophagy: implications for cancer therapy. *Cancer Res* 2014; 74: 647-651 [PMID: 24459182 DOI: 10.1158/0008-5472]
- Ziparo E, Petrungaro S, Marini ES, Starace D, Conti S, Facchiano A, Filippini A, Giampietri C. Autophagy in prostate cancer and androgen suppression therapy. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12090-12106 [PMID: 23743823 DOI: 10.3390/ijms140612090]
- Chaachouay H, Ohneseit P, Toulany M, Kehlbach R, Multhoff G, Rodemann HP. Autophagy contributes to resistance of tumor cells to ionizing radiation. *Radiother Oncol* 2011; 99: 287-292 [PMID: 21722986 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.002]
- Li X, Lu Y, Pan T, Fan Z. Roles of autophagy in cetuximab-mediated cancer therapy against EGFR. *Autophagy* 2010; 6: 1066-1077 [PMID: 20864811 DOI: 10.4161/auto.6.8.13366]
- Goldberg SB, Supko JG, Neal JW, Muzikansky A, Digumarthy S, Fidias P, Temel JS, Heist RS, Shaw AT, McCarthy PO, Lynch TJ, Sharma S, Settleman JE, Sequist LV. A phase I study of erlotinib and hydroxychloroquine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1602-1608 [PMID: 22878749 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318262de4a]
- Jiang PD, Zhao YL, Shi W, Deng XQ, Xie G, Mao YQ, Li ZG, Zheng YZ, Yang SY, Wei YQ. Cell growth inhibition, G2/M cell cycle arrest, and apoptosis induced by chloroquine in human breast cancer cell line Bcap-37. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 431-440 [PMID: 19088425 DOI: 10.1159/000185488]
- Cufí S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Corominas-Faja B, Cuyàs E, López-Bonet E, Martin-Castillo B, Joven J, Menendez JA. The anti-malarial chloroquine overcomes primary resistance and restores sensitivity to trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Sci Rep* 2013; 3: 2469 [PMID: 23965851 DOI: 10.1038/srep02469]
- Nagelkerke A, Sweep FC, Geurts-Moespot A, Bussink J, Span PN. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part I: Molecular pathways controlling autophagy. *Semin Cancer Biol* 2014 May 29. [Epub ahead of print] [PMID: 24879905 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.05.004]
- Guan JL, Simon AK, Prescott M, Menendez JA, Liu F, Wang F, Wang C, Wolvetang E, Vazquez-Martin A, Zhang J. Autophagy in stem cells. *Autophagy* 2013; 9: 830-849 [PMID: 23486312 DOI: 10.4161/auto.24132]
- Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature* 2010; 466: 68-76 [PMID: 20562859 DOI: 10.1038/nature09204]
- Liu B, Wen X, Cheng Y. Survival or death: disequilibrating the oncogenic and tumor suppressive autophagy in cancer. *Cell Death Dis* 2013; 4: e892 [PMID: 24176850 DOI: 10.1038/cddis.2013.422]
- Greenfield LK, Jones NL. Modulation of autophagy by *Helicobacter pylori* and its role in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2013; 21: 602-612 [PMID: 24156875 DOI: 10.1016/j.tim.2013.09.004]
- Rebecca VW, Massaro RR, Fedorenko IV, Sondak VK, Anderson AR, Kim E, Amaravadi RK, Maria-Engler SS, Messina JL, Gibney GT, Kudchadkar RR, Smalley KS. Inhibition of autophagy enhances the effects of the AKT inhibitor MK-2206 when combined with paclitaxel and carboplatin in BRAF wild-type melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27: 465-478 [PMID: 24490764 DOI: 10.1111/pcmr.12227]
- Liu Q, Luo XY, Jiang H, Yang MH, Yuan GH, Tang Z, Wang H. Hydroxychloroquine facilitates autophagosome formation but not degradation to suppress the proliferation of cervical cancer SiHa cells. *Oncol Lett* 2014; 7: 1057-1062 [PMID: 24944668]
- Liu D, Yang Y, Liu Q, Wang J. Inhibition of autophagy by 3-MA potentiates cisplatin-induced apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Med Oncol* 2011; 28: 105-111 [PMID: 20041317 DOI: 10.1007/s12032-009-9397-3]
- Travelli C, Drago V, Maldi E, Kaludercic N, Galli U, Boldorini R, Di Lisa F, Tron GC, Canonico PL, Genazzani AA. Reciprocal potentiation of the antitumoral activities of FK866, an inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, and etoposide or cisplatin in neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 829-840 [PMID: 21685314 DOI: 10.1124/jpet.111.184630]
- Nagelkerke A, Bussink J, Geurts-Moespot A, Sweep FC, Span PN. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part II: Pharmacological modulation of treatment-induced autophagy. *Semin Cancer Biol* 2014 Jun 14. [Epub ahead of print] [PMID: 24933034 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.06.001]
- Xie ZG, Xie Y, Dong QR. Inhibition of the mammalian target of rapamycin leads to autophagy activation and cell death of MG63 osteosarcoma cells. *Oncol Lett* 2013; 6: 1465-1469 [PMID: 24179542]
- Liu H, Scholz C, Zang C, Schefe JH, Habel P, Regierer AC, Schulz CO, Possinger K, Eucker J. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro. *Anticancer Res* 2012; 32: 1627-1637 [PMID: 22593441]
- Maes H, Kuchnio A, Peric A, Moens S, Nys K, De Bock K, Quaegebeur A, Schoors S, Georgiadou M, Wouters J, Vinckier S, Vankelecom H, Garmyn M, Vion AC, Radtke F, Boulanger C, Gerhardt H, Dejana E, Dewerchin M, Ghesquière B, Annaert W, Agostinis P, Carmeliet P. Tumor vessel normalization by chloroquine independent of autophagy. *Cancer Cell* 2014; 26: 190-206 [PMID: 25117709 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.06.025]
- Maycotte P, Aryal S, Cummings CT, Thorburn J, Morgan MJ, Thorburn A. Chloroquine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy independent of autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 200-212 [PMID:

应用要点
通过研制各种自噬抑制剂或诱导剂, 为胃癌的靶向治疗提供新策略。

同行评价

本文综述了抑制剂和诱导剂调控细胞自噬方法来互补治疗胃癌, 对我们了解细胞自噬与胃癌治疗有一定帮助。

- 22252008 DOI: 10.4161/auto.8.2.18554]
- 22 Zhang HQ, He B, Fang N, Lu S, Liao YQ, Wan YY. Autophagy inhibition sensitizes cisplatin cytotoxicity in human gastric cancer cell line SGC7901. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4685-4688 [PMID: 24083726]
- 23 Liu H, He Z, Simon HU. Targeting autophagy as a potential therapeutic approach for melanoma therapy. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 352-360 [PMID: 23831275 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.06.008]
- 24 Li Y, Zhang J, Ma H, Chen X, Liu T, Jiao Z, He W, Wang F, Liu X, Zeng X. Protective role of autophagy in matrine induced gastric cancer cell death. *Int J Oncol* 2013; 42: 1417-1426 [PMID: 23404079 DOI: 10.3892/ijo.2013.1817]
- 25 Humbert M, Medová M, Aebersold DM, Blaukat A, Bladt F, Fey MF, Zimmer Y, Tschan MP. Protective autophagy is involved in resistance towards MET inhibitors in human gastric adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 431: 264-269 [PMID: 23313490 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.120]
- 26 Liu J, Zhang Y, Qu J, Xu L, Hou K, Zhang J, Qu X, Liu Y. β -Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis. *BMC Cancer* 2011; 11: 183 [PMID: 21595977 DOI: 10.1186/1471-2407-11-183]
- 27 Seront E, Boidot R, Bouzin C, Karroum O, Jordan BF, Gallez B, Machiels JP, Feron O. Tumour hypoxia determines the potential of combining mTOR and autophagy inhibitors to treat mammary tumours. *Br J Cancer* 2013; 109: 2597-2606 [PMID: 24157830 DOI: 10.1038/bjc.2013.644]
- 28 Gardner EE, Connis N, Poirier JT, Cope L, Dobromilskaya I, Gallia GL, Rudin CM, Hann CL. Rapamycin rescues ABT-737 efficacy in small cell lung cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 2846-2856 [PMID: 24614082 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3460]
- 29 Hashimoto I, Koizumi K, Tatematsu M, Minami T, Cho S, Takeno N, Nakashima A, Sakurai H, Saito S, Tsukada K, Saiki I. Blocking on the CXCR4/mTOR signalling pathway induces the anti-metastatic properties and autophagic cell death in peritoneal disseminated gastric cancer cells. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1022-1029 [PMID: 18375114 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.043]
- 30 Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, Jia Z, Li Q, Yao JC, Xie K. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1821-1829 [PMID: 19223493 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2138]
- 31 Park K, Kim HJ, Lee JL, Lee KH, Jeong IG, Song C, Hong BS, Hong J, Kim CS, Ahn H. Changes in the Diffusion Capacity for Carbon Monoxide and the Development of Non-infectious Pneumonitis in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Everolimus. *Anticancer Res* 2014; 34: 5723-5728 [PMID: 25275080]
- 32 Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P, Srimuninnimit V, Tokuda Y, Kuroi K, Iwase H, Inaji H, Ohsumi S, Noh WC, Nakayama T, Ohno S, Rai Y, Park BW, Panneerselvam A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, Ito Y. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer* 2014; 21: 703-714 [PMID: 23404211 DOI: 10.1007/s12282-013-0444-8]
- 33 Yao JC, Phan AT, Jehl V, Shah G, Meric-Bernstam F. Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience. *Cancer Res* 2013; 73: 1449-1453 [PMID: 23436795 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3923]
- 34 Chinnaiyan P, Won M, Wen PY, Rojiani AM, Wendland M, Dipetrillo TA, Corn BW, Mehta MP. RTOG 0913: a phase 1 study of daily everolimus (RAD001) in combination with radiation therapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 880-884 [PMID: 23725999 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.036]
- 35 Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, Shand N, Hazell K, Judson I, Raymond E, Zumstein-Mecker S, Stephan C, Boulay A, Hattenberger M, Thomas G, Lane HA. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1596-1602 [PMID: 18332467 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1127]
- 36 Ji D, Zhang Z, Cheng L, Chang J, Wang S, Zheng B, Zheng R, Sun Z, Wang C, Zhang Z, Liu R, Zhang X, Liu X, Wang X, Li J. The combination of RAD001 and MK-2206 exerts synergistic cytotoxic effects against PTEN mutant gastric cancer cells: involvement of MAPK-dependent autophagic, but not apoptotic cell death pathway. *PLoS One* 2014; 9: e85116 [PMID: 24416349 DOI: 10.1371/journal.pone.0085116]
- 37 Xu DZ, Geng QR, Tian Y, Cai MY, Fang XJ, Zhan YQ, Zhou ZW, Li W, Chen YB, Sun XW, Guan YX, Li YF, Lin TY. Activated mammalian target of rapamycin is a potential therapeutic target in gastric cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 536 [PMID: 20929525 DOI: 10.1186/1471-2407-10-536]
- 38 Hu C, Zou MJ, Zhao L, Lu N, Sun YJ, Gou SH, Xi T, Guo QL. E Platinum, a newly synthesized platinum compound, induces autophagy via inhibiting phosphorylation of mTOR in gastric carcinoma BGC-823 cells. *Toxicol Lett* 2012; 210: 78-86 [PMID: 22322152 DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.01.019]
- 39 Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 85-95 [PMID: 21258394 DOI: 10.1038/nrc2981]
- 40 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 132-141 [PMID: 21258367 DOI: 10.1038/ncb2152]
- 41 Skrtić M, Sriskanthadevan S, Jhas B, Gebbia M, Wang X, Wang Z, Hurren R, Jitkova Y, Gronda M, Maclean N, Lai CK, Eberhard Y, Bartoszek J, Spagnuolo P, Rutledge AC, Datti A, Ketela T, Moffat J, Robinson BH, Cameron JH, Wrana J, Eaves CJ, Minden MD, Wang JC, Dick JE, Humphries K, Nislow C, Gilever G, Schimmer AD. Inhibition of mitochondrial translation as a therapeutic strategy for human acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2011; 20: 674-688 [PMID: 22094260 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.015]
- 42 Tang C, Yang L, Jiang X, Xu C, Wang M, Wang Q,

- Zhou Z, Xiang Z, Cui H. Antibiotic drug tigecycline inhibited cell proliferation and induced autophagy in gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 105-112 [PMID: 24582751 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02.043]
- 43 Hung TM, Na M, Thuong PT, Su ND, Sok D, Song KS, Seong YH, Bae K. Antioxidant activity of caffeoyl quinic acid derivatives from the roots of *Dipsacus asper* Wall. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 188-192 [PMID: 16809011]
- 44 Jung HW, Jung JK, Son KH, Lee DH, Kang TM, Kim YS, Park YK. Inhibitory effects of the root extract of *Dipsacus asperoides* C.Y. Cheng et al T.M.Ai on collagen-induced arthritis in mice. *J Ethnopharmacol* 2012; 139: 98-103 [PMID: 22041103 DOI: 10.1016/j.jep.2011.10.020]
- 45 Liu ZG, Zhang R, Li C, Ma X, Liu L, Wang JP, Mei QB. The osteoprotective effect of *Radix Dipsaci* extract in ovariectomized rats. *J Ethnopharmacol* 2009; 123: 74-81 [PMID: 19429343 DOI: 10.1016/j.jep.2009.02.025]
- 46 Xu MY, Lee DH, Joo EJ, Son KH, Kim YS. Akebia saponin PA induces autophagic and apoptotic cell death in AGS human gastric cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 703-708 [PMID: 23850994 DOI: 10.1016/j.fct.2013.06.059]
- 47 Ishaq M, Khan MA, Sharma K, Sharma G, Dutta RK, Majumdar S. Gambogic acid induced oxidative stress dependent caspase activation regulates both apoptosis and autophagy by targeting various key molecules (NF- κ B, Beclin-1, p62 and NBR1) in human bladder cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840: 3374-3384 [PMID: 25218692 DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.08.019]
- 48 Zhu BS, Xing CG, Lin F, Fan XQ, Zhao K, Qin ZH. Blocking NF- κ B nuclear translocation leads to p53-related autophagy activation and cell apoptosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 478-487 [PMID: 21274377 DOI: 10.3748/wjg.v17.i4.478]
- 49 邓淑文, 殷清华, 苏琦, 庄英帆. 姜黄素诱导人胃癌 SGC7901 细胞自噬性凋亡的研究. *中国现代医学杂志* 2012; 31: 30-35
- 50 Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 233-252 [PMID: 17999057]
- 51 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B, Godio L, Patterson S, Rodriguez-Bigas MA, Jester SL, King KL, Schumacher M, Abbruzzese J, DuBois RN, Hittelman WN, Zimmerman S, Sherman JW, Kelloff G. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952 [PMID: 10874062]
- 52 Wang YJ, Niu XP, Yang L, Han Z, Ma YJ. Effects of celecoxib on cycle kinetics of gastric cancer cells and protein expression of cytochrome C and caspase-9. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2343-2347 [PMID: 23725138]
- 53 Suzuki K, Gerelchuluun A, Hong Z, Sun L, Zenkoh J, Moritake T, Tsuboi K. Celecoxib enhances radiosensitivity of hypoxic glioblastoma cells through endoplasmic reticulum stress. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1186-1199 [PMID: 23658321 DOI: 10.1093/neuonc/not062]
- 54 Gao M, Yeh PY, Lu YS, Hsu CH, Chen KF, Lee WC, Feng WC, Chen CS, Kuo ML, Cheng AL. OSU-03012, a novel celecoxib derivative, induces reactive oxygen species-related autophagy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9348-9357 [PMID: 19010909 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1642]
- 55 Huang KH, Kuo KL, Ho IL, Chang HC, Chuang YT, Lin WC, Lee PY, Chang SC, Chiang CK, Pu YS, Chou CT, Hsu CH, Liu SH. Celecoxib-induced cytotoxic effect is potentiated by inhibition of autophagy in human urothelial carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e82034 [PMID: 24349176 DOI: 10.1371/journal.pone.0082034]
- 56 Liu M, Li CM, Chen ZF, Ji R, Guo QH, Li Q, Zhang HL, Zhou YN. Celecoxib regulates apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt signaling pathway in SGC-7901 gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2014; 33: 1451-1458 [PMID: 24676394 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1713]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Visfatin、锌- α 2糖蛋白在NAFLD发病机制中的研究进展

陈 韵, 李昌平

背景资料
随着肥胖及其相关代谢综合征全球化的流行趋势, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为欧美等发达国家和我国富裕地区慢性肝病的重要病因。目前NAFLD其发病机制尚不完全清楚, 可能是遗传环境、代谢应激等所致。

陈韵, 李昌平, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

陈韵, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈韵撰写; 李昌平审校。

通讯作者: 李昌平, 教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科. 506854209@qq.com

电话: 0830-3161276

收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-11-11

接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-08

Role of visfatin and zinc- α 2-glycoprotein in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Yun Chen, Chang-Ping Li

Yun Chen, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com

Received: 2014-10-11 Revised: 2014-11-11

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-08

Abstract

Visfatin is a novel adipokine which was discovered in 2005 by Fukuhara. Visfatin is highly enriched in the visceral fat of humans and mice with obesity, which was previously called pre-B-cell colony-enhancing factor, and exhibits nicotinamide phosphoribosyl transferase enzymatic activity. Visfatin regulates insulin secretion in pancreatic β cells. Visfatin is not only an adipocyte-specific protein, and it has a close relation with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Zinc- α 2-glycoprotein (ZAG), which is identical to the previously named lipid-mobilising factor, is a single-chain polypeptide. It is secreted by both brown and white adipocytes. ZAG possibly functions as a novel protein factor responsible for the decomposition of tissue lipids. ZAG also has a close relationship with NAFLD. This paper will review the advances in understanding the role of visfatin and ZAG in the pathogenesis of NAFLD.

同行评议者
陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Visfatin; Zinc- α 2-glycoprotein; Non-alcoholic fatty liver disease

Chen Y, Li CP. Role of visfatin and zinc- α 2-glycoprotein in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 58-63 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/58.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.58>

摘要

内脏脂肪素(visfatin)是一种新的脂肪因子, 于2005年被Fukuhara等发现高度富集在人类和小鼠的内脏脂肪, 之前被称为前B细胞集落增强因子(pre-B-cell colony-enhancing factor, PBEF), 表现出烟酰胺磷酸酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)的活性, 并具有调节 β 细胞分泌胰岛素作用, 研究显示其与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)有密切的关系; 锌- α 2糖蛋白(zinc- α 2-glycoprotein, ZAG)是一种从人类血浆中分离出来的单链多肽, 以前称为脂质动员因子(lipid-mobilising factor, LMF), 他是由褐色和白色脂肪细胞分泌的脂肪因子。ZAG可能作为一种新的蛋白因子在组织内影响脂质的分解, 同时其与非酒精性脂肪性肝病也有着密切关系。本文综述了visfatin、ZAG在NAFLD发病机制中作用研究进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内脏脂肪素; 锌- α 2糖蛋白; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: 内脏脂肪素(visfatin)及锌- α 2糖蛋白(zinc- α 2-glycoprotein, ZAG)在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)具体机制仍未阐明。Visfatin可能是病态肥胖和脂肪肝病相关的分子, 促使肝脏细胞脂肪变性导致NAFLD的发生; ZAG可能为NAFLD保护因子, 其机制可能是通过影响体内脂质代谢。

陈韵, 李昌平. Visfatin、锌- α 2糖蛋白在NAFLD发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 58-63 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/58.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.58>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关脂肪性肝纤维化、肝硬化^[1-4]. 随着肥胖及其相关代谢综合征全球化的流行趋势, NAFLD现已成为欧美等发达国家和我国富裕地区慢性肝病的重要病因^[5,6]. 目前NAFLD其发病机制尚不完全清楚, 可能是遗传环境、代谢应激等所致^[7,8]. 国内外已有较多内脏脂肪素(visfatin)及锌- α 2糖蛋白(zinc- α 2-glycoprotein, ZAG)与NAFLD发病关系的研究, 期望探讨visfatin及ZAG在NAFLD发病中的关系, 本文就visfatin、ZAG在NAFLD发病机制中作用研究进展作一综述.

1 Visfatin

2005年Fukuhara等^[9]使用差异显示方法, 检测到一种RNA丰富地表达于内脏脂肪, 从而分离出了一种新的脂肪因子, 称为内脏脂肪素, 之前被称为前B细胞集落增强因子(pre-B-cell colony enhancing factor, PBEF), 是一种生物物种中广泛存在的高度保守的蛋白质^[10].

1.1 Visfatin分布、结构 通过Western印迹法分析细胞内visfatin蛋白在小鼠体内的组织分布, 所检验的组织中, 棕色脂肪组织、肝脏、肾脏呈最高水平的visfatin蛋白表达, 心脏呈visfatin中间水平, 白色脂肪组织、肺、脾、睾丸、肌肉显示非常低的visfatin水平, 而visfatin在大脑和胰腺水平几乎不可检测^[11]. Visfatin的晶体结构是一种同源二聚体蛋白, 该二聚体蛋白各亚基由十段组成二聚体接口, 总表面积为80772 Å²(其中1 Å = 0.1 nm)^[12,13]. 每个单体由491残基形成, 包括19个 β -链和13个 α -螺旋, 并被分为两个结构域, 第一结构域被布置成7链反平行 β 片层, 2条反平行 β -链和一个 α -螺旋束, 而第二个结构域则是另一种经典的(β/α)8-筒折叠式^[13].

1.2 Visfatin的功能 在3T3-L1和3T3-F442A细胞, visfatin诱导脂肪细胞分化及前脂肪细胞甘油三酯积累和加速甘油三酯合成葡萄糖. Visfatin治疗也诱导脂肪标志物如脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)和脂联素的表达^[9]. 对成骨细胞而言visfatin是一类胰岛素活性的生长因子^[14]. 循环visfatin表现出烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的生物合成的活性^[11]. 在生理和病理条件下, 循环visfatin可能通过维持循环烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)水平, 调节胰岛 β 细胞功能^[15,16]. Visfatin是炎症的重要介质, 能通过p38, 磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2途径诱导单核细胞趋化蛋白-1的产生^[17], 重组visfatin在人类单核细胞剂量依赖性诱导促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 白介素(interleukin, IL)-6以及抗炎因子如IL-10、IL-1受体拮抗剂. 小鼠腹腔注射重组visfatin显著增加循环IL-6水平和IL-6 mRNA在小肠的表达^[18].

1.3 Visfatin表达及调控 Visfatin的编码基因位于7号染色体的长臂7q22.1和7q31.33之间, 长37.4 kb, 包含11个外显子, 和10个内显子^[19], 编码491个氨基酸组成的52 kDa的分子量的多肽. 最近, 我国学者Li等^[20]首次成功克隆了鸡visfatin基因. Berndt等^[21]研究163名不同肥胖程度、身体脂肪的分布、胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性试者血浆内脏脂肪素浓度, 发现血清visfatin浓度与体质量指数(body mass index, BMI)和身体脂肪含量显著相关, 但与腰围或腰臀比关系不大. 内脏visfatin与体质量指数、体脂肪百分比、腰围的表达之间显著正相关. Visfatin的血清浓度与内脏visfatin呈正相关性和皮下visfatin的表达呈负相关^[22,23]. 同时内脏visfatin的表达与空腹胰岛素浓度相关, 但胰岛素敏感性的存在对循环visfatin无明显影响. 通过逆转录-聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)定量测定, 地塞米松增加了3T3-L1细胞visfatin表达, 用100 nmol/L的地塞米松治疗16 h显著增加约1.5倍visfatin mRNA表达, 而生长激素、肿瘤坏死因子和异丙肾上腺素表达减少3T3-L1细胞visfatin表达, 500 ng/mL的生长激素、10 ng/mL的TNF α 和10 μ mol/L异丙肾

研发前沿
内脏脂肪素(visfatin)是一种新的脂肪因子, 具有调节 β 细胞分泌胰岛素作用, 研究显示其与NAFLD有密切的关系; 锌- α 2糖蛋白(zinc- α 2-glycoprotein, ZAG)是一种从人类血浆中分离出来的单链多肽, 可能作为一种新的蛋白因子在组织内影响脂质的分解, 同时其与NAFLD也有着密切关系.

相关报道

2005年Fukuhara等分离出了一种新的脂肪因子,称为visfatin, Jarrar等研究发现相比非肥胖组,肥胖组血清visfatin水平显著增高, NASH患者visfatin水平低于SS患者和肥胖者;肖新华等检测NAFLD模型小鼠及正常小鼠肝脏ZAG mRNA的水平,发现前者低于后者。

上腺素16 h, visfatin表达分别降为45%、36%和43%^[24]。同时30 ng/mL IL-6使用4 h后显著下调40%内脏脂肪素合成^[25]。JAZF1(juxtaposed with another zinc finger protein 1)可能活化visfatin的转录表达^[26]。

1.4 Visfatin在NAFLD发病中的作用 相较于正常对照组, NAFLD组血清visfatin浓度显著增高^[27-29]。Jarrar等^[30]研究95例患者(NASH患者26例, 单纯性脂肪病患者19例, 肥胖无NAFLD患者38例, 非肥胖无肝病患者12例), 通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中visfatin水平, 相比非肥胖组, 肥胖组血清visfatin水平显著增高, NASH患者的visfatin水平低于SS患者和肥胖者^[31], 大鼠实验可见类似规律^[32,33]。根据多变量分析, TNF- α 与NAFLD患者正相关, 但与visfatin水平相互依存。同时不同NAFLD病理组IL-6和visfatin水平相关, 可能由于正、负反馈回路的存在^[30]。Visfatin诱导人CD14⁺单核细胞产生IL-6, 而IL-6在3T3-L1脂肪细胞对visfatin基因表达负调控^[34]。两者相互作用促进了前脂肪细胞的分化成熟同时加重胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 反过来IR时的高胰岛素血症又促使了visfatin和IL-6水平的增高, 进一步促使肝脏细胞脂肪变性导致NAFLD的发生。另一方面, visfatin还可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[35], 导致脂肪肝发生炎症、坏死和纤维化。但Genc等^[36]发现相比健康对照组NAFLD组患者visfatin水平差异无统计学意义。

2 ZAG

ZAG以前称为脂质动员因子(lipid-mobilising factor, LMF), 他由脂肪细胞及上皮细胞分泌^[37]。在某些恶性肿瘤中过度表达, 也被作为肿瘤标志物^[38,39]。

2.1 ZAG的结构及功能 ZAG是MHC I类样蛋白折叠脂肪因子。ZAG在靠近 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋槽包含一个强结合锌离子。紫外线和荧光光谱检测弱的锌结合完整ZAG, 他可以连接多达15个锌离子^[40]。在体内, ZAG快速诱导小鼠减少身体脂肪和增加血清自由脂肪酸水平。在体外, ZAG剂量依赖性刺激小鼠脂肪细胞脂肪分解。 $\beta 3$ -肾上腺素受体拮抗剂能减弱ZAG的脂解作用, 表明ZAG活性是通过肾上腺素 $\beta 3$ 受体介导上调cAMP途径^[41]。此外, 在HepG2细胞中ZAG以剂量依赖的方式诱导脂解作用^[42]。ZAG刺

激细胞增殖和抑制3T3-L1小鼠前脂肪细胞分化, 后者可能是PPAR γ 、C/EBP α 和脂肪生成的FAS表达的衰减的结果^[43]。ZAG导致AMPK α 和ACC磷酸化, 从而激活能量代谢的调节途径核心部分^[44]。

2.2 ZAG表达及调控 ZAG在3T3-L1分化时表达增加, 分化第10天达到高峰。将3T3-L1细胞在含有 $\beta 3$ -肾上腺素拮抗剂BRL37344的培养基培养24 h, 通过RT-PCR定量发现, 相对于未经处理的细胞BRL37344治疗导致了3.3倍的ZAG mRNA水平。在3T3-L1脂肪细胞用地塞米松(20 nmol/L)培养24 h, 造成了近5倍的ZAG mRNA水平显著增加^[38]。体外(HepG2细胞中)实验表明甲状腺激素以剂量依赖的方式上调ZAG的产生; 体内(C57BL6/小鼠)实验证实了甲状腺激素诱导上调肝脏ZAG。然而, 甲状腺激素没有调节人或小鼠脂肪细胞ZAG的产生^[42]。ZAG血浆水平与胰岛素负相关, 与胰岛素抵抗指数的稳态模型评估相关。与体型消瘦者相比, 超重和肥胖者血浆ZAG的表达显著降低。血浆ZAG主要受脂联素mRNA表达和血浆甘油三酯水平的影响。内脏ZAG表达主要受脂联素的表达和激素敏感性甘油三酯(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)水平影响^[45]。

2.3 ZAG在NAFLD发病中的作用 Gong等^[46]研究发现肥胖小鼠模型中脂肪组织ZAG表达减少。反之, 诱导肥胖小鼠ZAG过表达, 其脂肪组织明显减少, 体质量明显减轻, 肖新华等^[47]通过荧光定量聚合酶链反应检测NAFLD模型小鼠及正常小鼠肝脏ZAG mRNA的水平, 发现前者低于后者, 第8周时NAFLD模型小鼠肝脏ZAG mRNA表达水平最低。ZAG表达减少可能与TNF- α 表达增加有关^[48]。ZAG通过调节脂类代谢关键酶FAS的活性, 维持肝脂类代谢的平衡^[46]。肝ZAG表达下降以后, 脂类分解通路中乙酰辅酶A羧化酶2(acetyl-coa carboxylase 2, ACC2)和脂酸 β 氧化的肉毒碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)活性受抑制, 而脂类合成通路中, 乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-coa carboxylase 1, ACC1)和苹果酸酶(malic enzyme, ME)活性增强^[49], 引起肝脂代谢紊乱, 使脂肪在肝过度蓄积, 导致肝脂肪变性, 从而形成NAFLD。但Yilmaz等^[50]认为NAFLD患者与健康对照组相比血清ZAG浓度没有差异。

3 结论

国内外虽有较多研究, 但visfatin及ZAG在NAFLD具体机制仍未阐明。Visfatin可能是病态肥胖和脂肪肝疾病相关的分子, 促使肝脏细胞脂肪变性导致NAFLD的发生; ZAG可能为NAFLD保护因子, 其机制可能是通过影响体内脂质代谢。未来仍需更多研究来证实visfatin和ZAG对NAFLD的致病和病变发展的影响, 对他们在NAFLD中的作用机制的深入研究, 将有利于为NAFLD等疾病的治疗提供新的作用靶点及理论依据, 成为解决这系列健康问题的新途径。

4 参考文献

- 1 Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195-203 [PMID: 20195271 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.21]
- 2 Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 121-137 [PMID: 21180596 DOI: 10.1177/1756283x09359964]
- 3 Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-161 [PMID: 20460905 DOI: 10.1159/000282080]
- 4 Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 Suppl 1: S4-S8 [PMID: 19381118]
- 5 Fan JG. [Advances in research on nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 801-803 [PMID: 19032857]
- 6 Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 794-800 [PMID: 17498218]
- 7 向国卿, 孟宪云, 张浩, 台文霞, 孟晓丹, 王炳元. 脂肪肝相关危险因素的评估. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1038-1041
- 8 Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-1762 [PMID: 15983331]
- 9 Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430 [PMID: 15604363]
- 10 Ray A. Adipokine leptin in obesity-related pathology of breast cancer. *J Biosci* 2012; 37: 289-294 [PMID: 22581334]
- 11 Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6: 363-375 [PMID: 17983582]
- 12 Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 661-662 [PMID: 16783373]
- 13 Kim MK, Lee JH, Kim H, Park SJ, Kim SH, Kang GB, Lee YS, Kim JB, Kim KK, Suh SW, Eom SH. Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *J Mol Biol* 2006; 362: 66-77 [PMID: 16901503]
- 14 Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-210 [PMID: 17340225]
- 15 Tanaka T, Nabeshima Y. Nampt/PBEF/Visfatin: a new player in beta cell physiology and in metabolic diseases? *Cell Metab* 2007; 6: 341-343 [PMID: 17983577]
- 16 Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 164-170 [PMID: 17268245]
- 17 Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Visfatin stimulates production of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells. *Horm Metab Res* 2009; 41: 281-286 [PMID: 19009499 DOI: 10.1055/s-0028-1102914]
- 18 Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758 [PMID: 17237424]
- 19 Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-1327 [PMID: 15124023]
- 20 Li J, Meng F, Song C, Wang Y, Leung FC. Characterization of chicken visfatin gene: cDNA cloning, tissue distribution, and promoter analysis. *Poult Sci* 2012; 91: 2885-2894 [PMID: 23091147 DOI: 10.3382/ps.2012-02315]
- 21 Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916 [PMID: 16186392]
- 22 Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578-1581 [PMID: 16449335]
- 23 Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-299 [PMID: 16234302]
- 24 Kralisch S, Klein J, Lossner U, Blüher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: R1-R8 [PMID: 15930160]

创新盘点

国内外已有较多visfatin及ZAG与NAFLD发病关系的研究, 期望探讨visfatin及ZAG在NAFLD发病中的关系, 本文就visfatin、ZAG在NAFLD发病机制中作用研究进展作一综述。

应用要点
未来仍需更多研究来证实visfatin和ZAG对NAFLD的致病和病变发展的影响, 对他们在NAFLD中的作用机制的深入研究, 将有利于为NAFLD等疾病的治疗提供新的作用靶点及理论依据, 成为解决这系列健康问题的新途径。

- 25 Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E586-E590 [PMID: 15899942]
- 26 Ming GF, Li X, Yin JY, Ai YH, Xu DM, Ma XH, Liu ZY, Liu HX, Zhou HH, Liu ZQ. JAZF1 regulates visfatin expression in adipocytes via PPAR α and PPAR β/δ signaling. *Metabolism* 2014; 63: 1012-1021 [PMID: 24930994 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.006]
- 27 Wen H, Wang HJ, Dong B, Ma J. [Relationship between serum visfatin level and children and adolescent obesity and non-alcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2012; 33: 269-272 [PMID: 22613376]
- 28 Auguet T, Terra X, Porras JA, Orellana-Gavaldà JM, Martinez S, Aguilar C, Lucas A, Pellitero S, Hernández M, Del Castillo D, Richart C. Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. *Clin Biochem* 2013; 46: 202-208 [PMID: 23174488 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.006]
- 29 Akbal E, Koçak E, Taş A, Yüksel E, Köklü S. Visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 115-119 [PMID: 22467327 DOI: 10.1002/jcla.21491]
- 30 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421 [PMID: 18081738]
- 31 Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, Mukherjee RM, Sekaran A, Jayaraj-Mansard M, Rabella P, Rao-Guduru V, Reddy-Duvvuru N. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 266-270 [PMID: 20720266]
- 32 李笑岩, 曲洪林, 于振海, 刘蛟, 王利民, 白咸勇. 大鼠非酒精性脂肪性肝病发展过程中Visfatin水平及其相关因素分析. *中国药业* 2012; 21: 27-28
- 33 曲洪林, 白咸勇, 王东, 刘同慎, 李雅娜, 李笑岩. Visfatin在非酒精性脂肪性肝病发展过程中的表达及意义. *生命科学研究* 2012; 6: 511-515
- 34 Teoh N, Field J, Farrell G. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. *J Hepatol* 2006; 45: 20-27 [PMID: 16600417]
- 35 Oita RC, Ferdinando D, Wilson S, Bunce C, Mazzatti DJ. Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt- and MAPK-independent, NF κ B-dependent manner. *Pflugers Arch* 2010; 459: 619-630 [PMID: 19898975 DOI: 10.1007/s00424-009-0752-1]
- 36 Genc H, Dogru T, Kara M, Tapan S, Ercin CN, Acikel C, Karslioglu Y, Bagci S. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 548-555 [PMID: 23813132]
- 37 Bing C, Mracek T, Gao D, Trayhurn P. Zinc- α 2-glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1559-1565 [PMID: 20514048 DOI: 10.1038/ijo.2010.105]
- 38 Bing C, Bao Y, Jenkins J, Sanders P, Manieri M, Cinti S, Tisdale MJ, Trayhurn P. Zinc- α 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2500-2505 [PMID: 14983038]
- 39 黄钟琳, 张波, 吴国豪. 锌- α 2-糖蛋白与胃癌及恶病质的相关性研究. *外科理论与实践* 2012; 2: 113-119
- 40 Kumar AA, Hati D, Thaker TM, Miah L, Cunningham P, Domene C, Bui TT, Drake AF, McDermott LC. Strong and weak zinc binding sites in human zinc- α 2-glycoprotein. *FEBS Lett* 2013; 587: 3949-3954 [PMID: 24188824 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.10.026]
- 41 Russell ST, Hirai K, Tisdale MJ. Role of beta3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. *Br J Cancer* 2002; 86: 424-428 [PMID: 11875710]
- 42 Simó R, Hernández C, Sáez-López C, Soldevila B, Puig-Domingo M, Selva DM. Thyroid hormone upregulates zinc- α 2-glycoprotein production in the liver but not in adipose tissue. *PLoS One* 2014; 9: e85753 [PMID: 24465683 DOI: 10.1371/journal.pone.0085753]
- 43 Zhu HJ, Ding HH, Deng JY, Pan H, Wang LJ, Li NS, Wang XQ, Shi YF, Gong FY. Inhibition of preadipocyte differentiation and adipogenesis by zinc- α 2-glycoprotein treatment in 3T3-L1 cells. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 252-260 [PMID: 24843663 DOI: 10.1111/jdi.12046]
- 44 Eckardt K, Schober A, Platzbecker B, Mracek T, Bing C, Trayhurn P, Eckel J. The adipokine zinc- α 2-glycoprotein activates AMP kinase in human primary skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117: 88-93 [PMID: 21457004 DOI: 10.3109/13813455.2011.560950]
- 45 Ceperuelo-Mallafre V, Näf S, Escoté X, Caubet E, Gomez JM, Miranda M, Chacon MR, Gonzalez-Clemente JM, Gallart L, Gutierrez C, Vendrell J. Circulating and adipose tissue gene expression of zinc- α 2-glycoprotein in obesity: its relationship with adipokine and lipolytic gene markers in subcutaneous and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5062-5069 [PMID: 19846741 DOI: 10.1210/jc.2009-0764]
- 46 Gong FY, Deng JY, Zhu HJ, Pan H, Wang LJ, Yang HB. Fatty acid synthase and hormone-sensitive lipase expression in liver are involved in zinc- α 2-glycoprotein-induced body fat loss in obese mice. *Chin Med Sci J* 2010; 25: 169-175 [PMID: 21180279]
- 47 肖新华, 李茜, 杨娇娇, 冉莉, 杨靖, 刘江华, 文格波. 锌- α 2糖蛋白在小鼠NAFLD发展中的动态变化. *中南医学科学杂志* 2013; 41: 336-340
- 48 Mracek T, Gao D, Tzanavari T, Bao Y, Xiao X, Stocker C, Trayhurn P, Bing C. Downregulation of zinc- α 2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor- α in adipocytes. *J Endocrinol* 2010; 204: 165-172 [PMID: 19934249 DOI: 10.1677/JOE-09-0299]
- 49 Choi JW, Liu H, Mukherjee R, Yun JW. Downregulation of fetuin-B and zinc- α 2-glycoprotein is linked to impaired fatty acid metabolism in liver cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 295-306 [PMID: 22739111 DOI: 10.1159/000339065]

- 50 Yilmaz Y, Yonal O, Eren F, Kurt R, Celikel CA, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Serum zinc- α 2-glycoprotein concentrations in patients

with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 93-97 [PMID: 21077793 DOI: 10.1515/CCLM.2011.022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价
本文对两种脂肪代谢相关成分在NAFLD中的作用进展进行了综述, 内容有一定学术价值。

肝干细胞的研究进展

周 阳, 陈嘉勇

背景资料
终末期肝病是人类健康的杀手, 发病率正在全世界逐渐增加。肝移植因供肝短缺、手术损伤、免疫排斥反应、手术难度高以及费用高昂等问题临床应用受限。干细胞移植具有供体细胞来源丰富、手术损伤小、免疫排斥少等优点, 为终末期肝病的治疗开辟了新的道路。

周阳, 陈嘉勇, 昆明医科大学第二附属医院胃肠外科 云南省昆明市 650101

周阳, 在读硕士, 主要从事普外科疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由周阳完成; 陈嘉勇审校。

通讯作者: 陈嘉勇, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院胃肠外科。

zy88517788@126.com

电话: 0871-65352826

收稿日期: 2014-10-31 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-08

Progress in research of hepatic stem cells

Yang Zhou, Jia-Yong Chen

Yang Zhou, Jia-Yong Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jia-Yong Chen, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. zy88517788@126.com

Received: 2014-10-31 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-08

Abstract

Liver disease is a rising cause of mortality and morbidity, and treatment options remain limited. Liver transplantation is curative but limited by donor organ availability, operative risk and long-term complications. There is currently a clear need for new therapies for liver disease, and it is possible that hepatic stem cell (HSC) therapy represents an exciting new therapeutic option. HSCs are undifferentiated cells with the unique ability to self-renew and potentially provide a source of human hepatocytes for regeneration of the injured liver. Evidence from pre-clinical studies is encouraging, but conclusive evidence that this translates into humans remains lacking. Further studies of the mechanisms responsible for the beneficial effects of HSC therapy are needed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stem cell; Liver disease

Zhou Y, Chen JY. Progress in research of hepatic stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 64-70
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/64.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.64>

摘要

肝脏疾病相关的死亡率及发病率仍在逐渐上升, 目前, 肝移植仍是终末期肝病的唯一有效的治疗方法, 但供肝短缺、手术风险、长期并发症等问题严重限制其临床发展。目前迫切需要新的治疗方法, 而肝干细胞(hepatic stem cell, HSC)是一种具有自我更新能力及分化为肝细胞潜能的细胞, 因此成为细胞治疗的新选择。虽然HSC临床前研究获得较好的结果, 但用于人类的证据仍然缺乏, 目前需要更多关于HSC的研究为人类带来福音。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝干细胞; 肝病

核心提示: 肝干细胞(hepatic stem cell, HSC)是一种多源性兼性细胞, 具有分化成肝细胞、胆管上皮细胞及其他类型细胞的潜力。HSC的研究在肝病的基础与临床研究中有着极为重要的意义。利用HSC可改进目前生物人工肝支持系统, 通过肝细胞移植和基因治疗, 使之在肝病相关的疾病治疗中发挥重要的作用。

周阳, 陈嘉勇. 肝干细胞的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 64-70 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/64.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.64>

0 引言

终末期肝病是人类健康的杀手, 发病率正在全世界逐渐增加。目前, 肝移植仍是终末期肝病的唯一有效的治疗方法^[1], 但供肝短缺、手术损伤、免疫排斥反应、手术难度高以及费用高昂等问题严重阻碍了肝移植技术的发展^[2,3]。与之

同行评议者
许戈良, 教授, 安徽省立医院

相比, 干细胞移植具有供体细胞来源丰富、手术损伤小、免疫排斥少、费用低等优点, 为终末期肝病的治疗开辟新的道路, 也可作为肝移植前后肝功能支持的有效手段之一^[4,5]。

1 干细胞与肝干细胞

干细胞是一种能自我更新并具有多项分化潜能的细胞。根据其原始程度又可分为全能干细胞、多能干细胞和专能干细胞。肝干细胞(hepatic stem cell, HSC)并非特指某一类细胞的细胞, 而是与肝脏发育及再生有关的各类具有干细胞特性细胞类型的总称。HSC是一类具有双向分化(可同时向肝细胞和胆管细胞分化)、自我更新的原始细胞, 参与肝脏损伤后的结构重建与功能修复, 与肝脏的发育、再生、纤维化及癌变等生理、病理过程密切相关。HSC是多源的, 据其起源不同, 可分为肝源性HSC和非肝源性HSC, 肝源性HSC包括成熟肝细胞、肝卵圆细胞、小肝细胞、胎HSC等。非肝源性HSC主要包括胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、骨髓干细胞等。

人肝源性干细胞在正常肝脏中处于静止状态, 当肝脏受到严重损伤, 且肝细胞的增殖受到抑制时才会被活化, 分裂增殖^[6], 分化为肝实质细胞和胆管上皮细胞, 使得肝功能得以重建^[7]。非肝源性HSC主要来源于ESC、骨髓干细胞等。

1.1 肝卵原细胞(hepatic oval cell, HOC) 1956年Farber揭开了HSC研究的新篇章, 他首次提出在肝内存在小上皮细胞, 在由化学因素诱导的肝细胞癌早期, 这种细胞大量增殖, 修复受损肝脏。因其形态学特征为细胞体积小、胞质少、核大呈卵圆形故命名为卵圆细胞。随后人们在啮齿类动物的肝组织中发现了具有双向分化潜能的卵圆细胞^[8], HOC高度表达白蛋白(albumin, ALB)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等肝细胞表面标志物, 也表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7、19胆管上皮细胞的表面标志物及骨髓干细胞CD34等表面标志物, 但目前无特定的细胞表面标志物^[9]。HOC具有自我复制及双向分化能力, 许多体内研究表明卵原细胞能分化为肝细胞和胆管上皮细胞^[10,11]。Li等^[12]采用2-乙酰氨基苄/四氯化碳方法建立HOC增殖模型, 证明了大鼠HOC体外可大量增殖并且保留其干细胞的双向分化潜能HOC主要位于哺乳动物肝脏胆管末端的Hering管。细胞周围微环境在肝再生中发挥重要作用^[9], 细胞外基质重构促进卵原细胞的激

活、增殖及修复过程^[13]。

1.2 小肝细胞 Chen等^[14]在肝细胞原代培养的培养基中加入尼克酰胺和表皮生长因子时, 出现单个核小细胞增生, 并形成克隆, 被称为小肝细胞。小肝细胞具有增殖潜能, 能双向分化为肝细胞和胆管上皮细胞。有观点认为小肝细胞是肝祖细胞分化成熟为肝细胞过程中的一种中间细胞, 有研究认为他可能是肝细胞的专能祖细胞^[15], 小肝细胞在肝内无确切定位, 目前对其来源及定位有待进一步研究。

1.3 成熟肝细胞 以往认为成熟肝细胞为终末细胞, 但近年认为它具有高度增殖和分化能力。成熟肝细胞来源于肝母细胞, 肝母细胞可分化为肝细胞和胆管上皮细胞^[1], 成熟的肝细胞高度表达细胞色素P450、ALB, 并能储存糖原, 合成尿素及结合游离胆红素, 但表达AFP的能力降低^[16,17]。分化成熟的肝细胞属于稳定细胞, 在生理情况下增殖现象不明显, 只有极少数量的成熟肝细胞分裂, 参与正常肝组织的更新, 当肝脏受损时或给予恰当刺激, 肝细胞被激活, 通过增殖、分化、再生, 以完成肝脏结构重建和功能修复。但此类细胞分裂增殖能力有限, 在许多疾病或肝脏严重受损情况下增殖能力不能满足机体需要, 此外, 某些疾病如脂肪肝时的高氧化应激反应也可以抑制肝细胞的增殖。

1.4 胎HSC 胎HSC在早期胚胎肝脏出现, 是一类来源于腹侧前肠内胚层、具有自我更新和双向分化潜能的原始细胞, 可分化为肝细胞和胆管上皮细胞。胎HSC除表达ALB和CK19外, 还多表达造血干细胞相关分子标志物如CD133、CD34等, 及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)相关标志物如CD90、CD29等, 三者之间的谱系关系目前尚无定论^[18,19]。

1.5 ESC ESC是从早期囊胚的内胚层中分离出来的一类多潜能干细胞, 具有强大的自我增殖及分化潜能^[1]。Touboul等^[20]应用激活素、成纤维细胞生长因子等诱导ESC分化, 并成功获得了成熟肝细胞。目前可以通过简化的3个步骤将ESC直接分化为肝细胞样细胞, 且有效性达到90%^[20,21]。国际上虽对胚胎HSC的研究取得巨大进步, 但对其生物学特性、体外诱导分化及其应用于肝硬化治疗等方面的研究仍不充分^[22]。且其主要来源于体外受精的胚胎和流产的胎儿, 临床应用面临伦理学挑战, 而ESC无限增殖可能致畸胎瘤等问题也有待解决。

研发前沿
生物人工肝可过滤和转化体内有毒物质, 从而为等待肝移植患者争取时间, 也可用于辅助治疗急性肝功能衰竭, 生物人工肝支持治疗较传统的治疗方法能降低急性肝功能衰竭的死亡率。体外培养肝干细胞(hepatic stem cell, HSC)其强大的增殖能力及多生物学特点, 为生物人工肝提供了一种新的细胞来源。

相关报道
诱导型多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)是一项通过基因转染技术把一些特定的转录因子导入体细胞而获得干细胞样特性的体细胞。我国胡以平等实现了小鼠成纤维细胞向HSC分化的重编程,并证明了获得的iPSC具有与活体内自然存在的HSC相似的生物学特性。

1.6 脐血干细胞(umbilical cord blood stem cell, UCBSC) 脐血中含有无限制成体干细胞、造血干细胞等多种干细胞成分。脐血中干细胞比例明显高于成人骨髓及外周血^[23],且来源为产后丢弃的脐带,采取脐带血对母体及婴幼儿无任何损伤。目前,UCBSC分化为成熟肝细胞的可行性及其移植的疗效也已经得以证实^[24]。

1.7 骨髓源性HSC 骨髓干细胞主要包括骨髓造血干细胞和骨髓MSC,具有多向分化潜能,可以分化为多种组织细胞,包括肝细胞、神经细胞、心肌细胞和骨骼肌细胞等^[25]。最早Petersen等^[26]报道了关于骨髓来源干细胞可促进肝再生,逐渐有较多的研究表明骨髓干细胞分化为肝细胞用于肝再生^[27-29]。关于粒细胞集落刺激因子动员自体骨髓和造血干细胞移植用于治疗人类终末期肝硬化也出现了明显的效益^[30],白介素-8、基质金属蛋白酶等已被证明是促进对肝造血干细胞的归巢和植入^[31]。最新的研究还发现骨髓MSC具有免疫调节功能,通过免疫调节可抑制肿瘤的发生及生长^[25,32]。目前,骨髓MSC用于治疗终末期肝病的一期和二期临床实验均获得较好的结果^[33]。

1.8 诱导型多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC) iPSC是一项通过基因转染技术把一些特定的转录因子导入体细胞而获得干细胞样特性的体细胞^[1]。Takahashi等^[34]首次报道iPSC,目前已证明iPSC可分化为多种细胞类型^[9,35],包括肝细胞。Sullivan等^[36]证实iPSC可分化为肝脏内胚层细胞,且有效分化率为70%-90%,iPSC源性肝细胞可合成ALB、AFP等肝脏功能性蛋白。iPSC衍生的肝细胞携带原代细胞的所有异常或疾病的表型,可用于探讨疾病发病机制及药物个体化使用^[37,38]。我国Yu等^[39]实现了小鼠成纤维细胞向HSC分化的重编程,并证明了获得的iPSC具有与活体内自然存在的HSC相似的生物学特性。因其体外获得而被广泛接受,但其具体分化目的不确定性及潜在的致癌性需进一步研究。

2 HSC与慢性肝病

尽管目前临床诊治技术及肝移植有所发展,但急性肝功能衰竭死亡率仍高。有数据表明,暴发性肝衰竭可能从人HSC移植治疗中获益^[40]。在急性肝损伤大鼠模型,人类MSC培养液治疗可导致肝细胞凋亡减少90%,显著降低大鼠死

亡率^[41,42]。此外,干细胞也可分泌一些如肝细胞生长因子、表皮生长因子和神经生长因子等刺激肝细胞增殖并维持肝细胞功能,在暴发性肝衰竭和肝损伤模型中这些分泌可促进肝脏再生^[43]。而在慢性肝损伤方面,较多的研究表明HSC治疗能降低肝脏炎症程度^[44],促进肝细胞再生,降低肝纤维化及死亡率^[44-48]。Li等^[43]研究发现,移植骨髓MSC及造血干细胞均能增高存活率及降低肝纤维化,但MSC治疗效果较HSC好,并提出MSC与HSC有协同增强效应。

目前细胞治疗可作为肝移植的替代疗法,大量的实验室及临床研究鼓励细胞移植用于临床治疗各种肝病^[27]。Kim等^[49]一项关于10例乙型肝炎相关肝硬化研究表明,自体骨髓干细胞移植能改善肝硬化患者ALB水平,Child-Pugh评分及磁共振测量下肝容积,并能改善生活质量,且无严重并发症发生。Peng等^[50]对527例乙型肝炎相关肝硬化患者进行研究,53例治疗组(经肝动脉自体骨髓干细胞移植)与105例空白对照组比较,短期内(1-48 wk)治疗组肝功能得到改善,且长期观察治疗组未发现肿瘤发生率增高。一项关于熊去氧胆酸不完全应答原发性胆汁性肝硬化患者的研究显示,接受脐血MSC移植后部分患者瘙痒、乏力症状明显改善^[51]。Ivantes等^[52]报道259例丙型肝炎患者在进行骨髓干细胞移植后,10年随访91例存活,术后存活率明显提高。

3 HSC与肝癌的关系

尽管干细胞的使用受益颇多,但其使用长期安全性仍需进一步研究,特别是肿瘤发生的可能性。肝癌发病率在全球十大恶性肿瘤中位居第5位,而死亡率仅次于肺癌和结肠癌位居第3位^[53]。目前公认的肝癌发生机制有两种:(1)由肝脏干细胞的异常分化引起;(2)由成熟肝细胞去分化导致。肝癌细胞表达与HSC相关的蛋白,其增殖的调节有某些相同的信号通路,如Wnt、Shh、Notch等信号通路。目前,经典Wnt信号通路与肝癌干细胞的增殖、凋亡研究较多^[54],经典Wnt信号途径的异常激活可能导致肝癌的发生^[55,56]。肿瘤发生也可能源于肿瘤干细胞,而肿瘤干细胞的来源可能是正常干细胞的凋亡失调,使得干细胞突变积累等原因所致^[57]。干细胞也可能通过抑制免疫反应及直接供给肿瘤细胞营养而促进肿瘤的发生^[58]。Shinagawa等^[59]研究表明对健康裸鼠移植结肠肿瘤细胞及干细胞肿瘤明显较

对照组(单独移植肿瘤细胞)大, 可能与干细胞促进血管生成及阻碍肿瘤细胞凋亡导致。而Jensen等^[60]研究发现增加移植干细胞数量并未促进肿瘤的发生。

4 HSC与生物型人工肝

过去几年关于干细胞生物型人工肝研究较多, 但其应用于临床仍存在许多问题, 包括干细胞的获得及保持体外存活及分化能力^[1]。生物人工肝可过滤和转化体内有毒物质, 从而为等待肝移植患者争取时间, 也可用于辅助治疗急慢性肝功能衰竭^[9]。Stutchfield等^[61]研究表明, 生物人工肝支持治疗较传统的治疗方法能降低急性肝功能衰竭的死亡率, 但因其应用于人工肝肝细胞体外功能障碍而限制其临床应用。体外培养HSC其强大的增殖能力及多生物学特点为生物人工肝提供了一种新的细胞来源, ES和iPS细胞可作为一种混合型人工肝细胞来源。

5 HSC与先天性代谢性肝病的基因治疗

HSC用于治疗先天性代谢性肝病治疗的基础为具有高度增殖能力及双向分化潜能, 通过将缺陷基因导入HSC, 筛选出阳性细胞移植入肝脏可纠正肝脏代谢紊乱, 用于治疗代谢性肝病^[1,62]。大量干细胞移植实验获得成功, 促进临床应用干细胞治疗急慢性肝衰竭、肝硬化及成人和儿童代谢性肝病治疗的发展^[63], Muraca等^[64]报道干细胞成功治疗糖原累积综合症一例。Song等^[65]也报告利用腺相关病毒技术对鼠源性肝前体细胞进行基因修饰, 认为利用基因修饰的HSC可作为治疗 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏等肝病的独特途径。

6 结论

HSC可以为肝衰竭患者度过危险期、等待肝源进行肝移植的一个过渡方法, 又能直接修复损伤肝脏, 作为细胞疗法应用于临床治疗肝衰竭及各种终末期肝病。HSC是目前肝病基础研究的重点之一, 但其应用于临床仍有许多问题, 如人HSC建系困难, 不易分离、纯化, 人HSC生长缓慢, 体外培养易分化, 失去分裂增殖能力, 且干细胞治疗的长期有效及安全性缺乏相关资料。在克服了一系列困难之后, HSC移植将为生物人工肝、终末期肝病治疗、药物研究以及肝脏肿瘤预防等领域的研究带来新的曙光和希望。

7 参考文献

- 1 Russo FP, Parola M. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 35-45 [PMID: 22482524 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.001]
- 2 Levine P, McDaniel K, Francis H, Kennedy L, Alpini G, Meng F. Molecular mechanisms of stem cell therapy in alcoholic liver disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 391-397 [PMID: 24440312]
- 3 King A, Newsome PN. Bone marrow stem cell therapy for liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 494-501 [PMID: 25034281 DOI: 10.1159/000360491]
- 4 Russo FP, Parola M. Stem and progenitor cells in liver regeneration and repair. *Cytotherapy* 2011; 13: 135-144 [PMID: 21235295 DOI: 10.3109/14653249.2010.545386]
- 5 Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 342-347 [PMID: 22082820 DOI: 10.1097/TP.0b013e31823b72d6]
- 6 Malato Y, Naqvi S, Schürmann N, Ng R, Wang B, Zape J, Kay MA, Grimm D, Willenbring H. Fate tracing of mature hepatocytes in mouse liver homeostasis and regeneration. *J Clin Invest* 2011; 121: 4850-4860 [PMID: 22105172 DOI: 10.1172/JCI59261]
- 7 Wang P, Cong M, Liu TH, Yang AT, Cong R, Wu P, Tang SZ, Xu Y, Wang H, Wang BE, Jia JD, You H. Primary isolated hepatic oval cells maintain progenitor cell phenotypes after two-year prolonged cultivation. *J Hepatol* 2010; 53: 863-871 [PMID: 20739084 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.014]
- 8 Pournasr B, Mohamadnejad M, Bagheri M, Aghdami N, Shahsavani M, Malekzadeh R, Baharvand H. In vitro differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Arch Iran Med* 2011; 14: 244-249 [PMID: 21726099]
- 9 Zhou WL, Medine CN, Zhu L, Hay DC. Stem cell differentiation and human liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2018-2025 [PMID: 22563188 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2018]
- 10 Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, Stecco A, Tarletti R, Miglioretti M, Fava E, Nasuelli N, Cisari C, Massara M, Vercelli R, Oggioni GD, Carriero A, Cantello R, Monaco F, Fagioli F. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial. *Exp Neurol* 2010; 223: 229-237 [PMID: 19682989 DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.007]
- 11 Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, Kooy-Winkelaar EM, Koning F, Zwaginga JJ, Fidder HH, Verhaar AP, Fibbe WE, van den Brink GR, Hommes DW. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010; 59: 1662-1669 [PMID: 20921206 DOI: 10.1136/gut.2010.215152]
- 12 Li Y, Zhao LJ, Li YX, Shi C, Lu YL. Characteristics of stem cells from hepatic oval cells in rats. *Journal of Shanghai Jiaotong University* 2011; 31: 561-566 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.008]
- 13 Kallis YN, Robson AJ, Fallowfield JA, Thomas HC, Alison MR, Wright NA, Goldin RD, Iredale

创新盘点

HSC用于治疗先天性代谢性肝病, 通过将缺陷基因导入HSC, 筛选出阳性细胞移植入肝脏可纠正肝脏代谢紊乱。目前已有关于治疗糖原累积综合症、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏等肝病的报道。

应用要点

HSC可以为肝衰竭患者度过危险期、等待肝源进行肝移植的一个过渡方法,又能直接修复损伤肝脏,促进生物人工肝、终末期肝病治疗、药物研究以及肝脏肿瘤预防等领域的发展。

- JP, Forbes SJ. Remodelling of extracellular matrix is a requirement for the hepatic progenitor cell response. *Gut* 2011; 60: 525-533 [PMID: 21106552 DOI: 10.1136/gut.2010.224436]
- 14 Chen Q, Kon J, Ooe H, Sasaki K, Mitaka T. Selective proliferation of rat hepatocyte progenitor cells in serum-free culture. *Nat Protoc* 2007; 2: 1197-1205 [PMID: 17546015 DOI: 10.1038/nprot.2007.118]
- 15 Alison MR. Liver regeneration with reference to stem cells. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 385-387 [PMID: 12468237 DOI: 10.1016/S1084952102001246]
- 16 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
- 17 Lemaigre FP. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 62-79 [PMID: 19328801 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.035]
- 18 Dan YY, Riehle KJ, Lazaro C, Teoh N, Haque J, Campbell JS, Fausto N. Isolation of multipotent progenitor cells from human fetal liver capable of differentiating into liver and mesenchymal lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 9912-9917 [PMID: 16782807 DOI: 10.1073/pnas.0603824103]
- 19 Gridelli B, Vizzini G, Pietrosi G, Luca A, Spada M, Gruttadauria S, Cintorino D, Amico G, Chinnici C, Miki T, Schmelzer E, Conaldi PG, Triolo F, Gerlach JC. Efficient human fetal liver cell isolation protocol based on vascular perfusion for liver cell-based therapy and case report on cell transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 226-237 [PMID: 22034152 DOI: 10.1002/lt.22322]
- 20 Touboul T, Hannan NR, Corbineau S, Martinez A, Martinet C, Branchereau S, Mainot S, Strick-Marchand H, Pedersen R, Di Santo J, Weber A, Vallier L. Generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells under chemically defined conditions that recapitulate liver development. *Hepatology* 2010; 51: 1754-1765 [PMID: 20301097 DOI: 10.1002/hep.23506]
- 21 Medine CN, Hannoun Z, Greenhough S, Payne CM, Fletcher J, Hay DC. Deriving Metabolically Active Hepatic Endoderm from Pluripotent Stem Cells. *Human Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells*; New York: Springer, 2012: 369-386 [DOI: 10.1007/978-1-61779-267-0_27]
- 22 Bin WT, Ma LM, Xu Q, Shi XL. Embryonic hepatocyte transplantation for hepatic cirrhosis: efficacy and mechanism of action. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 309-322 [PMID: 22294837 DOI: 10.3748/wjg.v18.i4.309]
- 23 de Pauw ES, Verwoerd NP, Duinkerken N, Willemze R, Raap AK, Fibbe WE, Tanke HJ. Assessment of telomere length in hematopoietic interphase cells using in situ hybridization and digital fluorescence microscopy. *Cytometry* 1998; 32: 163-169 [PMID: 9667504 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0320(19980701)32:3<163::AID-CYTO1>3.0.CO;2-L]
- 24 Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 2004; 103: 1669-1675 [PMID: 14576065 DOI: 10.1182/blood-2003-05-1670]
- 25 Puglisi MA, Tesori V, Lattanzi W, Piscaglia AC, Gasbarrini GB, D'Ugo DM, Gasbarrini A. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in liver injury. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 860578 [PMID: 22228987 DOI: 10.1155/2011/860578]
- 26 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170 [PMID: 10325227 DOI: 10.1126/science.284.5417.1168]
- 27 Muraca M. Evolving concepts in cell therapy of liver disease and current clinical perspectives. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 180-187 [PMID: 20869923 DOI: 10.1016/j.dld.2010.08.007]
- 28 Wan Z, You S, Rong Y, Zhu B, Zhang A, Zang H, Xiao L, Xie G, Xin S. CD34+ hematopoietic stem cells mobilization, paralleled with multiple cytokines elevated in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 448-457 [PMID: 23095991]
- 29 Piryaei A, Valojerdi MR, Shahsavani M, Baharvand H. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells on nanofibers and their transplantation into a carbon tetrachloride-induced liver fibrosis model. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 103-118 [PMID: 20182823 DOI: 10.1007/s12015-010-9126-5]
- 30 Nikeghbalian S, Pournasr B, Aghdami N, Rasekhi A, Geramizadeh B, Hosseini Asl SM, Ramzi M, Kakaei F, Namiri M, Malekzadeh R, Vosough Dizaj A, Malek-Hosseini SA, Baharvand H. Autologous transplantation of bone marrow-derived mononuclear and CD133(+) cells in patients with decompensated cirrhosis. *Arch Iran Med* 2011; 14: 12-17 [PMID: 21194255]
- 31 Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 17-23 [PMID: 20012230 DOI: 10.1007/s12029-009-9092-9]
- 32 Gao P, Ding Q, Wu Z, Jiang H, Fang Z. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2010; 290: 157-166 [PMID: 19786319 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.031]
- 33 El-Ansary M, Mogawer Sh, Abdel-Aziz I, Abdel-Hamid S. Phase I Trial: Mesenchymal Stem Cells Transplantation in End Stage Liver Disease. *J Am Sci* 2010; 6: 135-144
- 34 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]
- 35 Wu SM, Hochedlinger K. Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 497-505 [PMID: 21540845 DOI: 10.1038/ncb0511-497]
- 36 Sullivan GJ, Hay DC, Park IH, Fletcher J, Hannoun Z, Payne CM, Dalgetty D, Black JR, Ross JA, Samuel K, Wang G, Daley GQ, Lee JH, Church GM, Forbes SJ, Iredale JP, Wilmot I. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51: 329-335 [PMID: 19877180 DOI: 10.1002/hep.23335]
- 37 Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, Marciniak SJ,

- Miranda E, Alexander G, Huang-Doran I, Griffin J, Ahrlund-Richter L, Skepper J, Semple R, Weber A, Lomas DA, Vallier L. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 3127-3136 [PMID: 20739751 DOI: 10.1172/JCI43122]
- 38 Soto-Gutierrez A, Tafaleng E, Kelly V, Roy-Chowdhury J, Fox IJ. Modeling and therapy of human liver diseases using induced pluripotent stem cells: how far have we come? *Hepatology* 2011; 53: 708-711 [PMID: 21274892 DOI: 10.1002/hep.24143]
- 39 Yu B, He ZY, You P, Han QW, Xiang D, Chen F, Wang MJ, Liu CC, Lin XW, Borjigin U, Zi XY, Li JX, Zhu HY, Li WL, Han CS, Wangenstein KJ, Shi Y, Hui LJ, Wang X, Hu YP. Reprogramming fibroblasts into bipotential hepatic stem cells by defined factors. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 328-340 [PMID: 23871605 DOI: 10.1016/j.stem.2013.06.017]
- 40 Herrera MB, Fonsato V, Bruno S, Grange C, Gilbo N, Romagnoli R, Tetta C, Camussi G. Human liver stem cells improve liver injury in a model of fulminant liver failure. *Hepatology* 2013; 57: 311-319 [PMID: 22829291 DOI: 10.1002/hep.25986]
- 41 Cui L, Shi Y, Han Y, Fan D. Immunological basis of stem cell therapy in liver diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1185-1196 [PMID: 24964800 DOI: 10.1586/1744666X.2014.930665]
- 42 Lin H, Xu R, Zhang Z, Chen L, Shi M, Wang FS. Implications of the immunoregulatory functions of mesenchymal stem cells in the treatment of human liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 19-22 [PMID: 21200380 DOI: 10.1038/cmi.2010.57]
- 43 Li Q, Zhou X, Shi Y, Li J, Zheng L, Cui L, Zhang J, Wang L, Han Z, Han Y, Fan D. In vivo tracking and comparison of the therapeutic effects of MSCs and HSCs for liver injury. *PLoS One* 2013; 8: e62363 [PMID: 23638052 DOI: 10.1371/journal.pone.0062363]
- 44 Forbes SJ, Newsome PN. New horizons for stem cell therapy in liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 496-499 [PMID: 21798218 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.022]
- 45 Kanazawa H, Fujimoto Y, Teratani T, Iwasaki J, Kasahara N, Negishi K, Tsuruyama T, Uemoto S, Kobayashi E. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia reperfusion injury in a rat model. *PLoS One* 2011; 6: e19195 [PMID: 21559442 DOI: 10.1371/journal.pone.0019195]
- 46 Tanimoto H, Terai S, Taro T, Murata Y, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 717-728 [PMID: 24104560 DOI: 10.1007/s00441-013-1727-2]
- 47 Iwamoto T, Terai S, Hisanaga T, Takami T, Yamamoto N, Watanabe S, Sakaida I. Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice. *Cell Tissue Res* 2013; 351: 487-495 [PMID: 23183782 DOI: 10.1007/s00441-012-1528-z]
- 48 Miryounesi M, Piryaee A, Pournasr B, Aghdami N, Baharvand H. Repeated versus single transplantation of mesenchymal stem cells in carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Cell Biol Int* 2013 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 23408711 DOI: 10.1002/cbin.10048]
- 49 Kim JK, Park YN, Kim JS, Park MS, Paik YH, Seok JY, Chung YE, Kim HO, Kim KS, Ahn SH, Kim do Y, Kim MJ, Lee KS, Chon CY, Kim SJ, Terai S, Sakaida I, Han KH. Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. *Cell Transplant* 2010; 19: 1237-1246 [PMID: 20525430 DOI: 10.3727/096368910X506863]
- 50 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828 [PMID: 21608000 DOI: 10.1002/hep.24434]
- 51 Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, Xu R, Lin H, Wang SY, Lv S, Chen L, Zou ZS, Li B, Shi M, Zhang Z, Wang FS. A pilot study of umbilical cord-derived esenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 85-92 [DOI: 10.1111/jgh.12029]
- 52 Ivantes CA, Amarante H, Ioshii SO, Pasquini R. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1181-1185 [PMID: 15094751 DOI: 10.1038/sj.bmt.1704519]
- 53 Xu X, Xing B, Hu M, Xu Z, Xie Y, Dai G, Gu J, Wang Y, Zhang Z. Recurrent hepatocellular carcinoma cells with stem cell-like properties: possible targets for immunotherapy. *Cytotherapy* 2010; 12: 190-200 [PMID: 19929456 DOI: 10.3109/14653240903390803]
- 54 Shen Y, Cao D. Hepatocellular carcinoma stem cells: origins and roles in hepatocarcinogenesis and disease progression. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 1157-1169 [PMID: 22201943 DOI: 10.2741/448]
- 55 Dahmani R, Just PA, Perret C. The Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 709-713 [PMID: 21778132 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.010]
- 56 Kim W, Kim M, Jho EH. Wnt/ β -catenin signalling: from plasma membrane to nucleus. *Biochem J* 2013; 450: 9-21 [PMID: 23343194 DOI: 10.1042/BJ20121284]
- 57 Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 126-134 [PMID: 23334500 DOI: 10.1038/ncb2657]
- 58 Patel SA, Meyer JR, Greco SJ, Corcoran KE, Bryan M, Rameshwar P. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF- β . *J Immunol* 2010; 184: 5885-5894 [PMID: 20382885 DOI: 10.4049/jimmunol.0903143]
- 59 Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 2323-2333 [PMID: 20473928 DOI: 10.1002/ijc.25440]
- 60 Jensen W, Henderson R, Schulze H, Schmer G. Hemodynamic measurements in a sheep model with a hollow fiber artificial kidney containing modified cellulose. *Life Support Syst* 1985; 3 Suppl 1: 404-408 [PMID: 3870598 DOI: 10.1089/

同行评价

本文参考文献较新, 能够很好地反映当前关于HSC的研究进展和方向。详细阐述了HSC研究与生物人工肝、终末期肝病治疗、药物研究以及肝脏肿瘤预防等领域的相关问题。

- scd.2013.0202]
- 61 Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011; 98: 623-631 [PMID: 21462172 DOI: 10.1002/bjs.7418]
 - 62 Yusa K, Rashid ST, Strick-Marchand H, Varela I, Liu PQ, Paschon DE, Miranda E, Ordóñez A, Hannan NR, Rouhani FJ, Darche S, Alexander G, Marciniak SJ, Fusaki N, Hasegawa M, Holmes MC, Di Santo JP, Lomas DA, Bradley A, Vallier L. Targeted gene correction of α 1-antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 478: 391-394 [PMID: 21993621 DOI: 10.1038/nature10424]
 - 63 Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation* 2006; 82: 441-449 [PMID: 16926585 DOI: 10.1097/01.tp.0000231689.44266.ac]
 - 64 Muraca M, Gerunda G, Neri D, Vilei MT, Granato A, Feltracco P, Meroni M, Giron G, Burlina AB. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type 1a. *Lancet* 2002; 359: 317-318 [PMID: 11830200 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07529-3]
 - 65 Song S, Witek RP, Lu Y, Choi YK, Zheng D, Jorgensen M, Li C, Flotte TR, Petersen BE. Ex vivo transduced liver progenitor cells as a platform for gene therapy in mice. *Hepatology* 2004; 40: 918-924 [PMID: 15382177 DOI: 10.1002/hep.20404]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, V_{max}不能写Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

溃疡性结肠炎PTPN2和NF-κB单核苷酸多态性的研究进展

刘昌恩, 黄玉红

刘昌恩, 黄玉红, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

刘昌恩, 在读硕士, 主要从事溃疡性结肠炎单核苷酸基因多态性研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘昌恩完成; 黄玉红审校。

通讯作者: 黄玉红, 教授, 主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院消化内科。
huangyuhong66@hotmail.com

电话: 024-83282563

收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-11-25

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-08

PTPN2 and NF-κB single nucleotide polymorphisms associated with susceptibility to ulcerative colitis

Chang-En Liu, Yu-Hong Huang

Chang-En Liu, Yu-Hong Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yu-Hong Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. huangyuhong66@hotmail.com

Received: 2014-10-28 Revised: 2014-11-25

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a form of chronic and recurrent bowel disease with unknown etiology. Pieces of evidence suggest that UC should be evolved as a result of inappropriate and ongoing activation of the mucosal immune system driven by the luminal commensal microflora in a genetically susceptible host. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and nuclear factor-kappa B (NF-κB) play important roles not only in inflammatory pathways, but also in the development of UC. In recent years, association of PTPN2 and NF-κB gene polymorphisms with susceptibility to UC has become a research focus in Western countries, but the studies are controversial in southern China. This paper reviews the

PTPN2 and NF-κB gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with susceptibility to UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2; Nuclear factor kappa B; Single nucleotide polymorphism; Ulcerative colitis

Liu CE, Huang YH. PTPN2 and NF-κB single nucleotide polymorphisms associated with susceptibility to ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 71-77
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/71.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.71>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制尚不十分明确且病情反复的肠道疾病。目前众多学者认为, UC是遗传易感性、环境暴露、胃肠道菌群失调及炎症过度反应的共同作用后的结果。非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)和核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)在炎症中均扮演重要的角色。这两种炎症因子在UC的发生与发展过程中也起到了重要的作用。近些年, UC基因多态性研究已成为热点, 西方人群中UC与PTPN2和NF-κB单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)的相关性多有报道, 我国南方地区也有报道但结果存在争议。现就UC易感基因: PTPN2和NF-κB的基因多态性进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2; 核因子-κB; 单核苷酸多态性; 溃疡性结肠炎

核心提示: 基因多态性的研究不仅仅只为发现易感基因, 同时为进一步进行蛋白功能研究提供实验线索。

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制尚不十分明确且病情反复的肠道疾病, 我国近10年来UC的就诊人数及确诊率呈逐年增加的趋势, 严重影响患者的生活质量。基因多态性与UC的相关性研究, 有助于成为UC风险预测及预防诊治的一条新线索和途径。

同行评议者
袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

研究前沿
随着全基因组关联分析的发展, 基因多态性与UC的遗传易感性研究已成为国内外学者研究的热点, 其结果有较强的地域和种族特征, 多民族、多地域的大样本广泛深入的协同研究, 有可能成为UC预防及诊疗提供新线索和途径。

刘昌恩, 黄玉红. 溃疡性结肠炎PTPN2和NF- κ B单核苷酸多态性的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 71-77 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/71.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.71>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是我国常见的消化系统疾病之一^[1], 是一种原因尚不十分明确的慢性结肠炎症, 常常始自直肠, 可沿结肠近端向全结肠以连续的方式扩展, 主要以结肠黏膜及黏膜下层炎症为主要特点. 与克罗恩病(Crohn's disease, CD)共称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 临床上, UC以腹泻、黏液脓血便为主要临床特点, 常伴里急后重和腹痛, 且腹痛常于便后缓解, 也可伴发诸多肠外表现, 如高热、消瘦、贫血、外周关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病等. UC可见于任何年龄, 轻重不一, 偶有急性起病, 病程长且反复, 很难治愈. 我国近10年来IBD的就诊人数及确诊率呈逐年增加的趋势, 且UC所占比重较大. 大规模的人群研究已证实, UC具有家族易感性, 但不同于单基因异常的遗传性疾病, 国内外学者们认为UC是遗传易感性、环境暴露^[2]、胃肠道菌群失调及炎症过度反应^[3-5]的共同作用后的结果. 目前对UC的诊断是综合了临床表现、影像学检查、内镜、组织活检及实验室检查, 并排除其他各种原因引起的肠道炎症基础上做出的.

UC发现已有100多年的历史, 但其真正的病因仍不十分清楚. 近些年, 随着全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)的发展, 对基因研究的重点已由全基因组序列的测定转移到了对基因组中个体基因多态性的研究. 一些复杂疾病的遗传学特性成为了众多学者研究的热点, 也取得了较大的进展. 关于IBD, 现已成功分析出99个非重复的易感基因位点, 其中包括UC和CD的共同易感位点28个^[6,7]. 随着免疫学和分子生物学技术的成熟, 国内外众多研究小组不仅确定了UC很多易感基因, 同时发现易感基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与UC患者发病易感性、临床特征及预后的关系. 现就UC在非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)基因与核因子- κ B(nuclear factor kappa

B, NF- κ B)基因SNP方面的相关性研究进展综述如下.

1 PTPN2

1.1 PTPN2的生物学功能及其在炎症反应中的作用 蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)家族在调节基本细胞信号通路中作用非常关键, 涉及细胞增殖、分化以及细胞存活^[8]. PTPN2作为PTPs家族中的一员, 其基因位于染色体18p11, 表达于肠上皮细胞, 维持肠黏膜的屏障功能^[9,10], 同时可编码一种关键炎症负性调节因子: T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(T-cell protein tyrosine phosphatase, TCPTP)可参与免疫系统的调节. 有研究显示: PTPN2可负性调控多条信号通路及生理进程, 如炎症反应^[11]、细胞增殖与分化及造血功能^[12]等. 因PTPN2有两种mRNA编码方式, 形成相对分子质量为 4.8×10^4 的蛋白质(即TC48)和相对分子质量为 4.5×10^4 的蛋白质(即TC45), 故人类细胞中存在着48 kDa和45 kDa两种形式的TCPTP, 其中TC45发挥着主要的生物学作用. 无刺激情况下TC48大多位于内质网和高尔基复合体上, TC45常存在于细胞核内. 当免疫、炎症反应的信号刺激肠道细胞时, TC45出核, 可将受体/非受体型蛋白酪氨酸磷酸激酶, 如胰岛素受体(insulin receptor, INSR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、集落刺激因子受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、激酶(Janus kinase, JAK)、信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)^[13]等去磷酸化, 从而抑制免疫及炎症相关信号通路的转导.

有研究^[14,15]表明, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平在PTPN2基因敲除的小鼠血清中显著升高, 并出现较为严重的炎症反应. 国内有研究^[16]指出, PTPN2的低表达可能加剧炎症反应、加重组织损伤. 提示PTPN2可能抑制TNF- α 的表达水平, 并与TNF受体相关因子相互作用, 进而抑制TNF- α 介导的炎症免疫反应, 除此之外还可影响造血系统的造血功能^[12,17]. 也有研究显示^[18,19], PTPN2可调节肠上皮细胞的通透性, 通过指导细胞因子的分泌降低JAK的酪氨酸磷酸化程度, 使得

STAT1和STAT3上的酪氨酸去磷酸化来调节STAT的活性, 通过调节JAK/STAT信号通路的传导以抑制细胞因子, 如干扰素- γ (interferon gamma, INF- γ)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)介导的基因表达, 同时可使CSF1R及Src家族酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)去磷酸化, 从而调节细胞外调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)的信号转导通路, 抑制单核细胞增殖和分化, 从而减轻炎症反应及炎症反应对组织的损害。由于PTPN2 SNP信号转导作用与IBD患者抗炎能力呈显著相关性, GWAS认为PTPN2是IBD的候选基因。

1.2 PTPN2基因多态性与UC的相关性 近些年西方发达国家GWAS荟萃分析^[20]提示PTPN2基因下游5.5 kb处^[21]存在与UC发病相关的rs2542151位点, 是UC的易感基因。国外GWAS^[22]和病例控制协会(Wellcome Trust Case Control Consortium, WTCCC)^[23]均有研究报道, PTPN2 SNP rs2542151与IBD可能存在相关性。Glas等^[24]报道PTPN2 SNP rs2542151与德国白种人UC和CD存在显著相关性。Franke等^[25]研究发现, 德国人群中PTPN2 SNP rs2542151与UC存在显著相关性。2012年国内有研究^[26]显示, 广东汉族人群PTPN2 rs2542151位点的多态性与UC相关, 这支持了西方国家的观点, 但不能完全确定该基因是我国UC患者的一个易感基因, 因并未发现其与UC的临床特征的关系。Yu等^[27]研究显示在美国高加索人群中IBD患者PTPN2 rs2542151位点的多态性, 与CD存在显著相关性, 与UC无明显相关性。Waterman等^[28]报道加拿大人群中, PTPN2 SNP rs2542151与UC和CD均无显著相关性。Zhang等^[29]经荟萃分析发现PTPN2 rs2542151位点等位基因G可增加UC和CD的发病风险, 该研究结果与欧洲高加索人有关, 而与亚洲人群无关, 但不除外样本量过小所导致的阴性结果。除rs2542151位点外, PTPN2 SNP rs1893217^[30]和rs7234029^[24]也是高加索人IBD的易感基因。但PTPN2基因多态性如何影响UC的易感性, 还需进一步进行功能分析。

2 NF- κ B

2.1 NF- κ B的生物学功能及其在炎症反应中的作用 1986年, Sen等^[31]第1次于B细胞核提取物

中发现的一种具有基因转录调节作用的核蛋白, 能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B序列特异性结合, 通过与多种细胞因子(如TNF- α 、IL-6、IL-8)基因启动子或增强子序列特定位置结合从而促进转录和表达, 参与细胞新陈代谢及免疫、炎症反应等重要的病理生理过程^[32,33]。NF- κ B基因位于4号染色体(4q24)上, 在哺乳动物细胞中, NF- κ B由2组共5个家族成员组成, NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52)为一组; 另一组包括RelA(p65)、RelB和c-Rel, 其中RelA(p65)促进炎症发生发展的作用较其他4个显著^[34]。在无刺激条件下, NF- κ B在细胞质中与抑制蛋白分子(inhibitor of κ B, I κ B)结合在一起, 以非活性形式存在。当刺激触发信号通路时, I κ B就被激酶磷酸化, NF- κ B随即从聚合体中解离出来, 经泛素化修饰后, 通过蛋白酶降解。脱离I κ B后, 迅速移入核内, 与核内DNA上的特异性序列相结合, 从而启动或增强相关基因的转录。促进下游细胞因子(如IL-6、IL-8、IL-10等)的分泌效应, 从而加重免疫反应。Kaci等^[35]的研究发现, 唾液链球菌的上清液中含有某种活化代谢产物, 可以通过抑制肠上皮细胞和巨噬细胞中NF- κ B的活性, 进而减少IL-8的分泌。

众多研究指出, NF- κ B在UC患病过程中起到了非常重要的作用, 特异性的灭活NF- κ B信号通路, 能够减弱肿瘤相关的炎症反应^[36]。1997年Conner等^[37]研究发现, 通过选择性蛋白酶抑制剂阻断NF- κ B的活性, 可以抑制慢性肉芽肿性肠炎炎症的发生。Neurath等^[38]研究显示, 抑制NF- κ B家族中RelA(p65)的表达可以相对减弱小鼠肠炎模型中的炎症反应。提示NF- κ B转录因子的敲除可能对人类IBD有较大的治疗价值。

2.2 NF- κ B基因多态性与UC的相关性 Karban等^[39]研究确定了NF- κ B启动子区域-94ins/del ATTG多态性与UC的患病风险相关。Borm等^[40]研究提示, UC在荷兰白种人患者中启动子区域NF- κ B上游94 kb ATTG的缺失的多态性与UC显著有关。德国一项研究^[41]表明, NF- κ B启动子区域-94ins/del ATTG多态性与UC和CD无相关性。而Oliver等^[42]研究表明, NF- κ B启动子区域-94ins/del ATTG多态性与西班牙人UC的易感性及表型均无关。中国湖北一项研究^[43]表明NF- κ B启动子区域-94ins/del ATTG多态性较健康人群差异无统计学意义, 研究者提出NF- κ B基因可能与UC真正致病基因存在紧密关联。提

相关报道
Franke等及Anderson等对炎症性肠病(inflammatory bowel disease)相关研究, 已成功分析出99个非重复的易感基因位点, 其中包括UC和CD的共同易感位点28个。

创新盘点
UC蛋白酪氨酸磷酸酶2(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B)基因组多态性研究结果在国内汉族人群中存在很大争议, 本文对其最新研究进展进行了综述, 为揭开UC的致病机制奠定了基础。

示*NF- κ B*启动子区域多态性存在种族差异。国内南方有研究^[44]显示*NF- κ B*基因rs3774963C>G位点, UC患者的GG基因型和G等位基因频率明显高于对照组, 提示*NF- κ B*基因rs3774963C>G基因多态性与UC的发病具有相关性, 其中G等位基因可能是UC的遗传危险因素, *NF- κ B*基因rs3774963位点的多态性可以作为UC的遗传易感的标记。

3 结论

UC是一种发病机制尚不十分明确且反复发作的肠道疾病, 通过检测基因型来筛查具有易患UC的高危人群, 从而避免易患人群接触UC可控的易感因素, 对早期发现和及时预防具有重要意义。*NOD2/CARD15*^[45,46](nucleotide binding oligomerisation domain 2/caspase recruitment domains 15)、人类白细胞抗原^[47,48](human leukocyte antigen, *HLA*)、肿瘤坏死因子超家族成员15(tumor necrosis factor-superfamily 15, *TNFSF15*)^[49,50]、白细胞介素-23受体(interleukin-23 receptor, *IL-23R*)^[51]、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, *CTLA-4*)^[52]、谷胱甘肽S转移酶P1(glutathione S transferase P1, *GSTP1*)等基因上的单个或多个基因位点多态性已被证实与人群IBD的易感性相关, *PTPN2*、*NF- κ B*基因多态性与UC的研究才刚刚起步, 有待于进行多民族、多地域的大样本广泛深入的协同研究, 有可能成为UC风险预测及预防的一条新线索和途径。未来很有必要在我国更多的人群中开展IBD易感基因多态性的研究, 为我国IBD的诊治及研发相关靶向药物提供线索^[53]。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年. 广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-780
- 2 Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-25 [PMID: 12077086 DOI: 10.1136/gut.51.1.21]
- 3 Hammer HF. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2011; 29: 550-553 [PMID: 22179210 DOI: 10.1159/000332981]
- 4 Cooney R, Jewell D. The genetic basis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27: 428-442 [PMID: 19897957 DOI: 10.1159/000234909]
- 5 Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2013; 48: 315-321

- [PMID: 23475322 DOI: 10.1007/s00535-013-0777-2]
- 6 Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-1125 [PMID: 21102463 DOI: 10.1038/ng.717]
 - 7 Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhardt AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskis L, Sventoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Gery R, Ahmad T, Brant SR, Chamaillard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annese V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011; 43: 246-252 [PMID: 21297633 DOI: 10.1038/ng.764]
 - 8 Tonks NK, Neel BG. Combinatorial control of the specificity of protein tyrosine phosphatases. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 182-195 [PMID: 11248552 DOI: 10.1016/S0955-0674(00)00196-4]

- 9 Scharl M, Paul G, Weber A, Jung BC, Docherty MJ, Hausmann M, Rogler G, Barrett KE, McCole DF. Protection of epithelial barrier function by the Crohn's disease associated gene protein tyrosine phosphatase n2. *Gastroenterology* 2009; 137: 2030-2040.e5 [PMID: 19818778 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.078]
- 10 Scharl M, Wojtal KA, Becker HM, Fischbeck A, Frei P, Arikkat J, Pesch T, Kellermeier S, Boone DL, Weber A, Loessner MJ, Vavricka SR, Fried M, McCole DF, Rogler G. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 regulates autophagosome formation in human intestinal cells. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1287-1302 [PMID: 21987459 DOI: 10.1002/ibd.21891]
- 11 Bourdeau A, Dubé N, Tremblay ML. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases, regulation and function: the roles of PTP1B and TC-PTP. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 203-209 [PMID: 15780598 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.02.001]
- 12 Heinonen KM, Nestel FP, Newell EW, Charette G, Seemayer TA, Tremblay ML, Lapp WS. T-cell protein tyrosine phosphatase deletion results in progressive systemic inflammatory disease. *Blood* 2004; 103: 3457-3464 [PMID: 14726372 DOI: 10.1182/blood-2003-09-3153]
- 13 Diaz-Gallo LM, Palomino-Morales RJ, Gómez-García M, Cardeña C, Rodrigo L, Nieto A, Alcain G, Cueto I, López-Nevot MA, Martín J. STAT4 gene influences genetic predisposition to ulcerative colitis but not Crohn's disease in the Spanish population: a replication study. *Hum Immunol* 2010; 71: 515-519 [PMID: 20153791 DOI: 10.1016/j.humimm.2010.02.005]
- 14 Heinonen KM, Bourdeau A, Doody KM, Tremblay ML. Protein tyrosine phosphatases PTP-1B and TC-PTP play nonredundant roles in macrophage development and IFN- γ signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9368-9372 [PMID: 19474293 DOI: 10.1073/pnas.0812109106]
- 15 Scharl M, McCole DF, Weber A, Vavricka SR, Frei P, Kellermeier S, Pesch T, Fried M, Rogler G. Protein tyrosine phosphatase N2 regulates TNF α -induced signalling and cytokine secretion in human intestinal epithelial cells. *Gut* 2011; 60: 189-197 [PMID: 21115548 DOI: 10.1136/gut.2010.216606]
- 16 李昊, 李伟, 丁一, 郭斌, 谢红慧, 付敏, 王琪. 非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2与核因子- κ B在糖尿病牙周炎牙周组织破坏中的作用研究. *华西口腔医学杂志* 2012; 30: 598-602
- 17 You-Ten KE, Muise ES, Itié A, Michaliszyn E, Wagner J, Jothy S, Lapp WS, Tremblay ML. Impaired bone marrow microenvironment and immune function in T cell protein tyrosine phosphatase-deficient mice. *J Exp Med* 1997; 186: 683-693 [PMID: 9271584]
- 18 van Vliet C, Bukczynska PE, Puryer MA, Sadek CM, Shields BJ, Tremblay ML, Tiganis T. Selective regulation of tumor necrosis factor-induced Erk signaling by Src family kinases and the T cell protein tyrosine phosphatase. *Nat Immunol* 2005; 6: 253-260 [PMID: 15696169 DOI: 10.1038/ni1169]
- 19 Chistiakov DA, Chistiakova EI. T-cell protein tyrosine phosphatase: A role in inflammation and autoimmunity. *Int J Diabetes Mellit* 2010; 2: 114-118 [DOI: 10.1016/j.ijdm.2010.05.012]
- 20 Latiano A, Palmieri O, Latiano T, Corritore G, Bossa F, Martino G, Biscaglia G, Scimeca D, Valvano MR, Pastore M, Marseglia A, D'Inca R, Andriulli A, Annese V. Investigation of multiple susceptibility loci for inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. *PLoS One* 2011; 6: e22688 [PMID: 21818367 DOI: 10.1371/journal.pone]
- 21 Marciel V, Mack DR, Kumar V, Faure C, Carlson CS, Beaulieu P, Israel D, Krupoves A, Costea I, Lambrette P, Grimard G, Dong J, Seidman EG, Amre DK, Levy E. Association between the PTPN2 gene and Crohn's disease: dissection of potential causal variants. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1149-1155 [PMID: 23518806 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b181]
- 22 Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, Cardon L, Mathew CG. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007; 39: 830-832 [PMID: 17554261 DOI: 10.1038/ng2061]
- 23 Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678 [PMID: 17554300 DOI: 10.1038/nature05911]
- 24 Glas J, Wagner J, Seiderer J, Olszak T, Wetzke M, Beigel F, Tillack C, Stallhofer J, Friedrich M, Steib C, Göke B, Ochsenkühn T, Karbalai N, Diegelmann J, Czamara D, Brand S. PTPN2 gene variants are associated with susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative colitis supporting a common genetic disease background. *PLoS One* 2012; 7: e33682 [PMID: 22457781 DOI: 10.1371/journal.pone.0033682]
- 25 Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T, Schuldt D, Nikolaus S, Rosenstiel P, Krawczak M, Schreiber S. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008; 40: 713-715 [PMID: 18438405 DOI: 10.1038/ng.148]
- 26 Lv C, Yang X, Zhang Y, Zhao X, Chen Z, Long J, Zhang Y, Zhong C, Zhi J, Yao G, Jiang B, Zhi F. Confirmation of three inflammatory bowel disease susceptibility loci in a Chinese cohort. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1465-1472 [PMID: 22426692 DOI: 10.1007/s00384-012-1450-6]
- 27 Yu W, Hegarty JP, Berg A, Kelly AA, Wang Y, Poritz LS, Franke A, Schreiber S, Koltun WA, Lin Z. PTPN2 is associated with Crohn's disease and its expression is regulated by NKX2-3. *Dis Markers* 2012; 32: 83-91 [PMID: 22377701 DOI: 10.3233/DMA-2011-0867]
- 28 Waterman M, Xu W, Stempak JM, Milgrom R, Bernstein CN, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Silverberg MS. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis.

同行评价
本文选题符合当前研究的热点, 观点明确, 有助于读者了解相关基因多态性在UC发病中的作用及与UC易感性的关系. 对于从事相关研究者有一定的指导和借鉴意义.

- Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1936-1942 [PMID: 21830272 DOI: 10.1002/ibd.21579]
- 29 Zhang JX, He JH, Wang J, Song J, Lei HB, Wang J, Dong WG. Associations between PTPN2 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2014; 63: 71-79 [PMID: 24127071 DOI: 10.1007/s00011-013-0673-5]
 - 30 Amre DK, Mack DR, Morgan K, Israel D, Deslandres C, Seidman EG, Lambrette P, Costea I, Krupoves A, Fegury H, Dong J, Grimard G, Levy E. Susceptibility loci reported in genome-wide association studies are associated with Crohn's disease in Canadian children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1186-1191 [PMID: 20222910 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04294.x]
 - 31 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46: 705-716. *J Immunol* 2006; 177: 7485-7496 [PMID: 17114415 DOI: 10.1016/0092-8674(86)90346-6]
 - 32 Chen F, Castranova V, Shi X. New insights into the role of nuclear factor-kappaB in cell growth regulation. *Am J Pathol* 2001; 159: 387-397 [PMID: 11485895 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61708-7]
 - 33 Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 725-734 [PMID: 12360211 DOI: 10.1038/nri910]
 - 34 Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 649-683 [PMID: 8717528 DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.649]
 - 35 Kaci G, Lakhdari O, Doré J, Ehrlich SD, Renault P, Blottière HM, Delorme C. Inhibition of the NF-kappaB pathway in human intestinal epithelial cells by commensal *Streptococcus salivarius*. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 4681-4684 [PMID: 21602373 DOI: 10.1128/AEM.03021-10]
 - 36 Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296 [PMID: 15294155 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.013]
 - 37 Conner EM, Brand S, Davis JM, Laroux FS, Palombella VJ, Fuseler JW, Kang DY, Wolf RE, Grisham MB. Proteasome inhibition attenuates nitric oxide synthase expression, VCAM-1 transcription and the development of chronic colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1615-1622 [PMID: 9316879]
 - 38 Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Büschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996; 2: 998-1004 [PMID: 8782457 DOI: 10.1038/nm0996-998]
 - 39 Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Novet FJ, Brant SR. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 35-45 [PMID: 14613970 DOI: 10.1093/hmg/ddh008]
 - 40 Borm ME, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Kraal G, Bouma G. A NFKB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis. *Int J Immunogenet* 2005; 32: 401-405 [PMID: 16313306 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2005.00546.x]
 - 41 Glas J, Török HP, Tonenchi L, Müller-Myhsok B, Mussack T, Wetzke M, Klein W, Epplen JT, Griga T, Schiemann U, Lohse P, Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, Ochsenkühn T, Folwaczny M, Folwaczny C. Role of the NFKB1 -94ins/delATTG promoter polymorphism in IBD and potential interactions with polymorphisms in the CARD15/NOD2, IKBL, and IL-1RN genes. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 606-611 [PMID: 16804398 DOI: 10.1097/01.ibd.0000225346.23765.6b]
 - 42 Oliver J, Gómez-García M, Paco L, López-Nevot MA, Piñero A, Corroero F, Martín L, Brieva JA, Nieto A, Martín J. A functional polymorphism of the NFKB1 promoter is not associated with ulcerative colitis in a Spanish population. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 576-579 [PMID: 15905705 DOI: 10.1097/01.MIB.0000161916.20007.76]
 - 43 雷媛, 邓长生. NFKB1基因启动子区域多态性与中国湖北汉族人溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2212-2216
 - 44 郭俊宇, 韦叶生, 周喜汉, 杨昌谋, 覃安强. NF-κB1基因多态性与溃疡性结肠炎相关性研究. *广东医学* 2010; 31: 724-726
 - 45 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606 [PMID: 11385577 DOI: 10.1038/35079114]
 - 46 Zaahl MG, Winter T, Warnich L, Kotze MJ. Analysis of the three common mutations in the CARD15 gene (R702W, G908R and 1007fs) in South African colored patients with inflammatory bowel disease. *Mol Cell Probes* 2005; 19: 278-281 [PMID: 15967635 DOI: 10.1016/j.mcp.2005.03.001]
 - 47 Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Kumasaka N, Ashikawa K, Aoi T, Takazoe M, Matsui T, Hirano A, Matsumoto T, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K, Kubo M. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 864-871. e1-5 [PMID: 21699788 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.048]
 - 48 Achkar JP, Klei L, de Bakker PI, Bellone G, Rebert N, Scott R, Lu Y, Regueiro M, Brzezinski A, Kamboh MI, Fiocchi C, Devlin B, Trucco M, Ringquist S, Roeder K, Duerr RH. Amino acid position 11 of HLA-DRβ1 is a major determinant of chromosome 6p association with ulcerative colitis. *Genes Immun* 2012; 13: 245-252 [PMID: 22170232 DOI: 10.1038/gene.2011.79]
 - 49 Thiébaud R, Kotti S, Jung C, Merlin F, Colombel JF, Lemann M, Almer S, Tysk C, O'Morain M, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Pascoe L, Hugot JP. TNFSF15 polymorphisms are associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a new European cohort. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 384-391 [PMID: 19174806 DOI: 10.1038/ajg.2008.36]
 - 50 Picornell Y, Mei L, Taylor K, Yang H, Targan SR, Rotter JL. TNFSF15 is an ethnic-specific IBD gene.

- 51 *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1333-1338 [PMID: 17663424 DOI: 10.1002/ibd.20223]
- Ballester V, Guo X, Vendrell R, Haritunians T, Klonmhaus AM, Li D, McGovern DP, Rotter JI, Torres EA, Taylor KD. Association of NOD2 and IL23R with inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *PLoS One* 2014; 9: e108204 [PMID: 25259511 DOI: 10.1371/journal.pone.0108204]
- 52 Luo Y, Xia B, Li C, Chen Z, Ge L, Jiang T, Zhou F, Zhao Y. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 promoter -658CT gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in Chinese patients. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 489-493 [PMID: 19089435 DOI: 10.1007/s00384-008-0626-6]
- 53 李彩霞, 郑秀芬. 单核苷酸多态性研究进展及其在医学中的应用. *医学分子生物学杂志* 2002; 24: 206-209

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的409位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

miRNA-210在胃癌转移细胞株中的表达及功能预测

张小静, 冯先玲, 黄勇, 高燕, 曹子一, 黄伟玲, 张媛, 简千贺, 钟锦成, 杨梦婷, 范新民, 金哲

背景资料
胃癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 且发病率逐年上升, 目前以手术为主, 但总体疗效不佳。本课题利用微小RNA(microRNA, miRNA)表达谱芯片筛选胃癌(gastric cancer, GC)转移相关的差异表达miRNA, 探讨差异表达的miRNA miRNA-210与GC转移的可能机制, 为胃癌的基础研究提供新的研究靶点。

张小静, 冯先玲, 范新民, 金哲, 深圳大学医学院病理教研室 深圳天然小分子创新药物工程实验室 深圳市肿瘤转化医学重点实验室 广东省深圳市 518060
黄勇, 曹子一, 黄伟玲, 张媛, 杨梦婷, 深圳大学医学院临床医学系 广东省深圳市 518060
高燕, 深圳市第六人民医院(南山医院)消化科 广东省深圳市 518060
简千贺, 钟锦成, 深圳大学医学院药理学系 广东省深圳市 518060
金哲, 北京大学深圳研究生院化学基因组学重点实验室 广东省深圳市 518060
张小静, 讲师, 主要从事消化系统疾病的病理研究。
国家自然科学基金面上资助项目, No. 81172282
国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81302151
深圳市海外高层次人才创新创业专项基金资助项目, No. KQCX20130621101141669
深圳市科技研发资金国家和省计划配套基金资助项目, No. GJHS20120621142654087
深圳市肿瘤转化医学重点实验室建设基金资助项目, No. ZDSY20130329101130496
深圳大学科研基金资助面上资助项目, No. 80100035905
深圳大学基础研究科研基金资助项目, No. 201108
深圳大学科技创新团队基金资助项目, No. T201202
作者贡献分布: 张小静、冯先玲及黄勇对此文所作贡献均等; 此课题由张小静、冯先玲、黄勇、高燕、范新民及金哲设计; 研究过程由曹子一、黄伟玲、张媛、简千贺、钟锦成及杨梦婷操作完成; 研究所用试剂及分析工具由杨梦婷提供; 数据分析有张小静、冯先玲及黄勇完成; 本论文写作由张小静、范新民及金哲完成。
通讯作者: 金哲, 教授, 518060, 广东省深圳市南山区南海大道3688号, 深圳大学医学院病理教研室, 深圳天然小分子创新药物工程实验室, 深圳市肿瘤转化医学重点实验室, zhejin@szu.edu.cn
电话: 0755-86671904 传真: 0755-86671906
收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-14
接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-08

Expression of miRNA-210 in gastric cancer cell lines and its function prediction

Xiao-Jing Zhang, Xian-Ling Feng, Yong Huang, Yan Gao, Zi-Yi Cao, Wei-Ling Huang, Yuan Zhang, Qian-He Jian, Jin-Cheng Zhong, Meng-Ting Yang, Xin-Min Fan, Zhe Jin

Xiao-Jing Zhang, Xian-Ling Feng, Xin-Min Fan, Zhe Jin, Department of Pathology, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Innovative Natural Small-molecule Drugs, Shenzhen Key Laboratory of Translational Medicine of Tumor, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China
Yong Huang, Zi-Yi Cao, Wei-Ling Huang, Yuan Zhang, Meng-Ting Yang, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China
Yan Gao, Department of Gastroenterology, Sixth People's Hospital of Shenzhen (Nanshan Hospital), Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Qian-He Jian, Jin-Cheng Zhong, Department of Pharmacy, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Zhe Jin, Key Laboratory of Chemical Genomics, Shenzhen Graduate School, Peking University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81172282 and 81302151; Shenzhen Peacock Plan, No. KQCX20130621101141669; Science and Technology Project of Shenzhen, No. GJHS20120621142654087; the Key Laboratory Project of Shenzhen, No. ZDSY20130329101130496; Natural Science Foundation of SZU, Nos. 80100035905 and 201108; Technological Innovation Team Fund of SZU, No. T201202

Correspondence to: Zhe Jin, Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Innovative Natural Small-molecule Drugs, Shenzhen Key Laboratory of Translational Medicine of Tumor, Key Laboratory of Chemical Genomics, Shenzhen Graduate School, Peking University, 3688 Nanshan Avenue, Nanshan District, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China. zhejin@szu.edu.cn

Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-14

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To screen microRNAs (miRNAs) associated with metastasis of gastric cancer (GC) by miRNA microarray and to explore the possible role of miRNA-210 in GC metastasis by bioinformatics.

METHODS: GC cell lines with low (RF1) or high metastatic potential (RF48) were used for miRNA expression profiling using human miRNA microarray. Expression of miRNA-210 in 7 GC cell lines was detected by RT-PCR. MiRNA-210 targets were obtained using miRWalk, and functions of these targets in GC were predicted with David online.

RESULTS: Compared with RF1 cells, 21 and 15 miRNAs were up-regulated and down-regulated in RF48 cells, respectively. Expression of miRNA-210 was further validated by real-time quantitative RT-PCR in multiple GC cell lines with different metastatic potential, which showed that miRNA-210 was overexpressed in GC cell lines with high metastatic potential. Bioinformatics analysis suggested that miRNA-210 was related with tumorigenesis and metastasis.

CONCLUSION: Screening miRNAs associated with metastasis lays a foundation for identifying early diagnostic markers and new therapeutic targets for GC metastasis. Expression profile of miRNAs associated with metastasis was obtained by miRNA microarray; dysregulated expression of miRNA-210 may be related with GC metastasis, and may serve as an early diagnostic biomarker and new treatment target.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; miRNA-210; Microarray analysis; Neoplasm metastasis; Computational biology

Zhang XJ, Feng XL, Huang Y, Gao Y, Cao ZY, Huang WL, Zhang Y, Jian QH, Zhong JC, Yang MT, Fan XM, Jin Z. Expression of miRNA-210 in gastric cancer cell lines and its function prediction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 78-84 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/78.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.78>

摘要

目的: 筛选胃癌(gastric cancer, GC)转移相关的差异表达微小RNA(microRNA, miRNA), 探讨miRNA-210与GC转移的可能机制。

方法: 应用miRNA表达谱芯片筛选GC高转移细胞株RF48及低转移细胞株RF1的差异表达miRNAs, RT-PCR检测miRNA-210在7种GC细胞株中的表达情况, 利用miRWalk软件获得miRNA-210的靶基因, 通过David在线软件(包括GO分析及KEGG通路预测)分析miR-210靶基因的可能生物学功能。

结果: 与RF1相比, miRNA芯片在RF48细胞中共筛选出21个表达上调和15个表达下调的miRNA, 其中miRNA-210在高转移细胞株RF48中的表达增高; RT-PCR结果显示miRNA-210在高转移GC细胞株中表达增高($P<0.05$); miRWalk共获得155个miRNA-210靶基因; GO分析及KEGG pathway分析得到miRNA-210靶基因功能, 这些靶基因参与了肿瘤的发生、发展及转移。

结论: 利用miRNA芯片技术获得了GC转移相关miRNA表达谱; miRNA-210的异常表达可能与GC的转移有关, 为GC转移的早期诊断及发现新的治疗靶点奠定了基础。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肿瘤; miRNA-210; 微阵列分析; 肿瘤转移; 计算生物学

核心提示: 本文利用微小RNA(microRNA, miRNA)芯片技术获得了胃癌(gastric cancer, GC)转移相关miRNA表达谱; miRNA-210的异常表达可能与GC的转移有关, 为GC转移的早期诊断及发现新的治疗靶点奠定了基础。

张小静, 冯先玲, 黄勇, 高燕, 曹子一, 黄伟玲, 张媛, 简千贺, 钟锦成, 杨梦婷, 范新民, 金哲. miRNA-210在胃癌转移细胞株中的表达及功能预测. *世界华人消化杂志* 2015; 23(1): 78-84 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/78.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.78>

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长约18-25个核苷酸, 具有转录后调控作用的非编码RNA, 通过与靶基因的结合, 直接降解或抑制靶基因的mRNA的表达而发挥作用^[1,2]. 至从1993年被首次报导, 已有上千种人miRNA相继被发现, 这些miRNA能调节人类的蛋白编码基因的表达. 大量文献[3-5]报道人类肿瘤中存在miRNA的异常表达, 例如, 在乳腺癌、结直肠癌、肝癌等多种癌症中miRNA的异常表达相继被报道. miRNA的异常表达与肿瘤的形成、细胞的增殖、凋亡、侵袭及血管形成等过程密切相关^[6,7]. miR-449a能诱导前列腺癌细胞的生长阻滞^[8]. miR-24通过抑制靶基因*RegIV*的活性, 限制GC细胞的增殖及侵袭^[9]. miR-378能增强恶性胶质瘤细胞存活, 降低Caspase3的活性, 从而促进肿瘤细胞的生长及血管形成^[10]. 本课题采用miRNA表达谱芯片技术, 筛选胃癌(gastric cancer, GC)高转移细胞株RF48及低转移细胞株RF1的差异表达miRNA, 以发现可能参与调控GC细胞转移相关的miRNA, 并对差异表达miRNA-210的生物学功能进行生物信息学分析, 为阐明miRNA在GC细胞转移过程中的调控机制奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞株MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87、RF48、MNK28及RF1由本课题组保存. 7株GC细胞株中, RF-1和RF-48分别为同一个患者的原发灶和转移灶, MNK28来自GC原发灶, MGC803、BGC823均来自低分化胃腺癌^[11,12], KATO III、NCI-N87分别来

研发前沿
miRNA具有转录后调控作用的非编码RNA, 通过与靶基因的结合, 直接降解或抑制靶基因的mRNA的表达而发挥作用, 越来越多的研究表明miRNA参与基因的表达调控, 与肿瘤的发生发展密切相关而成为当前的研究热点。

相关报道
国外研究发现多种miRNA在胃癌组织中异常表达,且在胃癌的发生过程中多种的miRNA通过不同途径发挥着各自的重要作用,但关于胃癌中差异表达的miRNA生物信息预测报道鲜见。

自GC的淋巴结和肝脏的转移灶,因此,RF-1和MNK28为低转移细胞株,MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87和RF48均为高转移细胞株。本课题利用具有强转移对比性的RF48及RF1进行miRNA芯片表达谱的筛选,采用Taqman荧光定量RT-PCR检测miRNA-210在高转移细胞株(MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87、RF48)和低转移细胞株(MNK28和RF1)中的表达情况,且对芯片结果进行验证。BGC823、MNK28用含有10%胎牛血清的1640培养液进行培养,其余5株细胞株均用含10%胎牛血清的DMEM培养液进行培养,在37℃、95%湿度、50 mL/L CO₂条件下生长,取生长状态良好的细胞进行后续实验。

1.2 方法

1.2.1 细胞总RNA的提取及质量检测:取生长状态良好的RF48及RF1细胞株按每毫升 1×10^4 个细胞接种于25 cm²培养瓶,离心后弃上清液,加TRIzol试剂(Invitrogen),48 h后利用TRIzol抽取总RNA,步骤按照说明书进行。利用1%琼脂糖凝胶电泳检测总RNA的完整性,测定A_{260/280}比值检测RNA纯度,RNA产物置-80℃保存,备用。

1.2.2 miRNA芯片实验和数据分析:取约100 ng的总RNA,利用小分子RNA的分离试剂盒(Ambion's miRNA Isolation Kit)进行小分子RNA的分离,利用小分子RNA的Cy3荧光标记试剂盒(Agilent's miRNA Complete Labeling and Hyb Kit)将小分子RNA进行3-pCp荧光标记(Agilent, Santa Clara, CA, USA)。将标记好的小分子RNA与miRNA芯片进行杂交反应,芯片采用美国Agilent公司的Human microRNA Microarray(V2)对样品进行杂交。Human microRNA Microarray(V2)芯片为Human miRNA芯片,含有723条人microRNA。每张miRNA芯片中包含有至少1500个特异性探针、对照探针以及无探针的空白对照。杂交后的芯片应用Agilent Microarray Scanner(Agilent, version A.7.0.1)进行扫描分析。miRNA相对表达量大于或等于对照组2倍的为差异基因筛选标准。

1.2.3 荧光实时定量RT-PCR反应:取100 ng总RNA,应用TaqMan miRNA Reverse Transcription Kit逆转录合成cDNA,再进行定量PCR检测。25 μL反应体系,PCR条件如下:95℃ 15 s,60℃ 30 s,72℃ 3 s,共35个循环。U6 RNA作为内参照,所有样品设3次重复。

1.2.4 差异表达miRNA生物信息学分析:首先应用miRWalk数据库(<http://www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/index.html>)获得差异表达miRNA-210的靶基因。miRWalk数据库集成了DIANA-mT、miRanda、miRDB、RNAhybrid、PICTAR4、PICTAR5、PITA、RNA22、TargetScan及miRWalk等10大miRNA靶基因的软件预测数据库,并且涵盖了来源于实验验证后及文献报导的“Experimental Validated”数据,收录了包括miRNA靶基因以及miRNA与信号通路、遗传性的基因疾病及组织特异性表达相关的数据信息,是一个miRNA相关的综合数据库。本研究中利用Experimental Validated数据获得miRNA-210的靶基因,随后利用David数据库对miRNA-210靶基因进行GO(Gene ontology)分析及KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路分析。

统计学处理 通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析miRNA的相对基因表达量, $\Delta Ct_{\text{sample}} = Ct_{\text{sample}} - Ct_{U6 \text{ sample}}$, $\Delta Ct_{\text{control}} = Ct_{\text{control}} - Ct_{U6 \text{ control}}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{sample}} - \Delta Ct_{\text{control}}$,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 获得相对基因表达差异的倍数。所有数据均采用统计软件SPSS13.0处理,以mean±SD表示,组间两两比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNA芯片筛选结果 miRNA芯片筛选结果显示,与RF1细胞株相比,RF48细胞株中共有21个miRNA表达上调,15个miRNA表达下调,其中miRNA-210在高转移细胞株RF48中的表达水平高于低转移细胞株RF1 3.359倍(表1),且miRNA-210在GC中表达及机制研究在国内尚未见报道,因此,本课题后续验证了miRNA-210的表达水平,并对其功能进行了生物信息预测。

2.2 miRNA-210在GC细胞株中的表达情况通过RT-PCR检测miRNA-210在GC细胞株MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87、RF48、MNK28及RF1中的表达情况,且对芯片结果进行验证。结果表明miRNA-210在高转移细胞株(MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87、RF48)中的表达明显高于低转移细胞株MNK28及RF1(MNK28和RF1的表达量的均数及各自分别表达量),差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图1),与芯片结果一致。

2.3 miRNA-210靶基因的获得及生物学功能

表 1 miRNA芯片检测RF48及RF1中差异表达的miRNA

MicroRNA	RF48/RF1	MicroRNA	RF48/RF1
Up regulaiton	Fold change	Down regulaiton	Fold change
miRNA - 193	5.133	miRNA - 455	0.065
miRNA - 30b	4.632	miRNA - 196b	0.187
miRNA - 194	4.513	miRNA - 744 - 3p	0.355
miRNA - 551b	3.866	miRNA - 139 - 3p	0.365
miRNA - 215	3.559	miRNA - 885	0.386
miRNA - 210 ¹	3.359	miRNA - 630	0.389
miRNA - 301a	3.305	miRNA - 196a	0.412
miRNA - 33a	3.205	miRNA - 432	0.417
miRNA - 192	3.038	miRNA - 1227	0.447
miRNA - 100	2.871	miRNA - 223	0.451
miRNA - 23b	2.757	miRNA - 30b*	0.454
miRNA - 145	2.742	miRNA - 197	0.455
miRNA - 342	2.708	miRNA - 181d	0.470
hsa - let - 7e	2.405	miRNA - 574	0.487
miRNA - 192	2.189	hsa - let - 7b	0.499
miRNA - 30a	2.160		
miRNA - 324	2.110		
miRNA - 425	2.072		
miRNA - 27b	2.034		
miRNA - 24	2.032		
miRNA - 125a	2.005		

创新盘点

本文作者针对胃癌的miRNA表达谱进行研究,发现胃癌有特异miRNA表达谱,且利用生物信息技术队差异miRNA进行功能预测,具有重要的创新价值。

¹miR-210在转移株RF48中表达上调明显, 选作研究靶点。

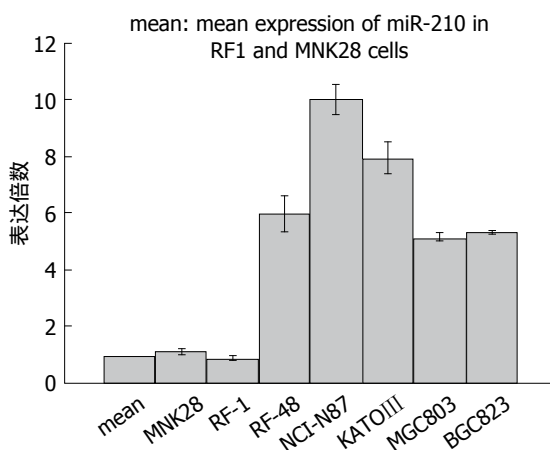


图 1 RT-PCR检测miRNA-210在GC细胞株中的表达水平。

预测 首先应用miRWalk数据库的Experimental Validated数据萃取并整合miRNA-210的靶基因,结果显示共有155个相关靶基因。进一步将获得的靶基因输入David数据库,分别进行靶基因的GO聚类分析及KEGG通路的预测。GO聚类分析结果显示,相关靶基因的分子功能(molecule function, MF)、生物学过程(biological progress, BP)和细胞组分(cellular component, CC)分别得

到51条、407条及31条相关注释描述,其主要功能与细胞的增殖、凋亡、坏死及有丝分裂等有关,参与细胞器的膜及胞质内囊泡的形成,且与膜受体蛋白络氨酸激酶活力、酶的结合及转录因子的结合等密切相关(表2)。

KEGG信号通路分析[$P < 0.05$, FDR(false discovery rate) < 0.05]结果显示, miRNA-210的靶基因可能参与多种肿瘤的发生发展及转移等过程,例如:前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌及结直肠癌等,且与ErbB信号通路关系密切(表3)。

3 讨论

肿瘤的侵袭和转移是一个多因素、多步骤、连续的复杂过程, miRNA芯片技术是一种高通量、集成化、自动化的检测手段,能在同一时间对多个miRNA进行检测,可在仅有微量样品的条件下,实现同时对成百上千条基因的研究,并且现已应用在基因表达检测、基因功能研究、疾病相关的生物标志等多个研究领域。本研究中,我们应用miRNA芯片技术结合生物信息学相关方法探讨GC在发生、进展、转移过程

应用要点

对miRNA的深入研究,将有助于对胃癌发病机制的理解,对差异表达miRNA miRNA-210的生物信息的预测将为其作为肿瘤治疗的新的靶位点提供理论依据,为胃癌的诊治提供了新的思路。

表 2 miRNA-210靶基因GO分析

名称	基因数	P值	富集倍数
GOTERM_BP_FAT $n = 407$			
GO:0042127 - regulation of cell proliferation	29	1.85×10^{-11}	4.491
GO:0043066 - negative regulation of apoptosis	17	2.58×10^{-8}	5.853
GO:0043069 - negative regulation of programmed cell death	17	3.13×10^{-8}	5.771
GO:0060548 - negative regulation of cell death	17	3.26×10^{-8}	5.755
GO:0051329 - interphase of mitotic cell cycle	10	1.48×10^{-7}	11.832
GOTERM_CC_FAT $n = 31$			
GO:0031967 - organelle envelope	12	0.005	2.660
GO:0031975 - envelope	12	0.005	2.652
GO:0031410 - cytoplasmic vesicle	12	0.006	2.569
GO:0031982 - vesicle	12	0.008	2.462
GO:0030141 - secretory granule	6	0.009	4.581
GOTERM_MF_FAT $n = 51$			
GO:0004714 - transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity	6	1.95×10^{-4}	11.073
GO:0019899 - enzyme binding	14	2.70×10^{-4}	3.310
GO:0008134 - transcription factor binding	13	8.06×10^{-4}	3.133
GO:0004672 - protein kinase activity	14	0.001	2.857
GO:0043566 - structure - specific DNA binding	7	0.001	5.969

表 3 miRNA-210靶基因的KEGG通路分析

名称	百分比(%)	P值	富集倍数	FDR值
hsa05200: Pathways in cancer	16.40	5×10^{-9}	5.167	5.769×10^{-6}
hsa05215: Prostate cancer	9.48	3×10^{-8}	11.026	3.263×10^{-5}
hsa05219: Bladder cancer	6.90	3×10^{-7}	16.992	0.293
hsa04012: ErbB signaling pathway	8.62	3×10^{-7}	10.254	0.356×10^{-3}
hsa05212: Pancreatic cancer	7.76	9×10^{-7}	11.151	0.984×10^{-3}
hsa05213: Endometrial cancer	6.90	10^{-6}	13.724	0.133×10^{-2}
hsa05220: Chronic myeloid leukemia	7.76	10^{-6}	10.705	0.135×10^{-2}
hsa05210: Colorectal cancer	6.90	3×10^{-5}	8.4962	0.034

中的miRNA差异表达的变化趋势,试图找出GC转移过程中的关键miRNA及其相互作用的靶基因和相互作用的通路。

在本研究中,首先对高转移GC细胞株RF48及低转移GC细胞株RF1中差异表达的miRNA进行了表达谱芯片筛选,得到21个表达上调miRNA, 15个表达下调miRNA,然而目前,国内尚未见关于GC中miRNA表达谱的文献报道,因此本课题为GC的转移相关的细胞表达谱奠定了基础(表1)。差异表达的miRNA中, miRNA-210在RF48中的表达增高3.359倍,加之目前关于miRNA-210在GC中报道较少,因此,本课题将对miRNA-210在GC细胞中的表达情况及生物学功能等方面进行进一步研究。

miRNA-210在实体瘤中研究较多,在多种

恶性实体瘤中的表达上调,例如乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈部癌、胰腺癌、口腔癌、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肾上腺皮质癌(adrenal cortical carcinoma, ACC)、结肠癌、卵巢癌、恶性胶质瘤及肾细胞癌等^[13,14],但在食管癌鳞癌尤其在低分化食管癌中,表达明显下调^[15]。通过研究miRNA-210在乳腺癌中的表达情况,结合患者的生存随访的调查,结果显示miRNA-210在肿瘤中的表达是一个独立的危险因素,表达越高患者的预后越差,生存率越低^[16]。同样在乳腺癌中, Camps等^[17]也发现, miRNA-210的表达与无疾病存活率及总生存率呈现负相关,随着miRNA-210表达的增高,患者的无疾病存活率及总生存率则越低。本研究利用TagMan法RT-PCR对miRNA-210在7种

GC细胞株中的表达, 结果表明, 在高转移细胞株MGC803、BGC823、KATO III、NCI-N87、RF48中miR-210呈高表达, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 验证了其在芯片中的表达情况, 与芯片结果一致. 目前, 关于GC中miRNA-210的文献报道国内仅1篇, 刘福国等^[18]采用实时定量RT-PCR检测miRNA-210在60例GC组织中的表达, 结果显示miRNA-210在GC组织中表达明显增高, 且miRNA-210的表达与淋巴结转移、远处转移等密切相关, 提示miRNA-210在GC的发生发展及转移过程中发挥了重要作用. 最新研究^[19]表明, miRNA-210在结直肠癌组织中的表达显著增高, 在与临床病理指标相关性分析中发现, 其表达与淋巴结转移等密切相关, 即miRNA-210表达越高, 预示预后越差, 且在结直肠癌的高转移细胞株中表达明显高于低转移细胞株, 从而促进结直肠癌细胞的侵袭和转移. 综合本研究结果及相关文献报道, 我们提出miRNA-210与GC的转移关系密切, 可能成为GC转移的早期诊断标志物.

由于miRNA通过对靶基因的表达调控而发挥作用, 因此我们对miRNA-210的155个靶基因进行GO分析, 从而探讨miRNA-210在GC转移中的作用机制. 利用Daivd数据库分析得知, miRNA-210靶基因的主要功能集中在细胞的增殖、凋亡、坏死及有丝分裂等方面. 有文献报道, miRNA-210通过诱导细胞的死亡及细胞周期捕获, 在G₁/G₀及G₂/M期来抑制肿瘤细胞的增殖及存活^[20]. 此外, 这些靶基因参与了细胞器膜及胞质内囊泡的形成, 且与膜受体蛋白络氨酸激酶活力、酶的结合及转录因子的结合等相关方面的功能密切相关(表2). 同时通过David数据库预测miRNA-210相关靶基因可能参与的KEGG信号通路, 由于本研究中选取 $P<0.05$ 、 $FDR<0.05$ 的信号通路, 因此预测信号通路具有较强的可信性.

KEGG通路结果显示, miRNA-210的靶基因参与了众多的肿瘤相关通路, 例如, miRNA与前列腺癌或结直肠癌相关的通路等, 提示miRNA-210通过其靶基因参与了多种肿瘤的发生发展及侵袭转移. KEGG通路结果还显示miRNA-210的靶基因参与ErbB信号通路, ErbB通路通过ErbB3与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)相结合, 并且被ErbB2等磷酸化, 从而激活包括AKT, MEK/MAPK及

Jak/Stat通路等一系列致癌通路. 在细胞增殖、分化、凋亡等过程中, 信号通路中任何组分的变化都会导致细胞的恶性增生, 发生癌变, 尤其是RTKs系统, 调控着其下游多个信号通路^[21]. 因此, miRNA-210的靶基因可能通过ErbB信号通路促进GC等多种肿瘤的发生及转移.

总之, 本研究通过miRNA表达谱芯片筛选了GC高转移和低转移细胞株之间的差异表达miRNA表达谱, 共筛选出36个表达失调的miRNA, 为GC转移相关的miRNA表达谱的建立奠定了基础. 此外, 本课题通过对miRNA-210的表达检测及生物学功能的信息学分析, 提出miRNA-210在肿瘤的发生、发展、侵袭及转移中起到一定的作用, 且有望成为GC转移相关的特异性miRNA, 从而为GC转移的早期临床诊断及治疗提供了新的研究靶点, 具有潜在的应用前景.

4 参考文献

- Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science* 2002; 297: 2056-2060 [PMID: 12154197]
- 石磊, 程子昊, 张军霞, 李瑞, 尤永平, 傅震. miR-181家族的表达与人脑胶质瘤恶性程度的关系. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 877-880
- Corcoran C, Friel AM, Duffy MJ, Crown J, O'Driscoll L. Intracellular and extracellular microRNAs in breast cancer. *Clin Chem* 2011; 57: 18-32 [PMID: 21059829 DOI: 10.1373/clinchem.2010.150730]
- Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254]
- Wang YX, Zhang XY, Zhang BF, Yang CQ, Chen XM, Gao HJ. Initial study of microRNA expression profiles of colonic cancer without lymph node metastasis. *J Dig Dis* 2010; 11: 50-54 [PMID: 20132431 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009]
- Hong L, Han Y, Li S, Yang J, Zheng J, Zhang H, Zhao Q, Wu K, Fan D. The malignant phenotype-associated microRNA in gastroenteric, hepatobiliary and pancreatic carcinomas. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1693-1701 [PMID: 20977295 DOI: 10.1517/14712598.2010.532482]
- 苏娟, 张庆瑜, 康春生, 张安玲, 王涛, 张洁. miR-200a通过 β -catenin/TCF-4信号通路抑制胃癌细胞系生长侵袭能力的体外研究. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 65-69
- Noonan EJ, Place RF, Pookot D, Basak S, Whitson JM, Hirata H, Giardina C, Dahiya R. miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer. *Oncogene* 2009; 28: 1714-1724 [PMID: 19252524 DOI: 10.1038/onc.2009.19]
- Duan Y, Hu L, Liu B, Yu B, Li J, Yan M, Yu Y, Li C, Su L, Zhu Z, Xiang M, Liu B, Yang Q. Tumor suppressor miR-24 restrains gastric cancer progression by downregulating RegIV. *Mol Cancer* 2014; 13: 127

名词解释

Gene ontology: GO注释分析, 即基因本体论分析, 也就是gene ontology annotation, 按照了三个大的标准(相当于前面所说的属性)将每个基因聚类(分别是根据基因的功能, 参与代谢的过程, 以及这个基因产物的定位)进行分析; KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes): 是系统分析基因功能、基因组信息数据库, 他有助于研究者把基因及表达信息作为一个整体网络进行研究.

同行评价
本文内容全面, 可读性较好, 有利于读者对miRNA在胃癌中的作用全面了解。

- [PMID: 24886316 DOI: 10.1007/s11033-013-2871-1]
- 10 Lee DY, Deng Z, Wang CH, Yang BB. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20350-20355 [PMID: 18077375]
 - 11 王凯华. 人体胃低分化粘液腺癌细胞系MGC-803的建立及其生物学特性的初步研究. *实验生物学报* 1983; 16: 257
 - 12 蔡玉晖, 谷钰之, 张嘉庆, 卢平, 周庆环. 人体胃癌细胞系BGC-823的建立. *北京医科大学学报* 1986; 18: 136-139
 - 13 Devlin C, Greco S, Martelli F, Ivan M. miR-210: More than a silent player in hypoxia. *IUBMB Life* 2011; 63: 94-100 [PMID: 21360638 DOI: 10.1002/iub.427]
 - 14 McCormick R, Buffa FM, Ragoussis J, Harris AL. The role of hypoxia regulated microRNAs in cancer. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 345: 47-70 [PMID: 20549470 DOI: 10.1007/82_2010_76]
 - 15 Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F, Shimada Y, Tanaka E, Sakai Y, Shimizu K, Tsujimoto G. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1). *J Biol Chem* 2011; 286: 420-428 [PMID: 21044961 DOI: 10.1074/jbc.M110]
 - 16 Toyama T, Kondo N, Endo Y, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Takahashi S, Fujii Y, Yamashita H. High expression of microRNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 256-263 [PMID: 22323552 DOI: 10.1093/jjco/hys001]
 - 17 Camps C, Buffa FM, Colella S, Moore J, Sotiriou C, Sheldon H, Harris AL, Gleadle JM, Ragoussis J. hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1340-1348 [PMID: 18316553 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1755]
 - 18 刘福团, 滕勇, 张晓旭, 黎瀚, 刘璐, 孙瑞佳, 徐惠绵. miR-210在胃癌组织中的表达及临床意义. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 2701-2703
 - 19 Qu A, Du L, Yang Y, Liu H, Li J, Wang L, Liu Y, Dong Z, Zhang X, Jiang X, Wang H, Li Z, Zheng G, Wang C. Hypoxia-inducible MiR-210 is an independent prognostic factor and contributes to metastasis in colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90952 [PMID: 24632577 DOI: 10.1371/journal.pone.0090952]
 - 20 Kim HW, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Ischemic preconditioning augments survival of stem cells via miR-210 expression by targeting caspase-8-associated protein 2. *J Biol Chem* 2009; 284: 33161-33168 [PMID: 19721136 DOI: 10.1074/jbc.M109]
 - 21 Emre H, Tekin SB, Doğan H, Çayır K, Bilici M, Sipal S, Pirim I. Investigation of ErbB-2 overexpression on patients with gastric cancer in Eastern Anatolia of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 211-217 [PMID: 24226713]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Peg-IFN α 2b联合伊马替尼对耐伊马替尼胃肠间质瘤细胞株的抑制作用

张磊屹, 黄江生, 皮执民, 喻梅英, 王群伟, 段伦喜, 刘威

张磊屹, 黄江生, 皮执民, 喻梅英, 王群伟, 段伦喜, 刘威, 中南大学湘雅二医院微创外科中心 湖南省长沙市 410011
湖南省科技厅基金资助项目, No. 2013FJ4078
作者贡献分布: 此课题由张磊屹与黄江生设计; 研究过程由张磊屹、皮执民、喻梅英及王群伟操作完成; 研究用新试剂及分析工具由黄江生提供; 数据分析由段伦喜与刘威完成; 本文写作由张磊屹与黄江生完成。
通讯作者: 黄江生, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院微创外科中心。
zndxbsmail@163.com
电话: 0731-85295164
收稿日期: 2014-08-12 修回日期: 2014-10-15
接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Inhibitory effects of Peg-IFN α 2b and imatinib, alone or in combination, on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cell line PC9/GR

Lei-Yi Zhang, Jiang-Sheng Huang, Zhi-Min Pi, Mei-Ying Yu, Qun-Wei Wang, Lun-Xi Duan, Wei Liu

Lei-Yi Zhang, Jiang-Sheng Huang, Zhi-Min Pi, Mei-Ying Yu, Qun-Wei Wang, Lun-Xi Duan, Wei Liu, Department of Spinal Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: the Bureau of Science and Technology of Hunan Province, No. 2013FJ4078

Correspondence to: Jiang-Sheng Huang, Professor, Chief Physician, Department of Spinal Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. zndxbsmail@163.com

Received: 2014-08-12 Revised: 2014-10-15

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the inhibition effects of polyethylene glycol interferon α 2b (Peg-IFN α 2b) and imatinib, alone or in combination, on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) cell line (GIST-R), and to explore the possible mechanism.

METHODS: GIST-R cells were exposed to Peg-

IFN α 2b and imatinib, alone or in combination. The rate of reduced proliferation and the combination index (CI) in different treatment groups were detected by MTT assay. The apoptotic rate was detected by flow cytometry. The expression of phosphorylated mammalian target of rapamycin (p-mTOR) and Bcl-2 was analyzed by Western blot.

RESULTS: GIST-R cells presented remarkable resistance to imatinib, and the resistance index (RI) was 46.14. The rate of reduced proliferation in the combination group was significantly higher than those in the Peg-IFN α 2b or imatinib alone groups ($P < 0.05$). The calculated CI values in the combination group suggested a synergistic effect. Compared with non-treated GIST-R cells, the expression levels of p-mTOR and Bcl-2 proteins in GIST-R cells treated with Peg-IFN α 2b and imatinib significantly decreased ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The combination of Peg-IFN α 2b and imatinib generates a synergistic effect in GIST-R cells. This effect may be related with apoptosis and the down-regulation of the expression of p-mTOR.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: GIST; Drug resistance; Polyethylene glycol interferon α 2b; Imatinib; Combination; Sensitization

Zhang LY, Huang JS, Pi ZM, Yu MY, Wang QW, Duan LX, Liu W. Inhibitory effects of Peg-IFN α 2b and imatinib, alone or in combination, on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cell line PC9/GR. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 85-92 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/85.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.85>

摘要

目的: 探讨聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)

背景资料

随着免疫治疗的日益重视, 加强自身抗肿瘤免疫力帮助根除耐药的衍生型克隆和有自我更新能力的干细胞成为新的关注模式。聚乙二醇-干扰素 α 2b(polyethylene glycol-interferon α 2b, Peg-IFN α 2b)具有广泛的抗病毒、抗肿瘤、调节免疫作用, 比IFN α -2b有更长的血浆半衰期和低毒性与抗耐受作用。几乎所有初始治疗有效的胃肠道间质瘤患者都会在少于20 mo伊马替尼肿瘤后出现病情进展, 产生获得性耐药。

同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

研发前沿
此文重点研究免疫治疗联合靶向治疗, 是肿瘤耐药治疗的新模式。

修饰重组人干扰素 α 2b[Peg-(interferon α , IFN α) 2b]联合伊马替尼对耐伊马替尼胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)细胞株的增殖和凋亡的影响及其可能机制。

方法: 培养C-kit二次突变所致继发性耐药的GISTs患者的原代细胞株GIST-R和对伊马替尼敏感GIST-T1细胞株模拟临床胃肠间质瘤获得性耐药过程; Peg-IFN α 2b和伊马替尼单独或联合组处理细胞; MTT法检测细胞的增殖并计算耐药指数、联合指数, FCM法检测细胞凋亡率, Western blot检测p-mTOR和Bcl-2蛋白表达水平。

结果: GIST-R细胞株对伊马替尼高度耐药, 其耐药指数(RI = 46.14), Peg-IFN α 2b单独用药对GISTs细胞株均无明显增殖抑制作用; INF- α 与伊马替尼联合用药组对GIST-R抑制率明显高于伊马替尼单独用药, 耐药指数下降(RI = 14.79), 表现明显的协同增敏效应(CI = 0.79)。FCM检测结果表明, Peg-IFN α 2b与伊马替尼联合用药具有明显的促细胞凋亡的作用。与单药组比较, Peg-IFN α 2b与伊马替尼联合用药可明显下调耐伊马替尼细胞p-mTOR和Bcl-2蛋白表达水平($P < 0.01$)。

结论: Peg-IFN α 2b可以提高GISTs耐药细胞株细胞对伊马替尼的敏感性, 这一协同增敏效应可能与下调p-mTOR蛋白表达水平以及诱导细胞凋亡有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠间质瘤; 耐药; 聚乙二醇-干扰素 α 2b; 伊马替尼; 联合; 增敏

核心提示: 探讨聚乙二醇-干扰素 α 2b(polyethylene glycol-interferon α 2b)和伊马替尼联合用药对耐伊马替尼获得性耐药的胃肠间质瘤细胞株的抗肿瘤效应及其可能机制。

张磊屹, 黄江生, 皮执民, 喻梅英, 王群伟, 段伦喜, 刘威. Peg-IFN α 2b联合伊马替尼对耐伊马替尼胃肠道间质瘤细胞株的抑制作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 85-92 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/85.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.85>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见的间叶组织源性的肿

瘤。他占消化系恶性肿瘤的2.2%, 在他们中有80%-90%通过干细胞生长因子受体基因KIT, 5%-10%通过血小板源性生长受体 α (platelet derived growth factor receptor α , PDGFR α)另外有5%-10%通过野生型的KIT和PDGFR α 进行突变^[1]。伊马替尼甲磺酸盐(imatinib, IM)是现今推荐治疗GIST的首选药物。Gleevec是小分子酪氨酸激酶抑制剂, 他能选择性地抑制KIT、BCR-ABL和PDGFR。IM结合于胞质内酪氨酸激酶功能区的ATP结合位点, 阻断磷酸基团由ATP向蛋白质底物信号传导, 抑制细胞增殖, 恢复正常细胞凋亡。但几乎所有初始治疗有效的患者都会在少于20 mo后出现病情进展, 产生获得性耐药^[2]。KIT或PDGFR α 基因发生二次突变, 从而导致蛋白构象发生改变, 与IM结合受阻是胃肠道间质瘤伊马替尼获得性耐药的最主要机制^[3,4]。Peg-IFN α 2b是重组人干扰素 α -2b与单甲氧基聚乙二醇的一种共价结合物, 比IFN α -2b有更长的血浆半衰期和低毒性与抗耐受作用, 主要用于慢性肝炎的治疗。目前GIST对IM的耐药问题没有明确的治疗指南, 是当前GIST临床治疗亟待解决的难题。随着免疫治疗的日益重视, 加强自身抗肿瘤免疫力帮助根除耐药的衍生型克隆和有自我更新能力的干细胞成为新的关注模式。因此, 本研究通过探讨Peg-IFN α 2b和伊马替尼联合用药对耐伊马替尼获得性耐药的胃肠间质瘤细胞株的抗肿瘤效应及其可能机制, 以期寻找一种能克服伊马替尼获得性耐药的治疗方案, 为胃肠间质瘤的临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-12/2014-02在中南大学湘雅二医院进行活检的5例GIST患者新鲜标本。其中, 男性3例、女性2例; 年龄45-60岁, 平均年龄53岁; 患者既往口服伊马替尼甲磺酸盐进行分子靶向治疗, 平均治疗时间为13 mo。病例纳入标准: 患者既往行c-kit基因检测提示有外显子11药物敏感性突变, 口服IM治疗后病灶进展或局部复发, 再次行c-kit基因检测提示发生二次突变, 突变区域集中在外显子13、14和17。所有患者均签署治疗知情同意书, 此研究得到湘雅二医院药物临床实验伦理委员会批准。人GISTs细胞系GIST-T1购自深圳百恩维(Biowit)生物科技公司。IM为瑞士诺华公司产品。RPMI-1640培养

液、胎牛血清、胰蛋白酶购自美国GIBCO公司; 四甲基偶氮唑蓝(MTT)、二甲基亚砷(DMSO)等购自美国sigma公司; Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物科技有限公司; 人体癌细胞原代培养试剂盒购自武汉原生原代生物医药科技有限公司; 兔抗人p-mTOR和 β -actin多克隆抗体以及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG购自美国Cell Signal Technology公司; 鼠抗人Bcl-2购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 GIST原代获得性耐药细胞的提取和培养: 应用人体癌细胞原代培养试剂盒进行GIST原代细胞的培养。将穿刺获得的5例GIST患者的组织标本剪碎并制备成糊状, 加入Hank's液; 离心; 加入Hank's液和10倍稀释的细胞分散素反应2 h, 在光学显微镜下观察细胞团块的分散情况; 细胞分散后加入含胎牛血清的RPMI-1640细胞培养液, 终止反应; 弃去悬液中的脂肪及纤维组织, 离心; 加入等量的Hank's液和RPMI-1640培养液, 滤网过滤, 收集细胞悬液, 离心获取细胞沉淀; 将回收的细胞重悬在预培养液PCM-1中, 移入I型胶原凝胶涂布的细胞培养瓶中, 置于细胞培养箱中培养24 h后, 弃去血细胞及死细胞, 获得单细胞悬液。细胞传代3次后为进行后续实验, 耐药细胞株命名为GIST-R。

1.2.2 四甲基偶氮唑盐(MTT)法测定细胞活性及药物半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration of a substance, IC₅₀): 取处于对数生长期的GIST-T1和GIST-R细胞株, 消化制成 3×10^4 个/mL的细胞悬液, 每孔150 μ L接种于96孔培养板中, 每列的第一孔不加细胞, 为调零孔。待细胞贴壁后, 单药组加入不同浓度的伊马替尼(0.0、2.5、5.0、10.0、20.0、40.0 μ mol/L)和Peg-IFN α 2b(0.0、 1×10^3 、 2×10^3 、 4×10^3 、 8×10^3 、 16×10^3 U/mL), 为与各单药组的药物浓度一致, 联合组以相应终浓度1:1的比例联合给药, 每组设置6个平行复孔。置37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的培养箱中培养48 h后, 避光条件下每孔加MTT 20 μ L(5 mg/mL), 混匀, 37 $^{\circ}$ C孵育; 去除上清后, 每孔加150 μ L的DMSO, 振荡10 min, 酶标仪检测波长492 nm的每孔吸光度(A)值求其平均值。据吸光度值计算细胞抑制率。抑制率(E): $E = (\text{对照组}A\text{值} - \text{实验组平均}A\text{值} / \text{对照组}A\text{值}) \times 100\%$,

以药物浓度为横坐标, 抑制率为纵坐标, 绘制细胞生长抑制曲线。应用SPSS16.0软件计算各药物的IC₅₀值; 计算耐药指数(resistance index, RI) = 耐药细胞株药物IC₅₀/亲代细胞株药物IC₅₀。以CompuSyn软件计算联合用药组的联合指数(combination index, CI), CI>1表示2种药物有拮抗效应, CI=1表示2种药物有相加效应, CI<1表示2种药物有协同效应。实验重复3次。

1.2.3 流式细胞术检测细胞的凋亡率: 取处于对数生长期的GIST-R细胞, 实验分组和药物处理: 实验分为对照组(仅含细胞和培养液, 不含药物)、IM组(终浓度为10 μ mol/L)、Peg-IFN α 2b组(终浓度为 4×10^3 U/mL)和联合组。24 h后用胰酶消化并收集细胞, 用冷PBS洗涤2次, 加入结合缓冲液重悬细胞, 制成细胞悬液, 调整细胞密度为 1×10^6 个/mL。吸取100 μ L细胞悬液, 加入Annexin V-FITC 5 μ L和碘化丙啶(propidium iodide, PI)5 μ L, 混匀后避光并室温下孵育15 min, 加入结合缓冲液400 μ L, 立即上流式细胞仪分析。以未染色细胞调零, 以Annexin V-FITC单染管和PI单染管作为基准对照, 测定每个上样管数据, 测定凋亡细胞百分比。实验重复3次。

1.2.4 Western印迹法检测p-mTOR和Bcl-2蛋白表达水平: 取处于对数生长期的GIST-R细胞, 实验分组和药物处理方法与1.2.3节相同, 24 h后收集各组细胞, 提取细胞总蛋白。用Western印迹法分别检测p-mTOR和Bcl-2蛋白的表达: 细胞总蛋白经8%SDS-PAGE电泳分离后, 转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜上, 用含0.5%脱脂奶粉的TBST溶液封闭1 h, 加入1:2000稀释的抗磷酸化mTOR抗体以及1:1000稀释的抗Bcl-2和 β -actin(内参照)抗体, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST漂洗3次后加入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5000), 室温摇床孵育1 h, TBST漂洗3次后DAB显色, 曝光, 显影。实验重复3次。应用Image J软件分析目的蛋白质条带的灰度值, 以目的蛋白质条带的灰度值与内参照 β -actin蛋白质条带灰度值的比值表示目的蛋白质的相对表达水平。

统计学处理 数值以mean \pm SD来表示, 采用SPSS11.5软件进行统计学分析。以配对t检验进行统计学比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Peg-IFN α 2b和伊马替尼单独或联合对

相关报道
Chen报道了6例Peg-IFN α 2b联合IM治疗III/IV期GISTs的患者发现, 与经典的单独使用IM治疗GIST试验(B2222)相比, 联合治疗的临床有效期更长, 并且在因IM耐药引起的疾病进展期再次使用Peg-IFN α 2b, 逆转耐药, 诱发了第2次PR的现象。

创新盘点
免疫调教药物联合靶向药物治疗胃肠道间质瘤伊马替尼耐药, 是一种全新的关注模式。

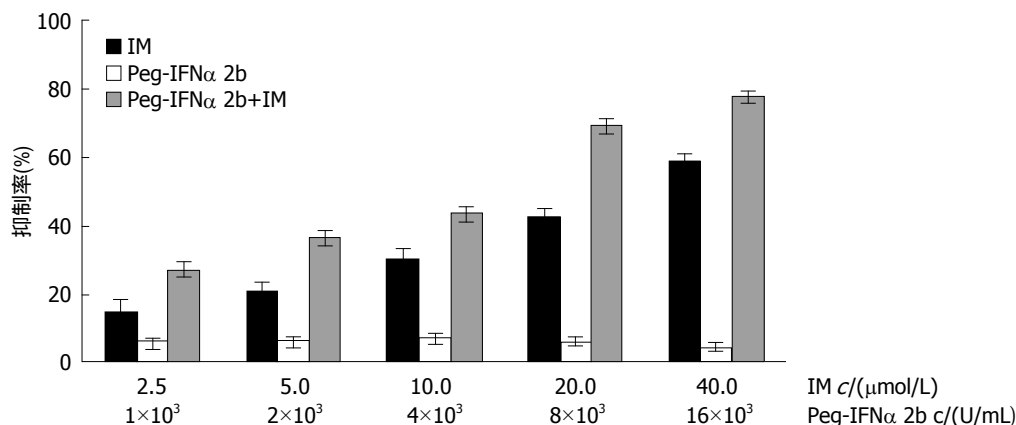


图1 不同浓度Peg-IFNα 2b和伊马替尼单独和联合用药对GIST-R细胞株的增殖抑制作用. IM: 伊马替尼; Peg-IFNα 2b: 聚乙二醇干扰素α 2b.

表1 Peg-IFNα 2b和IM单独或联合处理GIST-T1和GIST-R细胞株IC₅₀值及RI

药物	GIST-T1 IC ₅₀ (μmol/L)	GIST-R IC ₅₀ (μmol/L)	RI
IM	0.75	34.65	46.14
Peg-IFNα 2b	-	-	-
Peg-IFNα 2b+IM	0.68	10.06	14.79

IM: 伊马替尼; Peg-IFNα 2b: 聚乙二醇干扰素α 2b组; Peg-IFNα 2b+IM: 聚乙二醇干扰素α 2b+伊马替尼联合用药; RI: 耐药指数; GIST-R: 耐伊马替尼胃肠道间质瘤细胞株.

表2 不同浓度Peg-IFNα 2b和伊马替尼作用GIST-R细胞株的联合指数

Peg-IFNα 2b+IM (U/mL+μmol/L)	CI
1 × 10 ³ +2.5	1.23
2 × 10 ³ +5.0	0.95
4 × 10 ³ +10.0	0.73
8 × 10 ³ +20.0	0.42
16 × 10 ³ +40.0	0.64

CI: 联合指数; IM: 伊马替尼; Peg-IFNα 2b: 聚乙二醇干扰素α 2b.

GIST-T1及GIST-R细胞增殖的影响 MTT法检测结果显示: Peg-IFNα 2b单独用药对GIST-T1及GIST-R细胞株均无明显增殖抑制作用; 伊马替尼对GIST-R细胞株高度耐药, 其增殖抑制作用明显低于敏感株GIST-T1, 其RI为46.14(表1). Peg-IFNα 2b和伊马替尼联合应用对GIST-R细胞的增殖抑制作用明显强于各单药组(图1). 且耐药指数(RI = 14.79)明显低于伊马替尼组(表1). 通过计算各药物浓度组的CI值发现, 不同浓度的药物联合组CI值的均值为0.79, 表现出明显的协同效应(表2).

2.2 Peg-IFNα 2b和伊马替尼促进GIST-R细胞的凋亡 FCM法检测结果(图2)显示, 对照组GIST-R细胞的凋亡率为2.70%±0.62%, 伊马替尼和Peg-IFNα 2b对GIST-R细胞的凋亡率分别为9.5%±1.57%和5.66%±0.76%, 联合用药组GIST-R细胞的凋亡率为16.06%±3.24%. 联合用药组的细胞凋亡率高于单独用药组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 以上结果表明, Peg-IFNα 2b和伊马替尼具有明显促进GIST-R细胞凋亡的作用.

2.3 Peg-IFNα 2b和伊马替尼作用GIST-R细胞后p-mTOR和Bcl-2蛋白表达 蛋白质印迹法检测结果(图3)显示, 与对照组比较, 伊马替尼处理组GIST-R细胞中p-mTOR蛋白表达水平平均下调, 差异有统计学意义($P<0.05$), Peg-IFNα 2b处理组GIST-R细胞中p-mTOR蛋白表达水平平均明显上调, 差异有统计学意义($P<0.05$); 联合处理组PC9/GR细胞中GIST-R蛋白表达水平显著下调低于伊马替尼单药组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 同时, 与对照组和Peg-IFNα 2b和伊马替尼单药组比较, Peg-IFNα 2b联合伊马替尼处理组GIST-R细胞中Bcl-2蛋白的表达水平明显下调, 差异均有统计学意义($P<0.01$). 这一结

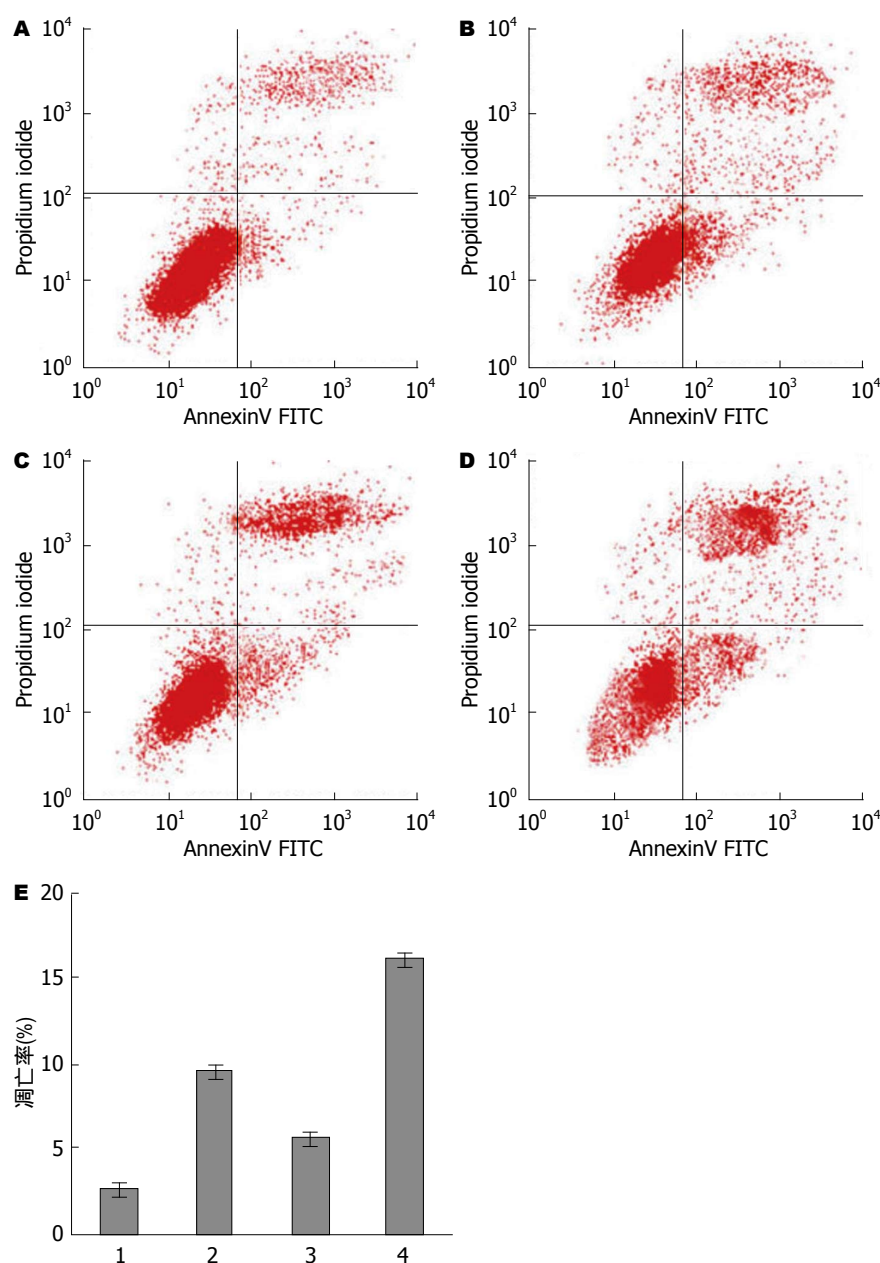


图 2 FCM法检测伊马替尼和Peg-IFN α 2b对GIST-R细胞株凋亡的影响. A: 对照组; B: IM组; C: Peg-IFN α 2b组; D: Peg-IFN α 2b+IM联合组; E: 各组凋亡率. 1: 对照组; 2: IM组; 3: Peg-IFN α 2b组; 4: Peg-IFN α 2b+IM联合组. IM: 伊马替尼; Peg-IFN α 2b: 聚乙二醇干扰素 α 2b.

果说明, Peg-IFN α 2b和伊马替尼联合用药可显著降低耐伊马替尼GIST-R细胞株p-mTOR蛋白以及Bcl-2蛋白的表达水平.

3 讨论

在伊马替尼耐药后的两项国际著名临床试验USS0033和EORTC62005研究中指出, 如果疾病进展, 400 mg/d剂量组的患者将被分配到800 mg/d高剂量组^[5,6]. 但在临床实践中发现, 国人在伊马替尼800 mg/d治疗组的耐受性极差. 为了解决GIST对IM的耐药问题, 目前已陆续开发了多

种治疗GIST的新型分子靶向药物, 如索拉替尼(sunitinib)^[7]、达沙替尼(dasatinib)^[8]、尼罗替尼(nilotinib)^[9]和索拉非尼(sorafenib)^[10]等, 由于突变的多样性和药物对不同突变敏感性不同, 新型分子靶向药物联合IM可能扩大靶向治疗的范围, 但对其临床的安全性和可行性的评估目前还处于早期的临床试验阶段.

随着免疫治疗的日益重视, 加强自身抗肿瘤免疫力帮助根除耐药的衍生型克隆和有自我更新能力的干细胞成为新的关注模式. IFN α 可以通过促进DC的成熟、抗原的提呈、刺激

应用要点
本研究通过探讨Peg-IFN α 2b和伊马替尼联合用药对耐伊马替尼获得性耐药的胃肠间质瘤细胞株的抗肿瘤效应及其可能机制, 为胃肠间质瘤的临床治疗提供实验依据.

同行评价
研究选题具有科
学性、新颖性,并
具有一定的临床
研究价值。

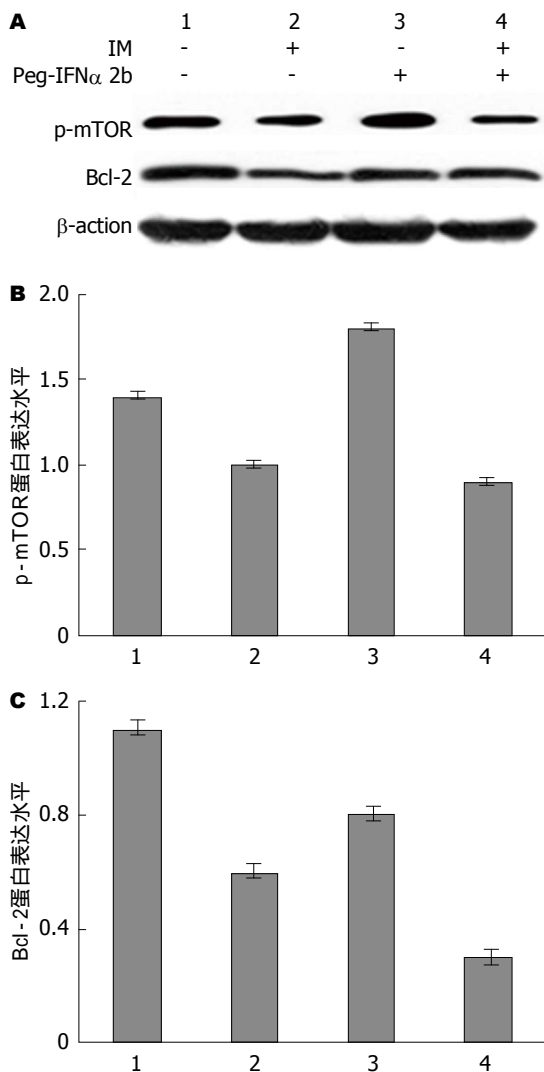


图3 蛋白质印迹法检测伊马替尼和Peg-IFN α 2b对GIST-R细胞中磷酸化mTOR和Bcl-2蛋白表达的影响。A: 蛋白质印迹法检测条带图; B: 磷酸化mTOR蛋白相对含量; C: Bcl-2蛋白相对含量。1: 对照组; 2: IM组; 3: Peg-IFN α 2b组; 4: Peg-IFN α 2b+IM联合组。Peg-IFN α 2b: 聚乙二醇干扰素 α 2b。

Th1生成和聚集以及提高T淋巴细胞的克隆扩增、分化和存活率从而有效的结合固有自体免疫和适应性获得免疫。IFN α 具有广泛的抗病毒、抗肿瘤、调节免疫作用,能够有效的治疗B型和C型肝炎,慢性粒细胞白血病、多毛细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、肾细胞癌、黑色素瘤和Kapos肉瘤^[11]。Peg-IFN α 2b比IFN α 2b有更长的血浆半衰期和低毒性与抗耐受作用^[12]。用Gleevec 600 mg/d联合Peg-IFN α 2b治疗慢性髓性白血病慢性期的患者,结果显示疗效是两者单独治疗效果的叠加^[13]。Chen等^[14]报道了6例Peg-IFN α 2b联合IM治疗III/IV期GISTs的患者发现,与经典的单独使用IM治疗GIST试验(B2222)相比,联合治疗的临床有效期更长,并且在因IM

耐药引起的疾病进展期再次使用Peg-IFN α 2b,逆转耐药,诱发了第2次PR的现象。更有报道称,IM可以作用于树突状细胞而产生NK细胞依赖性的抗癌效应^[15]。NK细胞的IFN γ 水平可以预示着用IM治疗GIST患者的生存时间^[16]。如果外周血里IFN γ 的水平很高,那么GIST的治疗会十分的有效^[17]。

本实验培养c-kit二次突变所致继发性耐药的GISTs患者的原代细胞和对伊马替尼敏感GIST-T1细胞株模拟临床胃肠间质瘤获得性耐药过程,采用Peg-IFN α 2b和伊马替尼单独或联合干预。实验结果显示,伊马替尼对GIST-R细胞株高度耐药,验证了GIST-R细胞株的耐药性;Peg-IFN α 2b单独用药对GIST-T1及GIST-R细胞株均无明显增殖抑制作用;而Peg-IFN α 2b与伊马替尼联合用药对GIST-R抑制率明显高于伊马替尼单独用药,耐药指数下降,表现明显的协同增敏效应(CI = 0.79)。而且FCM检测结果表明,Peg-IFN α 2b与伊马替尼联合用药具有明显的促细胞凋亡的作用。由此在细胞水平说明,Peg-IFN α 2b可以增强伊马替尼对耐药细胞株的抑制作用,促进其凋亡。

GISTs继发性耐药主要与c-kit/PDGFR α 二次突变有关,而下游信号转导通路PI3K/Akt/mTOR是其主要激活途径^[18]。磷酸化mTOR在调控癌细胞的增殖、生存及凋亡中有中心调控点作用。本研究结果显示,与对照组比较,Peg-IFN α 2b处理组GIST-R细胞中p-mTOR蛋白表达水平明显上调,伊马替尼处理组GIST-R细胞中p-mTOR蛋白表达水平均下调。同时,联合处理组PC9/GR细胞中GIST-R蛋白表达水平显著下调低于伊马替尼单药组。Peg-IFN α 2b和伊马替尼影响的下游信号通路不尽相同,我们推测Peg-IFN α 2b联合伊马替尼时,Peg-IFN α 2b通过激活下游信号通路,诱导肿瘤细胞下游信号蛋白的过量表达,信号转导增强,使伊马替尼治疗的靶向性更强,导致单独应用Peg-IFN α 2b时GIST-R细胞中p-mTOR的表达水平上调,联合用药时GIST-R细胞中p-mTOR的表达水平下调。这些均提示Peg-IFN α 2b可能通过影响PI3K/Akt/mTOR通路的活性,增强细胞对伊马替尼的敏感性,从而逆转耐药。

Bcl-2家族是与细胞凋亡相关的原癌基因,其表达产物Bcl-2蛋白是一种抗凋亡蛋白,具有抑制细胞凋亡的作用,其表达下调能增强肿瘤

细胞对凋亡的敏感性^[19]。本研究结果显示, Peg-IFN α 2b和伊马替尼均能不同程度地下调Bcl-2蛋白的表达水平, 且Peg-IFN α 2b联合伊马替尼能使GIST-R细胞中Bcl-2蛋白的表达水平明显下调。这一结果提示, Peg-IFN α 2b联合伊马替尼联合用药增强GIST-R细胞的凋亡可能与下调Bcl-2蛋白的表达有关。

本研究结果表明, Peg-IFN α 2b和伊马替尼联合用药对GISTs伊马替尼继发性耐药细胞株具有较好的抑制作用, Peg-IFN α 2b对伊马替尼具有明显的协同增敏效应, 并逆转耐药, 而且这一效应可能与影响PI3K/Akt/mTOR通路的活性, 下调p-mTOR蛋白表达水平以及诱导细胞凋亡有关。Peg-IFN α 2b和伊马替尼联合用药可以考虑作为治疗GISTs伊马替尼耐药的药物选择, 为临床上GISTs患者的伊马替尼耐药治疗提供了一定的实验依据。而其临床应用有待进一步大样本循证医学验证。

4 参考文献

- Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113-120 [PMID: 17197927 DOI: 10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0]
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349 [PMID: 14645423 DOI: 10.1200/JCO.2003.04.190]
- Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG, DeMatteo RP. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4182-4190 [PMID: 15930355 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2245]
- McLean SR, Gana-Weisz M, Hartzoulakis B, Frow R, Whelan J, Selwood D, Boshoff C. Imatinib binding and cKIT inhibition is abrogated by the cKIT kinase domain I missense mutation Val654Ala. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 2008-2015 [PMID: 16373716 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0070]
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632 [PMID: 18235122 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4452]
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Schlemmer M, Van Glabbeke M, Brown M, Judson IR. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-1757 [PMID: 16098458 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.034]
- Potapova O, Laird AD, Nannini MA, Barone A, Li G, Moss KG, Cherrington JM, Mendel DB. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1280-1289 [PMID: 16731761 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-03-0156]
- Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, Bokemeyer C, Deininger MW, Druker BJ, Heinrich MC. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 2006; 66: 473-481 [PMID: 16397263 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2050]
- Braconi C, Bracci R, Cellerino R. Molecular targets in Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 359-366 [PMID: 18690842 DOI: 10.2174/156800908785133169]
- Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2255-2257 [PMID: 12369853 DOI: 10.2174/1381612023393026]
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001; 6: 34-55 [PMID: 11161227 DOI: 10.1634/theoncologist.6-1-34]
- Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, Rose E, Laughlin MM, Statkevich P. Treating cancer with PEG Intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon-alpha-2b formulation. *Cancer* 2002; 95: 389-396 [PMID: 12124839]
- Nicolini FE, Hayette S, Legros L, Rousselot P, Maloisel F, Tulliez M, Guerci A, Charbonnier A, Prébet T, Rigal-Huguet F, Chabane K, Magaud JP, Paillet C, Pivot C, Michallet M. Pegylated IFN- α 2a combined to imatinib mesylate 600mg daily can induce complete cytogenetic and molecular responses in a subset of chronic phase CML patients refractory to IFN alone or to imatinib 600mg daily alone. *Leuk Res* 2011; 35: 80-86 [PMID: 20605207 DOI: 10.1016/j.leukres.2010.04.010]
- Chen LL, Chen X, Choi H, Sang H, Chen LC, Zhang H, Gouw L, Andtbacka RH, Chan BK, Rodesch CK, Jimenez A, Cano P, Jones KA, Oyediji CO, Martins T, Hill HR, Schumacher J, Willmore C, Scaife CL, Ward JH, Morton K, Randall RL, Lazar AJ, Patel S, Trent JC, Frazier ML, Lin P, Jensen P, Benjamin RS. Exploiting antitumor immunity to overcome relapse and improve remission duration. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1113-1124 [PMID: 22198309 DOI: 10.1007/s00262-011-1185-1]
- Borg C, Terme M, Taieb J, Ménard C, Flament C,

- Robert C, Maruyama K, Wakasugi H, Angevin E, Thielemans K, Le Cesne A, Chung-Scott V, Lazar V, Tchou I, Crépineau F, Lemoine F, Bernard J, Fletcher JA, Turhan A, Blay JY, Spatz A, Emile JF, Heinrich MC, Mécheri S, Tursz T, Zitvogel L. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest* 2004; 114: 379-388 [PMID: 15286804]
- 16 Ménard C, Blay JY, Borg C, Michiels S, Ghiringhelli F, Robert C, Nonn C, Chaput N, Taïeb J, Delahaye NF, Flament C, Emile JF, Le Cesne A, Zitvogel L. Natural killer cell IFN-gamma levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients. *Cancer Res* 2009; 69: 3563-3569 [PMID: 19351841 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3807]
- 17 Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 836-848 [PMID: 17063185]
- 18 Reichardt P. Novel approaches to imatinib- and sunitinib-resistant GIST. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 344-349 [PMID: 18778561]
- 19 Ruvolo PP, Deng X, May WS. Phosphorylation of Bcl2 and regulation of apoptosis. *Leukemia* 2001; 15: 515-522 [PMID: 11368354]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



慢传输型便秘大鼠胃肠道多巴胺D2受体表达

张晓媛, 徐华, 郑倩, 张旭

张晓媛, 郑倩, 张旭, 安徽医科大学 安徽省合肥市 230001
徐华, 安徽医科大学空军临床学院 中国人民解放军空军总医院儿科 北京市 100142
张晓媛, 在读研究生, 主要从事小儿消化研究。
作者贡献分布: 此课题研究过程及数据分析由张晓媛操作完成; 研究所用动物及分析工具由张旭与郑倩提供; 此课题设计及本论文写作由张晓媛与徐华完成。
通讯作者: 徐华, 主任医师, 研究生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院儿科。
xuhuakz1@126.com
电话: 010-66928047
收稿日期: 2014-09-11 修回日期: 2014-10-21
接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2015-01-08

Expression of dopamine D2 receptor in the gastrointestinal mucosa of rats with slow transit constipation

Xiao-Yuan Zhang, Hua Xu, Qian Zheng, Xu Zhang

Xiao-Yuan Zhang, Qian Zheng, Xu Zhang, Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Hua Xu, the Air Force Clinical Institute, Anhui Medical University; Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China
Correspondence to: Hua Xu, Chief Physician, Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. xuhuakz1@126.com
Received: 2014-09-11 Revised: 2014-10-21
Accepted: 2014-11-05 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of dopamine D2 receptor (Drd2) in the gastrointestinal mucosa of rats with slow transit constipation (STC) to explore the possible pathogenesis of STC.

METHODS: Twenty-four healthy Wistar rats were randomly into two groups: an experiment group and a control group. Rats of the experiment group were daily administered diphenoxylate (8 mg/kg) for 90 d to induce STC, while the control rats were fed normal saline. The number and weight of fecal granules and the body weight of rats were recorded every 5 d. After successful induction of STC, the rats were killed to take tissues of the gastric antrum, small intestine, and

colon. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression of Drd2 in the above tissues.

RESULTS: The daily number and mean weight of fecal granules and the time to discharge of the first black granule differed significantly between the two groups, suggesting that STC was successfully induced. Drd2 was specifically amplified by RT-PCR. Compared with the control group, the expression of Drd2 in the stomach and small intestine was not significantly different in the experiment group ($P > 0.05$ for both). However, the expression of Drd2 in colon tissues of STC rats was significantly higher than that in control rats (1.93 ± 0.78 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of Drd2 in the stomach and small intestine does not change significantly in STC rats, but Drd2 expression is up-regulated in colon tissues of STC rats, which may contribute to the pathogenesis of STC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Slow transit constipation; Gastrointestinal mucosa; Dopamine D2 receptor; RT-PCR

Zhang XY, Xu H, Zheng Q, Zhang X. Expression of dopamine D2 receptor in the gastrointestinal mucosa of rats with slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 93-98 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/93.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.93>

摘要

目的: 研究多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, Drd2)在慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)大鼠消化系组织表达情况, 探讨引发STC大鼠便秘发病的可能机制。

方法: 选取24只健康Wistar大鼠随机分成2组, 实验组和对照组。实验组每天予以复方苯乙哌啶混悬液(8 mg/kg)灌胃制造慢传输便秘大鼠模型, 对照组给予相等剂量的生理盐水灌胃。

背景资料
儿童便秘发病率呈升高趋势, 且以慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)类型为主, 严重影响了儿童的身心健康。目前, 临床治疗尚未取得满意的效果。因此, 研究STC的生理病理机制至关重要。

同行评议者
文彬, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

研发前沿
从基因水平研究多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, Drd2)在消化系不同部位表达情况, 阐明Drd2在STC发病机制中的作用, 为进一步的临床治疗提供理论基础。

每5 d记录1次大便粒数、大便干质量及大鼠体质量。饲养90 d后停药1 wk, 判断造模成功与否。大鼠解剖后分别选取胃窦、小肠及结肠组织, 采用实时荧光聚合酶链反应法(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)检测组织中Drd2的表达情况。

结果: 通过测定比较实验组与对照组大鼠的日均粪便粒数、日均粪便质量及首粒黑便排出时间, 差异均有统计学意义, 判断STC大鼠造模成功。RT-PCR能特异性扩增Drd2, Drd2在STC大鼠胃、小肠组织中的表达与对照组的表达差异无统计学意义(3.97 ± 1.21 , $P > 0.05$; 3.12 ± 1.14 , $P > 0.05$), 而在结肠组织中的表达明显高于对照组(1.93 ± 0.78 , $P < 0.05$), 差异有统计学意义。

结论: STC大鼠Drd2在胃、小肠组织表达与正常大鼠的表达差异无统计学意义, 在结肠组织表达显著上调, 提示Drd2可能参与STC大鼠的发病机制。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢传输型便秘; 胃肠道; 多巴胺D2受体; RT-PCR

核心提示: 本实验通过成功建立慢传输便秘大鼠模型, 采用RT-PCR技术方法从基因水平发现多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, Drd2)在大鼠消化系表达情况, 提示Drd2高表达可致结肠动力障碍, 可能为慢传输型便秘(slow transit constipation)的病理生理机制之一。

张晓媛, 徐华, 郑倩, 张旭. 慢传输型便秘大鼠胃肠道多巴胺D2受体表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 93-98 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/93.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.93>

0 引言

近年来, 通过流行病学调查发现, 儿童便秘在世界范围内均具有较高的发病率^[1], 不同国家、地域发病率不尽相同, 给医疗卫生系统带来的负担呈上升趋势^[2], 目前国内报道发病率约3%-8%, 且90%以上属于功能性便秘(functional constipation, FC), 其中以慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)最为常见。STC主要是指结肠动力减慢、结肠传输时间延长等为特点一种较顽固的便秘^[3], 是近年来国内外研究的热点之一, 但其具体的病因及发病机制尚未得到

统一的结论。目前研究主要集中在胃肠动力、胃肠道神经递质、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)及精神、心理因素等方面。许多学者认为STC的发生和一些胃肠神经递质的异常表达有很大的关系^[4]。研究发现多巴胺(dopamine, DA)作为重要的胃肠神经递质之一, 其中多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, Drd2)在消化系不同部位均有表达, 参与调解胃肠道功能, 与多种疾病导致结肠动力异常有关, 致结肠传输时间延长, 久之, 形成慢传输便秘^[5,6]。目前有关从基因方面论证大鼠消化系不同部位Drd2与STC关系鲜有报道。本研究应用实时荧光聚合酶链反应法(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)观察Drd2在STC消化系不同部位的表达情况, 以期对STC病理生理机制提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: 清洁级健康8周龄Wistar ♂大鼠24只, 体质量 120 ± 10 g, 是由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 生产许可证号: SCXK-(军)2007-004。随机分为实验组和对照组, $n = 12$ 。两组大鼠均分笼饲养于中国人民解放军304医院动物实验室, 大鼠在室温条件 20°C - 22°C ; 相对湿度50%-70%, 清洁安静, 正常更替光照, 24 h食水供应, 常规饲养1 wk以适应环境。两组均以普通干饲料喂养(由北京华康康生物科技股份有限公司提供)。

实验试剂: 生理盐水(湖南康源制药有限公司); 复方地芬诺酯(合肥久联制药有限公司); 活性炭(国药集团化学试剂有限公司); TRIzol-A+试剂、RNase-free ddH₂O、FastQuant RT Kit (with gDNase)、SuperReal PreMix Plus(SYBR Green)均购自北京TIANGEN公司; 引物及内参合成由上海生工公司完成。离心机(德国Heraeus公司); 紫外分光光度计(UV-2201日本岛津公司); PCR扩增仪(中国SLAN公司)。

1.2 方法

1.2.1 STC大鼠模型建立: 参照包云光等^[7]和刘兴等^[8]的方法建立STC大鼠模型。在适宜环境下, 大鼠分笼饲养, 饲养7 d后开始建立模型, 给实验组Wistar大鼠喂养复方苯乙哌啶混悬液[剂量 $8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 对照组给予等量生理盐水, 隔5 d记录1次大鼠粪便粒数、大便干质量及大鼠体质量。饲养90 d之后, 大鼠解剖后分别取大鼠胃

相关报道
国外Doi等研究报道, 多巴胺与肠神经系统存在相关性, 通过释放乙酰胆碱引起平滑肌收缩, 进而促进肠道排空、蠕动及分泌。国内朱红灿等学者发现, 患有帕金森病大鼠肠神经系统多巴胺含量增多, 可导致便秘的发生。

表 1 引物序列及片段大小

目的基因	引物序列	片段大小(bp)
Drd2	上游: 5'-AACCCCTGCCTTTGTGGTCTA-3'	174
	下游: 5'-GTTGCCCTTGAGTGGTGTCT-3'	
β -actin	上游: 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3'	150
	下游: 5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3'	

Drd2: 多巴胺D2受体.

表 2 两组日均粪便粒数、日均粪便质量及首粒黑便排出时间 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	粪便粒数(粒/d)	粪便质量(mg/粒)	首粒黑便排出时间(min)
实验组	24.83 \pm 2.12	157.49 \pm 9.78	980.00 \pm 30.23
对照组	34.25 \pm 3.36	139.43 \pm 14.71	387.50 \pm 34.54
P值	<0.01	<0.05	<0.01

窦、小肠、结肠组织各5 mm. 取后组织用生理盐水冲洗、滤纸吸干多余水分, 放入液氮保存.

1.2.2 测定肠道传输功能: 应用活性炭灌胃的方法测定首粒黑便排出时间. 待大鼠停药1 wk后(禁食、不禁水24 h), 从口灌入100 g/L活性炭悬液2 mL. 活性炭灌胃完毕后开始计时, 记录从灌胃至首粒黑便排出的时间.

1.2.3 RT-PCR: (1)总RNA的提取: 参照TRIzol-A+试剂(公司)说明书提取总RNA. 应用紫外分光光度仪检测提取完后的RNA的纯度. 测量 A_{260} 和 A_{280} 的数值, 且每个样本重复测3次, 取其平均值. $A_{260/280}$ 的比值在1.8-2.0范围内, 说明提取RNA的纯度比较好; (2)反转录合成cDNA: 将模板RNA在冰上解冻, 其余试剂(每种溶液使用前涡旋振荡混匀)在常温解冻, 待解冻后迅速置于冰上. 按照试剂盒上操作, 配置gDNA去除反应体系混合液(5 \times gDNA Buffer, 2 μ L; total RNA, 计算出; RNase-Free ddH₂O, 补足到10 μ L), 短暂离心后, 置于42 $^{\circ}$ C, 孵育3 min, 然后置于冰上放置. 配制反转录体系Mix(10 \times Fast RT Buffer, 2 μ L; RT Enzyme Mix, 1 μ L; FQ-RT Primer Mix, 2 μ L; RNase-Free ddH₂O, 补足到10 μ L), 然后加到gDNA去除反应体系混合液中, 充分混匀, 置于42 $^{\circ}$ C水浴, 孵育15 min. 取出后再置于95 $^{\circ}$ C水浴孵育3 min, 迅速放于冰上, 得到cDNA置于-20 $^{\circ}$ C冰箱保存, 用于后续实验; (3)设计和合成引物: 通过查找PubMed相关文献, 得出引物序列, 用Primer5.0软件处理得出最合适的引物序列(表1), 并由上海生工公司合成; (4)PCR扩增: 参

照SuperReal PreMix Plus试剂盒说明书的操作步骤, 冰上进行RT-PCR反应液的配置, 建立20 μ L反应体系(2 \times SuperReal PreMix Plus, 10 μ L; 正向引物、反向引物各1 μ L; cDNA模板1.5 μ L; 50 \times ROX Reference Dye 0.4 μ L; RNase-Free ddH₂O补足至20 μ L), 置于PCR扩增仪上进行扩增, 每个样品均重复3次. 三步法反应程序: 95 $^{\circ}$ C预变性15 min, 95 $^{\circ}$ C变性10 s, 59 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸32 s, 总共40个循环. 将电脑测得的Ct值及融解曲线记录下来, 通过相对定量法检测不同组间Drd2的表达情况. 并将得到的PCR产物置于2.5%的琼脂糖凝胶上, 在150 V电压下电泳35 min后, 放于紫外灯下观察、取样.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 实验数据用mean \pm SD表示, 采用独立样本 t 检验和方差分析进行显著性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 STC大鼠造模成功 实验组大鼠粪便粒数(粒/d)少于对照组($P < 0.01$), 日均粪便质量大于对照组($P < 0.05$), 首粒黑便排出时间明显长于对照组($P < 0.01$), 差异均有统计学意义, 因此, 说明慢传输便秘大鼠造模成功(表2).

2.2 Drd2表达结果 实验组与对照组大鼠胃窦、小肠组织Drd2表达差异无统计学意义($P > 0.05$), 但在结肠组织中Drd2的相对定量($2^{-\Delta\Delta C_t}$)结果明显高于对照组, 差异有显著统计学意义($P < 0.05$)(表3). Drd2和内参的PCR产物的融解

创新盘点

本实验首次从基因层面探讨Drd2在STC大鼠消化系统不同部位的表达情况, 并发现其在STC大鼠结肠组织中表达上调, 提示Drd2可能参与了STC的发生.

应用要点
本文通过研究STC大鼠Drd2的表达情况,为STC发生的病理生理机制以及为临床选择性用药提供理论基础。

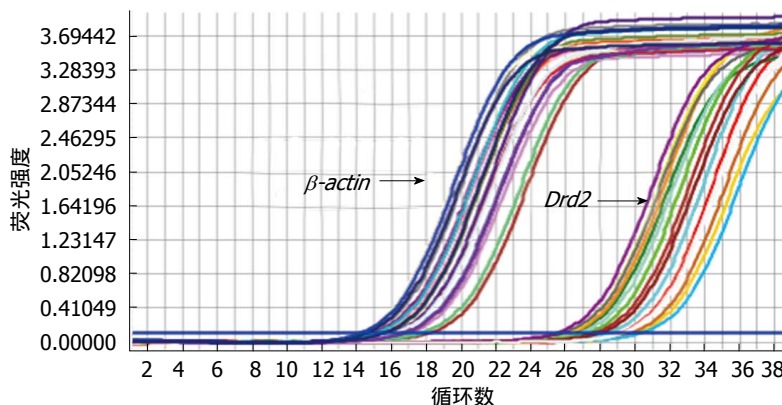


图1 Drd2 RT-PCR扩增曲线. Drd2: 多巴胺D2受体.

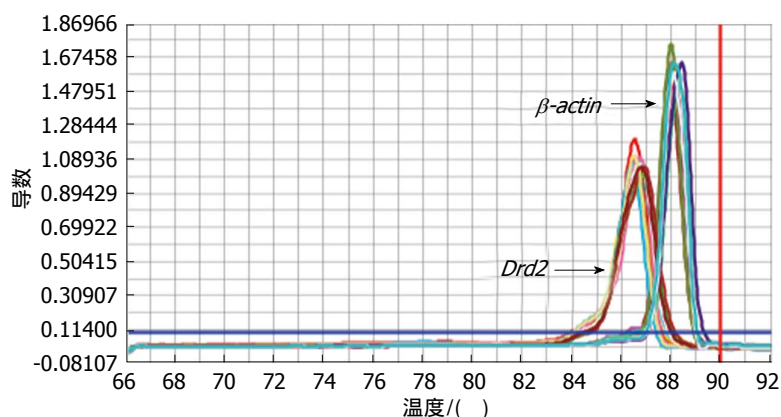


图2 Drd2 RT-PCR熔解曲线. Drd2: 多巴胺D2受体.

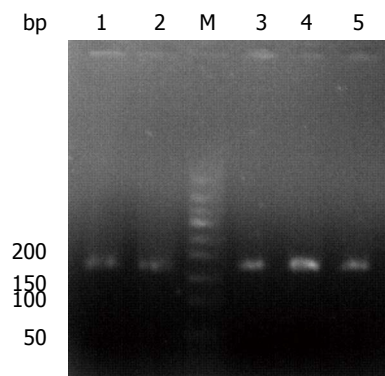


图3 大鼠结肠黏膜Drd2及β-actin mRNA表达电泳图. M: DNA marker; 1: 实验组β-actin; 2: 对照组β-actin; 3: 实验组Drd2; 4: 实验组Drd2; 5: 对照组Drd2. Drd2: 多巴胺D2受体.

表3 慢传输型便秘大鼠胃、小肠、结肠组织中多巴胺D2受体表达水平 (mean ± SD)

分组	Drd2受体相对表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	t值	P值
实验组			
胃	3.97 ± 1.21	2.45	>0.05
小肠	3.12 ± 1.14	1.84	>0.05
结肠	1.93 ± 0.78	2.46	<0.05
对照组			
胃	1.00 ± 0.00		
小肠	1.00 ± 0.00		
结肠	1.00 ± 0.00		

Drd2: 多巴胺D2受体.

曲线均为单一峰, 并且没有非特异性扩增及引物二聚体的产生, 其目的基因扩增曲线良好(图1, 2).

2.3 凝胶电泳结果 Drd2和β-actin的扩增产物经过2.5%琼脂糖凝胶电泳后, 在紫外灯下观测, 可见到特异性条带, 为单一条带(图3), 且扩增的片段大小与设计的大小相一致, 表明RT-PCR可以

特异性扩增Drd2, 且结果可靠.

3 讨论

STC是目前临床上常见的一种较为顽固的疾病, 关于其具体病因及发病机制尚不明确. 目前研究主要集中在以下几个方面: 胃肠道动力、胃肠神经递质、ENS、ICC等. 因此, 建立STC模

型, 从不同层面寻找致病因素, 并探索不同因素之间的相互作用机制, 是下一步针对STC病因和发病机制新的突破口。目前有关STC大鼠模型研究方法主要有泻剂造模法、复方苯乙哌啶及吗啡法等^[9]。本实验参照包云光等^[7]和刘兴等^[8]研究方法, 予复方苯乙哌啶法, 通过比较大鼠粪便粒数、粪便质量及肠道传输时间, 成功建立STC模型。复方苯乙哌啶系度冷丁衍生物, 通过提高肠张力和抑制肠蠕动, 使结肠动力减弱及肠道内容物通过延迟, 进而导致便秘。研究报道^[7,10], 该方法模型大鼠结肠黏膜未造成组织病理损害, 对ENS递质的产生未造成远期影响, 如: 一氧化氮(nitric oxide, NO)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)。同时, 该模型可重复性较强, 与患者有着较为相似临床症状。

DA属儿茶酚胺类神经递质, 在中枢神经及外周均有不同程度的分布, DA通过相应的膜受体发挥作用。多巴胺受体(dopamine receptor, DAR)为七个跨膜区域组成的G蛋白偶联受体家族, 根据受体生物化学及药理学性质, 将DAR分为D1类受体(包括D1、D5亚型)和D2类受体(D2、D3、D4亚型)。D1类受体激活后升高细胞内cAMP水平, 总体上起兴奋作用, D2类受体与之相反。

DA为脑肠肽重要神经递质, 在促胃肠动力方面发挥着重要作用^[11]。本实验采用RT-PCR方法, 从基因层面, 证实大鼠胃窦、小肠及结肠组织均有Drd2的表达, 这与既往研究相一致。有学者研究报道^[12], 多巴胺受体在消化系不同部位有不同程度分布, 其中在胃组织内Drd2表达量最高。本实验STC大鼠的胃窦、小肠Drd2基因表达结果与正常大鼠的差异不显著, 但在结肠组织表达上调, 表明动力的改变可能主要是继发于结肠。正常胃黏膜内Drd2表达量很高, 通过抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌和促进黏液及碳酸氢盐的分泌发挥着重要的胃黏膜保护及胃排空的作用, 而小肠的主要功能是负责消化吸收和分泌。实验研究发现^[13,14], DA与ENS存在相关性, 大鼠结肠纵行肌与环形肌之间分布大量肌间神经丛, 其内含有丰富的胆碱能神经元, 通过释放乙酰胆碱(acetyl choline, ACH)可以引起肌肉的收缩, 促进肠道排空和蠕动以及腺体分泌。Mozaffari等^[15]最新研究表明Drd2阻滞剂可同5-HT4激动剂、胃动素、胃促生长素

等将作为治疗便秘的二期临床研究性药物。如: 多潘立酮通过作用于外周Drd2发挥促胃动力作用, 加速胃排空及胃窦和十二指肠协调运动。新一代新型Drd2阻滞剂依托必利^[16,17]具有高选择性, 同时也是抑制乙酰胆碱酯酶活性的第三代促胃肠动力药物, 不但刺激内源性ACH的释放, 且抑制ACH的水解, 加强胃和十二指肠运动及促进胃排空, 并能促进结肠蠕动。有实验研究证明^[18], 患有便秘的帕金森病(Parkinson's disease, PD)模型大鼠胃肠DA含量表达增加。大鼠排便时结肠运动的主要类型为巨大移行性收缩运动(giant migration contractions, GMCs), 而DA可抑制大鼠结肠的这种运动。朱红灿等^[19]发现, 6-羟基多巴胺(6-hydroxy dopamine, 6-OHDA)诱导的PD大鼠ENS DA含量增多, 可导致便秘的发生。

本研究采用RT-PCR技术从基因水平研究Drd2在大鼠STC中胃窦、小肠、结肠三个部位的表达, 发现实验组与对照组在胃窦与小肠表达差异不显著, 但在结肠组织中实验组表达明显高于对照组, 提示Drd2高表达可致结肠运动障碍, 可能为STC的病理生理机制之一。

4 参考文献

- 1 Liem O, Benninga MA, Mousa HM, Di Lorenzo C. Novel and alternative therapies for childhood constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 214-218 [PMID: 17511919]
- 2 Sethi S, Mikami S, Leclair J, Park R, Jones M, Wadhwa V, Sethi N, Cheng V, Friedlander E, Bollom A, Lembo A. Inpatient burden of constipation in the United States: an analysis of national trends in the United States from 1997 to 2010. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 250-256 [PMID: 24419480]
- 3 Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 89-101 [PMID: 21382581 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.006]
- 4 王品, 张有成. 慢传输型便秘的病因及发病机制研究进展. *现代生物医学进展* 2012; 30: 5994-5996
- 5 Greene JG, Noorian AR, Srinivasan S. Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009; 218: 154-161 [PMID: 19409896 DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.04.023]
- 6 Zhu HC, Zhao J, Luo CY, Li QQ. Gastrointestinal dysfunction in a Parkinson's disease rat model and the changes of dopaminergic, nitric oxidergic, and cholinergic neurotransmitters in myenteric plexus. *J Mol Neurosci* 2012; 47: 15-25 [PMID: 21647710 DOI: 10.1007/s12031-012-9723-7]
- 7 包云光, 李小兵, 赵婵. 复方苯乙哌啶对大鼠肠传输功能、病理和神经递质的远期影响. *浙江医学教育* 2012; 11: 43-49
- 8 刘兴, 王文革. 慢传输型便秘动物模型研究进展. *中国*

名词解释

STC: 指结肠传输功能障碍致肠内容物传输缓慢引起的便秘, 又称结肠无力, 多伴有排便困难、粪质坚硬、结肠通过延缓、腹胀、腹痛等胃肠表现; 神经递质: 神经末梢分泌的化学组分, 可使神经冲动越过突触而传导, 在化学突触传递中担任信使的特定化学物质, 在中枢神经系统中, 神经递质由突触前膜释放后立即与相应的突触后膜受体结合, 产生突触去极化电位或超极化电位, 导致突触后神经兴奋性升高或降低。

同行评价
本研究设计合理,
方法科学,数据
可靠,值得进一
步研究.

- 9 刘兴, 王文革, 次苗苗. 大黄酸与大肠建立大鼠 " 泻剂结肠 " 模型的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1262-1265
- 10 刘海峰, 何俊堂, 汪兴伟, 姜利国. 大鼠慢传输型便秘模型的建立及其结肠肌电变化检测. 武警医学 2004; 15: 887-891
- 11 Zheng LF, Wang ZY, Li XF, Song J, Hong F, Lian H, Wang Q, Feng XY, Tang YY, Zhang Y, Zhu JX. Reduced expression of choline acetyltransferase in vagal motoneurons and gastric motor dysfunction in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2011; 1420: 59-67 [PMID: 21955729 DOI: 10.1016/j.brainres.2011.09.006]
- 12 Wang Q, Ji T, Zheng LF, Feng XY, Wang ZY, Lian H, Song J, Li XF, Zhang Y, Zhu JX. Cellular localization of dopamine receptors in the gastric mucosa of rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 197-203 [PMID: 22155235 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.11.084]
- 13 Doi H, Sakakibara R, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Tateno F, Hirai S. [Gastrointestinal dysfunction has important implications for plasma L-dopa concentrations in Parkinson's disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53: 1382-1385 [PMID: 24291998 DOI: 10.5692/clinicalneuro.53.1382]
- 14 Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, Gershon MD. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J Neurosci* 2006; 26: 2798-2807 [PMID: 16525059 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4720-05.2006]
- 15 Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 1485-1497 [PMID: 24960333]
- 16 Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2004; 102: 735-737, 760 [PMID: 15871365]
- 17 Lim HC, Kim YG, Lim JH, Kim HS, Park H. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med J* 2008; 49: 472-478 [PMID: 18581598 DOI: 10.3349/ymj.2008.49.3.472]
- 18 Tian YM, Chen X, Luo DZ, Zhang XH, Xue H, Zheng LF, Yang N, Wang XM, Zhu JX. Alteration of dopaminergic markers in gastrointestinal tract of different rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008; 153: 634-644 [PMID: 18420351 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.03.005]
- 19 朱红灿, 赵静, 段东晓, 罗常月, 李倩倩, 张华, 任秀花, 臧卫东. 帕金森病大鼠胃肠功能障碍和肌间神经丛多巴胺能、胆碱能神经递质的变化. 中华实验外科杂志 2011; 28: 743-745

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



应用金属支架治疗儿童难治性食管良性狭窄的临床价值

段天英, 刘德良, 谭玉勇, 周峻锋

段天英, 刘德良, 谭玉勇, 周峻锋, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

段天英, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的内镜下诊断与治疗的研究。

2012年国家临床重点专科建设基金资助项目, No. 卫办医政函(2012)650号

作者贡献分布: 文章起草及临床资料整理由段天英完成; 病例选择及随访由段天英、谭玉勇及周峻锋完成; 课题设计、文章修改及审阅由刘德良完成。

通讯作者: 刘德良, 教授, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. liudeliang@medmail.com.cn

电话: 0731-85295035 传真: 0731-85295888

收稿日期: 2014-10-04 修回日期: 2014-11-17

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-08

Retrievable fully covered metal stents for pediatric refractory benign esophageal stenosis

Tian-Ying Duan, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Jun-Feng Zhou

Tian-Ying Duan, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Jun-Feng Zhou, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: 2012 National Key Construction Project for Clinical Specialties, No. (2012)-650

Correspondence to: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Central Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. liudeliang@medmail.com.cn

Received: 2014-10-04 Revised: 2014-11-17

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of retrievable fully covered, self-expanding metal stents (SEMSs) in the treatment of pediatric refractory benign esophageal restenosis.

METHODS: Newly designed SEMSs were applied to the therapy of 7 pediatric patients with refractory benign esophageal strictures, among whom 5 had anastomotic stricture and 2 had chemical corrosive injuries. Data about symptom remission, complications and stricture diameters were collected during regular follow-ups.

RESULTS: SEMSs were successfully placed,

remained for 40 d to 8 mo, and uneventfully removed in 7 children. During a follow-up period for 3-27 mo, the symptom of dysphagia was obviously alleviated in 5 patients, and diameters of the stenosis were expanded from 2-5 mm to 12-13 mm. Apart from growth of mild granulation tissue in 5 cases, there were no severe complications with stent placement. Stent migration was observed in 4 patients, 2 of whom required repositioning, while symptoms of the others were relieved.

CONCLUSION: Our study suggests that SEMSs are safe and partially effective in treating pediatric patients with refractory benign esophageal stricture during a short-term observation period. The long-term curative effects should be further verified and confirmed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal stenosis; Stent; Endoscopic gastrointestinal surgery

Duan TY, Liu DL, Tan YY, Zhou JF. Retrievable fully covered metal stents for pediatric refractory benign esophageal stenosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 99-103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/99.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.99>

摘要

目的: 探讨可回收全覆膜金属支架治疗儿童难治性食管良性狭窄的安全性和疗效。

方法: 应用可回收全覆膜金属支架治疗7例难治性食管良性狭窄患儿, 其中术后吻合口狭窄5例, 化学烧伤性狭窄2例。支架置入术后定期随访, 观察患儿吞咽困难改善程度、狭窄口直径、并发症等。

结果: 7例患儿均成功行支架置入术, 1例患儿术中并发皮下气肿。支架取出后随访3-27 mo, 所有患儿吞咽困难症状显著改善, 食管狭窄段口由2-5 mm扩大至12-13 mm。其中1例并发肉

背景资料

儿童食管狭窄在临床上较为常见, 可引起吞咽困难、呕吐、摄食减少、呛咳等症状, 易造成患儿营养不良、生长发育缓慢、肺部感染, 严重时影响智力发育甚至导致死亡。大部分患儿经球囊扩张治疗后可获得缓解, 然而仍有部分患儿多次球囊扩张治疗无效。

同行评议者

崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

研发前沿

以往食管良性狭窄患儿多采用外科手术治疗,但手术治疗创伤大,且术后易再狭窄。目前内镜下球囊扩张术因其创伤小、术后恢复快、并发症少等优点成为治疗此类患者的首选方法,但其仍然存在扩张效果欠佳及短期内易复发等问题,因此探讨安全有效的治疗方法势在必行。

芽组织轻微增生,2例发生支架移位。

结论:可回收全覆膜金属支架治疗儿童难治性良性食管狭窄安全有效,其长期疗效仍有待于进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:食管狭窄;支架;消化内镜手术

核心提示:本研究应用全覆膜金属支架置入术治疗儿童难治性良性食管狭窄,其短期疗效满意且并发症发生率较低,有望成为此类患者的治疗新方法。

段天英,刘德良,谭玉勇,周峻锋.应用金属支架治疗儿童难治性食管良性狭窄的临床价值.世界华人消化杂志 2015; 23(1): 99-103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/99.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.99>

0 引言

儿童食管狭窄常见原因有先天性狭窄,术后吻合口狭窄,化学烧伤性灼伤,反流性食管炎等。内镜治疗因其创伤小、术后恢复快、并发症少等优点成为目前治疗儿童食管狭窄的首选方法。金属支架置入术是一种新型内镜治疗技术,以往主要用于成人食管恶性狭窄的治疗^[1],而其在儿童中使用的报道较少。中南大学湘雅二医院2010-04/2014-03应用全覆膜金属支架置入术治疗7例难治性儿童食管良性狭窄,疗效满意,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2010-04/2014-03共7例患儿接受可回收全覆膜金属支架置入术,均为男性,年龄16 mo-8岁,其中5例术后吻合口狭窄,2例化学腐蚀性食管狭窄(表1)。7例患儿均符合以下入选标准: (1)经临床症状、上消化道钡餐或计算机层析成像(computerized tomography, CT)检查、胃镜诊断为食管良性狭窄; (2)均行多次球囊扩张术(≥ 3 次)治疗后吞咽困难症状无明显好转或短期内复发,吞咽困难的严重程度分级^[2]3-4级。治疗器材:采用GIF-XQ260超细电子胃镜(奥林巴斯)、可回收全覆膜金属支架(德尔曼),三级扩张球囊(Boston)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备:所有患者术前均常规行胃镜或钡餐检查,了解食管狭窄的部位、长度及严重

程度,并签署知情同意书,术前禁食禁饮8 h以上。

1.2.2 支架置入:患儿术中采取气管插管全身麻醉,取左侧卧位,通过内镜活检通道将三级扩张球囊放置到狭窄部分的中心,将狭窄口的直径逐渐扩张至支架直径的2/3。扩张完毕后将引导钢丝越过狭窄部位后继续送入胃内,退出内镜后再沿导丝插入支架置入器,定位后释放支架,再次插入内镜了解支架膨胀情况及支架上缘位置。支架选择原则:选用可回收全覆膜Z型金属支架;支架的规格及类型取决于患儿的年龄、狭窄长度、病变的位置。2岁以下选用直径12 mm的支架;2-5岁选用13 mm的支架;>5岁选用14 mm的支架;支架长度以超过病变上下缘2 cm为宜;对于位于食管下段的狭窄采用防反流支架(图1)。

1.2.3 术后处理:术后禁食1 d,流质饮食1 wk,逐步过渡到软食,少量多餐,细嚼慢咽;支架置入术后每月定期行胸片或胃镜检查了解支架的位置。

统计学处理 运用SPSS17.0软件,定量数据运用mean \pm SD表示,定量资料采用 t 检验进行统计学分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

7例患者均成功接受支架置入术,随访3-27 mo,吞咽困难症状均有显著改善,患儿术前狭窄段平均直径为 $3.00\text{ mm}\pm 1.15\text{ mm}$,术后狭窄段平均直径为 $12.57\text{ mm}\pm 0.53\text{ mm}$,术后狭窄直径较术前明显扩大,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。其中病例3支架放置4 mo后取出,症状缓解;病例4及6在随访期间内镜检查发现狭窄已解除,支架自然脱落至胃内;病例7因支架置入后出现轻度胸痛,于术后第6周应家属要求取出支架;病例1于术后第4月出现吞咽困难,胃镜检查发现支架脱落,食管再狭窄,经支架复位放置4 mo后取出支架;病例2支架放置40 d后因呕吐致支架经口腔排出体外,3 mo后逐渐出现吞咽困难,8 mo后再置入直径较大的支架($13\text{ mm}\times 105\text{ mm}$);病例5术后2 mo出现吞咽困难,胸片检查后发现支架脱落,予支架复位,4 mo后再发吞咽困难。胃镜检查发现肉芽组织增生致支架再狭窄,取出支架后重新置入较长支架($14\text{ mm}\times 105\text{ mm}$)(图2)。

3 讨论

儿童食管狭窄在临床上较为常见,可引起吞咽

相关报道

目前已有较多金属支架置入治疗成人难治性食管良性狭窄的文献报道,结果显示该方法安全、有效,然而金属支架用于儿童难治性食管良性狭窄的报道极少。

表 1 食管狭窄患儿临床资料

编号	性别	年龄	原发病	手术	狭窄位置 ¹ (cm)	狭窄直径(mm)	狭窄段长度(cm)	球扩次数(次)	吞咽困难分级
1	男	2岁	食管闭锁	A	23	2	3.0	5	4
2	男	16 mo	食管闭锁	A	14	3	3.0	5	3
3	男	2岁	食管闭锁	A	16	2	2.0	5	4
4	男	5岁	食管狭窄	B	24	5	4.5	6	3
5	男	8岁	食管狭窄	B	18	4	2.0	5	3
6	男	2岁	化学烧伤	/	12	2	11.0	3	3
7	男	4岁	化学烧伤	/	16	3	9.0	3	3

A: 食道闭锁解除术; B: 食道狭窄段切除+端端吻合术; ¹狭窄上缘距门齿距离。

表 2 支架置入治疗术后临床疗效及并发症

编号	支架规格 (mm × mm)	移位次数	移位时间 (mo)	放置时间	治疗后直径 (mm)	随访时长 (mo)	吞咽困难 分级	并发症
1	12 × 85 ¹	1	4	8 mo	12	27	0	无
2	12 × 105 ¹	0	-	40 d	12	23	1	无
3	12 × 85	0	-	4 mo	12	19	0	无
4	14 × 85 ¹	0	-	50 d	13	27	0	胸痛
5	14 × 65 ¹	1	2	6 mo	13	20	1	肉芽组织增生
6	13 × 160	0	-	5 mo	13	6	0	无
7	13 × 130 ¹	0	-	43 d	13	3	0	胸痛, 皮下气肿

¹选用带防反流瓣膜支架。

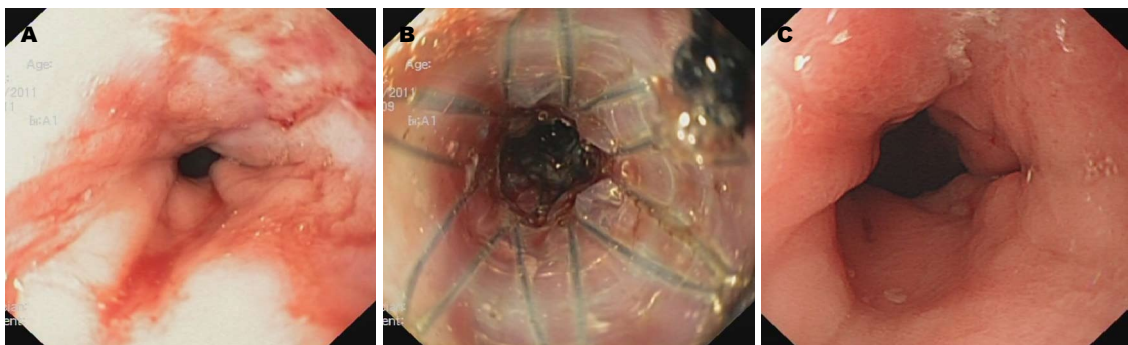


图 1 支架置入术前食管狭窄段直径对比. A: 内镜下见食管狭窄; B: 全覆膜金属支架置入术后(带防反流瓣膜); C: 支架移除后5 mo, 狭窄口较术前扩大。

困难、呕吐、摄食减少、呛咳等症状, 易造成患儿营养不良、生长发育缓慢、肺部感染, 严重时影响智力发育甚至导致死亡。以往此类患者多采用外科手术治疗^[3], 但手术创伤大, 并发症发生率高, 且术后易再狭窄。内镜下球囊扩张术是目前儿童食管良性狭窄的首选治疗方法^[4,5]。但部分患儿如外科术后吻合口狭窄, 化学烧伤性狭窄常需多次球囊扩张才能缓解症状, 或存在扩张效果欠佳, 短期内易复发等问题^[6,7], 且

患儿多数不能配合内镜操作, 特别是对于5岁以下患儿常需要气管插管全麻情况下行球囊扩张。因此, 寻找一种更为安全有效的技术显得至关重要。

与球囊扩张相比, 支架置入可在较长时间内提供持续、放射状的扩张力, 可减少穿孔、出血等并发症的发生, 有望成为此类患者的有效治疗方法。然而常规支架治疗后患者易出现黏膜组织增生、再狭窄、支架难以取出等严重并

创新盘点

本研究创新性的将全覆膜支架用于儿童难治性食管良性狭窄的治疗, 并就术后支架取出时间、支架移位预防方法等操作问题上总结了自己的治疗经验。

应用要点

本研究为难治性食管良性狭窄患儿提供了一种新的治疗方式, 并分享了一些宝贵的操作经验, 该技术可推广于其他部位或其他类型消化道狭窄的治疗。

名词解释

难治性食管良性狭窄: 指良性食管狭窄的患儿既往采用多种治疗方式或多次行球囊扩张术(≥ 3 次), 但吞咽困难症状无明显好转或短期内复发, 且吞咽困难的严重程度分级为3-4级。

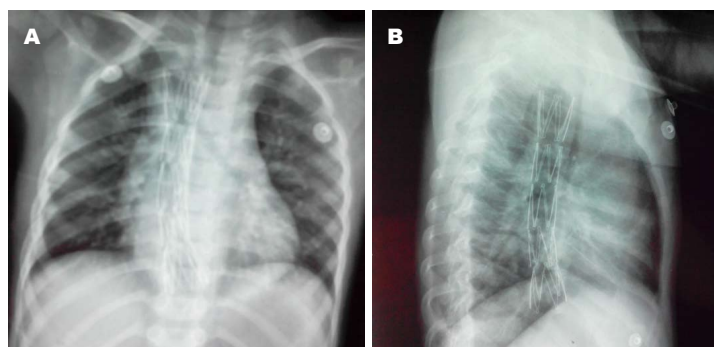


图2 病例5患儿支架置入5 mo后复查胸片未见支架移位。A: 支架置入5 mo后复查正位胸片未见移位; B: 支架置入5 mo后复查侧位胸片未见移位。

发病, 因此, 多数学者不主张使用金属支架治疗食管良性狭窄。近来有学者设计出可回收全覆膜金属支架, 此新型金属支架较以往常规支架有如下优势^[8]: (1)金属支架由医用不锈钢拉丝制成“Z”型骨架, 且内外均覆有高强度硅橡胶膜, 具有良好的纵向顺应性, 可适应各种弯曲变形的病变部位, 异物感较轻; (2)骨架为间断性连接, 节段间由硅胶膜及尼龙缝合线等“软组织”连接而成, 具有良好的变形性和稳定性, 可有效减轻支架对黏膜组织的磨损和减少支架移位的发生; (3)支架的两端不带有挂钩, 可有效降低出血、穿孔等并发症的发生率。同时上下口附有柔软的硅胶裙边, 机械性刺激小, 可有效防止组织增生, 避免压迫及损伤, 从而减少术后再狭窄的发生。

目前全覆膜支架治疗儿童良性狭窄的适应症尚无明确定论。文献报道显示支架置入主要适用于多次扩张失败的先天性、腐蚀性、术后吻合口狭窄的患儿。最佳适应症为单个、孤立、狭窄长度 ≥ 2 cm的食管中段狭窄^[9]。Best等^[10]应用金属全覆膜支架治疗7例食管狭窄患儿, 其中6例临床症状得以缓解。方莹等^[11]应用可回收Sigma支架治疗26例儿童食管良性狭窄, 25例术后6 mo保持进食通畅。本组7例患儿均为长度 ≥ 2 cm的单发食管良性狭窄, 经支架置入治疗术后吞咽困难症状均完全缓解, 提示可回收全覆膜金属支架是治疗儿童食管良性狭窄的一种有效手段。

支架置入术后取出的时机目前仍有争议, 放置时间过长可致黏膜增生黏连, 支架难以取出, 时间过短则不利于狭窄段塑形, 易致狭窄复发^[9], 多数学者认为支架在体内的放置时间以4-6 wk为宜^[10,12]。然而我们在临床实践中发现, 对于部分患儿, 4-6 wk的放置时间难以取得满意疗效,

需要适当延长放置时间。因此, 我们认为支架取出时机的选择应综合考虑以下情况: (1)尽管支架脱落至胃内, 但患儿梗阻症状缓解, 食管狭窄已解除, 可考虑取出支架; (2)若支架移位至胃内, 而患儿再次出现梗阻症状, 胃镜检查见食管狭窄仍存在, 应考虑行支架复位或支架再置入治疗; (3)支架放置时间超过6 mo或胃镜检查发现支架上下缘有肉芽组织增生、深溃疡形成、硅胶膜破损等征象, 此时应根据患儿症状缓解情况, 考虑取出或更换支架; (4)支架放置时间不应超过生产厂家建议的时间。

支架置入术并发症包括胸痛、出血、穿孔、支架移位、组织增生、再狭窄等, 其中支架移位最为常见^[7,13], 文献报道其发生率最高达37%-63%^[10]。导致支架移位的因素有很多, 如支架型号, 材料, 直径大小, 支架移位不仅影响临床疗效, 甚至造成肠梗阻、穿孔等其他严重后果^[14]。因此, 如何预防支架移位显得十分重要。本组7例患儿中仅2例发生支架移位, 其发生率较低。对此, 我们的体会是: (1)根据支架材料、患者年龄选择适宜大小的支架, 若采用德尔曼公司全覆膜金属支架, 我们建议未滿2岁者选用直径12 mm的支架; 2-5岁者选用13 mm的支架; >5岁者选用14 mm的支架; (2)支架上下缘应超过狭窄段2 cm为宜; (3)支架置入术后应加强对患儿饮食管理。一般来说, 术后禁食1 d, 流质饮食1 wk, 逐步过渡到软食, 少量多餐, 细嚼慢咽; (4)术后应定期复查胸片或胃镜, 监测支架的位置, 并对移位的支架及时复位, 以维持持续的扩张效果, 减少支架移位相关并发症的发生。

总之, 我们的研究表明, 可回收全覆膜自膨式金属支架治疗儿童难治性良性食管狭窄的短期疗效满意, 其长期疗效仍有待于进一步证实。

4 参考文献

- 1 朱全胜, 李瑞敏, 李伟, 姜华, 李卫东, 王家平. 覆膜食管支架置入术60例临床应用分析. 实用医学影像杂志 2014; 15: 180-183
- 2 Neuhaus H, Hoffmann W, Dittler HJ, Niedermeyer HP, Classen M. Implantation of self-expanding esophageal metal stents for palliation of malignant dysphagia. *Endoscopy* 1992; 24: 405-410 [PMID: 1380446 DOI: 10.1055/s-2007-1010508]
- 3 周致红, 隋武, 王云慧, 苏海龙, 林洋. 食管闭锁的诊断及治疗. 中国普通外科杂志 2011; 20: 391-393
- 4 李玫, 林谦, 练敏, 郭红梅, 潘健, 蒋福琴, 金玉. 胃镜下食管扩张术治疗小儿重度食管狭窄. 实用医学杂志 2011; 27: 1443-1446
- 5 耿岚岚, 龚四堂, 黄海, 何婉儿, 区文玑, 潘瑞芳, 霍笑和, 陈宝心. 胃镜直视下球囊扩张术治疗小儿食管狭窄. 中华儿科杂志 2008; 46: 895-898
- 6 Lévesque D, Baird R, Laberge JM. Refractory strictures post-esophageal atresia repair: what are the alternatives? *Dis Esophagus* 2013; 26: 382-387 [PMID: 23679028 DOI: 10.1111/dote.12047]
- 7 Kim JH, Shin JH, Song HY. Benign strictures of the esophagus and gastric outlet: interventional management. *Korean J Radiol* 2013; 11: 497-506 [PMID: 20808692 DOI: 10.3348/kjr.2010.11.5.497]
- 8 辛甜甜, 陈笋. 食管支架治疗儿童食管病变的现状与进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 165-166
- 9 Kramer RE, Quiros JA. Esophageal stents for severe strictures in young children: experience, benefits, and risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 203-210 [PMID: 20425474 DOI: 10.1007/s11894-010-0105-4]
- 10 Best C, Sudel B, Foker JE, Krosch TC, Dietz C, Khan KM. Esophageal stenting in children: indications, application, effectiveness, and complications. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1248-1253 [PMID: 19836746 DOI: 10.1016/j.gie.2009.07.022]
- 11 方莹, 白强. 可回收Sigma支架治疗小儿良性食管狭窄. 微创医学 2008; 3: 492-494
- 12 Foschia F, De Angelis P, Torroni F, Romeo E, Caldaro T, di Abriola GF, Pane A, Fiorenza MS, De Peppo F, Dall'Oglio L. Custom dynamic stent for esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 848-853 [PMID: 21616239 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.014]
- 13 Eloubeidi MA, Talreja JP, Lopes TL, Al-Awabdy BS, Shami VM, Kahaleh M. Success and complications associated with placement of fully covered removable self-expandable metal stents for benign esophageal diseases (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 673-681 [PMID: 21272871 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.014]
- 14 Oh YS, Kochman ML, Ahmad NA, Ginsberg GG. Clinical outcomes after self-expanding plastic stent placement for refractory benign esophageal strictures. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1344-1348 [PMID: 20155322 DOI: 10.1007/s10620-010-1134-4]

同行评价
该研究具有较强的创新性, 为儿童难治性食管良性狭窄的治疗提供了一种新的、微创的治疗方式, 具有较高的临床价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



食管鳞状细胞癌组织中Gstp和HnRNPA2/B1的表达及其临床意义

张 艳, 蒲红伟, 谌宏鸣, 朱丽娟, 李晓梅, 陈 晓

背景资料
新疆哈萨克族食管癌具有明显的地区性和家族聚集性, 多年来对新疆食管癌进行了多学科的研究, 发现食管癌是多因素作用, 多基因参与, 多阶段发展的疾病。在分子生物学研究, 尤其标志物研究没有突破。

张艳, 陈晓, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
蒲红伟, 朱丽娟, 李晓梅, 新疆医科大学厚博学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
谌宏鸣, 新疆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
张艳, 讲师, 主要从事消化系统肿瘤的分子标志物的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81360303
作者贡献分布: 张艳与蒲红伟贡献均等; 此课题陈晓、张艳、谌宏鸣及朱丽娟设计; 研究过程朱丽娟、张艳、李晓梅、蒲红伟及陈晓完成; 分析工具李晓梅提供; 数据分析由张艳、朱丽娟、谌宏鸣及陈晓完成; 论文写作朱丽娟与陈晓完成。
通讯作者: 陈晓, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室。
xjchenxiao@sina.com
电话: 0991-4361759
收稿日期: 2014-07-07 修回日期: 2014-10-16
接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Significance of expression of Gstp and HnRNPA2/B1 in esophageal squamous cell carcinoma

Yan Zhang, Hong-Wei Pu, Hong-Ming Chen,
Li-Juan Zhu, Xiao-Mei Li, Xiao Chen

Yan Zhang, Xiao Chen, Department of Pathology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hong-Wei Pu, Li-Juan Zhu, Xiao-Mei Li, Houbao College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hong-Ming Chen, Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81360303

Correspondence to: Xiao Chen, Professor, Department of Pathology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xjchenxiao@sina.com

Received: 2014-07-07 Revised: 2014-10-16

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

carcinoma (ESCC) and to analyze their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemical method was used to detect the expression of Gstp and HnRNPA2/B1 in 68 ESCC tissues and 48 normal esophageal tissues, and their correlations with the clinicopathologic characteristics of ESCC were analyzed.

RESULTS: The positive rates of Gstp and HnRNPA2/B1 expression were significantly higher in ESCC than in normal esophageal tissues (60.3% vs 27.1%, 54.4% vs 29.1%, $P < 0.05$). Gstp expression had no significant correlation with gender, age, ethnicity, tumor size or infiltration depth ($P > 0.05$), but was significantly correlated with tumor differentiation, lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$). HnRNPA2/B1 expression had no significant correlation with gender, age, national, tumor size or infiltration depth ($P > 0.05$), but was significantly correlated with tumor differentiation, lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Gstp and HnRNPA2/B1 may play a role in the occurrence and development of ESCC. Gstp and HnRNPA2/B1 expression may be used to judge the malignant degree of ESCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Gstp; HnRNPA2/B1

Zhang Y, Pu HW, Chen HM, Zhu LJ, Li XM, Chen X. Significance of expression of Gstp and HnRNPA2/B1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 104-109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.104>

同行评议者
茅爱武, 教授, 上海同仁医院介入中心

Abstract

AIM: To investigate the expression of Gstp and HnRNPA2/B1 in esophageal squamous cell

摘要

目的: 研究食管鳞状细胞癌组织中Gstp和

HnRNPA2/B1的表达及其临床意义.

方法: 应用免疫组织化学SP(immunohistochemical streptavidin-peroxidase)法检测68例食管鳞状细胞癌组织和48例癌旁切端正常食管组织, 观察Gstp和HnRNPA2/B1的表达, 并应用统计学方法分析其表达与临床病理学指标的意义.

结果: (1)食管鳞状细胞癌组织中Gstp和HnRNPA2/B1的阳性表达率分别为: 60.3%(41/68)和54.4%(37/68); 正常食管组织中阳性表达率分别为: 27.1%(13/48)和29.1%(14/48), 差异均有统计学意义($P<0.05$); (2)食管鳞状细胞癌组织中Gstp在不同性别、年龄、民族、肿瘤大小及不同浸润深度组之间的表达差异无统计学意义($P>0.05$); 在不同分化程度、有无淋巴结转移及不同临床分期组之间的表达有差异统计学意义($P<0.05$); (3)食管鳞状细胞癌组织中HnRNPA2/B1在不同性别、年龄、民族、肿瘤大小、不同浸润深度及不同临床分期组之间的表达差异无统计学意义($P>0.05$); 在不同分化程度、有无淋巴结转移组之间的表达差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: Gstp和HnRNPA2/B1在食管鳞状细胞癌的发生和发展中可能起到一定作用; Gstp可能对食管鳞状细胞癌恶性程度判断有一定的指导意义; HnRNPA2/B1可能与食管鳞状细胞癌的发生和发展密切相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管鳞状细胞癌; Gstp; HnRNPA2/B1

核心提示: 该研究提示Gstp可能对食管鳞状细胞癌恶性程度判断有指导意义; HnRNPA2/B1在不同分化程度、有无淋巴结转移组之间的表达有显著差异, 提示其可能与食管鳞状细胞癌的发生和发展密切相关.

张艳, 蒲红伟, 谌宏鸣, 朱丽娟, 李晓梅, 陈晓. 食管鳞状细胞癌组织中Gstp和HnRNPA2/B1的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 104-109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.104>

0 引言

新疆是中国食管癌的高发地区, 吕秀平等^[1]在MALDI-TOF-MS分析新疆食管鳞状细胞癌的蛋

白组学的研究中, 建立了食管鳞状癌细胞和食管正常上皮细胞的双向凝胶电泳2-DE图谱, 获得了43个差异蛋白点, 发现其中15种蛋白例如Gstp、HnRNPA2/B1、HSP27等在食管鳞状癌细胞中的表达上调^[1]. Zhang等^[2]也发现食管鳞状癌组织中Bmi-1蛋白表达明显上调. 本课题应用免疫组织化学SP法检测68例食管鳞状细胞组织Gstp和HnRNPA2/B1的表达, 并应用统计学方法分析表达与临床病理学指标的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学第一附属医院病理科2010-01/2012-09经手术切除, 并且病理诊断确认为食管鳞状细胞癌的石蜡包埋组织68例, 其中男35例, 女33例; 年龄 <50 岁17例, 年龄 ≥ 50 岁51例; 哈萨克族36例, 汉族32例; 肿瘤 <5 cm 27例, 肿瘤 ≥ 5 cm 41例; 分化程度(高分化鳞癌)24例, 分化程度(中分化鳞癌)33例, 分化程度(低分化鳞癌)11例; 肿瘤浸润结食管黏膜层或黏膜下层5例, 肿瘤浸润食管肌层26例, 肿瘤浸润结食管浆膜层有37例; 有淋巴结转移的病例52例, 无淋巴结转移的病例16例. 另外选取48例正常癌旁组织. 收集病例获取所有患者性别、年龄、民族等基本信息, 建立完整的数据资料, 并由两位高年资经验丰富的病理医师指导收集病理标本、阅片. 这项研究经国家自然科学基金支持, 通过新疆医科大学第一附属医院的医学伦理委员会审查, 向研究中涉及的参与人员解释, 并签署知情同意文件.

1.2 方法

1.2.1 Gstp和HnRNPA2/B1检测: 采用SP免疫组织化学三步法进行Gstp和HnRNPA2/B1检测, 步骤严格按照试剂盒操作说明.

1.2.2 染色结果判断: Gstp和HnRNPA2/B1的阳性表达主要位于细胞胞浆, 出现明显棕黄色颗粒判断为阳性.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包分析处理数据, 分析性别、年龄、民族、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况. 用 χ^2 检验对实验数据结果进行分析, 检验水准 $\alpha=0.05$. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Gstp和HnRNPA2/B1在食管鳞状细胞癌组织和食管正常黏膜组织中的表达 Gstp在食管鳞状

研发前沿
大量研究表明, Gstp蛋白常与癌基因INT-2、HSTF-1和bcl-1形成共扩增, 在人体多种肿瘤中均有异常表达. 研究提示Gstp和HnRNPA2/B1蛋白与肿瘤的发生发展、预后和耐药关系密切.

相关报道
大量研究表明, Gstp蛋白在人体多种肿瘤中均有异常表达. HnRNPA2/B1在癌细胞、增殖的细胞中过度的表达, 很可能是细胞癌变的重要原因之一.

创新盘点
研究提示Gstp和HnRNPA2/B1蛋白与肿瘤的发生发展、预后和耐药关系密切,可能成为制定癌症个性化化疗方案选择的重要参考。

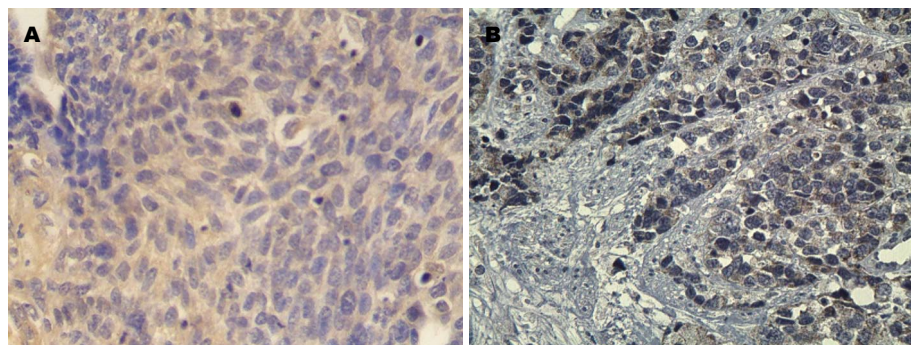


图1 Gstp和HnRNPA2/B1在食管鳞状细胞癌组织中的表达($\times 400$). A: Gstp; B: HnRNPA2/B1.

表1 Gstp在食管鳞状细胞癌组织和食管正常黏膜组织中的表达结果

分组	<i>n</i>	-	+	阳性率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
食管鳞癌组织	68	27	41	60.3	12.473	0.001
正常食管黏膜	48	35	13	27.1		

表2 HnRNPA2/B1在食管鳞状细胞癌组织和食管正常黏膜组织中的表达结果

分组	<i>n</i>	-	+	阳性率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
食管鳞癌组织	68	31	37	54.4	7.279	0.006
正常食管黏膜	48	34	14	29.1		

细胞癌组织中的表达(图1A), Gstp蛋白的阳性表达率在食管鳞癌与食管正常黏膜组织中, 分别为60.3%(41/68)和27.1%(13/48), Gstp蛋白在食管鳞癌患者组织中的阳性表达显著高于在食管正常黏膜组织中的阳性表达, 两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

HnRNPA2/B1在食管鳞状细胞癌组织中的表达(图1B), HnRNPA2/B1蛋白在68例食管鳞癌组织的阳性表达率为54.4%(37/68), 在48例食管正常黏膜组织中HnRNPA2/B1的阳性表达率为29.1%(14/48), HnRNPA2/B1在食管鳞癌患者组织中的阳性表达显著高于在食管正常黏膜组织中的阳性表达, 两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.2 食管鳞状细胞癌组织中Gstp和HnRNPA2/B1蛋白表达与临床病理学参数之间的关系 在高分化、中分化和低分化三组食管癌患者组织中Gstp的阳性表达率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明Gstp的表达可能与食管癌组织的分化程度有关, 表达率高恶性程度高, 与预后相关. 在有淋巴结转移和无淋巴结转移两组食管癌患者组织中Gstp的阳性表达率比较, 差异

有统计学意义($P<0.05$), 提示Gstp的表达与食管癌组织的淋巴结转移有关. 在临床分期 I - II 期和 III - IV 期食管癌患者组织中Gstp的阳性表达率分别为41.4%和74.4%, $\chi^2 = 7.556$, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表明Gstp的表达可能与食管癌的临床分期有关. 性别、年龄、族别、肿瘤大小、浸润深度各组之间, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

在高分化、中分化和低分化的食管癌患者组织中HnRNPA2/B1的阳性表达率分别为37.5%、54.5%和90.9%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.674$, $P<0.05$), 表明HnRNPA2/B1可能在细胞分化过程中起着重要调控作用. 在有淋巴结转移和无淋巴结转移的食管癌患者组织中HnRNPA2/B1的阳性表达率分别为25.0%和63.5%, 两组之间差异有统计学意义($\chi^2 = 7.297$, $P<0.05$), 提示HnRNPA2/B1的表达与食管癌组织淋巴结转移有关, 有淋巴结转移的食管癌组织中HnRNPA2/B1的阳性表达率高. 在临床分期 I - II 期和 III - IV 期食管癌患者组织中HnRNPA2/B1的阳性表达率分别为48.3%和59.0%, $\chi^2 = 0.767$, 两组之间差异无统计学意义

表 3 Gstp蛋白在食管癌组织表达与临床病理学参数之间的关系

临床病理参数	n	Gstp		
		阳性n(%)	χ^2 值	P值
性别			0.885	0.347
男	35	23(65.7)		
女	33	18(54.5)		
年龄(岁)			1.003	0.317
<50	17	12(70.6)		
50	51	29(56.9)		
民族			1.298	0.323
哈族	36	24(66.7)		
汉族	32	17(53.1)		
肿瘤大小(cm)			0.133	0.715
<5	27	17(63.0)		
5	41	24(58.5)		
分化程度			8.556	0.014
高分化	24	9(37.5)		
中分化	33	23(70.0)		
低分化	11	9(81.8)		
浸润深度			0.511	0.779
黏膜及黏膜下层	5	3(60.0)		
肌层	26	16(61.5)		
浆膜层	37	22(59.4)		
淋巴结转移			7.372	0.007
无	16	5(31.2)		
有	52	36(69.2)		
临床分期			7.556	0.006
I - II期	29	12(41.4)		
III - IV期	39	29(74.4)		

应用要点
Gstp和HnRNPA2/B1的表达, 为食管癌的早期诊断、恶性程度和预后判断, 以及化疗方案的制定奠定理论和实验基础。

($P>0.05$), 表明HnRNPA2/B1的表达可能与食管癌的临床分期无关. 性别、年龄、族别、肿瘤大小、浸润深度各组之间, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表4).

3 讨论

谷胱甘肽S-转移酶GSTs是一组多功能的超基因家族. 从人胎盘中分离出的Gstp即胎盘型谷胱甘肽硫转移酶, 它具有结合、解毒等功能^[3]. Gstp蛋白通过催化谷胱甘肽与亲电子化合物结合减少机体的毒性作用从而起到保护亲核物质的作用^[4]. 大量研究表明, Gstp蛋白常与癌基因*INT-2*、*HSTF-1*及*bcl-1*形成共扩增, 在人体多种肿瘤中均有异常表达^[5]. 研究显示, Gstp蛋白在肺癌中有高表达^[6], 在肝癌^[7]、胃癌^[8]等鳞癌组织中也有高表达. Jones等^[9]研究发现, 在正常胃黏膜组织中Gstp蛋白呈低表达, 说明Gstp蛋白的高表达可能与胃癌原发性耐药密切相关. 在本组研究中, Gstp蛋白在食管鳞状细胞癌中呈高表

达, 在不同组织分化程度、有无淋巴结转移、不同临床分期组之间的表达有显著差异, 提示Gstp蛋白在食管鳞状细胞癌的发生和发展中可能起一定作用, 并且对食管鳞状细胞癌恶性程度判断有一定的指导意义. Gstp能否作为食管鳞状细胞癌的早期诊断标志物, 是否与耐药密切相关, 以及能否成为指导个体化疗的参数, 还有待进一步的研究.

HnRNP是一组包含了将近30种分子量在30-120 kDa之间的RNA结合蛋白质. HnRNPA2/B1即核内不均一核糖核蛋白A2/B1, 是一种由HnRNPA2和HnRNPA1共同组成的RNA连接蛋白^[10]. HnRNPA2/B1在胞浆及胞核中均可表达, 在不同的组织器官中的表达差异有统计学意义^[11,12]. 很多研究指出HnRNPA2/B1在良性组织和恶性组织中的表达差异有统计学意义^[13,14]. Torosyan等^[15]研究显示, HnRNPA2/B1在细胞分化和增殖过程中起着重要调控作用. Zech等^[16]研究发现HnRNPA2/B1在有淋巴结转

名词解释

Gstp蛋白: 通过催化谷胱甘肽与亲电子化合物结合减少机体的毒性作用从而起到保护亲核物质的作用;
HnRNPA2/B1: 核内不均一核糖核蛋白A2/B1, 是一种由HnRNPA2和HnRNPB1共同组成的RNA连接蛋白。

表 4 HnRNPA2/B1蛋白在食管癌组织表达与临床病理学参数之间的关系

临床病理参数	n	HnRNPA2/B1		
		阳性n(%)	χ^2 值	P值
性别			0.908	0.465
男	35	21(60.0)		
女	33	16(48.4)		
年龄(岁)			0.968	0.405
<50	17	11(70.6)		
50	51	26(66.7)		
民族			1.384	0.330
哈族	36	22(61.1)		
汉族	32	15(46.9)		
肿瘤大小(cm)			1.320	0.322
<5	27	17(63.0)		
5	41	20(48.8)		
分化程度			8.674	0.013
高分化	24	9(37.5)		
中分化	33	18(54.5)		
低分化	11	10(90.9)		
浸润深度			0.504	0.778
黏膜及黏膜下层	5	2(40.0)		
肌层	26	14(53.8)		
浆膜层	37	21(56.8)		
淋巴结转移			7.297	0.008
无	16	4(25.0)		
有	52	33(63.5)		
临床分期			0.767	0.264
I - II期	29	14(48.3)		
III - IV期	39	23(59.0)		

移组的阳性表达率高于无淋巴结转移组, 指出HnRNPA2/B1蛋白与肺癌进展和预后密切相关。韩军等^[17]发现在非小细胞肺癌中HnRNPA2/B1的阳性表达显著高于癌旁组织及肺良性病变肺组织, HnRNPA2/B1的表达与分化程度和淋巴结转移有关, HnRNPA2/B1的表达在不同组织类型和临床分期期间的表达虽然有差异但是无统计学意义, 此项结果在国内外报道不一, 需要扩大样本量进一步进行统计分析。石园等^[18]检测出HnRNPA2/B1的过表达对肺癌预测的敏感度是96%, 特异度是82%。HnRNPA2/B1在鳞化、发育异常等病变过程中均有过表达。在本组研究中HnRNPA2/B1蛋白在食管鳞癌患者组织中高表达, 并且在有淋巴结转移组中的阳性表达率高于无淋巴结转移组, HnRNPA2/B1在不同分化程度、有无淋巴结转移组之间的表达有显著差异, 提示HnRNPA2/B1可能与食管鳞状细胞癌的发生和发展密切相关, 对其进一步研究有

望成为食管鳞状细胞癌早期诊断的参考指标。

4 参考文献

- 1 吕秀平, 蒲红伟, 龚晓瑾, 苗娜, 陈晓. MALDI-TOF-MS分析新疆食管鳞状细胞癌的蛋白组学. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3682-3686
- 2 Zhang Y, Zhang YL, Chen HM, Pu HW, Ma WJ, Li XM, Ma H, Chen X. Expression of Bmi-1 and PAI-1 in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5533-5539 [PMID: 24833884 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5533]
- 3 Xiang Z, Snouwaert JN, Kovarova M, Nguyen M, Repenning PW, Latour AM, Cyphert JM, Koller BH. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1074-1083 [PMID: 24658454 DOI: 10.1124/dmd.113.056481]
- 4 Manevich Y, Hutchens S, Tew KD, Townsend DM. Allelic variants of glutathione S-transferase P1-1 differentially mediate the peroxidase function of peroxiredoxin VI and alter membrane lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 2013; 54: 62-70 [PMID: 23142420 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.556]

- 5 Wang YJ, He L, Yuan M, Tsang WW, Hao L, Wang M, Chow LW, Cheung MN, Liu Q, Ng EL, Loo WT, Chow CY, Bai LJ, Yang Z. Epigenetic changes of TIMP-3, GSTP-1 and 14-3-3 sigma genes as indication of status of chronic inflammation and cancer. *Int J Biol Markers* 2014; 29: e208-e214 [PMID: 25041782 DOI: 10.5301/jbm.5000104]
- 6 Ke HG, Li J, Shen Y, You QS, Yan Y, Dong HX, Liu JH, Shen ZY. Prognostic significance of GSTP1, XRCC1 and XRCC3 polymorphisms in non-small cell lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4413-4416 [PMID: 23167352 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4413]
- 7 Li CG, Zhao ZM, Hu MG, Liu R. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3247-3252 [PMID: 22994742 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3247]
- 8 García-González MA, Quintero E, Bujanda L, Nicolás D, Benito R, Strunk M, Santolaria S, Sopena F, Badía M, Hijona E, Pérez-Aísa MA, Méndez-Sánchez IM, Thomson C, Carrera P, Piazuelo E, Jiménez P, Espinel J, Campo R, Manzano M, Geijo F, Pellisé M, González-Huix F, Espinós J, Titó L, Zaballa M, Pazo R, Lanás A. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis* 2012; 27: 771-777 [PMID: 22952149 DOI: 10.1093/mutage/ges049]
- 9 Jones BA, Christensen AR, Wise JP, Yu H. Glutathione S-transferase polymorphisms and survival in African-American and white colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 249-256 [PMID: 19748847 DOI: 10.1016/j.canep.2009.08.004]
- 10 Zuccotti P, Colombrita C, Moncini S, Barbieri A, Lunghi M, Gelfi C, De Palma S, Nicolin A, Ratti A, Venturin M, Riva P. hnRNPA2/B1 and nELAV proteins bind to a specific U-rich element in CDK5R1 3'-UTR and oppositely regulate its expression. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 506-516 [PMID: 24792867 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.04.018]
- 11 Shorter J, Taylor JP. Disease mutations in the prion-like domains of hnRNPA1 and hnRNPA2/B1 introduce potent steric zippers that drive excess RNP granule assembly. *Rare Dis* 2013; 1: e25200 [PMID: 25002999 DOI: 10.4161/rdis.25200]
- 12 Du YJ, Hou YL, Hou WR. Nucleotide sequences of an important functional gene hnRNPA2/B1 from Ailuropoda melanoleuca and Ursus thibetanus mupinensis and its potential value in phylogenetic study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2014; 33: 18-30 [PMID: 24588753 DOI: 10.1080/15257770.2013.857028]
- 13 Hu J, Chen Z, Xia D, Wu J, Xu H, Ye ZQ. Promoter-associated small double-stranded RNA interacts with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 to induce transcriptional activation. *Biochem J* 2012; 447: 407-416 [PMID: 23035981 DOI: 10.1042/BJ20120256]
- 14 Wang G, Xiao Q, Luo Z, Ye S, Xu Q. Functional impact of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in smooth muscle differentiation from stem cells and embryonic arteriogenesis. *J Biol Chem* 2012; 287: 2896-2906 [PMID: 22144681 DOI: 10.1074/jbc.M111.297028]
- 15 Torosyan Y, Dobi A, Glasman M, Mezhevaya K, Naga S, Huang W, Paweletz C, Leighton X, Pollard HB, Srivastava M. Role of multi-hnRNP nuclear complex in regulation of tumor suppressor ANXA7 in prostate cancer cells. *Oncogene* 2010; 29: 2457-2466 [PMID: 20190808 DOI: 10.1038/onc.2010.2]
- 16 Zech VF, Dlska M, Tzankov A, Hilbe W. Prognostic and diagnostic relevance of hnRNP A2/B1, hnRNP B1 and S100 A2 in non-small cell lung cancer. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 395-402 [PMID: 17067748]
- 17 韩军, 向靖, 陆友金. HnRNPA2/B1及p21WAF1蛋白在非小细胞肺癌中表达及意义. *临床肺科杂志* 2011; 16: 391-393
- 18 石园, 陈颖, 胡沁, 季春华, 侯英勇, 周杨, 宿杰阿克苏, 谭云山. 痰中检测核不均一核糖核蛋白A2/B1早期诊断肺癌的意义. *中国临床医学* 2011; 18: 142-144

同行评价
题目较准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 对食管癌分子标志物进行探索性研究。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期胃癌原发病灶的CT特征及临床病理对照

任刚, 赵建溪, 蔡嵘, 戚庭月, 郭辰, 陈健, 李华莉, 汪登斌, 李文华, 吴湘如, 张文杰

背景资料
随着多排螺旋计算机断层扫描(multiphasic spiral computed tomography, MDCT)的广泛应用, 对胃癌的诊断及分期具有较大的优越性。然而, 目前应用计算机断层扫描(computed tomography, CT)对早期胃癌进行研究的报道不多见。MDCT具有卓越的空间分辨率及密度分辨力, 易于显示消化道壁增厚及其强化特征, 从而有助于提高病变的检出及早期诊断。

任刚, 赵建溪, 郭辰, 陈健, 李华莉, 汪登斌, 李文华, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科 上海市 200092
蔡嵘, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放疗科 上海市 200025
戚庭月, 江苏省扬州市第一人民医院超声科 江苏省扬州市 225012
吴湘如, 上海交通大学医学院附属新华医院病理科 上海市 200092
张文杰, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海市 200092
任刚, 副主任医师, 主要从事胃肿瘤的影像学及相关基础研究。上海交通大学医学院科研基金资助项目, No. 09XJ21013
上海市卫生局科研基金资助项目, Nos. 2010029, 2010057
上海市科学技术委员会科研基金资助项目, No. 124119a0300
上海市教育委员会科研基金资助项目, No. 12Y2034
江苏省科技计划基金资助项目, No. BL2014064
作者贡献分布: 任刚与赵建溪对本文贡献均等; 课题设计由任刚、赵建溪、蔡嵘及戚庭月共同完成; 数据收集由赵建溪、郭辰、陈健、李华莉、汪登斌、李文华、吴湘如及张文杰完成; 数据分析由任刚、赵建溪及蔡嵘完成; 论文写作由任刚与戚庭月完成。
通讯作者: 戚庭月, 副主任医师, 225012, 江苏省扬州市邗江中路368号, 江苏省扬州市第一人民医院超声科。qty4868@126.com
电话: 0514-82981199
收稿日期: 2014-09-23 修回日期: 2014-11-17
接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-08

Value of contrast-enhanced multiphasic spiral CT in detection of early gastric cancer and clinicopathologic features of early gastric cancer

Gang Ren, Jian-Xi Zhao, Rong Cai, Ting-Yue Qi, Chen Guo, Jian Chen, Hua-Li Li, Deng-Bin Wang, Wen-Hua Li, Xiang-Ru Wu, Wen-Jie Zhang

Gang Ren, Jian-Xi Zhao, Chen Guo, Jian Chen, Hua-Li Li, Deng-Bin Wang, Wen-Hua Li, Department of Radiology, Xinhua Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China
Rong Cai, Department of Radiotherapy, Ruijin Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China
Ting-Yue Qi, Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225012, Jiangsu Province, China
Xiang-Ru Wu, Department of Pathology, Xinhua Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China
Wen-Jie Zhang, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China
Supported by: Shanghai Jiaotong University Medical

School Fund for Scientific Research, No. 09XJ21013; Shanghai Health Bureau Fund for Scientific Research, Nos. 2010029 and 2010057; Shanghai Science and Technology Commission Fund for Scientific Research, No. 124119a0300; Shanghai Municipal Education Commission Fund, No. 12Y2034; and Special Clinical Medical Science and Technology Foundation of Jiangsu Provincial Science and Technology Agency, No. BL2014064
Correspondence to: Ting-Yue Qi, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Yangzhou, 368 Hanjiang Middle Road, Yangzhou 225012, Jiangsu Province, China. qty4868@126.com
Received: 2014-09-23 Revised: 2014-11-17
Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To assess the value of contrast enhanced multiphasic spiral computed tomography (MDCT) in the detection of early gastric cancer and the clinicopathologic features of early gastric cancer.

METHODS: One hundred and four patients who underwent MDCT examination and were pathologically confirmed with early gastric cancer were included in the study. The thickness of the mucosa of the gastric wall, its changes in enhanced CT values in three enhancement phases, and clinicopathologic features of early gastric cancer were analyzed.

RESULTS: There were statistically significant differences in pN and pTNM stages between T1a and T1b patients ($P = 0.0080$; $P = 0.0175$), although no significant differences were found in sex, age, tumor location, tumor size, gastric operation type, number of retrieved lymph nodes, morphological classification, histological type, lymphatic invasion, venous invasion or nervous invasion ($P > 0.05$). All the patients showed thickening of the stomach wall to different degrees. The thickness of the gastric mucosa ($4.37 \text{ mm} \pm 0.91 \text{ mm}$) in early gastric cancer patients was greater than that ($2.62 \text{ mm} \pm 0.44 \text{ mm}$) in the control group ($t = 14.65$, $P < 0.0001$). The gastric mucosa in primary lesions in the arterial phase showed line like enhancement in the arterial phase (average ΔCT value = 26 Hu),

同行评议者
陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

and persistent enhancement in the venous phase (CT value was 27 Hu higher than that in arterial the phase). All cases showed a slightly lower degree of lesion enhancement in the equilibrium phase. There were statistically significant differences in the changes of CT values between early gastric cancer patients and normal controls in the arterial, portal venous and equilibrium phases ($t = 3.44$, $P = 0.0008$; $t = 11.55$, $P < 0.0001$; $t = 7.67$, $P < 0.0001$).

CONCLUSION: MDCT can provide useful information to improve the diagnosis of early gastric cancer. There are significant differences in pN and pTNM stages between T1a and T1b patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Computed tomography; Clinicopathologic features

Ren G, Zhao JX, Cai R, Qi TY, Guo C, Chen J, Li HL, Wang DB, Li WH, Wu XR, Zhang WJ. Value of contrast-enhanced multiphasic spiral CT in detection of early gastric cancer and clinicopathologic features of early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 110-115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.110>

摘要

目的: 探讨早期胃癌原发病灶的计算机断层扫描(computed tomography, CT)特征及临床病理特征。

方法: 回顾性分析104例经病理证实为早期胃癌患者的胃壁黏膜厚度及其增强各期 Δ CT值的变化, 并行单因素分析黏膜内癌(T1a)和黏膜下癌(T1b)患者的临床病理特征。

结果: 黏膜内癌(T1a)和黏膜下癌(T1b)两组患者在pN分期和pTNM分期上存在统计学意义上的差异($P = 0.0080$; $P = 0.0175$), 而在诸如年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、胃切除类型、切除淋巴结数量、大体分型、肿瘤分化、淋巴管浸润、静脉浸润、神经浸润等临床病理特征上, 两组患者没有显著性差异($P > 0.05$)。104例早期胃癌均显示胃壁有不同程度的增厚。胃癌病变处黏膜厚度($4.37 \text{ mm} \pm 0.91 \text{ mm}$)较正常组黏膜厚度($2.62 \text{ mm} \pm 0.44 \text{ mm}$)明显增厚($t = 14.65$, $P < 0.0001$)。增强后动脉期原发病灶处胃壁黏膜线样强化, Δ CT平均值为26 Hu, 静脉期病灶呈持续

性强化, 强化CT值比动脉期高27 Hu, 平衡期所有病例病变强化程度略有下降。早期胃癌与正常对照组间动脉期、门脉期及平衡期 Δ CT值比较差异均有统计学意义($t = 3.44$, $P = 0.0008$; $t = 11.55$, $P < 0.0001$; $t = 7.67$, $P < 0.0001$)。

结论: 螺旋CT增强扫描对早期胃癌诊断具有重要的临床价值。黏膜内癌(T1a)和黏膜下癌(T1b)患者在pN分期和pTNM分期上存在明显差异。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 早期胃癌; 计算机断层扫描; 临床病理特征

核心提示: 螺旋计算机断层扫描(computed tomography)增强扫描对早期胃癌诊断具有重要的临床价值。黏膜内癌(T1a)和黏膜下癌(T1b)患者在pN分期和pTNM分期上存在明显差异。

任刚, 赵建溪, 蔡嵘, 戚庭月, 郭辰, 陈健, 李华莉, 汪登斌, 李文华, 吴湘如, 张文杰. 早期胃癌原发病灶的CT特征及临床病理对照. *世界华人消化杂志* 2015; 23(1): 110-115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.110>

0 引言

胃癌是胃肠道最常见的恶性肿瘤之一, 在我国的发生率及死亡率也是一直居高不下。胃癌的诊断以往主要依靠上消化道造影及内窥镜检查, 但这两种方法在诊断肿瘤的分期、制定治疗方案及判断预后都存在不足。随着多排螺旋计算机断层扫描(multiphasic spiral computed tomography, MDCT)的广泛应用, 对胃癌的诊断及分期具有较大的优越性。然而, 目前应用计算机断层扫描(computed tomography, CT)对早期胃癌进行研究的报道不多见。MDCT具有卓越的空间分辨率及密度分辨力, 易于显示消化系壁增厚及其强化特征, 从而有助于提高病变的检出及早期诊断。本文通过回顾性分析早期胃癌的CT表现及其临床病理资料, 探讨MDCT增强扫描对早期胃癌的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集上海交通大学医学院附属新华医院和瑞金医院2004-10/2012-05行MDCT增强检查并经病理证实的104例早期胃癌患者完整资料。所有患者行根治性手术治疗。入组条件: (1)

研发前沿

CT是目前临床应用最为广泛的胃肠道肿瘤影像诊断手段, MDCT的发展为胃肠道肿瘤诊断提供了更为方便、准确的方法, 动态增强或螺旋多期扫描可以观察病变的早期强化和/或门脉期、平衡期的延迟强化, 有助于早期发现病变。

相关报道

研究表明以下CT征象可提示早期胃癌的可能: (1)胃壁显示为多层结构时, 黏膜层增厚, 并有明显强化, 病变下可见条状低密度带; (2)胃壁呈单层结构时, 仅见明显强化而无胃壁增厚。

创新点
本组早期胃癌患者胃壁均有不同程度和不规则的增厚,黏膜层表面凹凸不平。胃癌病变处黏膜厚度较正常组黏膜厚度明显增厚。早期胃癌组与正常对照组间动脉期、门脉期及平衡期 Δ CT值比较差异均有统计学意义,表明早期胃癌已存在微血管改变及不成熟的管壁结构。

胃镜活检病理确诊为早期胃癌; (2)胃癌患者一般情况能耐受胃癌根治术; (3)年龄 ≤ 85 岁; (4)体检颈部浅表淋巴结无转移,无大量腹水; (5)术前CT除外肺、肝等远处转移; (6)患者入组2 wk内不存在大出血,胃穿孔,梗阻等急诊手术指征; (7)患者依从性好; (8)初次诊断,未接受治疗。排除标准: (1)对654-2和/或碘剂过敏、禁忌的患者(比如青光眼、前列腺肥大); (2)严重心、肝、肾功能障碍者,以及甲状腺毒症者; (3)扫描参数下图像质量差,和/或胃充盈差无法清晰显示病灶; (4)残胃患者; (5)MDCT检查时间与手术时间间隔超过2 wk者。另外,设正常对照组胃30例。

1.2 方法

1.2.1 检查设备及扫描: 新华医院和瑞金医院 Siemens Somatom Definition 64层双源CT、Philips 256层Brilliance iCT机、Philips 64层Brilliance CT机及相应的图像后处理工作站。患者于CT检查前一日晚餐后禁食。扫描前向患者及家属解释说明扫描时、扫描后注意事项,并进行呼吸屏气训练。检查前1-2 h患者口服水750 mL,检查前15 min再口服250 mL,并嘱患者饮水时尽量避免吞入空气。平扫后立即动态增强扫描,对比剂选用碘海醇或优维显(规格为350 mgI/mL或320 mgI/mL),采用LF双筒高压注射器经肘静脉团注对比剂,剂量100 mL/人,速率3.0 mL/s,动脉期、静脉期、平衡期延迟时间分别为28、60、120 s。扫描参数为120 kV,电流为自动毫安技术,范围为200-250 mAs,扫描层厚及间距均为5 mm容积扫描。FOV 35-40 cm,矩阵512 \times 512,旋转时间0.5 s/圈,螺距1.0,标准重建。为兼顾到胃部CT扫描中所需观察的不同密度组织,更好地显示病变及其内部结构,有利于快速筛选有病变的层面进行分析,选择窗宽为180-280 Hu,窗位为30-35 Hu。一次扫描屏气5-7 s。扫描范围:膈顶至髂嵴水平,疑大范围转移者扫描范围包括盆腔。对原始数据以1.0 mm层厚重建,即将所获得的容积扫描数据传输至工作站,利用同机配备的软件进行图像后处理。

1.2.2 早期胃癌诊断标准^[1]: 早期胃癌指肿瘤组织浸润深度仅限于黏膜及黏膜下层,不管肿瘤大小、范围,也不管有无淋巴结转移。

1.2.3 正常对照组标准: 正常患者定义为经胃镜确诊胃壁没有异常的患者,同时也排除其他疾

病引起的胃壁异常。

1.2.4 病理学标准: 依照the Japanese Classification of Gastric Carcinoma^[2]标准,早期胃癌大体类型分为隆起型(type I or IIa)、平坦型(IIb)和凹陷型(IIc or III)。组织学上,乳头状癌和管状腺癌统称为分化型癌,而低分化腺癌和印戒细胞癌统称为未分化型癌。

1.2.5 胃癌病变区 Δ CT值测算: 测算CT增强扫描病变部位各期 Δ CT值: 动脉值 = 动脉期CT值-平扫期CT值, 门脉值 = 门脉期CT值-平扫期CT值, 平衡值 = 平衡期CT值-平扫期CT值, 以 Δ CT值反映病变CT值变化大小、病变的强化程度。

统计学处理 统计学数据运用SAS8.2统计软件进行统计学处理,采用 χ^2 、 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征 入组的104例早期胃癌患者中,男65例(62.5%),女39例(37.5%),年龄31-82岁,中位年龄59岁。临床症状多为上腹部不适及疼痛、黑便和体质量下降,病史3 d-2年不等。术后病理(图1)示黏膜内癌(T1a)66例,黏膜下癌(T1b)38例。88例(84.6%) I A期,10例(9.6%) I B期,4例(3.8%) II A期,2例(1.9%) II B期。本组胃上区癌(U)16例,胃中区癌(M)54例,胃下区癌(L)34例。组织病理类型:分化型50例,未分化型54例。本组行近端胃癌根治术10例,远端胃癌根治术93例,全胃切除1例。在所有104例患者中,隆起型16例(15.4%),平坦型13例(12.5%),凹陷型75例(72.1%)。组织学上,分化型癌50例,未分化型癌54例。104例患者于手术中共摘取淋巴结1819枚,其中经病理证实为淋巴结转移的为74枚(表1)。

单因素分析T1a和T1b患者临床病理特征,结果显示两组患者在pN分期和pTNM分期上差异有统计学意义($P = 0.0080$; $P = 0.0175$),而在诸如年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、胃切除类型、切除淋巴结数量、大体分型、肿瘤分化、淋巴管浸润、静脉浸润、神经浸润等临床病理特征上,两组患者差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 肿瘤原发病灶的黏膜厚度 本组早期胃癌患者胃壁均有不同程度和不规则的增厚,黏膜层表面凹凸不平。胃癌病变处黏膜厚度(4.37 mm \pm

表 1 入组早期胃癌的临床病理特征 $n(\%)$

临床病理特征	黏膜内癌 (T1a)	黏膜下癌 (T1b)	P值
年龄(岁)			0.6838
<60	32(61.54)	20(38.46)	
≥60	34(65.38)	18(34.62)	
性别			0.9163
男	41(63.08)	24(36.92)	
女	25(64.10)	14(35.90)	
肿瘤位置			0.9827
胃上部	10(62.50)	6(37.50)	
胃中部	34(62.96)	20(37.04)	
胃下部	22(64.71)	12(35.29)	
肿瘤最大径(cm)			0.1571
<2	34(57.63)	25(42.37)	
≥2	32(71.11)	13(28.89)	
胃切除类型			0.3773
近端胃大部切除术	6(60.00)	4(40.00)	
远端胃大部切除术	60(64.52)	33(35.48)	
全胃切除术	0(0.00)	1(100.00)	
切除淋巴结数量(枚)			0.0701
<15	22(52.38)	20(47.62)	
≥15	42(70.00)	18(30.00)	
大体分型			0.4741
隆起型	12(75.00)	4(25.00)	
平坦型	9(69.23)	4(30.77)	
凹陷型	45(60.00)	30(40.00)	
肿瘤分化			0.7658
分化型	31(62.00)	19(38.00)	
未分化型	35(64.81)	19(35.19)	
pN分期			0.0080
pN0	60(68.97)	27(31.03)	
pN1	3(27.27)	8(72.73)	
pN2	1(25.00)	3(75.00)	
pN3	2(100.00)	0(0.00)	
pTNM 分期			0.0175
I A	60(68.18)	28(31.82)	
I B	3(30.00)	7(70.00)	
II A	1(25.00)	3(75.00)	
II B	2(100.00)	0(0.00)	
淋巴管浸润			0.6232
+	1(33.33)	2(66.67)	
-	65(64.36)	36(35.64)	
静脉浸润			N
+	0(0.00)	0(0.00)	
-	66(63.46)	38(36.54)	
神经浸润			N
+	0(0.00)	0(0.00)	
-	66(63.46)	38(36.54)	

N: 无法计算。

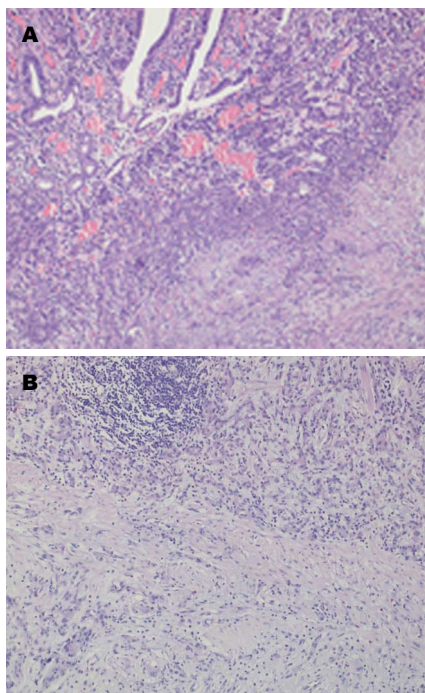


图 1 早期胃癌病理图像(HE × 100). A: T1a期胃癌, 病理显示癌细胞浸润至黏膜肌层; B: T1b期胃癌, 病理显示癌细胞浸润至黏膜下层近浅肌层。

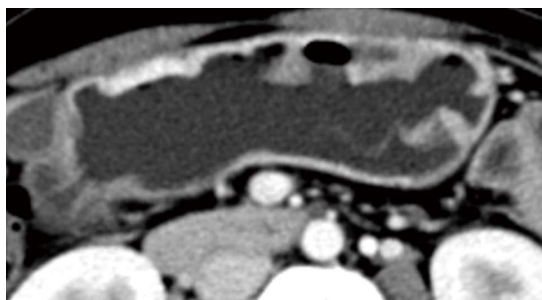


图 2 胃角大弯侧T1b期胃癌(患者, 女, 79岁). 计算机断层扫描增强扫描门脉期示黏膜层明显增厚并强化, 黏膜厚度为5.6 mm.

0.91 mm)较正常组黏膜厚度($2.62 \text{ mm} \pm 0.44 \text{ mm}$)明显增厚($P < 0.0001$)(图2)。

2.3 肿瘤原发病灶的CT增强表现 增强后动脉期原发病灶处胃壁黏膜线样强化, ΔCT 平均值为26 Hu, 静脉期病灶呈持续性强化, 强化CT值比动脉期高27 Hu, 平衡期所有病例病变强化程度略有下降。104例早期胃癌与正常对照组增强各期 ΔCT 值比较结果如表2。早期胃癌动脉期黏膜层明显强化, 以黏膜层增厚为主, 门脉期及平衡期持续强化(图3)。

3 讨论

早期胃癌患者临床症状多不明显, 可有不同程

应用要点

CT检查具有快速、薄层、大范围扫描等优点, 并能对原始数据进行薄层重建, 提高了图像的空间分辨率和时间分辨率, 能准确显示胃肠道壁的强化方式及黏膜层增厚的程度, 为早期胃癌的诊断提供依据。

名词解释

早期胃癌: 指肿瘤组织浸润深度仅限于黏膜及黏膜下层, 不管肿瘤大小、范围, 也不管有无淋巴结转移。

表 2 早期胃癌与正常对照组各期 Δ CT值比较 (mean \pm SD, Hu)

增强期相	T1期胃癌	正常组	t值	P值
n	104	30		
动脉期(Hu)	25.94 \pm 14.36	19.77 \pm 6.08	3.44	0.0008
门脉期(Hu)	52.14 \pm 16.52	26.67 \pm 8.20	11.55	<0.0001
n	62	30		
平衡期(Hu)	41.31 \pm 15.59	22.50 \pm 7.93	7.67	<0.0001

CT: 计算机断层扫描。

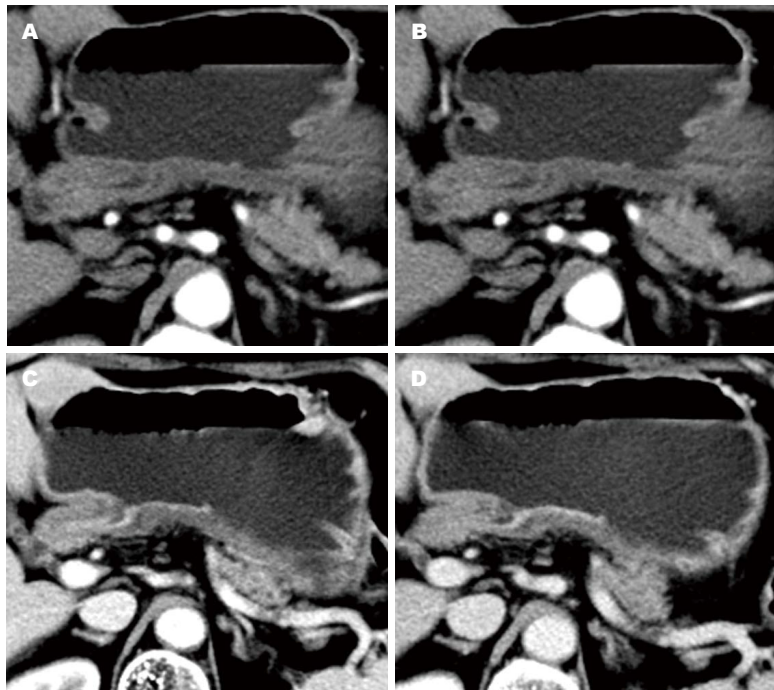


图 3 胃角小弯侧T1a期胃癌(患者, 女, 38岁). CT平扫显示胃角小弯侧胃壁内侧面毛糙(CT值为31 Hu); B: 动脉期显示胃壁不均匀强化, 黏膜线轻度强化(CT值为45 Hu); C: 门脉期显示胃壁分层, 黏膜线明显强化(CT值为96 Hu); D: 平衡期胃黏膜强化略减退(CT值为89 Hu). CT: 计算机断层扫描。

度的上腹部疼痛、纳差等症状, 往往不引起患者的注意而延误诊治。据统计我国早期胃癌占全部胃癌诊治的不足20%, 而日本达50%以上^[3]。早期胃癌预后相对较好, 5年生存率可达90%以上, 因此提高胃癌的早期发现、早期诊断、早期治疗是提高胃癌患者治疗疗效的关键^[4]。胃癌传统的诊断方法为胃肠钡餐及胃镜检查, 这两种方法只能显示胃黏膜表面病变, 对黏膜下、肌层、浆膜层及胃腔外病变不能反映, 不能判断癌肿胃壁浸润深度、邻近组织器官的受侵情况、周围淋巴结转移情况及远处脏器转移等^[5]。近年来新发展的各种影像手段如CT、磁共振成像、超声、正电子发射断层显像等均可用于胃癌的术前诊断, 但积累经验较多、应用较为广

泛的还是CT, 对胃癌分期的判断、淋巴结肿大及邻近脏器的观察具有极大的优越性。

CT是目前临床应用最为广泛的胃肠道肿瘤影像诊断手段^[6], 多层螺旋CT的发展为胃肠道肿瘤诊断提供了更为方便、准确的方法, 动态增强或螺旋多期扫描可以观察病变的早期强化和/或门脉期、平衡期的延迟强化, 有助于早期发现病变^[7]。虽然能谱CT在胃的癌前病变及早期胃癌诊断中可以提供定量分析^[8], CT仿真内镜成像技术对消化系肿瘤的诊断具有一定的应用价值^[9], 但特异性和准确性有待进一步提高, 目前尚无CT诊断消化系早期肿瘤尤其是癌前病变公认的标准。本研究应用MDCT增强扫描的方法对早期胃癌原发病灶进行分析, 旨在探讨

病变的影像学改变, 从而反映病变的生物学行为及其病理生理学特征, 为早期胃癌的诊断及其鉴别诊断提供依据。

正常胃壁边缘轮廓清晰、柔和, 体部稍薄, 仅胃窦部和胃食管交界区胃壁较厚^[10], 虽正常胃皱壁变化较多, 但厚度应不超过10 mm。早期胃癌可仅表现为局部胃壁黏膜层稍增厚、强化, 有时与正常胃黏膜难以鉴别。本组早期胃癌患者胃壁均有不同程度和不规则的增厚, 黏膜层表面凹凸不平。胃癌病变处黏膜厚度(4.37 mm ± 0.91 mm)较正常组黏膜厚度(2.62 mm ± 0.44 mm)明显增厚。研究^[11,12]表明以下CT征象可提示早期癌的可能: (1)胃壁显示为多层结构时, 黏膜层增厚, 并有明显强化, 病变下可见条状低密度带; (2)胃壁呈单层结构时, 仅见明显强化而无胃壁增厚。胃癌病灶血管的生成始终伴随着肿瘤的发生、发展和转移。肿瘤在CT扫描强化的基础主要是对比剂在瘤内微血管的充盈及不成熟的管壁结构。基于这一主要基础, 可以认为肿瘤的强化程度与瘤内微血管密度及结构呈正相关, 进而反映肿瘤的血管生成情况^[13-15]。本组资料显示, 早期胃癌组与正常对照组间动脉期、门脉期及平衡期△CT值比较差异均有统计学意义, 表明早期胃癌已存在微血管改变及不成熟的管壁结构。

CT检查具有快速、薄层、大范围扫描等优点, 并能对原始数据进行薄层重建, 提高了图像的空间分辨率和时间分辨率^[16], 能准确显示胃肠道壁的强化方式及黏膜层增厚的程度, 为早期胃癌的诊断提供依据。但本研究也存在一定的局限性, 胃肠道充盈后整体壁较薄, 病变区CT值和黏膜层厚度的测量可能存在一定偏差, 本研究通过放大原始图像进行测量, 以尽可能减少测量误差对研究结果的影响。

4 参考文献

1 Kajitani T. The general rules for the gastric cancer

study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139 [PMID: 7300058 DOI: 10.1007/BF02468883]

2 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24 [PMID: 11957040 DOI: 10.1007/PL00011681]

3 梁玉萍, 刘维花, 杨落落, 时阳, 孙逊, 孟祥伟. 早期胃癌的筛查. *中华内科杂志* 2014; 53: 325-326

4 李宇, 王浩, 王东升, 周岩冰, 牛兆建, 宁亮. 109例早期胃癌的预后分析. *中国肿瘤外科杂志* 2014; 6: 9-11, 24

5 郭涛, 陆星华, 杨爱明, 姚方, 周炜洵, 吴晰, 费贵军, 伍东升, 舒慧君. 增强放大内镜对早期胃癌的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 384-388

6 张晓鹏. CT与MRI在胃肠道肿瘤中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 724-727

7 彭卫军, 秦新裕, 牛伟新. 浸润型胃癌的CT表现特点与临床应用价值. *临床放射学杂志* 2002; 21: 623-626

8 朱晓雷, 申玉兰, 林晓珠, 刘燕, 陈克敏. 宝石能谱CT在胃的癌前病变及早期胃癌诊断中的初步应用. *诊断学理论与实践* 2011; 10: 428-433

9 Sutherland T, Coyle E, Lee WK, Lui B. Diagnosing colorectal polyps and masses - the use of CT colonography. *Aust Fam Physician* 2011; 40: 117-120 [PMID: 21597512]

10 Pickhardt PJ, Asher DB. Wall thickening of the gastric antrum as a normal finding: multidetector CT with cadaveric comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 973-979 [PMID: 14500212 DOI: 10.2214/ajr.181.4.1810973]

11 任刚, 陈克敏. 早期胃癌影像学研究进展. *实用放射学杂志* 2006; 22: 1145-1147

12 冯琦, 庄治国, 许建荣. 胃癌MSCT扫描中征象学改变的初步小结. *中国医学计算机成像杂志* 2007; 13: 93-96

13 张清波, 陈绪光, 焦俊. 胃癌螺旋CT增强扫描表现与肿瘤血管生成关系的初步研究. *中华放射学杂志* 2005; 39: 714-717

14 曲宁, 罗娅红. 多层螺旋CT在胃癌TNM分期中的诊断价值. *实用肿瘤学杂志* 2007; 21: 551-552, 554

15 Kitagawa M, Ichikawa D, Komatsu S, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Ochiai T, Kokuba Y, Sonoyama T, Otsuji E. Evaluation of lymph node metastasis in patients with gastric cancer: a comparison of the directionality of lymph node metastasis and the total number of metastatic lymph nodes. *Surg Today* 2013; 43: 130-135 [PMID: 23232554 DOI: 10.1007/s00595-012-0454-8]

16 Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology* 2004; 231: 83-90 [PMID: 14990815 DOI: 10.1148/radiol.2311021152]

同行评价

本文探讨了早期胃癌原发病灶的CT特征及临床病理特征, 得出了一些有意义的结果, 在CT无创诊断早期胃癌方面具有先进性, 并且为临床应用积累了经验, 有潜在的应用价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期胃癌SDF-1 α 表达与淋巴结转移的关系

郎博娟, 胡余昌, 陈路, 唐立华, 马金阳

背景资料
明确早期胃癌(early gastric cancer, EGC)淋巴结转移的生物学特性,可能有助于识别高危的患者群,寻找淋巴结转移的生物标志物具有重要的预测意义。EGC患者基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的表达与淋巴结转移间的关系有待进一步研究。

郎博娟, 胡余昌, 陈路, 唐立华, 三峡大学病理学研究所 宜昌市中心人民医院病理科 湖北省宜昌市 443003
马金阳, 宜昌市中心人民医院神经外科 湖北省宜昌市 443003
作者贡献分布: 本课题由郎博娟、马金阳及胡余昌合作设计; 整个实验及操作由郎博娟、唐立华及马金阳共同完成; 数据整理由郎博娟与陈路完成; 论文撰写由郎博娟完成。
通讯作者: 马金阳, 副主任医师, 443003, 湖北省宜昌市夷陵大道183号, 宜昌市中心人民医院神经外科. 514632999@qq.com
电话: 0717-6487612
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-11
接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-08

Relationship between expression of stromal cell-derived factor-1 α and lymph node metastasis in early gastric cancer

Bo-Juan Lang, Yu-Chang Hu, Lu Chen, Li-Hua Tang, Jin-Yang Ma

Bo-Juan Lang, Yu-Chang Hu, Lu Chen, Li-Hua Tang, Institute of Pathology, China Three Gorges University; Department of Pathology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China
Jin-Yang Ma, Department of Neurosurgery, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-Yang Ma, Associate Chief Physician, Department of Neurosurgery, Yichang Central People's Hospital, 183 Yiling Avenue, Yichang 443003, Hubei Province, China. 514632999@qq.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-11

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the expression of stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) and the risk of lymph node metastasis in early gastric cancer (EGC).

METHODS: We examined the expression of SDF-1 α in 168 archival tissue specimens of EGC by immunohistochemical method.

RESULTS: Of the included specimens, 72 (42.9%) and 96 (57.1%) were grouped into SDF-1 α -positive and SDF-1 α -negative groups, respectively. No significant differences existed with respect to age, gender, proportion of tumors > 20 mm in

size, macroscopic type, depth of invasion or histology between the SDF-1 α -positive and SDF-1 α -negative groups. However, the SDF-1 α -positive group was significantly correlated with lymphovascular invasion and lymph node metastasis. Univariate analysis indicated that lymphovascular invasion, undifferentiated histology and SDF-1 α positivity were risk factors significantly affecting lymph node metastasis in patients with EGC. Multivariate analysis showed that lymphovascular invasion [hazard ratio (HR) = 3.753, 95% confidence interval (CI): 1.674-8.415; P = 0.001], undifferentiated histology (HR = 2.038, 95%CI: 1.100-3.775; P = 0.024) and SDF-1 α positivity (HR = 3.631, 95%CI: 1.101-11.977; P = 0.034) were independent risk factors for lymph node metastasis in EGC.

CONCLUSION: Our findings suggest that SDF-1 α expression is closely related to the risk of lymph node metastasis in EGC, and SDF-1 α expression in tumor cells is a predictive marker of lymph node metastasis in EGC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stromal cell-derived factor-1 α ; Early gastric cancer; Lymph node metastasis

Lang BJ, Hu YC, Chen L, Tang LH, Ma JY. Relationship between expression of stromal cell-derived factor-1 α and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 116-120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.116>

摘要

目的: 探讨早期胃癌(early gastric cancer, EGC)组织中基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的表达情况与EGC淋巴结转移危险性关系。

方法: 采用免疫组织化学方法检测168例EGC组织石蜡标本的SDF-1 α 的表达情况。

结果: EGC组织中SDF-1 α 阳性组和SDF-1 α 阴

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

性组分别为72例(42.9%)和96例(57.1%)。SDF-1 α 阳性组和阴性组在年龄、性别、肿瘤大小(>20 mm)、大体类型、浸润深度和组织分化程度之间差异无统计学意义。然而, SDF-1 α 阳性组与淋巴血管浸润和淋巴结转移之间存在显著相关性。单因素分析结果表明, 淋巴血管侵袭、未分化组织和SDF-1 α 阳性表达是影响EGC患者淋巴结转移的危险因素。多变量分析显示, 淋巴血管侵袭(HR = 3.753, 95%CI: 1.674-8.415, P = 0.001)、未分化组织(HR = 2.038, 95%CI: 1.100-3.775, P = 0.024)和SDF-1 α 阳性表达(HR = 3.631, 95%CI: 1.101-11.977, P = 0.034)是预测EGC淋巴结转移的独立危险因素。

结论: SDF-1 α 高表达与EGC淋巴结转移危险性密切相关, 肿瘤细胞表达SDF-1 α 是EGC淋巴结转移的一个预测指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 基质细胞衍生因子-1 α ; 早期胃癌; 淋巴结转移

核心提示: 基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)高表达与EGC淋巴结转移危险性密切相关, 肿瘤细胞表达SDF-1 α 是EGC淋巴结转移的一个预测指标, 可为EGC高危人群筛选和胃癌手术时机提供重要信息。

郎博娟, 胡余昌, 陈路, 唐立华, 马金阳. 早期胃癌SDF-1 α 表达与淋巴结转移的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 116-120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/116.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.116>

0 引言

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌组织浸润仅限于黏膜层或黏膜下层, 不论是否有淋巴结转移。由于大规模的筛查和诊断技术的进步使得EGC的发病率有所增加。虽然EGC手术治疗预后一般都是很好的, 并且5年生存率>90%, 但有淋巴结转移的患者较无淋巴结转移的患者有更低的存活率^[1]。准确预测淋巴结侵袭对选择胃癌恰当切除治疗时机是有重要意义的。EGC淋巴结阴性患者可选择微创内镜下黏膜切除术或内镜黏膜下剥离术治疗, 而EGC淋巴结阳性患者要行胃大部切除术并进行淋巴结清扫术^[2,3]。因此, 明确EGC淋巴结转移的生物学特性可能有助于识别高危的患者群, 并有助于为那些患者制定更合理的治

疗方案。有研究^[4]表明基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)在原发性胃癌各期中的差异表达与患者预后密切相关, SDF-1 α 可以作为一个生物标志物。本研究旨在探讨EGC患者SDF-1 α 表达与淋巴结转移之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 选取宜昌市中心人民医院2010-01-01/2014-01-31经手术治疗的EGC患者168例, 所有入选患者均为胃腺癌。所有患者对他们的治疗和后续研究都签了知情同意书。胃癌分期按2010年美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)发表的第七版《恶性肿瘤的TNM分期》为准。患者临床病例资料归纳情况详如表1。病理标本均按《中国胃癌诊治规范》进行处理。肿瘤大小、大体类型及浆膜受侵情况按术时绘图并记录, 所有手术切除标本经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋后行4 μ m连续切片, 每例均行HE染色和免疫组织化学染色。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色检测: 采用ABC法染色, ABC试剂盒购自美国Abcam公司。组织切片经二甲苯脱蜡、酒精水化后, 浸入3%的双氧水中30 min, 以阻断内源性过氧化物酶的活性, 然后将玻片置入0.01 mol/L, pH 6.0的柠檬酸缓冲液中加热30 min, 以充分暴露抗原。滴加鼠抗人SDF-1 α 抗体(MAB350, USA), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 再滴加第二抗体, 室温下反应20 min, 过氧化物酶反应15 min。随后经二胺基联苯胺四盐酸盐显色5 min, 再经苏木素复染, 脱水、透明、封片。每次染色均以磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照; 并用已知阳性片作阳性对照。

1.2.2 结果判断: 所有的标本均由两位中级以上有经验的病理科医师进行双盲法阅片。阳性判断标准: 以腺细胞管腔表面和细胞质内呈棕黄色颗粒为准, 且其着色强度高于背景非特异性染色。若有0%-10%的肿瘤细胞表达SDF-1 α 则为阴性(-); 若有11%以上的肿瘤细胞表达SDF-1 α 则为阳性(+)^[4]。

统计学处理 应用SPSS16.0软件包进行分析, SDF-1 α 的表达和各临床病理特征等因素的差异比较采用 χ^2 检验。分析淋巴结转移危险因素采用逻辑回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

研究前沿
准确预测淋巴结侵袭和转移对胃癌治疗时机选择具有重要意义, 因此探索EGC淋巴结转移相关的因子是亟待研究的问题之一。

相关报道
相关研究提示SDF-1 α 在不同肿瘤旁组织和肿瘤组织中差异性表达是很清楚的, 而且SDF-1 α 在肿瘤增殖、进展、血管生成和转移中发挥着重要作用。有报道表明该趋化因子SDF-1 α 及其受体趋化因子受体4参与肿瘤进展和转移过程。

创新盘点

本研究探索了SDF-1 α 在EGC中的表达与淋巴结转移之间的关系,为预测淋巴结转移提供了一种新的方法。

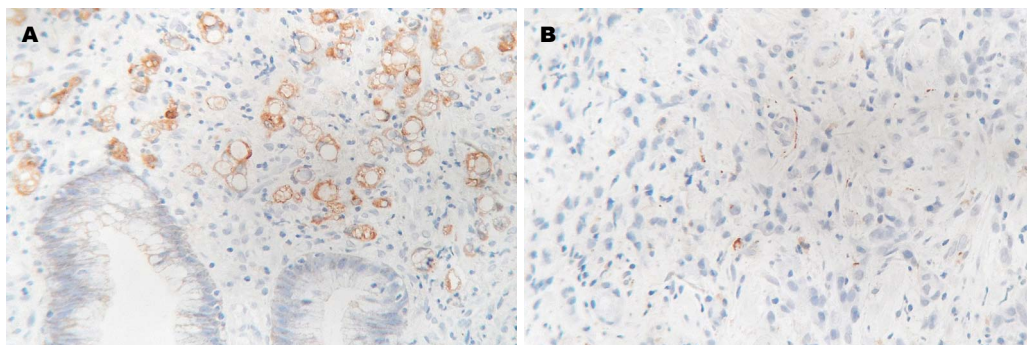


图1 免疫组织化学法检测SDF-1 α 的表达(DAB \times 200). A: 胃癌组织中的阳性表达; B: 胃癌中的阴性表达. SDF-1 α : 基质细胞衍生因子-1 α .

表1 SDF-1 α 在胃癌组织中的表达与临床病理的关系

变量	n	SDF-1 α 表达		P值
		阳性	阴性	
年龄(岁)				0.149
<65	97	37	60	
≥65	71	35	36	
性别				0.303
男性	119	54	65	
女性	49	18	31	
肿瘤大小(mm)				0.547
<20	61	28	33	
≥20	107	44	63	
大体类型				0.205
隆起型	22	13	9	
平坦型	15	6	9	
凹陷型	115	44	71	
混合型	16	9	7	
浸润深度				0.418
黏膜层	11	6	5	
黏膜下层	157	66	91	
淋巴血管浸润				0.010
无	63	19	44	
有	105	53	52	
组织分化				0.527
分化型	98	44	54	
未分化型	70	28	42	
淋巴结转移				0.004
无	134	50	84	
有	34	22	12	

SDF-1 α : 基质细胞衍生因子-1 α .

2 结果

2.1 SDF-1 α 在EGC组织中的表达 SDF-1 α 主要表达于肿瘤细胞质和细胞膜(图1). SDF-1 α 表达阳性率为42.9%(72/168).

2.2 SDF-1 α 在EGC组织中的表达与临床病理的

关系 对168例EGC中SDF-1 α 表达和临床病理特征分析发现, SDF-1 α 的阳性表达与年龄、性别、肿瘤大小、大体类型、浸润深度和组织分化程度等差异无统计学意义($P>0.05$); 与淋巴血管侵袭($P=0.01$)和淋巴结转移($P=0.004$)等差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 SDF-1 α 在EGC中的表达与淋巴结转移之间的关系 为了评估可能会影响EGC淋巴结转移的各种临床病理因素的临床意义, 我们进行了单因素分析. 淋巴血管侵袭(HR = 3.604, 95%CI: 1.677-7.743, $P=0.001$)、未分化组织(HR = 2.258, 95%CI: 1.297-3.933, $P=0.004$)和SDF-1 α 阳性表达(HR = 2.023, 95%CI: 1.107-3.695, $P=0.022$)是影响EGC患者淋巴结转移的重要危险因素(表2); 多因素分析发现淋巴血管侵袭(HR = 3.753, 95%CI: 1.674-8.415, $P=0.001$)、未分化组织(HR = 2.038, 95%CI: 1.100-3.775, $P=0.024$)和SDF-1 α 阳性表达(HR = 3.631, 95%CI: 1.101-11.977, $P=0.034$)是预测EGC患者淋巴结转移的独立危险因素(表3).

3 讨论

SDF-1 α , 也被称为CXCL12, 是一个小的细胞因子类蛋白质, 主要是调节白细胞转运到某些器官并维持正常的免疫系统功能. 然而, 除了他在免疫系统的作用之外, SDF-1 α 在不同肿瘤患者正常和肿瘤组织中差异性表达是很清楚的, 而且SDF-1 α 在肿瘤增殖、进展、血管生成和转移中发挥着重要作用^[5]. 有报道表明该趋化因子SDF-1 α 及其受体趋化因子受体4[chemokine (C-X-C motif) receptor 4, CXCR4]参与肿瘤进展和转移过程^[6].

胃癌根治性手术后EGC预后良好. 淋巴结转移被认为是EGC一个重要的预后因素, 无淋

应用要点

临床实践中淋巴结转移被认为是EGC一个重要的预后因素, 检测肿瘤SDF-1 α 表达是预测EGC患者淋巴结转移的一个独立危险因素, 具有重要的预后意义。

表 2 早期胃癌淋巴结转移危险因素单因素分析

因素	危险比	95%置信区间	P值
年龄(>65岁)	2.678	0.820-8.744	0.103
性别	1.661	0.922-2.992	0.091
肿瘤大小(>20 mm)	1.360	0.460-3.991	0.604
大体类型(凹陷型)	1.120	0.383-3.201	0.805
浸润深度(黏膜下层)	1.410	0.502-3.973	0.502
淋巴血管侵袭(有)	3.604	1.677-7.743	0.001
组织分化(未分化)	2.258	1.297-3.933	0.004
SDF-1 α 表达(阳性)	2.023	1.107-3.695	0.022

SDF-1 α : 基质细胞衍生因子-1 α .

巴结转移的EGC患者5年生存率约95%, 而有淋巴结转移的患者5年生存率约83%^[7]. 因此, 已有许多研究关于确定预测EGC淋巴结转移的因子, 尤其是生物标志物. 本研究结果表明SDF-1 α 在肿瘤细胞中的表达是EGC患者淋巴结转移的一个独立的危险因素. 然而, 关于有哪些特征的EGC易于发生淋巴结转移仍未达成共识.

最近一些研究^[8,9]表明, SDF-1 α 表达与恶性神经胶质瘤、前列腺癌等多种肿瘤的进展和转移密切相关. 在胃癌中, 有研究报道说, SDF-1 α 的表达与淋巴结转移、浸润深度、淋巴管浸润、肿瘤大小及较高分期等有着重要的关系. 此外, SDF-1 α 阳性组比SDF-1 α 阴性组的术后结果要差, 两组比较差异有统计学意义, 提示SDF-1 α 是胃癌的一个独立预后因素^[10]. 还有研究^[11]发现, SDF-1 α 在肠型胃癌中的表达与淋巴管浸润、淋巴结转移和肝脏转移等有显著性相关. 这些研究结果让我们猜测SDF-1 α 是EGC一个预测淋巴结转移的指标.

在本研究中, 人们发现, EGC患者SDF-1 α 表达与淋巴管浸润和淋巴结转移有显著相关性, 而SDF-1 α 的表达与年龄、性别、肿瘤大小、大体类型、浸润深度或组织学类型没有相关性(表1). 单因素分析结果表明淋巴管浸润、未分化组织和SDF-1 α 表达是EGC患者淋巴结转移的危险因素(表2). 此外, 多因素分析明确表明SDF-1 α 的表达是淋巴结转移、淋巴管浸润或未分化组织独立危险因素. 这些结果表明, 肿瘤细胞SDF-1 α 表达是EGC患者一个有用的预测淋巴结转移的标志物.

SDF-1 α 能促进胃癌的进展, 包括淋巴结转移的机制仍不清楚. SDF-1 α 参与肿瘤进展过程的可能机制是以自分泌或旁分泌方式发挥作用.

表 3 早期胃癌淋巴结转移危险因素多因素分析

因素	危险比	95% 置信区间	P值
年龄(>65岁)	1.450	0.432-4.931	0.504
性别	1.413	0.411-4.792	0.601
肿瘤大小(>20 mm)	2.192	0.562-8.623	0.306
大体类型(凹陷型)	1.146	0.799-2.148	0.284
浸润深度(黏膜下层)	1.365	0.462-3.994	0.607
淋巴血管侵袭(有)	3.753	1.674-8.415	0.001
组织分化(未分化)	2.038	1.100-3.775	0.024
SDF-1 α 表达(阳性)	3.631	1.101-11.977	0.034

SDF-1 α : 基质细胞衍生因子-1 α .

同样在脑肿瘤细胞中SDF-1 α 的表达及其趋化因子受体的特征是以自分泌或旁分泌机制来刺激肿瘤细胞, 从而导致更具侵袭潜能^[12]. 随后, 有报道显示人多形性胶质母细胞瘤细胞系和原代培养细胞中SDF-1 α 自分泌或旁分泌具有促有丝分裂活动特性^[13]. Guleng等^[14]报道, SDF-1 α 的过度表达能促进人类垂体肿瘤的自分泌或旁分泌细胞增殖. 另一种可能的机制是, SDF-1 α 通过肿瘤微环境吸引内皮细胞而促进肿瘤血管生成. 脑肿瘤细胞病理性分泌的SDF-1 α 增加了循环内皮祖细胞的生成^[15]. 此外, 抑制SDF-1 α /CXCR4受体通路而抑制肿瘤血管生成则可以抑制胃肠肿瘤的生长^[16].

总之, 本研究表明, 肿瘤SDF-1 α 表达是预测EGC患者淋巴结转移的一个独立危险因素, 也表明SDF-1 α 是一个非常有价值的预测指标. 需要进一步研究阐明肿瘤细胞分泌SDF-1 α 与胃癌致病机制之间的关系.

4 参考文献

- Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, Di Leo A, Gaudio M, Nanni O, Carli A, Cordiano C, Dell'Amore D, Vio A. Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 495-499 [PMID: 11696619 DOI: 10.1093/jjco/hye107]
- Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008; 11: 134-148 [PMID: 18825308 DOI: 10.1007/s10120-008-0476-5]
- Brennan MF. Current status of surgery for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 64-70 [PMID: 15864711 DOI: 10.1007/s10120-005-0319-6]
- Iwasa S, Yanagawa T, Fan J, Katoh R. Expression of CXCR4 and its ligand SDF-1 in intestinal-type gastric cancer is associated with lymph node and liver metastasis. *Anticancer Res* 2009; 29: 4751-4758

名词解释

肿瘤高危人群: 主要是指有恶性肿瘤家族史、或有不良生活习惯、或职业因素长期接触有毒有害物质、或生存环境遭污染、或遭受特殊微生物感染的人群.

同行评价

本文对EGC患者中SDF-1 α 表达与淋巴结转移相关性进行了研究,表明SDF-1 α 表达是预测EGC患者淋巴结转移的一个独立危险因素,具有一定的临床应用价值,值得临床医生阅读。

- [PMID: 20032431]
- 5 Döring Y, Pawig L, Weber C, Noels H. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease. *Front Physiol* 2014; 5: 212 [PMID: 24966838 DOI: 10.3389/fphys.2014.00212]
 - 6 Boudot A, Kerdivel G, Lecomte S, Flouriot G, Desille M, Godey F, Leveque J, Tas P, Le Dréan Y, Pakdel F. COUP-TFI modifies CXCL12 and CXCR4 expression by activating EGF signaling and stimulates breast cancer cell migration. *BMC Cancer* 2014; 14: 407 [PMID: 24906407 DOI: 10.1186/1471-2407-14-407]
 - 7 Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 764-769 [PMID: 18043971 DOI: 10.1245/s10434-007-9707-y]
 - 8 Qin L, Gong C, Chen AM, Guo FJ, Xu F, Ren Y, Liao H. Peroxisome proliferator activated receptor γ agonist rosiglitazone inhibits migration and invasion of prostate cancer cells through inhibition of the CXCR4/CXCL12 axis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 695-700 [PMID: 24842333]
 - 9 Würth R, Bajetto A, Harrison JK, Barbieri F, Florio T. CXCL12 modulation of CXCR4 and CXCR7 activity in human glioblastoma stem-like cells and regulation of the tumor microenvironment. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 144 [PMID: 24904289 DOI: 10.3389/fncel.2014.00144]
 - 10 Razmkhah M, Ghaderi A. SDF-1 α G801A polymorphism in Southern Iranian patients with colorectal and gastric cancers. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 28-31 [PMID: 23242967 DOI: 10.1007/s12664-012-0283-0]
 - 11 Song IC, Liang ZL, Lee JC, Huang SM, Kim HY, Oh YS, Yun HJ, Sul JY, Jo DY, Kim S, Kim JM, Lee HJ. Expression of stromal cell-derived factor-1 α is an independent risk factor for lymph node metastasis in early gastric cancer. *Oncol Lett* 2011; 2: 1197-1202 [PMID: 22848288]
 - 12 Barbieri F, Bajetto A, Stumm R, Pattarozzi A, Porcile C, Zona G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Minuto F, Spaziante R, Schettini G, Ferone D, Florio T. Overexpression of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 induces autocrine/paracrine cell proliferation in human pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5022-5032 [PMID: 18698020 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4717]
 - 13 Bajetto A, Barbieri F, Dorcaratto A, Barbero S, Daga A, Porcile C, Ravetti JL, Zona G, Spaziante R, Corte G, Schettini G, Florio T. Expression of CXCR4 chemokine receptors 1-5 and their ligands in human glioma tissues: role of CXCR4 and SDF1 in glioma cell proliferation and migration. *Neurochem Int* 2006; 49: 423-432 [PMID: 16621164 DOI: 10.1016/j.neuint.2006.03.003]
 - 14 Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Jazag A, Ijichi H, Tanaka Y, Washida M, Morikane K, Fukushima Y, Yamori T, Tsuruo T, Kawabe T, Miyagishi M, Taira K, Sata M, Omata M. Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner. *Cancer Res* 2005; 65: 5864-5871 [PMID: 15994964 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3833]
 - 15 Li M, Ransohoff RM. The roles of chemokine CXCL12 in embryonic and brain tumor angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 111-115 [PMID: 19038344]
 - 16 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-348 [PMID: 15882617 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.034]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



儿童先天性幽门肥厚狭窄上消化道造影的诊断价值

周斌, 黄穗, 陈瑜, 郭严延, 刘新献, 范晶

周斌, 黄穗, 陈瑜, 郭严延, 刘新献, 范晶, 武汉市妇女儿童医疗保健中心放射科 湖北省武汉市 430016

周斌, 主任医师, 主要从事放射诊断与介入的研究.

作者贡献分布: 此文主要由周斌完成; 此课题由周斌与黄穗设计; 研究过程由周斌、黄穗、刘新献、陈瑜、郭严延及范晶操作完成; 数据分析由周斌完成; 本文写作由周斌完成.

通讯作者: 黄穗, 主任医师, 430016, 湖北省武汉市江岸区香港路100号, 武汉市妇女儿童医疗保健中心放射科.

sunshine1122@sina.com

电话: 027-82433310

收稿日期: 2014-10-13 修回日期: 2014-10-30

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Diagnostic value of upper digestive tract radiography in children with congenital hypertrophic pyloric stenosis

Bin Zhou, Sui Huang, Yu Chen, Yan-Yan Guo, Xin-Xian Liu, Jing Fan

Bin Zhou, Sui Huang, Yu Chen, Yan-Yan Guo, Xin-Xian Liu, Jing Fan, Department of Radiology, Wuhan Medical Care Center for Women and Children, Wuhan 430016, Hubei Province, China

Correspondence to: Sui Huang, Chief Physician, Department of Radiology, Wuhan Medical Care Center for Women and Children, 100 Hongkong Road, Jiang'an District, Wuhan 430016, Hubei Province, China. sunshine1122@sina.com

Received: 2014-10-13 Revised: 2014-10-30

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of upper digestive tract radiography in children with congenital hypertrophic pyloric stenosis.

METHODS: Clinical data for 88 children with congenital hypertrophic pyloric stenosis treated at Wuhan Medical Care Center for Women and Children Hospital from January 2012 to January 2014 were retrospectively analyzed. Upper digestive tract radiography was performed preoperatively in all the patients.

RESULTS: Of the 88 children, 40 (45.45%) had shoulder-like symptoms, 16 (18.18%) had nipple sign, 40 (45.45%) had line-like sign, 20 (22.72%) had pileus sign, 29 (32.95%) had beak sign, and

30 (34.09%) had tram line sign. Upper digestive tract radiography showed that pyloric duct diameter was $15.1 \text{ mm} \pm 0.80 \text{ mm}$, pyloric duct length $22.1 \text{ mm} \pm 2.04 \text{ mm}$, and pyloric muscle thickness $5.2 \text{ mm} \pm 0.61 \text{ mm}$. Intraoperatively measured pyloric tube measured pyloric duct diameter was $15.5 \text{ mm} \pm 0.71 \text{ mm}$, pyloric duct length $23.1 \text{ mm} \pm 2.15 \text{ mm}$, and pyloric muscle thickness $4.7 \text{ mm} \pm 0.69 \text{ mm}$, which were significantly different from those measured by radiography ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Upper gastrointestinal tract radiography has very important diagnostic significance in children with congenital hypertrophic pyloric stenosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Children; Congenital hypertrophic pyloric stenosis; Upper gastrointestinal radiography

Zhou B, Huang S, Chen Y, Guo YY, Liu XX, Fan J. Diagnostic value of upper digestive tract radiography in children with congenital hypertrophic pyloric stenosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 121-124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.121>

摘要

目的: 探讨儿童先天性幽门肥厚狭窄的上消化道造影诊断.

方法: 采取回顾性方法对武汉市妇女儿童医疗保健中心2012-01/2014-01接收治疗的88例先天性幽门肥厚狭窄患儿的临床资料进行分析, 所有患儿术前均进行上消化道造影检查, 分析88例患儿的上消化道造影的影像学表现.

结果: 造影检查结果显示, 88例患儿中有40(45.45%)例患儿为肩样征、16(18.18%)例患儿为乳头征、40(45.45%)例患儿为线样征、20(22.72%)例患儿为菌伞征、29(32.95%)例患儿为鸟嘴征、30(34.09%)例患儿为双轨征. 造

背景资料

儿童先天性幽门肥厚狭窄的诊断对患儿的健康具有十分重要的意义. 如何准确、安全的确诊儿童先天性幽门肥厚狭窄是临床研究的重点.

同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属医院第一医院消化内科

研究前沿

本研究对消化道造影检查对儿童先天性幽门肥厚狭窄的诊断进行了分析,从而为该病的诊断提供参考。

影检查结果显示患儿幽门管直径为 $15.1\text{ mm} \pm 0.80\text{ mm}$,幽门管长度为 $22.1\text{ mm} \pm 2.04\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $5.2\text{ mm} \pm 0.61\text{ mm}$ 。手术测值显示患儿幽门管直径为 $15.5\text{ mm} \pm 0.71\text{ mm}$,幽门管长度为 $23.1\text{ mm} \pm 2.15\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $4.7\text{ mm} \pm 0.69\text{ mm}$ 。比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:上消化道造影手段对儿童先天性幽门肥厚狭窄有十分重要的临床意义,其为较可靠的影像学检查方法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 儿童;先天性幽门肥厚狭窄;上消化道造影诊断

核心提示:上消化道造影检查诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄效果令人较为满意,准确率较高,对患儿的危害较小,值得临床中应用。

周斌, 黄穗, 陈瑜, 郭严延, 刘新献, 范晶. 儿童先天性幽门肥厚狭窄上消化道造影的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 121-124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.121>

0 引言

先天性幽门肥厚狭窄(congenital hypertrophic pyloric stenosis, CHPS)是造成儿童呕吐的主要原因之一^[1]。该病是由于患儿幽门环状肌肥厚导致管腔狭窄,从而使摄入食物通过困难而发生梗阻所引起的^[2]。目前临床上诊断先天性幽门肥厚狭窄的主要方法有超声检查、X线消化道造影^[3]。有研究^[4]指出,X线消化道造影为诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄的主要方法,该方法准确率高,但是对患儿有较多的射线辐射。超声检查虽然未被更多的临床研究应用,但是其诊断符合率高,对患儿也无射线危害^[5]。因此本文对儿童先天性幽门肥厚狭窄的上消化道造影诊断进行了研究,以期寻找一种最准确、安全的检测方法。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采取回顾性方法对武汉市妇女儿童医疗保健中心2012-01/2014-01接收治疗的88例先天性幽门肥厚狭窄患儿的临床资料进行分析。其中男性51例,女性37例。年龄为16-52 d,平均年龄为 $27.3\text{ d} \pm 2.1\text{ d}$ 。所有患儿出生2 wk后均未表现出显著症状,出生后2-3 wk均出现不同程度

的喂奶后呕吐,且逐渐加重为非胆汁性呕吐。其中35例患儿出现右上腹可扪和包块,23例患儿出现显著的营养不良。

1.2 方法

1.2.1 上消化道造影检查:使用GMM数字胃肠机对患儿进行上消化道造影检查。具体如下:造影前3 h患儿应当禁水、禁乳,给予患儿口服加糖碘水。患儿采取右前卧位后即可得到清晰的幽门影像^[6]。

1.2.2 观察指标:分析88例患儿的上消化道造影的影像学表现,包括幽门管壁厚度、管径、长度、直径等。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析,计数资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验。计量结果用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 造影检查结果 造影检查结果显示,88例患儿中有40(45.45%)例患儿为肩样征,16(18.18%)例患儿为乳头征,40(45.45%)例患儿为线样征,20(22.72%)例患儿为菌伞征,29(32.95%)例患儿为鸟嘴征,30(34.09%)例患儿为双轨征(表1)。

2.2 幽门狭窄患儿上消化道造影测值与手术测值 造影检查结果显示,患儿幽门管直径为 $15.1\text{ mm} \pm 0.80\text{ mm}$,幽门管长度为 $22.1\text{ mm} \pm 2.04\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $5.2\text{ mm} \pm 0.61\text{ mm}$ 。手术测值显示患儿幽门管直径为 $15.5\text{ mm} \pm 0.71\text{ mm}$,幽门管长度为 $23.1\text{ mm} \pm 2.15\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $4.7\text{ mm} \pm 0.69\text{ mm}$ 。差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

先天性幽门肥厚狭窄是常见的婴幼儿期上消化道先天畸形,其主要病理改变是由于幽门环肌肥厚、增生导致的幽门管腔狭窄而引起的幽门梗阻^[7]。患儿出生后早期无显著症状,出生后2-3 wk开始出现喂奶后呕吐,并且逐渐加重,多数为喷射性呕吐,有些患儿出现右上腹多可扪和橄榄形、光滑较硬的肿块^[8]。若患儿得不到及时诊断和治疗,会出现营养不良等情况,严重者会危及生命^[9]。且该病的发病机制尚未明确,有研究指出其发病机制与多种因素有关,其中包括家族史等,因此更应该对患儿进行早诊断、早治疗^[10]。临床上常用的诊断方法为上消化道造影和超声检查。本文对儿童先天

相关报道

临床中对消化道造影对儿童先天性幽门肥厚狭窄的诊断已经有部分的报道,认为X线消化道造影为诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄的主要方法,该方法准确率高,但是对患儿有较多的射线辐射。而本研究也对该种方法的确诊情况进行了分析。

表 1 88例患儿造影检查结果

分类	n	所占百分比(%)
肩样征	40	45.45
乳头征	16	18.18
线样征	40	45.45
菌伞征	20	22.72
鸟嘴征	29	32.95
双轨征	30	34.09

性幽门肥厚狭窄的上消化道造影诊断进行了研究。

儿童先天性幽门肥厚狭窄的主要改变为幽门肌层是正常人的3倍^[11]。肥厚的幽门肌层对幽门管进行压迫,使幽门管变得细长,同时肥厚的肌层中血管受到压迫后会导致患者幽门部位色泽苍白,在造影下于幽门管横切面上可以看到肌层使幽门管黏膜皱缩,从而对管腔产生挤压使其缩小^[12]。本文造影检查结果显示,88例患儿中有40(45.45%)例患儿为肩样征,16(18.18%)例患儿为乳头征,40(45.45%)例患儿为线样征,20(22.72%)例患儿为菌伞征,29(32.95%)例患儿为鸟嘴征,30(34.09%)例患儿为双轨征。同时上消化道造影结果显示患儿幽门管直径为 $15.1\text{ mm} \pm 0.80\text{ mm}$,幽门管长度为 $22.1\text{ mm} \pm 2.04\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $5.2\text{ mm} \pm 0.61\text{ mm}$ 。手术测值显示患儿幽门管直径为 $15.5\text{ mm} \pm 0.71\text{ mm}$,幽门管长度为 $23.1\text{ mm} \pm 2.15\text{ mm}$,幽门肌厚度为 $4.7\text{ mm} \pm 0.69\text{ mm}$ 。比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这与费瑞林^[13]的研究结果相同。本文中使用的GMM数字胃肠机对患者进行消化道造影检查的操作性强,且简单易行。图像能够清晰看到幽门肌层增生和幽门管断面,能够清晰的测量患者幽门肌层的厚度、长度,测量结果不会受到幽门痉挛的影响^[14]。因此本文发现上消化道造影诊断儿童先天性幽门狭窄的效果显著优于X线检查和超声检测,可以作为诊断中的常规检查手段。临床上使用的上消化道造影检查儿童先天性幽门肥厚狭窄的准确率较高,使用的时间较长,而且能够准确的表现出患者幽门肥厚的形状^[15]。同时先天性幽门肥厚狭窄与幽门痉挛和新生儿胃扭转等有别。幽门痉挛为间歇性的非喷射状呕吐,呕吐量较少,不会对患儿的营养状况产生影响,体检时无肿块,服用解痉药方可见效。

表 2 幽门狭窄患儿上消化道造影测值与手术测值比较(mm)

项目	幽门管直径	幽门管长度	幽门肌厚度
上消化道造影测值	15.1 ± 0.80	22.1 ± 2.04	5.2 ± 0.61
手术测值	15.5 ± 0.71	23.1 ± 2.15	4.7 ± 0.69
t值	3.374	3.739	5.429
P值	0.473	0.328	0.212

而新生儿胃扭转在钡餐检查时呈现双泡状,双液平,胃大弯上翻至小弯之上,患儿幽门管畅通^[16]。

总之,上消化道造影对诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄有十分重要的临床意义,其为较可靠的影像学检查方法。

4 参考文献

- 王琪, 杨复宾, 盛茂, 郭万亮, 刘玉奇. 儿童先天性幽门肥厚狭窄的上消化道造影诊断. 实用医学影像杂志 2013; 14: 451-453
- 王亮, 沈钧康, 盛茂. 新生儿食管闭锁合并先天性幽门肥厚性狭窄一例. 中华小儿外科杂志 2013; 34: 79-80
- 张勇, 段广银, 朱文霞, 张小玲, 刘晓芳. 彩色多普勒超声诊断先天性肥厚性幽门狭窄的价值. 医学影像学杂志 2014; 24: 1258-1259
- 崔慎栋, 林德政. 先天性肥厚性幽门狭窄的影像诊断(附68例分析). 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 13: 259-259
- 张玉玲. 超声诊断在小儿先天性幽门肥厚狭窄中的价值. 中国现代药物应用 2013; 7: 73
- Walker TG, Salazar GM, Waltman AC. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. World J Gastroenterol 2012; 18: 1191-1201 [PMID: 22468082 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1191]
- 李炳, 陈卫兵, 王寿青, 夏顺林, 刁美, 李龙. 单部位腹腔镜治疗小于三周的先天性肥厚性幽门狭窄. 中华小儿外科杂志 2014; 35: 43-46
- 马穗红, 柳建华, 马晓梅, 罗环干, 萧淑宜, 区文财. 胃充盈声学造影在诊断先天性肥厚性幽门狭窄中的应用. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 758-760, 764
- 孙国友, 杨慧贤. 20例小儿先天性肥厚性幽门狭窄的超声诊断的几点体会. 内蒙古中医药 2013; 32: 104
- 罗家林. 高频超声诊断先天性肥厚性幽门狭窄的体会. 广西医学 2012; 34: 221-222
- 岳湘竹. 高频超声在先天性肥厚性幽门狭窄中的诊断价值. 中国医师杂志 2012; 14: 1261-1262
- 肖必栋, 方琼, 王芳. 腹腔镜治疗先天性肥厚性幽门狭窄手术并发症的原因分析及护理对策. 中国实用护理杂志 2014; 30: 43-45
- 费瑞林. 先天性肥厚性幽门狭窄的超声诊断方法与价值. 健康必读(中旬刊) 2013; 12: 118
- 黄寿蓉. 腹腔镜治疗先天性幽门肥厚性狭窄的围术期护理. 中国医师杂志 2014; 15: 187-188
- Sun H, Xue HD, Wang YN, Qian JM, Yu JC, Zhu F, Zhu HD, Jin ZY, Li XG. Dual-source dual-energy computed tomography angiography for active

创新盘点

临床中对于消化道造影检查诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄的可行性与效果进行分析,主要是从而患者的造影检查结果进行探究,其观察点准确,对以后的治疗具有较强的指导作用。

应用要点

本研究中从临床实际的角度出发,探讨诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄的最佳方法,进一步阐述消化道造影检查诊断儿童先天性幽门肥厚狭窄的特点,其操作也简单,效果明显。

同行评价
本研究出发点新颖, 观察指标明确, 对以后该病的诊断具有较强的指导意义。同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强。

gastrointestinal bleeding: a preliminary study. 16
Clin Radiol 2013; 68: 139-147 [PMID: 22999524 DOI:
10.1079/BJN20130004]

刘传荣, 骆福裕, 郭俊, 刘辉, 钟斌, 徐建兵, 吴书清, 黄秀明, 李伟俊. 体位疗法治疗新生儿特发性胃扭转临床观察. *中国基层医药* 2014; 21: 249-250

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

异甘草酸镁注射液治疗药物性肝炎后患者的临床效果及血液生化指标变化

胡红锋

胡红锋, 绍兴市中心医院消化科 浙江省绍兴市 312030
胡红锋, 主治医师, 主要从事消化内科ERCP的研究.
作者贡献分布: 此课题由胡红锋独立完成.
通讯作者: 胡红锋, 主治医师, 312030, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院消化科. hhfhuhongfeng@126.com
电话: 0575-89102277
收稿日期: 2014-09-04 修回日期: 2014-11-02
接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-08

Magnesium isoglycyrrhizinate for treatment of patients with drug induced hepatitis: Clinical efficacy and changes in blood biochemical indicators

Hong-Feng Hu

Hong-Feng Hu, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Feng Hu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China. hhfhuhongfeng@126.com
Received: 2014-09-04 Revised: 2014-11-02
Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To explore the clinical effects of magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of patients with drug induced hepatitis.

METHODS: One hundred and twelve patients with drug induced hepatitis were divided into either a control group or an observation group in a random and voluntary manner, with 56 cases in each group. All patients were given conventional treatment. The control group was additionally given compound glycyrrhizin, and the observation group was additionally given magnesium isoglycyrrhizinate. The treatment course was 14 d. The clinical effects, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (Tbil), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) and alkaline phosphatase

(ALP) were compared. Adverse reactions were also recorded.

RESULTS: In the observation group, the total effective rate was significantly higher than that in the control group (94.6% vs 80.4%, $P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in ALT, AST, Tbil, γ -GT and ALP between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, these indexes decreased significantly in both groups, and the decreases were more significant in the observation group (ALT: $63.6 \text{ U/L} \pm 24.6 \text{ U/L}$ vs $95.4 \text{ U/L} \pm 21.2 \text{ U/L}$; AST: $65.8 \text{ U/L} \pm 21.4 \text{ U/L}$ vs $102.6 \text{ U/L} \pm 26.6 \text{ U/L}$; Tbil: $14.9 \mu\text{mol/L} \pm 6.4 \mu\text{mol/L}$ vs $28.4 \mu\text{mol/L} \pm 9.8 \mu\text{mol/L}$; γ -GT: $82.4 \text{ U/L} \pm 26.6 \text{ U/L}$ vs $102.8 \text{ U/L} \pm 46.4 \text{ U/L}$; ALP: $74.6 \text{ U/L} \pm 15.2 \text{ U/L}$ vs $102.8 \text{ U/L} \pm 27.4 \text{ U/L}$; $P < 0.01$ for all). No serious adverse reactions were observed in either group.

CONCLUSION: Magnesium isoglycyrrhizinate has significant effects in the treatment of patients with drug induced hepatitis, with no serious adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnesium isoglycyrrhizinate; Drug induced hepatitis; Clinical effect

Hu HF. Magnesium isoglycyrrhizinate for treatment of patients with drug induced hepatitis: Clinical efficacy and changes in blood biochemical indicators. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 125-128 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.125>

摘要

目的: 探讨异甘草酸镁治疗药物性肝炎的临床效果.

方法: 将112例药物性肝炎患者按照随机、自愿的原则分为对照组和观察组, 每组各56

背景资料
近年来随着药物的大量使用, 药物性肝炎的发病率日益升高, 尤其多见于使用抗真菌药物、抗结核药物和抗甲状腺药物后. 临床上常表现为发热、黄疸、恶心和纳差等表现, 常伴有转氨酶的异常升高, 是“急性肝炎”的一种.

同行评议者
陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

研发前沿
药物是临床治疗疾病最常用的手段,但大量药物的使用也随之会带来很多的不良反应,由于药物所致的肝损伤是影响临床用药的主要方面之一。

例。两组患者均给予常规治疗,对照组在常规治疗基础上加用复方甘草酸苷,观察组在常规治疗基础上加用异甘草酸镁治疗,疗程均为14 d。比较治疗后两组患者临床效果、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的变化及不良反应发生情况。

结果: 观察组总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义(94.6% vs 80.4%, $P < 0.05$); 治疗前两组间ALT、AST、Tbil、 γ -GT和ALP差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗后两组间上述治疗均较前明显下降, 观察组下降更为明显(ALT: 63.6 U/L \pm 24.6 U/L vs 95.4 U/L \pm 21.2 U/L; AST: 65.8 U/L \pm 21.4 U/L vs 102.6 U/L \pm 26.6 U/L; Tbil: 14.9 μ mol/L \pm 6.4 μ mol/L vs 28.4 μ mol/L \pm 9.8 μ mol/L; γ -GT: 82.4 U/L \pm 26.6 U/L vs 102.8 U/L \pm 46.4 U/L; ALP: 74.6 U/L \pm 15.2 U/L vs 102.8 U/L \pm 27.4 U/L), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组患者均未发生严重不良反应。

结论: 异甘草酸镁治疗药物性肝炎临床效果显著, 不良反应较少, 值得推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 异甘草酸镁; 药物性肝炎; 临床效果

核心提示: 本研究中对患者使用了不同的药物进行保肝治疗, 结果发现异甘草酸镁组患者治疗后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶较前均明显下降, 且较复方甘草酸苷组下降更为明显, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 临床效果明显优于对照组(94.6% vs 80.4%, $P < 0.05$)。

胡红锋. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝炎后患者的临床效果及血液生化指标变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 125-128 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.125>

0 引言

药物性肝炎指的是机体吸收的药物在肝内进行转化后生成的代谢产物引起的肝脏功能的损伤^[1]。其临床表现可以从无任何症状, 发展到急性肝衰竭甚至死亡^[2]。近年来随着药物的大量使用, 药物性肝炎的发病率日益升高, 尤其多见于使

用抗真菌药物、抗结核药物和抗甲状腺药物后^[3]。临床上常表现为发热、黄疸、恶心和纳差等表现, 常伴有转氨酶的异常升高, 是“急性肝炎”的一种^[4]。使用护肝药物是治疗药物性肝炎的主要措施之一, 绍兴市中心医院近年来使用异甘草酸镁治疗药物性肝炎取得了良好的临床效果, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取绍兴市中心医院2009-01/2013-06收治的112例药物性肝炎患者为研究对象。所有患者均符合药物性肝炎的诊断标准^[5], 肝炎病毒检测阴性, 排除其他类型的病毒性肝炎、酒精性肝炎及自身免疫性肝炎、肝癌等疾病, 排除妊娠或哺乳期妇女。将所有患者按照随机、自愿的原则分为对照组和观察组, 每组各56例。对照组男36例, 女20例; 年龄14-68岁, 平均年龄52.8岁 \pm 8.3岁; 损害肝脏的药物为抗甲亢药物12例, 抗结核药物8例, 化疗药物14例, 抗生素和抗真菌药物13例, 中草药6例, 其他3例。观察组男34例, 女22例; 年龄16-69岁, 平均年龄53.2岁 \pm 8.6岁; 损害肝脏的药物为抗甲亢药物10例, 抗结核药物12例, 化疗药物12例, 抗生素和抗真菌药物12例, 中草药5例, 其他3例。两组间性别、年龄和病情差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。复方甘草酸苷(四环药业有限公司, 国药准字: H20070217), 异甘草酸镁注射液(正大天晴有限公司, 国药准字: H20051942)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予常规治疗, 包括低盐低脂饮食、卧床休息, 并给予保护胃黏膜、补液、营养支持等对症治疗, 避免应用损伤肝脏的药物。对照组患者在常规治疗基础上加用复方甘草酸苷160 mg加入5%的葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注, 1次/d; 观察组在常规治疗基础上加用异甘草酸镁注射液150 mg加入5%的葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注, 1次/d。疗程均为14 d, 比较治疗后两组患者临床效果、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的变化及不良反应发生情况。

1.2.2 临床效果评价标准: 根据参考文献[6]中提供的方法来判断临床效果, 显效: 患者不适症

表 1 两组患者临床效果比较 [$n = 56, n(\%)$]

分组	显效	有效	无效	总有效率
对照组	28(50.0)	17(30.40)	11(19.6)	45(80.4)
观察组	42(75.0)	11(19.64)	3(3.6)	53(94.6) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组间血液生化指标变化比较 (mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	Tbil(μ mol/L)	γ -GT(U/L)	ALP(U/L)
对照组					
治疗前	368.6 \pm 84.8	322.8 \pm 68.8	63.2 \pm 12.6	404.3 \pm 92.6	214.6 \pm 66.2
治疗后	95.4 \pm 21.2 ^b	102.6 \pm 26.6 ^b	28.4 \pm 9.8 ^b	102.8 \pm 46.4 ^b	102.8 \pm 27.4 ^b
观察组					
治疗前	371.3 \pm 85.4	326.2 \pm 71.5	62.6 \pm 11.3	410.4 \pm 94.2	219.8 \pm 68.4
治疗后	63.6 \pm 24.6 ^{bc}	65.8 \pm 21.4 ^{bc}	14.9 \pm 6.4 ^{bc}	82.4 \pm 26.6 ^{bc}	74.6 \pm 15.2 ^{bc}

^b $P < 0.01$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; Tbil: 总胆红素; γ -GT: 谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶.

状消失, 转氨酶恢复正常; 有效: 患者不适症状基本消失, 转氨酶较前下降50%以上; 无效: 患者不适症状无明显减轻甚至加重, 转氨酶较前下降<50%. 总有效率 = (显效+有效)/总例数 \times 100%.

统计学处理 数据用mean \pm SD表示, 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 均数比较进行方差齐性检验, 若方差齐采用 t 检验, 方差不齐则采用 t' 检验; 计数资料采用 χ^2 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较 观察组总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义(94.6% vs 80.4%, $\chi^2 = 5.2245, P < 0.05$)(表1).

2.2 两组间血液生化指标变化比较 治疗前两组间ALT、AST、Tbil、 γ -GT和ALP差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗后两组间上述治疗均较前明显下降, 观察组下降更为明显(ALT: 63.6 U/L \pm 24.6 U/L vs 95.4 U/L \pm 21.2 U/L; AST: 65.8 U/L \pm 21.4 U/L vs 102.6 U/L \pm 26.6 U/L; Tbil: 14.9 μ mol/L \pm 6.4 μ mol/L vs 28.4 μ mol/L \pm 9.8 μ mol/L; γ -GT: 82.4 U/L \pm 26.6 U/L vs 102.8 U/L \pm 46.4 U/L; ALP: 74.6 U/L \pm 15.2 U/L vs 102.8 U/L \pm 27.4 U/L), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)(表2).

2.3 两组间不良反应发生情况比较 对照组患者有2例出现面部水肿, 1例血糖升高, 1例患者出现头晕, 2例出现低血钾; 观察组患者1例出现面部水肿, 1例血糖升高. 两组患者均未发生严重不良反应.

3 讨论

药物是临床治疗疾病最常用的手段, 但大量药物的使用也随之会带来很多的不良反应, 由于药物所致的肝损伤是影响临床用药的主要方面之一. 既往的研究已经证实在全球所使用的所有药物中大约有600多种药物都会对肝脏造成不同程度的损害, 药物性肝炎的总发病率大约为3%-9%, 在暴发性肝炎中更是达到了25%^[7]. 药物性肝损伤也是临床上常见的急性肝炎之一, 文献报道其约占10%-15%, 仅次于药物所致的皮肤黏膜的损害^[8]. 导致药物性肝炎发生的机制主要与药物代谢反应、免疫介导反应、特发性肝毒素损伤等有关, 而影响因素主要与药物种类、剂量、使用时间和患者自身状况有关^[9].

目前临床上治疗药物性肝炎的主要措施之一是使用保肝药物来促进肝功能的恢复. 复方甘草酸苷是临床上保护肝脏的经典药物之一, 属于第二代甘草酸制剂, 主要由甘氨酸、甘草酸和半胱氨酸组成, 具有免疫调节、抗炎症介质、预防纤维化和类固醇样作用, 能够降低转

相关报道
既往的研究已经证实在全球所使用的所有药物中大约有600多种药物都会对肝脏造成不同程度的损害, 药物性肝炎的总发病率大约为3%-9%, 在暴发性肝炎中更是达到了25%.

同行评价
本研究设计合理,
结果可靠, 结论有
一定的学术价值.

氨酶浓度, 从而发挥保肝作用^[10]. 王翠兰^[11]的研究结果显示对于抗结核药物所致的肝炎患者使用复方甘草酸苷治疗后患者的临床症状和血液生化指标明显好转, 而且无明显不良反应. 异甘草酸镁是我国自行研制的第四代甘草酸制剂, 结构上变为单一反式旋光异构体, 具有更为强大的抗炎、保护细胞膜等作用, 其作用机制包括稳定细胞膜、抗氧化、抗纤维化和保护线粒体等途径^[12-15]. 本研究中对患者使用了不同的药物进行保肝治疗, 结果发现异甘草酸镁组患者治疗后ALT、AST、Tbil、 γ -GT和ALP较前均明显下降, 且较复方甘草酸苷组下降更为明显, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 临床效果明显优于对照组(94.6% vs 80.4%, $P<0.05$). 与王崇慧等^[6]的研究结果相似, 再次证实了异甘草酸镁在保护肝脏具有更为明显的临床效果. 而且在使用过程中并未发现严重的不良反应, 与复方甘草酸苷组相似. 唯一的不足是异甘草酸镁属于新一代药物, 费用较复方甘草酸苷相对昂贵, 在治疗选择时还是要多方权衡.

总之, 异甘草酸镁治疗药物性肝炎临床效果显著, 且具有良好的安全性, 值得在临床中推广应用.

4 参考文献

1 何健, 刘利艳. 药源性肝炎临床研究进展. 医学信息

2011; 24: 350-351

- 2 Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 241-243 [PMID: 16552790 DOI: 10.1002/pds.1211]
- 3 厉有名. 药物性肝损害的临床类型及诊断策略. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 445-446
- 4 梁斌, 余国梅, 毛静. 药物性肝炎及其治疗的研究进展. 解放军药学报 2011; 27: 175-177
- 5 陈尉. 甘草酸在肝脏疾病治疗中的应用. 国际消化病杂志 2006; 26: 106-109
- 6 王崇慧, 郑三菊, 占国清. 异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗慢性肝炎的疗效比较. 临床消化病杂志 2013; 25: 203-205
- 7 严福建, 陈士森, 曹雯勤. 异甘草酸镁治疗药物性肝炎疗效观察. 中国医师杂志 2009; 11: 857-858
- 8 刘旭东, 王炳元. 我国药物性肝损害2003-2008年文献调查分析. 临床误诊误治 2010; 23: 487-488
- 9 于来荣. 药物性肝炎的临床病因及相关治疗研究. 中国医药指南 2012; 9: 30-31
- 10 蔡秋丽, 吴永良, 张静华. 两种甘草酸制剂治疗慢性乙型肝炎疗效比较. 药物流行病学杂志 2012; 21: 160, 192
- 11 王翠兰. 复方甘草酸苷治疗抗结核药物性肝炎52例临床观察. 健康之路 2013; 12: 175
- 12 欧明洪. 异甘草酸镁药理与临床研究进展. 中国药业 2010; 19: 83-84
- 13 Huang X, Qin J, Lu S. Magnesium isoglycyrrhizinate protects hepatic L02 cells from ischemia/reperfusion induced injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4755-4764 [PMID: 25197346]
- 14 Yan ZH, Wang YM, Tang B, Yu YC, He DM, Wang XH, Mao Q. [Meta-analysis of magnesium isoglycyrrhizinate combined with nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 108-112 [PMID: 24735592]
- 15 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 孙元珏, 姚阳. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的 期临床试验. 肿瘤 2012; 32: 88-93

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成

郑春雷, 赵永福, 唐哲, 吴阳, 乔师师, 张水军

郑春雷, 赵永福, 唐哲, 吴阳, 乔师师, 张水军, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052
郑春雷, 在读硕士, 主要从事肝胆系统疾病的基础与临床研究。
作者贡献分布: 此课题由赵永福与郑春雷共同设计; 研究过程由赵永福、郑春雷、唐哲、吴阳、乔师师及张水军共同完成; 数据分析与论文写作由郑春雷完成。
通讯作者: 赵永福, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科. zhaoyongfu@medmail.com.cn
电话: 0371-67967131
收稿日期: 2014-10-16 修回日期: 2014-11-07
接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Early joint application of anticoagulant drugs to prevent portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization

Chun-Lei Zheng, Yong-Fu Zhao, Zhe Tang, Yang Wu, Shi-Shi Qiao, Shui-Jun Zhang

Chun-Lei Zheng, Yong-Fu Zhao, Zhe Tang, Yang Wu, Shi-Shi Qiao, Shui-Jun Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Correspondence to: Yong-Fu Zhao, Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhaoyongfu@medmail.com.cn
Received: 2014-10-16 Revised: 2014-11-07
Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To assess the preventive effects of early joint application of anticoagulant drugs on portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization and to explore the possible mechanism

METHODS: One hundred and twenty-eight patients with portal hypertension who underwent splenectomy and devascularization were included, including 28 patients with early application of low molecular heparin calcium (heparin group), 42 with joint application of low molecular heparin calcium and low molecular

dextran (joint group), and 58 without the use of anticoagulant drugs (control group). The rate of postoperative thrombosis, postoperative platelet count, and prothrombin time (PT) were compared among the three groups. The indexes of portal vein blood flow were also recorded.

RESULTS: One month after surgery, portal vein thrombosis developed in 5 (8.57%) cases in the heparin group, in 1 (2.38%) case in the joint group, and in 14 (24.13%) cases in the control group. The rate of postoperative portal vein thrombosis was significantly higher in the control group than in the heparin group ($P < 0.05$), and in the heparin group than in the joint group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Early anticoagulation use can effectively prevent the formation of portal vein thrombosis after splenectomy, and combined use of low molecular heparin calcium and low molecular dextran has better effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Splenectomy; Portal vein thrombosis; Low molecular weight heparin; Low molecular weight dextran

Zheng CL, Zhao YF, Tang Z, Wu Y, Qiao SS, Zhang SJ. Early joint application of anticoagulant drugs to prevent portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 129-133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.129>

摘要

目的: 探讨早期联合应用抗凝药物对脾切断流术后门静脉血栓形成的预防效果及相关作用原理。

方法: 对128例门脉高压行脾切断流术后的患者进行回顾性分析, 早期应用低分子肝素钙的

背景资料
随着彩色多普勒超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等的普及以及外科医生的重视, 近年来我们在临床上发现乙型肝炎肝硬化门静脉高压症手术后门静脉系统血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的发生有增多的趋势。目前临床上多是在彩超等影像学已发现PVT后才作针对性治疗, 这时PVT已产生了不同程度的危害并导致治疗的难度加大且疗效不佳。因此, 门静脉高压症患者脾切断流术后如何早期预防静脉血栓的形成有着重要的临床意义。

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研究前沿

本文研究的重点是探讨早期联合应用抗凝药物对脾切断流术后门静脉血栓形成的预防效果及相关作用原理,重点观察患者术后相关检查指标及术后血栓形成率,以期探讨应用抗凝药物的最佳时期及最佳用药方案。

28例患者设为肝素组,低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝的42例患者设为联合组,未使用抗凝药物的58例患者设为对照组,比较3组患者术后的血栓形成率,连续监测术后血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、门静脉血流速度等指标变化,对低分子肝素钙、低分子右旋糖酐预防血栓形成的作用机制进行分析。

结果:3组患者术后1 mo复查,肝素组术后1 mo形成门静脉血栓5例,占8.57%,联合组术后1 mo形成门静脉血栓1例,占2.38%,对照组术后1 mo形成门静脉血栓14例,占24.13%,肝素组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),肝素组优于对照组。联合组与肝素组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组优于肝素组。

结论:门静脉血栓是肝硬化脾切除术后常见并发症,早期抗凝能有效的预防肝硬化脾切除术后门静脉血栓的形成,低分子肝素钙和低分子右旋糖酐联合用药抗凝效果更佳,但对于远期疗效分析,还需要大样本量分析以及长期随访。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:门静脉高压症;脾切除;门静脉血栓;低分子肝素;低分子右旋糖酐

核心提示:门静脉血栓是肝硬化脾切除术后常见并发症,早期抗凝能有效的预防肝硬化脾切除术后门静脉血栓的形成。术后早期全身应用低分子肝素不会增加并发症发生概率,临床使用安全、可靠。低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用抗凝效果更佳。

郑春雷,赵永福,唐哲,吴阳,乔师师,张水军。早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成。世界华人消化杂志 2015; 23(1): 129-133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.129>

相关报道

邓美海等认为门静脉高压症术后动态检测D-二聚体水平将有助于PVT的早期诊断,如手术3 d后D-二聚体水平持续升高者及手术3 d后D-二聚体 >16 mg/L, PVT发生的可能较大,应加强抗凝等预防和治疗。

0 引言

门静脉系统血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是门静脉高压症(portal hypertension, PHT)脾切断流术后常见的并发症。随着彩色多普勒超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等的普及以及外科医生的重视,近年来我们在临床上发现肝硬化门静脉高压症

手术后PVT的发生有增多的趋势。PVT已经成为门静脉高压症术后病情加重的重要原因,在加重肝功能损害的同时又增加消化系出血的风险,严重时甚至可导致患者死亡。目前临床上多是在彩超等影像学已发现PVT后才作针对性治疗,这时PVT已产生了不同程度的危害并导致治疗的难度加大且疗效不佳;或者是在血小板异常升高时采取预防措施,但血小板升高与发生PVT的关系并没有得到直接的肯定^[1,2]。因此,门静脉高压症患者脾切断流术后如何早期预防静脉血栓的形成有着重要的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-12/2014-02入住郑州大学第一附属医院的患者;具有乙型肝炎、肝硬化病史;通过实验室、影像学检查等已确诊为肝硬化门静脉高压症并准备手术治疗;表现有脾肿大、脾功能亢进和不同程度食管胃底静脉曲张及既往至少一次消化系出血史的患者纳入研究对象。手术方式:所有病例均行脾切除术,部分患者联合行贲门周围血管离断术(断流术)。排除的病例:(1)肝硬化门脉高压合并肝癌或其他肿瘤;(2)术前经彩色多普勒超声及腹部CT证实已有PVT;(3)术后应用止血药物;共有128例患者符合入选标准。根据术后是否应用抗凝药物及应用何种抗凝药物分为对照组、肝素组和联合组,其中对照组58例:男32例,女26例,年龄22-68岁,平均年龄 48.2 ± 8.75 岁;肝素组28例:男18例,女10例,年龄23-64岁,平均年龄 50 ± 5.20 岁;联合组42例:男25例,女17例,年龄23-67岁,平均年龄 49 ± 6.25 岁。

1.2 方法

1.2.1 术后抗凝:所有患者均按标准手术方式完整切除脾脏,部分患者联合行贲门周围血管离断术。对照组术后常规给予抗炎、保肝、静脉营养等药物,抗凝组在常规给药的基础上给予抗凝药物,具体方法:术后24 h判断无活动性出血后给予低分子右旋糖酐500 mL/d 静脉滴注,48 h后应用低分子肝素钙,每12 h皮下注射4100 u,一般连用7-10 d为1个疗程;其中肝素组28例患者仅给予低分子肝素钙。

1.2.2 术后观察指标:所有患者于术后第1天开始,每隔3 d复查血常规和凝血功能1次,观察血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)变化情况。采用彩色多普勒超声仪,于术后第2周检查,检查前12 h空腹,患者取仰卧位,多普勒

表 1 两组患者术前一般情况比较 (mean ± SD)

资料指标	对照组	肝素组	联合组	P值
性别(n)				>0.05
男性	32	18	25	
女性	26	10	17	
年龄(岁)	48.2 ± 8.75	50.00 ± 5.20	49.00 ± 6.25	>0.05
血小板计数($\times 10^9/L$)	50.07 ± 16.73	48.56 ± 19.94	49.25 ± 18.54	>0.05
肝功能Child-Pugh分级(n)				>0.05
A级	32	15	28	
B级	26	13	14	
门静脉直径(mm)	13.45 ± 2.75	14.57 ± 2.68	14.40 ± 3.72	>0.05
脾静脉直径(mm)	11.74 ± 3.65	11.45 ± 3.59	11.62 ± 4.08	>0.05
脾脏大小(cm^2)	125.76 ± 52.66	126.18 ± 57.30	126.28 ± 50.25	>0.05

创新亮点

本文采用低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝, 较单一使用抗凝药物效果更佳, 用药方案较新, 国内外鲜有文献报道。

超声探头与血管长轴成角 $<60^\circ$, 分别测定门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉的直径(D)、最大血流速度(V_{max})及血流方向。将血流速度换算成平均血流速度(V_{mean}), 并按公式 $Q = \pi/4D^2 \times V_{mean} \times 60$ 计算门静脉每分钟血流量(F), 同时观察术后有无门静脉血栓形成。

1.2.3 PVT的诊断: 所有患者均在术后第1、2、4周常规行腹部彩色多普勒超声检查, 对出现不明原因发热、腹痛、腹胀等症状的患者及时复查, 必要时行腹部CT检查。凡门静脉主干、左右支、脾静脉及肠系膜上静脉或下静脉任何部位出现血栓均诊断为PVT。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行分析, 连续数据的表达使用mean ± SD, 计数资料的统计采用 χ^2 或Fisher精确检验, 计量资料的统计检验使用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前一般情况比较 3组患者术前各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 一般资料具有可比性(表1)。

2.2 术后各项观察指标分析

2.2.1 3组患者手术后血小板计数的比较: 3组患者的术后血小板计数均逐渐上升, 肝素组与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝素组与联合组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.2.2 3组患者术后PT变化的比较: 肝素组与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝素组与联合组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.2.3 3组患者术后门静脉血流量的变化: 肝素组与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组与肝素组相比, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)(表4)。

2.3 术后应用抗凝药物对门静脉血栓形成的影响 3组患者均于术后第1、2、4周复查腹部超声, 肝素组28例中, 5例形成门静脉血栓, 对照组58例中, 共14例门静脉血栓形成。两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组42例中, 1例形成门静脉血栓, 肝素组与联合组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。

3 讨论

治疗门静脉高压的术式有很多, 但多年的临床实践结果显示脾切除不仅可以有效消除脾功能亢进, 还能确切降低门静脉压力, 起到止血作用, 并对肝脏功能影响较小, 成为我国治疗肝硬化门静脉高压症的主要手段^[3]。但随着临床医生的重视和影像学技术的提高, 脾切除术后PVT的发生率有所增加。目前脾切除术后PVT的发生率各项研究报道差异甚大, 低的仅6.1%^[4], 高的达到30%以上^[5], 可能与研究年代、术式、诊断手段不同等因素有关。本研究结果显示, 门静脉高压脾功能亢进行脾切除术后PVT发生率为15.62%, 与Ushitora等^[6]、李铁汉等^[7]研究结果一致。

术后早期预防性应用抗凝药物能显著减少PVT发生率, 且低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用比单用低分子肝素钙抗凝效果更佳, 本次研究结果也证实了这一点, 肝素组与联合组比较, $P < 0.05$ (表5)。两药联合通过增强纤溶酶活性、抗血栓及抗凝作用, 降低血黏度, 改善高凝状态等作用叠加而使疗效提高^[8,9]。这与本次研究结果一致, 联合用药组能显著增加门静脉血流量, 且差异有统计意义(表4)。

应用要点

门静脉系统血栓形成是门静脉高压症脾切断流术后常见的并发症, 目前术后抗凝方法多种多样, 且效果不一, 无统一标准。本研究说明早期应用低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝效果更佳, 值得临床进一步推广和应用。

名词解释

PVT: 是指发生于门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓。

表 2 患者术后血小板计数的变化 ($\times 10^9/L$)

分组	术后1 d	术后4 d	术后7 d	术后10 d	P值
对照组	65.45 \pm 12.79	136.65 \pm 17.38	207.47 \pm 102.42	232.50 \pm 125.52	>0.05
肝素组	70.26 \pm 13.75	138.60 \pm 11.45	204.28 \pm 104.35	236.15 \pm 111.35	>0.05
联合组	73.45 \pm 15.95	140.70 \pm 12.25	208.80 \pm 100.96	232.60 \pm 107.25	>0.05

表 3 患者术后凝血酶原时间的变化 (mean \pm SD, s)

分组	术后1 d	术后4 d	术后7 d	术后10 d	P值
对照组	15.25 \pm 1.05	15.65 \pm 1.12	16.00 \pm 1.62	15.80 \pm 1.24	>0.05
肝素组	15.04 \pm 1.25	15.54 \pm 1.28	15.78 \pm 1.50	16.05 \pm 1.02	>0.05
联合组	14.85 \pm 1.75	14.98 \pm 1.76	15.00 \pm 1.85	15.75 \pm 1.65	>0.05

表 4 患者术后门静脉血流量的变化 (mL/min)

分组	门静脉主干流量	脾静脉流量	肠系膜上静脉流量
对照组	994.20 \pm 290.45	128.48 \pm 160.58	737.46 \pm 290.55
肝素组	1008.20 \pm 260.25 ^a	180.48 \pm 148.75 ^a	668.46 \pm 190.85 ^a
联合组	1120.04 \pm 363.40 ^c	282.12 \pm 189.64 ^c	586.20 \pm 288.28 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 肝素组。

表 5 患者术后1 mo门静脉血栓形成情况

分组	PVT		合计	PVT发生率(%)
	有	无		
对照组	14	44	58	24.13
肝素组	5	23	28	17.85 ^a
联合组	1	41	42	2.38 ^c
总计	20	108	128	15.62

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 肝素组。PVT: 门静脉系统血栓形成。

脾切断流术后早期应用低分子肝素钙及低分子右旋糖酐能显著减少PVT发生率, 下面进一步分析其抗凝机制, 从两个方面展开。

3.1 术后门静脉血栓形成机制 研究发现血管内膜损伤、血流状态改变和血液成分改变是血栓形成的3个基本条件^[10]。(1)血流动力学紊乱: 当脾脏被切除后, 门脉血流迅速减少, 流速降低, 而切除的脾脏越大, 门脉血流减少就越明显。在扩张的脾静脉的盲端中, 会促进其内血流的涡流形成及淤滞状态, 同时导致静脉壁内膜受损并呈动脉粥样硬化样改变, 致使部分内皮细胞脱离、胶原暴露、血细胞黏附, 多种因素共同

作用导致脾静脉形成血栓并可播散到门静脉^[11]。(2)血小板: 在早期有学者认为术后血小板数量增多是脾切除术后PVT形成的重要风险因素^[12]。但在实际临床工作中发现并不是术后血小板的绝对数量越大, PVT形成的几率越高。说明凝血机制的变化绝不是单纯由血小板数量的增加成的, 可能还与血小板活化状态及功能的改变有重要关系^[13,14];(3)血管内膜的损伤: 长期门脉高压易造成门脉血管粥样硬变或术中损伤血管, 造成血管内膜完整性受损, 血管内皮组织下的暴露能促进血小板的黏附与聚集引发血栓形成, 而血管壁的损伤与门静脉高压程度呈正相关。门静脉高压患者的ET-1、TNF、NO等升高对血管壁损害, 在血液高凝状态下易形成静脉血栓^[15]。

3.2 抗凝药物对脾切断流术后门静脉系统血栓形成的预防机制 (1)越来越多的临床发现及实验室数据提示, 在肝硬化患者中血栓的形成与凝血因素、抗凝因素的关系更需要引起重视。文献^[16,17]报道, 凝血因子VIII与自然抗凝因子之间的比值升高或者抗凝成分蛋白C、蛋白S水平的下降均可促进血栓的形成及发展, 特别是术中出血过多、门静脉血管受损后, 凝血系统被激

活, 术后机体呈高凝状态. 低分子肝素钙是由普通肝素通过亚硝酸分解、浓集和纯化而得到的低分子量肝素钙盐, 他是一种糖胺聚糖, 其平均分子量为4300 u, 他可抑制凝血因子的活性, 尤其是凝血因子Xa, 可促进t-PA的释放, 缩短优球蛋白溶解时间, 促进纤维蛋白溶解, 可改变血液黏度, 增加血细胞表面电荷, 从而有效增强抗凝和抗血栓作用^[18]; (2)术后输入低分子右旋糖酐可以稀释血液、降低凝血因子浓度, 保护血管内膜, 减少血黏度, 预防或清除血管内红细胞聚集和血栓形成, 减少血小板的黏附与聚集的作用, 冲刷微小血栓, 扩充血容量、减少输血量, 达到降低PVT的作用。

此外, 低分子右旋糖酐还可抗凝, 改善微循环. 与肝素有协同作用, 进而改善门静脉系统的循环。

本文经过分析低分子肝素对于门静脉血栓的预防疗效, 通过研究证实: 术后早期应用抗凝药物的确有预防门静脉血栓形成的作用, 且低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用抗凝效果更佳. 但应用抗凝药后仍有门静脉血栓形成, 可能与不同个体对抗凝药的作用反应强弱不同有关. 另外, 本次研究只统计脾切除术后1 mo内的PVT形成率, 抗凝药物能明显降低血栓形成率, 但对于远期疗效, 还需要大样本量分析以及长期随访。

4 参考文献

- Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G>A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-315 [PMID: 9339109]
- Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2535-2540 [PMID: 17552000 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2535]
- Gürgey A, Hicsönmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 179-180 [PMID: 9766808]
- Wang H, Kopac D, Brisebois R, Sample C, Shapiro AM. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Can J Surg* 2011; 54: 227-231 [PMID: 21443837 DOI: 10.1503/cjs.049909]
- 陈国富, 范国华. 脾切除术后门静脉系统血栓形成的临床分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 649-652
- Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Chayama K, Ohdan H. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig Surg* 2011; 28: 9-14 [PMID: 21293126 DOI: 10.1159/000321886]
- 李铁汉, 唐波, 田大广, 付必群, 朱洪, 唐继红, 张捷. 脾切除术后门静脉系统血栓形成的临床分析. *腹部外科* 2010; 23: 341-343
- 卜淑芳, 曾芳, 袁变玲, 李颖, 陈晨. 低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作50例疗效观察. *中国实用神经疾病杂志* 2007; 10: 100-101
- 郭秀凤, 夏英凯, 程娜. 奥扎格雷钠、低分子肝素钠、阿司匹林联合治疗进展性脑梗死临床分析. *中国实用神经疾病杂志* 2007; 10: 69-70
- Senzolo M, Rodriguez K, Nadal E, Burra P. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension (Br J Surg 2010; 97: 910-916). *Br J Surg* 2010; 97: 1452; author reply 1452-1453 [PMID: 20683871 DOI: 10.1002/bjs.7239]
- Fujita F, Lyass S, Otsuka K, Giordano L, Rosenbaum DL, Khalili TM, Phillips EH. Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg* 2003; 69: 951-956 [PMID: 14627254]
- Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2004; 18: 1140-1143 [PMID: 15156376 DOI: 10.1007/s00464-003-9284-5]
- 梅斌, 郑凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白CD62P的关系. *华中科技大学学报* 2006; 35: 548-549
- 邓鹏, 邓美海, 汤照峰, 钟跃思, 胡昆鹏, 许瑞云. 可溶性P-选择素对肝硬化门静脉高压术后门静脉血栓形成的影响. *岭南现代临床杂志* 2007; 7: 328-330
- Olson MM, Ilada PB, Apélgren KN. Portal vein thrombosis. *Surg Endosc* 2003; 17: 1322 [PMID: 12799896 DOI: 10.1007/s00464-002-4546-1]
- 王浩, 王剑, 沈红波, 陈春燕. 全脾切除术治疗门静脉高压脾功能亢进症89例分析. *浙江创伤外科* 2011; 16: 546-547
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJMra1011170]
- Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 116-121 [PMID: 19686413 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05921.x]

同行评价

本文方法合理, 实用性较强, 对基层临床医生来说, 具有一定的启发与示范意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素

李文渊, 叶超, 高鹏飞, 朱肖鸿

背景资料
肝衰竭是由多种因素引起的严重肝功能的严重损害, 慢性肝衰竭因其肝功能失代偿, 免疫功能下降, 肠道屏障功能障碍等原因, 容易出现自发性腹膜炎, 治疗难度大, 显著影响患者预后。研究肝衰竭患者自发性腹膜炎发病过程中的高危因素, 并尽早进行干预, 对于临床改善肝衰竭患者的预后具有重要意义。

李文渊, 朱肖鸿, 浙江省中医院感染科 浙江省杭州市 310000

叶超, 浙江大学传染病国家重点实验室 浙江省杭州市 310000

高鹏飞, 天津市大港油田总医院内分泌科 天津市 300280
李文渊, 医师, 主要从事感染科临床及肝衰竭、病毒性肝炎的机制及诊疗研究。

作者贡献分布: 此课题由李文渊设计; 数据资料的收集、整理由李文渊与叶超完成; 数据分析由叶超、高鹏飞及李文渊完成; 资料由朱肖鸿提供; 论文的写作由李文渊完成。

通讯作者: 朱肖鸿, 主任医师, 310000, 浙江省江干区下沙经济技术开发区9号大街9号, 浙江省中医院感染科。

ct2037@163.com

电话: 0571-86919345 传真: 0571-86919345

收稿日期: 2014-11-01 修回日期: 2014-11-20

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-08

Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with HBV-related chronic liver failure

Wen-Yuan Li, Chao Ye, Peng-Fei Gao, Xiao-Hong Zhu

Wen-Yuan Li, Xiao-Hong Zhu, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Chao Ye, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Zhejiang University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Peng-Fei Gao, Department of Endocrinology, General Hospital of Tianjin Dagang Oilfield, Tianjin 300280, China

Correspondence to: Xiao-Hong Zhu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, 9 the 9th Street, Xiasha Economic and Technological Development Zone, Jianggan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. ct2037@163.com

Received: 2014-11-01 Revised: 2014-11-20

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To identify the risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B virus (HBV)-related chronic liver failure (CLF).

METHODS: A total of 251 hospitalized patients with HBV-related CLF were retrospectively analyzed. Data of demographic and clinical parameters (sex, age, family history, antiviral therapy, diabetes), common complications (hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, pulmonary infection and upper gastrointestinal

hemorrhage) and baseline biochemical parameters [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamine transferase (γ -GT), total bilirubin (TBIL), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), alkaline phosphatase (AKP), blood glucose, total cholesterol, triglyceride, alpha fetoprotein (AFP), HBV-DNA, Na^+ , white blood cell (WBC), N%, platelet (PLT), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), international normalized ratio (INR)] were collected from the medical records. Univariate and multiple regression analyses were performed to determine the risk factors for spontaneous bacterial peritonitis.

RESULTS: Multiple logistic regression analysis indicated that age [risk (R) = 0.043, relative hazard (RH) = 1.031, 95% confidence interval (CI): 1.01-1.12], N% (R = 0.035, RH = 1.003, 95% CI: 1.12-1.56), upper gastrointestinal hemorrhage (R = -0.087, RH = 1.016, 95% CI: 0.87-1.03), and pulmonary infection (R = -0.621, RH = 0.535, 95% CI: 0.38-0.79) were independent risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with HBV-related CLF.

CONCLUSION: Age, N%, upper gastrointestinal hemorrhage and pulmonary infection are significantly associated with the development of spontaneous bacterial peritonitis in HBV-related CLF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Liver failure; Spontaneous bacterial peritonitis; Regression analysis

Li WY, Ye C, Gao PF, Zhu XH. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with HBV-related chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 134-138 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/134.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.134>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

HBV)相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素.

方法: 收集251例乙型肝炎慢性肝衰竭患者的基础临床资料(性别、年龄、家族史、抗病毒治疗、糖尿病等); 并发症发生情况(肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血、肺部感染等)和临床检测指标[谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamine transferase, γ -GT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、血糖、总胆固醇、甘油三酯、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、HBV-DNA、血清Na离子浓度、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞比值(N%)、血小板计数(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematokrit, Hct)、凝血酶原(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等]. 对以上指标进行单因素及多因素回归分析, 筛选出HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素.

结果: 多因素Logistic回归分析结果显示: 年龄(回归系数为: 0.043; 比值比为: 1.031; 95%可信区间为: 1.01-1.12), 外周血中性粒细胞比值(回归系数为: 0.035; 比值比为: 1.003; 95%CI: 1.12-1.56), 上消化道出血(回归系数为: -0.087; 比值比为: 1.016; 95%CI: 0.87-1.03), 肺部感染(回归系数为: -0.621; 比值比为: 0.535; 95%CI: 0.38-0.79)是影响HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的独立危险因素.

结论: 慢性肝衰年龄、外周血中性粒细胞比值、上消化道出血、肺部感染是HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型病毒性肝炎; 肝衰竭; 自发性腹膜炎; 回归分析

核心提示: 本课题通过对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭患者的临床资料进行收集和研究的, 发现慢性肝衰患者年龄、外周血中性粒细胞比值、上消化道出血、肺部感染是

HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的独立危险因素.

李文渊, 叶超, 高鹏飞, 朱肖鸿. HBV相关慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 134-138
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/134.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.134>

0 引言

肝衰竭(liver failure)是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群^[1]. 我国乙型肝炎病毒(hepatic B virus, HBV)感染率较高, 是肝衰竭的首要原因. 慢性肝衰竭所占的比例较大, 因其肝功能失代偿, 免疫功能下降, 肠道屏障功能障碍等原因, 肝衰竭患者容易出现自发性腹膜炎. 使得肝衰竭患者的治疗难度加大, 显著影响患者预后^[2,3]. 研究肝衰竭患者自发性腹膜炎发病过程中的高危因素, 尽早对危险因素进行干预, 对于临床改善肝衰竭患者的预后具有重要意义. 本研究对于浙江省中医院近5年来慢性肝衰竭合并自发性腹膜炎的患者进行统计分析, 以期发现慢性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-09/2012-08 251例在浙江省中医院肝病科住院治疗的乙型肝炎相关慢性肝衰竭患者为研究对象. 诊断均符合2006年制定的《肝衰竭诊疗指南》^[1]. 排除其他原因所致的肝衰竭: 如合并其他肝炎病毒感染, 酒精, 药物, 中毒, 自身免疫性等. 自发性腹膜炎的诊断标准: (1)不同程度的发热、腹胀、腹痛; (2)腹肌紧张, 轻重不等的压痛, 反跳痛; (3)腹水迅速增多, 利尿效果差; (4)腹水检查多核细胞 $>250 \times 10^6/L$, 血常规白细胞总数或分类升高; (5)腹水培养发现致病菌; (6)排除继发性腹膜炎. 确诊标准(1)、(2)、(3)中任一项+(4)/(5)+(6).

1.2 方法 通过病例收集251例患者的临床基础资料和临床检测指标, 临床基础资料包括: 性别、年龄、肝性脑病、肺部感染、肝肾综合征、上消化道出血、抗病毒治疗史等; 临床检测指标包括谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶

研究前沿

关于肝衰竭患者发生常见并发症如肝性脑病、肝肾综合征等的危险因素的研究是近年来的研究热点, 本文通过收集肝衰竭患者的资料, 研究其发生自发性腹膜炎这一常见并发症的危险因素, 以期在临床上尽早进行干预.

相关报道

目前已有一些文献报道了肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的特点分析, 如梁静等在2010年《肝功能衰竭合并自发性腹膜炎的特点分析及治疗体会》中报道, 肝衰竭合并自发性腹膜炎的感染较重, 致病菌复杂, 并且腹水阳性培养率低, 积极有效的应用抗生素是治疗的关键, 但是对三代头孢的敏感性并不理想.

创新盘点

近有关肝衰竭的预后危险因素以及肝衰竭并发症的危险因素的研究成为热点, 本文选择的研究对象为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭患者, 肝硬化的基础使其发生自发性腹膜炎的几率加大, 而且HBV是引起肝衰竭的第一大病因. 本研究收集的临床资料范围广泛, 并且进行了单因素和多因素的分析, 使得结果更加可靠有科学性.

(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白球比值(A/G)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、血糖、总胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、HBV-DNA、血清Na离子浓度、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞比值(N%)、血小板计数(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematokrit, Hct)、凝血酶原(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR).

统计学处理 利用SPSS20.0统计学软件进行统计分析, 正态分布的计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)表示, 计数变量采用数量及百分数表示. 计数资料用数量及百分数表示. 患者HBV-DNA水平(拷贝/mL)转化为对数结果(\log_{10} 拷贝/mL)进行分析. 计量资料采用成组设计资料 t 检验或者非参数检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验. Logistic回归分析时, 计数资料赋值为1或者0, 计量资料采用原数值表示. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基本资料 251例HBV相关的慢性肝衰竭患者平均年龄 46.3 ± 11.5 岁. 其中男178例(70.9%), 女73例(29.1%). 出现自发性腹膜炎的患者83例(33.1%), 其中男60例(72.3%), 女23例(27.7%), 自发性腹膜炎的发病率在男女性别之间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.228$, $P = 0.387$). 自发性腹膜炎患者的平均年龄 48.5 ± 13.2 岁, 显著高于非自发性腹膜炎患者的平均年龄 41.3 ± 12.7 岁, 差异有统计学意义($t = -0.864$, $P < 0.01$)(表1).

2.2 HBV相关慢性肝衰竭患者中发生自发性腹膜炎的危险因素 单因素分析结果显示, 患者出现上消化道出血, 肺部感染, 肝肾综合征等并发症时容易发生自发性腹膜炎, 患者的年龄、TBIL、BUN、Cr、 γ -GT、N%、血清Na水平、PT、PTA、INR在发生自发性腹膜炎组和未发生自发性腹膜炎组差异有统计学意义(表1). 多元Logistic回归分析显示, 年龄、外周血

中性粒细胞比值、上消化出血及肺部感染四个因素对自发性腹膜炎的发生存在着重要的影响(表2).

3 讨论

自发性腹膜炎是慢性肝衰竭常见的并发症, 是肠道细菌侵入腹腔所致的机会性感染. 其发病机制并不完全清楚, 但目前普遍认为是致病菌经肠道、血液、淋巴系统所引起的腹腔感染, 其中淋巴系统是主要途径^[4]. 因小肠肠壁较薄, 患者门脉压力增高, 肠壁淤血水肿, 淋巴回流增多, 致使肠壁屏障系统破坏, 肠腔内细菌增殖紊乱和细菌易位, 机体抗感染等免疫功能下降, 进而发生自发性腹膜炎^[5,6]. 肝硬化, 特别是慢性肝衰竭, 系终末期肝病, 患者肝脏的合成、代谢、转化及解毒功能严重障碍或失代偿, 容易形成腹水, 内环境严重紊乱, 单核-巨噬细胞系统功能严重受损, 肠道细菌过度增殖, 来自肠腔的细菌不能及时清除, 从而是细菌进入腹腔而发生腹膜炎^[7]. 自发性腹膜炎的初始症状并不典型, 极易造成漏诊、误诊, 同时慢性肝衰竭合并自发性腹膜炎时, 病情复杂, 进展迅速, 抗生素应用需及时谨慎, 所以早期判断及危险因素的评估格外重要^[8,9].

本研究通过多元Logistic回归分析患者的临床基础临床资料和临床检测指标, 从而可以更为科学合理的分析影响慢性肝衰竭患者并发自发性腹膜炎的危险因素. 因2012年中华医学会议感染病分会肝衰竭与人工肝学组将慢性肝衰竭定义中包含了肝硬化, 而腹水是诊断自发性腹膜炎的前提条件, 故本研究未将肝硬化及腹水作为影响因素纳入分析. 本研究显示, 年龄、外周血中性粒细胞比值、上消化道出血及肺部感染是影响慢性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素.

慢性肝衰竭患者因肝细胞广泛坏死, 机体细胞免疫功能下降, 清除细菌和肠源性内毒素的功能明显下降, 从而更容易发生自发性腹膜炎, 而自发性腹膜炎的存在也增加了慢性肝衰竭的严重程度及死亡风险^[10,11]. 本研究发现, 实验室检测指标TBIL、BUN、Cr、 γ -GT、PT、PTA、INR在自发性腹膜炎和非自发性腹膜炎组差异有统计学意义. TBIL、 γ -GT等都是反映肝脏细胞受损程度的指标, TBIL、 γ -GT越高则说明肝细胞坏死、水肿的越严重, 并且存在胆

应用要点

慢性肝衰竭患者易发生自发性腹膜炎等并发症, 一旦发生, 严重影响患者预后. 因为自发性腹膜炎患者腹水培养阳性率较低, 临床上尽早发现其发生的危险因素, 早诊断, 早干预, 早治疗, 对于改善患者预后具有重要意义.

表 1 单因素分析慢性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的危险因素

分组	自发性腹膜炎	非自发性腹膜炎	统计量值	P值
<i>n</i>	83	168		
上消化道出血[n(%)]	36.00(43.4)	19.00(11.3)	$\chi^2 = 18.386$	<0.01
肝肾综合征[n(%)]	23.00(27.7)	29.00(17.3)	$\chi^2 = 23.819$	<0.01
肺部感染[n(%)]	28.00(33.7)	13.00(7.3)	$\chi^2 = 32.124$	<0.01
年龄(岁)	51.20 ± 4.34	42.78 ± 3.53	$t = -4.254$	<0.01
TBIL(mg/dL) ¹	21.34(13.2)	15.28(8.3)	$Z = -4.056$	<0.01
BUN(mmol/L)	6.54 ± 1.28	3.28 ± 0.98	$t = -2.784$	<0.01
Cr(mg/L)	1.02 ± 0.32	0.86 ± 0.35	$t = -3.425$	<0.01
Na(mmol/L)	132.47 ± 7.61	137.13 ± 5.78	$t = 4.367$	<0.01
γ-GT(U/L) ¹	87.8(58.3)	68.7(46.1)	$Z = -4.095$	<0.01
N(%) ¹	0.68(0.43)	0.57(0.33)	$Z = -3.488$	<0.01
PT(s) ¹	32.46(17.2)	25.43(14.0)	$Z = -4.012$	<0.01
PTA(s) ¹	30.12(14.8)	39.83(21.2)	$Z = 4.213$	<0.01
INR(%) ¹	4.34(2.3)	2.52(1.1)	$Z = -5.753$	<0.01

¹为非正态分布, 采用中位数(四分位间距)。TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; Cr: 血肌酐; Na: 血钠水平; γ-GT: γ-谷氨酰转氨酶; N%: 中性粒细胞比值; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值。

表 2 HBV相关慢性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的多因素分析

变量	回归系数	比值比	95%可信区间	P值
年龄	0.043	1.031	1.01 - 1.12	0.010
N%	0.035	1.003	1.12 - 1.56	0.001
上消化道出血	-0.087	1.016	0.87 - 1.03	0.011
肺部感染	-0.621	0.535	0.38 - 0.79	0.004

HBV: 乙型肝炎病毒; N%: 中性粒细胞比值。

管梗阻, 细菌更容易繁殖, 故TBIL、γ-GT越高, 越容易发生自发性腹膜炎。BUN、Cr是反映肾功能的指标, 已有研究指出革兰阴性细菌的内毒素及其介导的某些细胞因子如内皮素、肾脏的血栓素A2、血浆白三烯等引起肾脏缺血, 诱发肾功能衰竭^[12,13]。我们的研究也发现发生自发性腹膜炎组比无自发性腹膜炎组的肾功能更差, 肝肾综合征的发生在两组间差异也有统计学意义。PT、PTA、INR等凝血指标是诊断肝衰竭的重要依据, 也是判断预后的重要指标, 我们的研究也发现其与自发性腹膜炎的发生密切相关。

老年患者机体免疫力差, 病程相对较长, 多数老年慢性肝衰竭患者属于肝硬化晚期, 肝功能基础差, 感染病毒的时间长。有研究显示肝硬化患者年龄越大, 并发感染时就越严重, 预后也越差^[14]。本研究也提示, 慢性肝衰竭患者年龄越

大, 越容易发生自发性腹膜炎。一般情况下, 外周血白细胞计数升高多提示感染存在, 但慢性肝衰竭患者多伴肝硬化晚期伴有脾功能亢进或者骨髓造血功能下降, 从而引起外周血白细胞降低^[15], 本研究也并未发现外周血白细胞在自发性腹膜炎和非自发性腹膜炎组有明显差异。但大部分自发性腹膜炎患者的外周血中性粒细胞比值都不同程度的升高, 本研究也提示其是肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的重要危险因素。另外, 肝硬化患者容易发生上消化道出血, 消化系出血时至有效循环血量下降, 引起机体的应激状态, 导致了肠道血管的收缩, 使已缺血的肠道黏膜更加缺血、缺氧, 肠道屏障功能进一步破坏, 更易发生肠道细菌移位; 出血后肠腔内环境改变, 更易导致肠道细菌过度生长和菌群失调, 更容易导致自发性腹膜炎的发生。另外, 肠道外发生感染也很容易引起自发性腹膜炎, 本

名词解释

肝衰竭(liver failure): 是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群; 自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis): 是慢性肝衰竭常见的并发症, 目前普遍认为是致病菌经肠道、血液、淋巴系统所引起的腹腔感染。

同行评价

本文科学结论较明确, 实验证据充足, 条理分明, 有比较系统的理论分析和有价值的科学结论, 可读性较好。

研究就发现肺部感染是慢性肝衰竭发生自发性腹膜炎的危险因素, 可能是因为肺部感染使得自身免疫力下降, 更容易引起菌血症, 从而发生自发性腹膜炎。

总之, 年龄大, 外周血中性粒细胞比值增高, 发生上消化道出血和肺部感染的慢性肝衰竭患者更容易发生自发性腹膜炎。另外, 由于腹水细菌培养困难, 临床上应该加强自发性腹膜炎的早期诊断。尤其是慢性肝衰竭患者合并危险因素者, 更应该尽早进行腹水培养和血培养, 早期发现致病菌, 早期治疗, 积极预防并发症及感染的发生, 提高患者生存率。

4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- 2 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107 [PMID: 19475696 DOI: 10.1002/hep.22853]
- 3 李显勇, 夏刚. 自发性腹膜炎对慢性肝衰竭预后的影响. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 375-376
- 4 刘晓红. 美国肝病学会关于“肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎”的实践指南. 中国实用内科杂志 2007; 27: 565-567
- 5 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433 [PMID: 15723320 DOI: 10.1002/hep.20632]
- 6 郑盛, 刘海. 肠道屏障功能障碍与自发性细菌性腹膜炎. 实用肝脏病杂志 2007; 10: 422-423
- 7 姜春燕, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的研究进展. 肝脏 2006; 11: 346-348
- 8 李静. 肝硬化失代偿期并发自发性腹膜炎107例临床分析. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1885-1886
- 9 王英杰. 肝衰竭并发细菌感染与抗生素治疗. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 117-120
- 10 Matsuno K, Katabami F, Matsumiya H. [Cytoplasm free calcium ions as a second messenger]. *Rinsho Byori* 1987; Spec No 73: 25-37 [PMID: 3437533 DOI: 10.1177/1756283X11417037]
- 11 Obstein KL, Campbell MS, Reddy KR, Yang YX. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2732-2736 [PMID: 17714556 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01485.x]
- 12 Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501 [PMID: 7982650 DOI: 10.1002/hep.1840200619]
- 13 Llach J, Ginès P, Arroyo V, Salmerón JM, Ginès A, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 59-64 [PMID: 8423042 DOI: 10.1002/hep.1840170112]
- 14 周晓琳, 陈一东, 覃慧敏, 谢迎春, 冯芳, 叶丰, 谭宏祐. 影响肝硬化腹水并发腹膜炎患者预后的危险因素分析. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 1634-1635
- 15 刘晓刚. 肝硬化腹水并原发性腹膜炎25例临床分析. 临床和实验医学杂志 2007; 6: 90

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



腹部超声、CT及血清甲胎蛋白诊断原发性肝癌的临床疗效比较

张 力, 米成嵘

张力, 米成嵘, 宁夏医科大学总医院超声科 宁夏回族自治区银川市 750004

张力, 副主任医师, 主要从事临床超声检查及治疗研究.

作者贡献分布: 张力与米成嵘对此文所作贡献均等; 此研究由张力与米成嵘设计; 研究过程由张力与米成嵘操作完成; 数据分析由张力完成; 本论文写作由张力与米成嵘完成.

通讯作者: 张力, 副主任医师, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街804号, 宁夏医科大学总医院超声科.

zhangli3293@126.com

电话: 0951-6743292

收稿日期: 2014-09-05 修回日期: 2014-10-23

接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2015-01-08

Comparative analysis of ultrasound, computed tomography and alpha fetoprotein in diagnosis of primary liver cancer

Li Zhang, Cheng-Rong Mi

Li Zhang, Cheng-Rong Mi, Department of Ultrasound, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zhangli3293@126.com

Received: 2014-09-05 Revised: 2014-10-23

Accepted: 2014-11-04 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of ultrasound, alpha fetoprotein (AFP) and computed tomography (CT) for primary liver cancer.

METHODS: Two hundred and eight patients with pathologically or clinically confirmed primary liver cancer who were treated and underwent ultrasound, CT and AFP examinations at Ningxia Medical University General Hospital from January 2000 to December 2008 were included. According to ultrasound and CT findings, primary liver cancer could be classified into 3 types: (1) huge mass type; (2) nodular type; and (3) diffuse type.

RESULTS: AFP evaluation revealed 124 positive cases and 84 (40.4%) negative cases, with a sensitivity of 59.6%. Ultrasound detected liver lesions in 186 cases (sensitivity, 89.4%), of which 162 (87.1%) achieved a diagnosis (including 24 cases with space occupying liver lesions) and 22 (10.6%) had a misdiagnosis. CT examination detected liver lesions in 190 cases (sensitivity, 91.3%), of which 170 (89.4%) achieved a diagnosis, 20 had undetermined nature of lesions, and 18 (8.7%) had a misdiagnosis.

CONCLUSION: Combination of the three modalities may yield better detective results.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoma; Alpha fetoprotein; Ultrasound; Computed tomography

Zhang L, Mi CR. Comparative analysis of ultrasound, computed tomography and alpha fetoprotein in diagnosis of primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 139-141 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/139.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.139>

摘要

目的: 讨论超声、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)及计算机断层扫描(computed tomography, CT)对原发性肝癌的诊断价值.

方法: 2000-01/2008-12宁夏医科大学总医院肝胆外科共收治经超声、CT及AFP诊断并经手术病理或临床证实的原发性肝癌208例. 208例经手术病理或临床证实的原发性肝癌, 全部病例均作了B超、AFP及CT检查. 根据超声及CT所见将其分为三型: (1)巨块型; (2)结节型; (3)弥漫型.

结果: AFP检查: 阳性124例, 敏感性为59.6%. AFP检查阴性84例(40.4%). 超声共检出肝癌

背景资料
肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 肝癌占我国癌症死亡人数的第2位, 我国每年约有11万人死于肝癌. 尝试分析甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)对肝癌的诊断价值以期对肝癌的早期发现及治疗提供一定的理论依据.

同行评议者
庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

相关报道
禹红曾报告AFP阳性率52.9%;梁红杰报告螺旋CT对原发性肝癌的正确诊断率达84%。

病灶186例,敏感性为89.4%,其中162例做出定性诊断(87.1%),24例提示肝内占位性病变。漏误诊22例(10.6%)。CT检查:共检出肝癌病灶190例,敏感性为91.3%,其中做出定性诊断170例(89.4%),未予定性20例。漏误诊18例(8.7%)。

结论:如果3种方法联合使用,可提高肝癌的检出率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:肝细胞癌;甲胎蛋白;超声学;计算机断层扫描

核心提示:本组计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查做出定性诊断170例(89.4%)。CT对显示2 cm以内的肝癌也有一定限度。本组13例中CT也只检出6例,与超声相比未显示出优越性。此外CT检查费用较贵,对大多数肝癌患者来说,CT还不能作为常规检查。

张力,米成嵘.腹部超声、CT及血清甲胎蛋白诊断原发性肝癌的临床疗效比较.世界华人消化杂志 2015; 23(1): 139-141
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/139.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.139>

0 引言

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,肝癌占我国癌症死亡人数的第2位,我国每年约有11万人死于肝癌^[1]。70年代以来,我国主要采用甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)诊断原发性肝癌,其价值已经得到公认^[2]。近年来由于B型超声的应用,特别是高分辨力计算机断层扫描(computed tomography, CT)的问世,使肝癌的诊断发生了显著变化^[3-5]。2000-01/2008-12宁夏医科大学总医院肝胆外科共收治经超声、CT及AFP诊断并经手术病理或临床证实的原发性肝癌208例,现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组男158例,女50例。最大年龄75岁,最小23岁,45岁以上164例。病程为1 wk-13 mo不等。临床表现:乏力、纳差、右上腹隐痛115例,腹胀、消瘦、体质量减轻48例,右上腹部触及肿块25例,体检发现20例。84例有慢性肝炎病史,41例有肝硬化病史。全部病例均作了AFP、超声及CT三项检查,部分病例有两次以上的检查结果。208例中三项检查结果一致者141例,任意两项检查结果一致者84例,单项AFP检查阳性者5例。

1.2 方法 采用双抗体放射免疫法测定AFP;超声检查:使用仪器为Apogee 800和HP Image Point,探头频率为3.5 MHz;CT检查:采用GE多排螺旋CT机,层厚为5-10 mm,全部病例均先作常规CT平扫,其中168例加作了静脉增强CT扫描。

2 结果

AFP检查:阳性124例,敏感性为59.6%。AFP检查阴性84例(40.4%)。超声共检出肝癌病灶186例,敏感性为89.4%,其中162例做出定性诊断(87.1%),24例提示肝内占位性病变。漏误诊22例(10.6%)。CT检查:共检出肝癌病灶190例,敏感性为91.3%,其中做出定性诊断170例(89.4%),未予定性20例。漏误诊18例(8.7%)。其中经手术病理证实149例(包括AFP单项阳性的5例),CT导向下经皮肝穿刺细胞学证实5例,半年左右无其他原因死亡26例,超声、CT复查及X线检查发现转移17例,其余11例具有典型肝癌的临床表现,且上述三项检查结果一致,其中5例经肝动脉造影证实为肝癌。

3 讨论

3.1 原发性肝癌的超声表现 本组超声共检出肝癌186例,癌块直径为1.2-13.0 cm。我们按照全国肝癌病理协作组1979年通过的标准,将其分为三型:(1)巨块型:此型在本组中占大多数,共127例(68.3%),癌块直径均>5 cm,其中单发巨块107例,多发巨块20例。此型一般都具有较典型的超声征象,诊断不难。超声声像图见病变大多呈圆形或类圆形边界清楚的高回升区,亦可为分叶状或不规则形,病变密度均匀或不均匀。伴周围圆环状声晕。彩色多普勒多显示肿瘤内异常血流较丰富。此型中伴有门静脉癌栓64例,腹膜后淋巴结肿大35例;(2)结节型:共47例(25.3%),癌块直径<5 cm,其中单发结节35例,多发结节12例。病变多呈圆形边界模糊的低密度区,病灶一般无明显坏死液化;(3)弥漫型:共12例(6.5%),病变表现为整个肝区回声强弱不一,分布不均匀,病灶之间无明显界限。这一型常与肝硬化相混淆,而且又往往合并肝硬化,故诊断较难。此外本组超声检出直径<2 cm的肝癌6例,最小仅1.2 cm,因癌灶较小,有时容易漏诊或误为胆管扩张的断面。这6例小肝癌均有两次或两次以上的超声复查结果,显示病灶较前增大5例,无变化1例。超声能明确显示肝癌大小、形态、位置及其内部情况,彩色多普勒能检出肝癌内血流信号,检出率

创新盘点
收集原发性肝癌患者的AFP、超声和CT检查结果,并对数据进行比较分析,从而得出原发性肝癌的早期诊断需要AFP检测、超声和CT检查联合进行。

可达95%, 使超声诊断肝癌的准确性从85%提高到98%^[6]. 本组为89.4%. 超声对显示直径<2 cm的肝癌有一定限度, 本组12例中只检出6例. 超声对弥漫型肝癌以及肝硬化合并巨块型肝癌易误诊为肝硬化, 本组有9例; 对肝左叶及肝右叶膈顶部的癌肿易于漏诊, 因受肺及胃气体的影响难以显示, 并且仅能对同一层肝及病变进行观察^[7], 本组有2例. 近年超声造影用于观察肿瘤组织内血流灌注状态, 超声造影和增强CT在显示原发性肝癌的血流灌注特点和敏感性方面没有明显差别, 提示超声造影和增强CT都可用于对肝癌的临床诊断, 但超声造影具有简单易行、安全、价廉、实时动态观察的优点^[8,9]. 超声造影对小肝癌及隐匿性肝癌的发现早于CT、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)^[10].

3.2 AFP的检测 对肝癌具有一定的诊断和鉴别诊断价值. AFP的浓度与肿瘤大小(肿瘤的细胞数)有关, 但个体差异较大. 对<3 cm的原发性肝癌阳性率仅为25%-50%, 结节型阳性率53.8%, 巨块型为62%. AFP在原发性肝癌的诊断中, 强调动态观察, 如AFP升高连续超过4 wk, 既可诊断. 20年前AFP在原发性肝癌的阳性诊断率可达70%-90%, 近年来已明显下降, 其原因尚不十分清楚. 可能与人们生活条件的改变和原发性肝癌的发病机制的变化有关^[11]. 有人观察了3177例AFP低度持续阳性者, 1年内肝癌发生率10.46%, 为当地人群的315.2倍, AFP的升高有助于早期诊断肝癌, 判定其预后、疗效和复发^[12]. 禹红^[13]曾报告AFP阳性率52.9%. 本组AFP阳性率仅为59.6%. 本组有3例肝癌AFP明显升高, 而超声及CT皆为阴性, 后经手术证实为弥漫型肝癌, 这就说明AFP诊断肝癌的作用并不能由发展迅速的影像学诊断所代替.

3.3 原发性肝癌的CT表现 本组CT共检出肝癌190例. 巨块型和结节型(177例): CT平扫见病变大多呈圆形或类圆形边界模糊的低密度区, 亦可为分叶状或不规则形, 病变密度均匀或不均匀. 动脉期强化后扫描见病变密度均有不同程度的增强, 轮廓显示清楚. 部分病例平扫可见较大坏死液化腔, CT值近似水样密度, 强化后仅见病变周边有轻度增强. 门脉期和延迟期扫描瘤内密度快速减退. 伴有肝门饱满、移位及肝门结构不清78例, 腹膜后淋巴结肿大39例. 弥漫型

(13例): 此型最少, CT表现为整个肝脏弥漫分布的大小不等的小结节状低密度影, 癌结节一般在2 cm左右, 病灶之间无明显界限. 这一型常与肝硬化相混淆, 而且又往往合并肝硬化, 故诊断较难. 梁红杰^[14]报告螺旋CT对原发性肝癌的正确诊断率达84%. 本组CT检查做出定性诊断170例(89.4%). CT对显示2 cm以内的肝癌也有一定限度. 本组13例中CT也只检出6例, 与超声相比未显示出优越性. 此外CT检查费用较贵, 对大多数肝癌患者来说, CT还不能作为常规检查.

总之, 我们主张对疑有肝癌患者, 无论AFP是阴性还是阳性, 都应进一步作超声和CT检查, 这样才不致贻误病情. 如果AFP、超声及CT联合应用和相互补充, 不仅可提高肝癌的检出率, 而且有可能对其获得早期诊断, 使患者得到早期治疗.

4 参考文献

- 1 黄志强, 黄晓强. 肝胆胰外科聚集. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 24-26
- 2 汤钊猷主编. 原发性肝癌. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 178-180
- 3 苏赞瑞, 莫定彪. 医学影像学在肝癌诊断中的应用. 医学综述 2009; 15: 2502-2505
- 4 郭明江, 陈龙华, 金吴东. PET-CT和MRI与螺旋CT对原发性肝癌病灶检出的对比观察. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 852-854
- 5 Mihara S, Nagano K, Kuroda K, Yoshioka R, Sawatari M, Koba H, Tanaka S, Hirao S, Machihara M, Hondou K, Morimoto E, Koyama W. Efficacy of ultrasonic mass survey for abdominal cancer. *J Med Syst* 1998; 22: 55-62 [PMID: 9571511 DOI: 10.1023/A:1022634900391]
- 6 李治安, 李建国, 刘吉斌. 临床超声影像学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 941-950
- 7 孙灿辉, 李子平, 徐辉雄, 孟俊非, 冯仕庭, 范森, 彭振鹏, 郭欢仪. 周围型肝内胆管细胞癌的CT和超声双期增强的对比研究. 中国医学影像技术 2008; 24: 101-104
- 8 聂刚, 梅渐川. 微泡造影剂在肝脏疾病诊治中的研究进展. 临床超声医学杂志 2006; 8: 43-45
- 9 金成兵, 朱辉, 王智彪, 福田浩之, 大藤正雄, 张炼, 周昆, 杨伟, 彭松, 冉立烽. 超声造影在HIFU治疗肝癌近期疗效评价中的作用. 临床超声医学杂志 2009; 11: 101-102
- 10 夏宇, 姜玉新, 戴晴, 吕柯, 高媛. 超声造影对肝局限性病变的诊断价值与增强CT对比研究. 中华超声影像学杂志 2008; 17: 576-579
- 11 张秉琪, 刘馨, 安致. 肿瘤标志物临床手册. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2008: 11-14
- 12 廖慧钰. 血清肿瘤标记物在肝癌诊断中的应用. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 379-380
- 13 禹红. 10种肿瘤标志物对肝癌的诊断价值. 实用预防医学 2009; 16: 545-547
- 14 梁红杰. 原发性肝癌的螺旋CT诊断分析. 医学信息手术学分册 2008; 21: 545-547

应用要点
本文对原发性肝癌患者的AFP、超声和CT检查结果进行分析, 总结其特点, 为肝癌的早期诊断提供依据.

同行评价
本研究设计尚合理, 结果可靠, 有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



重症急性胰腺炎患者血浆内皮素-1、一氧化氮的动态变化及前列地尔的干预作用

吴钢, 姜琦, 赵昌杰, 童诚

背景资料
重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床上起病凶险, 病死率高的急腹症之一。SAP 的发病机制非常复杂, 其中胰腺微循环障碍作为 SAP 启动、持续损害的因素, 其作用越来越受到重视。

吴钢, 姜琦, 童诚, 南通大学医学院附属东台人民医院消化内科 江苏省东台市 224200
赵昌杰, 南通大学医学院附属东台人民医院内镜室 江苏省东台市 224200
作者贡献分布: 此课题由童诚与姜琦负责实验设计、指导论文写作及修改工作; 由吴钢负责具体实验、实验数据整理及论文撰写; 由赵昌杰负责实验试剂购买、采集血样及实验协助工作。
通讯作者: 童诚, 主治医师, 224200, 江苏省东台市东台镇康复西路6号, 南通大学医学院附属东台人民医院消化内科。
wugangxuyi1981@163.com
电话: 0515-85253914
收稿日期: 2014-10-17 修回日期: 2014-11-13
接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-08

Changes in plasma ET-1 and NO in patients with severe acute pancreatitis and effect of alprostadil on ET-1 and NO

Gang Wu, Qi Jiang, Chang-Jie Zhao, Cheng Tong

Gang Wu, Qi Jiang, Cheng Tong, Department of Gastroenterology, the Affiliated Dongtai People's Hospital of School of Medicine, Nantong University, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China
Chang-Jie Zhao, Department of Digestive Endoscopy, the Affiliated Dongtai People's Hospital of School of Medicine, Nantong University, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Cheng Tong, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Dongtai People's Hospital of School of Medicine, Nantong University, 6 Kangfu West Road, Dongtai Town, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. wugangxuyi1981@163.com
Received: 2014-10-17 Revised: 2014-11-13
Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To detect the changes in plasma endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) in patients with severe acute pancreatitis and to observe the effect of alprostadil on ET-1 and NO levels.

METHODS: Sixty patients with SAP were randomly divided into two groups: a control group ($n = 30$) or a combination group ($n = 30$). The control group received intravenous infusion of somatostatin on the basis of conventional therapy, and the combination group received

intravenous infusion of alprostadil and somatostatin on the basis of conventional therapy. Plasma levels of ET-1 and NO were measured at admission, 12 h, 48 h, 72 h, and 1 week after onset, and ET-1/NO ratio was calculated.

RESULTS: Plasma levels of ET-1 and NO initially increased, peaked at 12 h, were still maintained at high levels at 72 h, and then declined at 1 week below the levels at admission. The trend of changes of ET-1 and NO were similar between the two groups from admission to 24 h (ET-1 at admission: $97.7 \text{ ng/L} \pm 14.9 \text{ ng/L}$ vs $98.8 \text{ ng/L} \pm 15.6 \text{ ng/L}$; 12 h: $157.4 \text{ ng/L} \pm 14.4 \text{ ng/L}$ vs $160.3 \text{ ng/L} \pm 15.8 \text{ ng/L}$; 24 h: $146.0 \text{ ng/L} \pm 18.8 \text{ ng/L}$ vs $146.4 \text{ ng/L} \pm 19.2 \text{ ng/L}$; NO at admission: $29.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $29.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 6.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 12 h: $40.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.9 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $41.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 5.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 24 h: $39.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.7 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $39.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.6 \text{ } \mu\text{mol/L}$; $P > 0.05$ for all). The levels of ET-1 decreased more significantly from 48 h to 1 week in the combination group (48 h: $134.1 \text{ ng/L} \pm 18.5 \text{ ng/L}$ vs $128.3 \text{ ng/L} \pm 17.8 \text{ ng/L}$; 72 h: $99.5 \text{ ng/L} \pm 16.6 \text{ ng/L}$ vs $109.8 \text{ ng/L} \pm 17.3 \text{ ng/L}$; 1 wk: $71.4 \text{ ng/L} \pm 12.1 \text{ ng/L}$ vs $78.8 \text{ ng/L} \pm 13.3 \text{ ng/L}$; $P < 0.05$ for all), while the levels of NO decreased more significantly in the control group (48 h: $30.1 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.9 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $33.8 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 72 h: $22.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $28.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 1 wk: $17.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.7 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $20.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$; $P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: ET-1 and NO are important factors mediating microcirculation disturbance in SAP. Alprostadil can ameliorate pancreatic microcirculation possibly by altering ET-1 and NO expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endothelin-1; Nitric oxide; Alprostadil; Severe acute pancreatitis

同行评议者
李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

Wu G, Jiang Q, Zhao CJ, Tong C. Changes in plasma ET-1 and NO in patients with severe acute pancreatitis and effect of alprostadil on ET-1 and NO. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 142-146 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/142.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.142>

摘要

目的: 观察重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的动态变化及前列地尔对其表达的影响。

方法: 60例SAP患者, 随机分成两组, 每组30例, 对照组在一般治疗的基础上单用生长抑素治疗, 联合组为生长抑素联合前列地尔治疗。在入院即刻、发病12、24、48、72 h、1 wk分别检测两组患者血浆ET-1及NO浓度, 并计算ET-1/NO值。

结果: 两组患者血浆ET-1及NO水平均呈先升高再下降的趋势, 12 h时达到高峰后逐渐下降, 72 h时仍维持在高水平, 1 wk后下降至低于入院即刻水平。入院即刻至发病24 h时两组ET-1及NO水平变化趋势类似(ET-1: 入院即刻: $97.7 \text{ ng/L} \pm 14.9 \text{ ng/L}$ vs $98.8 \text{ ng/L} \pm 15.6 \text{ ng/L}$; 12 h: $157.4 \text{ ng/L} \pm 14.4 \text{ ng/L}$ vs $160.3 \text{ ng/L} \pm 15.8 \text{ ng/L}$; 24 h: $146.0 \text{ ng/L} \pm 18.8 \text{ ng/L}$ vs $146.4 \text{ ng/L} \pm 19.2 \text{ ng/L}$; NO: 入院即刻: $29.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $29.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 6.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 12 h: $40.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.9 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $41.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 5.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 24 h: $39.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.7 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $39.7 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.6 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 均 $P>0.05$), 48 h后ET-1水平联合组下降较对照组更明显(48 h: $134.1 \text{ ng/L} \pm 18.5 \text{ ng/L}$ vs $128.3 \text{ ng/L} \pm 17.8 \text{ ng/L}$; 72 h: $99.5 \text{ ng/L} \pm 16.6 \text{ ng/L}$ vs $109.8 \text{ ng/L} \pm 17.3 \text{ ng/L}$; 1 wk: $71.4 \text{ ng/L} \pm 12.1 \text{ ng/L}$ vs $78.8 \text{ ng/L} \pm 13.3 \text{ ng/L}$; 均 $P<0.05$), 而NO水平48 h后对照组较联合组下降更明显(48 h: $30.1 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.9 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $33.8 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 72 h: $22.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $28.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 1 wk: $17.0 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.7 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $20.2 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3.4 \text{ } \mu\text{mol/L}$; 均 $P<0.05$)。

结论: ET-1、NO是介导SAP微循环障碍的重要因素, 前列地尔能改善胰腺微循环, 可能是通过影响ET-1、NO的表达起作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内皮素-1; 一氧化氮; 前列地尔; 重症急性胰腺炎

核心提示: 胰腺微循环障碍在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发生、发展中起重要作用。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种极强的缩血管物质, 一氧化氮(nitric oxide, NO)是目前所知的一种最强的舒血管介质, ET1/NO是评价胰腺微循环的重要指标。本试验发现前列地尔可以抑制ET1/NO比值的上升, 从而改善微循环, 改善SAP患者的预后。本研究为临床治疗SAP提供了新思路。

吴钢, 姜琦, 赵昌杰, 童诚. 重症急性胰腺炎患者血浆内皮素-1、一氧化氮的动态变化及前列地尔的干预作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(1): 142-146 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/142.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.142>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症。重症者起病急骤、病情危重, 称为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。SAP的发病机制非常复杂, 其发生发展受多种因素影响^[1-3]。近年来, 胰腺微循环障碍作为SAP启动、持续损害的因素, 其作用越来越受到重视^[4]。本文观察了SAP患者血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、ET-1/NO的动态变化及前列地尔的干预作用, 探讨了微循环障碍在SAP发病中的作用及前列地尔对于改善微循环的效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南通大学医学院附属东台医院消化内科2012-05/2014-05收治SAP患者60例, 患者均于发病12 h内入院。SAP诊断参照指南^[5]。将60例SAP患者按照随机数字表分为两组, 单用生长抑素治疗为对照组30例; 采用生长抑素联合前列地尔治疗为联合组30例。年龄、性别、急性生理与慢性健康II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分^[6]、CT严重指数(CT severity index, CTSI)评分^[7]方面2组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 所有入选病例均无严重基础疾病, 女性为非哺乳期、非孕产妇。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者入院后均给予禁食、胃肠减压、液体复苏、抗感染、空肠管肠内营养等治疗, 有胆总管结石、梗阻性黄疸的患者立即行经内镜逆行胰胆管造影下取石术或鼻胆管引

研究前沿
SAP病情重、并发症多, 传统治疗方法存在诸多不足。应用前列地尔可以一定程度地改善SAP微循环, 改善患者预后。探索改善SAP预后的途径成为临床研究热点。

创新盘点
本研究观察前列地尔干预后SAP患者ET-1/NO的变化, 探索前列地尔改善微循环治疗SAP的机制。

应用要点

本研究应用前列地尔治疗SAP, 实验结果说明前列地尔可以改善ET-1/NO比值, 提示前列地尔可以改善SAP患者胰腺微循环。

表 1 两组患者一般情况比较

项目	对照组	联合组
<i>n</i>	30	30
性别(男/女)	21/9	20/10
年龄(岁)	50.5 ± 16.4	50.7 ± 14.2
入院时发病时间(h)	6.2 ± 1.5	6.1 ± 1.0
病因(<i>n</i>)		
胆道疾病	17	16
暴饮暴食	4	5
高脂血症	4	4
其他	5	5
血淀粉酶(IU/L)	1032.9 ± 358.7	1048.5 ± 435.6
CTSI评分(分)	6.0 ± 0.8	5.9 ± 0.8
APACHE II 评分(分)	11.8 ± 2.4	11.4 ± 1.9

APACHE II: 急性生理与慢性健康 II。

流术。对照组在上述治疗基础上加用生长抑素 6 mg, 24 h 持续泵入。联合组在上述治疗基础上给予生长抑素 6 mg, 24 h 持续泵入, 并给予前列地尔 20 μg 加入生理盐水 100 mL 快速静脉滴注, 1 次/d, 连续 7 d。若确诊为坏死胰腺组织继发感染和/或腹腔间隔室综合征时则转外科行手术治疗。

1.2.2 标本采集: 入院即刻、发病 12、24、48、72 h、发病 1 wk 时分别抽取外周血, 检测 ET-1 及 NO 水平。ET-1 采用 ELISA 测定, 试剂盒购自 Thermo 公司。NO 采用硝酸还原法测定, 试剂盒购自南京建成生物工程有限公司。实验步骤均根据试剂盒说明书。

统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行数据分析, 计量资料用 mean ± SD 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者年龄、性别、入院时发病时间、病因、血浆淀粉酶、APACHE II 及 CTSI 评分无统计学差异(表 1)。

2.2 两组患者血浆 ET-1 的变化 对照组患者血浆 ET-1 水平发病 12 h 内逐渐升高, 12 h 时达到高峰, 后逐渐下降, 72 h 时仍维持在高水平, 1 wk 后下降至低于入院前水平。联合组血浆 ET-1 水平亦有此变化, 但 24 h 开始两组变化曲线分离, 联合组下降速度较对照组快。48 h 时联合组 ET-1 与对照组比较无统计学差异($P = 0.20$), 但较低($134.1 \text{ ng/L} \pm 18.5 \text{ ng/L}$ vs $128.3 \text{ ng/L} \pm 17.8 \text{ ng/L}$)。72 h

及 1 wk 时两组血浆 ET-1 水平均有统计学差异(t 值分别为 -2.470、-21.790, P 值分别为 0.020、0.000), 且联合组较对照组低(表 2)。

2.3 两组患者血浆 NO 水平的变化 对照组患者血浆 NO 水平发病 12 h 时达到高峰, 后逐渐下降, 1 wk 后下降至 $17.0 \mu\text{mol/L} \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$ 。联合组血浆 NO 变化亦如此, 但 24 h 开始两组 NO 变化曲线分离, 联合组下降速度较对照组慢。48、72 h 及 1 wk 时两组血浆 NO 水平均有统计学差异(t 值分别为 -3.411、-5.081、-3.679, P 值分别为 0.002、0.000、0.001), 且联合组较对照高(表 2)。

2.4 两组患者 ET-1/NO 值的变化 对照组 ET-1/NO 值入院后逐渐升高, 12 h 后下降, 24 h 后又升高, 在 72 h 时达到峰值, 后逐渐下降, 1 wk 后仍维持在高水平。24 h 开始两组变化曲线开始分离, 联合组 ET-1/NO 值变化曲线较对照组平稳, 缓慢上升, 48、72 h、1 wk 时两组 ET-1/NO 值均有统计学差异(t 值分别为 11.003、6.001、2.165, P 值分别为 0.000、0.000、0.039)(表 2)。

3 讨论

胰腺的微循环障碍导致的胰腺缺血是 AP 发病的启动因素, 也是轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)向 SAP 转化的重要因素^[8-11]。SAP 早期严重的胰腺组织缺血现象被认为是引起胰组织缺血、坏死、自溶的主要决定因素。但其机制尚不完全清楚^[9,11]。ET 主要由血管内皮细胞产生。ET-1、ET-2、ET-3 均可导致微循环损害组织损伤和炎症, 其中 ET-1 作用最强^[12]。ET-1 和 NO 组成一对血管活性因子, 但二者作用相反, 且相互制约, 他们共同维持血管舒缩功能的稳定和血液的正常流动^[13]。本研究显示, 对照组中 ET-1 及 NO 水平发病后均上升, 12 h 时达到峰值, 后逐渐下降, 但仍维持在高水平。而 ET-1/NO 值发病后逐渐升高, 12 h 后下降, 24 h 后又升高, 在 72 h 时达到峰值, 后逐渐下降, 1 wk 后仍维持在高水平。说明 SAP 发病 12 h 到 24 h 中, NO 下降幅度较 ET-1 小, 胰腺微循环情况可能在此时间内一度向好的方向发展, 24 h 后出现 ET-1/NO 值较大幅度上升, NO 下降速度明显较 ET-1 加大, 胰腺微循环情况恶化, 至 1 wk 时 ET-1/NO 仍维持在较高水平。以上结果说明 SAP 时可出现内皮细胞功能不全, 表现为 ET-1、NO 的生成紊乱, 二者的平衡破坏, 使血管处于持续收缩状态, 使胰腺血流动力学发生紊乱。

表 2 两组患者血浆ET-1、NO水平及ET-1/NO比值

时间	分组	ET-1(ng/L)	NO(μmol/L)	ET-1/NO
入院即刻	对照组	97.7 ± 14.9	29.0 ± 4.4	3.38 ± 0.17
	联合组	98.8 ± 15.6	29.7 ± 6.0	3.41 ± 0.74
发病12 h	对照组	157.4 ± 14.4	40.2 ± 3.9	3.93 ± 0.20
	联合组	160.3 ± 15.8	41.2 ± 5.5	3.95 ± 0.57
发病24 h	对照组	146.0 ± 18.8	39.7 ± 4.7	3.68 ± 0.12
	联合组	146.4 ± 19.2	39.7 ± 4.6	3.68 ± 0.21
发病48 h	对照组	134.1 ± 18.5	30.1 ± 4.9	4.48 ± 0.31
	联合组	128.3 ± 17.8	33.8 ± 4.1 ^a	3.79 ± 0.17 ^a
发病72 h	对照组	99.5 ± 16.6	22.2 ± 4.8	4.50 ± 0.54
	联合组	109.8 ± 17.3 ^a	28.0 ± 4.2 ^a	3.92 ± 0.16 ^a
发病1 wk	对照组	71.4 ± 12.1	17.0 ± 3.7	4.38 ± 1.16
	联合组	78.8 ± 13.3 ^a	20.2 ± 3.4 ^a	3.91 ± 0.18 ^a

^aP<0.05 vs 相同时间对照组. ET-1: 内皮素-1; NO: 一氧化氮.

前列地尔是一种血管活性药物,可提高血液流动性,改善微循环,减轻高凝状态;还具有保护血管内皮细胞,减轻内皮细胞损伤作用,他通过调节血管活性因子的产生及平衡,使损伤的血管内皮细胞合成释放生物活性因子的功能得到恢复^[14];抑制血管内皮细胞炎症因子的产生,减轻炎症反应^[15].

本实验中联合组ET-1水平下降较对照组快,而NO水平下降较对照组慢.联合组ET-1/NO值24 h后较对照组上升幅度明显下降,提示应用前列地尔后胰腺组织中舒血管的NO较缩血管ET-1下降幅度小,因此前列地尔能改善SAP患者胰腺微循环,改善患者预后,但作用机制上是前列地尔直接引起ET-1、NO表达变化抑或前列地尔改善微循环后间接引起ET-1、NO表达变化值得进一步研究.

4 参考文献

- 1 Dhalwani R, Madden SM, Cahill N, Jeejeebhoy K, Kutsogiannis J, Muscedere J, McClave S, Heyland DK. Guidelines, guidelines, guidelines: what are we to do with all of these North American guidelines? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 625-643 [PMID: 21097763 DOI: 10.1177/0148607110378104]
- 2 Karpavicius A, Dambraskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6620-6627 [PMID: 23236237 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6620]
- 3 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]

- 4 Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402]
- 5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 217-222
- 6 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829 [PMID: 3928249 DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009]
- 7 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336 [PMID: 2296641 DOI: 10.1148/radiology.174.2.2296641]
- 8 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2421-2425
- 9 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]
- 10 Petrov MS. Therapeutic implications of oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 562-568 [PMID: 20543682 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b64b9]
- 11 Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 406-412 [PMID: 12046059]
- 12 Sandoval YH, Atef ME, Levesque LO, Li Y, Anand-Srivastava MB. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 202-214 [PMID: 24568156 DOI: 10.2174/1570161112666140226122054]
- 13 Vozzi F, Bianchi F, Ahluwalia A, Domenici C. Hydrostatic pressure and shear stress affect endothelin-1 and nitric oxide release by endothelial cells in bioreactors. *Biotechnol J* 2014; 9: 146-154 [PMID: 23959971 DOI: 10.1002/biot.201300016]
- 14 Heider P, Wildgruber M, Wolf O, Schuster T, Lutzenberger W, Berger H, Eckstein HH. Improvement

名词解释

微循环: 微动脉与微静脉之间的血液循环通路, 他是机体细胞代谢的重要场所.

同行评价

该文主题明确, 实验技术路线清晰, 科学性强. 讨论说理性强, 逻辑性好. 该实验结果对研究急性胰腺炎治疗有参考价值.

of microcirculation after percutaneous transluminal angioplasty in the lower limb with prostaglandin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 88: 23-30 [PMID: 18832042 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2008.09.001]

15 Fang W, Li H, Zhou L, Su L, Liang Y, Mu Y. Effect of prostaglandin E1 on TNF-induced vascular inflammation in human umbilical vein endothelial cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88: 576-583 [PMID: 20555427 DOI: 10.1139/Y10-028]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值

胡应霞, 张海蓉, 石 围, 唐君瑞

胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞, 昆明医科大学第一附属医院
消化内科 云南省昆明市 650032

胡应霞, 在读硕士, 主要从事胰腺疾病的基础研究。

云南省科技计划基金资助项目, No. 2012FB026

作者贡献分布: 此课题由张海蓉设计; 研究内容由胡应霞、石围及唐君瑞统计汇总; 数据分析由胡应霞完成; 论文由胡应霞与张海蓉完成。

通讯作者: 张海蓉, 教授, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。zhr919@sina.com
电话: 0871-65326888

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-11-13

接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-08

Diagnostic value of plasma miR-210 combined with serum tumor markers in pancreatic cancer

Ying-Xia Hu, Hai-Rong Zhang, Wei Shi, Jun-Rui Tang

Ying-Xia Hu, Hai-Rong Zhang, Wei Shi, Jun-Rui Tang,
Department of Gastroenterology, the First Affiliated
Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032,
Yunnan Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of
Yunnan Province, No. 2012FB026

Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor,
Department of Gastroenterology, the First Affiliated
Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang
Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province,
China. zhr919@sina.com

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-11-13

Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of the combination of plasma miR-210 with serum tumor markers in patients with pancreatic cancer.

METHODS: Sixty patients with pancreatic cancer, twenty patients with chronic pancreatitis, and ten normal people were included in the study. Total RNA was extracted from plasma samples for measurement of miR-210 levels using real-time PCR. Simultaneously, serum tumor markers carbohydrate antigen 199 (CA199), CA242 and carcino-embryonic antigen (CEA) were determined. The relationship between miR-210 levels and clinical characteristics of pancreatic

cancer patients was analyzed. The diagnostic efficiency of combination of plasma miR-210 with serum tumor markers CA199, CA242, and CEA in pancreatic cancer patients was evaluated.

RESULTS: The relative abundance of plasma miR-210 was significantly higher in the pancreatic cancer group than in the chronic pancreatitis and normal groups (4.12 ± 4.51 vs 1.49 ± 3.94 , -1.73 ± 4.82 ; $P < 0.01$ for both). Plasma miR-210 levels showed no significant correlation with CA199, CA242, CEA, tumor diameter, TNM stage or clinical stage in pancreatic cancer patients. Analysis using a binary logistic regression model showed that the diagnostic sensitivity and specificity of miR-210 alone were 96.7% and 50% for the pancreatic cancer group vs normal group, 95% and 25% for the pancreatic cancer group vs chronic pancreatitis group, and 86.7% and 40% for the pancreatic cancer group vs chronic pancreatitis and normal group. When plasma miR-210 was combined with serum tumor markers CA199, CA242, or CEA, the sensitivity and specificity in the three groups were 96.7% and 70%, 90% and 85%, 86.7% and 90%, respectively.

CONCLUSION: The combination of plasma miR-210 with serum tumor markers CA199, CA242 or CEA can improve diagnostic efficiency in patients with pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plasma miR-210; Serum tumor markers; Pancreatic cancer; Diagnostic value

Hu YX, Zhang HR, Shi W, Tang JR. Diagnostic value of plasma miR-210 combined with serum tumor markers in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 147-152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/147.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.147>

摘要

目的: 探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199,

背景资料

胰腺癌是一种常见的严重威胁人类健康的消化系统恶性肿瘤。目前,临床上外科手术切除仍是胰腺癌的唯一治愈方法,而大部分确诊时已失去手术机会。目前常用的血清肿瘤标志物中糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)作为胰腺癌的早期诊断及胰腺癌的筛选指标尚有许多不足。因此需要发现新的肿瘤标志物。

同行评议者

潘阳林, 副主任医师, 副教授, 第四军医大学西京医院消化病医院消化六科; 谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

研发前沿

微小RNA(microRNA, miRNA)是内源性的非编码RNA分子,具有抑癌基因与癌基因的双重作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一。miRNA比mRNA更短,抵抗核酸酶降解的能力更强,基于miRNA的诊断结果也就更可靠。miRNA在血清中可长期稳定存在,且不易被降解,故有望成为胰腺癌诊断标志物。

CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值。

方法: 对60例胰腺癌患者、20例慢性胰腺炎患者及10例正常对照组的血标本进行RNA抽提,并进行miR-210的实时PCR检测,同时对血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA进行检测,分析血浆miR-210相对表达量与临床特征的关系,评估血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA对胰腺癌的诊断效能。

结果: miR-210在胰腺癌血浆中的相对表达量显著高于慢性胰腺炎组及正常对照组(4.12 ± 4.51 vs 1.49 ± 3.94 , -1.73 ± 4.82 ; 均 $P < 0.01$),胰腺癌患者血浆miR-21水平与CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期及临床分期无关。经二分类Logistic回归模型分析发现,血浆miR-210单独在胰腺癌组比正常组、胰腺癌组比慢性胰腺炎组和胰腺癌组比慢性胰腺炎组+正常组中的敏感性、特异性分别为: 96.7%、50.0%; 95.0%、25.0%; 86.7%、40.0%。血浆miR-210联合肿瘤标志物CA199、CA242、CEA后在以上三组中的敏感性、特异性分别为: 96.7%、70.0%; 90.0%、85.0%; 86.7%、90.0%。

结论: 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA能提高胰腺癌的诊断效能。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 血浆miR-210; 血清肿瘤标志物; 胰腺癌; 诊断价值

核心提示: 本研究探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值,结果显示血浆miR-210联合血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA能提高胰腺癌的诊断效能。

胡应霞, 张海蓉, 石围, 唐君瑞. 血浆miR-210联合血清肿瘤标志物对胰腺癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 147-152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/147.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.147>

0 引言

胰腺癌是一种常见的严重威胁人类健康的消化系恶性肿瘤,据世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)2008年全球癌症报告(GLOBOCAN, 2008)数据统计^[1],全世界范围内每年胰腺癌发病人数约为27.87万,居恶性肿瘤的第12位。2008年在我国全部登记地区胰腺癌发病率居所有恶性肿瘤第7位,死亡率居第6位^[2]。患者总体5年生存率 $< 5\%$ ^[3]。目前,临床上外科手术切除仍是胰腺癌的唯一治愈方法,而大部分确诊时已失去手术机会。相关资料显示目前常用的血清肿瘤标志物中CA199在胰腺癌诊断中的敏感性为70%-80%^[4],而特异性甚至不到50%^[5],作为胰腺癌的早期诊断及胰腺癌的筛选指标尚有许多不足。故寻找一种早期诊断胰腺癌敏感性和特异性高的肿瘤标志物尤为重要。微小RNA(microRNA, miRNA)是内源性的非编码RNA分子,具有抑癌基因与癌基因的双重作用,在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重要的作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一。许多研究^[6-13]表明,miRNAs可作为肿瘤诊断标志物,也可用于肿瘤的鉴别和预后判断。本研究旨在探讨血浆miR-210联合血清肿瘤标志物糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA242、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)对胰腺癌的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-08/2013-10昆明医科大学第一附属医院收治的60例胰腺癌患者,所有胰腺癌患者均经手术病理或影像学诊断证实。20例慢性胰腺炎患者通过影像学诊断,并随访半年以上无肿瘤发生。10例年龄、性别匹配的正常对照健康体检者,CA199、CA242、CEA及腹部超声均未见异常,无任何肿瘤病史。miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒和miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒购自TIANGEN公司,hsa-miR-210、内参U6购自Qiagen公司。普通PCR扩增仪为日本TakaRa公司,实时荧光定量PCR仪为Stratagene公司的Mx3000P。

1.2 方法

1.2.1 血液总RNA的提取: 采集患者的EDTA抗凝外周静脉血2 mL,储存于4℃冰箱,2 d内进行处理。将外周血移入装有人淋巴细胞分离液的玻璃试管中,然后在6℃下3000 g离心20 min,之后将中间液转入另一份装有生理盐水的玻璃试管中,6℃下3000 g离心10 min,将玻璃试管

相关报道

研究表明,miR-210与缺氧及癌症有关,其是内皮细胞对于低氧环境产生的一个重要物质。miR-210在胰腺癌组织中高表达,并可与慢性胰腺炎及正常组织区分。同样,在胰腺癌患者的血浆中miR-210表达量亦升高,同样可与慢性胰腺炎及正常对照组区分。

表 1 血浆miR-210水平与胰腺癌患者临床特征的关系

临床特征	数值	miR-210	
		r值	P值
性别		-0.051	0.697
年龄(岁)	57.87 ± 12.32	-0.024 ^a	0.858
CA199(U/mL)	142.82 ± 198.91	-0.097 ^a	0.460
CA242(U/mL)	45.77 ± 160.5	0.013 ^a	0.924
CEA(ng/mL)	3.46 ± 5.19	0.044 ^a	0.737
肿瘤最大直径(cm)	3.91 ± 1.88	-0.004 ^a	0.977
T stage		-0.047	0.722
N stage		-0.086	0.516
M stage		0.093	0.478
临床分期		0.205	0.116

^a为Pearson相关分析, 其余为Spearman秩相关分析. CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原.

底物转入1.5 mL EP管中, 加入1 mL TRIzol液, 反应5 min, 加入氯仿200 μL, 混匀6 °C下12000 g离心15 min, 之后将上层液转至另一份1.5 mL EP管中, 加入异丙醇500 μL, 混匀6 °C下12000 g离心10 min, 倒掉管中液体, 加入750 mL/L乙醇1 mL, 6 °C下12000 g离心10 min, 倒掉管中液体, 室温下干燥10 min, 根据EP管底白色胶状物大小分别加入30-100 μL RNase-free water, 溶解后-80 °C保存.

1.2.2 RNA浓度及纯度检测: 用Thermo Scientific BioMate 3S紫外可见分光光度计进行检测.

1.2.3 cDNA的合成及荧光定量PCR: 根据RNA浓度的不同切取2-5 μL, 用miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒进行反转, 反应条件为37 °C 60 min. 取反转产物0.5 μL作为模板, 用miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒进行Real-Time PCR检测, 所有反应采用三复孔, 反应条件为94 °C 2 min, 94 °C 20 s, 60 °C 34 s, 40个循环. 采用Stratagene公司的实时荧光定量PCR仪Mx3000P进行检测, U6作为内参, 相对定量值 = $-\Delta\Delta Ct = -(Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6})_{\text{实验样本}} - (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6})_{\text{对照样本}}$.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行处理, 计量资料符合正态分布用mean ± SD表示, 符合偏态分布用median ± Q表示, 相对定量值成偏态分布、方差不齐采用Mann-Whitney U检验, 建立二分类logistic回归模型, 应用ROC曲线评价诊断效能, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

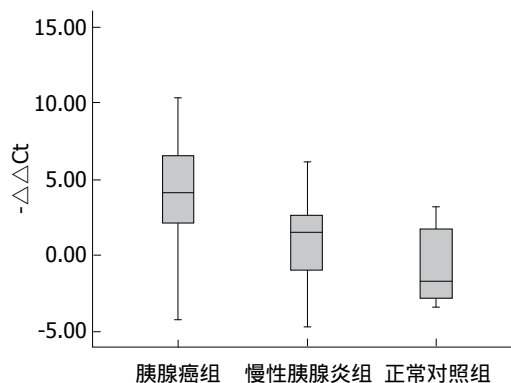


图 1 不同组血浆miR-210水平.

创新盘点

本研究分析了血浆miR-210对胰腺癌的诊断价值, 同时联合临床常用血清肿瘤标志物CA199、CA242、CEA对胰腺癌的诊断价值作了进一步分析, 并发现血浆miR-210联合血清CA199+CA242+CEA可提高胰腺癌的诊断价值.

2 结果

2.1 一般情况 60例胰腺癌中, 男33例, 女27例, 中位年龄58(33-81)岁, 其中胰头癌44例、胰体尾癌16例, TNM分期, I期19例、II期17例、III期8例、IV期16例. 20例慢性胰腺炎中, 男19例, 女1例, 中位年龄49岁(33-78岁). 10例对照中, 男5例, 女5例, 中位年龄52岁(27-65岁).

2.2 提取的RNA质量检测 所有样品浓度较好, $A_{260/280}$ 均在1.8-2.1之间.

2.3 不同组别血浆miR-210水平 胰腺癌患者血浆miR-210水平均高于慢性胰腺炎组和正常对照组($P < 0.01$), 慢性胰腺炎患者血浆miR-210水平高于正常对照组, 但差异无统计学意义(图1).

2.4 血浆miR-210水平与胰腺癌患者临床特征的关系 胰腺癌患者血浆miR-210水平与患者性别、年龄、CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期、临床分期均无关(表1).

2.5 ROC曲线下面积 血浆miR-210的ROC曲线下面积, 在胰腺癌组+正常组、胰腺癌组+慢性胰腺炎组、胰腺癌+慢性胰腺炎组+正常组的3组人群中血浆miR-210诊断胰腺癌的AUC分别为(0.870, 95%CI: 0.770-0.970)、(0.788, 95%CI: 0.685-0.892)、(0.816, 95%CI: 0.728-0.903).

2.6 诊断效能 根据不同组人群中血浆miR-210及CA199+CA242+CEA的表达量建立二分类Logistic回归(entry 0.05, removal 0.1), 将Logistic回归模型的估算概率 > 0.5 被判定诊断为胰腺癌. 将血浆miR-210、CA199/CA242/CEA单独及联合在胰腺癌比正常对照组、胰腺癌比慢性胰腺炎组和胰腺癌比慢性胰腺炎及正常对照组中的敏感性、特异性、准确性、阳性似然比(LR+)及阴性似然比(LR-)做比较, 发现血浆miR-210在各组单独诊断中敏感性较高, 但特异性稍低, 同

应用要点

本研究对胰腺癌的
诊断有一定实用
价值,加之联合
目前常用肿瘤标
志物一起可提高
诊断价值,这可为
今后研究方向提
供一定指引意义。

表 2 血浆miR-210、CA199、CA242、CEA及联合在各组间的诊断效能

分组	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)	LR+	LR-
胰腺癌组 vs 正常组					
miR-210	96.7	50.0	90.0	1.93	0.07
CA199	91.7	30.0	82.9	1.31	0.28
CA242	98.3	10.0	85.7	1.09	0.17
CEA	100.0	0.0	85.7	-	-
CA199+CA242+CEA	93.3	30.0	84.3	1.33	0.22
miR-210+CA199	96.7	70.0	92.9	3.22	0.05
miR-210+CA199+CA242+CEA	96.7	70.0	92.9	3.22	0.05
胰腺癌组 vs 慢性胰腺炎组					
miR-210	95.0	25.0	77.5	1.14	0.22
CA199	81.7	80.0	81.3	4.08	0.23
CA242	85.0	30.0	71.3	1.21	0.50
CEA	100.0	0.0	75.0	-	-
CA199+CA242+CEA	81.7	75.0	80.0	3.27	0.24
miR-210+CA199	90.0	85.0	88.8	6.00	0.12
miR-210+CA199+CA242+CEA	90.0	85.0	88.8	6.00	0.12
胰腺癌组 vs 慢性胰腺炎组+正常组					
miR-210	86.7	40.0	71.1	1.44	0.33
CA199	78.3	93.3	83.3	11.75	0.23
CA242	76.7	83.3	78.9	4.60	0.28
CEA	98.3	10.0	68.9	1.09	0.17
CA199+CA242+CEA	80.0	93.3	84.4	12.00	0.21
miR-210+CA199	88.3	90.0	88.9	8.83	0.13
miR-210+CA199+CA242+CEA	86.7	90.0	87.8	8.67	0.15

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原。

时联合肿瘤标志物CA199+CEA+CA242可提高
诊断效能,且miR-210联合CA199与miR-210联
合CA199+CEA+CA242的诊断效能在各组的比
较基本一致(表2)。

3 讨论

miRNA是内源性的非编码RNA分子,是由长约
21-23个核苷酸组成的非编码的单链RNAs,其
参与调控基因表达,具有高度的保守性,时序性
和组织特异性。具有抑癌基因与癌基因的双重
作用,在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重
要的作用,是与肿瘤发生发展有关的新的调节
分子家族之一。miRNA比mRNA更短,这意味着
他抵抗核酸酶降解的能力更强,基于miRNA的
诊断结果也就更可靠。miRNA在血清中可长期
稳定存在,耐RNA酶降解、煮沸、反复冻融、
酸碱环境、长期保存等各种处理方法均不会造
成血清miRNA的损失^[6]。故miRNAs不易被降解
是血浆检测miRNAs的理论基础,且血液标本易

取得,患者痛苦小。Mitchell等^[7]对前列腺癌的研究中也证实了血浆miRNAs的稳定性和可定量
检测。

相关研究表明,miR-210与缺氧及癌症有关,
其是内皮细胞对于低氧环境产生的一个重要物
质^[8]。缺氧是肿瘤微环境的一个特征,胰腺癌时
组织处于缺氧,缺氧时诱导了组织miR-210的表
达,释放入血从而血浆中miR-210的表达升高^[9]。
miR-210在胰腺癌^[10]、乳腺癌^[11]、肺癌^[12]、肾
癌^[13]等肿瘤中高表达。Bloomston等^[14]研究发
现,与正常胰腺癌组织相比miR-210在胰腺癌组
中高表达,并可与慢性胰腺炎及正常组织区分。
同样,在胰腺癌患者的血浆中miR-210表达量升
高,是健康对照组的4倍^[15],并可与慢性胰腺炎及
正常对照组区分^[16]。在胰腺癌患者中高表达的
miR-210提示患者存活率低,有可能成为预后的
指标^[17]。

有学者^[18]在对胰腺导管内乳头状黏液性肿
瘤miR-101、miR-21、miR-155的研究中选用了

65例侵袭性胰腺组织、16例非侵袭性胰腺组织及5例正常胰腺组织. 本研究中, 选用了60例胰腺癌、20例慢性胰腺炎及10例正常对照组的血浆进行分析. 发现血浆miR-210相对表达量高于慢性胰腺炎和正常对照组, 可与慢性胰腺炎组及正常对照组区分, 而在慢性胰腺炎组与正常对照组无统计学差异. 胰腺癌患者血浆miR-210水平与患者性别、年龄、CA199、CA242、CEA、肿瘤最大直径、TNM分期、临床分期无关, 与Liu等^[16]研究一致. 在二分类Logistic模型进行分析时发现在胰腺癌组比正常对照组时miR-210单独用于诊断敏感性较高为96.7%, 特异性为50%, CA199单独用于诊断时敏感性为91.7%, 而特异性较低为30%, 在联合miR-210与CA199或CA199+CA242+CEA诊断时特异性均可达70%. 在胰腺癌组比慢性胰腺炎组、胰腺癌组比慢性胰腺炎+正常对照组中miR-210联合肿瘤标志物CA199或CA199+CA242+CEA诊断比miR-210单独诊断更能提高诊断效能, 且在联合miR-210与CA199或CA199+CA242+CEA诊断时诊断效能基本一致.

血浆miRNAs可反应组织中miRNAs的情况, 且血液标本易取得, 患者痛苦小, 有望成为检测胰腺癌的肿瘤标志物. 本次研究表明血浆miR-210用于胰腺癌的诊断有一定实用价值, 而联合肿瘤标志物更能提高其诊断效能. 随着研究的深入, 有望在血浆miRNAs中找到更加适合诊断胰腺癌的标志物, 从而提高胰腺癌的早期诊断, 让胰腺癌患者早期得到治疗, 并改善胰腺癌患者预后.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 He J, Chen W. Chinese Cancer Registry Annual Report, 2012. Beijing: Military Medical Science Press, 2012
- 3 Sergeant G, Vankelecom H, Gremeaux L, Topal B. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 580-586 [PMID: 19687789 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.127]
- 4 Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, Sedlacek P, van Dalen A, Einarsson R. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000; 89: 83-88 [PMID: 10897004 DOI: 10.1002/1097-0142]
- 5 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7065-7070 [PMID: 16103053 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 6 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 7 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 8 Ivan M, Harris AL, Martelli F, Kulshreshtha R. Hypoxia response and microRNAs: no longer two separate worlds. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1426-1431 [PMID: 18624759 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00398.x]
- 9 Huang X, Zuo J. Emerging roles of miR-210 and other non-coding RNAs in the hypoxic response. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 220-232 [PMID: 24395300 DOI: 10.1093/abbs/gmt141]
- 10 Papaconstantinou IG, Manta A, Gazouli M, Lyberopoulou A, Lykoudis PM, Polymeneas G, Voros D. Expression of microRNAs in patients with pancreatic cancer and its prognostic significance. *Pancreas* 2013; 42: 67-71 [PMID: 22850622 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182592ba7]
- 11 Camps C, Buffa FM, Colella S, Moore J, Sotiriou C, Sheldon H, Harris AL, Gleadle JM, Ragoussis J. hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1340-1348 [PMID: 18316553 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1755]
- 12 Puisségur MP, Mazure NM, Bertero T, Pradelli L, Grosso S, Robbe-Sermesant K, Maurin T, Lebrigand K, Cardinaud B, Hofman V, Fourre S, Magnone V, Ricci JE, Pouyssegur J, Gounon P, Hofman P, Barbry P, Mari B. miR-210 is overexpressed in late stages of lung cancer and mediates mitochondrial alterations associated with modulation of HIF-1 activity. *Cell Death Differ* 2011; 18: 465-478 [PMID: 20885442 DOI: 10.1038/cdd.2010.119]
- 13 Juan D, Alexe G, Antes T, Liu H, Madabhushi A, Delisi C, Ganesan S, Bhanot G, Liou LS. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer. *Urology* 2010; 75: 835-841 [PMID: 20035975 DOI: 10.1016/j.urology.2009.10.033]
- 14 Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, Liu CG, Bhatt D, Taccioli C, Croce CM. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901-1908 [PMID: 17473300 DOI: 10.1001/jama.297.19.1901]

名词解释

miRNA: 是内源性的非编码RNA分子, 是由长约21-23个核苷酸组成的非编码的单链RNAs. 其参与调控基因表达, 具有高度的保守性, 时序性和组织特异性. 具有抑癌基因与癌基因的双重作用, 在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重要的作用, 是与肿瘤发生发展有关的新的调节分子家族之一.

同行评价
血清miRNA可能
有用于疾病诊断
的价值。本研究的
尝试对于胰腺癌
的诊断很重要的
临床意义。发现
miR-210在胰腺癌
患者血清中高表
达,并且可能独立
于其他胰腺癌标
志物,联合检测更
有意义。本研究目
的明确,实验设计
合理,统计方法恰
当,结果丰富,结
论尚可靠,有一定
的临床价值。

- 10.1001/jama.297.17.1901]
- 15 Ho AS, Huang X, Cao H, Christman-Skieller C, Bennewith K, Le QT, Koong AC. Circulating miR-210 as a Novel Hypoxia Marker in Pancreatic Cancer. *Transl Oncol* 2010; 3: 109-113 [PMID: 20360935 DOI: 10.1593/tlo.09256]
- 16 Liu J, Gao J, Du Y, Li Z, Ren Y, Gu J, Wang X, Gong Y, Wang W, Kong X. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-691 [PMID: 21913185 DOI: 10.1002/ijc.26422]
- 17 Greither T, Grochola LF, Udelnow A, Lautenschläger C, Würfl P, Taubert H. Elevated

expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival. *Int J Cancer* 2010; 126: 73-80 [PMID: 19551852 DOI: 10.1002/ijc.24687]

18 Caponi S, Funel N, Frampton AE, Mosca F, Santarpia L, Van der Velde AG, Jiao LR, De Lio N, Falcone A, Kazemier G, Meijer GA, Verheul HM, Vasile E, Peters GJ, Boggi U, Giovannetti E. The good, the bad and the ugly: a tale of miR-101, miR-21 and miR-155 in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Ann Oncol* 2013; 24: 734-741 [PMID: 23139258 DOI: 10.1093/annonc/ mds513]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

四磨汤口服液治骨疗外科手术后胃肠功能障碍的临床效果

王卫东, 郭宝明

王卫东, 青海省西宁市第二人民医院骨科 青海省西宁市 810003

郭宝明, 青海省西宁市第二人民医院消化科 青海省西宁市 810003

王卫东, 副主任医师, 主要从事创伤与脊柱外科的研究。

作者贡献分布: 此文主要由王卫东完成; 研究过程由王卫东与郭宝明操作完成; 试剂的提供和数据分析由王卫东与郭宝明完成; 本论文写作由王卫东完成。

通讯作者: 王卫东, 副主任医师, 810003, 青海省西宁市城北区祁连路892号, 青海省西宁市第二人民医院骨科。

dongdongwei00@126.com

电话: 0971-5130017

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-11-10

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Efficacy of Simotang oral liquid for treatment of gastrointestinal dysfunction after stable thoracolumbar fractures

Wei-Dong Wang, Bao-Ming Guo

Wei-Dong Wang, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810003, Qinghai Province, China

Bao-Ming Guo, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810003, Qinghai Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Wang, Associate Chief Physician, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Qinghai Province, 892 Qilian Road, Chengbei District, Xining 810003, Qinghai Province, China. dongdongwei00@126.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2014-11-10

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy of Simotang oral liquid in the treatment of gastrointestinal dysfunction after stable thoracolumbar fractures.

METHODS: One hundred and ten patients with gastrointestinal dysfunction after stable thoracolumbar fractures treated at Xining City Second People's Hospital from January 2011 to December 2012 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group received conventional treatment, and the observation group was given Simotang oral liquid. Clinical effects were

observed and compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (90.9% vs 74.5%, $P < 0.05$). The times to first anal exhaust and defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group ($33.4 \text{ h} \pm 4.2 \text{ h}$ vs $55.9 \text{ h} \pm 5.1 \text{ h}$, $36.8 \text{ h} \pm 4.8 \text{ h}$ vs $63.7 \text{ h} \pm 6.4 \text{ h}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Simotang oral liquid can improve clinical efficacy and promote the recovery in patients with gastrointestinal function after stable thoracolumbar fractures.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stable thoracolumbar fractures; Gastrointestinal dysfunction; Simotang oral liquid

Wang WD, Guo BM. Efficacy of Simotang oral liquid for treatment of gastrointestinal dysfunction after stable thoracolumbar fractures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 153-155 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.153>

摘要

目的: 观察四磨汤口服液在稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍治疗中的应用效果。

方法: 选取2011-01/2012-12青海省西宁市第二人民医院消化科110例稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者为研究对象, 将其依据随机数字表法分为观察组与对照组, 对照组给予常规治疗, 观察组给予四磨汤口服液治疗, 观察两组的临床效果。

结果: 观察组治疗有效率与对照组比较差异有统计意义(90.9% vs 74.5%, $P < 0.05$); 观察组第1次排气时间、第1次排便时间分别为 $33.4 \text{ h} \pm 4.2 \text{ h}$ 、 $36.8 \text{ h} \pm 4.8 \text{ h}$, 与对照组比较($55.9 \text{ h} \pm 5.1 \text{ h}$ 、 $63.7 \text{ h} \pm 6.4 \text{ h}$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

背景资料

胃肠功能障碍是稳定性胸腰椎骨折的常见并发症, 对患者的康复具有重要的影响。因此, 临床中积极的治疗稳定性胸腰椎骨折后胃肠功能障碍在临床中具有重要的意义。

同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

研发前沿
临床中对胃肠功能障碍的研究较多,多数是采取西药进行治疗,但是效果并不是很理想。本研究重点探讨四磨汤口服液在其治疗中的应用效果,对以后临床治疗该病提供参考。

结论: 临床中对稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者给予四磨汤口服液治疗是可行的,能够提高患者临床疗效,更好的促进患者胃肠功能的恢复,值得临床中应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 稳定性胸腰椎骨折; 胃肠功能; 四磨汤口服液

核心提示: 稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者给予四磨汤口服液治疗效果显著,能够提高有效率。同时,更快的促进患者快速排气和排便。

王卫东, 郭宝明. 四磨汤口服液治骨科手术后胃肠功能障碍的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 153-155 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.153>

0 引言

胸腰椎骨折是骨科中常见疾病,临床中常常采取手术治疗。对于稳定性的胸腰椎骨折患者常常并发不同程度的胃肠功能障碍,严重的影响患者术后的康复。临床中常常采取西药进行治疗,但是效果并不是很理想^[1]。青海省西宁市第二人民医院结合自己多年的临床工作经验,对稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者实施四磨汤口服液进行治疗,并且取得了较好的临床疗效,具体的报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2012-12青海省西宁市第二人民医院消化科110例稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者为研究对象,将其依据随机数字表法分为观察组与对照组,均55例。观察组男性35例,女性20例,患者的年龄为24-67岁,平均年龄为46.4岁±8.2岁。病程时间为1-44 h,平均病程时间为7.8 h±2.1 h。对照组男性33例,女性22例,患者的年龄为23-68岁,平均年龄为45.8岁±9.1岁。病程时间为1-47 h,平均病程时间为8.1 h±1.8 h。观察组与对照组患者性别比、年龄和病程时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。甲基硫酸新斯的明注射液(批准文号:国药准字H31022770,上海信谊金朱药业有限公司);四磨汤口服液(批准文号:国药准字Z20025044,湖南汉森制药股份有限公司)。

相关报道
临床中对于四磨汤口服液的报道也较多,均认为该药物在改善患者胃肠道方面具有明显的优势,多数是在腹部手术中的应用。但是,对于稳定性胸腰椎骨折后胃肠功能障碍治疗中并不多见。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究的两组对象均给予常规治疗,输液和维持水电解质以及酸碱平衡,对照组并予以双侧足三里注射1.0 mL甲基硫酸新斯的明注射液,1次/d^[2]。观察组给予口服四磨汤口服液,20.0 mL/8 h。两组均用药到患者第1次肛门排便,且用药均在餐前的15 min^[3]。

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)第1次排气时间; (3)第1次排便时间。

1.2.3 疗效评定标准: 主要依据患者临床症状与体征改善情况进行评估^[4],将其分为3个等级: (1)显效: 治疗后患者的腹胀和腹痛以及排便困难等临床症状均消失; (2)有效: 治疗后患者的临床症状较治疗前有不同的改善; (3)无效: 治疗后患者的临床症状无任何的改善,甚至加重。临床治疗有效率=显效(%) + 有效(%)。

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理,计量资料采取mean±SD进行表示,独立样本采取 t 进行检验,计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床治疗有效率观察 观察组治疗有效率为90.9%,对照组治疗有效率为74.5%,两组的临床治疗有效率对比差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组第1次排气时间、第1次排便时间观察 观察组患者第1次排气时间、第1次排便时间均明显的低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

稳定性胸腰椎骨折是骨科中常见疾病之一,对患者的影响较大,临床中多数的患者伴有不同程度的胃肠功能障碍,使得患者康复效果大大降低^[5]。胃肠功能障碍主要是由于手术的创伤比较大,手术时的牵拉和刺激,手术后的水肿和水肿均会引起交感神经的激惹,从而导致胃肠功能异常^[6]。同时,镇静止痛药物的应用,从而刺激了患者胃肠道的收缩,并增强其肠腔的内压,甚至会引起胃肠痉挛,导致胃排空与结肠蠕动延缓^[7]。临床研究显示,患者胃肠功能的异常虽然无器质性病变基础,但是影响患者营养状况的变化,很容易导致住院的时间增加,治疗费用也增加,导致患者的生活质量大大降低^[8]。因此,临床中积极的治疗稳定性胸腰椎骨折后胃肠功能

表 1 观察组与对照组临床治疗有效率对比观察 ($n = 55$)

分组	显效	有效	无效	有效率 $n(\%)$
观察组	33	17	5	50(90.9)
对照组	20	21	14	41(74.5)
χ^2 值				8.413
P 值				<0.05

异常在临床中具有重要的意义。

临床中常常采取西药进行治疗,其目的是改善促进患者胃肠道的动力效应,最终改善胃肠道功能,但是西药治疗的时间较长,且临床疗效并不是很好^[9]。随着临床中对该病的研究,有学者提出中药治疗,能够直达病灶,彻底的改善患者的临床症状^[10]。四磨汤口服液属于中药制剂,主要是由木香、乌药和枳壳以及槟榔药物组成。木香中含有木香碱,能够较好的对组织胺类引起的小肠平滑肌有较强的解痉效果;乌药具有较强的增加消化液的功能;枳壳在临床中能够增加小肠平滑肌的紧张程度与位相性收缩,能够双相调节;槟榔在临床中能够刺激M2胆碱受体,并且更好的引起腺体分泌功能,且增加胃肠平滑肌的张力。这种药物能够较好的促进患者胃肠道排空,并加速其运动^[11,12]。同时,对胃肠黏膜也具有较好的营养作用^[13]。经过此次的临床研究分析,临床中对于稳定性胸腰椎骨折并发胃肠功能障碍患者采取四磨汤口服液治疗是可行的,能够提高患者的临床有效率。数据也显示,观察组患者的临床治疗有效率达到90.9%,明显的高于对照组的74.5%。由此说明,临床中应用四磨汤口服液在促进胃肠功能运动方面更具优越性。同时,数据还显示,观察组第1次排气时间、第1次排便时间均明显的低于对照组。主要是由于这种药物能够直接的作用于结肠部位,对患者肠道到消化吸收的影响不大,从而加快了患者排便和排气的时间。同时,能够直接的作用在胃肠道相关的受体,并且加强其收缩运动,更好的促进患者胃肠功能的恢复^[14,15]。

总之,稳定性胸腰椎骨折后并胃肠功能障碍患者给予四磨汤口服液治疗效果显著,能够

表 2 观察组与对照组第1次排气时间、第1次排便时间对比观察 ($n = 55$, mean \pm SD, h)

分组	第1次排气时间	第1次排便时间
观察组	33.4 \pm 4.2	36.8 \pm 4.8
对照组	55.9 \pm 5.1	63.7 \pm 6.4
t 值	13.581	17.224
P 值	<0.05	<0.05

提高患者临床治疗有效率。同时,在促进患者快速排气和排便方面也具有优越性,值得临床中应用。

4 参考文献

- 蒋志, 陈其城, 曹立幸. 槟榔及其活性物质的研究进展. 中国中药杂志 2013; 38: 1684-1687
- 马海龙. 四磨汤口服液促进腹部手术后胃肠功能恢复的疗效观察. 中西医结合心血管病电子杂志 2014; 4: 83-84
- 余创潮, 洪建文. 腹部外科术后胃肠功能恢复的临床研究. 中国中医药资讯 2012; 4: 53-54
- 陈洁生, 吴申锋, 雷霆. 四磨汤口服液促进腹部手术后胃肠功能恢复的疗效观察. 中医临床研究 2011; 3: 56-57
- 宋健, 何效东, 赵晓雷. 四磨汤促进腹腔镜手术后胃肠功能恢复疗效观察. 临床外科杂志 2011; 19: 431-432
- Gujral DM, Bhattacharyya S. Cardiac manifestations of gastrointestinal carcinoid tumor. *Future Cardiol* 2013; 9: 479-488 [PMID: 23834689 DOI: 10.2217/fca.13.24]
- 彭六明. 通导汤治疗稳定性胸腰椎骨折后胃肠功能障碍35例. 湖南中医杂志 2012; 28: 82-83
- 黄泽文. 四磨汤口服液在腹腔镜胆囊切除术后胃肠功能恢复中的应用. 中医药导报 2009; 15: 32-33
- 蔺晓源, 霍继荣, 周应初. 四磨汤对非胃肠术后患者胃肠功能及血清CCK, leptin的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 288-290
- 金志江, 张海明, 詹旭. 消胀散治疗单纯胸腰椎骨折后胃肠功能障碍的前瞻性研究. 中华中医药学刊 2012; 30: 1754-1755
- 梁汝坚, 梁若玲, 张继平. 四磨汤口服液治疗功能性消化不良45例. 实用医学杂志 2008; 24: 1051-1052
- Roda A, Mirasoli M, Guardigli M, Simoni P, Festi D, Afonin B, Vasilyeva G. Non-invasive panel tests for gastrointestinal motility monitoring within the MARS-500 Project. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2208-2216 [PMID: 23599647 DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2208]
- 李运涛, 胡德志, 杨林. 四磨汤口服液治疗腰椎术后胃肠功能紊乱的疗效观察. 中国医药导报 2008; 5: 80-81
- 汪亚雄. 四磨汤对腹部手术后胃肠功能恢复的影响. 中医药导报 2009; 15: 27-28
- 李华, 申亚晖. AGI分级标准对胃肠功能障碍评估价值及其在早期EN中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4668-4673

名词解释

胃肠道功能紊乱: 胃肠神经官能症, 是一组胃肠综合征的总称, 精神因素为本病发生的主要诱因, 如情绪紧张、焦虑、生活与工作上的困难、烦恼、意外不幸等, 均可引影响; 胃排空: 食物由胃排入十二指肠的过程。

同行评价

该研究观点鲜明, 全面的阐述四磨汤口服液在临床治疗中的效果, 可读性强, 对以后药物的推广具有较好的指导作用。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



利那洛肽对便秘型肠易激综合征有效并改善患者生活质量的Meta分析

黄显斌, 郭天康, 杨屹立, 王 辉

背景资料
肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种病因不明的以结肠慢性和复发性症状为特点的一种疾病。全世界大约有10%-20%的成年人和青少年受IBS的影响。IBS对患者的健康和生活质量产生不利影响。目前无特效治疗药物, 近来有研究表明利那洛肽可缓解便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)的症状并改善患者生活质量。本课题从循证医学的角度做进一步研究。

黄显斌, 杨屹立, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000
郭天康, 甘肃省人民医院普外一科 甘肃省兰州市 730000
王辉, 甘肃省中医学院 甘肃省兰州市 730000
黄显斌, 在读硕士, 主要从事普外科的研究。
作者贡献分布: 此课题由黄显斌与郭天康设计; 研究过程由郭天康与黄显斌完成; 检索文献及数据分析由黄显斌、杨屹立及王辉完成; 本论文写作由黄显斌与郭天康完成。
通讯作者: 郭天康, 教授, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外一科. guotiankang2009@126.com
电话: 0931-8281969
收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-03
接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Linacotide improves quality of life in patients with irritable bowel syndrome with constipation: A Meta-analysis

Xian-Bin Huang, Tian-Kang Guo, Yi-Li Yang, Hui Wang

Xian-Bin Huang, Yi-Li Yang, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Tian-Kang Guo, Department of General Surgery, the People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Hui Wang, the Traditional Chinese Medicine College of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Correspondence to: Tian-Kang Guo, Professor, Department of General Surgery, the People's Hospital of Gansu Province, 204 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guotiankang2009@126.com
Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-03
Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To perform a meta-analysis to determine the efficacy and the safety of linacotide, compared with placebo, for patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C).

METHODS: CNKI, CBM, Wanfang, VIP, PubMed, EMBASE, clinical trials.gov and the Cochrane library were searched for randomized, placebo controlled trials examining the effect of linacotide in adults with IBS-C. Dichotomous results were pooled by using the RevMan v.5.2 software to yield relative risks (RRs) and 95%

confidence intervals (CIs).

RESULTS: The search identified three randomized controlled trials of linacotide in patients with IBS-C published in four papers. Meta-analysis suggested that linacotide significantly improved abdominal pain (RR = 1.58, 95%CI: 1.02-2.46), complete spontaneous bowel movements (CSBMs) (RR = 3.19, 95%CI: 2.40-4.25) and quality of life (RR = 1.38, 95%CI: 1.09-1.74). Linacotide also improved stool form and reduced the severity of abdominal pain, bloating and overall symptoms in patients with IBS-C. Diarrhoea was the most frequent adverse event (AE) in the group of linacotide.

CONCLUSION: Our study suggests that linacotide significantly improves bowel function, reduces abdominal pain and improves quality of life in patients with IBS-C.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Linacotide; Irritable bowel syndrome with constipation; Placebo; Randomized clinical trial; Meta-analysis

Huang XB, Guo TK, Yang YL, Wang H. Linacotide improves quality of life in patients with irritable bowel syndrome with constipation: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 156-162 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/156.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.156>

摘要

目的: 评价利那洛肽与安慰剂对比在便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)患者中的疗效及安全性。

方法: 中国期刊全文数据库(China National Knowledge Internet, CNKI)、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine, CBM)、中国万方数据库、中国维普数据

同行评议者
白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

库、PubMed、Embase、Web of science、Cochrane library和clinical trials.gov等数据库中关于利那洛肽应用于成人IBS-C的与安慰剂对照的随机对照试验。结果用RevMan v5.2版本统计了相对危险因素(relative risk, RR)和95%可信区间(confidence intervals, CI)等二分类资料。

结果: 检索出符合要求的关于利那洛肽用于IBS-C的3个随机对照试验的4篇公开发表的文章。主要观察指标为: 腹痛的效果(RR = 1.58, 95%CI: 1.02-2.46); 对完全性自发排便(complete spontaneous bowel movements, CSBMs)的改善(RR = 3.19, 95%CI: 2.40-4.25); 患者生活质量的改善(RR = 1.38, 95%CI: 1.09-1.74)。利那洛肽还在改善大便性状、减少腹痛、腹胀和所有严重症状方面发挥作用。与安慰剂相比, 腹泻是利那洛肽最常发生的不良反应。

结论: 通过本研究比较得知, 利那洛肽与安慰剂相比, 能改善肠道功能, 减轻腹痛症状和改善IBS-C患者的生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 利那洛肽; 便秘型肠易激综合征; 安慰剂; 随机对照试验; Meta分析

核心提示: 利那洛肽在能改善便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)患者的肠道功能, 腹痛和IBS-C患者的生活质量。合并效应的估计利那洛肽比安慰剂治疗IBS-C的患者大。这种效果大小的估计, 再加上良好的安全性和耐受性, 表明利那洛肽在IBS-C的治疗效果显著。

黄显斌, 郭天康, 杨屹立, 王辉. 利那洛肽对便秘型肠易激综合征有效并改善患者生活质量的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 156-162 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/156.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.156>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种病因不明的以结肠慢性和复发性症状为特点的一种疾病。这种特征为慢性或复发性的腹痛、腹胀、黏液便和排便的不规律^[1]。全世界大约有10%-20%的成年人和青少年受IBS的影响^[1-3]。但是不同的国家发病率有所差别, 据报道北美的发病率为10%-15%, 平均为11.8%;

欧洲的发病率为6.2%-12%, 平均为11.5%; 我国统计的肠易激综合征的发病率为5%-6%^[2-7]。IBS的症状不仅对患者的健康相关的生活质量产生不利影响^[8], 而且还会增加社会的财政负担, 因为减少工作效率和对疾病治疗、研究相关的投入的增高^[9,10]。肠易激综合征包括便秘型、腹泻型、混合型 and 不能定型四个亚型^[11]。便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)大约占IBS的1/3^[8], 女性发病率高于男性^[12], 并经常包括诸如腹胀、大便干燥、排便费力及里急后重等症状^[1,6]。目前IBS-C的治疗主要是针对患者的腹部疼痛不适症状的, 应用最多抗抑郁药物减轻患者腹痛等症, 但是抗抑郁药有加重患者便秘的可能性, 因此, 需要寻找新的药物来治疗IBS-C。利那洛肽, 一种新研制的用于治疗IBS-C的药物。一种含14个氨基酸残基的鸟苷酸环化-C(GC-C)激动剂。在动物身上, 利那洛肽减少内脏疼痛的机制被认为是由增加的细胞外cGMP降低疼痛感觉神经的活性所介导^[13-16]。在临床试验中, 利那洛肽在改善IBS-C患者的肠道和腹部症状方面显示出有效而被美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于成人IBS-C的治疗^[17]。本研究主要是对利那洛肽与安慰剂对照治疗IBS-C的随机对照试验进行系统评价, 应用Meta分析方法对利那洛肽改善IBS-C患者症状及生活质量做一评价。

1 材料和方法

1.1 材料 该Meta分析在整个过程中始终遵循PRISMA原则, 结果也按此呈现^[18]。本研究检索了中国期刊全文数据库(China National Knowledge Internet, CNKI)、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine, CBM)、中国万方数据库、中国维普数据库、PubMed、Embase、Web of science、Cochrane library和clinical trials.gov等数据库。检索的主题词包括: 利那洛肽, 肠易激综合征, Linaclotide, M-100, Irritable Bowel Syndrome, IBS, Bowel dysfunction, Intestinal disorders, Intestinal dysfunction。本检索条件无时间限制, 其中评估利那洛肽应用于成人IBS的有效性, 与安慰剂随机对照试验符合纳入标准。IBS的诊断可基于罗马II或III标准。

1.2 方法

1.2.1 文献的筛选: 两个人研究者独立的对符合

研究前沿
本课题纳入目前为止关于利那洛肽治疗IBS-C的研究, 利那洛肽治疗IBS-C并改善患者生活质量。纳入的研究都是国外的研究, 国内缺乏这方面的研究。

创新盘点
本课题研究了利那洛肽治疗IBS-C的主要症状方面的效果及安全性,并研究了利那洛肽在改善IBS-C患者生活质量方面的疗效。

标准的文献进行系统的筛选。那些具有前瞻性的公开发表的关于口服利那洛肽和安慰剂治疗IBS-C的有效性,并报道了纳入病例数的最终的药物有效的病例数的原始资料的随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)属于最终符合纳入标准。文章与两个独立的研究者根据预先制定的纳入和排除标准进行筛选评估。两个研究者对某些文献有分歧时通过讨论解决。所要求的研究必须具有一个主要的观察指标,无论是二分类的计数资料或者是肠道症状或腹痛从基线水平改变,或者他们的任意组合。

1.2.2 数据提取和偏倚风险评估: 两个研究者对数据进行提取,除了实验纳入的病例数,对利那洛肽治疗的结果的观察指标外,还提取了各实验的病例的年龄、性别、诊断标准和治疗周期等一般资料。偏倚的风险是根据Cochrane小组的建议进行评估。在6个领域评估偏倚,分别是:随机序列生成(选择偏倚)、分配和隐藏(选择偏倚)、参与者和工作人员双盲(实施偏倚)、不完整的数据结果(数据丢失偏倚)、选择性报告(报告偏倚)以及其他偏倚(如利益冲突)。用来评估一个研究偏倚风险高低的标准在Cochrane手册第8章中进行了描述。在评估偏倚风险的6个方面,只要有一个属于高风险,则该研究的偏倚风险为高风险,所有6个方面都是低风险,则该研究属于低偏倚风险,而偏倚风险不明确是指在6个方面不清楚属于高风险还是低风险^[19,20]。

为了防止重复的数据导致最后疗效被高估,对检索的研究分别通过作者单位、姓名和研究发表时间进行审查和评估。这在Cochrane手册上关于干预性系统评价有说明^[19]。由于试验数偏少,将通过主要结果来评估发表偏倚。

1.2.3 结果评价: 主要的结果评价为利那洛肽与安慰剂对比治疗IBS-C的有效性。主要的评价结果为消化系症状从基线水平的改善程度,如每周CSBMs的次数;或者腹部症状,比如腹痛、腹胀;12 wk腹部疼痛/不适的缓解率;患者生活质量的改善。这些观察指标是作者所选定的,我们所研究的二分类结果是基于肠道功能、腹部症状或者他们的结合的有意义的变化所占的比例。这是在与FDA建议或欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的建议一致的。

统计学处理 所有的统计学分析都是由RevMan v.5.2软件^[21]实现的。首先,每个研究中

利那洛肽与安慰剂的有效性的相对危险因素(relative risk, RR)和95%可信区间(confidence intervals, CI)是基于意向性治疗(intention-to-treat, ITT)人群来计算的,治疗的不良反应的比值比(odds ratio, OR)和95%CI也是基于ITT人群计算的。而不同研究之间的异质性通过 I^2 统计量来检验^[22]($I^2 < 50\%$ 说明同质性好,各研究之间的异质性小)。用事先设定好的随机效应模型来评估效果的大小^[23]。95%CI通过危险差的倒数来计算。因为随机对照试验中采取了多个剂量组^[24],我们从中选取290 μg 剂量组来进行比较,而这也是通过FDA批准的安全剂量。

2 结果

总共检索出符合要求的4篇文献^[24-27],涉及3个RCT,其中1篇文献报道了符合EMA标准的两个实验(实验31和实验302)^[26]。各文献特征如表1。各文献的偏倚风险如图1。

2.1 利那洛肽与安慰剂缓解IBS-C患者腹痛的比较 纳入的2个RCT实验^[25,27]报道了腹痛的有效性(12个治疗周中有9个治疗周中每周从基线中有 $\geq 30\%$ 的缓解)的RR = 1.58, 95%CI: 1.02-2.46, 各研究资料之间存在较大的异质性($I^2 = 87\%$; $P = 0.005$)(图2A)。

2.2 利那洛肽与安慰剂增加IBS-C患者CSBMs次数的比较 纳入的3个RCT实验^[24,25,27]报道了对CSBMs的作用(12个治疗周中有9个治疗周中每周 ≥ 3 次或者每周从基线中增加 ≥ 1 次)RR = 3.19, 95%CI: 2.40-4.25, 各研究之间没有显著的异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.78$)(图2B)。

2.3 利那洛肽与安慰剂改善IBS-C患者生活质量的比较 纳入的2个RCT实验^[26]报道了患者生活质量的变化(包括焦虑、对活动的干扰、身体形象、对健康的忧虑、对食物的禁忌、社交、性生活、人际关系)的RR = 1.38和95%CI: 1.09-1.74, 各研究之间没有显著的异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.32$)(图2C)。

2.4 利那洛肽的安全性 利那洛肽组和安慰剂组分别有525和463例患者在治疗期间至少出现1次治疗相关不良反应($P < 0.05$), 合并OR = 1.31, 95%CI: 1.08-1.58。在接受利那洛肽治疗组中有3.8%的患者出现严重不良反应,而在安慰剂组这一比例为2.3%。最常见的治疗后出现的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)是腹泻,他在利那洛肽组中更加频繁地发生(图

表 1 纳入文献的特征

纳入的文献	研究方法	患者总数	利那洛肽用量	治疗时间	IBS-C患者诊断标准	观察结果
Johnston等 ^[24] , 2010	RCT、分配隐藏、双盲	419	75 μg; 150 μg; 300 μg; 600 μg口服, 1次/d	12 wk治疗期	罗马 II	CSBMs
Chey等 ^[25] , 2012	RCT、分配隐藏、双盲	804	290 μg口服, 1次/d	26 wk治疗期	罗马 II	腹痛, CSBMs
Quigley等 ^[26] , 2013						
实验31	RCT、分配隐藏、双盲	800		同Rao等 ^[27] , 2012		生活质量
实验302	RCT、分配隐藏、双盲	804		同Chey等 ^[25] , 2012		生活质量
Rao等 ^[27] , 2012	RCT、分配隐藏、双盲	800	290 μg口服, 1次/wk	12 wk治疗, 停药4 wk	罗马 II	腹痛, CSBMs

应用要点

本课题结果提示利那洛肽治疗IBS-C有效并安全, 能成为IBS-C治疗的一种新的方法。

RCT: 随机对照试验; CSBMs: 完全性自发排便; IBS-C: 便秘型肠易激综合征。

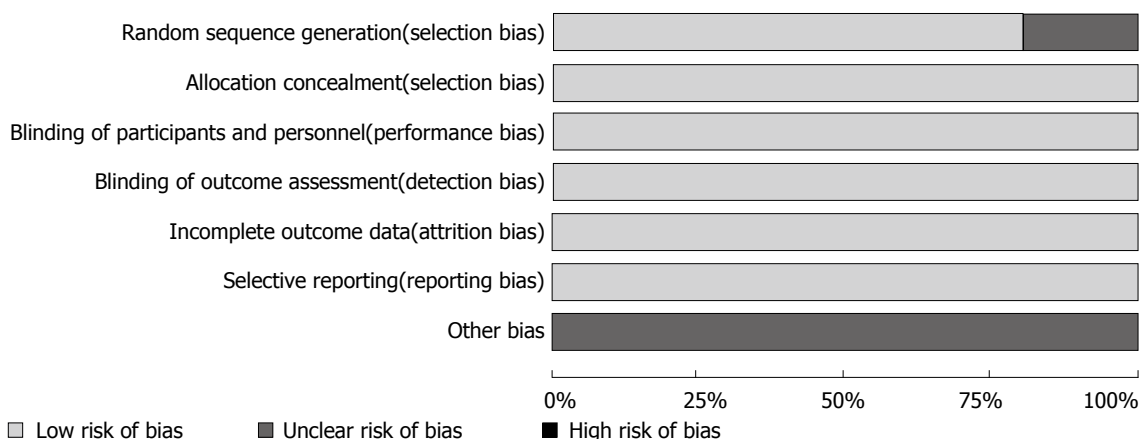


图 1 各研究的风险偏倚。

3). 通过所有的研究比较, 利那洛肽组与安慰剂组发生腹泻的OR = 8.04, 95%CI: 5.22-12.40. 其他不良反应有: 腹痛、胀气、头痛、腹胀、上呼吸道感染等在利那洛肽组和安慰剂组之间差异无统计学意义。

3 讨论

该系统评价和Meta分析表明, 利那洛肽治疗比安慰剂治疗IBS-C更有效. 利那洛肽治疗组的所有观察结果: 主要结果腹痛, 排便频率都有所改善, 利那洛肽还能改善患者的生活质量。

利那洛肽被证实是安全的, 耐受性好; 所有不良反应为中度和轻度, 利那洛肽组和安慰剂组之间没有显著差异, 除了腹泻, 与安慰剂相比, 这更频繁的发生在利那洛肽组患者中. 但腹泻并没有减少IBS-C患者的治疗满意度^[28,29]。

此系统评价和Meta分析的优势包含严格的

方法学. 对检索策略, 纳入资格标准和数据的提取过程进行了详细的描述. 另外文献检索, 纳入资格评估, 并提取数据分别由两个人进行了评论, 有任何差异, 通过协商解决. 采用ITT分析方法, 所有失访的人群认为治疗失败, 并应用随机效应模型汇总数据, 以减少利那洛肽疗法对IBS-C的任何有益的影响被高估的可能性。

本研究的限制, 与任何系统评价和Meta分析一样, 源于实验研究的质量和报告的真实性的. 本Meta分析存在一下不足: (1)利那洛肽在IBS-C的随机对照试验的绝对数量很少. 在循证医学的时代, 随机对照试验被广泛接受为不同的治疗方法进行比较的黄金标准工具. 虽然各个试验由大量的受试者参加对此进行了补偿, 在未来的临床试验利那洛肽的效应是否将保持不变仍有待证实; (2)IBS-C的患者的入选和排除标准是基于广泛接受罗马标准, 目前还不清楚时, 如

名词解释

意向性治疗 (intention-to-treat, ITT): 临床情况错综复杂, 在任何一项临床试验中, 患者对治疗的实施率不可能达到100%, 在试验和进一步观测过程中, 会出现出组情况。这种出组在临床试验的特定情况, 常常各组之间例数是不平衡的, 这种差别影响到他们之间作比较的合理性。在具体处理时有一个非常简单而重要的原则, 就是不按患者在研究过程中实际所接受的治疗分组, 而仍按患者入组时的组别分析, 也即按治疗意向ITT分析, 否则就会引入偏差。

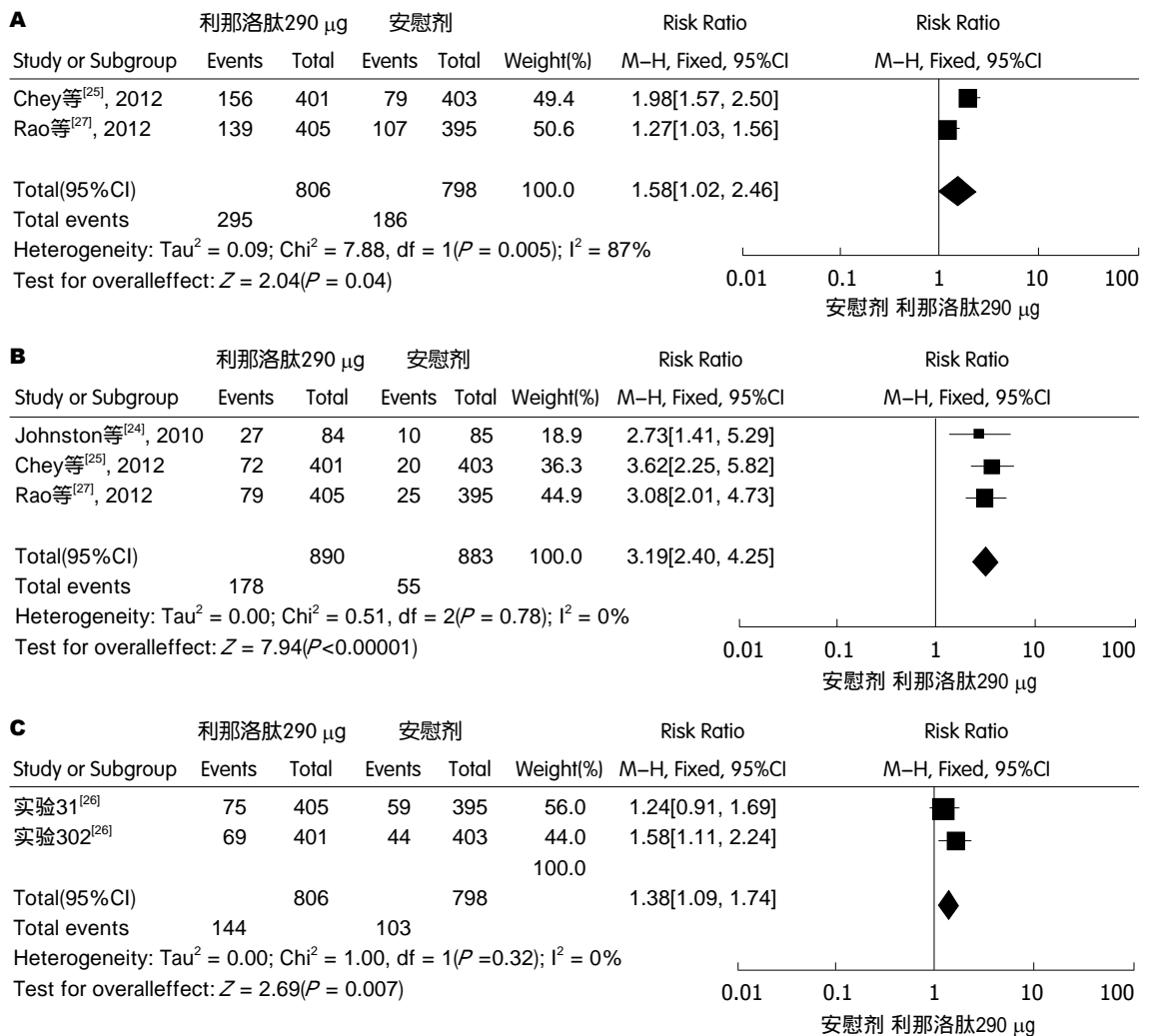


图2 利那洛肽治疗IBS-C的疗效。A: 利那洛肽与安慰剂缓解IBS-C患者腹痛的比较; B: 利那洛肽与安慰剂增加IBS-C患者CSBMs次数的比较; C: 利那洛肽与安慰剂改善IBS-C患者生活质量的比较。CSBMs: 完全性自发排便; IBS-C: 便秘型肠易激综合征。

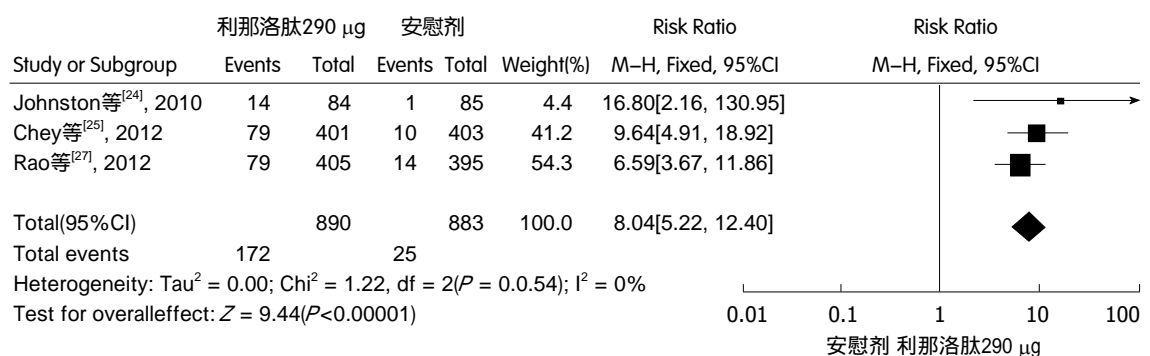


图3 利那洛肽与安慰剂治疗IBS-C患者发生腹泄的比较。IBS-C: 便秘型肠易激综合征。

果IBS-C的临床定义发生变化的话, 在未来的试验中应用利那洛肽的作用大小是否会保持不变; (3)这个Meta分析的观察结果是基于FDA和EMA建议, 可能无法反映真实情况, 利那洛肽的效果评价标准在不同的国家是不同的, 此两项建议

(FDA和EMA建议)在实际上对IBS-C患者我们应该使用哪一个^[30]。然而, 利那洛肽与安慰剂比较改善个人的症状和最终结果所带来的好处得到实际研究的支持; (4)有两个试验^[25,27]没有利那洛肽剂量范围的研究, 也没有和别的药物的对比

研究, 人们可以假设更低剂量的利那洛肽可耐受性更好而完全没有失去效力。包括在研究中的另一个固有的限制可能是因为对大便习惯和症状的判定而自发揭盲。当测量结果是通过患者主观报告来评价时这揭盲则具有更大的相关性, 因为如果患者知道他或她正在接受哪种治疗方案时, 两种治疗方案的治疗效果和不良事件信息可能会受到影响^[31]。

在腹痛效果研究之间的异质性显著, 然而, 这两个试验^[25,27]的一致性是很好的。应当强调的是, 虽然这些治疗在短期内是安全的, 但是他们的长期安全性仍然是未知的。更多利那洛肽的随机对照试验正在进行中, 让我们期待这些研究的结果吧。对于治疗IBS-C, 这也似乎是有效的。对于正在开发中的新药物, IBS-C患者和医生有理由保持谨慎乐观。

总之, 在大型、高品质、和同质试验中, 利那洛肽在能改善IBS-C患者的肠道功能, 腹痛和IBS-C患者的生活质量。合并效应的估计利那洛肽比安慰剂治疗IBS-C的患者大。这种效果大小的估计, 再加上良好的安全性和耐受性, 表明利那洛肽在IBS-C的治疗效果显著。在更广泛的人群中药物的有效性, 与更多症状的严重程度不同的患者中的有效性值得进一步研究。

4 参考文献

- 1 Rhee PL. [Definition and epidemiology of irritable bowel syndrome]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 94-100 [PMID: 16498274]
- 2 Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1910-1915 [PMID: 12190153 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05913.x]
- 3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 4 Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckstaens G, De Giorgio R, Delvaux M, Drossman DA, Foxx-Orenstein AE, Guarner F, Gwee KA, Harris LA, Hungin AP, Hunt RH, Kellow JE, Khalif IL, Kruis W, Lindberg G, Olano C, Moraes-Filho JP, Schiller LR, Schmulson M, Simrén M, Tzeuton C. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 356-366 [PMID: 22499071 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247157c]
- 5 Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 88-93 [PMID: 21443718 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06641.x]
- 6 Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650 [PMID: 12641512 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x]
- 7 陈世耀, 庄莉红. 肠易激综合征的流行病学. *现代消化及介入诊疗* 2007; 12: 91-93
- 8 Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131 [PMID: 12454866 DOI: 10.1053/gast.2002.37095]
- 9 Paré P, Gray J, Lam S, Balshaw R, Khorasheh S, Barbeau M, Kelly S, McBurney CR. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clin Ther* 2006; 28: 1726-1735; discussion 1710-1711 [PMID: 17157129 DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.10.010]
- 10 DiBonaventura M, Sun SX, Bolge SC, Wagner JS, Mody R. Health-related quality of life, work productivity and health care resource use associated with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2213-2222 [PMID: 21951105 DOI: 10.1185/03007995.2011.623157]
- 11 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]
- 12 Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]
- 13 Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Pierce CM, Solinga RM, Tobin JV, Mahajan-Miklos S, Cohen MB, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 2010; 86: 760-765 [PMID: 20307554 DOI: 10.1016/j.lfs.2010.03.015]
- 14 Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, Bryant AP, Hannig G, Higgins CS, Solinga RM, Tobin JV, Wakefield JD, Kurtz CB, Currie MG. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 196-206 [PMID: 23090647 DOI: 10.1124/jpet.112.199430]
- 15 Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, Fioramonti J, Cohen M, Bryant AP, Kurtz C, Currie MG, Mayer EA, Bueno L. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 312-e84 [PMID: 19706070 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01385.x]
- 16 Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update.

同行评价
本文作者荟萃分析了那洛肽与安慰剂对比在IBS-C患者中的疗效及安全性, 选题准确。

- P T* 2012; 37: 620-649 [PMID: 23204815]
- 17 Ray K. IBS: Linaclotide approved for constipation-predominant IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 616 [PMID: 23026904 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.194]
- 18 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-269, W264 [PMID: 19622511 DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135]
- 19 Julian PT Higgins, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 20 Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 22 [PMID: 18426565 DOI: 10.1186/1471-2288-8-22]
- 21 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2012
- 22 Cochran WG. The Combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10: 101-129
- 23 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]
- 24 Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877-1886.e2 [PMID: 20801122 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.041]
- 25 Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712 [PMID: 22986437 DOI: 10.1038/ajg.2012.254]
- 26 Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff SJ, Currie MG, Johnston JM. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 49-61 [PMID: 23116208 DOI: 10.1111/apt.12123]
- 27 Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724; quiz p.1725 [PMID: 22986440 DOI: 10.1038/ajg.2012.255]
- 28 Carson R, Tourkodimitris S, Lewis BE, Johnston JM. Effect of linaclotide on quality of life in adults with irritable bowel syndrome with constipation: Pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2011; 140: S51 [DOI: 10.1016/S0016-5085(11)60207-2]
- 29 Carson RT, Tourkodimitris S, Lewis BE, Johnston JM. PWE-127 Two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials of linaclotide in adults with irritable bowel syndrome: Effects on quality of life. *Gut* 2012; 61: A348-A349 [DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302514d.127]
- 30 Corsetti M, Tack J. FDA and EMA end points: which outcome end points should we use in clinical trials in patients with irritable bowel syndrome? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 453-457 [PMID: 23672677 DOI: 10.1111/nmo.12151]
- 31 Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336: 601-605 [PMID: 18316340 DOI: 10.1136/bmj.39465.451748.AD]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



人大肠癌癌旁不同部位组织细胞外基质分子和细胞极性分子表达差异比较

刘红, 文彬, 陈丹, 刘金元, 胡丰良

刘红, 文彬, 广州中医药大学脾胃研究所 广东省广州市 510405

陈丹, 胡丰良, 广州中医药大学第一附属医院肛肠科 广东省广州市 510405

刘金元, 广州中医药大学 广东省广州市 510405

刘红, 在读硕士, 主要从事大肠癌的表现遗传研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173257

中央财政支持地方高校发展专项资金“重大难治性脾胃病防治协同创新平台”基金资助项目, No. 财教[2013]338号
作者贡献分布: 此课题由文彬设计; 刘红负责操作及完成论文的撰写; 胡丰良提供组织标本; 刘金元负责免疫组织化学的数据采集; 陈丹参与部分实验的操作。

通讯作者: 文彬, 研究员, 510405, 广东省广州市机场路12号, 广州中医药大学脾胃研究所. wenbin@gzucm.edu.cn

电话: 020-36585077

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-11-07

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Expression of extracellular matrix and cell polarity proteins in tissues at different distances from colorectal cancer lesions

Hong Liu, Bin Wen, Dan Chen, Jin-Yuan Liu, Feng-Liang Hu

Hong Liu, Bin Wen, Piwei Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Dan Chen, Feng-Liang Hu, Anorectal Branch, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China
Jin-Yuan Liu, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173257; the Central Government Funds Supporting the Development of Local Colleges and Universities for the Prevention Collaborative Innovation Platform of Major Refractory Spleen and Stomach Diseases, No. [2013]338

Correspondence to: Bin Wen, Researcher, Piwei Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, 12 Jichang Road, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China. wenbin@gzucm.edu.cn

Received: 2014-09-26 Revised: 2014-11-07

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the role of cancer micro-environment in colorectal carcinogenesis by detecting the expression of extracellular matrix

and cell polarity proteins in tissues at different distances from colorectal cancer lesions.

METHODS: Samples were collected from sites 10, 5, and 2 cm away from colorectal cancer lesions. HE staining was used to observe the structure of crypts. Immunohistochemistry was used to detect the expression of collagen type I (Col-I), hyaluronidase-1 (Hyal-1), E-cadherin and crumbs3 (CRB3).

RESULTS: As the tissues were getting closer to the colorectal cancer lesions, the expression of Col-I and Hyal-1 increased, while that of E-cadherin and CRB3 decreased.

CONCLUSION: Up-regulation of Col-I and Hyal-1 and down-regulation of E-cadherin and CRB3 may contribute to the initiation of colorectal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cancer microenvironment; Colorectal cancer; Immunohistochemistry

Liu H, Wen B, Chen D, Liu JY, Hu FL. Expression of extracellular matrix and cell polarity proteins in tissues at different distances from colorectal cancer lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 163-169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/163.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.163>

摘要

目的: 通过对肿瘤微环境中相关成分的检测, 探索肿瘤微环境对大肠癌启动的意义。

方法: 在距离大肠癌病灶近端10、5、2 cm处分别取得组织样本, 依次命名为1、2、3号位组织样本。通过常规石蜡切片-HE染色方法和免疫组织化学检测3个部位中I型胶原(collagen type I, Col-I)、透明质酸酶(hyaluronidase-1, Hyal-1)、上皮性钙黏素(E-cadherin)、极性调控蛋白crumbs3(CRB3)

背景资料

癌症是一个不断发展的紊乱器官, 是生命进化到高度复杂性、多重细胞组织性所付出的代价。作为一个器官, 肿瘤(包括癌前)组织微架构与微环境之间的互惠作用决定了其表型的转变。

同行评议者
李革, 副教授, 延边大学附属医院

研究前沿
本研究通过对肿瘤微环境(tumor microenvironment)中间质大分子和极性蛋白的检测,探索肿瘤微环境对大肠癌启动的意义。

的表达及分布情况。

结果: HE染色结果提示,越靠近肿瘤病灶,大肠隐窝的破坏越严重。免疫组织化学实验结果表明,在1、2、3号位中Col- I 和Hyal-1表达逐渐增高, E-cadherin和CRB3表达逐渐降低。

结论: 在大肠癌发生过程中, Col- I 和Hyal-1表达增高,提示细胞外基质的改变可以促进肿瘤发生;而E-cadherin和CRB3表达降低提示细胞极性的丧失也是促进肿瘤发生的一个重要因素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肿瘤微环境; 大肠癌; 免疫组织化学

核心提示: 在大肠癌发生过程中, 间质大分子 I 型胶原(collagen type I)和透明质酸酶(hyaluronidase-1)表达增高, 提示细胞外基质(extracellular matrix)的改变可以促进肿瘤发生; 而上皮性钙黏素(E-cadherin)和极性调控蛋白crumbs3表达降低提示细胞极性的丧失也是促进肿瘤发生的一个重要因素。

刘红, 文彬, 陈丹, 刘金元, 胡丰良. 人大肠癌癌旁不同部位组织细胞外基质分子和细胞极性分子表达差异比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 163-169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/163.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.163>

0 引言

肿瘤是现今医学界一个棘手的难题。目前,发达国家对肿瘤的诊断与治疗多集中在早期,并且把一些肿瘤标志物作为某些患者的必检项目。研究肿瘤的启动机制也成为当下的一个研究热点。随着对肿瘤的研究的深入研究,人们发现,肿瘤的启动与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系。早在19世纪末英国外科医师Stephen Paget就提出肿瘤转移的“种子与土壤”学说,即肿瘤细胞(种子),在具有促进肿瘤的细胞生长的特定器官微环境(土壤)中才能种植、存活、生长成功。实际上Paget指出了肿瘤的发生发展与肿瘤和微环境的亲和力有密切关系。每一个实体肿瘤就像一个独立而复杂的器官,肿瘤的发生发展过程不仅与自身的突变和基因不稳定性相关,更离不开肿瘤细胞与其所处的微环境之间的动态交换及反应的作用,他们逐渐破坏邻近的细胞与基质之间的正常

联系和组织的正常结构,组织架构和内稳态的改变是肿瘤启动的早期信号。微环境的稳定是保证细胞正常增殖、分化、代谢和功能活动的重要前提,而肿瘤微环境对肿瘤细胞发生发展也起着非常重要的影响。肿瘤微环境(cancer microenvironment)泛指组织细胞及其分泌的各种可溶性因子,主要包括内皮细胞及其前体细胞、周细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、肿瘤相关性成纤维细胞等^[1],可溶性因子有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等^[2]。而肿瘤微环境特指由肿瘤细胞、内皮细胞、免疫细胞、ECM等相互作用形成的肿瘤细胞生长的特殊环境。细胞与微环境的联接是细胞外环境作用于细胞的主要方式,包括细胞与ECM大分子的连接和细胞与细胞的连接。I型胶原(collagen type I, Col- I)和透明质酸酶(hyaluronidase-1, Hyal-1)是ECM的重要组成部分,上皮性钙黏素(E-cadherin)和极性调控蛋白crumbs3(CRB3)是细胞极性的调节蛋白,他们在癌变发生过程中均发生了变化,这些肿瘤微环境成分的表达改变提示微环境的改变对肿瘤发生有重要意义。因此本研究通过免疫组织化学方法观察癌旁不同部位组织中Col- I、Hyal-1、E-cadherin和CRB3的表达变化,来探讨肿瘤微环境在大肠癌启动过程中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 标本取自广州中医药大学附属医院2013-11/2014-06手术切除的23位中分化结肠癌患者,其中男16例,女7例,平均年龄56.8岁±10.6岁。所有患者均是散发性大肠癌,术前未接受任何放、化疗,所有病例均经两位以上病理医师确诊。标本获取位置如图1所示,每例依次在距离大肠癌病灶近端10、5、2 cm处切取,按顺序标记为1、2、3号位。SABC大鼠IgG试剂盒(SA1025)和SABC兔IgG试剂盒(SA1022)购自武汉博士德生物工程有限公司;免疫组织化学选用的抗体均购自广州新晋生物科技有限公司,包括Hyal-1(ab103977, Abcam)、Col- I (ab6308, Abcam)、E-cadherin(ab15148)及CRB3(180835, Abcam);二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法 免疫组织化学:所有标本均经4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,采用4 μm厚连续切片。



图1 标本取材部位示意图. 1: 距离病灶>10 cm; 2: 距离病灶>5 cm; 3: 距离病灶>2 cm.

常规脱蜡水化, PBS冲洗, 3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶, 微波修复15 min, 加入一抗4℃过夜; PBS冲洗2 min×3次, 滴加相应二抗37℃平衡温箱孵育30 min, 具体步骤按试剂盒说明书操作. DAB显色, 苏木精复染, 常规乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜下观察结果. 每例标本均采用PBS代替一抗作为阴性对照组. 应用IPP6.0病理图像分析软件测定各组免疫阳性产物的吸光度A值, 每张切片随机测定6个视野, 同时测定同一张切片上组织的A值作为背景, 免疫反应产物的A值减去背景A值得到校正的A值(CA值), 即为各阳性产物的实际吸光度值, 然后求平均值作为该样本的CA值. 用CA值进行分析和比较, 以避免染色过程中的非特异性染色等导致的误差.

统计学处理 各组实验数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用SPSS16.0统计软件, 计量资料进行均数间比较采用 t 检验或方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HE染色分析 目前已有许多学者认为异常隐窝的出现是大肠癌发生的最早期事件, 并把他作为大肠癌早期诊断的观察指标之一^[3]. 小肠隐窝细胞属具有增殖潜能的未分化肠上皮干细胞, 是成熟上皮细胞的前身. 正常隐窝和异常隐窝在形态学上有很大差异^[4]. 与正常黏膜相比, 异常的隐窝增大变厚, 呈锯齿状; 排列紊乱, 裂隙状管腔, 开口呈椭圆形; 上皮细胞层增生染色加深; 细胞核大有异型性^[5,6].

在本研究中, 通过HE染色对3个不同部位组织中隐窝结构的形态特征进行观察. 在距离大肠癌病灶最远的1号部位组织中, 隐窝结构基本正常无明显改变, 排列整齐, 腺腔直径正常, 单层排列, 细胞核大小正常(图2A). 而2号位则表现出较大的隐窝, 管腔有的呈锯齿状, 细胞核增大拉长, 表现出拥挤、分层的状态, 少部分细胞出现缺失, 隐窝间质细胞增多(图2B). 在距离癌变病灶最近的3号位中出现大量异常隐窝病灶, 隐窝异型增生明显, 腺管染色加深, 隐窝直径异常增大, 有的甚至隐窝结构

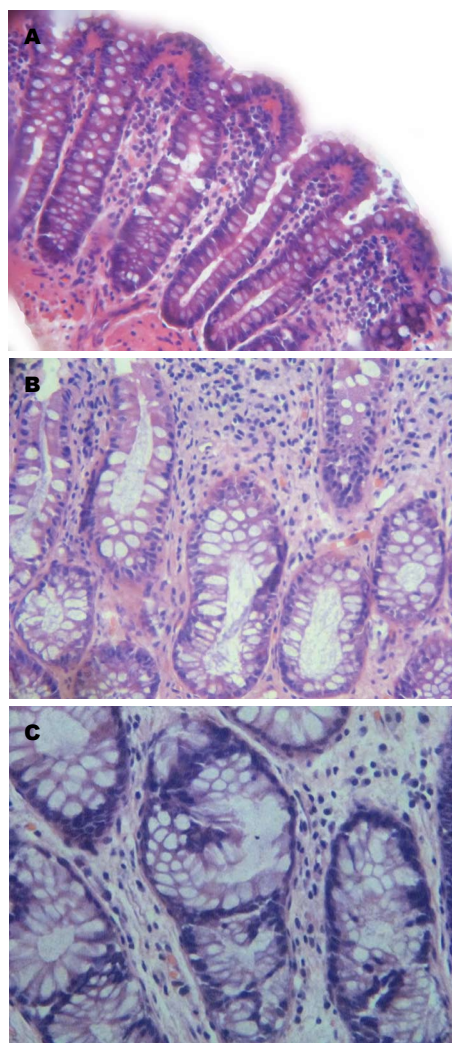


图2 不同部位组织HE染色结果($\times 400$). A: HE, 1号位; B: HE, 2号位; C: HE, 3号位.

完全消失, 间质细胞明显增多, 上皮层增厚, 细胞核增大, 细胞排列紊乱、重叠, 丧失组织正常结构(图2C).

2.2 免疫组织化学结果 免疫组织化学结果表明1、2、3号部位组织中均有Col-I表达(图3A-C), 主要分布于黏膜下层的结缔组织之间, 少量表达在黏膜上皮层. 应用IPP6.0病理图像分析软件测定各组免疫阳性产物的光密度值, 1、2、3号部位光密度值分别为 1.8453 ± 0.2586 、 2.1539 ± 0.2353 、 1.9723 ± 0.2091 . 1号位的表达低于2、3号位, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

免疫组织化学结果表明1、2、3号部位组织中均有Hyal-1表达(图3D-F), 主要分布在黏膜下层的结缔组织之间. 应用IPP6.0病理图像分析软件测定各组免疫阳性产物的光密度值, 1、2、3号部位光密度值分别为 1.5823 ± 0.2686 、 1.8715 ± 0.2016 、 1.8095 ± 0.1970 . 1

相关报道

2000年, Hanahan与Weinberg提出了肿瘤6大获得性的生物学标志特性, 从而构建了使这种复杂疾病在机体内合理化的组织原则, 为我们理解人类100多种恶性肿瘤疾病提供了一个最基本的逻辑性组织框架. 接下来的十年, 得益于相关科学技术的进步, 肿瘤研究经历了前所未有的卓绝十年. 2011年, Hanahan与Weinberg再次梳理文献, 进一步完善了肿瘤的组织原则, 指出: 肿瘤是远远胜过正常健康组织而更能处理复杂功能的器官(异常器官).

创新盘点
本研究从微环境中的组织细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分子和细胞极性分子两方面着手,共同探讨微环境对大肠癌启动的意义。内容丰富,更为立体。

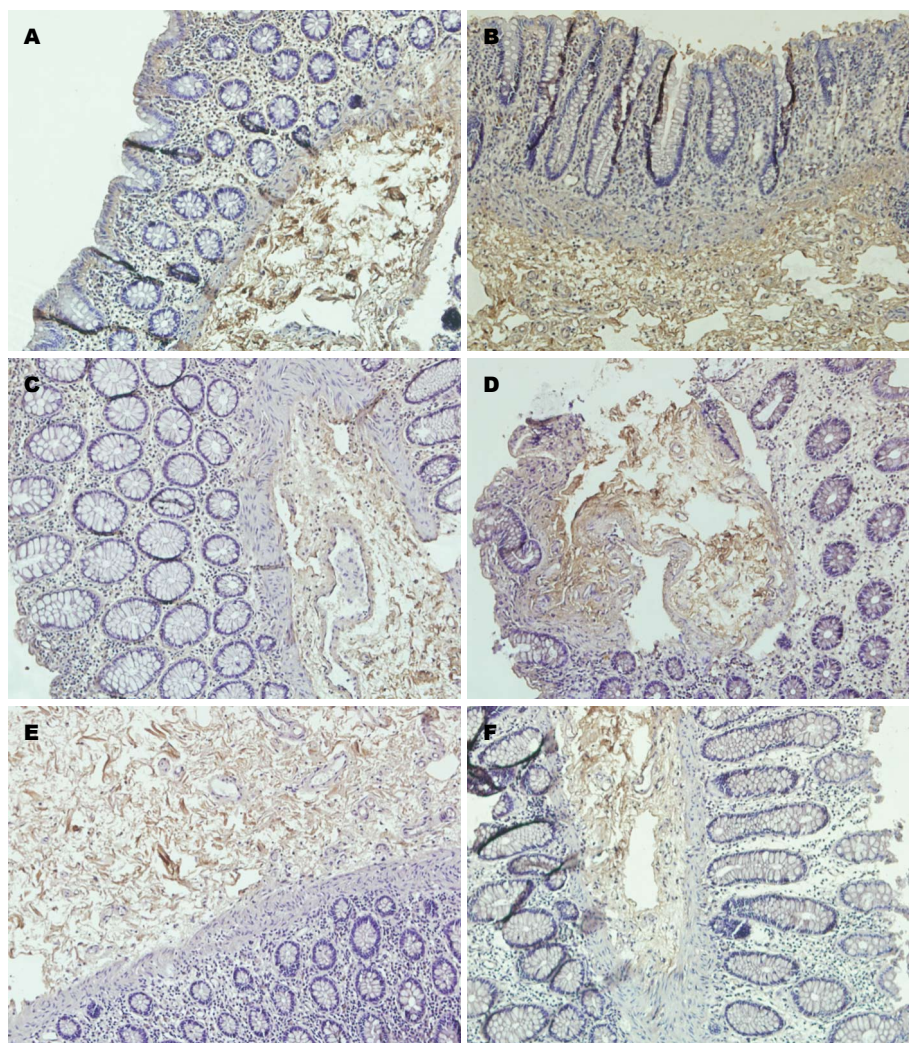


图3 免疫组织化学结果(×100)。A: Col- I, 1号位; B: Col- I, 2号位; C: Col- I, 3号位; D: Hyal- 1, 1号位; E: Hyal- 1, 2号位; F: Hyal- 1, 3号位。Col- I: I型胶原; Hyal- 1: 透明质酸酶。

号位的表达低于2、3号位, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

免疫组织化学结果表明1、2、3号部位组织中均有E-cadherin表达(图4A-C), 主要分布于上皮细胞膜上。应用IPP6.0病理图像分析软件测定各组免疫阳性产物的光密度值, 1、2、3号部位光密度值分别为 0.374055 ± 0.027441 、 0.406566 ± 0.038829 、 0.356538 ± 0.036628 。1、2号位的表达都高于3号位, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

免疫组织化学结果表明1、2、3号部位组织中均有CRB3表达(图4D-F), 主要分布于上皮细胞顶部, 应用IPP6.0病理图像分析软件测定各组免疫阳性产物的光密度值, 1、2、3号部位光密度值分别为 0.301413 ± 0.08249 、 0.285852 ± 0.055672 、 0.253593 ± 0.039438 。1、2号位的表达都高于3号位, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

有研究发现, 不同病变时期的隐窝在形态学上存在很大差异, 他们的体积、形状、细胞核大小、表面光滑程度以及有无分支都与正常隐窝不同^[4]。异常的隐窝对大肠癌癌变的诊断有重要意义。

随着对肿瘤的深入研究, 越来越多人认识到肿瘤微环境对肿瘤的发生和发展至关重要^[7-9]。在肿瘤的启动过程中, 正常的组织原则性发生改变, 构建新的适合肿瘤生长的组织原则性。肿瘤组织原则性的建立对肿瘤启动机制有着重要意义。组织架构和内稳态的改变是肿瘤启动的早期信号。

ECM是分布于细胞外空间, 由细胞分泌的蛋白和多糖所构成的动态网络结构。它能够维持多细胞生物结构的完整性, 参与细胞信号传导, 对细胞的生长、分化、黏附、扩散和移行

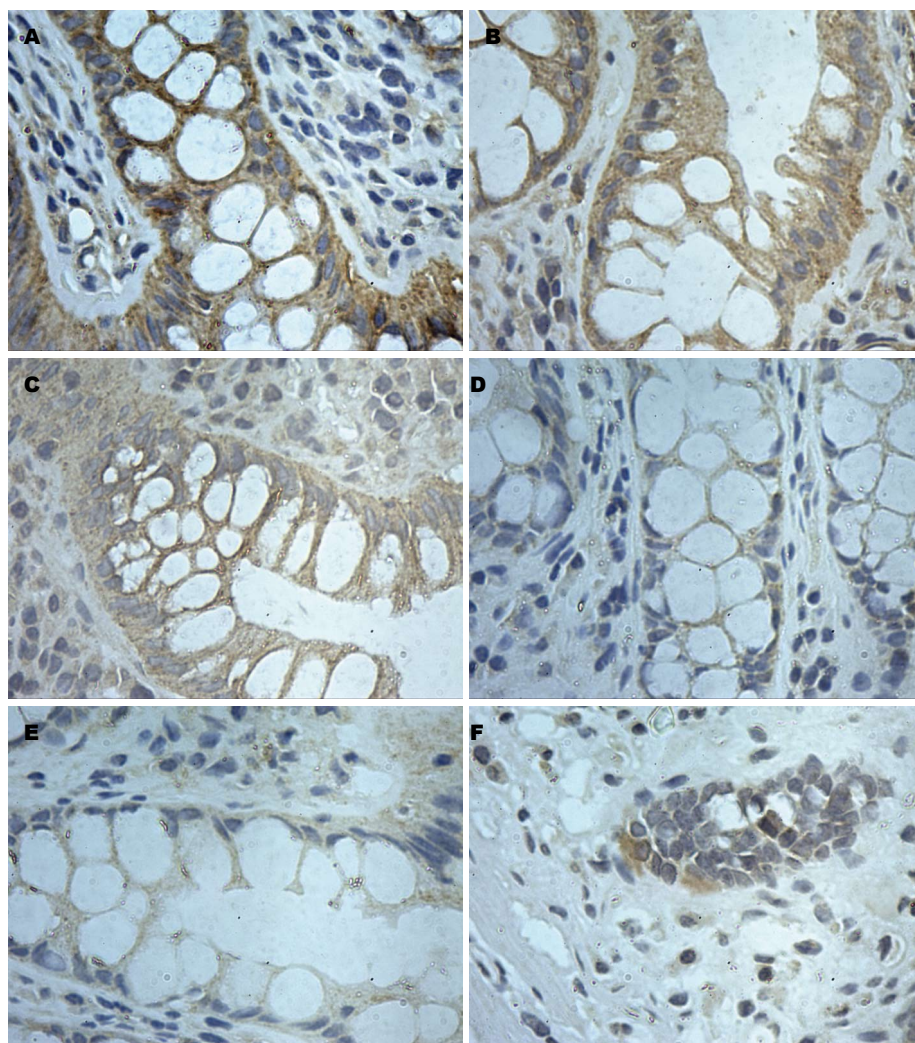


图 4 免疫组织化学结果($\times 400$). A: E-cadherin, 1号位; B: E-cadherin, 2号位; C: E-cadherin, 3号位; D: CRB3, 1号位; E: CRB3, 2号位; F: CRB3, 3号位.

应用要点

正常的ECM和细胞极性能维持组织的正常架构并发挥正常的生理功能. I型胶原(collagen type I, Col-I)、透明质酸酶(hyaluronidase-1, Hyal-1)、上皮性钙黏素(E-cadherin)和极性调控蛋白crumbs3(CRB3)的表达和分布改变导致所处的微环境改变, 促进了肿瘤的发生发展. 所以, 研究Hyal-1、Col-I、E-cadherin和CRB3在肿瘤进程中的表达和分布对研究肿瘤的启动有重要的意义. 但他们的具体调控机制仍需继续探索, 并且可以结合动物实验, 以完善此项研究.

有极其深远的影响, 经过重塑的ECM为肿瘤发生创造一个宽松的“土壤”, 导致肿瘤细胞高增殖、低分化、凋亡抑制以及侵袭、转移^[10]. ECM基本结构骨架是蛋白质, 由不同的氨基酸残基组成的特殊多肽序列形成不同的成分, 主要分为胶原、蛋白聚糖和糖蛋白三大类. ECM是组织中细胞微环境的重要组分, 为启动或维持细胞功能提供了关键的生化和物理信号. 透明质酸和胶原蛋白是ECM的重要组成成分. 透明质酸可以维持ECM的完整性, 在ECM与细胞表面相互作用. Hyal可以解聚和降解透明质酸, 使透明质酸分子从胶原细纤维间隙中释放出来并重新分布, 主要定位于ECM, 影响细胞的增殖及分化, 在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用^[11]. Hyal-1是人类体细胞组织中最重要Hyal, 通过降解透明质酸而对肿瘤的生长转移起调节作用. 胶原是ECM中含量最高的成分,

刚性及抗张力强度最大, 构成细胞外的骨架结构. Col-I是含量最多的结构蛋白, 参与构成ECM的主要成分. Col-I具有广泛的生物学活性, 除了生物力学作用以外, 在确立细胞形状及行为、细胞分化与发育中起重要作用. Col-I在骨骼与结缔组织中形成和保持骨架的完整性, 并且在形成特定的细胞外微环境中具有重要作用, 对维持细胞的完整性及传递细胞外信号非常关键^[12].

后生动物的发育和稳态都要求建立和维持正确的细胞极性. 柱状上皮细胞顶端和基底端的形态和结构的差别保障了他们的外分泌、吸收和屏障等功能; 细胞迁移也依赖于细胞的极化. 细胞极性的破坏是肿瘤细胞的特征之一. 近年来的研究证明细胞极性的丧失与癌变过程密切相关, 一些关键的细胞极性蛋白是促癌物或抑癌物; 细胞极化的基本机制往往是致

名词解释

肿瘤微环境: 由肿瘤细胞和肿瘤相关基质共同构成, 二者相对独立又相互作用、共同进化(coevolution).

癌信号通路的靶点. E-cadherin是上皮细胞表型的标志性蛋白, 也是上皮细胞间黏附连接重要的黏附分子, 在维持上皮细胞极性和功能方面起重要的作用^[13]. 它能够介导细胞与细胞、细胞与基质之间黏附的跨膜糖蛋白, 对于维持上皮细胞的结构和形态起到非常重要的作用. E-cadherin目前被普遍认为是一种抑癌因子, 其表达下调或缺失能够引发间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), 即细胞由上皮类型向间质类型转化, EMT的发生使得细胞排列疏松, 运动能力变强. 目前已经发现E-cadherin在许多肿瘤中表达下调, 并且与预后等有密切的关系. 已经有研究^[14,15]证实, 早期鳞状细胞癌中E-cadherin丢失的多少对其早期发生有重要作用. Crb复合物参与了上皮细胞极性的形成、建立和维持, 过表达的Crb会延迟紧密连接的形成. CRB3在视网膜和上皮组织中表达, 并在骨骼肌和大脑有微弱的存在^[16]. 在哺乳动物中已被证实, Crumbs表达异常可导致细胞极性的丢失进而启动了肿瘤的发生^[17]. CRB3主要存在于细胞顶膜部位, 是一种重要的顶端决定因子, 主要在具有上皮源性的组织和细胞中表达^[18-20]. 在大肠癌启动过程中, 肠上皮细胞获得间充质细胞样的表型, 甚至是获得致瘤型细胞表型, 而使得上皮细胞的排列严重紊乱. 而极性蛋白与细胞表型有着必要联系. 在Crums基因敲除的小鼠中得到的证实, Crums在肠上皮细胞表型的发展中有着重要作用. 无论是CRB3-PDZ结合序列还是CRB3-FREM结合序列的突变都会阻碍紧密连接的形成和发育, 提示CRB3是一种重要的顶端决定因子^[18,19]. 当极性蛋白的过表达或者缺失与上皮细胞表型的改变同时发生时, 这对肿瘤启动起着关键作用^[21].

正常的ECM和细胞极性能维持组织的正常架构并发挥正常的生理功能. Hyal-1、Col- I、E-cadherin和CRB3对维持组织正常的微环境有重要作用. 他们的表达和分布改变导致所处的微环境改变, 促进了肿瘤的发生发展. 所以, 研究Hyal-1、Col- I、E-cadherin和CRB3在肿瘤进程中的表达和分布对研究肿瘤的启动有重要的意义. 但他们的具体调控机制仍需继续探索, 并且可以结合动物实验, 以完善此项研究.

4 参考文献

- 1 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]

- 2 Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 46-54 [PMID: 11900251 DOI: 10.1038/35094059]
- 3 Gupta AK, Schoen RE. Aberrant crypt foci: are they intermediate endpoints of colon carcinogenesis in humans? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 59-65 [PMID: 19114775 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32831db286]
- 4 Tamura S, Furuya Y, Tadokoro T, Higashidani Y, Yokoyama Y, Araki K, Onishi S. Pit pattern and three-dimensional configuration of isolated crypts from the patients with colorectal neoplasm. *J Gastroenterol* 2002; 37: 798-806 [PMID: 12424563 DOI: 10.1007/s005350200133]
- 5 Pretlow TP, Pretlow TG. Mutant KRAS in aberrant crypt foci (ACF): initiation of colorectal cancer? *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 83-96 [PMID: 16219426]
- 6 Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2642-2649 [PMID: 14669304]
- 7 Siveen KS, Kuttan G. Role of macrophages in tumour progression. *Immunol Lett* 2009; 123: 97-102 [PMID: 19428556 DOI: 10.1016/j.imlet.2009.02.011]
- 8 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379 [PMID: 11357145 DOI: 10.1038/35077241]
- 9 Kim BG, An HJ, Kang S, Choi YP, Gao MQ, Park H, Cho NH. Laminin-332-rich tumor microenvironment for tumor invasion in the interface zone of breast cancer. *Am J Pathol* 2011; 178: 373-381 [PMID: 21224074 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.028]
- 10 Brinckerhoff CE, Rutter JL, Benbow U. Interstitial collagenases as markers of tumor progression. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4823-4830 [PMID: 11156241]
- 11 Cs6ka TB, Frost GI, Stern R. Hyaluronidases in tissue invasion. *Invasion Metastasis* 1997; 17: 297-311 [PMID: 9949289]
- 12 Gelse K, P6schl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 1531-1546 [PMID: 14623400 DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002]
- 13 Kim NG, Koh E, Chen X, Gumbiner BM. E-cadherin mediates contact inhibition of proliferation through Hippo signaling-pathway components. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 11930-11935 [PMID: 21730131 DOI: 10.1073/pnas.1103345108]
- 14 Guebel DV, Schmitz U, Wolkenhauer O, Vera J. Analysis of cell adhesion during early stages of colon cancer based on an extended multi-valued logic approach. *Mol Biosyst* 2012; 8: 1230-1242 [PMID: 22298312 DOI: 10.1039/c2mb05277f]
- 15 Hanakawa Y, Amagai M, Shirakata Y, Yahata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K. Differential effects of desmoglein 1 and desmoglein 3 on desmosome formation. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1231-1236 [PMID: 12485422 DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19648.x]
- 16 Makarova O, Roh MH, Liu CJ, Laurinec S, Margolis B. Mammalian Crumbs3 is a small transmembrane protein linked to protein associated with Lin-7 (Pals1). *Gene* 2003; 302: 21-29 [PMID: 12527193]

- 17 Ellenbroek SI, Iden S, Collard JG. Cell polarity proteins and cancer. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 208-215 [PMID: 22465739]
- 18 Roh MH, Fan S, Liu CJ, Margolis B. The Crumbs3-Pals1 complex participates in the establishment of polarity in mammalian epithelial cells. *J Cell Sci* 2003; 116: 2895-2906 [PMID: 12771187 DOI: 10.1242/jcs.00500]
- 19 Fogg VC, Liu CJ, Margolis B. Multiple regions of Crumbs3 are required for tight junction formation in MCF10A cells. *J Cell Sci* 2005; 118: 2859-2869 [PMID: 15976445 DOI: 10.1242/jcs.02412]
- 20 Lemmers C, Michel D, Lane-Guermonprez L, Delgrossi MH, Médina E, Arsanto JP, Le Bivic A. CRB3 binds directly to Par6 and regulates the morphogenesis of the tight junctions in mammalian epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1324-1333 [PMID: 14718572 DOI: 10.1091/mbc.E03-04-0235]
- 21 Macara IG, McCaffrey L. Cell polarity in morphogenesis and metastasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20130012 [PMID: 24062582]

同行评价
本课题通过对肿瘤微环境中相关成分的检测, 探索肿瘤微环境对大肠癌启动的意义. 立题新颖, 实验设计合理, 结果和结论可信, 对大肠癌的研究有一定的意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



结构式心理护理对中青年男性直肠手术患者围术期应激反应的影响

董宏旭, 魏砚砚, 杨芳, 吴玉冉

背景资料
目前, 我国直肠癌的发病率呈不断升高的趋势, 而腹腔镜手术是目前直肠癌患者较为常用且有效的治疗方式。腹腔镜手术在改善患者躯体健康方面能起到积极的作用, 但是在患者的社会心理方面产生不利影响。

董宏旭, 杨芳, 吴玉冉, 河北医科大学第一医院手术室 河北省石家庄市 050000
魏砚砚, 河北医科大学第一医院麻醉科 河北省石家庄市 050000
董宏旭, 主管护师, 主要从事围手术期心理护理的研究。
作者贡献分布: 本文主要由董宏旭、魏砚砚、杨芳及吴玉冉共同写作完成。
通讯作者: 魏砚砚, 主治医师, 050000, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院麻醉科. dhxdong@yeah.net
电话: 0311-85917318
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-11-24
接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-08

Influence of structured psychological nursing on perioperative stress response in young and middle-aged male patients undergoing rectal operation

Hong-Xu Dong, Yan-Yan Wei, Fang Yang, Yu-Ran Wu

Hong-Xu Dong, Fang Yang, Yu-Ran Wu, Operating Room, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Yan-Yan Wei, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Yan-Yan Wei, Attending Physician, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. dhxdong@yeah.net
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of structured psychological nursing on perioperative stress response in young and middle-aged male patients undergoing rectal operation.

METHODS: Two hundred young and middle-aged male patients receiving laparoscopic operation were divided into either an observation group ($n = 105$) or a control group ($n = 95$). The control group received the routine nursing care, and the observation group received

structured psychological nursing. Mean systolic pressure, heart rate and the psychological status of patients at admission and 4 wk after nursing intervention were recorded and analyzed. The psychological status, including anxiety, depression, and the overall status, was assessed using the Symptom Checklist-90.

RESULTS: After 4 wk of nursing intervention, self-rating anxiety scale (SAS) score, self-rating depression scale (SDS) score, heart rate and systolic blood pressure were significantly decreased in both groups, and the decreases were more significant in the observation group. There was no significant difference in interpersonal relationship, psychotic, hostility, or somatization score between the two groups, but the scores of depression, obsessive emotion, anxiety, fear, rage and paranoia in the observation group were significantly lower than those in the control group.

CONCLUSION: Structured psychological nursing can not only effectively relieve anxiety and depression and reduce heart rate and systolic blood pressure in patients undergoing rectal operation, but also alleviate the patient's bad mood.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Structured psychological nursing; Young; Rectal operation; Stress response

Dong HX, Wei YY, Yang F, Wu YR. Influence of structured psychological nursing on perioperative stress response in young and middle-aged male patients undergoing rectal operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 170-175 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.170>

摘要

目的: 探讨结构式心理护理对中青年男性直

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

肠手术患者围术期应激反应的影响.

方法: 选取中青年男性腹腔镜手术患者200例作为研究对象, 根据患者接受的护理方式将患者分为对照组和观察组, 对照组接受常规护理, 共95例患者, 观察组接受结构式心理护理, 共105例患者; 记录并分析两组患者的在入院时以及在护理干预4 wk后的平均收缩压、心率和精神心理状况, 其中, 患者的精神心理状况包括焦虑情况、抑郁情况以及患者整体状况.

结果: 护理干预4 wk后, 两组患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、心率以及收缩压均具有显著的下降, 且差异与入院时比较具有统计学意义, 观察组患者SAS、SDS评分、心率以及收缩压均明显的低于对照组, 且差异具有统计学意义; 人际关系、精神病性、敌对情绪及躯体化病症的差异均无统计学意义; 观察组患者抑郁的情绪、强迫情绪、焦虑情绪、恐惧情绪、狂躁以及偏执的情绪均明显的低于对照组, 且差异具有统计学意义.

结论: 结构式心理护理不仅可以有效地缓解患者的焦虑和抑郁情绪, 减低患者的心率和收缩压, 还可以缓解患者的强迫、恐惧、狂躁以及偏执的情绪, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结构式心理护理; 中青年; 直肠; 应激反应

核心提示: 本研究结果显示, 护理干预4 wk后, 两组患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分以及收缩压和心率具有显著的下降, 且差异与入院时具有统计学意义, 观察组患者SAS和SDS评分以及收缩压和心率均明显的低于对照组, 且差异具有统计学意义. 研究结果提示, 结构式心理护理方式比传统的护理方式可以更好的改善患者的焦虑和抑郁情绪.

董宏旭, 魏砚砚, 杨芳, 吴玉冉. 结构式心理护理对中青年男性直肠手术患者围术期应激反应的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 170-175 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.170>

0 引言

目前, 我国直肠癌的发病率呈不断升高的趋势,

而腹腔镜手术是目前直肠癌患者较为常用且有效的治疗方式. 腹腔镜手术在改善患者躯体健康方面能起到积极的作用, 但是在患者的社会心理方面产生不利影响^[1,2]. 有研究^[3,4]指出, 腹腔镜手术患者在实施前后均可造成患者产生抑郁、焦虑等不良情绪, 不良的情绪又可能会导致患者产生负面的生理反应, 男性一般都是家里的经济和社会支柱, 所以男性治疗后不利的心理状态会直接对家里和社会造成负面的影响. 为了有效地避免直肠癌患者产生的负面情绪, 本研究对河北医科大学第一医院收治的中青年男性直肠癌拟行腹腔镜术患者实施结构式心理护理, 临床效果良好, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-06河北医科大学第一医院收治的早期直肠癌患者, 并在河北医科大学第一医院接受腹腔镜手术的男性患者200例作为研究对象, 年龄均为25-55岁, 初中以上143例, 高中以上38例, 大学以上19例. 所有患者的组织活检病理结果确诊为直肠腺癌, 无手术的禁忌症, 患者神志清楚, 可以积极的对医师做出的指令做出反应, 患者自身同意参加本研究, 且签署知情同意书. 本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会审查同意.

1.2 方法

1.2.1 分组: 根据患者接受的护理方式以及时间的不同将患者分为对照组和观察组, 其中2011-06/2012-12接受治疗的患者接受常规护理方案的患者为对照组, 共95例, 2013-01/2014-06接受治疗的患者接受结构式心理护理方案为观察组, 共105例. 其中两组患者的年龄分布以及学历分布差异均无统计学意义(表1).

1.2.2 对照组护理: 本组患者在接受手术前要接受同步的放化疗, 手术方式采用5孔操作的腹腔镜, 且注意避免取标本切口的感染. 护理方式采用常规护理, 包括在每次治疗和见面时给予患者健康教育, 督促其改善不良生活习惯, 营养支持, 患者术前为其肠道准备以及皮肤准备, 术后护理包括给予患者多参数记录检测, 并保证患者的各个引流的通畅, 并记录肛门排气以及引流量等相关的数据, 还要包括患者饮食的嘱咐等, 并发放宣传材料.

1.2.3 观察组护理: 在对照组的基础上, 给予患者结构式心理护理, 结构式心理护理为1次/d, 每次大约15 min. 具体的内容包括: 首先需要

相关报道
研究指出, 腹腔镜手术患者在实施前后均可造成患者产生抑郁、焦虑等不良情绪, 不良的情绪又可能会导致患者产生负面的生理反应, 男性一般都是家里的经济和社会支柱, 所以男性治疗后不利的心理状态会直接对家里和社会造成负面的影响.

应用要点
结构式心理护理对中青年男性直肠癌手术患者围术期应激反应具有有利的影响。不仅可以有效的缓解患者的焦虑和抑郁情绪,降低患者的心率和收缩压,还可以缓解患者的强迫、恐惧、狂躁以及偏执的情绪,值得临床推广。

表 1 两组患者一般资料的比较

分组	n	平均年龄(岁)	学历分布			病程(年)
			初中以上	高中以上	大学以上	
对照组	95	38.15 ± 6.14	74	16	5	4.65 ± 2.61
观察组	105	37.61 ± 6.29	73	22	10	4.73 ± 2.55
t/ χ^2 值		0.124	1.526			0.021
P值		0.816	0.217			0.935

支持心理护理,在患者入院接受治疗期间要积极调整患者心态,消除患者恐惧心理,患者会对病情的恶化以及死亡产生恐惧,在治疗前期还会对疼痛产生惧怕,这些都是造成患者产生恐惧心理的主要原因,医护人员在与患者沟通的过程中一定要保持真诚、耐心的态度,并要利用通俗易懂的语言为患者及其家属讲解手术的必要性以及实施的过程,以及在放化疗期间注意事项,并要积极的介绍实施同类手术已经成功的患者,尽量的减轻患者的恐惧感,要尽可能地使患者以轻松的心情,这样还可以增加患者治疗的配合度,同时还要适时的排除患者焦虑以及抑郁情绪,充分地理解患者,积极帮助解决面临的困难,还要积极地与家属联系,积极安排家属探视。在介绍治疗的过程中要深入浅出的讲解疗效和手术的关系,腹腔镜手术比传统手术的优点。给每位患者以治疗的信心,包括要详细且通俗易懂的为患者介绍疾病的相关知识,发病原理,治疗途径,排除患者认为癌症是无法治愈的态度,让患者接受医院陌生的环境,并积极接受治疗,要给患者灌输只要积极的配合医护人员的安排,癌症就可以治愈的信息,最终排除患者悲观情绪以及狂躁不安的表现。但是在介绍的过程中也一定要让患者了解到并不是在治疗的初期,症状得到控制就认为自己的疾病痊愈,从而放弃后期的治疗,并且每天的结构式护理之后责任护士一定随时注意患者的心态,以自己专业的知识使患者保持良好的心态。在护理的过程中还要积极为患者介绍肛门括约肌的锻炼的方法,说明其重要性以及必要性,还要平静患者的心理,积极下床走路,使其每天都要看到治疗的效果,并增强患者的信心。对于患者病情家属是否明确的告知患者病情,并为患者讲解成功的治疗案例。对于家属一定要积极的告知该病在治疗的过程中产生的费用,可以让家属安心的支持患者的治疗和积极的陪护,消除顾虑,保持良好的

情绪。

1.2.4 评价指标:记录并分析两组患者的在入院时以及在护理干预4 wk后的平均收缩压,心率和精神心理状况。其中,患者的精神心理状况包括焦虑情况[采用焦虑自评表(self-rating anxiety scale, SAS)]、抑郁情况[采用抑郁自评表(self-rating depression scale, SDS)]以及患者整体状况[症状自评量表(symptom checklist-90, SCL-90)]。SAS、SDS、SLC-90 3个量表的Cronbach α 系数分别为0.934、0.845、0.967。其中对于患者的主观症状的评价多采用SAS和SDS,评分越高说明焦虑和抑郁的情况越显著。SCL-90量表包括10个因子评分以及累计评分,评分越高则说明各因子所代表的相关症状越严重。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS19.0统计学软件进行处理,定量数据均采用mean \pm SD进行表示;计量资料均采用t检验;计数资料均采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 研究结果显示,两组患者的年龄的分布,学历的分布以及病程的差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 两组患者SAS量表和SDS量表的比较 研究结果显示,两组患者入院时的SAS和SDS评分的差异均无统计学意义,护理干预4 wk后,两组患者的SAS和SDS评分具有显著的下降,且差异与入院时具有统计学意义,观察组患者SAS和SDS评分均明显的低于对照组,且差异具有统计学意义(表2)。

2.3 两组患者收缩压以及心率的比较 研究结果显示,两组患者入院时的收缩压和心率的差异均无统计学意义,护理干预4 wk后,两组患者的收缩压和心率均具有显著的下降,且差异与入

同行评价
本研究选题良好,
内容丰富, 结果有
一定的参考价值.

表 2 两组患者SAS量表和SDS量表的比较 (mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	入院时	干预4 wk后	入院时	干预4 wk后
对照组	32.15 ± 2.61	26.13 ± 4.38 ^a	35.26 ± 3.09	27.05 ± 3.98 ^c
观察组	33.28 ± 2.59	20.17 ± 3.66 ^b	35.79 ± 3.91	19.43 ± 3.52 ^d
<i>t</i> 值	0.075	12.649	0.064	13.502
<i>P</i> 值	0.853	0.000	0.874	0.000

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 入院时SAS; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 入院时SDS. SAS: 焦虑自评表; SDS: 抑郁自评表.

表 3 两组患者收缩压以及心率的比较 (mean ± SD)

分组	收缩压(mmHg)		心率(次/min)	
	入院时	干预4 wk后	入院时	干预4 wk后
对照组	143.42 ± 6.04	135.46 ± 1.99	95.64 ± 5.69	87.16 ± 4.61
观察组	144.28 ± 5.97	121.57 ± 1.57	97.35 ± 4.95	83.28 ± 2.15
<i>t</i> 值	0.057	11.264	0.128	6.341
<i>P</i> 值	0.891	0.001	0.830	0.006

表 4 两组患者护理干预4 wk后SLC-90量表的比较 (mean ± SD, 分)

分组	干预4 wk后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	对照组	观察组		
人际关系	1.60 ± 0.51	1.74 ± 0.63	0.146	0.801
精神病性	1.32 ± 0.34	1.34 ± 0.41	0.067	0.879
抑郁	2.26 ± 0.49	1.72 ± 0.32	4.185	0.016
强迫	1.87 ± 0.50	1.54 ± 0.31	3.067	0.029
焦虑	1.84 ± 0.32	1.36 ± 0.28	5.019	0.010
敌对	1.65 ± 0.36	1.41 ± 0.20	0.657	0.168
恐惧	1.80 ± 0.16	1.25 ± 0.14	6.276	0.009
狂躁	1.79 ± 0.24	1.39 ± 0.13	4.462	0.014
偏执	1.83 ± 0.16	1.37 ± 0.12	4.639	0.012
躯体化症状	2.21 ± 0.34	1.97 ± 0.35	0.861	0.094

SLC-90: 症状自评量表.

院时具有统计学意义, 观察组患者收缩压和心率均明显的低于对照组, 且差异具有统计学意义(表3).

2.4 两组患者SLC-90量表的比较 研究结果显示, 两组患者在干预4 wk后, 人际关系、精神病性、敌对情绪、躯体化病症的差异均无统计学意义; 观察组患者抑郁的情绪、强迫情绪、焦虑情绪、恐惧情绪、狂躁以及偏执的情绪均明显的低于对照组, 且差异具有统计学意义(表4).

3 讨论

在临床上, 结构式心理护理是一种综合性较强的心理护理方式, 该护理方式把应激处理、应对技巧和健康教育有机地结合起来^[5,6]. 在临床护理的过程中, 心理护理和技术护理均十分重要, 且两者又是相辅相成的. 而在有些情况下, 心理护理的作用可能会优于技术护理, 可以使医患关系变的融洽, 有利于帮助病患建立治疗的自信以及摆脱患者的不良的心理状态^[7-9]. 本研究将结构式心理护理应用于中青年直肠手术

患者围术期护理,并取得了较好的效果。

护理干预4 wk后,两组患者的SAS、SDS评分以及收缩压和心率具有显著的下降,且差异与入院时具有统计学意义,观察组患者SAS和SDS评分以及收缩压和心率均明显的低于对照组,且差异具有统计学意义。研究结果提示,结构式心理护理方式比传统的护理方式可以更好的改善患者的焦虑和抑郁情绪。可能的原因是大多数肿瘤患者得知自己患病以及谈到伴随放化疗的手术治疗总会联想到疼痛、呕吐以及乏力等症状,从而导致患者出现恐惧和焦虑的情绪。有研究表明^[10-12],恶性肿瘤患者的术前以及术后患者均可能产生抑郁和焦虑的情绪,这与本研究入院前的检测结果是一致的,患者的交感神经系统异常的兴奋,致使机体分泌的儿茶酚胺的量增加,进一步引发血管的痉挛,加重患者的不良反应,最终可能会直接影响治疗依从性和治疗的效果。所以,心理护理干预可以有效地降低患者的负面情绪,可以帮助患者进行情绪表达的训练以及相关治疗的方式的学习,在护理干预以前患者大都处于被动接受的状态,缺少主动的参与治疗和讨论,不能积极地面对困难,没有战胜疾病的勇气,对治疗的信心不足^[13,14],因此依从性差,在结构式心理护理中可以有效地改善患者的主观能动性,最终缓解了患者的焦虑和抑郁的情绪,而降低了患者的收缩压和心率。

两组患者在干预4 wk后,人际关系,精神病性,敌对情绪,躯体化病症的差异均无统计学意义;观察组患者抑郁的情绪、强迫情绪、焦虑情绪、恐惧情绪、狂躁以及偏执的情绪均明显的低于对照组,且差异具有统计学意义。可能的原因是结构式心理护理是以人为整体的护理理论,要把患者的健康教育和应急技巧巧妙的融合在一起。首先医护人员已经与患者建立良好的关系和信任感,可以充分调动患者类似的病友,亲属以及家属等资源,多频率的开展小型疾病相关的知识讲座,让患者多了解癌症的发生知识和处理方式,这不仅可以有效的增强患者的治疗的信心,还要及时的注意患者的情绪的波动,及时治疗和开导,最终使得患者通过神经-内分泌系统的反馈,对患者的心理状态起到积极的影响,从而积极的应对疾病,最终摆脱不良情绪的困扰,形成良性的循环^[15]。

总之,结构式心理护理对中青年男性直肠

手术患者围术期应激反应具有有利的影响,不仅可以有效地缓解患者的焦虑和抑郁情绪,减低患者的心率和收缩压,还可以缓解患者的强迫、恐惧、狂躁以及偏执的情绪,值得进行临床推广。

4 参考文献

- 1 程梅,张芳. 结构式心理护理对经皮冠状动脉介入治疗患者负性情绪的影响. 解放军护理杂志 2014; 31: 46-48
- 2 李晓丹. 认知行为干预对经皮冠脉介入治疗患者应激反应的影响. 郑州: 郑州大学 2011
- 3 Cole S, Branagan G. Rectal cancer management and high levels of anxiety and depression. *Surgeon* 2012; 10: 303 [PMID: 22673586 DOI: 10.1016/j.surge.2012.04.002]
- 4 吴俊晓,陈英. 护理干预对大肠癌腹会阴联合直肠癌根治术患者精神和心理健康的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1460-1464
- 5 White VM, Macvean ML, Grogan S, D'Este C, Akkerman D, Ieropoli S, Hill DJ, Sanson-Fisher R. Can a tailored telephone intervention delivered by volunteers reduce the supportive care needs, anxiety and depression of people with colorectal cancer? A randomised controlled trial. *Psychooncology* 2012; 21: 1053-1062 [PMID: 21769989 DOI: 10.1002/pon.2019]
- 6 陆艳红,王娟,谭华. 结构式心理干预对首次化疗患者负性情绪的影响. 吉林医学 2011; 32: 2706-2707
- 7 Bossema ER, Seuntjens MW, Marijnen CA, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Stiggelbout AM. The relation between illness cognitions and quality of life in people with and without a stoma following rectal cancer treatment. *Psychooncology* 2011; 20: 428-434 [PMID: 20878851 DOI: 10.1002/pon.1758]
- 8 臧丽娟. 结构式心理护理对急性胰腺炎患者的影响. 中外医学研究 2011; 9: 101-102
- 9 Mattsson S, Alfnsson S, Carlsson M, Nygren P, Olsson E, Johansson B. U-CARE: Internet-based stepped care with interactive support and cognitive behavioral therapy for reduction of anxiety and depressive symptoms in cancer--a clinical trial protocol. *BMC Cancer* 2013; 13: 414 [PMID: 24024826 DOI: 10.1186/1471-2407-13-414]
- 10 范亚君,邓战红. 结构式心理护理在乳腺癌患者治疗中的应用. 中国美容整形外科杂志 2012; 23: 17-19
- 11 Graça Pereira M, Figueiredo AP, Fincham FD. Anxiety, depression, traumatic stress and quality of life in colorectal cancer after different treatments: A study with Portuguese patients and their partners. *Eur J Oncol Nurs* 2012; 16: 227-232 [PMID: 21783416 DOI: 10.1016/j.ejon.2011.06.006]
- 12 全小玲,陈芳. 结构式心理干预对消化性溃疡患者焦虑、抑郁及生命质量的影响. 当代护士(专科版) 2012; (4): 127-129
- 13 李桂英,胡云鹤. 心理护理干预在急诊胃镜止血中的应用及对患者焦虑紧张情绪的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1346-1349
- 14 Mrak K, Jagoditsch M, Eberl T, Klingler A, Tschmelitsch J. Long-term quality of life in pouch patients compared with stoma patients following rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2011; 13: e403-e410 [PMID: 21812896 DOI: 10.1111/j.1463-

1318.2011.02740.x]
15 Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D.
Anxiety and depression after cancer diagnosis:

prevalence rates by cancer type, gender, and age.
J Affect Disord 2012; 141: 343-351 [PMID: 22727334
DOI: 10.1016/j.jad.2012.03.025]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

阑尾间质瘤1例并文献复习

朱晨宇, 朱耀明

背景资料
胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系最常见的间叶组织来源肿瘤,可发生在从食管至肛门的胃肠道全长范围,发生于阑尾罕见。

朱晨宇, 朱耀明, 三峡大学第一临床医学院 湖北省宜昌市 443000

朱晨宇, 主治医师, 主要从事胃肠胰腺外科的研究。

作者贡献分布: 本文撰写主要由朱晨宇完成; 朱耀明审校。

通讯作者: 朱耀明, 主任医师, 443000, 湖北省宜昌市夷陵大道 183号, 三峡大学第一临床医学院, 5407733@qq.com

电话: 0717-6482302

收稿日期: 2014-10-13 修回日期: 2014-11-03

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-08

Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report and literature review

Chen-Yu Zhu, Yao-Ming Zhu

Chen-Yu Zhu, Yao-Ming Zhu, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China

Correspondence to: Yao-Ming Zhu, Chief Physician, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, 183 Yiling Avenue, Yichang 443000, Hubei Province, China. 5407733@qq.com

Received: 2014-10-13 Revised: 2014-11-03

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-08

Abstract

Vermiform appendix tumor is seldom reported worldwide, and gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix is even rarer. This paper reports a case of gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix. We also discuss the differential diagnosis and outcome of gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix as well as the principle of surgical treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Vermiform appendix; Surgical treatment

Zhu CY, Zhu YM. Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 176-178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/176.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.176>

同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

摘要

阑尾肿瘤在国内外报道中少见, 其中阑尾间质瘤更为罕见。本文报道了阑尾间质瘤1例, 探讨了阑尾间质瘤的诊断、治疗及预后转归, 并重点探讨阑尾间质瘤的外科治疗原则。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠间质瘤; 阑尾; 外科治疗

核心提示: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的报道十分少见, 亦无大规模临床研究结果。目前认为: 阑尾GIST首选手术治疗, 手术方式取决于肿瘤的部位及恶性程度。中高度恶性的阑尾GIST术后推荐口服低剂量甲磺酸伊马替尼预防肿瘤的复发。

朱晨宇, 朱耀明. 阑尾间质瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(1): 176-178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/176.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.176>

0 引言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种少见疾病, 临床上可表现出右下腹痛、呕吐等急性阑尾炎症状, 极易误诊为急性阑尾炎。为提高临床医生对阑尾间质瘤的认识, 减少误诊, 现将三峡大学第一临床医学院收治的阑尾间质瘤误诊为急性阑尾炎1例的临床资料分析报告如下。

1 病例报告

患者, 女性, 63岁, 因右下腹痛伴恶心呕吐1 d入院。既往有系统性红斑狼疮病史6年余。查体: 腹胀隆, 右下腹麦氏点压痛、反跳痛、肌紧张, 未触及包块, 肠鸣音活跃, 约5次/min, 未闻及气过水音及高调金属音。辅助检查: 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性(+), 抗干燥综合征A抗原抗体阳性(+), 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR): 31 mm/h; 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: 阑尾增

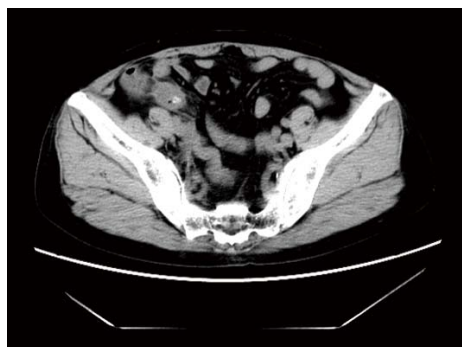


图 1 腹部计算机断层扫描示阑尾增粗, 周围脂肪间隙模糊.

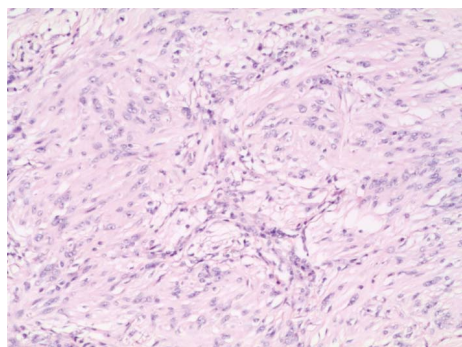


图 2 病理切片见肿瘤由大量梭形细胞组成(HE × 200).

粗, 直径约2.0 cm, 周围脂肪间隙模糊, 盆腔内见少量液体密度影(图1). 予急诊行阑尾切除术, 术中见阑尾肿大、质硬、充血, 大小约6.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm, 与周围组织无黏连, 未见肿大淋巴结, 腹腔内约400 mL脓性积液. 术后病理提示: “阑尾”低危险度胃肠道间质瘤伴急性蜂窝织炎性阑尾炎(图2). 肿瘤直径<5 cm, 细胞轻度异型性, 核分裂象<5个/50 HPF, 无坏死. 免疫组织化学结果: SMA(-)、CD117(+), CD34(-), S-100(+), Desmin(-), DOG-1(+), Ki-67(<10%), Syn(+), CgA(+)(图3). 术后随访半年未见复发.

2 讨论

GIST是消化系最常见的间叶组织来源肿瘤, 组织学上表现为梭形、上皮样及多形性, 常好发于胃、小肠、结直肠和食管, 发生于阑尾罕见. Miettinen等^[1]的研究表明: GIST很可能起源于胃肠道的Cajal细胞. 近来研究证实: 超过90%GIST存在*c-kit*或*PDGFRA*基因突变, 这是其发病的主要机制之一^[2]. 阑尾GIST极其罕见, 目前世界上仅有14例确诊为阑尾GIST的文献报道^[3-5]. 阑尾GIST临床表现无特异性, 可表现为类阑尾炎症状、消化系出血等. 他是一种潜在恶性肿瘤, 具体分型依据于瘤体的大小、细胞异型性、核

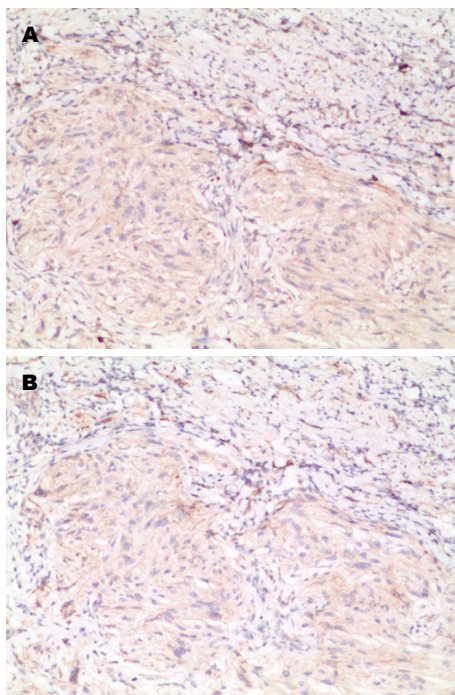


图 3 免疫组织化学检测结果(×200). A: CD117阳性; B: DOG-1阳性.

分裂象、有无坏死及黏膜侵犯、转移等. 手术治疗是阑尾间质瘤首选治疗方法, Vassos等^[4]的研究发现: 位于阑尾体尾部的GIST, 单纯阑尾切除术可作为标准术式; 而阑尾根部GIST行阑尾+回盲部切除术有助于减少局部复发率. 阑尾GIST需与阑尾平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、腺瘤、腺癌、类癌等鉴别. 大部分的GIST免疫组织化学CD34、CD117呈强阳性表达, DOG1特异蛋白及*c-kit*基因突变检测亦有助于阑尾GIST的诊断. 本例患者免疫组织化学结果: CD117(+), DOG-1(+), Syn(+), CgA(+); 与文献报道的检测结果大致相同. 甲磺酸伊马替尼是第一个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的酪氨酸激酶抑制剂, 可通过选择性的与*c-kit*等酪氨酸激酶受体三磷酸腺苷结合位点结合, 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡. 近来研究发现, GIST患者术后辅助应用甲磺酸伊马替尼可提高患者的无病生存率和总生存率, 对中危以上的GIST患者术后推荐使用伊马替尼治疗^[6,7]. 因此, 中高度恶性的阑尾GIST亦推荐口服低剂量甲磺酸伊马替尼预防肿瘤的复发^[6].

3 参考文献

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.

相关报道
阑尾GIST极其罕见, 目前世界上仅有14例确诊为阑尾GIST的文献报道.

应用要点
阑尾GIST首选手术治疗, 位于阑尾体尾部的GIST, 单纯阑尾切除术可作为标准术式; 而阑尾根部GIST行阑尾+回盲部切除术有助于减少局部复发率. 中高度恶性的阑尾GIST推荐口服低剂量甲磺酸伊马替尼预防肿瘤的复发.

同行评价

该文从阑尾手术中发现阑尾间质瘤,并根据检测结果报道了阑尾间质瘤,探讨了阑尾间质瘤的诊断、治疗及预后转归,并重点探讨阑尾间质瘤的外科治疗原则。该病症确属临床罕见病例,作为病例报道具有很好的借鉴作用。

- 2 Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83 [PMID: 17193820 DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001]
- 3 Kim KJ, Moon W, Park MI, Park SJ, Lee SH, Chun BK. Gastrointestinal stromal tumor of appendix incidentally diagnosed by appendiceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3265-3267 [PMID: 17589911 DOI: 10.3748/wjg.v13.i23.3265]
- 4 Vassos N, Agaimy A, Günther K, Hohenberger W, Schneider-Stock R, Croner RS. A novel complex KIT mutation in a gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix. *Hum Pathol* 2013; 44: 651-655 [PMID: 23084635 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.09.003]
- 5 Agaimy A, Pelz AF, Wieacker P, Roessner A, Wünsch PH, Schneider-Stock R. Gastrointestinal stromal tumors of the vermiform appendix: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 2 cases with literature review. *Hum Pathol* 2008; 39: 1252-1257 [PMID: 18547614 DOI: 10.1016/j.humpath.2007.12.016]
- 6 Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056 [PMID: 11287975 DOI: 10.1056/NEJM200104053441404]
- 7 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265-1272 [PMID: 22453568 DOI: 10.1001/jama.2012.347]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由409位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材

料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

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

[tgxz.pdf](#)。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17

2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2015-02-05/07

欧洲癌症研究协会大会(EACR)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15

2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)

会议地点: 土耳其

联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13

2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)

活动地点: 西班牙

联系方式: <http://www.aiihcc.com>

2015-03-18/21

2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 新加坡

联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28

2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aiihcc.com>

2015-04-17/19

2015中国超声医学学术大会(CCUM)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22

2015年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25

第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)

会议地点: 法国

联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26

2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09

2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08

欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19

美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02

2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28

2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04

第17届世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29

第18届欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29

第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02

世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21

第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28

第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06

亚太消化病周(APDW)

会议地点: 台湾

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

白爱平 副教授

南昌大学第一附属医院消化病研究所

白雪 副主任医师

中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授

长海医院消化内科一病区, 第二军医大学长海医院消化内科

陈进宏 副主任医师

复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授

苏州大学附属第一医院消化内科

高泽立 副教授

周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭炜 教授

河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

姜又红 教授

中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授

湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院

李华 副教授

中山大学附属第三医院肝脏外科

李健丁 教授

山西医科大学第一医院放射科CT室

李瑜元 教授

广州市第一人民医院内科

梁国刚 教授

大连医科大学附属第一医院

刘成海 研究员

上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘杰民 副主任医师

贵州省人民医院消化内镜科

刘占举 教授

同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授

福建中医药大学中医学院

马大烈 教授

长海医院病理科

牛英才 研究员

齐齐哈尔医学院医药科学研究所

孙诚谊 教授

贵阳医学院附属医院院长办

孙学英 教授

哈尔滨医科大学第一附属医院

谭晓冬 副教授

中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

田文静 副教授

哈尔滨医科大学

王富春 教授

长春中医药大学

王健生 教授

西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授

福建医科大学附属协和医院消化内科

王晓锋 副主任医师

中国中医科学院广安门医院

王学美 研究员

北京大学第一医院中西医结合研究室

杨江华 副教授

皖南医学院弋矶山医院感染科

姚登福 教授

南通大学附属医院分子医学中心

张侗 主任医师

天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

赵青川 主任医师

西京医院消化外科

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





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



ISSN 1009-3079

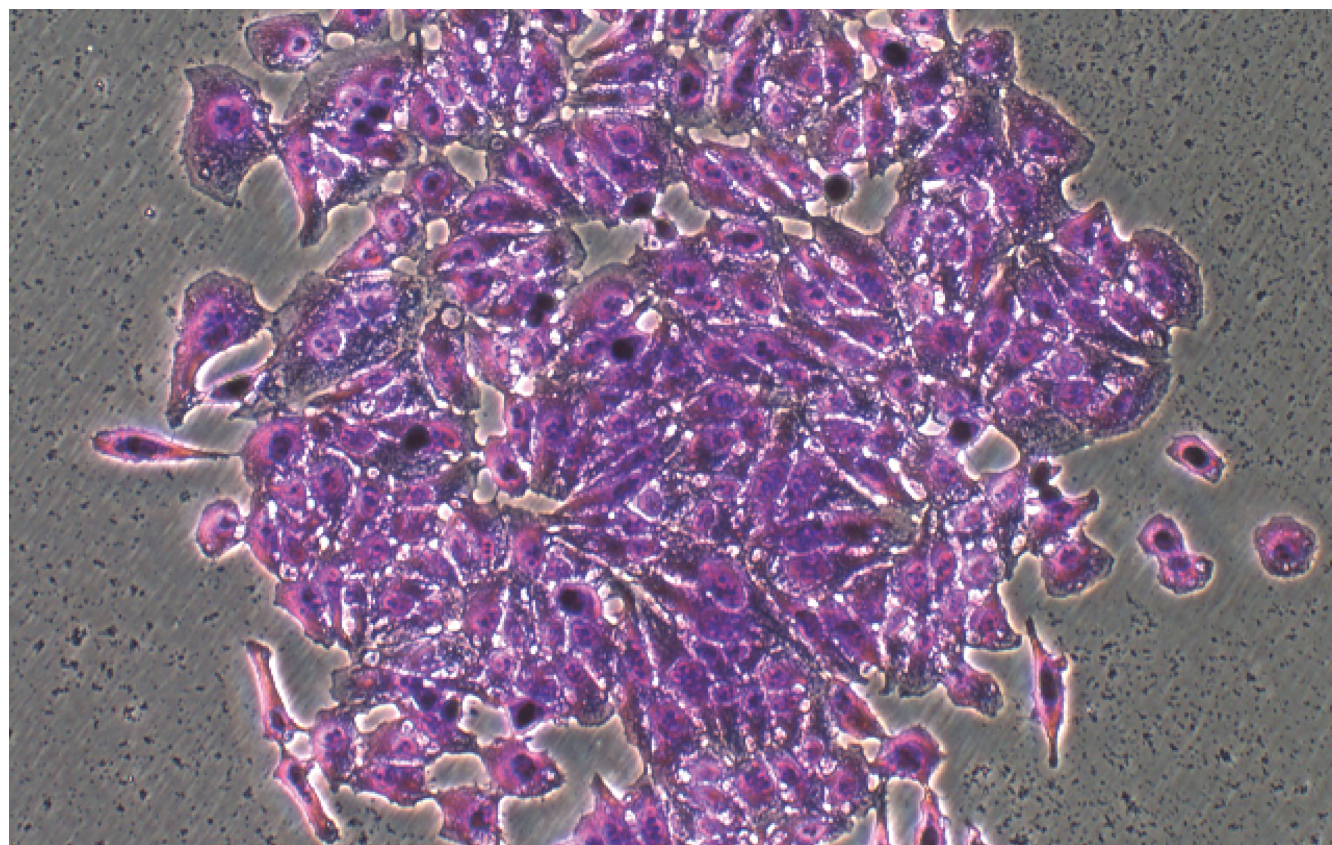


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 1 月 18 日 第 23 卷 第 2 期 (Volume 23 Number 2)



2/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由410位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市76位、北京市62位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省21位、陕西省18位、黑龙江省16位、山东省13位、湖北省12位、吉林省12位、天津市12位、浙江省11位、福建省10位、湖南省9位、四川省9位、广西壮族自治区8位、贵州省8位、新疆维吾尔自治区8位、河北省7位、江西省7位、安徽省6位、云南省6位、重庆市5位、甘肃省2位、海南省2位、河南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思风教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师

杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师

蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授

任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
庾必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邝敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈龙奇主任医师

陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
姜卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小红教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授

梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授

吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授

彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员

代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张佃主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授

万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授

黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授

沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2015 年 1 月 18 日 第 23 卷 第 2 期 (总第478期)

基础研究

- 179 沉默*FABP-5*基因对人肝癌HepG2细胞的影响
周玲丽, 曹骥, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 杨春, 骆成飘, 唐艳萍, 李瑗
- 189 锚蛋白重复序列通过NF- κ B信号通路参与肠炎相关肿瘤的调控
王少鑫, 靳宝锋, 崔立红

临床研究

- 196 幽门螺杆菌药敏培养后四联疗法治疗上消化道疾病的临床效果
卓如平, 陈旭鹏, 吴赛珍, 谢建亮, 胡韶恺
- 202 大肠癌组织中PIK3CA、PIK3CB蛋白与多药耐药基因产物表达的相关性及其临床意义
温菲菲, 吴淑华, 李扬扬, 高向前, 何双

文献综述

- 210 胆囊结核的研究进展
舒德军, 彭慈军, 张乔, 梅永, 李伟男, 李雄雄
- 214 干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展
徐萌, 范恒
- 221 儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展
吴静, 牛俊坤, 缪应雷
- 229 MAPK信号通路在炎症性肠病中的研究进展
郭灿燦, 邓颖, 叶华, 朱宇珍, 郑学宝
- 236 腹部手术后谵妄的研究进展
廖勃, 韩曲, 勒义官, 范纪昌, 蒋澄, 谢晓峰, 曾飞

研究快报

- 243 解毒化痰健脾方对胃黏膜异型增生*Thbs1*基因甲基化的作用
李志钢, 张伟, 夏宽宏, 孙奇, 纪勇, 李玲
- 249 化痰消瘀方对胃癌前病变模型大鼠Notch1、 β -catenin及PTEN表达的影响
郭亚云, 魏睦新
- 256 GSK-3 β 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用
毛振江, 李国庆, 黄靓

临床经验

- 261 遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义
刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华

- 267 不同血清25羟维生素D水平慢性乙型病毒性肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的比较
张龙, 褚燕君, 林姝, 王锦
- 272 超声造影在肝脏局灶性病变良恶性诊断中的临床价值
张煜, 周静, 李明星
- 278 肝硬化合并上消化道出血采用临床路径管理的体会
李山林, 刘学进, 周洪涛
- 281 血浆置换联合血液滤过对肝衰竭患者炎症细胞因子的影响
张雪华, 李明, 朱传武, 沈兴华, 朱晓燕
- 286 血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义
纪凤卿, 滕菁, 郑启忠
- 291 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌疗效与安全性的系统评价
陈子瑶, 梁健, 邓鑫
- 308 泡型肝包虫病患者肝切除术后肝储备功能的评价参数
马荣花, 郭亚民, 朱海宏, 白延霖
- 313 肝门部胆管癌行肝移植术7例
谭勇, 邱宝安, 夏念信, 杨英祥, 祝建勇, 刘鹏, 安阳, 吴印涛
- 318 自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在进展期胰腺癌中的表达及临床意义
张创杰, 张连峰, 周琳
- 324 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用
郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏
- 328 心率变异性对肠易激综合征患者自主神经功能异常的评估
林秀萍, 钟文洲
- 332 Peutz-Jeghers综合征患者*STK11*基因突变情况
毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 王海丰, 宁守斌
- 338 全程健康教育处方在结直肠癌手术患者中的应用效果
辛云辉, 肖翠蓉
- 343 改良术式治疗耻骨直肠肌综合征的疗效
魏巍, 李荣先, 尚秀娟, 彭昕
- 348 封闭式负压引流技术治疗Fournier坏疽的临床疗效
徐小平, 蔡晓辉, 张磊, 李晓华, 刘兆辉, 潘渊, 陈冬
- 353 序贯疗法与含左氧氟沙星四联疗法在首次根除幽门螺杆菌失败后补救治疗的疗效比较
王俊先, 李诚, 王爱平, 程龙生, 刘隽, 杨彩虹, 武良琴, 刁磊, 季巍巍, 陆在华

病例报告

- 358 腹部闭合伤致门腔静脉系统广泛气体栓塞1例并文献复习
张玉波, 袁亚松, 李佳桂, 刘振坤, 陈立敏, 纪志伟

附 录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2015年国内国际会议预告
志 谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	195 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号 201 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 228 《世界华人消化杂志》出版流程 235 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 248 《世界华人消化杂志》参考文献要求 266 《世界华人消化杂志》修回稿须知 271 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 277 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 307 《世界华人消化杂志》正文要求 312 《世界华人消化杂志》外文字符标准 323 《世界华人消化杂志》栏目设置
封面故事	周玲丽, 曹骥, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 杨春, 骆成飘, 唐艳萍, 李瑗. 沉默 <i>FABP-5</i> 基因对人肝癌HepG2细胞的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 179-188 http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/179.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.179
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范 审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-01-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

January 2015 Contents in Brief Volume 23 Number 2

BASIC RESEARCH	<p>179 Effect of RNA interference targeting <i>FABP-5</i> on cell proliferation, apoptosis and invasion in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 <i>Zhou LL, Cao J, Li W, Luo W, Yang XD, Yang C, Luo CP, Tang YP, Li Y</i></p> <p>189 Gankyrin regulates colitis-associated cancer via NF-κB signaling pathway <i>Wang SX, Jin BF, Cui LH</i></p>
CLINICAL RESEARCH	<p>196 Clinical effects of quadruple therapy based on antimicrobial susceptibility testing in treatment of <i>Helicobacter pylori</i> associated upper digestive tract diseases <i>Zhuo RP, Chen XP, Wu SZ, Xie JL, Hu SK</i></p> <p>202 Expression of PIK3CA, PIK3CB and proteins associated with multidrug resistance in colorectal carcinoma <i>Wen FF, Wu SH, Li YY, Gao XQ, He S</i></p>
REVIEW	<p>210 Research progress of gallbladder tuberculosis <i>Shu DJ, Peng CJ, Zhang Q, Mei Y, Li WN, Li XX</i></p> <p>214 Advances in stem cell treatment of ulcerative colitis <i>Xu M, Fan H</i></p> <p>221 Impaired growth and puberty in pediatric patients with inflammatory bowel disease: Etiology and treatment <i>Wu J, Niu JK, Miao YL</i></p> <p>229 Role of MAPK signaling pathways in inflammatory bowel disease <i>Guo CC, Deng Y, Ye H, Zhu YZ, Zheng XB</i></p> <p>236 Recent progress in research of postoperative delirium after abdominal surgery <i>Liao B, Han Q, Le YG, Fan JC, Jiang C, Xie XF, Zeng F</i></p>
RAPID COMMUNICATION	<p>243 Effect of Jiedu Huayu Jianpi Fang on <i>Thbs1</i> gene methylation in gastric mucosal dysplasia in rats <i>Li ZG, Zhang W, Xia KH, Sun Q, Ji Y, Li L</i></p> <p>249 Effect of Huatan Xiaoyu Fang on expression of Notch1, β-catenin and PTEN in precancerous lesions of gastric cancer in rats <i>Guo YY, Wei MX</i></p> <p>256 Role of GSK-3β in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells <i>Mao ZJ, Li GQ, Huang J</i></p>
CLINICAL PRACTICE	<p>261 Inherited metabolic disease screening in etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome <i>Liu Y, Huang ZH, Xu SQ, Huang YJ, Zhou H</i></p>

- 267 Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets in chronic hepatitis B patients with different serum 25-hydroxyvitamin D levels
Zhang L, Chu YJ, Lin S, Wang J
- 272 Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of benign and malignant focal liver lesions
Zhang Y, Zhou J, Li MX
- 278 Clinical pathway management in liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage
Li SL, Liu XJ, Zhou HT
- 281 Effect of plasma exchange plus hemofiltration on inflammatory cytokines in patients with liver failure
Zhang XH, Li M, Zhu CW, Shen XH, Zhu XY
- 286 Clinicopathologic significance and expression of serum alpha-fetoprotein variant in patients with primary liver cancer
Ji FQ, Teng J, Zheng QZ
- 291 Efficacy and safety of thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma: A systematic review
Chen ZY, Liang J, Deng X
- 308 Parameters affecting liver functional reserve in patients after hepatectomy for alveolar echinococcosis
Ma RH, Guo YM, Zhu HH, Bai YL
- 313 Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 7 cases
Tan Y, Qiu BA, Xia NX, Yang YX, Zhu JY, Liu P, An Y, Wu YT
- 318 Clinical significance of expression of autophagy-related proteins Beclin1, LC3 and P62 in advanced pancreatic cancer
Zhang CJ, Zhang LF, Zhou L
- 324 Deanxit improves anxiety and depression in patients with functional dyspepsia
Guo QX, Peng N, Lv F, Jiang QH
- 328 Relationship between cardiovascular autonomic function and heart rate variability in irritable bowel syndrome
Lin XP, Zhong WZ
- 332 *STK11* gene mutations in patients with Peutz-Jeghers syndrome
Mao XY, Zhang YF, Mao GP, Wang HF, Ning SB
- 338 Effect of holistic health education prescription in colorectal cancer patients undergoing surgery
Xin YH, Xiao CR
- 343 An improved surgical procedure for treatment of puborectalis syndrome
Wei W, Li RX, Shang XJ, Peng X
- 348 Clinical efficacy of vacuum-sealing drainage in treatment of Fournier's gangrene
Xu XP, Cai XH, Zhang L, Li XH, Liu ZH, Pan Y, Chen D
- 353 Clinical effects of sequential treatment vs quadruple levofloxacin-containing therapy as rescue therapy for first failure of *Helicobacter pylori* eradication
Wang JX, Li C, Wang AP, Cheng LS, Liu J, Yang CH, Wu LQ, Diao L, Ji WW, Lu ZH

CASE REPORT

- 358 Extensive gas embolism of portacaval system in a patient with blunt abdominal trauma
Zhang YB, Yuan YS, Li JG, Liu ZK, Chen LM, Ji ZW

APPENDIX	I – V Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> I Meeting events calendar in 2015
ACKNOWLEDGMENT	I Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Zhou LL, Cao J, Li W, Luo W, Yang XD, Yang C, Luo CP, Tang YP, Li Y. Effect of RNA interference targeting FABP-5 on cell proliferation, apoptosis and invasion in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 179-188</i> http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/179.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.179
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du</i> Electronic Page Editor: <i>Jin-Li Yan</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 18, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathol

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 18311378628
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

沉默*FABP-5*基因对人肝癌HepG2细胞的影响

周玲丽, 曹骥, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 杨春, 骆成飘, 唐艳萍, 李瑗

周玲丽, 曹骥, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 杨春, 骆成飘, 唐艳萍, 李瑗, 广西壮族自治区肿瘤防治研究所实验研究部 广西壮族自治区南宁市 530021

周玲丽, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 广西医科大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530021

周玲丽, 在读硕士, 主要从事肝癌病因学、发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960428

作者贡献分布: 此课题由曹骥设计; 研究过程由周玲丽、李薇、罗旺、杨香娣、杨春、骆成飘、唐艳萍及李瑗操作完成; 数据分析与论文写作由周玲丽与曹骥完成。

通讯作者: 曹骥, 副研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西壮族自治区肿瘤防治研究所实验研究部. caojicn@163.com

收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-11-09

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Effect of RNA interference targeting *FABP-5* on cell proliferation, apoptosis and invasion in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2

Ling-Li Zhou, Ji Cao, Wei Li, Wang Luo, Xiang-Di Yang, Chun Yang, Cheng-Piao Luo, Yan-Ping Tang, Yuan Li

Ling-Li Zhou, Ji Cao, Wei Li, Wang Luo, Xiang-Di Yang, Chun Yang, Cheng-Piao Luo, Yan-Ping Tang, Yuan Li, Research Department of Guangxi Cancer Institute, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ling-Li Zhou, Wei Li, Wang Luo, Xiang-Di Yang, Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960428

Correspondence to: Ji Cao, Associate Researcher, Research Department of Guangxi Cancer Institute, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. caojicn@163.com

Received: 2014-10-20 Revised: 2014-11-09

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of recombinant lentiviral mediated RNA interference (RNAi) targeting the fatty acid binding protein-5 (*FABP-5*) gene on cell proliferation, apoptosis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2, and to explore the possible underlying mechanisms.

METHODS: Three vectors carrying short

hairpin RNAs (shRNAs) targeting the *FABP-5* gene (*FABP-5*-shRNA expression vectors) were constructed and selected for the most effective one. HepG2 cells were divided into three groups: an experimental group, a normal control group and a negative control group. For the experimental group, HepG2 cells were transfected with the recombinant lentiviral vector (LV-shRNA-*FABP-5*), the negative control group was transfected with a control lentiviral vector (LV-shRNA-NC), and the normal control group did not undergo any treatment. The mRNA level of *FABP-5* was analyzed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). The relative expression of *FABP-5* protein was analyzed by Western blot. Cell proliferation was detected by MTT assay, cell colony formation was detected by Giemsa staining, cell invasion ability was assessed using the cell invasion chamber method, and cell cycle and apoptosis were observed by flow cytometry (FCM).

RESULTS: *FABP-5*-shRNA expression vectors were transfected into HepG2 cells, and fluorescence analysis indicated that > 90% of cells showed fluorescence signal. Compared with the normal control group and negative control group, *FABP-5* mRNA and protein expression was significantly down-regulated in cells transfected with the three shRNA carrying vectors, with the LV-shRNA-*FABP-5* having the highest efficiency ($P < 0.05$). HepG2 cell transfected with the *FABP-5*-shRNA had significantly reduced proliferation and invasion compared with the other two groups ($P < 0.05$). Flow cytometry analysis showed that the experimental group showed obvious apoptosis ($P < 0.05$). The percentage of cells in G₂/M phase significantly increased in cells transfected with the *FABP-5*-shRNA ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The high expression of the *FABP-5* gene could be silenced by RNAi, and RNAi-induced *FABP-5* knockdown could effectively inhibit the proliferation and invasion of HepG2 cells, block the cell cycle in G₂/M phase, and significantly increase cell apoptosis.

■背景资料

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在人类癌症中排名前十, 死亡率极高, 绝大部分患者就诊时已属晚期, 具有发病率高、预后较差、目前尚无有效治疗手段等特点。及早研究促进肝癌发生发展的关键分子, 并进行有效干预对于改善肝癌患者的预后具有重要作用。

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研究前沿

脂肪酸结合蛋白为一族小的、高度保守的结合长链脂肪酸等疏水性配体的胞质蛋白,其中表皮型即为表皮脂肪酸结合蛋白-5(fatty acid binding protein-5, FABP-5),能结合和转运各种疏水性配体,参与肿瘤生长相关的信号转导。近年来,越来越多的研究发现FABP-5与肿瘤的发生发展、恶性转化密切相关。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; RNA interference; FABP-5

Zhou LL, Cao J, Li W, Luo W, Yang XD, Yang C, Luo CP, Tang YP, Li Y. Effect of RNA interference targeting FABP-5 on cell proliferation, apoptosis and invasion in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 179-188 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.179>

摘要

目的: 研究RNA干扰技术的重组慢病毒载体沉默人肝癌HepG2细胞中表皮脂肪酸结合蛋白-5(fatty acid binding protein-5, FABP-5)基因对其增殖、凋亡和侵袭力的影响及作用机制。

方法: 构建3个靶向FABP-5基因shRNA载体,并筛选出最有效的靶点。将HepG2细胞分为3组:实验组用FABP-5基因沉默重组慢病毒颗粒(LV-shRNA-FABP-5)感染HepG2细胞;阴性对照组用空载慢病毒颗粒(LV-shRNA-NC组)感染HepG2;空白对照组正常培养。应用RT-PCR、实时荧光定量PCR检测FABP-5基因mRNA的表达;Western blot技术检测各组细胞FABP-5蛋白的相对表达;MTT法测定细胞体外增殖能力;Giemsa染色法检测细胞的克隆形成;细胞侵袭小室法检测各组细胞的体外侵袭力;流式细胞技术(flow cytometry, FCM)检测各组细胞增殖和凋亡的变化情况。

结果: 通过测序验证构建的FABP-5-shRNA表达载体,感染人肝癌HepG2细胞,荧光显微镜观察到细胞感染率>90%。Real-time PCR和Western blot结果得出:相比空白对照组和阴性对照组,实验组的3种靶点FABP-5-shRNA干扰序列中, LV-shRNA-FABP-5(1)靶点中FABP-5表达的敲减率最高($P<0.05$),筛选出此组为最佳靶点;MTT法结果提示:实验组细胞490 nm处的吸光度(A)值在转染后第1-5天时均低于阴性对照组、空白对照组,差别有统计学意义($P<0.05$)。Giemsa染色法结果显示:稳定转染HepG2细胞后细胞的增殖能力明显下降($P<0.05$);细胞侵袭小室实验显示:与空白对照和阴性对照组相比,实验组细胞的侵袭力明显受到抑制($P<0.05$);流式细胞技术检测发现实验组的细胞相对于阴性对照组出现了明显的凋亡($P<0.05$)。实验组较阴性对照组、空白对照组G₂/M期延长, G₁期缩短,差别具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 人肝癌HepG2细胞中沉默FABP-5基因可以有效抑制其表达,能够降低肝癌细胞的侵袭力,抑制肝癌细胞的增殖,将细胞周期阻滞于G₂/M期,使其凋亡显著增加。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; RNA干扰; 表皮型脂肪酸结合蛋白基因

核心提示: 本研究采用慢病毒为载体,将表皮型脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein-5)-shRNA质粒转入人肝癌HepG2细胞后,有效阻滞了肝癌细胞周期进程,凋亡大幅增加,可明显降低肝癌生长增殖功能,抑制肿瘤细胞的侵袭力。

周玲丽, 曹骥, 李薇, 罗旺, 杨香娣, 杨春, 骆成飘, 唐艳萍, 李媛. 沉默FABP-5基因对人肝癌HepG2细胞的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 179-188 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.179>

0 引言

据研究统计,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种多见且预后较差的恶性肿瘤,在人类癌症中排名前十,死亡率在全球排名前五。其中在男性和女性患恶性肿瘤死因排名中分别位于第2位和第6位。全球每年肝癌的新发病例高达5000000例,严重威胁着人类的健康^[1-5]。表皮型脂肪酸结合蛋白-5(fatty acid binding protein-5, FABP-5)基因是在表皮细胞中发现的脂肪酸结合蛋白,分子量为15 kDa,是肿瘤发生发展的关键作用分子。在多种肿瘤中,肿瘤相关的上皮细胞黏附分子可以上调FABP-5基因的表达,高表达FABP-5基因的肿瘤细胞通过脂肪酸代谢产物影响细胞的信号转导功能^[6]。本课题组前期应用跨种属研究人、树鼩和大鼠肝癌及其相应的癌旁和正常肝组织,发现在肝癌中FABP-5基因的mRNA和蛋白表达水平均显著上调^[7-12]。随后进一步用免疫组织化学方法验证了FABP-5在上述3个种属的肝癌组织中表达均明显上调,并且发现FABP-5与肝癌的转移有重要关系。提示该基因可能有早期诊断肝癌、预测肝癌转移的应用前景^[13,14]。

目前对FABP-5基因的功能尚不太清楚,在肝癌中所起的作用也不了解。为了进一步研究FABP-5基因在肝癌中的作用机制,本研究采用RNA干扰技术,沉默人肝癌HepG2细胞中FABP-5基因,观察其对肿瘤细胞的增殖、凋亡和对其侵袭力的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌HepG2细胞株购自上海吉凯基因技术有限公司; shRNA靶点设计和3种同时带有绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)和嘌呤霉素抗性筛选标记的FABP-5基因沉默重组慢病毒颗粒LV-shRNA-FABP-5(1,2,3)及对照空载体慢病毒颗粒(LV-shRNA-NC)均由上海吉凯基因技术有限公司提供; DMEM、磷酸盐缓冲液(phosphatic buffered saline, PBS)、胎牛血清均购自Hyclone公司; TRIzol购自Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自美国Fermentas公司; 荧光定量PCR试剂盒购自TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司; DNA Marker购自广州东盛生物科技有限公司; Western blot及IP细胞裂解液、苯甲基磺酰氟(phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)、SDS-PAGE蛋白上样缓冲液(5×)、BCA蛋白浓度测试试剂盒(增强型)、20×TBS缓冲液等均购自江苏碧云天生物技术有限公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 碘化丙锭PI和RNase酶购自Fermentas公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; 荧光显微镜购自奥林帕斯公司; 凋亡试剂盒购自eBioscience公司; 噻唑蓝(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)均购自北京Solarbio科技有限公司; Giemsa染液(ECM550)购自美国Chemicon公司; 细胞侵袭实验采用Cell Invasion Assay Kit(Chemicon International Cat. No. ECM550); FABP-5和GAPDH基因的引物由上海生工生物工程公司合成; 兔抗人FABP-5单克隆抗体购自美国Abcam公司; 鼠抗人GAPDH单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 在37℃、50 mL/L CO₂条件下, 将人肝癌细胞株HepG2用含10%胎牛血清、100 U/mL左氧氟沙星的DMEM的培养基进行培养。随机选取处于对数生长期的细胞: 3个实验组分别加入Lv-shRNA-FABP-5(1,2,3), 阴性对照组加入(LV-shRNA-NC), 空白对照组常规培养。转染前12 h将对数生长期的肝癌细胞系HepG2进行胰酶消化, 制成细胞悬液接种于6孔板(细胞数约为5×10⁴), 37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养待细胞融合度达到约20%-30%进行转染, 每孔均加入Polybrene及感染增强液, 转染的感染复数(multiplicity of infection, MOI)为10。每组均设3个重复孔。最后在荧光倒置显微镜下观察结果。转染96 h后荧光最强, 转染后4-5 d收获细胞。

1.2.2 嘌呤霉素(puromycin)处理细胞: 通过预实验得到嘌呤霉素的最终工作浓度, 即HepG2细胞经过药物处理48 h后全部死亡的最低药物浓度。转染72 h后每孔加入3 μg/mL的嘌呤霉素, 筛选出稳定的细胞株, 之后使用含0.1 μg/mL嘌呤霉素的培养基继续培养细胞。

1.2.3 实时荧光定量PCR、RT-PCR检测FABP-5基因的mRNA表达量: 首先Primer Primer 5.0软件设计引物, FABP-5上游引物: 5'-TGAAGGAGCTAGGAGTGGGAA-3', 下游引物: 5'-TGCACCATCTGTAAAGTTGCAG-3', 扩增片段212 bp; 内参GAPDH上游引物: 5'-TGACTTCAACAGCGACACCCA-3', 下游引物: 5'-CACCTGTGCTGTAGCCAAA-3', 扩增片段121 bp。TRIzol法分别提取5组细胞总RNA, 并逆转录为cDNA, 每组细胞设计3个重复孔。采用2^{-ΔΔCt}分析法, GAPDH基因作为内参, 2^{-ΔΔCt}即反映FABP-5 mRNA相对表达水平。检测目的基因FABP-5 mRNA的表达情况, 从而判断各个靶点的干扰效果, 确定有效的靶点。

1.2.4 Western blot检测FABP-5蛋白表达: 首先提取每组细胞蛋白, 用BCA法测定各组细胞总蛋白的浓度, 置于-80℃保存备用。蛋白变性后上样, 经12%SDS-PAGE胶上电泳, 然后转至PVDF膜, TBST配制5%脱脂奶粉封闭液, 室温封闭1 h。用FABP-5、GAPDH两张膜一抗4℃下孵育过夜, 第2天TBST洗膜3次, 5 min/次。常温下孵育相应二抗1 h, TBST洗膜5 min/次×3次。用ECL化学发光法检测蛋白质印记。获取图像并进行条带灰度值分析; 目的蛋白相对表达量 = 目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值。

1.2.5 MTT法检测细胞增殖: 将对数生长期的各实验组细胞用胰酶消化后, 完全培养基重悬成细胞悬液, 接种于96孔板, 每组5复孔, 每孔100 μL(细胞数大约为2000个/孔), 共5张96孔板, 用于连续检测5 d, 置37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养。从铺板后第2天开始, 培养终止前4 h, 每孔加入10 μL 5 mg/mL的MTT, 4 h后吸弃培养液, 每孔加入100 μL DMSO终止反应。振荡器振荡5-10 min, 酶标仪490 nm检测吸光度(A)值, 取5个复孔的平均数, 绘制生长曲线。

1.2.6 各组细胞的克隆形成(Giemsa染色): 将对数生长期的各组细胞经胰酶消化, 完全培养基重悬, 细胞计数后将3组细胞于6孔板接种, 每组设3个复孔, 置接种好的细胞在培养箱中培养14 d或绝大多数单克隆中细胞数>50个终止。实验终

■相关报道

本课题组前期实验结果表明, FABP-5不仅在人肝癌组织中高表达, 在大鼠和树鼩肝癌模型中也明显上调, 并且发现FABP-5表达水平与恶性肿瘤的分化、转移有密切关系, 提示FABP-5可能成为肝癌发生发展中的关键作用分子, 有望成为一个早期诊断或预测肿瘤转移的新指标。

■创新盘点

目前尚无*FABP-5*基因沉默对肝癌细胞侵袭力、生长和增殖的影响的报道,本实验利用慢病毒为载体,采用RNA干扰技术将重组慢病毒载体*FABP-5*-shRNA转入人肝癌HepG2细胞中,研究沉默*FABP-5*表达对HepG2细胞增殖、凋亡和其侵袭能力的影响。

表 1 阴性对照组和实验组各靶点序列

各靶点序号	靶点序列
LV-shRNA-FABP-5(1)	5'- TGGGAAGGAAAGCACAATA-3'
LV-shRNA-FABP-5(2)	5'- ATCATCACTTGTGATGGTA-3'
LV-shRNA-FABP-5(3)	5'- TGAATACATGAAGGAGCTA-3'
NC(Negative Control)	5'- TTCTCCGAACGTGTCACGT-3'

FABP-5: 表皮型脂肪酸结合蛋白。

止时用PBS洗涤细胞1次,多聚甲醛固定细胞30 min。PBS洗涤细胞1次, Giemsa染细胞20 min。最后克隆计数。

1.2.7 细胞侵袭实验: 在无菌条件下,将侵袭室放到培养箱中使其达到室温,加温无血清培养基到嵌入物内,之后从嵌入物小心移去培养基,加含比侵袭室FBS高的培养基到下室中,然后加处于对数生长期的各组细胞到每个嵌入物中。在培养箱中培养24-72 h,倒扣嵌入物于吸水纸上以去除培养基,用棉拭子轻轻移去非侵袭细胞,加染色液到板的空孔中。将嵌入物浸泡在Giemsa染色液中20 min,在膜的下表面染色侵入细胞,浸泡嵌入物在一个大的水杯中,冲洗数次。空气中晾干嵌入物,显微镜拍照膜。然后用200 μ L 10 mL/L的醋酸溶解,检测 A_{570} 值。

1.2.8 细胞周期检测: 将各组细胞接种于6孔板中。待细胞生长至覆盖率约为80%时吸弃细胞培养上清,胰酶消化细胞,每组设3个复孔,离心并弃去上清。用4 $^{\circ}$ C预冷PBS洗涤细胞沉淀1次,再离心并收集细胞。然后4 $^{\circ}$ C预冷的700 mL/L的乙醇固定细胞至少1 h,离心后去固定液。每管加入100 μ L RNase, 37 $^{\circ}$ C水浴30 min,然后每管再加入500 μ L PI染液,室温避光孵育30 min,上机进行检测。

1.2.9 流式细胞仪检测细胞凋亡: 各组细胞经胰酶消化后,收集细胞,离心并弃去上清,每组设3个复孔。PBS洗涤细胞沉淀1次,然后用1 \times Staining buffer重悬细胞沉淀。取细胞悬液100 μ L,加入5 μ L Annexin V-APC染色,室温避光10-15 min。转移至流式上机管中,上机检测,实验重复3次。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析,细胞凋亡计量资料两组间比较采用 t 检验;其余计量资料多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。实验数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 荧光显微镜观察慢病毒感染HepG2细胞效率在感染复数MOI = 10的条件下,将3种慢病毒LV-shRNA-FABP-5(1, 2, 3)和阴性对照组慢病毒LV-shRNA-NC感染HepG2细胞,72 h后加3 μ g/mL的嘌呤霉素处理,96 h后GFP(绿色荧光蛋白)表达率稳定增强,慢病毒感染效率>90%(如果转染率>50%,即可验证内源性靶点)。3组实验组转染不同靶点的慢病毒后,各组细胞GFP荧光显色均匀一致,GFP荧光蛋白表达强度无明显差别(图1)。

2.2 *FABP-5* mRNA表达和筛选有效靶点 采用RT-PCR、实时荧光定量PCR的方法检测目的基因*FABP-5* mRNA的表达情况,从而判断各个靶点的干扰效果。3个实验组相对于空白对照组和阴性对照组,*FABP-5* mRNA的表达量减少均>50%以上,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中LV-shRNA-FABP-5(1)组(即1号靶点)*FABP-5*表达的敲减率最高,达85%以上。认为该靶点为最佳的有效靶点(表1, 2, 图2)。

2.3 Western blot测定FABP-5蛋白水平 用GAPDH作为内参,实验组3个靶点KD1、KD2、KD3的蛋白相对表达量分别比阴性对照组减少了88.28%、63.28%和67.97%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。可得出LV-shRNA-FABP-5(1)组是最有效的靶点。该靶点相比于阴性对照组和空白对照组,FABP-5蛋白表达减少明显分别达88.28%和88.81%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。阴性对照组和空白对照组相比较差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

2.4 细胞增殖活性判定 MTT检测结果表明,实验组中细胞增殖抑制率明显受到抑制。 A_{490} 值分别在第1、2、3、4和5天时,实验组相比空白对照组和阴性对照组(0.25 ± 0.01 vs 0.35 ± 0.02 , 0.34 ± 0.02 , $F=55.56$; 0.35 ± 0.01 vs 0.54 ± 0.02 , 0.52 ± 0.01 , $F=270.56$; 0.43 ± 0.01 vs

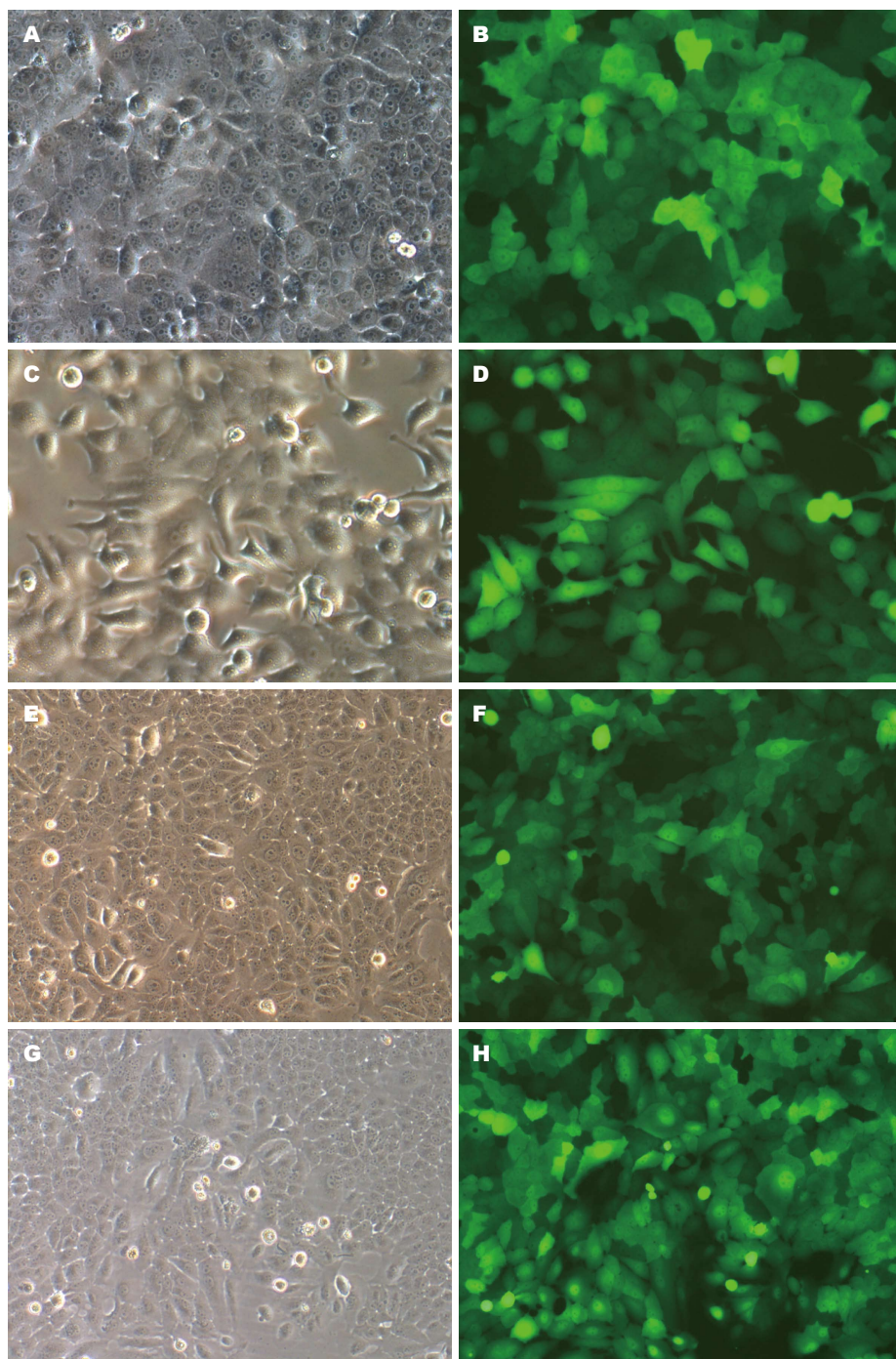


图1 shRNA慢病毒感染HepG2细胞(96 h)($\times 200$)。A: LV-shRNA-FABP-5(1)白光; B: LV-shRNA-FABP-5(1)荧光; C: LV-shRNA-FABP-5(2)白光; D: LV-shRNA-FABP-5(2)荧光; E: LV-shRNA-FABP-5(3)白光; F: LV-shRNA-FABP-5(3)荧光; G: LV-shRNA-NC白光; H: LV-shRNA-NC荧光。FABP-5: 表皮型脂肪酸结合蛋白。

■应用要点

本研究结果表明, FABP-5 RNA干扰后肝癌细胞周期进程得到有效阻滞, 凋亡大幅增加, 可明显降低肝癌生长增殖功能, 肿瘤细胞的侵袭力明显受到抑制。FABP-5基因有望成为肝癌基因治疗的一个有效靶点。

0.92 ± 0.02 , 0.90 ± 0.04 , $F = 573.23$; 0.50 ± 0.02 vs 1.38 ± 0.07 , 1.36 ± 0.05 , $F = 511.69$; 0.65 ± 0.07 vs 2.07 ± 0.06 , 2.02 ± 0.03 , $F = 2183.38$, 均 $P < 0.05$, 差异均有统计学意义。阴性对照组和空白对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可见, 实验组细胞生长明显受到抑制(表3, 图4)。

2.5 各组细胞克隆形成比较 Giemsa染色法检测

结果表明, 各组细胞克隆形成数不相等, 实验组较空白对照组、阴性对照的均明显减少。实验组的克隆形成数与空白对照组和阴性对照组比较(12 ± 2 vs 149 ± 10 , 146 ± 11 , $F = 158.33$, $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。可以得出实验组细胞体外增生能力明显下降。空白对照组和阴性对照组无统计学差异 ($P > 0.05$)(图5, 6)。

2.6 细胞侵袭小室检测 该实验检测结果得出,

■名词解释

RNA干扰(RNAi): 指在进化过程中高度保守的、由双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)诱发的、同源mRNA高效特异性降解的现象。RNAi技术可以特异地剔除或关闭特定基因的表达。该技术已被广泛用于多方面的研究领域,如探索基因功能、传染性疾病和恶性肿瘤的基因治疗等。

表 2 各组细胞FABP-5 mRNA相对表达量 (mean ± SD)

分组	FABP-5 mRNA相对表达量 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
Control	0.998 ± 0.049
LV-shRNA-NC	1.001 ± 0.048
LV-shRNA-FABP-5(1)	0.108 ± 0.002
LV-shRNA-FABP-5(2)	0.479 ± 0.004
LV-shRNA-FABP-5(3)	0.457 ± 0.016

FABP-5: 表皮型脂肪酸结合蛋白; Control: 空白对照组。

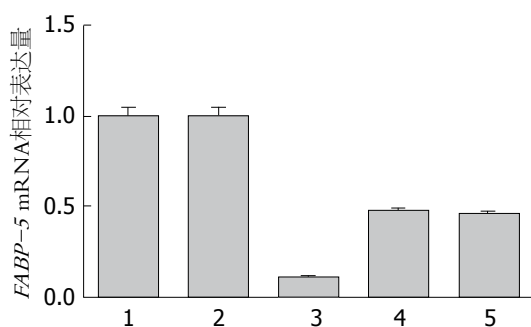


图 2 各组细胞FABP-5 mRNA相对表达量。1: 空白对照组; 2: LV-shRNA-NC组; 3: LV-shRNA-FABP-5(1)组; 4: LV-shRNA-FABP-5(2)组; 5: LV-shRNA-FABP-5(3)组。FABP-5: 表皮型脂肪酸结合蛋白。

实验组相比空白对照组和阴性对照组而言, 细胞的体外侵袭力明显受到抑制($0.87\% \pm 0.11\%$ vs $3.45\% \pm 0.12\%$, $3.37\% \pm 0.06\%$, $F = 602.29$, $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。而阴性对照组和空白对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明沉默FABP-5基因后能有效降低肿瘤细胞的侵袭能力(图7)。

2.7 流式细胞术检测细胞周期 与阴性对照组和空白对照组相比, 实验组G₁期细胞相比空白对照组和阴性对照组比例减少($31.91\% \pm 0.59\%$ vs $67.95\% \pm 0.71\%$, $68.52\% \pm 0.48\%$, $F = 3666.428$, $P < 0.05$)。实验组S期细胞比例较阴性对照组和空白对照组比例增高($49.41\% \pm 0.86\%$ vs $25.32\% \pm 0.74\%$, $24.45\% \pm 0.44\%$, $F = 1214.32$, $P < 0.05$)。实验组G₂/M期细胞相比阴性对照组与空白对照组比例增高($18.69\% \pm 0.59\%$ vs $6.73\% \pm 1.22\%$, $6.12\% \pm 0.63\%$, $F = 202.06$, $P < 0.05$)。实验组G₁期比例降低, S期和G₂/M期比例增高。阴性对照组和空白对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$) (表4, 图8)。

2.8 流式细胞术检测细胞凋亡 实验检测结果表明, 实验组中HepG2细胞凋亡率($26.88\% \pm$

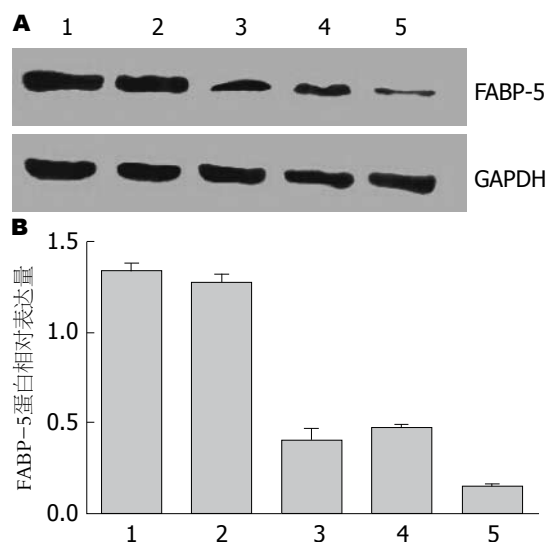


图 3 Western blot检测各组细胞中FABP-5蛋白的表达。A: Western blot结果; B: FABP-5蛋白相对表达量。1: 空白对照组; 2: LV-shRNA-NC组; 3: LV-shRNA-FABP-5(3)组; 4: LV-shRNA-FABP-5(2)组; 5: LV-shRNA-FABP-5(1)组。FABP-5: 表皮型脂肪酸结合蛋白。

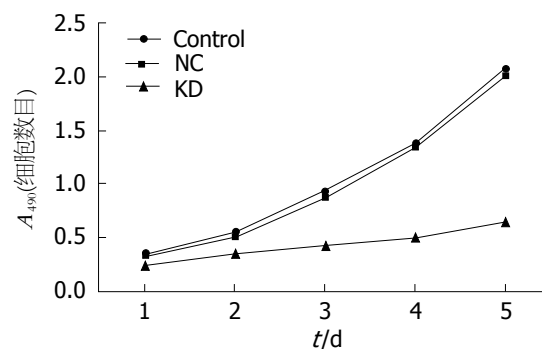


图 4 各组细胞生长曲线。Control: 空白对照组; NC: 阴性对照组; KD: 实验组。

0.11%)明显高于阴性对照组($2.13\% \pm 0.36\%$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。由于此处凋亡百分比, 为GFP细胞中凋亡细胞所占比例。空白对照组因细胞不带荧光, 故不做统计分析。RNA干扰技术沉默FABP-5基因可以明显促进HepG2细胞的凋亡(图9)。

3 讨论

FABPs为一组小的、高度保守的胞质蛋白, 广泛表达于哺乳动物的多种细胞内, 其中表皮型或牛皮癣相关型即为FABP-5。目前研究发现, 细胞表达的FABP-5可以结合长链脂肪酸, 为细胞的生长提供能量及原材料, 并且能结合和转运各种疏水性配体, 参与肿瘤生长相关的信号转导。脂肪酸结合蛋白与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关^[15-17]。FABP-5作为维甲酸(retinoic

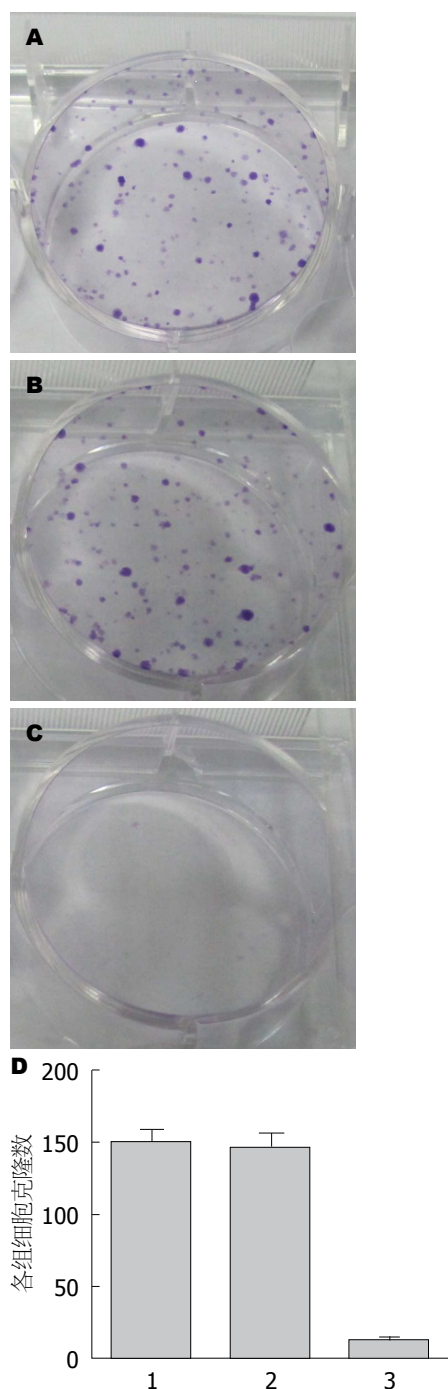


图5 各组细胞克隆形成的比较. A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组; D: 各组细胞克隆形成数. 1: 空白对照组; 2: 阴性对照组; 3: 实验组.

acid, RA)的转运蛋白, 将RA从细胞质转运至细胞核, 活化过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ (peroxisome proliferator-activated receptor β/δ , PPAR β/δ), 通过信号传导通路来调节细胞分化、抑制细胞凋亡、促进细胞增殖^[18,19]. *FABP-5*基因与多种肿瘤性疾病相关. 在乳腺癌^[20]、肺鳞状细胞癌^[21]中, *FABP-5*基因显著上调, 促进肿瘤的发生. 非小细胞肺癌原发癌组织中, *FABP-5*

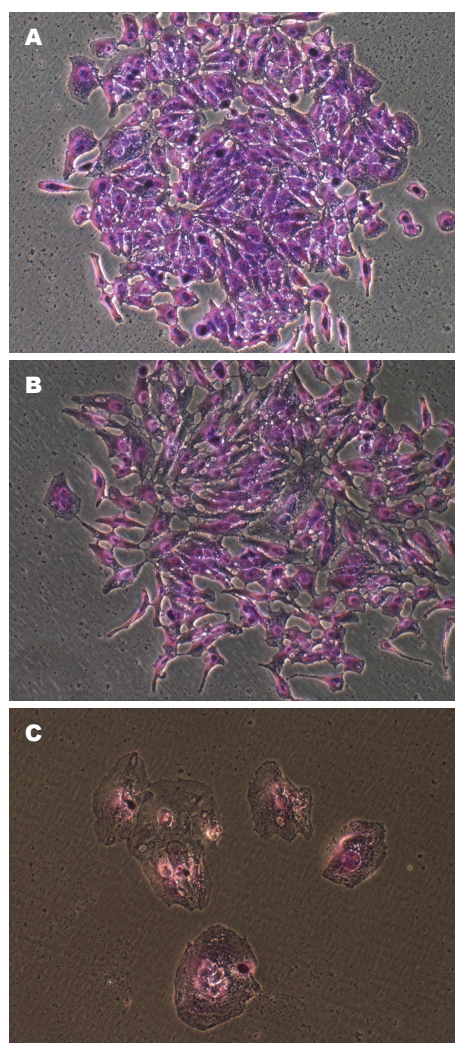


图6 克隆形成Giemsa染色图片($\times 200$). A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组.

的表达与肿瘤的病理分级、有无转移有关. 瘤体体积愈大、病理分级愈高且有转移的患者, 则*FABP-5*的表达愈占优势^[22]. Uma等^[23]报道在舌鳞状细胞癌原发组织中*FABP-5* mRNA的表达量是其转移癌组织中的4倍. 肝内胆管细胞癌和口腔鳞状细胞癌中*FABP-5*能促进肿瘤细胞的增殖, 增强细胞的侵袭能力^[24,25]. Celis等^[26]发现*FABP-5*在膀胱癌的表达水平与分化程度呈正相关, *FABP-5*的表达水平随着膀胱癌分化程度的降低而降低. 前列腺癌中, 通过体内外实验证实*FABP-5*下调能降低肿瘤细胞转移和抑制肿瘤生长^[27,28]. 此外, 黑色素瘤^[29]、头颈部癌^[30]、子宫内膜癌^[31]均与*FABP-5*的表达有密切的关系. 本课题组前期通过跨种属研究还发现了人、树鼩和大鼠肝癌组织中*FABP-5*基因表达明显增多, 这种不同种属的肝癌组织中共同高表达的现象, 提示*FABP-5*基因表达的上调可能促进肝癌发生发展.

同行评价

本文将最佳*FABP-5*-shRNA表达载体转染肝癌HepG2细胞, 沉默*FABP-5*基因后促进癌细胞凋亡, 细胞分裂阻滞在G₂/M期, 抑制细胞增殖, 降低癌细胞侵袭力, *FABP-5*基因有可能成为肝癌治疗新靶点.

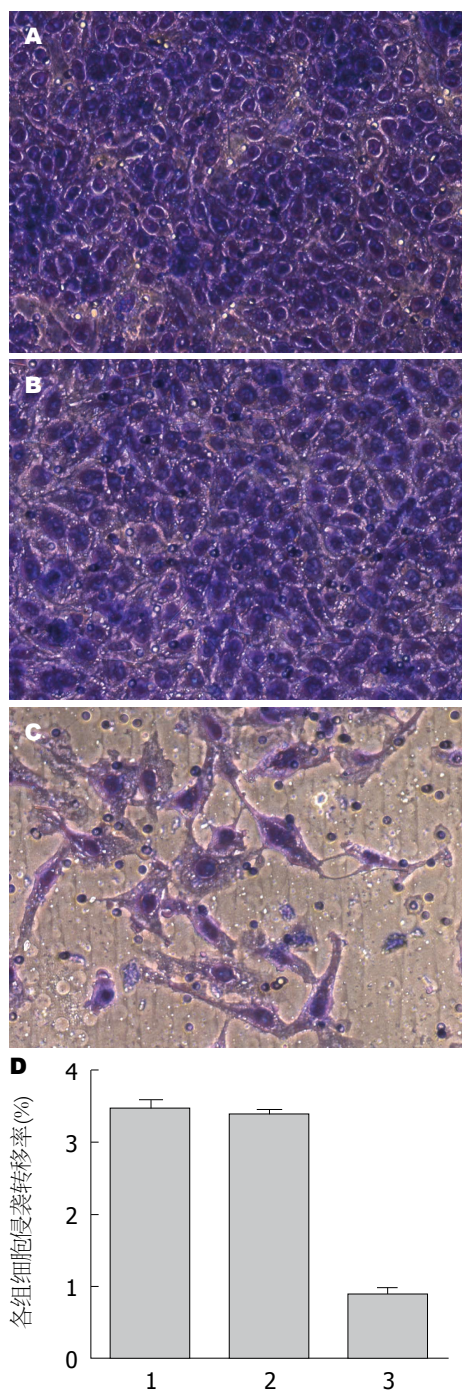


图7 侵袭小室实验检测各组细胞侵袭率(Giemsa染色 $\times 200$)。A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组; D: 各组细胞侵袭转移率比较。1: 空白对照组; 2: 阴性对照组; 3: 实验组。

本研究中我们将FABP-5-shRNA表达载体转染进入人肝癌HepG2细胞中后, 实验组的3种靶点干扰序列中, FABP-5 mRNA和蛋白的表达水均下调, 其中以LV-shRNA-FABP-5(1)靶点敲减效率最高, 筛选出了最佳靶点。实验结果表明我们所构建的FABP-5-shRNA表达载体是成功的, 明显降低了FABP-5基因的表达水平。MTT检测得出相比空白对照组和阴性对照组, 实验组

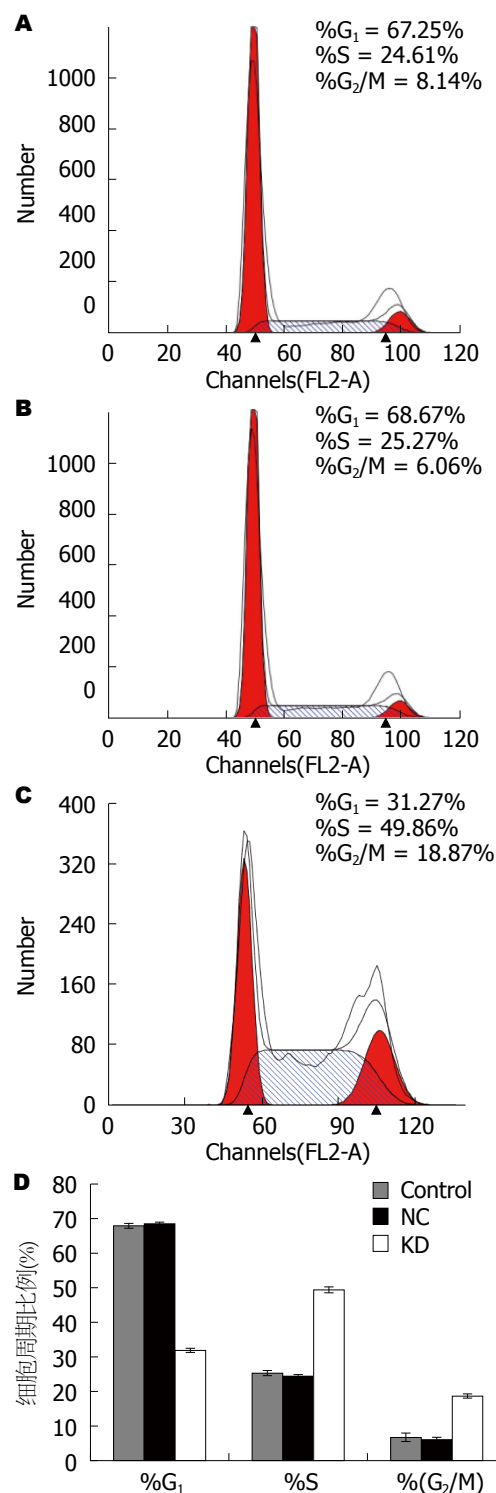


图8 流式细胞术检测各组细胞的周期。A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组; D: 各组细胞周期比例。Control: 空白对照组; NC: 阴性对照组; KD: 实验组。

细胞增殖活力明显受到抑制。Giemsa染色法发现实验组细胞克隆形成数明显少于空白对照组和阴性对照组。细胞侵袭小室实验中, 实验组的细胞侵袭力明显低于空白对照组和阴性对照组。流式细胞术检测发现, FABP-5基因沉默后可以明显促进肿瘤细胞的凋亡, 使细胞分裂阻滞在

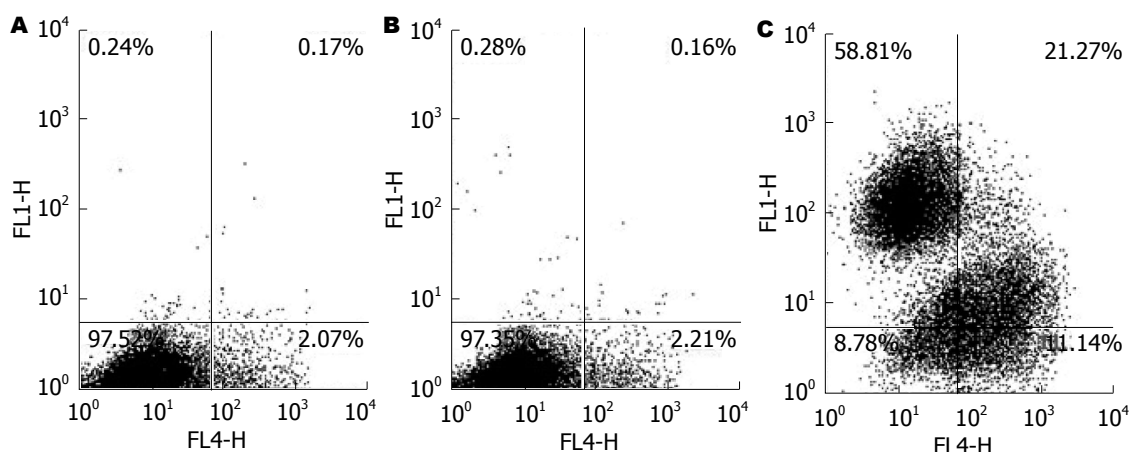


图 9 流式细胞术检测各组细胞的凋亡率. A: 空白对照组; B: 阴性对照组; C: 实验组.

表 3 3组细胞不同时点细胞活力的比较 (mean \pm SD)

分组	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
实验组	0.25 \pm 0.01 ^a	0.35 \pm 0.01 ^a	0.43 \pm 0.01 ^a	0.50 \pm 0.02 ^a	0.65 \pm 0.07 ^a
空白对照组	0.35 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02	0.92 \pm 0.02	1.38 \pm 0.07	2.07 \pm 0.06
阴性对照组	0.34 \pm 0.02	0.52 \pm 0.01	0.90 \pm 0.04	1.36 \pm 0.05	2.02 \pm 0.03

^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

表 4 各组细胞周期的比较 (mean \pm SD, %)

分组	G ₁ 期	S期	G ₂ /M期
实验组	31.91 \pm 0.59	49.41 \pm 0.86	18.69 \pm 0.59
阴性对照组	68.52 \pm 0.48	24.45 \pm 0.44	6.12 \pm 0.63
空白对照组	67.95 \pm 0.71	25.32 \pm 0.74	6.73 \pm 1.22

G₂/M期附近, 抑制肝癌细胞的增殖, 并且降低肝癌细胞的侵袭力.

总之, 慢病毒RNA干扰技术敲除FABP-5基因后可影响肝癌细胞的增殖和促进其凋亡, 而且能明显抑制肿瘤细胞的侵袭力. 提示FABP-5基因可能直接或间接的参与到肝癌细胞周期的调控, 其基因的表达水平改变与肿瘤细胞侵袭力有密切的关系. 因此, FABP-5基因有可能成为肝癌和其他肿瘤治疗的一个靶点, 其是否有临床应用价值需要做更进一步的研究.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- 3 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
- 4 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 5 Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]
- 6 Münz M, Zeidler R, Gires O. The tumour-associated antigen EpCAM upregulates the fatty acid binding protein E-FABP. *Cancer Lett* 2005; 225: 151-157 [PMID: 15922867]
- 7 李媛, 苏建家, 曹骥, 欧超, 仇效坤, 杨春, 班克臣, 岳惠芬, 张丽生, 万大方, 顾健人, 韦薇, 欧胜敬. 不同因素诱发的树鼯肝癌组织的基因表达差异. *癌症* 2003; 22: 1018-1022
- 8 Li Y, Wan DF, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Ban KC, Yang C, Qin LL, Luo D, Yue HF, Zhang LS, Gu JR. Differential expression of genes during aflatoxin B(1)-induced hepatocarcinogenesis in tree shrews.

- World J Gastroenterol* 2004; 10: 497-504 [PMID: 14966905]
- 9 秦雪, 代智, 崔杰峰, 苏建家, 曹骥, 欧超, 李山, 陈晓燕, 谢丽, 王健, 岳海英, 李媛, 刘银坤. 黄曲霉毒素B1诱发树鼩肝癌过程中的差异表达蛋白质分析及意义. *中华检验医学杂志* 2006; 29: 538-542
 - 10 Li Y, Qin X, Cui J, Dai Z, Kang X, Yue H, Zhang Y, Su J, Cao J, Ou C, Yang C, Duan X, Yue H, Liu Y. Proteome analysis of aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) and functional identification of candidate protein peroxiredoxin II. *Proteomics* 2008; 8: 1490-1501 [PMID: 18318006 DOI: 10.1002/pmic.200700229]
 - 11 Li Y, Wan D, Wei W, Su J, Cao J, Qiu X, Ou C, Ban K, Yang C, Yue H. Candidate genes responsible for human hepatocellular carcinoma identified from differentially expressed genes in hepatocarcinogenesis of the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Hepatol Res* 2008; 38: 85-95 [PMID: 17714471 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00207.x]
 - 12 梁宏洁, 韦薇, 康晓楠, 郭坤, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 李媛, 刘银坤. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌过程中癌前病变阶段差异表达蛋白质的筛选. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 669-674
 - 13 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛. 表皮型脂肪酸结合蛋白在跨种属肝癌组织中的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 270-274
 - 14 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛. 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 963-969
 - 15 Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem* 2010; 285: 32679-32683 [PMID: 20716527 DOI: 10.1074/jbc.R110.135210]
 - 16 Thumser AE, Moore JB, Plant NJ. Fatty acid binding proteins: tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 124-129 [PMID: 24500438 DOI: 10.1097/MCO.000000000000031]
 - 17 Kitanaka N, Owada Y, Abdelwahab SA, Iwasa H, Sakagami H, Watanabe M, Spener F, Kondo H. Specific localization of epidermal-type fatty acid binding protein in dendritic cells of splenic white pulp. *Histochem Cell Biol* 2003; 120: 465-473 [PMID: 14614628]
 - 18 Schug TT, Berry DC, Shaw NS, Travis SN, Noy N. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. *Cell* 2007; 129: 723-733 [PMID: 17512406]
 - 19 Armstrong EH, Goswami D, Griffin PR, Noy N, Ortlund EA. Structural basis for ligand regulation of the fatty acid-binding protein 5, peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (FABP5-PPAR β/δ) signaling pathway. *J Biol Chem* 2014; 289: 14941-14954 [PMID: 24692551 DOI: 10.1074/jbc.M113.514646]
 - 20 Levi L, Lobo G, Doud MK, von Lintig J, Seachrist D, Tochtrop GP, Noy N. Genetic ablation of the fatty acid-binding protein FABP5 suppresses HER2-induced mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 2013; 73: 4770-4780 [PMID: 23722546 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0384]
 - 21 汤参娥, 李萃, 肖志强, 章晓鹏, 陈主初, 易红, 李建玲, 段朝军, 梁宋平. 人肺鳞癌组织的比较蛋白质组学研究. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 274-279
 - 22 刘倩, 王世凤, 徐缓, 张尚福. CRABP II 和 E-FABP 在非小细胞肺癌中的表达及其意义. *中国肺癌杂志* 2013; 16: 12-19
 - 23 Uma RS, Naresh KN, D'Cruz AK, Mulherkar R, Borges AM. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue is associated with down-regulation of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP). *Oral Oncol* 2007; 43: 27-32 [PMID: 16759896]
 - 24 Jeong CY, Hah YS, Cho BI, Lee SM, Joo YT, Jung EJ, Jeong SH, Lee YJ, Choi SK, Ha WS, Park ST, Hong SC. Fatty acid-binding protein 5 promotes cell proliferation and invasion in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2012; 28: 1283-1292 [PMID: 22825302 DOI: 10.3892/or.2012.1922]
 - 25 Fang LY, Wong TY, Chiang WF, Chen YL. Fatty-acid-binding protein 5 promotes cell proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 342-348 [PMID: 20040021 DOI: 10.1111/j.1600-0714]
 - 26 Celis JE, Rasmussen HH, Vorum H, Madsen P, Honoré B, Wolf H, Orntoft TF. Bladder squamous cell carcinomas express psoriasin and externalize it to the urine. *J Urol* 1996; 155: 2105-2112 [PMID: 8618345 DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66118-4]
 - 27 Morgan EA, Forootan SS, Adamson J, Foster CS, Fujii H, Igarashi M, Beesley C, Smith PH, Ke Y. Expression of cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP) in prostate cancer: potential prognostic marker and target for tumorigenicity-suppression. *Int J Oncol* 2008; 32: 767-775 [PMID: 18360704]
 - 28 Adamson J, Morgan EA, Beesley C, Mei Y, Foster CS, Fujii H, Rudland PS, Smith PH, Ke Y. High-level expression of cutaneous fatty acid-binding protein in prostatic carcinomas and its effect on tumorigenicity. *Oncogene* 2003; 22: 2739-2749 [PMID: 12743598]
 - 29 Brouard MC, Saurat JH, Ghanem G, Siegenthaler G. Urinary excretion of epidermal-type fatty acid-binding protein and S100A7 protein in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12: 627-631 [PMID: 12459653 DOI: 10.1097/00008390-200212000-00013]
 - 30 Rauch J, Ahlemann M, Schaffrik M, Mack B, Ertongur S, Andratschke M, Zeidler R, Lang S, Gires O. Allogenic antibody-mediated identification of head and neck cancer antigens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 156-162 [PMID: 15351715 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.071]
 - 31 Li Z, Huang C, Bai S, Pan X, Zhou R, Wei Y, Zhao X. Prognostic evaluation of epidermal fatty acid-binding protein and calcyphosine, two proteins implicated in endometrial cancer using a proteomic approach. *Int J Cancer* 2008; 123: 2377-2383 [PMID: 18729184 DOI: 10.1002/ijc.23808]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



锚蛋白重复序列通过NF- κ B信号通路参与肠炎相关肿瘤的调控

王少鑫, 靳宝锋, 崔立红

王少鑫, 崔立红, 中国人民解放军海军总医院消化内科 北京市 100048

靳宝锋, 中国人民解放军军事医学科学院国家生物医学分析中心 北京市 100850

王少鑫, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的病因学机制研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472585

作者贡献分布: 此课题由王少鑫设计并得到崔立红与靳宝峰的精心指导; 研究过程由王少鑫负责操作完成; 研究使用试剂与分析工具由靳宝峰提供; 数据分析由王少鑫完成; 本论文写作由王少鑫完成。

通讯作者: 王少鑫, 主治医师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科。

wangshaixinby005@sina.com

电话: 010-66957546

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Gankyrin regulates colitis-associated cancer *via* NF- κ B signaling pathway

Shao-Xin Wang, Bao-Feng Jin, Li-Hong Cui

Shao-Xin Wang, Li-Hong Cui, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China
Bao-Feng Jin, National Center for Biomedical Analysis of Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100850, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472585

Correspondence to: Shao-Xin Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Navy General Hospital of PLA, 6 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China. wangshaixinby005@sina.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To explore the role of gann ankyrin repeats (Gankyrin) in inflammation-induced cancer.

METHODS: Thirty-six C57BL/6 male mice were randomly divided into three groups, namely, a ulcerative colitis (UC) group which was given 2.5% dextran sodium sulfate (DSS) in drinking water, a colitis-associated cancer (CAC) group which was intraperitoneally injected with azoxymethane (AOM) on the first day and given 2% DSS in drinking water, and a control group which was given only drinking water. Colon

tissues were taken on the last day and observed by microscopy after hematoxylin & eosin (HE) staining. Gankyrin mRNA expression in colon tissue was detected by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The effect of Gankyrin on the tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-1 β -induced nuclear factor- κ B (NF- κ B) transcription activity was assessed by knocking Gankyrin down with siRNA or overexpressing Gankyrin using dual-luciferase report system and Western blot.

RESULTS: UC and CAC were successfully induced as evidenced by HE staining. Gankyrin mRNA level was significantly higher in tumor tissues than in colitis tissues. In HCT116 cells, overexpression of Gankyrin significantly suppressed the TNF- α and IL-1 β -induced NF- κ B transcription activity; however, Gankyrin knockdown significantly enhanced the TNF- α and IL-1 β -induced NF- κ B transcription activity.

CONCLUSION: Up-regulated Gankyrin expression in colon cancer may be involved in regulating cancer *via* the NF- κ B signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gankyrin; Colitis-associated cancer; NF- κ B signaling pathway

Wang SX, Jin BF, Cui LH. Gankyrin regulates colitis-associated cancer *via* NF- κ B signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 189-195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/189.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.189>

摘要

目的: 探讨锚蛋白重复序列(gann ankyrin repeats, Gankyrin)在炎症相关肿瘤进展中的作用机制。

方法: 将36只同系C57BL/6 δ 鼠随机分为3组, 其中12只服用2.5%葡聚糖硫酸钠盐(dextran

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响人们生存质量的最常见恶性肿瘤之一, 长期慢性结肠炎增加了结肠癌发生的风险, 深入探讨结肠炎相关肿瘤(colitis-associated cancer, CAC)的发病机制对延长肠炎患者生存期、降低CRC发病率具有重要意义。

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■研究前沿

氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎相关肿瘤(colitis-associated cancer, CAC)模型能够很好的模拟溃疡性结肠炎进展至结肠癌的过程,已广泛用于炎症诱导肿瘤的发病机制研究,也为研究某些炎症介质和分子在CAC发生中的关键作用提供了重要线索。

sodium sulfate, DSS)饮水建立溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型,其中12只首日腹腔注射氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM), 10 d后开始服用2%DSS 7 d,恢复正常饮水2 wk后再次口服2%DSS共3个循环,建立结肠炎相关肿瘤(colitis-associated cancer, CAC)模型,另有12只同种系小鼠口服普通饮水饲养作为对照组。分别采用病理组织学苏木精-伊红(hematoxylin & eosin, HE)染色观察结肠组织;并用实时荧光定量PCR方法检测3组结肠组织中Gankyrin的mRNA水平;采用双荧光报告系统检测Gankyrin对肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白介素(interleukin, IL)-1 β 刺激下核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转录活性的影响,同时用免疫印迹方法检测转染效率。

结果:病理组织学HE染色证实了UC和CAC小鼠模型的建立;3组小鼠结肠组织中Gankyrin mRNA表达明显不同,在肿瘤组织中Gankyrin mRNA水平明显高于炎症组织;在HCT116细胞中过表达Gankyrin能够明显抑制TNF- α 和IL-1 β 刺激引起的NF- κ B转录活性,而干涉Gankyrin后得到的结果则相反。

结论:在肠炎进展至肠癌过程中Gankyrin的表达明显上调,可能通过NF- κ B信号通路参与肠炎相关肿瘤的调控。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 锚蛋白重复序列; 肠炎相关肿瘤; NF- κ B信号通路

核心提示: 锚蛋白重复序列(gann ankyrin repeats, *Gankyrin*)是一种新型癌基因,本研究利用肠炎相关肿瘤动物模型,发现Gankyrin很可能是在炎症因子刺激(肿瘤坏死因子和白介素-1 β 等)作用下表达量持续增多,进而加速了肿瘤的形成;而在此过程中Gankyrin很有可能是通过参与重要炎症信号通路核因子- κ B(nuclear factor- κ B)的活性调节实现的。

王少鑫, 靳宝铎, 崔立红. 锚蛋白重复序列通过NF- κ B信号通路参与肠炎相关肿瘤的调控. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 189-195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/189.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.189>

0 引言

炎症与肿瘤等复杂疾病的发生发展密切相关,慢性炎症是肿瘤发生的重要决定因素之一。据

估计在全世界范围内死于肿瘤的患者中有1/5的人存在过感染或炎症反应^[1]。若微生物的感染、自身免疫系统疾病以及原因不明的各种致炎因素持续存在,就会增加机体肿瘤发生的危险。但不是所有炎症和感染都会导致肿瘤的发生,因此炎症诱导肿瘤发生的机制已经成为国际研究的热点问题。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响人类生存的常见消化道恶性肿瘤,位居西方国家的第3位。据报道CRC的全国发病率以5%的速度增长,每年的新发病例高达40万,死亡率以3.05%的速度增长^[2]。结肠癌的发生与肠道炎症反应密切相关,在结肠肿瘤组织中存在大量的炎性细胞浸润。锚蛋白重复序列(gann ankyrin repeats, *Gankyrin*)是近年来新发现的一个癌基因,研究^[3,4]表明Gankyrin参与NIH3T3细胞的恶性转化,并在肿瘤的转移中发挥作用。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是炎症反应的关键作用因子,已经被证实在促进肿瘤发生过程中发挥重要作用^[4,5]。本研究中采用肠炎相关肠癌(colitis-associated cancer, CAC)的小鼠肿瘤模型模拟溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)进展至结肠癌的过程,探讨Gankyrin可能通过NF- κ B信号通路在炎症进展肿瘤中发挥调控作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选取中国人民解放军军事医学科学院动物中心C57BL/6 δ 鼠共36只,周龄6-8 wk,体质量约22-24 g,在军事医学科学院SPF级无菌环境中饲养,用于溃疡性结肠炎、结肠炎相关肿瘤小鼠模型建立。实时荧光定量PCR所需试剂盒:逆转录试剂盒和PCR反应试剂盒均购自TaKaRa公司,货号分别为DRR036A和DRR081A。动物模型建立所需试剂:氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)购自Sigma公司(A5486);葡聚糖硫酸钠盐(dextran sodium sulfate, DSS)(MW: 36000-50000)购自MP Biomedicals公司(0216011050); α -Tubulin购自Sigma公司(T5168)。试剂:人结肠癌HCT116细胞系为国家生物医学分析中心细胞生物学实验室保存。实时荧光定量PCR引物由美国Invitrogen公司合成,引物序列为Gankyrin:上游:5'-TGCTCCTTGAGTCACCAGAA-3',下游:3'-GCATCCACAAACATCCAAGA-5'; GAPDH:上游:5'-CCAGGTGGTCTCCTCTGACTTC-3',

下游: 3'-GTGGTCGTTGAGGGCAATG-5'. 转染试剂Lipofectamine 2000和细胞因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白介素(interleukin, IL)-1 β 均购自美国Invitrogen公司, Flag鼠单抗、Gankyrin兔多抗和 α -微管蛋白抗体购自美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立: 将实验中的36只C57BL/6 δ 鼠分别按以下方法分组建模: (1)取12只C57BL/6 δ 鼠服用2.5%DSS饮水, 持续给药6 d再观察4 d, 建立溃疡性结肠炎小鼠模型为UC组; (2)取12只C57BL/6 δ 鼠于第1天进行AOM腹腔注射, 浓度为8.5 mg/kg; 10 d后开始服用2%DSS饮水, 持续给药6 d后换正常饮用水, 恢复2 wk; 再重复2%DSS饮水6 d, 恢复2 wk; 第3个循环后, 恢复4 wk, 整个实验过程共84 d, 建立结肠炎相关肠癌小鼠模型为CAC组; (3)另取12只C57BL/6 δ 鼠作为对照组, 与肿瘤组小鼠同时处死. 3组小鼠实验结束时处死, 取全结肠采用Swiss-roll的方式翻卷成年轮状置于40 g/L甲醛中固定, 然后将样本固定24 h后进行石蜡包埋, 并3 μ m厚连续切片, 行常规病理学苏木精/伊红(hematoxylin & eosin, HE)染色.

1.2.2 实时荧光定量PCR: 取正常对照小鼠和溃疡性结肠炎模型小鼠的结肠末端5 mm组织及CAC模型小鼠的结肠肿瘤组织5 mm, 放于1 mL TRIzol中于-80 $^{\circ}$ C冰箱贮存. 待动物模型全部完成后进行实时荧光定量PCR检测(real-time PCR, RT-PCR). 具体过程如下: 总RNA提取: 将组织用TRIzol裂解, 待室温放置15 min后转至EP管中; 再加用氯仿充分震荡30 s, 室温放置5 min; 4 $^{\circ}$ C离心12000 r/min, 15 min; 将上层水相吸出转至另一EP管中; 加等体积异丙醇, 充分混匀后室温放置10 min; 4 $^{\circ}$ C离心12000 r/min, 10 min, 弃上清; 加预冷750 mL/L乙醇500 μ L, 反复吹匀; 4 $^{\circ}$ C离心6000 r/min, 5 min; 弃上清, 室温干燥15 min, 后溶解于20 μ L DEPC水中.

cDNA合成: 逆转录体系包括总RNA 2 μ g、5 \times Primerscript 4 μ L及DEPC水补齐, 共20 μ L, 反应程序为: 37 $^{\circ}$ C 15 min \rightarrow 85 $^{\circ}$ C 5 s \rightarrow 4 $^{\circ}$ C终止. RT-PCR: PCR反应体系, 包括SYBR premix Ex Taq II (2 \times)12.5 μ L+ROX Reference Dye(50 \times)0.5 μ L+DEPC水9 μ L+总RNA反转录cDNA 1 μ L+Primers 2 μ L, 总体积共25 μ L. PCR循环(95 $^{\circ}$ C 30 min \rightarrow 95 $^{\circ}$ C 5 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 31 s) \times 40个循环.

1.2.3 双荧光报告系统检测: 将HCT116细胞种于24孔板中, 检测过表达Gankyrin对NF- κ B转录活性影响时, 将pNF- κ B-luc 0.1 μ g及海肾报告基因(*Renilla-luc*)0.01 μ g和质粒pcDNA3.0-flag-gankyrin 0.2 μ g或pcDNA-flag-vector 0.2 μ g共转入细胞中, 6 h后换新鲜1640培养基, 转染24 h后加入TNF- α 和IL-1 β (终浓度均为10 ng/mL), 刺激6 h后用冰PBS洗细胞, 然后每孔加入裂解缓冲液(Passive Lysis Buffer)100 μ L, 室温裂解15 min, 收集细胞裂解液, 高速离心30 s, 取上清. 用荧光素酶检测系统测定NF- κ B的转录活性. 检测干涉Gankyrin对NF- κ B转录活性影响时, 共转染上述报告基因及siRNA, 具体过程与前类似, siRNA终浓度为50 nmoL, 间隔24 h, 再转染1次, 24 h后加入TNF- α 和IL-1 β (终浓度10 ng/mL)刺激, 刺激6 h后裂解细胞, 然后利用双荧光报告系统检测NF- κ B转录活性.

1.2.4 Western blot: 将过表达和干涉Gankyrin后的细胞裂解液中加入等量2 \times 蛋白质缓冲液, 沸水浴变性10 min; 冷却至室温后进行Western blot. 电泳时, 浓缩胶电压为恒压80 V, 分离胶电压为120 V; 转印至PVDF膜, 转印所需电流为250 mA; 转印完成后, PVDF膜用5%的脱脂奶粉封闭1 h; 一抗孵育1 h, TBST洗膜3次, 每次5 min; 二抗孵育1 h, TBST洗膜3次, 每次5 min; 最后进行显影. 一抗分别为抗Flag鼠单抗(1:5000)和抗Gankyrin兔多抗(1:500), α -Tubulin为内参.

统计学处理 研究中采用SPSS13.0软件进行统计分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 不同组间均数比较采用Student's *t*检验或单因素方差分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义(*n* = 12/组).

2 结果

2.1 小鼠结肠炎、结肠肿瘤模型的建立 在溃疡性结肠炎和结肠炎相关肿瘤小鼠模型建立后, 取小鼠全结肠组织进行病理学HE检测(图1), 在大体标本(\times 2)和放大标本(\times 200)可见正常组小鼠结肠上皮细胞呈圆柱状, 形态规则, 排列整齐, 细胞核呈圆形或卵圆形, 染色质细颗粒状, 可见散在淋巴细胞和杯状细胞; 而UC组小鼠全结肠黏膜中有间断黏膜消失, 上皮细胞层脱落, 大量淋巴细胞浸润(\times 200), 其中尤以结肠末端黏膜炎症较重, 黏膜剥脱范围较大; 而CAC组小鼠结肠有多个肿瘤形成, 可见大量上皮细胞呈异型性, 细胞大小不一, 形态多样, 排列紊乱, 核大而浓染, 细胞层次增多(\times 200).

■ 相关报道

锚蛋白重复序列(gankyrin repeats, *Gankyrin*)是近年来发现的一种新型癌基因, 在多种恶性肿瘤, 如宫颈癌、胆管癌以及结肠癌中均高表达, 且其表达水平与肿瘤分期、转移, 以及细胞增殖等密切相关.

■创新盘点

有报道Gankyrin与结肠癌进展相关,而结肠癌是与炎症密切相关的恶性肿瘤,已有研究证实CAC的动物模型中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)可以促进肿瘤的形成。故推测Gankyrin有可能通过调控NF- κ B信号通路在炎症向肿瘤的进程中发挥作用。

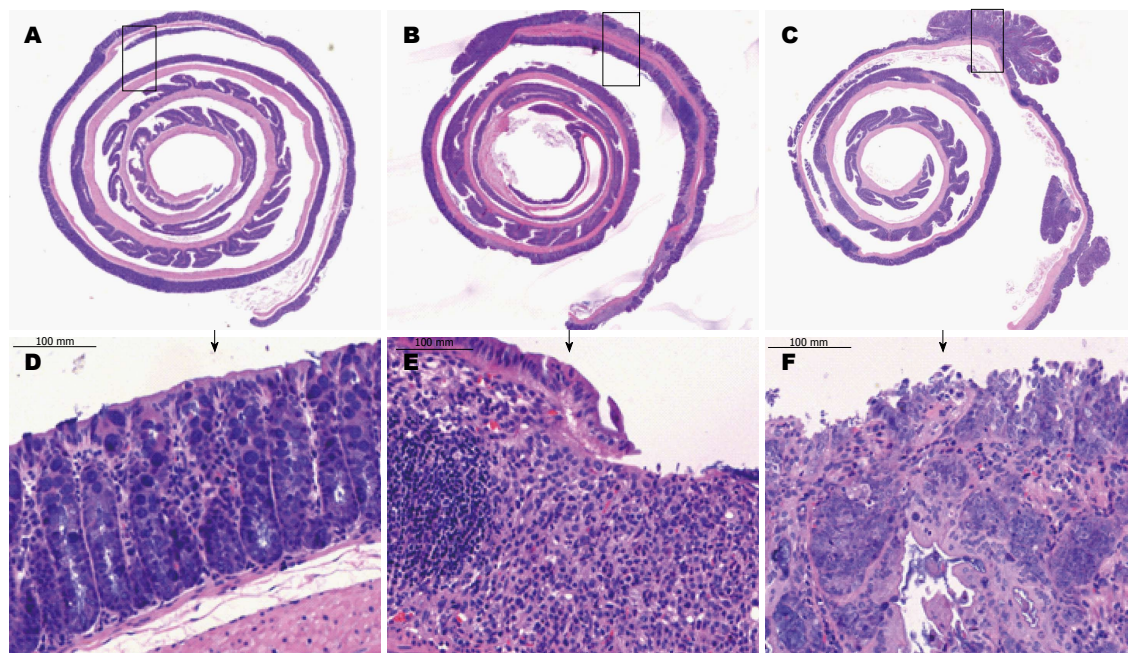


图1 小鼠正常、UC和CAC模型结肠组织病理学光学显微镜下表现(HE染色)。A: 正常对照组($\times 2$); B: 溃疡性结肠炎组($\times 2$); C: 肠炎相关肿瘤组($\times 2$); D: 正常对照组($\times 200$), 正常结肠, 结肠上皮细胞排列整齐可见杯状细胞和散在淋巴细胞; E: 溃疡性结肠炎组($\times 200$), 可见结肠炎黏膜、大量淋巴细胞浸润; F: 肠炎相关肿瘤组($\times 200$), 可见上皮细胞呈异型性, 细胞大小不一, 形态多样, 排列紊乱。UC: 溃疡性结肠炎; CAC: 肠炎相关肿瘤。

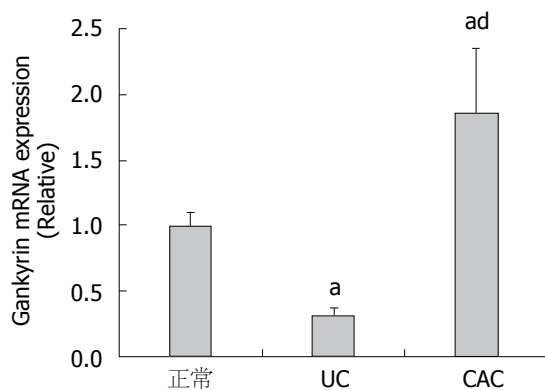


图2 正常、UC和CAC组结肠组织的Gankyrin mRNA比较。^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^{ad} $P < 0.01$ vs UC组。UC: 溃疡性结肠炎; CAC: 肠炎相关肿瘤; Gankyrin: 锚蛋白重复序列。

2.2 3组小鼠结肠组织中Gankyrin mRNA比较
取正常小鼠结肠末端组织、UC组小鼠结肠末端炎症组织和CAC组小鼠结肠肿瘤组织进行Gankyrin mRNA检测, 如图2结果提示Gankyrin mRNA表达水平在UC组织中明显降低, 约为正常结肠组织的1/3(32%), 而CAC组织中明显升高, 约为正常结肠的1.86倍。3组Gankyrin mRNA表达水平两两比较差异明显, 具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, $n = 12$ /组)。

2.3 过表达Gankyrin抑制NF- κ B的转录活性
在HCT116细胞中过表达flag-Gankyrin进行NF- κ B转录活性检测, 结果如图3A所示, 与未处理细胞

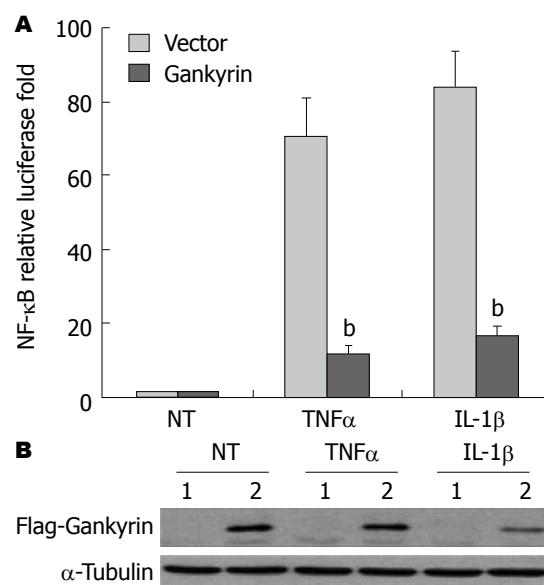


图3 在不同刺激作用下过表达Gankyrin对NF- κ B活性的影响。A: 在HCT116细胞中过表达Flag-Gankyrin与转染对照细胞相比, 过表达Gankyrin能够显著抑制TNF- α 和IL-1 β 刺激的NF- κ B转录活性。^b $P < 0.01$ vs Vector; B: Western blot验证过表达Gankyrin的转染效果。1: Vector; 2: Flag-Gankyrin。NT: 未处理; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白介素-1 β ; Gankyrin: 锚蛋白重复序列。

相比, 在TNF- α 或IL-1 β 刺激后NF- κ B转录活性均有明显升高, 均在10倍以上; 但与转染对照质粒相比, 过表达Gankyrin能够显著抑制TNF- α 和IL-1 β 刺激的NF- κ B转录活性($P < 0.01$)。同时采用

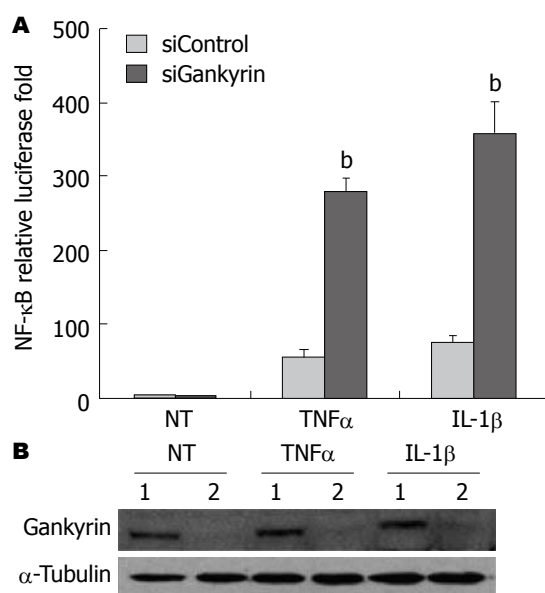


图4 在不同刺激作用下干扰Gankyrin对NF- κ B活性的影响。A: 在HCT116细胞中敲低Gankyrin与对照干扰细胞相比, 敲低Gankyrin能够显著增强TNF- α 和IL-1 β 刺激的NF- κ B转录活性。^b $P < 0.01$ vs siControl。B: Western blot验证了敲低Gankyrin的转染效果。1: siControl; 2: siGankyrin。NT: 未处理; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白介素-1 β ; Gankyrin: 锚蛋白重复序列。

Western blot检测Gankyrin过表达转染效果, 如图3B所示。

2.4 干涉Gankyrin激活NF- κ B的转录活性 在HCT116细胞中, 检测干涉Gankyrin后在不同刺激下NF- κ B转录活性的变化, 结果提示: 与未处理组细胞相比, 在TNF- α 或IL-1 β 两种刺激下NF- κ B转录活性均明显升高; 但与对照干扰细胞相比, 敲低Gankyrin能够显著增强TNF- α 和IL-1 β 刺激下诱导的NF- κ B转录活性(图4A)($P < 0.01$)。用Western blot方法检测Gankyrin的干涉效果, 结果表明在蛋白质水平上Gankyrin表达被有效抑制(图4B)。

3 讨论

CRC是临床上最常见恶性肿瘤之一。据统计, 全世界每年有超过一百万CRC新发病例^[6], 结肠癌已成为世界上第3位的常见恶性病。CAC作为CRC的一种亚型, 结肠炎症程度与结肠癌的发生率呈正相关; 炎性肠病患者诊断8-10年以后CRC的发生风险以每年0.5%-1.0%的速度递增^[7]。长期结肠炎患者多死于结肠炎并发症如出血、穿孔等, 其中又有一半患者死于结肠癌并发症^[8]。因此如何阻止结肠炎症进展为肿瘤, 发现调控炎症相关肿瘤发生发展的关键分子机制, 遏制肿瘤生长并指导治疗, 已经成为近年研究的热

点科学问题。

Gankyrin是近年来发现的一种新型癌基因, 目前研究发现在宫颈癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌等中高表达, 其表达水平与肿瘤的浸润深度、分级分期以及肿瘤的转移等密切相关^[5,9-12]。研究^[9,10,13,14]认为, Gankyrin可能通过调节细胞内重要的抑癌基因p53和Rb的功能, 调控低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)或调控STAT3/Akt或IL-8通路等在细胞的增殖中发挥作用。另有研究^[15]报道, Gankyrin表达水平与结肠肿瘤进程相关, 而肠道内存在的大量致病菌诱发的慢性炎症是结肠恶性肿瘤形成的主要病因之一^[16], 推测Gankyrin在炎症向肿瘤进展中可能发挥作用, 但其作用机制尚无相关研究报道。

NF- κ B是生物体内炎症反应的关键作用因子, 已经被证实与细胞的许多生命现象如炎症、免疫反应、增殖、凋亡、肿瘤进展和分化等相关, 在各种炎症、肿瘤以及免疫反应中发挥重要作用^[17-19]。机体内炎症细胞NF- κ B信号通路激活是通过使I κ B的激酶(I κ B kinase, IKK)发生磷酸化修饰及抑制I κ B蛋白质降解来实现的。一旦NF- κ B被激活, 会促使这些炎症细胞分泌大量细胞因子、生长因子、炎症趋化因子和抗细胞凋亡因子, 作用于周围组织细胞, 促进肿瘤细胞的增殖。已有报道, NF- κ B的激活与多种恶性肿瘤, 如前列腺癌^[20]、乳腺癌^[21,22]、卵巢癌^[23]、肾癌^[24]、肺癌、食管癌^[25]、胃癌^[26]以及结肠癌等^[27,28]的病变进程密切相关, 且已在病情和预后研究中被证实。另有研究报道在结肠炎相关肿瘤的动物模型NF- κ B能够促进结肠肿瘤的形成, 而NF- κ B多态性也与肿瘤易感性相关^[29,30]。因此推测Gankyrin有可能通过调控NF- κ B信号通路在炎症向肿瘤的进程中发挥作用。

本研究利用肠炎相关肿瘤的动物模型, 发现Gankyrin在炎症和肿瘤状态下表达明显不同, Gankyrin在肠炎中表达水平明显低于结肠肿瘤; 同时在HCT116细胞中炎症因子刺激下低水平Gankyrin能够明显促进NF- κ B转录活性。因此提示Gankyrin很可能是在炎症因子刺激(TNF- α 、IL-1 β 等)作用下表达量持续增多, 进而加速了肿瘤的形成; 而在此过程中Gankyrin很有可能是通过参与重要炎症信号通路NF- κ B的活性调节实现的。此结果为炎症相关肿瘤进展的调控机制研究提出了新的线索和思路, 是肿瘤相关重要调控通路关键分子网络的重要补充, 同时也为

应用要点

Gankyrin在CAC进程中的作用机制研究, 为炎症相关肿瘤的调控机制研究提出了新的线索和思路, 是对肿瘤相关调控通路及关键分子网络的重要补充, 同时也为肿瘤诊断标志物提供了新的选择。

■名词解释

结直肠癌(CRC): 是结肠癌的一种亚型,是由炎症性肠病反复发作、逐渐进展导致的结肠癌;核因子- κ B(NF- κ B): 是一种重要的转录因子,参与了大量与细胞凋亡、病毒复制、肿瘤增殖、炎症和各种自身免疫疾病密切相关的基因调控。

肿瘤诊断标志物提供了新的选择。然而,关于结肠炎中Gankyrin的表达水平明显低于正常组织的原因尚不清楚,其在炎症进展至肿瘤过程中是如何参与对NF- κ B的信号调控,其具体机制还有待进一步深入研究。

4 参考文献

- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0]
- 张振书, 马强. 结肠癌的流行病学. *胃肠病学* 2001; 6: 231-232
- Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 41-51 [PMID: 17186030 DOI: 10.1038/nri1995]
- Grivennikov S, Karin M. Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis? *Cancer Cell* 2008; 13: 7-9 [PMID: 18167335 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.12.020]
- Gao L, Xie H, Dong L, Zou J, Fu J, Gao X, Ou L, Xiang S, Song H. Gankyrin is essential for hypoxia enhanced metastatic potential in breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1032-1036 [PMID: 24337075 DOI: 10.3892/mmr.2013.1860]
- Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 353-358 [PMID: 19434079 DOI: 10.1038/nrg2574]
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3937-3947 [PMID: 18609676 DOI: 10.3748/wjg.14.3937]
- Zheng T, Hong X, Wang J, Pei T, Liang Y, Yin D, Song R, Song X, Lu Z, Qi S, Liu J, Sun B, Xie C, Pan S, Li Y, Luo X, Li S, Fang X, Bhatta N, Jiang H, Liu L. Gankyrin promotes tumor growth and metastasis through activation of IL-6/STAT3 signaling in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 935-946 [PMID: 24037855 DOI: 10.1002/hep.26705]
- Bai Z, Tai Y, Li W, Zhen C, Gu W, Jian Z, Wang Q, Lin JE, Zhao Q, Gong W, Liang B, Wang C, Zhou T. Gankyrin activates IL-8 to promote hepatic metastasis of colorectal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 4548-4558 [PMID: 23576566 DOI: 10.1158/0008-5472]
- Qian YW, Chen Y, Yang W, Fu J, Cao J, Ren YB, Zhu JJ, Su B, Luo T, Zhao XF, Dai RY, Li JJ, Sun W, Wu MC, Feng GS, Wang HY. p28(GANK) prevents degradation of Oct4 and promotes expansion of tumor-initiating cells in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1547-1558.e14 [PMID: 22387393 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.042]
- Fu XY, Wang HY, Tan L, Liu SQ, Cao HF, Wu MC. Overexpression of p28/gankyrin in human hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 638-643 [PMID: 12174370]
- Dawson S, Higashitsuji H, Wilkinson AJ, Fujita J, Mayer RJ. Gankyrin: a new oncoprotein and regulator of pRb and p53. *Trends Cell Biol* 2006;

- 16: 229-233 [PMID: 16581249 DOI: 10.1016/j.tcb.2006.03.001]
- Song X, Wang J, Zheng T, Song R, Liang Y, Bhatta N, Yin D, Pan S, Liu J, Jiang H, Liu L. LBH589 Inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma via inhibition of gankyrin/STAT3/Akt pathway. *Mol Cancer* 2013; 12: 114 [PMID: 24093956 DOI: 10.1186/1476-4598-12-114]
- Tang S, Yang G, Meng Y, Du R, Li X, Fan R, Zhao L, Bi Q, Jin J, Gao L, Zhang L, Li H, Fan M, Wang Y, Wu K, Liu J, Fan D. Overexpression of a novel gene gankyrin correlates with the malignant phenotype of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 88-95 [PMID: 19901563 DOI: 10.4161/cbt.9.2.10283]
- Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7878-7886 [PMID: 24976724 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7878]
- Karin M. NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a000141 [PMID: 20066113 DOI: 10.1101/cshperspect.a000141]
- Lupia E, Pigozzi L, Goffi A, Hirsch E, Montrucchio G. Role of phosphoinositide 3-kinase in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15190-15199 [PMID: 25386068 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15190]
- Han Y, Ma TM, Lu ML, Ren L, Ma XD, Bai ZH. Role of moxibustion in inflammatory responses during treatment of rat ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11297-11304 [PMID: 25170214 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11297]
- Luk SU, Xue H, Cheng H, Lin D, Gout PW, Fazli L, Collins CC, Gleave ME, Wang Y. The BIRC6 gene as a novel target for therapy of prostate cancer: dual targeting of inhibitors of apoptosis. *Oncotarget* 2014; 5: 6896-6908 [PMID: 25071009]
- Becker-Weimann S, Xiong G, Furuta S, Han J, Kuhn I, Akavia UD, Pe'er D, Bissell MJ, Xu R. NFkB disrupts tissue polarity in 3D by preventing integration of microenvironmental signals. *Oncotarget* 2013; 4: 2010-2020 [PMID: 24243820]
- Khan S, Lopez-Dee Z, Kumar R, Ling J. Activation of NFkB is a novel mechanism of pro-survival activity of glucocorticoids in breast cancer cells. *Cancer Lett* 2013; 337: 90-95 [PMID: 23693080 DOI: 10.1016/j.canlet]
- Chen J, Li Z, Chen AY, Ye X, Luo H, Rankin GO, Chen YC. Inhibitory effect of baicalin and baicalein on ovarian cancer cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 6012-6025 [PMID: 23502466 DOI: 10.3390/ijms14036012]
- Ozbek E, Aliskan T, Otunctemur A, Calik G, Cakir S, Dursun M, Somay A. Comparison of tumor grade and stage with nuclear factor kappa b and p38 mitogene activated protein kinase expressions in renal cell cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2012; 84: 53-60 [PMID: 22908772]
- Nguyen MH, Ueda K, Nakamura Y, Daigo Y. Identification of a novel oncogene, MMS22L, involved in lung and esophageal carcinogenesis. *Int J Oncol* 2012; 41: 1285-1296 [PMID: 22895565 DOI: 10.3892/ijo.2012.1589]
- Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Jang JS, Kim MC, Kim KH, Kim SJ, Kim SG, Kim HJ. Clinicopathologic significance of expression of nuclear factor-kB RelA and its target gene products in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2012;

- 18: 4744-4750 [PMID: 23002344 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4744]
- 27 Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991 DOI: 10.1038/nrc780]
- 28 Moorchung N, Kunwar S, Ahmed KW. An evaluation of nuclear factor kappa B expression in colorectal carcinoma: an analysis of 50 cases. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 631-635 [PMID: 25313751 DOI: 10.4103/0973-1482.139159]
- 29 Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296 [PMID: 15294155 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.013]
- 30 Sun XF, Zhang H. NFkB and NFKBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histol Histopathol* 2007; 22: 1387-1398 [PMID: 17701919]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



■同行评价

本研究探讨Gankyrin在炎症相关肿瘤进展中的作用机制,发现在肠炎进展至肠癌过程中Gankyrin的表达明显上调,可能通过NF- κ B信号通路参与炎症相关肿瘤的调控,此结果为进一步研究炎症相关肿瘤调控机制奠定了坚实的基础。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

幽门螺杆菌药敏培养后四联疗法治疗上消化道疾病的临床效果

卓如平, 陈旭鹏, 吴赛珍, 谢建亮, 胡韶恺

■背景资料

上消化道疾病是临床中常见疾病, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一个重要的原因。临床中积极的根除*H. pylori*对于上消化道疾病患者的治疗具有重要的作用。因此, 加强*H. pylori*的培养, 对以后该病的治疗和药物选择具有重要的意义。

卓如平, 陈旭鹏, 吴赛珍, 谢建亮, 胡韶恺, 温州医科大学附属乐清医院消化内科 浙江省乐清市 325600

卓如平, 主治医师, 主要从事消化内科工作研究。

2012年浙江省温州市卫生局医药卫生科学研究基金资助项目, No. 2012A012

作者贡献分布: 此文主要由卓如平完成; 此课题由卓如平设计; 研究过程由卓如平与陈旭鹏操作完成; 病例收集由卓如平、谢建亮及胡韶恺完成; 数据分析由卓如平与吴赛珍完成; 本论文写作由卓如平完成。

通讯作者: 卓如平, 主治医师, 325600, 浙江省乐清市乐成镇清远路338号, 温州医科大学附属乐清医院消化内科。

zhuorp@163.com

电话: 0577-62061122

收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical effects of quadruple therapy based on antimicrobial susceptibility testing in treatment of *Helicobacter pylori* associated upper digestive tract diseases

Ru-Ping Zhuo, Xu-Peng Chen, Sai-Zhen Wu, Jian-Liang Xie, Shao-Kai Hu

Ru-Ping Zhuo, Xu-Peng Chen, Sai-Zhen Wu, Jian-Liang Xie, Shao-Kai Hu, Department of Gastroenterology, Affiliated Yueqing Hospital of Wenzhou Medical University, Yueqing 325600, Zhejiang Province, China

Supported by: the 2012 Medical Science Research Fund of Wenzhou Municipal Health Bureau, No. 2012A012

Correspondence to: Ru-Ping Zhuo, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Yueqing Hospital of Wenzhou Medical University, 338 Qingyuan Road, Lecheng Town, Yueqing 325600, Zhejiang Province, China. zhuorp@163.com

Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of quadruple therapy based on antimicrobial susceptibility testing *vs* empirical quadruple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated upper digestive tract diseases.

METHODS: One thousand patients diagnosed with *H. pylori* infection and upper digestive tract

diseased by ^{14}C breath test and endoscopy were randomly and equally divided into two groups: an observation group and a control group. The observation group underwent antimicrobial susceptibility testing, and based on the testing results, two kinds of sensitive antibiotics, plus esomeprazole magnesium tablets 20 mg, twice daily, and bismuth potassium citrate tablets 0.6 g, twice daily, were used. The control group was empirically given penicillin capsules 1.0 g, twice daily, clarithromycin tablets 0.5 g, twice daily, esomeprazole magnesium tablets 20 mg, twice daily, and bismuth potassium citrate tablets 0.6 g, twice daily. The treatment lasted 2 wk. Four weeks after treatment, ^{14}C breath test was performed again to detect if eradication therapy was successful or failed.

RESULTS: In the observation group, no patients were resistant to penicillin or gentamicin, 54 (17.3%) were resistant to clarithromycin, 88 (28.1%) to levofloxacin, 299 (95.5%) to metronidazole, and 1 (0.3%) to furazolidone. There were 313 cases in the observation group, of whom 8 were lost to follow-up, 305 completed the treatment, and 281 had successful eradication. There were 500 cases in the control group, of whom 28 were lost to follow-up, 472 completed the treatment, and 405 had successful eradication. The eradication rates by both per-protocol and intention to treat analyses were significantly higher in the observation group than in the control group (92.1% *vs* 85.8%, $P < 0.05$; 89.8% *vs* 81.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Quadruple therapy based on antimicrobial susceptibility testing is associated with a higher eradication rate in patients with *H. pylori* associated upper digestive tract diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Susceptibility; Upper digestive tract diseases; Individualized treatment

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

Zhuo RP, Chen XP, Wu SZ, Xie JL, Hu SK. Clinical effects of quadruple therapy based on antimicrobial susceptibility testing in treatment of *Helicobacter pylori* associated upper digestive tract diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 196-201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.196>

摘要

目的: 研究本地区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的体外培养6种抗生素的药敏情况, 以两种敏感抗生素的四联个体化方案与的四联经验治疗方案进行疗效对比, 为临床用药提供参考依据。

方法: 选取乐清地区1000例经¹⁴C呼气试验及胃镜检查后诊断为上消化道疾病的*H. pylori*感染的患者, 按照随机数字表法分为2组, 观察组取胃黏膜标本行*H. pylori*培养与药敏试验, 根据药敏结果选择2种抗生素, 加用埃索美拉唑片20 mg 2次/d、枸橼酸铋钾片0.6 g 2次/d; 经验组500例选择阿莫西林胶囊1.0 g 2次/d、克拉霉素片0.5 g 2次/d, 埃索美拉唑片20 mg 2次/d、枸橼酸铋钾片0.6 g 2次/d, 疗程均为2 wk, 治疗结束后4 wk复查¹⁴C呼气试验, 阳性者为根除治疗失败, 阴性者为根除治疗成功。

结果: 观察组总体耐药情况: 阿莫西林耐药0例(0.0%), 克拉霉素耐药54例(17.3%), 左氧氟沙星耐药88例(28.1%), 甲硝唑耐药299例(95.5%), 呋喃唑酮耐药1例(0.3%), 庆大霉素耐药0例(0.0%)。观察组313例, 8例失访, 305例完成治疗, 281例根除成功。经验组500例, 28例失访, 472例完成治疗, 405例根除治疗成功。两组对比, 观察组方案治疗(per-protocol, PP)根除率92.1%高于经验组根除率85.8%, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组意向治疗(intention-to-treat, ITT)根除率89.8%高于经验组根除率81.0%, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 本地区上消化道疾病患者的*H. pylori*体外培养对阿莫西林、呋喃唑酮、庆大霉素耐药率较低, 对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑耐药率较高。以*H. pylori*培养加药敏为基础的个体化四联方案根除率高于经验四联方案根除率, 是目前有效的*H. pylori*根除方案, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 药敏; 上消化道疾病; 个体化治疗

核心提示: 临床中上消化道疾病患者的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)体外培养显示对阿莫西林、呋喃唑酮、庆大霉素耐药率较低。临床中以*H. pylori*培养加药敏为基础的个体化四联方案根除率高于经验四联方案根除率, 值得推广。

卓如平, 陈旭鹏, 吴费珍, 谢建亮, 胡韶恺. 幽门螺杆菌药敏培养后四联疗法治疗上消化道疾病的临床效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 196-201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.196>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是定植于人体胃黏膜的一种螺旋状、微需氧的革兰阴性杆菌, 已被明确为是慢性胃炎、消化性溃疡的重要致病原因, 并与胃癌、胃黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤的发生有着密切的关系。中国地区*H. pylori*对甲硝唑的平均耐药率高达75.6%, 对克拉霉素的耐药率达27.6%^[1,2]。国外也有研究^[3]显示: 对克拉霉素耐药的菌株, 也出现对甲硝唑和喹诺酮类药物的耐药现象, 提示多重耐药现象严重。我们通过符合纳入标准患者胃镜下黏膜标本, 进行*H. pylori*的分离培养、鉴定及药敏试验, 研究本地区人群*H. pylori*对阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮、庆大霉素等临床6种常用抗生素的耐药情况, 根据药敏结果选择的两种敏感抗生素联合埃索美拉唑片、枸橼酸铋钾的四联根除方案, 与最新共识意见推荐经验四联方案(阿莫西林+克拉霉素+埃索美拉唑+枸橼酸铋钾2 wk)的*H. pylori*根除率进行对比研究, 为本地区临床用药提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-06/2014-07于温州医科大学附属乐清医院住院或门诊就诊患者, 纳入1000例患者随机进入观察组500例, 经验组500例。病例纳入标准: (1)年龄: 18-70岁; (2)经¹⁴C呼气试验检查显示*H. pylori*感染的患者, 胃镜证实为慢性胃炎或伴糜烂、消化性溃疡; (3)近4 wk内未使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、H₂受体拮抗剂、抗生素、铋剂; (4)同意取胃黏膜活检组织标本进行*H. pylori*培养及药敏试验; (5)依从性好且知情同意。排除标准: 妊娠或哺乳期妇女; 严重心、肝、肾功能损害者; 有消

■研究前沿

临床中对于药物的耐药性一直是关注的重点, 对患者的临床治疗具有较大的意义。临床研究中分析*H. pylori*, 了解*H. pylori*的耐药性, 并合理的选择抗生素, 为临床中治疗上消化道疾病提供重要的指导作用。

■相关报道

临床中*H. pylori*的耐药性研究相对较多, 对临床中合理的选择抗生素具有较好的指导作用。而本次的研究也重点进行*H. pylori*的培养分析, 并且合理的选择抗生素进行治疗, 提高临床效果。

■创新盘点

本次研究中对*H. pylori*进行培养分析,了解*H. pylori*的耐药状况,从而更准确的选择抗生素,进一步提高上消化道疾病的临床疗效。同时,研究中采取对比研究,更全面的说明合理的选择抗生素的四联疗法的优越性。

表 1 两组纳入患者的基本特征比较

基本特征	观察组	经验组	P值
年龄(岁)	51.68 ± 15.92	52.46 ± 14.86	>0.05
男/女(n)	255/245	243/257	>0.05
慢性胃炎/消化性溃疡(n)	259/241	268/232	>0.05
吸烟(n)	122	118	>0.05
饮酒(n)	193	187	>0.05

化性溃疡伴有穿孔、出血、幽门梗阻、癌症等并发症者;精神病、严重神经官能症等不能正确表达自己的主诉的患者;服用非甾体类抗炎药或酗酒的患者;对试验药物已知过敏者。终止试验指征:试验期间出现严重不良反应,治疗期间症状出现加重,无法耐受者,治疗期间出现其他疾病干扰观察的患者,治疗期间妊娠者。在患者年龄、性别、慢性胃炎与消化性溃疡比例、吸烟、饮酒方面,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

阿莫西林胶囊0.25 g(香港联邦制药有限公司),克拉霉素缓释片0.5 g(江苏恒瑞制药有限公司),左氧氟沙星片0.5 g(第一三共制药北京有限公司),甲硝唑片0.2 g(浙江得恩德制药有限公司),呋喃唑酮片0.1 g(山西太原药业有限公司),埃索美拉唑片20 mg(阿斯利康制药有限公司),枸橼酸铋钾片0.3 g(丽珠集团丽珠制药厂)。¹⁴C呼气试验仪:海德威HUBT-20A(深圳市中核海德威生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 研究:纳入1000例患者随机进入观察组500例,经验组500例。观察组予以进行胃镜下取胃黏膜进行*H. pylori*培养,培养结果为阴性者剔除,培养结果阳性者做进一步药敏试验,根据药敏试验结果选择2种敏感抗生素(阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、呋喃唑酮、庆大霉素),并予以埃索美拉唑片20 mg 2次/d、枸橼酸铋钾片0.6 g 2次/d,四联口服(2 wk);消化性溃疡患者再继续服用埃索美拉唑片20 mg 2次/d(4 wk)。经验组500例,埃索美拉唑片20 mg 2次/d、阿莫西林胶囊1.0 g 2次/d、克拉霉素片0.5 g 2次/d、枸橼酸铋钾片0.6 g 2次/d,四联口服(2 wk);消化性溃疡患者继续服用埃索美拉唑片20 mg 2次/d(4 wk)。

1.2.2 胃黏膜*H. pylori*培养:采集距幽门5 cm范围内胃窦小弯侧黏膜深部组织1块,置于运送培养基中,在实验室将胃黏膜组织研磨成混匀液,

用灭菌滴(或1 mL移液)管,接种于哥伦比亚血琼脂平板,37 °C三气培养箱中微需氧环境下培养72 h^[4,5]。

1.2.3 疗效跟踪评价:治疗的同时,对患者开展健康教育,告知所患疾病的病因、临床表现及疾病的发展等,告诫患者遵从医嘱,治疗期间禁烟、酒、茶、辛辣等刺激食物及损害胃肠道的药物。记录服药后不良反应:头晕、头痛、皮疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘等。治疗结束后4 wk对患者进行¹⁴C呼气试验检测复查确认根除效果。检测结果阳性为根除治疗失败,阴性为根除治疗成功^[6,7]。

统计学处理 统计学处理应用SPSS17.0软件进行分析,计量资料以mean±SD表示,采用*t*检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药情况观察 观察组500例完成*H. pylori*培养,其中313例*H. pylori*培养阳性,187例培养阴性,培养阴性者剔除。总体耐药情况:阿莫西林耐药0例,庆大霉素耐药0例,呋喃唑酮耐药1例,克拉霉素耐药54例,左氧氟沙星耐药88例,甲硝唑耐药299例。单一耐药共194例(62.0%),甲硝唑192例,左氧氟沙星2例。多重耐药共108例(34.5%),其中双重耐药:克拉霉素和甲硝唑双重耐药22例;左氧氟沙星和甲硝唑双重耐药53例;克拉霉素和左氧氟沙星双重耐药1例。三重耐药:克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑三重耐药31例;左氧氟沙星、甲硝唑、呋喃唑酮三重耐药1例。

2.2 联合治疗方案耐药观察 观察组313例对*H. pylori*培养株敏感抗生素组合,具体如表2。

2.3 两种抗生素联合的选择情况 阿莫西林+克拉霉素为82.7%;阿莫西林+左氧氟沙星、阿莫西林+甲硝唑、阿莫西林+呋喃唑酮分别为7.0%、0.3%、9.9%(表3)。

2.4 根除率对比 观察组313例中,根除的281例,

表 2 观察组313例对*H. pylori*敏感抗生素组合

敏感抗生素组合	<i>n</i>	敏感率(%)
全部敏感	11	3.5
阿莫西林+克拉霉素+左氧氟沙星+呋喃唑酮+庆大霉素	192	61.3
阿莫西林+克拉霉素+甲硝唑+呋喃唑酮+庆大霉素	2	0.6
阿莫西林+甲硝唑+呋喃唑酮+庆大霉素	1	0.3
庆大霉素		
阿莫西林+克拉霉素+呋喃唑酮+庆大霉素	53	16.9
阿莫西林+左氧氟沙星+呋喃唑酮+庆大霉素	22	7.0
阿莫西林+呋喃唑酮+庆大霉素	31	9.9
阿莫西林+克拉霉素+庆大霉素	1	0.3

H. pylori: 幽门螺杆菌。

表 3 观察组选择抗生素结果

抗生素组合	<i>n</i>	百分比(%)
阿莫西林+克拉霉素	259	82.7
阿莫西林+左氧氟沙星	22	7.0
阿莫西林+甲硝唑	1	0.3
阿莫西林+呋喃唑酮	31	9.9

未根除的24例, 失访的8例, 其*H. pylori*根除率为92.1%, 经验组*H. pylori*的根除例数、根除率等具体如表4, 5。

2.5 不良反应 观察组和经验组不良反应发生率分别为8.52%和7.41%, 两组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.198, P > 0.05$)(表6)。

3 讨论

在临床上, 治疗根治失败的*H. pylori*感染关系到多种上消化道疾病的转归, *H. pylori*研究领域的热点一直都属于对*H. pylori*感染治疗的研究, 目前PPI加两种抗生素的三联疗法是全球范围内所认可的*H. pylori*根除治疗一线方案, 但引起*H. pylori*根治失败的原因是多方面的, 主要包括以下几个方面^[8]: *H. pylori*菌株本身的因素、宿主因素、环境因素、不同疾病以及不同治疗方法等。流行病学和耐药率调查表明, 我国*H. pylori*感染率仍然很高, 成人感染率达40%-60%。推荐用于根除治疗的6种抗菌药物中, 甲硝唑耐药率达60%-70%, 克拉霉素达20%-38%, 左氧氟沙星达30%-38%^[9]。由于*H. pylori*耐药性, 因此临床*H. pylori*治疗中给予*H. pylori*培养加药敏也是非常

表 4 观察组和经验组根除情况 (*n*)

分组	观察组	经验组	合计
根除	281	405	686
未根除	24	67	91
失访	8	28	36

重要的。

本研究结果显示本地区经¹⁴C呼气试验及胃镜检查诊断的*H. pylori*感染的上消化道疾病患者, 经体外培养得到的313株*H. pylori*, 总体耐药情况: 阿莫西林耐药率0.0%, 庆大霉素耐药率0.0%, 呋喃唑酮耐药率0.3%, 克拉霉素耐药率17.3%, 左氧氟沙星耐药率28.1%, 甲硝唑耐药率95.5%。尽管阿莫西林也非常广泛的应用于临床, 但在世界各地, *H. pylori*对阿莫西林的耐药率均较低, 提示在排除青霉素过敏的患者中, 阿莫西林可作为根除治疗方案中的首选抗生素, 而首次根除失败的患者, 补救治疗亦可再次选择阿莫西林。目前本地区*H. pylori*对庆大霉素的敏感性较好, 敏感率达100.0%, 其临床应用值得进一步探讨。呋喃唑酮的耐药率为0.35%, 呋喃唑酮耐药率与全国多中心相比处于相当或较低水平, 目前耐药率仍很低, 细菌对呋喃唑酮和呋喃硫唑酮等硝基呋喃类抗生素不易产生耐药性, 而且第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告(2012年井冈山共识)已把阿莫西林+呋喃唑酮列入推荐的4种抗菌药物组成方案, 并认为其疗效稳定, 价格低廉, 但是潜在的不良反应发生率可能稍高。克拉霉素、左氧氟沙星耐药水平较高, 但相比全国多中心水平略低, 选择克拉霉素或左氧氟沙星用于根除*H. pylori*时需谨慎; 而甲硝唑耐药率超过95.0%, 明显高于多中心的水平, 因此甲硝唑已不推荐应用于本地区的*H. pylori*根除方案。

本研究结果还显示多重耐药率高达34.5%, 提示多重耐药现象较为严重。左氧氟沙星、甲硝唑双重耐药达16.9%, 克拉霉素、甲硝唑双重耐药率7.0%, 克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑三重耐药率近10.0%, 青霉素过敏者, 将会面临着在根除*H. pylori*时出现选择呋喃唑酮+庆大霉素这两种不良反应较大的药物, 甚至会面临无药可选的困境。因此, 合理的选择抗生药物在临床中具有重要的作用, 对患者的治疗和提高临床疗效具有重要的指导意义。临床研究中经常将左氧氟沙星作为一线治疗药物之一, 而且

应用要点

临床中对*H. pylori*进行培养分析, 了解药敏状况, 对以后临床中合理的选择抗生素具有较好的指导意义。同时, 临床中应用四联疗法根除*H. pylori*是临床中研究的热点, 应用前景好。

■名词解释

药敏实验: 进行药物敏感度的测定, 以便准确有效的利用药物进行治疗;
 耐药性: 又称抗药性, 系指微生物、寄生虫以及肿瘤细胞对于治疗药物作用的耐受性, 耐药性一旦产生, 药物的治疗作用就明显下降。

表 5 观察组和经验组的 *H. pylori* 根除率比较 (%)

项目	观察组	经验组	合计	χ^2 值	P值
合计(n)	305	500	813	—	—
根除率PP	92.1	85.8	88.3	7.71	<0.05
根除率ITT	89.8	81.0	84.4	11.24	<0.05

PP: 方案治疗; ITT: 意向治疗; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 6 各治疗组的不良反应 (n)

不良反应	观察组	经验组	χ^2 值	P值
腹痛	3	4	—	—
腹泻	6	6	—	—
便秘	2	3	—	—
眩晕	4	8	—	—
恶心	5	5	—	—
呕吐	3	4	—	—
皮疹	3	5	—	—
总计	26	36	0.198	> 0.05

喹诺酮类药物也很容易产生耐药, 最终导致 *H. pylori* 根除率下降。经过此次的研究分析, 左氧氟沙星的耐药率相对较高, 明显地高于克拉霉素的耐药率, 因此, 临床中应根除 *H. pylori* 治疗时选择左氧氟沙星需谨慎^[10,11]。此次的研究数据显示, 根据药敏结果选择的两种敏感抗生素联合埃索美拉唑、枸橼酸铋钾的四联个体化2 wk治疗方案治疗(per-protocol, PP)根除率(92.1%)、意向治疗(intention-to-treat, ITT)根除率(89.8%), 均高于阿莫西林、克拉霉素、埃索美拉唑、枸橼酸铋钾的四联经验2 wk治疗组PP根除率(85.8%)、ITT根除率(81.0%), 且差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步说明, 临床中进行 *H. pylori* 培养可以较好的了解其药敏状况, 对临床中合理的选择抗生药物具有较好的指导作用。临床中也显示, 合理的选择四联疗法可以提高消化性溃疡的临床效果, 并且改善临床症状^[12-15]。同时, 四联疗法在临床中应用也得到广泛的推广, 而此次研究中进行 *H. pylori* 培养与药敏分析, 且在基础上进行合理的药物选择, 从而更彻底的根除 *H. pylori*, 在临床中具有较好的应用价值。

总之, 以 *H. pylori* 培养加药敏为基础的个体化四联方案根除率高于经验四联方案根除率, 以 *H. pylori* 培养加药敏为基础的个体化四联根除方案是目前有效的 *H. pylori* 根除方案, 值得推

广, 建议有条件的地方进行 *H. pylori* 根除治疗前应先做 *H. pylori* 培养加药敏试验。

4 参考文献

- Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 中华医学杂志 2008; 88: 652-656
- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 321-331 [PMID: 18446147 DOI: 10.1038/ncpgasthep1138]
- 王淑君, 王蔚虹, 褚云香, 滕贵根, 胡伏莲. 不含铋剂四联疗法与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果分析. 中华医学杂志 2014; 94: 576-579
- 周小红. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡临床疗效分析. 中国药物经济学 2014; 5: 237-238
- 程小华. 3种抗幽门螺杆菌的四联疗法在消化性溃疡中的疗效观察. 中国临床实用医学 2014; 7: 50-51
- 辛智武, 鲍有光, 龙洪波. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡45例临床观察. 基层医学论坛 2014; 29: 3947-3949
- 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗中的问题及其处理策略. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 229-232
- Sun QJ, Liang X, Zheng Q, Gu WQ, Liu WZ, Xiao SD, Lu H. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5118-5121 [PMID: 20976850]
- 刘展, 张渝, 阳佳, 方圆. 铋剂四联疗法根治幽门螺杆菌的临床观察. 国际消化病杂志 2014; 34: 149-150

- 11 肖玲. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察. 中国现代医生 2013; 51: 152-153
- 12 刘勇. 四联疗法在治疗消化性溃疡中的临床疗效研究. 中国现代药物应用 2013; 7: 145
- 13 吕丽娜, 张小霞. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的体会. 中国社区医师(医学专业) 2013; 15: 40
- 14 郑爱琴. 消化性溃疡临床治疗中四联疗法的效果观察. 中国民康医学 2014; 26: 50-52
- 15 艾永华. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察. 中国医药导刊 2014; 3: 99-100

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



■同行评价

本研究观点新颖, 对以后临床中合理的选择合理四联疗法的药物具有较高的指导作用, 且研究可行性强, 应用价值高.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

大肠癌组织中PIK3CA、PIK3CB蛋白与多药耐药基因产物表达的相关性及其临床意义

温菲菲, 吴淑华, 李扬扬, 高向前, 何双

■背景资料

大肠癌是我国常见的消化系统肿瘤, 化疗耐药严重影响了临床化疗效果, 探讨磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3Ks)与大肠癌耐药的关系, 对临床判断预后以及合理的筛选有效的化疗药物具有重要的意义。

温菲菲, 吴淑华, 李扬扬, 高向前, 何双, 滨州医学院附属医院病理科 山东省滨州市 256603

温菲菲, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

山东省科技攻关基金资助项目, No. 2010GSF10259

作者贡献分布: 本课题由温菲菲与吴淑华设计; 研究过程由温菲菲、李扬扬、高向前及何双共同操作完成; 研究所用试剂由吴淑华提供; 切片阅片与结果判读由吴淑华、李扬扬及温菲菲完成; 本论文写作由温菲菲完成。

通讯作者: 吴淑华, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院病理科。

wsh6108@126.com

电话: 0543-3258654

收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-11-21

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Expression of PIK3CA, PIK3CB and proteins associated with multidrug resistance in colorectal carcinoma

Fei-Fei Wen, Shu-Hua Wu, Yang-Yang Li, Xiang-Qian Gao, Shuang He

Fei-Fei Wen, Shu-Hua Wu, Yang-Yang Li, Xiang-Qian Gao, Shuang He, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Supported by: Scientific and Technological Project of Shandong Province, No. 2010GSF10259

Correspondence to: Shu-Hua Wu, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. wsh6108@126.com

Received: 2014-10-08 Revised: 2014-11-21

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of expression of PIK3CA, PIK3CB and proteins associated with multidrug resistance (MDR) in colorectal cancer (CRC) and to analyze their correlations.

METHODS: Immunohistochemistry was employed to detect the expression of PIK3CA, PIK3CB, multidrug resistance-1 (MDR-1), lung cancer resistance protein (LRP), glutathione-S-transferase π (GST- π), and DNA topoisomerase II (Topo II) in 316 CRC specimens. Patients

were followed annually by telephone or at an outpatient clinic.

RESULTS: The overexpression rates of MDR-1, LRP, Topo II, and GST- π in CRC were found to be 72.78%, 70.89%, 77.53%, and 76.58%, respectively. Correlation analysis showed that PIK3CA and PIK3CB expression exhibited a positive correlation with MDR-1, LRP, and GST- π expression ($r = 0.288, 0.128, \text{ and } 0.197$, respectively; $P < 0.05$). PIK3CA and PIK3CB expression was correlated with the degree of tumor differentiation and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis revealed that the 5-year survival rate was significantly correlated with lymph node metastasis, positive expression of PIK3CA and PIK3CB, and negative expression of GST- π and MDR-1. Multivariate analysis revealed that GST- π and MDR-1 expression and lymph node metastasis could serve as independent predictive factors of overall survival.

CONCLUSION: The expression of both PIK3CA and PIK3CB is increased and related to the development and progression of CRC and MDR. The combined detection of PIK3CA and PIK3CB is of great significance for prognostic evaluation and therapy optimization in patients with CRC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Multidrug resistance; PIK3CA; PIK3CB; Prognosis

Wen FF, Wu SH, Li YY, Gao XQ, He S. Expression of PIK3CA, PIK3CB and proteins associated with multidrug resistance in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 202-209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.202>

摘要

目的: 检测PIK3CA、PIK3CB和多药耐药基因1(multidrug resistance 1, *MDR-1*)、肺耐药蛋白(lung cancer resistance protein, LRP)、

■同行评议者

邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

谷胱甘肽转移酶 π (glutathione-S-transferase π , GST- π)、DNA拓扑异构酶 II (DNA topoisomerase II, Topo II)在大肠癌中的表达,探讨PIK3CA、PIK3CB对大肠癌多药耐药性的影响。

方法:应用免疫组织化学EnVision法检测316例大肠癌组织中PIK3CA、PIK3CB、MDR-1、LRP、GST- π 和Topo II的表达情况,并结合临床病理因素进行分析。

结果:316例大肠癌中,PIK3CA、PIK3CB的表达与肿瘤的分化程度、淋巴结转移成正相关,其相关系数分别为0.136、0.168。*MDR*基因在大肠癌组织中的阳性率分别为:*MDR-1*为72.78%(230/316)、*LRP*为70.89%(224/316)、*TOP II*为77.53%(245/316)及*GST- π* 为76.58%(242/316)。经Spearman相关性分析,PIK3CA、PIK3CB的表达与多药耐药蛋白MDR-1、LRP、GST- π 的表达均成正相关,相关系数分别为0.288、0.128、0.197。316例大肠癌患者的中位生存期为60 mo,5年生存率为47.5%,Kaplan-Meier分析结果显示,PIK3CA与PIK3CB同时高表达、淋巴结转移、MDR-1(+)、GST- π (+)患者术后5年生存率明显降低。Cox比例风险模型显示,PIK3CA(+)/PIK3CB(+)、淋巴结转移、MDR-1、GST- π 是影响大肠癌患者预后的独立因素。

结论:PIK3CA、PIK3CB与大肠癌的多药耐药密切相关,PIK3CA、PIK3CB、淋巴结转移、MDR-1、GST- π 是影响大肠癌患者预后的独立因素,检测PIK3CA、PIK3CB为临床合理选择化疗药物、初步判断预后具有重要参考价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌;多药耐药基因;PIK3CA;PIK3CB;预后

核心提示: PIK3CA、PIK3CB与大肠癌的多药耐药密切相关,PIK3CA、PIK3CB、淋巴结转移、多药耐药基因1(multidrug resistance-1)、谷胱甘肽转移酶 π (glutathione-S-transferase π)是影响大肠癌患者预后的独立因素,检测PIK3CA、PIK3CB为临床合理选择化疗药物、初步判断预后具有重要参考价值。

温菲菲, 吴淑华, 李扬扬, 高向前, 何双. 大肠癌组织中PIK3CA、PIK3CB蛋白与多药耐药基因产物表达的相关性及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 202-209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.202>

0 引言

大肠癌是我国常见的消化系肿瘤,目前大肠癌的治疗仍以手术辅助以放化疗为主,而肿瘤细胞对化疗药物的耐药性严重地影响了大肠癌的临床化疗效果。临床上大约有50%的大肠癌化疗患者完全对化疗药物产生耐药性^[1]。肿瘤的耐药机制复杂,有关研究显示,细胞信号通路异常不仅参与肿瘤的发生,并且与肿瘤细胞的耐药性密切相关^[2,3]。本实验通过检测磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/AKT信号通路中关键分子PIK3CA、PIK3CB及多药耐药基因肺耐药蛋白(lung cancer resistance protein, LRP)、谷胱甘肽转移酶 π (glutathione-S-transferase π , GST- π)、DNA拓扑异构酶 II (DNA topoisomerase II, Topo II)、多药耐药基因1(multidrug resistance 1, *MDR-1*)在大肠癌组织中的表达情况,探讨PIK3CA、PIK3CB与大肠癌多药耐药的相关性,为临床合理选择化疗药物及判断预后提供有价值的标志物。

1 材料和方法

1.1 材料 收集滨州医学院附属医院病理科2005-01/2009-01存档的结直肠癌蜡块共316例,选取所有病例均为首次发现,术前未行任何放化疗,术后均进行了联合化疗。分化程度:高分化161例,中、低分化155例;管状腺癌281例,黏液腺癌35例;淋巴结转移者192例,无淋巴结转移者124例。所有标本均经40 g/L甲醛固定,常规石蜡包埋。小鼠抗人PI3KCA、PIK3CB蛋白单克隆抗体浓缩液购自Abcam公司。鼠抗人LRP、GST- π 、Topo II、MDR-1单克隆抗体及通用型二抗和其他辅助试剂购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色:所有标本用40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,3 μ m厚度连续切片。脱蜡至水,用3%的H₂O₂去除内源性过氧化物活性,柠檬酸高压抗原修复,分别稀释加入一抗,1:150鼠抗人PI3KCA蛋白单克隆抗体,1:250鼠抗人PI3KCB蛋白单克隆抗体、鼠抗人LRP、GST- π 、MDR-1和Topo II单克隆抗体,4 $^{\circ}$ C孵育过夜,PBS冲洗,加通用型二抗,DAB显色,苏木素复染,脱水透明,封固。用PBS代替一抗作空白

■ 研发前沿

研究表明大肠癌中存在多药耐药(multidrug resistance, MDR)现象,而PI3Ks在肿瘤的发生发展中具有重要的作用。因此,明确PI3Ks与大肠癌多药耐药的相关性,成为亟待研究的问题。

■相关报道

研究表明, PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖及生存过程中发挥着重要作用, 与人类多种肿瘤的发生、发展密切相关, 其异常活化在促进正常细胞向癌细胞转化中发挥重要作用。

表 1 PIK3CA、PIK3CB的表达与大肠癌临床病理参数的相关性

临床病理参数	PIK3CA(+) PIK3CB(+)	PIK3CA(+) PIK3CB(-)	PIK3CA(-) PIK3CB(+)	PIK3CA(-) PIK3CB(-)	χ^2 值	P值	r值
年龄(岁)					6.867	0.076	0.018
<60	56	16	64	28			
≥60	92	12	28	20			
性别					4.088	0.252	0.035
男	80	10	50	22			
女	68	18	42	26			
大小(cm)					6.037	0.114	-0.137
<5	60	13	48	28			
≥5	88	15	44	20			
肿瘤部位					3.528	0.317	0.001
结肠	72	16	52	20			
直肠	76	12	40	28			
分化程度					19.699	0.015	0.136
高	82	13	55	11			
中	50	11	26	27			
低	16	4	11	10			
组织学类型					14.052	0.021	0.129
管状腺癌	134	22	82	43			
黏液腺癌	14	6	10	5			
浸润深度					11.646	0.147	-0.082
黏膜及黏膜下层	8	0	5	5			
肌层	27	12	20	12			
外膜	113	16	67	31			
淋巴结转移					12.987	0.005	0.168
有	98	22	50	22			
无	50	6	42	26			

对照, 用已知PIK3CA蛋白阳性表达的脑组织切片、已知PIK3CB蛋白阳性的扁桃体组织切片及MDR-1、LRP、GST- π 、Topo II 阳性的乳腺癌组织切片作阳性对照。

1.2.2 结果判断: 以细胞膜、质或核内出现黄色颗粒为阳性标志, 每张切片光镜下(400 \times)观察10个视野, 每个视野计数100个细胞, 共计1000个细胞, 根据细胞染色强度和阳性细胞比例判定实验结果: 细胞质或核无色为0分、淡黄色为1分、棕黄色为2分、棕褐色为3分; 阳性细胞数 $\leq 5\%$ 为0分, 6%-25%为1分、26%-50%为2分、51%-75%为3分、>75%为4分。上述两分相乘 ≥ 4 分判为阳性, <4分判为阴性。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件。组间比较及蛋白表达与临床病理参数之间的相关性分析采用 χ^2 检验; 蛋白表达的相关关系采用Spearman相关分析法; 生存分析采用Kaplan-Meier法, 并以Log-rank法检验, 采用Cox比例风险回归模型进行多因素生存分析。P<0.05为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 大肠癌中PIK3CA、PIK3CB的表达与大肠癌临床病理参数的相关性 在316例大肠癌中, PIK3CA、PIK3CB的表达与患者的年龄、性别、肿瘤的大小、部位、组织学类型均无相关性, 差异无统计学意义(P>0.05)。PIK3CA、PIK3CB的表达与肿瘤的分化程度、淋巴结转移成正相关, 其相关系数分别为0.136、0.168, PIK3CA、PIK3CB均为阳性者在高分化大肠癌中的表达明显高于低分化大肠癌; 在腺癌中的表达明显高于在黏液腺癌中的表达, 其关联性分析结果差异具有统计学意义(P<0.05)(表1, 图1A, B)。

2.2 PIK3CA、PIK3CB和耐药蛋白表达的相关性 316例大肠癌中, MDR基因在大肠癌组织中的阳性率分别为: MDR-1为72.78%(230/316)、LRP为70.89%(224/316)、TOP II 为77.53%(245/316)及

表 2 PIK3CA、PIK3CB和耐药蛋白表达的相关性

耐药蛋白	PIK3CA(+)PIK3CB(+)	PIK3CA(+)PIK3CB(-)	PIK3CA(-)PIK3CB(+)	PIK3CA(-)PIK3CB(-)	χ^2 值	P值	r值
MDR-1					37.656	0.001	0.288
(+)	122	22	68	18			
(-)	26	6	24	30			
LRP					23.608	0.023	0.128
(+)	110	18	75	21			
(-)	38	10	17	27			
Top II					30.508	0.204	-0.072
(+)	112	13	86	34			
(-)	36	15	6	14			
GST- π					39.882	0.001	0.197
(+)	120	22	80	20			
(-)	28	6	12	28			

MDR-1: 多药耐药基因1; LRP: 肺耐药蛋白; Top II: DNA拓扑异构酶II; GST- π : 谷胱甘肽转移酶 π .

表 3 大肠癌患者预后多因素生存分析

参数	β	SE	Wald	df	Exp(β)	95%CI	P值
PIK3CA(+)PIK3CB(+)	0.960	0.231	17.312	1	2.611	0.954-3.138	0.000
淋巴结转移	0.292	0.127	5.303	1	1.339	1.044-1.716	0.021
MDR-1	0.659	0.151	19.112	1	1.932	1.438-2.596	0.000
GST- π	0.487	0.160	9.266	1	1.627	1.189-2.225	0.002

MDR-1: 多药耐药基因1; GST- π : 谷胱甘肽转移酶 π .

GST- π 为76.58%(242/316). PIK3CA、PIK3CB的表达与多药耐药蛋白MDR-1、LRP、GST- π 的表达均成正相关, 相关系数分别为0.288、0.128、0.197, 其关联性分析结果差异具有统计学意义($P<0.05$), 与Top II的表达无明显相关性, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2, 图1).

2.3 PIK3CA、PIK3CB和耐药蛋白与预后的关系 316例大肠癌患者的中位生存期为60 mo, 5年生存率为47.5%, 在PIK3CA(+)PIK3CB(+)组、PIK3CA(+)PIK3CB(-)组、PIK3CA(-)PIK3CB(+)组、PIK3CA(-)PIK3CB(-)组4组中, 平均生存时间分别54、61、61、66 mo. Kaplan-Meier分析结果显示, PIK3CA与PIK3CB同时高表达的患者术后5年生存率明显降低, 与其他3组[PIK3CA(+)PIK3CB(-)组、PIK3CA(-)PIK3CB(+)组、PIK3CA(-)PIK3CB(-)组]比较差异有统计学意义($P<0.05$); 而PIK3CA与PIK3CB同时低表达的患者术后生存率明显升高, 与其他3组比较差异有统计学意义($P<0.05$). 淋巴结转移、MDR-1(+)、GST- π (+)患者术后5年生存率明显

低于未有淋巴结转移、MDR-1(-)、GST- π (-)患者, 生存曲线如图2. 多因素生存分析结果显示, PIK3CA(+)PIK3CB(+), 淋巴结转移、MDR-1、GST- π 是影响大肠癌患者预后的独立因素, 而患者年龄、性别、肿瘤大小、部位、分化程度、组织学类型、浸润深度以及LRP、Top II均不是影响大肠癌预后的独立因素(表3).

3 讨论

大肠癌又称结直肠癌, 其发病率在我国仅次于胃癌和食管癌, 并且有年轻化和逐年上升的趋势^[4]. 目前, 临床上大肠癌的治疗仍以手术联合放化疗为主, 对于失去手术机会或转移性大肠癌则采用化疗、放疗等综合治疗措施, 以延长患者生存期. 然而, 肿瘤细胞对化疗药物的MDR严重地影响了临床化疗效果. 肿瘤的MDR是指某种化疗药物作用于肿瘤后, 肿瘤细胞不仅对该种药物产生耐药, 而且对未接触过的、结构和机制均不同的多种抗肿瘤药物也产生交叉耐药^[5]. 因此临床常联合检测多个MDR基因产物

■创新盘点
本文通过检测PIK3CA、PIK3CB与多药耐药基因在大肠癌中的表达, 通过随访探讨与预后有关的因素, 明确了PIK3CA、PIK3CB与大肠癌的多药耐药密切相关, PIK3CA、PIK3CB、淋巴结转移、MDR-1、谷胱甘肽转移酶 π (glutathione-S-transferase π , GST- π)是影响大肠癌患者预后的独立因素.

■应用要点

本文研究发现同步检测PIK3CA、PIK3CB蛋白对于临床预测大肠癌的恶性程度、初步判断预后以及合理的筛选有效化疗药物具有重要的意义。

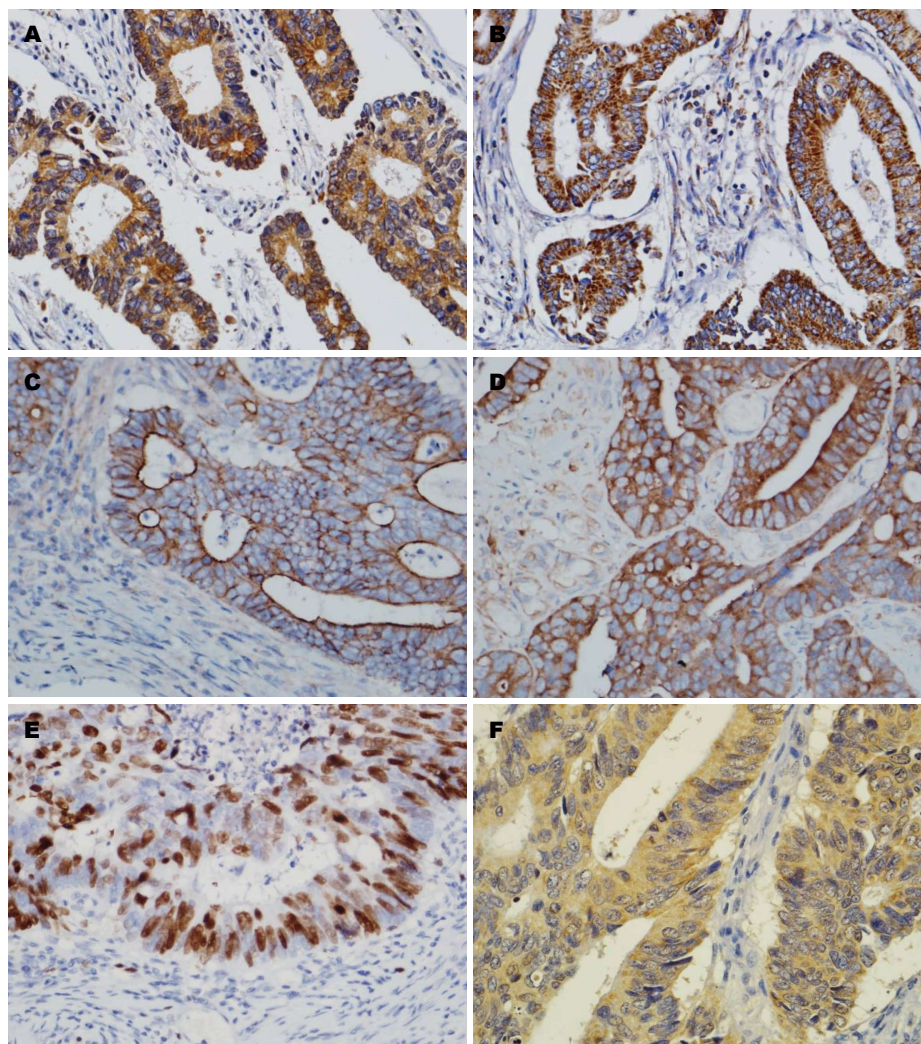


图1 大肠癌PIK3CA、PIK3CB、MDR-1、LRP、TOP II、GST- π 阳性表达(免疫组织化学EnVision法 $\times 400$)。A: 大肠癌细胞胞质PIK3CA阳性; B: 大肠癌细胞胞质PIK3CB阳性; C: 大肠癌细胞胞膜MDR-1阳性; D: 大肠癌细胞胞质LRP阳性; E: 大肠癌细胞胞核TOP II阳性; F: 大肠癌细胞胞质GST π 阳性。MDR-1: 多药耐药基因1; LRP: 肺耐药蛋白; Top II: DNA拓扑异构酶II; GST- π : 谷胱甘肽转移酶 π 。

以期能更客观地反映肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。目前临床常用的耐药基因MDR-1、LRP、GST- π 、Topo II均可以间接反映肿瘤组织中MDR的情况^[6]。本研究结果显示, 结直肠癌中MDR-1的阳性表达率为72.78%、LRP阳性表达率为72.78%、Topo II的阳性表达率为77.53%、GST- π 阳性表达率为76.58%, 提示大肠癌中存在MDR现象。

研究表明许多因素可以影响化疗药物的敏感性, 包括药物的靶点发生变化、细胞信号转导通路的异常改变和细胞凋亡的逃逸等^[7-9]。其中, 细胞信号转导通路的异常与肿瘤耐药密切相关, 已成为研究肿瘤靶点治疗及耐药的热点^[2]。PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖及生存过程中发挥着重要作用^[10,11], 与人类多种

肿瘤的发生、发展密切相关, 其异常活化在促进正常细胞向癌细胞转化中发挥重要作用^[12-15]。其中, PI3Ks作为该通路的核心分子, 其催化亚基PIK3C的4个亚单位中, 由PIK3CA和PIK3CB在促进肿瘤的发生发展^[16-18]。本研究中, 大肠癌组织中PIK3CA、PIK3CB均为阳性的表达率为46.84%, 明显高于其他3组的表达率, 在与临床病理因素的相关性分析中显示大肠癌的分化程度、淋巴结转移与PIK3CA、PIK3CB表达呈正相关, 我们认为, PIK3CA、PIK3CB在大肠癌的发生发展中起着协同作用, PI3K蛋白在临床分期越晚、病理分级越低的癌组织中其蛋白表达阳性率越高, 其表达还与淋巴结转移及远处转移等临床病理因素有关, 提示PI3K与大肠癌的增生、转移及浸润有关。

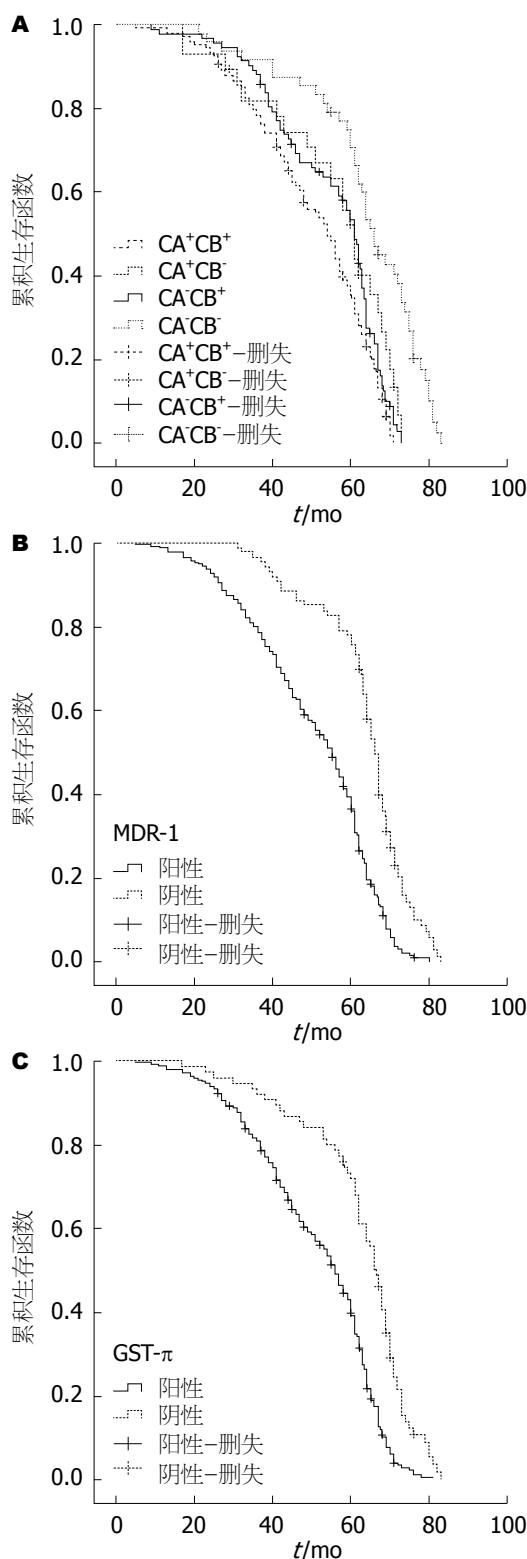


图2 大肠癌预后生存曲线。A: PIK3CA、PIK3CB预后分析曲线; B: MDR-1预后分析曲线; C: GST- π 预后分析曲线。MDR-1: 多药耐药基因1; GST- π : 谷胱甘肽转移酶 π 。

近年来发现PI3K/AKT信号通路不仅与肿瘤的发生发展, 还与多药耐药存在密切联系^[19,20]。Jamieson等^[21]用A66高度特异性和选择性抑制PIK3CA, 结果表明抑制PIK3CA可以阻止生

长因子信号传导, 抑制肿瘤的生长, 降低肿瘤细胞对化疗的抵抗。Jeong等^[22]发现靶向抑制PIK3CB, 能促进卵巢癌耐药细胞的凋亡, 增加耐药细胞对紫杉醇化疗的敏感性。目前公认的肿瘤细胞耐药机制是MDR1基因产物P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)过度表达。P-gp是一种跨膜转运蛋白, 可以将药物从细胞内泵到胞外, 降低细胞内药物浓度, 导致肿瘤耐药^[23]。因此, 规避P-gp的介导的多药耐药仍是临床防止多药耐药主要的策略。以往研究表明, PI3K/AKT信号通路异常激活可上调多药耐药基因的表达, 导致耐药^[24,25]。García等^[26]发现, 抑制PI3K/AKT通路可以下调其下游核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的活性, 进而抑制P-gp的表达。同时, 可以促进化疗药物诱导的细胞凋亡, 提高肿瘤细胞的对化疗药物的敏感性, 逆转耐药。本实验结果表明, PIK3CA和PIK3CB的表达与多药耐药基因MDR-1($r = 0.288$), LRP($r = 0.128$)和GST- π ($r = 0.197$)密切相关。我们推测, 大肠癌组织p110 α 和p110 β 的高表达, 可增强NF- κ B活性, 激活MDR-1基因的转录, 增加P-gp的表达, 导致大肠癌产生耐药。

Ogino等^[27]研究发现PIK3CA基因突变与大肠癌术后患者的生存率有关, PIK3CA基因突变的大肠癌患者生存时间显著降低。本实验通过随访316例大肠癌术后患者, 发现大肠癌的预后不仅与分化程度、淋巴结转移等临床病理因素有关, 而且PIK3CA、PIK3CB的表达水平也与大肠癌患者预后密切相关。尤其是PIK3CA、PIK3CB同时高表达的患者死亡率更高, 预后更差。我们认为, PIK3CA、PIK3CB可作为判断大肠癌恶性程度及预后的分子生物学指标。Cox比例风险回归模型结果显示, PIK3CA、PIK3CB、淋巴结转移、MDR-1、GST- π 均是影响大肠癌患者预后的独立因素, 可作为大肠癌预后中重要的独立参考指标。

随着靶向药物研究进展, 个性化治疗已经成为恶性肿瘤临床治疗的发展方向, 在很大程度上改善了治疗效果。通过靶向药物阻断PI3K/AKT信号转导通路抗肿瘤的治疗方案已受到人们的高度重视并开始应用于临床。酪氨酸激酶受体抑制剂如: 西妥昔单抗、吉非替尼等, 是一类新型的靶向药物, 能特异性结合表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 阻断EGFR介导的下游PI3K/AKT信号转导通路, 抑制肿瘤细胞的增殖^[28]。然而, 研究^[29]发现大多

■名词解释

肿瘤的多药耐药(MDR): 指某种化疗药物作用于肿瘤后, 肿瘤细胞不仅对该种药物产生耐药, 而且对未接触过的、结构和机制均不同的多种抗肿瘤药物也产生交叉耐药。

■同行评价

本文通过免疫组织化学方法分析了PIK3CA、PIK3CB与大肠癌的多药耐的相关性,发现PIK3CA、PIK3CB、淋巴结转移、MDR-1、GST- π 是影响大肠癌患者预后的独立因素,检测PIK3CA、PIK3CB为临床合理选择化疗药物、初步判断预后具有重要参考价值。本研究统计学方法正确,可行性强,观察指标明确,对大肠癌的预后、耐药性具有指导意义。

数患者并未明显受益,表明该类患者对治疗存在着原发性或继发性的耐受。临床回顾性研究证明^[30,31],PIK3CA基因突变状态与西妥昔单抗的疗效密切相关,PIK3CA基因突变的患者疗效低,反之疗效高。另外发现,EGFR过度表达且PIK3CA无突变的患者应用西妥昔单抗后,仍有部分患者化疗失败。本研究显示,大肠癌的耐药不仅与PIK3CA的异常表达相关,而且与另一亚单位PIK3CB的异常表达有关。我们推测,在靶向EGFR突变治疗失败的大肠癌中,在靶向药物所作用的PI3K/AKT信号转导通路中,除PIK3CA突变外,其他位点的突变同样可影响疗效,如PIK3CB突变也可导致EGFR靶向治疗失败,其机制还有待于进一步研究。

总之,PIK3CA、PIK3CB在大肠癌组织中高表达,其表达不仅与大肠癌的分化、淋巴结转移等临床病理因素相关,而且与多药耐药基因MDR-1、LRP、GST- π 明显相关。因此,同步检测PIK3CA、PIK3CB蛋白对于临床预测大肠癌的恶性程度、初步判断预后以及合理的筛选有效化疗药物具有重要的意义。

4 参考文献

- 1 李长龙,柯贤福,郭红刚,卢领群,戴方伟,萨晓婴.长春新碱诱导建立人结肠癌多药耐受性小鼠模型及MDR1和MRP1基因表达.中国实验动物学报 2012; 20: 56-61
- 2 Liang J, Ge F, Guo C, Luo G, Wang X, Han G, Zhang D, Wang J, Li K, Pan Y, Yao L, Yin Z, Guo X, Wu K, Ding J, Fan D. Inhibition of PI3K/Akt partially leads to the inhibition of PrP(C)-induced drug resistance in gastric cancer cells. *FEBS J* 2009; 276: 685-694 [PMID: 19143835 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06816.x]
- 3 Carnero A. The PKB/AKT pathway in cancer. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 34-44 [PMID: 20214616 DOI: 10.2174/138161210789941865]
- 4 Kerr D. Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 615-622 [PMID: 12894249 DOI: 10.1038/nrc1147]
- 5 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [PMID: 19949920 DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
- 6 周庚寅,张晓芳.肿瘤多药耐药机制及其逆转.临床与实验病理学杂志 2009; 25: 348-351
- 7 Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]
- 8 Xie X, Tang B, Zhou J, Gao Q, Zhang P. Inhibition of the PI3K/Akt pathway increases the chemosensitivity of gastric cancer to vincristine. *Oncol Rep* 2013; 30: 773-782 [PMID: 23743572 DOI: 10.3892/or.2013.2520]
- 9 Liu L, Ning X, Sun L, Zhang H, Shi Y, Guo C, Han S, Liu J, Sun S, Han Z, Wu K, Fan D. Hypoxia-inducible factor-1 alpha contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 121-128 [PMID: 17953712]
- 10 Owonikoko TK, Khuri FR. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway: biomarkers of success and tribulation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013 [PMID: 23714559 DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e395]
- 11 Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene* 2008; 27: 5497-5510 [PMID: 18794884 DOI: 10.1038/onc.2008.245]
- 12 Kolasa IK, Rembiszewska A, Felisiak A, Ziolkowska-Seta I, Murawska M, Moes J, Timorek A, Dansonka-Mieszkowska A, Kupryjanczyk J. PIK3CA amplification associates with resistance to chemotherapy in ovarian cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 21-26 [PMID: 19029838 DOI: 10.4161/cbt.8.1.7209]
- 13 Samuels Y, Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 77-82 [PMID: 16357568 DOI: 10.1097/01.cco.0000198021.99347.b9]
- 14 Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5: 19-27 [PMID: 22574233]
- 15 Catasus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol* 2008; 21: 131-139 [PMID: 18084252]
- 16 Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, Wang X, Luthra R, Hong DS, Naing A, Falchook GS, Moroney JW, Piha-Paul SA, Wheeler JJ, Moulder SL, Fu S, Kurzrock R. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 558-565 [PMID: 21216929 DOI: 10.1158/1535-7163]
- 17 Dbouk HA, Backer JM. A beta version of life: p110 β takes center stage. *Oncotarget* 2010; 1: 729-733 [PMID: 21321382]
- 18 孟晓,吴淑华,李扬扬,田东. PI3Kp110不同亚单位在结直肠癌瘤变中的表达及相关性.世界华人消化杂志 2013; 21: 661-666
- 19 Zhang J, Roberts TM, Shivdasani RA. Targeting PI3K signaling as a therapeutic approach for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 50-61 [PMID: 21723986 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.010]
- 20 Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C. PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13057-13062 [PMID: 18755892 DOI: 10.1073/pnas.0802655105]
- 21 Jamieson S, Flanagan JU, Kolekar S, Buchanan C, Kendall JD, Lee WJ, Rewcastle GW, Denny WA, Singh R, Dickson J, Baguley BC, Shepherd PR. A drug targeting only p110 α can block phosphoinositide 3-kinase signalling and tumour growth in certain cell types. *Biochem J* 2011; 438: 53-62 [PMID: 21668414 DOI: 10.1042/BJ20110502]
- 22 Jeong JY, Kim KS, Moon JS, Song JA, Choi SH, Kim KI, Kim TH, An HJ. Targeted inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase p110 β , but not p110 α , enhances apoptosis and sensitivity to paclitaxel in chemoresistant ovarian cancers. *Apoptosis* 2013; 18: 509-520 [PMID: 23371322 DOI: 10.1007/s10495-013-0807-9]

- 23 El-Readi MZ, Hamdan D, Farrag N, El-Shazly A, Wink M. Inhibition of P-glycoprotein activity by limonin and other secondary metabolites from Citrus species in human colon and leukaemia cell lines. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 139-145 [PMID: 19782062 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.09.040]
- 24 Kuo MT, Liu Z, Wei Y, Lin-Lee YC, Tatebe S, Mills GB, Unate H. Induction of human MDR1 gene expression by 2-acetylaminofluorene is mediated by effectors of the phosphoinositide 3-kinase pathway that activate NF-kappaB signaling. *Oncogene* 2002; 21: 1945-1954 [PMID: 11960367 DOI: 10.1038/sj.onc.1205117]
- 25 Barancik M, Boháčová V, Sedlák J, Sulová Z, Breier A. LY294,002, a specific inhibitor of PI3K/Akt kinase pathway, antagonizes P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Eur J Pharm Sci* 2006; 29: 426-434 [PMID: 17010577 DOI: 10.1016/j.ejps.2006.08.006]
- 26 García MG, Alaniz LD, Cordo Russo RI, Alvarez E, Hajos SE. PI3K/Akt inhibition modulates multidrug resistance and activates NF-kappaB in murine lymphoma cell lines. *Leuk Res* 2009; 33: 288-296 [PMID: 18640717 DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.010]
- 27 Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S, Chan AT, Engelman JA, Kraft P, Cantley LC, Giovannucci EL, Fuchs CS. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1477-1484 [PMID: 19237633 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6544]
- 28 Broadbridge VT, Karapetis CS, Price TJ. Cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 555-565 [PMID: 22594891 DOI: 10.1586/era.12.25]
- 29 Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69: 1851-1857 [PMID: 19223544 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2466]
- 30 Mao C, Yang ZY, Hu XF, Chen Q, Tang JL. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 1518-1525 [PMID: 22039088 DOI: 10.1093/annonc/mdr464]
- 31 Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1254-1261 [PMID: 20100961 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.6116]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



胆囊结核的研究进展

舒德军, 彭慈军, 张乔, 梅永, 李伟男, 李雄雄

■背景资料

胆囊结核是一种临床罕见的胆囊慢性特异性感染性疾病, 属肺外结核的一种, 临床表现缺乏特异性, 主要需要与胆囊癌、黄色肉芽肿性胆囊炎等具有相似影像学特征的疾病鉴别, 一旦确诊或考虑本病, 以胆囊切除为主的标准化抗结核治疗可获得良好的临床效果。

舒德军, 彭慈军, 张乔, 梅永, 李伟男, 李雄雄, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003

舒德军, 在读硕士, 主要从事肝脏病方面研究。

作者贡献分布: 本文撰写主要由舒德军完成; 张乔、梅永、李伟男及李雄雄共同参与文献检索及整理工作; 由彭慈军审校。

通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆外科。

doctorpengcijun@163.com

电话: 0851-28608244

收稿日期: 2014-11-05 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Research progress of gallbladder tuberculosis

De-Jun Shu, Ci-Jun Peng, Qiao Zhang, Yong Mei, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li

De-Jun Shu, Ci-Jun Peng, Qiao Zhang, Yong Mei, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com
Received: 2014-11-05 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

Gallbladder tuberculosis (TB) is a form of extrapulmonary tuberculosis, and it is a rare chronic non-specific infectious disease. Gallbladder TB always appears in the context of gallbladder stones and cholecystitis. Gallbladder TB is a condition difficult to diagnose clinically and often has missed and delayed diagnosis. This paper reviews the progress in research of gallbladder TB in terms of its etiology, pathogenesis, type, diagnosis and differential diagnosis, misdiagnosis reasons and therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder TB; Tuberculum bacillus; Diagnosis; Treatment

Shu DJ, Peng CJ, Zhang Q, Mei Y, Li WN, Li XX. Research progress of gallbladder tuberculosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 210-213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.210>

[wjgnet.com/1009-3079/23/210.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/210.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.210>

摘要

胆囊结核是胆囊慢性特异性感染性疾病, 临床上较为罕见, 属肺外结核的一种, 常与胆囊结石及胆囊炎并存, 在临床上诊断极为困难, 容易误诊、漏诊, 因此如何对其有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。本文就胆囊结核的病因、发病机制、类型、诊断与鉴别诊断、误诊原因以及治疗等方面的研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆囊结核; 结核杆菌; 诊断; 治疗

核心提示: 胆囊结核是一种临床罕见的胆囊慢性特异性感染性疾病, 属肺外结核的一种, 常无典型的临床表现, 影响学检查虽难以做到定性诊断, 但可为胆囊结核的诊断提供线索。在出现胆囊急性炎症合并其他全身中毒表现、血沉加快等情况时, 要认识到存在胆囊结核的可能。胆囊切除术后病理学检查仍是诊断胆囊结核的金标准。

舒德军, 彭慈军, 张乔, 梅永, 李伟男, 李雄雄。胆囊结核的研究进展。世界华人消化杂志 2015; 23(2): 210-213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.210>

0 引言

经全国结核流行病学调查, 结核病的死亡居各种死因的第9位^[1]。胆囊结核是指胆囊壁存在结核病变或引流胆囊的淋巴结同时受累者^[2]。在肺外结核中, 胆囊结核在临床上极为罕见^[3], 该病常继发于身体其他部位的结核病变, 尤其是肺结核, 淋巴结结核^[4]。临床上主要为进行性加重的梗阻性黄疸^[5]。目前国外报道不超过50例^[6], 国内报道甚少, 小儿也有发病^[7], 均为个案报道。由于其缺乏典型的临床表现, 很容易被临床医生所忽视, 甚至很多被误诊为胆囊的恶性肿瘤, 最终通过术后病理切片才能明确诊断^[8]。目前对该病

■同行评议者

汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

缺乏足够的认识, 临床诊断有一定的困难, 极易误诊、漏诊. 本文就胆囊结核的研究进展及相关问题作如下概述.

1 病因及发病机制

胆囊结核在临床中罕见, 常与胆囊结石并存, 提示胆囊结石及其导致的胆囊炎症在胆囊结核的发生中具有重要作用^[9], 个别与肝结核并存^[10]. 大多是由体内其他部位结核病灶的结核杆菌通过血液传播侵入胆囊在黏膜层形成干酪样病灶^[11], 可多年不发病, 在碱性的胆汁环境中, 结核杆菌不易生长^[12], 其原因是含高浓度胆酸的胆汁具有抑制结核杆菌生长的作用, 当胆囊结石及胆囊炎症对胆囊黏膜和胆囊壁的损伤, 导致胆囊的抑菌能力下降, 局部病灶再度活动进展引起胆囊结核^[13,14]. 免疫系统良好的人群, 一般会通过自身免疫而不发生胆囊结核, 相对于免疫系统功能障碍的患者, 患胆囊结核的概率增加^[15]. 综合国内外文献, 胆囊结核的发生可能是由于原发综合征早期血行播散、原发阶段早期血行播散灶因机体抵抗力降低再度活动、后期血行播散或局部病灶的直接感染^[16]. 其发病初期黏膜充血、水肿, 形成结核结节, 继之发生结核性溃疡、肉芽肿、纤维化. 严重时侵及肌层, 发生广泛纤维组织增生和瘢痕形成^[17].

2 临床分型及意义

目前国内外对胆囊结核的病理分型尚无统一的标准. 李学信等^[18]报道胆囊结核的病理可分为两型: (1)慢性溃疡型: 来源于腹腔其他部位隐性感染灶经淋巴播散而致; (2)急性型: 由血型播散而致, 常伴有全身或粟粒性结核. 胆囊结核根据结核杆菌感染胆囊的同时是否伴有胆囊外结核分为原发性胆囊结核和继发性胆囊结核, 原发性胆囊结核极为少见^[19], 大多由体内其他部位的结核杆菌经血液循环侵及胆囊壁黏膜层形成干酪样坏死病灶, 破溃后形成结核性溃疡, 引起胆囊周围结核性脓肿及网膜包裹黏连, 下行侵及胆总管、胰腺、十二指肠等, 逆行导致肝结核. 继发性胆囊结核则多由肠管自行吸收结核杆菌引起感染, 当表现为淋巴结结核时, 主要在肠系膜、小网膜及腹膜后L2以上区域淋巴结引起肿大^[20].

3 诊断与鉴别诊断

由于胆囊结核临床表现及影像学检查与慢性胆囊炎相似, 临床上缺乏典型症状与体征以及

特异性检查方法, 术前难于诊断^[21], 为了早期诊断胆囊结核, Raja等^[22]研究表明, 免疫球蛋白G(immune globulin G, IgG)、IgA、IgM水平的变化在肺结核的敏感性分别为62%、52%、11%, 特异性分别为100%、97%、95%. 同时进行痰培养、结核菌素实验及肺部的影像学检查可以为胆囊结核诊断提供辅助资料. B超和计算机断层扫描(computed tomography, CT)对胆囊结核无定性诊断价值, 致本病临床诊断较困难^[23], 易误诊、漏诊, 其主要需要与胆囊癌、黄色肉芽肿性胆囊炎等具有相似影像学特征的疾病鉴别^[24,25]. 胆囊结核早期声像图可无明显异常, 也可仅为胆囊壁轻度增厚毛糙^[26]. 当胆囊壁发生结核性溃疡、纤维组织增生后, 表现为囊内新生物^[27], 胆囊壁不均匀性增厚, 回声增强, 内膜不光整, 如出现肉芽肿时, 可见胆囊壁呈占位性病变, 对诊断尚有帮助, 但难以做到定性诊断, 往往被误诊为胆囊癌. 而CT检查对三者的鉴别至关重要. 胆囊结核表现为胆囊壁增厚或局部隆起性病变, 呈均匀或略低密度影, 有黏连倾向, 合并淋巴结内干酪样坏死时^[28], 增强CT扫描病灶可见多环状不均匀强化, 腹膜后淋巴结可肿大. 胆囊癌早期无特殊症状和体征^[29], CT检查仅能发现一些晚期的征象, 表现为胆囊壁不均匀增厚, 呈低密度影, 增强CT扫描病灶可见不均匀强化, 腹膜后淋巴结可肿大, 且恶性程度高, 较早就发生肝内转移, 且肿瘤芯片检查大多异常. 黄色肉芽肿性胆囊炎是结石所致的梗阻造成胆囊黏膜溃疡形成、罗阿窦破裂, 致胆汁渗入胆囊壁引起组织细胞的增生性反应^[30], CT检查见增厚的胆囊壁内低密度结节, 增强扫描为典型的夹心饼干征, 以及完整的胆囊黏膜线是提示黄色肉芽肿性胆囊炎诊断的重要征象^[31], 一般无腹膜后淋巴结肿大. 临床上胆囊结核、黄色肉芽肿性胆囊炎、胆囊癌难以鉴别, 当出现下列情况时应想到胆囊结核的可能^[6,32,33]: (1)临床上出现结核中毒症状, 诊断其他部位结核时, 同时出现胆囊病变; (2)虽无明显结核中毒症状, 但患者贫血, 查纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)阳性、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)异常, 并且合并胆囊病变、胆囊壁增厚; (3)年龄大, 存在糖尿病等基础病, 影像学上表现为胆囊壁增厚或局部隆起性病变, 难以与胆囊癌鉴别, 且临床恶性肿瘤表现不典型时; (4)怀疑胆囊癌而无癌征体征且肿瘤标志物正常时. 临床上有类似急性化脓性胆囊

■研究前沿

目前临床报道较少, 但有增多趋势, 究其原因与结核病的增加有关, 胆囊结核易被误诊, 往往需要术后病理学检查才可确诊, 可出现低热、盗汗、乏力、消瘦等结核中毒症状.

■相关报道

根据报道全球约有1/3的人曾受到结核分枝杆菌的感染, 我国结核病的死亡居各种死因的第9位. 目前国内外报道甚少, 小儿也有发病, 且均为个案报道.

■创新盘点

本研究对胆囊结核进行系统性总结,对指导临床运用具有一定价值,同时指出,定期体检及病因治疗是预防胆囊结核发生的关键,治疗上在手术切除、病理诊断明确情况下,重视结核的全面正规治疗在临床上可获得良好效果。

炎表现,怀疑本病者,可选用超声引导下经皮胆囊穿刺活检或经腹腔镜直视下胆囊穿刺活检,可提高确诊率^[34]。术中冰冻检查可提升对病变良恶性的判断,但胆囊切除术后病理学检查仍是诊断胆囊结核的金标准,可发现特征性的结核病理变化和抗酸杆菌^[35]。

4 误诊原因

胆囊结核临床少见,临床表现缺乏特异性,误诊率较高,临床诊断十分困难^[36],分析其原因主要有:(1)长时间不发病,结核中毒症状不明显,无恶病质表现;(2)胆囊结核临床少见,缺乏典型的临床症状;(3)临床医师对胆囊结核认识不足,易被忽视;(4)胆囊结核常合并结石性胆囊炎,致使胆流受阻并非特异性感染,表现为腹痛、寒战、高热,掩盖了结核中毒症状,导致术前漏诊^[37];(5)一般认为结核是贫穷和体虚者所患疾病,因此对原来健康和经济富裕者很难想到患结核的可能^[38];(6)对于难以与胆囊癌、黄色肉芽肿性胆囊炎鉴别的病例,临床缺乏特异性诊断方法。因此,对于临床医生而言,我们有必要提高对胆囊结核的认识,在出现胆囊急慢性炎症合并其他全身中毒表现、血沉加快等情况时,要认识到存在胆囊结核的可能性,并进一步检查,提高初诊确诊率。综合国内外文献^[39-44],胆囊结核的主要特点是:(1)好发于青年女性,临床表现与急慢性胆囊炎相似,体征为右上腹部痛性肿块,可合并结核中毒症状;(2)有结核病史,实验室检查有贫血,血沉快,PPD皮试阳性;(3)CT发现胆囊病变的同时能见特征性结核性淋巴肿大;(4)胆囊有慢性炎症改变,既往或现在体内其他部位存在结核病灶;(5)术前难以确诊,术后通过组织学检查得以诊断;(6)术后抗结核治疗效果良好。

5 治疗

胆囊结核是肺外结核的一种^[45],胆囊切除及全身抗结核药物治疗是胆囊结核的治疗原则^[46]。胆囊结核一经确诊,均应采用标准化的抗结核治疗,治疗期间应密切随诊,定期监测肝、肾功、血沉,及时调整治疗方案。同时复查B超、胸片等了解本病是否彻底治愈及其他脏器有无发病情况^[47],均可获得良好的临床效果。手术的目的是尽量切除病灶,对临床高度怀疑的胆囊结核的病例,如无并存胆囊其他病变,可先行诊断性抗结核治疗。如并存胆囊结石,依患者身体状况、

临床症状的轻重决定手术与抗结核治疗的先后。无论有无胆囊结石,一旦难以与胆囊癌相鉴别时,在宁可误诊也不放过胆囊癌的心理作用下^[48],建议无手术禁忌的患者一经发现立即行手术治疗,术后常规送病理检查,诊断明确后进行正规的抗结核治疗^[49]。

6 结论

总之,胆囊结核发病机理较为复杂、无特殊的临床症状和体征,目前尚无明确的诊断标准和指南。为了避免误诊、漏诊,临床医师对每位患者行胸部X线确定有无陈旧性肺结核,了解患者有无结核中毒症状,同时结合影像学观察有无胆道梗阻及胆囊壁结节的情况对诊断胆囊结核起着至关重要的作用。定期体检及病因治疗是预防胆囊结核发生的关键,治疗上在手术切除、病理诊断明确情况下,重视结核的全面正规治疗在临床上可获得良好效果。

7 参考文献

- 1 朱洪江,舒德军,梅永,彭慈军.原发性肝结核瘤1例.中华肝脏病杂志 2014; 22: 128-129
- 2 范丽杉.胆囊结核穿孔1例.中国误诊学杂志 2010; 10: 3779
- 3 韩鹏,刘云霞,曲阳春,张孟超,郭建男.胆囊结核并胆囊结石一例.中华临床医师杂志 2013; 7: 227-228
- 4 王金银,王文芳.胆囊结核并结石穿孔1例报道.腹部外科杂志 1997; 10: 110
- 5 全冠民,王嗣伟.胆囊结核一例报告.医学影像学杂志 1996; 6: 208
- 6 Yu R, Liu Y. Gallbladder tuberculosis: case report. Chin Med J (Engl) 2002; 115: 1259-1261 [PMID: 12515279]
- 7 陈志远.小儿胆囊结核并胆囊结石1例.临床小儿外科杂志 2007; 6: 49
- 8 王晓琴,刘虎.胆囊结核伴胆囊结石1例报告.中国医药导刊 2013; 15: 1544
- 9 高国栋,王平,杨翀.胆囊结核一例.中华结核和呼吸杂志 2013; 36: 231-232
- 10 张鸿文,郭桂生.以黄疸为主要表现的肝、胆囊结核1例.中华肝胆外科杂志 2003; 9: 539
- 11 吴志霞,马义前,褚玉民.糖尿病并发胆囊结核、胆结石及肝脓肿1例报道.上海医学影像杂志 1993; 2: 21
- 12 何俊,汪成贵,胡应秀.原发性胆囊结核并胆囊结石1例.中国普通外科杂志 1997; 2: 96
- 13 Banerjee S, Sen S. Tuberculosis of the gall bladder. J Indian Med Assoc 2003; 101: 556-557 [PMID: 15168996]
- 14 Rouas L, Mansouri F, Jahid A, Zouaidia F, Saïdi H, Nabih N, Benabdellah M, Laraoui L, Mahassini N, Bernoussi Z, Elhachimi A. [Gallbladder tuberculosis associated with cholelithiasis]. Rev Med Liege 2003; 58: 757-760 [PMID: 14978850]
- 15 王伟,刘绪舜.胆囊结石合并胆囊结核及糖尿病一例.中华肝胆外科杂志 2005; 11: 355
- 16 张敦榕.现代结核病学.北京:人民军医出版社,2000: 300-400
- 17 肖群,张江南,张永模,邓小荣,万江萍.胆囊结石合并胆

■名词解释

红细胞沉降率:指红细胞在第一小时末下沉的距离表示红细胞的沉降速度,即血沉。

- 囊结核一例. 中华普通外科学文献(电子版) 2011; 5: 47
- 18 李学信, 李秀娟, 赵春山. 胆囊结核2例报告及文献复习. 中国综合临床医学 1994; 10: 329-330
- 19 段建国, 刘长林, 陈勇. 胆囊结核一例. 中华放射学杂志 1992; 26: 379
- 20 孙骏谟, 张在鹏, 涂珍珠. 本期读片窗答案. 临床放射学杂志 1999; 18: 390
- 21 陈宏志, 王寿九. 术中内镜检查的临床应用. 江苏医药杂志 2000; 26: 59
- 22 Raja A, Uma Devi KR, Ramalingam B, Brennan PJ. Immunoglobulin G, A, and M responses in serum and circulating immune complexes elicited by the 16-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 308-312 [PMID: 11874868]
- 23 陈宏志. 肝、胆囊结核误诊一例报告. 中华肝胆外科杂志 1998; 4: 262
- 24 肖群, 张江南, 张永模, 邓小荣, 万红萍. 胆囊占位确认为胆囊结石合并胆囊结核1例. 实用临床医学 2011; 12: 48-51
- 25 余日胜, 刘奕青, 章士正. 胆囊结核1例. 中华结核和呼吸杂志 2003; 26: 66
- 26 宋戈萍, 崔玉敏, 高兴琳. 胆囊结核的超声表现. 中国超声医学杂志 2001; 17: 387
- 27 张红梅, 黄晓玲. 超声对腹部结核的诊断价值. 临床超声医学杂志 2004; 6: 55
- 28 劳群, 王朝明, 沙水泉, 姚素春. 颈淋巴结结核的CT诊断. 中国医学计算机成像杂志 1997; 3: 166-168
- 29 章瑞萍, 温玲兰, 王英. 胆囊癌超声误诊21例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 4294
- 30 张弢, 王明亮, 臧璐, 陆爱国, 毛志海, 李健文, 董峰, 蒋渝, 郑民华. 黄色肉芽肿性胆囊炎74例诊治分析. 中国实用外科杂志 2007; 27: 549-550
- 31 王伟忠, 刘文瑾. 黄色肉芽肿性胆囊炎CT诊断和误诊原因分析(附9例报告). 临床放射学杂志 2011; 30: 520-522
- 32 Saluja SS, Ray S, Pal S, Kukeraja M, Srivastava DN, Sahni P, Chattopadhyay TK. Hepatobiliary and pancreatic tuberculosis: a two decade experience. *BMC Surg* 2007; 7: 10 [PMID: 17588265 DOI: 0.1186/1471-2482-7-10]
- 33 吴文芳, 鲍岩, 杨冬艳. 胆囊结核误诊1例分析. 长春中医药大学学报 2013; 29: 158-159
- 34 陈宏志, 庄永忠, 张斌. 肝胆结核1例. 海军医高专学报 1997; 19: 183
- 35 姚宝珍, 吴建宏. 原发性胆囊结核二例误诊分析. 临床误诊误治 1996; 9: 48
- 36 李亮成, 安子元, 赵忠忱, 李怀玉, 任志刚, 郭文栋, 宋顺录, 王华余, 王仲会, 李仲孝, 刘志发, 张正行, 牛冬花, 鲍洛文, 全玉湘, 朱丽明, 周育昌. 消化道结核29例分析. 实用内科杂志 1991; 11: 357-358
- 37 陆卫军, 王光伟, 周亚龙, 王倩. 肝结核并胆囊结核一例. 中华肝胆外科杂志 2003; 9: 153
- 38 钱祝银, 赵翰林. 腹腔脏器结核致阻塞性黄疸三例报告. 南京医科大学学报 1994; 14: 240-241
- 39 蒋西华. 胆囊结核一例报告. 上海医学杂志 1982; 5: 243
- 40 朴仁杰, 张金玉, 金美兰. 胃、胰腺、肝及胆囊结核误诊一例分析. 吉林医学杂志 1993; 14: 123-124
- 41 杨志刚, 闵鹏秋, 何之彦, 周翔平, 缪竞陶. 腹腔和腹膜后间隙结核的CT表现及其病理基础. 中华放射学杂志 1996; 30: 155
- 42 周亚魁, 阙存光, 易辛. 胆囊结核一例. 临床外科杂志 2000; 8: 27
- 43 李铁民. 胆囊结核1例. 罕少疾病杂志 2000; 7: 20
- 44 王琴, 刘云霞. 胆囊结核1例并文献复习. 临床肺科杂志 2005; 10: 547
- 45 叶川. 胆囊结石伴胆囊结核1例. 贵阳医学院学报 2003; 28: 375
- 46 杨书忠, 张凤学, 王充. 胆囊结核合并胆囊结石2例报告. 实用外科杂志 1991; 11: 665
- 47 林震, 陈林昊. 胆道系统结核的诊疗分析. 福建医药杂志 2000; 22: 7-8
- 48 郭曦, 唐继红, 付必莽, 董丽英, 唐波, 李春满, 胡明道, 张捷. 肝脏少见良性占位性病变45例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2724-2727
- 49 温宁笑, 袁红梅, 张春蕾. 胆囊结石并胆囊结核1例. 现代诊断与治疗 2011; 22: 63

同行评价

胆囊结核临床较为罕见, 目前对胆囊结核的临床表现及治疗原则缺乏全面总结的文章, 对临床有一定的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展

徐萌, 范恒

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病机制迄今尚不清楚, 而目前普遍认为其发病机制与免疫紊乱和黏膜血管的病变有关。干细胞(stem cells)具有免疫调节和促进血管增生的功能, 近年来关于干细胞对UC的免疫调节和促进受损血管生成方面的研究取得了突破性的进展。

徐萌, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 此论文写作由徐萌与范恒完成; 范恒指导。

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科。fanheng009@aliyun.com

电话: 027-85726395 传真: 027-85726395

收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-11-28

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-18

Advances in stem cell treatment of ulcerative colitis

Meng Xu, Heng Fan

Meng Xu, Heng Fan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2014-11-10 Revised: 2014-11-28

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-18

Abstract

Stem cells have the characteristics of multipotent differentiation and self-renewal and can modulate the immune system and promote angiogenesis. The etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are still not clear. It is currently widely recognized that the pathogenesis of UC is related with immune disorders and vascular lesions of the colonic mucosa. This article reviews the effect of stem cells on immune regulation and angiogenesis in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colitis; Ulcerative; Stem cells; Immunity; Neovascularization; Treatment

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

Xu M, Fan H. Advances in stem cell treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 214-220
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/214.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.214>

摘要

干细胞(stem cells)不仅具有多向分化潜能和自我复制的能力, 还具有免疫调节和促进血管增生的功能。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因和发病机制尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前普遍认为UC的发病机制与免疫紊乱和黏膜血管的病变有关。本文就干细胞对UC的免疫调节和促进受损血管生成两方面的作用作一论述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠炎; 溃疡性; 干细胞; 免疫; 血管; 治疗

核心提示: 干细胞移植可抑制过度活化和增殖的效应细胞和炎症细胞因子, 增加抗炎因子的产生, 调整失衡的免疫系统; 亦可促进溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者结肠黏膜血管的生成, 使氧和营养物质输送到局部损伤组织, 而修复受损的结肠黏膜。

徐萌, 范恒. 干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 214-220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.214>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病的一种。它以结肠黏膜的炎症为主要特征, 始发于直肠以连续的方式向近侧延伸至部分或全结肠^[1]。其临床主要表现为黏液血便, 可伴有腹痛、尿急、里急后重等, 有发作期和缓解期^[2]。与正常人相比, UC可增加结肠癌的发病风险, 左半结肠炎患者发展为结肠癌的是正常人的2.8倍, 全结肠炎为15倍。在童年时期患有全结肠炎的患者, 其患结肠癌的风险可高达162倍^[3]。UC在北美和欧洲北部的发病率和患病率最高, 而在南半球和东方国家的发病率最低^[4]。据2013年最新英国UC的临床指南报道, 在英国UC每年的发病率约为10/10万人, 大约240/10万人的发病率, 相当于

大约有14.6万例被诊断患有UC^[5]. 近年来随着我国工业的不断发展及国民的生活方式和饮食结构的变化, UC在我国的发病率也不断增加^[6].

然而, UC的病因尚不明确^[4]. 有报道^[7]认为, 家族遗传是最重要的独立危险因素^[1]. 超过160个基因位点与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感性相关. Satsangi等^[8]证实, 在染色体3、7和12上存在克罗恩病(Crohn's disease, CD)和UC的易感基因位点. 大量文献报道, UC是遗传易感性个体对肠道共生微生物的先天性和获得性免疫异常引起的^[9], 且与结肠黏膜的血管的病变更有关^[10].

干细胞(stem cells)是具有多向分化潜能和自我复制能力的原始的未分化的细胞, 包括胚胎干细胞(embryonic stem cell)、成人间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和造血干细胞(hemopoietic stem cells, HSCs)等.

1 干细胞对UC的作用机制

1.1 MSCs对UC的免疫调节作用 MSCs是存在于成人骨髓, 具有广泛的增殖潜能和保持向多组织谱系分化能力, 包括成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等. 从这些组织来源的细胞可在体外扩增为骨、扁桃体、牙髓、硬膜、脂肪、软骨、关节液、皮肤和头发. 然而, 在许多研究中MSCs在受损组织中的分化能力仍不清楚^[11-16]. MSCs除了多向分化的再生能力, 还具有免疫调节作用^[17]. 他可通过抑制促炎细胞因子的释放, 并与各种免疫细胞的相互作用而诱导外周免疫耐受, 下调炎症反应和促进组织修复, 在炎症性疾病治疗中的作用被广泛应用^[18].

活动性UC宿主的肠道内免疫细胞和分子与肠道菌群之间相互作用的机制, 主要是通过先天免疫系统[巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3)等]和适应性免疫系统(B细胞和T细胞)而发挥作用的^[19]. MSCs可增加IL-10的生成, 抑制T淋巴细胞的增殖和活化, 及细胞毒性和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)产生的细胞因子而发挥广泛免疫调节作用^[20].

1.1.1 IL-10: IL-10是由T细胞、某些B细胞和巨噬细胞产生的具有多效抗炎作用的细胞因子. Toll样受体2(Toll-like receptors 2, TLR2)、转录因子GATA3、转录因子MAF、Jun蛋白、STAT

蛋白等均可影响IL-10的产生, 并且不同分子的调节使对IL-10在先天性和适应性免疫系统的表达不同. IL-10可通过与细胞表面的IL-10受体(IL-10 receptor, IL-10R)和STAT3的活化诱导抗炎应答; 通过作用于DCs和巨噬细胞, 而抑制Th1细胞的应答发生; 通过增强调节性T(regulatory T, Treg)细胞的分化, 而提供了正向调节环路^[21].

全基因组关联研究指出IL-10轴在IBD发病机制中起着重要作用. 巨噬细胞分泌的IL-10依赖于肠道内环境的稳定和Treg细胞的维持, 而IL-10R表达的缺失可削弱巨噬细胞的调节作用, 导致严重的结肠炎发生^[22]. IL-10作用IL-10R后通过其下游的信号可阻断核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)依赖性信号而抑制对促炎细胞因子的诱导^[23].

Engelhardt等^[24]认为IL-10和IL-10R的缺乏, 是由编码IL-10或IL-10R的基因突变引起, 导致原发性免疫缺陷而造成免疫系统严重失调. 由于UC患者存在IL-10的缺乏或IL-10R的缺陷, 故造血干细胞移植应及早成为治疗结肠炎的选择.

1.1.2 DCs: DCs在人体的免疫防御系统中参与抗原摄取、加工、提呈, 是人体最有效的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 能够调节T淋巴细胞的活化^[25,26]. DCs表达大量的微生物模式识别受体, 包括TLR和NOD-样受体. TLR具有抵御病原体和保护上皮的作用, 从而促进肠道内环境的稳定和维护上皮屏障. 正常肠上皮细胞主要表达TLR3和TLR5, 而缺乏TLR2和TLR4. UC患者的TLR4表达却增加, 活化的TLR可激活先天和适应性免疫反应, 导致NF- κ B和其他重要的转录因子的活化, 而促进肠道炎症的发生^[1]. Siddiqui等^[27]实验发现使用E-钙黏蛋白刺激的DCs, 在T细胞介导的结肠炎肠道和肠道相关淋巴组织大量积聚, 且高表达TLR, 并促进辅助性T17细胞在肠道的反应, 产生促进肠道炎症的细胞因子, 如IL-6和IL-23, 进而促进肠道慢性炎症的病理反应.

MSCs可从DCs最初的分化和IL-12的分泌, 及DCs对T淋巴细胞的活化刺激作用发挥免疫抑制效应. DCs引发免疫应答的能力依赖于他们从抗原处理到抗原提呈过程中主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex II, MHC-II)类分子和T细胞表面的共刺激分子(CD80、CD86)的表达. 在成熟的DC中, MSCs能够下调共刺激分子CD80和CD86的表达, 降低IL-12的分泌, 从而抑制T细胞的活化和增殖^[25].

■ 研发前沿

干细胞移植可调整失衡的免疫系统和修复受损的结肠黏膜. 然而干细胞发挥免疫抑制或增强的作用是否与其所处的微环境有关, 其最佳移植途径是静脉注射还是局部注入, 及其在缓解期和发病期分别是如何发挥作用的等等都是今后研究过程中亟待解决的.

■相关报道

成人间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可通过调节机体的先天免疫系统和适应性免疫系统而发挥广泛的免疫调节作用;干细胞“归巢”到受损的黏膜组织可促进新血管的形成及增加VP,而防止UC的发展。

1.1.3 T淋巴细胞: T淋巴细胞分为CD4⁺ T细胞(辅助性Th细胞)和CD8⁺ T细胞(细胞毒性T细胞)。CD4⁺ T细胞在抵抗病原菌和肠道菌群过度繁殖中起着关键性作用, CD4⁺ T细胞失调致使某一亚群过度活化可导致IBD的发生。普遍认为UC的发病机制主要由Th2细胞介导^[9,28]。Neurath等^[29]报道UC患者的黏膜炎症和上皮增生是由Th2细胞因子增高所致, 如IL-5和IL-13。Fuss等^[30]通过实验证明UC与非典型Th2细胞反应有关, 通过非经典NKT细胞介导产生IL-13和对上皮细胞具有细胞毒性潜力。

MSCs不仅可在免疫应答的第一步抑制DCs的分化和成熟, 而且可直接作用于T淋巴细胞进行免疫调节。MSCs与胸腺上皮细胞表面有共同的标志物。他们表达参与T淋巴细胞相互作用的黏附分子, 包括血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和白细胞功能相关抗原-3(leukocyte function-associated antigen-3, LFA-3)。他表达MHC-I分子, 但不表达MHC II类分子及B7-1、B7-2、CD40或CD40L^[13,14,31]。MSCs介导的免疫抑制机制主要通过细胞表面分子和可溶性因子作用的, 他可选择性地抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖。骨髓MSCs通过可溶性因子可有效地抑制B淋巴细胞的增殖, 通过细胞-细胞间的接触, 经程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)与其配体PD-L1、PD-L2作用激活程序性死亡-1(programmed death-1 pathway)通路而抑制T淋巴细胞的增殖^[32]。

不少研究^[33]发现Th17细胞在IBD的发病机制中亦有重要作用。幼稚的CD4⁺细胞具有分化成Th1细胞、Th2细胞和诱导Treg细胞和Th17细胞成熟的潜力。Th17细胞是自身免疫组织损伤相关的促炎性CD4⁺ T细胞的细胞群体^[34]。Th17细胞的分化需要STAT-3的调节, STAT-3不仅可调节产生Th17细胞因子(IL-17、IL-21)的基因和IL-23受体, 而且还可调节Th17细胞分化所必需的转录因子, 即ROR γ t、IRF4和BATE。ROR γ t表达于Th17细胞, 是T细胞发育和分化的关键转录因子^[35]。

MSCs在体外阻止幼稚的CD4⁺ T细胞向Th17细胞分化并抑制Th17细胞产生IL-17、IL-22、IFN- γ 和TNF- α 。Ghannam等^[20]研究发现可通过促炎性细胞因子调节MSCs的黏附分子的表达, 促进Th17细胞黏附到MSCs而发挥免

疫调节作用。MSCs表达CD54水平较低, 在炎性细胞因子TNF- α 和IFN- γ 协同作用下可高表达CD54, 从而使T细胞表达的C11a/CD18与其配体CD54结合, 并使Th17细胞分泌的CCL20与MSCs趋化因子受体CCR6结合, 从而诱导Th17细胞与MSCs黏附。MSCs可诱导FOXP3基因座的启动子上的组蛋白H3K4me3三甲基化, 而抑制Th17细胞的RORC基因对应区域的三甲基化, 抑制CD4⁺ T细胞的增殖活化, 而发挥免疫抑制作用。

转录因子FOXP3可调控幼稚T细胞向Treg细胞发育, 是Treg细胞发育的关键调控基因^[36]。Treg细胞是表达CD4、CD25和转录因子FOXP3的T淋巴细胞, 即CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T细胞, 可保护机体防止自身免疫的发生, 在维持肠道免疫耐受中起着核心作用。Treg细胞受到抗原激活后产生IL-10和/或转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)发挥抗炎作用而维持肠道的免疫稳态。Treg细胞在免疫反应过程失衡可导致慢性肠道炎症的发生^[19]。Treg细胞在数量和功能上的缺失, 以及效应T细胞对Treg细胞介导的抑制作用的缺陷, 都可能导致T细胞的调节失衡, 在许多实验模型中这些缺陷导致自身免疫性疾病的发生已被证实^[37]。

Valmori等^[34]曾报道人类Th17细胞在IL-2和IL-1 β 存在时可优先从FOXP3⁺的幼稚Treg(naive Treg, NTreg)分化而来, 而非幼稚的CD4⁺ T细胞。Ueno等^[38]发现循环中IL-17⁺FOXP3⁺双表达的CD4⁺ T淋巴细胞在IBD患者中增加。这种双表达ROR γ t和FOXP3的CD4⁺ T淋巴细胞的Treg细胞对自体T细胞增殖的抑制能力下降, 从而有利于Treg细胞向Th17细胞转换。Danese等^[39]认为骨髓MSCs不仅可抑制Th17细胞的生成, 还可促进Th17细胞重编程为表达抑制性FOXP3的Treg细胞。FOXP3与核受体ROR γ t相互作用可明显抑制IL-17的转录, 从而影响Th17细胞的分化^[40]。

1.2 干细胞对受损血管的作用 UC患者的黏膜血管的病变更表现为黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、质脆、出血等。平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMCs)过度积累在血管性疾病的发病机制中起关键作用。以往大量的研究致力于SMCs的迁移和增殖, 而阻止血管损伤的治疗方法仍未取得明显效果^[41]。胃肠组织损伤后的修复过程需要肉芽组织的生成, 如成纤维细胞的增殖, 结缔组织基质的沉积, 以及最为重要的黏膜微血管的生成^[42]。干细胞的靶向动员、

归巢、分化和增殖有助于受损器官组织的病理重塑, 为治疗血管相关的疾病提供了新的治疗方法。

1.2.1 SDF-1与CXCR4: Deng等^[43,44]通过实验发现, 反复的炎症刺激结肠黏膜可导致结肠黏膜生成病理性血管, 病理性血管的生成是导致UC反复发作和愈合不良的关键因素。结肠黏膜的微血管功能障碍和内皮屏障缺陷造成组织持续低灌注和缺血, 并且结肠黏膜早期释放的组胺和血管内皮生长因子促进血管通透性(vascular permeability, VP)增加, 导致血管周围组织水肿、血管瘀血和缺氧、炎症细胞浸润, 导致结肠糜烂或溃疡。采用骨髓来源的内皮祖细胞(bone marrow-derived endothelial progenitor cells, BMD-EPCs)来介导损伤的血管内皮的再生和新生血管的发生。在组织修复过程中, 基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其受体CXCR4在BMD-EPC“归巢”到受损部位和新血管的形成中起到重要作用, 并且可增加VP而阻止UC的发展。

SDF-1是趋化因子CXC亚家族的一员, 最初是从小鼠骨髓基质细胞分离, 被认为在造血干细胞归巢中发挥重要作用的细胞因子。目前唯一已知的SDF-1受体即CXCR4, 是七跨膜G-蛋白偶联受体, 也是感染HIV-1型毒株的主要辅助受体。SDF-1可诱导CXCR4转染细胞的趋化性^[45]。Tachibana等^[46]通过研究CXCR4基因敲除对小鼠血管的影响, 发现在缺乏CXCR4或PBSF/SDF-1的小鼠中, 胃肠道大血管形成中是存有缺陷的, 小肠表现为多处出血或充血, 表明CXCR4负责小肠肠系膜血管的分支和血管内皮细胞的正常发生, PBSF/SDF-1和CXCR4的相互作用在器官血管发育中起着重要的生理作用。

Yamaguchi等^[47]通过切除无胸腺小鼠的股动脉致使后肢缺血, 静脉移植EPCs后立即局部肌注SDF-1, 发现局部的SDF-1可与EPCs表面大量表达的CXCR4相互作用, 使EPCs迁移到缺血区域, 促进新生血管的生成。Kalka等^[48]亦将人EPCs移植到无胸腺裸鼠的缺血后肢, 发现缺血后肢的血流恢复, 并且局部毛细血管密度均明显改善, 肢体损失率显著下降。因此, 体外扩增hEPCs可能作为治疗新生血管的一个新策略。

HSCs不仅可作用于受损器官的愈合过程, 而且有助于病理重塑。Sata等^[41]实验建立血管成形术后再狭窄、血管移植植物和高血脂引起的动

脉粥样硬化的小鼠模型, 发现HSCs可促进血管祖细胞归巢至受损血管, 并分化成平滑肌细胞或内皮细胞促进血管重塑。Möhle等^[49]通过分离急性髓细胞白血病患者外周血中原代白细胞, 发现CXCR4是一种显著表达于CD34⁺造血祖细胞的表面抗原, 其表达与SDF-1诱导内皮迁移效能有关, 并且在HSCs的归巢中发挥作用。

1.2.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF): 在胚胎脉管系统发育过程中, VEGF是内皮细胞分化和血管生成必不可少的细胞因子, 并且在各种疾病状态下可诱导血管的生成, 他在调控血管生成过程中起着核心作用。缺氧和某些细胞因子可使VEGF的表达上调, 从而诱导内皮细胞增殖, 促进细胞迁移, 抑制细胞凋亡, 且可增加血管通透性^[50]。

Sandor等^[42]推测UC愈合速度之所以慢, 是由结肠黏膜的血管生成和抗血管生成之间的平衡失调引起的。其中, 抗血管生成的因子包括血管抑素和内皮抑素。实验表明在炎症发生早期, 不仅VEGF的表达水平增加, 而且血管抑素和内皮抑素也显著增加。血管抑素和内皮抑素是通过被裂解的细胞外基质及渗出的血浆蛋白激活的蛋白酶所产生, 蛋白酶水平的升高可降低VEGF的水平^[51]。

Hayashi等^[52]在UC模型大鼠病变的结肠壁周围局部注射MSCs, 结果发现MSCs可加速大鼠结肠炎的愈合, 认为MSCs可能分化为结肠间质细胞, 并为受损组织提供VEGF和TGF- β 1, 促进血管生成和调节免疫系统, 以加速结肠炎的愈合。

Frysz-Naglak等^[53]通过测定UC患者血清和血浆中VEGF的浓度, 发现VEGF的浓度与UC的临床活动度呈正相关。在活动期, VEGF基因及其Flt-1受体基因的表达比正常对照组和非活动期UC显著增高。与此相反, Kapsoritakis等^[54]发现活动期UC患者血浆VEGF水平均较正常健康对照组低, VEGF的浓度与UC活动与否无明显关系, 并认为UC的病理过程不依赖VEGF。不少学者推测VEGF在UC患者中表达的差异可能与遗传背景有关, 不同的环境因素和地理区域造成UC患者的血管生成成分的不同, VEGF的表达水平亦不同^[53]。

2 结论

近年来关于干细胞治疗UC已成为研究热点, 并取得了一定成就。在免疫方面, 干细胞移植可抑

■创新盘点

UC患者反复发作是否与肠道CD4⁺记忆T细胞长期存在及结肠黏膜的血管生成和抗血管生成之间的平衡失调有关。MSCs在治疗UC时发挥免疫抑制或增强的作用是否与其所处的微环境有关。

■应用要点

大量实验均表明干细胞移植可调节UC患者失衡的免疫系统及促进受损黏膜血管的新生。这些理论依据使干细胞为临床治疗UC成为可能。

制过度活化和增殖的效应细胞和炎性细胞因子, 增加抗炎因子的产生, 调整失衡的免疫系统; 在受损血管方面, 干细胞可促进UC患者结肠黏膜血管的生成, 使氧和营养物质可以输送到局部损伤组织, 而修复受损的结肠黏膜。

虽然, UC的发病机制从遗传、免疫和受损血管等方面都取得了突破性的进展, 但至今仍未完全明确, 这也使得干细胞治疗UC的研究受到一定的限制。人们普遍认为MSCs可以下调炎症, 而也有些报道提出骨髓MSCs可能是产生IL-7的主要来源, 维持IBD患者肠道CD4⁺记忆T细胞使炎症长期存在而发挥病理作用; MSCs发挥免疫抑制或增强的作用与其所处的微环境有关。故关于干细胞治疗UC的机制亦有不少问题, 如干细胞的最佳移植途径是静脉注射还是消化内镜局部注入, 干细胞移植体内后在缓解期和发病期分别是如何发挥作用的, 干细胞移植后是否改变UC相关结肠癌的发病率, 以及干细胞移植体内后存活时间及与体内内环境的相互作用等等。这些问题是今后研究干细胞治疗UC过程中亟待解决的, 并使干细胞为临床治疗UC提供充足的理论依据。

3 参考文献

- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-689 [PMID: 20427401 DOI: 10.1136/gut.2009.179804]
- Botoman VA, Bonner GF, Botoman DA. Management of inflammatory bowel disease. *Am Fam Physician* 1998; 57: 57-68, 71-72 [PMID: 9447214]
- Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician* 2013; 87: 699-705 [PMID: 23939448]
- Stenke E, Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99: 194-197 [PMID: 24821990 DOI: 10.1136/archdischild-2013-305512]
- Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349]
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013; 62: 1505-1510 [PMID: 24037875 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303954]
- Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JL, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14: 199-202 [PMID: 8841195]
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- Danese S, Sans M, de la Motte C, Graziani C, West G, Phillips MH, Pola R, Rutella S, Willis J, Gasbarrini A, Fiocchi C. Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 2060-2073 [PMID: 16762629]
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147 [PMID: 10102814]
- Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000; 28: 875-884 [PMID: 10989188]
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, Hardy W, Devine S, Ucker D, Deans R, Moseley A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002; 30: 42-48 [PMID: 11823036]
- Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, Noël D, Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003; 102: 3837-3844 [PMID: 12881305]
- Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, Troyer D, McIntosh KR. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells* 2008; 26: 2865-2874 [PMID: 18703664 DOI: 10.1634/stemcells.2007-1028]
- Petrie Aronin CE, Tuan RS. Therapeutic potential of the immunomodulatory activities of adult mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010; 90: 67-74 [PMID: 20301222 DOI: 10.1002/bdrc.20174]
- Zhang B, Liu R, Shi D, Liu X, Chen Y, Dou X, Zhu X, Lu C, Liang W, Liao L, Zenke M, Zhao RC. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population. *Blood* 2009; 113: 46-57 [PMID: 18832657 DOI: 10.1182/blood-2008-04-154138]
- Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M. Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. *Gut* 2013; 62: 1142-1152 [PMID: 23144054 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302029]
- Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev* 2005; 206: 260-276 [PMID: 16048554]
- Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol* 2010; 185: 302-312 [PMID: 20511548 DOI: 10.4049/

- jimmunol.0902007]
- 21 Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 170-181 [PMID: 20154735 DOI: 10.1038/nri2711]
 - 22 Zigmund E, Bernshtein B, Friedlander G, Walker CR, Yona S, Kim KW, Brenner O, Krauthgamer R, Varol C, Müller W, Jung S. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity* 2014; 40: 720-733 [PMID: 24792913 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.012]
 - 23 Shouval DS, Biswas A, Goettel JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, Mascanfroni ID, Al Adham Z, Lavoie S, Ibourek M, Nguyen DD, Samsom JN, Escher JC, Somech R, Weiss B, Beier R, Conklin LS, Ebens CL, Santos FG, Ferreira AR, Sherlock M, Bhan AK, Müller W, Mora JR, Quintana FJ, Klein C, Muise AM, Horwitz BH, Snapper SB. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity* 2014; 40: 706-719 [PMID: 24792912 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011]
 - 24 Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uygün DF, Frede N, Muise AM, Shteyer E, Filiz S, Chee R, Elawad M, Hartmann B, Arkwright PD, Dvorak C, Klein C, Puck JM, Grimbacher B, Glocker EO. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 825-830 [PMID: 23158016 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.025]
 - 25 Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, Mao N. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 4120-4126 [PMID: 15692068]
 - 26 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-3843 [PMID: 11986244]
 - 27 Siddiqui KR, Laffont S, Powrie F. E-cadherin marks a subset of inflammatory dendritic cells that promote T cell-mediated colitis. *Immunity* 2010; 32: 557-567 [PMID: 20399121 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.017]
 - 28 Iqbal N, Oliver JR, Wagner FH, Lazenby AS, Elson CO, Weaver CT. T helper 1 and T helper 2 cells are pathogenic in an antigen-specific model of colitis. *J Exp Med* 2002; 195: 71-84 [PMID: 11781367]
 - 29 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573 [PMID: 12042806]
 - 30 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497 [PMID: 15146247]
 - 31 Frank MH, Sayegh MH. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1411-1412 [PMID: 15121399]
 - 32 Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1482-1490 [PMID: 15827960]
 - 33 Dong Z, Du L, Xu X, Yang Y, Wang H, Qu A, Qu X, Wang C. Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2013; 31: 989-997 [PMID: 23446770 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1287]
 - 34 Valmori D, Raffin C, Raimbaud I, Ayyoub M. Human RORγt+ TH17 cells preferentially differentiate from naive FOXP3+Treg in the presence of lineage-specific polarizing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 19402-19407 [PMID: 20962281 DOI: 10.1073/pnas.1008247107]
 - 35 Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 161-168 [PMID: 22288454 DOI: 10.1586/eci.11.96]
 - 36 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061 [PMID: 12522256]
 - 37 Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 849-859 [PMID: 21107346 DOI: 10.1038/nri2889]
 - 38 Ueno A, Jijon H, Chan R, Ford K, Hirota C, Kaplan GG, Beck PL, Iacucci M, Fort Gasia M, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4+ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3+ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2522-2534 [PMID: 24097227 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a85709]
 - 39 Danese S, Rutella S, Vetrano S. Mesenchymal stromal cells in inflammatory bowel disease: conspirators within the 'colitogenic niche'? *Gut* 2013; 62: 1098-1099 [PMID: 23263523 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303903]
 - 40 Zhang F, Meng G, Strober W. Interactions among the transcription factors Runx1, RORγt and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1297-1306 [PMID: 18849990 DOI: 10.1038/ni.1663]
 - 41 Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-409 [PMID: 11927948]
 - 42 Sandor Z, Deng XM, Khomenko T, Tarnawski AS, Szabo S. Altered angiogenic balance in ulcerative colitis: a key to impaired healing? *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 147-150 [PMID: 17011522]
 - 43 Deng X, Szabo S, Chen L, Paunovic B, Khomenko T, Tolstanova G, Tarnawski AS, Jones MK, Sandor Z. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1643-1651 [PMID: 21548863]
 - 44 Deng X, Szabo S, Khomenko T, Tolstanova G, Paunovic

■名词解释

MSCs归巢: MSCs在靶组织的脉管系统里被捕获,随后跨越内皮细胞迁移至靶组织的过程。

同行评价

本文对干细胞治疗UC研究进展做了详尽的论述、条理清晰、文献较全面,对UC的治疗及进一步的研究具有参考价值。

- B, French SW, Sandor Z. Novel pharmacologic approaches to the prevention and treatment of ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 17-28 [PMID: 22950505]
- 45 Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, Springer TA. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382: 829-833 [PMID: 8752280]
- 46 Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y, Kitamura Y, Matsushima K, Yoshida N, Nishikawa S, Kishimoto T, Nagasawa T. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998; 393: 591-594 [PMID: 9634237]
- 47 Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, Bosch-Marce M, Masuda H, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003; 107: 1322-1328 [PMID: 12628955]
- 48 Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3422-3427 [PMID: 10725398]
- 49 Möhle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. *Blood* 1998; 91: 4523-4530 [PMID: 9616148]
- 50 Abu-Ghazaleh R, Kabir J, Jia H, Lobo M, Zachary I. Src mediates stimulation by vascular endothelial growth factor of the phosphorylation of focal adhesion kinase at tyrosine 861, and migration and anti-apoptosis in endothelial cells. *Biochem J* 2001; 360: 255-264 [PMID: 11696015]
- 51 Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 357-369 [PMID: 11312106]
- 52 Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, Nishida T, Ishii S, Iijima H, Nakamura T, Eguchi H, Miyoshi E, Hayashi N, Kawano S. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 523-531 [PMID: 18448866 DOI: 10.1124/jpet.108.137083]
- 53 Frysz-Naglak D, Fryc B, Klimacka-Nawrot E, Mazurek U, Suchecka W, Kajor M, Kurek J, Stadnicki A. Expression, localization and systemic concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in patients with ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 220-225 [PMID: 21115119 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.023]
- 54 Kapsoritakis A, Sfridaki A, Maltezos E, Simopoulos K, Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Vascular endothelial growth factor in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 418-422 [PMID: 12761641]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展

吴静, 牛俊坤, 缪应雷

吴静, 牛俊坤, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

吴静, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074

云南省科技厅-昆明医学院联合专项基金资助项目, Nos.

2011FB183, 2007C0010R

云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215

云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021

作者贡献分布: 本文综述由吴静与牛俊坤完成; 缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西山区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。myldu@sina.com

电话: 0871-5324888

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-12-02

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-18

Impaired growth and puberty in pediatric patients with inflammatory bowel disease: Etiology and treatment

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Confederative Special Foundation of Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical College, Nos. 2011FB183 and 2007C0010R; Medical Academic Leader Cultivation Fund of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021
Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-12-02

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-18

Abstract

Growth failure associated with delayed puberty is a unique feature in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD), especially those with Crohn's disease, which has a negative effect on quality of life, emotional functioning, social functioning, and body image. Although the underlying mechanisms are not fully clear, the condition may be induced by the effects of

malnutrition, inflammatory process and glucocorticoid on the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis or on the growth plate. Nutrition, biologic agents, intestinal resection and glucocorticoids are main treatments. Standards for monitoring and treatment of impaired growth and development in pediatric IBD patients need to be formulated. To achieve optimal growth, the efforts of hospitals, families and society are necessary.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Children; Inflammatory bowel disease; Growth failure; Delayed puberty; Etiology; Treatment

Wu J, Niu JK, Miao YL. Impaired growth and puberty in pediatric patients with inflammatory bowel disease: Etiology and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 221-228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.221>

摘要

生长发育受损为儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的特征表现, 常见于克罗恩病, 对患儿的生活质量、情绪功能、社会功能和身体形象具有负面影响。其发病机制尚不明确, 可能由营养不良、炎症、糖皮质激素等多因素影响生长激素/胰岛素样生长因子-1轴或生长板所致。目前治疗主要包括营养支持治疗、生物制剂、手术切除、激素治疗等。针对儿童IBD生长发育受损的长期监测、治疗, 尚需制定统一标准。由医院、家庭和社会共同努力实现最佳生长。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 儿童; 炎症性肠病; 生长受损; 发育迟缓; 病因; 治疗

核心提示: 儿童和青少年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者占总IBD患者的25%, 其特征表现为生长发育受损, 生长发育受损的发病机制尚不明确, 治疗呈现多样化, 需制定统一标

■背景资料

生长发育受损为儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的常见表现, 对患儿的生活质量、社会功能等造成负面影响, 其发病机制尚不明确, 监测、治疗等问题尚无统一标准, 临床医生易忽视此特征表现, 本文选取大量国外相关研究, 并提出IBD患儿生长发育受损的相关问题。

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

■ 研发前沿

儿童IBD生长发育受损的研究热点集中于发病机制、各类型治疗的临床效果,虽然有大量的上述研究报道,但针对儿童生长发育受损的长期监测、治疗的临床问题,仍缺乏统一共识,亟待解决。

准以指导临床诊疗。

吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 221-228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.221>

0 引言

儿童和青少年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者占总IBD患者的25%^[1]. 其高发年龄为学龄期和青春期早期, 诊断有年轻化的趋势. 对于儿童IBD, 最突出的特点是慢性肠道炎症对生长、发育的潜在影响, 其发病机制尚不明确, 可能与炎症、营养不良、糖皮质激素使用相关^[2]. 目前治疗包括针对营养不良的营养支持康复, 控制炎症、诱导缓解(完全肠内营养、免疫调节剂、生物制剂和局部病变切除)和激素治疗. 本文旨在对儿童IBD生长发育受损的发生、发展、治疗等作一综述.

1 儿童IBD生长发育受损的表现

1.1 生长受损 儿童生长是基因和环境共同作用的结果, 主要由激素和营养介导. 虽然生长受损可以被定义为静态身高低于第三百分位或Z分数低于两个标准差(standard deviation score, SD), 但表示年龄和性别的百分位数或标准偏差积分的身高速率是识别生长损害最敏感的参数^[3]. 儿童IBD生长受损的发生率随着生长损害定义的不同而各异, 其发生率为36%-88%^[4-6]. Kirschner^[7]报道, 长期随访发现70%IBD儿童身高在正常范围内(50%-80%百分位), 但有一部分不成比例的位于较低的百分位, 仅有23%高于50%百分位, 而30%低于5%百分位. 在儿童, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)比克罗恩病(Crohn's disease, CD)更常见, 但CD对生长的影响重于UC. 据报道88%的儿童CD在诊断前既存在身高增长速度的下降, 并先于肠道症状的出现(46%), 11%-35%CD患者存在成年身高受损的表现, 相反仅3%-10%UC儿童诊断时伴有生长受损^[8].

1.2 青春期延迟 除生长受损外, 青春期和发育延迟也常见于儿童IBD, 尤其是长期活动性和反复复发性CD患者. 青春期最重要的生理特征是第二性征的发育和青春期生长迸发. 调查研究^[9]显示IBD患者存在明显的青春期延迟. 与2007-2008年国家健康与营养调查结果相比, CD女童的月经初潮延迟1.9年^[10]. 最近一项横断

面研究^[11]表明, 与实际年龄相比, IBD女童骨龄延迟1.3年, 男童为0.7年. 青春期生长障碍更易发生于男孩, 研究估计女童最终身高下降0.48 SD, 男童为1.0 SD^[5], 可能与生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴异常相关, CD男童IGF-1和IGF结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)Z分数较女童低, 可能与炎症影响性腺功能相关^[11].

2 IBD生长发育受损的生理学机制

IBD动物实验已证实营养不良、基因多态性、炎症、接触脂多糖与生长受损相关, 而与人类生长受损相关的被证实的仅有营养不良、基因多态性和炎症, 以上因素可能导致GH/IGF-1轴异常和靶器官对GH的抵抗. 研究发现超过50%的IBD儿童存在不同程度的GH分泌异常, 近40%IBD儿童伴有GH抵抗^[12].

2.1 疾病易感基因 与生长受损相关的基因多态性位点包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)基因、身高相关性基因、自噬易感性基因和粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)抗体失效相关性*NOD2/CARD15*风险等位基因. 带有174GG基因型[白介素-6(interleukin-6, IL-6)基因多态性]的儿童相对于GC或CC基因型更易表现生长受限和更严重的疾病活动度^[13]. 在儿童CD中, *TNF- α* 基因多态性(238G/A, 863C/A)已被证实与高Z分数和较低的生长受损相关, 且独立于疾病活动度^[14]. Tomer等^[15]提出*NOD2/CARD15*的多态性可能是生长损害发生的决定因素, 但由*NOD2/CARD15*导致的表型特征并没有得到确定^[16]. 最近一项研究^[17]发现*CARD15*基因突变和GM-CSF抗体失效所致的先天性异常与儿童CD线性生长受损和小鼠结肠炎GH抵抗相关. 近年, 一项关于IBD5位点的OCT1/1突变的影响分析表明, TC单倍体(*OCTN1*基因, SLC22A4 C/T, 错义突变, 和OCTN2, SLC22A5-207G/C, 启动子突变)与低体质量、身高和体质量指数(body mass index, BMI)相关^[18]. Lee等^[19]研究发现身高相关性dymeclin(*DYM*)基因多态性(rs8099594)与儿童CD生长受损高度相关. 在生长受损的CD儿童中, 两个易感性基因: 10q21.1基因间隔区(rs10761659)和ATG16L1(rs10210302)存在轻微过度传输现象. 动物实验发现*DYM*基因突变小鼠

表现为软骨内成骨缺陷^[19]。上述突变基因可能通过促进炎症、抑制骨生成等方式影响生长。

2.2 慢性热量不足 长期慢性热量不足是导致生长受损的一个重要、也是可干预的原因,包括慢性炎症相关厌食症、炎性细胞因子所致摄食量减少、肠道丢失蛋白质、吸收不良、分解代谢增加及药物毒性作用等原因,均可使IBD儿童易患营养不良。既往研究发现生长发育受损的儿童摄入的平均热量是相同年龄身高儿童推荐量的54%^[20],提示IBD患儿存在食欲减退,可能与肠道炎症所产生的细胞因子有关。而结肠炎动物模型也证实了TNF- α 与下丘脑食欲通路存在交联作用^[21]。营养缺乏可影响GH的分泌、增加蛋白酶活性、降低三元复合物的稳定性及减少IGF-1与载体蛋白[胰岛素样生长因子结合蛋白和酸不稳定性亚基(acid-labile subunit, ALS)]的亲合力,从而影响生长。

2.3 促炎因子 单独的营养不良不足以解释IBD患儿生长受损模式。随着研究进展,人们逐渐认识到肠道炎症释放的促炎症细胞因子对生长的直接抑制作用最为重要。GH/IGF-1轴对出生后的正常生长至关重要。由脑垂体产生的GH与肝脏的受体相结合,从而诱导IGF-1在肝脏释放,刺激骨髓软骨细胞有丝分裂,引起线性骨骼的生长。而炎症细胞因子,尤其是TNF- α 、IL-1和IL-6可减少肝脏GH受体数量、干扰信号转导、转录激活因子5b磷酸化和IGF基因转录^[22]。动物实验发现IL-6对生长具有重要影响,IL-6拮抗剂在不影响能量摄入的情况下可促进TNBS结肠炎大鼠的生长^[23]。此外,TNF- α 和IL-1可直接作用于生长板,抑制软骨细胞的增殖、分化和诱导细胞凋亡,对生长发育起负性作用。最近关于儿童CD的横断面研究发现高内毒素与低身高增长速度密切相关,表明暴露于内毒素可造成免疫介导的GH抵抗^[24]。动物实验也进一步表明内毒素和TNF- α 可通过下调组织GH受体表达产生GH抵抗,而抑制循环TNF- α 可促进CD生长^[17]。越来越多的证据表明促炎因子可诱导组织特异性表达细胞因子信号抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCS),后者可下调细胞因子信号^[25]。体外实验发现SOCS2可作为原发性GH受体通路抑制剂,由JAK/STAT通路介导改变长骨长度^[26]。但是,在生长板水平,SOCS蛋白是否能改变组织对促炎细胞因子的敏感性尚不明确。

2.4 糖皮质激素 虽然生物制剂诱导IBD缓解逐渐受到学者追捧,但是糖皮质激素(glucocorticoids,

GC)仍然是中-重度IBD诱导缓解的主力军,特别是在生物治疗时代前,基于GC在IBD药物中的广泛使用的地位,GC是否影响儿童生长受损也是人们关注的问题,就此已经有大量研究,但结果尚有争议。该问题在50年前就引起学者的注意,Blodgett等^[27]首次报道1.5 mg/(kg·d)可的松可能造成儿童生长受损。随后的研究也支持该观点,Markowitz等^[28]和Burnham等^[29]已报道身高与GC暴露持续时间和累积剂量存在正相关关系。但是,另外一些研究^[30]报道却显示GC对生长无影响,除非是高剂量使用。虽然研究结果存在争论,但多数研究显示GC对生长发育有抑制作用。这种抑制作用是多因素的,GC可直接作用于生长板,抑制软骨细胞的增殖和胶原的合成或在生长轴的多个位点抑制正常的线性生长进程,包括GH释放中枢的抑制,肝脏GH受体转录减少,致使IGF-1产生减少及IGF-1在软骨中结合减少。

2.5 青春期延迟 青春期延迟常见于慢性疾病的青少年,多由炎症和营养不良介导。全身促炎细胞因子可能对生殖腺产生负性调节,IL-1 α 或TNF- α 可直接作用于性腺或通过抑制促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)的分泌从而减少性激素的分泌^[8]。Ezri等^[8]动物实验发现,与健康对照组相比,结肠炎组中雌鼠青春期延迟6.2 d,57%♂鼠存在青春期延迟。另外的实验也证实,使用抗炎药物(TNF- α 拮抗剂)可使部分动物青春期正常化^[31]。此外,GC可能是造成发育延迟的另一重要因素。体外实验发现GC可影响卵泡刺激素活性,从而减少雌激素的分泌^[32]。成人研究^[32]也证实GC可能致睾酮缺乏以及可逆性促性腺激素缺乏。

3 儿童IBD生长情况的监测

IBD对最终身高最显著的影响发生于儿童Tanner I 和 II 期,其中早发型CD为影响最终身高的危险因素,独立于疾病部位^[33]。生长受损的儿童实现生长追赶必需发生于青春期前,所以早期诊断对避免生长延迟十分重要。在明确诊断和开始治疗后,应对身高进行定期测量、制表记录、计算身高增长的速率,并记录发病前的身高,以此评估慢性肠道炎症对儿童生长的影响。其中,有标度的壁式测距仪对于准确、可重复测量是必需的。来自内分泌专家的一致意见是在进行身高增长速率计算时,两次间隔时间不短于6 mo^[34]。若对生长速率测量的间隔时间短于6 mo,测量指标应着眼于小腿长度的变化

■ 相关报道

生物制剂的出现,大大提高了儿童IBD生长的干预范围,现已证实青春期早期使用英夫利昔单抗、阿达木单抗可促进生长。

■创新盘点

目前国内缺乏儿童IBD生长发育受损相关的综述, 本文不仅涉及发病机制, 亦涉及治疗方案的选择, 并重点阐述肠内营养、生物制剂的治疗作用。在综合近年来国外相关最新研究的同时, 亦提出了儿童IBD生长发育受损长期监测、治疗中尚存的问题。

和血清胶原代谢标志物水平的测定^[34]。儿童CD线性生长受损与骨骼成熟延迟相关, 儿童CD生长受损治疗指南建议行骨龄评估, 多采用两个参考标准: TW计分法(tanner and white house)和G-P骨龄标准图谱法(greulich and pyle, G&P)^[35]。Walters等^[36]认为骨龄测量应代替实际年龄用于身高Z分数的计算。但目前骨龄测量是否成为儿童CD常规检测项目尚有争议。

4 儿童IBD生长受损的治疗

身材矮小的儿童可能受到同龄人的嘲笑, 这将严重影响到他们的自尊心, 具有较低的生活质量。研究发现, 以低身高Z分数诊断的矮小儿童有较低的生活质量、情绪功能、社会功能和身体形象, 生活质量随着身高Z分数的改善而提高^[37]。正常的成长是治疗成功和总体幸福感的最重要标志之一。促进生长发育最重要的是控制疾病活动度、诱导黏膜愈合和实现最佳青春期迸发。

4.1 营养支持治疗 30年前营养支持治疗首次应用于CD的治疗。在随后的治疗中, 完全肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)用于活动性CD的诱导缓解且疗效显著, 尤其是儿童CD。儿童开放性试验研究表明, 单独给予EEN后, 内镜下发现黏膜愈合和细胞因子产生减少, 可能通过下调IL-6(IGF-1强抑制剂)而改善生长^[35]。使用EEN治疗14 d后可观察到CRP明显下降, 伴随着IGF-1和IGFBP-3的上升^[35]。已有报道显示, 每隔4 mo进行1 mo的夜间要素饮食, 使肠道周期性休息是维持缓解和促进生长的一种手段^[38]。加拿大一项多中心研究观察到应用周期性肠内营养的患儿67%维持临床缓解, 而接受隔日1次小剂量泼尼松的患儿仅47%维持临床缓解, 接受液体饮食治疗组的儿童线性生长明显提高^[39]。一项关于EEN和GC的Meta分析表明, 二者具有相同的疗效, 但在改善生长方面, EEN明显优于GC^[40]。另外, 在一项回顾性队列研究中, 连续每周给予4-5次夜间鼻胃管喂养, 作为非限制性日间饮食的补充, 同样使疾病静止期延长, 对生长产生有益影响^[41]。要素饮食, 甚至是胃肠外营养均可改善儿童的营养状况, 这些措施可能通过直接抑制炎症活动来促进生长。目前尚无证据表明哪种类型肠内营养(要素/聚合)在诱导缓解中占有优势。EEN作为初始诱导治疗可高效诱导缓解、改进生长模式、促进黏膜愈合、降低复发率、实现更好的疾病控制和低GC暴露率。但目前为

止, 针对EEN对生长的影响仅有短期(6 mo)评估, 长期疗效尚不明确。

4.2 生物制剂 尽管适合的病变部位手术切除仍然是高效诱导缓解和追赶生长的治疗措施, 但手术并非唯一最佳选择方案。生物制剂的出现, 大大提高了儿童IBD生长的干预范围。目前关于英夫利昔单抗治疗儿童IBD的研究表明, 生长的促进最有可能发生于青春期的早期阶段, 这可能是青春期进展所致, 类似于手术切除病变范围^[42]。研究^[43]发现Tanner I-II期CD儿童早期使用英夫利昔单抗可显著改善平均身高Z分数。一项队列研究证实了抗TNF- α 治疗IBD儿童的长期有效性和安全性, 发现治疗效应与低体质量、BMI相关^[44]。回顾性研究也证实IBD患儿接受英夫利昔单抗治疗后体质量上升, 大部分可实现生长追赶^[45]。英夫利昔单抗不仅可以拮抗TNF- α 对软骨细胞的不良作用, 还可升高IGF-1、IGFBP-3水平。此外, 英夫利昔单抗可以延长GC的停用时间, 对生长具有正向的作用。这提示儿童CD的生物治疗可以降低持续性生长受限的发生率, 治疗时间尤为关键。与升阶梯治疗、GC、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)方案相比, 英夫利昔单抗降阶梯治疗对增加体质量具有最佳效应^[46]。与基础治疗相比, 英夫利昔单抗重复输注治疗在增加身高与体质量方面效果更佳^[47]。近来研究^[48]报道阿达木单抗可改善疾病和促进生长。与免疫抑制剂相比, 早期应用抗TNF- α 治疗可达到更佳临床缓解和生长追赶, 但仍需大规模前瞻性研究^[49]。

4.3 糖皮质激素 在世界范围内, GC仍然是儿科IBD急性复发诱导缓解最常用的药物。短期小剂量隔日1次给予泼尼松, 对类固醇依赖的UC患者仍是合理的, 但要严密监控患者的生长速率, 确保其维持在正常水平。活动性CD局限于回肠和/或右半结肠, 且出现中等程度症状的儿童可能对短期应用布地奈德治疗有应答。与传统的泼尼松相比, 可控性回肠释放(controlled ileal release, CIR)布地奈德对全身作用和肾上腺的抑制作用较小。在有效控制肠道炎症的同时, 避免GC对GH/IGF-1轴或骨骼的影响, 促进儿童IBD线性生长是有可能的。CIR被证实对末端回肠型CD有效, 但与传统GC相比, 对生长仍有一定的抑制作用, 可能与肠道炎症未完全控制或直接阻滞作用相关^[2]。选择性糖皮质激素受体调节剂可特异性结合GC受体, 招募共刺激因子和抑制

因子, 发挥选择性免疫抑制作用. 与地塞米松和泼尼松相比, 对软骨形成的不良影响小, 可能成为一种新型的治疗措施^[50].

4.4 免疫抑制剂 免疫抑制剂已广泛用于儿童IBD的治疗, 其中对生长的影响研究较多的是6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)和AZA. 目前尚无证据表明IBD诊断后早期使用免疫抑制剂能获得更好的生长. 一项关于中-重度CD儿童的多中心研究发现, 以6-MP联合小剂量泼尼松治疗, 尽管可以控制肠道炎症, 但对线性生长的作用不明显^[51]. Fuentes等^[52]回顾性评估高剂量AZA治疗的IBD儿童的生长, 10%儿童诊断时存在生长受损, 随访中36%CD儿童身高Z分数提高. 免疫抑制剂对儿童IBD生长的作用仍需进一步研究.

4.5 激素干预 既往研究^[53]发现, 慢性肾功能不全、囊性纤维化、青少年慢性关节炎、特纳综合征和生长激素缺乏致身材矮小儿童接受GH治疗后, 身高增长速度和身高Z分数都得到了显著地提高. GH用于CD治疗始于20年前, 但结果尚不明确. 一项随机对照试验研究22例IBD儿童, 重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)0.067 mg/(kg·d)治疗6 mo后, 身高增长速度由4.5 cm/年增至10.8 cm/年, 提示rhGH可促进CD儿童的短期线性生长^[54]. 而其他研究^[53-55]发现小剂量rhGH不能促进生长, 可能存在效应-剂量关系. 激素治疗成功与否关键在于治疗时期, 青春期晚期治疗不能促进生长. GH主要由IGF-1介导作用于多种细胞, 间接对生长产生作用. 由于GH/IGF-1轴缺陷可发生在多个水平, 其他形式的生长促进激素如rhIGF-1需要进一步的研究^[56]. TNBS诱导大鼠结肠炎并发性腺功能低下模型证实对性激素治疗有效^[57]. 在青春期极度延迟的男孩中, 应用3-6 mo的睾酮治疗后, 经儿科内分泌医师仔细监测, 发现患儿生长迸发^[31]. 一项关于8例IBD男童的回顾性研究, 表明睾酮治疗可促进IBD男童的生长与青春期进展^[58]. 但是, 辅助激素治疗并非一线治疗, 控制肠道炎症和保证充足的营养才是最重要的.

4.6 外科手术 在UC患儿中, 不应忽视类固醇依赖性和相关的线性生长损害, 结肠切除可控制疾病并使患儿恢复生长. Hill^[42]研究发现青春晚期患儿(Tanner IV和V)表现手术后身高增长速度不增加的现象, 而Tanner I期的患者身高增长速度从1.79 cm/年增至7.18 cm/年. 目前, 普遍认为一旦进入青春期, 生长恢复的机会是非常有限的, 而青春期前的手术干预可有效促进

身高速度和改善疾病活动度. 术后生长与两个因素相关: (1)病变部位的完全切除, 即患者处于完全缓解阶段; (2)患者处于青春期生长迸发前的时期. 新近研究^[59]表明NOD2/CARD15基因突变可显著增加CD儿童手术的风险(39.5% vs 12.8%), 以此识别予早期手术干预可能产生更佳的长期生长结局. 目前手术被推荐为最后的治疗措施, 仅在其他治疗不能诱导缓解时使用.

5 结论

对于IBD儿童和青少年, 常规评估体质量、身高和青春期进程是必要的. 为避免对最终身高造成损害, 生长监测和早期治疗、控制炎症尤为重要. 与成年人患者相比, 儿童和青少年IBD的管理关键在于避免长期应用糖皮质激素治疗、尽量应用肠内营养作为CD的首选治疗. 生物制剂的使用提高了IBD儿童生长的干预范围, 可明显改善IBD儿童的预后. 针对青春期延迟的患儿, 可采用激素治疗. 由于生长可能开始于青春晚期并继续至成年前期, 儿童IBD的治疗管理应由儿科、内分泌等多学科协作, 共同努力.

6 参考文献

- 1 Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093-1094 [PMID: 11297962 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04309-9]
- 2 Kundhal P, Zachos M, Holmes JL, Griffiths AM. Controlled ileal release budesonide in pediatric Crohn disease: efficacy and effect on growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 75-80 [PMID: 11479412 DOI: 10.1097/00005176-200107000-00013]
- 3 Zeferino AM, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Monitoring growth. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: S23-S32 [DOI: 10.2223/JPED.995]
- 4 Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 26-29 [PMID: 12077087]
- 5 Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 939-943 [PMID: 8344582]
- 6 Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1523-1527 [PMID: 3181677]
- 7 Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366: 98-104; discussion 105 [PMID: 2206013 DOI: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11608.x]
- 8 Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85: 308-319 [PMID: 22688404 DOI: 10.1159/000336766]

■应用要点

本文通过总结国外对儿童炎症性肠病生长发育受损的病因和治疗研究的最新研究报道, 提示了其研究热点和治疗方案优化选择, 为相关的实验研究和临床工作提供了参考.

■名词解释

G-P骨龄标准图谱法: 由Greulich和Pyle发表, 将被评价的X线片与发育程度相近的图谱标准片做整片比较, 直到选择出发育程度最为相似的标准片, 该标准片的骨龄即为被评价儿童的骨龄。TW计分法由Tanner和Whitehouse制订, 包括TW1、TW2和TW3法。

- 9 DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr* 2013; 163: 17-22 [PMID: 23522861]
- 10 Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, Vittinghoff E. Menarche in pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2975-2981 [PMID: 22744430]
- 11 Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2318-2325 [PMID: 21287667]
- 12 Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 220-228 [PMID: 20184596 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03799.x]
- 13 Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, Ballinger AB, Sanderson IR. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13260-13265 [PMID: 16150725 DOI: 10.1073/pnas.0503589102]
- 14 Levine A, Shamir R, Wine E, Weiss B, Karban A, Shaoul RR, Reif SS, Yakir B, Friedlander M, Kaniel Y, Leshinsky-Silver E. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1598-1604 [PMID: 15984988]
- 15 Tomer G, Ceballos C, Concepcion E, Benkov KJ. NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2479-2484 [PMID: 14638352]
- 16 Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2393-2404 [PMID: 15571588]
- 17 D'Mello S, Trauernicht A, Ryan A, Bonkowski E, Willson T, Trapnell BC, Frank SJ, Kugathasan S, Denson LA. Innate dysfunction promotes linear growth failure in pediatric Crohn's disease and growth hormone resistance in murine ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 236-245 [PMID: 21337672]
- 18 Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, Anderson NH, Noble CL, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Satsangi J. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1114-1123 [PMID: 16469794 DOI: 10.1136/gut.2005.082107]
- 19 Lee JJ, Essers JB, Kugathasan S, Escher JC, Lettre G, Butler JL, Stephens MC, Ramoni MF, Grand RJ, Hirschhorn J. Association of linear growth impairment in pediatric Crohn's disease and a known height locus: a pilot study. *Ann Hum Genet* 2010; 74: 489-497 [PMID: 20846217 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00606.x]
- 20 Kelts DG, Grand RJ, Shen G, Watkins JB, Werlin SL, Boehme C. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 720-727 [PMID: 105960]
- 21 Ballinger A, El-Haj T, Perrett D, Turvill J, Obeid O, Dryden S, Williams G, Farthing MJ. The role of medial hypothalamic serotonin in the suppression of feeding in a rat model of colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 544-553 [PMID: 10702205 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70260-5]
- 22 Thissen JP. How proinflammatory cytokines may impair growth and cause muscle wasting. *Horm Res* 2007; 67(Suppl 1): 64-70 [DOI: 10.1159/000097555]
- 23 Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, Poole S, Farthing MJ. Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000; 46: 694-700 [PMID: 10764714 DOI: 10.1136/gut.46.5.695]
- 24 Pasternak BA, D'Mello S, Jurickova II, Han X, Willson T, Flick L, Petiniot L, Uozumi N, Divanovic S, Traurnicht A, Bonkowski E, Kugathasan S, Karp CL, Denson LA. Lipopolysaccharide exposure is linked to activation of the acute phase response and growth failure in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 856-869 [PMID: 19924809]
- 25 Ahmed SF, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *J Endocrinol* 2010; 206: 249-259 [PMID: 20631046]
- 26 Pass C, MacRae VE, Huesa C, Faisal Ahmed S, Farquharson C. SOCS2 is the critical regulator of GH action in murine growth plate chondrogenesis. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1055-1066 [PMID: 22228213 DOI: 10.1002/jbmr.1544]
- 27 Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med* 1956; 254: 636-641 [PMID: 13309649 DOI: 10.1056/NEJM195604052541402]
- 28 Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 373-380 [PMID: 8315544 DOI: 10.1097/00005176-199305000-00005]
- 29 Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster B, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1961-1968 [PMID: 15537438 DOI: 10.1359/jbmr.040908]
- 30 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681-691 [PMID: 8359640]
- 31 Deboer MD, Steinman J, Li Y. Partial normalization of pubertal timing in female mice with DSS colitis treated with anti-TNF- α antibody. *J Gastroenterol* 2012; 47: 647-654 [PMID: 22322660 DOI: 10.1007/s00535-012-0542-y]
- 32 Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87: 93-96 [PMID: 12138051 DOI: 10.1136/ad.87.2.93]
- 33 Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, Spalinger J, Schibli S,

- Braegger C. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1234-1239 [PMID: 25089544 DOI: 10.1097/MEG.000000000000169]
- 34 Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, Quiros AR, Grand RJ, Bousvaros A, Feagan BG, Ferry GR. A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 185-196 [PMID: 15677913]
- 35 Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839-849 [PMID: 18266237 DOI: 10.1002/ibd.20378]
- 36 Walters TD. IBD: Is measuring bone age in children with Crohn's disease useful? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 620-622 [PMID: 23007476 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.181]
- 37 Hill R, Lewindon P, Muir R, Grangé I, Connor F, Ee L, Withers G, Cleghorn G, Davies P. Quality of life in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 35-40 [PMID: 20410845 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c2c0ef]
- 38 Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, Beaulieu M, Morin CL. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603-610 [PMID: 3123302]
- 39 Seidman E, Jones A, Issenman R. Cyclical exclusive enteral nutrition versus alternate day prednisone in maintaining remission of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastro Nutr* 1996; 23: A344
- 40 Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15 [PMID: 10896064]
- 41 Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543-548 [PMID: 8707085]
- 42 Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3191-3197 [PMID: 24696604 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3191]
- 43 Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, Griffiths AM. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1177-1186 [PMID: 24865777]
- 44 Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, Bujanover Y, Shamir R. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 369-376 [PMID: 22483567 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.006]
- 45 Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr* 2014; 103: e69-e75 [PMID: 24237381 DOI: 10.1111/apa.12448]
- 46 Agarwal J. Effect of infliximab top-down therapy on weight gain in pediatric Crohn's disease. *Indian Pediatr* 2013; 50: 615-616 [PMID: 23942412]
- 47 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, Bosco S, Cucchiara S. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-347 [PMID: 15191204 DOI: 10.1016/j.dld.2003.12.014]
- 48 Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, Bourke B, Thomas A, Akobeng AK, Fagbemi A, Wilson DC, Russell RK. The effects of anti-TNF- α treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012; 6: 337-344 [PMID: 22405171]
- 49 Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, Baldassano R, Crandall W, Rosh J, Pfefferkorn M, Otley A, Heyman MB, LeLeiko N, Baker S, Guthery SL, Evans J, Ziring D, Kellermayer R, Stephens M, Mack D, Oliva-Hemker M, Patel AS, Kirschner B, Moulton D, Cohen S, Kim S, Liu C, Essers J, Kugathasan S, Hyams JS. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 383-391 [PMID: 24162032]
- 50 Rosen J, Miner JN. The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 452-464 [PMID: 15814846 DOI: 10.1210/er.2005-0002]
- 51 Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902 [PMID: 11040176]
- 52 Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH, Heuschkel RB. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 913-921 [PMID: 12656694 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01540.x]
- 53 Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ. Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 435-441 [PMID: 15867582]
- 54 Wong SC, Kumar P, Galloway PJ, Blair JC, Didi M, Dalzell AM, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. A preliminary trial of the effect of recombinant human growth hormone on short-term linear growth and glucose homeostasis in children with Crohn's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 599-607 [PMID: 21470283]
- 55 Wong SC, Hassan K, McGrogan P, Weaver LT, Ahmed SF. The effects of recombinant human growth hormone on linear growth in children with Crohn's disease and short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1315-1324 [PMID: 18341091 DOI: 10.1515/JPEM.2007.20.12.1315]
- 56 Savage MO, Camacho-Hübner C, Dunger DB. Therapeutic applications of the insulin-like growth factors. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 301-308 [PMID: 15231299 DOI: 10.1016/j.ghir.2004.04.001]
- 57 Azooz OG, Farthing MJ, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1483-R1491 [PMID: 11641119]
- 58 Mason A, Wong SC, McGrogan P, Ahmed SF. Effect of testosterone therapy for delayed growth and puberty in boys with inflammatory bowel disease. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 8-13 [PMID: 20664179 DOI: 10.1159/000315902]

同行评价

本文综述了儿童炎症性肠病生长发育受损病因和治疗的最新研究进展, 内容新颖, 能体现此疾病的研究现状, 有一定的临床指导意义。

- 59 Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset

Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 955-964 [PMID: 16239840]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MAPK信号通路在炎症性肠病中的研究进展

郭灿璨, 邓颖, 叶华, 朱宇珍, 郑学宝

郭灿璨, 叶华, 朱宇珍, 郑学宝, 广东天然药物研究与开发重点实验室 广东省湛江市 524023

郭灿璨, 广东医学院药理学教研室 广东省湛江市 524023

邓颖, 广东医学院附属医院消化内科 广东省湛江市 524023
国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81173240

作者贡献分布: 本文综述由郭灿璨完成; 邓颖负责文献收集; 叶华与朱宇珍初核; 郑学宝审校。

通讯作者: 郑学宝, 教授, 主任医师, 博士生导师, 524023, 广东省湛江市霞山区文明东路2号, 广东天然药物研究与开发重点实验室, 广东医学院第二临床医学院中医学教研室。

xuebaozheng@sina.com

电话: 0759-2388405

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-01

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-18

Role of MAPK signaling pathways in inflammatory bowel disease

Can-Can Guo, Ying Deng, Hua Ye, Yu-Zhen Zhu, Xue-Bao Zheng

Can-Can Guo, Hua Ye, Yu-Zhen Zhu, Xue-Bao Zheng, Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Can-Can Guo, Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Ying Deng, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173240

Correspondence to: Xue-Bao Zheng, Professor, Chief Physician, Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second Clinical Medical College, 2 Wenming East Road, Xiashan District, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China. xuebaozheng@sina.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-12-01

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-18

Abstract

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are a group of highly conserved serine protein kinases which are distributed in the cytoplasm. MAPK signal transduction pathways play a major role in inflammatory reactions and have a close relation with inflammatory bowel disease (IBD). They could be involved in the regulation of inflammatory mediators as well as IBD-associated genes. This paper reviews the role of

MAPK signaling pathways in the pathogenesis of IBD, aiming at providing a new method for the treatment of IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mitogen-activated protein kinases; Signal transduction pathways; Inflammatory bowel disease

Guo CC, Deng Y, Ye H, Zhu YZ, Zheng XB. Role of MAPK signaling pathways in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 229-235
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/229.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.229>

摘要

促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是细胞浆内一类高度保守的丝氨酸蛋白激酶, 其介导的信号转导通路在机体的炎症反应中发挥重大作用。他与炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)关系密切, 不仅参与IBD炎症介质的调节, 还参与调控IBD发病发展相关基因。本文综述了MAPK信号通路在IBD发病机制中的作用, 旨在为IBD的诊治研究提供新的思路。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 促分裂原活化蛋白激酶; 信号转导通路; 炎症性肠病

核心提示: 本文主要介绍促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路对炎症介质、炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)发病发展相关基因的调节, 更深入的认识MAPK通路在IBD发病中的作用。

郭灿璨, 邓颖, 叶华, 朱宇珍, 郑学宝. MAPK信号通路在炎症性肠病中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 229-235
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/229.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.229>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一类慢性非特异性肠道炎症疾病, 发病机制尚未明确, 但多数学者认为其发病与环境、免疫、遗传等因素有关。近年来, 对促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的深入研究发现其可参与调节炎症信号通路, 且给予IBD患者通路抑制剂治疗可改善临床症状, 提示MAPK信号通路在其发病中的重要作用。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■研究前沿

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)、p38MAPK是与炎症信号通路有关的MAPKs家族的两大类,近些年已成为炎症相关研究的热点。

是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),目前认为其发病与肠道环境、机体免疫、遗传基因等因素有关,但具体机制尚未明确^[1]。近年来,促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路成为IBD发病机制研究的热点之一。现就MAPK信号通路在IBD中的作用予以综述。

1 MAPK信号通路的概述

MAPK是一类存在于真核细胞中高度保守的信号转导模块,是连接细胞内外反应的重要成员,可介导胞外信号刺激传入胞内,调节细胞生长、细胞分化、细胞迁移、炎症等细胞过程^[2,3]。在哺乳动物中,MAPKs家族主要分为三大类,即细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERKs)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)和p38MAPK激酶。多种胞外刺激因素可激活MAPK通路,包括炎症细胞因子、生长因子、细胞应激等。特异性刺激因素激活下游的丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAP kinase kinase kinases, MAP3Ks),活化的MAP3Ks磷酸化Ser和Thr而激活丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAP kinase kinases, MAP2Ks),活化的MAP2Ks进一步对Thr和Tyr双磷酸化激活MAPKs,最终磷酸化和活化MAPKs,调节基因转录、蛋白质合成等多种细胞生理病理过程。

2 MAPK信号通路与IBD

目前,关于MAPK通路对IBD发病的影响有两种观点。Waetzig等^[4]、Hommes等^[5]研究认为MAPK对IBD的发病有着重要作用,其研究发现IBD患者炎症结肠黏膜的p38a、JNK1/2及ERK1/2活化增强,给予重度CD患者JNK、p38MAPK抑制剂CNI-1493进行治疗,可改善患者的临床症状,降低疾病活动指数,对CD患者有益。在动物DSS结肠炎模型中,使用JNK通路抑制剂SP600125^[6]和p38MAPK通路抑制剂SB203580^[7]对缓解结肠炎有益。然而Malamut等^[8]持相反观点,认为在IBD患者中p38MAPK和JNK的活化与正常人相似,且动物TNBS结肠炎模型中p38MAPK通路的作用甚小,这种现象可能是与疾病的炎症程度、动物实验结肠炎造模方法的不同有关。基于前者观点,本文将从MAPK通路对炎症介质的调节及其与IBD相关基因的关系两个方面重点阐述。

2.1 MAPK信号通路对IBD炎症介质的调节 IBD的发病普遍认为是由免疫功能失调、炎症介质释放引起的强烈炎症反应。发病时,病灶部位肠黏膜组织产生大量炎症介质,包括血管活性胺、花生四烯酸代谢产物、细胞因子、一氧化氮等细胞释放的炎症介质及补体系统。以下将具体阐明MAPK通路对上述炎症介质的调节。

2.1.1 血管活性胺类炎症介质: 血管活性胺类炎症介质包括组胺和5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)两大类,其中5-HT是一种自体活性物质,约90%合成和分布于肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC细胞)。研究表明MAPK信号通路可通过调节色氨酸羟化酶-1(tryptophan hydroxylase-1, TPH-1)和囊泡单胺转运体1(vesicle monoamine transporter 1, VMAT1)间接对5-HT的合成和分泌进行调节。具体机制表现为EC细胞表面表达腺苷受体ADORA2B,机械性的刺激可诱导A2B的激活,随后又可激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、MAPK信号通路调节TPH-1的转录,对5-HT进行合成,又可通过PKA/cAMP通路调节5-HT的分泌,这些效应在CD患者结肠炎症部位黏膜分离的EC细胞中被放大^[9]。在低氧环境下,由IBD患者肠黏膜分离的EC细胞也可激活胞外腺苷信号通路,使EC细胞通过表面ADORA2B受体调节MAPK的活性,进而调节TPH-1的磷酸化和5-HT的分泌^[10]。

2.1.2 花生四烯酸代谢产物: 花生四烯酸代谢产物前列腺素(prostaglandins, PGs)和白三烯类(leukotrienes, LTs)在促炎过程中起重要作用。环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是PGs合成的限速酶,经典抗炎药物水杨酸类通过抑制其活性减少PG的产生,抑制炎症反应。在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的原代人肠微血管内皮细胞(human intestinal microvascular endothelial cells, HIMECs)血管生成的过程中, JNK、p38、p44/42MAPK通路均参与COX-2的表达^[11]。此外,对于药物抗炎机制的研究,也发现其可通过MAPK通路下调COX-2发挥作用。Camacho-Barquero等^[12]在研究姜黄素对实验性结肠炎动物的作用中,发现姜黄素可作用于p38MAPK通路调节COX-2和iNOS表达。González-Mauraza等^[13]研究发现利比亚豆科植物*Retama monosperma*对急性溃疡性结肠炎大鼠的抗炎作用可能是通过p38MAPK和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路下调

COX-2和iNOS发挥效应的。然而, 也有研究表明MAPK通路不参与LPS诱导的肠上皮细胞系IEC18表达COX-2^[14]。

2.1.3 细胞因子: 大量的研究表明在IBD患者病灶部位促炎细胞因子的分泌增多, 导致促炎与抑炎平衡破坏, 引起炎症。MAPK通路可通过磷酸化级联反应激活下游的转录因子促进或抑制基因的转录来调节细胞因子的分泌, 进而参与炎症反应。在体内实验研究中, 给予SB203580(p38通路抑制剂)治疗DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠, 与模型组相比, 其可显著性下调促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、白介素-12 p35亚基(interleukin 12 p35, IL-12p35)、IL-18的表达^[7]。同样, 给予XG-102、SP600125(JNK通路抑制剂)可保护TNBS/DSS诱导的结肠炎, TNF- α 、IL-6、IFN- γ 与模型组相比显著下调^[6,15]。在体外实验研究中, 由IBD患者肠黏膜活检分离出的固有层单核细胞体外培养, 给予p38a的抑制剂后, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6分泌均得到抑制^[16]; Waetzig等^[4]研究也表明p38抑制剂SB203580可抑制CD患者黏膜活检体外培养中TNF- α 的分泌; p42/44MAPK通路依赖的NF- κ B和AP-1的激活可介导IL-1 β 和TNF- α 刺激活动期UC患者肠黏膜分离的结肠上皮肌成纤维细胞(human colonic subepithelial myofibroblasts, SEMFs)高表达IL-33 mRNA^[17]; p38MAPK和ERK1/2通路的激活可调节DSS诱导小鼠的腹腔巨噬细胞分泌IL-1 β ^[18]; ERK和p38MAPK可调节IL-17诱导SEMFs分泌IL-6、IL-8和MCP-1^[19]; p38、ERK1/2、JNK MAPK通路均参与IL-1诱导的肠上皮细胞caco-2分泌IL-6和IL-8^[20]。对于趋化因子的调节, 研究表明Ras/MAPK/AP-1通路可调节脆弱类杆菌肠毒素诱导肠上皮细胞分泌IL-8和趋化因子MCP-1^[21]。Sunil等^[22]发现p38通路参与IL-1 β 诱导的caco-2细胞和HT-29细胞对CXCL8和CXCL10的调节, 同时其也参与TNF- α 诱导人的结肠肌成纤维细胞的CCL2和CXCL10的表达^[23]。

2.1.4 补体系统: 补体系统是抵抗病原微生物的天然和过继免疫的重要因子, 其可通过经典途径、替代途径、凝集素途径激活, 其中C3激活是最重要的一步。研究^[22]表明, 活动期的UC、CD患者的IL-17和补体系统C3 mRNA的表达显著提高, 用IL-17刺激SEMFs, 补体系统C3的mRNA和蛋白分泌呈时间、剂量依赖性, 且p42/44MAPK和p38MAPK均参与其调控。

2.2 MAPK与IBD相关基因

2.2.1 *TL1A/TNFSF15*: *TL1A/TNFSF15*(TNF超家族成员15)是2005年日本学者发现, 现已被确认和证实为IBD相关基因^[24], 其基因的多态性与IBD疾病发展的严重程度有关^[25-27]。TL1A可调节细胞的增殖、活化和免疫细胞的分化, TL1A/死亡受体3(death receptor 3, DR3)信号通路参与调节Th1、Th2、Th17介导的免疫反应, 且TL1A与DR3结合可诱导TRADD募集TRAF2、RIP1形成信号复合物激活MAPK通路^[28], 同时该通路可放大模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)诱导的MAPK/NF- κ B/PI3K信号通路和细胞因子的分泌^[29]。对于TL1A/DR3信号通路, 不仅其可调节MAPK通路, 而MAPK通路也可调节TL1A mRNA和蛋白的表达。Gonsky等^[30]对*TNFSF15*基因研究, 发现JNK可通过活化转录因子c-jun作用于启动子元件AP-1位点部分介导*TNFSF15*基因的反式激活。Shih等^[31]发现p38MAPK可通过其活化转录因子ATF-2参与大肠杆菌刺激的单核细胞和树突状细胞中TL1A的表达。

2.2.2 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型2(*PTPN2*): *PTPN2*为全基因组关联研究中确认的IBD相关基因^[32,33], 其通过对免疫系统、炎症反应及肠上皮细胞功能的调节来参与IBD的发病^[34-36]。在*PTPN2*的功能研究中, 发现此基因可调节MAPK通路抑制炎症。van Vliet等^[37]早期研究中发现该基因通过与衔接蛋白TRAF2相互作用、抑制Src家族酪氨酸激酶活性来抑制TNF诱导的ERK1/2信号通路的激活和IL-6的分泌。近期研究中^[38]发现, *PTPN2*基因敲除可促进IFN- γ 诱导的THP-1细胞STATs、p38MAPK的磷酸化及IL-6、MCP-1的分泌, 且对TNF- α 诱导肠上皮T84细胞中也有着相似的作用, 其敲除可促进ERK1/2、p38MAPK信号通路的激活和促炎介质IL-6、IL-8和iNOS的表达^[39]。

2.2.3 核苷酸结合寡聚域2/脱氧核糖吸引域家族成员15(*NOD2/CARD15*): *NOD2/CARD15*是第一个被发现的人类CD易感基因, 他可以通过识别细菌细胞壁的肽聚糖及其裂解产物胞壁酰二肽参与宿主对病原体的免疫应答^[40]。胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)刺激细胞可引起NOD2构相改变从而结合并激活蛋白激酶RIP2, 而NOD2-RIP2复合物又可激活NF- κ B、MAPK通路, 诱导促炎细胞因子、趋化因子的表达及适应性免疫和辅助性Th2型免疫应答^[41,42]。研究

■相关报道

自从2002年Hommes等将p38MAPK抑制剂用于治疗CD患者, 现已有许多研究报道其通路抑制剂在IBD体内、体外实验中的调节作用。

■创新盘点

本文与其他报道的不同之处在于更深入的从MAPK通路对炎症介质、IBD相关基因的调节两个方面进行综述,有利于更具体的了解此通路在IBD发病的作用。

表明多种因素参与调节MDP/NOD2/MAPK通路,相关研究^[43-46]发现IL-18RAP与IL-18R1介导的IL-18信号通路、共刺激分子ICOSL信号通路、干扰素调节因子5(IFN regulatory factor 5, *IRF5*)基因及IL-1 β 均可调节NOD2诱导的MAPK、NF- κ B信号通路的激活。Spalinger等^[47]发现PTPN22基因也参与该通路的调节,其基因敲除可增强MDP诱导的THP-1细胞激活p38/JNK MAPK及NF- κ B通路和细胞因子IL-6、IL-8、TNF的分泌。

2.2.4 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(PTPN22): *PTPN22*基因参与T细胞活化的负性调节,在免疫稳态中发挥着重要作用。研究发现PTPN22单核苷酸多态性与丹麦^[48]、加拿大^[49]、突尼斯^[50]IBD人群的易感性相关,也有研究认为其与西班牙^[51]、英国^[52]IBD人群的易感性关系很小,提示此基因与IBD易感性关系可能与种族差异有关。对于PTPN22功能的研究,Spalinger研究小组^[47,53]发现PTPN22敲除可加剧IFN- γ 诱导的THP-1细胞p38MAPK的活化,增加炎症因子IL-6和IL-17的分泌;其也参与MDP/NOD2/MAPK通路的调节。Cao等^[54]研究抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎患者发现PTPN22功能突变可加强其基底活性,负性调节ERK通路,进而影响抑炎因子IL-10的分泌。

2.2.5 自噬相关16样1(ATG16L1): *ATG16L1*基因主要表达于肠上皮细胞和CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺淋巴细胞,是一种涉及处理细胞内细菌的自噬小体代谢途径的蛋白,对自噬过程至关重要,其突变与CD显著相关^[55]。研究^[56]表明ATG16L1可调控IL-1 β 信号通路,在IL-1 β 刺激下,其与受体IL-1RI结合,随之结合IL-1RI受体相关蛋白,依次募集MyD88、IRAK1、TRAF6,进而引起下游NF- κ B和MAPKs的活化引发炎症反应, Lee等^[56]发现对于*ATG16L1*基因的敲除使选择性自噬受体p62水平升高,升高的p62可促进TRAF6的寡聚化和激活,导致下游的NF- κ B和MAPKs的过度激活引起较强炎症反应。Choe等^[57]用尿酸钠结晶刺激巨噬细胞引起蛋白酶体降解受损, p62水平升高, p62进而作用于ERK/JNK通路和Capase1调节IL-1 β 的合成, *ATG16L1*基因敲除使p62水平升高,可放大尿酸钠结晶引起的炎症反应。

3 结论

MAPK信号的活化在IBD发生、发展中起重要

作用,涉及机体内致炎因子和抗炎因子的平衡及致病基因的活化等多种病理过程。在IBD疾病中深入研究MAPK信号及其下游信号转导通路,可以为减轻肠道炎症,延缓IBD病变进程,寻找更好抑制剂治疗提供理论依据。

4 参考文献

- 1 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- 2 Brown MD, Sacks DB. Compartmentalised MAPK pathways. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (186): 205-235 [PMID: 18491054 DOI: 10.1007/978-3-540-72843-6_9]
- 3 Coulombe P, Meloche S. Atypical mitogen-activated protein kinases: structure, regulation and functions. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1376-1387 [PMID: 17161475 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.11.001]
- 4 Waetzig GH, Seegert D, Rosenstiel P, Nikolaus S, Schreiber S. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2002; 168: 5342-5351 [PMID: 11994493]
- 5 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14 [PMID: 11781274]
- 6 Assi K, Pillai R, Gómez-Muñoz A, Owen D, Salh B. The specific JNK inhibitor SP600125 targets tumour necrosis factor-alpha production and epithelial cell apoptosis in acute murine colitis. *Immunology* 2006; 118: 112-121 [PMID: 16630028 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02349.x]
- 7 Hollenbach E, Neumann M, Vieth M, Roessner A, Malfertheiner P, Naumann M. Inhibition of p38 MAP kinase- and RICK/NF-kappaB-signaling suppresses inflammatory bowel disease. *FASEB J* 2004; 18: 1550-1552 [PMID: 15289440 DOI: 10.1096/fj.04-1642fje]
- 8 Malamut G, Cabane C, Dubuquoy L, Malapel M, Dérijard B, Gay J, Tamboli C, Colombel JF, Desreumaux P. No evidence for an involvement of the p38 and JNK mitogen-activated protein in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1443-1453 [PMID: 16838116 DOI: 10.1007/s10620-006-9116-2]
- 9 Chin A, Svejda B, Gustafsson BI, Granlund AB, Sandvik AK, Timberlake A, Sumpio B, Pfragner R, Modlin IM, Kidd M. The role of mechanical forces and adenosine in the regulation of intestinal enterochromaffin cell serotonin secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G397-G405 [PMID: 22038827 DOI: 10.1152/ajpgi.00087.2011]
- 10 Dammen R, Haugen M, Svejda B, Alaimo D, Brenna O, Pfragner R, Gustafsson BI, Kidd M. The stimulatory adenosine receptor ADORA2B regulates serotonin (5-HT) synthesis and release in oxygen-depleted EC cells in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2013; 8: e62607 [PMID: 23638125 DOI: 10.1371/journal.pone.0062607]
- 11 Binion DG, Otterson MF, Rafiee P. Curcumin

- inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. *Gut* 2008; 57: 1509-1517 [PMID: 18596194 DOI: 10.1136/gut.2008.152496]
- 12 Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM, Talero E, Sánchez-Fidalgo S, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 333-342 [PMID: 17276891 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.006]
 - 13 González-Mauraza H, Martín-Cordero C, Alarcón-de-la-Lastra C, Rosillo MA, León-González AJ, Sánchez-Hidalgo M. Anti-inflammatory effects of Retama monosperma in acute ulcerative colitis in rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70: 163-172 [PMID: 24057513 DOI: 10.1007/s13105-013-0290-3]
 - 14 López-Posadas R, Ballester I, Mascaraque C, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustín O, Sánchez de Medina F. Flavonoids exert distinct modulatory actions on cyclooxygenase 2 and NF-kappaB in an intestinal epithelial cell line (IEC18). *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1714-1726 [PMID: 20649574 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00827.x]
 - 15 Reinecke K, Eminel S, Dierck F, Roessner W, Kersting S, Chromik AM, Gavrilova O, Laukeviciene A, Leuschner I, Waetzig V, Rosenstiel P, Herdegen T, Sina C. The JNK inhibitor XG-102 protects against TNBS-induced colitis. *PLoS One* 2012; 7: e30985 [PMID: 22427801 DOI: 10.1371/journal.pone.0030985]
 - 16 Docena G, Rovedatti L, Kruidenier L, Fanning A, Leakey NA, Knowles CH, Lee K, Shanahan F, Nally K, McLean PG, Di Sabatino A, MacDonald TT. Down-regulation of p38 mitogen-activated protein kinase activation and proinflammatory cytokine production by mitogen-activated protein kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 108-115 [PMID: 20731675 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04203.x]
 - 17 Kobori A, Yagi Y, Imaeda H, Ban H, Bamba S, Tsujikawa T, Saito Y, Fujiyama Y, Andoh A. Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 999-1007 [PMID: 20405148 DOI: 10.1007/s00535-010-0245-1]
 - 18 Kwon KH, Ohigashi H, Murakami A. Dextran sulfate sodium enhances interleukin-1 beta release via activation of p38 MAPK and ERK1/2 pathways in murine peritoneal macrophages. *Life Sci* 2007; 81: 362-371 [PMID: 17628610 DOI: 10.1016/j.lfs.2007.05.022]
 - 19 Hata K, Andoh A, Shimada M, Fujino S, Bamba S, Araki Y, Okuno T, Fujiyama Y, Bamba T. IL-17 stimulates inflammatory responses via NF-kappaB and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G1035-G1044 [PMID: 12016129 DOI: 10.1152/ajpgi.00494.2001]
 - 20 Garat C, Arend WP. Intracellular IL-1Ra type 1 inhibits IL-1-induced IL-6 and IL-8 production in Caco-2 intestinal epithelial cells through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB pathways. *Cytokine* 2003; 23: 31-40 [PMID: 12901852]
 - 21 Kim JM, Jung HY, Lee JY, Youn J, Lee CH, Kim KH. Mitogen-activated protein kinase and activator protein-1 dependent signals are essential for *Bacteroides fragilis* enterotoxin-induced enteritis. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2648-2657 [PMID: 16114110 DOI: 10.1002/eji.200526321]
 - 22 Sunil Y, Ramadori G, Raddatz D. Influence of NFkappaB inhibitors on IL-1beta-induced chemokine CXCL8 and -10 expression levels in intestinal epithelial cell lines: glucocorticoid ineffectiveness and paradoxical effect of PDTC. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 323-333 [PMID: 19921217 DOI: 10.1007/s00384-009-0847-3]
 - 23 Aomatsu T, Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Kasumi E, Yoden A, Tamai H, Fujiyama Y, Andoh A. Tacrolimus (FK506) suppresses TNF- α -induced CCL2 (MCP-1) and CXCL10 (IP-10) expression via the inhibition of p38 MAP kinase activation in human colonic myofibroblasts. *Int J Mol Med* 2012; 30: 1152-1158 [PMID: 22895606 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1094]
 - 24 Shih DQ, Michelsen KS, Barrett RJ, Biener-Ramanujan E, Gonsky R, Zhang X, Targan SR. Insights into TL1A and IBD pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2011; 691: 279-288 [PMID: 21153332 DOI: 10.1007/978-1-4419-6612-4_29]
 - 25 Haritunians T, Taylor KD, Targan SR, Dubinsky M, Ippoliti A, Kwon S, Guo X, Melmed GY, Berel D, Mengesha E, Psaty BM, Glazer NL, Vasilias EA, Rotter JI, Fleshner PR, McGovern DP. Genetic predictors of medically refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1830-1840 [PMID: 20848476 DOI: 10.1002/ibd.21293]
 - 26 Barrett R, Zhang X, Koon HW, Vu M, Chang JY, Yeager N, Nguyen MA, Michelsen KS, Berel D, Pothoulakis C, Targan SR, Shih DQ. Constitutive TL1A expression under colitogenic conditions modulates the severity and location of gut mucosal inflammation and induces fibrostenosis. *Am J Pathol* 2012; 180: 636-649 [PMID: 22138299 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.026]
 - 27 Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 526-533 [PMID: 23388546 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828075e7]
 - 28 Pobezinskaya YL, Choksi S, Morgan MJ, Cao X, Liu ZG. The adaptor protein TRADD is essential for TNF-like ligand 1A/death receptor 3 signaling. *J Immunol* 2011; 186: 5212-5216 [PMID: 21421854 DOI: 10.4049/jimmunol.1002374]
 - 29 Hedl M, Abraham C. A TNFSF15 disease-risk polymorphism increases pattern-recognition receptor-induced signaling through caspase-8-induced IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 13451-13456 [PMID: 25197060 DOI: 10.1073/pnas.1404178111]
 - 30 Gonsky R, Deem RL, Targan SR. Multiple activating and repressive cis-promoter regions regulate TNFSF15 expression in human primary mononuclear cells. *Cytokine* 2013; 63: 36-42 [PMID: 23642711 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.04.004]
 - 31 Shih DQ, Kwan LY, Chavez V, Cohavy O, Gonsky

■应用要点

在IBD疾病中深入研究MAPK信号及其下游信号转导通路,为认识IBD发病机制、寻找更好的抑制剂或药物治疗提供理论依据。

同行评价

本文立意有依据, 研究内容集中, 论点明确, 结果可信, 文章简洁, 对IBD的发病机制研究和临床诊治有参考意义。

- 32 Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678 [PMID: 17554300 DOI: 10.1038/nature05911]
- 33 Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T, Schuldt D, Nikolaus S, Rosenstiel P, Krawczak M, Schreiber S. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008; 40: 713-715 [PMID: 18438405 DOI: 10.1038/ng.148]
- 34 McCole DF. Regulation of epithelial barrier function by the inflammatory bowel disease candidate gene, PTPN2. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1257: 108-114 [PMID: 22671596 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06522.x]
- 35 Scharl M, Wojtal KA, Becker HM, Fischbeck A, Frei P, Arikkat J, Pesch T, Kellermeier S, Boone DL, Weber A, Loessner MJ, Vavricka SR, Fried M, McCole DF, Rogler G. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 regulates autophagosome formation in human intestinal cells. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1287-1302 [PMID: 21987459 DOI: 10.1002/ibd.21891]
- 36 Hassan SW, Doody KM, Hardy S, Uetani N, Cournoyer D, Tremblay ML. Increased susceptibility to dextran sulfate sodium induced colitis in the T cell protein tyrosine phosphatase heterozygous mouse. *PLoS One* 2010; 5: e8868 [PMID: 20111595 DOI: 10.1371/journal.pone.0008868]
- 37 van Vliet C, Bukczynska PE, Puryer MA, Sadek CM, Shields BJ, Tremblay ML, Tiganis T. Selective regulation of tumor necrosis factor-induced Erk signaling by Src family kinases and the T cell protein tyrosine phosphatase. *Nat Immunol* 2005; 6: 253-260 [PMID: 15696169 DOI: 10.1038/ni1169]
- 38 Scharl M, Hruz P, McCole DF. Protein tyrosine phosphatase non-receptor Type 2 regulates IFN- γ -induced cytokine signaling in THP-1 monocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2055-2064 [PMID: 20848498 DOI: 10.1002/ibd.21325]
- 39 Scharl M, McCole DF, Weber A, Vavricka SR, Frei P, Kellermeier S, Pesch T, Fried M, Rogler G. Protein tyrosine phosphatase N2 regulates TNF α -induced signalling and cytokine secretion in human intestinal epithelial cells. *Gut* 2011; 60: 189-197 [PMID: 21115548 DOI: 10.1136/gut.2010.216606]
- 40 Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nuñez G. NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 365-398 [PMID: 18928408 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092239]
- 41 Yang Y, Yin C, Pandey A, Abbott D, Sassetti C, Kelliher MA. NOD2 pathway activation by MDP or Mycobacterium tuberculosis infection involves the stable polyubiquitination of Rip2. *J Biol Chem* 2007; 282: 36223-36229 [PMID: 17947236 DOI: 10.1074/jbc.M703079200]
- 42 Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 9-23 [PMID: 24336102 DOI: 10.1038/nri3565]
- 43 Hedl M, Abraham C. Distinct roles for Nod2 protein and autocrine interleukin-1 β in muramyl dipeptide-induced mitogen-activated protein kinase activation and cytokine secretion in human macrophages. *J Biol Chem* 2011; 286: 26440-26449 [PMID: 21659536 DOI: 10.1074/jbc.M111.237495]
- 44 Hedl M, Lahiri A, Ning K, Cho JH, Abraham C. Pattern recognition receptor signaling in human dendritic cells is enhanced by ICOS ligand and modulated by the Crohn's disease ICOSLG risk allele. *Immunity* 2014; 40: 734-746 [PMID: 24837102 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.011]
- 45 Hedl M, Zheng S, Abraham C. The IL18RAP region disease polymorphism decreases IL-18RAP/IL-18R1/IL-1R1 expression and signaling through innate receptor-initiated pathways. *J Immunol* 2014; 192: 5924-5932 [PMID: 24842757 DOI: 10.4049/jimmunol.1302727]
- 46 Hedl M, Abraham C. IRF5 risk polymorphisms contribute to interindividual variance in pattern recognition receptor-mediated cytokine secretion in human monocyte-derived cells. *J Immunol* 2012; 188: 5348-5356 [PMID: 22544929 DOI: 10.4049/jimmunol.1103319]
- 47 Spalinger MR, Lang S, Vavricka SR, Fried M, Rogler G, Scharl M. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 modulates NOD2-induced cytokine release and autophagy. *PLoS One* 2013; 8: e72384 [PMID: 23991106 DOI: 10.1371/journal.pone.0072384]
- 48 Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, Ydegaard Turino S, Broder Brodersen J, Rashid S, Kaiser Rasmussen B, Avlund S, Bastholm Olesen T, Jürgen Hoffmann H, Kragh Thomsen M, Ostergaard Thomsen V, Frydenberg M, Andersen Nexø B, Sode J, Vogel U, Andersen V. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKB1A, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS One* 2014; 9: e98815 [PMID: 24971461 DOI: 10.1371/journal.pone.0098815]
- 49 Waterman M, Xu W, Stempak JM, Milgrom R, Bernstein CN, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Silverberg MS. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1936-1942 [PMID: 21830272 DOI: 10.1002/ibd.21579]
- 50 Sfar I, Ben Aleya W, Mouelhi L, Aouadi H, Ben Rhomdhane T, Makhlof M, Ayed-Jendoubi S, Gargaoui H, Najjar T, Ben Abdallah T, Ayed K, Gorgi Y. Lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant and inflammatory bowel disease in Tunisia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 479-483 [PMID: 20101775]
- 51 Martín MC, Oliver J, Urcelay E, Orozco G, Gómez-García M, López-Nevot MA, Piñero A, Brieva JA, de la Concha EG, Nieto A, Martín J. The functional genetic variation in the PTPN22 gene has a negligible effect on the susceptibility to develop inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 2005; 66: 314-317 [PMID: 16185327 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2005.00428.x]
- 52 Prescott NJ, Fisher SA, Onnie C, Pattni R, Steer S, Sanderson J, Forbes A, Lewis CM, Mathew CG. A general autoimmunity gene (PTPN22) is not associated

- with inflammatory bowel disease in a British population. *Tissue Antigens* 2005; 66: 318-320 [PMID: 16185328 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2005.00494.x]
- 53 Spalinger MR, Lang S, Weber A, Frei P, Fried M, Rogler G, Scharl M. Loss of protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 regulates interferon- γ -induced signaling in human monocytes. *Gastroenterology* 2013; 144: 978-988. e10 [PMID: 23380085 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.048]
- 54 Cao Y, Yang J, Colby K, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Berg EA, Zhang Y, Jennette JC, Falk RJ, Preston GA. High basal activity of the PTPN22 gain-of-function variant blunts leukocyte responsiveness negatively affecting IL-10 production in ANCA vasculitis. *PLoS One* 2012; 7: e42783 [PMID: 22880107 DOI: 10.1371/journal.pone.0042783]
- 55 Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 412-424 [PMID: 22346247 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.412]
- 56 Lee J, Kim HR, Quinley C, Kim J, Gonzalez-Navajas J, Xavier R, Raz E. Autophagy suppresses interleukin-1 β (IL-1 β) signaling by activation of p62 degradation via lysosomal and proteasomal pathways. *J Biol Chem* 2012; 287: 4033-4040 [PMID: 22167182 DOI: 10.1074/jbc.M111.280065]
- 57 Choe JY, Jung HY, Park KY, Kim SK. Enhanced p62 expression through impaired proteasomal degradation is involved in caspase-1 activation in monosodium urate crystal-induced interleukin-1b expression. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1043-1053 [PMID: 24587486 DOI: 10.1093/rheumatology/ket474]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

腹部手术后谵妄的研究进展

廖勃, 韩曲, 勒义官, 范纪昌, 蒋澄, 谢晓峰, 曾飞

■背景资料

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是腹部手术后常见的急性综合征, 准确的诊断及正确的处理是改善预后的关键。POD的发生与患者术前存在的基础疾病及围手术期的药物使用密切相关, 但具体的发生机制尚不明确, 目前认为主要由乙酰胆碱等神经递质的缺乏所导致。非药物性手段在POD防治中因表现出了一定的优势而逐渐受到关注。

廖勃, 韩曲, 勒义官, 范纪昌, 谢晓峰, 曾飞, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
蒋澄, 南京医科大学附属脑科医院神经内科 江苏省南京市 210000

廖勃, 在读硕士, 主要从事消化外科肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由廖勃完成; 韩曲、勒义官、范纪昌、蒋澄及谢晓峰进行文献搜集整理; 曾飞审校。

通讯作者: 曾飞, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。zenfei6405@126.com
电话: 0791-86297662

收稿日期: 2014-10-30 修回日期: 2014-11-23

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Recent progress in research of postoperative delirium after abdominal surgery

Bo Liao, Qu Han, Yi-Guan Le, Ji-Chang Fan, Cheng Jiang, Xiao-Feng Xie, Fei Zeng

Bo Liao, Qu Han, Yi-Guan Le, Ji-Chang Fan, Xiao-Feng Xie, Fei Zeng, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Cheng Jiang, Department of Neurology, Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Fei Zeng, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. zenfei6405@126.com

Received: 2014-10-30 Revised: 2014-11-23

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

Postoperative delirium (POD) is a common acute cerebral syndrome after abdominal surgery, with disturbance of consciousness, cognition and attention as the main clinical manifestations, found mostly in elderly male patients. POD often increases mortality dramatically and prolongs the length of hospital stay. There are many factors responsible for the occurrence of POD, such as age, underlying diseases and antipsychotic drugs. Due to the complex onset of the disease, multicomponent intervention strategies have been recommended and proved effective. In contrast, there has been no evidence that pharmacological prevention or therapy could reduce the incidence or shorten the duration of POD. This paper reviews the recent progress in research of

postoperative delirium after abdominal surgery with regards to its mechanism, risk factors, prevention and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Postoperative delirium; Abdominal surgery

Liao B, Han Q, Le YG, Fan JC, Jiang C, Xie XF, Zeng F. Recent progress in research of postoperative delirium after abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 236-242 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/236.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.236>

摘要

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是腹部外科手术后一种常见的急性综合征, 以意识、认知障碍及注意力不集中为主要临床表现。围手术期谵妄以老年男性多见, 一旦发生会提高患者的死亡率, 延长住院时间并增加住院费用。有多种原因参与POD的发生, 包括患者高龄、术前存在的基础性疾病及麻醉镇静药物使用等。就治疗方面来讲, 过去主张使用氟哌啶醇等药物性治疗, 但最新的研究表明, 非药物手段的多元化介入策略(multicomponent intervention strategies)在临床试验中表现出了预防和治疗优势, 并逐渐被业界接受。本文主要就腹部外科手术后POD的影响因素、预防和治疗的最新进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 术后谵妄; 腹部手术

核心提示: 术后谵妄(postoperative delirium, POD)是腹部手术后常见的急性综合征, 增加患者的住院时间及死亡风险, 本文就腹部POD的发生原因、机制及诊治进展进行了综述, 对临床工作提供一定的帮助。

廖勃, 韩曲, 勒义官, 范纪昌, 蒋澄, 谢晓峰, 曾飞. 腹部手术后谵妄的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 236-242

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/236.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.236>

0 引言

术后谵妄(postoperative delirium, POD)指术后数天内发生的一种可逆的急性波动性精神紊乱综合征, 包括了意识、认知、注意力、记忆、定向及运动行为方面的紊乱。谵妄是一种常见的临床表现, 2012年据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计, 欧洲住院老年患者谵妄发生率50%^[1]。随着谵妄的发生, 伴随而来的是患者死亡率升高, 住院时间延长及住院花费增加, 而由于手术创伤的打击加之围手术期生理精神因素的改变, 谵妄发生率和死亡率分别可达37%-74%和20%^[2], 曹建国等^[3]统计380例65岁以上住院手术患者中, 135例非心脏手术患者POD占29.6%, 其中普外科腹部手术后发生率为38%。因此普外科医生了解POD, 及时发现并采取有效措施是十分必要的。本文就近年来腹部手术POD的发生机制、影响因素及其诊治的最新进展作一综述。

1 临床诊断及诊断工具

1.1 症状及诊断标准 患者常在术后第1-3天急性或亚急性发作且病情波动, 表现为注意力不集中、意识障碍、认知障碍(包括定向障碍、记忆障碍、语言改变), 其他表现包括睡眠-觉醒周期紊乱, 幻觉、错觉、精神运动障碍, 不良行为、情绪不稳定。临床观察到的谵妄患者通常表现为烦躁不安, 但也可表现得异常安静, 由此分为兴奋型和沉默型。患者症状常在夜晚加重, 称为日落现象, 意识方面出现昏睡或觉醒过度, 定向(人、空间、时间)障碍表现为不识来人、亲友, 错觉和幻觉是认知障碍的表现, 许多患者的被害妄想逼真, 导致他们易激惹、躁动甚至产生攻击行为。另外, 患者短期记忆受损, 呈现逆行性遗忘。沉默型患者出现情绪混乱, 可表现为严重抑郁的情感淡漠, 也可以是严重的恐慌和焦虑。

谵妄诊断确立之后, 关键需要找出导致谵妄的原因, 腹部外科大手术后身体内环境发生改变, 如感染、低血糖、电解质紊乱、脱水等, 加之镇痛不足、抗胆碱能药物、镇静止痛药物过量等是引发POD的常见原因, 还需注意肝胰手术后出现的肝性脑病、胰性脑病以及术后长期肠外营养导致的维生素B1缺乏性Wernicke脑病。

因此谵妄出现后应积极进行血生化、脑影像[计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]等检查。目前应用最广泛的两种谵妄诊断标准是WHO制定的国际疾病分类第10版(ICD-10 1993年)^[4]和美国精神医学学会出版的精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5 2013年)^[5]。前者的诊断标准中有睡眠-觉醒周期紊乱一项, 而后者更注重相似疾病之间的鉴别, 例如有痴呆病史、药物或酒精所致的戒断作用间的区别, 且诊断标准少, 应用更加简单。

1.2 诊断工具 诊断工具的使用提高了临床诊疗工作效率, 目前有超过24种谵妄诊疗工具, 最为广泛使用的是Inouye等以DSM-III-R为标准制定的谵妄评定方法(confusion assessment method, CAM)^[6-8], Wei等^[9]在对1000余例患者进行系统回顾中证实了其有效性, 其中敏感性为94%, 特异性89%, 评定者间信度高。谵妄评定方法包括4项内容: (1)急性发作和波动病程: 患者精神状态在短时间有无明显改变, 1 d之内行为是否波动(症状出现或消失, 加重或减弱); (2)注意力不集中: 注意力难以集中, 容易分散; (3)思维混乱: 谈话主题散漫, 思维不清晰或不合逻辑, 或从一个主题不可预测地跳到另一个主题; (4)意识改变: 患者意识是否表现为警醒、嗜睡、昏睡或昏迷。当(1)和(2)共同具备, 再加上(3)或(4)中的任意一项, 即可诊断谵妄。

2 病理生理学

谵妄发生机制学说众多, 但确切机制尚不明确, 大部分理论都不能单独解释POD, 理论之间互相有关联。但所有研究表明最后都与神经递质的合成及功能紊乱有关, 从而导致了行为及认知的改变。神经递质紊乱中最多见的是乙酰胆碱缺乏及多巴胺过多, 或由抗胆碱药物和拟多巴胺药物使用带来的不良影响^[10]。以下列举目前最有影响的几种学说:

2.1 神经炎症(neuroinflammatory)学说 包括由外周部位感染和全身性炎症反应引起的神经炎症^[11]。有确切证据表明急性全身性炎症与谵妄之间存在关系^[12,13], 当发生系统炎症、缺氧或者疼痛时, 血脑屏障通透性增加, 循环血液中的细胞、炎症因子或者神经兴奋性药物如阿片类代谢产物可透过屏障进入中枢^[14,15]。受此影响, 中枢本身会产生炎症介质, 并随着炎症反应的发生, 依次产生神经递质紊乱, 神经内分泌改变,

■ 研发前沿

目前手POD的非药物性预防和治疗是本领域的研究热点, 其主要手段是针对围手术期导致谵妄的多种诱因和易感因素进行干预, 因此后续研究应针对非药物防治方法进行改进, 使其更加符合现实临床需求。

■相关报道

Inouye等对谵妄进行了长期的研究,并报道了HELP(hospital elder life program)法作为一种非药物性防治手段被应用于临床,而由此法衍生出的一系列改进方法也见诸于文献报道中。

神经功能失调甚至神经细胞死亡,最终导致临床症状^[16-18]。

2.2 神经细胞老化(neuronal aging)学说 在对老年人及术前痴呆患者大脑的研究中发现,由于大脑的形态及功能学改变使得在系统性炎症反应下具有更高的发病率。乙酰胆碱能抑制小神经胶质细胞的活性,老龄人和痴呆患者大脑乙酰胆碱相对缺乏,加之抗胆碱类药物使用,造成小神经胶质细胞过分活跃^[16],活化的小神经胶质细胞是中枢系统的免疫效应细胞,过度活化造成自身细胞的免疫损伤,由此不仅能解释这些患者的POD高发生率,还能解释谵妄病程中顽固性的症状,如进行性神经炎症、神经退行性病变^[18]。

2.3 氧化应激反应(oxidative stress)学说 手术以后人体血流动力学发生改变,机体代谢增加造成颅内血氧、灌注率下降。而缺氧、细胞膜ATP泵供能不足,使细胞内电解质浓缩,如胞内高钙离子,导致神经元功能失调。此外,氧化应激引起某些神经递质代谢紊乱,如谷氨酸、多巴胺和去甲肾上腺素合成增多,乙酰胆碱合成减弱^[17]。

2.4 神经递质缺乏(neurotransmitter deficiency)学说 之前已述氧化应激反应会减少乙酰胆碱,与POD相关的神经介质以及抑制性神经介质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)^[17,19,20]。乙酰胆碱在维持意识清醒、注意力和学习记忆中的作用非常关键,通常认为其缺乏是谵妄发病最后的共同通路,他的不足常常与多巴胺的过量相关^[19,20]。虽然乙酰胆碱不足与谵妄相关,但是乙酰胆碱酯酶抑制剂对谵妄无明显治疗及预防效果^[21-23]。

3 相关的因素

虽然POD发生的病理生理学机制尚不明了,但业界逐渐接受的是,其发病由多种易感因素与诱发因素之间共同作用引起的。

3.1 易感因素(predisposing factors) (1)年龄 ≥ 75 岁; (2)基础疾病史,术前房颤;外周血管疾病;心脑血管疾病史;肾功能不全;糖尿病(尤其是血糖控制不良者); (3)术前存在认知障碍^[24],如痴呆; (4)术前听力、视觉损伤; (5)既往谵妄病史^[25]; (6)酗酒^[26,27]; (7)术前营养不良(血清总蛋白 < 30 g/L)及电解质紊乱^[28-30]; (8)术前贫血; (9)抑郁症病史^[31]; (10)躁郁症或精神分裂症是独立危险因素^[32]。

3.2 诱发因素(precipitating factors) (1)有创检查

或手术^[33]; (2)部分麻醉药物的使用,如术中使用长效阿片类药物对比短效制剂风险更大;围手术期使用芬太尼的剂量与发病成正比^[34,35]; (3)苯二氮卓类药物是发病的独立因素; (4)抗胆碱类药物或具有抗胆碱/抗组胺不良反应药物^[36]; (5)术中低血压^[37]; (6)术后48 h内缺氧是独立危险因素^[38]; (7)术后镇痛不足^[39]; (8)术后心输出量低; (9)急性出血性贫血、输血增加风险,且发生率与严重程度与输血量呈正相关^[40]; (10)术后急性肾衰^[41]; (11)围手术期感染,血清中炎症因子如白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-8、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)与发生率、严重程度、持续时间密切相关^[42,43]; (12)重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的谵妄发生率明显提高:导尿、限制活动(身体制动)、睡眠不足、昼夜节律紊乱^[44,45]。患者进入ICU后会导致紧张情绪,血清皮质醇水平上升^[46]; (13)呼吸机的长时间使用,其使用时间与发病率及使用时间呈正相关^[47]; (14)围手术期神经学合并症,如脑缺血、脑出血^[48]。

4 预防和治疗

4.1 非药物性预防和治疗 积极发现术前易感因素及避免诱因可以更好地针对性预防和治疗POD。控制单一的风险因素或许不足以改善谵妄发生与病情,多元化策略才是最有效针对预防与治疗的手段。

作为一种非药物手段,多元化介入策略(multicomponent intervention strategies, MIS)因在POD的预防与治疗中表现出的优势^[49,50],已逐渐被业界所接受,并列入到英国国家优化卫生与保健研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南当中^[6]。MIS针对围手术期多项诱因和易感因素进行干预。护理方面,鼓励患者术前进行适度身体锻炼,术后尽早活动,尽量避免导尿;帮助患者恢复定向障碍;给视觉或听觉障碍的患者佩戴眼镜、助听器;提高睡眠质量,有条件可给高风险及已患病患者提供单间,避免夜间护理和治疗项目;治疗方面,应有效缓解疼痛,积极纠正贫血,低血氧,低/高血压,保证足够碳水化合物及其他营养物质摄入;精神兴奋药物的使用及有创操作均为诱发因素,应尽量避免。在多元化介入策略中,应用最广泛的是由美国Inouye教授提出的HELP(hospital elder life program)法,目前已被全球超过200家医院使用,并衍生出了一系列改

进方法^[51]。Chen等^[52]在一项前瞻性研究中观察了HELP改进法对腹部外科手POD发生率的影响, 其中实验组($n = 102$)和使用常规护理方法的对照组($n = 77$)POD的发病率分别为0.0%和16.7%($P < 0.001$)。

虽然MIS能降低POD发病率, 但或许不是其中的每一项干预方法都是有效可行的。Jeffs等^[53]就得出了阴性结果, 他们将649例入院时无谵妄的内科老年患者(≥ 65 岁)纳入研究, 实验组对患者定向力、活动两项内容进行干预($n = 305$), 对照组行常规护理($n = 344$), 结果显示, 住院期间谵妄在实验组发生率4.9%(15/305, 95%CI: 2.3-7.3), 对照组为5.9%(20/339, 95%CI: 3.8-9.2), 两组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.301$; $P > 0.05$)。需要指出的是, 这项研究只针对内科患者进行了定向和活动干预, 并不能否认MIS的有效性, 能否完善MIS, 使其满足临床的不同需求, 有待进行更多的研究。

4.2 药物性预防和治疗 一代抗精神病药物如氟哌啶醇过去被用于POD治疗, 但在氟哌啶醇与二代抗精神病药对比研究中, 前者对谵妄持续时间和严重程度的影响并无优势, 而使用后可能出现锥体外系症状^[54-57], 因此不被建议用于POD。最近的一些研究结果也不支持氟哌啶醇的使用, Fukata等^[58]将119例拟择期行腹部手术或骨科手术患者(≥ 75 岁)纳入研究, 术后前3 d给予小剂量氟哌啶醇, 观察术后7 d内谵妄发生情况, 结果在实验组($n = 59$)和对照组(使用安慰剂; $n = 60$)中发病率分别为42.4%和33.3%, 差异无统计学意义($P = 0.309$), 且发病的严重程度也未见改善。同样的, 在ICU和老年患者的应用中, 氟哌啶醇组的发病率和持续时间和使用安慰剂的对照组差异均无统计学意义^[59-61]。

目前, 右旋美托咪啶治疗谵妄的效果较为肯定, 持续静脉输注可以减少谵妄的持续时间, 术中用于镇静可降低POD发病率, 他的这种作用或许与其对胆碱能和GABA能系统影响较小且促进正常睡眠结构有关^[62-64], 因此被美国重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)2013年指南推荐使用^[65]。同被推荐的还有二代抗精神病药, 而苯二氮卓类药物因可能诱发谵妄, 故不建议使用。睡眠的不足是危险因素之一, 应用褪黑素也可预防性的减少POD的发生^[66]。另外, 乙酰胆碱的缺乏是POD关键的发生机制, 但实际上, 胆碱酯酶抑制剂如利斯的明并无预防效果^[67,68]。最近的研究^[69]报道, 麻醉中

使用小剂量的氯胺酮可能减少术后疼痛、预防POD的发病, 但是这一信息还未被证实, 一项大型临床研究正在进行中。

5 结论

谵妄是腹部外科手术术后常见的疾病, 增加患者死亡率, 延长住院时间, 增加住院费用。外科医生通常对POD缺乏足够的认识, 容易与一些功能性神经障碍相混淆, 有时单纯地认为是麻醉后遗症而未引起重视。因此, 有效预防及治疗POD对医生提出了更高的要求。降低POD的发生及严重程度主要依靠医护人员提高对疾病以及易感、诱发因素的认识, 针对高危患者进行风险评估, 采取预防措施, 在疾病发生之后积极进行治疗, 另一方面, 需要患者家属的积极配合。同时, 外科医生限于本专业的知识范围, 应及时与相关科室沟通, 多学科之间合作。

6 参考文献

- 1 WHO Regional Office for Europe. European hospital morbidity database. Copenhagen: World Health Organization, 2012
- 2 Ganai S, Lee KF, Merrill A, Lee MH, Bellantonio S, Brennan M, Lindenauer P. Adverse outcomes of geriatric patients undergoing abdominal surgery who are at high risk for delirium. *Arch Surg* 2007; 142: 1072-1078 [PMID: 18025336 DOI: 10.1001/archsurg.142.11.1072]
- 3 曹建国, 洪涛, 闻大翔, 皋源, 万燕杰, 刁枢, 李立志, 杭燕南, 孙大金. 老年患者术后精神和认知障碍的发病率及相关因素分析. *上海医学* 2006; 28: 939-941
- 4 WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993
- 5 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013
- 6 O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154: 746-751 [PMID: 21646557 DOI: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00006]
- 7 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-948 [PMID: 2240918]
- 8 Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA* 2010; 304: 779-786 [PMID: 20716741]
- 9 Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 823-830 [PMID: 18384586]
- 10 Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-922 [PMID: 23992774 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1]

■创新盘点

本文详细介绍了近年来对腹部手POD发生机制、原因及治疗的研究进展。

■应用要点

本文重点阐述了腹部POD发生的相关因素及防治进展,相信对临床中避免POD的发生、及时有效的发现和治疗会带来帮助。

- 11 Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, Deacon RM, Rawlins JN, Bannerman DM, Cunningham C. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 603-616. e3 [PMID: 20471138 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.002]
- 12 de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62: 521-525 [PMID: 17467406 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2006.11.013]
- 13 Poon DC, Ho YS, Chiu K, Chang RC. Cytokines: how important are they in mediating sickness? *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1-10 [PMID: 23153795 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.001]
- 14 Engelhardt S, Al-Ahmad AJ, Gassmann M, Ogunshola OO. Hypoxia selectively disrupts brain microvascular endothelial tight junction complexes through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2014; 229: 1096-1105 [PMID: 24375098 DOI: 10.1002/jcp.24544]
- 15 Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 2064-2070 [PMID: 23561508 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.010]
- 16 van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773-775 [PMID: 20189029 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61158-2]
- 17 Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 1190-1222 [PMID: 24206937 DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005]
- 18 Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 764-772 [PMID: 18693233 DOI: 10.1093/gerona/63.7.764]
- 19 Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 132-148 [PMID: 10837102]
- 20 Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 518-526 [PMID: 22941208 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa]
- 21 van Eijk MM, Slooter AJ. Delirium in intensive care unit patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14: 141-147 [PMID: 20478955 DOI: 10.1177/1089253210371495]
- 22 Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005317 [PMID: 18254077 DOI: 10.1002/14651858.CD005317.pub2]
- 23 Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Ari-cept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 343-349 [PMID: 17006875 DOI: 10.1002/gps.1679]
- 24 Youngblom E, DePalma G, Sands L, Leung J. The temporal relationship between early postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older patients: a prospective cohort study. *Can J Anaesth* 2014; 61: 1084-1092 [PMID: 25287962]
- 25 Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 628-636 [PMID: 21785356 DOI: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5]
- 26 Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Warltier DC. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007; 106: 423-430 [PMID: 17325499 DOI: 10.1097/0000542-200703000-00005]
- 27 von Haken R, Gruss M, Plaschke K, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA. [Delirium in the intensive care unit]. *Anaesthesist* 2010; 59: 235-247 [PMID: 20127059 DOI: 10.1007/s00101-009-1664-3]
- 28 Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1883-1887 [PMID: 19022003 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.020]
- 29 Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of intra- and postoperative albumin levels as a biomarker of delirium after cardiopulmonary bypass: results of an exploratory study. *Psychiatry Res* 2012; 200: 957-963 [PMID: 22749153 DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.030]
- 30 Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17: 567-575 [PMID: 18978241]
- 31 Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 1005-1011 [PMID: 21034183 DOI: 10.3109/00048674.2010.495053]
- 32 Copeland LA, Zeber JE, Pugh MJ, Mortensen EM, Restrepo MI, Lawrence VA. Postoperative complications in the seriously mentally ill: a systematic review of the literature. *Ann Surg* 2008; 248: 31-38 [PMID: 18580204 DOI: 10.1097/SLA.0b013e328181724f25]
- 33 Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1066-1076 [PMID: 23511351]
- 34 Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-266 [PMID: 12648190 DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x]
- 35 Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 18-26 [PMID: 20042557 DOI: 10.4065/mcp.2009.0469]
- 36 Tse L, Schwarz SK, Bowering JB, Moore RL, Burns KD, Richford CM, Osborn JA, Barr AM. Pharma-

- cological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. *Curr Neuropsychopharmacol* 2012; 10: 181-196 [PMID: 23449337 DOI: 10.2174/157015912803217332]
- 37 Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, Uzdavinyas G. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 180-185 [PMID: 17487768 DOI: 10.1080/14017430701302490]
 - 38 Rosenberg J. Hypoxaemia in the general surgical ward--a potential risk factor? *Eur J Surg* 1994; 160: 657-661 [PMID: 7888465]
 - 39 Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81 [PMID: 12560416 DOI: 10.1093/gerona/58.1.M76]
 - 40 Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998; 105: 380-384 [PMID: 9831421 DOI: 10.1016/S0002-9343(98)00292-7]
 - 41 Sasajima Y, Sasajima T, Azuma N, Akazawa K, Saito Y, Inaba M, Uchida H. Factors related to postoperative delirium in patients with lower limb ischaemia: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 411-415 [PMID: 22863895 DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.06.028]
 - 42 Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 669-675 [PMID: 22316182 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x]
 - 43 van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1704-1709 [PMID: 18691278 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01851.x]
 - 44 Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 51-65 [PMID: 23182527 DOI: 10.1016/j.ccc.2012.10.007]
 - 45 McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41: 405-413 [PMID: 23263581 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826ab49b]
 - 46 Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care* 2013; 17: R38 [PMID: 23452669 DOI: 10.1186/cc12548]
 - 47 Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and non-modifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 555-559 [PMID: 20227891 DOI: 10.1053/j.jvca.2010.01.003]
 - 48 Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010; 67: 338-344 [PMID: 20373345 DOI: 10.1002/ana.21899]
 - 49 Brooks P, Spillane JJ, Dick K, Stuart-Shor E. Developing a strategy to identify and treat older patients with postoperative delirium. *AORN J* 2014; 99: 257-273; quiz 274-276 [PMID: 24472589 DOI: 10.1016/j.aorn.2013.12.009]
 - 50 Martinez FT, Tobar C, Beddings CI, Vallejo G, Fuentes P. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age Ageing* 2012; 41: 629-634 [PMID: 22589080 DOI: 10.1093/ageing/afs060]
 - 51 Yue J, Tabloski P, Dowal SL, Puelle MR, Nandan R, Inouye SK. NICE to HELP: operationalizing National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines to improve clinical practice. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 754-761 [PMID: 24697606 DOI: 10.1111/jgs.12768]
 - 52 Chen CC, Lin MT, Tien YW, Yen CJ, Huang GH, Inouye SK. Modified hospital elder life program: effects on abdominal surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 245-252 [PMID: 21641835 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.004]
 - 53 Jeffs KJ, Berlowitz DJ, Grant S, Lawlor V, Graco M, de Morton NA, Savage JA, Lim WK. An enhanced exercise and cognitive programme does not appear to reduce incident delirium in hospitalised patients: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3: pii: e002569 [PMID: 23794558 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002569]
 - 54 Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45: 297-301 [PMID: 15232043 DOI: 10.1016/S0033-3182(04)70170-X]
 - 55 Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30: 444-449 [PMID: 14685663 DOI: 10.1007/s00134-003-2117-0]
 - 56 Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e1136-e1144 [PMID: 24434102 DOI: 10.4088/JCP.13r08512]
 - 57 Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care* 2014; 5: 1-7 [PMID: 25191793 DOI: 10.1017/S1478951514001059]
 - 58 Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Terabe Y, Ando M, Kawamura T, Hattori H. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today* 2014; 44: 2305-2313 [PMID: 24532143 DOI: 10.1007/s00595-014-0859-7]
 - 59 van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care* 2013; 17: R9 [PMID: 23327295 DOI: 10.1186/cc11933]
 - 60 Friedman JL, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH. Pharmacological treatments of non-substance-withdrawal delirium: a systematic review of prospective trials. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 151-159 [PMID: 24362367 DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13040458]
 - 61 Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Effect of in-

同行评价

本文综述了腹部 POD 的发生原因及诊疗进展, 针对临床常见问题提出诊疗思路, 对临床治疗具有指导意义。

- travenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 515-523 [PMID: 24461612 DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70166-8]
- 62 Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, Isella F, Zangrillo A. Dexmedetomidine Reduces the Risk of Delirium, Agitation and Confusion in Critically Ill Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1459-1466 [PMID: 25034724 DOI: 10.1053/j.jvca.2014.03.010]
- 63 Park JB, Bang SH, Chee HK, Kim JS, Lee SA, Shin JK. Efficacy and safety of dexmedetomidine for postoperative delirium in adult cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47: 249-254 [PMID: 25207222 DOI: 10.5090/kjtc.2014.47.3.249]
- 64 Zhang X, Zhao X, Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J Anesth* 2014 Jun 10. [Epub ahead of print] [PMID: 24913070 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000429]
- 65 Barr J, Fraser GL, Punttilo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 53-58 [PMID: 23261901 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72]
- 66 Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 687-694 [PMID: 20845391 DOI: 10.1002/gps.2582]
- 67 Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 1762-1768 [PMID: 19325490 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819da780]
- 68 Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1100-1106 [PMID: 16319303 DOI: 10.1097/00019442-200512000-00010]
- 69 Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 Suppl 2: S282-S288 [PMID: 22091574 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03691.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生 *Thbs1* 基因甲基化的作用

李志钢, 张伟, 夏宽宏, 孙奇, 纪勇, 李玲

李志钢, 新疆维吾尔自治区中医医院专家门诊 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

张伟, 新疆维吾尔自治区中医医院耳鼻喉科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

夏宽宏, 新疆维吾尔自治区中医医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

孙奇, 新疆维吾尔自治区中医医院医学研究设计与数据处理中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

纪勇, 新疆医科大学动物实验中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

李玲, 石河子大学医学院医学实验教学中心 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

李志钢, 副主任医师, 博士后, 硕士生导师, 主要从事消化病的临床及实验研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81060288

作者贡献分布: 本课题由李志钢与张伟共同设计; 研究过程由李志钢与张伟共同完成; 病理分析由夏宽宏完成; 数据分析由孙奇、纪勇及李玲共同完成; 写作由李志钢完成; 纪勇与李玲进行修改。

通讯作者: 张伟, 主管护师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路116号, 新疆维吾尔自治区中医医院耳鼻喉科。

doctorzhangwei@163.com

电话: 0991-5857265

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-20

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Effect of Jiedu Huayu Jianpi Fang on *Thbs1* gene methylation in gastric mucosal dysplasia in rats

Zhi-Gang Li, Wei Zhang, Kuan-Hong Xia, Qi Sun, Yong Ji, Ling Li

Zhi-Gang Li, Department of Expert Outpatient Service, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Zhang, Department of ENT, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Kuan-Hong Xia, Department of Pathology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Qi Sun, Study Design and Data Processing Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yong Ji, Animal Experimental Center of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Ling Li, Medical Experimental Teaching Center, Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang

Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060288

Correspondence to: Wei Zhang, Nurse-in-charge, Department of ENT, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, 116 Huanghe Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. doctorzhangwei@163.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-20

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To observe the effect of Chinese herbal medicine Jiedu Huayu Jianpi Fang (JHJF) on the methylation of the thrombospondin 1 (*Thbs1*) gene in gastric mucosal dysplasia (GMD), and to explore the possible mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of GMD.

METHODS: GMD was induced in rats, and GMD rats were randomly divided into a model control group (MG), a positive control group (PCG; treated with retinoic acid), or a JHJF treatment group (A; treated with JHJF). Ten normal rats comprised a control group (CG). Methylation specific PCR was used to detect the methylation status of the *Thbs1* gene in the gastric mucosa of rats. Pathological changes of the gastric mucosa were evaluated by HE staining.

RESULTS: The *Thbs1* gene was not methylated in groups CG and PCG, but the positive rate of *Thbs1* gene methylation was 33.33% (6/18) in group MG, and 20.00% (3/15) in group A. The methylation rate was significantly higher in group MG than in group A ($P = 0.0198$). HE staining results showed mild GMD symptoms in groups MG, PCG and A, and after treatment, GMD symptoms were significantly improved in groups PCG and A.

CONCLUSION: Chinese herbal medicine JHJF results in significant demethylation of the *Thbs1* gene in GMD rats, and JHJF exerts a curative effect on GMD perhaps by decreasing the methylation level of the *Thbs1* gene.

■背景资料

DNA甲基化与胃癌的发生发展密切相关, 胃癌癌前病变阶段可通过有效的药物干预影响抑癌基因及其相关基因的甲基化程度, 从而使病程得到控制, 甚至转归。

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

■研究前沿

血小板反应蛋白1基因(thrombospondin 1, *Thbs1*)是重要的抑癌基因; DNA甲基化程度与癌症发生发展密切相关, 有效地药物干预增加癌基因甲基化程度或降低抑癌基因及其相关基因的甲基化程度, 对控制癌症发生发展进程具有重要的意义。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jiedu Huayu Jianpi Fang; Gastric mucosal dysplasia; *Thbs1* gene; Methylation

Li ZG, Zhang W, Xia KH, Sun Q, Ji Y, Li L. Effect of Jiedu Huayu Jianpi Fang on *Thbs1* gene methylation in gastric mucosal dysplasia in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 243-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.243>

摘要

目的: 观察解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生模型大鼠血小板反应蛋白1基因(*thrombospondin 1*, *Thbs1*)甲基化状态的影响, 并探讨解毒化瘀健脾方治疗胃黏膜异型增生的可能机制。

方法: 将实验性胃黏膜异型增生病变模型大鼠分为: 模型对照组(model control group, MG)、阳性对照组(positive control group, PCG)-西药维甲酸治疗组、解毒化瘀健脾方治疗组(Jiedu Huayu Jianpi Fang treatment group, A), 并以健康大鼠为对照组(control group, CG), 进行相应的药物干预; 取胃黏膜组织, 应用甲基化特异PCR技术检测*Thbs1*基因甲基化状态; HE染色观察各处理组胃黏膜组织结构变化差异。

结果: CG组10只健康大鼠胃黏膜经检测*Thbs1*基因均未发生甲基化, 胃黏膜异型增生MG组大鼠*Thbs1*基因的甲基化阳性检出率为33.33%(6/18); PCG组-西药维甲酸组同正常大鼠相同, *Thbs1*基因甲基化检出率为0.00%; A组治疗大鼠*Thbs1*基因甲基化比率(20.00%), 相比MG组显著降低($P = 0.0198$)。HE染色结果显示MG、PCG、A组呈现中轻度胃黏膜异型增生症状, 经治疗后PCG、A组异型增生趋于正常。

结论: 解毒化瘀健脾方对发生异型增生的胃黏膜组织*Thbs1*基因具有显著地去甲基化作用。解毒化瘀健脾方治疗胃黏膜异型增生可能与该药物使*Thbs1*基因甲基化程度显著降低有关。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 解毒化瘀健脾; 胃黏膜异型增生; *Thbs1*基因; 甲基化

核心提示: 解毒化瘀健脾中药可显著降低发生异型增生的胃黏膜血小板反应蛋白1基因(*thrombospondin 1*)的甲基化程度, 其临床用药取

效可能与此有关。

李志钢, 张伟, 夏宽宏, 孙奇, 纪勇, 李玲. 解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生*Thbs1*基因甲基化的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 243-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.243>

0 引言

胃癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。其病死率居世界第2位^[1], 居我国首位^[2]。胃癌的发生常经历: 正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生(中重度)-胃癌(肠型)^[3]多个步骤的演变。其中又将肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)统为胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)阶段, 该阶段恶性发展为胃癌的几率极高, 如发生重度异型增生的患者的胃癌发病几率高达60%-80%^[4,5]。有效缓解胃癌前病变向胃癌发展的进程甚至实现病程转归, 对胃癌的预防及治疗具有积极作用。研究发现: DNA甲基化与胃癌发生进展密切相关^[6-8]。而基因的甲基化状态可因外界环境干预而改变, 故有效的药物干预可降低抑癌基因及其相关基因甲基化比率。解毒化瘀健脾方为治疗胃黏膜异型增生的临床经验方, 血小板反应蛋白1(*thrombospondin 1*, THBS1)对肿瘤的发生发展具有抑制作用^[9], 本研究拟通过检测经解毒化瘀健脾方治疗的胃黏膜异型增生模型大鼠*Thbs1*基因的甲基化状态, 探讨该药方治疗胃黏膜异型增生的可能机制, 为临床治疗提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级健康♂SD大鼠[SCXK(新)2011-0004]260只, 体质量100 g±10 g(体质量<120 g), 动物合格证号: SCXK(新)2011-0004, 均购自新疆医科大学实验动物中心^[10]。解毒化瘀健脾方为临床经验方, 该组方(太子参、黄芪、百合、苏梗、三七粉、蒲公英、白花蛇舌草、焦麦芽等)药材购自新疆医科大学附属中医医院门诊中药房, 经新疆维吾尔自治区中医医院中药药理鉴定室中药师李玲主任鉴定。精确称取解毒化瘀健脾方生药, 加入清洁自来水浸泡30 min, 常规煎煮2次, 30 min/次, 4层纱布过滤滤液, 2次药液混合后, 加热浓缩为提取药液。制备好的药液, 装入玻璃器具中, 4℃放置备用。维甲

■相关报道

Lawler与Filleur等的研究发现THBS1蛋白参与细胞黏附、移行、增生、分化以及诱导血小板聚集和抑制血管生成的过程; Filleur等认为*Thbs1*基因对肿瘤的发生发展具有抑制作用。

表 1 *Thbs1* 基因甲基化特异PCR检测引物

基因		上游引物	下游引物
<i>Thbs1</i>	M	GTAAATTATATTTTGTGTTGGGAGTC	ATAACCACTCGTATTTCTTAACGTA
	U	ATTATATTTTGTGTTGGGAGTTGA	ATAACCACTCATATTTCTTAACATA

M: 甲基化引物; U: 非甲基化引物。

表 2 解毒化癥健脾方组与各组 *Thbs1* 基因甲基化比率差异统计 $n(\%)$

分组	n	甲基化	非甲基化	P 值
正常组	10	0(0.00)	10(100.00)	0.0198 ¹
模型组	18	6(33.33)	12(66.67)	
阳性对照组	15	0(0.00)	15(100.00)	
解毒化癥健脾方组	15	3(20.00)	12(80.00)	

¹为不符合 χ^2 检验条件采用Fisher精确概率法。

酸: 上海第六制药厂生产, 批号: H31020263, 使用当日碾成粉末状, 配制成10 mL/kg(4 mg/mL)悬浊液; DNeasy Blood & Tissue Kit(69581, Lot: 143374302)、EpiTect Fast Bisulfite Conversion Kits(59104, Lot: 142347785)均购自德国Qiagen公司; Robust HotStart DNA Polymerase购自美国KAPA Biosystems公司^[10]; 96孔PCR板及封板膜(PCR-96M2-HS-C)购自美国AXYGEN公司^[10]; 甲醛、二甲苯、无水乙醇、苏木精伊红染液等常规试剂。

1.2 方法

1.2.1 分组及给药: 分组: 随机选择10只健康♂SD大鼠作为正常对照组(control group, CG), 其余大鼠用于胃黏膜异型增生模型造模。从经检杀造模成功后^[10]剩余的123只胃黏膜异型增生模型大鼠中随机选择18只为模型对照组(model group, MG), 其余模型大鼠阳性对照组(positive control group, PCG)-西药维甲酸组及解毒化癥健脾方治疗组(Jiedu Huayu Jianpi Fang treatment group, A)、解毒化癥健脾方各组方组(B、C、D、E、F组, 本文暂不作描述)各15只^[10]。

给药: 各组药物剂量按实验动物与成人用药量的换算方法计算, 同时采用中剂量动物实验标准方法给药。解毒化癥健脾方全方水煎剂30.5 g/(kg·d)+三七粉0.83 g/(kg·d), 维甲酸对照组灌服维甲酸悬浊液0.04 g/(kg·d), 分别灌胃相应各组大鼠; 其中空白对照组、模型组分别灌服生理盐水10 mL/(kg·d); 治疗6 wk后断颈处死。取新鲜胃窦侧胃黏膜组织。

1.2.2 甲基化特异PCR法(methylation specific PCR, MSP)检测胃黏膜细胞中 *Thbs1* 基因的甲基化状态: 细胞DNA提取参照天根公司动物组织基因组提取试剂盒说明书; Nanodrop 2000核酸定量仪检测DNA浓度和纯度, 琼脂糖凝胶电泳检测DNA完整性; 亚硫酸盐修饰及纯化DNA参照EpiTect Fast Bisulfite Conversion Kits试剂盒进行。MSP法所用引物如表1。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 激光密度扫描仪(Pharmacia LKB Ul troscan)采集数据, 取同一基因的所有样本的平均值进行统计分析。

1.2.3 HE染色: 将40 g/L甲醛溶液中固定的胃窦材料取出, 去离子水6 h漂洗, 经70%、80%、90%各级乙醇溶液梯度脱水; 经无水乙醇与二甲苯1:1的混合溶液、二甲苯透明; 夹胃窦组织, 切面朝下包埋; 5 μ m切片; 展片后经二甲苯脱蜡两次, 然后经过100%、95%、90%、80%、70%各级酒精溶液复水; 苏木素染色; 伊红复染; 二甲苯透明, 中性树脂封片。

统计学处理 因本实验甲基化统计数据(表2)不符合 χ^2 检验条件, 故采用Fisher精确概率法。数据分析采用Sas9.3和Sas JMP Pro软件。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠胃黏膜组织中 *Thbs1* 基因甲基化情况 如表2所示, 33.33%的胃黏膜异型增生模型组大鼠 *Thbs1* 基因甲基化; CG组健康大鼠 *Thbs1* 基因甲基化检出率为0.00%; 由于胃异型增生具有多灶

■创新盘点

中医药治疗胃癌前病变具有明确的临床疗效, 但其具体的机制尚不完全明确, 本研究采用甲基化特异PCR法(methylation specific PCR, MSP)检测解毒化癥健脾中药干预后抑癌基因 *Thbs1* 甲基化受抑制程度, 结合组织结构的HE染色结果, 探索分析该中药治疗胃黏膜异型增生的可能机制, 对研究胃癌前病变具有重要的意义。

■应用要点

分析中药解毒化瘀健脾方影响胃黏膜异型增生抑癌基因的甲基化程度与该药物临床取效的关系,为临床用药指导提供实验参考依据。

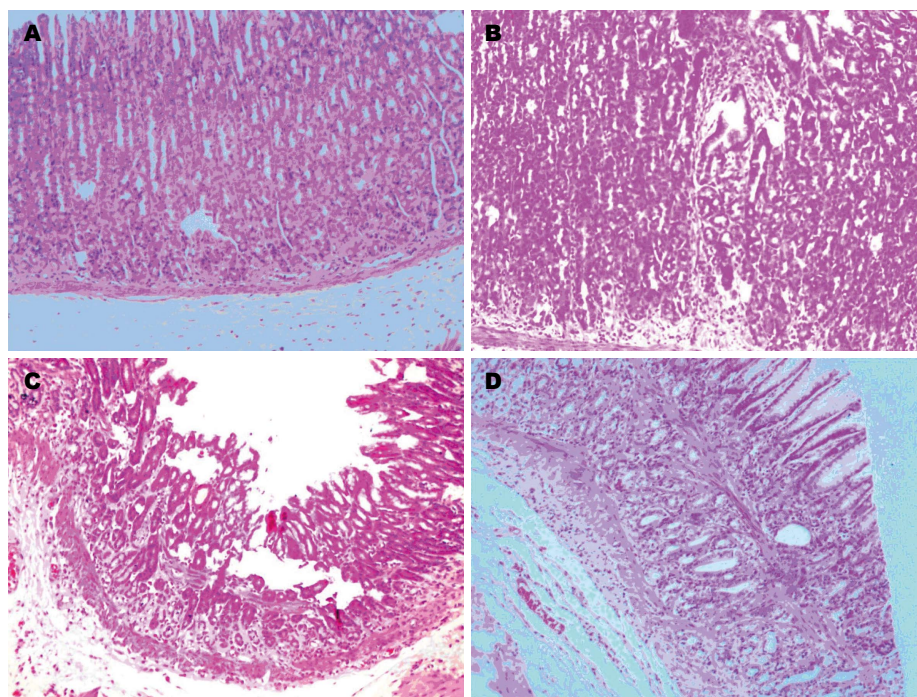


图1 各处理组胃黏膜组织的HE染色($\times 100$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 阳性对照组; D: 解毒化瘀健脾方组。

性的特点,以及胃黏膜异型增生造模死亡率高致样本含量少的原因,限于经费有限,本组研究资料中,未观察到PCG组发生甲基化。经解毒化瘀健脾方药物治疗的15只胃黏膜异型增生大鼠中有3只大鼠被检测出*Thbs1*基因发生甲基化,即甲基化检出率为20.00%,相比MG组大鼠甲基化比率显著降低($P=0.0198$)。

2.2 各组大鼠胃黏膜组织HE染色 如图1所示,CG组胃黏膜厚度正常,上皮细胞及腺体排列整齐,大小形状较一致,腺上皮与腺管分界清楚;本研究中PCG组、A组的HE染色病理图片均选取了经治疗后仍可检测到异型增生改变的阳性图片(而经PCG组、A组治疗后逆转的病理组织图片改变同CG组),结果显示:MG组、PCG组、A组胃黏膜萎缩变薄,腺体数量减少,间质内有淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞浸润,可见淋巴滤泡形,细胞核紧密排列在基底,核染色质密集深染,核增大,核分裂象较少,核一般位于细胞的一半或2/3以下,尚保持一定极性。腺体结构不规则,形态稍紊乱,个别腺体呈共壁形象或囊性扩张。

3 讨论

异型增生是指胃黏膜上皮生长偏离了正常生长分化趋势,伴分化失调和恶性趋势的增生^[11]。异型增生是病理诊断术语,一些文献译为非典型

性增生,一些文献将异型增生称之为间变,是良性的上皮内肿瘤,因胃异型增生具有多灶性的特点,其发生部位难以预料^[12]。本研究亦证实了这一特点,在进行甲基化检测中,部分样本出现阴性,有可能为未取到异型增生的部位。异型增生属胃癌癌前病变,中、重度异型增生癌变率极高,但可因有效地药物干预得以逆转。

对于胃黏膜异型增生中医没有相应的称谓,但依据其不同的临床症状可归属于虚痞、痞满、胃痛、呃逆、嘈杂、吐酸等病证范畴。本研究认为异型增生病机为“毒损胃络”,“胃络虚”是本病的本,其包括:脾胃虚弱、胃阴虚;“气滞、血瘀、痰湿、热毒”构成的对胃黏膜的损害是“毒损”。解毒化瘀健脾方为临床经验方,该方由太子参、黄芪、百合、苏梗、三七粉、蒲公英、白花蛇舌草、焦麦芽等组成。根据现代药理研究,方中的益气养阴药对机体的细胞免疫、体液免疫以及非特异性免疫功能均有明显的调节作用;同时,益气养阴药有调节内分泌系统功能,在细胞的生长、分化、凋亡及机体内环境稳定中具有重要作用,其对内分泌腺变性、萎缩及内分泌系统功能低下有一定程度的改善作用。此外,益气养阴药对机体蛋白质、糖、脂质代谢具有一定的调节作用,他可增加蛋白质和核酸的合成。益气养阴药还能调整胃肠功能^[13]。理气药可兴奋胃肠运动,从而消

除胀满;同时其尚具有利胆作用,促进胆汁分泌^[13].活血化瘀药对免疫系统有一定的调节作用,因而可抑制组织异常增生;同时,由于该类药物可加速血流、降低毛细血管的通透性、改善局部组织血液循环,故对各种炎症的早期及不同类型的炎症浸润均有明显疗效.清热解毒药具有抗菌、抗炎作用,以及能提高机体免疫功能,增强机体的抗病能力;同时具有抗肿瘤作用^[13].目前中医药治疗胃癌前病变在临床虽有明确的疗效,但取效的作用机理尚不完全明确^[14],需要进一步的动物药理实验研究,从分子水平进一步明确其机制.

研究发现,胃癌癌前病变向胃癌渐进发生的过程涉及遗传学与表观遗传学两大机制,其中表观遗传学机制的DNA甲基化与胃癌的发生进展密切相关^[15].DNA高甲基化可能抑制基因的表达,相应的DNA低甲基化则可促进基因表达^[16],某些癌基因的低甲基化和抑癌基因的高甲基化改变是细胞癌变的重要特征^[17,18].*Thbs1*基因属重要的抑制肿瘤发生发展的基因,可介导细胞黏附、移行、增生、分化以及诱导血小板聚集和抑制血管生成^[9,19],研究发现胃癌中该蛋白的表达受甲基化的影响呈下调趋势^[20,21].

本研究的研究结果亦发现发生异型增生的大鼠胃黏膜*Thbs1*基因甲基化程度显著高于健康大鼠($P<0.05$).由甲基化调节的基因表达受有效的外界药物干预发生改变,本研究中经解毒化瘀健脾中药治疗6 wk的15只大鼠中仅3只被检出胃黏膜*Thbs1*基因甲基化,甲基化比率(20.00%)相比MG组大鼠(33.33%)显著降低($P=0.0198$),即解毒化瘀健脾中药的干预可显著降低抑癌基因*Thbs1*的甲基化程度.结合各组胃黏膜组织的HE染色结果,MG组大鼠胃黏膜表现出中轻度异型增生的症状,中西药治疗组该症状均不同程度的得到控制、减轻,本研究认为解毒化瘀健脾中药对胃黏膜异型增生的临床有效治疗与该药方中的益气养阴药、理气药、活血化瘀药以及清热解毒药相互协同作用从而有效实现了抑癌基因*Thbs1*的去甲基化有关(有关每类中药的去甲基化作用将在今后的论文中陆续报告).异型增生的胃黏膜*Thbs1*甲基化程度较高,THBS1蛋白较低表达,其抑制血管生成及调节细胞分化、黏附的能力受到限制,如病情得不到控制,更多的血管生成可供增生组织更多的营养物质,增加其恶性病变的可能,失调的细胞分化、黏附也加剧了病变恶性程度,甚

至病灶转移.中药解毒化瘀健脾方的治疗显著降低*Thbs1*甲基化程度,增加THBS1蛋白的表达,使该蛋白功能得到正常发挥,有效缓解控制异型增生病情,阻止其向胃癌发展的进程.

胃癌的发生发展涉及多种基因、多条信号通路的共同参与调控,中药实现胃癌及癌前病变临床治疗的机制,仍需更多的动物实验与药理研究综合深入的分析探讨.

4 参考文献

- 1 胡品津,刘新光.消化内科学.第1版.北京:人民卫生出版社,2008:34
- 2 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 3 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
- 4 蒋时红,刘旺根,张文娴,刘燕. 中医治法对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3012-3015
- 5 Lee JR, Chung WC, Kim JD, Lee KM, Paik CN, Jung SH, Jung JH, Lee YK, Han SW. Differential LINE-1 Hypomethylation of Gastric Low-Grade Dysplasia from High Grade Dysplasia and Intramucosal Cancer. *Gut Liver* 2011; 5: 149-153 [PMID: 21814593 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.149]
- 6 朱新江,戴冬秋.表遗传学与胃肠道肿瘤. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3251-3256
- 7 Kim H, Kim YH, Kim SE, Kim NG, Noh SH, Kim H. Concerted promoter hypermethylation of hMLH1, p16INK4A, and E-cadherin in gastric carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2003; 200: 23-31 [PMID: 12692837 DOI: 10.1002/path.1325]
- 8 Honoki K, Tsujiuchi T, Mori T, Yoshitani K, Tsutsumi M, Takakura Y, Mii Y. Expression of the p16INK4a gene and methylation pattern of CpG sites in the promoter region in rat tumor cell lines. *Mol Carcinog* 2004; 39: 10-14 [PMID: 14694443 DOI: 10.1002/mc.10165]
- 9 Filleur S, Volpert OV, Degeorges A, Volland C, Reihel F, Clézardin P, Bouck N, Cabon F. In vivo mechanisms by which tumors producing thrombospondin 1 bypass its inhibitory effects. *Genes Dev* 2001; 15: 1373-1382 [PMID: 11390357]
- 10 李志钢,张伟,邱作成,夏宽宏,纪勇,李玲,连军,安娟. 解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生模型大鼠 p16、PTEN 基因的去甲基化和蛋白诱导表达. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1247-1255
- 11 刘秋梅,孙安祥.胃黏膜活检异型增生与癌的鉴别. *实用医技杂志* 2006; 13: 2429-2430
- 12 王鲁平,丁华野,虞积耀.胃上皮异型增生和相关病变病理诊断的进展. *中华病理学杂志* 2000; 29: 458-460
- 13 孙建宁. *中药药理学*. 北京:中国中医药出版社,2006: 208-212, 113-115, 142-147
- 14 刘尚香,田耀洲. 中医药对逆转胃癌癌前病变的研究. *吉林中医药* 2010; 30: 849-851
- 15 朱新江,戴冬秋.表遗传学与胃肠道肿瘤. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3251-3256
- 16 沈文静,戴冬秋,滕玥,刘洁. 5-Aza-CdR体外诱导胃癌细胞系p16基因去甲基化及表达增强. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2082-2086

■名词解释

胃黏膜异型增生:指胃黏膜上皮和腺体的一类偏离正常分化,形态和机能上呈异型性表现的增生性病变.

■同行评价

本文选题较新颖,设计合理,结果可信,对慢性胃疾病的中西医结合治疗的临床和基础研究具有一定的意义。

- 17 Wong ML, Tao Q, Fu L, Wong KY, Qiu GH, Law FB, Tin PC, Cheung WL, Lee PY, Tang JC, Tsao GS, Lam KY, Law S, Wong J, Srivastava G. Aberrant promoter hypermethylation and silencing of the critical 3p21 tumour suppressor gene, RASSF1A, in Chinese oesophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2006; 28: 767-773 [PMID: 16465383]
- 18 Fang JY, Lu R, Mikovits JA, Cheng ZH, Zhu HY, Chen YX. Regulation of hMSH2 and hMLH1 expression in the human colon cancer cell line SW1116 by DNA methyltransferase 1. *Cancer Lett* 2006; 233: 124-130 [PMID: 16473673 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.005]
- 19 Lawler J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 1-12 [PMID: 12003665 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00307.x]
- 20 Kim JH, Jung EJ, Lee HS, Kim MA, Kim WH. Comparative analysis of DNA methylation between primary and metastatic gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2009; 21: 1251-1259 [PMID: 19360301 DOI: 10.3892/or.00000348]
- 21 Oue N, Matsumura S, Nakayama H, Kitadai Y, Taniyama K, Matsusaki K, Yasui W. Reduced expression of the TSP1 gene and its association with promoter hypermethylation in gastric carcinoma. *Oncology* 2003; 64: 423-429 [PMID: 12759541 DOI: 10.1159/000070302]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

化痰消瘀方对胃癌前病变模型大鼠Notch1、 β -catenin及PTEN表达的影响

郭亚云, 魏睦新

郭亚云, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市 210029

郭亚云, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究。

江苏省中医药局基金资助项目, No. 2011 EE11

作者贡献分布: 本课题由郭亚云与魏睦新共同设计; 研究过程由郭亚云完成; 数据分析由郭亚云完成; 写作由郭亚云完成; 魏睦新进行审改。

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

电话: 025-68136267

收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Effect of Huatan Xiaoyu Fang on expression of Notch1, β -catenin and PTEN in precancerous lesions of gastric cancer in rats

Ya-Yun Guo, Mu-Xin Wei

Ya-Yun Guo, Mu-Xin Wei, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Institute of Combined Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Program of Jiangsu Province Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. 2011 EE11

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

Received: 2014-11-04 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To observe the effect of Huatan Xiaoyu Fang (HTXY) on the expression of Notch1, β -catenin and PTEN in precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) in rats.

METHODS: PLGC was induced by a complex method, in which *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine was mainly used. After successful modeling, the model rats were randomly divided into a model group, low-, medium- and high-dose

HTXY groups, and a vitacoenzyme group, with 15 rats in each group. Fifteen normal rats comprised a blank control group. Eight weeks later, the rats' general conditions, the pathological changes in the gastric mucosa, and the expression of Notch1, β -catenin and PTEN were assessed.

RESULTS: Compared with the blank control group, the expression of Notch1 and β -catenin significantly decreased ($P < 0.01$) and that of PTEN increased ($P < 0.05$) in the model group. Compared with the model group, the expression of Notch1 and β -catenin significantly increased ($P < 0.05$) and that of PTEN decreased ($P < 0.01$) in each HTXY group and the vitacoenzyme group. Compared with the vitacoenzyme group, the expression of Notch1 and β -catenin decreased more significantly in the high-dose HTXY group ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: HTXY can significantly improve the pathological changes in the gastric mucosa of rats with PLGC possibly by up-regulating the expression of Notch1 and β -catenin and down-regulating the expression of PTEN.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Huatan Xiaoyu Fang; Precancerous lesions of gastric cancer; Notch1; β -catenin; PTEN

Guo YY, Wei MX. Effect of Huatan Xiaoyu Fang on expression of Notch1, β -catenin and PTEN in precancerous lesions of gastric cancer in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 249-255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.249>

摘要

目的: 观察化痰消瘀方对胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)模型大鼠胃黏膜Notch1、 β -catenin及PTEN蛋白表达的影响, 探讨化痰消瘀方逆转PLGC的机制, 为临床上胃癌的早期诊断和治疗提供新的途径。

■背景资料

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 但是, 胃癌病因复杂, 较难实施针对性的一级预防; 作为胃癌二级预防的重要内容, 因此, 对胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的诊断与治疗则备受重视。

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研发前沿

PLGC 的发生发展是多种促癌基因和抑癌基因失调的结果。作为促癌基因 *Notch1*、*β-catenin*，抑癌基因 *PTEN*，其表达水平可因外界因素的影响而受到不同水平的调节。选择有效的药物干预，抑制促癌基因表达，提升抑癌基因水平，对抑制 PLGC 向胃癌的发展进程有重要意义。

方法：SD大鼠100只随机分为空白组17只，造模组83只，采用*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍综合饥饿失常制备PLGC大鼠模型。造模成功后，空白组随机抽取15只，造模组抽取75只随机分为模型组、中药低、中、高剂量组和维酶素组，各15只，分别给药干预8 wk，观察各组大鼠一般情况和胃黏膜病理改变，并采用免疫组织化学法检测大鼠胃黏膜*Notch1*、*β-catenin*及*PTEN*的表达。

结果：较之空白组，模型组大鼠*Notch1*、*β-catenin*表达显著增高，差异有统计学意义($P<0.01$)，*PTEN*表达显著降低，差异有统计学意义($P<0.05$)；较之模型组，化痰消癥方各剂量组与维酶素组大鼠*PTEN*表达显著升高，*Notch1*、*β-catenin*表达显著下降，差异有统计学意义($P<0.05$)；且化痰消癥方高剂量组下调*Notch1*、*β-catenin*表达作用优于维酶素组($P<0.05$, $P<0.01$)。

结论：中药化痰消癥方可显著改善大鼠胃黏膜组织病理学状况，逆转PLGC，其机制可能是通过上调*PTEN*表达、下调*Notch1*、*β-catenin*表达，从而促使细胞增殖与凋亡的状态平衡而发挥对大鼠PLGC的治疗作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词：化痰消癥方；胃癌前病变；*Notch1*；*β-catenin*；*PTEN*

核心提示：中药化痰消癥方可显著改善大鼠胃黏膜组织病理学状况，逆转胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)，其机制可能是通过上调*PTEN*表达、下调*Notch1*、*β-catenin*表达，从而促使细胞增殖与凋亡的状态平衡而发挥对大鼠PLGC的治疗作用。

郭亚云, 魏睦新. 化痰消癥方对胃癌前病变模型大鼠*Notch1*、*β-catenin*及*PTEN*表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 249-255 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.249>

0 引言

1978年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将慢性萎缩性列为胃癌的癌前状态，在其基础上伴发的不完全型肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和/或中、重度异型增生(dysplasia, Dys)或上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)则被视为癌前病变^[1-3]。胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，其发病率呈逐年上升趋势，胃癌的病因及发

病机制仍不完全清楚。目前，普遍认为胃癌及癌前病变的发生发展是多阶段、多基因、多因素参与的复杂过程^[4]，其发展过程涉及多种癌基因的激活和抑癌基因的失活^[5]。

临床研究已证实中药化痰消癥方在逆转胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)方面疗效显著^[6-8]。本研究旨在通过动物实验，利用免疫组织化学法，观察该方对大鼠*Notch1*、*β-catenin*、*PTEN*等基因表达的影响，探索其逆转PLGC的作用机制，为早期诊断及治疗胃癌提供更有利的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 6 wk ♂ 清洁级SD大鼠100只，体质量200 g±20 g，南京医科大学实验动物中心提供，动物许可证号：SYXK(苏)2008-0007。化痰消癥方由陈皮、半夏、半枝莲、猫爪草、鸡内金、紫丹参、薏苡仁、蒲黄粉、蒲公英等中药组成，以上药物各2 kg蒸馏水浸泡2 h后，水煎30 min，沸腾后保温10 min，取上清，药渣再次加水，同样方法煎煮和取上清液；合并、过滤，调节浓度至1 kg/L，分装-80℃冷冻保存，备用。以上由南京医科大学中西医结合研究所制剂室提供。维酶素片0.2 g，北海阳光药业有限公司生产，批号：120813，国药准字：H45021183，研碎制成0.1 g/mL的混悬液。*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)5 g，购自日本东京化成工业株式会社，批号：MV340-MJ，EC编号：200-730-1；雷尼替丁0.15 g，江苏黄河药业股份有限公司产品，生产批号：121119，国药准字：H32025011；*β-catenin*、*PTEN*兔多克隆抗体，*β-catenin*、*PTEN* SP免疫组织化学试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供；*Notch1*试剂由Cell Signaling Technology, Inc(CST)公司提供。

1.2 方法

1.2.1 动物分组：100只大鼠适应性喂养1 wk，按随机数字表法分为空白组17只、造模组83只。采用MNNG综合法制备模型^[9,10]。待确定造模成功后，随机抽取空白组15只，造模组75只。造模组按随机数字表法分为模型组、中药高、中、低剂量组及维酶素组，每组15只，继续进行药物干预。

1.2.2 PLGC大鼠模型建立：MNNG综合饥饿失常及高盐水灌胃协同造模。MNNG以蒸馏水配置成1 g/L，4℃避光保存，每日配制100 μg/mL

表 1 各组大鼠体质量变化情形 (mean \pm SD)

分组	给药前(n)	给药前平均 体质量(g)	给药后(n)	给药后平均 体质量(g)
空白组	15	472.40 \pm 24.88	15	527.13 \pm 21.26
模型组	15	412.27 \pm 32.65	14	388.10 \pm 28.53
维酶素组	15	409.31 \pm 25.19	15	457.66 \pm 23.20 ^b
中药高剂量组	15	411.53 \pm 26.36	15	482.03 \pm 25.79 ^{bc}
中药中剂量组	15	407.84 \pm 30.78	13	478.72 \pm 25.40 ^{bc}
中药低剂量组	15	410.70 \pm 23.04	14	463.22 \pm 25.21 ^b

^b $P < 0.01$ vs 模型组, ^c $P < 0.05$ vs 维酶素组。

置于棕色瓶中, 大鼠自由饮用。标准大鼠饲料中加入0.03%雷尼替丁, 饥饱失常法饲喂, 即进食2 d、禁食1 d。禁食当天予15%氯化钠2 mL/只灌胃; 空白组于同1 d予蒸馏水2 mL/只灌胃。分别于第10周、15周、20周随机抽取造模组大鼠各2只处死, 剖腹取胃, 将胃沿胃大弯切开, 依次从胃体、胃窦处分别取材, 40 g/L中性甲醛液固定, 梯度乙醇脱水, 常规石蜡包埋, 并作5 μ m厚的连续切片, 常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色, 中性树胶封片, 光镜下观察造模情况。于实验第20周观察到胃黏膜出现IM、IN, 确定造模成功。

1.2.3 给药: 空白组正常喂养; 模型组予蒸馏水2 mL灌胃, 1次/d; 中药高剂量组按3 mL/kg予制备好的化痰消癥方灌胃, 1次/d; 中剂量组按2 mL/kg予化痰消癥方灌胃, 1次/d; 低剂量组按1 mL/kg灌胃, 1次/d; 维酶素组按10 mL/kg予制备好的维酶素混悬液灌胃, 1次/d。干预8 wk后将动物全部处死, 取胃窦及胃体组织, 检测相关指标。

1.2.4 检测指标: 大鼠一般情况: 观察实验造模和治疗过程中各组大鼠药物干预前后的体质量变化及其他一般情况。

胃黏膜病理检测: 大鼠处死后迅速剖腹取胃, 后于胃窦部取材, 予40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋、切片, 予HE染色。判定各组大鼠PLGC的发生例数, 以胃黏膜出现IM、IN判定为PLGC。

免疫组织化学法检测Notch1、 β -catenin及PTEN: 严格按照SP免疫组织化学试剂盒操作步骤进行。光学显微镜下选择Notch1、 β -catenin及PTEN阳性表达部位采集照片。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件包进行统计学处理。计量资料以mean \pm SD表示, 两组间采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 空白组大鼠被毛光泽, 体型健硕, 活动及进食良好, 粪便呈颗粒状, 无死亡; 模型组大鼠被毛稀疏、枯槁, 体型瘦削, 活动迟缓, 进食少, 粪便偏软、时不成形, 死亡1只; 化痰消癥方高中低剂量组大鼠一般情况均较模型组有所好转, 体型逐渐恢复, 活动及进食增加, 粪便逐渐正常, 其中中药高、中剂量组好转明显, 中剂量组死亡2只, 低剂量组死亡1只; 维酶素组大鼠一般情况尚可, 体形恢复、活动及进食增加不明显, 粪便时偏软。

药物干预后, 化痰消癥方各剂量组及维酶素组大鼠体质量较模型组显著增加($P < 0.01$); 化痰消癥方高、中剂量组体质量较维酶素组增加更为显著($P < 0.05$)。表明化痰消癥方对大鼠体质量增长作用显著, 且高、中两个剂量组效果优于维酶素组(表1)。

2.2 Notch1表达情况 与空白组比较, 模型组大鼠胃黏膜Notch1表达水平显著上升, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 化痰消癥方高、中、低剂量组与维酶素组大鼠Notch1表达水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与维酶素组比较, 化痰消癥方高剂量组Notch1表达水平下降更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表2)。

Notch1蛋白免疫组织化学结果显示: 化痰消癥方高剂量组大鼠胃黏膜部分细胞可见黄色、褐色程度不同的染色, 与模型组和维酶素组比较染色较浅。模型组和维酶素组细胞染色较重(图1)。

2.3 β -catenin表达情况 与空白组比较, 模型组大鼠胃黏膜 β -catenin表达水平显著上升, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 化痰消癥方

■相关报道

王延丽等研究显示在PLGC中, Wnt2、 β -catenin存在着高表达, 所以 β -catenin的表达上调参与了胃癌的发生。杨晓东等研究结果亦显示Notch信号通路在胃黏膜癌变的过程中可能起着促进作用, 即预示胃癌形成的高风险。李大卫等研究发现Notch1与PTEN在胃癌中表达呈负相关, 提示PTEN的表达缺失可能协同促进Notch1失调导致胃癌产生。

■创新盘点

以临床验证有效的化痰消癥方为干预因素,探索PLGC的中医逆转机制,并以信号通路为切入点,通过复制动物病理模型,从组织病理和信号通路层面进行中药机制的研究和作用靶点的探索,对于胃癌的防治具有意义。

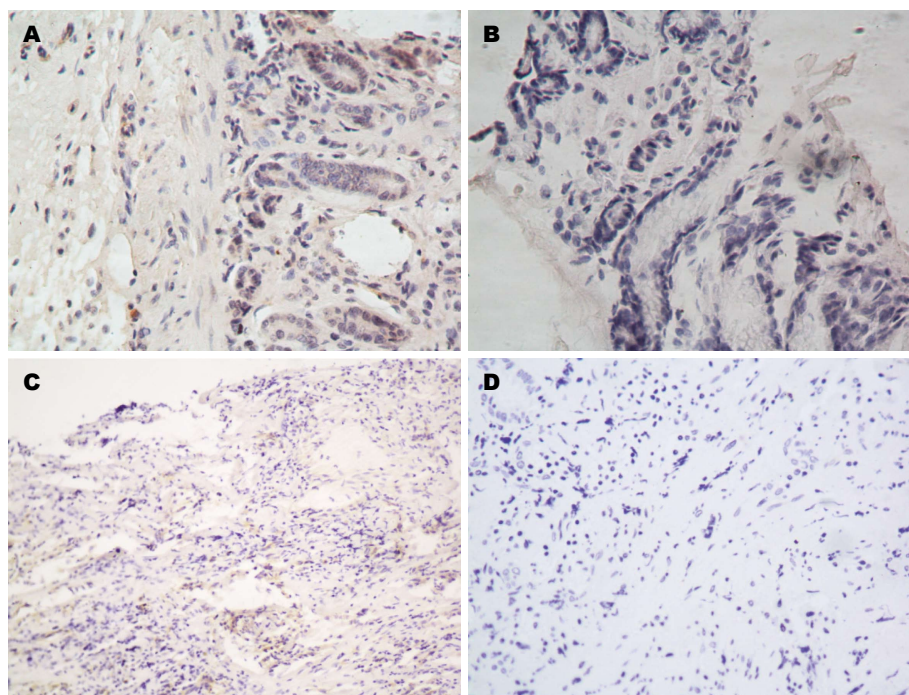


图1 免疫组织化学检测化痰消癥方干预对大鼠胃黏膜组织Notch1蛋白的表达影响。A: Notch1模型组($\times 400$); B: Notch1中药低剂量组($\times 400$); C: Notch1维酶素组($\times 200$); D: Notch1中药高剂量组($\times 400$)。

表2 各组大鼠胃黏膜Notch1检测结果 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	Notch1
空白组	15	0.32 \pm 0.8
模型组	14	2.67 \pm 0.33 ^b
维酶素组	15	1.87 \pm 0.54 ^c
中药高剂量组	15	0.87 \pm 0.16 ^{cd}
中药中剂量组	13	1.44 \pm 0.62 ^c
中药低剂量组	14	2.33 \pm 0.58 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 维酶素组。

表3 各组大鼠胃黏膜 β -catenin检测结果 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	β -catenin
空白组	15	0.23 \pm 0.03
模型组	14	0.49 \pm 0.02 ^b
维酶素组	15	0.37 \pm 0.03 ^c
中药高剂量组	15	0.26 \pm 0.01 ^{cd}
中药中剂量组	13	0.31 \pm 0.04 ^c
中药低剂量组	14	0.33 \pm 0.05 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^d $P < 0.05$ vs 维酶素组。

高、中、低剂量组与维酶素组大鼠 β -catenin表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与维酶素组比较,化痰消癥方高剂量组 β -catenin表达水平下降更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

β -catenin蛋白免疫组织化学结果显示:化痰消癥方高剂量组大鼠胃黏膜少量细胞可见黄色、褐色程度不同的染色,与模型组和维酶素组比较染色细胞数量较少。模型组和维酶素组细胞染色数量较多(图2)。

2.4 PTEN表达情况 与空白组比较,模型组大鼠胃黏膜PTEN表达水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,化痰消癥方高、中、低剂量组与维酶素组大鼠PTEN表达水平明显上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与维酶素组比

较,化痰消癥方高剂量组PTEN表达水平上升更为显著,差异有统计学意义($P < 0.01$)(表4)。

PTEN蛋白免疫组织化学结果显示:化痰消癥方高剂量组大鼠胃黏膜部分细胞可见黄色、褐色程度不同的染色,与模型组和维酶素组比较染色较深。模型组细胞染色较中药高、中剂量组和维酶素组浅(图3)。

3 讨论

PLGC是胃癌发生和发展过程中的一个重要阶段,早期发现和干预是防控胃癌的重要手段。1988年Correa等提出胃癌的发生模式为:“正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生(中重度)-胃癌(肠型)”^[11],这是目前较为认可的胃

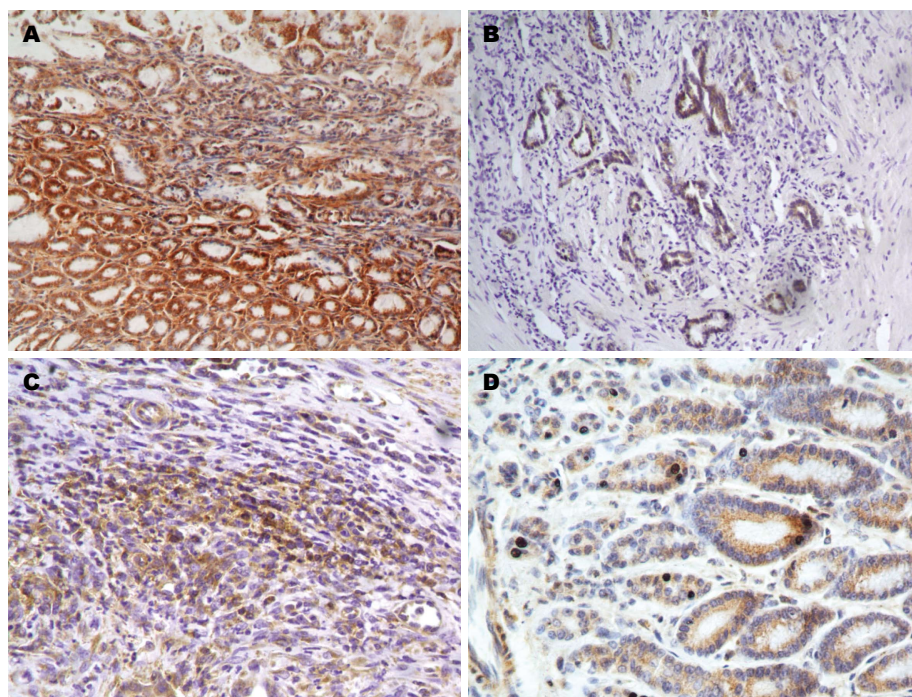


图 2 免疫组织化学检测化痰消瘀方干预对大鼠胃黏膜组织 β -catenin蛋白的表达影响($\times 400$)。A: β -catenin模型组; B: β -catenin中药高剂量组; C: β -catenin维酶素组; D: β -catenin中药中剂量组。

应用要点

观察化痰消瘀方对PLGC模型大鼠胃黏膜Notch1、 β -catenin及PTEN蛋白表达的影响, 探讨化痰消瘀方逆转PLGC的机制, 为临床上胃癌的早期诊断和治疗提供新的途径。

表 4 各组大鼠胃黏膜PTEN检测结果 (mean \pm SD)

分组	n	PTEN
空白组	15	0.23 \pm 0.03
模型组	14	0.39 \pm 0.02 ^a
维酶素组	15	0.41 \pm 0.03 ^c
中药高剂量组	15	0.83 \pm 0.01 ^{cd}
中药中剂量组	13	0.55 \pm 0.04 ^c
中药低剂量组	14	0.48 \pm 0.05 ^c

^a $P < 0.05$ vs 空白组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 维酶素组。

癌进展模式; 而PLGC则为病理概念, 指胃黏膜及腺上皮的某种病变可能转变成胃癌。21世纪初, WHO在表述上以IN取代了DYS^[12]。目前临床上将IM和IN统称为PLGC^[3]。由于现代医学对于PLGC尚无理想治疗药物, 因此, 国内外众多学者期望从中医中药研究领域寻求突破。近年来研究证实, 中医药对PLGC的逆转效果显著, 显现出中医药的治疗优势^[13]。

中医学将PLGC归属为“胃脘痛”、“胃痛”、“嘈杂”等范畴, 其病位在胃, 中医病因不外乎外邪诱发、饮食所伤、情志不遂等因素长期积累, 不断作用, 以致机体阴阳气血失调, 脏腑经络功能失常, 引起食滞、气郁、血瘀、热郁等一系列病理性改变。临床研究进一步表明, 活血化瘀法可以改善病变黏膜血液循环, 增

强对致癌物质的抵抗能力^[14], 达到预防胃癌的发生、降低胃癌发病率的效果。因此, 中药化痰消瘀方在PLGC的治疗和胃癌的防治中具有重要意义^[15]。本方使用二陈汤加减。方中陈皮燥湿化痰, 健脾行气; 半夏和胃降逆, 调脾胃升降之气机; 丹参活血化瘀, 功兼四物; 鸡内金消食健胃, 涩精止遗; 薏苡仁、蒲公英健脾利湿, 清热解毒, 使湿热蕴毒得以清除, 使邪有去路。诸药合用, 共奏益气健脾、行瘀化痰之功效。本实验旨在探索中药化痰消瘀方的作用机制, 通过动物实验, 筛选临床诊治PLGC的有效分子生物学指标。

Wnt信号通路在生物发育、细胞转运及凋亡等过程中发挥非常重要的作用, 其异常活化与胃癌密切相关。 β -catenin是Wnt信号通路中的主要蛋白之一, 其稳定性与腺瘤样的结肠息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)密切相关^[16]。在肿瘤细胞中, APC基因的突变导致APC蛋白不能与 β -catenin相互作用, 同时也失去对 β -catenin表达水平的调节。 β -catenin在胞浆内大量积聚并进入细胞核, 与T细胞因子(T-cell factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)转录因子结合, 激活相关基因的转录, 从而导致了细胞增殖异常和肿瘤发生。王延丽等^[17]研究显示在PLGC中, Wnt2、 β -catenin存在着高表达。所以 β -catenin的表达上调参与了胃癌的发生。Notch信号通路又称为C启动子结合蛋白

■同行评价

本文以二陈汤加减,方中陈皮燥湿化痰;半夏和胃降逆;丹参活血化痰;鸡内金消食健胃;薏苡仁、蒲公英健脾利湿,诸药合用,共奏益气健脾、行瘀化痰之功;探索中药化痰消瘀方的作用机制,筛选临床诊治PLGC的有效分子生物学指标。

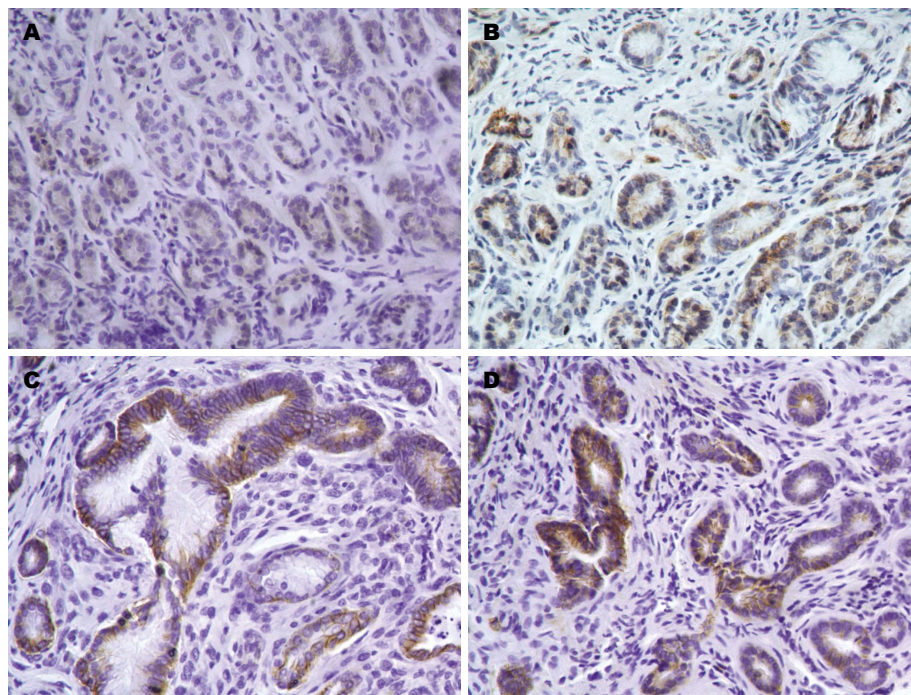


图3 免疫组织化学检测化痰消瘀方干预对大鼠胃黏膜组织PTEN蛋白的表达影响($\times 400$)。A: PTEN模型组; B: PTEN中药高剂量组; C: PTEN中药低剂量组; D: PTEN维酶素组。

(C-promoter binding protein-1, CBF-1)/RBP-J κ 依赖途径,其调控着细胞的分化、增殖和凋亡。不同种类细胞中的Notch通路能阻止或促进细胞的分化,在肿瘤干细胞向肿瘤发展的过程中也发挥重要作用。Notch1信号可通过CBF-1依赖方式结合环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)启动子,而COX-2通过前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE-2)与相邻细胞的细胞膜EP(E-prostanoid)受体结合,经G2蛋白偶联途径或过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)促进胃癌的增长^[18]。前期研究^[19]也表明Notch1在PLGC组织及胃癌中均有更高的表达;杨晓东等^[20]研究结果亦显示Notch信号通路在胃黏膜癌变的过程中可能起着促进作用,即预示胃癌形成的高风险。PTEN具有双特异性磷酸酶活性,是新近发现的抑癌基因。有研究发现Notch1与PTEN在胃癌中表达呈负相关^[21],提示PTEN的表达缺失可能协同促进Notch1失调导致胃癌产生;在胃癌中Notch1可能通过负性调节PTEN以及过度上调PI3K/AKT^[22]参与胃癌的发生发展。

本实验结果显示,在PLGC中,Notch1、 β -catenin存在着高表达,PTEN表达缺失。经化痰消瘀方治疗后,能显著降低Notch1、 β -catenin蛋白的阳性表达率;提高PTEN蛋白的阳性表达率,

并优于维酶素的治疗效果。Notch1、 β -catenin表达下降;PTEN表达上升,提示化痰消瘀方可能通过抑制促癌基因的激活,和/或促进相关抑癌基因的表达,控制和维持细胞的正常生长,从而逆转胃黏膜损伤的病理生化指标,修复胃黏膜损伤,以达到逆转PLGC的结果。

4 参考文献

- 1 Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, Ford JM, Desser T, Quon A, Koong AC. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009; 115: 665-672 [PMID: 19117351 DOI: 10.1002/cncr.24059]
- 2 李晓丽, 刘希光, 程熙国, 姜鹏, 姚如永. 照射时间延长对小鼠LEWIS肺癌细胞杀伤作用影响. *齐鲁医学杂志* 2008; 23: 195-197
- 3 Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, Ventayol-Garcia T, Green A, Mitchell I, Stoker DL, Preston SL, Bamba S, Yamada E, Kishi Y, Harrison R, Jankowski JA, Wright NA, McDonald SA. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011; 140: 1251-1260.e1-6 [PMID: 21223968 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.051]
- 4 王茵萍, 孙茂峰, 吴旭. 胃粘膜上皮紧密连接与实验性胃癌前病变的关系. *肿瘤防治杂志* 2013; 10: 259-262
- 5 Lee JO, Yang H, Georgescu MM, Di Cristofano A, Maehama T, Shi Y, Dixon JE, Pandolfi P, Pavletich NP. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell* 1999; 99: 323-334 [PMID: 10555148 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81663-3]

- 6 范尧夫, 魏睦新. 胃癌前病变的研究进展及防治对策. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1807-1812
- 7 郭亚云, 冷秀梅, 魏睦新. 化痰消癥方用于胃癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3663-3665
- 8 陈庆, 魏睦新. 魏睦新教授辨证与辨病结合治疗萎缩性胃炎经验摘要. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 97-99
- 9 Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82: 285-291 [PMID: 11896207 DOI: 10.1038/labinvest.378044]
- 10 Nagahara A, Watanabe S, Miwa H, Endo K, Hirose M, Sato N. Reduction of gap junction protein connexin 32 in rat atrophic gastric mucosa as an early event in carcinogenesis. *J Gastroenterol* 1996; 31: 491-497 [PMID: 8844468]
- 11 Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947 [PMID: 9072974 DOI: 10.1126/science.275.5308.1943]
- 12 Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of digestive system. Lyon: IARC Press, 2000
- 13 王琦, 杨少军. 中医药在慢性萎缩性胃炎前期病变中的应用与研究现状. 时珍国医国药 2012; 23: 2008-2009
- 14 王爱武, 王梅, 袁久荣, 田景奎, 吴丽敏, 耿晖. 猫爪草提取物体外抗肿瘤作用的研究. 天然产物研究与开发 2004; 16: 530-532
- 15 刘皓, 王霞, 范尧夫, 魏睦新. 化痰消癥方对胃癌前病变大鼠Caspase-3、Cyclind1及mTOR表达的影响. 中医学报 2014; 29: 941-944
- 16 Henderson BR. Nuclear-cytoplasmic shuttling of APC regulates beta-catenin subcellular localization and turnover. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 653-660 [PMID: 10980707 DOI: 10.1038/35023605]
- 17 王延丽, 朱西杰, 蔡根深, 肖清燕, 王儒, 李美丽. 复方蜥蜴散不同微粒组合剂对胃癌前病变大鼠Wnt信号通路中Wnt2、 β -catenin蛋白表达影响的研究. 时珍国药 2014; 25: 1501-1504
- 18 Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]
- 19 Sun Y, Gao X, Liu J, Kong QY, Wang XW, Chen XY, Wang Q, Cheng YF, Qu XX, Li H. Differential Notch1 and Notch2 expression and frequent activation of Notch signaling in gastric cancers. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 451-458 [PMID: 21466361 DOI: 10.1043/2009-0665-OA.1]
- 20 杨晓东, 张辉, 白志刚, 姜可伟, 叶颖江, 王杉. Notch信号通路在胃癌组织中的表达及其意义. 中华普通外科杂志 2009; 24: 146-148
- 21 李大卫, 吴晴, 彭志海, 杨兆瑞, 王一. Notch1和PTEN在胃癌组织中的表达及其意义. 癌症 2007; 26: 1183-1187
- 22 Liu ZJ, Xiao M, Balint K, Smalley KS, Brafford P, Qiu R, Pinnix CC, Li X, Herlyn M. Notch1 signaling promotes primary melanoma progression by activating mitogen-activated protein kinase/phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathways and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66: 4182-4190 [PMID: 16618740 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3589]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



GSK-3 β 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用

毛振江, 李国庆, 黄 靛

■背景资料

胰腺癌是一种恶性程度很高的癌症,其5年生生存率<1%,是临床中发现的预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌的发生和发展与肿瘤细胞的增殖与凋亡密切相关, p-糖原合酶激酶-3 β (p-glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK-3 β)、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)以及GSK-3 β 为近年来研究最为常见的凋亡因子,以其为药物抑制肿瘤生长的靶点具有前瞻性和实用性。

毛振江, 李国庆, 黄靛, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

毛振江, 主治医师, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 毛振江与李国庆对此文所作贡献均等; 此课题由毛振江、李国庆及黄靛设计; 研究过程由毛振江与李国庆操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由毛振江与黄靛提供; 数据分析由毛振江、李国庆及黄靛完成; 本论文写作由毛振江起草; 李国庆与黄靛审阅完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科。

ligq1970@163.com

电话: 0734-8899977

收稿日期: 2014-10-27 修回日期: 2014-11-21

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-18

Role of GSK-3 β in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells

Zhen-Jiang Mao, Guo-Qing Li, Jing Huang

Zhen-Jiang Mao, Guo-Qing Li, Jing Huang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-10-27 Revised: 2014-11-21

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the role of glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells.

METHODS: Pancreatic cancer AsPC-1 cells were treated with triptolide in the presence or absence of GSK-3 β inhibitor LiCl. Cell apoptosis was assessed using flow cytometry. The expression of GSK-3 β , p-glycogen synthase kinase-3 β (p-GSK-3 β) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) proteins was detected by Western blot.

RESULTS: Treatment with triptolide (TPL) at 6.54 ng/mL and 15.51 ng/mL significantly reduced the growth of AsPC-1 cells, and the rates of reduced growth were 39.64% and 52.19%, respectively. LiCl pretreatment reduced the

rates of reduced growth to 27.36% and 41.94%, respectively. LiCl pretreatment significantly reduced the apoptosis rate of AsPC-1 cells. Triptolide treatment significantly increased the level of p-GSK-3 β in AsPC-1 cells, but had no significant impact on GSK-3 β expression; LiCl pretreatment significantly increased the expression level of p-GSK-3 β in AsPC-1 cells, had no significant impact on GSK-3 β expression, and significantly reduced the expression of apoptosis-related factors Bcl-2, B-cell lymphoma-xl (Bcl-xl) and myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1).

CONCLUSION: The increased level of p-GSK-3 β can inhibit triptolide induced pancreatic cancer cell apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glycogen synthase kinase 3; Triptolide; Pancreatic cancer; Apoptosis

Mao ZJ, Li GQ, Huang J. Role of GSK-3 β in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 256-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.256>

摘要

目的: 分析糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)在雷公藤甲素(triptolide, TPL)诱导胰腺癌细胞AsPC-1凋亡中的作用。

方法: 体外培养胰腺癌细胞AsPC-1, 采用TPL处理AsPC-1细胞及采用GSK-3 β 抑制剂LiCl预处理AsPC-1, 流式细胞仪分析细胞凋亡情况及采用Western blot分析GSK-3 β 、p-糖原合酶激酶-3 β (p-glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK-3 β)及B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)等蛋白表达水平。

结果: 6.54 ng/mL及15.51 ng/mL TPL处理对AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用, 分别为39.64%及52.19%, 经LiCl预处理后其抑制作用减弱为27.36%及41.94%; 采用LiCl预处理

■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

组的细胞凋亡情况较相应浓度未经LiCl预处理组AsPC-1细胞的凋亡率降低; 经TPL处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 β 水平显著增加, 而GSK-3 β 的表达水平无显著性变化; 采用LiCl预处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 β 的表达水平增加, GSK-3 β 的表达水平无显著性变化, 且凋亡相关因子Bcl-2、B细胞淋巴瘤-x1(B-cell lymphoma-x1, Bcl-x1)及髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达水平降低。

结论: p-GSK-3 β 水平增加能够抑制TPL诱导的胰腺癌细胞的凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖原合酶激酶3; 雷公藤甲素; 胰腺癌; 细胞凋亡

核心提示: 本研究采用流式细胞仪及Western blot检测雷公藤甲素(triptolide, TPL)处理后的胰腺癌细胞凋亡及p-糖原合酶激酶-3 β (p-glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK-3 β)、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2)以及GSK-3 β 蛋白表达。提示TPL可能是通过调节凋亡相关基因p-GSK-3 β 蛋白的表达最终诱导胃癌细胞胰腺癌细胞凋亡的重要机制。

毛振江, 李国庆, 黄靓. GSK-3 β 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 256-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.256>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高的消化系肿瘤, 流行病学研究^[1-3]显示近年来其发病率有上升趋势, 且表现出病程短、发现晚、转移早及预后差等特点。目前主要的治疗手段为手术切除, 但大多患者发现时就属中晚期, 仅极小部分病灶是可以切除, 5年生存率低于5%。雷公藤甲素(triptolide, TPL)是从雷公藤中提取的一种环氧二萜单体^[4], 多项研究显示其具有明显的抑制胰腺癌细胞增殖, 促进凋亡及控制转移的作用, 能够阻断细胞周期, 抗细胞增殖的作用^[5,6]。糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)为一种调控多种细胞功能的关键酶^[7], 有GSK-3 α 和GSK-3 β 两种单体, 有研究显示抑制GSK3的活性能够通过c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)介导的通路触发胰腺癌细胞的细胞凋亡^[8], 本研究采用GSK-3 β 的抑制剂LiCl改变其

活性对其在TPL在诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用机制进行了分析。

1 材料和方法

1.1 材料 TPL购自福州迈新; DMEM培养基、胎牛血清购自GIBCO; 0.25%胰酶、MTT试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、LiCl购自Sigma; 磷酸化GSK-3 β 、GSK β 及B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)等抗体购自Cell Signal公司; CO₂恒温培养箱购自SANYO; Western blot电泳仪及酶标仪购自BIO-RAD; 流式细胞仪购自Becton-Dickinson Calid。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理: 胰腺癌细胞株AsPC-1购自上海睿智化学研究有限公司, 在含10%胎牛血清的DMEM完全培养基在37℃、50 mL/L CO₂及90%相对湿度的培养箱中培养。

1.2.2 药物处理: 将TPL用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解配制成1 μ g/mL的溶液, 再根据实验要求配制成相应浓度; 将处于对数期的AsPC-1细胞常规传代, 细胞培养24 h后, 再加入不同TPL药物浓度(6.54 ng/mL及15.51 ng/mL, 药物浓度的确定标准为人服用最小剂量和最大剂量后血液浓度的1/10)的培养液同时设置对照组加入等体积培养液, 另设置LiCl(10 mmol/L)预孵育后的TPL药物浓度(6.54 ng/mL及15.51 ng/mL)组, 每组设3个复孔。

1.2.3 4,5-二甲基噻唑-2(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide, MTT)比色法检测各组细胞增殖情况: 各组细胞培养48 h后, 吸净培养基, 加入2 mg/mL的MTT溶液50 μ L/孔, 参照试剂盒说明书, 在570 nm波长下, 采用酶标仪检测各孔A值计算生长抑制率。生长抑制率 = (1-药物处理组A值/对照组A值) \times 100%。

1.2.4 流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况: 经处理培养后48 h的细胞, 将细胞经预冷PBS洗涤后, 用750 mL/L乙醇于-20℃条件下固定过夜, 洗涤离心15 min, 弃上清, 再用PBS洗涤2遍后调整细胞浓度, 加入10 μ g/mL碘化丙啶(propidium iodide, PI)及0.1%RNaseA的PBS 500 μ L, 避光染色30 min, 上机。

1.2.5 Western blot检测各组细胞中GSK-3 β 、p-GSK-3 β 及Bcl-2等的表达水平: 收集细胞, PBS洗涤后加入裂解液(50 mmol/L Tris-HCl pH 8.0, 150 mmol/L PMSF, 0.1%NP-40, 蛋白酶抑制剂)混匀超声破碎冰浴裂解30 min, 12000 r/min离

■研发前沿

国内外的许多研究均表明, p-GSK-3 β 、Bcl-2以及GSK-3 β 3个蛋白是决定细胞凋亡的重要因素, 而雷公藤甲素(triptolide, TPL)对胰腺癌有治疗作用首先见于2012年美国学者的报道, 但关于其是否可影响p-GSK-3 β 、Bcl-2以及GSK-3 β 3个蛋白的报道还没有报道, 因此研究其可填补这方面的空白。

■相关报道

目前的研究已经证实TPL对如白血病、乳腺癌及肺癌等多种癌症癌细胞组织中的p-GSK-3 β 、Bcl-2以及GSK-3 β 3个酶蛋白表达均有一定的调控作用, 但关于其对胰腺癌的报道仅见于有治疗作用, 调控上述3个酶蛋白的表达还没有文献报道。

■创新盘点

本研究显示TPL处理后可显著促进胰腺癌细胞中p-GSK-3 β 水平表达,而GSK-3 β 的表达以及Bcl-2的表达水平无显著性变化,提示TPL对胰腺癌的治疗可能是单纯通过调节GSK-3 β 信号通路中p-GSK-3 β 蛋白表达实现的,这可能是其诱导胰腺癌细胞凋亡的重要机制。

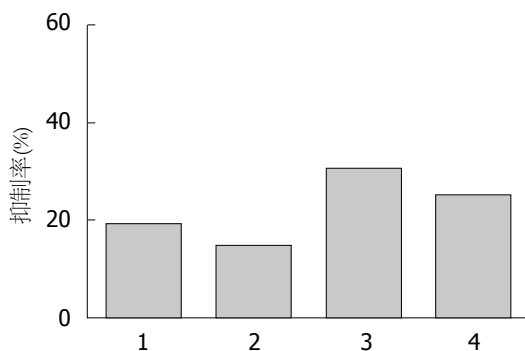


图1 TPL对AsPC-1细胞的生长抑制情况。1: 6.54 ng/mL TPL; 2: 6.54 ng/mL TPL+LiCl; 3: 15.51 ng/mL TPL; 4: 15.51 ng/mL TPL+LiCl。TPL: 雷公藤甲素。

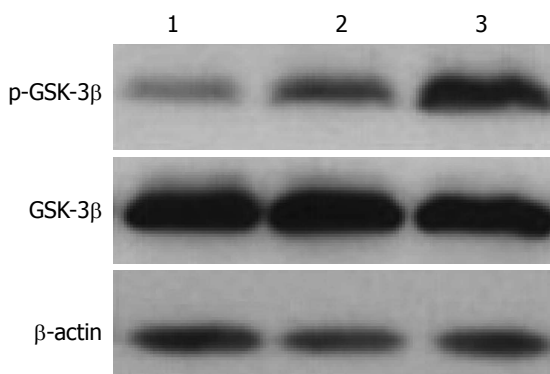


图2 处理过的胰腺细胞蛋白表达图。1: 对照组; 2: 6.54 ng/mL TPL组; 3: 15.51 ng/mL TPL组。TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 β : p-糖原合酶激酶-3 β 。

心15 min后取上清,采用BCA法检测蛋白浓度;取上述制备的蛋白样品50 μ g上样到15%SDS-PAGE凝胶,电泳完毕后将蛋白电转至NC膜,用5%脱脂奶粉封闭,分别加一抗,37 $^{\circ}$ C孵育2 h,经0.1%TBST漂洗后加二抗(1:2000)室温孵育2 h, TBST洗膜后加ECL, X光胶片定影,扫描后用IPP6.0进行图像分析。

统计学处理 运用SPSS17.0软件,定量数据运用mean \pm SD表示,定量资料采用t检验进行统计学分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TPL对胰腺癌细胞AsPC-1的抑制作用 经MTT法对各组胰腺癌AsPC-1细胞的活性进行检测结果显示,经6.54 ng/mL及15.51 ng/mL TPL处理对AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用,分别为39.64%及52.19%,经LiCl预处理后其抑制作用减弱为27.36%及41.94%(图1)。

2.2 各组细胞凋亡情况比较 经流式细胞仪对各组细胞的凋亡情况进行比较结果显示,在TPL处

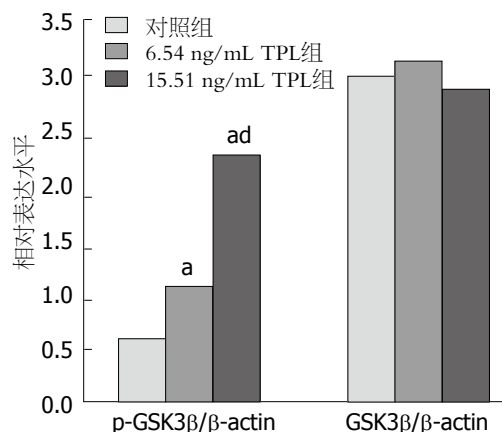


图3 不同浓度TPL处理后AsPC-1细胞蛋白相对表达水平图。^a $P<0.05$ vs 对照组; ^{ad} $P<0.01$ vs 6.54 ng/mL TPL组。TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 β : p-糖原合酶激酶-3 β 。

表1 各组细胞凋亡情况比较 (mean \pm SD, %)

分组	凋亡率
对照组	1.72 \pm 0.13
6.54 ng/mL TPL	14.91 \pm 1.85
15.51 ng/mL TPL	26.17 \pm 2.36
6.54 ng/mL TPL+LiCl	8.42 \pm 1.47
15.51 ng/mL TPL+LiCl	14.73 \pm 3.04

TPL: 雷公藤甲素。

理组AsPC-1细胞的凋亡率显著增加,且高浓度TPL促进细胞凋亡情况更为显著,而采用LiCl预处理组的细胞凋亡情况较相应浓度未经LiCl预处理组AsPC-1细胞的凋亡率降低(表1)。

2.3 Western blot检测各组细胞p-GSK-3 β 等蛋白表达水平 经TPL处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 β 水平显著增加,且随着TPL浓度的增加p-GSK-3 β 的表达水平也随之增加,而GSK-3 β 的表达水平无显著性变化(图2, 3);采用GSK-3 β 抑制剂LiCl预处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 β 的表达水平增加, GSK-3 β 的表达水平无显著性变化,且凋亡相关因子Bcl-2、B细胞淋巴瘤-x1(B-cell lymphoma-x1, Bcl-x1)及髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达水平降低(图4, 5)。

3 讨论

胰腺癌作为恶性程度极高的消化系肿瘤,约占全身恶性肿瘤的2%,其发病率与死亡率相近,中位生存期不足6 mo^[9],整体生存时间不超过两年。由于其发病隐匿、位置深、病情发展快及

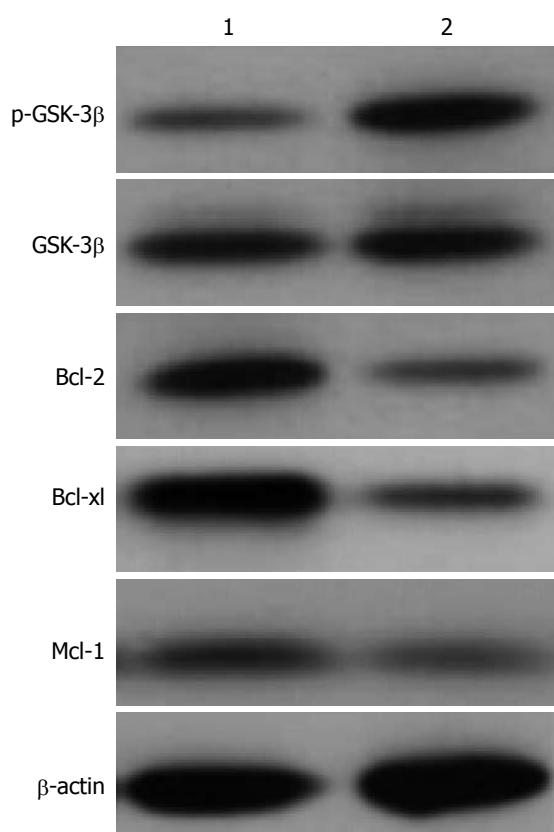


图 4 处理过的胰腺细胞蛋白表达图. 1: 对照组; 2: 15.51 ng/mL TPL+LiCl组. TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 β : p-糖原合酶激酶-3 β ; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bcl-xl: B细胞淋巴瘤-xl; Mcl-1: 髓样细胞白血病-1.

恶性程度高等原因, 大多数患者就诊时已属晚期, 成为全球医疗界肿瘤诊治的难题^[10,11]. 雷公藤是我国传统中药, 性温、味苦涩具有活筋活络、祛风除湿等功效. 其主要制剂TPL研究表明具有抗炎、抗生育、抗肿瘤及免疫抑制等作用, 研究表明对于多种肿瘤细胞具有较强的抑制作用^[12]. 师宪平等^[13]的研究采用TPL诱导淋巴瘤细胞凋亡与对照组相比X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)及Mcl-1等的表达差异显著, 且存在剂量、时间依赖性. 周淑华^[14]采用双向电泳技术分析TPL诱导胰腺癌细胞凋亡中差异表达蛋白结果显示角蛋白18与对照组比差异显著, 且存在时间及剂量效应关系.

GSK3是一种可以调控多种细胞功能的关键酶, 是调节糖原合成的关键激酶, 磷酸化糖原合酶并使之失活, 从而抑制糖原合成进入糖代谢^[15]. GSK-3 β N端第九位丝氨酸及GSK-3 α 第21位丝氨酸被包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(receptor serine/threonine kinases, AKT)、cAMP蛋白激酶A(cyclic-amp dependent protein kinase

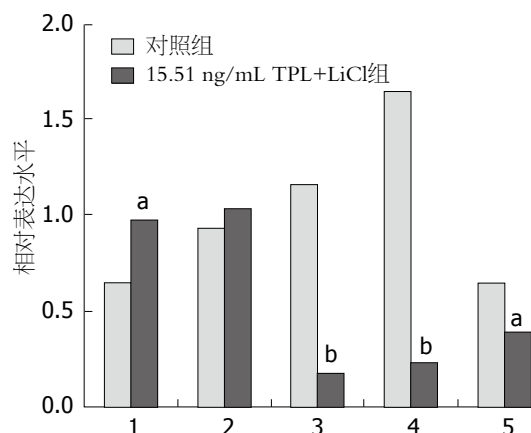


图 5 15.51 ng/mL TPL+LiCl预处理后AsPC-1细胞GSK-3 β 及凋亡相关因子表达水平. 1: p-GSK-3 β /β-actin; 2: GSK-3 β /β-actin; 3: Bcl-2/β-actin; 4: Bcl-xl/β-actin; 5: Mcl-1/β-actin. ^a P <0.05, ^b P <0.01 vs 对照组. TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 β : p-糖原合酶激酶-3 β ; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bcl-xl: B细胞淋巴瘤-xl; Mcl-1: 髓样细胞白血病-1.

A, PKA)及蛋白激酶C(protein kinase C system, PKC)等在多种激酶磷酸化, 调节GSK的活性, 因此GSK参与到多种信号通路的调节^[15-17]. 研究^[18,19]表明GSK3的激活在多种情况下参与到细胞凋亡过程, 有研究表明GSK-3 β 的激活参与到抑癌蛋白肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的抵抗过程, 后者为一种诱导细胞凋亡的配体, 是公认的抗癌物质. Saiprasad等^[7]研究表明GSK-3 β 参与到PIK3/AKT介导的细胞凋亡过程. 本研究为了分析GSK-3 β 在TPL诱导胰腺细胞凋亡中的作用, 采用LiCl进行预处理AsPC-1, 结果表明, 采用TPL处理AsPC-1细胞, 细胞凋亡率显著升高, 而采用LiCl预处理的AsPC-1细胞的生长抑制情况显著改善, 细胞凋亡率也较相应浓度TPL处理的AsPC-1细胞显著降低, 采用Western blot分析经AsPC-1细胞相关蛋白表达情况, 显示经TPL处理后的细胞p-GSK-3 β 的表达水平显著升高, 且随着TPL的浓度升高而升高, 但GSK-3 β 的表达水平无显著性改变; 经LiCl预处理的AsPC-1细胞中凋亡相关因子Bcl-2、Bcl-xl及Mcl-1的表达水平降低.

总之, p-GSK-3 β 参与了胰腺癌AsPC-1细胞的凋亡过程, 其磷酸化水平增加能够抑制TPL诱导的胰腺癌细胞的凋亡.

4 参考文献

- 1 顾凯, 吴春晓, 鲍萍萍, 王春芳, 彭鹏, 龚杨明, 向泳梅, 黄哲宙, 金凡, 郑莹, 卢伟. 上海市胰腺癌流行现状、回顾与比较分析. 外科理论与实践 2009; 14: 510-515

■应用要点

研究显示TPL可在体外诱导胰腺癌细胞的凋亡, 并呈剂量和时间依赖性, 这些都提示, 调节凋亡相关基因p-GSK-3 β 表达是其可能作用机制, 但对TPL是否还可诱导其他肿瘤细胞凋亡, 其介导途径又是哪些均需进一步深入研究.

■同行评价

本文实验设计合理,方法应用得当,研究结果具有一定的科学与可读性。

- 2 郑莹, 黄哲宙. 胰腺癌的流行及其预防控制的研究焦点. *诊断学理论与实践* 2011; 10: 301-304
- 3 田力, 曾繁刺, 李德刚, 王展鹏, 李巍, 张学文. 胰腺癌与糖尿病相关性分析. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 508-511
- 4 胡永红, 曾克勤, 张明敏, 涂胜豪, 赖先阳, 张玮琛. 雷公藤甲素对胶原诱导的关节炎大鼠滑膜细胞核转录因子 κ B表达与活性的影响. *中华风湿病学杂志* 2004; 8: 515-518
- 5 Shao H, Ma J, Guo T, Hu R. Triptolide induces apoptosis of breast cancer cells via a mechanism associated with the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Exp Ther Med* 2014; 8: 505-508 [PMID: 25009609]
- 6 Wu J, Li QQ, Zhou H, Lu Y, Li JM, Ma Y, Wang L, Fu T, Gong X, Weintraub M, Wu S, Ding H. Selective tumor cell killing by triptolide in p53 wild-type and p53 mutant ovarian carcinomas. *Med Oncol* 2014; 31: 14 [PMID: 24880464 DOI: 10.1007/s12032-014-0014-8]
- 7 Saiprasad G, Chitra P, Manikandan R, Sudhandiran G. Hesperidin induces apoptosis and triggers autophagic markers through inhibition of Aurora-A mediated phosphoinositide-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase-3 beta signalling cascades in experimental colon carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2489-2507 [PMID: 25047426 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.013]
- 8 Wei M, Zhang M, Adams A, Duan Y. JNK and AKT/GSK3 β signaling pathways converge to regulate periodontal ligament cell survival involving XIAP. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 485-491 [PMID: 24802394 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.134]
- 9 丁雷, 张平. 胰腺癌治疗的研究进展. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2298-2300
- 10 张涛, 周丁华, 吕伟, 王国经, 王虎明, 吉王明. 高强度聚焦超声联合吉西他滨治疗不可手术切除的胰腺癌临床效果观察. *中国综合临床* 2012; 28: 793-796
- 11 Löhr JM, Haas SL, Kröger JC, Friess HM, Höft R, Goretzki PE, Peschel C, Schweigert M, Salmons B, Gunzburg WH. Encapsulated cells expressing a chemotherapeutic activating enzyme allow the targeting of subtoxic chemotherapy and are safe and efficacious: data from two clinical trials in pancreatic cancer. *Pharmaceutics* 2014; 6: 447-466 [PMID: 25116885 DOI: 10.3390/pharmaceutics6030447]
- 12 居星耀. 雷公藤甲素脂质体制备及体内抗肿瘤实验研究. *中国现代应用药学* 2007; 24: 271-274
- 13 师宪平, 蓝晓莹, 温创宇, 陈鑫, 刘焕亮. 雷公藤内酯醇对弥漫性大B淋巴瘤细胞株凋亡的影响及其机制探讨. *山东医药* 2013; 53: 1-3
- 14 周淑华. CK1 δ 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的机制研究. *福建医科大学* 2013: 44-46
- 15 宋晓红, 翁丹青, 邢辉, 卢运萍, 王世宣, 马丁. 糖原合酶激酶-3 β 磷酸化抑制顺铂诱导卵巢癌细胞凋亡的研究. *华中科技大学学报(医学版)* 2009; 38: 645-648
- 16 Sokolosky M, Chappell WH, Stadelman K, Abrams SL, Davis NM, Steelman LS, McCubrey JA. Inhibition of GSK-3 β activity can result in drug and hormonal resistance and alter sensitivity to targeted therapy in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Cycle* 2014; 13: 820-833 [PMID: 24407515 DOI: 10.4161/cc.27728]
- 17 Singh V, Lin R, Yang J, Cha B, Sarker R, Tse CM, Donowitz M. AKT and GSK-3 are necessary for direct ezrin binding to NHE3 as part of a C-terminal stimulatory complex: role of a novel Ser-rich NHE3 C-terminal motif in NHE3 activity and trafficking. *J Biol Chem* 2014; 289: 5449-5461 [PMID: 24398676 DOI: 10.1074/jbc.M113.521336]
- 18 Zhang JS, Herreros-Villanueva M, Koenig A, Deng Z, de Narvajas AA, Gomez TS, Meng X, Bujanda L, Ellenrieder V, Li XK, Kaufmann SH, Billadeau DD. Differential activity of GSK-3 isoforms regulates NF- κ B and TRAIL- or TNF α induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1142 [PMID: 24675460 DOI: 10.1038/cddis.2014.341]
- 19 Beurel E, Blivet-Van Eggelpoël MJ, Kornprobst M, Moritz S, Delele R, Paye F, Housset C, Desbois-Mouthon C. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors augment TRAIL-induced apoptotic death in human hepatoma cells. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 54-65 [PMID: 18938143 DOI: 10.1016/j.bcp.2008.09.026]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 湖北省武汉市 430030

刘艳, 副主任医师, 主要从事儿科消化系统疾病的研究.

卫生部临床重点专科建设基金资助项目(小儿消化专科), No. 鄂卫通[2012]112

作者贡献分布: 刘艳对此文作主要贡献; 此课题由刘艳与黄志华设计; 研究过程由刘艳与黄志华完成; 研究所用临床资料由黄志华、徐三清、黄永建及周华提供; 数据分析由刘艳完成; 本论文写作由刘艳完成.

通讯作者: 黄志华, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科. zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663528

收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-11-06

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Inherited metabolic disease screening in etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome

Yan Liu, Zhi-Hua Huang, San-Qing Xu, Yong-Jian Huang, Hua Zhou

Yan Liu, Zhi-Hua Huang, San-Qing Xu, Yong-Jian Huang, Hua Zhou, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: the Ministry of Health Clinical Key Discipline Construction Foundation (Pediatric Digestion Discipline), No. [2012]112

Correspondence to: Zhi-Hua Huang, Professor, Chief Physician, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-10-11 Revised: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To assess the significance of screening for inherited metabolic diseases in the etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome.

METHODS: A retrospective analysis was performed of patients with infantile hepatitis syndrome who received hereditary metabolic disease screening from October 2003 to March 2010.

RESULTS: Among 802 patients with infantile hepatitis syndrome, 35 were identified to have

hereditary metabolic hepatopathy. The main causes were tyrosinemia ($n = 9$), citrullinemia ($n = 4$), neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency ($n = 4$), hyperlactacidemia ($n = 3$), Niemann-Pick disease ($n = 5$), glycogenic thesaurismosis ($n = 2$), dicarboxylic aciduria ($n = 2$), alagille syndrome ($n = 3$), and progressive familial intrahepatic cholestasis ($n = 3$).

CONCLUSION: The causes of infantile hepatitis syndrome are diverse. It is necessary to conduct routine screening of inherited metabolic diseases in infantile hepatitis syndrome, which will be helpful to early diagnosis and correct treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Infant; Hepatitis; Jaundice; Inherited metabolic diseases

Liu Y, Huang ZH, Xu SQ, Huang YJ, Zhou H. Inherited metabolic disease screening in etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.261>

摘要

目的: 对临床诊断为婴儿肝炎综合征的患儿进行遗传代谢病的筛查, 从而探讨遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义.

方法: 对2003-10/2010-03在华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科临床诊断为婴儿肝炎综合征的患儿中筛查出的遗传代谢肝病进行回顾性分析.

结果: 在儿科病房住院的802例婴儿肝炎综合征中筛查出遗传代谢肝病35例, 主要为酪氨酸血症9例、瓜氨酸血症4例、新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)4例、高乳酸血症3例、尼曼-匹克5例、糖原累积病2例、二羧酸尿症2例、Alagille综合征3例、进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic

■背景资料

婴儿肝炎综合征是儿科常见病, 其病因复杂, 预后情况悬殊, 很多遗传代谢缺陷病在婴儿期即可引起肝脏损害. 对临床诊断为婴儿肝炎综合征患儿进行遗传代谢病的筛查、有利于正确治疗和预防, 从而改善预后.

■同行评议者

肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

■ 研发前沿

遗传代谢缺陷病是引起婴儿肝炎综合征的一个重要原因,大部分预后不良。在疾病早期由于其临床表现与其他原因所致的婴儿肝炎综合征相似,往往不被临床医生所认识。因此,早期筛查极为重要。

cholestasis, PFIC)3例。

结论: 婴儿肝炎综合征病因复杂,在查找病因时应常规进行遗传代谢病筛查,有利于早期诊断及正确治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 婴儿; 肝炎; 黄疸; 遗传代谢病

核心提示: 遗传代谢缺陷病是婴儿肝炎综合征的重要原因之一。婴儿早期即发生肝功能衰竭、胆汁淤积明显而 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase)正常、有异常代谢指标如低血糖、高血氨等或胆汁淤积伴有先天性心脏病及特殊容貌者等,要进行遗传代谢病的筛查。

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华. 遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/261>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.261>

0 引言

婴儿肝炎综合征是儿科常见病,其病因复杂,预后情况悬殊,故早期诊断和治疗极为重要。肝脏是遗传代谢缺陷病最早累及和损害最为严重的脏器之一,很多遗传代谢缺陷病在婴儿期即可引起肝脏损害。若对临床诊断为婴儿肝炎综合征患儿进行遗传代谢病的筛查、及早诊断,有利于正确治疗和预防,从而改善预后。现将华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科2003-10/2010-03临床诊断为婴儿肝炎综合征而后确诊为遗传代谢性肝病的35例患儿进行回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选择华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科2003-10/2010-03在802例婴儿肝炎综合征中筛查出的遗传代谢肝病35例作为研究对象。其中男25例,女10例,起病年龄4-240 d(中位年龄90 d)。所有患儿均表现为婴儿期发病,肝功能异常、肝脏病理征(肝脏肿大或质地异常),不同程度的黄疸。

1.2 方法

1.2.1 辅助检查: 所有患儿入院后第2天晨空腹采血查血生化包括肝功能、电解质、血气分析、血糖、乳酸、血氨、甲胎蛋白等。留小便送尿巨细胞病毒培养。对于有明显胆汁淤积、大便

颜色变浅者做肝胆超声和/或核磁共振。对于常规检查不能确诊而凝血功能基本正常的患儿在家长签署同意后行经皮肝穿刺活组织检查术,部分患儿做骨髓穿刺检查。

1.2.2 血浆氨基酸分析和尿气相色谱质谱分析: 采集患儿全血标本,送华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科遗传代谢内分泌实验室。采用美国Aglient公司API2000质谱联用仪,液相色谱法进行分析。收集患儿新鲜尿液,采用美国Aglient公司6890N+5973N气相色谱/质谱联用仪,分析患儿尿有机酸。

1.2.3 基因分析: 对于临床表现为胆汁淤积性黄疸、低蛋白血症、低血糖症、凝血功能异常及甲胎蛋白显著升高者,临床疑诊为新生儿肝内胆胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)。对于临床表现为胆汁淤积性黄疸、伴有先天性心脏病、血清 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, γ -GT)和胆汁酸明显升高者,疑诊为Alagille综合征。对于婴儿早期起病的胆汁淤积性黄疸、血清 γ -GT正常或降低而胆汁酸明显升高、伴有皮肤瘙痒者,临床疑诊为进行性家族性肝内胆胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)1型或2型。取得患儿家属同意后,采以上三类患儿血标本送华中科技大学同济医学院附属同济医院基因诊断中心做相应的基因分析。

1.2.4 基因分析检测内容: NICCD的检测内容为 $SLC25A13$ 基因热点突变所在区域第6、7、9、11、13、16、17号外显子及其邻近序列。Alagille综合征的检测内容为 $JAG1$ 基因热点突变所在区域第2、4、6、9、17、23、24号外显子及其邻近序列, $NOTCH2$ 基因第8、33号外显子及其邻近序列。PFIC的检测内容为 $ATP8B1$ 基因热点突变所在区域第2、3、4、7、10、12、13、15、16、17、18、19、22、23、25号外显子及其邻近序列(PFIC1)、 $ABCB11$ 基因突变所在区域第2、4、6-15、19、21-28号外显子及其邻近序列(PFIC2)。采用美国OMIGA公司DNA whole blood Kit试剂盒,从全血中抽提检测对象的基因组DNA。从美国国立生物技术信息中心(NCBI)获得相应基因组序列,使用Primer premier5.0软件设计PCR扩增引物,由北京奥科生物技术有限公司合成。测序仪采用美国3130XL Genetic Analyzer,运用Chromas Lite

表 1 35例遗传代谢性肝病患儿病因分布及诊断依据

病因	n	构成比(%)	诊断依据
酪氨酸血症	9	25.7	血氨基酸分析提示血中酪氨酸浓度异常升高
瓜氨酸血症	4	11.4	血氨基酸分析提示血中瓜氨酸浓度异常升高
NICCD	4	11.4	<i>SLC25A13</i> 基因存在第9号外显子851del4突变
二羧酸尿症	2	5.7	尿有机酸分析诊断
糖原累积病	2	5.7	肝穿刺病理学检查诊断
尼曼-匹克	5	14.3	骨髓穿刺见片尾大量尼曼-匹克细胞
Alagille综合征	3	8.6	<i>JAG1</i> 基因存在杂合突变
PFIC	3	8.6	<i>ABCB11</i> 基因、 <i>ATP8B1</i> 基因突变
高乳酸血症	3	8.6	血乳酸及尿有机酸诊断

NICCD: 肝内胆汁淤积症; PFIC: 进行性家族性肝内胆汁淤积。

2.01软件查看测序结果. 运用Danman 6.0.40软件进行多重序列比对。

2 结果

2.1 遗传代谢性肝病的病因分析 综合临床表现及实验室检查结果, 筛查出35例遗传代谢性肝病, 其具体病因、例数及诊断依据如表1. 其中9例酪氨酸血症的血氨基酸分析结果均提示血中酪氨酸浓度异常升高, 具体浓度为144.3-168.6 $\mu\text{mol/L}$ (正常值为41-64 $\mu\text{mol/L}$), 此外甲硫氨酸、组氨酸浓度也升高, 同时尿有机酸检测可见大量4羟基苯乳酸、4羟基苯丙酮酸、4羟基苯乙酸、琥珀酰丙酮. 4例瓜氨酸血症的血氨基酸分析提示血中瓜氨酸浓度异常升高, 范围为783.2-847.2 $\mu\text{mol/L}$ (正常值为14-44 $\mu\text{mol/L}$), 甲硫氨酸、组氨酸浓度也升高, 同时血氨升高(120.0-176.2 $\mu\text{mol/L}$). 4例NICCD患儿, 2例*SLC25A13*基因存在第9号外显子851del4突变合并第6号内含子IVS6+5 G>A突变, 2例*SLC25A13*基因存在第9号外显子851del4突变合并第11号内含子IVS11+1 G>A突变. 3例Alagille综合征中2例为*JAG1*基因第6号内含子存在IVS6+1 G>A杂合突变, 1例为*JAG1*基因第4号外显子Thr169Met杂合突变. 3例PFIC患儿2例为*ATP8B1*基因第18号外显子存在Met674Thr突变, 1例为*ABCB11*基因第13号外显子均存在1331T>C杂合突变。

2.2 遗传代谢性肝病的临床特征与合并症

2.2.1 临床特征: 35例患儿中, 酪氨酸血症、

NICCD、Alagille综合征和PFIC的患儿均表现为显著的胆汁淤积和肝脏肿大、质地改变、肝功能明显异常. 2例糖原累积病以肝脏增大为主, 总胆红素(total bilirubin, TB)及直接胆红素(direct bilirubin, DB)仅轻度升高. 5例尼曼-匹克病的患儿均有明显的肝脾肿大, 部分肝脏达髂窝, 黄疸不显著. 二羧酸尿症患者中, 1例无明显临床表现, 体检时发现肝脏肿大, 肝功能异常, 轻度黄疸, 另外1例患儿除了这些临床特征外还有运动发育迟缓, 8 mo还竖头不稳. 4例瓜氨酸血症和3例高乳酸血症患儿均有胆汁淤积, 皮肤黄疸, 但肝脏大小及肝功能异常轻重不等(肝脏为右肋下3.0-7.0 cm, 谷丙转氨酶为74-269 U/L).

2.2.2 合并症: 35例遗传代谢性肝病患儿中有20例合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染, 均为尿CMV培养阳性. 8例合并有脐疝. 5例合并先天性心脏病(主要为房间隔缺损和室间隔缺损, 1例为主动脉瓣口狭窄). 3例合并急性支气管炎. 2例合并中度贫血(血红蛋白分别为64 g/L及70 g/L). 1例合并慢性腹泻. 1例合并有脑发育迟缓. 1例合并胆道闭锁(手术探查及组织病理活检定实)。

3 讨论

婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, IHS)是具有婴儿期发病、肝细胞性黄疸、肝大且质地硬及肝酶增高等特点的一种综合征, 为多种病因引起以上临床特点的一组疾病^[1]. 遗

■ 相关报道

近数十年遗传代谢病学研究结果显示, 能引起婴儿肝炎综合征的遗传代谢病种类很多, 发病机制复杂, 在临床上此类肝病不易与其他获得性肝损害相鉴别, 易造成误诊、误治. 早期诊断, 早期干预是改善预后的有效措施。

■创新盘点

本研究回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科病房确诊的1岁以内的遗传代谢性肝病,分析其临床特征、病因分布、确诊手段及合并症,为今后临床工作提供了一定的思路。

代谢性肝病是IHS的重要组成部分。虽然遗传代谢性病因在IHS的所有发病原因中所占比例较少^[2],但种类繁多,发病机制复杂,检测手段有限,确诊困难,而临床特征又与其他原因所引起的IHS比较常无特异性,因此易造成误诊、漏诊。

本组资料35例遗传代谢性肝病中以氨基酸代谢异常为主,酪氨酸血症9例,瓜氨酸血症4例, NICCD 4例,三者共占48.5%。酪氨酸血症I型最常见,是一种常染色体隐性遗传病,总患病率约为1:100000-1:120000。急性型多于生后6 mo内发病,出生后即可出现呕吐、腹泻、体质量不增、肝大、黄疸和腹水,可迅速进展为肝衰竭^[3]。酪氨酸血症I型的治疗除了支持治疗及肝移植外,还要饮食控制,应给予低苯丙氨酸、低酪氨酸膳食(大豆蛋白配方奶或母乳喂养)。本组资料通过血氨基酸和尿有机酸诊断的9例酪氨酸血症患儿均为急性型,其中2例在生后10 d左右起病,黄疸持续不退,病情进展迅速,生后1 mo时出现肝衰竭。另1例在3 mo时也出现肝衰竭。

Citrin缺陷导致的新生儿NICCD是*SLC25A13*基因突变导致的位于线粒体内膜上的载体蛋白Citrin的异常引起的先天性代谢性疾病,在新生儿或婴儿期发病,以肝大、黄疸、肝功能异常和低血糖为主要临床表现^[4]。该病最早由日本学者Ohura等^[5]报道,近几年我国报道的病例逐渐增多。分子流行病学调查显示我国人群*SLC25A13*突变携带率为1/63,其中江南地区高达1/48^[6]。中国人常见的基因变异类型有851-851del4、1638-1660 dup、1638 ins23、IVS6+5G>A、IVS16 ins3kb等^[7-9],851del4是最常见的突变类型。本组4例NICCD患儿不仅存在第9号外显子851del4突变,还合并第6号内含子IVS6+5 G>A突变(2例)和第11号内含子IVS11+1 G>A突变(2例)。临床予以饮食指导,给予无乳糖、添加中链三酰甘油的配方奶喂养,大多数患儿预后良好。临床症状和体征多在1岁左右缓解^[10]。瓜氨酸血症是先天性尿素循环障碍的一种,属常染色体隐性遗传,根据酶水平的异常分为3型,经典型即新生儿或婴儿型分为I型和III型。II型即成人型几乎都在成年期发病,由于肝脏内精氨酸琥珀酸合成酶水平低下所致^[11]。本病的临床表现主要与高氨血症导致的神经功能障碍有关,如嗜睡、惊厥

和昏迷等。国内报道的瓜氨酸血症在新生儿期起病,症状主要为喂养困难、嗜睡、抽搐、昏迷^[12,13]。本组资料4例瓜氨酸血症起病最早为生后4 d,最晚为生后2 mo,均以黄疸就诊,1例合并中度贫血,1例合并先天性心脏病。4例患儿均无明显神经系统症状,可能与血氨升高不显著,还不足以引起神经功能障碍有关。此外,这4例病例均为华中科技大学同济医学院附属同济医院开展基因检测前的病例,血氨基酸分析提示有血中瓜氨酸浓度异常升高,此外还有甲硫氨酸、组氨酸浓度高于正常,不能排除NICCD的可能。

糖代谢和脂肪代谢障碍引起的代谢性肝病并不少见,但在婴儿期起病并能确诊的并不多。本组资料有2例糖原累积病和5例尼曼-匹克病。这7例患儿共同的特点是以肝脏增大为主,而黄疸不显著,血中TB、DB仅轻度升高,而谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高显著。2例糖原累积病患者临床无低血糖症状,空腹血糖亦正常,因其他原因就医时发现肝脏肿大。因当时不能开展酶学诊断,因此2例患儿是依据肝穿刺肝组织病理学诊断。5例尼曼-匹克病患者1例伴有慢性腹泻,其他4例均因腹胀就诊,无明显发育落后或神经系统症状,最终依据骨髓穿刺见大量尼曼匹克细胞确诊。

Alagille综合征是婴儿期少见的常染色体显性遗传病,显性率达98%左右,但个体的表现度可有很大差别,主要表现为慢性胆汁淤积性肝病、心脏杂音、蝶形椎骨、角膜后胚胎环和特殊面容等多器官受累^[14]。患儿在新生儿期或婴儿早期即可出现高结合胆红素血症,瘙痒明显,肝脾逐渐增大。肝活检示小叶间胆管减少或缺乏。现已证实,大多数Alagille患者有位于染色体20p12的*Jagged1*基因突变^[15],少部分源于*Notch*受体突变^[16]。本组3例患儿均有明显胆汁淤积、肝脏肿大,有2例有明显皮肤瘙痒,2例有心脏杂音,均无蝶形椎骨。其中1例行肝穿刺病理学检查:七八个汇管区内未见胆管,其余汇管区有小胆管和胆管上皮变性;汇管区轻-中度纤维化散在慢性炎性细胞浸润。基因分析结果为*JAG1*基因第6号内含子存在IVS6+1 G>A杂合突变。另1例最初疑诊为胆道闭锁,转小儿外科行剖腹探查,术中见胆囊色白、体积萎缩呈条索状,切开肝门部纤维块,未见胆汁样液体流出。肝脏病理提示为胆管增生,管腔内

胆汁淤积. 基因分析为*JAG1*基因第4号外显子 Thr169Met杂合突变, 考虑Alagille综合征合并有胆道闭锁.

进行性家族性PFIC是常染色体隐性遗传性疾病, 是由于各种基因突变造成肝细胞和胆管上皮细胞上各功能蛋白的生成、修饰及调控缺陷导致肝细胞性胆汁淤积^[17]. 该病分为3型: (1)PFIC1, 又称Byler病, 由*ATP8B1*基因突变引起, 突变基因*ATP8B1*位于常染色18q21-q22; (2)PFIC2源于编码胆盐排泄泵(bile salt export pump, BSEP)蛋白的基因*ABCB11*突变, *BSEP*基因位于常染色体2q24; (3)PFIC3为编码多药耐药糖蛋白的*ABCB4*基因的突变^[17]. PFIC1和PFIC2出生后数月就有胆汁淤积的症状, 血清γ-GT降低或正常是此二型的标志性特征. PFIC3患儿起病的年龄从1 mo-20岁后不等, 平均为3岁半内, 较前二型晚, 瘙痒较轻微, 而血清γ-GT显著升高^[18]. 本组3例患儿临床均表现为胆汁淤积, 肝脏肿大, 血清γ-GT正常或轻度升高(35-85 U/L, 正常值为10-71 U/L), 最终通过基因检测诊断, 2例为*ATP8B1*基因第18号外显子存在Met674Thr突变, 1例为*ABCB11*基因第13号外显子均存在1331T>C杂合突变.

值得一提的是35例遗传代谢性肝病患者有20例合并有CMV感染. 由于CMV感染是婴儿肝炎综合征最常见的原因, 因此对婴儿肝炎综合征常规检查尿CMV培养并发现为阳性时, 作为一名临床医师不能单单满足于此诊断, 还要进一步考虑有无合并其他病因, 尤其是遗传代谢性疾病.

遗传代谢性肝病种类繁多, 仅依靠临床、普通生化和辅助检查诊断很困难, 必须还依靠特殊的生化检查. 很多遗传代谢性肝病的诊断还有赖于肝穿刺活检, 而这些有创性检查往往难以被患儿家长接受. 因此为进一步明确诊断或进行疾病分型, 酶学分析和基因检测则具有一定优势. 若在患儿首次发作时既能进行遗传代谢病的筛查, 得到早期诊断, 以利正确治疗和预防, 则可大大降低致残率和病死率.

4 参考文献

- 1 陈洁, 许春娣, 黄志华. 儿童胃肠肝胆胰疾病. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 273-276, 335-368
- 2 魏珉, 邱正庆. 以肝脏受损为主的遗传代谢病. 中国实用儿科杂志 2009; 24: 164-168
- 3 Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in

- infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999; 103: 675-678 [PMID: 10049978 DOI: 10.1542/peds.103.3.675]
- 4 Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002; 47: 333-341 [PMID: 12111366 DOI: 10.1007/s100380200046]
- 5 Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Iinuma K, Saheki T. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001; 108: 87-90 [PMID: 11281457]
- 6 Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, Okumura F, Iijima M, Mutoh K, Kishida S, Saheki T, Kobayashi K. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2008; 53: 534-545 [PMID: 18392553 DOI: 10.1007/s10038-008-0282-2]
- 7 张绍仁, 王晓红, 朱启镭, 刘丽艳, 王建设. 婴儿肝内胆汁淤积症SLC25A13基因突变分析. 中国循证儿科杂志 2008; 3: 190-195
- 8 邢雅智, 邱文娟, 叶军, 韩连书, 许姗姗, 张惠文, 高晓岚, 王瑜, 顾学范. Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症临床和SLC25A13基因突变的研究. 中华医学遗传学杂志 2010; 27: 180-185
- 9 宋元宗, 牛饲美晴, 盛建胜, 饭岛干雄, 小林圭子. Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症家系SLC25A13基因突变研究. 中华儿科杂志 2007; 45: 408-412
- 10 Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 139-144 [PMID: 17323144 DOI: 10.1007/s10545-007-0506-1]
- 11 Kim IS, Ki CS, Kim JW, Lee M, Jin DK, Lee SY. Characterization of late-onset citrullinemia 1 in a Korean patient: confirmation by argininosuccinate synthetase gene mutation analysis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 400-405 [PMID: 16889683 DOI: 10.5483/BMBRep.2006.39.4.400]
- 12 陈玉林, 余章斌, 韩树萍, 朱春, 邱玉芳, 沙莉, 董小玥, 孙青. 新生儿瓜氨酸血症1例报道并文献复习. 中国循证儿科杂志 2010; 5: 452-457
- 13 尹向云, 薛辛东, 富建华. 先天性尿素循环障碍-新生儿瓜氨酸血症1例. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 401-402
- 14 Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 84-89 [PMID: 21119543 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d]
- 15 Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, Morrisette JJ, Sanchez-Lara PA, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat* 2006; 27: 436-443 [PMID: 16575836 DOI: 10.1002/humu.20310]
- 16 Wang JS, Wang XH, Zhu QR, Wang ZL, Hu XQ, Zheng S. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. *World*

■应用要点

以肝脏受损为主的遗传代谢病临床罕见, 多数医师不甚熟悉其临床特点. 了解婴儿期常见的遗传代谢性肝病的病因、临床特征、合并症及其确诊手段, 对早期诊断, 正确治疗, 降低致残率和病死率, 具有重要的临床意义.

■同行评价

本文样本量较大, 所有技术较先进, 有一定的临床指导意义.

17 *J Pediatr* 2008; 4: 283-288 [PMID: 19104892 DOI: 10.1007/s12519-008-0051-5]

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis.

18 *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1 [PMID: 19133130 DOI: 10.1186/1750-1172-4-1]

舒赛男, 骆冉. 进行性家族性肝内胆汁淤积症诊治及研究进展. 中国实用儿科杂志 2013; 4: 300-304

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

不同血清25羟维生素D水平慢性乙型病毒性肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的比较

张龙, 褚燕君, 林姝, 王锦

张龙, 褚燕君, 林姝, 王锦, 郑州大学第一附属医院消化内科
河南省郑州市 450052

作者贡献分布: 本课题由张龙与褚燕君设计; 研究过程由张龙、褚燕君、林姝及王锦操作完成; 数据分析由张龙、林姝及王锦完成; 本论文写作由张龙与褚燕君完成。

通讯作者: 褚燕君, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. 530176967@qq.com

电话: 0371-66862082

收稿日期: 2014-09-20 修回日期: 2014-11-06

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets in chronic hepatitis B patients with different serum 25-hydroxyvitamin D levels

Long Zhang, Yan-Jun Chu, Shu Lin, Jin Wang

Long Zhang, Yan-Jun Chu, Shu Lin, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Yan-Jun Chu, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. 530176967@qq.com

Received: 2014-09-20 Revised: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of vitamin D on peripheral blood T lymphocyte subsets in chronic hepatitis B patients.

METHODS: The clinical data for 93 patients with chronic hepatitis B were analyzed. These patients were divided into three groups based on serum 25-hydroxyvitamin D level. Serum 25-hydroxyvitamin D and hepatitis B virus serological markers were determined by electrochemical luminescence. Subsets of T lymphocytes were determined by flow cytometry.

RESULTS: The proportion of CD3⁺, CD4⁺, CD56⁺ T lymphocyte and the ratio of CD4⁺/CD8⁺

significantly decreased ($P < 0.05$) as the level of 25-hydroxyvitamin D increased. The positive rate of HBeAg also decreased with the increase in serum vitamin D, and the difference between the high and low level 25-hydroxyvitamin D groups was significant (66.7% vs 40.1%, $\chi^2 = 3.85$, $P = 0.049$).

CONCLUSION: Vitamin D may play a part in the immune tolerance in the nature course of chronic HBV infection, and this finding may shed light on the immunotherapy of chronic hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Vitamin D; T lymphocyte subsets

Zhang L, Chu YJ, Lin S, Wang J. Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets in chronic hepatitis B patients with different serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 267-271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/267.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.267>

摘要

目的: 探讨维生素D在慢性乙型病毒性肝炎发病机制中对外周血T淋巴细胞免疫功能的影响。

方法: 收集慢性乙型病毒性肝炎患者93例, 其中男46例, 女47例, 年龄23-46岁。采用电化学发光测定血清25羟维生素D和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清标志物, 采用免疫荧光标记法测定外周血T淋巴细胞亚群数目。根据血清维生素D水平将患者分为维生素D低水平组、中水平组和高水平组, 分别对3组患者T淋巴细胞亚群数目、HBeAg阳性率、肝功能等数据进行统计分析。

结果: 3组患者在性别、年龄、HBV感染时间、HBV复制水平的两两比较上无统计学差

■背景资料

近年来随着分子生物学的发展, 维生素D在免疫功能方面的作用得到进一步研究。研究表明, 维生素D与细胞因子的作用机制类似, 通过细胞信号传导通路广泛参与机体免疫系统的调节, 某些免疫细胞, 如单核巨噬细胞等, 含有维生素D合成酶, 可以将血清中低活性的维生素D转换成高活性1,25-(OH)₂维生素D₃, 进而通过自分泌或旁分泌在局部参与免疫细胞功能的调节。而对于T淋巴细胞亚群的体外试验表明, 维生素D是T淋巴细胞迁移和归巢的重要调节因素, 还参与T淋巴细胞的分化和诱导免疫耐受的产生。

■同行评议者

胡国信, 副教授, 主任医师, 北京大学深圳医院; 王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科

■ 研究前沿

目前,维生素D在病毒性肝炎的研究方面尚处于探索阶段,在慢性丙型肝炎的研究方面得到了可喜的成果,即维生素D缺乏与慢性丙型肝炎病毒肝炎抗病毒无应答相关,而补充维生素D后可提高抗病毒的应答率,改善预后。现在亟待研究维生素D通过何种机制调节机体免疫功能达到抗病毒作用。

异。维生素低水平组、中等水平组及高水平组的HBeAg阳性率逐渐降低,低水平组与中等水平组、中等水平组与高水平两组比较差异无统计学意义,低水平组与高水平组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。低水平组、中水平组和高水平组的CD3⁺、CD4⁺、CD56⁺、CD4⁺/CD8⁺显著性下降,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),各组CD8⁺两两比较无统计学差异。

结论: 维生素D可能参与慢性乙型肝炎免疫功能调节并与免疫耐受的形成有关,这可为慢性乙型肝炎发病机制的研究提供新的思路。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 维生素D; T淋巴细胞亚群

核心提示: 维生素D与机体免疫功能之间存在密切的联系,在本研究中发现维生素D同慢性乙型肝炎的免疫耐受性存在相关性,T淋巴细胞亚群的测定也反映了维生素D对免疫功能的影响。

张龙,褚燕君,林姝,王锦. 不同血清25-羟维生素D水平慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 267-271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/267.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.267>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界流行,全球有20亿人曾感染过HBV,其中3.5亿人为慢性HBV感染,每年约有100万人死于HBV相关的肝衰竭或原发性肝癌^[1]。HBV感染时病毒的消长和肝脏病变的发展取决于免疫应答的性质、强度和范围,有效的T细胞应答是控制病毒感染的核心,目前关于HBV感染后机体免疫功能的调节机制还不明确^[2,3]。维生素D是一种调节机体钙磷代谢的激素,25-羟维生素D被认为是评估机体维生素D水平最准确的指标^[4,5],根据美国Institute of Medicine标准^[6],25-羟维生素D >20 ng/mg时,机体能正常发挥调节钙磷平衡及骨骼代谢等作用。近年来研究^[7,8]发现,维生素D还是一种新型的内分泌-免疫调节激素,对固有免疫和细胞免疫具有重要调节作用,可以从多方面影响机体的免疫功能,其对淋巴细胞介导的疾病的影响,如自身免疫型疾病,该类研究表明,给予系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎患

者口服维生素D衍生物可显著降低炎症活动,改善临床症状,降低发病率^[9,10]。维生素D在慢性病毒性肝炎的研究中还处于探索阶段,在慢性丙型肝炎的研究表明,体外实验中维生素D能抑制丙型肝炎病毒复制^[11],还有研究^[12]证实,维生素D水平与患者抗病毒应答率和预后有关。本研究通过不同血清维生素D水平(低水平、中等水平、高水平组)慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞亚群的比较来探究维生素D对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 93例HBV感染患者来自郑州大学第一附属医院2014-01/2014-08门诊及住院患者,其中男46例,女47例,年龄23-46岁。所有患者均符合中华医学会肝病学分会和感染病学分会2010年制订的《乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎标准^[13],且均未服用抗病毒药物、免疫调节剂,并排除合并酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、其他病毒性肝炎等疾病,无合并急慢性感染、糖尿病、冠心病、肾脏疾病、风湿病、肺纤维化等疾病。

1.2 方法 所有患者于清晨空腹静脉采血5 mL,EDTA抗凝。T淋巴细胞亚群检测采用流式细胞分析技术,仪器购自德国Partec公司;所用试剂由晶美生物工程有限公司生产;血清25-羟维生素D和HBV血清病毒学标志物检测采用电化学发光法,试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司;HBV DNA检测采用荧光定量聚合酶链反应技术,仪器购自美国伯乐公司生产Icycler IQ,试剂由深圳匹基生物工程股份有限公司提供;血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)采用日本Olympus全自动生化分析仪检测,试剂由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供。HBV DNA $>5 \times 10^2$ copies/mL定为阳性,HBV DNA $<5 \times 10^2$ copies/mL定为阴性。根据血清25-羟维生素D,将所有患者分为3组,即低水平组:血清25-羟维生素D <20 ng/mL,中等水平组:20 ng/mL \leq 25-羟维生素D <40 ng/mL,高水平组:25-羟维生素D ≥ 40 ng/mL。

统计学处理 采用SAS9.1统计软件进行数据处理。定量资料以mean \pm SD表示,组间比较采用t检验,因HBV DNA数值分布不符合正态分布,统计检验前先予以对数转化。定性资料以频数

■ 相关报道

Farnik等发现低水平血清25-羟维生素D与HBV高复制有关,Mahamid等研究发现正常血清维生素D水平同乙型肝炎表面抗原血清转换有关,这些都间接说明维生素D在慢性乙型肝炎发病中同机体免疫功能存在联系,为进一步研究其发病机制提供了思路。

表 1 维生素D正常水平组与缺乏组临床及实验数据比较

临床资料	维生素D低水平组	维生素D中水平组	维生素D高水平组
<i>n</i>	30	36	27
性别(男)	17	16	13
年龄(岁)	32.50 ± 5.95	34.39 ± 5.81	32.67 ± 5.66
HBV感染时间(年)	23.87 ± 5.60	24.69 ± 5.69	25.04 ± 4.17
ALT(U/L)	97.83 ± 5.09	99.72 ± 5.70	98.44 ± 4.40
AST(U/L)	37.20 ± 5.98	37.78 ± 8.65	37.93 ± 6.66
HBeAg阳性数 <i>n</i> (%)	20(66.7)	17(47.2)	11(40.1) ^a
HBV DNA(logIU/mL)	4.73 ± 1.07	5.27 ± 0.75	4.99 ± 0.92

^a*P*<0.05 vs 维生素D低水平组. HBV: 乙型肝炎病毒; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原. HBV DNA以log10IU/mL为单位.

表 2 血清25羟维生素D低、中、高水平组患者外周血T淋巴细胞亚群检测结果 (mean ± SD)

分组	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD56 ⁺ (%)
低水平组	73.04 ± 4.39	42.93 ± 4.43	27.73 ± 4.35	1.72 ± 0.17	9.56 ± 3.12
中水平组	69.33 ± 3.95 ^a	39.22 ± 4.02 ^a	26.75 ± 3.94	1.57 ± 0.16 ^a	8.11 ± 1.13 ^a
高水平组	66.73 ± 4.44 ^{ac}	36.83 ± 4.49 ^{ac}	26.33 ± 3.99	1.47 ± 0.19 ^{ac}	7.21 ± 2.31 ^{ac}

^a*P*<0.05 vs 低水平组; ^c*P*<0.05 vs 中水平组.

和率表示, 组间差异比较采用 χ^2 检验. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组数据一般资料的比较 血清25羟维生素D低水平组、中等水平组及高水平组3组数据在性别、年龄、HBV感染时间、HBV病毒复制水平的两两比较上无统计学差异. 低水平组、中等水平组及高水平组的HBeAg阳性率逐渐降低, 低水平组与中等水平组、中等水平组与高水平组比较差异无统计学意义, 低水平组与高水平组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 T淋巴细胞各组之间比较 低水平组、中水平组和高水平组的CD3⁺、CD4⁺、CD56⁺、CD4⁺/CD8⁺显著性下降, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 各组CD8⁺两两比较无统计学差异(表2).

3 讨论

慢性乙型病毒性肝炎是一种异质性疾病, 不同患者病毒复制水平高低不等, 肝组织炎症轻重各异, 反映机体对病毒不同的免疫状态. 对HBV感染患者而言, 机体免疫功能和病毒复制决定肝脏病变, 两者间的平衡制约着感染的转归, 其

中有效的T细胞应答是控制病毒感染的关键, 对慢性乙型病毒性肝炎的发展有着重要的影响^[3,14]. 因此, 对T淋巴细胞亚群的研究, 尤其是机体对其调节机制, 仍是慢性乙型病毒性肝炎研究中的热点.

T淋巴细胞亚群是目前临床上最常用的反映免疫功能状态的指标, 根据T细胞表面CD分子表达可将成熟的T淋巴细胞分为CD4⁺和CD8⁺细胞两大类, 每一类均为非均一的细胞群体, 进一步可分为效应性T细胞或调节性T细胞, T细胞总数或不同T细胞亚群的绝对数或比值发生改变, 可视为免疫异常, 并可能与某些疾病的发生与发展有关^[15].

维生素D的经典作用是参与机体钙磷代谢的调节, 近些年来分子生物学研究表明, 维生素D受体几乎存在于在机体的每种细胞, 包括免疫系统中的各种细胞, 如单核巨噬细胞、树突状细胞、B/T淋巴细胞等^[16,17], 这揭开了探索维生素D对机体免疫系统调节作用的序幕. 随后的研究^[18]表明, 维生素D与细胞因子的作用机制类似, 通过细胞信号传导通路广泛参与机体免疫系统的调节. 某些免疫细胞, 如单核巨噬细胞等, 含有维生素D合成酶, 可以将血清中低活性的维生素D转换成高活性1,25-(OH)₂维生素D₃, 进而通

■创新盘点

本文直接从维生素D和T淋巴细胞亚群两方面来探究维生素D在慢性乙型病毒性肝炎发病过程中与免疫功能的关系.

■应用要点

进一步明确维生素D的调节机制后可为乙型肝炎的治疗提供新的方案。

过自分泌或旁分泌在局部参与免疫细胞功能的调节^[19]。而对于T淋巴细胞亚群的体外试验表明,维生素D是T淋巴细胞迁移和归巢的重要调节因素,还参与T淋巴细胞的分化和诱导免疫耐受的产生^[20-22]。研究^[12,23]证实,慢性丙型肝炎患者普遍存在维生素D缺乏且维生素缺乏与抗病毒治疗无应答相关,补充维生素D后可提高抗病毒应答率。

本研究从维生素D和T淋巴细胞亚群两方面来探究维生素D在慢性乙型肝炎发病过程中的影响。Farnik等^[24]发现低水平血清25羟维生素D与HBV高复制有关,我们研究结果显示,随着外周血25羟维生素D水平的升高,HBeAg阳性率显著性降低,由于HBeAg阳性反映机体对HBV存在免疫耐受性和HBV高复制水平,这与上述结论类似,而本实验结果中各组在HBV病毒复制水平中无统计学差异可能与样本量不足有关。此外,从维生素D低水平组到中水平组再到高水平组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56⁺逐渐下降,这说明慢性乙型肝炎患者存在免疫功能异常且与维生素D存在相关性,也可能与HBV复制有关。以上两方面结果是否存在因果关系,本研究不能定论。

总之,维生素D具有调节机体免疫功能和钙磷代谢的双重作用,而本研究揭示血清维生素D对慢性乙型肝炎患者T淋巴细胞亚群存在一定影响,这可为慢性乙型肝炎发病机制的研究提供新的思路。

4 参考文献

- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-125 [PMID: 16754644]
- Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2443-2451 [PMID: 22654441]
- 刘明, 沈颢, 陆颖, 项明洁. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血T细胞亚群变化与其血清HBV DNA的水平分析. *中国实验诊断学* 2008; 2: 232-235
- Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 440-444 [PMID: 21832900]
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281 [PMID: 17634462]
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58 [PMID: 21118827]
- DOI: 10.1210/jc.2010-2704]
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology* 2011; 134: 123-139 [PMID: 21896008 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x]
- Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature* 2011; 475: 23-25 [PMID: 21734684 DOI: 10.1038/475023a]
- Stio M, Martinesi M, Bruni S, Treves C, Mathieu C, Verstuyf A, d'Albasio G, Bagnoli S, Bonanomi AG. The Vitamin D analogue TX 527 blocks NF-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 51-60 [PMID: 17049230]
- Heine G, Drozdenko G, Lahl A, Unterwalder N, Mei H, Volk HD, Dörner T, Radbruch A, Worm M. Efficient tetanus toxoid immunization on vitamin D supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 329-334 [PMID: 21224870 DOI: 10.1038/ejcn.2010.276]
- Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 54: 1570-1579 [PMID: 21793032 DOI: 10.1002/hep.24575]
- Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158-1167 [PMID: 20162613 DOI: 10.1002/hep.23489]
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *中国肝脏病杂志(电子版)* 2011; 1: 40-56
- Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 258-266 [PMID: 20116937 DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001]
- 龚非力, 沈关心. 医学免疫学. 第3版. 北京: 科学出版社, 2009: 118-124
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-1183 [PMID: 6310748]
- Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr* 2013; 52: 429-441 [PMID: 22886046 DOI: 10.1007/s00394-012-0430-5]
- Hewison M, Gacad MA, Lemire J, Adams JS. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 217-227 [PMID: 11705327]
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496 [PMID: 20427238 DOI: 10.1016/j.coph.2010.04.001]
- Lovato A, Marioni G, Manzato E, Staffieri C, Giacomelli L, Ralli G, Staffieri A, Blandamura S. Elderly patients at higher risk of laryngeal carcinoma recurrence could be identified by a panel of two biomarkers (nm23-H1 and CD105) and pN+ status. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014 Oct 4. [Epub ahead of print][PMID: 25280747]
- Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo

- are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1068-1076 [PMID: 15048717]
- 22 Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-179 [PMID: 11927275]
- 23 Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, Herrmann E, Badenhoop K, Zeuzem S, Sarrazin C. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 887-893 [PMID: 21145801 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.036]
- 24 Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013; 58: 1270-1276 [PMID: 23703797 DOI: 10.1002/hep.26488]

■同行评价

从维生素D和T淋巴细胞亚群两方面来探索维生素D在慢性乙型病毒性肝炎发病过程中与免疫功能的关系,研究维生素D对HBV感染的影响,富有科学性,有一定新颖性,值得深入研究。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的410位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

超声造影在肝脏局灶性病变良恶性诊断中的临床价值

张煜, 周静, 李明星

■背景资料

由于肝脏组织有肝动脉及门静脉双重血供, 超声造影能实时观察3个相互重叠的血管时相。目前超声造影能明显提高肝脏局灶性病变的检出和鉴别诊断能力, 成为最重要的应用领域。超声造影的敏感性相当于甚至在一定程度上超过了增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)。

张煜, 周静, 李明星, 泸州医学院附属医院超声科 四川省泸州市 646000

张煜, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断及超声造影的相关研究。
作者贡献分布: 张煜负责研究过程操作、资料收集及论文撰写; 周静负责研究过程操作、论文设计及文章审核、校对; 李明星负责论文写作指导。

通讯作者: 周静, 讲师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院超声科. 726874621@qq.com

电话: 0830-3165230

收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-11-03

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of benign and malignant focal liver lesions

Yu Zhang, Jing Zhou, Ming-Xing Li

Yu Zhang, Jing Zhou, Ming-Xing Li, Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Jing Zhou, Lecturer, Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 726874621@qq.com

Received: 2014-10-08 Revised: 2014-11-03

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To assess the clinical value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the differentiation of benign and malignant focal liver lesions.

METHODS: Two hundred and sixty-two patients with focal liver lesions were examined by conventional ultrasound and CEUS. Imaging findings were compared with pathology results.

RESULTS: The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic coincidence rate of conventional ultrasound in the diagnosis of benign and malignant focal liver lesions were 88.8%, 75.2%, 76.6%, 88.0% and 81.7%, respectively, and the corresponding values for CEUS were 99.2%, 98.5%, 98.4%, 99.3% and 98.8%, respectively. There was a statistical difference for each index

between the two methods ($P < 0.05$ for all). CEUS had good consistency with pathological examination in the diagnosis of benign and malignant focal liver lesions.

CONCLUSION: Contrast-enhanced ultrasound is of high clinical value in qualitative diagnosis of focal liver lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Focal liver lesion; Qualitative diagnosis

Zhang Y, Zhou J, Li MX. Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of benign and malignant focal liver lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 272-277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/272.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.272>

摘要

目的: 进一步研究超声造影在肝脏局灶性病变良恶性鉴别诊断中的价值。

方法: 选取肝局灶性病变患者262例为研究对象, 行常规超声和超声造影检查, 并与病理结果做对比。

结果: 常规超声及超声造影诊断肝脏局灶性病变良恶性的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率分别为88.8%、75.2%、76.6%、88.0%、81.7%及99.2%、98.5%、98.4%、99.3%、98.8%, 二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。超声造影与病理诊断一致性较好($Kappa = 0.976$)。

结论: 超声造影提高了对肝脏局灶性病变的定性诊断能力, 具有重要临床价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 超声造影; 肝脏局灶性病变; 鉴别诊断

核心提示: 本文应用超声造影技术对肝局灶性病

■同行评议者

程树群, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

变行检查, 操作简便易行, 根据超声造影表现的不同并结合病史及临床相关资料, 做出病变的定性诊断, 超声诊断准确性明显提高。

张煜, 周静, 李明星. 超声造影在肝脏局灶性病变良恶性诊断中的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 272-277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/272.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.272>

0 引言

常规彩色多普勒超声可探及肝局灶性病变的形态、大小及血流情况, 为病变的鉴别诊断提供了客观依据, 但由于不能显示整个病变组织的血流灌注方式, 因而在病变的定性方面存在一定局限性. 随着超声造影技术的不断发展以及超声造影剂SonoVue的应用, 对肝脏局灶性病变的鉴别诊断具有较大价值且明显提高检出率^[1]. 本研究通过对262例肝内局灶性病变行超声造影检查并探讨其在定性诊断中的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2009-07/2013-06来四川泸州医学院附属医院就诊的262例肝局灶性病变患者, 男192例, 女70例, 年龄30-78岁, 平均55.0岁±12.5岁. 病灶直径1.0-10.4 cm, 平均3.5 cm±2.7 cm. 临床无特殊症状者126例, 乙型肝炎病史者85例, 确诊肝硬化者31例, 脂肪肝患者20例. 根据病理类型可分为: 肝脏良性病变137例(血管瘤72例, 局灶性结节性增生11例, 肝硬化增生结节28例, 肝局限性脂肪浸润或者缺失灶20例, 孤立性坏死结节3例, 肝脓肿3例); 恶性病变125例(肝细胞性肝癌75例, 肝内胆管细胞性肝癌23例, 转移性肝癌27例). 使用GE Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪并配备实时谐波灰阶造影成像技术, 探头中心频率3.5 HMz, 机械指数(mechanical index, MI)0.08-0.14. 超声造影剂采用意大利Bracco公司的声诺维(SonoVue).

1.2 方法 所有患者检查前均禁食6-8 h. 造影前先行常规超声检查肝脏病灶的形态、大小、回声、内部及周边血流情况, 做出初步诊断. 然后行超声造影检查, 启用造影模式并获得造影最佳切面. 抽取生理盐水5 mL注入药瓶内配置成六氟化硫悬浮液, 振荡混匀后抽取2.4 mL, 经肘部浅静脉以团注方式注入体内随即注入5 mL生理盐水冲洗, 注射同时打开计时器, 病灶行动脉相、门静脉相、延迟相全时相观察, 造影时间

不少于4 min, 动态图像存储于仪器硬盘中. 回放造影资料并由两位医师共同读片分析. 超声造影诊断肝脏局灶性病变良、恶性的标准依据2008版欧洲超声医学与生物学联合会(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB)超声造影使用规范和临床应用指南^[2].

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件, 计算常规超声与超声造影对肝脏局灶性病变定性诊断灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率; 二者可靠性的比较行 χ^2 检验. 常规超声、超声造影与病理诊断的一致性行Kappa检验, Kappa值越接近1, 证明一致性越好. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝脏局灶性病变良恶性超声造影表现 良性组: 共计137例. 其中肝血管瘤72例, 造影表现(图1)动脉相病灶周边呈环状或结节状增强, 门静脉相造影剂持续向心性填充, 延迟相整体增强. 局灶性结节性增生11例, 其中9例病灶造影的典型表现为动脉相中心轮辐状增强或偏心状增强, 可探及供养动脉, 门静脉相持续高增强, 延迟相等增强. 肝硬化增生结节28例的造影表现动脉相、门脉相、延迟相均呈等增强. 孤立性坏死结节3例造影表现动脉相、门脉相、延迟相均未见造影剂进入. 肝局限性脂肪浸润或者缺失灶20例超声造影表现动脉相、门脉相、延迟相均为等增强. 肝脓肿(未液化型)3例造影表现为动脉相病灶周边增强, 病灶内于动脉相、门静脉相、延迟相均未见造影剂进入, 病灶与周围组织对比清晰.

恶性组: 共计125例. 其中肝细胞性肝癌75例, 72例病灶造影表现(图2)动脉相高增强或低增强, 动脉相晚期、门静脉相、延迟相造影剂退出, 呈典型的“快进快出”, 3例病灶造影表现动脉相快速增强, 造影剂消退缓慢, 于门静脉相及延迟相与周围肝脏实质强化几乎一致. 肝内胆管细胞性肝癌23例的造影表现(图3)病灶动脉相快速不均匀增强早于周围肝实质, 门静脉相造影剂即开始消退, 延迟相病灶内回声强度低于周围肝实质. 转移性肝癌27例的造影表现(图4)动脉相快速环状增强, 门脉相造影剂缓慢消退呈低回声, 延迟相呈无回声, 呈典型的“黑洞征”.

2.2 常规超声、超声造影与病理诊断结果比

■研发前沿

超声造影作为目前现代超声技术领域研究热点, 尤其在鉴别肝脏良恶性病变方面研究活跃.

■相关报道

目前有国内外报道显示超声造影主要运用于常规超声或其他影像学检查发现病变的前提下, 其诊断的准确率与增强CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)一样高.

■创新盘点

本研究对大小不同的肝局灶性病变超声造影表现进行回顾性分析,根据病灶不同的灌注方式特点行相关研究,结论对肝局灶性病变的鉴别诊断具有重要的临床价值。

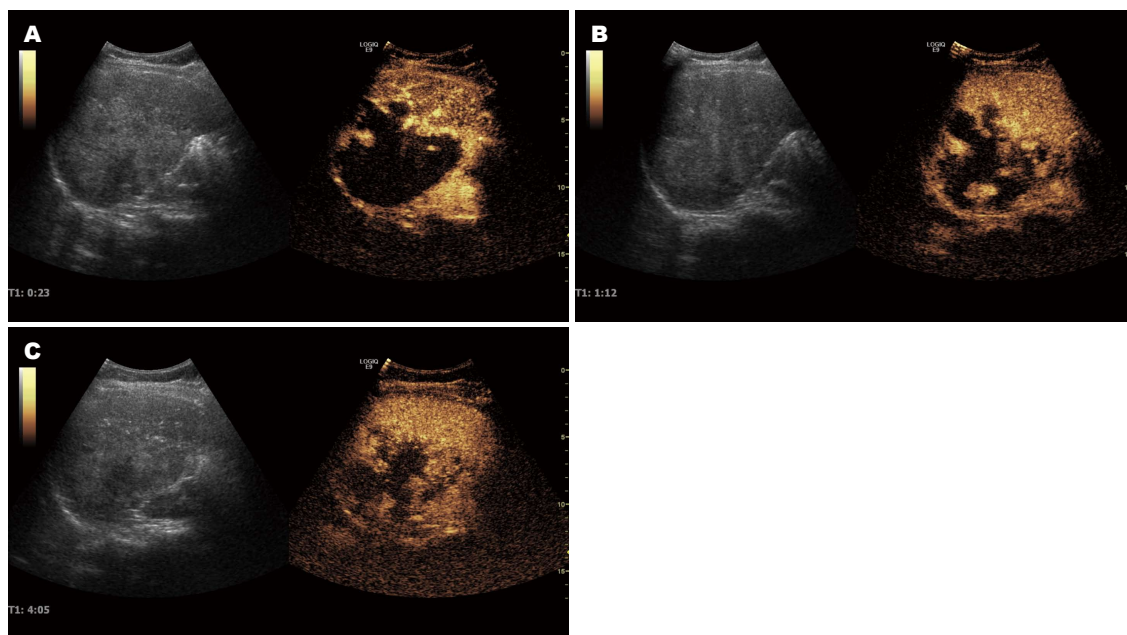


图 1 肝血管瘤造影表现. A: 动脉相病灶周边环状增强; B: 门静脉相造影剂持续向心性填充; C: 延迟相整体增强.

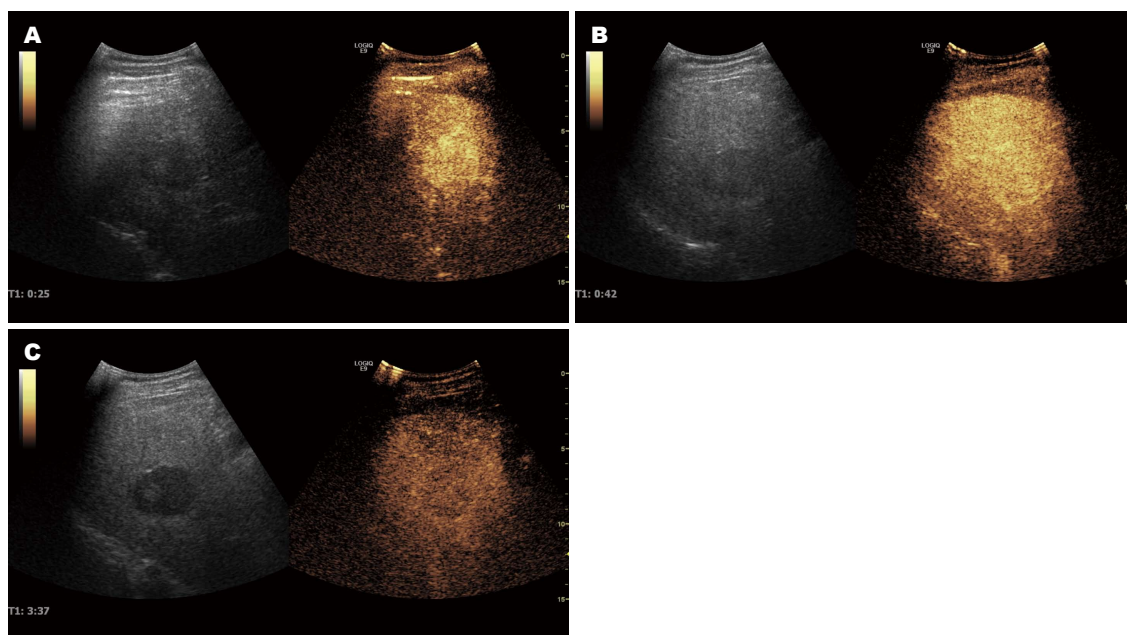


图 2 肝细胞性肝癌造影表现. A: 动脉相快速高增强; B: 门静脉相造影剂开始退出; C: 延迟相廓清呈低回声.

表 1 常规超声与病理诊断结果比较 (n)

常规超声	病理诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	111	34	145
良性	14	103	117
合计	125	137	262

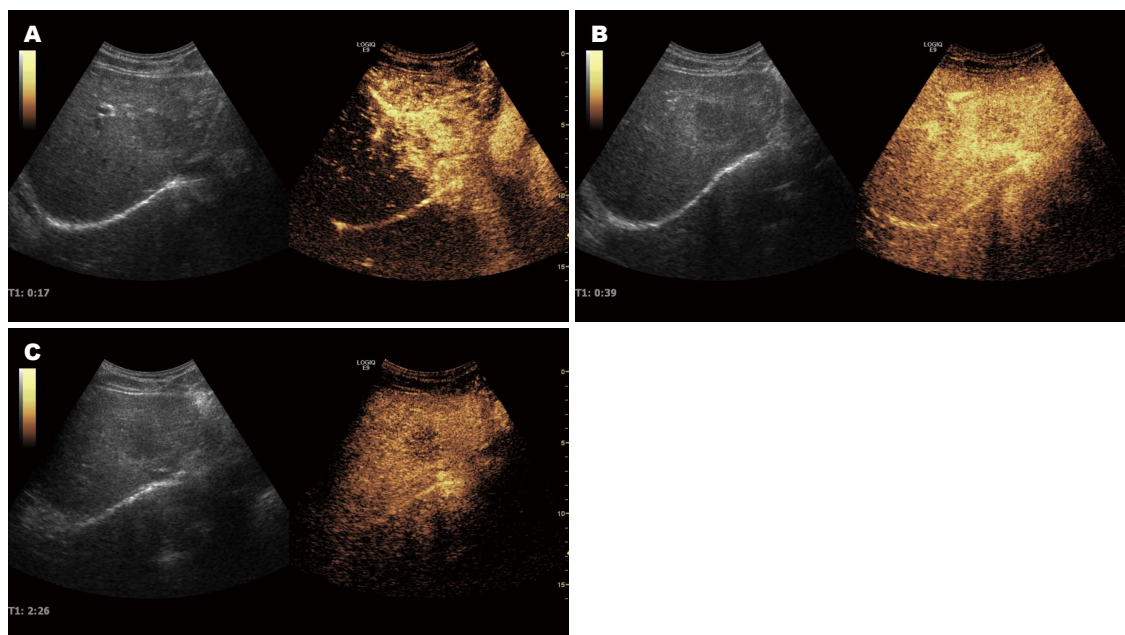
$$\chi^2 = 106.05, P < 0.01.$$

较 本组262例病例均经手术或穿刺活检病理证

实. 常规超声、超声造影与病理诊断结果比较, 经腹超声造影诊断肝局灶性病变良恶性的灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率均优于常规超声, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 诊断的一致性行Kappa检验, 超声造影与病理诊断的一致性更佳 ($Kappa = 0.976$) (表1-3).

3 讨论

肝脏局灶性病变的检查方法公认首选二维灰阶超声与彩色多普勒血流成像相结合, 虽然能对



应用要点

本研究发现肝局灶性病变的超声造影表现与其良恶性具有一定的相关性, 为进一步提高临床医生对肝局灶性病变的认识水平提供依据。

图 3 肝内胆管细胞性肝癌造影表现. A: 动脉相快速不均匀增强; B: 门静脉相造影剂开始消退; C: 延迟相持续廓清呈低回声。

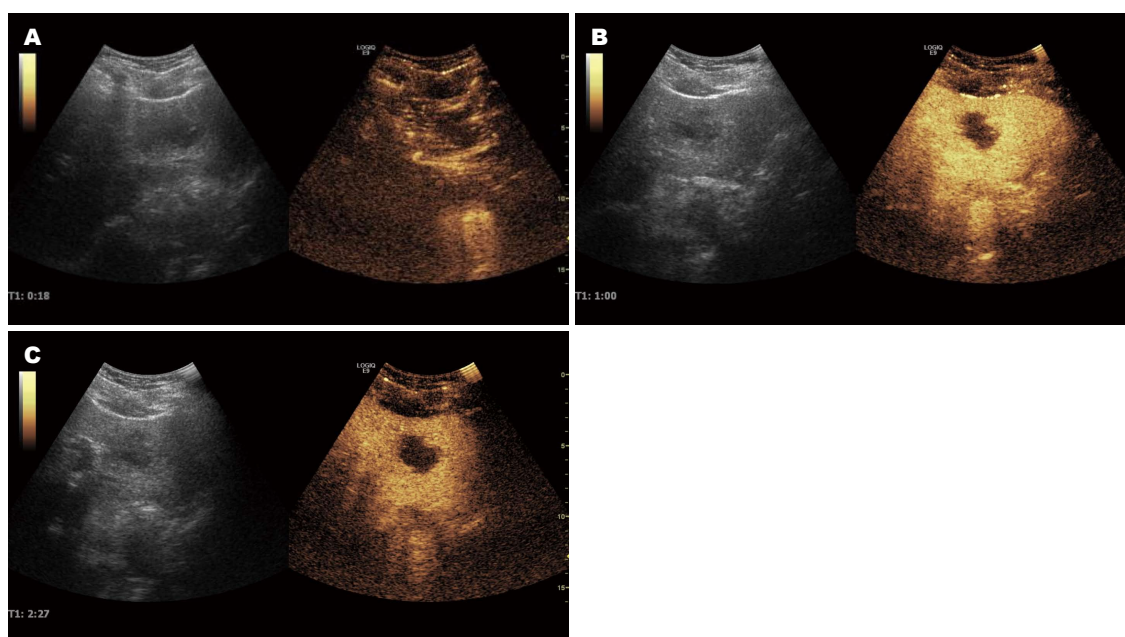


图 4 转移性肝癌造影表现. A: 动脉相快速环状增强; B: 门静脉相缓慢消退呈低回声; C: 延迟相呈无回声。

表 2 超声造影与病理诊断结果比较 (%)

超声造影	病理诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	124	2	126
良性	1	135	136
合计	125	137	262

$\chi^2 = 250.13, P < 0.01$.

大部分典型、特点明显的病变能做出诊断, 但

是对病变内部低速血流及微小血管敏感性及特异性较低, 其常规超声诊断符合率较低^[3]. 近年来, 超声造影技术在肝脏局灶性病变的定性诊断有重要的应用价值^[4]. 对于 <2 cm 的结节, 超声造影也能清楚地显示其血流灌注方式^[5]. 由于肝脏局灶性病变的组织的血流灌注方式不同, 反映出来的超声表现也不同^[6,7].

本组研究总结了肝脏局灶性病变良恶性的超声造影共同表现. 肝恶性局灶性病变特征: (1) 动脉相病灶快速整体增强, 门静脉相快速消退

■名词解释

超声造影(CEUS): 主要借助静脉注射造影剂和超声造影谐波成像技术, 显示微血管和组织血流灌注情况, 被称为超声技术的第三次革命。

表 3 常规超声及超声造影对肝局灶性病变良恶性的诊断效能比较 (%)

检查方法	灵敏性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	诊断符合率
常规超声	88.8	75.2	76.6	88.0	81.7
超声造影	99.2 ^a	98.5 ^a	98.4 ^a	99.3 ^a	98.8 ^a

^a $P < 0.05$ vs 常规超声。

或门静脉相早期持续增强, 门静脉相晚期消退, 延迟相病灶均消退且回声低于周围正常肝组织; (2)动脉相呈整体高增强或环状增强, 门静脉相与延迟相均明显消退, 回声低于周围正常肝实质。肝良性病灶的超声表现特征: (1)动脉相、门静脉相、延迟相均无增强或等增强; (2)动脉相虽表现各异, 但门静脉相和延迟相均为持续增强或等增强。所以本研究观察认为判断病灶的良恶性其动脉相的表现并非关键, 对门静脉相、延迟相病灶内造影剂廓清情况的观测是最重要的。同样也有研究认为超声造影延迟相时病灶的回声与周围肝组织比较对判断病灶的良恶性具有重要价值^[8]。

本组262例肝局灶性病变造影依据2008版欧洲指南标准得出的结果在良恶性病灶的判别上其灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率分别达到99.2%、98.5%、98.4%、99.3%、98.8%, 明显优于常规超声。本研究对肝局灶性病变鉴别诊断符合率达95%以上, 与刘利平等^[9]、吕明德等^[10]、荣雪余等^[11]报道相似, 具有较高的临床应用价值。本组研究中超声造影仍有3例未能准确诊断, 其中1例诊断为孤立性坏死结节, 穿刺病理结果为乏血供的肝内转移癌, 分析原因可能由于乏血供型转移灶动脉相增强不明显, 误以为未有造影剂进入病灶。另2例诊断为肝癌, 穿刺病理结果为局灶性结节性增生, 其原因分析未观察到典型的离心性轮辐状增强特点。

在实际工作中, 超声造影虽然具有无辐射、实时动态、可重复性好、无不良反应等优势, 但仍有其局限性, 例如造影检查只能获得相对局部或邻近病灶的造影资料, 1次造影剂难以进行全面观察, 不像增强CT和MRI能多层面成像^[12], 而位置较深或显像较困难的病灶, 超声造影效果可能受到影响。对于一些缺乏特征性造影表现的病变, 需要结合病史、其他影像学检查及活检等综合分析进一步证实。

总之, 超声造影能敏感地反映不同类型病变

的整个血流灌注过程, 直观显示病变与正常组织之间的微循环灌注差异, 对肝局灶性病变的诊断及鉴别诊断具有重要价值^[13-15], 且具有实时动态、可重复性好、无不良反应等优越性, 可作为第一线成像方法^[16], 为临床提供了新的判断病变类型的方法, 具有非常重要的临床诊断价值。

4 参考文献

- 徐金锋, 吴瑛, 熊奕, 彭启慧, 董发进, 谢明星. 超声造影对肝脏实质性小病灶的早期诊断价值. 华中科技大学学报(医学版) 2008; 37: 266-269
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correas JM, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans DH, Filice C, Greiner L, Jäger K, Jong Nd, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Meairs S, Nolsøe C, Piscaglia F, Ricci P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29: 28-44 [PMID: 18270887 DOI: 10.1055/s-2007-963785]
- 李锐, 郭燕丽, 何芸, 张晓航, 丁俊, 陈朝晖. 脉冲反向谐波实时超声造影对肝占位性病变良恶性的鉴别诊断. 中国医学影像技术 2006; 22: 186-188
- Beaton C, Cochlin D, Kumar N. Contrast enhanced ultrasound should be the initial radiological investigation to characterise focal liver lesions. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 43-46 [PMID: 19709846 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.07.187]
- Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Chen LD. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma & It; or =2 cm. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 257-266 [PMID: 18088056 DOI: 10.1002/jcu.20433]
- Sporea I, Badea R, Martie A, Sirli R, Socaciu M, Popescu A, Dănilă M. Contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Med Ultrason* 2011; 13: 38-44 [PMID: 21390342]
- Sporea I, Badea R, Martie A, Dumitru E, Ioanișescu S, Șirli R, Socaciu M, Popescu A, Dănilă M, Voiculescu M. Contrast Enhanced Ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicentre study. *Med Ultrason* 2012; 14: 95-100 [PMID: 22675708]
- 周元媛, 张瑞芳, 秦石成. 超声造影对肝脏瘤样病变的诊断及鉴别诊断. 中国医学影像技术 2009; 25: 823-825
- 刘利平, 董宝玮, 于晓玲, 刘吉斌, 康春松. 常规超声与超声造影对肝局灶性病变定性诊断的比较研究. 中华超声影像学杂志 2007; 16: 821
- 吕明德, 徐辉雄, 刘广健, 徐作峰, 谢晓燕, 郑艳玲, 梁

- 瑾瑜. 应用低机械指数连续超声造影鉴别诊断肝脏局灶性病变. 中国超声医学杂志 2005; 21: 440-443
- 11 荣雪余, 冀鸿涛, 朱强, 肖萍, 王振常. 超声造影在肝脏局灶性病变鉴别诊断中的应用. 中国医学影像技术 2008; 24: 402-405
- 12 刘洪媛, 薛莉, 宋长悦, 刘薇, 杨先. 超声造影在肝脏局灶性病变的诊断价值. 中国医疗设备 2013; 28: 171-173
- 13 张春莉, 陈文卫, 柏刚, 陈辽, 黄慧. 动态血管模式在肝脏局灶性病变超声造影鉴别诊断中的应用价值. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 226-230
- 14 周悦, 高剑波, 郭华, 万娅敏, 张瑞芳, 潘元威. 实时超声造影技术对VX2兔肝癌影像学模型的诊断价值. 世界华人消化杂志 2011; 19: 472-476
- 15 马琳, 卢强, 凌文武, 周翔, 林玲, 时莹瑜, 罗燕. 不同大小的肝细胞癌超声造影特点. 世界华人消化杂志 2012; 20: 200-204
- 16 Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Dănila M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 57-63 [PMID: 24689098]

■同行评价

本文研究设计合理, 样本量大, 数据可靠, 结论可信, 具有重要的临床应用价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •**《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费**

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

肝硬化合并上消化道出血采用临床路径管理的体会

李山林, 刘学进, 周洪涛

■背景资料

肝硬化是一种常见的慢性、弥漫性肝病, 与人类健康密切相关。其诊疗过程需要一种先进的管理模式来规范, 而临床路径管理是一种系统而科学的管理模式。本文探讨了该管理模式在肝硬化合并上消化道出血中的应用。

李山林, 刘学进, 周洪涛, 周口市中心医院消化内科 河南省周口市 466000

李山林, 主要从事消化系统疾病的诊治。

作者贡献分布: 此课题由李山林设计、操作并撰写; 刘学进修稿; 周洪涛统计分析。

通讯作者: 李山林, 466000, 河南省周口市人民路26号, 周口市中心医院消化内科。wo-2154308@163.com

电话: 0394-8521608

收稿日期: 2014-09-27 修回日期: 2014-11-06

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical pathway management in liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage

Shan-Lin Li, Xue-Jin Liu, Hong-Tao Zhou

Shan-Lin Li, Xue-Jin Liu, Hong-Tao Zhou, Department of Gastroenterology, Zhoukou City Central Hospital, Zhoukou 466000, He'nan Province, China

Correspondence to: Shan-Lin Li, Department of Gastroenterology, Zhoukou City Central Hospital, 26 Renmin Road, Zhoukou 466000, He'nan Province, China. wo-2154308@163.com

Received: 2014-09-27 Revised: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the application and effect of clinical pathway management in liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage.

METHODS: Ninety patients with liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage who received clinical pathway management were included in a study group, and 20 patients with liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage without the implementation of clinical pathway management were included in a control group. The average length of hospitalization, medical cost, and patients' satisfaction to medical care were compared for the two groups.

RESULTS: The average length of hospitalization was significantly shorter in the study group than in the control group ($9.42 \text{ d} \pm 2.00 \text{ d}$ vs $11.10 \text{ d} \pm 1.68 \text{ d}$, $P < 0.05$). Medical cost was

significantly lower in the study group than in the control group ($13404.07 \text{ yuan} \pm 692.97 \text{ yuan}$ vs $15306.90 \text{ yuan} \pm 732.11 \text{ yuan}$, $P < 0.05$). The rate of patients' satisfaction to medical care was significantly higher in the study group than in the control group (87.8% vs 70.0% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The implementation of clinical pathway management can improve the quality of medical care, reduce medical costs, shorten the length of hospitalization, and improve the patients' satisfaction to medical care in liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clinical pathway; Liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage; Medical cost; Average length of hospitalization; Patients' satisfaction

Li SL, Liu XJ, Zhou HT. Clinical pathway management in liver cirrhosis complicated with upper digestive tract hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 278-280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.278>

摘要

目的: 探讨临床路径(clinical pathway, CP)管理在肝硬化合并上消化道出血的应用及效果。

方法: 将90例已实施CP管理的肝硬化合并上消化道出血患者为试验组, 20例未实施CP管理的肝硬化合并上消化道出血患者作为对照组, 对两组患者的平均住院日、医疗费用、患者满意度等进行比较分析。

结果: 试验组的平均住院时间少于对照组($9.42 \text{ d} \pm 2.00 \text{ d}$ vs $11.10 \text{ d} \pm 1.68 \text{ d}$, $P < 0.05$); 医疗费用低于对照组($13404.07 \text{ 元} \pm 692.97 \text{ 元}$ vs $15306.90 \text{ 元} \pm 732.11 \text{ 元}$, $P < 0.05$); 患者满意度高于对照组(87.8% vs 70.0% , $P < 0.05$)。

结论: 实施CP管理能更好地提高医疗质量, 降

■同行评议者

杨家和, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院综合治疗内科

低住院费用, 缩短平均住院日, 提高患者满意度, 规范用药。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 临床路径; 肝硬化合并上消化道出血; 医疗费用; 平均住院日; 患者满意度

核心提示: 实施临床路径(clinical pathway)管理能更好地提高医疗质量, 降低住院费用, 缩短平均住院日, 提高患者满意度, 规范用药。

李山林, 刘学进, 周洪涛. 肝硬化合并上消化道出血采用临床路径管理的体会. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 278-280
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.278>

0 引言

肝硬化是我国常见疾病和主要死亡原因之一^[1], 是一种常见的慢性、进行性、弥漫性肝病, 在代偿期多无症状或症状轻微, 当进展到失代偿期阶段会出现多种并发症, 如消化道出血、感染、肝癌、肝肾综合征等严重并发症, 严重威胁人类健康^[2], 其中上消化道大量出血是肝硬化门脉高压最常见、最严重的并发症^[3], 因此该病的疗效与人类健康密切相关. 其治疗方式主要有药物治疗、介入治疗、外科治疗及内镜下治疗, 目前药物治疗是首选治疗手段^[4].

临床路径(clinical pathway, CP)是一种系统而科学的管理模式, 是各个学科的专业人员根据循证医学将检查、护理以及治疗标准化, 根据预计住院天数将其设置成表格, 使诊疗项目尽量达到最优化, 使患者从入院到出院都依靠此模式来接受诊疗^[5,6], 其目的是确保医疗质量, 缩短住院日, 促进临床安全、合理用药, 提高患者满意度, 使患者获得最佳的医疗服务^[7]. 本文将实施CP管理的90例肝硬化合并上消化道出血患者与同期住院20例未实施CP管理的肝硬化合并上消化道出血患者(对照组)进行比较, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将周口市中心医院消化科2013-09/2014-09对肝硬化合并上消化道出血实施CP管理的患者中随意选取90例作为试验组, 与同期住院20例未实施CP管理的肝硬化合并上消化道出血患者(对照组)进行比较. 试验组均为肝硬化合并上消化道出血, 年龄55-65岁, 平均60岁±0.5岁; 对

照组亦为肝硬化合并上消化道出血, 年龄57-68岁, 平均61.0岁±0.7岁. 所有患者诊断均符合肝硬化诊断标准^[8], 且既往无高血压、糖尿病、冠心病等基础病, 为第1次出现上消化道出血. 两组患者年龄、性别、经济状况等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组按传统的诊疗程序实施诊疗和用药; 试验组在患者入院后, 经主管医师明确诊断后将符合要求的患者, 按CP进入标准进行评估. 由主管医师与患者或委托人签署进入CP告知书, 按肝硬化合并上消化道出血CP表单实施诊疗服务. (1)制作标准CP表: 以卫生部肝硬化合并上消化道出血的CP表为基础, 结合我院实际情况制作标准的CP管理表; (2)主管护士对患者进行宣教工作, 对当天的服务项目完成后, 主管医师及主管护士签名; (3)所有患者治疗用药均采用同种、同批药品, 辅助检查设备均相同。

1.2.2 评价指标: 患者住院时间、住院总费用、患者的满意度等情况. 满意度调查表采用我院自制的“患者满意度调查表”。

统计学处理 所有数据以mean±SD表示, 应用SPSS18.0统计软件对数据采用 t 检验和方差分析, 分析时检测方差齐性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组患者住院时间, 住院费用分别为9.42 d±2.00 d, 13404.07元±692.97元; 对照组患者住院时间, 住院费用分别为11.10 d±1.68 d, 15306.90元±732.11元. 观察组住院时间和住院费用均少于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); 试验组患者的满意度明显高于对照组(87.8% vs 70.0%, $P<0.05$)(表1)。

3 讨论

3.1 提高医疗质量, 有效降低医疗费用 在全面改革的形势下, 卫生体制改革也在逐渐推进, 为了加强医疗质量管理, 降低医疗费用, 规范临床的诊疗行为^[9], 我国于2009年启动了CP管理工作. 在CP治疗方案的指导下, 医疗机构尽量缩短住院日, 同时从根本上加强医疗行为的一致性, 为医疗质量提高奠定良好的基础, 从而为医疗工作提供质量改进的机会^[10]. CP在提高医疗质量的同时也节省了医疗资源, 国内外研究发现实施CP能有助于医院降低医疗费用, 缩短平均住

■研究前沿

目前关于肝硬化合并上消化道出血的治疗上的模式各个医疗机构不完全一致, 需要一种管理模式统一其诊疗过程以降低治疗费, 使患者对于治疗更加满意, 而临床路径管理的提出就是为了加强医疗质量管理, 降低医疗费用, 规范临床的诊疗行为。

■相关报道

近年关于临床路径在临床工作中实施的意义方面的研究很多, 广泛涉及不同系统的常见病, 如直肠息肉、小儿腹股沟疝和急性心梗等诸多疾病的应用. 该文章探讨了临床路径管理在肝硬化合并上消化道出血的应用及效果。

■创新盘点

临床路径管理在肝硬化合并上消化道出血的应用情况分析在国内尚属首例。

表 1 两组患者及家属满意度调查比较

分组	n	满意(n)	较满意(n)	不满意(n)	满意率(%)
试验组	90	79	8	3	87.8 ^a
对照组	20	14	5	1	70.0

^a $P = 0.047 < 0.05$ vs 对照组。

院日, 增加患者的满意度^[11,12]。

3.2 改善医患关系, 提高患者的满意度 CP的实施需要医生与患者的共同参与, 患者在入院时, 提前告知患者及其家属住院时间、诊疗内容、费用和出院后的注意事项等详细情况, 并告知治疗全过程中注意事项, 促进了患者自我管理, 调动了患者的积极性和主动性^[13]。医患之间交流更加频繁, 增加了相互理解及信任, 改善了医患关系, 提高了患者的满意度, 减少医疗纠纷, 为患者提供了最佳的一体化服务。

3.3 CP的给药方案更科学合理, 也更加安全 CP模式要求医生对患者给药情况进行追踪、评估, 医生要严格监管患者的用药后情况, 及时查找变化原因, 调整用药方案, 以便在以后的工作中进行整改, 从而形成一套信息化的科学的治疗系统, 加快药品的更新, 推动安全、合理用药^[14]。

总之, CP是一种控制医疗费用、保证医疗质量、提高患者满意度的标准化治疗模式, 完全符合“以患者为中心”的医疗原则。周口市中心医院实行CP后合理的降低了医疗费用^[15], 减少了住院日, 改善了医患关系, 提高了患者的满意度^[16]; 同时CP管理的应用使临床用药更加安全、合理, 治疗的针对性更强。我们将进一步完善、推广CP管理, 其更加规范、安全、合理, 达到医院和患者双赢的目的。总之, CP管理是一种高效率、高品质的健康服务模式, 值得临床上大力推广。

4 参考文献

- 王瑞, 张宗霞, 骆欧, 张铭光. 肝硬化患者心理特征和心理护理的系统评价. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3037-3042

- 廖金卯, 胡小宣. 脐血间充质干细胞移植治疗肝硬化的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 508-513
- 刘信, 李敏. 三种不同方法预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及安全性评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 253-258
- 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道急诊诊治专家共识. 中国急救医学 2010; 30: 292-293
- 孙川, 石志成, 王立, 马少锋, 陈健明, 冯穗华, 陈锦钊, 郭林生, 周红英, 冯翠仪. 临床路径在医疗改革新形势下的应用研究. 当代医学 2009; 15: 1-3
- 尹德静, 侯宪保. 临床路径质量评估与持续改进体系研究. 中外健康文摘 2014; 25: 296
- 胡鹏. 临床路径质量评估与持续改进体系研究. 南京: 南京医科大学, 2012: 146-148
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华临床感染病杂志 2011; 4: 1-13
- 伍伟锋, 赵劲民, 唐卫中, 吴易, 石昌荆, 张立民, 曾自三, 刘祖军. 临床路径管理的实践与思考. 中国医药指南 2011; 9: 170-171
- 刘兵. 医院临床路径实施效果评价. 北京: 北京中医药大学, 2012: 123-126
- 王燕丽. 临床路径在大肠息肉住院患者中的应用. 中国医药指南 2010; 8: 58
- van Dam PA, Verheyden G, Sugihara A, Trinh XB, Van Der Mussel H, Wuyts H, Verkinderen L, Hauspy J, Vermeulen P, Dirix L. A dynamic clinical pathway for the treatment of patients with early breast cancer is a tool for better cancer care: implementation and prospective analysis between 2002-2010. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 70 [PMID: 23497270]
- 蒋锋. 临床路径在单病种限价收费管理中的应用研究. 贵阳医学院学报 2008; 30: 65-68
- 杨倩. 探讨临床路径管理对于安全、合理用药的作用. 中外健康文摘 2014; 13: 106-107
- 宋守君, 邓国志, 石斗飞, 于鹏, 刘树文, 嵇丽红. 临床路径实施前后医疗费用对比分析. 中国医院统计 2012; 19: 88-91
- Munitiz V, Martinez-de-Haro LF, Ortiz A, Ruiz-de-Angulo D, Pastor P, Parrilla P. Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br J Surg* 2010; 97: 714-718 [PMID: 20187171 DOI: 10.1002/bjs.6942]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文以实行和未实行CP管理额肝硬化合并上消化道出血患者从住院时间、住院费用及患者满意度进行分析, 角度较新颖, 调理较清楚, 证据较充分。

血浆置换联合血液滤过对肝衰竭患者炎症细胞因子的影响

张雪华, 李明, 朱传武, 沈兴华, 朱晓燕

张雪华, 李明, 朱传武, 沈兴华, 朱晓燕, 苏州市第五人民医院 苏州大学附属传染病医院重症医学科 江苏省苏州市 215007

张雪华, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎与重症医学的临床和基础研究。

作者贡献分布: 张雪华、李明及朱传武参与论文的设计、研究观察及数据分析与论文写作; 沈兴华参与研究观察与数据收集; 朱晓燕参与研究观察及部分实验操作。

通讯作者: 李明, 副教授, 主任医师, 215007, 江苏省苏州市姑苏区南门外西二路1号, 苏州市第五人民医院, 苏州大学附属传染病医院重症医学科。lltzy97@163.com

电话: 0512-65291474

收稿日期: 2014-09-16 修回日期: 2014-10-15

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-18

Effect of plasma exchange plus hemofiltration on inflammatory cytokines in patients with liver failure

Xue-Hua Zhang, Ming Li, Chuan-Wu Zhu, Xing-Hua Shen, Xiao-Yan Zhu

Xue-Hua Zhang, Ming Li, Chuan-Wu Zhu, Xing-Hua Shen, Xiao-Yan Zhu, the Fifth People's Hospital of Suzhou; Department of ICU, Infectious Disease Hospital of Soochow University, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ming Li, Associate Professor, Chief Physician, the Fifth People's Hospital of Suzhou; Department of ICU, Infectious Disease Hospital of Soochow University, 1 Nanmen Xier Road, Gusu District, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China. lltzy97@163.com

Received: 2014-09-16 Revised: 2014-10-15

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To analyze the influence of plasma exchange (PE) combined with hemofiltration (HF) on the levels of serum inflammatory cytokines and biochemical parameters in patients with liver failure.

METHODS: Seventeen patients were treated by PE plus HF and 20 patients were treated by PE alone. Serum levels of cytokines including tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-2 receptor, IL-6, IL-10 and biochemical parameters were measured before and after treatment. The differences in the levels of serum cytokines and biochemical parameters were compared between the two groups.

RESULTS: There were significant differences in biochemical parameters except albumin level between before and after treatment in the PE plus HF group ($P < 0.05$ for all). Total bilirubin (T-BIL), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), ammonia (NH_3) and C reactive protein (CRP) after treatment differed significantly between the two groups ($P < 0.05$ for all). The levels of tumor necrosis factor (TNF), IL-2R, IL-6 and IL-10 after treatment were significantly lower than those before treatment in the PE plus HF group ($P < 0.05$ all), and these parameters in the combination group after treatment were significantly lower than those in the PE group (all $P < 0.05$). Total effective rate was 82.4% in the PE plus HF group, significantly higher than that in the PE group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The results suggest that serum levels of inflammatory cytokines can be significantly reduced by PE plus HF therapy, and the curative effect of PE plus HF is more remarkable than PE alone in patients with liver failure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver failure; Plasma exchange; Hemofiltration; Cytokines; Treatment

Zhang XH, Li M, Zhu CW, Shen XH, Zhu XY. Effect of plasma exchange plus hemofiltration on inflammatory cytokines in patients with liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 281-285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.281>

摘要

目的: 通过观察血浆置换(plasma exchange, PE)联合血液滤过(hemofiltration, HF)治疗肝衰竭患者临床生化指标以及炎症细胞因子的水平变化, 探讨其在肝衰竭治疗中的作用机制及意义。

方法: 在37例肝衰竭患者中, 采用PE联合HF治疗17例、单用PE治疗20例, 分别在治疗前后

■背景资料

肝衰竭病情凶险, 进展迅速, 常合并多脏器衰竭而死亡。但目前尚无特效疗法, 内科综合治疗和人工肝支持治疗是近年来肝衰竭的有效治疗手段, 抢救成功率仍不高。如何进一步提高抢救成功率是肝衰竭治疗领域的重要课题。该研究在内科综合治疗基础上采用血浆置换(plasma exchange, PE)联合血液滤过(hemofiltration, HF)的人工肝技术治疗肝衰竭取得了较好的疗效, 可以提高抢救成功率。

■同行评议者

张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

■ 研究前沿

在肝衰竭疾病进展中,内源性和外源性毒素除直接损伤肝细胞外,还可刺激单核巨噬细胞系统释放大量的细胞因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、IL-10等炎症细胞因子,通过一系列的级联反应形成炎症细胞因子的“瀑布效应”及全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等,进一步加重肝细胞的变性、坏死、凋亡及功能衰竭,并可导致多器官功能衰竭等。临床医生需要考虑人工肝的局限性,生物人工肝技术又难在短期内得到突破性的发展,PE联合HF治疗肝衰竭是目前主要方法之一。

检测临床生化指标以及炎症细胞因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素2受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)、IL-6和IL-10的变化,并比较其在治疗前后的变化。

结果: 17例PE与HF联合治疗组患者治疗后临床及生化指标除白蛋白(albumin, ALB)外均明显改善,治疗后总胆红素(total bilirubin, T-BIL)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、血氨(blood ammonia, NH₃)和C反应蛋白(C reactive protein, CRP)与单用PE对照组比较,差异有统计学意义;同时PE联合HF治疗组患者治疗后炎症细胞因子TNF、IL-2R、IL-6、IL-10均明显下降,也显著低于单用PE治疗组。此外,PE联合HF治疗组患者治疗后近期总有效率为82.4%,显著高于PE治疗组。

结论: PE联合HF治疗肝衰竭患者可显著降低炎症细胞因子水平,疗效优于PE单独治疗组。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝衰竭; 血浆置换; 血液滤过; 炎症细胞因子; 治疗

核心提示: 血浆置换(plasma exchange, PE)是治疗肝衰竭的常用方法,但PE联合血液滤过(hemofiltration)比单用PE治疗具有更显著降低炎症细胞因子的作用,因而有利于提高肝衰竭患者治疗的有效率。

张雪华, 李明, 朱传武, 沈兴华, 朱晓燕. 血浆置换联合血液滤过对肝衰竭患者炎症细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 281-285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.281>

0 引言

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病情严重、并发症多、治疗困难、病死率高。目前肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段,人工肝支持系统是治疗肝衰竭有效的方法之一,其治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力,通过一个体外的机械、理化和生物装置,清除各种有害物质,改善内环境,暂时替代衰竭肝脏的部分功能,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件。在临床实践中,血浆置换(plasma exchange, PE)联合血液滤过(hemofiltration, HF)能高效清除各种毒素或炎症细胞因子、调节水电解质平衡,

可取得较好疗效。我们在内科综合治疗基础上采用PE联合HF治疗肝衰竭患者17例,并与PE治疗20例患者进行比较。现将疗效报告如下,并进一步探讨该技术作用的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2014-06入住苏州市第五人民医院、苏州大学附属传染病医院的肝衰竭患者37例,PE联合持续HF治疗组17例,男13例,女4例,年龄19-56岁,平均年龄35.4岁±16.5岁;病因为乙型肝炎11例,戊型肝炎3例,乙型肝炎重叠戊型肝炎1例,未分型病毒性肝炎2例;并发症:肝性脑病9例,均为Ⅱ期或以上,自发性腹膜炎4例,肝肾综合征3例。单用PE治疗组20例,男15例,女5例,年龄23-61岁,平均年龄36.1岁±10.7岁;病因为乙型肝炎12例,戊型肝炎3例,乙型肝炎重叠戊型肝炎2例,未分型病毒性肝炎3例;并发症:肝性脑病12例,均为Ⅱ期或以上,自发性腹膜炎6例,肝肾综合征4例。两组入选病例诊断均符合2006年制定的《肝衰竭诊疗指南》的标准^[1]。两组患者的性别、年龄和病情等方面无统计学差异。所有患者在接受PE或PE联合HF治疗前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者入院后予以绝对卧床,高碳水化合物和低脂饮食,静脉输注还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、促肝细胞生长素、前列地尔等基础治疗;并适时补充电解质、人血白蛋白、新鲜冰冻血浆等支持治疗,同时评估人工肝治疗指征。人工肝治疗包括PE联合HF或单用PE。治疗前后收集患者静脉血,分别行生化、血常规、凝血功能检查,并留取血清样本于-80℃冰箱中保存,标本均于1 wk内集中检测。治疗开始前行床旁股静脉或颈外静脉穿刺,置入单针双腔导管建立循环回路,肝素化循环回路。PE联合HF患者先行PE,PE置换液用同型新鲜冰冻血浆,每次总量2000-3000 mL,血流速度为60-100 mL/min,血浆分离速度20-30 mL/min,每次治疗时间为2-3 h。PE结束后更换为血滤器,使用同一副管路继续行HF治疗。HF血流速度为100-150 mL/min,置换总量10-30 L,每次治疗时间为4-10 h,根据患者临床表现及肾功能等情况决定每次滤过时超滤液体量及滤过时间,治疗间隔1-3 d。单行PE的患者,每次置换2000-2500 mL并补充等量的新鲜冰冻血浆,一般2-3次/wk,病情严重时隔日1次。每组患者平均治疗3.7次。

表 1 两组患者治疗前后临床及生化指标的变化 (mean ± SD)

项目	PE与HF联合治疗组		PE治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
<i>n</i>	17	17	20	20
T-BIL(μmol/L)	354.6 ± 151.4	191.2 ± 82.6 ^b	367.7 ± 146.2	264.8 ± 101.4 ^{ac}
ALT(U/L)	223.9 ± 98.3	97.5 ± 78.3 ^b	226.7 ± 114.6	121.1 ± 102.2 ^a
AST(U/L)	201.3 ± 129.4	98.3 ± 72.2 ^a	217.8 ± 112.8	116.1 ± 103.4 ^a
GGT(U/L)	74.1 ± 22.3	54.2 ± 23.7 ^a	68.1 ± 22.5	57.6 ± 31.2
ALB(g/L)	28.6 ± 6.3	31.3 ± 5.7	28.1 ± 7.5	30.8 ± 6.1
BUN(mmol/L)	6.7 ± 2.3	3.4 ± 2.5 ^b	6.6 ± 3.5	5.4 ± 3.0 ^c
Cr(μmol/L)	79.5 ± 22.3	52.2 ± 15.5 ^b	81.1 ± 31.4	66.6 ± 18.5 ^c
PTA(× 10 ²)	30.6 ± 12.3	41.7 ± 13.1 ^a	29.2 ± 11.8	38.6 ± 14.5 ^a
NH ₃ (μmol/L)	111.5 ± 72.6	44.2 ± 36.4 ^b	108.3 ± 84.3	76.5 ± 47.2 ^c
CRP(mg/L)	56.8 ± 26.7	13.5 ± 9.2 ^b	52.1 ± 33.2	31.7 ± 29.8 ^d

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 治疗后。T-BIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALB: 白蛋白; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; PTA: 凝血酶原活动度; NH₃: 血氨; CRP: C反应蛋白; PE: 血浆置换; HF: 血液滤过。

1.2.2 观察项目: 临床及生化指标: 包括血清总胆红素(total bilirubin, T-BIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GT)、白蛋白(albumin, ALB)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(blood ammonia, NH₃)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等采用常规实验室检查方法检测。血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-2受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)、IL-6、IL-10采用化学发光法检测, 试剂盒购于西门子医学诊断产品(上海)有限公司, 操作过程均严格按试剂盒说明书上步骤进行。

1.2.3 近期疗效判断标准: 在人工肝治疗结束2 wk内评定近期疗效。显效: 临床症状如乏力、食欲、精神、腹胀等明显改善; 黄疸、腹水、出血等体征明显好转; 肝性脑病改善; T-BIL下降>50%、PTA>60%。有效: 上述症状缓解, T-BIL下降>30%, PTA>40%。无效: 死亡或症状、体征无缓解或继续恶化; T-BIL无下降或上升、PTA<40%, 总有效率=显效+有效。

统计学处理 所有资料均应用SPSS19.0统计软件建立数据库并进行统计学分析。数据采用mean±SD表示。均数比较采用进行*t*检验; 率的比较采用χ²检验。全部双侧检验, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后临床及生化指标的变化 17例PE与HF联合治疗组患者治疗后临床及生化指标除ALB外均明显改善, 并且治疗后T-BIL、BUN、Cr、NH₃和CRP与单用PE对照组比较, 差异有统计学意义。而单用PE治疗组患者治疗后仅T-BIL、ALT、AST、PTA和CRP有显著下降(*P*<0.05)(表1)。

2.2 治疗前后炎症细胞因子的变化 17例PE联合HF治疗组患者治疗后炎症细胞因子TNF、IL-2R、IL-6、IL-10均明显下降, 并且治疗后与单用PE治疗组比较, 差异均有统计学意义。单用PE治疗组患者治疗后仅IL-6有显著下降(*P*<0.05)(表2)。

2.3 近期疗效情况 17例PE联合HF治疗组患者治疗后近期显效5例、好转9例, 无效3例, 总有效率为82.4%。20例单用PE治疗组患者治疗后近期显效2例、好转8例, 无效10例, 总有效率为50.0%。两组间总有效率差异具有显著统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

肝衰竭是由多种因素引起肝细胞严重损害, 导致其合成、解毒和生物转化等功能发生严重障碍, 出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床综合征, 病情凶险, 进展迅速, 常合并多脏器衰竭而死亡。目前尚无特效疗法。人工肝支持治疗是近年来肝衰竭的有效治疗手段, 包括PE、HF、血液灌

■ 相关报道

目前均强调了人工肝治疗肝衰竭的重要性, 但在具体的方法上还存在一些差别, 主要是人工肝支持系统可分为非生物型、生物型和杂交型3种。生物型人工肝尚停留于临床试验阶段, 故目前临床应用的人工肝均为非生物型, 其实质是血液净化技术在肝衰竭治疗中的应用, 采用的手段多为PE、血浆灌流和胆红素吸附, 其中尤以PE应用最为广泛。

■创新盘点

本文较为系统地介绍了PE联合HF不仅可去除大量的血浆中较大分子量、不同溶解性的毒素,还可以清除中小分子物质,纠正肝衰竭患者常伴有的水、电解质及酸碱平衡紊乱,清除炎症介质或细胞因子等,从而利于维持内环境的稳定及阻断SIRS向多器官功能障碍综合征发展。为临床医生对肝衰竭患者进行抢救时提供一定的参考。

表 2 两组患者治疗前后炎症细胞因子变化 (mean ± SD)

项目	PE与HF联合治疗组		PE治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
<i>n</i>	17	17	20	20
TNF(pg/mL)	21.6 ± 8.4	8.2 ± 6.6 ^b	19.7 ± 11.2	14.8 ± 9.4 ^c
IL-2R(U/L)	1725.9 ± 989.3	958.7 ± 542.5 ^a	1885.4 ± 1127.5	1687.1 ± 1262.3 ^c
IL-6(pg/mL)	41.7 ± 34.7	8.3 ± 6.1 ^b	39.8 ± 31.2	19.1 ± 18.5 ^{ac}
IL-10(pg/mL)	20.6 ± 13.3	8.7 ± 5.7 ^b	18.9 ± 12.5	14.6 ± 9.8 ^c

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 治疗后。TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; PE: 血浆置换; HF: 血液滤过。

流等。与人工肾曾给肾功能衰竭治疗带来的革命性变化不同,人工肝仅具有正常肝脏部分解毒、代谢功能,对肝衰竭患者只能起辅助治疗作用,故只能称为人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS),其中尤以PE应用最为广泛。PE是通过血浆分离器滤出并丢弃肝衰竭患者的内源性毒素(血氨、芳香族氨基酸、假性神经传递质)、与血浆蛋白结合的大分子物质(内毒素、胆红素)、循环免疫复合物等,同时补充生物活性物质如凝血因子、白蛋白、调理素等。单纯PE存在很大的缺点,在置换过程中会损失许多必要的有益物质,消耗大量新鲜冰冻血浆,并可能出现血浆过敏反应、高钠血症、代谢性碱中毒和胶体渗透压的下降^[2,3];同时PE不能有效清除细胞因子,如治疗前后血清TNF-α、IL-6及IL-8无变化^[4]。HF是利用一种孔径较透析器更大的滤过膜,在跨膜压的作用下从体内均匀超滤出水分,同时依靠输液装置同步输入与细胞外液成分相仿的平衡液,借此使血液中的毒性物质经膜滤过而清除,可以清除中小分子物质,并且可吸附内毒素、细胞因子的功能。因此,PE联合HF不仅可去除较大量的血浆中较大分子量、不同溶解性的毒素,还可以清除中小分子物质,纠正肝衰竭患者常伴有的水、电解质及酸碱平衡紊乱,清除炎症介质或细胞因子等^[5],从而利于维持内环境的稳定及阻断全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)向多器官功能障碍综合征(metadata object description schema, MODS)发展。

本文资料显示,17例PE联合HF治疗组患者治疗后临床及生化指标除ALB外均明显改善,并且治疗后T-BIL、BUN、Cr及NH₃与单用PE治疗组比较,差异有统计学意义。此外,CRP作为一种急性期炎症标志物已广泛应用于判断

或监测各种感染、炎症或损伤发生及发展,当机体有急性炎症或进展时此蛋白可明显升高。我们的观察结果显示,联合治疗组患者治疗后CRP明显下降,与单用PE组患者比较,也显著改善。本文资料还显示,PE联合HF治疗组患者治疗后近期总有效率为82.4%,也明显高于单用PE组患者。

在肝衰竭疾病进展中,内源性和外源性毒素除直接损伤肝细胞外,还可刺激单核巨噬细胞系统释放大量的TNF、IL-2、IL-6、IL-10等炎症细胞因子,通过一系列的级联反应形成炎症细胞因子的“瀑布效应”及SIRS等,进一步加重肝细胞的变性、坏死、凋亡及功能衰竭,并可导致MODS等^[6-8]。IL-2R在调节免疫反应中作用至关重要,IL-2与淋巴细胞表面的IL-2R结合,可引起一系列细胞内信号反应。健康人中仅较低水平的可溶成分IL-2R,而在激活状态下细胞表面大量表达、可溶成分被释放,因而是免疫反应的标志物之一。TNF和IL-6均是强效的促炎细胞因子,TNF是造成肝细胞损伤的主要因素,高水平的TNF可以诱导肝细胞凋亡与坏死;IL-6是一种多效性前炎症细胞因子,有多种生物学活性,包括介导炎症反应和免疫反应,并与多种细胞因子关系密切,在Th17细胞分化及IL-17发挥促炎作用过程中占有重要地位,血清IL-6水平与肝细胞坏死程度相关,在一定程度上反映急性肝衰竭的严重程度^[9,10]。IL-10是一种重要的抗炎和免疫抑制细胞因子,有抑制Th1细胞分泌IL-2、IL-3、IFN等;同时,IL-10也可抑制自然杀伤细胞活性,干扰自然杀伤细胞和巨噬细胞产生细胞因子^[11]。本资料中PE联合CVVH治疗组患者治疗后炎症因子TNF、IL-2R、IL-6、IL-10均明显下降,与单用PE治疗组比较差异也有统计学意义。提示联合HF治疗对这些炎性细胞因子具有明显的清除作用,与文献报道^[12,13]相似。PE

联合HF治疗可降低炎症细胞因子的水平, 机体免疫紊乱得到一定纠正, 从而减轻细胞因子对肝细胞的第二次打击, 缓解或减轻肝脏的炎性坏死, 为肝细胞的再生争取了时间. 虽然生物人工肝是较理想的人工肝支持与治疗模式, 但由于肝细胞来源问题尚未解决且费用昂贵, 临床上广泛应用受到很大限制^[14,15]. PE联合HF治疗肝衰竭的疗效好, 有一定的临床应用价值.

4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华内科杂志 2006; 45: 1053-1056
- 2 Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, Hirano T. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1386-1392 [PMID: 11445692]
- 3 Biancofiore G, Bindi LM, Urbani L, Catalano G, Mazzoni A, Scatena F, Mosca F, Filipponi F. Combined twice-daily plasma exchange and continuous veno-venous hemodiafiltration for bridging severe acute liver failure. *Transplant Proc* 2003; 35: 3011-3014 [PMID: 14697964 DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.10.077]
- 4 Nakae H, Yonekawa T, Narita K, Endo S. Are proinflammatory cytokine concentrations reduced by plasma exchange in patients with severe acute hepatic failure? *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001; 109: 65-72 [PMID: 11458986]
- 5 Nakae H, Yonekawa C, Wada H, Asanuma Y, Sato T, Tanaka H. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure. *Ther Apher* 2001; 5: 471-475 [PMID: 11800083 DOI: 10.1046/j.1526-0968.2001.00380.x]
- 6 Martin CM, Welge JA, Shire NJ, Shata MT, Sherman KE, Blackard JT. Cytokine expression during chronic versus occult hepatitis B virus infection in HIV co-infected individuals. *Cytokine* 2009; 47: 194-198 [PMID: 19625194 DOI: 10.1016/j.cyt.2009.06.005]
- 7 Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-739 [PMID: 11003617 DOI: 10.1053/jhep.2000.17687]
- 8 Foston TP, Carpenter D. Acute liver failure. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 395-402 [PMID: 20691389 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.05.001]
- 9 Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, Carraro P, Basso SM, Varotto S, Cillo U, Zanusi G, Boccagni P, Brolese A, Plebani M, Giron G, D'Amico DF. Cytokines and liver failure: modification of TNF- and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS). *Acta Biomed* 2003; 74 Suppl 2: 7-9 [PMID: 15055025]
- 10 Di Campli C, Zocco MA, Gaspari R, Novi M, Candelli M, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Proietti R, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. The decrease in cytokine concentration during albumin dialysis correlates with the prognosis of patients with acute on chronic liver failure. *Transplant Proc* 2005; 37: 2551-2553 [PMID: 16182740 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.06.040]
- 11 Berry PA, Antoniadou CG, Hussain MJ, McPhail MJ, Bernal W, Vergani D, Wendon JA. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 733-740 [PMID: 20456041 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x]
- 12 Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002; 6: 419-424 [PMID: 12460404 DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00464.x]
- 13 Yonekawa C, Nakae H, Tajimi K, Asanuma Y. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with postoperative liver failure. *Artif Organs* 2005; 29: 324-328 [PMID: 15787627 DOI: 10.1111/j.1525-1594.2005.29054.x]
- 14 Kumar A, Tripathi A, Jain S. Extracorporeal bioartificial liver for treating acute liver diseases. *J Extra Corpor Technol* 2011; 43: 195-206 [PMID: 22416599]
- 15 Tritto G, Davies NA, Jalan R. Liver replacement therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 70-79 [PMID: 22447262]

同行评价

本文对一般临床工作者尚有一定的参考意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义

纪凤卿, 滕菁, 郑启忠

■背景资料

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是肝癌重要的临床血清学指标, 但研究显示有15%-58%慢性乙型肝炎患者和11%-47%肝硬化患者中AFP也可升高。为此专家们认为AFP作为肝癌诊断指标尚缺乏特异性。AFP异质体与原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)密切相关, 但目前国内研究对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论。

纪凤卿, 滕菁, 福建中医药大学附属厦门市中医院检验科 福建省厦门市 361009

郑启忠, 福建中医药大学附属厦门市中医院病理科 福建省厦门市 361009

纪凤卿, 主管检验技师, 主要从事临床检验的研究。

作者贡献分布: 纪凤卿与滕菁对此文所作贡献均等; 此课题纪凤卿与滕菁设计; 研究过程由纪凤卿、滕菁及郑启忠操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由滕菁与郑启忠提供; 数据分析由纪凤卿完成; 本论文写作由纪凤卿完成。

通讯作者: 纪凤卿, 主管检验技师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路1739号, 福建中医药大学附属厦门市中医院检验科。drjq108@163.com

电话: 0592-5579573

收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-08

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Clinicopathologic significance and expression of serum alpha-fetoprotein variant in patients with primary liver cancer

Feng-Qing Ji, Jing Teng, Qi-Zhong Zheng

Feng-Qing Ji, Jing Teng, Department of Clinical Laboratory, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China
Qi-Zhong Zheng, Department of Pathology, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Correspondence to: Feng-Qing Ji, Technician-in-Charge, Department of Clinical Laboratory, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 1739 Xianyue Road, Huli District, Xiamen 361009, Fujian Province, China. drjq108@163.com

Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-08

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To determine serum levels of alpha-fetoprotein variant (AFP-L3) in patients with primary hepatic carcinoma (PHC) and to analyze its clinicopathologic significance.

METHODS: Sixty-two patients with PHC and 52 patients with benign liver diseases (BLD) were included. Serum levels of AFP and AFP-L3 were examined by lens culinaris agglutinin

(LCA)-coupled spin column (ACSC) and electrochemiluminescence method, respectively. The percentage content of AFP-L3 was calculated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to assess the pathology of PHC. The correlation between serum AFP-L3 and tumor size, differentiation, and stage was evaluated.

RESULTS: The positive rate of APF showed no significant difference between patients with PHC and those with BLD (51.51% vs 34.62%, $P > 0.05$). The positive rate of APF-L3 was significantly higher in PHC patients than in BLD patients (79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of APF for diagnosis of PHC were 51.61% and 65.39%, respectively, and the corresponding values for APF-L3 were 79.03% and 84.62%. The Youden index (YI) of APF and APF-L3 were 17% and 63.65%, respectively. The sensitivity and specificity of combined detection of the two markers were 88.70% and 86.32%, respectively. The percentage content of APF-L3 was significantly higher in PHC patients than in BLD patients (13.35% vs 2.05%, $P < 0.05$). The positive rate of APF-L3 in PHC patients was significantly higher than that in BLD patients (79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$). The percentage content of APF-L3 and the positive rate of APF-L3 were significantly associated with tumor size and stage ($P < 0.05$), but not with tumor differentiation.

CONCLUSION: Serum APF-L3 has significant clinical value in estimating clinicopathologic characteristics of PHC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alpha-fetoprotein variant; Primary hepatic carcinoma; Pathologic characteristics; Correlation

Ji FQ, Teng J, Zheng QZ. Clinicopathologic significance and expression of serum alpha-fetoprotein variant in patients with primary liver cancer. *Shijie Huaren*

■同行评议者

李孟森, 教授, 海南医学院/海南省肿瘤医院和干预重点实验室

Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.286>

摘要

目的: 探讨原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者血清中的甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)在PHC的表达及临床病理学意义。

方法: 随机选取62例PHC患者和52例良性肝病(benign liver diseases, BLD)的血清, 采用亲和吸附方法与电化学发光方法分别进行总AFP检测和AFP-L3的纯化和检测, 并计算AFP-L3的百分含量(AFP-L3检测结果)。PHC的病理标本切片用苏木精伊红染色法。然后对AFP-L3检测结果与PHC分化程度和肿瘤直径大小及肿瘤分期进行相关性分析。

结果: PHC组血清AFP阳性率为51.51%, BLD组血清AFP阳性率为34.62%; PHC组AFP阳性率与BLD组AFP阳性率相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318, P = 0.069$)。PHC组血清AFP-L3阳性率为79.03%, BLD组血清AFP-L3阳性率为15.38%; PHC患者血清AFP-L3阳性率高于BLD组(79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$)。AFP灵敏度为51.61%, 特异度为65.39%; AFP-L3灵敏度为79.03%, 特异度为84.62%; AFP的Youden指数(Youden index, YI)为17%, AFP-L3的YI为63.65%。AFP、AFP-L3联合检测的灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%。PHC患者血清AFP-L3百分含量高于BLD组(13.35% vs 2.05%, $P < 0.05$)。PHC患者血清AFP-L3阳性率高于BLD组(79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$)。PHC患者血清AFP-L3百分含量、AFP-L3阳性率与癌灶大小、肿瘤分期呈正相关($P < 0.05$)。与肿瘤分化程度不相关。以上各组阳性率比较差异均无统计学意义。

结论: AFP-L3的测定对于判断PHC的肿瘤病理学特性具有一定的临床意义。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 甲胎蛋白异质体; 原发性肝癌; 病理学特性; 相关性

核心提示: 本研究结果显示原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者血清甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)百分含量与阳性率显著高于良性肝病(benign liver diseases)组; PHC患者血清AFP-L3的百分含量及阳性率与

癌灶大小、肿瘤分期呈正相关, 而与肿瘤分化程度的相关性不明显。认为检测AFP-L3含量可判断PHC的肿瘤病理学特性。

纪凤卿, 滕菁, 郑启忠. 血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.286>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是当今最常见的十大恶性肿瘤之一, 每年约有60-70万人死于PHC, 在亚太地区有很高的发生率^[1]。1970年Purves等^[2]首次提出甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein variants, AFP)这一概念。现通常把与小扁豆素结合的甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)称为AFP异质体, 与PHC密切相关, 是重要的肝癌诊断因子, 是新一代的肿瘤标志物^[3]。国内AFP-L3的临床应用已相当广泛, 但目前国内研究多局限于研究AFP-L3对PHC的诊断效能、鉴别诊断价值、早期预警价值等。但对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论^[4]。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。为此本文针对AFP-L3与PHC病理学相关性作一回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-05/2012-06收治于福建中医药大学附属厦门市中医医院的114例血清标本。其中肝癌62例, 其中男50例, 女12例, 年龄30-74岁; 慢性良性肝病(benign liver diseases, BLD)52例, 其中男38例, 女14例, 年龄19-79岁。各类肝病患者经临床结合、免疫学、B超、CT检查诊断确诊。各种慢性BLD的诊断参照2010年中华医学会肝病学分会、感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[5]。PHC的临床诊断均经组织病理学或影像学证实, 诊断符合2001-09广州第八届全国肝癌学术会议制订的PHC临床诊断与分期标准^[6]。肝癌TNM分期, 其中I期5例、II期5例、III期26例、IV期19例。根据影像学诊断, 癌灶大小分布为<3 cm 8例、3-5 cm 11例、>5 cm 17例。罗氏公司电化学发光免疫分析仪1601。AFP检测试剂为罗氏1601电化学发光免疫分析仪原装配套, AFP-L3凝集素亲和层析微量离心柱分离试剂由北京热景生物技术有限公司提供。苏木精伊红

■研发前沿

鉴于目前国内研究中对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。

■相关报道

近年来国内仅有报道过陈燕等学者研究中指出AFP-L3百分含量及阳性率与肿瘤的大小、肿瘤分期呈正相关。张健等学者研究中却指出AFP-L3百分含量与肿瘤的大小呈正相关, 阳性率与肿瘤的大小不相关性。AFP-L3百分含量与肿瘤分期不相关性, 而阳性率与肿瘤分期有相关性。

■创新盘点

国内对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少,甚至存在相互矛盾的结论。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。从而可见目前各方学者对于此方面的研究仍存在不少争议,我们仍然有必要进一步研究。

■应用要点

本文的结果对临床上采用AFP-L3判断PHC的病理状况具有一定的参考价值。并且目前PHC的病理诊断中AFP-L3免疫组织化学方法并未在临床上推广。而本研究主要采用亲和吸附方法与电化学发光方法相结合,自动分析系统具有方便、快捷、操作简单等优点,易于在临床上推广使用。

表1 肝癌组和慢性良性肝病组AFP、AFP-L3的表达情况

分组	n	AFP阳性		AFP-L3阳性	
		n	阳性率(%)	n	阳性率(%)
肝癌组	62	32	51.61	49	79.03 ^a
良性肝病	52	18	34.62	8	15.38

^a $P < 0.05$ vs 慢性良性肝病组。AFP: 甲胎蛋白。

染色液由上海蓝季科技发展有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 亲和吸附法纯化AFP-L3: (1)样本准备: 将血清样本完全离心, 吸取400 μ L血清加入600 μ L清洗液, 混匀, 待用; (2)去除保护液: 去除AFP-L3亲和吸附离心管的上部离心管中, 装入离心柱外管中, 3000 r/min, 室温下离心20 s; (3)加样: 吸出已经稀释好的血清600 μ L加入上部离心管中, 室温静置10 min, 此操作请不要盖离心管盖子; (4)清洗: 取1.2 μ L清洗液加入上部离心管中, 盖上离心盖, 3000 r/min, 室温下离心20 s; (5)将上部离心管取出, 装入新的离心柱外管中, 将原离心柱外管及其中液体全部弃去; (6)洗脱: 取600 μ L洗脱液加入上部离心管, 盖上离心盖, 3000 r/min室温下离心20 s; (7)离心柱外管中的液体即为备检样本。

1.2.2 电化学发光方法检测血清AFP、AFP-L3水平: 严格按照仪器标准化操作规程, 应用罗氏公司电化学仪器1601检测总AFP和AFP-L3的含量并计算AFP-L3占AFP总量的百分比。以AFP>400 ng/mL, AFP-L3占总AFP比率>10%作为阳性标准。

1.2.3 苏木精伊红染色: (1)取手术标本的切缘组织、肝癌原发灶, 经中性甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片; (2)二甲苯I脱蜡10 min, 二甲苯II脱蜡5 min, 无水乙醇洗去二甲苯, 1次 \times 2 min; (3)950、900、850 mL/L乙醇各1 min, 然后自来水洗2 min; (4)苏木精染色1-5 min, 自来水洗1 min; (5)1%盐酸乙醇分化20 s, 自来水洗1 min; (6)稀氨水(1%)反蓝30 s, 自来水洗1 min; (7)伊红染色20 s-5 min, 自来水洗30 s; (8)850 mL/L乙醇脱水20 s, 900 mL/L乙醇30 s, 950 mL/L I乙醇1 min, 950 mL/L II乙醇1 min, 无水乙醇I 2 min, 无水乙醇II 2 min, 二甲苯I 2 min, 二甲苯II 2 min, 二甲苯III 2 min; (9)中性树胶或加拿大树胶封片。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件进行统计分析。计量资料结果用中位数(四分位

数)表达呈偏态分布的定量资料, 计算每份标本的AFP-L3/AFP比值(AFP-L3检测结果), 以AFP>400 ng/mL、AFP-L3/AFP>10%为阳性判断值, 随后分别对每例患者的癌灶大小、肝癌分化程度、分期与AFP-L3百分含量、AFP-L3阳性率的进行Spearson相关性分析; 良恶性肝病AFP-L3/AFP比值比较采用两独立样本非参数检验方法统计分析; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌组和慢性肝病组AFP、AFP-L3的表达情况 PHC组AFP阳性率为51.61%, BLD组AFP阳性率为34.62%; PHC组AFP阳性率与BLD组AFP阳性率相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318$, $P = 0.069 > 0.05$)。AFP灵敏度为51.61%, 特异度为65.39%。PHC组AFP-L3阳性率为79.03%, BLD组AFP-L3阳性率为15.38%, 灵敏度为79.03%, 特异度为84.62%; AFP的YI = 51.61%+65.39%-1 = 17%, AFP-L3的YI = 79.03%+84.62%-1 = 63.65%。AFP、AFP-L3联合检测的灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%(表1)。

PHC组AFP-L3的阳性率高于BLD组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 45.826$, $P = 0.000$)。PHC组AFP-L3的中位数水平为13.35%, 慢性BLD组AFP-L3的中位数水平为2.05%。比较两组中位数水平, PHC组高于慢性BLD组, 差异有统计学意义($Z = -6.723$, $P = 0.000$)。

2.2 血清AFP-L3检测结果与PHC肿瘤大小相关性分析 用AFP-L3检测结果对癌灶直径进行线性回归分析, 统计结果显示两者呈正相关性($r = 0.615$, $P = 0.000$)。癌灶直径与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者呈正相关性(Kendall相关系数 $r = 0.617$, $P = 0.000$; Spearman相关系数 $r = 0.631$, $P = 0.000$)。但是不同肿瘤直径大小组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.935$, $P = 0.230$)。

表 2 AFP-L3的表达与原发肝癌临床病理特征的关系

临床病理特征	<i>n</i>	AFP-L3检测 结果(中位数)	AFP-L3 阳性率(%)
肿瘤直径(cm)			
<3	8	9.90	50.00
3-5	11	11.40	63.64
>5	17	17.50	88.24
肿瘤分期			
I	5	5.70	40.00
II	7	11.50	57.14
III	26	13.22	84.62
IV	19	18.10	94.74
肿瘤分化			
高分化	6	6.90	66.66
中分化	36	10.20	77.78
低分化	16	23.51	87.50

AFP-L3: 甲胎蛋白异质体L3.

2.3 血清AFP-L3检测结果与PHC的分化程度相关性分析 肿瘤分化程度与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者的相关性不具有统计学意义(Kendall相关系数 $r = -0.143$, $P = 0.132$; Spearman相关系数 $r = -0.148$, $P = 0.134$). 但是各分化组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.290$, $P = 0.525$).

2.4 血清AFP-L3检测结果与PHC肿瘤分期的相关性分析 用AFP-L3检测结果对肿瘤分期进行线性回归分析, 统计分析表明两者呈正相关性(Spearson相关系数 $r = 0.189$, $P = 0.034$). 肿瘤不同分期与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者相关性具有统计学意义, 呈正相关(Kendall相关系数 $r = 0.362$, $P = 0.002$; Spearman相关系数 $r = 0.386$, $P = 0.002$). 不同肿瘤分期组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 10.472$, $P = 0.015$).

3 讨论

AFP是一种单链糖蛋白, 是肝癌重要的临床血清学指标^[7], 但据有关研究^[8,9]显示有15%-58%慢性乙型肝炎患者和11%-47%肝硬化患者中AFP也可升高. 为此众多专家认为AFP作为高危人群中肝癌诊断指标尚缺乏特异性. 本研究中, PHC组AFP阳性率为51.51%, BLD组AFP阳性率为34.62%; AFP敏感性为51.61%, 特异性为65.39%. 肝癌组AFP的阳性率为51.61%, 与BLD组阳性率34.62%相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318$, P

$= 0.069$). 可见, 血清AFP在鉴别良恶性肝脏肿瘤方面存在一定的局限性. AFP-L3为肝癌细胞特有, 有研究显示其在诊断PHC时特异性达90%以上, 敏感性为70.00%-75.50%^[10,11]. 而本研究也显示血清AFP-L3在诊断PHC的敏感性为79.03%, 特异性为84.62%; AFP的YI = 17%, AFP-L3的YI = 63.65%, 由此可见, AFP-L3在诊断PHC方面的无论是灵敏度还是特异性都优于AFP, 诊断实验真实性比AFP好. 而在本实验研究中联合检测血清AFP、AFP-L3, 其灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%. 联合检查已经成为PHC有效的诊疗方法, 但总体分析显示PHC诊断敏感性及特异性还是不够高, 临床还须要发现新的更敏感的肿瘤标志物, 进一步提高肝癌的诊断效率. 目前, 还没有一种指标能诊断全部PHC, 因此在血清标志物检测的同时还必须结合临床及影像学检查, 综合判断, 以免漏诊.

另有临床研究^[12]表明AFP-L3是PHC的一种生物恶性标志物, 表达AFP-L3的PHC细胞有早期血管侵袭和肝内转移的倾向. 有报道^[12]约有35%的直径<2 cm的小肝癌病灶患者可出现AFP-L3的升高. 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2005年批准将该指标应用于肝癌诊断, 并把AFP-L3诊断肝癌的阳性界定值为10%. 本实验研究中, 肝癌组的AFP-L3的阳性率为79.03%, 中位水平为13.35%, 与慢性肝病组相比较, 其阳性率和水平显著高于慢性肝病组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 该结论和国内何兰香等^[13]报道一致. 由此说明, AFP-L3对良恶性肝脏肿瘤有良好的鉴别诊断价值.

以往的一些研究^[14-16]也发现了AFP-L3在早期肝癌的预警方面能发挥巨大作用. 也有研究^[17]表明其在肝癌术后预后判断具有重要的临床意义. 但目前国内研究对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论. 本研究对62例PHC血清标本的AFP-L3进行了测定和分析, 结果显示PHC患者血清中的AFP-L3百分含量及阳性率与肿瘤的大小呈正相关, 进一步分析表明AFP-L3的阳性率随着肿瘤直径的增大而增加, 然而在所分的3个不同肿瘤直径组的阳性率比较无显著差异. 上述回顾性分析提示: 总体上讲AFP-L3来源于肝癌细胞的分泌, 基本上随着肿瘤直径的增加, 其分泌到血中的AFP-L3含量也随之增多. 既往偶

■名词解释

甲胎蛋白异质体: 研究人员根据与外源性凝集素亲和性的不同, 可对AFP来源作出判断. Taketa等发现PHC患者血清中AFP与小扁豆素(lens culinaris agglutinin, LCA)结合后, 电泳分成LCA非结合型(AFP-L1、AFP-L2)和LCA结合型(AFP-L3). 现通常把与小扁豆素结合的AFP-L3称为AFP异质体.

■同行评价

本文的结果对临床上采用AFP-L3判断PHC的病理状况具有一定的参考价值。

见有学者的研究结论与本研究是相矛盾,究其原因可能是因为这些研究在对象选择上未排除多发性肝癌,造成了不同研究结论间的矛盾;而本研究是结合影像学结果及临床病历资料进行了回顾性分析,对研究对象进行了严格的筛选,入组病例均为单发肿瘤。通常情况下分化程度低的恶性肿瘤较分化程度高的肿瘤更易转移,恶性程度更高,预后不好。本研究结果也显示AFP-L3百分含量虽然随着肝癌分化程度的提高而降低,然而却与PHC分化程度相关性不具有统计学意义;并且各组的阳性率比较差异无统计学意义。同时我们的研究也显示AFP-L3百分含量肿瘤分期成正相关($r = 0.189, P = 0.034$), AFP-L3阳性率与肿瘤分期成正相关(Kendall相关系数 $r = 0.362, P = 0.002$; Spearman相关系数 $r = 0.386, P = 0.002$)。这也提示AFP-L3的检测结果显示与阳性率对PHC肿瘤分期具有一定的临床应用价值。对于此部分研究,我们认为有必要加大样本量,并且从PHC整个生物化学变化过程进一步研究,以期获得更加可靠的研究结论。

当然我们也可运用AFP和AFP-L3免疫组织化学方法进行该项研究,但是通常情况下免疫组织化学方法只可做到定性检测。而本研究所采用方法主要为采用亲和吸附方法与电化学发光方法相结合,自动分析系统具有方便、快捷、操作简单等优点,易于在临床上推广使用。但由于仪器灵敏度的限制,当总AFP浓度低于10 ng/mL时,无法测定AFP-L3的百分比^[18]。因此,不同检测技术的灵敏度和精确度存在差异,可影响AFP-L3的检测结果显示及临床意义判断。

总之,AFP-L3的测定对于判断PHC的肿瘤病理学特性具有一定的临床意义。由于入选例数有限,今后的研究中可加大样本数量的积累,进一步探讨其在PHC病理学特性诊断中的价值。

4 参考文献

- 1 Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol*

- 2010; 25: 439-452 [PMID: 20370723]
- 2 Purves LR, van der Merwe E, Bersohn I. Variants of alpha-fetoprotein. *Lancet* 1970; 2: 464-465 [PMID: 4195136 DOI: 10.1016/S0140-6736(70)90076-0]
- 3 Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 15-19 [PMID: 11694234 DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00644-1]
- 4 张健, 阿克木江, 刘爱霞, 刘佳, 赵静, 徐军, 戴亮, 王卫东, 卞成蓉, 郭晓东, 李伯安. 血清中甲胎蛋白异质体L3含量与肝癌分期及大小的相关性. *中华实验和临床病毒学杂志* 2014; 28: 221-223
- 5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 13-24
- 6 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324
- 7 常树建, 洪婷婷, 朱文英. 非肝癌血清甲胎蛋白阳性意义的探讨. *中华全科医学* 2010; 8: 1249-1250
- 8 朱波, 王英, 李美琴, 陈艳华, 黄玲莎, 黄文成, 张玮, 陈铃. 原发性肝癌患者血清肿瘤标志物的测定及临床意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2009; 23: 948-949
- 9 赵威, 窦科峰, 岳树强, 杨雁灵. 外周血sICAM-1联合AFP检测对原发性肝癌诊断的意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2008; 22: 481-482
- 10 王莉, 贾志凌, 刘畅, 柴丽娜. 3种血清肿瘤标志物检测在原发性肝癌诊断中价值. *中华实用诊断与治疗杂志* 2013; 27: 759-761
- 11 戴亚新, 张时良, 裴豪. 肝癌和肝病患者的血清甲胎蛋白异质体的检测及临床意义. *中国实验诊断学* 2013; 17: 296-297
- 12 常彬霞, 辛邵杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 576-580
- 13 何兰香, 毛智趣, 黄海深, 江伟河, 唐光定. AFP-L3对肝癌鉴别诊断的临床价值. *实验与检验医学* 2013; 31: 258-259
- 14 Taketa K, Ichikawa E, Sakuda H, Iwamasa T, Hayakawa M, Taga H, Hirai H. Lectin reactivity of alpha-fetoprotein in a case of renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 1989; 10: 275-280 [PMID: 2479080 DOI: 10.1159/000217625]
- 15 王寿明, 高蕾, 于乐成, 何长伦. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断及疗效评估价值研究进展. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 479-481
- 16 陈燕, 林莺莺, 胡敏华, 陈岩松. 甲胎蛋白异质体在肝癌早期诊断和预警作用研究. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 1652-1654
- 17 李宾, 刘志伟, 刘艳芬, 李磊, 陈秋英, 杜爱君, 胡万宁. 原发性肝癌患者术后甲胎蛋白异质体的变化及临床意义. *贵阳中医药学报* 2014; 36: 52-54
- 18 Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, Schwartz ME. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2196-2205 [PMID: 17617202]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌疗效与安全性的系统评价

陈子瑶, 梁健, 邓鑫

陈子瑶, 梁健, 邓鑫, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011

陈子瑶, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的研究。广西中医药科技重大专项基金资助项目, No. GZKZ-Z1103 国家科技部国际合作专项基金资助项目,

No. 2011DFA32620

作者贡献分布: 陈子瑶、梁健及邓鑫对此文所作贡献均等; 此课题由陈子瑶与梁健共同设计; 研究过程由陈子瑶、梁健及邓鑫操作完成; 数据分析由陈子瑶与邓鑫完成; 论文写作由陈子瑶完成。

通讯作者: 陈子瑶, 住院医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。chenziyao118@163.com

电话: 0771-2188107

收稿日期: 2014-10-19 修回日期: 2014-11-14

接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-18

Efficacy and safety of thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma: A systematic review

Zi-Yao Chen, Jian Liang, Xin Deng

Zi-Yao Chen, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi Chinese Medicine University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Major Project Foundation of Guangxi, No. GZKZ-Z1103; the International Cooperation Foundation of National Ministry of Science and Technology, No. 2011DFA32620

Correspondence to: Zi-Yao Chen, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi Chinese Medicine University, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. chenziyao118@163.com

Received: 2014-10-19 Revised: 2014-11-14

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of thalidomide (TLD) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for primary hepatic carcinoma (PHC).

METHODS: We searched all randomized controlled trials (RCTs) about TLD combined

with TACE for PHC from the Cochrane Library (2014, Issue 3), Web of Science (1986 to March 2014), PubMed (1966 to March 2014), CNKI (1917 to March 2014), VIP (1989 to March 2014) and WanFang Databases (1998 to March 2014). The retrieved articles were screened by two reviewers according to the inclusion criteria, and the data were then extracted. The quality of the included RCTs was evaluated with reference to the Cochrane systematic review. Meta-analysis of overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), change of KPS score, survival rate, the change of VEGF and rate of adverse effects was conducted using RevMan 5.2 software.

RESULTS: A total of 22 RCTs involving 1590 patients were included. The meta-analysis showed that compared with TACE alone, TLD combined with TACE was superior in ORR [relative risk (RR) = 1.29, 95% confidence interval (CI): 1.15-1.44], DCR (RR = 1.27, 95%CI: 1.16-1.39), change of KPS score [mean difference (MD) = 9.23, 95%CI: 6.90-11.55], 6-month survival rate (RR = 1.10, 95%CI: 1.01-1.20), 1-year survival rate (RR = 1.25, 95%CI: 1.13-1.39), 2-year survival rate (RR = 1.45, 95%CI: 1.18-1.78), 3-year survival rate (RR = 1.70, 95%CI: 1.16-2.50), and change of VEGF score (MD = -123.64, 95%CI: -143.72--103.55) ($P < 0.05$). TLD combined with TACE was associated with a higher incidence of drug rash compared with TACE alone (RR = 4.50, 95%CI: 2.34-8.64, $P < 0.00001$), although the two groups had comparable incidence of gastrointestinal reactions (RR = 1.08, 95%CI: 0.93-1.25), myelosuppression (RR = 1.12, 95%CI: 0.82-1.52), and liver dysfunction (RR = 1.00, 95%CI: 0.72-1.39) ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The current research shows that compared with TACE alone, TLD combined with TACE was associated with higher ORR, DCR, change of KPS score, 0.5-, 1-, 2- and 3-year survival rates, and change

■背景资料

原发性肝癌 (primary hepatic carcinomas, PHC) 是临床常见的消化系统恶性肿瘤, 死亡率居我国恶性肿瘤的第3位, 很多患者就诊时已属于不可切除的中晚期而错失手术机会。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是已被公认了的非手术治疗肝癌的首选方法, 但由于术后肝癌组织缺氧, 促进癌肿新的血管生成, 使术后3年生存率仅约20%。近年来, 许多研究表明沙利度胺(thalidomide, TLD)可有效抑制血管生成, 巩固TACE治疗PHC的整体疗效。

■同行评议者

度必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

■ 研发前沿

近年来,许多关于TLD联合TACE治疗PHC的研究报道了TLD可有效阻止血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的Caveolin-1的下调,从而选择性抑制VEGF的血管生成作用,弥补TACE的不足,巩固TACE治疗PHC的整体疗效。

of VEGF score, as well as a higher incidence of drug rash, although the incidence of gastrointestinal reactions, myelosuppression, and liver dysfunction was similar between the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatic carcinoma; Thalidomide; Transcatheter arterial chemoembolization; Systematic review; Randomized controlled trials

Chen ZY, Liang J, Deng X. Efficacy and safety of thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma: A systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 291-307 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.291>

摘要

目的: 系统评价沙利度胺(thalidomide, TLD)联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝癌(primary hepatic carcinomas, PHC)的疗效和安全性。

方法: 计算机检索Cochrane Library(2014年第3期)、Web of Science(1986/2014-03)、PubMed(1966/2014-03)、CNKI(1917/2014-03)、维普(1989/2014-03)、万方数据库(1998/2014-03), 收集所有TLD联合TACE治疗PHC的随机对照试验。由两名评价员严格按照纳入标准选择文献, 提取资料, 并参照Cochrane系统评价的要求, 对选择纳入的随机对照试验进行方法学质量评估后, 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件对总有效率、疾病控制率、生活质量KPS评分、不同年限生存率、甲胎蛋白的变化、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化及不良反应发生率进行Meta分析。

结果: 最终纳入22项随机对照试验, 包括1590例PHC患者, Meta分析结果显示, TLD联合TACE组治疗PHC的总有效率($RR_{\text{合并}} = 1.29$, 95%CI: 1.15-1.44)、疾病控制率($RR_{\text{合并}} = 1.27$, 95%CI: 1.16-1.39)、生活质量KPS评分($MD_{\text{合并}} = 9.23$, 95%CI: 6.90-11.55)、半年生存率($RR_{\text{合并}} = 1.10$, 95%CI: 1.01-1.20)、1年生存率($RR_{\text{合并}} = 1.25$, 95%CI: 1.13-1.39)、2年生存率($RR_{\text{合并}} = 1.45$, 95%CI: 1.18-1.78)、3年生存率($RR_{\text{合并}} = 1.70$, 95%CI: 1.16-2.50)、VEGF水平的变化($MD_{\text{合并}} =$

-123.64, 95%CI: -143.72--103.55)优于单纯TACE组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 不良反应发生率: 在药物性皮疹发生率方面, TLD联合TACE组明显高于单纯TACE组, 差异有统计学意义($RR = 4.50$, 95%CI: 2.34-8.64, $P < 0.00001$); 在减少消化系应发生率($RR = 1.08$, 95%CI: 0.93-1.25)、降低骨髓抑制发生率($RR = 1.12$, 95%CI: 0.82-1.52)、降低肝功能异常发生率方面($RR = 1.00$, 95%CI: 0.72-1.39), TLD联合TACE组与单纯TACE组相近似, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

结论: 目前研究显示, 与单纯TACE疗法相比, TLD联合TACE治疗PHC在总有效率、疾病控制率、生活质量KPS评分、半年生存率、1、2、3年生存率、降低VEGF方面具有明显的优势, 但在安全性方面, TLD联合TACE组在药物性皮疹发生率方面明显高于单纯TACE组, 而在消化系反应、骨髓抑制率、肝功能异常方面与单纯TACE组相似。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性肝癌; 沙利度胺; 肝动脉化疗栓塞术; 系统评价; 随机对照试验

核心提示: 原发性肝癌(primary hepatic carcinomas, PHC)属于多血管实体瘤, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是晚期肝癌的首选治疗方法, 但术后肝癌组织缺氧而促进新的血管生成, 从而降低治疗效果。沙利度胺沙利度胺(thalidomide)是一种目前研究较为成熟的抗肿瘤血管生成药物, 能选择性抑制血管的新生, 与TACE联合应用可明显提高抑制癌肿的疗效, 使对PHC的治疗更为彻底。

陈子瑶, 梁健, 邓鑫. 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌疗效与安全性系统评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 291-307 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.291>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinomas, PHC)是全球范围内最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据统计, 2008年, 全球范围内PHC新发病例达748300例; 因PHC死亡病例达695900例, 而这些新发病例和死亡病例约50%发生在中国, 分别位居我国恶性肿瘤的第2、3位^[1,2], 严重危害着人们的生命和健康。目前对于PHC的治疗, 局部手

术切除仍是首选的治疗方法,但由于肝癌发病隐匿,进展迅猛,临床上很多患者就诊时病情已属于不可切除的中晚期,因此非手术治疗PHC成为临床各个学科积极研究的方向^[3]. 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是已被公认了的非手术治疗肝癌的首选方法^[4-7],但由于PHC属于多血管实体肿瘤,新生血管为其细胞提供了充分的营养,促进其增殖、浸润和转移,从而大大地影响了TACE治疗的整体疗效,使TACE治疗后3年生存率仅约20%^[8,9],且TACE术后肝癌组织缺氧导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生成增加^[10],更加促进癌肿组织新的血管生成,因此抗肿瘤血管生成在治疗PHC上显得尤为重要.

沙利度胺(thalidomide, TLD)是一种目前研究较为成熟的抗肿瘤血管生成分子靶向药物,近年来,许多学者不断尝试TLD联合TACE治疗PHC的研究,表明,TLD可有效阻止VEGF诱导的Caveolin-1的下调,从而选择性抑制VEGF的血管生成作用,弥补TACE的不足,巩固TACE治疗PHC的整体疗效^[11]. 但目前大部分相关的临床对照研究规模都比较小,数据零散,样本量小,说服力不足. 因此,本文采用Cochrane系统评价方法,搜集已发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行严格评价和分析,以期临床应用TLD联合TACE治疗PHC提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 国内外所有关于TLD联合TACE治疗PHC的临床RCT, 无论是否采用盲法和分配隐藏, 语种不限. 符合2001年“原发性肝癌的临床诊断与分期标准”^[12]的诊断标准, 确诊为PHC、不能手术切除、Karnofsky(简称KPS)评分>60分的中晚期患者, 不限性别、年龄、种族. 干预措施: (1)TLD+TACE术 vs 单纯TACE术; (2)TLD+TACE术+其他疗法 vs TACE术; (3)TLD+TACE术+其他疗法 vs TACE术+其他疗法. 两组若都采用了TACE术治疗, TACE术的操作和化疗方案均完全相同. 评价指标: (1)主要指标: 总有效率: 按世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤近期疗效标准^[13]进行评估, 总有效率 = (CR+PR)/总例数; (2)次要指标: 疾病控制率: 按WHO实体瘤近期疗效标准^[13]

进行评估, 疾病控制率 = (CR+PR+SD)/总例数. 生活质量KPS评分: 按Karnofsky评分标准^[14], 治疗后提高10分者为改善. 不同年限生存率: 从试验治疗开始至死亡(注明原因)的病例数/总病例数. VEGF水平的变化: 试验治疗前后的对比. 不良反应发生率: 按WHO抗癌药物急性与亚急性不良反应分度标准^[15]来评估, 包括药物性皮炎、消化系反应、骨髓抑制及肝功能异常. 检索策略: 按照Cochrane协作网工作手册的要求制定检索策略, 计算机检索Cochrane Library(2014年第3期)、Web of Science(1986-2014.3)、PubMed(1966-2014.3)、CNKI(1917-2014.3)、维普(1989-2014.3)、万方数据库(1998-2014.3), 收集所有TLD联合TACE治疗PHC的RCT. 中文检索式为(原发性肝癌、肝细胞癌、沙利度胺或反应停、肝动脉化疗栓塞术), 英文检索式为(primary hepatic carcinoma, thalidomide, transcatheter arterial chemoembolization). 检索途径以“原发性肝癌”为主题, 在全文中搜索“沙利度胺”、“肝动脉化疗栓塞术”, 对搜索结果进行相关文献筛选.

1.2 方法

1.2.1 筛选文献: 由两位研究员独立筛选文献的摘要和题目, 剔除动物实验研究、病例报告、综述、临床经验总结、体会、非随机对照试验及重复的文献, 然后查看全文, 进一步确定是否符合上述纳入标准. 交叉核对纳入研究的结果, 如遇分歧, 由第3位研究员协助解决.

1.2.2 提取资料: 由两位研究员对符合纳入标准的文献进行数据提取, 填写预先设计好数据提取表, 包括: (1)一般信息, 包括标题、研究ID号、作者、作者ID号、作者联系方式、发表时间和文献来源; (2)受试者, 包括性别、年龄、诊断标准、参加的人数、描述退出或随访丢失的原因; (3)设计和实施, 包括设计类型、研究和随访时间、干预措施、测量指标; (4)结局指标, 包括总有效率、疾病控制率、生活质量KPS评分、不同年限生存率、VEGF水平的变化和不良反应发生率. 缺乏的资料通过电话方式与原始作者联系进行补充.

1.2.3 纳入研究的方法学质量评价: 纳入RCT的方法学质量采用Higgins等^[16]Cochrane Reviewer Handbook 5.1.4的RCT质量评价标准进行评价: (1)随机分配方法, 即随机序列的产生方法; (2)分配隐藏的实施情况; (3)是否采用盲法, 包括研

■相关报道

许多学者, 如叶楦开、姜海英、尚岩等通过研究发现TLD联合TACE治疗PHC有一定疗效, 在治疗有效率、疾病控制率、生存率等方面明显优于单纯TACE组, 值得进一步临床应用及观察.

■创新盘点

对于错失手术切除的中晚期原发性肝癌患者的治疗仍较为棘手,目前认为TACE可促进肝癌肿瘤坏死,提高患者的生存率。但术后肝组织缺氧,刺激肝癌组织新的血管生成,导致肿瘤的继续发展。TLD具有抑制血管生成作用,与TACE联合治疗PHC可提高患者的生存率及近期有效率。

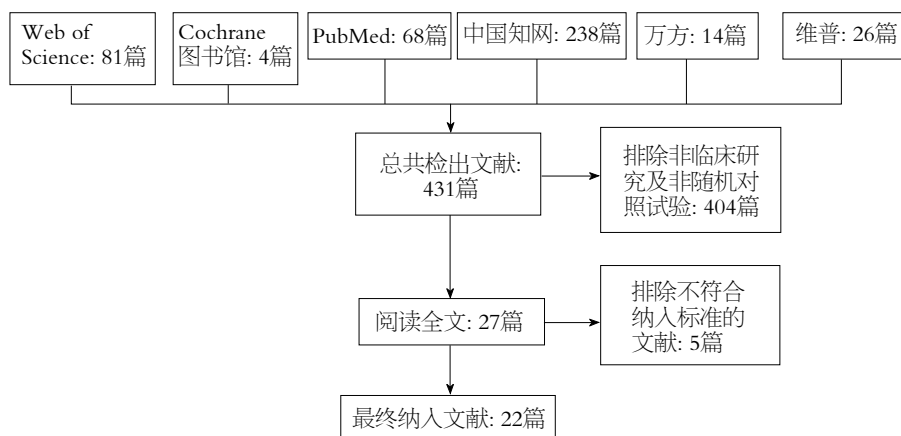


图1 文献检索流程图。

究实施过程和测量结果过程中是否采用了盲法; (4)纳入研究结果数据的完整性,对失访情况的报道; (5)是否选择性报告研究结果; (6)是否有其他偏倚来源。

1.2.4 证据质量的评估: 按照Cochrane系统评价推荐使用的GRADE标准,采用GRADE 3.6软件来评估证据质量,影响GRADE证据质量的因素主要有: (1)研究设计和实施过程中的局限性; (2)证据的间接性; (3)结果间无法解释的异质性; (4)结果不精确; (5)发表偏倚的高度可能性。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究结果间有统计学同质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta分析;如各研究结果间存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$),分析其异质性原因,根据可能导致异质性的因素进行亚组分析,当亚组内各研究之间及亚组间有足够相似性(亚组 $P>0.1$, $I^2<50\%$)时则用固定效应模型进行Meta分析,若纳入研究各亚组之间存在统计学异质性而无临床异质性或临床差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行Meta分析。若亚组中存在低质量研究时则采用敏感性分析检验结果的稳定性和强度。

2 结果

2.1 文献筛选结果的描述 初检出相关文献431篇,通过去重、阅读文题与摘要后,初步纳入文献27篇,阅读全文后排除5篇,最终纳入22个RCT^[11,17-37],共1590例患者,其中试验组783例,对照组807例。文献筛选流程及结果如图1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入研究的基本特征如表1。各项研究的试验组和对照组中患者的性

别、年龄、临床分期、生活质量等差异无统计学意义,具有良好的可比性。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入RCT的方法学质量评价按照Cochrane协作网偏倚风险评价标准,采用Cochrane评价员手册5.2推荐的偏倚风险评价工具进行评估。所有纳入的研究均提及随机对照,其中有6项研究^[20,21,23,24,27,33]使用了随机数字表,有1项研究^[19]使用了信封法产生随机序列,其余15项研究^[11,17,18,22,25,26,28-32,34-37]未描述具体的随机方法。所有研究均未提及方案分配隐藏。有2项研究^[11,30]也实施了盲法(双盲),其余20项研究未描述盲法的使用情况。全部研究的数据均完整。1项研究^[26]报告的结局指标与预先的指标不一致。所有研究均因信息不全而不清楚是否存在其他偏倚来源(表2)。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率: 15项研究^[11,17-22,24,27,28,31,32,34,35,37]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的总有效率,固定效应模型分析结果显示,两组总有效率差异显著($Z = 4.41$, $P<0.0001$);合并效应值 $RR_{合并} = 1.29$, 95%可信区间(95%CI): 1.15-1.44。提示TLD联合TACE组的总有效率明显优于单纯TACE组,差异有统计学意义($P<0.0001$)。5个亚组有效率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 3.90$, $P<0.0001$), TLD+TACE+放疗 vs TACE+放疗($Z = 0.62$, $P = 0.53$), TLD+TACE+热疗 vs 单纯TACE($Z = 0.25$, $P = 0.80$), TLD+替吉奥+TACE vs 单纯TACE($Z = 0.90$, $P = 0.37$), TLD+TACE+中药 vs TACE+中药($Z = 2.16$, $P = 0.03$)。敏感性分析结果提示,不论剔除哪一项研究RR值和95%CI都不会发生很大改变(图2)。

2.4.2 疾病控制率: 9项研究^[11,18,20-22,24,27,28,37]报道了

表 1 纳入研究特征表

纳入研究	病例人数(n)		男/女	年龄(岁)	TNM分期(n)	生活质量	干预措施		终点指标
	T组	C组					T组	C组	
冯龙等 ^[17] 2008	15	20	28/7	31-73	NA	KPS	TACE+TLD	TACE	(1)、(4)、(5)
刘秀芳等 ^[18] 2007	40	58	62/36	36-70	II (64)	NA	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(5)、
叶桢开等 ^[19] 2013	38	39	72/5	23-69	II (55)	KPS	TACE+TLD+放疗	TACE+放疗	(1)、(4)、(5)、
姜海英等 ^[20] 2010	32	32	48/16	37-72	II b-III(49)	KPS	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(5)、
姜海英等 ^[21] 2011	50	50	77/23	30-60	II b-III(77)	KPS	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(5)、
尚岩等 ^[22] 2011	60	60	69/51	31-74	II (88)	NA	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(5)、
戚晓军等 ^[23] 2007	34	34	48/20	30-83	II (28)	NA	TACE+TLD	TACE	(6)、(7)
李泽锋等 ^[24] 2009	20	23	36/7	NA	II (43)	KPS	TACE+TLD+热疗	TACE+热疗	(8)
林海澜等 ^[25] 2007	32	31	53/10	22-75	I (6)	NA	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(3)、
林云笑等 ^[26] 2010	70	62	94/38	30-77	II (91)	NA	TACE+TLD	TACE	(4)、(5)、(6)
潘骥群等 ^[27] 2013	27	27	38/16	36-76	NA	KPS	TACE+TLD	TACE	(4)、(5)
王为民等 ^[11] 2009	21	26	30/17	25-75	II (15)	KPS	TACE+TLD	TACE+纤维	(1)、(2)、(8)
王飞 ^[28] 2010	38	34	48/24	15-70	III(32)	NA	TACE+TLD	TACE	(1)、(2)、(9)
苏小琴等 ^[29] 2012	37	35	NA	NA	NA	KPS	TACE+TLD	TACE	素片
袁孝兵等 ^[30] 2009	18	21	31/8	35-75	II (27)	KPS	TACE+TLD	TACE+纤维	(1)、(2)、(5)、
赵增虎等 ^[31] 2010	45	42	66/21	39-68	III(12)	KPS	TACE+TLD+中药	TACE+中药	(3)
郑伟生 ^[32] 2006	14	15	26/3	21-70	II (17)	KPS	TACE+TLD	TACE	(4)、(5)
郝明志等 ^[33] 2007	45	51	86/10	22-75	III(70)	KPS	TACE+TLD	TACE	(1)、(8)
郭鹏等 ^[34] 2007	15	17	20/12	33-66	NA	KPS	TACE+TLD	TACE	(1)、(3)
陆向东等 ^[35] 2014	30	30	41/19	26-77	NA	KPS	TACE+TLD	TACE	(4)、(5)、(6)
陈昌南等 ^[36] 2008	40	40	58/22	32-79	I (13)	NA	TACE+TLD	TACE	(1)
陈昌南等 ^[37] 2012	62	60	106/16	18-82	II (49)	NA	TACE+TLD+替吉奥	TACE	(1)、(8)
					III(18)				(4)、(5)、(6)
					I (3)				(1)、(3)
					II (26)				(4)、(5)、(6)
					III(93)				(1)

T组: 试验组; C组: 对照组; NA: 未提及。 (1): 总有效率; (2): 疾病控制率; (3): KPS评分的变化; (4): 半年生存率; (5): 1年生存率; (6): 2年生存率; (7): 3年生存率; (8): VEGF水平的变化; (9): 不良反应的发生率。 TACE: 血管内皮生长因子; TLD: 沙利度胺; VEGF: 血管内皮生长因子。

TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的疾病控制率, 固定效应模型分析结果显示, 两组疾病控制率差异显著($Z = 5.21, P < 0.00001$); 合并效应值 $RR_{\text{合并}} = 1.27, 95\%CI: 1.16-1.39$ 。提示TLD

联合TACE组的疾病控制率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。3个亚组疾病控制率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 4.46, P < 0.00001$), TLD+TACE+热

应用要点

TACE联合抗血管生成是目前治疗中晚期肝癌比较有效的一种方法, 越来越受关注。TACE联合TLD治疗中晚期肝癌的近期疗效较好, 能明显缓解患者的临床症状, 延长患者的生存期, 提高患者的生存质量, 值得进一步研究。

■同行评价

本文从整体上比较了TLD联合TACE治疗和单纯TACE治疗的两种方法, 有重要的临床参考价值。

表 2 纳入研究质量方法学的评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法实施	不完整报告资料	选择性报告结果	其他偏倚
冯龙等 ^[17] 2008	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
刘秀芳等 ^[18] 2007	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
叶祯开等 ^[19] 2013	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
姜海英等 ^[20] 2010	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
姜海英等 ^[21] 2011	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
尚岩等 ^[22] 2011	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
戚晓军等 ^[23] 2007	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
李泽锋等 ^[24] 2009	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
林海澜等 ^[25] 2007	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
林云笑等 ^[26] 2010	不清楚	不清楚	高风险	低风险	高风险	不清楚
潘骥群等 ^[27] 2013	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
王为民等 ^[11] 2009	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚
王飞 ^[28] 2010	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
苏小琴等 ^[29] 2012	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
袁孝兵等 ^[30] 2009	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚
赵增虎等 ^[31] 2010	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
郑伟生 ^[32] 2006	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
郝明志等 ^[33] 2007	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
郭鹏等 ^[34] 2007	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
陆向东等 ^[35] 2014	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
陈昌南等 ^[36] 2008	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
陈昌南等 ^[37] 2012	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚

疗 vs 单纯TACE($Z = 1.64, P = 0.10$), TLD+替吉奥+TACE vs 单纯TACE($Z = 2.19, P = 0.03$). 敏感性分析结果提示, 不论剔除哪一项研究RR值和95%CI都不会发生很大改变(图3).

2.4.3 生活质量KPS评分: 3项研究^[24,29,32]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的生活质量KPS评分, 固定效应模型分析结果显示, 两组生活质量KPS评分差异显著($Z = 7.78, P < 0.00001$); 合并效应值MD_{合并} = 9.23, 95%CI: 6.90-11.55. 提示TLD联合TACE组的生活质量改善率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P < 0.00001$). 2个亚组生活质量改善率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 6.89, P < 0.00001$), TLD+TACE+热疗 vs 单纯TACE($Z = 3.62, P = 0.0003$). 敏感性分析结果提示, 不论剔除哪一项研究MD值和95%CI都不会发生很大改变(图4).

2.4.4 半年生存率: 7项研究^[17,19,24,26,30,33,36]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的半年生存率, 异质性检验结果显示, 7项研究间具有异质性($P < 0.00001, I^2 = 83\%$), 进行异质性分析和处理, 剔除研究^[19]后显示6项研究具有同质性($P = 0.84, I^2 = 0\%$). 固定效应模型分析结果显

示, 两组生存率差异显著($Z = 2.27, P = 0.02$); 合并效应值RR_{合并} = 1.10, 95%CI: 1.01-1.20. 提示TLD联合TACE组的半年生存率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P = 0.02$). 2个亚组半年生存率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 2.04, P = 0.04$), TLD+TACE+热疗 vs 单纯TACE($Z = 1.05, P = 0.29$). 敏感性分析结果提示, 不论去除哪一项研究RR值和95%CI都不会发生很大改变(图5).

2.4.5 1年生存率: 12项研究^[17-22,24,26,28,30,33,36]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的1年生存率, 固定效应模型分析结果显示, 两组生存率差异显著($Z = 4.40, P < 0.0001$); 合并效应值RR_{合并} = 1.25, 95%CI: 1.13-1.39. 提示TLD联合TACE组的1年生存率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P < 0.0001$). 3个亚组1年生存率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 4.24, P < 0.0001$), TLD+TACE+放疗 vs TACE+放疗($Z = 0.14, P = 0.89$), TLD+TACE+热疗 vs 单纯TACE($Z = 1.87, P = 0.06$). 敏感性分析结果提示, 不论去除哪一项研究RR值和95%CI都不会发生很大改变(图6).

2.4.6 2年生存率: 8项研究^[18-22,26,33,36]报道了TLD

1.1.1 沙利度胺+TACE vs 单纯TACE

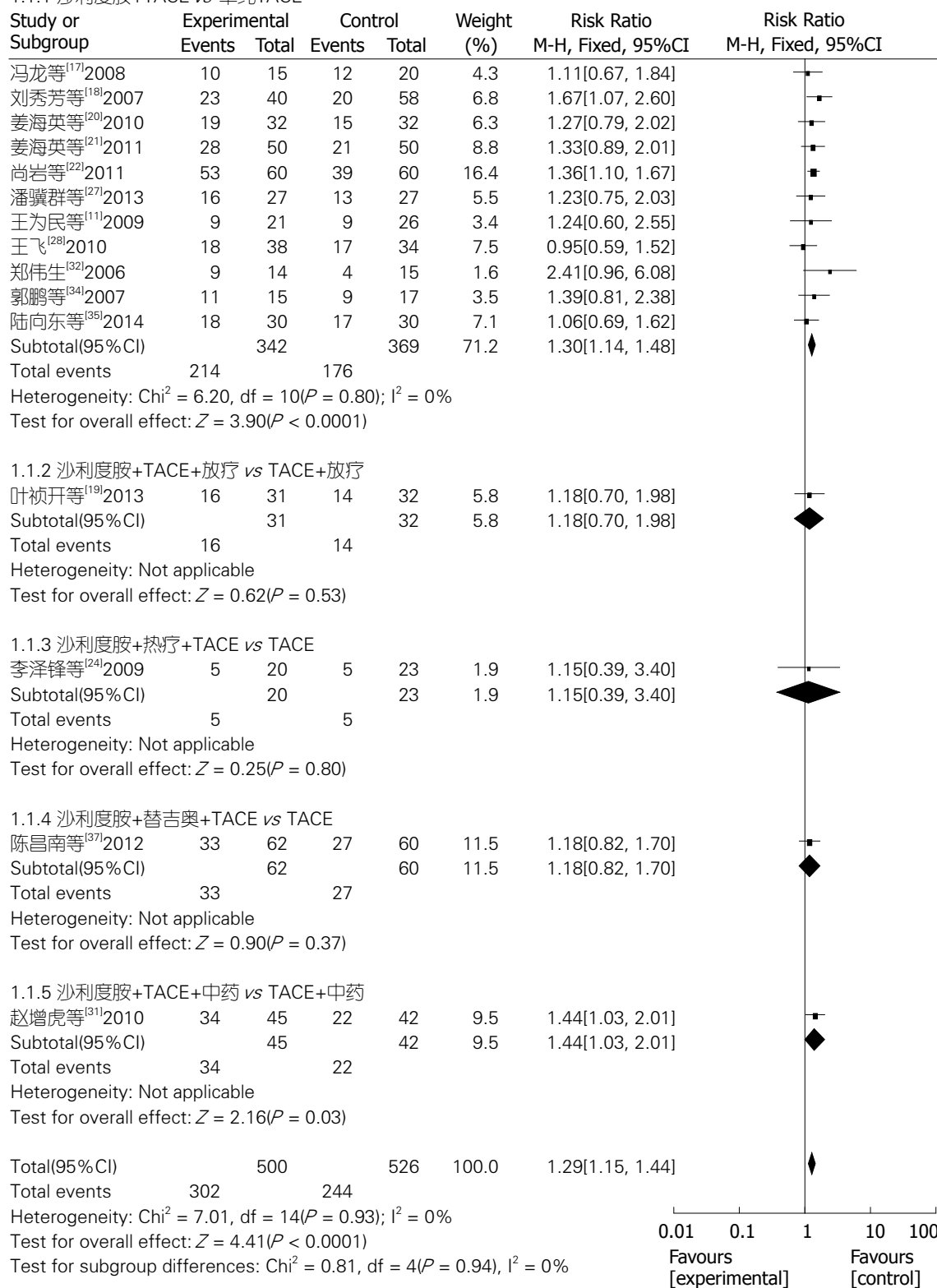


图 2 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌总有效率的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的2年生存率, 固定效应模型分析结果显示, 两组生存率差异显著($Z = 3.57$, $P = 0.0004$); 合并效应值 $RR_{\text{合并}} = 1.45$, 95%CI: 1.18-1.78. 提示TLD联合TACE

组的2年生存率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P = 0.0004$). 2个亚组2年生存率分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 3.46$, $P = 0.0005$), TLD+TACE+放疗 vs TACE+放

1.2.1 沙利度胺+TACE vs TACE

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
刘秀芳等 ^[18] 2007	26	40	25	58	8.9	1.51[1.04, 2.19]	
姜海英等 ^[20] 2010	26	32	18	32	7.9	1.44[1.02, 2.05]	
姜海英等 ^[21] 2011	40	50	28	50	12.2	1.43[1.08, 1.89]	
尚岩等 ^[22] 2011	57	60	49	60	21.4	1.16[1.02, 1.33]	
潘骥群等 ^[27] 2013	57	27	16	27	7.0	1.31[0.90, 1.90]	
王为民等 ^[11] 2009	16	21	16	26	6.3	1.24[0.84, 1.82]	
王飞 ^[28] 2010	28	38	25	34	11.5	1.00[0.76, 1.32]	
Subtotal(95%CI)		268		287	75.3	1.27[1.14, 1.41]	
Total events	214		177				
Heterogeneity: $\chi^2 = 6.59$, $df = 6$ ($P = 0.36$); $I^2 = 9\%$							
Test for overall effect: $Z = 4.46$ ($P < 0.00001$)							

1.2.2 沙利度胺+热疗+TACE vs TACE

李泽锋等 ^[24] 2009	18	20	16	23	6.5	1.29[0.95, 1.76]	
Subtotal(95%CI)		20		23	6.5	1.29[0.95, 1.76]	
Total events	18		16				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.64$ ($P = 0.10$)							

1.2.3 沙利度胺+替吉奥+TACE vs TACE

陈昌南等 ^[37] 2012	53	62	41	60	18.2	1.25[1.02, 1.53]	
Subtotal(95%CI)		62		60	18.2	1.25[1.02, 1.53]	
Total events	53		41				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z = 2.19$ ($P = 0.03$)							

Total(95%CI)		350		370	100.0	1.27[1.16, 1.39]	
Total events	285		234				
Heterogeneity: $\chi^2 = 6.56$, $df = 8$ ($P = 0.58$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 5.21$ ($P < 0.00001$)							
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.04$, $df = 2$ ($P = 0.98$), $I^2 = 0\%$							

0.01 0.1 1 10 100
Favours Favours
[experimental] [control]

图3 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌疾病控制率的Meta分析结果。TACE: 肝动脉化疗栓塞术。

疗($Z = 0.91$, $P = 0.36$)。敏感性分析结果提示, 不论去除哪一项研究RR值和95%CI都不会发生很大改变(图7)。

2.4.7 3年生存率: 2项研究^[18,22]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的3年生存率, 固定效应模型分析结果显示, 两组生存率差异显著($Z = 2.70$, $P = 0.007$); 合并效应值RR_{合并} = 1.70, 95%CI: 1.16-2.50。提示TLD联合TACE组的3年生存率明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P = 0.007$)(图8)。

2.4.8 VEGF水平的变化: 8项研究^[20,21,23,25,27,28,31,35]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的VEGF水平的变化, 异质性检验结果显示, 8项研究间具有中度异质性($P = 0.09$, $I^2 = 43\%$), 采用随机效应模型分析结果显示, 两组VEGF水平变化差异显著($Z = 12.07$, $P < 0.00001$); 合并效应值MD_{合并} = -123.64, 95%CI: -143.72--103.55。

提示TLD联合TACE组的VEGF水平变化明显优于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。2个亚组VEGF水平变化分析结果分别如下: TLD+TACE vs 单纯TACE($Z = 9.54$, $P < 0.00001$), TLD+TACE+中药 vs TACE+中药($Z = 8.90$, $P < 0.00001$)。敏感性分析结果提示, 不论剔除哪一项研究MD值和95%CI都不会发生很大改变(图9)。

2.4.9 不良反应发生率: 4项研究^[11,20,21,37]报道了TLD联合TACE组与单纯TACE组治疗PHC的药物性皮疹发生率, 固定效应模型分析结果显示, 两组药物性皮疹发生率差异显著($Z = 4.52$, $P < 0.00001$); 合并效应值RR = 4.50, 95%CI: 2.34-8.64。提示TLD联合TACE组的药物性皮疹发生率明显高于单纯TACE组, 差异有统计学意义($P < 0.00001$)(图10)。

5项研究^[11,18,20,21,37]报道了TLD联合TACE组

1.3.1 沙利度胺+TACE vs TACE

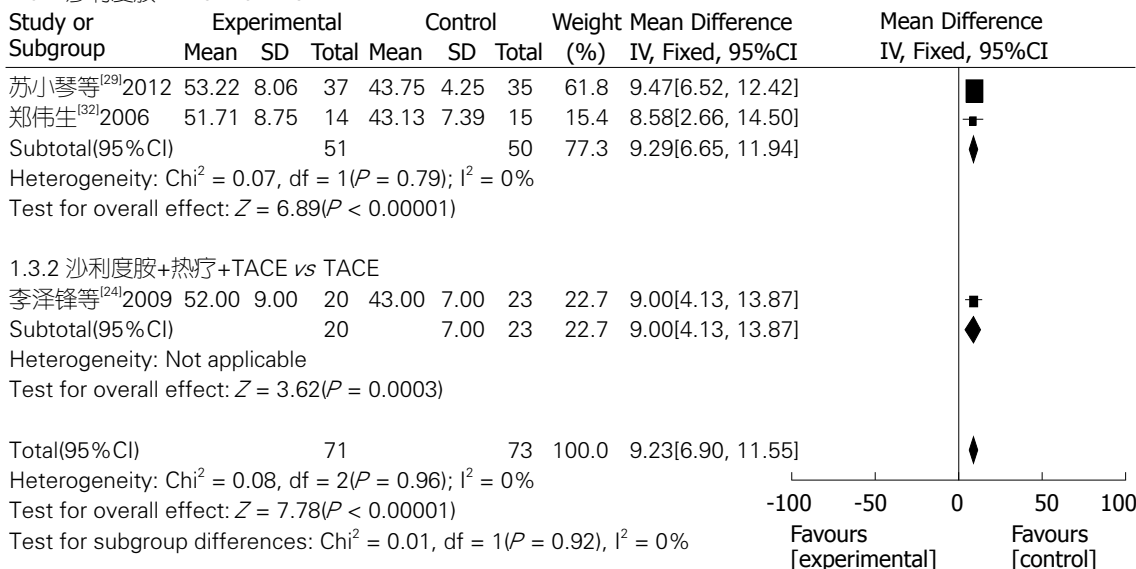


图 4 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌KPS评分变化的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

1.4.1 沙利度胺+TACE vs TACE

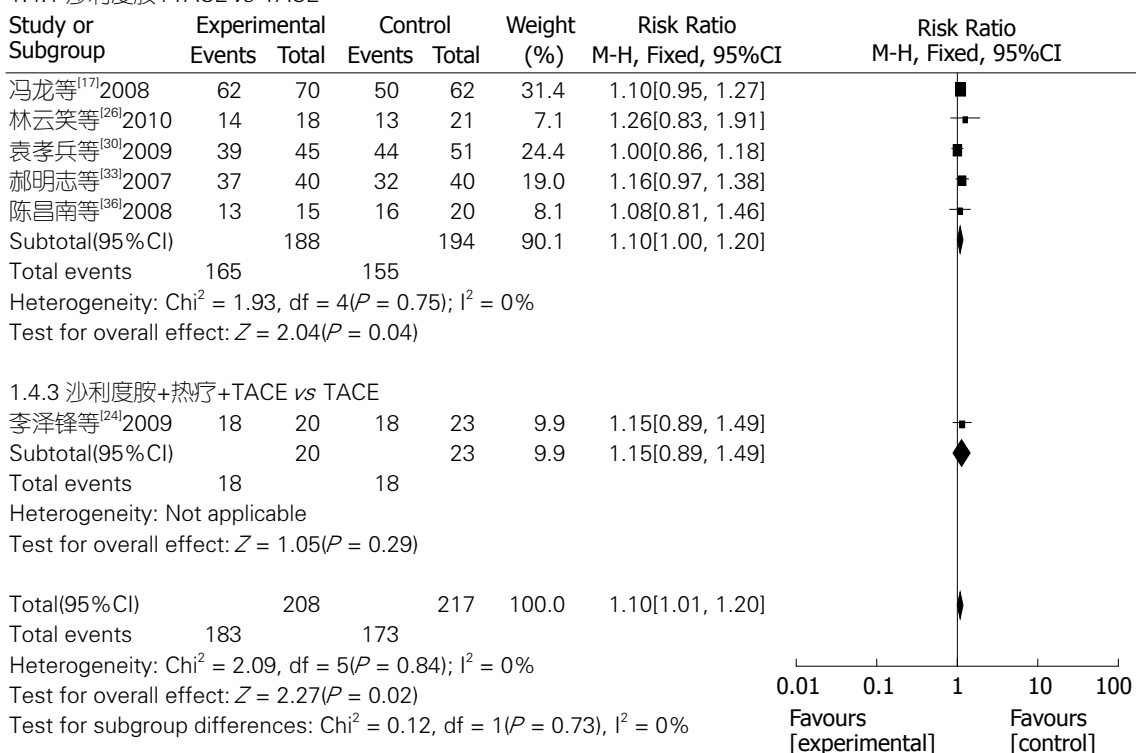


图 5 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌半年生存率的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

与单纯TACE组治疗PHC的消化系反应发生率, 固定效应模型分析结果显示, 两组消化系反应发生率无明显差异($Z = 0.98$, $P = 0.33$); 合并效应值RR = 1.08, 95%CI: 0.93-1.25. 提示TLD联合TACE组的消化系反应发生率与单纯TACE组相近似, 差异无统计学意义($P = 0.33$)(图10).

4项研究^[11,20,21,37]报道了TLD联合TACE组与

单纯TACE组治疗PHC的骨髓抑制发生率, 固定效应模型分析结果显示, 两组骨髓抑制发生率无明显差异($Z = 0.71$, $P = 0.48$); 合并效应值RR = 1.12, 95%CI: 0.82-1.52. 提示TLD联合TACE组的骨髓抑制发生率与单纯TACE组相近似, 差异无统计学意义($P = 0.48$)(图10).

3项研究^[11,20,21]报道了TLD联合TACE组与单

1.5.1 沙利度胺+TACE vs TACE

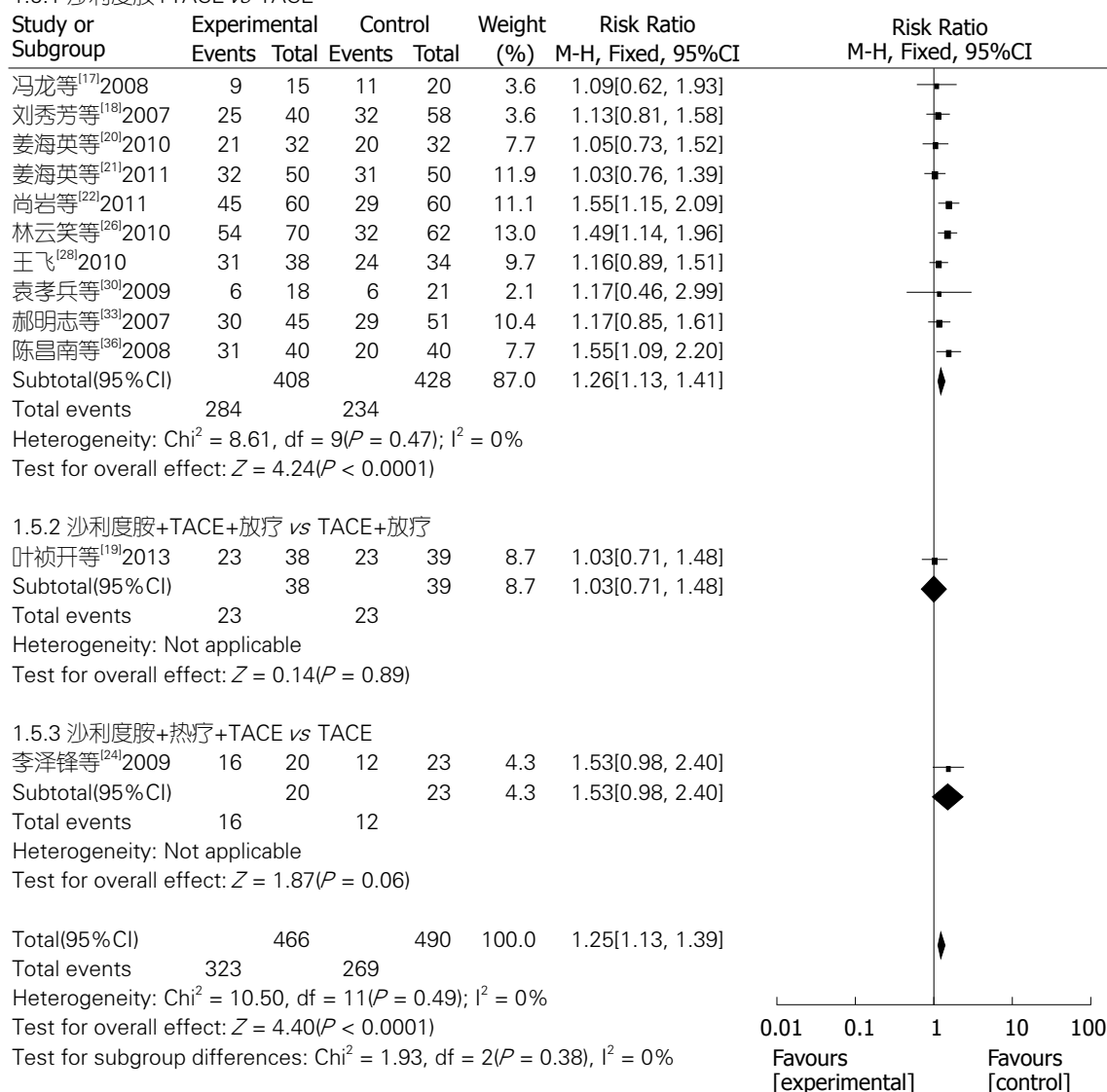


图6 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌1年生存率的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

纯TACE组治疗PHC的肝功能异常发生率, 固定效应模型分析结果显示, 两组肝功能异常发生率无明显差异($Z = 0.01$, $P = 0.99$); 合并效应值RR = 1.00, 95%CI: 0.72-1.39. 提示TLD联合TACE组的肝功能异常发生率与单纯TACE组相近似, 差异无统计学意义($P = 0.99$)(图10).

2.5 发表偏倚 我们采用总有效率指标及1年生存率指标对纳入研究进行漏斗图分析. 漏斗图对称性良好, 提示结果受发表偏倚影响的可能性较小(图11).

2.6 证据质量的评估 根据GRADE标准质量分级原则把证据质量评级分为四级(高质量、中等质量、低质量、极低质量), 本研究中纳入研究的证据评级基本都是中等质量, 具体情况如表3 (GRADE分级证据质量评估表).

3 讨论

3.1 主要结果 本研究检索了2014-03以前国内外关于TLD联合TACE与单纯TACE治疗PHC疗效与安全性的临床研究, Meta分析结果证实, 在总有效率、疾病控制率、生活质量KPS的变化、不同年限生存率、VEGF的变化指标方面, TLD联合TACE组明显优于单纯TACE组. 关于安全性方面, TLD联合TACE组的药物性皮炎发生率明显高于单纯TACE组, 而TLD联合TACE组与单纯TACE组在消化系反应、骨髓抑制及肝功能损害三方面的发生率相近似.

3.2 获益机制 PHC是全球死亡率极高的恶性肿瘤之一, 尤其是亚洲国家^[1]. 目前对于PHC的治疗, 根治性切除术仍被认为是首选手段, 手术后的5年生存率高达23.8%-54.85%^[38-41], 但PHC起

1.6.1 沙利度胺+TACE vs TACE

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
刘秀芳等 ^[18] 2007	16	40	17	58	13.7	1.36[0.79, 2.37]	
姜海英等 ^[20] 2010	10	32	8	32	7.9	1.25[0.57, 2.75]	
姜海英等 ^[21] 2011	14	50	12	50	11.8	1.17[0.60, 2.27]	
尚岩等 ^[22] 2011	42	60	26	60	25.6	1.62[1.16, 2.25]	
林云笑等 ^[26] 2010	25	70	12	62	12.5	1.85[1.02, 3.35]	
郝明志等 ^[33] 2007	13	45	15	51	13.8	0.98[0.53, 1.84]	
陈昌南等 ^[36] 2008	16	40	9	40	8.9	1.78[0.89, 3.54]	
Subtotal(95% CI)		337		353	94.2	1.44[1.17, 1.78]	
Total events	136		99				

Heterogeneity: $\chi^2 = 3.45$, $df = 6$ ($P = 0.75$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.46$ ($P = 0.0005$)

1.6.2 沙利度胺+TACE+放疗 vs TACE+放疗

叶祯开等 ^[19] 2013	9	38	6	39	5.8	1.54[0.61, 3.91]	
Subtotal(95% CI)		38		39	5.8	1.54[0.61, 3.91]	
Total events	9		6				

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.91$ ($P = 0.36$)

Total(95% CI)		375		392	100.0	1.45[1.18, 1.78]	
Total events	145		105				

Heterogeneity: $\chi^2 = 3.46$, $df = 7$ ($P = 0.84$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.57$ ($P = 0.0004$)
 Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.02$, $df = 1$ ($P = 0.90$), $I^2 = 0\%$

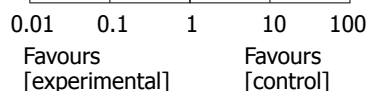


图 7 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌2年生存率的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

1.7.1 沙利度胺+TACE vs TACE

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
刘秀芳等 ^[18] 2007	10	40	9	58	27.9	1.61[0.72, 3.61]	
尚岩等 ^[22] 2011	33	60	19	60	72.1	1.74[1.12, 2.69]	
Subtotal(95% CI)		100		118	100.0	1.70[1.16, 2.50]	
Total events	43		28				

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.03$, $df = 1$ ($P = 0.87$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.70$ ($P = 0.007$)

Total(95% CI)		100		118	100.0	1.70[1.16, 2.50]	
Total events	43		28				

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.03$, $df = 1$ ($P = 0.87$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.70$ ($P = 0.007$)
 Test for subgroup differences: Not applicable

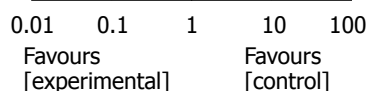


图 8 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌3年生存率的Meta分析结果. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

病隐匿, 发展迅速, 很多患者就诊时因错失手术的机会而选择非手术治疗. TACE被推荐为不能手术治疗的PHC患者的首选的一线姑息治疗方法^[42], 他的原理主要是基于PHC几乎完全是由肝动脉供养, 堵塞供养的肝动脉后能诱导肿瘤缺血坏死, 与化疗结合, 更能大大增加化疗药物的局部浓度, 从而提高治疗的效果. 研究显示, 与一般治疗相比, TACE明显促进了不能手术切

除的PHC的肿瘤坏死和提高了患者的2年生存率^[43-45]. 然而, 肝脏主要是通过门静脉系统供养, 肝癌结节的典型特征是动脉血管过度生成, 血管生成涉及到不同的细胞因子、生长分化因子和金属蛋白酶, 如VEGF就是被证明了的参与血管生成过程的关键因子之一^[46], 肝组织缺氧会激活VEGF从而导致肝动脉血流灌注的增加^[47,48]. 研究表明TACE会引起肝癌组织血氧不足, 激活

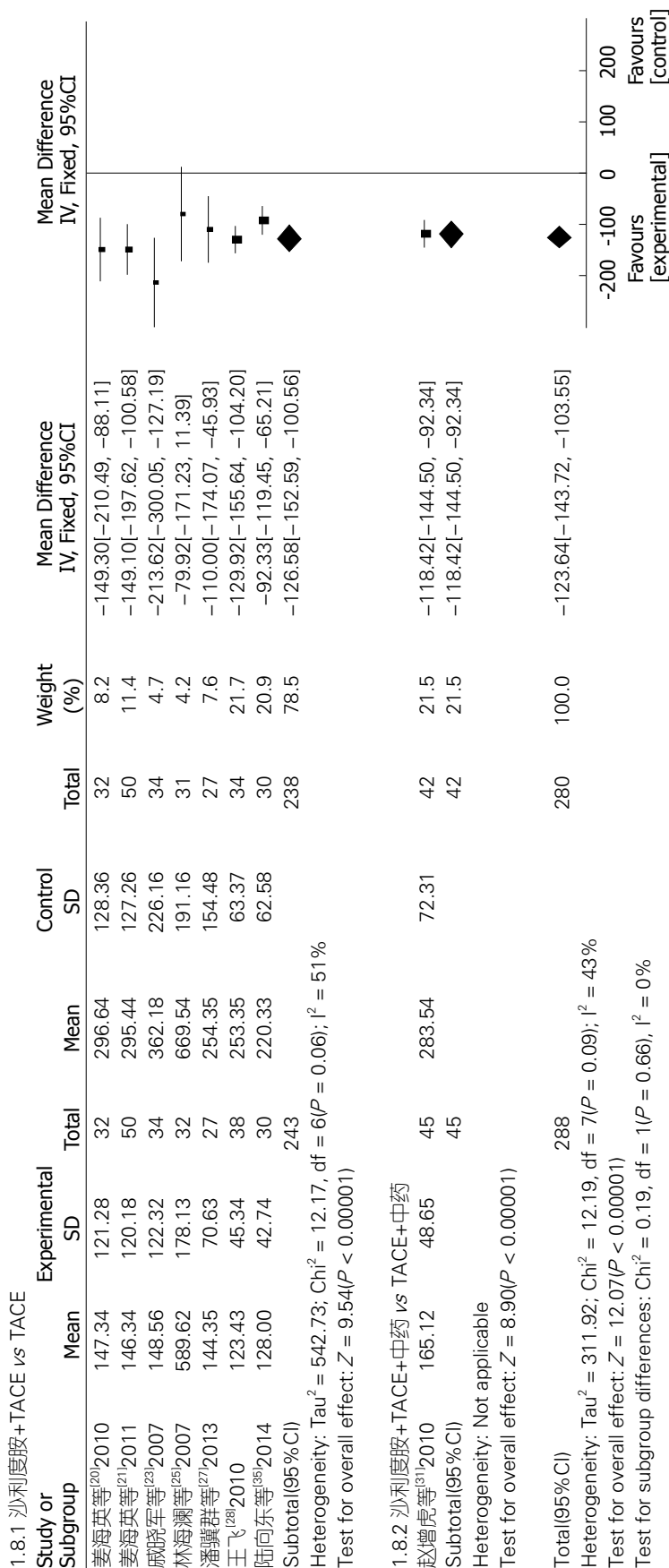


图9 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌VEGF值变化的Meta分析结果。TACE: 肝动脉化疗栓塞术; VEGF: 血管内皮生长因子。

VEGF, VEGF释放并进入血液中, 刺激肝组织新的血管生成, 导致肿瘤的继续发展^[49]。因此, 在TACE治疗PHC的同时抗血管生成显得尤为重要。

抗血管生成是20世纪70年代由Folkman等^[50]发起的一个癌症治疗新理论。肿瘤的增长依赖于血管生成, 血管生成抑制剂能阻止肿瘤的增长和治疗肿瘤, 尤其是血管化肿瘤。近年来, 在学者们的不懈努力下, 研究出了许多抗血管生成药物, TLD就是其中之一。TLD是一种特异性的抗血管生成药物^[51,52], 能明显地抑制癌细胞内的VEGF和BFGF等因子^[53,54], 从而抑制血管生成。II期研究^[55,56]发现TLD适用于大多数PHC患者, 但仅仅应用TLD单药治疗取得的效应比较温和, 联合其他药物或其他治疗方法可能会提高治疗的效果, 延长患者的生存期, 如联合TACE。姜海英等^[21]采用TLD联合TACE治疗PHC发现, 治疗后患者的近期疗效明显提高, 疾病控制率明显改善, 生存期明显延长, VEGF水平显著下降。可见, TLD与TACE具有明显的优势互补作用, 两者联合应用可明显提高抑制肿瘤的疗效, 使对PHC的治疗更为彻底。

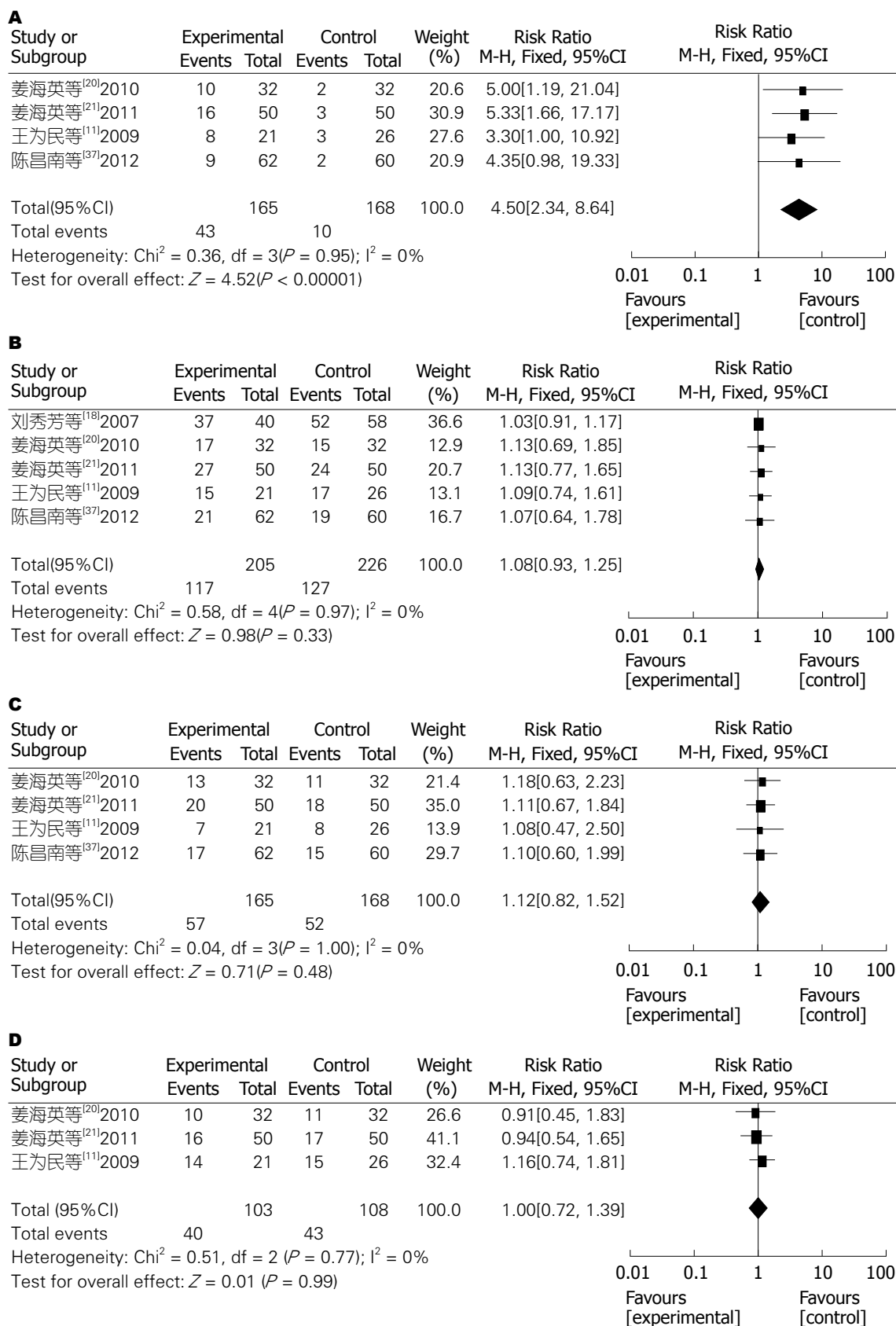


图 10 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌不良反应发生率的Meta分析结果. A: 药物性皮疹发生率; B: 消化系反应发生率; C: 骨髓抑制发生率; D: 肝功能异常发生率. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

3.3 证据的完整性和实用性 对纳入的研究进行 Meta分析时, 研究的偏倚风险不能被忽视, 本系统评价共纳入22项随机对照试验, 其中有7项随机对照试验均描述了具体的随机方法; 所有纳

表 3 GRADE分级证据质量评估表

评价 指标	受试者 人数	效应值 [RR(95%CI)]	证据 质量
总有效率	1026	RR = 1.29, 95%CI: 1.15–1.44	中等质量
疾病控制率	720	RR = 1.27, 95%CI: 1.16–1.39	中等质量
半年生存率	425	RR = 1.10, 95%CI: 1.01–1.20	中等质量
1年生存率	956	RR = 1.25, 95%CI: 1.13–1.39	中等质量
2年生存率	767	RR = 1.45, 95%CI: 1.18–1.78	中等质量
3年生存率	218	RR = 1.70, 95%CI: 1.16–2.50	中等质量
VEGF值的变化	568	MD = -123.64, 95%CI: -143.72–-103.55	中等质量

VEGF: 血管内皮生长因子.

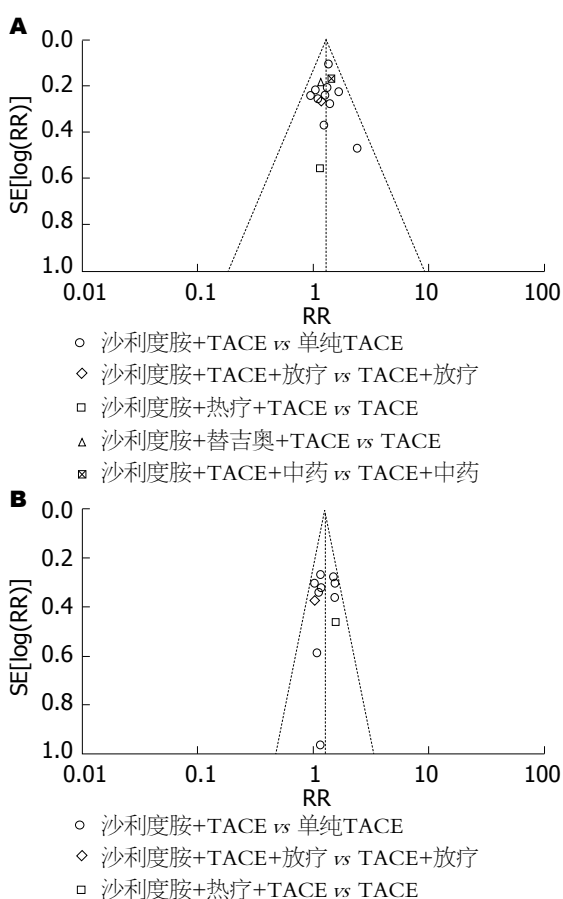


图 11 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌总有效率、1年生存率比较的RR漏斗图. A: 总有效率; B: 1年生存率. TACE: 肝动脉化疗栓塞术.

入的随机对照试验均未描述了分配方案隐藏, 因而有中度选择性偏倚的可能性. 有2项随机对照试验采用了双盲实施试验, 其余20个盲法实

施情况不明, 因此存在中度测量性偏倚的可能性. 有4项随机对照试验报告了失访、脱落人数, 但失访及脱落而缺失的数据不足以对效应值产生影响, 其余18项随访率100%, 因此随访偏倚风险较小. 有1项随机对照试验未报告所有预先指定的主要结局指标, 其余21项有研究方案及报告研究方案所预定的所有结局指标, 因此报告偏倚风险较小. 我们采用总有效率指标及1年生存率指标对纳入研究进行漏斗图分析, 漏斗图对称性良好, 表明发表偏倚较小.

3.4 证据质量 研究方法的局限性、研究结果不一致性、间接证据、结果不精确性、发表性偏倚的5个因素会使得证据的质量而相应降低, 本系统评价结果一致性、精确性较好, 不存在间接证据, 无发表偏倚, 但在研究设计、实施等方面存在一定的缺陷, 有一定的偏倚风险, 由此可能会夸大评价结果, 所以GRADE证据质量评级为中等质量证据, 产生偏倚的可能性为中度.

3.5 局限性 纳入研究总体质量不高, 存在中度选择性偏倚、实施偏倚及测量性偏倚, 所以在方法学上有一定的局限性. 所纳入的随机对照试验的样本含量均相对较小, 可能造成抽样误差增大, 影响抽样推断的可靠性. 多数测量指标纳入研究数量少, 使论证强度受到影响. 另外本系统评价中纳入的随机对照试验来自规模比较大型的三甲医院, 无国外及基层医院, 故在研究人群的选择上可能有选择偏倚. 此外, 所纳入的随

机对照试验均未报告经济学指标, 故未能进行相关的经济学分析。

3.6 对临床实践的意义和对未来的启示 本系统研究地对TLD联合TACE疗法与单纯TACE疗法治疗PHC进行了近期疗效、疾病控制率、生活质量、生存率、甲胎蛋白与VEGF的变化、不良反应指标的比较, 结果显示: TLD联合TACE疗法在提高近期疗效、稳定瘤体、改善生活质量、延长生存期、降低复发转移方面优于单纯TACE疗法; 在安全性方面, TLD联合TACE疗法有明显药物性皮疹的不良反应, 但在消化系反应、骨髓抑制、肝功能损害反面相近似, 表明TLD联合TACE疗法更适用于不能行局部手术切除治疗的中晚期PHC患者, 且适合长期应用, 但对某些因药物引起的不良反应应作相关处理。同时, 我们发现所纳入的22项随机对照试验中的样本量均不大, 进而提示TLD联合TACE治疗中晚期PHC疗效尚需要开展多中心、大样本的随机对照试验来验证。总之, 今后在随机对照试验设计中, 应做到充分随机、充分实施方案隐藏和实施盲法, 注意数据不完整性的处理, 提高研究报告的质量, 重视阴性结果临床试验的报告。建议严格按照临床试验注册制度^[57]和临床随机对照试验报告统一规范(CONSORT)声明^[58]规范PHC治疗的RCT, 为临床提供科学的依据。

本研究结果显示TLD联合TACE疗法治疗PHC疗效确切, 但其证据质量为中等质量证据, 进一步的研究有可能改变此种疗法的可信度。因此, 我们需要更为严格的RCT去提高TLD联合TACE治疗PHC疗效的可信度。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 刘蒙, 董卫国. 原发性肝癌非手术治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1224-1228
- 王传玺, 吴德华, 孙爱民, 陈龙华. 低分割三维适形放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的疗效评价. *中华肿瘤防治杂志* 2010; 17: 245-248
- 张宁, 司爽, 陈曙光. 多种方法联合互补治疗无法切除的原发性肝癌. *中国肿瘤临床与康复* 2010; 17: 230-232
- 陈卫, 陆忠华, 邓俊, 杨小娟, 黄利华. 原发性肝癌双灌注介入治疗前后血清TNF- α 和sFas水平的改变及意义探讨. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 52-54
- 周信达. 重视原发性肝癌的综合治疗. *肝胆外科杂志* 2000; 8: 401-402
- 茅国新, 于志坚, 张一心, 成建萍. 经导管肝动脉和B超引导下经细针门静脉双重化疗栓塞治疗原发性肝癌. *中华肿瘤杂志* 2002; 24: 391-393
- 左朝晖. 原发性肝癌治疗方法的选择: 附265例报告. *中国普通外科杂志* 2002; 13: 908-911
- 丁罡, 林钧华, 李国安, 宋明志, 于尔辛. 血清VEGF在肝癌栓塞化疗时的变化对疗效影响的研究. *中国癌症杂志* 2003; 2: 221-223
- 王为民, 殷世武, 孙祥, 李成发, 孟曼, 袁孝兵, 黄孟芹, 姚荣杰, 程莹星. 中大剂量沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌临床研究. *安徽医学* 2009; 30: 1419-1422
- 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝胆病杂志* 2001; 9: 324
- 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 2003: 102-107
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]
- 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 142-143, 152-153, 542
- Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011
- 冯龙, 郭武华, 李凌, 吴建兵, 谢春英. TACE术联合沙利度胺治疗中晚期肝癌的初步观察. *实用临床医学* 2008; 9: 29-34
- 刘秀芳, 张海, 王炳胜, 张建立. 沙利度胺联合介入治疗中晚期肝癌疗效观察. *中国肿瘤临床与康复* 2007; 14: 546-550
- 叶祯开, 卢耀振, 龙江珍, 陈艳. 沙利度胺联合TACE序贯适形放疗治疗原发性肝癌的疗效. *现代肿瘤医学* 2013; 21: 2276-2279
- 姜海英, 谢晓东, 朱梅. 沙利度胺联合TACE术治疗中晚期肝癌的疗效分析. *肿瘤基础与临床* 2010; 23: 226-228
- 姜海英, 谢晓东, 朱梅. 沙利度胺联合TACE术治疗中晚期肝癌的临床观察. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 871-881
- 尚岩, 陈明聪, 江辉斌, 徐学明, 刘树勋. 沙利度胺联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 1043-1045
- 戚晓军, 姜宇东. 沙利度胺在肝动脉化疗栓塞中的作用. *中华肿瘤防治杂志* 2007; 14: 788-789
- 李泽锋, 宋保国, 周静, 陈忠祥, 侯宪花, 陈多才, 陈景礼. 肝动脉栓塞化疗联合沙利度胺及区域性热疗治疗原发性肝癌. *中国实用医刊* 2009; 36: 46-47
- 林海澜, 郝明志, 郑伟生, 叶韵斌, 陈起忠, 陈建彬, 郑建雄. 沙利度胺对原发性肝癌介入栓塞术后血管生长因子的影响. *中国介入影像与治疗学* 2007; 4: 440-443
- 林云笑, 陈昌南, 潘歧作, 黄活勋. 沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期原发性肝癌. *赣南医学院学报* 2010; 30: 44-45
- 潘骥群, 鲁光平, 邵柏, 徐炳山, 陆晓梅, 于志坚. 肝动脉化疗栓塞序贯沙利度胺靶向治疗中晚期肝癌近期疗效观察. *现代肿瘤医学* 2013; 21: 811-813
- 王飞. TACE术联合沙利度胺对中晚期肝癌的治疗作用. *中国医药指南* 2010; 8: 228-229

- 29 苏小琴, 姚登福, 徐爱兵, 王建红, 于洪波, 谭清和. 肽胺哌啶酮联合TACE治疗原发性肝癌后免疫功能的变化. *医学研究杂志* 2012; 41: 135-137
- 30 袁孝兵, 胡兴龙, 孙祥, 殷世武, 李成发, 孟曼. 沙利度胺联合TACE治疗中晚期肝癌临床观察. *安徽医药* 2009; 13: 1259-1261
- 31 赵增虎, 刘秀芳, 丁瑞亮, 宁全福. TACE联合沙利度胺及健脾理气中药治疗中晚期肝癌疗效观察. *中国中医急症* 2010; 19: 1492-1493
- 32 郑伟生. 沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌. 福州: 福建医科大学, 2006
- 33 郝明志, 林海澜, 陈强, 吴晖, 余文昌, 陈唐庚. 沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌随机对照研究. *癌症* 2007; 26: 861-865
- 34 郭鹏, 陈卉, 卢红, 宿向东, 金梅. 沙利度胺联合介入疗法治疗中晚期肝癌的临床研究. *华西药学杂志* 2007; 22: 359
- 35 陆向东, 张汀荣, 黄祥忠. 沙利度胺联合肝动脉栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床观察. *江苏医药* 2014; 40: 95-96
- 36 陈昌南, 潘歧作, 林云笑, 苏铭俊, 黄活勋, 朱家康, 钟妙文, 杨劲松. 沙利度胺联合TACE术对原发性肝癌复发和生存期的影响. *中国热带医学* 2008; 8: 406-408
- 37 陈昌南, 潘歧作, 张呈, 苏铭俊, 林云笑, 方伟达, 梁文勇. 替吉奥与沙利度胺联合干预治疗肝癌切除术/TACE术后肝内外转移. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2569-2571
- 38 Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, Blumgart LH, Dematteo RP. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249: 617-623 [PMID: 19300227 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819ed22f]
- 39 Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]
- 40 Zhou Y, Sui C, Li B, Kan T, Yang J, Wu M. Safety and efficacy of trisectionectomy for hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg* 2011; 81: 895-899 [PMID: 22507416 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05605.x]
- 41 Shrager B, Jibara G, Schwartz M, Roayaie S. Resection of hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Ann Surg* 2012; 255: 1135-1143 [PMID: 22258064 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823e70a3]
- 42 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
- 43 Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Sugimachi K. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* 1993; 72: 3593-3598 [PMID: 8252473 DOI: 10.1002/1097-0142(19931215)]
- 44 Harada T, Matsuo K, Inoue T, Tamesue S, Inoue T, Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 1996; 224: 4-9 [PMID: 8678616 DOI: 10.1097/0000658-199607000-00002]
- 45 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442 [PMID: 12540794 DOI: 10.1053/jhep.2003.50047]
- 46 Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-620 [PMID: 19157625 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.011]
- 47 Hoofring A, Boitnott J, Torbenson M. Three-dimensional reconstruction of hepatic bridging fibrosis in chronic hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 2003; 39: 738-741 [PMID: 14568255 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00413-6]
- 48 Ross MA, Sander CM, Kleeb TB, Watkins SC, Stolz DB. Spatiotemporal expression of angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver. *Hepatology* 2001; 34: 1135-1148 [PMID: 11732003 DOI: 10.1053/jhep.2001.29624]
- 49 Seki T, Tamai T, Ikeda K, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, Nakagawa T, Inoue K. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumour region. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 291-294 [PMID: 11293452 DOI: 10.1097/00042737-200103000-00014]
- 50 Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61 [PMID: 2469964 DOI: 10.1038/339058a0]
- 51 Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827-1834 [PMID: 9714301 DOI: 10.1016/S0006-2952(98)00046-X]
- 52 D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4082-4085 [PMID: 7513432]
- 53 Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971-978 [PMID: 9301478 DOI: 10.1006/exer.1997.0292]
- 54 Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: focus on palliative care. *Drugs* 2000; 60: 273-292 [PMID: 10983733 DOI: 10.2165/00003495-200060020-00003]
- 55 Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Nooka AK, Schnirer IL, Zeldis JB, Abbruzzese JL, Brown TD. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 749-755 [PMID: 15660400 DOI: 10.1002/cncr.20821]
- 56 Lin AY, Brophy N, Fisher GA, So S, Biggs C, Yock TI, Levitt L. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 119-125 [PMID: 15565573 DOI: 10.1002/cncr.20732]
- 57 De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB. Is this clinical trial fully registered? -A statement from the International Committee

of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005; 352: 2436-2438 [PMID: 15911780 DOI: 10.1056/NEJMe058127]

58 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT

statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194 [PMID: 11323066 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04337-3]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

泡型肝包虫病患者肝切除术后肝储备功能的评价参数

马荣花, 郭亚民, 朱海宏, 白延霖

■背景资料

泡肝是我省流行较严重的一种寄生虫病, 对我省牧区群众造成严重的生命威胁。外科切除病变肝脏是治疗的最佳途径, 掌握影响肝储备功能的因素, 对于手术成功率及术后并发症的防治有重要意义。

马荣花, 郭亚民, 朱海宏, 白延霖, 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810007

马荣花, 青海大学研究生院 青海省西宁市 810001

马荣花, 在读硕士, 主要从事普通外科学的研究。

作者贡献分布: 马荣花与郭亚民对此文所作贡献均等; 此课题由郭亚民、马荣花及朱海宏设计; 研究过程由马荣花、朱海宏及白延霖操作完成; 研究所用试剂及分析工具由郭亚民与白延霖提供; 数据分析由马荣花、郭亚民及朱海宏完成; 论文写作由马荣花完成。

通讯作者: 郭亚民, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 810007, 青海省西宁市共和南路2号, 青海省人民医院普外科。

443499902@qq.com

电话: 0971-8068853

收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-06

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-18

Parameters affecting liver functional reserve in patients after hepatectomy for alveolar echinococcosis

Rong-Hua Ma, Ya-Min Guo, Hai-Hong Zhu, Yan-Lin Bai

Rong-Hua Ma, Ya-Min Guo, Hai-Hong Zhu, Yan-Lin Bai, Department of General Surgery, People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, Qinghai Province, China
Rong-Hua Ma, Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ya-Min Guo, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, People's Hospital of Qinghai Province, 2 Gonghe South Road, Xining 810007, Qinghai Province, China. 443499902@qq.com

Received: 2014-10-18 Revised: 2014-12-06

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the influence of size of standard remnant liver volume (SRLV), cholinesterase (CHE), gamma-glutamyl transferase (GGT), liver cirrhosis (LC) and alkaline phosphate (ALP) on the liver functional reserve in patients after hepatectomy for alveolar echinococcosis.

METHODS: Sixty patients with alveolar echinococcosis who underwent liver resection from January 2012 to October 2014 in People's Hospital of Qinghai Province were included in the study. SRLV, GGT, LC and ALP were determined, and multivariate Logistic analysis was performed to detect their influence on the

liver functional reserve.

RESULTS: LC, size of total liver volume (TLV), and GGT had a significant effect on liver functional reserve preoperatively (OR = 2.484, 0.2796, and 1.0000, respectively). LC, SRLV and GGT had a significant effect on the liver functional reserve postoperatively (OR = 6.78480, 1.00002, and 1.00031, respectively). The influence of cholinesterase and ALP on liver functional reserve could not be determined. Surgery also had an impact on the reserve function of the liver.

CONCLUSION: LC, SRLV, and GGT have an effect on the liver reserve function in patients with alveolar echinococcosis. Postoperative liver reserve function declines significantly after surgery, and the influencing factors include LC, SRLV, and GGT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alveolar echinococcosis; Hepatectomy; Functional liver reserve

Ma RH, Guo YM, Zhu HH, Bai YL. Parameters affecting liver functional reserve in patients after hepatectomy for alveolar echinococcosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 308-312 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/308.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.308>

摘要

目的: 探讨标准残肝体积(standard remnant liver volume, SRLV)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphates, ALP)、肝硬化(liver cirrhosis, LC)对于青海地区泡型肝包虫病患者肝切除术后肝储备功能的影响大小。

方法: 对青海省人民医院普外科2012-01/2014-10收治的60例泡型肝包虫病患者行肝切除术, 通过测定术后SRLV、CHE、GGT、ALP的值及有无LC, 采用多因素Logistic回归方程, 分析

■同行评议者

施宝民, 教授, 上海同济大学普外科, 同济大学附属同济医院普外科

SRLV、CHE、GGT、ALP及LC对青海地区泡型肝包虫病患者肝切除术后对于肝脏储备功能的影响及其大小。

结果: 术前导致泡型肝包虫病患者肝储备功能下降的因素为LC、肝脏的总体积(total liver volume, TLV)、GGT($P<0.05$), 其中LC影响最大, OR值为2.484。其次为TLV, OR值为0.2796。GGT影响极小, OR值为1.0000。导致泡型肝包虫患者肝切除术后肝储备功能下降的因素为LC、SRLV、GGT($P<0.05$), 其中LC影响最大, OR值为6.7848。其次为SRLV、GGT, OR值分别为1.00002、1.00031。CHE、ALP对泡肝患者的肝功能暂时无法确定, 手术因素对泡型肝包虫患者术后肝储备功能有一定的影响。

结论: 影响高海拔地区泡型肝包虫患者肝储备功能的因素有LC、SRLV、GGT。术后储备功能较术前明显下降, 其影响因素大小依此为LC、SRLV、GGT。此研究对预测患者术后发生肝功能代偿不全的程度及避免患者术后发生肝功能衰竭有重要的临床指导作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 泡型肝包虫病; 肝切除术; 肝储备功能

核心提示: 术前导致泡型肝包虫病患者肝储备功能下降的因素为肝硬化(liver cirrhosis, LC), OR值为2.484。其次为肝脏的总体积(total liver volume), OR值为0.2796。导致肝切除术后肝储备功能下降的因素为LC, OR值为6.7848。其次为标准残肝体积(standard remnant liver volume)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase)OR值分别为1.00002、1.00031。

马荣花, 郭亚民, 朱海宏, 白延霖. 泡型肝包虫病患者肝切除术后肝储备功能的评价参数. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 308-312 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/308.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.308>

0 引言

泡型包虫病是我国西北地区流行较严重的一种寄生虫病, 90%以上原发病灶位于肝脏, 外科切除病变肝脏是治疗泡型肝包虫的最佳途径, 故术前监测肝脏储备功能, 对于手术成功率及术后并发症的防治有重要意义。近几年随着手术技能的进步和围手术期管理的提高, 肝病患者的发病率和死亡率明显降低^[1], 但对于因肝脏疾病行外科手术的风险仍然不能忽略。一些肝功

能下降的患者, 肝硬化、梗阻性黄疸、需要行大范围肝切除术的患者, 术前详细的评估对于手术风险是相当重要的^[2,3]。高胆红素血症、难以控制的腹水、腹腔内感染等都是肝切除术后严重的并发症, 降低患者的生活质量, 延长住院时间, 并且可能因肝功能衰竭危及生命^[4]。因此, 进行仔细的术前规划, 综合评估肝储备功能对预防术后并发症发生是非常重要的。评价肝脏储备功能的方法很多, 吲哚氰绿实验已经用于评价术前的肝脏储备功能, 为临床上对肝损伤的患者实行手术治疗的适应证和肝切除范围提供重要的信息^[5-9]。Nanashima等^[10]研究表明血清透质酸水平(HA)能反映肝衰和腹水程度, HA测定能反映肝储备功能、预测肝切除术后并发症。去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)是精确反映肝储备功能的指标^[11,12], 有效肝血流量、肝瞬时弹性值等都可评估肝切除患者肝储备功能。标准残肝体积(standard remnant liver volume, SRLV)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、肝硬化(liver cirrhosis, LC)均对肝癌患者肝储备功能有影响。然而, 青海省处于西北高海拔地区, 泡型肝包虫患者居多, 行肝切除术后以上因素是否对泡型肝包虫患肝储备功能有无影响有待进一步证实, 且很少有研究报道以上因素对肝储备功能影响程度的大小。本文将通过建立Logistic回归方程, 对以上问题进行深入探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-10年青海省人民医院普外科的60例因泡型肝包虫行肝切除术的患者, 其中包括男33例, 女27例, 平均年龄46岁 \pm 12岁。这些行肝切患者中, 有7例患者同时伴有肝硬化, 术后行病理检查均符合术前诊断。排除标准: (1)肝癌或者肝脏转移癌; (2)未发生远处器官转移; (3)未接受肝切除手术治疗; (4)术前未接受相关实验室检查。

1.2 方法

1.2.1 术前采取患者血样: 使用全自动生化分析仪测定CHE、GGT、ALP值。术前均进行CT检查, 判断有无LC, 并测得术前肝脏的总体积(total liver volume, TLV)。术前进行常规体格检查, 测量患者身高、体质量, 计算患者体表面积: 计算公式根据参考文献^[5]为: 体表面积(m^2) = $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.1529$ 。术中

■ 研发前沿

手术因素严重影响了术后泡肝患者的肝储备功能, 但因手术时间、病灶体积、术中输血、血管侵犯程度等不同, 使手术因素变得复杂, 故需进一步研究。

■ 相关报道

陈熙等研究标准残肝体积是评估肝切除术后患者肝脏储备功能的有效且简便的方法。此文计算出标准残肝体积的临界值,有助于临床的应用。

表 1 术前肝储备功能影响因素

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2 检验	自由度	P值	OR值
TLV	0.6443	0.279	1.6688	1	0.005	0.2796
LC	1.9098	0.836	1.1836	1	0.008	2.4840
GGT	0.0000	0.004	0.0020	1	0.039	1.0000
ALP	-0.0020	0.006	0.1540	1	0.306	0.9980
CHE	0.0000	0.095	3.2590	1	0.929	0.9990
Constant	-0.5730	1.807	0.1530	1	0.987	0.5640

TLV: 全肝体积; LC: 肝硬化; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; CHE: 胆碱酯酶。

表 2 术后肝储备功能影响因素

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2 检验	自由度	P值	OR值
SRLV	0.0160	0.00266	0.2614	1	0.00492	1.00002
LC	1.9169	0.91890	4.3516	1	0.00132	6.78476
GGT	0.3760	0.00480	0.0038	1	0.04936	1.00031
ALP	-0.023	0.00544	0.0811	1	0.22425	0.99845
CHE	0.0350	0.00024	0.0208	1	0.11476	1.00004
Constant	-0.980	1.96726	0.2488	1	0.38213	0.37478

SRLV: 标准残肝体积; LC: 肝硬化; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; CHE: 胆碱酯酶。

切除的肝脏用排水法测得: 将离体肝脏室温下放入盛满水的容器, 放入标本后使容器内水外溢, 收集全部溢出的水并测量其体积, 为待测肝脏体积, 可精确到10 mL。同时测定残留肝脏体积: 术前CT测得的全肝体积与切除肝脏体积之差, 并与计算所得患者体表面积相除, 即可得到SRLV。

1.2.2 对选取样本进行国际常用的Child-Pugh肝功能分级: 通过血清白蛋白、血清总胆红素、腹水、肝性脑病、凝血酶原时间几项指标, 将每项变量评1-3分, 5项分值相加, 根据患者积分值将肝功能分为A、B、C等级: Child-Pugh A级为: 5-6分; B级为: 7-9分; C级为: 10-15分; 总分越多表示病情越重。以上几项指标是评价肝储备功能的主要指标, 但是还有一些指标也影响着肝储备功能。如SRLV、CHE、GGT、ALP、LC等。因此, 将分析这些肝组织功能状态在术前和术后对肝功能的影响。根据以上对于肝储备功能影响因素的分析, 建立影响肝储备功能的术前和术后Logistic方程。术前方程: $\text{Logit(CTP)} = \alpha_0 + \alpha_1 \text{TLV} + \alpha_2 \text{LC} + \alpha_3 \text{CHE} + \alpha_4 \text{GGT} + \alpha_5 \text{ALP}$; 术后方程: $\text{Logit(CTP)} = \alpha_0 + \alpha_1 \text{SRLV} + \alpha_2 \text{LC} + \alpha_3 \text{CHE} + \alpha_4 \text{GGT} + \alpha_5 \text{ALP}$, 均严格按照回归假设条件检验各指标满足方程建立要求。

统计学处理 所有统计分析均用SPSS16.0统计软件处理。试验数据中的计量资料均以mean \pm SD表示, 采用Logistic回归进行相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经SPSS16软件处理, 表1显示术前TLV、LC、GGT在 $\alpha = 0.05$ 水平下显著, OR值表明肝硬化对肝储备功能影响最大, 其次是TLV和GGT。通过回归系数和OR值发现术前正常肝脏体积每增大1%患者肝储备功能增加0.2796%, 无肝硬化时患者肝储备功能是有肝硬化肝储备功能的2.484倍, GGT的变化对术前患者肝储备功能没有影响。对于泡型肝包虫患者来说手术是最有效的治疗方式, 但是术后患者各生理指标发生了变化, 通过表2显示术后各要素对患者肝储备功能的影响, SRLV、LC和GGT在 $\alpha = 0.05$ 水平下显著, 这与表1结果一致, 但个别变量对其患者肝储备功能产生了与表1不同的影响。SRLV每增加1%, 肝储备功能增加1.00002%, LC对患者肝储备功能影响加大, 没有肝硬化是有肝硬化患者肝储备功能的6.78倍, 如果GGT超出正常范围将降低肝储备功能, 如果GGT在正常范围时的肝储备功能是异常范围的1.0031倍。

3 讨论

本研究发现, 影响泡型肝包虫患者肝储备功能的因素同其他肝脏占位性病变的肝功能影响因素大致一致. 吕文平等^[13]研究证明ALP、GGT、总胆红素、Child-Pugh分级和肝硬化是影响肝癌术后预后的重要指标. 陈熙等^[14]认为标准残肝体积是评估肝切除术患者肝脏储备功能的有效且简便的方法, 对预测患者术后发生肝功能损害的程度及避免患者术后发生肝功能衰竭有重要的临床指导作用.

通过本研究(表1, 2)发现, 手术因素较大幅度地影响了泡型肝包虫患者的肝储备功能. 术前正常肝脏体积每增大1%患者储备功能增加0.2796%, 术后SRLV每增加1%, 肝储备功能增加1.00002%. 术前没有肝硬化时患者肝储备功能是有肝硬化患者肝储备功能的2.484倍, 术后没有肝硬化是有肝硬化患者肝储备功能的6.78倍. 术前GGT的变化对泡肝患者肝储备功能没有影响, 术后GGT在正常范围时肝储备功能是异常范围的1.0031倍. CHE及ALP对于术前及术后的泡型肝包虫患者的影响暂时无法确定, 需进一步行相关研究证实, 这与吕文平等^[13]和彭志平等^[15]的研究结果不符, 吕文平等^[13]研究结果显示ALP超过200 IU/L严重影响根治性切除术后HCC病例的术后存活时间; 彭志平等^[15]研究结果发现血清CHE的含量和活性可作为判断肝储备功能和肝病严重程度的有效指标, 可用于判断预后.

泡型肝包虫易向肝门部聚集, 侵犯肝门部胆管, 并包裹压迫胆管, 使其狭窄变形, 甚至闭塞, 引起胆汁淤积性肝硬化. 通过本研究结果发现, 在本文所选指标中, 影响青海地区泡型肝包虫病患者肝储备功能的最大因素为LC, 其次为SRLV、GGT. 手术是影响术后肝功能的恢复重要因素, 因泡型肝包虫是由众多小泡球蚴聚集成结节状, 且持续增长, 无限制的浸润肝脏组织, 晚期可造成梗阻性黄疸、恶病质、胆道感染、中毒性休克、脏器转移、肝功能衰竭等, 故施行外科手术是治疗泡型肝包虫的最有效方法, 术前进行肝储备功能的评价是保证手术成功的重要前提. 目前有关泡型肝包虫病患者行肝切除术后肝储备功能的评价尚未见报道, 本研究不仅分析了影响泡肝患者肝储备功能的因素, 且得出了其中部分指标对肝储备功能的影响大小, 能更准确的预测术后并发症发生率, 对临床上及时针对性地采取措施, 提高疗效, 降低术后并发症和死亡率有重大意义. 手术无疑是

影响肝功能恢复的因素之一, 但因病灶大小不一、手术方式、手术时间的不同, 故尚无法判定其影响大小, 需进一步研究. 而且本课题的样本例数为60例, 其实验结果在临床应用价值有待于进一步扩大样本作深入广泛的研究.

4 参考文献

- 1 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240: 698-708; discussion 708-710 [PMID: 15383797]
- 2 Kokudo N, Vera DR, Tada K, Koizumi M, Seki M, Matsubara T, Ohta H, Yamaguchi T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T. Predictors of successful hepatic resection: prognostic usefulness of hepatic asialoglycoprotein receptor analysis. *World J Surg* 2002; 26: 1342-1347 [PMID: 12297928 DOI: 10.1007/s00268-002-6262-3]
- 3 Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229: 322-330 [PMID: 10077043 DOI: 10.1097/0000658-199903000-00004]
- 4 Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 17-20 [PMID: 11941945]
- 5 Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169: 589-594 [PMID: 7771622]
- 6 Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992; 163: 515-518 [PMID: 1575310]
- 7 Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, Hayakawa N, Yamamoto H. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology* 1995; 21: 434-439 [PMID: 7843717]
- 8 El-Desoky A, Seifalian AM, Cope M, Delpy DT, Davidson BR. Experimental study of liver dysfunction evaluated by direct indocyanine green clearance using near infrared spectroscopy. *Br J Surg* 1999; 86: 1005-1011 [PMID: 10460634 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01186.x]
- 9 Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 355-373 [PMID: 15062650 DOI: 10.1016/S0039-6109(03)00224-x]
- 10 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Sawai T, Yamaguchi E, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Nakagoe T, Ayabe H. Measurement of serum hyaluronic acid level during the perioperative period of liver resection for evaluation of functional liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1158-1163 [PMID: 11686844]
- 11 Yang W, Zhang X, Liu Y. Asialoglycoprotein receptor-targeted radiopharmaceuticals for measurement of liver function. *Curr Med Chem* 2014; 21: 4-23 [PMID: 23992344 DOI: 10.2174/0929867311

■创新盘点

本文选择了高海拔地区泡型肝包虫患者为研究对象, 与相关研究中的肝癌有所差异. 统计方法使用上, 本文应用Logistic, 不仅研究影响因素, 并计算出影响因素的大小.

■同行评价

本文具有一定的
创新性。

- 3209990213]
- 12 Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, Yoshida S, Goto K, Yama N, Mizuguchi T, Hirata K. Asialoglycoprotein receptor scintigraphy with ^{99m}Tc -galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA) as an early predictor of survival in acute liver failure. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 523-528 [PMID: 23808513]
- 13 吕文平, 于学军, 董家鸿. 根治性肝切除肝细胞癌术后患者肝功能与其预后关系的临床研究. 第三军医大学学报 2006; 28: 1529-1531
- 14 陈熙, 杜正贵, 李波, 魏永刚, 严律南, 文天夫. 标准残肝体积对肝脏储备功能的评价. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1829-1833
- 15 彭志平, 王序. 血清前白蛋白和胆碱酯酶在肝硬化患者肝储备功能评估中的应用. 实用医学杂志 2011; 27: 1278-1279

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, $\frac{1}{2}$ cpm(应写为1/min) \div E%(仪器效率) \div 60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, V_{max}不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

肝门部胆管癌行肝移植术7例

谭勇, 邱宝安, 夏念信, 杨英祥, 祝建勇, 刘鹏, 安阳, 吴印涛

谭勇, 南方医科大学研究生学院 广东省广州市 510515
谭勇, 邱宝安, 夏念信, 杨英祥, 祝建勇, 刘鹏, 安阳, 吴印涛,
中国人民解放军海军总医院肝胆外科 北京市 100048
谭勇, 在读硕士, 主要从事普通外科学肝胆胰方向研究。
首都市民健康培育基金资助项目, No. Z141100002114015
作者贡献分布: 谭勇收集资料并完成初稿; 手术由邱宝安、夏念信、杨英祥、祝建勇、刘鹏、安阳及吴印涛完成; 指导与审核由邱宝安与祝建勇完成。
通讯作者: 邱宝安, 教授, 主任医师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院肝胆外科。
luckqiufimmu@163.com
电话: 010-66951296
收稿日期: 2014-09-14 修回日期: 2014-11-26
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 7 cases

Yong Tan, Bao-An Qiu, Nian-Xin Xia, Ying-Xiang Yang, Jian-Yong Zhu, Peng Liu, Yang An, Yin-Tao Wu

Yong Tan, Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Yong Tan, Bao-An Qiu, Nian-Xin Xia, Ying-Xiang Yang, Jian-Yong Zhu, Peng Liu, Yang An, Yin-Tao Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China
Supported by: the Capital Health Cultivation Fund, No. Z141100002114015
Correspondence to: Bao-An Qiu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Navy General Hospital of PLA, 6 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China. luckqiufimmu@163.com
Received: 2014-09-14 Revised: 2014-11-26
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To report seven cases of patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma who underwent liver transplantation and to analyze prognostic factors and clinical outcome through a literature review.

METHODS: The clinical data for seven patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma who underwent liver transplantation were retrospectively analyzed. The clinicopathological features, tumor recurrence, postoperative survival and prognostic-related factors are discussed.

RESULTS: Hilar cholangiocarcinoma was confirmed by histopathology postoperatively in all patients, and no perioperative deaths occurred. Lymph node metastases were found in three patients (3/7), and preoperative CA19-9 > 100 KU/L was found in two cases. During a 108-month follow-up period, all patients died. Of 5 patients who died of tumor recurrence, the survival time was 108 and 37 mo in two lymph node-negative patients [both had Union for International Cancer Control (UICC) stage II disease], and 11, 26 and 7 mo in the three with lymph node metastases (UICC stage IIb in 2 patients, and IVa in 1). The survive time for the 2 patients dying from other causes was 18 and 34 mo.

CONCLUSION: Liver transplantation may be an effective treatment strategy for lymph node-negative patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hilar cholangiocarcinoma; Liver transplantation; Unresectable

Tan Y, Qiu BA, Xia NX, Yang YX, Zhu JY, Liu P, An Y, Wu YT. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 7 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 313-317 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/313.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.313>

摘要

目的: 报道7例不可手术切除的肝门部胆管癌患者行肝移植术, 结合文献对其临床预后因素、临床结果进行分析。

方法: 回顾性调查研究分析2000-03/2010-12中国人民解放军海军总医院7例肝门部胆管癌行肝移植患者的临床资料, 分析总结其临床病理特征、术后生存时间、肿瘤复发以及预后因素。

结果: 7例患者术前评估均不能达到根治性切

■背景资料

肝门部胆管癌是一种相对罕见以及具有生长缓慢、晚期转移为特点的恶性肿瘤, 预后差; 外科完全切除肿瘤(包括达到组织学切缘阴性)是肝门部胆管癌患者获得长期生存的唯一方法, 但肿瘤侵犯肝门区重要结构往往导致其根治性切除率低。而肝移植用于治疗肝门部胆管癌则一直饱受争议。

■同行评议者

陈进宏, 副主任医师, 复旦大学附属华山医院普外科

■研究前沿

肝移植用于治疗肝门部胆管癌已有数十年历史,但前期由于病例入选条件不恰当,导致术后长期随访结果令人失望。目前研究焦点主要集中在移植术后肿瘤复发率高和生存率低上,且缺少统一的病例选择标准,也缺少循证医学的依据。因此,如何降低移植术后肿瘤复发率、提高术后生存率以及制定相应病例入选标准是目前亟需解决的问题。

除,均行肝移植术,术后病理诊断明确,无围手术期死亡,淋巴结转移者为57.1%(4/7),2例术前CA19-9>100 KU/L。随访时间为7-108 mo,7例均死亡,肿瘤特异性死亡者5例,其中淋巴结阴性者[国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期均为2期]生存时间分别为108、37 mo,淋巴结阳性者(UICC分期,2例3b期,1例4a期)则分别为11、26、7 mo;而肿瘤非特异性死亡者2例,生存时间分别为18、34 mo。

结论:对于不能外科手术切除且无淋巴结转移的肝门部胆管癌患者行肝移植术是一种有效的治疗手段。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝门部胆管癌; 肝移植; 不可切除

核心提示: 对于不能外科手术切除且无淋巴结转移的肝门部胆管癌患者行肝移植术是一种有效的治疗手段。

谭勇, 邱宝安, 夏念信, 杨英祥, 祝建勇, 刘鹏, 安阳, 吴印涛. 肝门部胆管癌行肝移植术7例. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 313-317 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/313.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.313>

0 引言

胆管癌是一种不常见但非罕见的恶性肿瘤,占整个胃肠道肿瘤的3%左右,他来源于肝内或肝外胆管上皮细胞,大概60%-70%的胆管癌发生在肝胆管汇合部附近(肝门部胆管癌)^[1-3]。尽管其具有生长缓慢、罕见的血道转移特点,但肿瘤侵犯肝门区结构往往导致其根治性切除率低。Jarnagin等^[4]报道了在美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心1991-2000年间225例肝门部胆管癌患者中,仅27.6%得到了根治性切除。针对这些非根治性切除患者,肝移植被认为是一种治疗手段,但由于术后肿瘤复发率高、器官资源的短缺以及缺乏足够长期随访结果等,使得肝移植作为肝门部胆管癌治疗手段的合理性一直受到置疑。在这里,我们报道了7例海军总医院2000-03/2010-12间肝门部胆管癌接受肝移植病例,并结合文献对其临床预后因素、临床结果进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 所有资料均来自于中国人民解放军海

军总医院2000-03/2010-12间肝门部胆管癌接受肝移植患者,术后病理诊断明确。采用回顾性调查研究分析每例患者临床和肿瘤特征,以及预后因素等。根据第7版TNM分期法对每例患者进行TNM分期。

1.2 方法 术前影像学检查包括胸片、腹部超声、胸腹计算机断层扫描(computerized tomography, CT)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等,用于诊断、分期以及排除远处转移。所有患者均进行严格肝移植评估,即术前认为肿瘤不可切除(包括预计不能行R0切除以及严重肝损害不允许行肝部分切除来达到根治性切除等)、未发现远处转移、患者有行肝移植强烈意愿,且影像学评估可通过全肝切除来完整切除肿瘤,包括达到组织学切缘阴性、肝十二指肠韧带骨骼化,但不需附加行胰十二指肠切除。符合以上要求进行肝移植的肝门部胆管癌共7例。采用电话、门诊以及住院复查进行随访,随访起点为手术日期,随访截止点为2013-12。7例患者均有较完整的随访资料,无失访者,术后随访时间为7-108 mo。

统计学处理 使用Kaplan-Meier方法绘制术后总生存曲线图。因病例数较少缘故,故未对每个变量分组以及组间进行统计学分析。

2 结果

在这10年当中,中国人民解放军海军总医院共有82例肝移植患者,其中因肝门部胆管癌行肝移植者7例。关于这7例患者的临床和肿瘤特征如表1。7例患者中男5例,女2例,平均年龄为52岁(41-63岁);术前肿瘤标志物检查提示2例CA19-9>100 KU/L,分别为797.72、145.8 KU/L;淋巴结转移者为57.1%(4/7);肿瘤复发者为5例;所有患者均为尸体肝移植,无围手术期死亡,均达到R0切除。术后并发症发生率为42.9%(3/7)。1例术后2 mo出现进行性加重性肝损害,经T管造影提示胆管近段部分充盈缺损,但行腹部CT以及正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)/CT检查并未发现胆道吻合口肿瘤复发,综合考虑为肝移植术后胆道缺血狭窄,给予经皮经肝胆管穿刺置管引流后肝功能渐恢复,后此患者因肿瘤腰椎转移,在术后7 mo死亡。1例患者术后出现溶血性贫血,给予输血、激素冲击疗法后病情好转。1例患者术后出现切

■相关报道

对于一部分不可手术切除的肝门部胆管癌,原位肝移植术则可做到根治性切除,为治愈这类患者带来了新的希望;但早期由于病例入选条件不恰当导致在术后肿瘤复发率以及生存率上的结果一直难令人满意。近期相关报道了通过严格的手术前评估筛选病例行肝移植术,其术后肿瘤复发率和生存率均得到较大的改观。

表 1 病例分布和肿瘤特征

参数	肝门部胆管癌
<i>n</i>	7
性别(男/女)	5/2
年龄(岁), 平均(范围)	52(41–63)
供肝(尸体肝)	7
术前CA19-9>100 KU/L	2
肿瘤大小(cm), 平均(范围)	4.7(2.8–6.5)
组织学分级	
低	2
中	4
高	1
T分类(UICC 2010)	
pT ₁	0
pT _{2a}	1
pT _{2b}	3
pT ₃	2
pT ₄	1
N分类	
N ₀	3
N ₁	4
M分类	
M ₀	7
M ₁	0
切缘(R0)	7
术后并发症	3
围手术期死亡	0
肿瘤复发	5

UICC: 国际抗癌联盟.

口感染和肺部感染, 给予加强抗感染、换药后感染得到控制, 切口预后良好.

7例患者随访结果以及临床病理特征参数如表2. 术后随访时间为7–108 mo, 无失访者. 术后1、3、5年总生存率分别为71%、29%、14%, 累积生存曲线图如图1. 在随访过程当中, 7例患者均死亡, 其中5例患者因肿瘤复发所致; 1例患者死于严重肺部感染, 1例患者死于卵巢癌, 且均无原发肿瘤复发证据. 2例患者术前CA19-9分别为797.72 KU/L、145.8 KU/L, 其生存时间分别为108、7 mo, 其余患者CA19-9均<100 KU/L. 5例肿瘤特异性死亡者中, 淋巴结阴性者(UICC分期均为2期)生存时间分别为108、37 mo, 淋巴结阳性者(UICC分期, 2例3b期, 1例4a期)则分别为11、26、7 mo, 其中前者无瘤生存时间最长者为104 mo, 后者1例术中发现肿瘤侵犯门静脉主干壁, 在保证血管吻合良好的情况下完全切除所受侵犯的血管, 但此患者术后出现肿

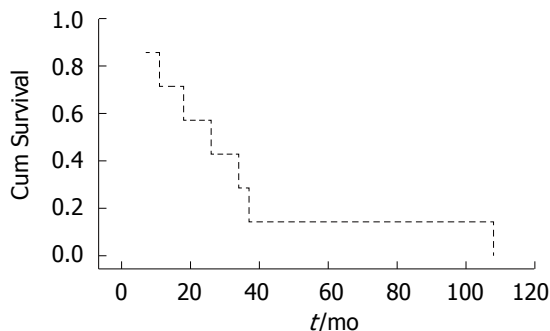


图 1 肝门部胆管癌接受肝移植患者总体生存曲线.

瘤腰椎以及腹腔淋巴结转移, 并于术后7 mo死于肿瘤复发.

综合以上, 提示以下因素显示较差的生存趋势: 淋巴结阳性、高TNM分期. 然而由于病例数较少, 并未针对这些因素分组行统计学分析.

3 讨论

外科手术切除和肝移植是肝门部胆管癌患者唯一有望得到根治的治疗手段. 但由于起始阶段肝门部胆管癌行肝移植患者入选条件不恰当, 以致术后长期随访结果令人失望^[5], 再加上器官资源的短缺以及近年来肝门部胆管癌根治性切除率的提高, 使得肝移植作为肝门部胆管癌治疗的合理性一直成为肝胆外科医师们的一个敏感话题. 最近国外学者报道了肝门部胆管癌患者行姑息性化疗或同步放化疗, 其中位生存时间为仅9–12 mo, 且没有长期存活者^[6]. 而Robles等^[7]报道了在1990–2003年对36例肿瘤非广泛浸润且不可切除的肝门部胆管癌患者行原位肝移植, 术后1、3、5年生存率分别为82%、53%、30%, 达到了与手术根治相似的效果. 中国人民解放军海军总医院7例肝门部胆管癌行肝移植者中, 术后3年总生存率为29%(2/7), 术后5年总生存率为14%(1/7), 其中有2例分别在术后18、34 mo死亡, 但并未发现原发肿瘤复发迹象. 显示对于手术不可切除的患者行肝移植有望获得较好的预后.

关于本研究预后因素方面, 虽然未对各参数行统计学分析, 但我们的资料显示无淋巴结转移患者的预后趋势要明显好于淋巴结转移者. 在5例肿瘤特异性死亡患者中, 淋巴结阴性者生存时间分别为108、37 mo, 淋巴结阳性者则分别为11、7、26 mo, 其中前者无瘤生存时间最长者为104 mo; 而在另外2例肿瘤非特异性死亡者中, 淋巴结阴性者存活时间为34 mo, 随访期间

■创新盘点

如何合理选择不可手术切除的肝门部胆管癌患者行肝移植术是目前亟需解决的问题, 本文研究结果以及结合相关文献报道, 显示不能外科手术切除且无淋巴结转移的肝门部胆管癌是肝移植术的重要适应证.

■应用要点

本文分析7例不可手术切除的肝门部胆管癌患者行肝移植术, 并结合文献对其临床预后因素、临床结果进行分析, 显示肝移植术适应于不能外科手术切除且无淋巴结转移的肝门部胆管癌患者.

■名词解释

肝门部胆管癌: 又称近端胆管癌或高位胆管癌, 是指发生于胆总管开口以上肝总管与左右二级肝管起始部之间的肿瘤; 1965年美国Klatskin教授最先描述了此病临床病理特征, 因此又称Klatskin瘤。

表 2 7例接受肝移植肝门部胆管癌患者的临床病理特征

病例	病理TNM分期	UICC分期 (2010)	组织 分级	复发类型	无瘤时间 (mo)	生存 状态	生存时间 (mo)
1	T ₃ N ₁ M ₀	3b	低	肝内转移	6	死亡	11
2	T ₄ N ₁ M ₀	4a	中	骨转移	4	死亡	7
3	T _{2b} N ₀ M ₀	2	低	肺转移	104	死亡	108
4	T _{2b} N ₁ M ₀	3b	中	无复发 (死于肺部感染)	18	死亡	18
5	T ₃ N ₁ M ₀	3b	中	淋巴结复发	21	死亡	26
6	T _{2b} N ₀ M ₀	2	中	局部复发	32	死亡	37
7	T _{2a} N ₀ M ₀	2	高	无复发 (死于卵巢癌)	34	死亡	34

UICC: 国际抗癌联盟。

无肿瘤复发证据。回顾过去肝门部胆管癌患者行肝移植术的文献, 大量文献报道了淋巴结转移是其重要的预后因素, 且有着惨淡的5年生存率^[8,9]。Schüle等^[10]报道16例肝门部胆管癌接受肝移植患者, 淋巴结阴性者和阳性者各8例, 前者3年、5年生存率分别为63%、50%, 而后者仅分别为15%、0%, 且在总体生存率方面, 淋巴结转移在统计学上是唯一有意义的参数。另一组研究^[11]报道, 在肝门部胆管癌行肝移植联合胰十二指肠切除手术病例中, 剔除围手术期死亡病例, 淋巴结阴性者10年生存率达到56%, 在随访截止时间, 仍无瘤生存时间最长者已达到200 mo。

Pichlmayr等^[12]报道了25例肝门部胆管癌行肝移植术, 1期和2期患者5年生存率为37.8%, 而4期患者为5.8%, 显示肝移植用于2期以内肝门部胆管癌患者是合理的。我们的资料亦显示相似的数据, 在7例患者中, UICC分期为2期的患者生存时间分别为108、34、37 mo, 而UICC分期大于2期者生存时间分别为7、11、18、26 mo。除了淋巴结转移、UICC分期是影响患者生存的因素外, 国外另有报道显示血管和神经浸润、CA19-9>100 U/mL等亦是影响预后的因素^[11,13,14]。但由于本研究病例数有限, 并未分析术前CA19-9水平、肿瘤大小、组织学分级以及血管神经浸润等因素对术后生存的影响。

正如前面所提及一样, 对于肝门部胆管癌不可手术切除患者, 通过严格的病例入选标准, 包括术前腹腔镜探查、剖腹探查排除肝外转移, 甚至给予辅助放化疗等措施, 其5年生存率有望得到大幅度提高。在此等条件下, Rosen等^[15]报道了胆管癌行肝移植术其5年生存率为79%, 肿瘤复发率仅为17%。在Mayo Clinic中心研究报

道, 此类肝门部胆管癌移植术后5年生存率达到76%^[14]。Rea等^[16]报道, 对61例患者行剖腹探查以排除肿瘤肝外转移, 最终共有38例肝门部胆管癌患者接受肝移植术, 在剔除3例死于术后并发症的病例后, 其1年、3年、5年肿瘤复发率分别为0%、5%、12%, 生存率分别为92%、82%、82%; 而另外54例接受外科手术切除者, 仅26例达到R0切除, 其1年、3年、5年则分别为82%、48%、21%; 上述结果显示移植组术后生存明显优于手术组。而在我们所报道的7例患者当中, 1例淋巴结阴性、UICC分期为2期患者在术后没有行辅助放化疗等治疗手段的情况下, 其无瘤生存时间达到104 mo。

总之, 我们可以初步认为, 对于手术不可切除的肝门部胆管癌患者, 经过合适的病例入选, 行肝移植甚至附加胰十二指肠切除术以及辅助放化疗等治疗, 可为此类患者长期存活提供了一线生机。但在当今器官资源短缺时代, 如何降低肿瘤复发率以及进一步提高术后生存时间是广大器官移植者需要攻克的一个难题。

4 参考文献

- Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 202-207 [PMID: 17088040 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.09.033]
- Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, Seo DW, Pantongrag-Brown L, Sangchan A, Pisessongsa P, Akaraviputh T, Reddy ND, Maydeo A, Itoi T, Pausawasdi N, Punamiya S, Attasanyanya S, Devereaux B, Ramchandani M, Goh KL. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 593-607 [PMID:

- 23350673 DOI: 10.1111/jgh.12128]
- 3 Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 18-34 [PMID: 24696835 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05]
 - 4 Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507-517; discussion 517-519 [PMID: 11573044]
 - 5 Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209: 88-98 [PMID: 2535924 DOI: 10.1097/00000658-198901000-00013]
 - 6 Seehofer D, Kamphues C, Neuhaus P. Management of bile duct tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2843-2856 [PMID: 18937616 DOI: 10.1517/14656566.9.16.2843]
 - 7 Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, Calleja J, Valdivieso A, Garcia-Valdelcasas JC, López P, Gómez M, de Vicente E, Loinaz C, Santoyo J, Casanova D, Bernardos A, Fernández JA, Marín C, Ramírez P, Bueno FS, Jaurrieta E, Parrilla P. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: Spanish experience. *Transplant Proc* 2003; 35: 1821-1822 [PMID: 12962808 DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00724-3]
 - 8 Friman S, Foss A, Isoniemi H, Olausson M, Höckerstedt K, Yamamoto S, Karlén TH, Rizell M, Ericzon BG. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 370-375 [PMID: 21073376 DOI: 10.3109/00365521.2010.533384]
 - 9 Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, Calleja J, Valdivieso A, Valdecasas JC, López P, Gómez M, de Vicente E, Loinaz C, Santoyo J, Fleitas M, Bernardos A, Lladó L, Ramírez P, Bueno FS, Jaurrieta E, Parrilla P. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 265-271 [PMID: 14745336 DOI: 10.1097/01.sla.0000108702.45715.81]
 - 10 Schüle S, Altendorf-Hofmann A, Uteß F, Rauchfuß F, Freesmeyer M, Knösel T, Dittmar Y, Settmacher U. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma—a single-centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 71-77 [PMID: 23053456 DOI: 10.1007/s00423-012-1007-8]
 - 11 Seehofer D, Thelen A, Neumann UP, Veltzke-Schlieker W, Denecke T, Kamphues C, Pratschke J, Jonas S, Neuhaus P. Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results. *Liver Transpl* 2009; 15: 1499-1507 [PMID: 19877250 DOI: 10.1002/lt.21887]
 - 12 Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996; 224: 628-638 [PMID: 8916878 DOI: 10.1097/00000658-199611000-00007]
 - 13 Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, Finn R, Durazo FA, Saab S, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011; 146: 683-689 [PMID: 21690444 DOI: 10.1001/archsurg.2011.116]
 - 14 Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006; 82: 1703-1707 [PMID: 17198263 DOI: 10.1097/01.tp.0000253551.43583.d1]
 - 15 Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23: 692-697 [PMID: 20497401 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x]
 - 16 Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451-458; discussion 458-461 [PMID: 16135931 DOI: 10.1097/01.sla.0000179678.13285.fa]

同行评价

本文虽病例数尚少, 且非前瞻性对照研究, 但结果提示对于不能外科手术切除且无淋巴结转移的肝门部胆管癌患者行肝移植术是一种有效的治疗手段。为进一步研究奠定一定基础。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在进展期胰腺癌中的表达及临床意义

张创杰, 张连峰, 周琳

■背景资料

胰腺癌是恶性程度最高的消化系统肿瘤之一, 发病率与病死率相当, 相关基础研究一直是学术界关注的热点。自噬现象贯穿于肿瘤细胞发生、发展的整个过程, 在肿瘤进展的不同阶段及细胞周围环境发生不同的变化时, 可对细胞产生不同的影响。

张创杰, 张连峰, 周琳, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

张创杰, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81001103, 81472325

河南省卫生科技创新型人才工程基金资助项目, No. 4107

作者贡献分布: 此课题立项由张创杰、张连峰及周琳完成; 设计由张创杰、张连峰及周琳完成; 研究过程由张创杰与周琳完成; 数据分析及论文撰写由张创杰完成; 实验指导及论文修改由张连峰与周琳完成。

通讯作者: 周琳, 副教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

z1372@126.com

电话: 0371-66862062

收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-12

接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical significance of expression of autophagy-related proteins Beclin1, LC3 and P62 in advanced pancreatic cancer

Chuang-Jie Zhang, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou

Chuang-Jie Zhang, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81001103 and 81472325; Health Science and Technology Innovative Talent Project of Henan Province, No. 4107

Correspondence to: Lin Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. z1372@126.com

Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-12

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of Beclin1, LC3 and P62 in advanced pancreatic cancer and to analyze their correlation with clinical and pathological parameters of pancreatic cancer.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of Beclin1, LC3 and P62 in 64 pancreatic cancer specimens and matched tumor-adjacent noncancerous tissues.

RESULTS: The positive rates of Beclin 1 [28.1% (18/64) vs 90.6% (58/64), $P < 0.05$] and LC3 [34.4% (22/64) vs 75% (48/64), $P < 0.05$] expression were significantly lower, and that of P62 expression [75% (48/64) vs 46.9% (30/64) $P < 0.05$] was significantly higher in pancreatic cancer than in matched tumor-adjacent noncancerous tissues. There was a significant correlation between Beclin1 and LC3 expression in pancreatic cancer ($r = 0.572$, $P < 0.05$). The expression of Beclin1 in pancreatic cancer was associated with tumor differentiation and stage ($P < 0.05$), while Beclin1, LC3 and P62 expression in pancreatic cancer had no significant correlation with gender, depth of tumor invasion, or lymph node metastasis ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The abnormal expression of Beclin1, LC3 and P62 may be related to the carcinogenesis of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Autophagy; Beclin1; LC3; P62

Zhang CJ, Zhang LF, Zhou L. Clinical significance of expression of autophagy-related proteins Beclin1, LC3 and P62 in advanced pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 318-323 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/318.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.318>

摘要

目的: 探讨自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在进展期胰腺癌组织中的表达及临床意义。

方法: 应用免疫组织化学法检测64例胰腺癌组织及相应癌旁正常组织中自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62的表达情况; 分析自噬蛋白表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系。

结果: 免疫组织化学法检测提示Beclin1蛋白

■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

在胰腺癌组织及癌旁正常组织中阳性表达率分别为28.1%(18/64)、90.6%(58/64), LC3蛋白阳性表达率分别为34.4%(22/64)、75%(48/64), P62蛋白表达阳性率分别为75%(48/64)、46.9%(30/64), 均 $P<0.05$; 胰腺癌组织中Beclin1与LC3的表达水平呈正相关($r=0.572$, $P<0.05$), Beclin1、LC3的表达与肿瘤分化、TNM分期相关($P<0.05$), Beclin1、LC3和P62的表达均与性别、年龄、有无门脉浸润、淋巴结转移无明显相关($P>0.05$).

结论: 自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织中的异常表达及Beclin1与LC3两者表达呈正相关提示自噬活动下降可能参与了进展期胰腺癌的发展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; 自噬; Beclin1; LC3; P62

核心提示: 自噬相关蛋白在胰腺癌组织中表达失调, 且与胰腺癌的分化程度及TNM分期相关, 提示自噬活动降低在胰腺癌的发病过程中、尤其是进展期胰腺癌的发展中起着重要作用.

张创杰, 张连峰, 周琳. 自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在进展期胰腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 318-323 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/318.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.318>

0 引言

胰腺癌是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 发病隐匿, 大部分患者确诊时已属中晚期, 5年生存率仅有1%-4%, 预后极差^[1,2]. 深入研究胰腺癌的发病机制对提高胰腺癌的早期诊断及改善预后非常重要. 自噬是真核细胞的非细胞凋亡性程序性死亡, 又称为II型程序性细胞死亡. 近年来大量研究表明^[3-5], 自噬参与了多种肿瘤的发生、发展, 并且在肿瘤发展的不同阶段扮演不同角色. 本研究通过免疫组织化学法研究自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在进展期胰腺癌组织中的表达水平变化及其与胰腺癌临床病理特征的关系, 旨在探讨自噬在胰腺癌发病过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2011-06/2013-06经外科手术切除的胰腺癌组织标本64例, 并搜集对应癌旁正常组织标本64例作为对

照, 所有标本经两位病理医师证实, 均为胰腺导管腺癌. 患者术前均未接受放、化疗及免疫治疗. 64例胰腺癌中, 男47例, 女17例; 年龄36-81岁, 中位年龄61.0岁; 胰头癌41例, 胰体癌21例, 胰尾癌2例. 根据国际抗癌联合会(Union for International Cancer Control, UICC)的肿瘤分类法, 分为I期5例、II期22例、III期37例. 高分化癌4例、中分化癌44例、低分化癌16例. 标本均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m厚连续切片, 所有标本的临床和病理资料均完整. 试剂采用兔抗人Beclin1、LC3、P62多克隆抗体, 购自美国ABGENT公司; DAB显色试剂盒、SP免疫组织化学试剂盒(PV-9000), 购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法 采用免疫组织化学超敏两步法(SP法)染色, 一抗均采用工作液(其中Beclin1和P62以1:100稀释, LC3以1:50稀释), 用PBS代替一抗作对照, 在同一条件下进行S-P染色. 将所有标本进行脱蜡水化, 操作步骤按照说明书进行, 经SP染色, DAB显色, 苏木素复染, 脱水、透明、封片后显微镜下观察. 结果判断参照李良庆等^[6]与王丽华等^[7]的判断方法, 每个视野计数100个细胞, 根据其中阳性细胞的比率和染色深度分别进行评估, 最后综合评定. (1)阳性细胞的比率评分: 0分为阳性细胞数占总细胞数 $<10\%$, 1分为阳性细胞数占总细胞数 $10\%-25\%$, 2分为阳性细胞数占总细胞数 $26\%-50\%$, 3分为阳性细胞数占总细胞数 $>50\%$; (2)染色深度评分: 0分为无染色, 1分为淡黄色, 3分为黄色至棕黄色, 2分为染色强度介于1-3分之间; (3)总积分 = 阳性细胞比率评分 \times 染色强度评分, ≤ 3 分为阴性, >3 分为阳性.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析. 不同病理特征间蛋白阳性率的比较采用 χ^2 检验, 不同蛋白水平的相关性采用Spearman相关分析, 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织及癌旁正常组织中的表达情况 免疫组织化学法显示, Beclin1、LC3和P62阳性染色呈棕褐色颗粒, Beclin1阳性定位于细胞膜及细胞浆, LC3定位于细胞浆及部分胞核, P62阳性定位于细胞浆(图1). Beclin1在胰腺癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为28.1%(18/64)、90.6%(58/64); LC3在胰腺癌组织和癌旁正常组织中阳性表达

■研究前沿

大量的研究显示自噬与包括胰腺癌在内的恶性肿瘤存在着一定的联系, 自噬在肿瘤发生、发展、治疗和预后等阶段都起重要作用, 自噬与肿瘤是何种关系? 不同药物调节自噬的能力是否相同? 在肿瘤发展转移哪一阶段、干扰自噬哪一通路对肿瘤治疗效果最好? 目前均缺乏大量的基础和临床依据, 均有待学者们更深层次的探索.

■相关报道

目前已经有研究证实自噬同膀胱癌、前列腺癌、结肠癌等密切相关, 而对于其在胰腺癌中的研究尚少.

■创新盘点

本文通过免疫组织化学方法检测胰腺癌组织、癌旁正常组织中Beclin1、LC3和P62的表达,探讨胰腺癌(pancreatic cancer)的发病机制,为胰腺癌的诊断和治疗提供新的方向。

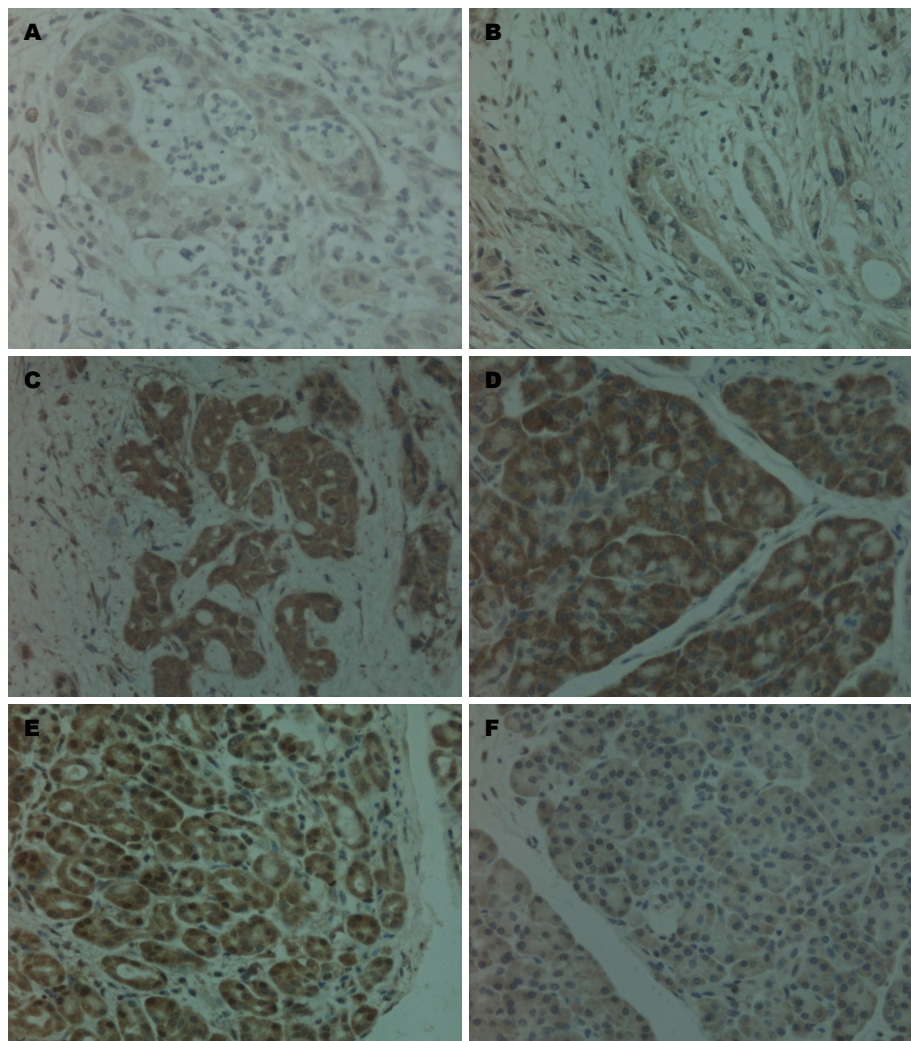


图1 Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织和癌旁正常组织中的表达。A: Beclin1在癌组织中低表达(IHC × 200); B: LC3在癌组织中低表达(IHC × 200); C: P62在癌组织中高表达(IHC × 400); D: Beclin1在癌旁正常组织中高表达(IHC × 400); E: LC3在癌旁正常组织中高表达(IHC × 400); F: P62在癌旁正常组织中低表达(IHC × 200)。

率分别为34.4%(22/64)、75%(48/64); P62在胰腺癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为75%(48/64)、46.9%(30/64)。三种蛋白各自在癌组织及癌旁正常组织中的表达水平差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表1)。

2.2 Beclin1、LC3和P62的表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系 Beclin1在高、中、低分化腺癌中的阳性率为75%(3/4)、31.8%(14/44)、6.3%(1/16), LC3在高、中、低分化腺癌中的阳性率为75%(3/4)、38.6%(17/44)、12.5%(2/16), 各自差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Beclin1在TNM I - II期表达阳性率为44.4%(12/27)、III-IV期表达阳性率为16.2%(6/37), LC3在TNM I - II期表达阳性率为48.1%(13/27), III-IV期表达阳性率为24.3%(9/37), 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2)。

2.3 Beclin1、LC3和P62的表达相关性分析 Spearman相关分析显示, Beclin1与LC3在胰腺癌组织中的表达水平呈正相关($r = 0.572$, $P < 0.05$)。P62蛋白的表达与Beclin1、LC3蛋白的表达均无明显相关(r 值分别为0.04、0.11, $P > 0.05$)。

3 讨论

自噬是真核细胞不依赖于半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)的程序性细胞死亡, 是体内多余的蛋白质和亚细胞成分在溶酶体内降解的复杂的催化过程, 又被称为II程序性细胞死亡^[8]。近年来大量研究发现, 自噬通过多种途径抑制肿瘤的发生, 如清除受损细胞器以避免有害自由基及突变的发生、限制DNA损伤、维持基因组完整性、抑制细胞生长、诱发程序性细胞死亡等^[9,10]。体外研究发现, 饥饿、缺氧、生长因子

表 1 Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织和癌旁正常组织中的表达比较

组织类型	Beclin1		χ^2 值	P值	LC3		χ^2 值	P值	P62		χ^2 值	P值
	+	-			+	-			+	-		
胰腺癌组织	18	46			22	42			48	16		
癌旁正常组织	58	6	51.882	0.000	48	16	21.312	0.000	30	34	10.634	0.001

表 2 Beclin1、LC3和P62的表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系

因素	n	Beclin1		χ^2 值	P值	LC3		χ^2 值	P值	P62		χ^2 值	P值
		-	+			-	+			-	+		
性别				0.589	0.443			1.651	0.199			2.129 ¹	0.145
男	47	35	12			33	14			14	33		
女	17	11	6			9	8			2	15		
年龄(岁)				0.914	0.339			1.523	0.217			1.022	0.312
≤60	31	24	7			18	13			6	25		
>60	33	22	11			24	9			10	23		
肿瘤直径(cm)				0.059	0.087			3.782	0.052			0.084	0.772
<3	30	22	8			16	14			8	22		
≥3	34	24	10			26	8			8	26		
分化程度				8.432 ¹	0.015 ¹			6.675 ¹	0.036 ¹			1.455 ¹	0.483 ¹
高	4	1	3			1	3			2	2		
中	44	30	14			27	17			10	34		
低	16	15	1			14	2			4	12		
肿瘤部位				1.038 ¹	0.595 ¹			1.360 ¹	0.507 ¹			0.818 ¹	0.664 ¹
胰头	41	31	10			29	12			10	31		
胰体	21	14	7			12	9			6	15		
胰尾	2	1	1			1	1			0	2		
TNM分期				6.153	0.013			3.927	0.048			0.192	0.661
I-II期	27	15	12			14	13			6	21		
III-IV期	37	31	6			28	9			10	27		
门静脉或腹腔神经侵犯					0.487 ¹				0.115 ¹				1.000 ¹
无	62	45	17			42	20			16	46		
有	2	1	1			0	2			0	2		
淋巴结转移				0.928	0.336				0.352 ¹				0.740 ¹
无	48	36	12			30	18			13	35		
有	16	10	6			12	4			3	13		

¹确切概率法。

缺乏等生理、病理状态均可诱发自噬。胰腺癌是高度乏氧、乏血供的实体肿瘤,我们由此推断自噬可能在胰腺癌的发生、发展中扮演一定角色。本研究通过检测自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织中表达水平的变化,以探讨自噬活动在胰腺癌发病中的作用。

Beclin1是哺乳动物中首个被发现的具有调节细胞自吞噬作用的抑癌基因,定位于人染色体17q21,大约有150 kb^[11]。Beclin1是自噬起始的重要调节因子,通过与磷脂酰肌醇3激酶

(PIK3或Vps34)结合形成Atg1/ULK1复合物。该复合物受到雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调节。哺乳动物体内能量充足时,mTORC1被激活,雷帕霉素靶蛋白结合自噬复合体,通过抑制Beclin1的活性抑制自噬发生;mTORC1在细胞能量缺乏时与复合体解离,释放出Beclin1以诱导自噬^[12]。大量研究^[13,14]发现,在多种肿瘤中,癌组织自噬水平都低于相应正常组织,提示自噬活性降低可能是肿瘤发病过程中的原因之一。本研究发现,胰腺癌组织中

■应用要点
通过检测自噬相关蛋白在胰腺癌中的表达并比较与胰腺癌临床病理资料的关系,探讨自噬在胰腺癌发生发展中的作用,为胰腺癌的诊治和治疗提供新思路、新方法,有望开辟新的治疗途径、并提高患者预后。

■名词解释

细胞自噬: 指细胞利用溶酶体降解自身成分的过程, 被降解的成分包括细胞质及细胞器。细胞自噬的表现形式有多种, 其共性是通过溶酶体降解细胞内的成分。

Beclin1蛋白的阳性表达率明显低于癌旁正常组织, 且与肿瘤分化及TNM分期密切相关。肿瘤分化程度越低、TNM分期越高, Beclin1表达水平越低, 提示在胰腺癌发病过程中, Beclin1活性下降或功能缺失抑制了自噬启动, 进而促进了胰腺癌的进展。

LC3是哺乳动物细胞中酵母自噬相关基因8(autophagy-related gene, *ATG8*)基因的同源物, 靶向定位于自噬体膜, 参与自噬的形成, 分为I型和II型。当自噬发生时, I型经泛素样加工修饰与自噬膜表面的磷脂酰乙醇胺结合, 形成II型LC3, LC3-II蛋白结合并始终位于胞内自噬体膜上, 其含量与自噬泡数量成正比^[15], 被认为是自噬体的标志分子, 研究中所测LC3水平均为LC3-II。本研究结果显示, 胰腺癌组织中LC3-II表达水平与癌旁正常组织相比发生了明显下调, 相比中-高分化腺癌, 低分化胰腺癌中自噬水平进一步下降, 且TNMIII期癌组织中LC3-II水平也显著低于TNM I-II期, 提示自噬体数量减少与胰腺癌的恶性程度及疾病进展密切相关, 进而影响患者的预后。

P62是由原癌基因*c-myc*编码, 定位于细胞核, 在细胞质中合成。自噬发生时, 细胞质中的P62先与泛素化的蛋白质结合, 再与定位于自噬小体内膜上的LC3-II蛋白结合形成复合物, 并在自噬溶酶体中降解。自噬发生时, P62水平下降; 而自噬活动受到抑制时, P62蛋白则不断累积^[16]。本研究中发现, P62的表达与Beclin1、LC3表达水平呈负相关; 在胰腺癌组织中, P62表达水平明显高于癌旁正常组织, 且表达水平与胰腺癌的TNM分期呈正向变化。上述结果进一步证实了进展期胰腺癌中自噬活动受到了抑制。

细胞自噬对肿瘤的作用非常复杂, 可能因肿瘤类型, 或者肿瘤发展的不同阶段而不同。在大鼠胰腺肿瘤的研究中发现, 癌前病变或良性肿瘤期, 自噬活性增强; 而在腺瘤向腺癌转化的过程中, 自噬活性则明显降低^[17,18]。本研究发现在自噬诱导、起始过程起着重要作用的Beclin1、LC3蛋白在低分化、中晚期胰腺癌中显著下调。这些结果均提示自噬活性降低促进了胰腺癌的发生发展。可能的机制是因细胞自噬减少增加了肿瘤的易感性, 自噬缺失的细胞不能及时清除受损的线粒体及过氧化物酶体, 这些受损的细胞器是活性氧的潜在来源, 而活性氧易导致DNA损伤和染色体不稳定, 从而诱发或促进肿瘤的发生。由于胰腺癌的早期诊断率极低, 我们

尚缺乏大量的样本以研究自噬在早期胰腺癌及胰腺癌前病变如慢性胰腺炎、IPMN中的水平变化。因此, 进一步扩大样本量、选择合适的动物模型是非常有必要的。

总之, 本研究发现自噬相关蛋白Beclin1、LC3和P62在胰腺癌组织中表达失调, 并与肿瘤的分化程度及TNM分期相关, 提示自噬活动降低在胰腺癌的发病过程中、尤其是进展期胰腺癌的发展中起着重要作用。进一步深入探讨自噬在胰腺癌发病中的作用机制对开辟新的治疗途径、提高患者预后有着重要意义。

4 参考文献

- 1 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057 [PMID: 15051286 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8]
- 2 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 3 李姣, 范松青. 自噬与肿瘤. 国际肿瘤学杂志 2013; 40: 325-328
- 4 李丹, 李翀, 蒋敬庭. 自噬在肿瘤发生与发展中的调控机制. 临床肿瘤学杂志 2013; 18: 561-564
- 5 Yu M, Gou WF, Zhao S, Xiao LJ, Mao XY, Xing YN, Takahashi H, Takano Y, Zheng HC. Beclin 1 expression is an independent prognostic factor for gastric carcinomas. *Tumour Biol* 2013; 34: 1071-1083 [PMID: 23334926]
- 6 李良庆, 潘敦, 林振孟. 自噬相关基因Beclin 1和微管相关蛋白轻链3在胃癌组织中的表达及临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 508-510
- 7 王丽华, 张兢, 王亮亮, 王蓓蓓. Beclin 1、LC3-II及P62蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及意义. 中华解剖与临床杂志 2014; 19: 58-61
- 8 Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve. *Autophagy* 2008; 4: 740-743 [PMID: 18567941 DOI: 10.4161/auto.6398]
- 9 Wu WK, Coffelt SB, Cho CH, Wang XJ, Lee CW, Chan FK, Yu J, Sung JJ. The autophagic paradox in cancer therapy. *Oncogene* 2012; 31: 939-953 [PMID: 21765470 DOI: 10.1038/onc.2011.295]
- 10 Jin S. p53, Autophagy and tumor suppression. *Autophagy* 2005; 1: 171-173 [PMID: 16874039 DOI: 10.4161/auto.1.3.2051]
- 11 Aita VM, Liang XH, Murty VV, Pincus DL, Yu W, Cayanis E, Kalachikov S, Gilliam TC, Levine B. Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics* 1999; 59: 59-65 [PMID: 10395800 DOI: 10.1006/geno.1999.5851]
- 12 Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett* 2010; 584: 1287-1295 [PMID: 20083114 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.01.017]
- 13 沈扬, 梁立治, 洪明晃, 熊樱, 魏梅, 朱孝峰. 微管相关蛋白LC3和自噬基因Beclin 1在上皮性卵巢癌中的表达及其意义. 癌症 2008; 27: 595-599
- 14 Kapoor V, Paliwal D, Baskar Singh S, Mohanti BK, Das SN. Deregulation of Beclin 1 in patients with tobacco-related oral squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 422: 764-769

- [PMID: 22627130 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.05.079]
- 15 Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism. *Oncogene* 2004; 23: 2891-2906 [PMID: 15077152 DOI: 10.1038/sj.onc.1207521]
- 16 Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, Vuong N, Chen G, Chen HY, Bray K, Reddy A, Bhanot G, Gelinas C, Dipaola RS, Karantza-Wadsworth V, White E. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009; 137: 1062-1075 [PMID: 19524509 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.048]
- 17 Köchl R, Hu XW, Chan EY, Tooze SA. Microtubules facilitate autophagosome formation and fusion of autophagosomes with endosomes. *Traffic* 2006; 7: 129-145 [PMID: 16420522 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2005.00368.x]
- 18 Tóth S, Nagy K, Pálfi Z, Réz G. Cellular autophagic capacity changes during azaserine-induced tumour progression in the rat pancreas. Up-regulation in all premalignant stages and down-regulation with loss of cycloheximide sensitivity of segregation along with malignant transformation. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 409-416 [PMID: 12195297 DOI: 10.1007/s00441-001-0506-7]

■同行评价

本文具有一定的科学性和创新性,行文严谨,为胰腺癌的 diagnosis 和治疗提供新的方向。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用

郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏

■背景资料

由于功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者的发病机理尚不明确, 传统的促进胃肠动力的药物对于治疗FD的疗效并未达到令人满意的效果, 因此采取何种治疗方式治疗FD成为医师们关注的重点。

郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科 湖北省武汉市 430034

郭秋霞, 住院医师, 主要从事功能性胃肠病及消化内镜的研究。

作者贡献分布: 此课题由郭秋霞设计; 研究过程及数据分析由郭秋霞、彭娜、吕飞及姜齐宏共同实施完成; 本论文写作由郭秋霞完成。

通讯作者: 姜齐宏, 主任医师, 430034, 湖北省武汉市硚口区古田三路50号, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科。guoqiuxia120@163.com

电话: 027-68831686

收稿日期: 2014-10-12 修回日期: 2014-11-14

接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-18

Deanxit improves anxiety and depression in patients with functional dyspepsia

Qiu-Xia Guo, Na Peng, Fei Lv, Qi-Hong Jiang

Qiu-Xia Guo, Na Peng, Fei Lv, Qi-Hong Jiang, Department of Gastroenterology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Correspondence to: Qi-Hong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 50 Gutian Three Road, Qiaokou District, Wuhan 430034, Hubei Province, China. guoqiuxia120@163.com

Received: 2014-10-12 Revised: 2014-11-14

Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of flupentixol and melitracen tablets (Deanxit) in the treatment of functional dyspepsia (FD).

METHODS: One hundred and ten patients with FD treated at our hospital from November 2012 to May 2014 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 55 cases in each group. The control group was given conventional basic therapy, and the observation group was given Deanxit on the basis of conventional therapy. Treatment satisfaction, mental status, and clinical results were compared for the two groups.

RESULTS: After treatment, the observation

group had a significantly higher rate of patient satisfaction than the control group with (92.7% vs 83.6%, $P < 0.05$). Self-rating anxiety scale (SAS) score and self-rating depression scale (SDS) score were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (85.45% vs 54.55%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Deanxit can effectively improves anxiety and depression in patients with FD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Flupentixol and melitracen tablets; Functional dyspepsia; Treatment effect

Guo QX, Peng N, Lv F, Jiang QH. Deanxit improves anxiety and depression in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 324-327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/324.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.324>

摘要

目的: 探讨氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的临床效果, 为FD的临床治疗提供参考。

方法: 将华中科技大学同济医学院附属普爱医院2012-11/2014-05收治的110例FD患者随机分为观察组和对照组, 每组55例, 两组患者均给予常规基础治疗, 观察组患者在常规治疗的基础上给予氟哌噻吨美利曲辛片口服治疗, 对两组患者治疗后的对治疗的满意度、心理状态、临床效果进行比较和分析。

结果: 经治疗, 观察组患者对治疗的满意度为92.7%, 对照组患者对治疗的满意度为83.6%, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者焦虑自评量表(self-rating anxiety

■同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科

scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分显著低于对照组($P<0.05$); 观察组治疗总有效率为85.45%, 对照组治疗总有效率为54.55%, 两组患者治疗总有效率的比较差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片治疗FD可有效减轻患者的情绪障碍, 提高治疗有效率, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 氟哌噻吨美利曲辛片; 功能性消化不良; 治疗效果

核心提示: 临床中在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片在治疗功能性消化不良(functional dyspepsia)是可行的, 术后临床效果也较好, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏. 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 324-327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/324>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.324>

0 引言

近年来, 随着社会压力的不断上升、生活节奏越来越快, 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病率呈逐年增高的趋势^[1]. FD的主要表现为早饱、上腹疼痛、餐后腹胀等. FD多迁延不愈, 且易反复发作, 对患者的生存质量产生严重不良影响, 给患者家庭造成沉重的经济负担, 成为不容忽视的社会医疗问题. 目前, 临床上对其病因及发病机理尚不明确. 治疗方式也呈多样化, 疗效差异较大. 传统治疗多以质子泵抑制剂及促胃肠动力药物为主. 随着对该病的认识不断加深, 相关研究认为, 精神心理治疗及抗焦虑抑郁药物的使用可有效提高FD的治疗效果. 为探讨氟哌噻吨美利曲辛片对FD患者治疗效果的影响, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院对110例FD患者给予分组治疗, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取华中科技大学同济医学院附属普爱医院2012-11/2014-05收治的110例FD患者作为研究对象, 患者经确诊均无器质性疾病, 符合FD的诊断标准^[2]. 依据随机数字表法将患者随

表 1 SAS及SDS判定标准

项目	SAS	SDS
<50分	无焦虑	无抑郁
50-60分	轻度焦虑	轻微至轻度抑郁
60-70分	中度焦虑	中至重度抑郁
>70分	重度焦虑	重度抑郁

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

机分为观察组和对照组, 每组55例. 观察组中男34例, 女21例; 年龄为28-76岁, 平均年龄为42.3岁 \pm 2.7岁; 病程分布为4 mo-13年, 平均病程为4.8岁 \pm 1.1年; 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分为48.2分 \pm 2.7分, 抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分为48.3分 \pm 2.4分. 对照组中男35例, 女20例; 年龄为27-75岁, 平均年龄为42.5岁 \pm 2.4岁; 病程分布为6 mo-12年, 平均病程为4.6年 \pm 1.3年; SAS评分为48.3分 \pm 2.5分, SDS评分为48.1分 \pm 2.6分. 两组患者一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)经内镜检查未发现胃糜烂、十二指肠糜烂或溃疡, 未发现消化系统肿瘤及食管炎等器质性病变; (2)出现早饱、恶心、呕吐等不适症状, 且持续1 mo以上; (3)未进行腹部手术患者; (4)已经签署知情书且自愿参加本项研究者.

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)经B超、X线等检查发现肝胆胰疾病; (3)有药物滥用史及酗酒史患者; 有精神病、结缔组织病、糖尿病等严重疾病患者; (4)合并肠易激综合征患者; (5)严重精神疾病患者.

1.2.3 手术: 根据综合性、个体化治疗原则对两组患者均给予包括抑酸、止泻、导泻、解痉、调节肠道菌群、促动力及保护胃肠黏膜的常规治疗, 疗程为1 mo. 观察组患者在常规治疗的基础上给予丹麦灵北药厂生产的氟哌噻吨美利曲辛片治疗, 剂量为25 mg/次, 2次/d, 疗程为1 mo^[3].

1.2.4 观察指标: 对患者消化系症状进行评分, 无症状为0分; 偶有症状, 但无严重影响为1分; 常出现症状, 对日常活动产生一定影响为2分; 症状持续发生, 对患者日常生活造成显著影响为3分. 采用SDS及SAS对患者心理状态进行评估, 两个量表均20个题目. 判定标准如表1.

1.2.5 疗效判定标准: (1)显效: 症状积分下降

■研发前沿

本研究对FD患者在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗, 分析其治疗后的临床疗效, 了解其可行性与临床效果.

■相关报道

临床中对于如何治疗FD已经有较多的报道, 并且临床中采取的治疗方式也比较多. 而本研究中重点为在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗.

■创新盘点

FD一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗的临床效果, 且这种治疗方式临床疗效较好, 同时能够很好地改善患者的心理状况。

表 2 两组患者治疗后SDS评分及SAS评分的比较 (mean ± SD)

项目	观察组	对照组	t值	P值
SDS评分	36.5 ± 2.3	41.7 ± 2.5	11.3522	0.0000
SAS评分	34.6 ± 2.2	42.7 ± 2.4	18.4507	0.0000

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 3 两组患者疗效对比 n(%)

分组	显效	有效	好转	无效	总有效率
观察组	30(54.55)	17(30.91)	5(9.09)	3(5.45)	47(85.45)
对照组	18(32.73)	12(21.82)	12(21.82)	13(23.63)	30(54.55)
χ^2 值		2.2000			12.5108
P值		0.1380			0.0004

表 4 两组患者对治疗的满意度比较 [n = 55, n(%)]

分组	护理工作满意度		
	满意	良好	不满意
对照组	51(92.7)	3(5.4)	1(1.9)
观察组	46(83.6)	5(9.1)	4(7.3)
χ^2 值	7.387	4.384	5.475
P值	0.012	0.042	0.037

幅度超过75%; (2)有效: 症状积分下降幅度为50%-75%; (3)好转: 症状积分下降幅度为25%-50%; (4)无效: 症状积分下降幅度不超过25%; (5)总有效病例 = 显效病例 + 有效病例。

统计学处理 本组研究所有数据的录入及分析均通过统计学软件SPSS18.0进行统计分析, 计量资料采用mean ± SD表示, 组间比较采用t检验; 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 进行检验。P < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后SDS评分及SAS评分的比较 观察组患者治疗后SDS评分及SAS评分显著低于对照组(P < 0.05)(表2)。

2.2 两组患者疗效对比 观察组患者治疗总有效率为85.45%, 对照组患者治疗总有效率为54.55%, 两组患者比较差异具有统计学意义(P < 0.05)(表3)。

2.3 两组患者对治疗的满意度比较 观察组患者对治疗的满意度为92.7%, 对照组患者对治疗的满意度为83.6%, 两组间比较差异具有统计学意义(P < 0.05)(表4)。

■应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片在治疗FD中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义。

3 讨论

根据病因可将消化不良分为器质性和功能性, 通过服用钡餐对消化系进行检查, 或通过内镜检查等方式可明确消化不良的病因^[4]。如排除消化性溃疡、反流性食管炎及上消化道肿瘤等器质性疾病, 则可将此类消化不良归类为FD。FD是临床常见的功能性肠胃疾病, 无器质性疾病可解释, 以餐后腹胀、早饱、烧灼感及上腹疼痛等上腹症状为主要临床表现, 大部分患者合并有烧心、呕吐及呃逆等消化系症状, 另外, 常伴有抑郁、焦虑及睡眠障碍等精神症状^[5]。目前, 学界对FD的发病机制及病因尚不明确, 大部分患者发病前有明显诱因, 如家庭不和、事业等。本研究中, 患者诱因主要有失恋、事业、工作不顺、痛失至亲等。大量研究表明, 情绪障碍在FD的发生及发展过程中具有重要作用, 认为该疾病患者多伴有较高的心理疾病患病率, 且伴有心理疾病的FD患者胃肠道症状的严重程度高于未伴有心理疾病患者^[6]。FD是消化科门诊常见疾病, 具有易复发的特点, 对患者的生活质量产生不良影响^[7]。

氟哌噻吨美利曲辛片是氟哌噻吨与盐酸美利曲辛符合制剂, 属抗抑郁焦虑药物^[8]。氟哌噻吨可增加突触间隙中多巴胺的含量, 并促进多巴胺合成及释放, 盐酸美利曲辛可抑制去甲肾上腺素的再摄取, 有效提高突触间隙单胺类递质的含量, 两种药物复合使用, 在抗抑郁及焦虑的同时可产生相互拮抗作用, 有效降低了不良反应的发生率。FD的发生与发展受生理及心理各方面因素的共同作用, 机体在抑郁及焦

虑的状态下, 可通过脑-肠轴对器官功能产生影响, 导致机体产生内脏感觉过敏及分泌功能紊乱, 从而诱发FD; FD对患者的精神产生进一步刺激, 两者互相促进^[9]。有研究^[10-12]表明, 躯体化焦虑与消化不良症状之间存在密切关系, 对于常规治疗效果不佳的患者可联合使用氟哌噻吨美利曲辛片, 改善患者抑郁焦虑的同时减轻内脏的不适感, 从而改善患者的临床症状。本组研究中, 对两组患者同时给予抑酸、止泻、导泻、解痉、调节肠道菌群、促动力及保护胃肠黏膜的常规治疗, 观察组患者在常规治疗的基础上给予氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗, 取得了满意的效果, 两组患者治疗前SDS评分及SAS评分的比较无统计学意义($P>0.05$), 治疗后, 观察组患者SDS评分及SAS评分显著低于对照组($P<0.05$); 观察组治疗总有效率为85.45%, 对照组治疗总有效率为54.55%, 观察组显著高于对照组($P<0.05$)。提示氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗FD效果显著, 与前人的研究成果一致^[13-15]。

总之, FD与心理、生理等多方面因素相关, 在对患者给予常规治疗的同时需给予氟哌噻吨美利曲辛片进行抗焦虑抑郁治疗, 以缓解患者情绪障碍, 减轻消化不良症状, 提高治疗有效率。目前学界对FD的诊断、疗效评价、治疗方式等仍缺乏统一标准, 存在巨大差异, 因此, 需对该疾病进行进一步研究, 为临床治疗提供参考。

4 参考文献

- 关庆才, 王邦茂. 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗功能性消化不良的Meta分析. 中国医药 2014; 9: 77-80
- 王会丽, 高天曙, 杨小平, 赵玉瑶. 柴胡桂枝汤联合氟哌噻吨美利曲辛治疗顽固性功能性消化不良60例. 中医研究 2013; 26: 31-33
- 上海黛力新临床协作组. 氟哌噻吨美利曲辛联合多潘立酮治疗伴有焦虑抑郁状态的功能性消化不良患者的疗效研究. 中华消化杂志 2013; 33: 441-445
- 殷勤, 刘志强, 张敏. 氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良的临床研究. 医药前沿 2013; (15): 7-8
- 张晖. 氟哌噻吨美利曲辛片联合多潘立酮治疗功能性消化不良50例疗效观察. 中国药物与临床 2012; 12: 529-530
- 曾阳, 古赛. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗功能性消化不良的临床研究. 现代医药卫生 2012; 28: 2609-2611
- 冯晨晨, 颜秀娟, 陈胜良. 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗中国功能性消化不良患者疗效的Meta分析. 胃肠病学 2012; 17: 673-677
- 陈香宇, 张东辉, 李淑英. 小剂量氮平联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗功能性消化不良并心理障碍疗效观察. 中华使用诊断与治疗杂志 2012; 26: 584-585
- 饶芳, 田峰. 联用氟哌噻吨美利曲辛片治疗功能性消化不良50例. 实用医学杂志 2011; 27: 97-99
- 孔海鸿. 氟哌噻吨美利曲辛片联合莫沙必利治疗功能性消化不良58例的疗效观察. 中国当代医药 2011; 18: 75-77
- Talley NJ, Locke GR, Herrick LM, Silvernail VM, Prather CM, Lacy BE, DiBaise JK, Howden CW, Brenner DM, Bouras EP, El-Serag HB, Abraham BP, Moayyedi P, Zinsmeister AR. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDDT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 523-533 [PMID: 22343090 DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.002]
- Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 895-913 [PMID: 22863120 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x]
- 宋素贞, 任卿, 王洪波. 氟哌噻吨/美利曲辛片治疗老年功能性消化不良. 中国老年学杂志 2010; 30: 3564-3565
- 刘红芬, 常丽丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合常规治疗用于胃食管反流病的疗效观察. 临床合理用药杂志 2013; 6: 58-59
- 李娜, 徐珞. 伊托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺联合用药对FD患者胃肠功能和Ghrelin表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 596-600

■名词解释

器质性疾病: 是指多种原因引起的机体某一器官或某一组织系统发生的疾病, 而造成该器官或组织系统永久性损害。

■同行评价

本文阐述在常规治疗的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片在治疗FD方面的可行性和临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用。同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



心率变异性对肠易激综合征患者自主神经功能异常的评估

林秀萍, 钟文洲

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 伴有自主神经功能异常的情况, 而加强心血管自主神经功能异常的判断对患者的预后具有重要的作用。临床中心率变异性是临床中常常判断自主神经活动的主要指标。因此, 加强二者的分析对该病判断具有重要的作用。

林秀萍, 海口市第三人民医院心电图室 海南省海口市 571100

钟文洲, 海口市人民医院消化科 海南省海口市 571100

林秀萍, 主管技师, 主要从事自主神经功能与心率变异性关系的研究。

作者贡献分布: 此文主要由林秀萍完成; 研究过程由林秀萍与钟文洲操作完成; 试剂的提供与数据分析由林秀萍与钟文洲完成; 本论文写作由林秀萍完成。

通讯作者: 林秀萍, 主管技师, 571100, 海南省海口市府城建国路15号, 海口市第三人民医院心电图室。lxping2012@126.com 电话: 0898-65882829

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-11-11

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-18

Relationship between cardiovascular autonomic function and heart rate variability in irritable bowel syndrome

Xiu-Ping Lin, Wen-Zhou Zhong

Xiu-Ping Lin, Electrocardiography Room, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, Hainan Province, China

Wen-Zhou Zhong, Department of Gastroenterology, Haikou City People's Hospital, Haikou 571100, Hainan Province, China

Correspondence to: Xiu-Ping Lin, Chief Engineer, Electrocardiography Room, the Third People's Hospital of Haikou City, 15 Fucheng Jianguo Road, Haikou 571100, Hainan Province, China. lxping2012@126.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2014-11-11

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between cardiovascular autonomic function and heart rate variability in irritable bowel syndrome.

METHODS: Seventy-eight patients with irritable bowel syndrome treated at the the Third People's Hospital of Haikou City, Hainan from January 2011 to December 2012 were included. The patients underwent cardiovascular autonomic function tests, and based on the results, the patients were divided into either a positive or a negative group. Fifty healthy subjects were included in a control group. Heart rate variability was compared between the three groups.

RESULTS: The abnormal rate of cardiovascular autonomic function was significantly higher in patients with irritable bowel syndrome than in normal controls (71.8% vs 28.0%, $P < 0.05$). Standard deviation of NN intervals (SDNN), self-developing artificial neural network (SDANN), percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds (PNN₅₀), root mean square successive difference (RMSSD), average standard deviation of 5 min NN intervals (SDNN index), high frequency (HF), and LF/HF in the positive group were significantly different from those in the control group (104.6 ms ± 23.6 ms vs 151.6 ms ± 23.7 ms, 99.5 ms ± 18.9 ms vs 128.5 ms ± 18.9 ms, 15.6 ± 3.6 vs 10.5 ± 2.8, 38.9 ms ± 9.8 ms vs 25.5 ms ± 6.7 ms, 36.7 ms ± 8.5 ms vs 105.5 ms ± 21.2 ms, 412.6 ms² ± 88.9 ms² vs 299.6 ms² ± 77.8 ms², 0.9 ± 0.2 vs 1.3 ± 0.3, $P < 0.05$). RMSSD, PNN₅₀, HF, and LF/HF in the negative group were significantly different from those in the control group (39.4 ms ± 9.6 ms vs 25.5 ms ± 6.7 ms, 15.7 ± 3.8 vs 10.5 ± 2.8, 408.6 ms² ± 90.6 ms² vs 299.6 ms² ± 77.8 ms², 0.9 ± 0.3 vs 1.3 ± 0.3, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Clinical monitoring of heart rate variability may allow for the discovery of irritable autonomic function abnormality as early as possible in patients with irritable bowel syndrome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Cardiovascular; Autonomic nervous function; Heart rate variability

Lin XP, Zhong WZ. Relationship between cardiovascular autonomic function and heart rate variability in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 328-331 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.328>

摘要

目的: 探讨肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者心血管自主神经功能变化与心率变异性的相互关系。

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理学

方法: 选取海南省海口市第三人民医院2011-01/2012-12的78例IBS患者为研究组对象, 对其进行心血管自主神经功能测试, 依据结果分为阳性组和阴性组两个亚组, 并且选取同期50名健康对象为对照组, 观察3组心率变异性的变化。

结果: 研究组自主神经功能异常率与对照组比较, 差异有统计学意义(71.8% *vs* 28.0%, $P < 0.05$); 阳性组正常RR间期标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)、每5 min平均RR间期标准差(self-developing artificial neural network, SDANN)、相邻RR之差 >50 ms所占总窦性心搏百分值(percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds, PNN₅₀)、相邻RR之差均方根(root mean square successive difference, RMSSD)、RR间期标准差平均值(average standard deviation of 5 min NN intervals, SDNN index)、高频(high frequency, HF)、低频/高频(LF/HF)与对照组比较, 差异有统计意义($104.6 \text{ ms} \pm 23.6 \text{ ms}$ *vs* $151.6 \text{ ms} \pm 23.7 \text{ ms}$, $99.5 \text{ ms} \pm 18.9 \text{ ms}$ *vs* $128.5 \text{ ms} \pm 18.9 \text{ ms}$, 15.6 ± 3.6 *vs* 10.5 ± 2.8 , $38.9 \text{ ms} \pm 9.8 \text{ ms}$ *vs* $25.5 \text{ ms} \pm 6.7 \text{ ms}$, $36.7 \text{ ms} \pm 8.5 \text{ ms}$ *vs* $105.5 \text{ ms} \pm 21.2 \text{ ms}$, $412.6 \text{ ms}^2 \pm 88.9 \text{ ms}^2$ *vs* $299.6 \text{ ms}^2 \pm 77.8 \text{ ms}^2$, 0.9 ± 0.2 *vs* 1.3 ± 0.3)($P < 0.05$); 阴性组RMSSD、PNN₅₀、HF、LF/HF与对照组比较, 差异有统计学意义($39.4 \text{ ms} \pm 9.6 \text{ ms}$ *vs* $25.5 \text{ ms} \pm 6.7 \text{ ms}$, 15.7 ± 3.8 *vs* 10.5 ± 2.8 , $408.6 \text{ ms}^2 \pm 90.6 \text{ ms}^2$ *vs* $299.6 \text{ ms}^2 \pm 77.8 \text{ ms}^2$, 0.9 ± 0.3 *vs* 1.3 ± 0.3)($P < 0.05$)。

结论: 临床中可以通过监测心率变异性的变化能够尽早的发现IBS患者心血管自主神经功能异常情况, 二者存在紧密的联系。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 心血管; 自主神经功能; 心率变异性

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者存现明显的心血管自主神经功能异常的情况, 通过监测心率变异性的变化能够尽早的发现IBS患者心血管自主神经功能异常事件。

林秀萍, 钟文洲. 心率变异性对肠易激综合征患者自主神经功能异常的评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 328-331 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.328>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床中常见疾病, 多数的患者伴有自主神经功能异常的情况, 严重的影响病情^[1-3]. 加强心血管自主神经功能异常的判断对患者的预后具有重要的作用, 而心率变异性是临床中常常判断自主神经活动的主要指标^[4,5]. 因此, 本研究重点分析IBS患者心血管自主神经功能变化与心率变异性相互关系进行探讨, 旨在了解IBS的临床治疗方法。

1 材料和方法

1.1 材料 选取海南省海口市第三人民医院2011-01/2012-12的78例IBS患者为研究组对象, 其中男40例, 女38例, 年龄为22-62岁, 平均年龄为43.5岁 \pm 6.4岁. 选取同期体检健康的50名为对照组, 其中男25名, 女25名, 年龄为23-65岁, 平均年龄为44.7岁 \pm 5.8岁. 研究组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 心血管自主神经功能测试: 试验前1 d的夜晚和当日对象需要禁饮咖啡和茶以及酒等, 禁用一系列影响血压和心率的药物, 并且试验测试前需要静坐半个小时^[6,7]. 测试主要包括三项心血管副交感神经和两项交感神经测试: (1)Valsava动作反应指数测试: 正常值1.21, 临界值1.1-1.2, 阳性值不足1.1; (2)卧位至立位心率即刻反应: 正常值1.04, 临界值1.0-1.03, 阳性值不足1.0; (3)呼吸差: 正常值 >15 次/min, 临界值10-15次/min, 阳性值不足10次/min; (4)卧位压差: 正常值收缩压(systolic blood pressure, SBP)下降 <10.0 mmHg, 临界值10.0-30.0 mmHg, 阳性值 >30.0 mmHg; (5)握力试验血压反应: 正常值 >16.0 mmHg, 临界值10.0-16.0 mmHg, 阳性值不足10.0 mmHg. 阳性: 上述5项中有2项或者2项以上异常; 阴性: 正常或者迷走神经功能试验中均有1项异常。

1.2.2 心率变异性监测: 选取Holter-star三导联全信息24 h动态心电图记录器和3.0心率变异性分析系统进行监测分析^[8]. 指标为: 正常RR间期标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)、每5 min平均RR间期标准差(self-developing artificial neural network, SDANN)、相邻RR之差 >50 ms所占总窦性心搏百分值

■研发前沿

临床中重点分析心率异常性在判断自主神经功能异常中的作用, 并且定量的分析, 从而更准确的说明二者的关系, 更好地对IBS患者心血管自主神经功能状况进行说明。

■相关报道

临床中对于心率异常性的研究相对较多, 且对神经功能的相关报道也比较常见. 而对于IBS与心率变异性的研究也有提示. 但是, 通过心率变异性分析进行判断IBS自主神经功能的研究较少。

■创新盘点

本研究重点分析心率异常性在IBS患者心血管自主神经功能异常判断中的作用,且通过定量的分析,更科学的说明其临床应用的价值。

表 1 研究组与对照组自主神经功能异常率观察

分组	<i>n</i>	阳性	阴性	异常率(%)
研究组	78	56	22	71.8
对照组	50	14	36	28.0 ^a

^a*P*<0.05 vs 研究组。

表 2 自主神经功能与心率变异性相关分析 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	SDANN (ms)	PNN ₅₀	SDNN index (ms)	HF (ms ²)	LF (ms ²)	LF/HF
阳性组	56	104.6 ± 23.6 ^a	38.9 ± 9.8 ^a	99.5 ± 18.9 ^a	15.6 ± 3.6 ^a	36.7 ± 8.5 ^a	412.6 ± 88.9 ^a	345.5 ± 83.6	0.9 ± 0.2 ^a
阴性组	22	133.5 ± 21.7	39.4 ± 9.6 ^a	116.7 ± 21.6	15.7 ± 3.8 ^a	112.5 ± 21.7	408.6 ± 90.6 ^a	342.7 ± 85.1	0.9 ± 0.3 ^a
对照组	50	151.6 ± 23.7	25.5 ± 6.7	128.5 ± 18.9	10.5 ± 2.8	105.5 ± 21.2	299.6 ± 77.8	339.6 ± 80.7	1.3 ± 0.3

^a*P*<0.05 vs 对照组。SDNN: 正常RR间期标准差; SDANN: 每5 min平均RR间期标准差; PNN₅₀: 相邻RR之差>50 ms所占总窦性心搏百分值; RMSSD: 相邻RR之差均方根; SDNN index: RR间期标准差平均值; HF: 高频; LF: 低频。

(percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds, PNN₅₀)、相邻RR之差均方根(root mean square successive difference, RMSSD)、RR间期标准差平均值(average standard deviation of 5 min NN intervals, SDNN index)、高频(high frequency, HF)、低频(low frequency, LF)、低频/高频(LF/HF)。

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采取mean±SD表示, 独立样本采取*t*检验, 计数资料采取 χ^2 检验, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组自主神经功能异常情况观察 研究组自主神经功能异常率明显地高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.2 自主神经功能与心率变异性相关分析 阳性组与对照组比较, SDNN、SDANN、PNN₅₀、RMSSD、SDNN index、HF、LF/HF差异有统计学意义(*P*<0.05); 阴性组与对照组比较, RMSSD、PNN₅₀、HF、LF/HF差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

3 讨论

IBS在临床中属于常见疾病, 患者表现为持续性或间歇性的发作。临床中常常表现为腹痛和腹胀

以及排便习惯发生改变, 且属于缺乏胃肠道结构与生化异常的一种肠道功能紊乱性疾病, 严重的影响患者的生活^[9]。临床研究^[10-13]显示, 心血管自主神经功能的变化与多种疾病存在联系, 而心率变异性也是反映自主神经系统活性与平衡协调的一种状态, 是临床中评估自主神经活动的常见定量指标。

经过此次的临床研究分析, IBS患者有多数发生自主神经功能异常的情况, 且异常率高达71.8%, 且明显的高于正常对照组, 差异有统计学意义。另外, 通过对心率变异性的分析, IBS自主神经功能阳性患者其SDNN、SDANN、SDNN index值均出现降低的情况, 而HF、PNN₅₀、RMSSD值均出现增加的情况。由此分析, IBS患者存在心血管自主神经功能异常的情况, 且表现为迷走神经异常, 迷走神经张力出现增加的情况。研究显示, 阳性组和阴性组RMSSD、PNN₅₀、HF均出现增加, 而LF/HF均降低。进一步说明, 临床中分析心率变异性更准确的反映出IBS的基本情况, 且避免迷走神经与交感神经的感染, 其临床特异性更具优越性^[14]。临床研究也显示, 部分的心血管自主神经功能测试阴性的IBS患者, 其心率变异性也发生改变。进一步提示, 临床中心率变异性分析是尽早的发现IBS自主神经功能异常的一个重要方法^[15]。

■应用要点

通过对IBS心血管自主神经功能与心率异常性的相关分析, 更好的了解心率变异性在评估心血管自主神经功能异常的重要性。

总之, 临床中IBS患者存现明显的心血管自主神经功能异常的情况, 临床中通过心率变异性的分析可以更准确的评估心血管自主神经功能异常, 二者存在紧密的联系。

4 参考文献

- 1 常媛媛, 王邦茂, 王玉明, 张洁, 苏帅. 肠易激综合征患者的精神心理因素与自主神经功能紊乱. 世界华人消化杂志 2011; 19: 309-313
- 2 刘小溪, 吴爱勤. 恶劣心境患者述情障碍与自主神经功能的相关研究. 临床精神医学杂志 2012; 22: 95-98
- 3 Evans S, Cousins L, Tsao JC, Sternlieb B, Zeltzer LK. Protocol for a randomized controlled study of Iyengar yoga for youth with irritable bowel syndrome. *Trials* 2011; 12: 15 [PMID: 21244698]
- 4 Chang CC, Chang HA, Chen TY, Fang WH, Huang SY. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism affects sympathetic tone in a gender-specific way. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 47: 17-25 [PMID: 25001952 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.019]
- 5 潘永明, 刘瑞敏, 吴蔚. 心率变异性分析评估不同因素致亚健康大鼠自主神经功能的影响. 实验动物与比较医学 2012; 32: 467-472
- 6 孙亚娟. 自主神经功能改变与房颤射频消融术后复发的关系的研究. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2013
- 7 张月霞, 蓝宇. 有胃肠症状糖尿病患者自主神经功能的变化研究. 中华全科医师杂志 2010; 9: 765-768
- 8 Costa T, Boccignone G, Ferraro M. Gaussian mixture model of heart rate variability. *PLoS One* 2012; 7: e377731 [PMID: 22666386 DOI: 10.1371/journal.pone.0037731]
- 9 周冬翠, 裴志勇, 毕磊. 300例高龄冠心病患者心率变异性分析. 医学综述 2012; 18: 620-621
- 10 李爽. 肠易激综合征亚型心率变异性分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 650-652
- 11 马海娥, 王晨霞. 心率变异性的临床应用进展. 中西医结合心血管病电子杂志 2014; 11: 147-148
- 12 王步青, 张政波, 王卫东. 心率变异性分析系统的开发. 中国医疗器械杂志 2012; 21: 333-337
- 13 黄晓林. 心率变异性的分析方法研究. 南京: 南京大学, 2009
- 14 彭继晖, 方涛, 廖夏. 395例不同疾病短程心率变异性分析临床探讨. 医学理论与实践 2009; 22: 1195-1196
- 15 邹细岩, 李文芳, 王琰玫. 肠易激综合征与心率变异性的相关性探讨. 中国现代医药杂志 2008; 10: 69-70

■名词解释

心率变异性: 反映自主神经系统活性、定量评估心脏交感神经与迷走神经张力及其平衡性, 判断其对心血管疾病的病情及预防指标; 自主神经系统: 脊椎动物的末梢神经系统。

■同行评价

本研究观点新颖, 详细的了解心率变异性在临床中评估IBS心血管自主神经功能异常的重要性, 对IBS诊治具有重要的指导作用。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



Peutz-Jeghers综合征患者*STK11*基因突变情况

毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 王海丰, 宁守斌

■背景资料

既往研究表明位于19号染色体短臂19p13.3区间的丝/苏氨酸蛋白激酶(*serine/threonine kinase 11, STK11*)基因是Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)的主要致病基因, 但*STK11*基因仍存在着散在的突变位点, 仍有部分患者未见*STK11*基因突变, 提示可能还有其他基因参与或还存在其他未知的突变位点。

毛旭燕, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000
张亚飞, 毛高平, 宁守斌, 中国人民解放军空军总医院 北京市 100142

王海丰, 上海南方基因科技有限公司 上海市 201203

毛旭燕, 医师, 主要从事Peutz-Jeghers综合征疾病方面的研究。

北京市科技委员会基金资助项目, No. D101100050010037

作者贡献分布: 此课题由毛旭燕与宁守斌设计; 研究过程由毛旭燕、张亚飞、宁守斌、毛高平及王海丰操作完成; 研究所用试剂由王海丰与毛旭燕提供; 研究所用数据由毛旭燕提供; 数据分析由毛旭燕与王海丰完成; 本论文写作由毛旭燕、宁守斌及张亚飞完成。

通讯作者: 宁守斌, 教授, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化科. ning-shoubin@163.com

电话: 010-66928046

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-06

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-01-18

STK11 gene mutations in patients with Peutz-Jeghers syndrome

Xu-Yan Mao, Ya-Fei Zhang, Gao-Ping Mao, Hai-Feng Wang, Shou-Bin Ning

Xu-Yan Mao, Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Ya-Fei Zhang, Gao-Ping Mao, Shou-Bin Ning, Air Force

General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Hai-Feng Wang, Shanghai South Gene Technology Company, Shanghai 201203, China

Supported by: the Foundation of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. D101100050010037

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Professor, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To identify point mutations in the *STK11* gene coding region in patients with Peutz-Jeghers syndrome (PJS).

METHODS: The sequences of the coding region of the *STK11* gene in 36 PJS patients were analyzed using PCR and DNA sequencing and compared with the normal sequence of the *STK11* gene.

RESULTS: Of the 36 patients with PJS, 22 showed *STK11* gene mutations in the coding

region, including 3 patients having the same mutation and 19 patients with a unique mutation site. The remaining 14 patients were not found to have mutations in the *STK11* gene coding region. Of the 22 patients with *STK11* gene mutations, 5 showed frame-shift mutations, of which 2 were included in SNP gene databases, and 17 showed missense mutations, of which 8 were changed to a termination codon and 4 were included in SNP gene databases. Among the gene mutations identified in our patients, 15 were not included in gene databases and were considered new mutations. The gene mutation rate was 62.5% in patients with a family history and 60.0% in sporadic cases ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Mutations of the *STK11* gene are a major cause of PJS. The newly found missense and frame-shift mutations may be associated with PJS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *STK11* gene; Gene mutation; Peutz-Jeghers syndrome

Mao XY, Zhang YF, Mao GP, Wang HF, Ning SB. *STK11* gene mutations in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 332-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/332.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.332>

摘要

目的: Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种较为罕见的以胃肠道多发息肉和皮肤黏膜色素沉着为特征的常染色体显性遗传性疾病, 具有较高的肿瘤易感性。研究表明, 位于19p13.3位点丝/苏氨酸蛋白激酶(*serine/threonine kinase 11, STK11*)基因的突变是PJS发病的主要原因。我们通过检测36例(16例具有家族史, 20例散发患者)PJS患者*STK11*基因外显子及侧翼序列突变情况, 捕获新的突变位点。

方法: 采用PCR扩增及DNA直接测序的方法

■同行评议者

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

检测36例PJS患者STK11基因外显子及侧翼序列突变情况, 并与STK11基因的正常序列对比分析。

结果: 在所有36例PJS患者中22例检测到STK11基因编码区的突变, 其中3例患者携带同一个突变位点, 余19例患者均携带单一突变位点。其余14例患者STK11基因编码区未见突变位点。22例发生突变的患者中, 5例患者发生移码突变(其中2例移码突变位点已被SNP收录); 17例患者发生错义突变(其中8例患者错义突变为终止密码子, 此8例中4例突变已被SNP收录)。所有突变的患者中共15例未被SNP及Clinvar基因库收录, 未见相关报道, 考虑为新发现的突变位点。家族史组STK11基因突变率62.5%(10/16), 散发组STK11基因突变率60.0%(12/20), 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: STK11基因突变是PJS(无论家族史或散发患者)发病的主要致病原因, 新发现的移码突变或错义突变可能是PJS患者发病的遗传基础之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: STK11基因; 基因突变; Peutz-Jeghers综合征

核心提示: STK11基因突变是Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)(无论家族史或散发患者)发病的主要致病原因, 新发现的移码突变或错义突变可能是PJS患者发病的遗传基础之一。

毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 王海丰, 宁守斌. Peutz-Jeghers综合征患者STK11基因突变情况. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 332-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/332.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.332>

0 引言

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种较为罕见的以胃肠道多发息肉和皮肤黏膜色素沉着为特征的常染色体显性遗传性疾病, 约30%-50%PJS患者有家族遗传病史^[1]。发病无种族和性别间的差异^[2]。色素沉着斑可行激光治疗^[3]。PJS息肉可致慢性腹痛、肠套叠、肠扭转、肠梗阻、胃肠道出血等严重并发症, 其中以小肠套叠最常见^[4]。同时, PJS患者更易患胃肠道及胃肠道以外的多种恶性肿瘤, 考虑也与相关的基因突变有关^[5,6], PJS患者息肉主要为错构瘤, 可发生癌变, 建议每2-3年进行息肉

检查及切除^[7]。分子遗传学研究表明, 位于19号染色体短臂19p13.3区间的丝/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase 11, STK11)基因是PJS的主要致病基因^[8,9], 可发生基因的杂合性缺失、移码突变或无义突变等, 从而造成STK11基因功能丧失。STK11基因DNA全长2155 bp, 编码区含1302 bp, 含有9个外显子和11个内含子, 分布在23 kb的gDNA区域, 转录方向是从端粒到着丝粒, 编码相对分子质量为60 kDa的433个氨基酸组成的丝氨酸/苏氨酸激酶, 是迄今为止发现的唯一有抑癌作用的蛋白激酶, 属于一种cAMP依赖的蛋白激酶, 其功能催化区域位于第44-309位氨基酸残基。国内一些学者对PJS患者进行STK11基因分析也发现STK11基因存在着散在的突变位点, 但仍有部分患者未见STK11基因突变, 提示可能有其他基因参与或还存在其他未知的突变位点^[10,11]。本研究通过PCR-DNA测序技术对36例中国PJS患者STK11基因编码区进行检测, 与STK11基因的正常序列比对分析(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>), 发现了新的突变位点, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-04/2014-08在中国人民解放军空军总医院确诊PJS患者36例。其中男20例, 女16例, 年龄范围7-48岁, 平均年龄23.57岁±7.75岁。15个家系共16例患者, 20例散发患者。所有患者均符合PJS的诊断标准^[12], 即: (1)胃肠道≥3个息肉, 且组织学符合PJS特点, 即起源于黏膜肌层的平滑肌像树枝样延伸至息肉的黏膜下层, 称之为PJ息肉(Peutz-Jeghers polyps); (2)具有PJS家族史且伴有PJS的发生; (3)具有PJS家族史且典型的皮肤黏膜色素沉着; (4)典型的皮肤黏膜色素沉着且伴有PJS的发生, 符合2项或以上患者可诊断本病。本研究征得所有患者及家属同意, 并签署知情同意书。抽取所有患者外周血, 肝素抗凝, -80℃保存备用。

1.2 方法

1.2.1 DNA提取: 提取PJS患者外周静脉血2 mL, EDTA-K2抗凝。采用血液基因组DNA提取试剂盒(上海南方基因科技有限公司)方法提取基因组DNA, 经紫外分光光度法检测DNA的浓度及纯度, -20℃保存备用。

1.2.2 引物设计: 对外周血DNA外显子及侧翼序列设计引物, 引物合成由上海南方基因科技有限公司合成, 合成后稀释成反应浓度20 μmol/L,

■研究前沿

STK11基因突变是PJS(无论家族史或散发患者)发病的主要致病原因, 新发现的移码突变或错义突变可能是PJS患者发病的遗传基础之一。不仅填补尚未被证实的基因突变谱, 又有助于更精确的评估PJS患者的临床过程和预测其患癌风险强度, 并为该病的基因诊断与遗传咨询提供分子生物学依据。

■相关报道

国内一些学者对PJS患者进行STK11基因分析也发现STK11基因存在着散在的突变位点, 但仍有部分患者未见STK11基因突变, 提示可能有其他基因参与或还存在其他未知的突变位点。

■创新盘点

STK11 基因是PJS患者主要的致病基因, 对于*STK11* 基因突变阴性患者可能有其他基因或还存在其他未知的突变位点参与疾病的发生, 此研究通过检测36例PJS患者*STK11* 基因外显子突变情况, 捕获新的突变位点。

表 1 36例PJS患者*STK11* 基因编码区突变情况

患者	外显子	核苷酸改变	突变类型	氨基酸改变	病理类型	SNP编码
PJS-1	Exon1	c.178 Int ¹ A	移码突变	Y60&Termination	错构瘤	Novel
PJS-2	Exon1	c.95 del ² C	移码突变	T32T	错构瘤	Novel
PJS-3	Exon1	c.193 G> ³ T	错义突变	E65&Termination	错构瘤	Novel
PJS-4	Exon1	c.152 IntG	移码突变	M51M	错构瘤	Novel
PJS-5	Exon1	c.250 A>T	错义突变	K84&Termination	错构瘤	rs137853076
PJS-6	Exon1	c.56 G>C	错义突变	S19W	错构瘤	Novel
PJS-7	Exon1	c.180 C>G	错义突变	Y60&Termination	错构瘤	Novel
PJS-8	Exon1	c.180 C>G	错义突变	Y60&Termination	错构瘤	Novel
PJS-9	Exon1	c.180 C>G	错义突变	Y60&Termination	错构瘤	Novel
PJS-10	Exon2	c.354 C>G	错义突变	Y118&Termination	错构瘤	Novel
PJS-11	Exon4	c.521 A>G	错义突变	H174R	错构瘤	Novel
PJS-12	Exon4	c.526 G>A	错义突变	D176N	错构瘤	Novel
PJS-13	Exon4	c.552 T>G	错义突变	L184R	错构瘤	Novel
PJS-14	Exon4	c.580 G>A	错义突变	D194N	错构瘤	rs121913315
PJS-15	Exon5	c.716 G>A	错义突变	W239&Termination	错构瘤	Novel
PJS-16	Exon6	c.805 A>T	错义突变	K269&Termination	错构瘤	Novel
PJS-17	Exon6	c.837 delC	移码突变	G215G	错构瘤	rs121913321
PJS-18	Exon6	c.837 IntC	移码突变	G215G	错构瘤	rs121913321
PJS-19	Exon6	c.862 G>A	错义突变	G288S	错构瘤	Novel
PJS-20	Exon7	c.911 G>C	错义突变	R304P	错构瘤	rs376280361
PJS-21	Exon8	c.950 C>G	错义突变	S317W	错构瘤	rs59912467
PJS-22	Exon9	c.1113 C>T	错义突变	R371W	错构瘤	rs368466538

¹碱基的插入; ²碱基的缺失; ³碱基的置换。

-20 °C 保存备用。

1.2.3 PCR扩增及琼脂糖凝胶电泳: 对以上*STK11* 外显子区域及侧翼序列在PCR仪上进行PCR扩增, 并用2%的琼脂糖凝胶电泳检测PCR扩增效果。

1.2.4 DNA测序: 对PCR扩增产物纯化后用DNA全自动测序仪进行测序, 测序反应引物同扩增产物, 测序产物用Bio Edit软件进行序列分析, 并将测序结果与基因库中提供的*STK11* 基因进行比对。

统计学处理 数据处理采用SPSS17.0统计软件, 对患者的相关资料及临床检查数据进行描述性统计, 对连续计量资料采用mean±SD表示, 均数比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR扩增产物电泳分析结果 对36例PJS患者提取的DNA样本在上述扩增条件下进行扩增, 扩增后所得PCR产物用1%琼脂糖凝胶电泳进行检测, 结果表明PCR扩增产物长度符合目的片段理论值且特异性好。

2.2 DNA测序结果及分析 将36例PJS患者纯化后

的PCR产物作为反应模板直接测序, 经与基因库中*STK11* 基因的正常序列比对(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>), 发现22例PJS患者中存在*STK11* 基因编码区的突变(表1), 15例患者突变于SNP基因库中及Clinvar数据库中未见报道, 其中3例于外显子1处因碱基缺失或插入突变为移码突变, 导致后序氨基酸的种类及顺序发生改变, 余12例发生错义突变(包括8例终止突变), 考虑为PJS综合征新的突变位点。其余14例患者*STK11* 基因编码区未检测到突变。在外显子1处共发生8例突变: 3例移码突变, 导致后序氨基酸种类及顺序发生改变; 1例碱基置换致错义突变为另一种氨基酸; 4例错义突变为终止密码子, 导致终止氨基酸提前出现, 蛋白质翻译停止。外显子2处, 发生1例错义突变为终止氨基酸, 导致编码停止。外显子4处, 4例错义突变导致氨基酸种类改变, 蛋白质功能可能发生改变。外显子5处发生一例错义突变为终止氨基酸。外显子6处, 2例错义突变致氨基酸种类改变(包括1例错义突变为终止氨基酸, 导致编码终止)。外显子7及外显子9处各发生1例错义突变。所收集的36例患者中, 2例患者在外显子6处携带同一位点突变, 发生

表 2 家族史和散发患者*STK11*基因突变率的比较 (*n*)

类型	阳性	阴性	合计	<i>P</i> 值
家族史	10	6	16	0.577
散发者	12	8	20	
合计	22	14	36	

碱基的缺失或插入, 导致移码突变的发生, 但已报道为*STK11*基因的SNP现象. 2例家系共3例患者于外显子1处C.180位点发生同一点突变类型C>G, 此突变为终止密码子, 导致氨基酸编码终止, 致疾病发生. 具体测序结果如图1. 家族史组*STK11*基因突变率62.5%(10/16), 散发组*STK11*基因突变率60.0%(12/20), 两组差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

3 讨论

PJS, 即黑斑息肉综合征, 是一种较罕见的以皮肤/黏膜黑斑及胃肠多发息肉为特征的肿瘤易感性常染色体显性遗传性疾病, 约50%的PJS患者有家族史, 发病率约1/200000. 目前, 随着研究深入, 对PJS诊治已受到越来越多的关注. 研究表明, 位于19p13.3区域的*STK11*基因是PJS的主要致病基因, *STK11*通过控制AMP相关蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)家族成员的活性参与细胞代谢、血管内皮生长因子信号途径、细胞极性、p53依赖的细胞凋亡和DNA损伤应答过程, 是目前发现的唯一有抑癌作用的蛋白激酶, 属于cAMP依赖的蛋白激酶, 研究已表明此基因的缺失与突变也是PJS患者发生多器官恶性肿瘤的重要原因. 迄今为止, 在PJS和散发癌症患者中, 在人类基因突变库(Human Gene Mutations Database, HGMD)(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>; the state on 08.2012)中已鉴定出的*STK11*突变有230余种, 所以, 随着基因检测技术的不断提高, PJS的基因突变率和类型也会不断增多, 通过对*STK11*基因突变的研究, 一方面可填补尚未被证实的基因突变谱, 同时又将有助于更精确的评估PJS患者的临床过程和预测其患癌风险强度, 并为该病的基因诊断与遗传咨询提供分子生物学依据, 为进一步阐明PJS患者发病机制提供科学依据, 并为后期研究新的突变基因及其位点奠定坚实的基础.

我们通过对36例PJS患者进行*STK11*基因测序, 测序结果与基因库中正常*STK11*序列对比, 发现22例患者存在*STK11*基因突变, 13例突变未

被SNP基因库及Clinvar数据库收录, 2例发生同义突变, 1例移码突变, 余10例发生错义突变, 导致氨基酸的种类或顺序发生改变, 考虑可能为新的突变位点. 其中10例发生错义的类型中, 7例错义突变后导致终止密码子的提前产生, 致蛋白质翻译提前终止, 最终影响STK11蛋白激酶功能表达; 余3例发生碱基的置换, 引起错义突变致氨基酸序列的改变, 由于此突变位点位于具有催化活性的激酶区, 我们推测可能导致激酶活性的降低或缺失. 在我们所研究的36例家系中, 2例家系共3例患者于外显子1处C.180位点发生同一点突变类型C>G, 此突变为终止密码子, 导致氨基酸编码终止, 致疾病发生. 考虑常见*STK11*基因突变位点. 余家系携带的突变位点类型不同. 在我们发现的突变中, 突变位点主要集中在外显子1、4、6, 表明1、4、6号外显子为PJS最常见的突变位点, 可进一步通过大量样本检测, 进行此外显子区域突变位点蛋白功能的测定, 发现突变与STK11蛋白改变之间的关系.

此次发生突变的22例患者中, 突变类型均为DNA的杂合突变, 一条链正常, 而另一条异常的DNA链导致STK11蛋白表达量的减少, 进而影响蛋白功能及活性导致疾病的发生. 进而我们推测, STK11蛋白表达量的多少可能与疾病的发生成正相关, 而*STK11*基因的纯和突变可能致命, 此蛋白功能的改变有待深入研究.

此次研究的36例患者中, 8例散发及6例家族史患者具有典型PJS临床特征, 但未发现*STK11*基因的突变, 可能存在以下原因: (1)据文献报道^[13], *STK11*基因在PJS患者中检测的阳性率大约在70%-94%, 除此之外, 在个别家系的患者中检测到与19q13.4、6p11-cen^[7]及MYH11^[14]有关; (2)DNA测序技术尚未发现*STK11*基因的突变, DNA测序尚未检测到阳性突变的患者通过MLPA可检测到若干大的片段的缺失^[1]. 此现象表明可能存在除*STK11*基因外其他的基因突变, 对其致病基因的研究尚需深入开展. 同时家族史和散发患者*STK11*基因突变率比较, 两者无显著性差异, 表明*STK11*基因是散发和家族史PJS

■应用要点

*STK11*基因突变是PJS(无论家族史或散发患者)发病的主要致病原因, 新发现的移码突变或错义突变可能是PJS患者发病的遗传基础之一. *STK11*基因突变在PJS综合征发生发展中的重要地位, 为进一步阐明PJS发生机制提供理论依据, 为早期疾病的预防及下一步发现PJS其他致病基因奠定理论基础.

■名词解释

Peutz-Jeghers综合征(PJS): 又称皮肤黏膜色素斑-肠道多发息肉综合征, 是一种常染色体显性遗传疾病, *LKB1/STK11* 为其主要的致病基因, 临床表现以口唇、手指、足趾等部位黑/褐色色素沉着和胃肠道多发息肉为主要特征。

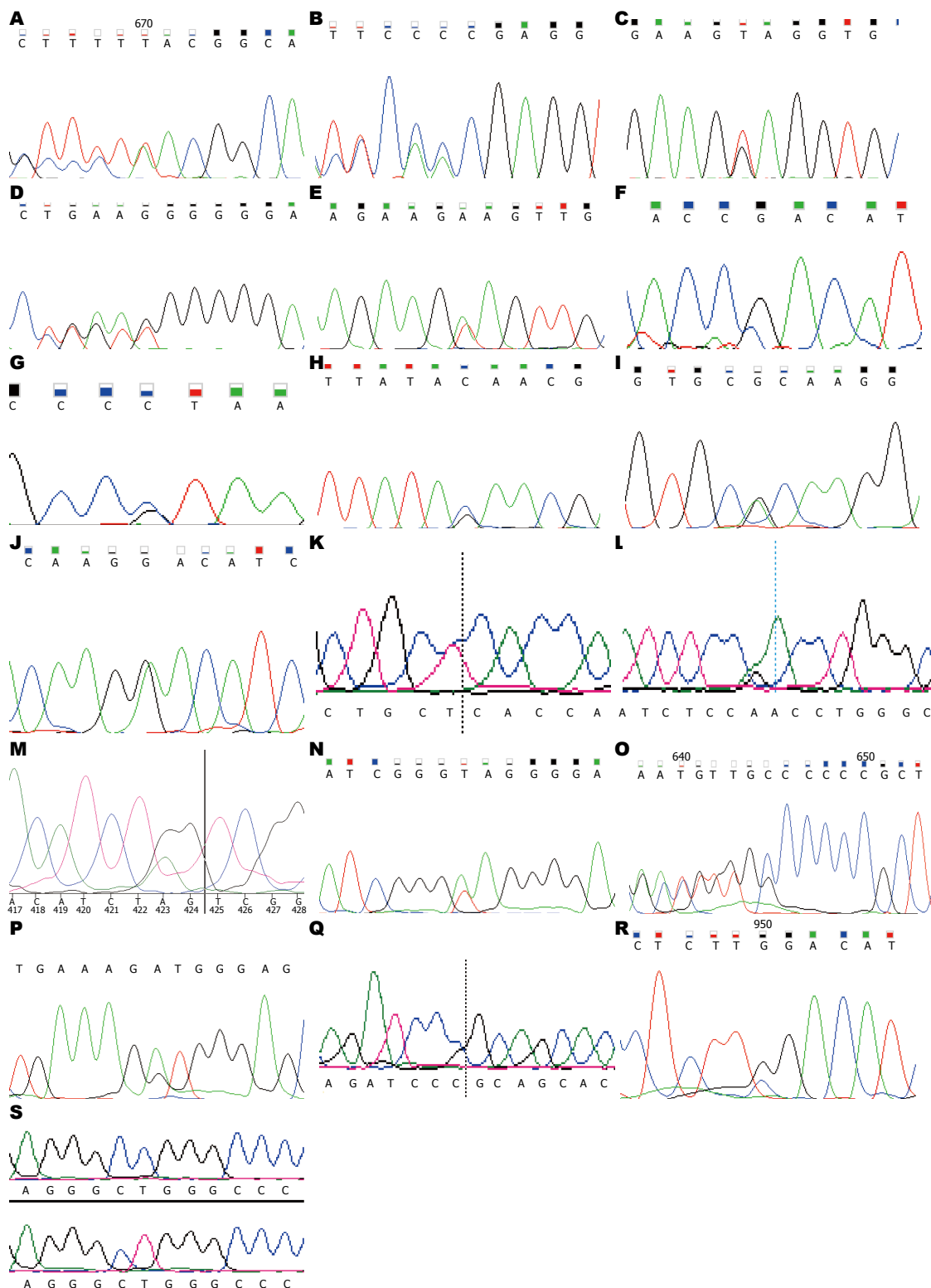


图1 新发现的突变测序结果图. A: PJS1 IntA; B: PJS2 delC; C: PJS3 G>T; D: PJS4 IntG; E: PJS5 A>T; F: PJS6 G>C; G: PJS7/8/9 C>G; H: PJS10 C>G; I: PJS11 A>G; J: PJS12 G>A; K: PJS13 T>G; L: PJS14 G>A; M: PJS15 G>A; N: PJS16 A>T; O: PJS17-18 delC/IntC; P: PJS19 G>A; Q: PJS20 G>C; R: PJS21 C>G; S: PJS22 C>T.

患者最常见致病基因, 无论家族史或散发PJS患者, 应首先考虑此基因突变情况, 阴性者可进行其他致病基因的检测。

总之, 通过对36例PJS患者行*STK11*基因编

码区的检测, 发现22例患者存在突变位点, 13例突变位点未被SNP及Clinvar基因库收录, 这些突变位点的发现丰富了*STK11*基因突变数据库, 表明了*STK11*基因突变在PJS综合征发生发展中

的重要地位, 为进一步阐明PJS发生机制提供理论依据, 为早期疾病的预防及下一步发现PJS其他致病基因奠定理论基石。

4 参考文献

- 1 Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, McLeod DR, Graham GE, Mangold E, Santer R, Propping P, Friedl W. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005; 26: 513-519 [PMID: 16287113 DOI: 10.1002/humu.20253]
- 2 McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596-604 [PMID: 10710046 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01831.x]
- 3 童晓荣, 李延, 刘凌, 谭志建, 郭小红, 崔曙光, 涂亚庭. 调Q开关紫翠宝石激光治疗40例色素沉着肠息肉综合征唇部皮疹的疗效观察. *中国美容医学* 2012; 21: 87-88
- 4 van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-945 [PMID: 21157440 DOI: 10.1038/ajg.2010.473]
- 5 Korsse SE, Peppelenbosch MP, van Veelen W. Targeting LKB1 signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 194-210 [PMID: 23287572 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.12.006]
- 6 Zhu XS, Dai YC, Nan QZ, Chen ZX, Xie JP, Zeng W, Fu YK, Lin YY, Lian QN, Sang QF, Zhan XJ. Analysis of differentially expressed tumor related genes in Peutz-Jeghers syndrome combined with colorectal carcinoma with cDNA microarrays. *Chinese-German J Clin Oncol* 2011; 10: 462-467 [DOI: 10.1007/s10330-011-0823-6]
- 7 Zhang YF, Mao XY, Zheng JC, Zu ZF, Mao GP, Ning SB. Small intestine adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome: a report of 5 cases and literature review. *Chinese-German J Clin Oncol* 2014; 13: 337-340 [DOI: 10.1007/s10330-014-1332-1]
- 8 Jiang CY, Esufali S, Berk T, Gallinger S, Cohen Z, Tobi M, Redston M, Bapat B. STK11/LKB1 germline mutations are not identified in most Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 1999; 56: 136-141 [PMID: 10517250 DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560207.x]
- 9 Yajima H, Isomoto H, Nishioka H, Yamaguchi N, Ohnita K, Ichikawa T, Takeshima F, Shikuwa S, Ito M, Nakao K, Tsukamoto K, Kohno S. Novel serine/threonine kinase 11 gene mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients and endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 102-110 [PMID: 23515270 DOI: 10.4253/wjge.v5.i3.102]
- 10 Zuo YG, Xu KJ, Su B, Ho MG, Liu YH. Two novel STK11 mutations in three Chinese families with Peutz-Jeghers syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1183-1186 [PMID: 17637250]
- 11 Gao Y, Zhang FM, Huang S, Wang X, Zhang P, Huang XD, Ji GZ, Fan ZN. A De Novo mutation of STK11 gene in a Chinese patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1032-1036 [PMID: 19507030 DOI: 10.1007/s10620-009-0837-x]
- 12 Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Möller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-986 [PMID: 20581245 DOI: 10.1136/gut.2009.198499]
- 13 Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, Pox C, Willert J, Tannapfel A, Heringlake S, Goecke TO, Aretz S, Stemmler S, Schmiegeler W. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 97-107 [PMID: 19727776 DOI: 10.1007/s00384-009-0793-0]
- 14 Alhopuro P, Phichith D, Tuupainen S, Sammalcorpi H, Nybondas M, Saharinen J, Robinson JP, Yang Z, Chen LQ, Orntoft T, Mecklin JP, Järvinen H, Eng C, Moeslein G, Shibata D, Houlston RS, Lucassen A, Tomlinson IP, Launonen V, Ristimäki A, Arango D, Karhu A, Sweeney HL, Aaltonen LA. Unregulated smooth-muscle myosin in human intestinal neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 5513-5518 [PMID: 18391202 DOI: 10.1073/pnas.0801213105]

■同行评价
本文为充填地区
PJS基因库有重要
参考意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



全程健康教育处方在结直肠癌手术患者中的应用效果

辛云辉, 肖翠蓉

■背景资料

随生活方式的加快, 近年来结直肠癌的发病率不断上升, 且有升高的趋势, 死亡率现已居世界第2位。健康教育处方指医生根据患者的病种特点, 个体化制定影响患者病情的文字资料, 并将资料内容以医嘱形式告知患者, 有研究证明健康教育处方可以改善糖尿病患者自我管理, 全程式健康教育处方则是在患者整个住院期间给予全面的健康教育处方。

辛云辉, 肖翠蓉, 武汉市第十一医院普外科 湖北省武汉市 430015

辛云辉, 副主任护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由辛云辉与肖翠蓉共同写作完成。

通讯作者: 辛云辉, 副主任护师, 430015, 湖北省武汉市江汉区香港路392号, 武汉市第十一医院普外科。

xinyishengwh@163.com

电话: 027-85600315

收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-08

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Effect of holistic health education prescription in colorectal cancer patients undergoing surgery

Yun-Hui Xin, Cui-Rong Xiao

Yun-Hui Xin, Cui-Rong Xiao, Department of General Surgery, the Eleventh Hospital of Wuhan City, Wuhan 430015, Hubei Province, China

Correspondence to: Yun-Hui Xin, Deputy Director Nurse, Department of General Surgery, the Eleventh Hospital of Wuhan City, 392 Xianggang Road, Jiangnan District, Wuhan 430015, Hubei Province, China. xinyishengwh@163.com

Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-08

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To assess the effect of holistic health education prescription in colorectal cancer patients undergoing surgery.

METHODS: One hundred and sixty patients with colorectal cancer treated from January 2011 to May 2014 at our hospital were randomly divided into either an observation group (80 cases) or a control group (80 cases). Holistic health education prescription was applied in the observation group, and routine oral health education was applied in the control group. Colorectal cancer awareness, clinical knowledge and function recovery, complications, and patient's satisfaction to medical care were compared for the two groups.

RESULTS: The rates of awareness of basic knowledge on colorectal cancer, complications, treatment, drugs, diet nursing, sports training

and bowel habit were significantly higher in the observation group than in the control group (93.75% vs 70.00%, 87.50% vs 52.50%, 90.00% vs 56.25%, 87.50% vs 55.00%, 91.25% vs 56.25%, 91.25% vs 53.75%, $P < 0.05$). The times to ambulation and first anal exhaust were significantly shorter in the observation group than in the control group ($11.58 \text{ h} \pm 2.00 \text{ h}$ vs $18.07 \text{ h} \pm 3.76 \text{ h}$, $32.15 \text{ h} \pm 7.83 \text{ h}$ vs $64.73 \text{ h} \pm 10.52 \text{ h}$, $P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the observation group (10.00% vs 45.00%, $P < 0.05$), and the rate of patient's satisfaction to medical care was significantly higher in the observation group (97.50% vs 68.75%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The application of holistic health education prescription in patients with colorectal cancer can improve the awareness of colorectal cancer knowledge, promote recovery, reduce complications, and increase patient's satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Holistic health education; Prescription; Colorectal cancer

Xin YH, Xiao CR. Effect of holistic health education prescription in colorectal cancer patients undergoing surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 338-342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.338>

摘要

目的: 研究全程健康教育处方在结直肠癌手术患者中的应用效果。

方法: 选取2011-01/2014-05在武汉市第十一医院收治的结直肠癌患者160例, 将患者随机分为观察组80例和对照组80例, 观察组实行全程健康教育处方, 根据制定的教育处方在患者住院的各个阶段给予健康教育, 对照组进行口头常规健康教育, 观察记录两组患者教育后结直肠癌知识及机能知晓率、临床恢复情况、并

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

发症及患者满意度。

结果: 观察组在结直肠癌基本知识、并发症处理、药物作用、饮食护理、运动训练和排便习惯的知晓率分别为93.75%、87.50%、90.00%、88.75%、91.25%、91.25%, 对照组则分别为70.00%、52.50%、56.25%、55.00%、56.25%、53.75%, 观察组各项知晓率均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 观察组下床时间和首次肛门排气时间分别为11.58 h \pm 2.00 h、32.15 h \pm 7.83 h, 均小于对照组时间18.07 h \pm 3.76 h、64.73 h \pm 10.52 h, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组的并发症发生率8(10.00%), 明显低于对照组36(45.00%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 观察组满意率为78(97.50%), 明显高于对照组65(68.75%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 全程健康教育处方对于结直肠癌患者来说, 能够提高患者结直肠癌知识机能知晓率, 促进病情早日恢复, 减少并发症, 提高患者满意度, 值得临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 全程健康教育; 处方; 结直肠癌

核心提示: 本研究中观察组并发症发生率也明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明全程健康教育处方通过对患者的叮嘱教育, 减少了并发症, 与患者对于术后护理的注意事项严格遵守密切相关, 患者不吃禁忌食物, 多进行适当运动训练, 在药物服用方面也谨遵护士指导, 对于切口注意不发生感染, 结直肠出现多重癌的发病率为1%-5%, 因此要密切注意复发问题。

辛云辉, 肖翠蓉. 全程健康教育处方在结直肠癌手术患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 338-342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.338>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer)属于临床常见胃肠道肿瘤, 其发生是基因突变和表观遗传学改变共同作用的结果^[1]. 早期往往无明显症状, 而随着肿瘤逐渐增大, 症状也逐渐明显, 常出现排便问题, 会有出血、腹泻和局部腹痛等现象出现, 结直肠癌对心理方面产生消极反应, 加重或恶化病情^[2]. 随生活方式的加快, 近年来结直肠癌的

发病率不断上升, 且有升高的趋势^[3], 死亡率现已居世界第2位^[4]. 健康教育处方指医生根据患者的病种特点, 个体化制定影响患者病情的文字资料, 并将资料内容以医嘱形式告知患者, 有研究^[4]证明健康教育处方可以改善糖尿病患者自我管理水平, 全程式健康教育处方则是在患者整个住院期间给予全面的健康教育处方. 本文就通过对结直肠癌手术患者实行全程健康教育处方的临床观察, 分析其在结直肠癌手术患者中的应用效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-05在湖北省武汉市第十一医院接受手术治疗的结直肠癌患者160例, 将患者随机分为观察组和对照组, 每组各80例, 排除患有严重心肺疾病及肝肾功能不全的患者. 观察组年龄为23-67岁, 平均年龄为41.5岁 \pm 10.7岁, 其中男46例, 女34例; 对照组患者年龄为24-65岁, 平均年龄为40.8岁 \pm 11.3岁, 其中男43例, 女37例. 两组患者在年龄、性别和手术方式等一般资料方面均无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 健康教育: 观察组实行全程健康教育处方的模式, 主要分为以下几步: (1)选派专业团队制定全程健康教育处方, 挑选结直肠癌手术医生5年以上经验者2名和护理经验5年以上的护士5名, 这就组成专项小组, 制定处方前, 成员可以通过查阅文献等方式充分掌握结直肠癌健康教育知识, 然后小组成员共同制定教育处方, 处方尽量通俗易懂、简洁明了; (2)为患者发放印有结直肠癌相关知识的小册子, 册子中知识包括结直肠癌基本知识; 手术前基本知识, 如术前禁食禁水、大小便训练等; 术后康复指导, 包括严格禁食高脂肪肉类饮食、禁辛辣刺激食物、术后短时间内以流质和高纤维食物为主, 药物使用指导等; 常见并发症处理方法, 对于切口处严密防止炎症的发生, 尽量减少大幅度的活动; (3)护士到病房中对患者进行健康指导, 进行答疑解惑. 刚入院时, 护士对患者进行入院指导, 讲解结直肠癌手术知识及相关注意事项, 持续时间约30 min; 护士进行围手术期指导, 重点讲解患者术前、术后的注意事项, 持续时间40-50 min, 在术前术后分别讲解20-25 min. 对于禁食水时间、禁忌食物

■相关报道

有研究说个体化治疗基于肿瘤分子分型, 可以作为肿瘤治疗的新方法, 但目前国内医院无法达到此条件。

■创新盘点

健康教育处方指医生并将疾病手术相关资料以医嘱形式告知患者,全程式则是在患者整个住院期间给予健康教育处方。

表 1 两组教育后结直肠癌知识及机能知晓率比较 [$n = 80, n(\%)$]

分组	结直肠癌基本知识	并发症处理方法	药物作用	饮食护理	运动训练	排便习惯
观察组	75(93.75)	70(87.50)	72(90.00)	71(88.75)	73(91.25)	73(91.25)
对照组	56(70.00)	42(52.50)	45(56.25)	44(55.00)	45(56.25)	43(53.75)
χ^2 值	5.563	5.371	5.264	5.134	5.958	6.241
P 值	0.018	0.020	0.021	0.023	0.017	0.013

及药物服用时间等重点,护士在处方册子上用红笔标出;并发症预防及处理指导,护士在术后一天内向患者讲解术后可能出现的切口感染、尿路感染等并发症,尽量减少切口的碰触等注意事项,持续时间约30 min;出院前1 d,护士对患者出院后的生活方式、训练方法予以指导,叮嘱患者定期来院复查,并将全程健康教育处方交给患者,方便患者阅读,健康教育时间约30 min. 对照组则按照口头常规的方式对患者进行健康教育,在患者住院期间口头讲解健康教育内容,健康教育次数和时间问题无法统一规定。

1.2.2 观察标准: 观察记录两组患者教育后结直肠癌知识及机能知晓率、临床恢复情况、并发症及患者满意度。结直肠癌知识及机能知晓率包括结直肠癌基本知识、并发症处理、药物作用、饮食护理、运动训练和排便习惯;临床恢复情况包括下床时间和首次肛门排气时间;并发症则包括肠梗阻、切口感染、吻合口瘘、尿路感染、腹腔内出血及咽喉疼痛;患者满意度则采用我院自制患者满意度调查表,分为3个等级:非常满意、较满意及不满意。由专业护士记录统计上述各个项目的人数。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据结果进行处理,计量结果用mean±SD表示,均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组教育后结直肠癌知识及机能知晓率比较 观察组在结直肠癌基本知识、并发症处理、药物作用、饮食护理、运动训练和排便习惯的知晓率分别为93.75%、87.50%、90.00%、88.75%、91.25%、91.25%,对照组则分别为70.00%、52.50%、56.25%、55.00%、56.25%、53.75%,观察组各项知晓率均明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组教育后临床恢复情况比较 观察组和对照组下床时间分别为11.58 h±2.00 h、18.07 h±3.76 h,两组相比,观察组时间明显短于对照组,差异具统计学意义($P < 0.05$);观察组首次肛门排气时间为32.15 h±7.83 h,明显少于对照组时间(64.73 h±10.52 h),且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组教育后并发症比较 观察组在肠梗阻、切口感染、吻合口瘘、尿路感染、腹腔内出血及咽喉疼痛方面的发生率分别为2例(2.50%)、1例(1.25%)、0例(0.00%)、2例(2.50%)、1例(1.25%)、2例(2.50%),与对照组发生率7例(8.75%)、6例(7.50%)、5例(6.25%)、7例(8.75%)、5例(6.25%)、6例(7.50%)相比,观察组明显低于对照组,差异具统计学意义($P < 0.05$);观察组的并发症发生率8例(10.00%),明显低于对照组36例(45.00%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组教育后患者满意度比较 观察组在非常满意的例数68例(85.00%)明显多于对照组30例(37.50%),不满意的2例(2.50%)明显少于对照组25(31.25%),差异均具有统计学意义($P < 0.001$);而观察组满意率为78例(97.50%),明显高于对照组65例(68.75%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

结直肠癌又称为大肠癌,是临床较常见的胃肠道肿瘤。近几年我国结直肠癌发病率有逐年升高的趋势^[5],结肠癌肝转移导致患者死亡较为多见^[6],外科手术作为主要治疗手段^[7],腹腔镜手术因手术切口小、术后恢复快得到推广^[8],其并发症发生率也明显低于开腹法^[9]。结肠镜可以有效诊断结直肠癌^[10],多学科综合治疗模式是实行结直肠癌治疗规范化的主要方式^[11]。有研究说个体化治疗基于肿瘤分子分型,可以作为肿瘤治疗的新方法^[12],但目前国内医院无法达到此条件。

健康教育处方指医生并将疾病手术相关资料以医嘱形式告知患者, 全程式则是在患者整个住院期间给予健康教育处方. 本文就通过对我院收治的160例结直肠癌手术患者实行全程健康教育处方的临床观察, 研究其在结直肠癌手术患者中的应用效果.

本文研究发现观察组结直肠癌知识机能知晓率均明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 说明全程健康教育处方能够使患者充分掌握疾病相关知识, 这与全程健康教育对患者各个阶段进行确切的知识讲解相关, 全程健康教育处方将提高患者疾病知识掌握纳入住院护理中, 健康教育知识宣教有了确切的时间、次数, 使之系统化、规范化, 患者在每次住院期间的健康教育中潜移默化, 了解了知识, 行为和生活习惯自然发生改变. 此外, 处方有了明确的文字资料, 也可以避免护理人员出现健康教育片面化, 患者接受的健康教育知识更全面, 因此患者的结直肠癌知识机能知晓率相对提高. 研究还发现观察组的下床时间和首次肛门排气时间明显短于对照组, 说明观察组临床恢复比对照组快, 全程式健康教育对患者的饮食指导、排便训练都有所帮助, 患者多食低脂肪、高纤维的食物, 血清胆固醇可促进结直肠癌发生, 水平随结直肠癌发展而下降^[13], 研究^[14]证明饮食脂肪的含量是通过增加总热量而易引发结直肠癌, 有助于胃肠道功能的尽快恢复, 饮食最优化有利于预防很多结直肠癌的产生^[15]. 对于结直肠癌术后注意事项的掌握有利于养成良好的习惯, 早日康复, 而对照组患者接受的健康教育不稳定, 往往肠道功能恢复较晚.

本研究中观察组并发症发生率也明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明全程健康教育处方通过对患者的叮嘱教育, 减少了并发症, 与患者对于术后护理的注意事项严格遵守密切相关, 患者不吃禁忌食物, 多进行适当运动训练, 在药物服用方面也谨遵护士指导, 对于切口注意不发生感染, 结直肠出现多重癌的发病率为1%-5%^[16], 因此要密切注意复发问题. 每次30 min左右的健康宣教给患者的身体和精神上都给予莫大的支持鼓励, 患者谨遵医嘱, 身体相对恢复较快, 并发症也会随即减少. 而在患者满意度上, 观察组满意度明显高于对照组, 这与护士与患者增强了沟通密

切相关, 护士可以通过健康宣教时间与患者进行结直肠癌术后恢复的问题交流, 解决患者疑惑的同时, 也加深了双方的信任感, 因此观察组满意度较高.

总之, 全程健康教育处方在结直肠癌手术患者的护理中, 能够提高患者结直肠癌知识机能知晓率, 减少并发症, 提高患者满意度, 具有良好的应用效果, 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 1 剧宏燕, 柴秀坤, 白文元. 结直肠癌的表观遗传学. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2128-2133
- 2 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 885-889
- 3 万德森. 我国结直肠癌的流行趋势及对策. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 481-483
- 4 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236 [PMID: 21685461]
- 5 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 张思维, 曾红梅, 李霓, 陈万青. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测. 中华预防医学杂志 2012; 46: 598-603
- 6 刘坤, 赵任. 结直肠癌肝转移标志物的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 794-796
- 7 林俊忠, 潘志忠. 结直肠癌肝转移外科治疗的争议. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 714-717
- 8 Roscio F, Bertoglio C, De Luca A, Frigerio A, Galli F, Scandroglio I. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly patients. *JSLs* 2011; 15: 315-321 [PMID: 21985716]
- 9 Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012; 3: 49-57 [PMID: 22315650 DOI: 10.7150/jca.3621]
- 10 蒋绚, 袁一平, 徐定婷, 张葆, 刘玉兰. 结直肠癌就诊模式对肿瘤早期诊断的影响. 中华医学杂志 2011; 91: 2886-2890
- 11 Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, Holck S, Nørgaard Petersen L, Harling H, Stub Højen H, Bülow S. Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 410-413 [PMID: 22958614 DOI: 10.1111/codi.12013]
- 12 Cortés J, Calvo E, Vivancos A, Perez-Garcia J, Recio JA, Seoane J. New approach to cancer therapy based on a molecularly defined cancer classification. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 70-74 [PMID: 24249308 DOI: 10.3322/caac.21211]
- 13 Gorin A, Gabitova L, Astsaturov I. Regulation of cholesterol biosynthesis and cancer signaling. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 710-716 [PMID: 22824431 DOI: 10.1016/j.coph.2012.06.011]
- 14 Pendyala S, Neff LM, Suárez-Fariñas M, Holt PR. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 234-242 [PMID: 21147860 DOI: 10.3945/ajcn.110.002683]
- 15 陈辰, 房静远. 饮食因素影响结直肠癌发生的研究进

■同行评价

本研究结果详细, 方法合理, 有一定的学术意义.

- 展. 中华医学杂志 2014; 26: 2069-2072
- 16 Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. The changing epidemiology of colorectal cancer and its relevance

for adapting screening guidelines and methods. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 46-53 [PMID: 21102339 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328341e309]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



改良术式治疗耻骨直肠肌综合征的疗效

魏巍, 李荣先, 尚秀娟, 彭昕

魏巍, 李荣先, 尚秀娟, 彭昕, 新乡市中心医院肛肠科 河南省新乡市 453000

魏巍, 主治医师, 主要从事结直肠功能性疾病的诊断与治疗研究。

作者贡献分布: 此课题由魏巍与李荣先设计; 研究过程及数据分析由魏巍、尚秀娟及彭昕操作完成; 本论文写作由魏巍完成。

通讯作者: 魏巍, 主治医师, 453000, 河南省新乡市金穗大道56号, 新乡市中心医院肛肠科。weew120@126.com
电话: 0373-2041093

收稿日期: 2014-08-07 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-18

An improved surgical procedure for treatment of puborectalis syndrome

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xiu-Juan Shang, Xin Peng

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xiu-Juan Shang, Xin Peng, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, Henan Province, China

Correspondence to: Wei Wei, Attending Physician, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, 56 Jinsui Avenue, Xinxiang 453000, Henan Province, China. weew120@126.com

Received: 2014-08-07 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of an improved surgical procedure for treatment of puborectalis syndrome.

METHODS: This prospective randomized study included 54 patients suffering from puborectalis syndrome. They were randomized into two groups: a control group which included 27 patients who underwent partial division of puborectalis and an observation group which included 27 patients who received an improved surgical procedure (partial division of puborectalis plus rectal serosal gomphosis and lateral internal sphincterotomy). The total effective rate and recurrence rate were compared for the two groups.

RESULTS: After one year and a half, the total effective rate in the observation group was 92.6%, significantly higher than that in the control group (59.3%, $P < 0.05$). The recurrence rate in the

observation group was 3.8%, significantly lower than that in control group (36%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The improved surgery has low recurrence rate and high safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Puborectalis; Improved surgery; Partial division of puborectalis

Wei W, Li RX, Shang XJ, Peng X. An improved surgical procedure for treatment of puborectalis syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 343-347 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/343.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.343>

摘要

目的: 评价改良术式治疗耻骨直肠肌综合征(puborectalis syndrome, PRS)的临床效果。

方法: 将54例PRS患者随机分为对照组和观察组, 对照组27例采用耻骨直肠肌部分切除术, 观察组27例采用改良术式(耻骨直肠肌部分切除、直肠浆膜层嵌合术加肛门内括约肌侧方切除术), 对两组患者术后相关指标进行观察, 并进行统计学分析。

结果: 所有54例均随访1.5年。术后1.5年, 观察组总有效率为92.6%, 明显优于对照组59.3%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组复发率为3.8%, 明显低于对照组36%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 改良术式远期效果可靠, 复发率低, 安全性高。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 耻骨直肠肌; 改良术式; 耻骨直肠肌部分切除术

核心提示: 本研究在耻骨直肠肌综合征(puborectalis syndrome, PRS)的传统外科手术基础上进行改良, 并就两种手术方式进行比较研究,

■背景资料

耻骨直肠肌综合征(puborectalis syndrome, PRS)是一种排便障碍性疾病, 占有便秘患者的8.2%。其主要症状为排便过度用力, 排便时间延长, 甚至部分患者需要手法帮助排便。目前认为其与老年性痴呆、结肠癌、乳腺癌、心源性猝死等多种疾病的发生相关, 严重影响患者的生活质量。

■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

■研发前沿

PRS外科手术治疗以耻骨直肠肌部分切除术为主要术式。临床观察发现,该术式早期疗效满意,远期疗效欠佳且复发率高。因此,探索一种远期效果可靠,复发率低,安全性高的手术方式成为医师们关注的重点。

结果显示改良手术远期效果可靠,复发率低,安全性高。对以后该病的治疗提供了一个新的途径,具有较好的临床指导意义。

魏巍, 李荣先, 尚秀娟, 彭昕. 改良术式治疗耻骨直肠肌综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 343-347 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/343.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.343>

0 引言

耻骨直肠肌综合征(puborectalis syndrome, PRS)由Wasserman^[1](1964年)首先命名,是一种功能障碍性疾病。该病是以耻骨直肠肌痉挛性肥大,致使盆底出口处梗阻为特征的排便障碍性疾病。其主要症状为缓慢进行加重的排便困难,排便过度用力,排便时间过长,每次达1-2 h,便块细小,便次频繁及有排便不净感。部分患者排便时肛门或骶区疼痛,精神常较紧张。直肠指检可以发现患者肛管张力增高,肛管明显延长,耻骨直肠肌明显肥大、触痛,有时有锐利边缘。本病的治疗方法有很多种,外科手术治疗以耻骨直肠肌部分切除术为主要术式。临床观察发现,该术式早期疗效满意,远期疗效欠佳。Farid等^[2]报道耻骨直肠肌部分切除术的复发率为33.4%。为此,河南省新乡市中心医院肛肠科采用改良术式(耻骨直肠肌部分切除、直肠浆膜层嵌合术加肛门内括约肌侧方切除术)治疗PRS,经临床疗效观察,远期疗效、复发率等指标均优于传统单纯耻骨直肠肌部分切除术。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-07/2014-02在新乡市中心医院肛肠科就诊的54例PRS患者,其中男45例,女9例,患者年龄19-73岁,病史0.5-20.0年。应用随机数字表将54例样本分为对照组和观察组。对照组27例,其中男22例,女5例,平均年龄为49.40岁±7.65岁;观察组27例,其中男23例,女4例,平均年龄为48.95岁±9.21岁。两组患者在性别、年龄、病情及病程等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均有进行性排便困难或排便时间延长等症状,且术前均行直肠指诊、排粪造影检查和肛门直肠压力测定检查明确诊断为PRS。除外并存的直肠前膨出、直肠黏膜内套叠等其他类型出口梗阻型便秘,除外结直肠功能性疾病、动力障碍性疾病以及肿瘤引起的

便秘,同时排除精神性或内分泌性等系统性疾病引起的便秘。两组患者进行肛门直肠压力测定时,选取同时期无排便功能紊乱的健康志愿者20名为正常组进行对比。

1.2 方法

1.2.1 手术: 对照组及观察组患者均进行必要的全身和专科检查。术前备皮,术晨温肥皂水灌肠。两组均采用硬膜外麻醉,患者取折刀位。对照组采用传统单纯耻骨直肠肌部分切除术。手术步骤: (1)于尾骨尖至肛门缘连线处,做一长约5 cm纵形切口; (2)术者左手食指伸入肛门内,触及肠壁后方耻骨直肠肌,将其顶向切口方向,分离切口皮下组织并游离耻骨直肠肌; (3)弯钳挑起肌肉,止血钳分别钳夹两侧游离部分,切除中间宽约1.5 cm肌束,断端缝扎止血; (4)逐层缝合切口。观察组采用改良术式即耻骨直肠肌部分切除、直肠浆膜层嵌合术加肛门内括约肌侧方切除术。手术步骤: (1)、(2)、(3)步同对照组; (4)将直肠浆膜层与同侧皮下组织间断缝合使之嵌合于肌肉环间缺损中,同时包埋耻骨直肠肌断端于皮下组织,隔离两侧肌肉断端; (5)于肛门3点或9点位(截石位),在肛门缘外侧皮肤做约2 cm弧形切口,于括约肌间沟处用弯钳挑出内括约肌,组织剪剪断部分内括约肌并压迫止血; (6)缝合切口。

1.2.2 评价指标: (1)疗效评价: 对所有病例取术后早期(3 wk)及远期(1.5年)两个观察节点进行疗效观察,观察指标为患者自觉症状、复查排粪造影以及术后肛门直肠压力测定结果。疗效标准参考2007年中华医学会消化病学分会胃肠动力学组和外科学分会结直肠肛门外科学组制定的中国慢性便秘诊治指南^[3]: (1)治愈: 症状消失,排粪造影正常,肛门直肠测压正常; (2)有效: 症状好转,排粪造影好转,肛门直肠测压好转; (3)无效: 症状无改善,排粪造影无改善,肛门直肠测压无改善。术后并发症: (1)伤口疼痛: 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)疼痛分级标准^[4]: 0级: 无痛; 1级(轻度疼痛): 平卧时无疼痛,翻身咳嗽时有轻度疼痛,但可以忍受,睡眠不受影响; 2级(中度疼痛): 静卧时痛,翻身咳嗽时加剧,不能忍受,睡眠受干扰,要求用镇痛药; 3级(重度疼痛): 静卧时疼痛剧烈,不能忍受,睡眠严重受干扰,需要用镇痛药; (2)感染情况: 是否需要拆除缝线,敞开伤口二期愈合。住院时间: 记录每1例患者的住院时间及伤口愈合时间。

统计学处理 研究数据采用SPSS17.0统计学

■相关报道

目前多数学者行PRS的外科手术治疗大多采用耻骨直肠肌部分切除术为主要术式。Farid等报道耻骨直肠肌部分切除术的复发率为33.4%,且在临床实践中发现该术式早期疗效满意,远期疗效欠佳且复发率高。

表 1 术后3 wk肛门直肠压力测定结果 (mean ± SD)

分组	n	肛管静息压 (mmHg)	直肠静息压 (mmHg)	肛管最大收缩压 (mmHg)	肛管力排时压力 (mmHg)	直肠最大耐受容积 (mL)
观察组	27	50.4 ± 4.5	6.1 ± 2.2	108.0 ± 20.2	23.9 ± 7.6	159.9 ± 20.9
对照组	27	49.8 ± 8.7	4.9 ± 0.8	110.1 ± 10.4	24.5 ± 9.4	161.4 ± 18.9
正常组	20	48.2 ± 9.2	7.2 ± 4.3	110.4 ± 18.5	25.6 ± 8.4	163.7 ± 28.5

表 2 两组患者术后3 wk疗效比较 n(%)

分组	n	治愈	好转	无效	总有效率
观察组	27	14(51.85)	12(44.44)	1(3.70)	26(96.30)
对照组	27	15(55.56)	10(37.04)	2(7.41)	25(92.60)

表 3 术后1.5年肛门直肠压力测定结果 (mean ± SD)

分组	n	肛管静息压 (mmHg)	直肠静息压 (mmHg)	肛管最大收缩压 (mmHg)	肛管力排时压力 (mmHg)	直肠最大耐受容积 (mL)
观察组	27	51.3 ± 6.5 ^a	7.5 ± 4.2 ^a	108.2 ± 17.6 ^a	25.8 ± 5.6 ^a	145.7 ± 15.2
对照组	27	62.5 ± 10.2	12.3 ± 2.7	111.4 ± 8.8	38.1 ± 8.7	141.2 ± 20.1
正常组	20	50.3 ± 7.6	8.1 ± 2.1	108.7 ± 13.9	27.2 ± 6.5	159.2 ± 19.2

^aP<0.05 vs 对照组。

软件处理。统计学分析计量资料以mean±SD表示, 采用配对t检验。计数资料用率(%)表示, 率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后早期(3 wk)肛门直肠压力测定结果及疗效观察 观察组术后肛门直肠压力测定结果与对照组相比较, t检验显示两组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 与正常组肛门直肠压力测定结果相近似(表1)。术后观察组: 缓解26例(治愈14例, 有效12例), 无效1例, 总有效率96.3%。对照组: 缓解25例(治愈15例, 有效10例), 无效2例, 总有效率92.6%。 χ^2 检验显示两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.2 术后远期(1.5年)肛门直肠压力测定结果及疗效观察 观察组术后肛门直肠压力测定结果与对照组相比较, t检验显示两组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组与正常组肛门直肠压力测定结果相近似(表3)。术后观察组: 缓解25例(治愈13例, 有效12例), 无效2例; 总有效率92.6%。对照组: 缓解16例(治愈8例, 有效8例), 无效11例; 总有效率59.3%。 χ^2 检验显示两组间差异有统计

学意义($P < 0.05$), 观察组远期疗效明显优于对照组(表4)。

2.3 两组复发率比较 我们将术后1.5年观察由缓解转变为无效的患者确定为复发。两组复发率分别为3.8%和36.0%, χ^2 检验显示两组复发率差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组复发率明显低于对照组(表5)。

2.4 两组术后并发症比较 以术后伤口疼痛及感染情况作为观察指标, χ^2 检验显示两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表6)。

2.5 两组住院时间及伤口愈合时间比较 平均住院时间观察组为9 d ± 3 d, 对照组为10 d ± 2 d, t检验显示两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。伤口平均愈合时间观察组为11 d ± 2 d, 对照组为10 d ± 1 d, t检验显示两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

PRS约占所有便秘患者的8.2%^[5]。其发病原因可能与感染、先天因素、排便困难或长期腹泻及泻剂的应用、医源性损伤、盆底痉挛、心理因素等有关^[6,7]。其病理生理机制尚未完全阐明, 可能为耻骨直肠肌肌纤维肥大、痉挛、瘢痕纤维

■创新盘点

本文在传统耻骨直肠肌部分切除术治疗PRS的基础上提出了改良手术, 并传统手术在临床疗效、手术并发症等相关指标方面进行对比与探讨, 得出的结果有一定的临床参考价值。

■应用要点

本研究在PRS的外科手术治疗方面提高了远期临床疗效, 降低了术后复发率, 且手术并发症并未增加。为PRS患者的治疗提供了一个新的途径, 具有一定的临床指导意义。

■名词解释

耻骨直肠肌: 起自耻骨联合下部和邻近耻骨, 向后下方延伸, 绕过阴道或前列腺的外侧, 于肛管直肠连接处的后方, 左右二肌连合成U形, 将肛管直肠连接部向前牵引形成肛直角。耻骨直肠肌放松, 肛直角增大, 帮助排便。耻骨直肠肌收缩, 肛直角减小, 帮助控便。

表 4 两组患者术后1.5年疗效比较 [$n = 20, n(\%)$]

分组	治愈	好转	无效	总有效率
观察组	13(48.15)	12(44.44)	2(7.41)	25(92.60) ^a
对照组	8(29.63)	8(29.63)	11(40.74)	16(59.26)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 5 两组患者术后1.5年复发情况 [$n = 20, n(\%)$]

分组	缓解	复发	复发率(%)
观察组	26	1	3.8 ^a
对照组	25	9	36.0

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 6 两组患者术后并发症比较 ($n = 27$)

分组	疼痛			感染	
	轻度	中度	重度	无	有
观察组	20	6	1	27	0
对照组	21	5	1	27	0

化。其结果导致耻骨直肠肌反常性收缩, 在排便时肛管直肠环不能松弛, 肛直角不能扩大, 粪便不能排出^[8-10]。PRS的内科治疗方法有很多种, 而外科手术治疗仍以耻骨直肠肌部分切除术为主要术式。但临床观察发现, 该术式早期疗效满意, 远期疗效欠佳。其原因可能为: (1)PRS患者合并直肠黏膜内脱垂、直肠前突以及会阴下降等多种出口梗阻型便秘类型者, 术中未同时处理; (2)术中切除肌束长度过短, 引起术后肌束断端黏连, 致症状复发; (3)滥用缓泻药物或灌肠, 使直肠反射敏感性减弱, 便意阈值提高, 耻骨直肠肌和肛门内括约肌长期处于收缩甚至痉挛状态, 术中仅切除耻骨直肠肌, 而未处理肛门内括约肌; (4)感染或多次行肛管直肠、盆底手术, 使耻骨直肠肌瘢痕化严重, 如果切除瘢痕范围不够, 疗效欠佳^[11-14]。

我们在单纯耻骨直肠肌部分切除手术基础上增加了直肠浆膜层嵌合术, 使直肠浆膜层嵌合于肌肉环间缺损中, 同时包埋耻骨直肠肌断端于皮下组织, 隔离两侧肌肉断端, 防止其形成黏连再次压迫直肠。于切口拆线后每日适度扩肛, 预防术后断端重新黏连, 减低术后复发率^[15]。针对大多数PRS患者合并有肛门内括约肌痉挛收缩, 进一步给予肛门内括约肌切除术以改善

患者术后排便症状。

本次研究结果显示, 观察组采用改良术式治疗PRS患者与对照组疗效比较, 术后1.5年观察组总有效率为92.6%, 明显优于对照组59.3%。术后1.5年观察组复发率为3.8%, 明显低于对照组36%。同时该改良术式手术步骤并不繁琐, 与单纯耻骨直肠肌部分切除术相比, 患者术后并发症发生率、住院时间以及伤口愈合时间并未明显增加。该术式为PRS患者的治疗提供了一个新的途径。但是我们对该术式的远期疗效观察最长仅达1.5年, 且观察病例样本数尚少, 下一步我们将增大样本量, 延长随访时间, 进行更深入地研究。

4 参考文献

- Wasserman IF. Puborectalis syndrome (rectal stenosis due to anorectal spasm). *Dis Colon Rectum* 1964; 7: 87-98 [PMID: 14128302]
- Farid M, Youssef T, Mahdy T, Omar W, Moneim HA, El Nakeeb A, Youssef M. Comparative study between botulinum toxin injection and partial division of puborectalis for treating anismus. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 327-334 [PMID: 19039596 DOI: 10.1007/s00384-008-0609-7]
- 中华医学会消化病分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门学组. 中国慢性便秘的诊治标准. *中华消化杂志* 2007; 27: 619-622
- 中华医学会. 临床诊疗指南·麻醉学分册. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 13-20
- 王李华, 余耀生. 耻骨直肠肌综合征. *大肠肛门病外科杂志* 1999; 5: 16
- 姜春英, 管仲安. 肛肠病新论. 上海: 上海第二军医大学出版社, 2003: 117-119
- Bremner S, Mellgren A, Holmström B, López A, Udén R. Peritoneocele: visualization with defecography and peritoneography performed simultaneously. *Radiology* 1997; 202: 373-377 [PMID: 9015060]
- 熊坤林, 龚水根, 张伟国. 耻骨直肠肌综合征的影像学诊断及临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 498-501
- Chiarioni G, Heymen S, Whitehead WE. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7069-7074 [PMID: 17131466 DOI: 10.3748/wjg.v12.i44.7069]
- Wang J, Luo MH, Qi QH, Dong ZL. Prospective study of biofeedback retraining in patients with chronic idiopathic functional constipation. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2109-2113 [PMID: 12970917 DOI: 10.1371/journal.pone.0087882]

- 11 刘宝华. 出口梗阻型便秘的外科治疗. 医学新知杂志 2007; 17: 195-196
- 12 黄乃健. 中国肛肠病学. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 1008-1010
- 13 Dykes S, Smilgin-Humphreys S, Bass C. Chronic idiopathic constipation: a psychological enquiry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 39-44 [PMID: 11204807 DOI: 10.1002/cncr.11445]
- 14 喻德洪. 现代肛肠外科学. 北京: 人民军医出版社, 1997: 477-480
- 15 蔡建, 魏东, 葛雪燕, 高春芳. 耻骨直肠肌综合征两种手术方法疗效比较. 实用医药杂志 2010; 27: 396-397

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文的科学性、创新性及可读性可以较好地反映该医疗中心诊疗PRS的较先进的临床水平. 持续开展该项工作, 做进一步的随访研究.

封闭式负压引流技术治疗Fournier坏疽的临床疗效

徐小平, 蔡晓辉, 张磊, 李晓华, 刘兆辉, 潘渊, 陈冬

■背景资料

目前,在我国,封闭式负压引流技术主要运用在骨科、手足外伤感染、皮肤烧伤等,而肛肠科的运用国内普遍尚未开展。

徐小平, 蔡晓辉, 张磊, 李晓华, 刘兆辉, 潘渊, 陈冬, 杭州师范大学医学院附属余杭医院肛肠科 浙江省杭州市 311100

徐小平, 主治医师, 主要从事肛肠疾病的临床研究。

杭州市余杭区科技局重点基金资助项目, No. 2013-004

作者贡献分布: 此课题由蔡晓辉负责整个课题的实施; 由徐小平进行课题设计、资料统计并撰写论文; 由张磊与李晓华负责临床指导和观察; 由刘兆辉与潘渊负责临床观察及资料统计; 由陈冬负责资料收集及统计。

通讯作者: 徐小平, 主治医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区南苑街道迎宾路369号, 杭州师范大学医学院附属余杭医院肛肠科. xuxiaoping800307@163.com

电话: 0571-86399156

收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-10

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical efficacy of vacuum-sealing drainage in treatment of Fournier's gangrene

Xiao-Ping Xu, Xiao-Hui Cai, Lei Zhang, Xiao-Hua Li, Zhao-Hui Liu, Yuan Pan, Dong Chen

Xiao-Ping Xu, Xiao-Hui Cai, Lei Zhang, Xiao-Hua Li, Zhao-Hui Liu, Yuan Pan, Dong Chen, Department of Anorectal Medicine, Yuhang Hospital Affiliated to Medical College of Hangzhou Normal University, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Supported by: the Major Fund of Science and Technology Bureau of Yuhang District, Hangzhou City, No. 2013-004

Correspondence to: Xiao-Ping Xu, Attending Physician, Department of Anorectal Medicine, Yuhang Hospital Affiliated to Medical College of Hangzhou Normal University, 369 Yingbin Road, Nanyuan Street, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. xuxiaoping800307@163.com

Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-10

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of vacuum-sealing drainage technology in the treatment of Fournier's gangrene.

METHODS: Forty patients with Fournier's gangrene treated from September 2013 to September 2014 at our hospital were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was treated by vacuum-sealing drainage, and the control group was treated by conventional debridement. Fournier's gangrene severity index (FGSI), debridement frequency, time to body temperature recovery, healing situation and hospitalization

time were compared for the two groups.

RESULTS: FGSI on days 7 and 14 after treatment was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The average debridement times in the observation group was 3.8, significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). Body temperature recovery was faster in the observation group ($P < 0.05$). All the 20 patients in the observation group were cured, including 17 cases of wound healing after secondary suture under local anesthesia and 3 cases of healing after inguinal flap grafting. Sixteen patients in the control group were cured, and 4 cases died. The hospitalization time was significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Vacuum-sealing drainage is an effective method for the treatment of Fournier's gangrene.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vacuum-sealing drainage; Fournier's gangrene; Clinical efficacy

Xu XP, Cai XH, Zhang L, Li XH, Liu ZH, Pan Y, Chen D. Clinical efficacy of vacuum-sealing drainage in treatment of Fournier's gangrene. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 348-352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/348.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.348>

摘要

目的: 观察应用封闭式负压引流技术治疗Fournier坏疽的临床效果。

方法: 选取杭州师范大学医学院附属余杭医院2013-09/2014-09收治的40例坏疽患者作为研究对象, 将其随机分作观察组20例与对照组20例, 观察组予以封闭式负压引流技术进行治疗, 对照组予以常规外科清创的治疗, 比较两组患者的Fournier坏疽严重程度指数(Fournier's gangrene severity index, FGSI)、清创次数、体温恢复时间、治愈情况及住院时间。

■同行评议者

任浩, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学微生物学教研室

结果: 治疗后7、14 d观察组FGSI均较对照组低($P<0.05$), 观察组平均清创次数为3.8次, 明显少于对照组, 且观察组体温恢复早于对照组, 观察组20例患者均治愈, 其中17例创口局麻下行二期缝合后愈合, 3例行腹股沟皮瓣转移后愈合, 对照组16例治愈出院, 4例死亡; 观察组平均住院时间明显较对照组短($P<0.05$).

结论: 封闭式负压引流技术是治疗Fournier坏疽的一种有效方法, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 封闭式负压引流; Fournier坏疽; 临床效果

核心提示: 在彻底清创后配合使用封闭式负压引流技术是治疗Fournier坏疽的一种有效的方法. 封闭负压引流技术使创口的引流更加彻底, 促进伤口的愈合及新生肉芽组织的生长.

徐小平, 蔡晓辉, 张磊, 李晓华, 刘兆辉, 潘渊, 陈冬. 封闭式负压引流技术治疗Fournier坏疽的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 348-352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/348.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.348>

0 引言

Fournier坏疽(Fournier's gangrene, FG)是一种发生在会阴、腹股沟和生殖器软组织为主的多部位、大范围暴发性感染, 在男性常累及阴囊及阴茎, 在女性常累及外阴, 最终可导致脓毒血症、多器官功能衰竭. 常见的原因是结直肠疾病及泌尿生殖系统疾病. 他是一种致命性、进行性发展的感染性疾病^[1]. 由于发病初期常被忽视, 死亡率高达15%-50%, 又称之为爆发性阴囊坏疽^[2]. 现将杭州师范大学医学院附属余杭医院肛肠科2013-09/2014-09收治的40例FG患者的临床资料进行前瞻性研究, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为杭州师范大学医学院附属余杭医院2013-09/2014-09收治的40例FG坏疽患者, 均为男性, 年龄46-57岁, 原发病为肛周脓肿, 表现为肛周前位肿胀, 前位肛窦处可见明显内口, 可见脓液溢出, 恶臭, 会阴部红肿胀痛, 局部筋膜组织坏死, 阴囊皮肤坏死, 睾丸外露, 触诊可及捻发音. 其中8例有既往II型糖尿病病史; 7例主诉平素体健, 但是入院后确诊

II型糖尿病; 3例有银屑病病史, 2例有尿毒症病史. 发病时正服用糖皮质激素. 发病至就诊时间为3-7 d. 术后病理为软组织慢性化脓性炎或片状炎性坏死纤维组织, 大量中性粒细胞浸润. 分泌物培养为26例大肠埃希杆菌, 14例阴沟肠杆菌. 将上述患者随机分作观察组20例与对照组20例, 在年龄、病症等基本方面, 两组患者无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性. 负压封闭引流技术(vacuum sealing drainage, VSD)材料: 武汉维斯第医用科技有限公司生产的一次性使用负压引流专用敷料. 成分为聚乙烯乙醇水化海藻盐, 内有多侧孔引流管; 英国施乐辉公司生产的具有分子阀功能的生物半透性薄膜; Y型连接头.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组: 入院后立即完善术前准备, 控制血糖, 维持水电解质平衡及酸碱平衡, 行手术治疗, 根据病变范围多处切开皮肤及各种筋膜组织, 尽可能清除坏死组织并引流脓液, 以大量双氧水、甲硝唑及生理盐水反复冲洗创面. 于会阴部距肛缘前位2 cm处横断缝合封闭肛缘与会阴部创口, 肛周创面依常规肛周脓肿手术方法敞开通畅引流, 会阴及阴囊部根据创面大小剪裁VSD敷料, 覆盖或填充清创后形成的创面和腔隙, 敷料与创缘皮肤连接处用丝线间断缝合, 引流管从距创缘2 cm正常皮肤处引出, 在VSD敷料外覆盖生物半透薄膜, 将引流管用Y型管与中心负压相连接, 调节负压60-80 kPa(125-450 mmHg)之间, 持续24 h负压吸引. 术后予哌拉西林他唑巴坦针抗感染, 根据药敏调整; 控制血糖及其他基础治疗. 3-5 d拆除敷料. 对照组治疗: 患者入院后即刻予以广泛清创引流, 完全清除坏死的皮肤、组织以及深筋膜, 术后多个切口引流, 二期进行切口缝合, 放入碘伏纱布引流条, 且置入多侧孔硅胶导管, 以3%双氧水、0.2%甲硝唑溶液以及生理盐水冲洗创面, 以庆大霉素与0.2%的高锰酸钾溶液冷湿敷于创面处, 每天换药1-2次.

1.2.2 观察指标: 清创次数, 体温恢复正常所需时间, 根据血常规相关参数、血钠浓度、血钾浓度、血肌酐、血碳酸氢根浓度、体温、心率、呼吸频率评估FG严重程度指数(Fournier's gangrene severity index, FGSI)评分.

统计学处理 所获得数据采用SPSS17.0统计软件包进行分析处理, 组间计数资料的对比采用 χ^2 检验, 计量资料的比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$

■研发前沿

患者初期对于本病的风险认识不足可能是导致预后不佳的重要原因, 需要医生足够高的重视及于患者良好的沟通. 早期大剂量联合应用有效抗生素及彻底清创、充分引流是手术成功的关键.

■相关报道

毛艳群等通过对10例阴囊坏疽患者行手术清创并使用负压封闭引流技术(vacuum sealing drainage, VSD)护理的回顾分析得出: 封闭式负压引流技术可减少阴囊坏疽患者的伤口换药次数, 促进伤口愈合. 张瀚等也指出: 在清创后配合使用封闭式负压引流技术能够明显缩短治疗时间, 减少换药次数, 而且简单易行, 值得推广.

■创新盘点

由于肛门部创口容易导致漏气及污染,我们在彻底清创后在会阴部靠近肛缘处缝合,人为地将创面分为两部分:一部分为肛周脓肿创口,常规敞开引流;一部分为会阴部及阴囊创面,填塞覆盖VSD敷料,覆盖生物半透膜时最好将整个阴囊覆盖,防止漏气,这样使两者都得到了良好的愈合环境。

为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组治疗前与治疗后的FGSI 治疗前观察组与对照组的FGSI基本相近,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后7、14 d观察组FGSI均较对照组低($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者清创次数与体温恢复时间的比较 观察组平均清创次数为3.8次,明显少于对照组(4.5次, $t = 4.687$, $P<0.05$);且观察组体温恢复时间(6.2 d)早于对照组(8.5 d, $t = 5.321$, $P<0.05$)。

2.3 比较两组患者的治愈情况及住院时间 观察组:20例患者拆除敷料后创面均可见鲜红肉芽组织,其中17例创口局麻下行二期缝合后愈合满意,3例创面皮肤缺损太大而行腹股沟皮瓣转移后愈合。肛周脓肿创面按常规换药而愈合;总住院时间15-31 d,平均住院为21 d \pm 1.9 d。对照组:16例患者清创后4 wk创面肉芽组织生长良好,以自体健康皮肤予以二期缝合后恢复出院,4例因坏死面积过大,接受多次清创手术后,感染迅速蔓延至下肢以及腹壁,积极治疗后无效死亡。对比两组患者的治愈情况及住院时间(表2)。

3 讨论

法国性病学家Fournier于1883年对此类疾病进行了归纳和总结,将其描述为一种健康青年男性生殖区皮肤、皮下组织的病因不明、突然发作并快速进展至坏疽的感染性病变,从此便将此类疾病称为FG^[2]。FG为一类罕见且严重的阴囊感染坏死性炎症,普遍为需氧细菌与厌氧细菌的混合感染,皮下组织受到细菌侵袭后使得浅筋膜层受累,扩散范围一般会波及阴囊、阴经、腹股沟、腹部皮下组织以及肛周,且浅筋膜、深筋膜、全层皮肤以及肌肉组织等也会受到侵入,死亡率高至60%。该疾病在大多数情况下为一类厌氧菌感染所致,在机体免疫系统防御能力减退时,条件致病菌同样也会引发该病,也有可能是因为混合细菌感染导致。大多数FG患者的病因基本明确,约有13%-50%的患者由于结直肠,17%-87%的患者因泌尿生殖系统感染,还有一些患者因局部受创感染或者皮下组织感染造成,此外,有文献报道因包皮环切手术后出现FG。本病的病因尚未完全阐明,常由肛门直肠脓肿、泌尿生殖道感染和外伤引起。现有研究^[3,4]表明,任何削弱免疫系统的疾病均有

表1 比较两组治疗前与治疗后的FGSI

分组	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
观察组	5.7	4.3	3.0
对照组	5.6	5.0	4.5
<i>t</i> 值	0.681	5.322	4.698
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

FGSI: Fournier坏疽严重程度指数。

表2 比较两组患者的治愈情况及住院时间 ($n = 20$)

分组	治愈 n (%)	死亡 n (%)	住院时间(d)
观察组	20(100.0)	0(0.0)	21 \pm 1.9
对照组	16(80.0)	4(20.0)	32 \pm 2.8
χ^2/t 值	5.362	4.305	6.301
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

助于本病的进展。一些全身性疾病如糖尿病、慢性酒精中毒、肾衰竭、艾滋病、慢性肝病、长期类固醇治疗、肿瘤、化疗和放疗、免疫抑制、营养不良、药物滥用等均为本病的易患因素。其中,糖尿病为首要全身易感因素^[5,6]。在本组病例当中上述观点得到了充分的体现。肛肠科收治的此3例均由肛周脓肿引起,可能与专科分诊有关。

FG常是需氧菌和厌氧菌混合感染:主要有链球菌、葡萄球菌、消化道链球菌属、类杆菌属、梭状芽孢杆菌、念珠菌等,分离出的最常见的微生物是大肠杆菌,发生率高达95%^[7]。这些细菌是胃肠道正常寄生菌群的一部分,当易感因素存在或者皮肤病变时成为致病菌。Cakmak等^[7]研究发现男性患者最常见病因是痔切除术后,女性则多见肛周脓肿。另一组报道45例FG患者中最常见的病因是继发于阴囊感染及血栓性外痔的肛周脓肿。本病大多数情况下,能够分离出2种以上细菌。在本组3例FG病例虽未检测出多种细菌,但以上其他特点均有明显体现,治疗中注意检查并消除上述诱因,对于防范及诊断FG是有重要意义。FG的临床表现从无明显皮肤坏死的会阴区域疼痛,到感染部位皮肤和软组织的迅速坏死、蔓延,最终到全身脓毒血症和多器官衰竭,整个病程进展迅速,死亡率极高^[8-10]。

主要依据临床症状表现以诊断FG,对尚未找到确切原因的阴囊疼痛以及肿胀患者,注意患者是否存在全身性疾病,尤其是艾滋病、高

■应用要点

对尚未找到确切原因的阴囊疼痛以及肿胀患者,注意患者是否存在全身性疾病,尤其是艾滋病、高龄患者、糖尿病、使用激素等免疫力低下患者,应当注意考虑是否是Fournier坏疽。

龄患者、糖尿病、使用激素等免疫力低下患者,应当注意考虑是否是FG。同时应当积极检查有无肛周以及生殖器感染性疾病等原发性感染病灶。触诊进行局部体格检查时患者触痛感显著,拒按,且有波动,然而透光检验一般呈阴性,偶尔会听到捻发的声音。予以X线检查,会观察到坏死组织周围、侧腹部软组织以及盆内有气体,针对全部的阴囊肿胀,应当采用阴囊超声波进行扫描检查,可在发作初期诊断FG。为了明确诊断,如有必要,可实行血培养。因该病发作急、演变快,早期诊断有一定的难度,常常在医治时就已经广泛扩散,病情急重。依据现有报道,FG暂无确切的分期,我们主张参考临床烧伤的分期,可将FG分作感染期以及修复期。同时感染期可分作初期(病情发作后1 wk内)、中期(病情发作后2-4 wk内)、后期(病情发作超过1 mo)。感染初期局部组织毛细血管扩增,增大了通透性,许多蛋白含量丰富的血浆液体由血液循环向组织间隙渗入,导致组织间隙出现水肿,局部压力急剧增大,血管内有血栓产生,引起局部组织代谢受阻以及缺血,再加上细菌释放的各种蛋白酶类降解组织,导致大量局部液体渗出,坏死组织以及渗出液体为细菌生长繁殖提供了有利机会,抗感染药物、白细胞以及各类抗体等增强机体免疫力的因素无法有效到达病灶,进一步为细菌的增殖提供良好机会。中期以及晚期和患者机体免疫力下降程度大有关,创面通常会会长久未得到愈合。现今提倡预防感染坏死组织以及毒素的吸收,减少治疗时间,降低并发症,加快恢复器官功能。我们认为,患者初期对于本病的风险认识不足可能是导致预后不佳的重要原因,需要医生足够高的重视及于患者良好的沟通。早期大剂量联合应用有效抗生素及彻底清创、充分引流是手术成功的关键。本组3例患者疗效满意也得益于此。

填补软组织或者皮肤缺损的创面的敷料为乙烯乙醇聚合物的海藻盐泡沫,其内包含有引流管,然后再使用生物半透膜封闭创面,使之形成密闭空间,后将引流管相连于负压源,借助可控性负压促使创面愈合的新型治疗途径即为VSD技术。多篇文献[11-13]指出VSD技术可明显缩短患者创面的愈合时间,尤其是对于慢性难愈创面具有显著的临床疗效。其作用原理为高压负经过引流管传递到医用泡沫,且均匀分布在医用泡沫表面,医用泡沫覆盖在创面上,使负

压能够到达每一点,形成全方位的引流,使引流区可达到渗出物和坏死组织“零集聚”,并使传统的被动引流变为主动引流,创面能很快获得清洁环境^[14]。其作用机制为:(1)负压能够吸引创面组织间的水分,减少水肿;(2)负压能够使创面的血流增加,促进肉芽组织形成;(3)负压能够在短时间内清除伤口内的细菌;(4)负压能够增加组织张力刺激肉芽组织形成;(5)负压能够刺激修复的启动信号。从而促进创面肉芽组织生长,加快创面的愈合及二期手术打下良好的基础^[15]。由于肛门部创口容易导致漏气及污染,我们在彻底清创后在会阴部靠近肛缘处缝合,人为地将创面分为两部分:一部分为肛周脓肿创口,常规敞开引流;一部分为会阴部及阴囊创面,填塞覆盖VSD敷料,覆盖生物半透膜时最好将整个阴囊覆盖,防止漏气。这样使两者都得到了良好的愈合环境。

总之,在彻底清创后配合使用封闭式负压引流技术是治疗FG的一种有效的方法。封闭负压引流技术使创口的引流更加彻底,促进伤口的愈合及新生肉芽组织的生长,此种方法简单易行,疗效可靠,值得在临床推广。由于本病发病率低,收治病例有限,无法与常规敞开引流术进行统计学上的对比。多中心大样本的研究,是我们今后努力的方向之一。

4 参考文献

- 1 Zaba R, Grzybowski A, Prokop J, Zaba Z, Zaba C. Fournier's gangrene: historical survey, current status, and case description. *Med Sci Monit* 2009; 15: CS34-CS39 [PMID: 19179975]
- 2 Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718-728 [PMID: 10848848 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01497.x]
- 3 Czymek R, Hildebrand P, Kleemann M, Roblick U, Hoffmann M, Jungbluth T, Bürk C, Bruch HP, Kujath P. New insights into the epidemiology and etiology of Fournier's gangrene: a review of 33 patients. *Infection* 2009; 37: 306-312 [PMID: 19629386 DOI: 10.1007/s15010-008-8169-x]
- 4 Ersay A, Yilmaz G, Akgun Y, Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. *ANZ J Surg* 2007; 77: 43-48 [PMID: 17295820 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03975.x]
- 5 吴瑶, 刘连成. Fournier坏疽诊治体会. *结直肠肛门外科* 2011; 17: 33-35
- 6 朱晓东, 丁飞, 王国栋, 郑安, 田野. 关于弗尔涅坏疽预后因子的探讨(附15例报告). *临床泌尿外科杂志* 2014; 29: 813-816
- 7 Cakmak A, Genç V, Akyol C, Kayaoğlu HA, Hazinedaroğlu SM. Fournier's gangrene: is it scrotal gangrene? *Adv Ther* 2008; 25: 1065-1074 [PMID: 18821069 DOI: 10.1007/s12325-008-0103-1]
- 8 崔蓬. Fournier坏疽5例报告并文献复习. *中华普通外*

■名词解释

负压封闭引流技术(VSD): 是以乙烯乙醇聚合物的海藻盐泡沫为敷料(其内包含有引流管), 填补软组织或者皮肤缺损的创面, 然后再使用生物半透膜封闭创面, 使之形成密闭空间, 后将引流管相连于负压源, 借助可控性负压促使创面愈合的新型治疗途径。

■同行评价

本研究内容实用, 结果可靠, 有一定的参考价值。

- 9 科学文献(电子版) 2010; 5: 332-334
- 格桑次登, 李新, 李少勇, 陈丹, 潘进洪, 熊恩庆, 宋波, 周占松. Fournier坏疽的解剖学基础及其临床意义. 局解手术学杂志 2012; 21: 281-282
- 10 邢荣威, 王元利. Fournier坏疽五例报告. 中华泌尿外科杂志 2000; 21: 245-247
- 11 丘明志, 贲吕金, 陈坚. 封闭式负压引流治疗慢性难愈创面的临床分析. 中国医药指南 2014; 12: 180-181
- 12 毛艳群, 周小宁, 李凝香. 封闭式负压引流技术在阴囊坏疽护理中的应用. 护士进修杂志 2014; 29: 77-78
- 13 张瀚, 王胜, 张清桂. 封闭式负压引流技术辅助治疗阴囊坏疽体会(附8例报告). 岭南现代临床外科 2012; 12: 69-70
- 14 裘华德. 负压封闭引流技术. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 24-27
- 15 陈少全, 陈木龙, 王烈. 封闭式负压引流的基础研究与临床应用. 临床外科杂志 2008; 16: 495-496

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



序贯疗法与含左氧氟沙星四联疗法在首次根除幽门螺杆菌失败后补救治疗的疗效比较

王俊先, 李 诚, 王爱平, 程龙生, 刘 隽, 杨彩虹, 武良琴, 刁 磊, 季巍巍, 陆在华

王俊先, 李诚, 王爱平, 程龙生, 刘隽, 杨彩虹, 武良琴, 刁磊, 季巍巍, 安徽省第二人民医院消化内科 安徽省合肥市 230011

陆在华, 安徽省第二人民医院内镜中心 安徽省合肥市 230011

王俊先, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌感染与胃癌多药耐药的研究。

作者贡献分布: 本课题思路由王俊先、李诚及杨彩虹设计; 数据收集由王俊先、李诚、王爱平、程龙生、刘隽、杨彩虹、武良琴、刁磊、季巍巍及陆在华等共同完成; 论文撰写由王俊先完成。

通讯作者: 王俊先, 主治医师, 230011, 安徽省合肥市北二环杨山路1868号, 安徽省第二人民医院消化内科。

ahwjx168@sina.com

电话: 0551-64286030

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-15

接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-01-18

Clinical effects of sequential treatment vs quadruple levofloxacin-containing therapy as rescue therapy for first failure of *Helicobacter pylori* eradication

Jun-Xian Wang, Cheng Li, Ai-Ping Wang, Long-Sheng Cheng, Juan Liu, Cai-Hong Yang, Liang-Qin Wu, Lei Diao, Wei-Wei Ji, Zai-Hua Lu

Jun-Xian Wang, Cheng Li, Ai-Ping Wang, Long-Sheng Cheng, Juan Liu, Cai-Hong Yang, Liang-Qin Wu, Lei Diao, Wei-Wei Ji, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230011, Anhui Province, China

Zai-Hua Lu, Endoscopy Center, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230011, Anhui Province, China

Correspondence to: Jun-Xian Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, 1868 Dangshan Road, North Erhuan, Hefei 230011, Anhui Province, China. ahwjx168@sina.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-15

Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To compare the rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication between sequential therapy vs conventional levofloxacin containing quadruple therapy for patients with first failure of *H. pylori* eradication.

METHODS: From September 2010 to May 2014, 167 patients with first failure of *H. pylori* eradication were enrolled and randomly divided into two groups. Patients in the sequential treatment group received 10-day sequential therapy: rabeprazole (10 mg, twice a day) plus amoxicillin (1000 mg, twice a day) for the first five days, followed by rabeprazole (10 mg, twice a day), clarithromycin (500 mg, twice a day) and ornidazole (500 mg, twice a day) for another five days. Patients in the quadruple therapy group were administered rabeprazole (10 mg, twice a day), amoxicillin (1000 mg, twice a day), bismuth potassium citrate (300 mg, twice a day) and levofloxacin (200 mg, twice a day) for 12 d. Clinical effects and adverse effects were compared for the two groups.

RESULTS: Four weeks after the end of treatment, ¹⁴C-urea breath test (¹⁴C-UBT) was performed again to assess *H. pylori* eradication status. The eradication rates in the sequential treatment group were 77.92% by per-protocol (PP) analysis and 70.6% by intention-to-treat (ITT) analysis, and the corresponding percentages in the quadruple therapy group were 84.72% and 74.4%, respectively. There was no significant difference in the eradication rates between the two groups (PP analysis: 60/77 vs 61/72, $\chi^2 = 1.127$, $P = 0.288$. ITT analysis: 60/85 vs 61/82, $\chi^2 = 0.302$, $P = 0.582$). There was also no significant difference in the rate of adverse effects between the two groups [11.7% (9/77) vs 14.7% (11/75), $\chi^2 = 0.295$, $P = 0.587$].

CONCLUSION: Sequential therapy and conventional levofloxacin containing quadruple therapy have comparable clinical effects, and neither of them are recommended as the preferred remedial option for patients with first failure of *H. pylori* eradication.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Sequential therapy;

■背景资料

随着抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)药物的应用增多, *H. pylori*耐药率逐渐增多, 如何提高首次*H. pylori*根除失败者再根除的成功率, 成为目前消化科医生迫切需要解决的问题。

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■研发前沿

越来越多的证据表明, *H. pylori* 的耐药率逐渐增加, 且耐药谱也在发生不断的变化. 寻找更合适的 *H. pylori* 根除方案已成为现在临床医生研究的热点.

Quadruple therapy; Rescue eradication

Wang JX, Li C, Wang AP, Cheng LS, Liu J, Yang CH, Wu LQ, Diao L, Ji WW, Lu ZH. Clinical effects of sequential treatment vs quadruple levofloxacin-containing therapy as rescue therapy for first failure of *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 353-357 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/353.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.353>

摘要

目的: 观察对比序贯疗法及含左氧氟沙星的四联疗法对首次根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败患者行补救根除时的疗效.

方法: 自2010-09/2014-05共收集首次根除失败的 *H. pylori* 感染患者167例. 随机分为2组, 序贯治疗组共85例, 四联治疗组82例. 序贯治疗方法为: 前5天予以雷贝拉唑10 mg, 2次/d; 阿莫西林胶囊1000 mg, 2次/d; 后5天予以雷贝拉唑10 mg, 口服2次/d; 克拉霉素分散片500 mg, 2次/d; 奥硝唑片0.5 g, 2次/d. 四联治疗方法为: 雷贝拉唑10 mg, 2次/d; 枸橼酸铋钾胶囊300 mg, 2次/d; 左氧氟沙星片0.2 g, 2次/d; 阿莫西林1000 mg, 2次/d. 四联药物共服药12 d. 观察患者治疗期间的药物不良反应.

结果: 治疗结束后1 mo复查¹⁴C呼气试验, 共有152例患者随访成功. 序贯治疗组有77例随访成功, 60例为阴性, 符合方案集(per-protocol, PP)分析根除率为77.92%, 意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析根除率为70.6%. 四联治疗组随访成功的75例, 有3例发生严重不良反应而退出试验. 72中有61例为阴性, PP分析根除率为84.72%, ITT分析根除率为74.4%. 两组PP分析根除率及ITT根除率均无统计学差异(60/77与61/72, $\chi^2 = 1.127$, $P = 0.288$; 60/85与61/82, $\chi^2 = 0.302$, $P = 0.582$). 序贯治疗组随访的77例共有9例出现不良反应, 不良反应发生率为11.7%. 四联治疗组随访的75例中, 有11例发生不良反应, 不良反应发生率分别为14.7%. 两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.295$, $P = 0.587$).

结论: 四联疗法及序贯疗法在对于首次 *H. pylori* 根除失败后再根除时的疗效无显著性差异. 不推荐将两种疗法作为 *H. pylori* 的补救根治首选方案.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 序贯疗法; 四联疗法; 补救根除

核心提示: 大量的文献研究认为, 序贯疗法对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的根除率较高, 可以作为 *H. pylori* 根除的一线方案. 本文作者认为, 序贯疗法对于首次 *H. pylori* 根除失败者不应用作为 *H. pylori* 再根除时的一线方案.

王俊先, 李诚, 王爱平, 程龙生, 刘隽, 杨彩虹, 武良琴, 刁磊, 季巍巍, 陆在华. 序贯疗法与含左氧氟沙星四联疗法在首次根除幽门螺杆菌失败后补救治疗的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 353-357 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/353.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.353>

0 引言

自从澳大利亚两位医生Marshall和Warren发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, *H. pylori* 已被充分证实与慢性胃炎、胃癌、消化性溃疡及胃黏膜相关淋巴瘤等疾病密切相关. 我国2012年井冈山共识意见明确建议10余类需要行 *H. pylori* 根除治疗的适应证^[1]. 但是随着抗菌药物的广泛应用, *H. pylori* 耐药性逐渐上升. 对于首次根除 *H. pylori* 失败的患者, 如何提高再次根除的成功率, 成为现在消化科医生迫切需要解决的问题. 我们对近3年在安徽省第二人民医院就诊、体检且为首次 *H. pylori* 根除失败的病例进行收集, 结合相关文献, 随机给予序贯疗法或含左氧氟沙星的四联疗法进行补救根除, 观察以上治疗方案对首次根除 *H. pylori* 失败患者行第二次根除时的疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 自2010-09/2014-05我们共收集已行首次 *H. pylori* 根治后经¹⁴C呼气试验证实仍为阳性的 *H. pylori* 感染患者209例. 排除以下情况: (1) 胃镜检查有胃黏膜中度以上不典型增生者、恶变者; (2) 年龄>65岁上的高龄患者及19岁以下患者; (3) 孕妇、哺乳期妇女; (4) 有胃手术史者; (5) 对试验相关药物过敏者; (6) 治疗前4 wk接受其他抗菌药物治疗者及服用过质子泵抑制剂或H₂受体阻断剂药物者; (7) 有较严重的基础疾病者; (8) 有精神症状者; (9) 长期服用非甾体类消炎镇痛药或糖皮质激素者; (10) 拒绝在安徽省第二人民医院进一步治疗的病例. 共有167例患者纳入观察, 对其中142例患者予以行内镜检查证实有胃黏膜不同程度的炎症、萎缩、糜烂或溃疡, 另有25例患者拒绝复查胃镜直接要求行 *H. pylori* 再根除. 其年龄19-65岁, 平均年龄为39.33

■相关报道

黄晓曦等研究发现序贯疗法对于 *H. pylori* 根除率可达90%以上, 但也有文献研究认为序贯疗法不适合中国 *H. pylori* 根除的国情.

表 1 两种方案补救治疗情况

分组	n	随访(n)	根除结果		PP根除率(%)	ITT根除率(%)	不良反应(n)
			阴性	阳性			
序贯组	85	77	60	17	77.92	70.60	9
四联组	82	75	61	11	84.72	74.40	11
P值					0.288	0.582	0.587

PP: 符合方案集; ITT: 意向性治疗原则。

岁。男94例,女73例。每例参与治疗的患者均告知*H. pylori*根除的意义、可能的失败率、药物的可能不良反应及复诊的必要性,并签署知情同意书。以电脑编号随机分组,其中序贯治疗组85例,四联治疗组82例。雷贝拉唑(江苏济川药业),阿莫西林胶囊(珠海联邦制药),克拉霉素分散片(南京瑞尔制药),奥硝唑片(四川百利制药),雷贝拉唑(江苏济川药业),枸橼酸铋钾胶囊(苏州东瑞制药),左氧氟沙星片(河南天方制药)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 随机将病例分为2组,即序贯疗法治疗组及四联疗法治疗组。序贯治疗组给药方法为: 前5 d予以雷贝拉唑10 mg,饭前口服,2次/d;阿莫西林胶囊1000 mg,饭后口服,2次/d;后5 d予以雷贝拉唑10 mg,口服2次/d;克拉霉素分散片500 mg,饭后口服,2次/d;奥硝唑片0.5 g,饭后口服,2次/d。四联治疗组给药方法为: 雷贝拉唑10 mg,饭前口服,2次/d;枸橼酸铋钾胶囊300 mg,2次/d,饭前口服;左氧氟沙星片0.2 g,2次/d,饭后服用;阿莫西林1000 mg,2次/d,饭后服药,以上四联共服药12 d。两组均在治疗过程中观察用药不良反应并记录。

1.2.2 *H. pylori*感染及根除疗效判断: 以¹⁴C尿素呼气试验作为诊断*H. pylori*感染的方法。所用仪器型号为: 海得威HUBP-01。所有患者在予以治疗前均行¹⁴C呼气试验检查为阳性者(dpm>100)判断为*H. pylori*现正感染。患者停药1 mo后复诊,再次行¹⁴C呼气试验,阴性者(dpm<100)则认为*H. pylori*根除成功。

统计学处理 以SPSS16.0统计软件进行统计学分析,根除率的比较用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再根除率比较 共有152例随访成功,随访成功率为91.02%。其中3例因服药出现较严重不良反应(1例全身广泛皮疹,1例出现全身浮肿,1例

患者严重失眠)而退出治疗。共有149例复查¹⁴C尿素呼气试验。其中序贯治疗试验组有77例复查¹⁴C尿素呼气试验,有60例结果为阴性,按符合方案(per-protocol, PP)分析根除率达77.92%,按意向治疗(intention-to-treat, ITT)分析根除率为70.6%。四联治疗组82例共有75例随访成功,其中3例出现严重的不良反应而退出试验,有72例复查¹⁴C尿素呼气试验,61例复查结果为阴性,PP分析根除率为84.72%,ITT分析根除率为74.4%。结果显示四联治疗组根除率略高于标准四联疗法组。两组PP分析根除率差异无统计学意义(60/77与61/72, $\chi^2 = 1.127$, $P = 0.288$),在ITT根除率方面差别也无统计学意义(60/85与61/82, $\chi^2 = 0.302$, $P = 0.582$)(表1)。

2.2 不良反应发生情况 我们对于每一位随访成功的患者均追踪不良反应,并认真填写不良反应记录。结果显示较常见的不良反应主要有: 恶心、头昏、乏力、失眠、腹泻、黑便、皮疹、口腔金属味等,另有1例主诉服药过程中有心悸出现,测心电图未发现心律失常等表现,1例主诉服药后有肢体手足短暂性麻木感觉。在治疗中有3例出现较严重的不良反应从而退出试验,这3例严重不良反应均发生在四联疗法试验组,经积极对症治疗后症状消失。其余不良反应均可耐受,未经特殊治疗并完成试验。因为在予以治疗前均已告知患者可能的不良反应,患者的依从性相对较高。不良反应总体发生情况为: 序贯治疗组中,随访的77例共有9例出现不同程度的不良反应,不良反应发生率为11.7%。四联治疗组中,随访的75例中,有11例发生不良反应(包括3例较严重不良反应),不良反应发生率分别为14.7%。两组不良反应发生率差异无统计学意义(9/77 vs 11/75, $\chi^2 = 0.295$, $P = 0.587$)(表1)。

3 讨论

我国是*H. pylori*感染的高发人群,总体感染率达56.22%,且存在一定的地区性差异^[2]。*H. pylori*

■创新盘点

本文对含左氧氟沙星的四联疗法对首次根除*H. pylori*失败者再根除的治疗效果进行观察,并对序贯疗法的疗效进行观察,将两者的疗效进行比较。

■应用要点

本文作者用3年的时间,观察两种不同治疗方案对于首次*H. pylori*根除失败者再根除时疗效,为临床医师在行*H. pylori*再根除时选择治疗方案提供一定的参考依据。

■名词解释

标准四联疗法: 按照《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》意见, 采用的两种抗菌药物、一种质子泵抑制剂、一种铋剂组成的四联根除*H. pylori*的治疗方案, 称为标准四联方案。

已被告证实与慢性胃炎、功能性消化不良、胃癌、消化性溃疡及胃黏膜相关淋巴瘤^[3]、特发性血小板减少性紫癜^[4]、不明原因的缺铁性贫血^[5]等有密切关系。根除*H. pylori*可以有效减少上述疾病的发生概率^[6-9]。但是在临床上由于抗菌药物的广泛应用, *H. pylori*耐药性逐渐上升, 尤其是甲硝唑及克拉霉素的耐药率明显增加^[10]。传统的标准三联疗法根除率明显降低。2012年Maastricht IV^[11]共识及我国井冈山共识^[1]正式将标准四联疗法列为根除*H. pylori*的首选方案, 同时Maastricht IV共识意见尚建议将序贯疗法作为根除*H. pylori*的一线治疗方案。

多项多中心临床研究^[12,13]证明, 序贯疗法根除*H. pylori*具有根除率高且不受如*CagA*基因缺失、克拉霉素耐药或吸烟等因素的影响, 且不良发生率低, 可以作为*H. pylori*根除的一线治疗方案。我国也有大量文献报道序贯疗法对于*H. pylori*的高根除率及低不良反应^[14,15]。但对于初次根除失败拟行再根除的患者是否适用序贯疗法方案的报道相对较少。我们采用耐药性相对较低的替硝唑口服代替甲硝唑的序贯疗法方案根除*H. pylori*。结果发现: 对于初次治疗失败者再次行*H. pylori*根除术者, 其再根除率仅达77.92%, 且不良反应发生率约10%左右, 达不到Maastricht III^[16]共识意见推荐的最低80%根除率的标准要求。因此我们认为, 不建议将序贯疗法作为*H. pylori*再根除的首选方案。

标准四联疗法在我国首次*H. pylori*根除时被确定为首选的方案^[1]。能否作为*H. pylori*根除失败补救根除方案尚有争议。我们采用的四联方案中, 去除耐药率相对较高的克拉霉素, 用文献报道耐药率相对较低的左氧氟沙星替代。治疗时间为12 d。结果发现, 总根除率达也仅84.72%, 根除率略高于序贯疗法组, 但意向根除率较低, <80%, 同样达不到Maastricht III共识推荐的最低阈值, 且不良反应也较多, 3例较严重的不良反应均发生在标准四联组。因此, 我们认为, 不建议将此四联疗法作为对首次*H. pylori*根除失败患者的首选补救根除方案。

*H. pylori*根除失败的原因很多, 细菌耐药是导致根除失败的最主要原因。在我国阿莫西林耐药率低, 被认为是根除*H. pylori*的基础用药, 且井冈山共识也认为阿莫西林可以重复使用。纳入试验的两组患者在首次根除*H. pylori*时基本都含有阿莫西林。但阿莫西林也存在一定的耐药性, 我们在行*H. pylori*再根除时没有充分考

虑阿莫西林耐药情况, 两个治疗方案中仍然选用阿莫西林作为治疗的基本药物之一, 这也可能是再根除率偏低的原因之一。尽管国内外有较多的文献报道序贯疗法对*H. pylori*有较高的根除率, 但也有文献报道首次根除*H. pylori*效果不理想, 可能与细菌耐药的地区性差异有关。我们的实验结果不支持本地区患者在行*H. pylori*再根除时将序贯疗法作为首选的方案。

另外*H. pylori*感染相关的不同的疾病类型也会影响*H. pylori*的根除率。患者的年龄、性别、是否吸烟、胃酸环境、细菌的定植部位等均可影响*H. pylori*的根除率。我们在行相关的试验时未将上述因素考虑在内, 这也可能是两组试验在行*H. pylori*再根除效果均不满意的原因之一。这也要求我们以后临床工作中对于*H. pylori*的再根除时应充分考虑各种因素, 有条件的情况下应该行*H. pylori*耐药性检测, 改用根除*H. pylori*耐药性低、更有效的相关药物, 提高*H. pylori*再根除率, 减少*H. pylori*耐药的产生。另外也可以加用其他新治疗方法如联合口腔洁治可能会提高*H. pylori*的根除率^[17]。另外增加质子泵抑制剂的剂量也可以提高*H. pylori*的根除率^[18]。按照井冈山共识意见加用耐药率低且可以重复使用的呋喃唑酮或四环素也可能会提高*H. pylori*的再根除率^[19]。

4 参考文献

- 1 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2012; 10: 655-661
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入治疗 2010; 5: 265-270
- 3 Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated gastric MALT-lymphoma. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1047-1062 [PMID: 21919927 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x]
- 4 Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, Volzone F, Jovic G, Leonardi G, Donelli A, Torelli G. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. Blood 2007; 110: 3833-3841 [PMID: 17652264 DOI: 10.1182/blood-2006-12-063222]
- 5 Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, Sun X, Rong L, Zhong L, Sun DY, Lin H, Cai MC, Chen ZW, Hu B, Wu LM, Jiang YB, Yan WL. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010; 16: 886-896 [PMID: 20143469 DOI: 10.3748/wjg.v16.i7.886]
- 6 Vilariño-Güell C, Chai H, Keeling BH, Young JE,

- Rajput A, Lynch T, Aasly JO, Uitti RJ, Wszolek ZK, Farrer MJ, Lin SC. MEIS1 p.R272H in familial restless legs syndrome. *Neurology* 2009; 73: 243-245 [PMID: 19620614 DOI: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009]
- 7 Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-1240 [PMID: 18945961 DOI: 10.1182/blood-2008-07-167155]
- 8 Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, Mandelli F, Caprilli R, Delle Fave G. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 668-672 [PMID: 10577329 DOI: 10.7326/0003-4819-131-9-199911020-00037]
- 9 李晓波, 戈之铮, 陈晓宇, 赵毓嘉, 张达荣, 戴军, 薛寒冰, 刘文忠, 萧树东. 功能性消化不良根除幽门螺杆菌后症状改善相关因素分析. *中华消化内镜杂志* 2006; 2: 109-114
- 10 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建中, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. *胃肠病学* 2007; 9: 525-530
- 11 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 12 Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563 [PMID: 17438314 DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00006]
- 13 Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2220-2223 [PMID: 18564109 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01924.x]
- 14 黄晓曦, 田慧, 江雪梅, 高峰. 序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效分析. *中国临床医学* 2011; 2: 191-192
- 15 黄鑫薪, 熊理守, 马师洋, 白鹏, 董吁钢, 杨岫岩, 高修仁, 梁柳琴, 周丽雅, 陈旻湖. 三联疗法与序贯疗法在长期服用非甾体类抗炎药人群中根除幽门螺杆菌的疗效观察. *中华消化杂志* 2012; 12: 814-817
- 16 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 17 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗. *中华医学杂志* 2012; 12: 836-839
- 18 Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868-877 [PMID: 18644011 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x]
- 19 吕农华, 祝荫. 含呋喃唑酮的治疗方案在幽门螺杆菌根除治疗中的应用. *中华医学杂志* 2012; 10: 662-663

同行评价

虽然是阴性结果, 但是有一定临床意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



腹部闭合伤致门腔静脉系统广泛气体栓塞1例并文献复习

张玉波, 袁亚松, 李佳桂, 刘振坤, 陈立敏, 纪志伟

■背景资料

肝门静脉积气症(hepatic portal venous gas, HPVG)是急腹症, 目前国内外报道的较少, 但随着高分辨率计算机断层扫描(computed tomography, CT)的应用, HPVG的诊断率较前有所增加, 该病发病急骤, 病情凶险, 但需要综合分析患者情况以制定切实可行的治疗方案。

张玉波, 刘振坤, 纪志伟, 涿州市医院急诊科 河北省涿州市 072750

袁亚松, 李佳桂, 涿州市医院消化科 河北省涿州市 072750

陈立敏, 涿州市医院重症监护室 河北省涿州市 072750

张玉龙, 主治医师, 主要从事肝硬化和胰腺炎的研究。

作者贡献分布: 本文由张玉波撰写; 袁亚松、刘振坤及李佳桂收集病例资料; 陈立敏与纪志伟查阅文献等共同参与完成。

通讯作者: 张玉波, 主治医师, 072750, 河北省涿州市范阳西路129号, 涿州市医院急诊科. qaz301214@126.com

电话: 0312-5521022

收稿日期: 2014-10-21 修回日期: 2014-11-19

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-18

Extensive gas embolism of portacaval system in a patient with blunt abdominal trauma

Yu-Bo Zhang, Ya-Song Yuan, Jia-Gui Li, Zhen-Kun Liu, Li-Min Chen, Zhi-Wei Ji

Yu-Bo Zhang, Zhen-Kun Liu, Zhi-Wei Ji, Department of Emergency Medicine, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Ya-Song Yuan, Jia-Gui Li, Department of Gastroenterology, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Li-Min Chen, Intensive Care Unit, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Bo Zhang, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Zhuozhou City Hospital, 129 Fanyang West Road, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China. qaz301214@126.com

Received: 2014-10-21 Revised: 2014-11-19

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-18

Abstract

Extensive portal vein and inferior vena cava gas embolism is the late presentation of hepatic portal venous gas (HPVG), and it is a rare clinical condition. This paper reports a case of extensive gas embolism of the portocaval system due to closed abdominal injury. A literature review was also performed to better understand the epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of HPVG.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic portal venous gas; Pneumatosis intestinalis

Zhang YB, Yuan YS, Li JG, Liu ZK, Chen LM, Ji ZW. Extensive gas embolism of portacaval system in a patient with blunt abdominal trauma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 358-362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/358.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.358>

摘要

广泛门静脉、下腔静脉系统气体栓塞是肝门静脉积气症(hepatic portal venous gas, HPVG)的晚期表现, 临床罕见。本文报道因腹部闭合伤所致门腔静脉系统广泛气体栓塞1例, 结合文献复习, 从流行病学、病因、发病机制、诊断方法及治疗方案等方面系统认识HPVG, 以期临床医师提供一定的帮助。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝门静脉积气症; 肠壁囊样积气症

核心提示: 肝门静脉积气症(hepatic portal venous gas)可以由腹部闭合伤引起, 动态观察病情变化并及时复查腹部计算机断层扫描(computed tomography)有利于及早发现该症, 进行积极保守治疗是治疗基础, 必要时剖腹探查手术治疗。

张玉波, 袁亚松, 李佳桂, 刘振坤, 陈立敏, 纪志伟. 腹部闭合伤致门腔静脉系统广泛气体栓塞1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 358-362 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/358.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.358>

0 引言

广泛门静脉、下腔静脉系统气体栓塞是肝门静脉积气症(hepatic portal venous gas, HPVG)的晚期表现, HPVG属于急腹症, 临床上起病急骤, 多表现为持续剧烈的腹痛, 常伴有呕吐, 是由于肝门静脉血流受阻、侧支循环尚未建立所引起。患者常来不及做影像学检查即迅速死亡, 故影像学资料甚少。现报道1例并复习文献如下。

1 病例报告

李某, 男, 60岁。主因外伤后腹痛14 h, 心悸2 h来

■同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

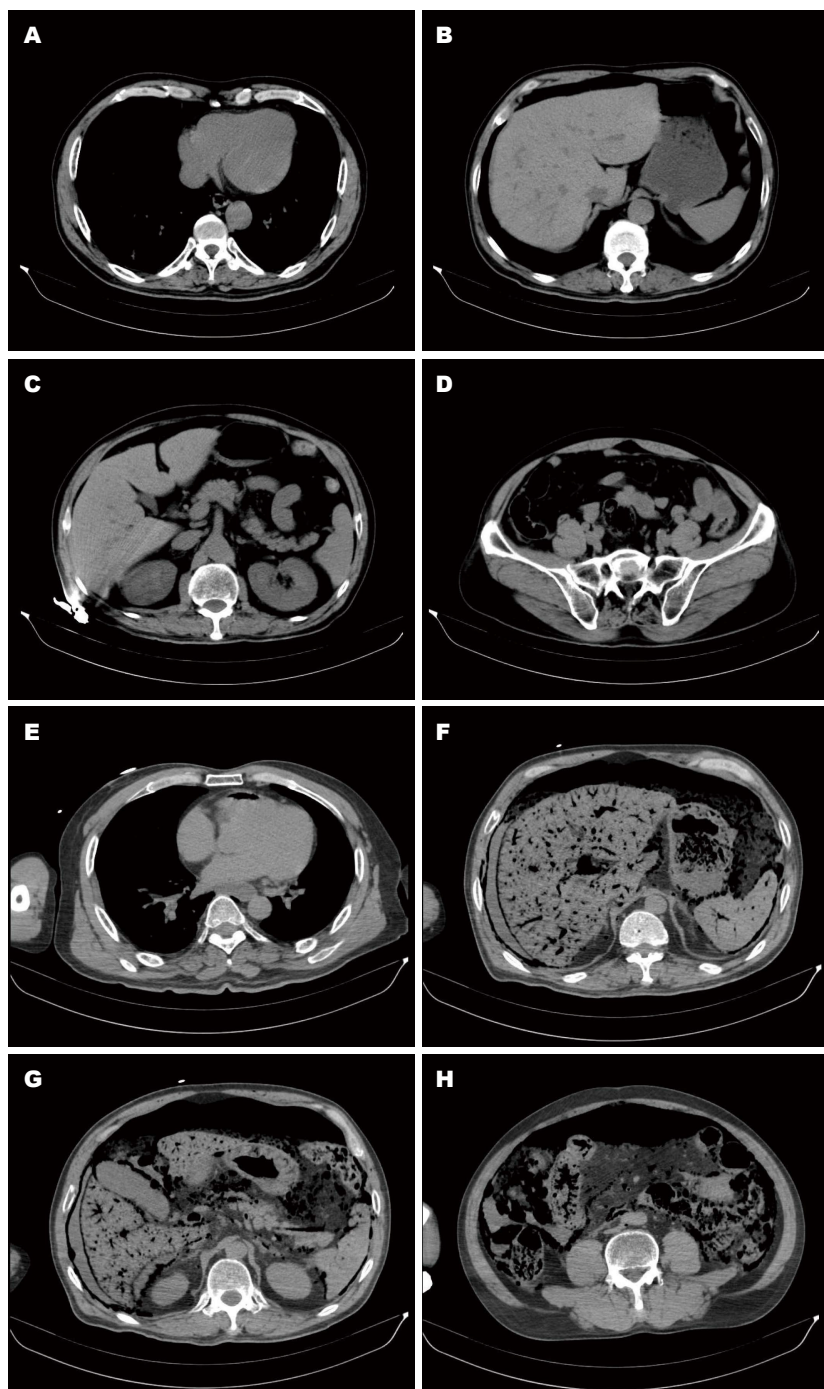


图1 患者计算机断层扫描结果. A-D: 发病初; E-H: 复查时.

■**研发前沿**
HPVG的发病机制目前有细菌学说、机械学说两种理论,或者二者共同作用,尚待进一步明确.

院.既往有高血压、糖尿病、心肌梗死、脑梗死等.患者于14 h前因晚间骑自行车时不慎撞墙摔倒,出现持续腹痛.当时就诊外院,生命体征在正常范围,查体腹软,无固定压痛.腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)见双侧腹股沟疝,少量腹水(图1A-D),考虑腹部闭合伤,血常规示白细胞 $4.23 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $3.54 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比83.7%;血红蛋白161 g/L,血小板(platelets, PLT) $163 \times 10^9/L$,随机血糖19 mmol/L,肝肾功能、电解质、心肌酶、凝血四项均正常.心电图结果窦性心律,心率83次/min.

静点抗生素并给予曲马多止痛后,腹痛减轻离院.但2 h前腹痛再次明显,持续不缓解,出现心悸、周身乏力、出汗.遂来我院就诊,查体血压90/60 mmHg,心率115次/min,腹部膨隆,有腹肌紧张、压痛、反跳痛,叩鼓音明显,肠鸣音消失.复查头胸腹CT示:(1)颅脑及胸部CT平扫未见明显异常;(2)心腔、大血管内少量积气,腹腔大量积气,门静脉、肝静脉、下腔静脉、胃壁、肠壁、胆囊壁广泛积气;(3)腹腔内、盆腔内少量积液;(4)双侧腹股沟疝(图1E-H).随后患者休克,经积极心肺复苏无好转,宣布死亡.

■**相关报道**
HPVG的主要病因是肠壁缺血、坏死,有外科创伤、肠梗阻亦有非外科疾病如秋水仙碱毒性作用,以及内镜下逆行胰胆管造影术后等医源性病因等等.

■创新盘点

由腹部闭合伤引起门腔静脉系统广泛积气极为罕见, 须引起临床医师的警惕。

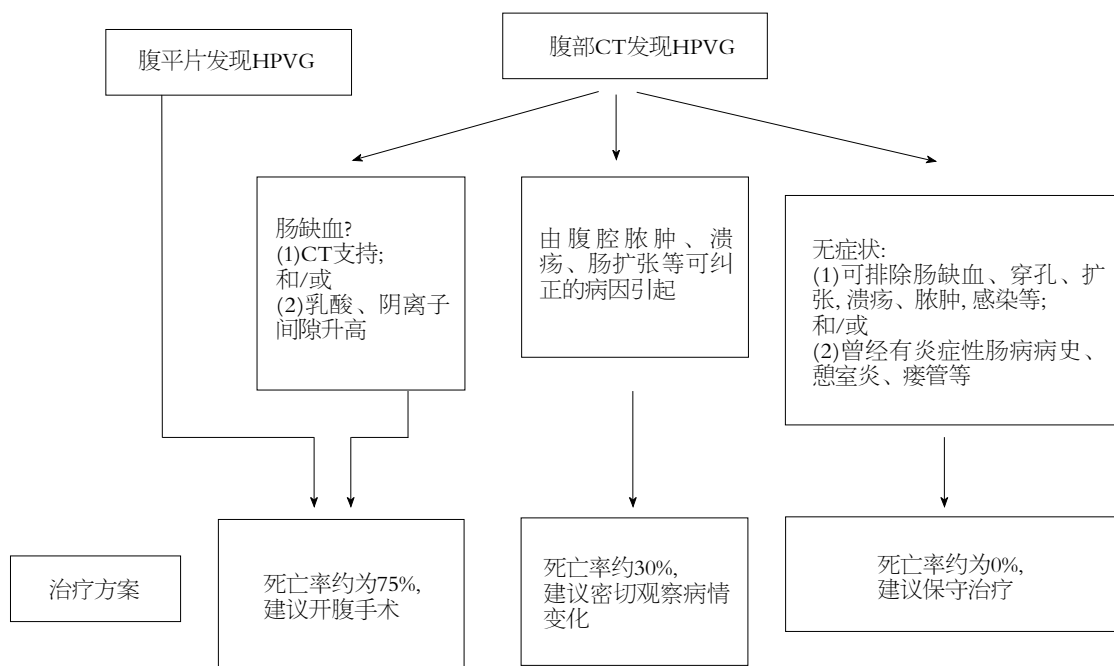


图2 HPV诊治路径. HPV: 肝门静脉积气症; CT: 计算机断层扫描。

2 讨论

门静脉主干由肠系膜上静脉和脾静脉在胰颈后方汇合而成, 收集腹部盆部消化系、脾、胰和胆囊的静脉血。肠系膜下静脉多汇入脾静脉。门静脉携带消化系静脉血进入肝脏后经由肝静脉汇入下腔静脉^[1]。门腔静脉系统积气是指肝门静脉及其各级肝内、外属支、下腔静脉系统出现气体。考虑本例患者HPVG在先, 如图2所示因门脉系统气体量巨大, 且压力高, 气体经由肝窦、肝静脉血液汇入下腔静脉系统, 并进入心腔, 造成门腔静脉系统广泛积气, 临床罕见。

2.1 流行病学 HPV并非一种独立的疾病, 但却是急性腹部病理改变的一种诊断线索。多表现为急腹症, 临床上起病急骤, 症状凶险, 患者常有剧烈的腹痛、呕吐、便血、脾大和腹水, 此为肝门静脉血流受阻、侧支循环尚未建立所引起。患者常常来不及做影像学检查就迅速死亡, 故影像学资料甚少。最初个案报道HPVG死亡率极高, 早在1955年Wolfe等^[2]首次报道6例新生儿因坏死性肠炎, 并发HPVG后死亡。1960^[3]及1961^[4]年先后报道有5例成人因HPVG死亡。而首例存活的报道在1965年^[5]。1978年Liebman等^[6]总结分析文献得出HPVG死亡率高达75%。从而形成一种结论: HPV预后极差, 且患者多在短时间内死亡, 需要外科剖腹探查治疗。而随着现代腹部CT分辨率的提高, HPV的早期诊断率也在逐步提高, 2001年的一项研究总结HPVG

的死亡率仅有39%。男女HPVG的患病率无明显区别^[7]。大约50%的HPVG有肠壁囊样积气症(pneumatosis intestinalis, PI)^[8]。而PI和HPVG先后出现于同一个疾病过程, PI多进一步进展为HPVG^[2]。

2.2 病因 HPV的主要病因是肠壁缺血、坏死, 且是最主要的致死性病因, 但近半个世纪以来, 总结发现HPVG的非致死性病因有如下三类: (1)外科病变: 克罗恩病、溃疡性结肠炎、移植物抗宿主病、肠梗阻、假性肠梗阻、细菌性脓肿、憩室炎、麻痹性肠梗阻、化脓性胆管炎及肠痿; (2)非外科疾病: 囊性纤维病、癫痫及秋水仙碱毒性作用; (3)医源性HPVG: 腹腔镜检查后、内镜下逆行胰胆管造影术后、其他内窥镜操作后、胃扩张术后^[9]、肝移植后、肿瘤射频消融术后、动脉导管置入术后及灌肠后等^[10,11]。

2.3 发病机制 门脉系统积气的病理生理具体机制尚不明确, 积气的来源目前有两种假说: (1)细菌学说: 即微生物来源的气体, 如大肠埃希菌、梭状芽孢杆菌以及其他产气细菌经过损伤的黏膜层进入黏膜下层, 并在肠壁内产气进入门脉系统; (2)机械学说: 即肠腔内气体的吸收, 黏膜损伤以及肠扩张是重要因素。第一种假说源自Yale等^[12]的研究: 他们将产气芽孢梭菌注入无菌小鼠的小肠、盲肠或腹腔, 导致肠壁囊样积气症, 而囊里的气体被证明是氢气, 这些氢气恰恰是由产气芽孢梭菌产生的。从而证实腹腔、肠

■应用要点

对腹部闭合伤后持续腹痛患者一定要高度警惕, 密切观察病情变化, 需动态监测腹部CT变化。从而增加HPVG的诊断率, 及时调整治疗方案降低HPVG的死亡率。

道的细菌感染可导致HPVG. 有研究发现在仅有脓毒症而无肠坏死的患者中可出现HPVG, 证实细菌感染是HPVG的独立机制^[6,7]. 第二种假说的依据是肠腔黏膜受损或肠腔压力过大, 使肠腔内的气体进入肠壁经毛细血管进而吸收入门脉系统.

2.4 诊断 HPVG主要由影像学如X线平片、超声、CT诊断. (1)腹平片: 从肝门到肝脏边缘水平走向、管状透亮现象, 即门静脉中的离心血流将气体积聚于肝边缘, 从而显示出门静脉的细小分支. 左侧卧位的腹平片更有利于发现上述征象; 有文献^[13]报道, 经回顾性分析HPVG的腹平片, 通过仔细的阅片才有可能将阳性诊断率提高到12.5%, 但如经腹平片发现HPVG多提示肝门静脉积气量巨大, 病情已经发展到相当严重程度, 且多有肠坏死, 预后差; (2)超声: 门静脉内随血液流动的气泡样或点状强回声, 肝实质内边界不清的条片状强回声区^[14]. 彩超的超声表现为门静脉管腔内有小的点状强回声顺血液流动方向往肝快速移动, 可流到肝包膜下; 积气数量较少只在门静脉内观察到点状强回声, 随着积气量的增加, 气体会在肝左叶积聚形成条索状强回声, 当气体数量进一步增加可导致肝回声不均^[15]; (3)腹部CT: HPVG的典型CT表现是肝内枯枝状气体密度影, 自肝门向远端逐渐变细, 并可于门脉主干及其属支内见气体影, 发现门脉气栓是诊断绞窄性肠梗阻、肠坏死的有力佐证. 须与肝内胆管积气鉴别, 该症多有胆道手术史, CT表现为较分散的气体影, 且肝外胆管内常可见气体. 另外, 因门静脉血流方向为离心性, 与胆汁相反, 所以HPVG气体多位于肝包膜下2 cm的肝实质内, 而肝内胆管胆汁引流方向为向心性, 故肝内胆管内气体多位于肝实质中央^[16].

2.5 治疗 本文的主要目的是系统了解HPVG, 显然CT的发展使我们有更多的机会发现门脉系统的气体, 但并不是CT的发现可以使我们制定临床或者手术的决策, 而是明确疾病的严重程度. 目前HPVG的处理主要是保守治疗和手术治疗, 需综合患者的临床表现及影像学、实验室检查决定. 如果由腹平片发现HPVG, 或CT发现HPVG且有肠缺血坏死的证据以及乳酸、阴离子间隙升高, 死亡率约为75%, 建议强有力的治疗: 立即开腹探查手术^[17]. 如果仅由CT发现HPVG且是由腹腔脓肿、溃疡、肠扩张等可纠正的病因引起, 但没有肠缺血征象, 死亡率约30%, 建议保守对症治疗, 密切观察病情变化. 如

果CT发现HPVG, 有消化系溃疡、脓肿、感染和或曾经有炎症性肠病、憩室炎、瘘管等病史, 但临床无症状或症状轻微, 并可排除肠缺血、穿孔、扩张等急腹症, 死亡率约为0%, 建议保守治疗. 诊治的步骤如图2^[10].

本病例特点是: 该例HPVG由腹部闭合伤引起, 肠系膜静脉、门静脉、下腔静脉、心室广泛积气少见, 考虑HPVG在先, 因门脉系统气体量巨大, 且压力高, 气体经由肝窦、肝静脉血液汇入下腔静脉系统, 并进入心腔, 造成门腔静脉系统广泛积气, 更为罕见, 且导致患者不足24 h快速死亡, 国内外尚未见报道. 患者外伤后早期可能为小病灶损伤, 但腹水是重要提示, 且既往有高血压、糖尿病、心脑血管病等基础病, 临床医师须动态监测病情变化. 在胃肠道广泛积气的情况下, 复查CT所见不能明确是否出现消化系穿孔、肠系膜栓塞及其部位, 较为遗憾. 总结经验教训对持续腹痛患者一定要高度警惕, 密切观察生命体征及局部体征. 恰当选择影像学检查, 如腹平片、超声、腹部CT, 必要时增强CT, 并及时复查. 对于积极保守治疗后症状仍进行性加重, 生命体征不稳定的患者, 可考虑急诊手术治疗, 从而降低HPVG的治疗成本及死亡率.

3 参考文献

- 1 周康荣, 陈祖望. 腹部磁共振成像. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 774-775
- 2 Wolfe JN, Evans WA. Gas in the portal veins of the liver in infants; a roentgenographic demonstration with postmortem anatomical correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955; 74: 486-488 [PMID: 13249015]
- 3 Susman N, Senturia HR. Gas embolization of the portal venous system. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1960; 83: 847-850 [PMID: 13835795]
- 4 Wiot JF, Felson B. Gas in the portal venous system. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961; 86: 920-929 [PMID: 14040292]
- 5 Lazar Hp. Survival following portal venous air embolization: Report of a case. *Am J Dig Dis* 1965; 10: 259-264 [PMID: 14263063 DOI: 10.1007/BF02233756]
- 6 Liebman PR, Patten MT, Manny J, Benfield JR, Hechtman HB. Hepatic--portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance. *Ann Surg* 1978; 187: 281-287 [PMID: 637584 DOI: 10.1097/0000658-197803000-00012]
- 7 Kinoshita H, Shinozaki M, Tanimura H, Umemoto Y, Sakaguchi S, Takifuji K, Kawasaki S, Hayashi H, Yamaue H. Clinical features and management of hepatic portal venous gas: four case reports and cumulative review of the literature. *Arch Surg* 2001; 136: 1410-1414 [PMID: 11735870 DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1410]
- 8 Wiesner W, Mortelé KJ, Glickman JN, Ji H, Ros PR. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric

■名词解释

门腔静脉系统积气: 是指肝门静脉及其各级肝内、外属支、下腔静脉系统出现气体或形成气体栓塞.

■同行评价

门静脉系统气体栓塞临床罕见,但危害性大。文章不仅介绍了1例由腹部闭合伤引发的门静脉和腔静脉系统的广泛栓塞病例,提供了翔实的临床资料,且综述了门静脉系统气体栓塞的临床表现、影像学表现,以及诊疗流程。对提高临床医师对此问题的认识有帮助。特别是诊疗流程图,简明扼要,有较强的临床实用价值。

- 9 Lee CG, Kang HW, Song MK, Kim JH, Lee JK, Lim YJ, Koh MS, Lee JH. A case of hepatic portal venous gas as a complication of endoscopic balloon dilatation. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1108-1110 [PMID: 21860565 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.8.1108]
- 10 Nelson AL, Millington TM, Sahani D, Chung RT, Bauer C, Hertl M, Warshaw AL, Conrad C. Hepatic portal venous gas: the ABCs of management. *Arch Surg* 2009; 144: 575-581; discussion 581 [PMID: 19528392 DOI: 10.1001/archsurg.2009.88]
- 11 Abboud B, El Hachem J, Yazbeck T, Doumit C. Hepatic portal venous gas: physiopathology, etiology, prognosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3585-3590 [PMID: 19653334]
- 12 Yale CE, Balish E, Wu JP. The bacterial etiology of pneumatosis cystoides intestinalis. *Arch Surg* 1974; 109: 89-94 [PMID: 4365449 DOI: 10.1001/archsurg.1974.01360010067017]
- 13 Peloponissios N, Halkic N, Pugnale M, Jornod P, Nordback P, Meyer A, Gillet M. Hepatic portal gas in adults: review of the literature and presentation of a consecutive series of 11 cases. *Arch Surg* 2003; 138: 1367-1370 [PMID: 14662541 DOI: 10.1001/archsurg.138.12.1367]
- 14 崔立刚, 王金锐, 王淑敏, 黄曼维, 李红波, 张武. 肝门静脉积气的超声表现及临床意义. *中国医学影像技术* 2005; 21: 1242-1244
- 15 周建桥, 周春, 吴志远, 詹维伟. 门静脉积气超声表现3例. *中华超声影像学杂志* 2006; 15: 557
- 16 Hou SK, Chern CH, How CK, Chen JD, Wang LM, Lee CH. Hepatic portal venous gas: clinical significance of computed tomography findings. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 214-218 [PMID: 15138961]
- 17 Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Portal vein gas in emergency surgery. *World J Emerg Surg* 2008; 3: 21 [PMID: 18637169 DOI: 10.1186/1749-7922-3-21]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由410位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区和特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第三套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 ≤ 1000 , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材

料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

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

tgxz.pdf。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17

2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2015-02-05/07

欧洲癌症研究协会大会(EACR)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15

2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)

会议地点: 土耳其

联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13

2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)

活动地点: 西班牙

联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21

2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 新加坡

联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28

2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19

2015中国超声医学学术大会(CCUM)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22

2015年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25

第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)

会议地点: 法国

联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26

2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09

2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08

欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19

美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02

2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28

2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04

第17届世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29

第18届欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29

第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02

世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21

第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28

第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06

亚太消化病周(APDW)

会议地点: 台湾

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈积圣 教授
中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

邓安梅 教授
长海医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

侯风刚 副教授
上海市中医医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王建明 副教授
南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

王晓锋 副主任医师
中国中医科学院广安门医院

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

许剑民 教授
复旦大学附属中山医院普外科

许玲 教授
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

朱建伟 教授
南通大学附属医院胃肠外科

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





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



ISSN 1009-3079



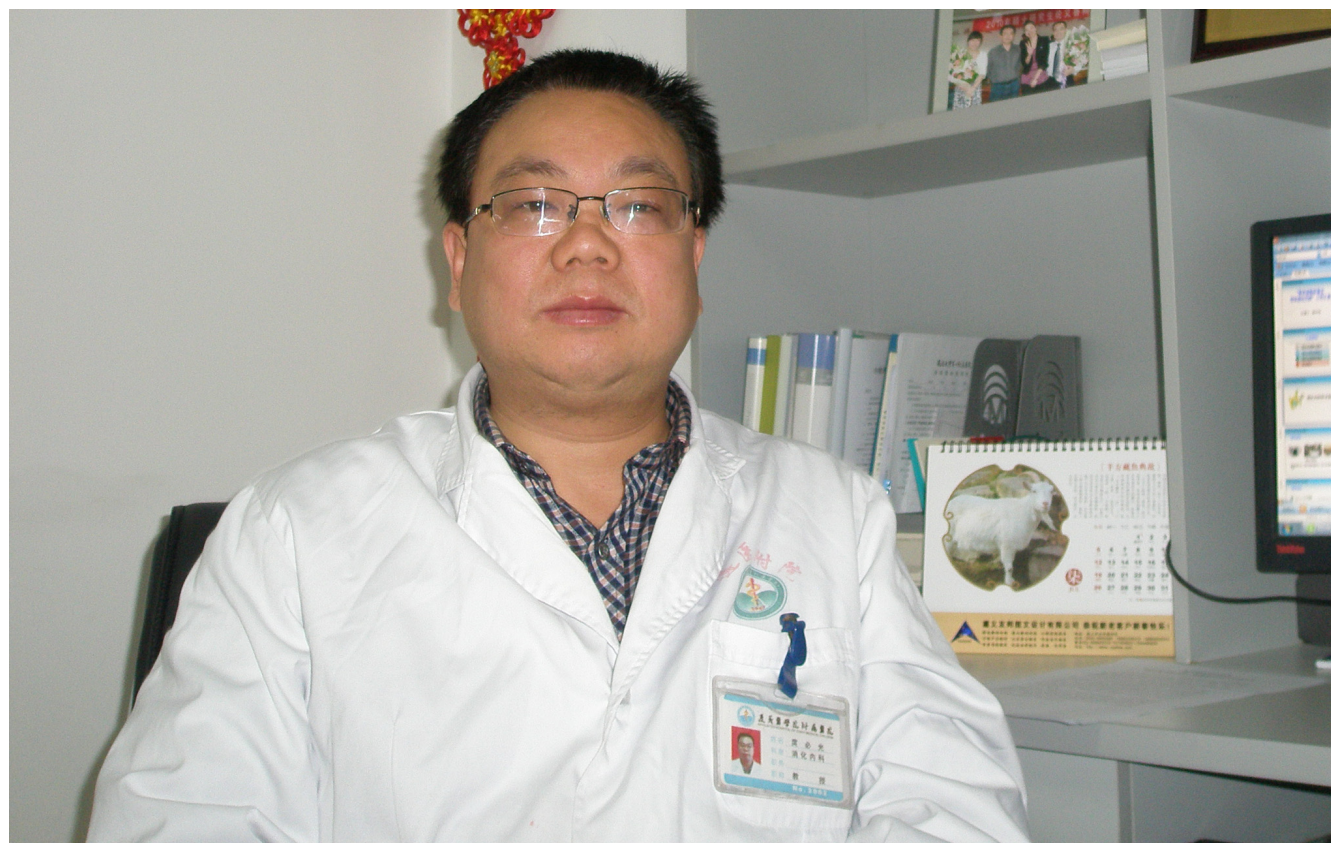
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 1 月 28 日 第 23 卷 第 3 期 (Volume 23 Number 3)



3/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由411位专家组成, 分布在中国29个省市, 自治区, 特别行政区和美国. 其中, 上海市76位、北京市62位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省21位、陕西省19位、黑龙江省16位、山东省13位、湖北省12位、吉林省12位、天津市12位、浙江省11位、福建省10位、湖南省9位、四川省9位、广西壮族自治区8位、贵州省8位、新疆维吾尔自治区8位、河北省7位、江西省7位、安徽省6位、云南省6位、重庆市5位、甘肃省2位、海南省2位、河南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位.

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师

丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师

甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师

蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师

欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授

施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师

郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
鄧敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授

陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师

丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授

李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授

吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授

彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员

代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授

万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授

黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授

沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2015 年 1 月 28 日 第 23 卷 第 3 期 (总第479期)

基础研究

363 结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值

邓超, 陈豪, 金黑鹰, 王水明

临床研究

373 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰

文献综述

381 Notch信号通路在胃癌中的研究进展

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵

388 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展

张兴光, 冯志杰

396 非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展

连娇燕, 虞必光

404 Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平

研究快报

409 原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用

罗兰, 宋强, 李禹呈, 杨拯, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 黄倩

415 半相合基因DCs-CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应

李冬斌, 司洪涛, 郑志刚, 茹丽娜, 许香梅, 徐晓云, 蔡建辉

临床经验

421 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花

426 CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽

432 微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响

沈海龙, 狄长安, 朱江

438 肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 徐迎春, 张凤春

445 热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理

451 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用

朱喜增, 翟玉峰

	<p>456 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛</p> <p>462 PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果 林雪峰, 庄桂凤</p> <p>466 无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果 李汝芬, 徐立萍, 赵文文</p> <p>470 伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效 王磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张松, 吴晓东</p> <p>476 奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果 王玲, 高东</p> <p>479 奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效 王卫东, 郭宝明</p> <p>483 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理 程锡华, 陈晚先, 曾维</p> <p>486 结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素 谢华平, 侯伟, 赵秋</p> <p>491 ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果 李光艳, 薛明辉</p> <p>495 MCM7和CDX2蛋白在II期结直肠癌组织中的表达及意义 张新星, 于瑞莲, 代小松, 谢沁</p> <p>502 晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系 陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 王浩, 戴广海</p> <p>510 大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67表达的变化 毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜</p> <p>515 择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析 李茜茜, 李永杰, 刘永红, 刘晓晔</p> <p>521 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查 张敏, 王丽娜</p> <p>525 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较 汪浩, 邹文静</p>
病例报告	<p>530 妊娠合并胃癌1例 邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆</p>
附录	<p>- 《世界华人消化杂志》投稿须知 2015年国内国际会议预告</p>

志 谢	志谢世界华人消化杂志编委
消 息	<p>372 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号</p> <p>387 《世界华人消化杂志》参考文献要求</p> <p>414 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊</p> <p>444 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费</p> <p>450 《世界华人消化杂志》外文字符标准</p> <p>469 《世界华人消化杂志》栏目设置</p> <p>482 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标</p> <p>501 《世界华人消化杂志》出版流程</p> <p>520 《世界华人消化杂志》正文要求</p>
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035 手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

January 2015 Contents in Brief Volume 23 Number 3

BASIC RESEARCH	363 Tumorigenic features of colon cancer stem cells <i>Deng C, Chen H, Jin HY, Wang SM</i>
CLINICAL RESEARCH	373 Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer <i>Zhang N, Li YX, Tao L, Yang L, Zhao J, Zhang WJ</i>
REVIEW	381 Notch signaling pathway and gastric cancer <i>Zhang YC, Li YJ, Shi J, Qin ZF, Wei PK, Yan B</i> 388 Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients <i>Zhang XG, Feng ZJ</i> 396 Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma <i>Lian JY, Tuo BG</i> 404 Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases <i>Huang ZP, Yang Y, Yang B, Yu BP</i>
RAPID COMMUNICATION	409 Protective effects of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury <i>Luo L, Song Q, Li YC, Yang Z, Chen Y, Tang LJ, Li XR, Yang YF, Yang S, Yan J, Huang Q</i> 415 Adoptive transfer of haploidentical dendritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice <i>Li DB, Si HT, Zheng ZG, Ru LN, Xu XM, Xu XY, Cai JH</i>
CLINICAL PRACTICE	421 Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy <i>Zhang XL, Tan L, Meng FW, Dong C, Huo XH, Niu WW, Ji SH</i> 426 Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer <i>Liu Y, Gao JB, Yue SW, Liu J, Gao XZ, Zheng Y, Zhang YL</i> 432 Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer <i>Shen HL, Di CA, Zhu J</i> 438 Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment <i>Zhang ZY, Xu HY, Chen B, Yang YJ, Zhang L, Wang M, Xu YC, Zhang FC</i> 445 Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer <i>Li N, Li Y, Gong P, Li J, Wang YL</i>

- 451 Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B
Zhu XZ, Zhai YF
- 456 Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B
Sun SS, Xiang HL, Liu F, Wang MJ, Hou YM, Li Y, Liang J, Tang F, Han T
- 462 Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer
Lin XF, Zhuang GF
- 466 Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis
Li RF, Xu LP, Zhao WW
- 470 Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma
Wang L, Li LZ, Shan GY, Liu XA, Yang WK, Zhang S, Wu XD
- 476 Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis
Wang L, Gao D
- 479 Clinical effects of omeprazole vs famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures
Wang WD, Guo BM
- 483 Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures
Cheng XH, Chen WX, Zeng W
- 486 Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding
Xie HP, Hou W, Zhao Q
- 491 Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors
Li GY, Xue MH
- 495 Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage II colorectal cancer
Zhang XX, Yu RL, Dai XS, Xie Q
- 502 Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy
Chen Y, Wang YR, Shi Y, Han QL, Chen L, Wu ZY, Wang H, Dai GH
- 510 Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma
Bi DM, Dong YL, Wu JP, Wang XN, Hu EB, Zheng JG, Liu NN
- 515 A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients
Li XX, Li YJ, Liu YH, Liu XY
- 521 Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery
Zhang M, Wang LN
- 525 Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*
Wang H, Zou WJ

CASE REPORT

- 530 Gastric cancer associated with pregnancy: A case report
Deng ZQ, Shu WB, Yang XF, Cao JQ

APPENDIX	- Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Meeting events calendar in 2015
ACKNOWLEDGMENT	Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	Editorial Board Member of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> , Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Zhen-Zhen Du</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Yuan-Tao Wei</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 28, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology,

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co.,
Limited Room 903, Building D,

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值

邓超, 陈豪, 金黑鹰, 王水明

邓超, 陈豪, 南京中医药大学第一临床学院 江苏省南京市 210068

金黑鹰, 王水明, 南京中医药大学第三附属医院 南京市中医院肛肠科六病区 全国肛肠医疗中心 江苏省中西医结合结直肠癌诊疗中心 江苏省南京市 210001

邓超, 主要从事中西医结合肛肠病学研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 30973837, 81273944

作者贡献分布: 本文由邓超撰写完成; 金黑鹰审校; 陈豪与王水明实验设计及收集整理资料。

通讯作者: 金黑鹰, 主任医师, 博士生导师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院, 南京市中医院肛肠科六病区, 全国肛肠医疗中心, 江苏省中西医结合结直肠癌诊疗中心。jinheiying@hotmail.com

电话: 025-52276200

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-14

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Tumorigenic features of colon cancer stem cells

Chao Deng, Hao Chen, Hei-Ying Jin, Shui-Ming Wang

Chao Deng, Hao Chen, the First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210068, Jiangsu Province, China

Hei-Ying Jin, Shui-Ming Wang, the 3rd Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; Sixth Ward, Department of Anorectal Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine; National Center of Colorectal Surgery; Colorectal Cancer Treatment Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973837 and 81273944

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Chief Physician, the 3rd Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; Sixth Ward, Department of Anorectal Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine; National Center of Colorectal Surgery; Colorectal Cancer Treatment Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 1 Jinling Road, Qinhua District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiying@hotmail.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-14

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To explore the tumorigenic features of colon cancer stem cells and to analyze their clinical significance.

METHODS: HT-29 colon cancer cells were cultured in serum free medium, and the expression of CD133 and CD44 was detected

by flow cytometry. The inhibitory effect of 5-fluorouracil (5-Fu) on HT-29 cells and HT-29 cancer stem cells was assessed, and the tumorigenic features of HT-29 cancer stem cells were studied using a mouse model.

RESULTS: Hoechst33342 staining showed that less intense nuclear staining was observed in HT-29 cancer stem cells compared with HT-29 cancer cells. The positive expression rates of CD133 and CD44 were 44.6% and 0.6% in HT-29 cells, and 92.6% and 97.8% in HT-29 cancer stem cells, respectively. HT-29 cancer stem cells were resistant to 5-Fu and the half maximal (50%) inhibitory concentration (IC) of 5-Fu was 13.087 $\mu\text{g/mL}$, significantly higher than that for HT-29 cells (1.394 $\mu\text{g/mL}$). In mouse models, the growth rate of HT-29 cancer stem cells was slower than that of HT-29 cells, but the growth rate of HT-29 cancer stem cells in lymph nodes was more quickly than that under the skin.

CONCLUSION: There is a small proportion of cancer stem cells among HT-29 colon cancer cell line. Colon cancer stem cell can be isolated by culture in serum-free medium, and the stem cells show 5-Fu resistance. Colon cancer stem cells can progress to mature cancer cells in a proper microenvironment, which implies that changing the microenvironments of cancer stem cells can prevent the cancer stem cells from progressing to mature cancer cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer stem cells; Isolation; Tumor formation; Clinical significance

Deng C, Chen H, Jin HY, Wang SM. Tumorigenic features of colon cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 363-372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.363>

摘要

目的: 研究结肠癌干细胞的肿瘤形成价值及

背景资料

传统观念认为肿瘤细胞是由体细胞突变而形成的, 突变使其可以获得无限限制生长的能力, 但并不是所有的肿瘤细胞都可以无限生长。研究表明, 部分肿瘤细胞的生长、转移和复发的特点与干细胞十分类似, 因此有学者提出了肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论。目前已在白血病、乳腺癌、恶性黑色素瘤、肠癌、肝癌等多种肿瘤中证实CSC的存在。CSC学说认为肿瘤组织内有一小群细胞与干细胞具有类似的广泛增殖、自我更新以及分化潜能等特性, 并且能表达与某些正常干细胞相同的标记蛋白。CSC理论让人们重新认识了肿瘤的起源和特性, 并且对肿瘤的临床治疗提供了新思路和新方向。

同行评议者

卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

研发前沿
探索肿瘤干细胞从肿瘤组织分离及体外培养扩增建系的方法, 建立合理的体外模型也是需要解决的问题。

其可能的临床价值。

方法: 对结肠癌干细胞进行无血清培养, 以流式细胞仪检测CD133和CD44表达, 以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制, 对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征。

结果: Hoechst33342染色后, HT-29干细胞相对于HT-29细胞有明显的核拒染现象; 流式细胞仪发现HT-29细胞CD133阳性表达比率为44.6%, CD44阳性表达比率为0.6%; 而经过培养提纯后的HT-29干细胞CD133阳性表达比率为92.6%, CD44阳性表达比率为97.8%, CD133与CD44阳性表达比率显著提高; HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu有明显的耐药作用, HT-29细胞 IC_{50} 值为1.394 $\mu\text{g/mL}$, HT-29干细胞的 IC_{50} 值为13.087 $\mu\text{g/mL}$, IC_{50} 值有明显的增高在恢复血清培养后, 体外增殖活性明显增强; HT-29干细胞体内生长速度比HT-29细胞体内生长速度显著要缓慢, HT-29细胞的肿瘤体积是HT-29干细胞肿瘤体积的两倍多; HT-29干细胞在小鼠富血管区(腋下和腹股沟淋巴结)的生长速率比皮下生长速率有明显的提高, 但与HT-29细胞的生长速率还有明显差距。

结论: 在结肠癌细胞株存在结肠癌干细胞, 通过无血清培养能分离出具有干细胞特征的结肠癌干细胞株, 结肠癌干细胞对5-Fu具有耐药性, 在适当微环境下其能快速生长, 转化为成熟的结肠癌细胞, 提示了改变结肠癌干细胞微环境可能是防止肿瘤复发的一个途径。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌干细胞; 分离; 成瘤特征; 临床意义

核心提示: 通过对结肠癌干细胞进行无血清培养, 以流式细胞仪检测CD133以及CD44的表达, 以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)进行处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制, 对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征。通过鉴定肿瘤干细胞, 寻找到调节肿瘤干细胞生物行为的因子, 将会给临床肿瘤的治疗起到巨大的推动作用。

邓超, 陈豪, 金黑鹰, 王水明. 结肠癌干细胞的肿瘤形成特征及其临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 363-372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/363.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.363>

0 引言

肿瘤干细胞在实体肿瘤发生中发挥重要作用, 肿瘤干细胞指肿瘤细胞中存在的一小群具有自我更新、无限增殖能力和多向分化潜能的肿瘤细胞, 在肿瘤形成的起始细胞并维持肿瘤的生长发挥重要作用, 而且近年来研究^[1]发现肿瘤干细胞可能是肿瘤转移、复发的根本原因。以往认为肿瘤干细胞只存在于血液系统和淋巴系统肿瘤中, 目前已确定在所有的实体肿瘤中, 肿瘤干细胞也发挥重要作用^[2]。

人体结肠的隐窝中存在的一些细胞, 这些细胞具有自我更新、分化功能, 为结肠干细胞, 这些细胞在一系列基因的调解下在结肠自我更新、修复中发挥重要作用, 维持结肠的动态平衡。当结肠干细胞受到外来的打击发生了第一次突变, 这样这些干细胞可以长期的存在, 随着时间的延长, 致癌基因突变进一步累积, 使干细胞发生转化, 出现了不对称分裂的干细胞, 进而产生了结肠癌干细胞。结肠癌干细胞(colon cancer stem cell)指具有像结肠干细胞一样自我分化和自我更新的特点, 但是结肠癌干细胞具有促使肿瘤发生、异常分化的作用, 尽管结肠癌干细胞只占结肠癌的一小部分, 但是在结直肠癌发生、复发和转移中发挥重要的作用^[3,4]。目前主要根据干细胞表明的分子标记来检测和分离结肠癌干细胞, 最常用的分子标记有CD133和CD44, 其次还有CD24、上皮特异性抗原(epithelial-specific antigen, ESA)、CD166、CD29和Lgr等^[2,5,6]。一些信号通路Wnt/ β -catenin、Notch、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等在维持结肠癌干细胞的生长和功能发挥了重要作用^[7-9]。由于结肠癌干细胞在结直肠癌发生、发展、复发和转移中发挥重要作用, 而且对化疗耐药有重要的关系, 因此研究认为可能是结直肠癌预防和治疗的一个重要靶点^[10]。

但是在临床实践中, 结肠癌干细胞存在于哪里? 既然干细胞是结肠癌发生的最早期阶段, 那么其应该不具备侵袭性, 也就是不具备远处转移能力, 由此推测结肠癌干细胞只能存在于原发肿瘤部位、而与远处转移没有关系。但是近年来的研究却认为, 结肠癌干细胞与结肠癌复发和转移具有重要的意义^[11-13]。如果说结肠癌干细胞与结直肠癌的复发、转移有关

的话, 那么其在结直肠癌发生的“腺瘤-癌”途径中就不是处于腺瘤的早期阶段, 而是在腺瘤到癌发生的一个中间阶段, 由此又可以推出一个矛盾的结论, 腺瘤-癌途径存在一个中间阶段^[14,15].

尽管目前对结肠癌干细胞的研究处于广受追捧的阶段, 认为是结肠癌治疗的新靶点, 但是对于结肠癌干细胞的了解仍然处于起步阶段. 本研究拟对结肠癌干细胞进行分离、对其生物学特性和成瘤特征进行研究, 以期进一步了解其生物学特征, 为进一步临床研究提供了基础.

1 材料和方法

1.1 材料 HT-29细胞购自美国Atcc公司、RPMI-1640培养基、无血清DMEM/F12培养基、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素购自Sigma、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、白细胞抗原(B27)、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自Gibco公司、anti-CD44-APC抗体、anti-CD133-APC抗体、FCR-block抗体(Santa Cruz公司); 酶联仪(Thermo, 产地: 美国)、流式细胞仪(BD公司, 美国)、荧光倒置显微镜(Olympus, 产地: 日本)、细胞培养瓶(康宁, 产地: 美国)、孔悬浮培养板(广州洁特).

1.2 方法

1.2.1 HT-29干细胞的培养: 人结肠癌细胞株HT-29培养于含10%FBS的RPMI-1640培养基中, 细胞生长至90%汇合度时, 0.125%EDTA-胰酶消化、洗涤与收集细胞, 离心去上清后用无血清DMEM/F12培养基(含20 ng/mL EGF, 10 ng/mL bFGF, 5 μ g/mL Insulin, 0.4%BSA, 2%B27)重悬细胞计数, 以 1×10^4 个/mL的浓度接种于6孔悬浮培养板中, 在37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂条件下培养, 经3-7 d培养后可见球体细胞生长, 37 $^{\circ}$ C沉淀30 min去除上清(含少量单个细胞及细胞碎片), 加入无血清DMEM/F12培养基扩大培养. 离心球体细胞, 消化, 传代培养, 几代提纯后收集细胞进行药物敏感性、增殖实验、流式表型及Hoechst33342染色鉴定.

1.2.2 HT-29干细胞的特性与鉴定: (1)Hoechst33342染色: HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速分别

加入RPMI-1640及DMEM/F12培养基; 培养基洗涤2次后, 分别用培养基重悬细胞悬液, 混匀, 取 2×10^5 加入2 mL细胞培养皿中, 37 $^{\circ}$ C培养箱放置2-3 h, 使其贴壁; 用超纯水按1:500比例稀释1 mg/mL的Hoechst染色至终浓度2 μ g/mL; 细胞培养皿中的贴壁细胞经PBS洗涤后, 加入Hoechst33342染液500 μ L, 10 min后, PBS清洗3次, 荧光显微镜拍照; (2)流式细胞分析: 先将HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速加DMEM/F12培养基稀释, 混匀; 1500 r/min离心5 min后, 弃上清液, 加PBS洗涤2次; 分别用PBS重悬细胞悬液300 μ L, 混匀; 将两种细胞悬液分别均匀分成3份, 每个100 μ L; 一份空白对照, 一份加10 μ L的anti-CD44-APC抗体, 混匀后4 $^{\circ}$ C避光15 min, 另一份加10 μ L的Fcr Block, 混匀, 44 $^{\circ}$ C放置15 min后, 再加anti-CD133-APC抗体10 μ L, 混匀, 4 $^{\circ}$ C放置20 min(以上都要避光操作), PBS洗涤; PBS重悬至400 μ L, 混匀后, 上流式细胞仪分别检测HT-29及HT-29干细胞表面CD44、CD133的阳性表达率; (3)药物敏感性测定: 将HT-29细胞和HT-29干细胞均以5000个/孔的浓度铺入96孔细胞培养板中. 待细胞贴壁后加入不同浓度的5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作用72 h后(每个浓度设3个复孔), 加入20 mL MTT溶液, 4 h后弃去96孔板中的培养基, 加入150 μ L DMSO, 振荡, 570 nm波长测定A值, 分别计算出5-Fu对两种细胞的IC₅₀值; (4)增殖实验: HT-29细胞和HT-29干细胞分别用含EDTA的胰酶消化打散至单个细胞, 迅速加含10%血清的1640培养基终止消化; PBS洗涤2次后, 分别用PBS重悬细胞悬液, 混匀, 分别接种至六孔板, 培养96 h, 观察细胞生长情况, 显微镜拍照.

1.2.3 体内生长试验: 分别使用HT-29干细胞及HT-29细胞进行双侧肩胛下注射, 并对HT-29干细胞进行腹股沟和腋下淋巴结注射, 观察成瘤情况. 动物数量为20只. 注射干细胞后即开始观察动物身体情况. 当有动物出现死亡或者肿瘤直径超过20 mm后, 结束实验. 进行动物尸检, 观察动物身体各个部位的肿瘤生成情况, 并拍摄照片. 计算各个部位肿瘤的发生率. 按照以下公式分别计算出肿瘤体积及增长率: 肿瘤体积(mm^3) = $0.5 \times a \times b^2$ (a为肿瘤长径, b为肿瘤短径); 肿瘤增长率 = (测量时间点肿瘤大小-开始肿瘤大小)/开始肿瘤大小.

相关报道
玛格利特公主癌症研究中心研究团队在小鼠体内复制了人类结肠癌模型以明确能否将干细胞作为临床治疗的特异性靶点. 首先, 研究人员证实了在其他肿瘤中与干细胞维持有关的基因*BMI-1*是结肠癌干细胞的重要调控因子, 他启动了周期性的自我更新、增殖及细胞存活; 其次, 研究者使用已知的小分子抑制剂成功阻断了*BMI-1*基因, 间接证实了该方法的可行性.

创新盘点

本研究采用了无血清培养的方法分离干细胞,分离出HT-29结肠癌干细胞具有球形生长、Hoechst33342染色呈核拒染现象,而且使用结肠癌干细胞常使用的表面标志CD133和CD44进行流式细胞仪分析显示,CD133和CD44阳性表达分别达到92.6%和97.8%,提示为结肠癌干细胞。在对HT-29细胞进行流式细胞仪检测时发现CD133阳性表达比率为44.6%,CD44阳性表达比率为0.6%,明显低于无血清培养后的结肠癌干细胞的阳性表达率。本研究比较了HT-29细胞和HT-29结肠癌干细胞皮下成瘤特点,发现结肠癌干细胞肿瘤生长明显缓慢,不及HT-29细胞株的一半。

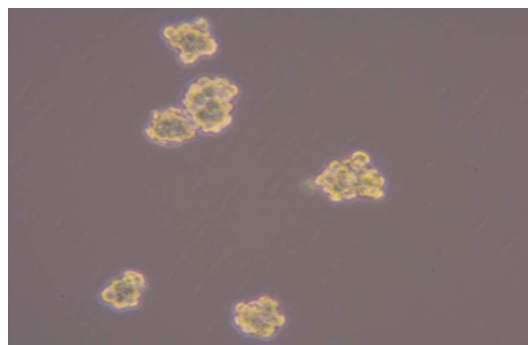


图1 培养的HT-29球形细胞。

统计学处理 所有数据用SPSS18.0统计分析,计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,独立样本 t 检验或方差分析进行检验,连续测量数据使用线性模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HT-29细胞与HT-29干细胞Hoechst33342染色 经无血清培养后,HT-29细胞呈梭形细胞,而HT-29干细胞呈球形生长;Hoechst33342染色后,HT-29干细胞相对于HT-29细胞有明显的核拒染现象(图1, 2)。

2.2 流式细胞分析HT-29细胞和HT-29干细胞CD44和CD133表达 HT-29细胞CD133阳性表达比率为44.6%,CD44阳性表达比率为0.6%;而经过培养提纯后的HT-29干细胞CD133阳性表达比率为92.6%,CD44阳性表达比率为97.8%,CD133与CD44阳性表达比率显著提高($P < 0.001$)(图3)。

2.3 HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu药物敏感性测定 HT-29干细胞相对于HT-29细胞对5-Fu有明显的耐药作用,HT-29细胞 IC_{50} 值为 $1.394 \mu\text{g/mL}$,HT-29干细胞的 IC_{50} 值为 $13.087 \mu\text{g/mL}$, IC_{50} 值有明显的增高($P < 0.001$)(图4)。

2.4 HT-29细胞和HT-29干细胞增殖实验 HT-29干细胞相对于HT-29细胞,在恢复血清培养后,体外增殖活性明显增强。进行连续测量数据比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)(图5)。

2.5 HT-29细胞和HT-29干细胞体内生长试验 HT-29干细胞体内生长速度比HT-29细胞体内生长速度显著要缓慢,HT-29细胞的肿瘤体积是HT-29干细胞肿瘤体积的2倍多;由图6比较可以看出:HT-29干细胞在小鼠富血管区(腋下和腹股沟淋巴结)的生长速率比皮下(图6A)生长速率有明显的提高,但与HT-29细胞的生长

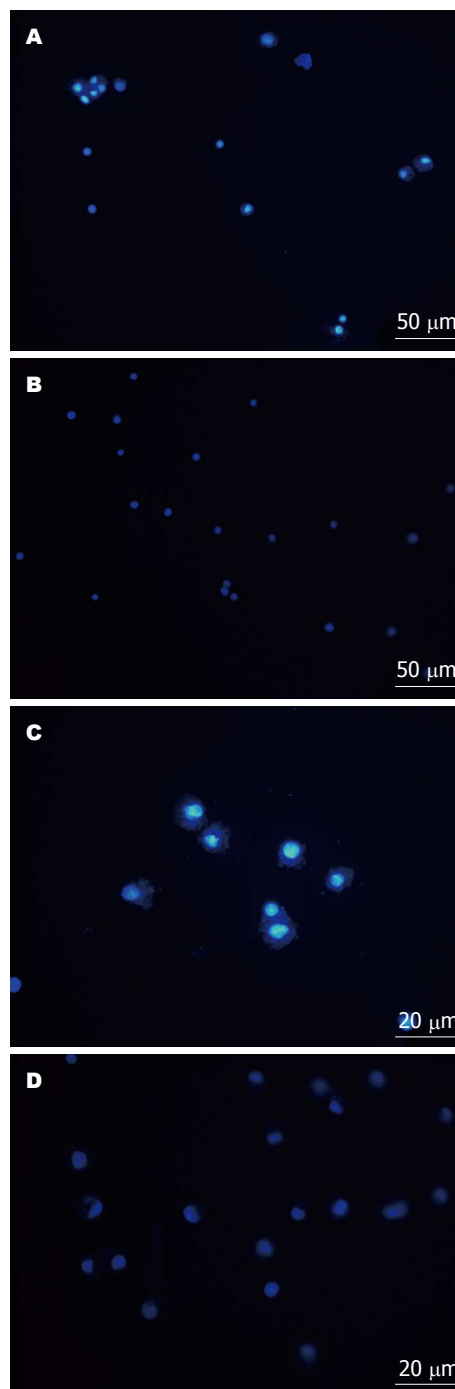


图2 HT-29细胞与HT-29干细胞Hoechst33342染色情况。A: HT-29($\times 100$); B: HT-29干细胞($\times 100$); C: 放大后HT-29($\times 400$); D: 放大后HT-29干细胞($\times 400$)。

速率还有明显差距。进行连续测量数据比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

3 讨论

结肠癌干细胞是结肠癌研究的热点课题之一,结肠癌干细胞与结肠癌的发生、发展、转移和复发有密切的关系,因此认为结肠癌干细胞是结肠癌治疗的重要靶点^[16-18]。尽管对结肠癌干细

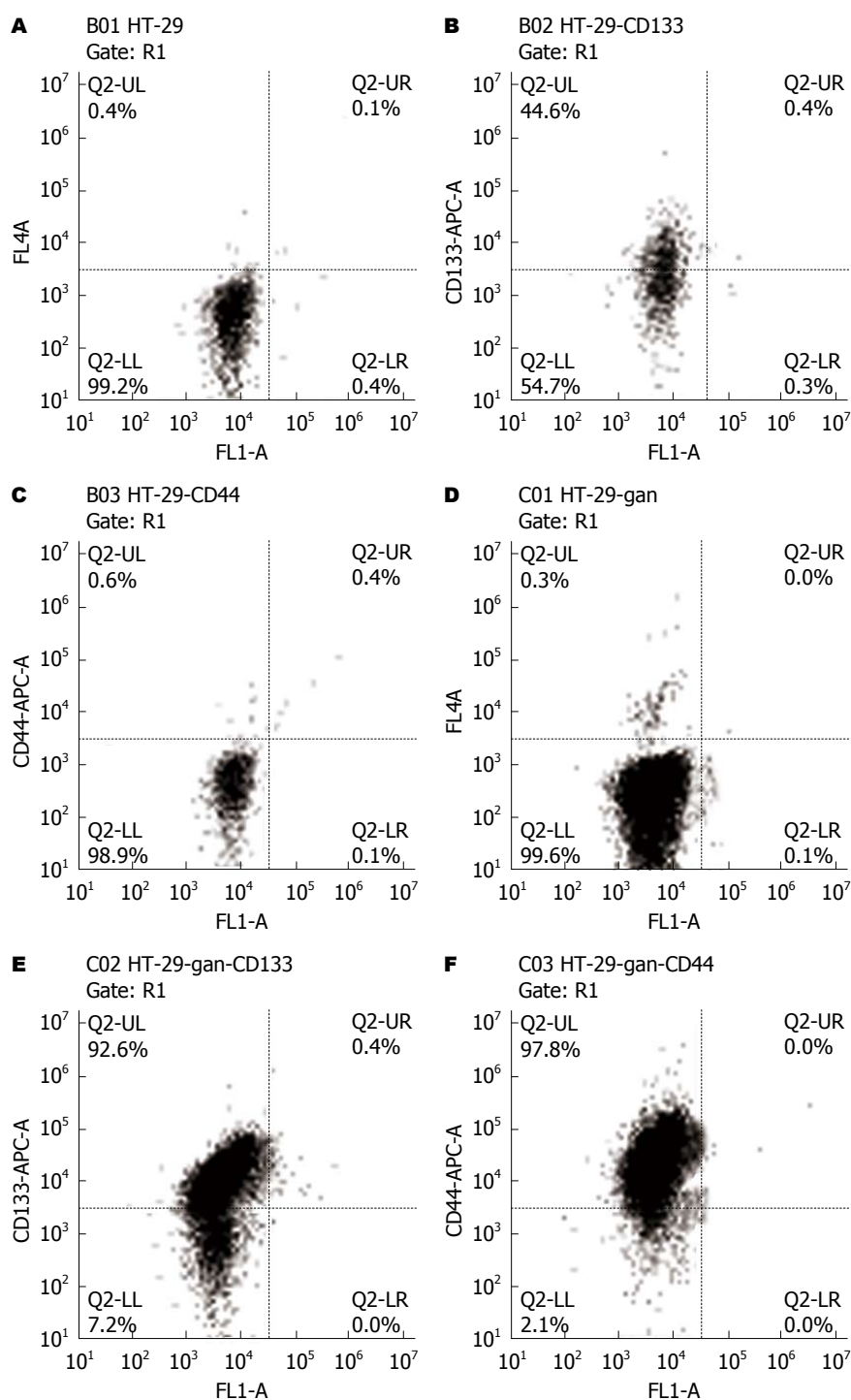


图 3 流式细胞分析HT-29细胞和HT-29干细胞CD44和CD133表达. A: HT-29细胞对照组; B: CD133阳性HT-29细胞比例; C: CD44阳性HT-29细胞比例; D: HT-29干细胞空白对照组; E: CD133阳性HT-29干细胞比例; F: CD44阳性HT-29干细胞比例. gan: 干细胞.

应用要点
肿瘤干细胞假说提出了只有一小部分肿瘤细胞可以产生肿瘤并维持肿瘤生长及异质性,与肿瘤的发生、转移以及复发有着直接的联系,为癌症的临床治疗提供了全新的视角.彻底有效地根除癌症需要消灭肿瘤干细胞又避免伤害正常的干细胞,而在急性白血病以及一些实体瘤中的研究发现肿瘤干细胞对常规癌症治疗手段具有耐药性,因此发展肿瘤干细胞的筛选鉴定方法,进一步开发只针对肿瘤干细胞的药物以及肿瘤方法对于癌症的临床治疗具有重要的意义.

胞进行许多的研究,但是结肠癌干细胞是如何发展成结肠癌?如何在结肠癌复发和转移中发挥作用?目前尚没有定论.

目前分离结肠癌干细胞的方法是使用无血清培养的方法和流式细胞仪分离方法^[19,20],无血清培养的方法基本的原理是结肠癌干细胞是可以自我分化和自我更新能力,因此在无血

清的情况下,肿瘤细胞无法生长而结肠癌干细胞可以自我繁殖,达到分离结肠癌干细胞的作用^[21,22].本研究采用了无血清培养的方法分离干细胞,分离出HT-29结肠癌干细胞具有球形生长、Hoechst33342染色呈核拒染现象,而且使用结肠癌干细胞常使用的表面标志CD133和CD44进行流式细胞仪分析显示,CD133和

同行评价
本文通过无血清培养的方法培养HT-29结肠癌干细胞,以流式细胞仪检测CD133和CD44表达,以5-氟尿嘧啶处理结肠癌干细胞并观察其增殖抑制,对结肠癌干细胞进行动物实验以确定其成瘤特征。初步阐明了结肠癌干细胞的生物学特点,对临床有一定的指导意义。

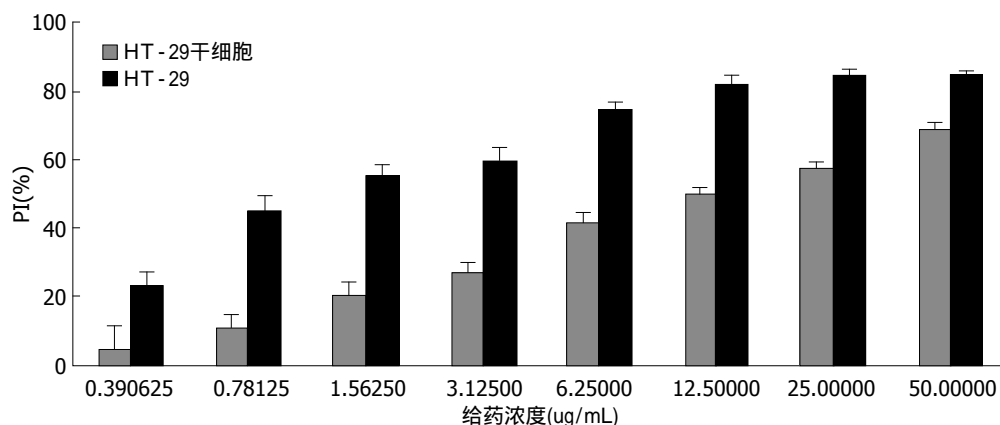


图4 HT-29细胞和HT-29干细胞对5-Fu敏感性. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶。

CD44阳性表达分别达到92.6%和97.8%,提示为结肠癌干细胞。在对HT-29细胞进行流式细胞仪检测时发现CD133阳性表达比率为44.6%, CD44阳性表达比率为0.6%,明显低于无血清培养后的结肠癌干细胞的阳性表达率,结果与Fan等^[22]结果类似。该结果提示在结肠癌细胞株中,除存在大量的成熟结肠癌细胞以外,可能也存在一些少量的结肠癌干细胞,结肠癌细胞株中的这些结肠癌干细胞是怎么发育来的,其能否转化为结肠癌细胞目前尚没有定论。结肠癌细胞株中为什么存在结肠癌干细胞,他是原来在分离时就存在的还是成熟的结肠癌可以“返祖”成为结肠癌干细胞,尚需要进行进一步的分析和研究。

本研究中,发现结肠癌干细胞对于5-Fu不敏感,本研究中HT-29细胞IC₅₀值为1.394 μg/mL, HT-29干细胞的IC₅₀值为13.087 μg/mL, IC₅₀值有明显的增高,提示在常规剂量下,结肠癌干细胞对于化疗药呈耐药状态。本结果与国内外一些研究成果类似^[23,24],因此,近年来研究认为结肠癌干细胞存在是结肠癌对5-Fu耐药的一个重要指标,特别对于结肠癌的远期复发和转移有重要的意义^[25-27]。但是结肠癌干细胞是一个不具有侵袭力的细胞株,他是如何随原发肿瘤“转移”至其他部位的,目前尚无定论。结肠癌干细胞生长比较缓慢,本研究比较了HT-29细胞和HT-29结肠癌干细胞皮下成瘤特点,发现结肠癌干细胞肿瘤生长明显缓慢,不及HT-29细胞株的一半。但是当结肠癌干细胞肿瘤位于血供比较丰富的腋下和淋巴结局域时,结肠癌干细胞增殖速度明显增加,因此可以推论,结肠癌干细胞在适当的组织微环境下,特别是有足

够的血供和营养供养的条件下,其可能容易出现转化,进而发展成为肿瘤。为了验证正常营养供应对于结肠癌干细胞作用,我们对结肠癌干细胞和结肠癌细胞同时进行血清培养,发现结肠癌干细胞增殖速度也明显增加,虽然低于结肠癌细胞株,但是明显快于无血清培养结肠癌干细胞。因此本研究提示,对于结肠癌干细胞,当没有适合生长、成瘤的微环境时,其可以通过自身的自我复制维持生存,成为一个结肠癌复发或转移的“种子”,当有适合的微环境时,特别是处于血液和营养供应丰富的环境时,结肠癌干细胞可以逐渐发育成结肠癌细胞,导致结肠癌的复发和转移^[28-30]。由于结肠癌干细胞首先要发育成成熟的结肠癌细胞,然后才能表现出结肠癌的快速生长、侵袭和转移的特性,因此可以理解结肠癌干细胞形成肿瘤慢于结肠癌细胞株的特性。

总之,本研究发现,在结肠癌细胞株存在结肠癌干细胞,通过无血清培养能分离出具有干细胞特征的结肠癌干细胞株,结肠癌干细胞对5-Fu具有耐药性,在适当微环境下其能快速生长,转化为成熟的结肠癌细胞,提示改变结肠癌干细胞微环境可能是防止肿瘤复发一个途径。

4 参考文献

- 1 Buczacki S, Davies RJ, Winton DJ. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: an unexplored relationship and potential therapeutic target. *Br J Cancer* 2011; 105: 1253-1259 [PMID: 21934687 DOI: 10.1038/bjc.2011.362]
- 2 Kemper K, Grandela C, Medema JP. Molecular identification and targeting of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2010; 1: 387-395 [PMID: 21311095]
- 3 Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells

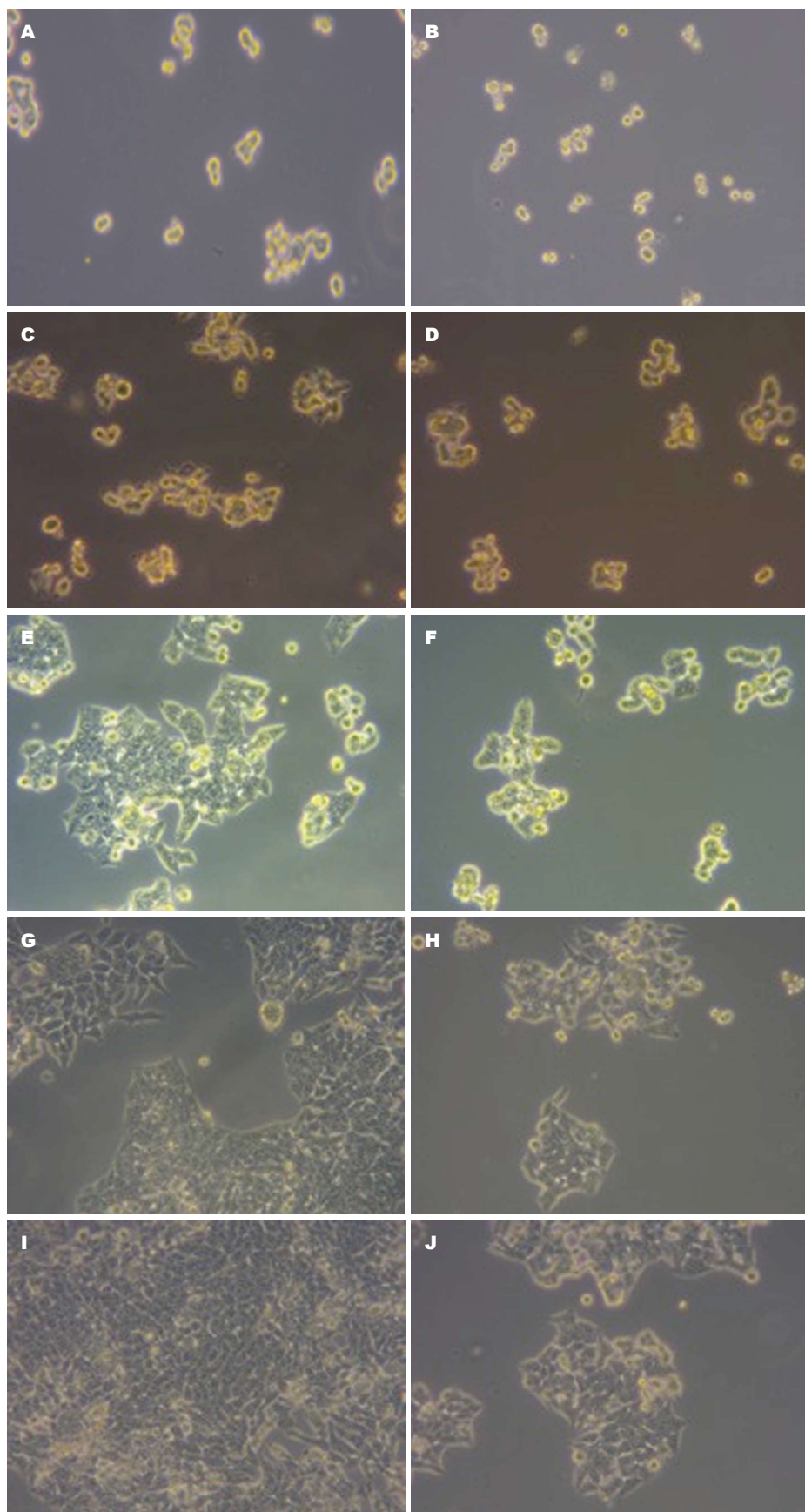


图 5 HT-29细胞和HT-29干细胞增殖情况($\times 100$). A: 培养1 h HT-29干细胞; B: 培养1 h HT-29细胞; C: 培养24 h HT-29干细胞; D: 培养24 h HT-29细胞; E: 培养48 h HT-29干细胞; F: 培养48 h HT-29细胞; G: 培养72 h HT-29干细胞; H: 培养72 h HT-29细胞; I: 培养96 h HT-29干细胞; J: 培养96 h HT-29细胞.

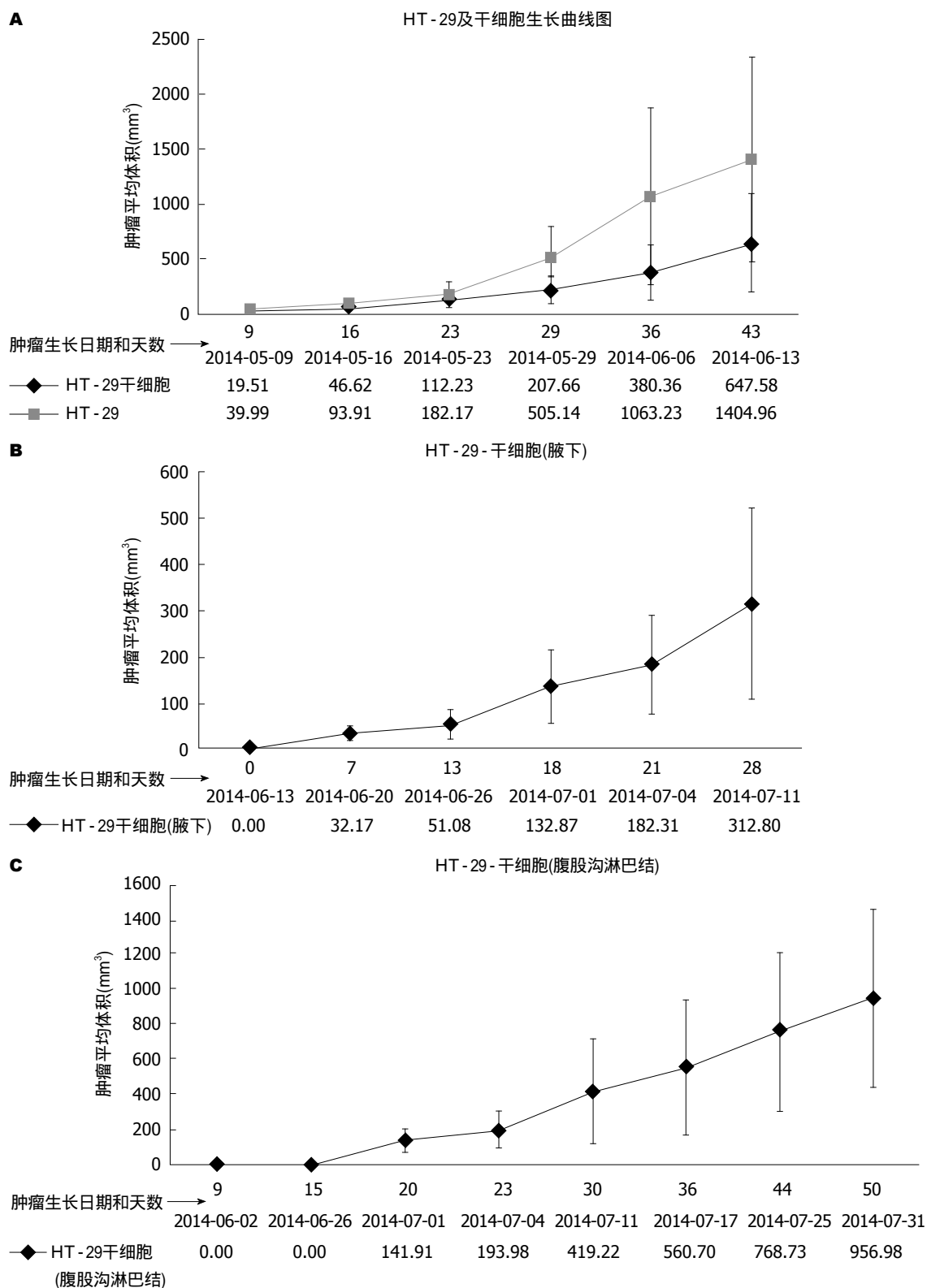


图6 HT-29细胞和HT-29干细胞体内生长。A: 在裸鼠双侧肩胛下注射HT-29细胞和HT-29干细胞后的成瘤情况; B: 在裸鼠腋下淋巴结注射HT-29干细胞后的成瘤情况; C: 在裸鼠腹股沟淋巴结注射HT-29干细胞后的成瘤情况。

and their implications for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 90-100 [PMID: 21293509 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.211]

4 Anderson EC, Hessman C, Levin TG, Monroe MM, Wong MH. The role of colorectal cancer stem cells

in metastatic disease and therapeutic response. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 319-339 [PMID: 21318087 DOI: 10.3390/cancers3010319]

5 Ahuja N. Colorectal cancer stem cells--hype or real?: comment on "Combined CD133+/CD44+

- expression as a prognostic indicator of disease-free survival in patients with colorectal cancer". *Arch Surg* 2012; 147: 24-25 [PMID: 22250107 DOI: 10.1001/archsurg.2011.1218]
- 6 Lenz HJ, Kahn M. Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism. *Cancer Sci* 2014; 105: 1087-1092 [PMID: 24975284 DOI: 10.1111/cas.12471]
 - 7 Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106-1114 [PMID: 24047060 DOI: 10.1056/NEJMoa1300720]
 - 8 Apostolou P, Toloudi M, Ioannou E, Kourtidou E, Chatziioannou M, Kopic A, Komiotis D, Kiritsis C, Manta S, Papasotiriou I. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2013; 33: 353-358 [PMID: 23964856 DOI: 10.3109/10799893.2013.828072]
 - 9 Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 76-84 [PMID: 23197193 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371]
 - 10 Botchkina G. Colon cancer stem cells--from basic to clinical application. *Cancer Lett* 2013; 338: 127-140 [PMID: 22537805 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.04.006]
 - 11 Shiozawa Y, Nie B, Pienta KJ, Morgan TM, Taichman RS. Cancer stem cells and their role in metastasis. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 285-293 [PMID: 23384596 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.014]
 - 12 Zhou W, Wang G, Guo S. Regulation of angiogenesis via Notch signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836: 304-320 [PMID: 24183943 DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.10.003]
 - 13 Yan K, Yang K, Rich JN. The evolving landscape of glioblastoma stem cells. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 701-707 [PMID: 24152818 DOI: 10.1097/WCO.000000000000032]
 - 14 Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 187-193 [PMID: 22774232 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.03.002]
 - 15 Susman S, Tomuleasa C, Soritau O, Miha C, Rus-Ciupa D, Sabourin JC, Bibeau F, Irimie A, Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist's point of view. *J BUON* 2012; 17: 230-236 [PMID: 22740198]
 - 16 Leedham SJ. Measuring stem cell dynamics in the human colon--where there's a wiggle, there's a way. *J Pathol* 2014; 234: 292-295 [PMID: 25112223 DOI: 10.1002/path.4422]
 - 17 Cernat L, Blaj C, Jackstadt R, Brandl L, Engel J, Hermeking H, Jung A, Kirchner T, Horst D. Colorectal cancers mimic structural organization of normal colonic crypts. *PLoS One* 2014; 9: e104284 [PMID: 25111606 DOI: 10.1371/journal.pone.0104284]
 - 18 Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 275-284 [PMID: 15803154]
 - 19 Cammareri P, Lombardo Y, Francipane MG, Bonventre S, Todaro M, Stassi G. Isolation and culture of colon cancer stem cells. *Methods Cell Biol* 2008; 86: 311-324 [PMID: 18442654 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)00014-9]
 - 20 Li YF, Xiao B, Lai ZS, Tu SF, Wang YY, Zhang XL. [Spheres isolated from Colo205 cell line possess cancer stem-like cells under serum-free culture condition]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 236-240 [PMID: 18250051]
 - 21 Lin L, Liu Y, Li H, Li PK, Fuchs J, Shibata H, Iwabuchi Y, Lin J. Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030. *Br J Cancer* 2011; 105: 212-220 [PMID: 21694723 DOI: 10.1038/bjc.2011.200]
 - 22 Fan X, Ouyang N, Teng H, Yao H. Isolation and characterization of spheroid cells from the HT29 colon cancer cell line. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1279-1285 [PMID: 21670985 DOI: 10.1007/s00384-011-1248-y]
 - 23 Vincent Z, Urakami K, Maruyama K, Yamaguchi K, Kusuhara M. CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer* 2014; 5: 250-260 [PMID: 25221643]
 - 24 Jao SW, Chen SF, Lin YS, Chang YC, Lee TY, Wu CC, Jin JS, Nieh S. Cytoplasmic CD133 expression is a reliable prognostic indicator of tumor regression after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3432-3440 [PMID: 22739652 DOI: 10.1245/s10434-012-2394-3]
 - 25 Shakibaei M, Buhrmann C, Kraeche P, Shayan P, Lueders C, Goel A. Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS One* 2014; 9: e85397 [PMID: 24404205 DOI: 10.1371/journal.pone.0085397]
 - 26 Touil Y, Igoudjil W, Corvaisier M, Dessein AF, Vandomme J, Monté D, Stechly L, Skrypek N, Langlois C, Grard G, Millet G, Leteurtre E, Dumont P, Truant S, Pruvot FR, Hebbat M, Fan F, Ellis LM, Formstecher P, Van Seuningen I, Gespach C, Polakowska R, Huet G. Colon cancer cells escape 5FU chemotherapy-induced cell death by entering stemness and quiescence associated with the c-Yes/YAP axis. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 837-846 [PMID: 24323901 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1854]
 - 27 Xiong B, Ma L, Hu X, Zhang C, Cheng Y. Characterization of side population cells isolated from the colon cancer cell line SW480. *Int J Oncol* 2014; 45: 1175-1183 [PMID: 24926880 DOI: 10.3892/ijo.2014.2498]
 - 28 Moghbeli M, Moghbeli F, Forghanifard MM, Abbaszadegan MR. Cancer stem cell detection and isolation. *Med Oncol* 2014; 31: 69 [PMID: 25064729 DOI: 10.1007/s12032-014-0069-6]
 - 29 Hongo K, Tsuno NH, Kawai K, Sasaki K, Kaneko M, Hiyoshi M, Murono K, Tada N, Nirei T, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J, Watanabe T. Hypoxia enhances colon cancer migration and invasion through promotion of

- epithelial-mesenchymal transition. *J Surg Res* 2013; 182: 75-84 [PMID: 22959209 DOI: 10.1016/j.jss.2012.08.034]
- 30 Malfettone A, Silvestris N, Paradiso A, Mattioli E, Simone G, Mangia A. Overexpression of

nuclear NHERF1 in advanced colorectal cancer: association with hypoxic microenvironment and tumor invasive phenotype. *Exp Mol Pathol* 2012; 92: 296-303 [PMID: 22440733 DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.03.004]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰, 石河子大学医学院病理学系 新疆地方与民族高发疾病教育部重点实验室 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

陶林, 杨兰, 赵瑾, 石河子大学医学院第一附属医院病理科 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

张楠, 在读硕士, 主要从事肿瘤病因及发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260301

新疆研究生科研创新计划基金资助项目, No. XJGR12013066

石河子大学绿洲学者基金资助项目, No. LZXXZ201023

作者贡献分布: 本课题由张文杰与张楠设计; 张楠与李一鑫完成实验与随访; 免疫组织化学阅片由陶林、杨兰及赵瑾完成; 数据分析与文章写作由张楠完成; 张文杰审核。

通讯作者: 张文杰, 教授, 博士生导师, 832002, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院病理学系, 新疆地方与民族高发疾病教育部重点实验室. zhangwj82@yahoo.com

电话: 0993-2850955

收稿日期: 2014-11-23 修回日期: 2014-12-04

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer

Nan Zhang, Yi-Xin Li, Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Wen-Jie Zhang

Nan Zhang, Yi-Xin Li, Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Wen-Jie Zhang, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Lin Tao, Lan Yang, Jin Zhao, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260301; Research and Innovation Fund for Graduate Students in Xinjiang, No. XJGR12013066; the Oasis Scholar Fund of Shihezi University, No. LZXXZ201023

Correspondence to: Wen-Jie Zhang, Professor, Department of Pathology, Shihezi University School of Medicine, Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Beier Road, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangwj82@yahoo.com

Received: 2014-11-23 Revised: 2014-12-04

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of interleukin-11 (IL-11) and Survivin in gastric

cancer (GC) to understand their possible roles in carcinogenesis, progression and prognosis.

METHODS: Paraffin-embedded samples were obtained from 59 GC patients who underwent surgical operations at the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, China, between January 1, 2004 and December 31, 2007. All of the patients were followed to April 1, 2014. The expression of IL-11 and Survivin was detected using tissue chip and immunohistochemistry.

RESULTS: The positive expression rate of IL-11 was 96.6% in GC tissues, significantly higher than that in adjacent normal tissues (88.1%; $\chi^2 = 7.252$, $P = 0.025$). The positive expression rate of Survivin in GC tissues was also significantly higher than that in adjacent normal tissues (93.2% vs 72.9%, $\chi^2 = 41.988$, $P < 0.001$). In GC tissues, there was a positive correlation between IL-11 and Survivin expression ($r = 0.442$, $P < 0.001$), but no correlation was found in adjacent normal tissues ($r = 0.103$, $P = 0.438$). The expression of IL-11 was correlated with higher clinical stage ($P = 0.002$), while Survivin expression was correlated with lymph node metastasis and higher clinical stage ($P = 0.002$, 0.028). Higher levels of IL-11 and Survivin were linked to poor prognosis in GC patients ($P = 0.004$ and $P < 0.001$, respectively). Cox multi-factorial regression analysis demonstrated clinical stage being an independent factor predicting overall survival of GC patients ($P = 0.017$).

CONCLUSION: Overexpression of IL-11 and Survivin correlates with poor prognosis of GC patients, and they may play a coordinated role in the development, progression and prognosis of GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-11; Survivin; Stat3; Gastric cancer; Prognosis

背景资料

我国胃癌无论发病率还是死亡率都远远高于世界水平(接近世界水平的2倍)。在过去的数十年中,发生率、检查诊断和治疗选择已经发生了很大的变化。由于胃癌发生、发展及转移的相关分子机制仍不明确及缺乏有效实验研究支撑的临床试验,胃癌患者预后令人失望,特别是晚期患者。

同行评议者
姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

研究前沿

现有一线化疗方案与生物靶向制剂(包括:单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂及哺乳动物雷帕霉素蛋白抑制剂)的联合有望取得显著进展,许多相应的临床试验目前正在进行之中,从胃癌发生的分子机制上为靶向药物的研发及临床应用提供数据支撑,本研究是胃癌研究的热点之一。

Zhang N, Li YX, Tao L, Yang L, Zhao J, Zhang WJ. Clinicopathological and prognostic significance of IL-11 and Survivin overexpression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 373-380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.373>

摘要

目的: 通过检测信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)信号通路相关分子白介素-11(interleukin-11, IL-11)及存活素(Survivin)在胃癌患者组织中的差异性表达,探讨IL-11和Survivin在胃癌发生、进展、转移及预后中的作用。

方法: 收集2004-01-01/2007-12-31于石河子大学医学院第一附属医院手术的59例胃癌患者的胃癌及其癌旁5 cm石蜡包埋组织,制作组织芯片。采用免疫组织化学Envision法检测组织中IL-11和Survivin的表达水平。对59例胃癌患者进行了124 mo(10.3年)的随访,并结合患者的临床病理特征及随访资料进行了分析。

结果: (1)IL-11在胃癌组织中的表达率为96.6%(57/59)高于癌旁正常组织88.1%(52/59) ($\chi^2 = 7.252, P = 0.025$); Survivin在胃癌组织中的表达率为93.2%(55/59)明显高于癌旁正常组织72.9%(43/59) ($\chi^2 = 41.988, P < 0.001$)。在胃癌组织中IL-11和Survivin的表达呈明显正相关($r = 0.442, P < 0.001$);而在癌旁组织却并未存在这种相关性($r = 0.103, P = 0.438$); (2)IL-11的高表达与较高的胃癌临床分期显著相关($P = 0.002$);而Survivin的高表达则与胃癌的淋巴结转移和较高的临床分期相关($P = 0.028, 0.002$); (3)首次提出IL-11和Survivin的高表达都与胃癌患者的生存预后不良相关,表达越高,预后越差($P = 0.004, P < 0.001$); (4)Cox多因素回归模型分析提示,临床分期是影响胃癌患者生存预后的独立危险因素($P = 0.017$)。

结论: 胃癌患者IL-11和Survivin的高表达与患者的生存预后不良相关,且二者在胃癌的发生、发展及预后过程中可能存在协同作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-11; 存活素; 信号传导与转录激活因子3; 胃癌; 预后

核心提示: 白介素-11(interleukin-11, IL-11)及相关

的信号通路以及预后的整体的研究较少,本研究发现IL-11与其相关因子Survivin在胃癌组织中的表达具有提示预后的作用,该发现可能将为预测胃癌预后及临床靶向药物的使用提供更好的选择依据。

张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(3): 373-380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.373>

0 引言

胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, GLOBOCAN 2012^[1]表明,全球胃癌发病总人数为95.2万余人,占全球癌症发病人数的6.8%,位列第5位;因胃癌死亡的人数位列癌症总致死人数的第3位,其中中国胃癌的发病率及死亡率居于前列^[2]。信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)是癌症时常见的转录调节因子, Stat3信号的失调可能与胃癌的发生有关^[3,4]。白介素-6(interleukin-6, IL-6)通过激活下游的gp130/Stat3信号通路作为推动许多癌症的标志。然而,近期研究表明,和IL-6同一家族的IL-11可能同样具有促进Stat3活化的功能^[5-7]。凋亡在多细胞生物体的发育和维持组织稳态中起到重要作用,其状态异常也是导致包括肿瘤在内的多种疾病的重要原因^[8]。Survivin是细胞凋亡蛋白家族的抑制剂,因为其抑制凋亡有利于肿瘤细胞存活而得名存活素,常受Stat3的调控而表达水平升高。随着研究的深入,在尿路上皮癌、肺癌和其他恶性肿瘤中发现Survivin表达水平的增高^[9]。本研究通过检测Stat3信号通路相关分子IL-11及Survivin在胃癌患者组织中的差异性表达,首次将IL-11在胃癌中与Stat3信号通路及其下游因子Survivin联系起来,探讨了IL-11和Survivin在胃癌发生、进展、转移及预后中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 石蜡包埋标本取自2004-01-01/2007-12-31于石河子大学医学院第一附属医院进行手术的59例胃癌患者。其中男41例,女18例,年龄27-81岁,平均年龄61.0岁 \pm 11.0岁,中位年龄62岁。所有患者未曾接受术前放化疗,且无自身免疫性疾病。随访至2014-04-01,患者平

表 1 IL-11和Survivin在胃癌和癌旁中的表达情况 [n = 59, n(%)]

蛋白类型	-	1+	2+/3+	χ^2 值	P值
IL-11				7.252	0.025
胃癌	2(3.4)	37(62.7)	20(33.9)		
癌旁	7(11.9)	43(72.9)	9(15.3)		
Survivin				41.988	<0.001
胃癌	4(6.8)	26(44.1)	29(49.2)		
癌旁	16(27.1)	42(71.2)	1(1.7)		

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素。

相关报道
Necula等研究中虽然没有证实白介素-11(interleukin-11, IL-11)高表达与较差的预后相关,但发现了这种趋势,若其进行扩大样本量的重复试验可能会出现这种相关性。

均生存时间为38.4 mo±36.0 mo(0-116 mo),生存期被定义为手术日期与死亡或最后随访日期之间的间隔。胃癌组织分期参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)在2010年共同修订的第七版TNM分期标准^[10], I-II期癌23例、III-IV期癌36例。患者临床病例资料齐全,且全部进行了随访。选取59例胃癌患者的癌旁组织,切缘距离癌组织5 cm以外的非癌组织作为对照组。一抗兔抗人IL-11多克隆抗体(美国LSBio公司,产品号LS-C177617,稀释度1:100);兔抗人Survivin单克隆抗体(美国Abcam公司,ab76424,稀释度1:100);DAB显色剂(丹麦Dako公司);其余试剂均来自北京中杉金桥生物有限公司。用PBS缓冲液代替一抗作为空白对照。采用奥林巴斯十人共览电子显微镜进行读片。

1.2 方法

1.2.1 HE染色及免疫组织化学检测:所有胃癌组和癌旁对照组病例均置于40 g/L甲醛中固定、石蜡包埋组织,4 μm厚切片、做常规HE染色。由2名病理学教授对HE切片进行组织学观察,选定区域,制作组织芯片,4 μm厚连续切片,采用免疫组织化学Envision两步法:对切片梯度脱蜡和脱水后,IL-11放入枸盐酸中、Survivin则采用EDTA进行抗原热修复(均高压8 min)。用肝癌患者阳性切片作为阳性对照,用PBS液代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 结果判定标准:IL-11免疫组织化学阳性结果多为细胞质内出现棕褐色颗粒或棕黄色颗粒,Survivin免疫组织化学阳性结果多位于细胞核内。免疫组织化学得分与已报道的文献相似^[11],为阳性着色细胞占细胞总数的百分比计分与染色强度计分的乘积。阳性着色细胞数的百分比计分:<5%为0分,6%-25%为1分,26%-50%为2

分,51%-75%为3分,76%-100%为4分。染色强度计分:无着色为0分,浅棕黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。两项结果相乘:0-1分为阴性(-),2-4分为弱阳性(1+),5-8分为(2+),9-12分为(3+), (2+-3+)为强阳性。

统计学处理 应用统计软件SPSS17.0进行统计分析,IL-11和Survivin表达在癌与非癌间表达差异的比较,以及IL-11和Survivin表达与患者临床病理资料间的关系采用列联表法Fisher精确检验。IL-11和Survivin表达的相关性采用Spearman等级相关分析。生存期及生存曲线分析用Kaplan-Meier法。生存时间单因素及多因素分析采用Cox比例风险回归模型。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-11和Survivin的表达 图1所示,IL-11和Survivin的阳性着色部位分别为细胞质和胞核。表1所示,胃癌组织中IL-11阴性(-)表达2例(3.4%),弱阳性(+)37例(62.7%),强阳性(2+)20例(33.9%);癌旁组织中IL-11阴性表达7例(11.9%),弱阳性43例(72.9%),强阳性9例(15.3%)。IL-11在胃癌组织中的表达均高于癌旁,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.252$, $P = 0.025$)。胃癌组织中Survivin阴性(-)表达4例(6.8%),弱阳性(+)26例(44.1%),强阳性(2+/3+)29例(49.2%);癌旁组织中Survivin IL-11阴性表达16例(27.1%),弱阳性42例(71.2%),强阳性仅1例(1.7%),胃癌组织中的表达均高于癌旁,差异有统计学意义($\chi^2 = 41.988$, $P < 0.001$)。

2.2 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达相关性 表2所示,59例胃癌组织中2例IL-11阴性表达,37例弱阳性(+)表达,20例呈强阳性(2+)表达;4例Survivin阴性表达,26例为弱阳性(+)表达,29例为强阳性(2+/3+)表达。59例胃癌组织中IL-11和

创新盘点
针对肿瘤组织中存在IL-11及其调控的Stat3信号通路下游因子存活素(Survivin)进行研究。经过收集患者临床病理信息、随访及分析,观察IL-11和Survivin对胃癌患者预后的影响;同时为胃癌靶向药物的研究和选用提供实验数据。

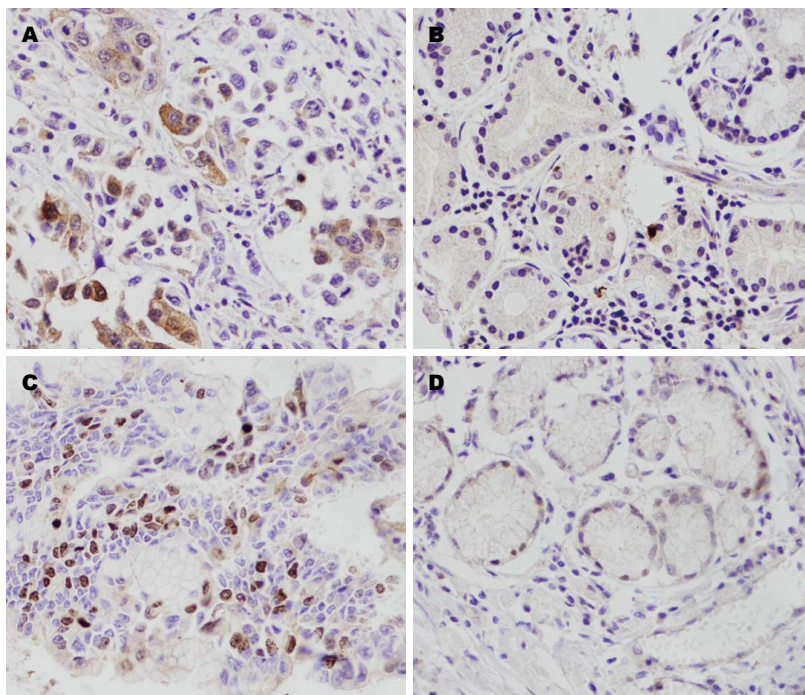


图1 胃癌组织中IL-11及Survivin的免疫组织化学染色结果(Envision法×200)。A: IL-11在胃癌组织中阳性表达; B: IL-11在癌旁正常对照胃组织中阴性表达; C: Survivin在胃癌组织中阳性表达; D: Survivin在癌旁正常对照胃组织中阴性表达。IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素。

表2 IL-11和Survivin在胃癌及癌旁组织中表达的相关性

Survivin表达水平	IL-11表达水平			总计	r值	P值
	-	+	2+			
胃癌组织					0.442	<0.001
-	2	2	0	4		
1+	0	21	5	26		
2+/3+	0	14	15	29		
总计	2	37	20	59		
癌旁组织					0.103	0.438
-	4	3	0	7		
1+	9	33	1	43		
2+/3+	3	6	0	9		
总计	16	42	1	59		

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素。

Survivin的表达进行双变量的相关性分析,得出相关系数 $r = 0.442$, $P < 0.001$,说明胃癌中IL-11和Survivin的表达之间有相关性。但是在癌旁组织中并未发现这种相关性关系($r = 0.103$, $P = 0.438$)。

2.3 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达与患者临床病理资料之间的关系 表3所示, IL-11仅与较高的临床分期有关,与年龄、性别、组织学分型等指标无关。IL-11在临床分期II、III、IV的

阳性表达率均为100%,明显高于I期的阳性表达率($\chi^2 = 16.931$, $P = 0.002$)。Survivin不仅与较高的临床分期有关($\chi^2 = 18.226$, $P = 0.002$);还与淋巴结转移有关($\chi^2 = 6.703$, $P = 0.028$)。

2.4 IL-11和Survivin的表达与预后呈负相关 59例胃癌患者的随访结果有13例存活,46例死亡;存活时间最长的为116 mo;总中位生存期为21 mo。Kaplan-Meier法进行生存分析结果如图2, IL-11和Survivin的表达与胃癌患者的生存均呈负相

表 3 胃癌组织中IL-11和Survivin的表达与胃癌患者临床病理特征之间的关系 $n(\%)$

病理特征	n	IL-11			P 值	Survivin			P 值
		-	+	2+		-	+	2+/3+	
年龄(岁)					0.893				0.325
<60	25	1(4.0)	15(60.0)	9(36.0)		3(12.0)	12(48.0)	10(40.0)	
≥ 60	34	1(2.9)	22(64.7)	11(32.4)		1(2.9)	14(44.2)	19(55.9)	
性别					0.596				0.821
男	41	2(4.9)	24(58.5)	15(36.6)		3(7.3)	19(46.3)	19(46.3)	
女	18	0(0.0)	13(72.2)	5(27.8)		1(5.6)	7(38.9)	10(55.6)	
WHO分型					0.063				0.160
高分化腺癌	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)		1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	
中分化腺癌	18	0(0.0)	14(77.8)	4(22.2)		1(5.6)	9(50.0)	8(44.4)	
低分化腺癌	31	1(3.2)	20(64.5)	10(32.3)		1(3.2)	14(45.2)	16(51.6)	
黏液腺癌	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)		0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	
印戒细胞癌	4	0(0.0)	2(50.0)	2(50.0)		1(25.0)	0(0.0)	3(75.0)	
浸润深度					0.050				0.053
T1	8	2(25.0)	4(50.0)	2(25.0)		3(37.5)	2(25.0)	3(37.5)	
T2	10	0(0.0)	8(80.0)	2(20.0)		0(0.0)	5(50.0)	5(50.0)	
T3	41	0(0.0)	25(61.0)	16(39.0)		1(2.4)	19(46.3)	21(51.2)	
淋巴结转移					0.202				0.028
无	25	2(8.0)	16(64.0)	7(28.0)		4(16.0)	12(48.0)	9(36.0)	
有	34	0(0.0)	21(61.8)	13(38.2)		0(0.0)	14(41.2)	20(58.8)	
远处转移					0.196				0.384
无	49	2(4.1)	33(67.3)	14(28.6)		4(8.2)	23(46.9)	22(44.9)	
有	10	0(0.0)	4(40.0)	6(60.0)		0(0.0)	3(30.0)	7(70.0)	
临床分期					0.002				0.002
0+ I	11	2(18.2)	5(45.5)	4(36.4)		3(27.3)	3(27.3)	5(0.0)	
II	12	0(0.0)	12(100.0)	0(0.0)		1(8.3)	10(83.3)	1(8.3)	
III	25	0(0.0)	16(64.0)	9(36.0)		0(0.0)	10(40.0)	15(60.0)	
IV	11	0(0.0)	4(36.4)	7(63.6)		0(0.0)	3(27.3)	8(72.7)	

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素. WHO: 世界卫生组织.

关, 患者IL-11和Survivin表达量越高, 预后越差 ($P = 0.004$ 和 $P < 0.001$).

2.5 临床分期是影响预后的独立因素 Cox单因素回归模型分析结果如表4显示, 胃癌患者的总生存期与其淋巴结转移($P = 0.015$), 远处转移($P = 0.037$)和临床分期($P < 0.001$)呈负相关; Cox多因素回归模型分析, 得出胃癌患者的总生存期仅与临床分期相关($P = 0.017$), 高临床分期显著增加胃癌患者的死亡风险; III期、IV期胃癌患者比I、II期的死亡风险增加了近5倍($HR = 4.88$, $95\%CI: 1.33-17.93$).

3 讨论

胃癌的发生发展是由多因子参与调控的复杂过程, 他与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、慢性胃炎以及炎症信号通路密切相关^[12],

而在众多炎症信号通路中, 核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)和Stat3信号通路是胃癌发生中最重要的两条炎症信号通路^[13,14], IL-11和Survivin分别是Stat3信号通路的上下游因子^[15], 在肿瘤的发生发展中起到至关重要的作用.

IL-11是新近发现的具有多种生物学功能的一种细胞因子, 他和IL-6同属于造血因子超家族gp130家族, 是强烈的免疫调节因子, 主要来源于间质细胞和骨髓基质细胞^[16], 随着不断深入研究发现IL-11与炎症信号通路以及肿瘤的发生发展密切相关^[17]. IL-6细胞因子家族通过共同的信号转导受体 β 亚基gp130发挥作用, 其中IL-6或IL-11分别与其特异性受体 α -亚单位(IL-6R α 或IL-11R α)结合, 诱导gp130的同源二聚化, 从而激活Stat3炎症信号通路, 导致肿瘤的发生及发展^[18,19]. 另一方面, IL-11可能通

应用要点
IL-11和Survivin作为独立又相关的靶点, 可作为生物靶向制剂与一线化疗方案共同, 可能能够改善患者的生活质量及预后.

同行评价
本文有重要的临
床指导价值。

表 4 COX单因素及多因素分析表明临床分期是胃癌预后的独立因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女 vs 男)	0.87(0.45 - 1.69)	0.678	0.94(0.45 - 1.95)	0.865
年龄(<60岁 vs ≥60岁)	0.66(0.36 - 1.21)	0.176	0.91(0.46 - 1.83)	0.798
分化(低 vs 高+中)	1.80(0.95 - 3.40)	0.070	1.20(0.61 - 2.37)	0.604
浸润深度(T2/T3 vs T1)	1.92(0.69 - 5.37)	0.215	0.40(0.12 - 1.33)	0.134
淋巴结转移(N1/N3 vs N0)	2.18(1.16 - 4.10)	0.015	0.65(0.21 - 2.00)	0.455
远处转移(M0 vs M1)	0.47(0.23 - 0.95)	0.037	0.94(0.38 - 2.35)	0.897
临床分期(III/IV vs I/II)	4.00(1.96 - 8.14)	<0.001	4.88(1.33 - 17.93)	0.017
IL-11表达(1+/2+ vs -)	22.57(0.11 - 4871)	0.256	-	0.983
Survivin表达(1+/2+/3+ vs -)	25.74(0.52 - 1271)	0.103	-	0.980

IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素。

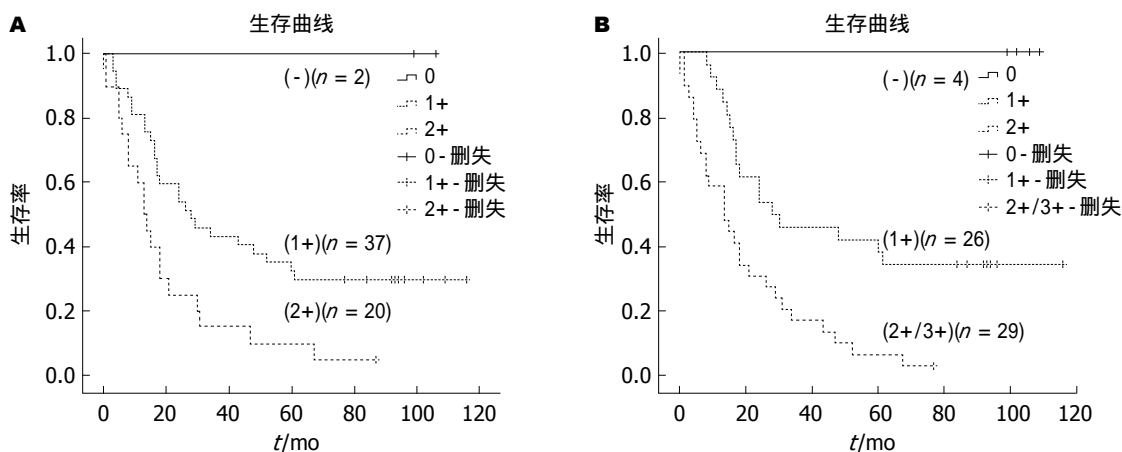


图 2 IL-11及Survivin的表达与胃癌患者生存预后的关系。A: IL-11表达高低与患者预后分析显示, IL-11表达越高, 患者预后越差; B: Survivin表达高低与患者预后分析显示, Survivin表达越高, 患者预后越差。IL-11: 白介素-11; Survivin: 存活素。(-): 免疫组织化学评分阴性; (1+): 弱阳性; (2+/3+): 强阳性。

过升高多功能蛋白聚糖(Versican)的表达, 从而促进肿瘤的形成^[20]。Versican是一种细胞外基质(extracellular matrix, EMC)分子, 有助于EMC的动态平衡, 他积累在肿瘤基质和细胞中, 能调节细胞增殖、分化、黏附和迁移, 所有这些都是肿瘤侵袭和转移的特征^[21]。本研究发现, IL-11在胃癌中的表达较癌旁明显升高, 强阳性表达率在胃癌与癌旁之间的差异尤为显著。多因素分析结果显示, 临床分期是影响胃癌预后的一个独立因素, 较高的临床分期对生存的影响是较低临床分期的近5倍。胃癌患者IL-11表达的升高不仅与较高的临床分期相关, 还与胃癌患者的生存时间密切相关, 说明在胃癌的发生发展过程中, IL-11都起到了至关重要的作用。孙传政等^[22]在肝癌组织中的研究结果与我们相似, 他们发现IL-11、IL-11R在肝癌组织

中表达水平显著高于癌旁肝组织, 且与包膜是否受侵犯、门静脉有无癌栓相关; 亦有研究表明IL-11及其受体在乳腺癌和结肠癌^[23]中表达升高, 且IL-11增强肿瘤细胞的侵犯作用。Laura等^[24]在与我们类似的研究中虽然没有证实IL-11高表达与较差的预后相关, 但也发现了这种趋势, 若其扩大样本量进行重复试验可能会出现这种相关性。这些均提示IL-11及受体可能影响肿瘤的形成、发展。

同时, IL-11通过Stat3炎症信号通路, 调节Survivin的表达。Survivin是凋亡蛋白抑制剂, 他可以调控细胞周期并对细胞凋亡起到抑制作用^[25]。以前的研究已经表明, Survivin大量表达于胚胎和胎儿组织中, 在大多数终末分化的正常组织中几乎是检测不到的, 而与此相反的是, 在大多数肿瘤组织中Survivin均有不同程度的

表达^[26], 他减少肿瘤细胞的凋亡, 从而在恶性肿瘤的发生发展及预后过程中起到重要作用. 研究指出Survivin上具有Stat3结合位点, 通过抑制Stat3的表达可以减少Survivin蛋白的表达, 从而促进肿瘤细胞的凋亡^[27]. 现在越来越多的实验研究提示Survivin与多种肿瘤发生密切相关^[28,29], Survivin的表达增高会增加患胃癌的风险^[30]. 本实验发现Survivin在胃癌组织中的表达远远高于癌旁组织, 且与淋巴结转移以及较高的临床分期相关, 同时与胃癌患者的生存预后密不可分. 宋国华等^[31]在结肠腺癌中研究发现Survivin蛋白的异常表达可能对结肠腺癌的发生发展及淋巴结转移起着至关重要的作用; 朱燕等^[32]在研究发现, Survivin在宫颈癌中表达升高, 且与淋巴结转移相关, 这些都与我们的研究结果相一致. 另外, 我们IL-11和Survivin检测结果的相关性分析显示, 二者之间相关性显著, 可能共同促进胃癌的细胞增殖、侵袭及转移. 虽然Survivin在肿瘤发生中的确切功能尚不清楚, 一个可能的解释可能是, Survivin基因的突变加强了凋亡抑制和调节细胞分裂, 提高了肿瘤细胞的生存能力^[30].

本研究提出IL-11与胃癌的生存预后相关, 提示我们可以从IL-11以及Survivin的综合靶向治疗下手, 研究出能够延长癌症患者生命、减轻其痛苦的方法, 提高胃癌患者的生存质量.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 2 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 2-12
- 3 Okamoto W, Okamoto I, Arao T, Yanagihara K, Nishio K, Nakagawa K. Differential roles of STAT3 depending on the mechanism of STAT3 activation in gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2011; 105: 407-412 [PMID: 21730976 DOI: 10.1038/bjc.2011.246]
- 4 Woo S, Lee BL, Yoon J, Cho SJ, Baik TK, Chang MS, Lee HE, Park JW, Kim YH, Kim WH. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer. *Pathobiology* 2011; 78: 295-301 [PMID: 22104200 DOI: 10.1159/000321696]
- 5 Lee MJ, Lee JK, Choi JW, Lee CS, Sim JH, Cho CH, Lee KH, Cho IH, Chung MH, Kim HR, Ye SK. Interleukin-6 induces S100A9 expression in colonic epithelial cells through STAT3 activation in experimental ulcerative colitis. *PLoS One* 2012; 7: e38801 [PMID: 22962574 DOI: 10.1371/journal.pone.0038801]
- 6 Zhang L, Yang J, Qian J, Li H, Romaguera JE, Kwak LW, Wang M, Yi Q. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. *Blood* 2012; 120: 3783-3792 [PMID: 22968454 DOI: 10.1182/blood-2012-04-424630]
- 7 Putoczki TL, Thiem S, Loving A, Busuttill RA, Wilson NJ, Ziegler PK, Nguyen PM, Preaudet A, Farid R, Edwards KM, Boglev Y, Luwor RB, Jarnicki A, Horst D, Boussioutas A, Heath JK, Sieber OM, Pleines I, Kile BT, Nash A, Greten FR, McKenzie BS, Ernst M. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell* 2013; 24: 257-271 [PMID: 23948300 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.06.017]
- 8 Zhu Y, Li Y, Zhu S, Tang R, Liu Y, Li J. Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e74778 [PMID: 24098667 DOI: 10.1371/journal.pone.0074778]
- 9 Karam JA, Lotan Y, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Shariat SF. Survivin expression in patients with non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 70: 482-486 [PMID: 17905101]
- 10 Stephen B, April G, David R. Cancer Staging Manual. Seventh Edition. AJCC, 2010
- 11 李一鑫, 张楠, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者 VEGF、VEGFR2高表达的临床病理学意义及其在胃癌进展与生存预后中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4406-4414
- 12 王冬青, 丁西平, 殷实. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 39-45
- 13 Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA. The fire within: microbes inflame tumors. *Cell* 2014; 157: 776-783 [PMID: 24813605 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.006]
- 14 Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 11-19 [PMID: 20018552 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.005]
- 15 Merchant JL. What lurks beneath: IL-11, via Stat3, promotes inflammation-associated gastric tumorigenesis. *J Clin Invest* 2008; 118: 1628-1631 [PMID: 18431518 DOI: 10.1172/JCI35344]
- 16 Silver JS, Hunter CA. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 2010; 88: 1145-1156 [PMID: 20610800 DOI: 10.1189/jlb.0410217]
- 17 Howlett M, Chalinor HV, Buzzelli JN, Nguyen N, van Driel IR, Bell KM, Fox JG, Dimitriadis E, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL-11 is a parietal cell cytokine that induces atrophic gastritis. *Gut* 2012; 61: 1398-1409 [PMID: 22180059 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300539]
- 18 Wu D, Tao J, Ding J, Qu P, Lu Q, Zhang W. Interleukin-11, an interleukin-6-like cytokine, is a promising predictor for bladder cancer prognosis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 684-688 [PMID: 23179440 DOI: 10.3892/mmr.2012.1199]

- 19 Onnis B, Fer N, Rapisarda A, Perez VS, Melillo G. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells. *J Clin Invest* 2013; 123: 1615-1629 [PMID: 23549086 DOI: 10.1172/JCI59623]
- 20 Zhang Z, Zhang J, Miao L, Liu K, Yang S, Pan C, Jiao B. Interleukin-11 promotes the progress of gastric carcinoma via abnormally expressed versican. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 383-393 [PMID: 22393310 DOI: 10.7150/ijbs.3579]
- 21 Ricciardelli C, Sakko AJ, Ween MP, Russell DL, Horsfall DJ. The biological role and regulation of versican levels in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 233-245 [PMID: 19160015 DOI: 10.1007/s10555-009-9182-y]
- 22 孙传政, 黄飞舟, 杨明施, 蔡立峰, 邓刚, 刘怀政. 白介素11及其受体在肝细胞癌组织表达及意义研究. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 584-586
- 23 Yoshizaki A, Nakayama T, Yamazumi K, Yakata Y, Taba M, Sekine I. Expression of interleukin (IL)-11 and IL-11 receptor in human colorectal adenocarcinoma: IL-11 up-regulation of the invasive and proliferative activity of human colorectal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2006; 29: 869-876 [PMID: 16964382]
- 24 Necula LG, Chivu-Economescu M, Stanciulescu EL, Bleotu C, Dima SO, Alexiu I, Dumitru A, Constantinescu G, Popescu I, Diaconu CC. IL-6 and IL-11 as markers for tumor aggressiveness and prognosis in gastric adenocarcinoma patients without mutations in Gp130 subunits. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 23-29 [PMID: 22457856]
- 25 Bayram S, Akkız H, Bekar A, Akgöllü E. The association between the survivin -31G/C promoter polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in a Turkish population. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 555-559 [PMID: 21296634 DOI: 10.1016/j.canep.2011.01.004]
- 26 Wang W, Ji W, Hu H, Ma J, Li X, Mei W, Xu Y, Hu H, Yan Y, Song Q, Li Z, Su C. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with Hsp70 gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2014; 5: 150-160 [PMID: 24473833]
- 27 张国建, 李猛, 王天阳, 石铖, 王晨宇, 闫庆辉. 去甲斑蝥素通过JAK-STAT3途径诱导结肠癌LS-174T细胞凋亡. *肿瘤防治研究* 2014; 41: 16-20
- 28 Upadhyay R, Khurana R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B. Role of survivin gene promoter polymorphism (-31G>C) in susceptibility and survival of esophageal cancer in northern India. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 880-887 [PMID: 20957442 DOI: 10.1245/s10434-010-1371-y]
- 29 Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Kostakis A, Anagnou NP, Nikiteas N. Survivin -31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 145-150 [PMID: 18946675 DOI: 10.1007/s00384-008-0601-2]
- 30 Liu Y, Li L, Qi H, Gao Y, Liu S, Xu C. Survivin -31G>C polymorphism and gastrointestinal tract cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54081 [PMID: 23405077 DOI: 10.1371/journal.pone.0054081]
- 31 宋国华, 李维山, 高凤兰. 凋亡调节因子Smac、Survivin在结肠腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1676-1680
- 32 朱燕, 杨其昌, 刘宏斌, 张晓娟, 沈屹, 刘曼华. 骨桥蛋白、survivin及bcl-2在宫颈病变中的表达及临床意义. *肿瘤防治研究* 2013; 40: 83-86

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Notch信号通路在胃癌中的研究进展

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科 上海市 200003
颜兵, 中国人民解放军总医院海南分院 海南省三亚市 572000

张映城, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系统肿瘤的研究。
作者贡献分布: 本文综述由张映城与颜兵完成; 李勇进、施俊、秦志丰、魏品康及颜兵审校。

通讯作者: 颜兵, 主治医师, 博士, 200003, 上海市黄浦区凤阳路415号, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科。
y_bing41@163.com

电话: 021-81885474

收稿日期: 2014-10-19 修回日期: 2014-11-13

接受日期: 2014-11-25 在线出版日期: 2015-01-28

Notch signaling pathway and gastric cancer

Ying-Cheng Zhang, Yong-Jin Li, Jun Shi, Zhi-Feng Qin, Pin-Kang Wei, Bing Yan

Ying-Cheng Zhang, Yong-Jin Li, Jun Shi, Zhi-Feng Qin, Pin-Kang Wei, Bing Yan, Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Changzheng Hospital of the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200003, China

Bing Yan, Hainan Branch Hospital, General Hospital of PLA, Sanya 572000, Hainan Province, China

Correspondence to: Bing Yan, Attending Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Changzheng Hospital of the Second Military Medical University of PLA, 415 Fengyang Road, Huangpu District, Shanghai 200003, China. y_bing41@163.com

Received: 2014-10-19 Revised: 2014-11-13

Accepted: 2014-11-25 Published online: 2015-01-28

Abstract

Gastric cancer is still the second leading cause of cancer-related death. Currently, all the available therapeutic methods in practice appear to be blunt for the majority of advanced-stage patients and their long time-survival rate is also still rather frustrating. The Notch signaling pathway is increasingly demonstrated to play an important role in controlling the fate of gastric cancer cells and gastric cancer stem cells, and some previous studies have indicated that different Notch receptors and ligands, such as Notch-1, 2, 3, Dll-1, 4 and Jag-1, 2, were highly expressed in gastric cancer tissues and were associated with various clinical parameters. More notably, these receptors and ligands were

also found to be expressed in gastric cancer stem cells, which were CD44 positive, and could have a key role in regulating the fate of these cells. Taking into consideration the pivotal role of Notch signaling pathway in gastric cancer and cancer stem cells, it would be promising to predict that it could become therapeutic targets in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Notch; Gastric cancer; Gastric cancer stem cells; Targets

Zhang YC, Li YJ, Shi J, Qin ZF, Wei PK, Yan B. Notch signaling pathway and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 381-387 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.381>

摘要

胃癌仍然占据肿瘤导致人类死亡排行榜的第2位。中晚期胃癌对目前的治疗手段均不敏感, 患者的长期生存率令人沮丧。Notch信号通路是近来发现对胃肠道肿瘤细胞、肿瘤干细胞均具有重要调控作用的细胞信号通路, 研究发现Notch信号通路相关的配体和受体, 如Notch-1, 2, 3, Dll-1, 4, Jag-1, 2等均在胃癌组织中不同程度表达, 具有不同的临床意义。与此同时, 这些配体和受体在以CD44阳性为代表的胃癌干细胞中也存在表达, 并且能调控这些细胞的某些生命活动。鉴于Notch信号通路对胃癌及胃癌干细胞的关键调控作用, 可以预见其可能在未来成为临床治疗胃癌的潜在靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Notch; 胃癌; 胃癌干细胞; 靶点

核心提示: 以Notch信号通路为代表的细胞信号通路在胃癌及胃癌干细胞中的作用得到密切关注, 靶向该通路有可能对胃癌治疗具有一定价值。

张映城, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康, 颜兵。Notch信号通路在

背景资料

胃癌在我国具有很高的发病率和死亡率。研究表明Notch信号通路参与胃癌的发生、发展和转移, 此外Notch信号通路的相关配体和受体参与对胃癌干细胞的调节, 本文通过综述Notch信号通路在胃癌中的研究进展, 为靶向Notch信号通路治疗胃癌提供一定的思路。

同行评议者

田宇彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院

研发前沿

研究表明, Notch信号通路参与对胃癌细胞的调控不仅体现在一般胃癌细胞上, 更体现在其对胃癌干细胞的调节上. 但目前对于Notch信号通路参与调控胃癌细胞/胃癌干细胞的具体形式及途径仍未完全清楚, 靶向Notch信号通路的相关配体和/或受体是否具有抗胃癌作用仍有待进一步研究.

胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 381-387
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/381.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.381>

0 引言

到目前为止在世界范围内, 胃癌仍然位居肿瘤导致人类死亡原因的第2位^[1], 仅2011年, 全球范围内胃癌预测新发近100万例, 死亡约70万例^[2]. 尽管是实体肿瘤中最为常见的一种, 但胃癌细胞的异质性使得目前大部分的治疗手段疗效不佳. 对于绝大多数中晚期患者而言, 长期生存似乎仍旧是一个遥远的目标. 近年来, 肿瘤干细胞成为临床研究的热点, 胃癌也不例外. 鉴于肿瘤干细胞在肿瘤发生、发展中的特殊作用, 靶向这些细胞成为未来临床抗胃癌可能的目标^[3]. 以Notch信号通路为代表的细胞信号通路参与调控肿瘤干细胞各项生命活动, 近年来在胃癌中, 对于Notch信号通路的研究也取得了相当的进展, 现综述如下.

1 Notch信号通路基本构成

Notch信号通路是一类进化高度保守的细胞信号通路, 其对多种生命活动的关键调控作用贯穿于胚胎发育到成人各个时期. Notch信号通路的主要特点是通过细胞间的配体-受体相结合的方式发挥作用. 目前研究已经明确的Notch配体有5个, 分别是D11-1、D11-3、D11-4和Jag-1、Jag-2, 其相应的受体有4个, 分别是Notch-1、Notch-2、Notch-3、Notch-4(图1)^[4]. 相邻细胞的Notch受体和配体结合, 激活基质金属蛋白酶ADAM(一种解聚素和基质金属蛋白酶)裂解Notch通路胞外区域进而激活 γ -分泌酶调节产生的Notch胞内区域(Notch intracellular domain, NICD), NICD进入细胞核后和Notch信号通路转录因子CSL(RBPJk)相结合, 进而启动下游基因转录, 其中包括*Hes*和*Hey*^[5]. 除经典的下游基因*Hes*和*Hey*外, Notch信号通路的靶基因还包括*p21*、*CD44*、*Myc*等^[6]. 值得注意的是, 在经典的受体-配体相结合的方式激活外, Notch信号通路还能被其他的非经典方式激活, 例如Ma等^[7]研究发现在膜型基质金属蛋白酶-1(membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)可通过非经典途径激活Notch-1控制黑色素瘤细胞增殖; 此外非经典激活Notch通路还包括CSL-非依赖型, 其他信号通路交叉激活(如Wnt信号通路)等多种类型^[8-13].

2 Notch信号通路在胃癌中的研究

在胃肠道组织中, 不少研究已经证实Notch信号通路的相关配体和受体对于肠道正常干细胞生命活动的调节具有重要作用. Sato等^[14]研究发现Lgr-5阳性的肠道细胞需要相邻的细胞提供D11-4以激活下游的*Hes1*基因, 从而维持肠道干细胞的干性, van Es等^[15]发现Notch抑制剂可使具有高增殖潜能的肠道祖细胞、腺瘤细胞分化成杯状细胞.

而在胃癌中, Notch信号通路不同的受体和配体表达具有不同的意义. Kang等^[16]报道Notch参与胃上皮细胞分化到小凹腺体的过程, 在正常胃腺体峡部(潜在胃干细胞)发现Notch-1和Notch-3、Jag-1和Jag-2以及下游基因*Hes1*的表达, 同时上述指标(Notch-1、Notch-3、Jag-1、Jag-2及*Hes1*)在胃癌组织中的表达也远高于正常组织; 有意思的是, 进一步研究发现Notch-3和Jag-2高表达和肠型胃腺癌、更好的组织学分化相联系, 在多因素分析中提示患者良好的预后. 然而相比之下, 对Notch-1在胃癌组织中的表达报道更为多见, 如李大卫等^[17]报道相比正常胃黏膜, Notch-1在胃癌组织中显著高表达并和肿瘤大小、分化程度、浸润深度、血管侵袭等明显相关, Notch-1阳性的患者3年生存率显著低于阴性的患者; 此外, Yeh等^[18]报道Notch-1在胃癌组织中的激活能够显著促进肿瘤的进展; Yao等^[19]以胃癌细胞株BCG-823为研究对象, 发现Notch-1高表达能抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)诱导的胃癌细胞凋亡. 综合这些研究似乎可以看出, Notch-1在胃癌中促进胃癌细胞增殖、抑制胃癌细胞凋亡的特性能在一定程度上解释其和疾病快速进展存在某种内在联系. 除此之外, Notch-2也被发现在胃癌组织中表达, 但Notch-2对胃癌的发生、发展意义似乎远没有Notch-1重要^[16]. 而对于Notch信号通路的配体, 研究发现奥沙利铂耐药的胃癌细胞株高表达Jag-1和D11-4^[20]. 此外, Li等^[21]报道在SGC-7901人胃癌细胞株中, D11-4高表达, 并可通过激活Notch信号通路促进胃癌的进展. Piazzzi等^[22]利用8株人胃癌细胞株(KATO-III、SNU-601、SNU-719、AGS、SNU-16、MKN-1、MKN-45、TMK-1)分析了Notch信号通路相关配体和受体的表达, 发现在KATO-III、SNU-601、SNU-719和AGS等4株胃癌细

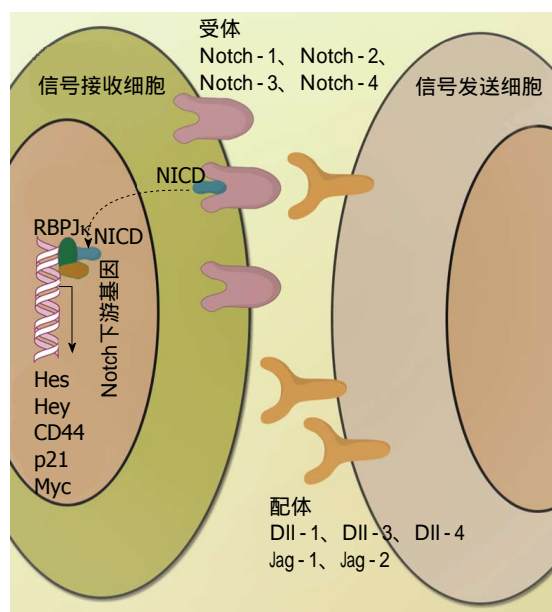


图 1 Notch信号通路基本构成及其作用方式简要示意图。NICD: Notch胞内区域。

胞株中, DII-1存在高表达, 这种高表达同样伴随着Notch-1及其下游基因*Hes1*的表达; 基于细胞研究结果, 研究人员进一步利用52例胃癌患者和21例健康对照验证, 发现仅在胃癌患者中DII-1高表达。此外对于Jag-1, 此外, Yeh等^[18]报道Jag-1和胃癌侵袭紧密相关并预示患者不良预后。

3 胃癌干细胞的分离和鉴定

近年来肿瘤干细胞成为临床抗肿瘤新靶点, 大量研究结果提示这些细胞相比非肿瘤干细胞具有更强的自我复制能力和增殖潜能, 能够产生肿瘤组织中不同分化程度的肿瘤细胞, 是恶性肿瘤的“发动机”。

对胃癌干细胞的研究目前是临床肿瘤的研究热点之一, 其中利用特定的方法将胃癌干细胞从胃癌组织或大量的肿瘤细胞中分离出来又成为研究的重中之重。目前, 利用Hoechst33342染色的方法, Fukuda等^[23]从MKN-45、KATO-III、MKN-74、MKN-28及MKN-1等胃癌细胞株和人胃癌标本中发现一小部分“SP细胞”具备胃癌干细胞特性; 其后Schmuck等^[24]利用MKN-45、AGS胃癌细胞株也证明SP细胞具备肿瘤干细胞特性; She等^[25]从KATO-III细胞中分离出SP细胞, 也发现这类细胞具备肿瘤干细胞特性; 但有意思的是, SP细胞和非SP细胞在成瘤能力上未见差别; Zhang等^[26]进一步发现从

MKN-45细胞分离出的SP细胞具备肿瘤干细胞潜能, 然而从BGC-823胃癌细胞株中分离出的此部分细胞并未具备相似特性, 可见不是所有的SP细胞均具有胃癌干细胞特性。

除SP细胞外, 更多的报道是利用特定的表面标记采用流式细胞术分离胃癌干细胞。其中CD133是早先被证明的广谱肿瘤干细胞标志物, 已经在结直肠癌、肝癌、胰腺癌中用于分离肿瘤干细胞^[27]。在胃癌中, CD133也被证实存在表达并和疾病快速进展、肿瘤耐药、早期复发和不良预后存在密切关系^[28-30], 但CD133作为胃癌干细胞标记并未得到广泛使用, 在一些研究中发现CD133并未能标记胃癌干细胞^[31]。除CD133外, Jiang等^[32]报道CD90可作为胃癌干细胞标志物, 但同样未得到广泛使用。

2009年, Takaishi等^[33]发现CD44可作为胃癌干细胞的标记, 其在MKN-45、MKN-74、NCI-N87胃癌细胞株中高表达, 其他的分子标记如CD24、CD133、CD166等均未能在这些细胞株中作为胃癌干细胞标记。在CD44的基础上, 一些研究者尝试使用两个或两个以上的标志物进一步分离胃癌干细胞, Zhang等^[34]报道在AGS胃癌细胞株中, CD44和CD24双阳性的胃癌细胞具备胃癌干细胞特性; Chen等^[35]利用胃癌患者外周血肿瘤细胞检测, CD44和CD54双阳性的胃癌细胞可能是胃癌干细胞。除此之外, 一些正常的肠道干细胞标记如*Lgr-5*、*Bmi-1*、*ALDH*、*Sox2*、*Oct4*及*Nanog*等干细胞基因也被用于标记胃癌干细胞。Nishikawa等^[36]报道*Lgr-5*可能是潜在的胃癌干细胞标志物, 并和*Bmi-1*、CD26、CD44、ALDH共表达; Nishikawa等^[36]报道ALDH作为胃癌干细胞标志物和CD44存在共表达; 此外研究^[37-39]认为干细胞基因在MKN-45胃癌细胞株中也同样被发现在CD44阳性胃癌细胞存在共表达现象。综合目前的研究结果可以看出, CD44是众多的胃癌干细胞标记中较为适用的表面标记; 同样, 在众多的胃癌细胞株中, MKN-45是较为理想的分离胃癌干细胞的细胞株(表1)^[33,40,41]。

4 Notch信号通路在胃癌干细胞中的作用

近年来, 研究发现Notch信号通路对于调控和维持肿瘤干细胞的各项特殊功能具有重要作用。例如Notch在多种肿瘤中均被证明和肿瘤干细胞最关键的特征自我更新能力明显相关, Notch

创新盘点

本文较为全面的从Notch信号通路基本构成, Notch信号通路在胃癌中的研究, 胃癌干细胞的分离和鉴定, Notch信号通路与胃癌干细胞的关系及靶向Notch信号通路等4个方面综述Notch信号通路在胃癌中的相关研究结果, 着重探讨胃癌干细胞的研究进展及Notch信号通路对其调控作用。

应用要点
本文较全面综述Notch信号通路在胃癌及胃癌干细胞中的研究,为未来靶向Notch信号通路治疗胃癌提供一定的思路。

表 1 部分人胃癌细胞株中Notch靶基因表达

特征	项目	细胞株			
		MKN-45	MKN-74	MKN-28	KATO-III
基本信息	患者年龄(岁)	62	37	70	55
	患者性别	女	男	女	男
	原发肿瘤组织学分型	低分化腺癌	中分化腺癌	中分化腺癌	印戒细胞癌
	原代培养组织来源	肝转移	肝转移	淋巴结转移	腹水
肿瘤干细胞标记表达	CD44	无突变	无突变	沉默	无突变
	CD44表达量	高	高	无	中
	CD133	无	无	无	高
VEGF表达	VEGF mRNA	高	高	低	高
Notch通路靶基因表达	<i>p21</i>	野生型	野生型	突变型	野生型
	mRNA	高	高	高	可测的
	蛋白	可测量	可测量	不可测	不可测
	<i>c-myc</i> 突变		无	无	无
致瘤性		高	高	低	低

VEGF: 血管内皮生长因子。

表 2 在研中的以Notch信号通路为靶点的抑制剂

小分子抑制剂	靶点	作用机制
γ -分泌酶抑制剂	Notch同源异构体 Notch配体 γ -分泌酶基板	抑制 γ -分泌酶调节的Notch裂解
γ -分泌酶调节剂	γ -分泌酶基板	同上
MAML1抑制剂	Notch同源异构体 其他以MAML1为靶点的核转录因子	干扰Notch核共转录因子MAML1
负调节区单克隆抗体	Notch受体或配体	干扰配体诱导的Notch其他组分的分离
DII-4单克隆抗体	靶向DII-4	干扰配体-受体结合机制
Notch可溶性受体诱导剂	相对特异作用于Notch同源异构体	同上

对于维持肿瘤干细胞“干性”不可或缺^[42],此外Notch还和肿瘤干细胞放疗耐受^[43]、化疗耐药^[44]、上皮间质转化^[45]等生物学事件密切相关。在结直肠癌中,Notch信号通路的激活甚至可以作为结肠癌干细胞的潜在标志物^[46,47]。

另外有意思的是对Notch-1的集中研究表明,Notch-1在多数情况下和肿瘤干细胞增殖具有紧密的关系。例如在脑胶质瘤中发现抑制Notch-1可以导致细胞增殖能力下降^[48]。而在胃癌中,近年来利用MKN-45胃癌细胞株,采用CD44为胃癌干细胞标记发现Notch-1在CD44阳性胃癌细胞高表达^[49,50],文献回顾也能发现在MKN-45胃癌细胞株中Notch下游基因*p21*和*Myc*也存在高表达(表1),有趣的是这种高表达伴随优势细胞增殖潜能和VEGF分泌能力,提示Notch-1介导的胃癌干细胞增殖可能对肿瘤

微血管生成具有一定的作用。值得注意的是,Notch信号通路对胃癌干细胞的调节可能并非独立的,例如在胃癌干细胞中存在Wnt表达的增高^[51],而Notch和Wnt并不互相独立,在结肠癌中被发现通过Jag-1相连^[52]。

5 Notch信号通路的治疗价值

Notch信号通路在调节干细胞及肿瘤干细胞各项生命活动中具有重要作用,其相关的配体或受体有可能成为未来抗肿瘤靶点。目前,不少制药企业已经着手相关的小分子抑制剂靶向Notch信号通路(表2)^[6]。但是Notch信号通路对正常干细胞也同意具有重要的调节作用,这种调节作用也是Notch小分子抑制剂不良反应的来源之一,在未来的研究中,进一步鉴定相关的关键调控靶点是临床运用Notch信号通路抑制肿瘤的必然途径。

6 结论

胃癌的发病是一个多因素、多步骤的过程, 在未来的几十年中, 胃癌仍将保持较高的发病率和死亡率, 是我国医疗卫生不可避免的负担。肿瘤干细胞在恶性肿瘤发生、发展中具有重要作用, 彻底清除肿瘤干细胞是达到恶性肿瘤长期稳定, 甚至是治愈的关键^[53]。随着研究的不断进展, 以Notch信号通路为代表的细胞信号通路对胃癌干细胞的各项调控作用必然得到进一步揭示, 这将为靶向Notch信号通路, 为临床提供新的抗胃癌选择作出重要贡献。

7 参考文献

- Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Stefanovic V, Hattori T. Gastric cancer stem cells: therapeutic targets. *Gastric Cancer* 2014; 17: 13-25 [PMID: 23563919 DOI: 10.1007/s10120-013-0254-x]
- Thurston G, Kitajewski J. VEGF and Delta-Notch: interacting signalling pathways in tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1204-1209 [PMID: 18827808 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604484]
- Mumm JS, Kopan R. Notch signaling: from the outside in. *Dev Biol* 2000; 228: 151-165 [PMID: 11112321 DOI: 10.1006/dbio.2000.9960]
- Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 97-106 [PMID: 21151206 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.196]
- Ma J, Tang X, Wong P, Jacobs B, Borden EC, Bedogni B. Noncanonical activation of Notch1 protein by membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) controls melanoma cell proliferation. *J Biol Chem* 2014; 289: 8442-8449 [PMID: 24492617 DOI: 10.1074/jbc.M113.516039]
- Berechid BE, Kitzmann M, Foltz DR, Roach AH, Seiffert D, Thompson LA, Olson RE, Bernstein A, Donoviel DB, Nye JS. Identification and characterization of presenilin-independent Notch signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 8154-8165 [PMID: 11756438 DOI: 10.1074/jbc.M108238200]
- Martinez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent Notch signalling: a checkpoint in cell fate decisions during development? *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 524-533 [PMID: 12200157 DOI: 10.1016/S0959-437X(02)00336-2]
- Perumalsamy LR, Nagala M, Banerjee P, Sarin A. A hierarchical cascade activated by non-canonical Notch signaling and the mTOR-Rictor complex regulates neglect-induced death in mammalian cells. *Cell Death Differ* 2009; 16: 879-889 [PMID: 19265851 DOI: 10.1038/cdd.2009.20]
- Ramain P, Khechumian K, Seugnet L, Arbogast N, Ackermann C, Heitzler P. Novel Notch alleles reveal a Deltex-dependent pathway repressing neural fate. *Curr Biol* 2001; 11: 1729-1738 [PMID: 11719214 DOI: 10.1016/S0960-9822(01)00562-0]
- Ann EJ, Kim HY, Seo MS, Mo JS, Kim MY, Yoon JH, Ahn JS, Park HS. Wnt5a controls Notch1 signaling through CaMKII-mediated degradation of the SMRT corepressor protein. *J Biol Chem* 2012; 287: 36814-36829 [PMID: 22888005 DOI: 10.1074/jbc.M112.356048]
- Heitzler P. Biodiversity and noncanonical Notch signaling. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 457-481 [PMID: 20816404 DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92014-0]
- Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011; 469: 415-418 [PMID: 21113151 DOI: 10.1038/nature09637]
- van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, Cozijnsen M, Robine S, Winton DJ, Radtke F, Clevers H. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 2005; 435: 959-963 [PMID: 15959515 DOI: 10.1038/nature03659]
- Kang H, An HJ, Song JY, Kim TH, Heo JH, Ahn DH, Kim G. Notch3 and Jagged2 contribute to gastric cancer development and to glandular differentiation associated with MUC2 and MUC5AC expression. *Histopathology* 2012; 61: 576-586 [PMID: 22691042 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04274.x]
- 李大卫, 吴晴, 彭志海, 杨兆瑞, 王一. Notch1和PTEN在胃癌组织中的表达及其意义. *癌症* 2007; 26: 1183-1187
- Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]
- Yao J, Qian C. Over-activated Notch-1 protects gastric carcinoma BGC-823 cells from TNFalpha-induced apoptosis. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 867-874 [PMID: 19403345 DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.013]
- Bolós V, Blanco M, Medina V, Aparicio G, Díaz-Prado S, Grande E. Notch signalling in cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 11-19 [PMID: 19155199 DOI: 10.1007/s12094-009-0305-2]
- Li GG, Li L, Li C, Ye LY, Li XW, Liu DR, Bao Q, Zheng YX, Xiang DP, Chen L, Chen J. Influence of up-regulation of Notch ligand DLL4 on biological behaviors of human gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4486-4494 [PMID: 23901223 DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4486]
- Piazzi G, Fini L, Selgrad M, Garcia M, Daoud Y, Wex T, Malfertheiner P, Gasbarrini A, Romano M, Meyer RL, Genta RM, Fox JG, Boland CR, Bazzoli F, Ricciardiello L. Epigenetic regulation of Delta-Like1 controls Notch1 activation in gastric cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 1291-1301 [PMID: 22249198]
- Fukuda K, Saikawa Y, Ohashi M, Kumagai K, Kitajima M, Okano H, Matsuzaki Y, Kitagawa Y. Tumor initiating potential of side population cells in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 1201-1207 [PMID: 19360333]

名词解释

胃癌干细胞: 指胃癌组织中一部分具有极强自我更新能力的细胞, 这些细胞具备类似正常组织干细胞的特性, 是胃癌发生、发展和转移的重要原因。

同行评价

本文综述了Notch信号通路基本构成及在胃癌、胃癌干细胞中的研究现状、胃癌干细胞的分离和鉴定等内容,介绍了Notch信号通路与胃癌的关系,层次分明,条理清晰,为靶向Notch信号通路来指导临床抗胃癌治疗提供了理论依据。

- 24 Schmuck R, Warneke V, Behrens HM, Simon E, Weichert W, Röcken C. Genotypic and phenotypic characterization of side population of gastric cancer cell lines. *Am J Pathol* 2011; 178: 1792-1804 [PMID: 21435459 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.043]
- 25 She JJ, Zhang PG, Wang X, Che XM, Wang ZM. Side population cells isolated from KATO III human gastric cancer cell line have cancer stem cell-like characteristics. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4610-4617 [PMID: 22969237 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4610]
- 26 Zhang H, Xi H, Cai A, Xia Q, Wang XX, Lu C, Zhang Y, Song Z, Wang H, Li Q, Chen L, Guo Z. Not all side population cells contain cancer stem-like cells in human gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 132-139 [PMID: 22878917 DOI: 10.1007/s10620-012-2330-1]
- 27 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]
- 28 Hashimoto K, Aoyagi K, Isobe T, Kouhiji K, Shirouzu K. Expression of CD133 in the cytoplasm is associated with cancer progression and poor prognosis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 97-106 [PMID: 23558457 DOI: 10.1007/s10120-013-0255-9]
- 29 Lee HH, Seo KJ, An CH, Kim JS, Jeon HM. CD133 expression is correlated with chemoresistance and early recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 999-1004 [PMID: 22674531 DOI: 10.1002/jso.23178]
- 30 Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N, Yasui W. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int* 2012; 62: 112-119 [PMID: 22243781 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02760.x]
- 31 Lee HJ, Choi YS, Kim SJ, Moon HJ. CD44 and CD133 as cancer stem cell markers for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2010; 10: 99-105 [DOI: 10.5230/jgc.2010.10.3.99]
- 32 Jiang J, Zhang Y, Chuai S, Wang Z, Zheng D, Xu F, Zhang Y, Li C, Liang Y, Chen Z. Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype. *Oncogene* 2012; 31: 671-682 [PMID: 21743497 DOI: 10.1038/onc.2011.282]
- 33 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]
- 34 Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44+CD24+ gastric cancer stem cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1679-1686 [PMID: 21882047 DOI: 10.1007/s00432-011-1038-5]
- 35 Chen T, Yang K, Yu J, Meng W, Yuan D, Bi F, Liu F, Liu J, Dai B, Chen X, Wang F, Zeng F, Xu H, Hu J, Mo X. Identification and expansion of cancer stem cells in tumor tissues and peripheral blood derived from gastric adenocarcinoma patients. *Cell Res* 2012; 22: 248-258 [PMID: 21727908 DOI: 10.1038/cr.2011.109]
- 36 Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Kano Y, Ohta K, Fukusumi T, Sakai D, Kudo T, Haraguchi N, Satoh T, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Ishii H. Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. *Int J Oncol* 2013; 42: 1437-1442 [PMID: 23440340]
- 37 Liu J, Wang L, Ma L, Xu J, Liu C, Zhang J, Liu J, Chen R. Significantly increased expression of OCT4 and ABCG2 in spheroid body-forming cells of the human gastric cancer MKN-45 cell line. *Oncol Lett* 2013; 6: 891-896 [PMID: 24137432]
- 38 Golestaneh AF, Atashi A, Langroudi L, Shafiee A, Ghaemi N, Soleimani M. miRNAs expressed differently in cancer stem cells and cancer cells of human gastric cancer cell line MKN-45. *Cell Biochem Funct* 2012; 30: 411-418 [PMID: 22374783 DOI: 10.1002/cbf.2815]
- 39 Liu J, Ma L, Xu J, Liu C, Zhang J, Liu J, Chen R, Zhou Y. Spheroid body-forming cells in the human gastric cancer cell line MKN-45 possess cancer stem cell properties. *Int J Oncol* 2013; 42: 453-459 [PMID: 23229446]
- 40 Yokozaki H. Molecular characteristics of eight gastric cancer cell lines established in Japan. *Pathol Int* 2000; 50: 767-777 [PMID: 11107048 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01117.x]
- 41 Ninomiya S, Inomata M, Tajima M, Ali AT, Ueda Y, Shiraishi N, Kitano S. Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MNK-45P human gastric cancer in mice. *J Surg Res* 2009; 154: 196-202 [PMID: 19329124 DOI: 10.1016/j.jss.2008.08.017]
- 42 Hu YY, Zheng MH, Cheng G, Li L, Liang L, Gao F, Wei YN, Fu LA, Han H. Notch signaling contributes to the maintenance of both normal neural stem cells and patient-derived glioma stem cells. *BMC Cancer* 2011; 11: 82 [PMID: 21342503 DOI: 10.1186/1471-2407-11-82]
- 43 Bjornson CR, Cheung TH, Liu L, Tripathi PV, Steeper KM, Rando TA. Notch signaling is necessary to maintain quiescence in adult muscle stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 232-242 [PMID: 22045613 DOI: 10.1002/stem.773]
- 44 Nefedova Y, Sullivan DM, Bolick SC, Dalton WS, Gabrilovich DI. Inhibition of Notch signaling induces apoptosis of myeloma cells and enhances sensitivity to chemotherapy. *Blood* 2008; 111: 2220-2229 [PMID: 18039953 DOI: 10.1182/blood-2007-07-102632]
- 45 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Li Y, Ahmad A, Banerjee S, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 307: 26-36 [PMID: 21463919 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.03.012]
- 46 Bu P, Chen KY, Chen JH, Wang L, Walters J, Shin YJ, Goerger JP, Sun J, Witherspoon M, Rakhilin N, Li J, Yang H, Milsom J, Lee S, Zipfel W, Jin MM, Gümüş ZH, Lipkin SM, Shen X. A microRNA miR-34a-regulated bimodal switch targets Notch in colon cancer stem cells. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 602-615 [PMID: 23642368 DOI: 10.1016/j.stem.2013.03.002]
- 47 Hassan KA, Wang L, Korkaya H, Chen G, Maillard I, Beer DG, Kalemkerian GP, Wicha MS. Notch pathway activity identifies cells with cancer stem cell-like properties and correlates with worse survival in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer*

- Res 2013; 19: 1972-1980 [PMID: 23444212 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0370]
- 48 Wang J, Wang C, Meng Q, Li S, Sun X, Bo Y, Yao W. siRNA targeting Notch-1 decreases glioma stem cell proliferation and tumor growth. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 2497-2503 [PMID: 21667253 DOI: 10.1007/s11033-011-1001-1]
- 49 Yan B, Zhou Y, Feng S, Lv C, Xiu L, Zhang Y, Shi J, Li Y, Wei P, Qin Z. β -Elemene-Attenuated Tumor Angiogenesis by Targeting Notch-1 in Gastric Cancer Stem-Like Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 268468 [PMID: 23710217]
- 50 Yan B, Liu L, Zhao Y, Xiu LJ, Sun DZ, Liu X, Lu Y, Shi J, Zhang YC, Li YJ, Wang XW, Zhou YQ, Feng SH, Lv C, Wei PK, Qin ZF. Xiaotan Sanjie decoction attenuates tumor angiogenesis by manipulating Notch-1-regulated proliferation of gastric cancer stem-like cells. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13105-13118 [PMID: 25278704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13105]
- 51 Mao J, Fan S, Ma W, Fan P, Wang B, Zhang J, Wang H, Tang B, Zhang Q, Yu X, Wang L, Song B, Li L. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1039 [PMID: 24481453 DOI: 10.1038/cddis.2013.515]
- 52 Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, Robert-Moreno A, Fernández-Majada V, Grilli A, López-Bigas N, Bellora N, Albà MM, Torres F, Duñach M, Sanjuan X, Gonzalez S, Gridley T, Capella G, Bigas A, Espinosa L. Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6315-6320 [PMID: 19325125 DOI: 10.1073/pnas.0813221106]
- 53 Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; 355: 1253-1261 [PMID: 16990388 DOI: 10.1056/NEJMra061808]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展

张兴光, 冯志杰

背景资料
自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化常见的一种严重的并发症。病原菌多为来自肠道的革兰阴性菌, 临床表现不典型, 肝硬化合并SBP常迅速加重肝损害、诱发肝肾综合征、肝性脑病等严重并发症, 故应立足早期诊断、早期治疗。

张兴光, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
张兴光, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化内科 天津市 300162
张兴光, 主要从事肝硬化及其并发症的相关研究。
作者贡献分布: 本文综述由张兴光完成; 冯志杰审校。
通讯作者: 冯志杰, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。
zhijiefeng2005@163.com
电话: 022-60578810
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-02
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients

Xing-Guang Zhang, Zhi-Jie Feng

Xing-Guang Zhang, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Xing-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Armed Police Force Logistics Institute Affiliated Hospital, Tianjin 300162, China
Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-02
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common complication in liver cirrhotic patients with ascites. Polymorphonuclear cells > 250/mL and bacterial cultures of ascitic fluid are main means for diagnosis of SBP. Leukocyte esterase isozyme, pH value, procalcitonin, lactoferrin, granulocyte elastase and phagocytized bacterial DNA in leukocytes from ascitic fluid also play a role in the diagnosis of SBP. Third-generation cephalosporins (especially cefotaxime) are the most appropriate antibiotics for the treatment of SBP. Albumin infusion can prevent renal impairment and reduce mortality among patients with SBP.

同行评议者
王德盛, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spontaneous bacterial peritonitis; Cirrhosis; Ascites; Diagnosis; Treatment

Zhang XG, Feng ZJ. Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 388-395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/388.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.388>

摘要

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化腹水患者常见并发症, 在诊断上, 以腹水中多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)≥250/mL及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定对SBP的诊断有一定帮助。第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化SBP的主要治疗方法, 而输注白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自发性细菌性腹膜炎; 肝硬化; 腹水; 诊断; 治疗

核心提示: 在肝硬化自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的诊断上, 以腹水中多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)≥250/mL及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定具有一定帮助。第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化社区感染SBP的主要治疗方法, 白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率。

张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 388-395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/388.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.388>

0 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是指无任何临近组织炎症情况下发生的腹膜或腹水的细菌性感染, 自发的改变区别于外科手术引起的腹膜炎, 是肝硬化常见、严重的并发症^[1]。肝硬化住院患者SBP的发生率为10%-30%^[2]。前瞻性研究显示发生SBP事件的患者, 其年死亡率为65%-93%。近年来根据腹水诊断性穿刺多形核白细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)和细菌培养结果, 以及第三代头孢菌类抗生素及白蛋白的应用使SBP死亡率降至20%以下。为了进一步提高患者生存率, 国内外学者在SBP的诊断及治疗等方面进行了大量的临床和实验研究, 本文从以下几个方面进行综述。

1 诊断

腹痛和发热是SBP最常见的症状, 其次是呕吐、肝性脑病、消化系出血、肾功能不全, 然而SBP的症状及体征常常缺乏^[3]。因此, 对于住院的腹水患者, 无论是否有症状及体征, 均应行腹水诊断性穿刺检查。一项关于腹水穿刺时间对患者生存率影响的研究^[4], 将患者住院12 h内行腹水穿刺定义为早期穿刺, 在12-72 h内定义为延迟穿刺。与早期穿刺相比, 延迟穿刺使死亡率增加2.7倍, 表现为终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及肾功能不全增加, 而早期穿刺可能提高短期生存率。认为早期穿刺对快速诊断和最佳处理至关重要。由于出血概率很小, 所以在腹穿之前不推荐预防性使用新鲜冰冻血浆或血小板^[5]。

1.1 腹水培养 SBP的诊断基于无明确感染来源下, 腹水细菌培养阳性和腹水多形核白细胞计数增高^[3]。SBP是低菌落计数, 单微生物的腹水感染, 若微生物超过1种, 则高度怀疑继发性腹膜炎可能, 并行腹部CT检查寻找感染灶^[6]。SBP病原菌主要来源于肠内革兰氏阴性杆菌的迁移, 一个多中心的回顾性分析^[7]显示, 145例肝硬化患者发生了157次SBP, 通过腹水细菌培养, 66次(42.0%)细菌培养阳性, 其中革兰氏阴性杆菌54次(81.8%), 革兰阳性球菌11次(16.7%), 假丝酵母1次。然而Angeloni等^[8]对发生SBP的患者行腹水细菌培养, 阳性率仅为24%。腹穿后立即在需氧和厌氧的血培养瓶中分别接种至少10 mL腹水, 可以提高腹水培养的阳性率。前瞻性资料显

示, PMNs $\geq 250/\text{mm}^3$ 的腹水常规培养仅有大约50%的阳性率, 而抗生素治疗前用血培养瓶进行床边腹水培养阳性率达80%, 范围在72%-90%^[5]。然而, 最近的一些研究报道^[9]显示SBP腹水细菌培养阳性率较低, 即使应用最敏感的细菌培养瓶培养, SBP腹水培养的阳性率大约在40%-70%。腹水培养阴性, 而PMNs $\geq 250/\text{mm}^3$ 且表现SBP症状者为细菌培养阴性的SBP, 治疗方法与腹水培养阳性的SBP相同。单剂量有效抗生素常导致细菌培养阴性^[10]。腹水细菌培养是SBP诊断的金标准, 但其耗时长, 且阳性率不高, 不能及时指导抗生素治疗是其不足。

1.2 腹水常规 腹水外观在SBP诊断中具有一定价值, 一项回顾性分析^[11]916份肝硬化腹水样本外观与SBP关系的研究中, 腹水外观异常定义为浑浊、乳糜性或血性, 外观清澈透明为正常, 结果显示腹水外观异常对诊断SBP的敏感性为98.1%、特异性为22.7%, 而腹水外观正常几乎100%可以排除SBP。腹水PMNs $\geq 250/\text{mL}$ 可以诊断SBP, 无论腹水细菌培养结果, 但是小于该值并不一定排除SBP。有报道认为PMNs截止值为500/ mm^3 时, 诊断SBP特异性最高, 但临床应用较少^[12]。如PMNs $\geq 250/\text{mm}^3$, 高度怀疑继发性腹膜炎者, 还要行腹水总蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、糖、癌胚抗原、碱性磷酸酶和革兰染色检查, 以鉴别SBP和继发性腹膜炎^[5]。但欧洲肝病学会指南认为, 怀疑继发性腹膜炎时应进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查, 不推荐腹水葡萄糖或乳酸脱氢酶检测用于继发性细菌性腹膜炎的诊断^[13]。

1.3 白细胞酯酶同工酶试剂带(leukocyte esterase reagent strip, LERS) LERS常用于快速诊断泌尿道感染(urinary tract infections, UTIs)。将LERS浸入腹水中, 由于白细胞胞质内含酯酶, 作用于浸入条试剂中的吲哚酚酯, 使之产生吲哚酚, 与重氮盐反应形成紫色缩合物而显色, 其颜色深浅与白细胞数量呈正相关, 通过对比试条或分光光度分析得出结果。自2000年以来, 26篇文献报道^[14]已经证明LERS在SBP诊断中的有效性, 阴性预测值高达95%, 且稳定, 但敏感性较低。Balagopal等^[15]前瞻性研究175例肝硬化腹水患者, 均行腹水细胞计数、LERS测试。LERS出现两种颜色并与PMNs比较, 当LERS颜色变淡蓝色时, PMNs $> 150/\text{mL}$, 诊断SBP的敏感性97%, 特

研发前沿
近年来, 国内外学者在肝硬化SBP的诊断及治疗等方面进行了大量的临床和实验研究, 认为SBP早期诊断、早期治疗能够提高患者生存率。但对于各种诊断方法的利弊、抗生素的选择及耐药率问题、白蛋白的辅助治疗效果及微生态制剂的应用价值尚存有争议。

相关报道

近年来,关于肝硬化SBP的综述比较多,但是大多数局限于传统的诊断及治疗方法,内容或单一、或不够详尽,本文结合最新文献资料,对SBP的诊断及治疗进行详尽总结和分析,内容新颖全面,值得一读。

异性89%;变紫色时,PMNs>500/mL,诊断SBP的敏感性92%,特异性100%。因此LERS可作为初步筛查SBP的诊断工具,具有快速、简便、廉价特点,但敏感性低限制其广泛的应用。

1.4 腹水pH值 Wong等^[16]发现腹水pH值 ≤ 7.35 或血液/腹水pH比值 ≥ 0.10 ,具有较高的SBP诊断价值。然而,pH易受动脉血pH影响出现假阳性、假阴性,部分肿瘤与结核pH值与SBP重叠等缺点,使之缺乏特异性。也有学者提出pH与LERS联合测定在诊断SBP中的价值,目前研究较少,但缺乏特异性仍然是不可忽略的问题。

1.5 降钙素原(procalcitonin, PCT) 降钙素原是降钙素的一个前肽糖蛋白,正常情况下,产生于甲状腺C细胞,血清PCT半衰期25-30 h,被裂解而不会释放到血液中,因此在健康人中不能检测到(<0.1 ng/mL)。在病毒性感染或非感染性炎症反应中血清PCT水平不升高或仅轻、中度的升高,在严重的全身细菌、寄生虫或霉菌感染中PCT水平升高,因此血清PCT已经作为严重的全身感染或脓毒症的重要指标^[17]。Viallon等^[18]对21例肝硬化SBP患者及40例肝硬化无菌腹水患者进行前瞻性研究,探讨PCT对SBP的诊断价值,结果发现血清PCT截止值为0.75 ng/mL时,诊断SBP的敏感性为95%,特异性为98%,而腹水中PCT测定对诊断SBP价值不大。认为血清PCT可能成为一个有用的指标,由于血清PCT对各种细菌、真菌感染的高度敏感性和特异性,故疑似SBP而血清PCT升高的患者必须首先排除其他组织、器官的感染和全身感染。

1.6 乳铁蛋白(lactoferrin, LAC) LAC是一种糖蛋白,与金属离子、蛋白质和DNA等结合而发挥其多种生物学功能,LAC从活化的PMN中释放,并存在于体液中与PMN数量成正比。Parsi等^[19]用多克隆酶联免疫反应测定腹水中LAC水平,截止值为242 ng/mL时,诊断SBP的敏感性和特异性分别为95.5%、97%,认为腹水中LAC可作为筛查SBP的一种快速、可靠的检查。然而,定量的乳铁蛋白分析,因成本过高而限制其临床应用。

1.7 粒细胞弹性蛋白酶(granulocyte elastase, GE) GE是一种从脱颗粒的多形核白细胞中释放的一种酶。Yamazaki等^[20]通过胶乳免疫测定(latex immunoassay, LIA)和试剂条测定GE来快速诊断SBP,从而评价他的实用性。在58份肝硬化腹水患者样本中,应用LIA方法,GE浓度在SBP腹水

患者比非SBP腹水患者明显增高,如果截止值为49.5 ng/mL,其敏感性为85.7%,特异性为97.7%。此外,先前设计的专门用于检测宫颈黏液的GE试剂条,用于床边快速诊断SBP,其敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为92.9%、90.9%、76.5%和97.6%,这些结果表明,GE-LIA和GE试剂条是快速、敏感的,能够用于辅助SBP的诊断。

1.8 细胞因子 早期研究^[21]认为肝硬化患者的腹膜巨噬细胞可能影响SBP的发展,病理机制为他能够产生较多的血管活性肽和一氧化氮。单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是感染的单核细胞、巨噬细胞及活化的淋巴细胞最有效的炎症趋化因子;也有研究证实腹水嗜中性粒细胞浸润,直接或间接通过MCP-1来实现;研究表明MCP-1在肝脏损伤中起募集和维持炎症反应的作用。一项研究显示,肝硬化患者腹水中的MCP-1水平比对照组升高,而SBP患者腹水中能够测到更高的MCP-1,认为这种强有力的趋化因子在SBP的发展过程中起到病理生理作用。巨噬细胞炎症蛋白1型 β (macrophage inflammatory protein type 1 β , MIP-1 β)属于趋化因子家族,他的趋化现象和促炎效果广为人知。MIP-1 β 是由69个氨基酸组成的酸性蛋白,由许多细胞,特别是巨噬细胞、树突细胞和淋巴细胞产生。研究^[22]认为MIP-1 β 在SBP腹水中显著增高,与非SBP相比(213 pg/mL ± 279 pg/mL vs 66.3 pg/mL ± 49.8 pg/mL; $P = 0.01$),当截止值为69.4 pg/mL时,其诊断SBP的敏感性和特异性分别为80.0%和72.7%。

也有研究认为^[23]检测内毒素、肿瘤坏死因子、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及IL-8变化对SBP的进展及预后有一定的价值。

1.9 腹水白细胞吞噬细菌DNA SBP是最常见的腹水感染,血清及腹水细菌DNA被认为是肝硬化腹水细菌移位的标志。为了检测细菌DNA,Enomoto等^[24]开发了一种新的原位杂交(in situ hybridization, ISH)探针,评价腹水白细胞吞噬细菌DNA在SBP诊断中的价值。51例腹水患者中,11例确诊为SBP患者中ISH测试显示阳性者10例,而另外40例非SBP患者中ISH测试则全部显示阴性。因此,ISH测试SBP腹水白细胞吞噬细菌DNA显示出高敏感性及特异性。同样,Mostafa等^[25]对50例无感染征象的肝硬化腹水患者进行血清及腹水细菌DNA提取及PCR扩增,同时行

腹水细菌培养, 结果显示腹水、血清PCR细菌DNA检测技术在诊断怀疑腹水感染的敏感性高于细菌培养。然而, Appenrodt等^[26]对151例肝硬化腹水患者的研究发现, 腹水细菌DNA与SBP的诊断并无相关性。因此, 其诊断SBP的价值需进一步研究。

总之, LERS、pH、PCT、LAC、GE及细胞因子等指标对SBP的诊断有一定帮助, 但是都存在一定局限性, 不能提供确切的细菌学证据, 特异性也较低, 因此需要进一步寻找针对SBP更有效、特异的指标。

2 SBP的治疗

2.1 抗生素治疗 目前, SBP患者抗生素治疗失败率在26%-41%, 可能与SBP治疗指南并不区分感染来自社区或医院有关。研究^[27]发现, 随着长期应用抗生素及侵入性医疗作业的增加, 病原菌的种类及耐药性也发生了改变。在一项横断面、单中心的医院基础研究中^[28], 从2005-2011年共收集肝硬化腹水1981份, 为了评价SBP病原菌对经验性一线抗生素的耐药趋势, 将2005-2008年及2009-2011年分为两个时段, 结果发现两个时段SBP病原菌种类保持相对稳定, 但耐药率, 特别对推荐使用的一线抗生素(头孢噻肟、头孢他啶、环丙沙星、氧氟沙星)有明显增高。加拿大1所中心医院^[29]回顾性分析192例SBP患者对三代头孢菌素的耐药情况, 发现腹水细菌培养阳性的77例患者中, 总耐药率为19%, 其中社区获得性SBP的耐药率8%, 院内发生的SBP耐药率为41%。一项回顾性队列研究^[30]比较院内发生的SBP患者(126例)与社区获得性SBP患者(110例)的菌群和临床特征, 结果发现院内SBP患者30 d死亡率高于社区获得性SBP患者(58.7% vs 37.3%, $P = 0.001$)。院内发生的SBP患者革兰氏阴性细菌与社区获得性相比, 对第三代头孢菌素及喹诺酮类药物更耐药, 分别为(41.0% vs 10.0%, $P = 0.001$)及(50.0% vs 30.9%, $P = 0.003$)。区别社区获得性、卫生保健相关及院内感染之间的不同菌群多重耐药特点, 可以帮助决策过程中对于经验性抗生素治疗的选择^[31]。对于多重耐药菌, 广谱抗菌药物如碳青霉烯类单独应用或联合派拉西林钠/他唑巴坦钠或糖肽类抗菌素被推荐为最佳的治疗选择^[32]。

2.1.1 社区获得性SBP的治疗: SBP常见社区获得性病原菌主要为革兰氏阴性菌, 而第三代头

孢菌类对此类细菌具有极高的敏感性及广谱性, 可以覆盖95%的菌群, 包括3类最常见的菌株: 大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌及肺炎球菌, 使其成为治疗的最佳选择药物, 而获知药敏试验结果后, 通常可使用窄谱抗生素^[10]。常用药物为头孢噻肟, 2 g/12 h静脉点滴, 疗程5-10 d。可替代的抗生素包括头孢曲松1 g/(12-24 h)、阿莫西林/克拉维酸(1-2 g)/(6-8 h)、环丙沙星200 mg/12 h。一项关于SBP患者头孢曲松钠的服用剂量与生存率的回顾性队列研究^[33], 认为2 g/d剂量与1 g/d剂量相比, 能够减少重症住院时间和提高患者生存率, 认为不同地区应该细化抗生素选择标准及剂量。对于没有胃肠道出血、严重肝性脑病、感染性休克或肌酐 $<88.4 \mu\text{mol/L}$ 的SBP患者, 口服氧氟沙星400 mg/12 h也是一个有效的选择。国际腹水俱乐部建议开始治疗48 h后再次腹穿, 如果PMNs计数下降 $<25\%$ 提示治疗失败^[12]。在这种情况下, 根据药敏试验或经验基础上, 考虑更换抗生素^[3]。

2.1.2 院内SBP的治疗: 目前, 正接受第三代头孢菌素、阿莫西林/克拉维酸或喹诺酮类抗生素治疗的大部分院内SBP患者, 其成功率较低, 可能与其腹水中培养的细菌33%-78%对 β -内酰胺产生抵抗有关。最近研究^[12]报道了广谱产 β -内酰胺酶细菌和抗多种抗菌素革兰氏阳性菌患病率呈增长趋势, 例如屎肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。对于广谱产 β -内酰胺酶的肠杆菌科高发地区, 碳青霉烯类是最有效的选项。Badawy等^[34]对100例肝硬化SBP患者研究证实, 经验性应用头孢噻肟治疗SBP的有效率为81%, 而美罗培南对头孢噻肟耐药的病例治疗有效。青霉素联合使用 β -内酰胺酶抑制剂(如哌拉西林/他唑巴坦)也是一个不错的选择。

因此, SBP的病原菌必须被监测, 通过腹水细菌培养寻找病原学证据, 尤其是一些不常见的微生物, 以指导抗生素治疗。一项研究认为^[35]由于SBP病原菌的改变及耐药率增加, 欧洲肝病学会推荐的SBP管理指南认为应该随着流行病学的改变而改变, 单一的抗生素细菌覆盖率不超过60%, 而联合抗生素(如阿莫西林+三代头孢菌素或磺胺甲氧基异恶唑)覆盖率达到75%-80%。因此, 在广谱抗生素基础上联合用药应该推荐为经验性用药, 仍需更多的临床试验来证实。

2.2 白蛋白辅助治疗

2.2.1 白蛋白联合抗生素: 白蛋白具有维持胶体

创新盘点

本文对SBP的诊断上包括腹水细菌培养、PMNs、白细胞酯酶同工酶、降钙素原、粒细胞弹性蛋白酶和白细胞吞噬细菌DNA等方法; 在治疗上, 将SBP区分来自社区或医院感染, 以此来指导抗生素的选择。

名词解释

SBP: 指无任何临近组织炎症情况下发生的腹膜或腹水的细菌性感染, 自发的改变区别于外科手术引起的腹膜炎。

渗透压、抗炎、保护毛细血管通透性及抗氧化作用^[36]。Chen等^[37]把30例肝硬化SBP患者分为两组: 白蛋白联合抗生素组和单纯抗生素组, 结果显示白蛋白联合抗生素组, 血浆肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6水平与腹水内毒素、TNF- α 及IL-6水平较单纯抗生素治疗组显著降低。2项随机对照试验^[38]对应用白蛋白联合抗生素与单纯抗生素治疗肝硬化SBP进行评估, 白蛋白剂量为住院6 h内给予0.5-1.5 g/kg, 从第3天开始每隔3 d给予相同剂量, 疗程3 wk。结果显示白蛋白联合抗生素组血浆肾素活性没有增加, 肾功能受损的发生率及住院死亡率较对照组显著下降, 说明抗生素联合白蛋白治疗肝硬化SBP是一个有效的选择。但目前不推荐所有SBP患者均接受广谱抗生素+白蛋白治疗^[13]。

2.2.2 白蛋白防治SBP肾功能不全: 1/3的SBP患者将会发展为肾功能衰竭, 可能和全身血液动力学改变有关, 有效动脉血流量减少是SBP患者死亡的独立预测因素^[39]。一项回顾性多中心研究^[40]发现, 伴有肾功能不全的SBP患者死亡率为67%, 而肾功能正常的SBP患者死亡率11%, 具有统计学意义。同样的一项研究^[41]发现伴有肾功能不全的SBP患者死亡率为36.1%, 而肾功能正常为6.3%。因此认为肾功能不全是SBP患者住院期间死亡率的重要预测因素。一项随机对照试验的荟萃分析^[42]显示, 对SBP患者白蛋白能够阻止肾功能损害及降低死亡率。对于腹水PMNs $\geq 250/\text{mm}^3$, 临床怀疑SBP, 且血清肌酐 $>1 \text{ mg/dL}$, 血尿素氮 $>30 \text{ mg/dL}$, 总胆红素 $>4 \text{ mg/dL}$ 者, 应在6 h内输注白蛋白1.5 g/kg, 第3天输1 g/kg, 有利于已经发展或正在发展为肾功能不全的患者^[5]。

2.2.3 白蛋白与其他扩容剂比较: 白蛋白作为血液制品, 不仅昂贵、具有传播疾病的风险, 而且来源于人血浆使其供给的有限性, 迫使寻找其可替代品。一项非盲法实验^[38]通过比较相同剂量的白蛋白及羟乙基淀粉对SBP患者全身血流动力学的影响及预防肾功能不全的效果来评估彼此的优劣, 结果显示白蛋白极大地抑制血浆肾素活性, 增加体外循环压力及心输出量, 明显优于羟乙基淀粉。然而与白蛋白的半衰期21 d相比, 羟乙基淀粉分子量更小、半衰期仅2 h, 可能不具有可比性。另一项前瞻性研究^[38]对高危SBP患者(血清胆红素 $>68.4 \mu\text{mol/L}$ 、血肌酐 >88.4

$\mu\text{mol/L}$)给予头孢曲松钠联合聚明胶胺(剂量与白蛋白相同)治疗, 效果与白蛋白联合抗生素接近。同样, 一项对18例高危SBP患者静脉给予4%琥珀明胶(gelofusine)(诊断时剂量1.5 g/kg, 随后3 d给予1 g/kg)+头孢曲松钠(2 g/d)的研究^[43]发现, 联合治疗能够减少肾损伤的发生率, 但不能降低死亡率, 仍需大样本研究证实。因此对高危SBP患者, 选择容量扩容剂也是一个可行、廉价的选择。对于低危SBP患者(血清胆红素 $<68.4 \mu\text{mol/L}$ 、血肌酐 $<88.4 \mu\text{mol/L}$), 有效的动脉灌注可以降低血浆肾素活性, 白蛋白的应用不是必需的。一项正在进行的双盲随机对照临床试验^[38]对小剂量白蛋白(1.0 g/kg d1, 0.5 g/kg d3)与标准剂量(1.5 g/kg d1, 1.0 g/kg d3)治疗SBP患者的比较, 实验中期分析肾功能不全及死亡率之间无差别, 尽管实验未结束定论, 但是小剂量白蛋白应用前景值得期待。

2.3 合理应用质子泵抑制剂 目前质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)抑酸治疗广泛应用于肝硬化患者, 国外通过Meta分析和随机分析模型的方法, 对772例应用PPI患者进行研究, 发现PPI和SBP相互之间有重要关联($\text{OR} = 2.77$, $95\% \text{CI}: 1.82-4.23$)^[44]。Choi等^[45]通过176例肝硬化腹水患者的研究发现, PPI是肝硬化腹水发生SBP的独立危险因素, 可能PPI的应用使得部分细菌在无酸或弱酸环境条件存活, 进入肠道促进肠道细菌集中、过度生长及易位, 并且诱发SBP, 但其机制尚未明确。一项回顾性病例对照研究^[46], PPI能够促进肠道细菌易位, 但不会影响SBP的预后, 但对于1/3的肝硬化患者存在过度使用, 应该被避免。短期标准剂量的PPI治疗危险性较低, 长期使用可能通过各种减少酸相关机制导致疾病发生, 目前PPI与SBP的相关性一直有争议^[47]。

2.4 微生态制剂治疗 在国内外文献的报道中, 细菌易位被认为是肝硬化患者SBP发生的主要机制, 包括肠道细菌生长过度、肠道黏膜屏障受损和机体免疫力下降。细菌易位致肠道菌群失调, 双歧杆菌下降, 大肠埃希菌、梭菌大量繁殖。因此, 重建肠道正常菌群, 改善肠道微生态环境是治疗SBP的关键。国内储建坤等^[48]将120例SBP患者随机分为抗生素组和抗生素+乳果糖联合培菲康组, 乳果糖用至每日排2-3次糊状便、培菲康420 mg, 3次/d, 治疗7 d。所有患者均于治疗前、治疗后7 d测定血清及腹水TNF- α 、

IL-6水平. 结果显示乳果糖联合培菲康组血清及腹水TNF- α 、IL-6水平下降更明显. 李军红等^[49]研究发现双歧杆菌四联活菌片治疗肝硬化SBP患者具有较好的临床疗效及安全性, 对患者肠黏膜屏障功能具有良好保护和改善作用, 并能下降血浆TNF- α 、IL-6及IL-10水平. 其他一些研究^[50,51]也支持益生菌对SBP的治疗效果, 值得在临床中推广应用.

2.5 其他治疗 包括肝移植、中药调理、合理利尿、维持电解质平衡、增强免疫力、加强营养支持等治疗, 仍需进一步的研究.

总之, SBP的治疗以综合治疗为主, 包括抗生素、白蛋白及微生态制剂等, 病原学检测及早期诊断是治疗是否成功的关键.

3 结论

SBP早期诊断、早期治疗能够提高生存率, 然而SBP的临床症状及体征常常缺乏. 在诊断上, 以腹水中多形核白细胞(PMNs \geq 250/mL)及细菌培养为主要手段, 腹水中白细胞酯酶同工酶、pH值、降钙素原、乳铁蛋白、粒细胞弹性蛋白酶、细胞因子和白细胞吞噬细菌DNA等指标测定对SBP的诊断有一定帮助. 随着长期应用抗生素及侵入性医疗作业的增加, 病原菌的种类及耐药性也发生了改变, 治疗SBP应区分感染来自社区或医院, 以此来指导抗生素的选择. 第三代头孢菌类抗生素, 尤其是头孢噻肟是肝硬化SBP的主要治疗方法. 输注白蛋白能够阻止SBP患者肾功能损害及降低死亡率.

4 参考文献

- Balan G, Trifan A, Botezatu D, Anton C. [Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 38-44 [PMID: 21688558]
- Lee JM, Han KH, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1494-1503 [PMID: 19743995 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06020.x]
- Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1237-1248 [PMID: 21455322 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1237]
- Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, Runyon BA. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1436-1442 [PMID: 25091061 DOI: 10.1038/ajg.2014.212]
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107 [PMID: 19475696 DOI: 10.1002/hep.22853]
- Căruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 51-56 [PMID: 16680233]
- Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, Park JY, Park JY, Kim MY, Park SK, Cho M, Um SH, Han KH, Kim HS, Baik SK, Kim BI, Cho SH. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009; 3: 197-204 [PMID: 20431746 DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.197]
- Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-2762 [PMID: 18461661]
- Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, Nishiguchi S. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and an in situ hybridization approach to detect an "unidentified" pathogen. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 634617 [PMID: 25132996 DOI: 10.1155/2014/634617]
- Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]
- Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? *Am J Emerg Med* 2007; 25: 934-937 [PMID: 17920980]
- Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
- Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1091-1094 [PMID: 21448413 DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1091]
- Balogopal SK, Sainu A, Thomas V. Evaluation of leucocyte esterase reagent strip test for the rapid bedside diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 74-77 [PMID: 20443105]
- Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008; 299: 1166-1178 [PMID: 18334692 DOI: 10.1001/jama.299.10.1166]
- Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8: R12-R20 [PMID: 14975050]
- Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand JC. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic

同行评价

作者综述了肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎的诊断方法和治疗措施的进展, 综述内容详尽, 条理清晰, 对临床工作有很好的指导意义.

- patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1082-1088 [PMID: 11030164]
- 19 Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J, Lepe MR, Guo L, Ashfaq M, Klintmalm G, McCullough AJ. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 803-807 [PMID: 18590731 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.045]
 - 20 Yamazaki M, Sano R, Kuramoto C, Yoshiji H, Uemura M, Fukui H, Kamiya M, Okamoto Y. Rapid detection of spontaneous bacterial peritonitis by granulocyte elastase latex immunoassay and reagent strip. *Rinsho Byori* 2011; 59: 549-558 [PMID: 21815476]
 - 21 Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M, Fernández J, Fernández-Varo G, Ruiz-del-Arbol L, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Jiménez W. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2001; 34: 487-493 [PMID: 11526533]
 - 22 Lesińska M, Hartleb M, Gutkowski K, Nowakowska-Duława E. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1 β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Adv Med Sci* 2014; 59: 52-56 [PMID: 24797975]
 - 23 Mortensen C, Jensen JS, Hobolth L, Dam-Larsen S, Madsen BS, Andersen O, Møller S, Bendtsen F. Association of markers of bacterial translocation with immune activation in decompensated cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1360-1366 [PMID: 25357217 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000217]
 - 24 Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, Aizawa N, Imanishi H, Saito M, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Sakai Y, Takashima T, Shimomura S, Iijima H, Nakamura H, Nishiguchi S. Development of a new in situ hybridization method for the detection of global bacterial DNA to provide early evidence of a bacterial infection in spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012; 56: 85-94 [PMID: 21835139 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.025]
 - 25 Mostafa MS, El-Seidi EA, Kassem AM, Shemis MA, Saber M, Michael MN. Detection of ascitic fluid infections in patients with liver cirrhosis and ascites. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 20-24 [PMID: 21429450 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.01.004]
 - 26 Appenrodt B, Lehmann LE, Thyssen L, Gentemann M, Rabe C, Molitor E, Trebicka J, Stüber F, Sauerbruch T. Is detection of bacterial DNA in ascitic fluid of clinical relevance? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1487-1494 [PMID: 21048463 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328340c43a]
 - 27 Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148 [PMID: 11786970]
 - 28 Sheikhbahaei S, Abdollahi A, Hafezi-Nejad N, Zare E. Patterns of antimicrobial resistance in the causative organisms of spontaneous bacterial peritonitis: a single centre, six-year experience of 1981 samples. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 917856 [PMID: 24778884 DOI: 10.1155/2014/917856]
 - 29 Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Chang HJ, Ma M, Kumar D, Tandon P. Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: a single-centre experience and summary of existing studies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 83-88 [PMID: 24288693]
 - 30 Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1230-1236 [PMID: 19302016 DOI: 10.1086/597585]
 - 31 Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: an emerging reality. *J Hepatol* 2012; 56: 756-757 [PMID: 22230869 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.004]
 - 32 de Mattos AA, Costabeber AM, Lionço LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14079-14086 [PMID: 25339797]
 - 33 Mazer L, Tapper EB, Piatkowski G, Lai M. The need for antibiotic stewardship and treatment standardization in the care of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis - a retrospective cohort study examining the effect of ceftriaxone dosing. *F1000Res* 2014; 3: 57 [PMID: 25165535 DOI: 10.12688/f1000research.3-57.v2]
 - 34 Badawy AA, Zaher TI, Sharaf SM, Emara MH, Shaheen NE, Aly TF. Effect of alternative antibiotics in treatment of cefotaxime resistant spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1271-1277 [PMID: 23483064 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1271]
 - 35 Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, Hansmann Y, Putot A, Patry I, Hadou T, Jaulhac B, Chirouze C, Rabaud C, Lozniewski A, Neuwirth C, Chavanet P, Minello A. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 287 [PMID: 24884471 DOI: 10.1186/1471-2334-14-287]
 - 36 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58: 1836-1846 [PMID: 23423799 DOI: 10.1002/hep.26338]
 - 37 Chen TA, Tsao YC, Chen A, Lo GH, Lin CK, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI, Tsai WL. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 619-625 [PMID: 19191184 DOI: 10.1080/00365520902719273]
 - 38 Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 373-376 [PMID: 21876859]
 - 39 Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, Romero G, Levi D, Terg G, Miguez C, Abecasis R. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009; 29: 415-419 [PMID: 18803587 DOI: 10.1111/j.1478-3231]
 - 40 Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the

- most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 260-265 [PMID: 21145427 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.038]
- 41 Perdomo Coral G, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 187-190 [PMID: 12677269]
- 42 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 123-130.e1 [PMID: 23178229 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.007]
- 43 Sirinthonpunya S, Luangvichcharoen K. Effect of 4% gelofusine plus antibiotics on renal impairment and mortality in high-risk cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 Suppl 3: S77-S83 [PMID: 23682527]
- 44 Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 674-678 [PMID: 21564440 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x]
- 45 Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, Kim TN. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 616-620 [PMID: 21275825 DOI: 10.3109/00365521.2011.551891]
- 46 de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, Roy C, Kidd F, Henrion J, Deltenre P. Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013; 33: 1316-1323 [PMID: 23730823 DOI: 10.1111/liv.12210]
- 47 Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 3-8 [PMID: 24310148 DOI: 10.1097/MED.000000000000031]
- 48 储建坤, 刘荣欣, 张征, 杨涛, 陈慧巧. 乳果糖联合培菲康对肝硬化自发性腹膜炎血清和腹水TNF- α 、IL-6水平的影响. *河北医药* 2011; 33: 1451-1452
- 49 李军红, 罗利飞. 双歧杆菌四联活菌片对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障和炎症因子的影响. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 1419-1422
- 50 张明明, 方田, 张静, 于成功. 益生菌制剂治疗肝硬化的meta分析. *胃肠病学* 2014; 19: 25-31
- 51 刘旭华, 何伟锋, 翁伟君. 益生菌在自发性细菌性腹膜炎中的应用. *中国医药导报* 2010; 7: 27-28

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展

连娇燕, 庾必光

背景资料
非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)结构和功能的正常是维持生命活动的基础, 其表达和功能的异常与肿瘤的发生发展密切相关。其中ncRNA与肝细胞癌的关系逐步成为研究热点, 在此基础上, 我们系统介绍3种ncRNA在肝细胞癌发生发展中的作用。

连娇燕, 庾必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003
连娇燕, 在读研究生, 主要从事离子通道与肿瘤研究。
作者贡献分布: 连娇燕负责论文写作; 庾必光负责修改审阅。
通讯作者: 庾必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所。tuobiguang@aliyun.com
电话: 0852-8609205
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-08
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-08
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

Non-coding RNAs (ncRNAs) refer to all RNAs without protein encoding function due to the lack of an open reading frame, and they are often transcribed from the complementary strand of protein encoding genes. Based on the length, ncRNAs can be divided into long ncRNAs (lncRNAs) and short ncRNAs, and short ncRNAs include microRNAs, piRNAs and so on. ncRNAs are not only involved in life activities but also closely related to tumor cell differentiation, proliferation, migration, invasion and infiltration. ncRNAs play an important role in the development of cancer. Hepatocellular carcinoma is a digestive cancer with high incidence and mortality rates, posing a serious threat to human health; however, its pathogenesis is still unclear. In recent years, a large number of studies have found that changes in the expression of ncRNAs have a pivotal role

in the development of hepatocellular carcinoma. This review summarizes the current state of knowledge about the association between ncRNAs and hepatocellular carcinoma, with an aim to provide some clues to its diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-coding RNAs; Hepatocellular carcinoma; lncRNA; miRNA; piRNA

Lian JY, Tuo BG. Role of non-coding RNAs in development and progression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 396-403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.396>

摘要

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指没有编码蛋白质功能的所有RNA, 缺乏开放阅读框, 常由编码蛋白质的基因反义转录而来, 根据长度分为长链ncRNA(long chain of ncRNA, lncRNA)和短链ncRNA, 而短链ncRNA包括microRNA、piRNA等。ncRNA不仅参与生命活动的一些基本过程, 而且与肿瘤细胞的分化、增殖、迁移及侵袭浸润密切相关, 在癌症的发生发展中起重要作用。肝细胞肝癌[原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)]是消化系统发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的健康, 但是具体发病机制目前还不清楚。近年来, 大量的研究发现, ncRNA表达水平的改变在HCC的发生发展过程中有着举足轻重的作用, 文章综述了ncRNA与HCC的关系及相关机制的研究进展, 为肝癌的诊断和治疗提供线索。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非编码RNA; 肝细胞肝癌; lncRNA; miRNA; piRNA

核心提示: 本文系统阐述3种非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)分别参与肝癌的发生以及演

同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

进, 调控细胞周期, 在各个水平调控基因的表达, 介导肝癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭, 揭示不同ncRNA与肝癌的关系, 对于更加全面地阐明肝癌的发病机制及提供新的药物治疗靶点, 具有重要的临床价值和科学意义。

连娇燕, 虞必光. 非编码RNA与肝细胞肝癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 396-403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.396>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为一种十分常见的恶性肿瘤. 其发病率在东南亚和非洲最高, 在恶性肿瘤的病死率中他排在第3位, 在中国每年约有23万人死于肝癌, 占世界肝癌死亡总人数的53%. HCC中有80%-90%是肝细胞性肝癌(以下简称肝癌), 其他为胆管细胞性肝癌和混合性肝癌等. 肝癌的致死率高、侵袭力强, 肝癌早期的有效治疗手段为外科手术切除、肝移植, 但术后5年生存率仅为70%, 进展期的肝癌治疗手段更为有限, 由于就诊时已发生血行转移, 多数患者丧失手术机会, 而化疗作用疗效甚微且有药物毒性^[1]. 因此, 为了改善肝癌的预后和治疗, 人们一直在致力于研究导致肝癌细胞恶变及肝细胞癌发生的细胞及分子生物学机制. 早期诊断是有效治疗肝癌的关键, 寻找肝癌有效的早期诊断标志显得甚为重要. 近年来大量的研究发现, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)与肿瘤的发生有关, 为肝癌的诊断和治疗提供新的研究方向.

1 lncRNA与肝癌

长链ncRNA(long chain of ncRNA, lncRNA), 长度在200-100000 nt之间的RNA分子. 根据lncRNA在基因组中与蛋白质编码基因的相对位置, 可分为5类: (1)正义lncRNA; (2)反义lncRNA; (3)双向lncRNA; (4)基因内lncRNA; (5)基因间lncRNA. lncRNA可通过多种方式调控基因表达, 包括外源性沉默、剪切调控、与微小RNA(microRNA, miRNA)相互作用、与蛋白质相互作用以及遗传变异, 尤其是lncRNA可在多个水平调控基因的表达^[2]. 自从lncRNA的生物学功能被关注以来, 其在各种疾病中的差异表达与疾病发生机制的关联性研究也逐渐开展和深入. lncRNA是否在恶

性肿瘤中存在特异性表达在早期研究中已经被提出, 但是缺乏足够的证据支持. 随着肿瘤基因组学和转录组学研究的发展, 越来越多的证据显示: 不仅在同型肿瘤中可存在不同的lncRNA, 而且同一种lncRNA也可在不同肿瘤中表达. lncRNA在HCC的发生发展中起着重要作用, 与肝癌相关的lncRNA参与肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、远处转移以及以及新生血管的形成等各个过程^[3]. 目前研究^[4]发现与肝癌相关性较强的lncRNA基因有: *H19*、*HOX*转录反义RNA(*HOX* transcript antisense RNA, *HOTAIR*)、肺腺癌转移相关转录子1(*metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1*, *MALAT1*)、肝癌高表达基因(*highly up-regulated in liver cancer*, *HULC*)和母系印记基因3(*maternal expressed gene 3*, *MEG3*)等. *H19*是第一个发现的ncRNA基因, 编码2.3 kb的lncRNA, 由位于染色体11p15.5上的*H19*基因转录, 在HCC中表达上调, 他是通过与蛋白质相互作用抑制肝癌细胞的迁移. *HOTAIR*是一个长度为2.2 kb的基因定位在哺乳动物12q13.13上*HOX C*位点, 不编码任何蛋白质, 他在HCC中表达上调, *HOTAIR*过表达可以辅助异常polycomb抑制复合物2(*polycomb repressive complex 2*, *PRC2*)募集到其靶基因的基因组位置处表观抑制PRC2的靶基因, 通过外源性基因沉默的方式调控基因表达进而促进肝癌细胞的增殖^[5]. *MALAT1*长约7 kb, 由位于染色体11q13上的*MALAT1*基因转录, 可通过调节丝氨酸/精氨酸剪切因子的磷酸化和去磷酸化, 从而使mRNA的前体发生不同形式的选择性剪切, 最终影响和调控基因表达, 肝癌时他的含量明显上升. *HULC*由位于染色体6p24.3上的*HULC*基因转录, 当结直肠肿瘤肝转移时, 他表达上调, 但仅有淋巴转移者其表达无变化, 故他可以作为结直肠肿瘤肝转移的标志物^[6]. *MEG3*长度约1.6 kb, 定位于人类染色体14q32.3, *MEG3*抑制细胞的增殖可能是通过抑癌基因*p53*发挥作用的, 但同时也发现在*p53*缺失的细胞系中*MEG3*还能通过其他的方式抑制肿瘤细胞的增殖, 在HCC的表达是下调的, *MEG3*能显著地抑制细胞增殖, 但是对细胞周期和细胞凋亡没有显著的影响^[7].

2 miRNA与肝癌

miRNA是一类长约21-25核苷酸的内源性

研发前沿
本文主要概述了当前通过应用细胞分子生物学等技术方法系统探寻ncRNA与及调节肝细胞癌发生机制的研究, 阐明肝细胞癌发生发展的分子生物学机制及作为靶点治疗的方向.

相关报道

Law等通过高通量测序,研究了Piwi蛋白相互作用RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)的新成员piR-Hep1在肝细胞癌中的表达和功能,揭示了piRNA在调节肝细胞运动能力及信号转导中的重要作用,并为肝癌微环境治疗提供了靶向性,对完善肝癌发病机制及药物治疗的研究有着十分重要的导向作用。

ncRNA, 他们广泛存在于植物和动物中并通过影响mRNA的翻译或稳定性来发挥重要的调节作用。在核内, miRNA首先由RNA聚合酶II或III转录生成初级miRNA(Pri-miRNA), 随后Pri-miRNA经酶-蛋白复合体(Drosha酶-DGCR8蛋白)作用, 形成长度为70-85个核苷酸的含有缺陷茎环结构的前体miRNA(pre-miRNA), 接着, pre-miRNA在exportin-5和Ran/GTP的帮助下转运到细胞浆, 进入细胞浆后, 在Dicer酶切作用下形成约22个核苷酸长度的双链miRNA, 双链miRNA的任意一条链选择性结合到RNA引诱沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)中, 形成成熟的miRNA, 而发挥生物调控功能。miRNA与RISC结合, 通过互补或不完全互补的方式识别并结合靶基因, 经RNA干扰途径引起基因沉默, 使靶基因mRNA裂解或遏制蛋白翻译, 在转录后水平影响基因表达^[8]。也有研究^[9]表明, miRNA可以促进靶mRNA的翻译, 通过招募蛋白质复合物到富含腺苷酸和尿苷酸的mRNA, 或者是通过与阻遏目的基因翻译的蛋白相互作用而去阻遏mRNA的翻译, 进而间接增加目的蛋白的输出^[10]。大量的研究显示, miRNA功能失调可能是由以下原因引起的: 基因扩增^[11]、基因转位癌性转录因子活化^[12]、DNA甲基化等表观遗传学修饰^[13]、miRNA点突变^[14]或基因多态性^[15]、低氧状态^[16]和致癌病毒蛋白产物^[17]等。miRNA是起癌基因还是抑癌基因取决于他们的靶基因在细胞内的功能^[18]。既往在大量的HCC病例研究中, 人们只是有限地认识到HCC的发生发展过程中涉及到一系列基因的改变, 但对其具体的分子机制并不清楚。细胞周期调节蛋白, 如p53c-Myc Cyclin D1、Wnt/ β -catenin信号通路以及多种酪氨酸激酶生长因子受体和配体等基因的异常表达, 在肝癌的发生中发挥着重要的功能, 而miRNA作为这一系列重要基因的上游调控分子, 可能起着更关键的作用^[19]。第一个被确认的miRNA是1993年Lujambio等^[20]在线虫中发现的lin-4, 并通过定点突变发现lin-4不编码蛋白, 而是编码一种小分子RNA, 其与靶标基因lin-14的mRNA 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)特定区域结合来抑制lin-14的翻译。近来, 许多研究人员开始利用miRNA表达谱芯片研究HCC中miRNA表达谱的变化, 发现与HCC发病相关的miRNA达几十种^[21]。

2.1 miRNA与肝癌的发生 有一部分miRNA在HCC中的表达是下调的, 表明这些miRNA可能起到抑癌基因的作用, 其中miR-122和miR-199被认为是最重要的^[22]。miR-122是肝脏特异性表达的miRNA, 也是肝脏miRNA中表达最多的, 他在肝细胞癌的细胞株和组织中表达都是下调的, 肝癌细胞株HepG2、HepB3过表达miR-122表现为促进肝癌细胞的凋亡, 抑制增殖^[23]。小鼠敲除miR-122基因可以表现出肝脏炎症、纤维化以及产生类似于HCC的瘤状物, 表明了miR-122的抑癌作用以及他在肝细胞的新陈代谢及细胞分化中的重要作用^[24,25]。之前的研究^[26]表明Cyclin G1是miR-122的下游调控基因, 而Cyclin G1/miR-122的相互作用调控p53的活性并影响HCC对阿霉素的敏感性。miR-199家族的3个成员miR-199a-1、miR-199a-2及miR-199b在HCC中均是表达下调的, miR-199a的变异或者是高表达, 使细胞周期停滞在G₁期, 降低了癌细胞侵袭性, HCC的miR-199下调可能与肝癌的复发率及术后短期复发有关^[27]。miR-199的一个重要靶基因是CD44, 是一种跨膜糖蛋白, 与细胞间的相互作用、细胞黏附和细胞迁移有关^[28]。有一部分miRNA在HCC中的表达是上调的, 表明这些miRNA可能起到癌基因的作用, miR-221/miR-222以及miR-21被认为是促进肿瘤活性的^[29]。miR-221和miR-222是两种高度同源性的miRNA, 在很多肿瘤高表达, 是发挥癌基因还是抑癌基因的功能取决于肿瘤的类型^[30]。肝癌细胞过表达miR-221增强了癌细胞的生长、分化、迁移及侵袭的能力, 他的过表达促进癌细胞的迁移是通过蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路^[31]。miR-21是HCC中被证明具有癌基因并且过表达最普遍的miRNA, 与肝癌细胞的迁移的侵袭有关, miR-21负性调控靶基因的蛋白表达程序性细胞死亡4(programmed cell death 4, PDCD4)和下游的信号分子, 还可以诱导上皮间质化通过AKT/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路进而调控肝癌细胞的增殖及肿瘤的生长^[32]。有一部分miRNA表达异常与细胞周期有关, 其中miR-26a, miR-195的低表达被认为是HCC中最有意义。miR-26a和miR-195在HCC中低表达, 通过作用于Cyclin D1, 周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinases 6,

CDK6)、基因E2F转录因子3(E2F transcription factor 3, E2F3)等多种分子阻断了Rb/E2F信号通路, 进而抑制了细胞周期G₁/S的转换^[33]. 在HCC中, miR-34a作为抑癌基因p53的下游信号分子, 通过Cyclin D1、CDK4和CDK2等分子连接p53信号通路和细胞周期调控^[34]. miR-193b和miR-520b通过抑制肝癌细胞形成克隆而抑制癌细胞的侵袭和增殖, 还可以诱导细胞周期停滞^[35]. miR-221和miR-222通过负性调控磷酸酶-张力蛋白基因和金属激酶抑制因子3, 进而抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)引导的凋亡^[36].

2.2 miRNA与肝癌的演进 新生血管的形成和转移在肿瘤的演进过程中起重要作用. 部分miRNA有拮抗血管形成或是促进血管形成的作用. 其中miR-221和miR-222通过直接调控下游的c-kit、p27Kip1、p57Kip2和Cyclin G1等信号分子可以影响内皮细胞的迁移、增殖^[37]. 另外, miR-15a-16-1家族可以促进凋亡、抑制细胞的增殖、抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 是通过作用于Bcl-2、Cyclin D1、无翅型乳腺癌(wingless mammary tumor, MMT)整合素家族成员3A(wingless Int1 3A, WNT3A)、AKT3、核糖体蛋白S6、丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein MAP)激酶、细胞核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)激动剂细胞周期蛋白复性调控因子-kip家族因子3(CDK inhibitors-kip family factor 3, MAP3-KIP3)等^[38]. miR-122可以通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)转化酶而抑制新生血管的形成和肝内转移^[39]. 内皮细胞特异性表达的miR-126可以调控VEGF的水平和内皮细胞的增殖, miR-296通过直接作用于介导生长因子受体降解的酪氨酸激酶基质调控的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor regulated tyrosine kinase substrate, HGS), 进而调节VEGF受体2和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体 β 的表达^[40]. miR-17-92家族, 包括miR-17、miR-18、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a和miR-92-1, 可以促进肿瘤新生血管的形成, 通过作用于血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、结缔组织生长因子(connective tissue growth

factor, CTGF)和一些促血管新生因子^[41]. 一些miRNA通过调节上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肿瘤细胞的转移. miR-200家族(包括miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141和miR-429)和miR-205可增加E钙黏蛋白的表达, 降低波形蛋白的表达, 抑制EMT, 阻碍肿瘤细胞的迁移和侵袭^[42]. miR-155在癌细胞中的表达是上调的, 在转化生长因子(transforming growth factor, TGF)引导的EMT和细胞的迁移和侵袭中的作用是肯定的, 通过作用于Ras同源基因家族成员A^[43]. miR-124通过下调Rho相关激酶2(Rho-associated coiled coil forming protein kinase 2, ROCK2)和组蛋白甲基化转移酶2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2), 抑制细胞骨架的改装和EMT, 最终抑制HCC的侵袭和迁移^[44]. miR-29a可以促进EMT和癌细胞的转移, 与抑制癌基因Ras信号通路中三磷酸胸苷(thymidine triphosphate, TTP)有关, TTP是与3'UTR富含AU碱基的mRNA的降解有关^[45]. 与HCC癌细胞的增殖、凋亡和迁移发生发展有关的关键性miRNA的相互作用如图1^[46].

3 piRNA与肝癌

Piwi蛋白相互作用RNA(Piwi-interacting RNA, piRNA)是一类长度为26-31 nt单链的小RNA, 大部分集中在29-30 nt, 与miRNA和rasiRNAs一样, 5'端也具有强烈的尿嘧啶倾向性(约86%). 2006-07, *Nature*和*Science*等杂志几乎同时报道了一类新的非编码小RNA, 发现他们与生殖细胞发育密切相关^[47]. piRNA在染色体上的分布极不均匀, 在小鼠中他们主要分布于17、5、4、2号染色体上, 而很少分布于1、3、16、19和X染色体上, 基本不分布于Y染色体上^[48]. 另外, piRNA主要存在于基因间隔区, 而很少存在于基因区或重复序列区. 他们主要成簇分布在1-100 kb相对较短的基因组位点, 且包含有10-4500个小分子RNA^[49]. 由于piRNA成簇分布, 且每一个几乎都具有同一取向, 说明同一簇piRNA可能来源于同一长初始转录物, 但有一部分成簇的piRNA会突然改变取向, 说明这些双向的成簇piRNA可能由相同的启动子按不同的方式转录而来^[50]. piRNA被认为是最神秘的调控小RNA, 尤其是在肿瘤形成机制中, 一些细胞株中的piRNA调控异常可能以一种未知

创新盘点

本文以探寻肝细胞癌发生发展的机制为基础, 系统概括了3种ncRNA在肝细胞癌发生发展中扮演的不同角色和调节作用, 揭示ncRNA可作为靶点治疗的可行性.

应用要点
通过对肝细胞癌的细胞分子机制的研究,揭示了ncRNA与肝细胞癌发生发展的密切关联,为肝细胞癌的临床药物治疗提供靶点,有十分重要的科学意义和临床意义。

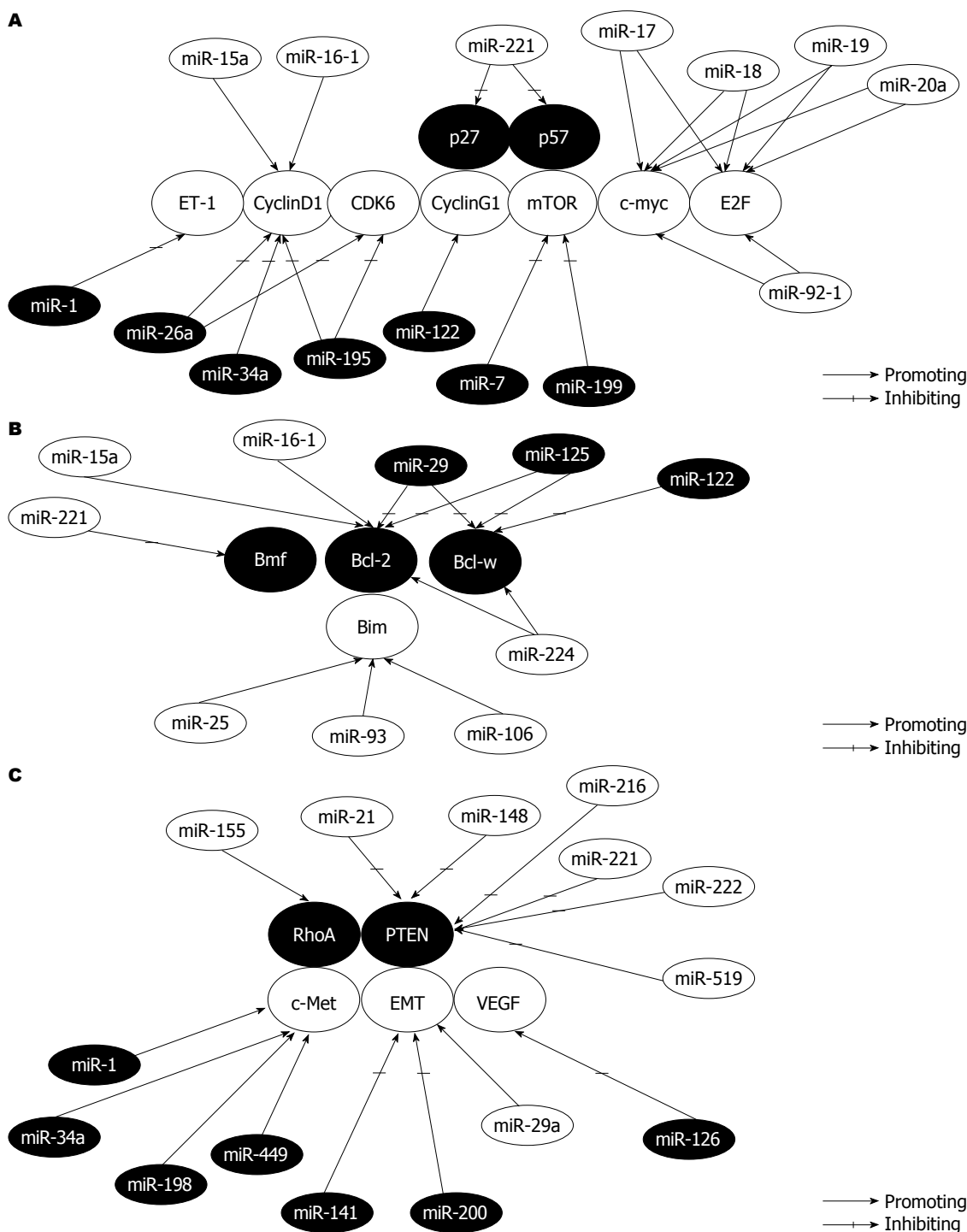


图1 与HCC癌细胞的发生发展有关的关键性miRNA的相互作用。A: 细胞增殖; B: 细胞凋亡; C: 新陈代谢。EMT: 上皮细胞间质化; VEGF: 抑制血管内皮生长因子; HCC: 原发性肝癌。

的方式在肿瘤形成过程中起关键性的作用^[51]。Law等^[52]的研究通过高通量测序,发现在肝脏肿瘤的形成过程中有piRNA的新成员piR-Hep1的参与,肝癌组织piR-Hep1的表达比正常肝组织上调了46.6%,沉默掉piR-Hep1基因抑制细胞的发育、运动和侵袭的能力,并伴随着AKT信号通路磷酸化的下降。

4 结论

ncRNA与肝癌等肿瘤的发生发展过程密切相关,ncRNA表达的失调在促进肝癌的发生发展过程中有重要意义,ncRNA的主要功能是下调靶基因的表达。然而,ncRNA还可能还有其他未知的促进靶基因转录的功能,ncRNA新类型和新功能的发现为我们提供了更多更深刻的线索探

索肝细胞肝癌的的分子机制或者是发病机理。ncRNA可能不止一个靶基因, 对其他怎么作用于靶基因并通过怎样的信号转导导致肝癌的发生目前仍不清楚。所以, 进一步探索ncRNA的调节分子网络将帮助我们明确肝癌的的发病机理并找到早期诊断和治疗的方法。随着对ncRNA研究的不断深入, ncRNA干扰技术有可能成为肝癌的有效治疗手段。

5 参考文献

- Xu XB, Zhang XH Yang MF, Li ML, Zhu RM. Expression and significance of PTPeta in hepatocellular carcinoma tissues and cell lines. *Med J Chin PLA* 2012; 37: 970-973
- Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]
- Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 2007; 26: 4877-4881 [PMID: 17297456 DOI: 10.1038/sj.onc.1210266]
- Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464: 1071-1076 [PMID: 20393566 DOI: 10.1038/nature08975]
- Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 688-692 [PMID: 19445043 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328306a3a2]
- Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R45-R53 [PMID: 22393162 DOI: 10.1530/JME-12-0008]
- Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205 [PMID: 17506695 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406]
- Kostial K, Kargacin B, Arezina R, Landeka M, Simonović I. Factors influencing the efficiency of chelation therapy. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991; 35: 337-350 [PMID: 1804865 DOI: 10.1126/science.1149460]
- Eiring AM, Harb JG, Neviani P, Garton C, Oaks JJ, Spizzo R, Liu S, Schwind S, Santhanam R, Hickey CJ, Becker H, Chandler JC, Andino R, Cortes J, Hokland P, Huettner CS, Bhatia R, Roy DC, Liebhauer SA, Caligiuri MA, Marcucci G, Garzon R, Croce CM, Calin GA, Perrotti D. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell* 2010; 140: 652-665 [PMID: 20211135 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.007]
- Jin HY, Oda H, Lai M, Skalsky RL, Bethel K, Shepherd J, Kang SG, Liu WH, Sabouri-Ghomi M, Cullen BR, Rajewsky K, Xiao C. MicroRNA-17~92 plays a causative role in lymphomagenesis by coordinating multiple oncogenic pathways. *EMBO J* 2013; 32: 2377-2391 [PMID: 23921550 DOI: 10.1038/emboj.2013.178]
- Spengler RM, Oakley CK, Davidson BL. Functional microRNAs and target sites are created by lineage-specific transposition. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1783-1793 [PMID: 24234653 DOI: 10.1093/hmg/ddt569]
- Chhabra R. miRNA and Methylation: A Multifaceted Liaison. *Chembiochem* 2015; 16: 195-203 [PMID: 25469751 DOI: 10.1002/cbic.201402449]
- Huang CJ, Chen HY, Lin WY, Choo KB. Differential expression of speckled POZ protein, SPOP: putative regulation by miR-145. *J Biosci* 2014; 39: 401-413 [PMID: 24845504 DOI: 10.1007/s12038-014-9432-1]
- Maharjan S, Mopidevi B, Kaw MK, Puri N, Kumar A. Human aldosterone synthase gene polymorphism promotes miRNA binding and regulates gene expression. *Physiol Genomics* 2014; 46: 860-865 [PMID: 25351194 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00084.2014]
- Adyshev DM, Moldobaeva N, Mapes B, Elangovan V, Garcia JG. MicroRNA regulation of nonmuscle myosin light chain kinase expression in human lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 58-66 [PMID: 23492194 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0397OC]
- Ren M, Qin D, Li K, Qu J, Wang L, Wang Z, Huang A, Tang H. Correlation between hepatitis B virus protein and microRNA processor Drosha in cells expressing HBV. *Antiviral Res* 2012; 94: 225-231 [PMID: 22554933 DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.04.004]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Wang DN, Zhang LP. Advance in research on role of miRNA in onset and progress of hepatocellular carcinoma and its therapeutic application. *Chin J Biological* 2011; 24: 1239-1247
- Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature1088]
- Ura S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 1098-1112 [PMID: 19173277 DOI: 10.1002/hep.22749]
- Hou J, Lin L, Zhou W, Wang Z, Ding G, Dong Q, Qin L, Wu X, Zheng Y, Yang Y, Tian W, Zhang Q, Wang C, Zhang Q, Zhuang SM, Zheng L, Liang A, Tao W, Cao X. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2011; 19: 232-243 [PMID: 21316602]
- Datta J, Kutay H, Nasser MW, Nuovo GJ, Wang

名词解释

上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition): 又称上皮间充质转化, 上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。主要的特征有细胞黏附分子 (如E-钙黏蛋白) 表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白 (Vimentin) 为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征。

同行评价
本文综述设计合理, 内容丰富, 有一定的学术价值.

- B, Majumder S, Liu CG, Volinia S, Croce CM, Schmittgen TD, Ghoshal K, Jacob ST. Methylation mediated silencing of MicroRNA-1 gene and its role in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 2008; 68: 5049-5058 [PMID: 18593903 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6655]
- 24 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, Yu L, Bai S, La Perle K, Chivukula RR, Mao H, Wei M, Clark KR, Mendell JR, Caligiuri MA, Jacob ST, Mendell JT, Ghoshal K. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 2871-2883 [PMID: 22820288 DOI: 10.1172/JCI63539]
- 25 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]
- 26 Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, Veronese A, Ferracin M, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Tavoroli S, Chieco P, Negrini M, Bolondi L. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 5761-5767 [PMID: 19584283 DOI: 1158/0008-5472.CAN-08-4797]
- 27 Jia XQ, Cheng HQ, Qian X, Bian CX, Shi ZM, Zhang JP, Jiang BH, Feng ZQ. Lentivirus-mediated overexpression of microRNA-199a inhibits cell proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 237-244 [PMID: 21847633 DOI: 10.1007/s12013-011-9263-8]
- 28 Henry JC, Park JK, Jiang J, Kim JH, Nagorney DM, Roberts LR, Banerjee S, Schmittgen TD. miR-199a-3p targets CD44 and reduces proliferation of CD44 positive hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 120-125 [PMID: 21055388 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.130]
- 29 Medina R, Zaidi SK, Liu CG, Stein JL, van Wijnen AJ, Croce CM, Stein GS. MicroRNAs 221 and 222 bypass quiescence and compromise cell survival. *Cancer Res* 2008; 68: 2773-2780 [PMID: 18413744 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6754]
- 30 Garofalo M, Quintavalle C, Romano G, Croce CM, Condorelli G. miR221/222 in cancer: their role in tumor progression and response to therapy. *Curr Mol Med* 2012; 12: 27-33 [PMID: 22082479 DOI: 10.2174/156652412798376170]
- 31 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]
- 32 Bao L, Yan Y, Xu C, Ji W, Shen S, Xu G, Zeng Y, Sun B, Qian H, Chen L, Wu M, Su C, Chen J. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways. *Cancer Lett* 2013; 337: 226-236 [PMID: 23684551 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.007]
- 33 Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, Wentzel EA, Montgomery CL, Hwang HW, Chang TC, Vivekanandan P, Torbenson M, Clark KR, Mendell JR, Mendell JT. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009; 137: 1005-1017 [PMID: 19524505 DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.021]
- 34 Cheng J, Zhou L, Xie QF, Xie HY, Wei XY, Gao F, Xing CY, Xu X, Li LJ, Zheng SS. The impact of miR-34a on protein output in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Proteomics* 2010; 10: 1557-1572 [PMID: 20186752 DOI: 10.1002/pmic.200900646]
- 35 Zhang W, Kong G, Zhang J, Wang T, Ye L, Zhang X. MicroRNA-520b inhibits growth of hepatoma cells by targeting MEKK2 and cyclin D1. *PLoS One* 2012; 7: e31450 [PMID: 22319632 DOI: 10.1371/journal.pone.0031450]
- 36 Garofalo M, Di Leva G, Romano G, Nuovo G, Suh SS, Ngankee A, Taccioli C, Pichiorri F, Alder H, Secchiero P, Gasparini P, Gonelli A, Costinean S, Acunzo M, Condorelli G, Croce CM. miR-221& amp; 222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation. *Cancer Cell* 2009; 16: 498-509 [PMID: 19962668 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.10.014]
- 37 Polisenio L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, Mercatanti A, Hammond S, Rainaldi G. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood* 2006; 108: 3068-3071 [PMID: 16849646 DOI: 10.1182/blood-2006-01-012369]
- 38 Bonci D, Coppola V, Musumeci M, Addario A, Giuffrida R, Memeo L, D'Urso L, Pagliuca A, Biffoni M, Labbaye C, Bartucci M, Muto G, Peschle C, De Maria R. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008; 14: 1271-1277 [PMID: 18931683 DOI: 10.1038/nm.1880]
- 39 Tsai WC, Hsu PW, Lai TC, Chau GY, Lin CW, Chen CM, Lin CD, Liao YL, Wang JL, Chau YP, Hsu MT, Hsiao M, Huang HD, Tsou AP. MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 1571-1582 [PMID: 19296470 DOI: 10.1002/hep.22806]
- 40 Würdinger T, Tannous BA, Saydam O, Skog J, Grau S, Soutschek J, Weissleder R, Breakefield XO, Krichevsky AM. miR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells. *Cancer Cell* 2008; 14: 382-393 [PMID: 18977327 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.005]
- 41 Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, Burchfield J, Fox H, Doebele C, Ohtani K, Chavakis E, Potente M, Tjwa M, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science* 2009; 324: 1710-1713 [PMID: 19460962 DOI: 10.1126/science.1174381]
- 42 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]
- 43 Kong W, Yang H, He L, Zhao JJ, Coppola D, Dalton WS, Cheng JQ. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 6773-6784

- [PMID: 18794355 DOI: 10.1128/MCB.00941-08]
- 44 Zheng F, Liao YJ, Cai MY, Liu YH, Liu TH, Chen SP, Bian XW, Guan XY, Lin MC, Zeng YX, Kung HF, Xie D. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2. *Gut* 2012; 61: 278-289 [PMID: 21672940 DOI: 10.1136/gut.2011.239145]
- 45 Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep* 2009; 10: 400-405 [PMID: 19247375 DOI: 10.1038/embor.2009.9]
- 46 Hung CH, Chiu YC, Chen CH, Hu TH. MicroRNAs in hepatocellular carcinoma: carcinogenesis, progression, and therapeutic target. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 486407 [PMID: 24800233 DOI: 10.1155/2014/486407]
- 47 Aravin A, Gaidatzis D, Pfeffer S, Lagos-Quintana M, Landgraf P, Iovino N, Morris P, Brownstein MJ, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Chien M, Russo JJ, Ju J, Sheridan R, Sander C, Zavolan M, Tuschl T. A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes. *Nature* 2006; 442: 203-207 [PMID: 16751777]
- 48 Girard A, Sachidanandam R, Hannon GJ, Carmell MA. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. *Nature* 2006; 442: 199-202 [PMID: 16751776]
- 49 Grivna ST, Beyret E, Wang Z, Lin H. A novel class of small RNAs in mouse spermatogenic cells. *Genes Dev* 2006; 20: 1709-1714 [PMID: 16766680]
- 50 Kim VN. Small RNAs just got bigger: Piwi-interacting RNAs (piRNAs) in mammalian testes. *Genes Dev* 2006; 20: 1993-1997 [PMID: 16882976]
- 51 Mei Y, Clark D, Mao L. Novel dimensions of piRNAs in cancer. *Cancer Lett* 2013; 336: 46-52 [PMID: 23603435 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.04.008]
- 52 Law PT, Qin H, Ching AK, Lai KP, Co NN, He M, Lung RW, Chan AW, Chan TF, Wong N. Deep sequencing of small RNA transcriptome reveals novel non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 1165-1173 [PMID: 23376363 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.032]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平

背景资料
Cajal间质细胞主要存在于消化管中, 有消化系平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用, 近年来在胆道系统也发现并证实存在该细胞, 发现其有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 在多种胆道系统疾病发病中可能存在重要作用。

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平, 武汉大学人民医院消化科 湖北省武汉市 430060
黄振鹏, 医师, 主要从事消化系统疾病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81170351
作者贡献分布: 黄振鹏负责文献检索与综述撰写; 杨艳与杨斌负责文献检索; 余保平审校。
通讯作者: 余保平, 教授, 430060, 湖北省武汉市张之洞路99号解放路238号, 武汉大学人民医院消化科. yubp62@163.com
电话: 027-68759391
收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-28
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases

Zhen-Peng Huang, Yan Yang, Bin Yang, Bao-Ping Yu

Zhen-Peng Huang, Yan Yang, Bin Yang, Bao-Ping Yu, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170351
Correspondence to: Bao-Ping Yu, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, 99 Zhangzhidong Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yubp62@163.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-28
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

Interstitial cells of Cajal (ICCs) were first identified using histological staining techniques and best described in the gastrointestinal tract by Santiago Rarnon Cajal, who was a Spanish neuroanatomist, in 1893. Over the past about 100 years, studies have demonstrated that ICCs mainly exist in the esophagus, stomach, proximal duodenum wall, small and large bowel, ileum, appendix, colon and so on. They generate electrical pacemaker activity in gastrointestinal smooth muscles, propagating digestive tract slow wave, mediating and regulating gastrointestinal tract neurotransmitters. In recent years, ICCs have also been found and confirmed to be present in the biliary system, including the gallbladder and extrahepatic biliary duct, the cystic duct and the common bile duct, both in the guinea pigs and humans. Recent

studies have confirmed that ICCs in the biliary system are closely related with producing and spreading the gallbladder spontaneous rhythm, adjusting the gallbladder contraction and gallbladder movement. Besides, ICCs play an important role in a variety of diseases of the biliary system, such as cholelithiasis and biliary system malignant tumors. This paper reviews ICCs in the biliary system in terms of their distribution, morphology, ultrastructure, and role in pathophysiology of biliary system diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interstitial cells of Cajal; Biliary tract; Morphology; Physiology; Pathophysiology

Huang ZP, Yang Y, Yang B, Yu BP. Interstitial cells of Cajal and biliary system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 404-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/404.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.404>

摘要

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)是西班牙神经解剖学家Santiago Rarnon Cajal于1893年首次观察到其形态结构并对其描述, ICCs主要存在食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、阑尾等消化管中, 有胃肠道平滑肌动力起搏、消化系慢电波传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用。近年来, 在胆道系统中也发现并证实有ICCs存在, 胆道系统ICCs有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 并在胆道系统疾病, 如胆石症、胆囊恶性间质瘤等发病中可能存在重要作用, 本文就胆道系统ICCs分布、形态学和超微结构、ICCs与胆道系统生理和病理研究进展做一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Cajal间质细胞; 胆道; 形态学; 生理学; 病理生理学

同行评议者
李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

核心提示: 本文就胆道系统Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal)分布、细胞结构、功能、与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤等胆道系统疾病关系研究进展做一系统评述。

黄振鹏, 杨艳, 杨斌, 余保平. Cajal间质细胞与胆道系统疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 404-408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/404.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.404>

0 引言

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)是西班牙神经解剖学家Santiago Ramon y Cajal于1893年用甲基蓝及嗜银染色法在肠神经系统中首先观察到了ICCs的形态结构并对其描述^[1,2]. 研究^[3-14]表明, ICCs主要存在于食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、阑尾等消化管中, 有消化系统平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用. 近年来, 国外研究^[15-18]表明, 在豚鼠和人类胆道系统, 包括胆囊和胆总管等处发现并证实胆道系统存在ICCs, 胆道系统ICCs有产生和传播胆囊自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能, 并在多种胆道系统疾病发生中可能存在重要作用, 本文就胆道系统ICCs分布、胆道系统ICCs形态学、生理学、ICCs与胆道系统疾病病理生理学近年来的研究进展做一综述.

1 胆道系统中ICCs分布、形态学及超微结构

1.1 胆道系统ICCs分布 2006年Sun等^[15]首先在豚鼠胆囊和胆总管等处中均发现ICCs存在, 随后Lavoie等也证实这一发现^[19]. 2007年, Hinescu等^[16]首次在人的胆囊和胆总管等处中发现ICCs存在. Pasternak等^[20]也发现并证实人体胆道系统存在 ICCs. 2009年, Huang等^[17]在豚鼠胆囊和肝外胆管发现有ICCs分布, Ahmadi等^[18]在人体肝外胆管也证实存在ICCs表达. 最新研究表明^[16-20], ICCs在胆道系统中肝外胆管、胆总管、胆囊均有ICCs分布.

Sun等^[15]报道, 胆道系统ICCs主要分布在胆囊壁层, 呈网状分布. Hinescu等^[16]在人体胆囊发现ICCs分布密度为100-110细胞/mm², 多分布在胆囊上皮下层和肌层. Huang等^[17]、Ahmadi等^[18]和孙晓敏等^[21]在肝外胆管肌间层和黏膜下层发现具有ICCs形态学特征的c-kit阳性细胞呈

与环形肌平行、聚集呈网状分布, 且细胞分布密度高于其在胆囊分布, 胆道系统ICCs分布密度以胆总管最高, 而在胆囊底部、胆囊管、肝内胆管未发现有ICCs存在, Huang等^[17]研究还发现在豚鼠胆囊底至胆囊颈ICCs分布和数量呈逐渐上升趋势.

1.2 胆道系统ICCs形态学和超微结构 在光镜下观察, 胆道系统ICCs为星型或梭形, 免疫荧光染色后, ICCs表面c-kit阳性, ICCs细胞核较大, 细胞质较少, 细胞核呈圆形或卵圆形, 染色质分散, 有2-5个长突起, ICCs间突起相互连接形成网状结构, 是ICCs慢波传递功能的重要结构基础^[22,23]. CD117/c-kit、CD34、波形蛋白、结蛋白、神经巢蛋白、 α -平滑肌、神经激肽-1、S-100蛋白、蛋白基因产物-9.5、微管相关蛋白、嗜铬粒蛋白A、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白、CD1a、P-选择素、CD68、雌激素和孕激素受体免疫组织化学染色阳性, 是胆道系统ICCs的重要特征之一^[16]. c-kit免疫细胞化学染色阳性是目前鉴别ICCs的金标准, ICCs特异性表达c-kit免疫反应蛋白, 对于研究胆道系统ICCs具有重要作用^[24]. 最近有报道指出, 胆道系统ICCs中存在的N-钙黏蛋白可能与c-kit免疫反应蛋白具有相同作用, 这对于发现新的鉴别ICCs方法具有重要意义^[25].

Sun等^[15]对豚鼠胆囊进行电镜下观察后指出, 胆道ICCs具有以下特征: (1)细胞具有典型的特征性结构, 胞核大, 胞质稀疏, 染色质分散; (2)细胞核周围内质网发育良好, 粗面内质网发达; (3)细胞质内细胞线粒体、游离核糖体、中间丝丰富; (4)细胞富有特征性细胞膜凹陷; (5)细胞缺乏肌球蛋白丝; (6)具有ICCs特征性标记c-kit阳性. Hinescu等^[16]对人体胆囊组织进行研究后也发现, 除人体胆囊ICCs除具有上述特征性结构外, 每个ICCs还具有1-3个长约几十至数百微米、厚度低于0.5 μ m样的突起, 呈串珠样, 并相互交织成网, 且在中期妊娠时, 胎儿胆囊ICCs已出现含有细长突起的复杂结构. c-kit/scf信号通路是促进胆道系统ICCs增殖、分化、维持功能稳定的主要因素之一, 在该信号通路中, m-scf具有重要功能^[26,27]. 实验还发现, 白介素-9(interleukin-9, IL-9)在促进胆道ICCs生长、维持功能稳定上也具有显著作用^[28].

研发前沿
胆道系统ICC分布、形态学和超微结构已得到初步阐明, 但对于胆道系统ICC功能、胆道系统ICC在胆道系统疾病发生中的发病机制仍然待进一步研究和探讨.

相关报道
当前研究热点主要聚焦于胆道系统ICC与胆囊自发性节律、调节胆囊运动、胆囊收缩机制的探讨, 并初步阐述了胆道系统ICC与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤发病的关系.

创新盘点

本文主要对胆道系统ICC分布、胆道系统ICC形态学、生理学、ICC与胆道系统疾病病理生理学以及近年来的研究热点和进展做出综述。

2 ICCs在胆道系统中功能

通过近年来实验研究,大多数学者认为胆道系统ICCs样细胞与胆囊能产生和传播自发性节律、调节胆囊运动、引起胆囊收缩等功能密不可分^[17,19]。

张红军等^[29]用c-kit免疫组织化学和NADPH-黄递酶组化双重染色,发现豚鼠胆囊内Oddi括约肌上存在ICCs样细胞,并可能参与胆囊Oddi括约肌自主节律性运动调控。黄悦等^[30]采用免疫细胞化学染色观察豚鼠胆囊壶腹部ICCs样细胞分布,并使用黏膜接触电极记录豚鼠胆囊Oddi括约肌肌电活动,证实胆囊壶腹部自发节律性电活动是由胆囊壶腹部内ICCs所引起,且胆道系统内ICCs还可整合神经冲动从而调节胆囊平滑肌细胞的运动。徐龙等^[31]、孙晓敏等^[32]通过采用在体记录和组织钳细胞内记录等方法,也证实了豚鼠胆囊平滑肌中存在ICCs起搏细胞,ICCs起搏细胞可参与起搏胆囊自发节律性电活动和自动节律性收缩活动。Xu等^[33]、徐丹等^[34]发现胆囊ICCs样细胞高度表达CCK-A受体,CCK-8可能通过ICCs样细胞上CCK-A受体调节胆囊运动,引起胆囊收缩,这进一步解释了ICCs参与胆囊收缩的机制。除此之外,孙晓敏等^[35]研究还发现豚鼠胆囊组织以及胆囊ICCs中均存在HERG表达,HERG可能与ICCs起搏功能有关。Balemba等^[36]研究也指出, Ca^{2+} 在胆囊ICCs样细胞参与胆囊收缩中起其重要作用。有学者研究还发现^[37-40],ERG K^{+} 电流、 Ca^{2+} -非选择性阳离子通道、 Ca^{2+} 激活的Cl⁻通道等也可影响胆道系统ICCs电生理活动,从而影响胆囊收缩活动。

3 ICCs与胆道系统疾病

胆道系统中ICCs数量减少、功能缺失在胆道动力性疾病,如胆石症等胆道系统疾病的发病中可能起着重要作用。最新研究^[41]还发现,胆囊恶性间质瘤等胆道系统恶性肿瘤发病可能和胆道系统ICCs也存在密切的关系。

胆石症是由于各种因素影响胆固醇与胆汁酸浓度比例改变或造成胆汁淤滞导致胆道系统内结石形成所致。范莹等^[41]研究发现,在胆囊胆固醇结石形成过程中,c-kit、scf mRNA、scf蛋白表达水平下降,c-kit/scf通路抑制可能导致胆囊胆固醇结石形成。大多数学者认为,胆道系统中ICCs数量减少、缺失或者损伤,可能是胆石

症的重要发病机制之一,也可能是导致患胆石症时患者胆囊运动功能受到影响、胆囊收缩力减弱的原因^[42,43]。Pasternak等^[42,43]研究发现,发生胆石症的胆囊组织中ICCs较正常胆囊组织中ICCs数量有明显减少,胆囊动力受损、收缩性减退。Xu等^[33]也发现胆囊、胆总管ICCs表达CCK-A受体与胆囊收缩密切相关,这为胆道动力障碍相关性疾病发病机制研究提供了新的理论基础和依据。

国内外学者研究指出,胆道ICCs和胆石症的发病可能和以下机制有关:(1)胆固醇通过胆碱能受体、CCK受体及 Ca^{2+} 介导,对胆囊平滑肌收缩有抑制作用,ICCs是胆固醇对胆囊平滑肌抑制作用过程中中间环节之一;(2)胆道系统ICCs损伤后,胆囊平滑肌对CCK效应性明显降低、胆囊动力减退;(3)胆固醇结石在胆囊形成过程中,小肠中c-kit和scf mRNA表达水平下降,ICCs数量减少,c-kit/scf通路抑制可能与肠道传输功能下降有关;(4)胆石症时胆囊黏膜炎症氧化应激反应作用于胆道系统ICCs,使胆囊动力下降^[44-47]。

最新研究还发现^[48-50],胆囊恶性间质瘤发病也和胆道系统ICCs关系密切。胆囊恶性间质瘤发生于胆囊肌层,由不成熟梭形细胞或上皮样细胞增殖形成的一类间叶组织肿瘤,其CD34阳性率高,同时表达波形蛋白(VI),表达肌源性或神经源性表型较少^[51,52]。有研究报道^[48-50],在胆囊恶性间质瘤患者切除的胆囊病理标本中发现胆囊平滑肌中存在大量CD-117(c-kit蛋白)阳性细胞,在其细胞抗体中染色可发现ICCs。胆道系统ICCs可能在胆囊恶性间质瘤发病中起着重要作用。

4 结论

人类从发现到逐步观察、了解ICCs分布、形态学和超微结构,及其在胃肠道动力学作用,如消化系ICCs动力起搏、慢电波传导、介导神经递质传导等已有百余年历程。近年来在胃肠道外,如胆道系统也相继发现ICCs存在,并初步阐明了胆道系统ICCs分布、形态学和超微结构,但对于胆道系统ICCs功能、胆道系统ICCs与胆道系统疾病的病理生理关系仍然待进一步深入研究和探讨。

5 参考文献

- 1 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal:

应用要点

本文就胆道系统ICC分布、细胞结构、功能以及与胆囊炎、胆囊恶性间质瘤等胆道系统疾病的关系研究进展进行系统归纳。

- a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726 [PMID: 16873406]
- 2 Thuneberg L. One hundred years of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 223-238 [PMID: 10602284]
- 3 Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 3-15 [PMID: 23319032 DOI: 10.4103/1319-3767.105909]
- 4 Blair PJ, Rhee PL, Sanders KM, Ward SM. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 294-317 [PMID: 24948131 DOI: 10.5056/jnm14060]
- 5 Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 2014; 94: 859-907 [PMID: 24987007 DOI: 10.1152/physrev.00037.2013]
- 6 He X, Yang WC, Wen XY, Tang D, Xiao L, Han J, Yu B, Zhang W, Mei F. Late embryonic and postnatal development of interstitial cells of cajal in mouse esophagus: distribution, proliferation and kit dependence. *Cells Tissues Organs* 2012; 196: 175-188 [PMID: 22269660 DOI: 10.1159/000332381]
- 7 Zheng H, Park KS, Koh SD, Sanders KM. Expression and function of a T-type Ca^{2+} conductance in interstitial cells of Cajal of the murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306: C705-C713 [PMID: 24477235 DOI: 10.1152/ajpcell.00390.2013]
- 8 Richter A, Wit C, Vanderwinden JM, Wit J, Barthlen W. Interstitial cells of Cajal in the vermiform appendix in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 30-33 [PMID: 19221950 DOI: 10.1055/s-2008-1039029]
- 9 Peng MF, Li K, Wang C, Zhu XY, Yang Z, Zhang GH, Wang PH, Wang YH, Tang LJ, Zhang L. Therapeutic effect and mechanism of electroacupuncture at Zusanli on plasticity of interstitial cells of Cajal: a study of rat ileum. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 186 [PMID: 24908398 DOI: 10.1186/1472-6882-14-186]
- 10 Jiao HY, Kim DH, Ki JS, Ryu KH, Choi S, Jun JY. Effects of lubiprostone on pacemaker activity of interstitial cells of cajal from the mouse colon. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18: 341-346 [PMID: 25177167 DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.4.341]
- 11 Abramovic M, Radenkovic G, Velickov A. Appearance of interstitial cells of Cajal in the human midgut. *Cell Tissue Res* 2014; 356: 9-14 [PMID: 24414177 DOI: 10.1007/s00441-013-1772-x]
- 12 Lies B, Gil V, Groneberg D, Seidler B, Saur D, Wischmeyer E, Jiménez M, Friebe A. Interstitial cells of Cajal mediate nitrgic inhibitory neurotransmission in the murine gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G98-106 [PMID: 24833707 DOI: 10.1152/ajpgi.00082.2014]
- 13 Huizinga JD, Chen JH, Mikkelsen HB, Wang XY, Parsons SP, Zhu YF. Interstitial cells of Cajal, from structure to function. *Front Neurosci* 2013; 7: 43 [PMID: 23554585 DOI: 10.3389/fnins.2013.00043]
- 14 Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 363 [PMID: 24408748 DOI: 10.1007/s11894-013-0363-z]
- 15 Sun X, Yu B, Xu L, Dong W, Luo H. Interstitial cells of Cajal in the murine gallbladder. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1218-1226 [PMID: 16990209]
- 16 Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J Mol Histol* 2007; 38: 275-284 [PMID: 17541711]
- 17 Huang Y, Mei F, Yu B, Zhang HJ, Han J, Jiang ZY, Zhou DS. Distribution of the interstitial Cajal-like cells in the gallbladder and extrahepatic biliary duct of the guinea-pig. *Acta Histochem* 2009; 111: 157-165 [PMID: 18676008 DOI: 10.1016/j.acthis.2008.05.005]
- 18 Ahmadi O, Nicholson Mde L, Gould ML, Mitchell A, Stringer MD. Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 277-285 [PMID: 19793166]
- 19 Lavoie B, Balemba OB, Nelson MT, Ward SM, Mawe GM. Morphological and physiological evidence for interstitial cell of Cajal-like cells in the guinea pig gallbladder. *J Physiol* 2007; 579: 487-501 [PMID: 17204499 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05980.x]
- 20 Pasternak A, Gajda M, Gil K, Matyja A, Tomaszewski KA, Walocha JA, Kulig J, Thor P. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50: 581-585 [PMID: 23264222 DOI: 10.5603/19673]
- 21 孙晓敏, 余保平, 高礼层, 徐龙, 金建军, 董卫国, 罗和生. 小鼠胆囊Cajal间质细胞的初步研究. *中华消化杂志* 2007; 27: 225-227
- 22 徐爱忠, 彭洪云. Cajal间质细胞研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2432-2435
- 23 李春穴, 童卫东, 刘宝华, 张连阳, 高峰, 龙在云. 体外培养小鼠小肠Cajal间质细胞及其形态学变化. *西北国防医学杂志* 2005; 26: 167-169
- 24 Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 112-117 [PMID: 15066015]
- 25 Kuipers KA, Heesakkers JP, Hafmans TG, Schalken JA. An update of the interstitial cell compartment in the normal human bladder. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 464217 [PMID: 24719868 DOI: 10.1155/2014/464217]
- 26 Klüppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998; 211: 60-71 [PMID: 9438424]
- 27 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10344-10349 [PMID: 11504914]
- 28 Gong Y, Huang L, Cheng W, Li X, Lu J, Lin L, Si X. Roles of interleukin-9 in the growth and cholecystokinin-induced intracellular calcium signaling of cultured interstitial cells of Cajal. *PLoS One* 2014; 9: e95898 [PMID: 24755995 DOI: 10.1371/journal.pone.0095898]
- 29 张红军, 于彬, 梅峰, 周德山. 豚鼠Oddi括约肌内Cajal样细胞及NOS表达阳性神经元的分布. *消化外科* 2006; 5: 201-205

名词解释

Cajal间质细胞是西班牙神经解剖学家Santiago Ramon y Cajal于1893年在肠神经系统中首先发现。主要存在于消化管中, 有消化系平滑肌动力起搏、推进消化系电活动传播、介导和调节胃肠道神经递质等作用, 近年来在胆道系统也发现其存在, 可能和胆囊节律性收缩运动有关。

同行评价
文章就Cajal间质
细胞在胆道系统
中分布功能及与
胆道疾病的关系
做了阐述, 具有较
高学术价值。

- 30 黄悦, 陈飞, 于彬, 韩鹏, 梅峰, 张红军, 江忠勇, 周德山. 豚鼠壶腹Cajal样细胞的分布及Oddi括约肌肌电活动观察. 解放军医学杂志 2008; 33: 1069-1073
- 31 徐龙, 余保平, 陈灵丹, 吕农华, 朱萱, 陈幼祥. Cajal细胞调节豚鼠胆囊动力的实验研究. 第二军医大学学报 2010; 31: 721-724
- 32 孙晓敏, 余保平, 徐龙, 董卫国, 罗和生. 小鼠胆囊酪氨酸激酶受体的表达及其意义. 中华肝胆外科杂志 2007; 13: 475-479
- 33 Xu D, Yu BP, Luo HS, Chen LD. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors on gallbladder interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2882-2887 [PMID: 18473415]
- 34 徐丹, 吴杰, 王萍, 罗和生. CCK-8通过豚鼠胆囊ICC样细胞上CCK-A受体引起胆囊收缩. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 1050-1054
- 35 孙晓敏, 余保平, 高礼层, 徐龙, 董卫国, 罗和生, 徐萍. HERG在小鼠胆囊中的表达及其意义. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 740-744
- 36 Balemba OB, Bartoo AC, Nelson MT, Mawe GM. Role of mitochondria in spontaneous rhythmic activity and intracellular calcium waves in the guinea pig gallbladder smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G467-G476 [PMID: 18048480]
- 37 Zhu Y, Golden CM, Ye J, Wang XY, Akbarali HI, Huizinga JD. ERG K⁺ currents regulate pacemaker activity in ICC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1249-G1258 [PMID: 12958021]
- 38 Huizinga JD, Zhu Y, Ye J, Molleman A. High-conductance chloride channels generate pacemaker currents in interstitial cells of Cajal. *Gastroenterology* 2002; 123: 1627-1636 [PMID: 12404237]
- 39 Koh SD, Jun JY, Kim TW, Sanders KM. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J Physiol* 2002; 540: 803-814 [PMID: 11986370]
- 40 Singh RD, Gibbons SJ, Saravanaperumal SA, Du P, Hennig GW, Eisenman ST, Mazzone A, Hayashi Y, Cao C, Stoltz GJ, Ordog T, Rock JR, Harfe BD, Szurszewski JH, Farrugia G. Ano1, a Ca²⁺-activated Cl⁻ channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of Cajal. *J Physiol* 2014; 592: 4051-4068 [PMID: 25063822 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.277152]
- 41 范莹, 吴硕东, 付倍蓓, 殷振华. 高胆固醇饮食豚鼠胆囊组织中c-kit和scf mRNA及蛋白的表达变化研究. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1063-1068
- 42 Pasternak A, Gil K, Matyja A, Gajda M, Sztelfko K, Walocha JA, Kulig J, Thor P. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e17-e24 [PMID: 23121223 DOI: 10.1111/nmo.12037]
- 43 Pasternak A, Matyja A, Gil K, Gajda M, Tomaszewski KA, Gajda M, Tomaszewski KA, Matyja M, Walocha JA, Kulig J. Interstitial cajal-like cells and bile lithogenicity in the pathogenesis of gall-stone disease. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 311-316 [PMID: 23828411 DOI: 10.2478/pjs-2013-0046]
- 44 肖勇, 余保平, 胡柳丹. 胆固醇对豚鼠离体胆囊肌收缩的急慢性效应. 武汉大学学报(医学版) 2009; 30: 281-284
- 45 肖勇, 余保平, 吴志轩, 余志. 胆囊收缩素对胆固醇结石豚鼠离体胆囊肌条的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2280-2284
- 46 范莹, 吴硕东, 殷振华, 付倍蓓. 肠道传输功能下降的细胞及分子机制探讨. 生物医学工程与临床 2013; 17: 67-71
- 47 Hu WM, Luo HS, Ding XW, Wang L. Expression of C-kit messenger ribonucleic acid and C-kit protein in the gallbladders in guinea pigs of high cholesterol diet. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1651-1655 [PMID: 18987972 DOI: 10.1007/s10620-008-0552-z]
- 48 Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1420-1423 [PMID: 11023105]
- 49 Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 481-483 [PMID: 11900579]
- 50 Furihata M, Fujimori T, Imura J, Ono Y, Furihata T, Shimoda M, Kato M, Kita J, Ohkura Y, Kubota K. Malignant stromal tumor, so called "gastrointestinal stromal tumor", with rhabdomyomatous differentiation occurring in the gallbladder. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 609-613 [PMID: 16259116]
- 51 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011年版). 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 301-307
- 52 Yip D, Zalcberg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, Kotasek D, McArthur G, Smithers BM. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10: 216-227 [PMID: 24673914 DOI: 10.1111/ajco.12187]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珠



原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用

罗兰, 宋强, 李禹呈, 杨拯, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 黄倩

罗兰, 宋强, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森, 严洁, 成都医学院临床医学院 四川省成都市 610500
杨拯, 黄倩, 成都医学院基础医学实验教学中心 四川省成都市 610500

罗兰, 主要从事胃肠道动力障碍疾病治疗的研究。

四川省教学质量工程-省级大学生创新实验基金资助项目, No. SJCX201210

作者贡献分布: 罗兰、李禹呈及杨拯对本文贡献均等; 本课题由罗兰、李禹呈及杨拯设计; 罗兰、宋强、杨悦璠、杨森及李欣芮负责实验的操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 陈勇、唐丽娟、严洁及黄倩负责文献收集与数据统计; 文章的修改与审核由杨拯完成。

通讯作者: 杨拯, 高级实验师, 610500, 四川省成都市新都区新都大道783号, 成都医学院基础医学实验教学中心. yzixj@163.com
电话: 028-62739316

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-10-30

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Protective effects of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury

Lan Luo, Qiang Song, Yu-Cheng Li, Zheng Yang, Yong Chen, Li-Juan Tang, Xin-Rui Li, Yue-Fan Yang, Sen Yang, Jie Yan, Qian Huang

Lan Luo, Qiang Song, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Xin-Rui Li, Yue-Fan Yang, Sen Yang, Jie Yan, School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Zheng Yang, Qian Huang, Basic Medical Experiment Teaching Center, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China

Supported by: Higher Education Quality Project of Sichuan Province; Innovative Scientific Experiment Project of Sichuan Province, No. SJCX201210

Correspondence to: Zheng Yang, Senior Experimentalist, Basic Medical Experimental Teaching Center, Chengdu Medical College, 783 Xindu Avenue, Xindu District, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. yzixj@163.com

Received: 2014-10-10 Revised: 2014-10-30

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the protective effects of proanthocyanidins (PA) on intestinal smooth muscle contractility in rats with ischemia-reperfusion (I/R) and explore the possible mechanism.

METHODS: Twenty-eight male SD rats were

randomly divided into four groups ($n = 7$ for each group): A (sham group), B (I/R group), C (100 mg/kg PA group) and D (200 mg/kg PA group). Groups C and D were pretreated with 100 and 200 mg/(kg·d) PA for 5 days, group D was administrated 200 mg/(kg·d) PA, and the other two groups were administrated equal volume of physiological saline for the same duration. Intestinal I/R injury was induced by occlusion of the superior mesenteric artery (SMA) for 1 h and followed by a period of reperfusion for 4 h. Following reperfusion, the abdominal cavity was opened and segments of the ileum were quickly resected and equally separated into two parts to determine ileal smooth muscle contractility and tissue myeloperoxidase (MPO). Additionally, blood samples were collected to detect serum tumor necrosis factor- α (TNF- α).

RESULTS: The frequency, amplitude and vitality of intestinal smooth muscle contractility in group B were significantly decreased compared with group A ($P < 0.01$). Pretreatment with 200 mg/kg PA caused a significant increase in ileal smooth muscle contractility amplitude compared with group B ($P < 0.05$). Besides, both C and D groups showed an increasing trend in comparison with group B in the vitality of intestinal smooth muscle contractility. After I/R induction, the level of serum TNF- α was increased significantly ($P < 0.05$). Pretreatment with PA at 100 and 200 mg/kg significantly decreased the levels of serum TNF- α compared with group B ($P < 0.05$). Intestinal tissue MPO activity also showed a decreasing trend.

CONCLUSION: PA may reduce serum TNF- α levels and MPO activity and promote intestinal motility in rats with intestinal I/R injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proanthocyanidins; Intestinal ischemia-reperfusion; Smooth muscle contractility; Tumor necrosis factor- α ; Myeloperoxidase

Luo L, Song Q, Li YC, Yang Z, Chen Y, Tang LJ, Li XR, Yang YF, Yang S, Yan J, Huang Q. Protective effects

背景资料

目前国内外对缺血再灌注损伤后肠道平滑肌的运动功能研究较少, 而正常的肠道运动功能是维持人体正常生理功能的重要因素, 有研究显示肠缺血再灌注产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等炎症因子是造成肠道运动功能减弱的主要因素, 所以减轻肠缺血再灌注后的炎症反应是保护肠运动功能的主要途径之一。

同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

研发前沿

对于肠I/R损伤后肠道运动功能障碍的机制研究尚少,减少炎症因子的含量已成为治疗的重点。已经有文献提示肠缺血再灌注损伤后TNF- α 的含量升高及MPO的活性增强这一现象,这为治疗肠缺血再灌注损伤后胃肠运动功能障碍提供新思路。

of proanthocyanidins on intestinal smooth muscle contractility in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(3): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.409>

摘要

目的: 探究原花青素(proanthocyanidins, PA)对肠缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤大鼠肠道运动功能的影响及可能的机制。

方法: 28只SD大鼠随机分为假手术组(A组), 肠I/R组(B组), 原花青素低剂量组(C组), 原花青素高剂量组(D组), 每组7只。C组给予原花青素[100 mg/(kg·d)]、D组给予原花青素[200 mg/(kg·d)]预处理, 其余两组灌胃等量生理盐水, 连续给药5 d。夹闭肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)1 h后再灌注4 h建立肠I/R损伤大鼠模型, 取回肠组织测定平滑肌收缩力、制备肠组织匀浆测定髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性, 腹主动脉取血离心测定血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量。

结果: 肠I/R后肠道平滑肌收缩力频率、振幅和活力, 较A明显减弱($P<0.01$), D组平滑肌的振幅为0.37 g, 较B组显著升高($P<0.05$), C和D组肠道平滑肌收缩力的活力, 较B组有升高趋势; 肠I/R后血清TNF- α 含量达178.03 pg/mL, 较A组明显升高($P<0.05$), 给予原花青素预处理后血清TNF- α 含量为108.97 pg/mL和98.71 pg/mL, 与B组相比显著降低($P<0.05$), 并且C、D组肠组织匀浆MPO活性较B组呈降低的趋势。

结论: 原花青素可能通过减少血清TNF- α 含量和降低肠组织MPO活性来减轻肠I/R损伤, 保护肠道平滑肌运动功能。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原花青素; 肠缺血再灌注; 平滑肌收缩力; 肿瘤坏死因子 α ; 髓过氧化物酶

核心提示: 原花青素可以减少血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α)含量和降低肠组织髓过氧化物酶(myeloperoxidase)活性, 减轻缺血肠段的炎症反应, 进而减轻对Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal)的损伤, 这是改善肠道的运动功能和减轻肠缺血再灌注损伤的又一个亮点。

罗兰, 宋强, 李禹呈, 杨拯, 陈勇, 唐丽娟, 李欣芮, 杨悦璠, 杨森,

严洁, 黄倩. 原花青素对肠缺血再灌注大鼠平滑肌运动功能的保护作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.409>

0 引言

缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是指发生缺血后的组织器官在恢复血供后机体损伤反而加重的现象^[1,2]。严重外伤、大面积烧伤、小肠移植、机械性肠梗阻等病理过程中均存在不同程度的I/R损伤^[3-5]。而各种原因引起的肠I/R损伤会使肠道平滑肌收缩力减弱, 并且常导致黏膜屏障受损、细菌移位等严重后果, 甚至引起多脏器功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[6]。由于内脏器官中肠道是对缺血性损伤最为敏感的器官, 并且肠系膜再灌注损伤与多器官功能的衰竭有关^[7]。研究^[8,9]发现, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素6(interleukin-6, IL-6)等可参与全身炎症反应并导致多器官功能障碍的发生。而肠道作为细胞因子产生器官, 是肠I/R时TNF- α 等细胞因子产生的来源^[10], 并且TNF- α 核心作用是促进中性粒细胞的黏附和浸润, 在介导炎症反应中起重要作用。此外, 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)主要存在于中性粒细胞的嗜天青颗粒中, 由活化的中性粒细胞产生, 是评价中性粒细胞在组织中浸润程度的可靠指标之一。

原花青素是一类多酚类化合物的总称, 属于生物类黄酮, 具有强大的抗氧化、抗炎作用。学者发现原花青素能明显减轻心肌^[11]、肾^[12]等组织I/R损伤的程度, 其强大的生物学活性和药理作用有益于人类健康。但是有关原花青素减轻肠I/R损伤的报告确很少。因此本研究探讨了原花青素对肠I/R损伤后肠道可能的保护作用及机制, 旨在为减轻肠I/R损伤寻找一种新途径和提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 MPO ELISA试剂盒(武汉基因美生物技术有限公司, 批号201305)、TNF- α ELISA试剂盒(武汉基因美生物技术有限公司, 批号201305); 原花青素(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号120406, 纯度UV ≥ 95); 戊巴比妥钠(北京化学试剂公司); TGL-16G台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 680酶标仪、洗板机(BIO-RAD, USA)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 28只成年的清洁级♂SD大鼠, 体质量为 $200\text{ g} \pm 20\text{ g}$, 由四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所提供, 许可证号: SCXK(川)2013-15. 随机分为4组: 假手术组(A组)、肠I/R组(B组)、原花青素低剂量组(C组)、原花青素高剂量组(D组), 每组7只。

1.2.2 动物日常护理和预处理措施: 实验大鼠置于清洁鼠笼中单独喂养, 给予充足饲料, 自由饮水. 每天观察记录大鼠精神状况, 若大鼠出现异常表现则及时记录. C组每只大鼠每天灌胃原花青素 100 mg/kg , D组每只大鼠每天灌胃原花青素 200 mg/kg , A组和B组大鼠每天灌胃等量生理盐水, 连续灌胃5 d, 最后1次灌胃为造模前2 h.

1.2.3 肠I/R动物模型制备: 大鼠在造模前12 h开始禁食, 自由饮水. 称质量后腹腔注射1.5%戊巴比妥钠麻醉, 腹正中备皮消毒, 作2 cm左右切口打开腹腔, 分离并暴露肠系膜上动脉, 用无损伤动脉夹夹闭肠B组、C组和D组大鼠的SMA根部至其邻近动脉变白^[13], 复制缺血模型. 将沾有温生理盐水的纱布覆盖于切口上以防细菌感染, 放置到温暖环境. 1 h后经切口进入腹腔, 取出动脉夹, 逐层缝合切口关闭腹腔, 恢复血供4 h, 手术严格遵循无菌原则, A组进行同样操作但不夹闭肠系膜上动脉.

1.2.4 制备肠组织匀浆及血清: 各组大鼠麻醉成功后, 分别于恢复血供后的4 h, 打开腹腔, 取距回盲部2 cm处的回肠段2 cm, 漂洗去除肠内容物, 剪除肠系膜, 滤纸吸干, 称质量, 放入50 mL的小烧杯中, 量取生理盐水, 其体积为肠组织重量的9倍, 取生理盐水总量的2/3加入烧杯中, 用眼科剪剪碎组织(在冰水浴中进行), 将剪碎的组织倒入玻璃匀浆管中, 再将剩余的1/3生理盐水冲洗残留在烧杯中的碎组织块, 一起倒入匀浆管中进行匀浆, 左手持匀浆管将下端插入盛有冰水混合物的器皿中, 右手将捣杆垂直插入套管中, 上下转动研磨数十次(6-8 min), 充分研碎, 使组织匀浆化, 将制备好的10%匀浆用普通离心机3500 r/min离心15 min, 取上清液, 存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱. 分离腹主动脉取血3 mL, 在室温下静置30 min, 3500 r/min, 离心15 min后, 收集血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存备用.

1.2.5 平滑肌收缩力的测定: 剪取距回盲部位向上4 cm处的回肠2 cm, 去除肠内容物后, 固定于装有台式液的恒温 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 平滑肌槽内, 另一端连

接张力换能器, 打开生物机能实验系统BL-410E测定回肠平滑肌收缩活动, 待出现类似正弦弦的稳定波形后开始记录, 灵敏度选择: 扫描速度设为 1.00 s/div , 电增益为2 mV, 时间常数3 s, 高频滤波10 Hz, 连续记录30 min. 同时持续向平滑肌斜槽中通入每秒产一个气泡的空气, 并及时更换台式液. 回肠平滑肌收缩活力 = 回肠收缩频率 \times 回肠收缩振幅.

1.2.6 检测血清TNF- α 含量、MPO活性: 采用ELISA法检测血清中TNF- α 含量和匀浆MPO的活力, 按试剂盒说明操作, 用酶标仪在450 nm波长下测定光密度(A)值(450 nm), 根据标准曲线计算样品中TNF- α 含量、MPO活力.

统计学处理 实验数据均使用SPSS17.0统计软件包分析处理, 结果用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 各组均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 选择Levene方法进行方差齐性检验, 符合方差齐性要求采Student-Newman-Keuls法(SNK)对数据进行组间比较, 检验水准取 $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 原花青素对肠I/R大鼠平滑肌收缩力的影响 与A组比较, B组大鼠肠收缩活力值降低($P < 0.01$), 主要表现为频率减慢、振幅减小. 与B组比较, C组和D组平滑肌大鼠收缩力活力值差异均无统计学意义, 但D组振幅显著增强($P < 0.05$), 且趋于A组($P < 0.01$)(表1). A组回肠平滑肌收缩波形整齐稳定, 呈类似正弦弦波形; B组波形频率较低, 振幅较弱, 且呈不规则状; C组和D组波形较稳定规则, 波峰波谷明显, 振幅较宽大(图1).

2.2 原花青素对肠I/R大鼠血清TNF- α 的影响 再灌注4 h后, B组血清TNF- α 的含量升高, 且与A组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$). 给予原花青素预处理后, C组和D组大鼠血清TNF- α 的含量与B相比均显著降低($P < 0.05$), 且D组更趋近A组(表2).

2.3 原花青素对肠I/R大鼠匀浆MPO的影响 肠I/R后, 肠组织匀浆中MPO的活性与A组相比有明显升高的趋势, 但差异无统计学意义, 给予原花青素预处理后, 肠组织中MPO的活性较B组有明显下降的趋势, 但差异无统计学意义(表2).

3 讨论

原花青素属于生物类黄酮, 具有大的活性酚羟

相关报道
有学者已经提示原花青素可以减少肠缺血再灌注后氧自由基的产生来保护肠道运动功能, 之后有学者研究显示也可通过调节炎症因子来实现, 对于其改善肠道平滑肌运动功能的具体机制尚未见报道.

创新盘点
本研究通过实验性研究原花青素对肠缺血再灌注损伤后TNF- α 含量和MPO活性的影响,并阐明其通过减少TNF- α 含量和降低MPO活性实现。是既往未曾报道过的。本研究中直接检测血清中TNF- α 含量、肠组织中MPO活性改变及肠道平滑肌运动功能的宏观指标(慢波和收缩力),更直接、更科学的反映肠运动功能改变。

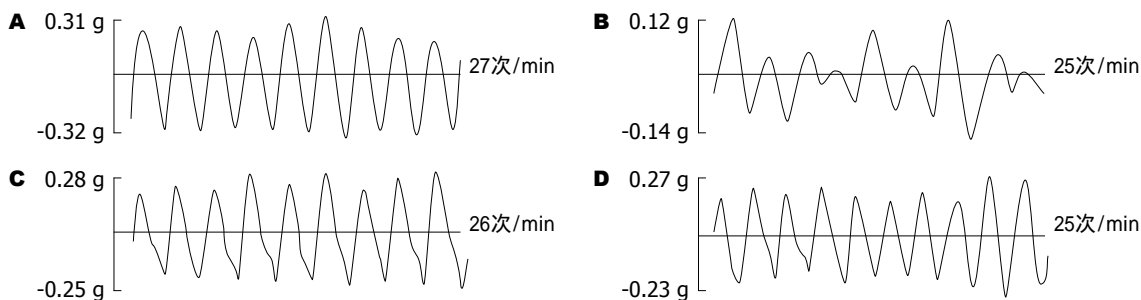


图1 各组回肠平滑肌收缩波形。A: 假手术组; B: 肠I/R组; C: 原花青素低剂量组; D: 原花青素高剂量组。I/R: 缺血再灌注。

表1 原花青素对肠I/R大鼠小肠平滑肌收缩频率、振幅、活力值的影响 ($n = 7$, mean \pm SD)

分组	收缩力频率(次/分)	收缩力振幅(g)	活力
A组	27.25 \pm 1.53	0.57 \pm 0.09	14.78 \pm 2.88
B组	25.02 \pm 0.29 ^b	0.25 \pm 0.07 ^b	8.18 \pm 2.05 ^b
C组	25.89 \pm 0.89 ^a	0.33 \pm 0.11 ^b	9.76 \pm 2.81 ^b
D组	24.09 \pm 1.59 ^{be}	0.37 \pm 0.14 ^{bc}	10.02 \pm 3.35 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组; ^e $P < 0.05$ vs C组。A组: 假手术组; B组: 肠I/R组; C组: 原花青素低剂量组; D组: 原花青素高剂量组。I/R: 缺血再灌注。

表2 原花青素对肠I/R大鼠血清TNF- α 和肠组织匀浆MPO的影响 ($n = 7$, mean \pm SD)

分组	血清TNF- α (pg/mL)	匀浆MPO (U/L)
A组	91.22 \pm 45.13	12.40 \pm 1.62
B组	178.03 \pm 35.76 ^b	14.52 \pm 3.19
C组	108.97 \pm 84.26 ^c	11.63 \pm 3.88
D组	98.71 \pm 28.08 ^c	12.74 \pm 2.74

^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组。A组: 假手术组; B组: 肠I/R组; C组: 原花青素低剂量组; D组: 原花青素高剂量组。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; MPO: 髓过氧化物酶; I/R: 缺血再灌注。

基,因此有较强的清除各种活性氧自由基的能力。葡萄籽原花青素在体内的清除自由基的能力是维生素C的20倍、维生素E的50倍^[14],因此原花青素具有强大的抗氧化功能。此外,原花青素可通过降低由炎症介质引起的毛细血管通透性的增高,使毛细血管的脆性和张力减小,保护毛细血管内的物质转运,从而发挥抗炎作用。研究^[15]发现,原花青素的抗炎作用可能与其清除自由基能力有关。

TNF- α 主要来自单核/巨噬细胞以及T淋巴细胞,而大量的巨噬细胞存在于小肠黏膜的固有层,其可在内毒素、病毒和其他细胞因子的刺激下由不同的细胞分泌,是促炎症因子连锁反应中的一个关键性介质^[16],而且TNF- α 能刺激内皮细胞生成白介素等细胞活性因子和炎症介质,对血管内皮细胞能产生直接不良反应,进而损伤血管内皮,增高毛细血管通透性,血浆蛋白液渗入组织间隙使机体发生毛细血管通透性综合症,并诱导黏附分子的活化、表达,使血小板等黏附于内皮,引起血管内凝血而加重组织器官的损伤^[17]。此外,研究^[18]表明炎症反应时大量的中性粒细胞活化,而外界刺激可导致中性粒细胞聚集成团释放MPO并贮存于嗜天青颗粒内,因此MPO的活力可作为中性粒细胞标志

物是定量反应白细胞浸润的可靠指标^[19]。在肠I/R过程中常伴随氧自由基ROS等对各种组织细胞的损伤,使细胞结构和功能受到破坏,甚至导致细胞凋亡,而中性粒细胞是ROS的主要来源^[18]。研究^[20]显示,原花青素能有效的清除氧自由基ROS。而且本实验研究发现,肠I/R后血清TNF- α 含量明显增高,肠组织MPO活性大幅提高,说明再灌注后4 h后有炎症反应的发生。而原花青素预处理后,血清TNF- α 含量显著降低,肠组织MPO活性呈下降趋势,尤其是原花青素高剂量组,表明原花青素对减轻肠I/R后炎症反应有一定作用。

Shimajima等^[21]发现,肠I/R后肠道平滑肌的Cajal间质细胞减少,使回肠收缩频率和振幅都有一定程度的减弱,表现为肠蠕动功能障碍。Cheng等^[22]报道,在正常的循环中肠蠕动是一种自主的节律性运动,与神经、激素和其他因素相关。胃肠运动主要由交感、副交感神经系统、肠神经系统和Cajal间质细胞组成的肠神经细胞网络发挥平衡和协调作用^[23]。当肠神经系统受损后,会阻碍胃肠道慢波基础上产生的动作电位,从而抑制肠道平滑肌的收缩运动^[24,25]。而且肠道自主节律性运动的维持依赖Cajal间质细胞,他是胃肠道的起搏细胞和兴

奋传导细胞^[26]。如果肠I/R后的炎症反应导致Cajal间质细胞损伤, 可表现为收缩力异常, 进而导致肠道蠕动功能的障碍。本实验结果显示, 手术后肠I/R组大鼠平滑肌收缩力的频率, 振幅, 活力值较假手术组都有明显的减低, 而与肠I/R组相比, 原花青素高剂量组回肠平滑肌收缩力的振幅显著增加。说明肠I/R后的炎症反应可能损伤了Cajal间质细胞, 而经高剂量的原花青素预处理后收缩力的功能有了明显的改善, 因此说明原花青素可能通过减轻I/R后炎症反应保护Cajal间质细胞, 进而保护肠道运动功能。

原花青素的药用价值已经得到社会广泛的关注, 已经证实^[27]有抗氧化、抗炎、抗凋亡、防癌、保护心血管等多种药用理化特性, 我们的实验结果也发现原花青素预处理能降低血清TNF- α 含量和肠组织MPO活性, 减轻肠I/R后炎症反应进而改善肠道平滑肌收缩功能。此外原花青素还具有多靶点的特性, 他能减轻肠I/R后的肺脏、肝脏和肾脏的氧化损伤^[7], 因此原花青素保护肠道运动功能是否与其抗氧化、抗凋亡的作用有关以及其具体的给药剂量还有待后续深入研究。

4 参考文献

- 1 Yildiz Y, Serter M, Ek RO, Ergin K, Cecen S, Demir EM, Yenisey C. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 738-744 [PMID: 18683050 DOI: 10.1007/s10620-008-0405-9]
- 2 Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-1377 [PMID: 15481305]
- 3 Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F. Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 607-615 [PMID: 23431044 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.607]
- 4 Kassahun WT, Schulz T, Richter O, Hauss J. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171 [PMID: 18172675 DOI: 10.1007/s00423-007-0263-5]
- 5 Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13: 11-17 [PMID: 14765366]
- 6 Sparkes BL, Slone EE, Roth M, Welti R, Fleming SD. Intestinal lipid alterations occur prior to antibody-induced prostaglandin E2 production in a mouse model of ischemia/reperfusion. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 517-525 [PMID: 20083230 DOI: 10.1016/j.bbailp.2010.01.004]
- 7 Sizlan A, Guven A, Uysal B, Yanarates O, Atim A, Oztas E, Cosar A, Korkmaz A. Proanthocyanidin protects intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. *World J*

- Surg* 2009; 33: 1384-1391 [PMID: 19404709 DOI: 10.1007/s00268-009-0011-9]
- 8 郝志强, 王为忠, 李孟彬, 管文贤, 罗兰. 丙酮酸对大鼠小肠缺血再灌注的保护作用. *中国临床康复* 2004; 8: 276-277
- 9 张树平, 胡涛, 栾海云, 李庆忠, 李淑翠, 刘金苹. 肠缺血再灌注大鼠肺及血液白细胞介素6、白细胞介素8和肿瘤坏死因子 α 变化与辅酶Q10的干预. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 5429-5431
- 10 Yao Y, Yu Y, Wu Y, Shi Z, Sheng Z. The role of gut as a cytokine-generating organ in remote organ dysfunction after intestinal ischemia and reperfusion. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111: 514-518 [PMID: 11245070]
- 11 Guler A, Sahin MA, Yucel O, Yokusoglu M, Gamsizkan M, Ozal E, Demirkilic U, Arslan M. Proanthocyanidin prevents myocardial ischemic injury in adult rats. *Med Sci Monit* 2011; 17: BR326-BR331 [PMID: 22037735]
- 12 Wei R, Ding R, Wang Y, Tang L. Grape seed proanthocyanidin extract reduces renal ischemia/reperfusion injuries in rats. *Am J Med Sci* 2012; 343: 452-457 [PMID: 22157385 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823315f7]
- 13 Zhang T, Wang Y, Ban R, Tong L, Qiao H, Lao H, Zhao H, Jiang X, Sun X, Zhang F. Oral administration of lactoferrin attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Surg Res* 2012; 49: 99-106 [PMID: 23051927 DOI: 10.1159/000342633]
- 14 Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148: 187-197 [PMID: 10962138]
- 15 Dongmo AB, Kamanyi A, Anchang MS, Chungag-Anye Nkeh B, Njamen D, Nguelefack TB, Nole T, Wagner H. Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extracts of *Erythrophloeum suaveolens* (Caesalpinaceae), Guillemin & Perrottet. *J Ethnopharmacol* 2001; 77: 137-141 [PMID: 11535356]
- 16 贾鹤岭, 冷玉芳, 张彬. 靶控输注异丙酚对心脏瓣膜置换术患者炎症细胞因子浓度变化的影响. *兰州大学学报* 2003; 23: 616-619
- 17 Yamamoto S, Tanabe M, Wakabayashi G, Shimazu M, Matsumoto K, Kitajima M. The role of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. *J Surg Res* 2001; 99: 134-141 [PMID: 11421615]
- 18 Pergel A, Kanter M, Yucel AF, Aydin I, Erboga M, Guzel A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of infliximab in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *Toxicol Ind Health* 2012; 28: 923-932 [PMID: 22082824 DOI: 10.1177/0748233711427056]
- 19 罗武生, 郭兆贵. 用髓过氧化物酶法定量测定心肌组织中的中性白细胞. *中国药理学通报* 1990; 6: 264-266
- 20 谢少华, 杨拯, 龚都, 张尧, 余婷, 高建华, 杨海燕, 李晓, 马延行, 张晓. 原花青素对脊髓损伤大鼠运动功能的影响. *中国康复理论与实践* 2012; 18: 831-833
- 21 Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima M. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and

应用要点
本研究方法中关于TNF- α 含量和MPO活性变化程度, 是今后肠缺血再灌注损伤研究应借鉴的, 抑制肠缺血再灌注后的炎症反应是今后临床治疗的又一方面。

同行评价

原花青素具有清除自由基、抗氧化作用,具有减轻I/RI理论基础,目前尚无原花青素减轻肠道IRI的研究。本实验设计严密,思路清晰,通过回肠平滑肌收缩力、MPO活性、TNF- α 的含量来判断IRI的程度,具有较好的学术价值。

- 22 reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2006; 135: 255-261 [PMID: 16872634]
- 22 Cheng W, Lui VC, Chen QM, Tam PK. Enteric nervous system, interstitial cells of cajal, and smooth muscle vacuolization in segmental dilatation of jejunum. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 930-935 [PMID: 11381429]
- 23 Jessen KR, Mirsky R. Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. *Nature* 1980; 286: 736-737 [PMID: 6997753]
- 24 Ward SM, McLaren GJ, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal in the deep muscular plexus mediate enteric motor neurotransmission in the mouse small intestine. *J Physiol* 2006; 573: 147-159 [PMID: 16513671]
- 25 Ward SM, Beckett EA, Wang X, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1393-1403 [PMID: 10662830]
- 26 Abdo H, Derkinderen P, Gomes P, Chevalier J, Aubert P, Masson D, Galmiche JP, Vanden Berghe P, Neunlist M, Lardeux B. Enteric glial cells protect neurons from oxidative stress in part via reduced glutathione. *FASEB J* 2010; 24: 1082-1094 [PMID: 19906678 DOI: 10.1096/fj.09-139519]
- 27 Xu Z, Du P, Meiser P, Jacob C. Proanthocyanidins: oligomeric structures with unique biochemical properties and great therapeutic promise. *Nat Prod Commun* 2012; 7: 381-388 [PMID: 22545414]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

半相合基因DCs-CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应

李冬斌, 司洪涛, 郑志刚, 茹丽娜, 许香梅, 徐晓云, 蔡建辉

李冬斌, 司洪涛, 茹丽娜, 河北医科大学第二医院胃肠外科
河北省石家庄市 050000

郑志刚, 石家庄市第一医院外一科 河北省石家庄市 050010

许香梅, 石家庄市第一医院心二科 河北省石家庄市 050010

徐晓云, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050010

蔡建辉, 河北省人民医院普外科 河北省石家庄市 050000

李冬斌, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题由蔡建辉与李冬斌设计; 研究过程由李冬斌、司洪涛、郑志刚、茹丽娜、许香梅及徐晓云操作完成; 司洪涛负责实验数据统计; 论文由李冬斌独立写作完成; 数据分析由李冬斌与司洪涛完成。

通讯作者: 蔡建辉, 教授, 博士生导师, 050000, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院普外科, jianhuicai2001@163.com
电话: 0311-85989696

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-01-28

Adoptive transfer of haploidentical dendritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice

Dong-Bin Li, Hong-Tao Si, Zhi-Gang Zheng, Li-Na Ru, Xiang-Mei Xu, Xiao-Yun Xu, Jian-Hui Cai

Dong-Bin Li, Hong-Tao Si, Li-Na Ru, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Zhi-Gang Zheng, the First Department of Surgery, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China

Xiang-Mei Xu, the Second Department of Cardiology, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China

Xiao-Yun Xu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China

Jian-Hui Cai, Department of General Surgery, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Jian-Hui Cai, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Hebei Province, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianhuicai2001@163.com

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of haploidentical dendritic cell activated cytotoxic T lymphocytes (DC-CTLs) on melanoma growth in tumor-bearing mice and whether DC-CTLs induce significant graft-versus-host reaction (GVHD).

METHODS: Thirty healthy C57BL/6 mice were used for implantation of B16 melanoma. Tumor-bearing mice were randomly divided into a negative control group, an autologous DC-CTLs group and a haploidentical DC-CTLs group. All rats were irradiated with 7 Gy ⁶⁰CO on day 10. The negative control group was intravenously given autologous erythrocytes via the tail vein on days 10 and 17; the autologous DC-CTLs group was given autologous DC-CTLs; and the haploidentical DC-CTLs group was given haploidentical DC-CTLs. After treatment, GVHD was assessed, and tumor growth curve was plotted to calculate tumor inhibition rate.

RESULTS: GVHD score differed significantly between the control group and autologous/haploidentical treatment groups ($P < 0.05$), while the two treatment showed no significant difference ($P > 0.05$). Pathological analysis of skin, spleen and kidney samples showed that there were no obvious pathological changes suggestive of GVHD in the three groups. Tumor growth curve analysis showed that tumor growth was significantly inhibited in the two treatment groups ($P < 0.05$), although no tumor growth inhibition was observed in the control group. Tumor growth inhibition was similar between the autologous treatment group and haploidentical treatment group.

CONCLUSION: Autologous and haploidentical DC-CTLs show significant anti-tumor effects, and haploidentical DC-CTLs do not cause significant GVHD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

背景资料

过继免疫治疗是肿瘤免疫治疗的一种重要方法, 恶性黑色素瘤作为一种恶性肿瘤, 发病率有上升趋势, 并可见胃肠道转移。半相合基因过继免疫治疗可拓宽免疫治疗效应细胞来源, 为免疫抑制等特殊患者治疗肿瘤带来希望。

同行评议者

李小荣, 教授, 中南大学湘雅三医院普外二科

研究前沿

半相合基因来源的效应细胞在白血病领域的治疗已取得明显进展,在实体肿瘤的免疫治疗中也取得了令人鼓舞的进展,但半相合基因等异源基因效应细胞可引起严重的移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)反应是导致异源基因治疗的瓶颈问题,有实验研究表明有半相合基因来源的效应细胞引起的GVHD反应是可控并不致引起致命影响,且治疗效果于自体来源的效应细胞疗效相当,也有实验研究发现GVHD反应对治疗个体有明显不良反应,如何进一步研究半相合基因来源的效应细胞引起的GVHD反应的严重程度并预防其不良反应是目前亟待研究的问题。

相关报道

Pandha等应用过继免疫治疗对于泌尿系统的肿瘤细胞的生长取得了明显的抑制效果, Jester等应用半相合基因用于白血病患者的治疗取得了良好的效果。

reserved.

Key Words: Immunization therapy; Haploidentical gene; Graft-versus-host disease; Cytotoxic T lymphocytes

Li DB, Si HT, Zheng ZG, Ru LN, Xu XM, Xu XY, Cai JH. Adoptive transfer of haploidentical dendritic cell activated cytotoxic T lymphocytes inhibits melanoma growth but does not induce significant graft-versus-host reaction in tumor-bearing mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.415>

摘要

目的: 探讨半相合基因来源肿瘤特异性树突状细胞活化的特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells, DCs-CTLs)体外静脉注射荷瘤鼠后观察其抑瘤效果及其移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)的程度。

方法: 将B16黑色素瘤体外种植于健康C57BL/6小鼠成功后,全部在第10天给予 ^{60}Co 7 Gy全身照射.将荷瘤小鼠随机分为阴性对照、自体治疗及半相合治疗组,分别于第10、17天给予小鼠自体红细胞、自体来源DCs-CTLs效应细胞、半相合鼠来源DCs-CTLs细胞经尾静脉注射治疗后,行GVHD评分;治疗后处死小鼠,取脾脏、肾和皮肤行病理检查,观察有无移植物抗宿主反应表现,并绘制肿瘤生长曲线、计算抑瘤率。

结果: (1)3组GVHD反应评分结果: 阴性对照组与自体治疗组、半相合治疗组相比差异均有统计学意义($P<0.05$); 自体治疗组与半相合治疗组之间比较无统计学意义,分别取3组小鼠的脾脏、皮肤和肾脏行病理检查,各组均未见明显移植物抗宿主反应的病理变化; (2)肿瘤生长曲线显示,自体治疗组和半相合治疗组均能明显抑制肿瘤生长,而阴性对照组对肿瘤的生长无明显抑制作用.自体治疗组和半相合基因治疗组瘤质量均低于阴性对照组,差异有统计学意义($P<0.05$); 自体治疗组和半相合基因治疗组之间瘤质量对比差异无统计学意义($P>0.05$); 自体治疗组和半相合治疗组抑瘤率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 自体治疗组及半相合基因治疗组均有明显抑瘤作用,治疗后观察半相合基因治疗组未见明显移植物抗宿主反应。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 免疫治疗; 半相合基因; 移植物抗宿主反应; 细胞毒性T淋巴细胞

核心提示: 半相合基因来源的特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells)细胞未引起受体严重的移植物抗宿主反应,且对于受体的恶性黑色素瘤细胞具有明显的抑制生长作用,与自体来源的效应细胞相比抑瘤效果无明显统计学意义,从而为免疫功能低下等特殊患者无法提取自身效应细胞来进行免疫治疗带来希望。

李冬斌, 司洪涛, 郑志刚, 茹丽娜, 许香梅, 徐晓云, 蔡建辉. 半相合基因DCs-CTL对小鼠黑色素瘤的抑制作用及GVHD反应. *世界华人消化杂志* 2015; 23(3): 415-420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/415.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.415>

0 引言

过继免疫治疗(adoptive immunotherapy)是肿瘤免疫治疗的一种重要方法,取对肿瘤有免疫力的供者淋巴细胞或取患者自身的免疫细胞在体外活化、增殖后,再输注患者体内,使其在患者体内发挥抗肿瘤作用,目前已成为肿瘤治疗中的有效的新方法^[1-4],并在肿瘤免疫治疗中发展迅速,但同种异体来源的效应细胞的回输会引起严重的移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD),甚至使患者死于严重的并发症,故抽取的免疫细胞多为自体来源,但在一些有凝血功能障碍、肝炎及体质虚弱等特殊患者中,尚无有效的方法来提取其自身的单核细胞并进行体外培养,从而形成效应细胞进行回输治疗,近几年来,半相合基因概念已在国外广泛应用与血液病的治疗^[5],并取得了令人鼓舞的效果,说明半相合基因来源的效应细胞有避免引起严重GVHD反应并达到治疗效果的可能,故在本实验中我们采用体外培养半相合基因鼠来源肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞(the special cytotoxic T lymphocytes activated by dendritic cells, DCs-CTLs),培养成功后回输荷瘤小鼠,观察其回输后的GVHD的程度及其抑瘤效果,拓展肿瘤免疫治疗效应细胞的来源,为半相合基因来源DCs-CTLs治疗肿瘤提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 半相合基因鼠CB6F1(健康♀小鼠

C57BL/6与健康♂小鼠BALB/C杂交子一代), 20只, 饲养于河北医科大学实验动物中心(SPF级动物实验室), 实验室许可证号: SYXK(冀)2003-0028. 室内温度控制于 $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, 保持相对湿度40%-60%, 24 h内12 h光照、12 h无光. 高压消毒笼具、水和垫料, 并且每3 d更换1次, 饲料用钴60灭菌. B16黑色素瘤细胞株购自中国科学院上海细胞库.

1.2 方法

1.2.1 黑色素瘤细胞B16培养: 培养基为含10%胎牛血清的RPMI-1640完全培养基, 实验前常规培养及传代.

1.2.2 小鼠肿瘤模型建立: 取对数生长期的B16细胞, 调整浓度至 $1.8 \times 10^6/\text{mL}$, 皮下接种 0.90×10^6 个瘤细胞于C57BL/6小鼠肩、背部, 当肿瘤生长至 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 大小时, 判断其模型建立成功.

1.2.3 小鼠CB6F1和小鼠C57BL/6骨髓来源树突状细胞(dendritic cells, DCs)的培养: 采取颈椎脱臼法处死小鼠后, 将其置于750 mL/L乙醇中浸泡3 min, 在无菌状态下取出两种小鼠的股骨和胫骨, 将其骨髓冲到无菌培养皿中, 收集培养皿中的骨髓细胞悬液, 于室温下静置4 min溶解红细胞后, 取RPMI-1640培养液洗涤细胞2遍后分装至培养瓶, 并加入完全培养基至5 mL, 再加入rmGM-CSF, 至终浓度25 ng/mL, rmIL-4终浓度至25 ng/mL. 将细胞培养板放入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, 含50 mL/L CO_2 的温箱中, 培养至第8天加入rmTNF α (20 ng/mL), 继续培养2 d后, 用吸管吹打后收集所有悬浮的小鼠来源树突状细胞.

1.2.4 DCs表型CD86、CD11c、CD80的检测: 取制备成功的小鼠的DCs悬液, 每管取出细胞数约 3×10^7 个, 加入小鼠CD32/16抗体封闭, 孵育后分别加入1 μg 小鼠PE-CD80抗体、1 μg PE-CD86抗体和1 μg FITC-CD11c抗体, 经流式细胞仪检测鉴定DCs的纯度和成熟度.

1.2.5 C57BL/6及CB6F1小鼠DC细胞的黑色素瘤抗原负载: 在培养第9天的分别在每毫升C57BL/6小鼠及CB6F1小鼠DC培养基中加入 3×10^6 的细胞裂解物, 5 h后加入rmTNF- α , 将培养第9天后的细胞悬液作为负载肿瘤抗原的DCs(TL-DC).

1.2.6 制备肿瘤抗原特异性CTLs细胞: 流式细胞仪检测提取的C57BL/6小鼠及CB6F1小鼠的T淋巴细胞, 经CellQuest软件分析, 鉴定T细胞的纯度. 将CB6F1小鼠和C57BL/6小鼠来源TL-

DCs及其相应的T淋巴细胞以1:20的比例混合, 用含rmIL-2(200 U/mL)的RPMI-1640完全培养基调整细胞数为 10^6 个/mL, 加入36孔板中, 每孔加至1 mL(约含T淋巴细胞 2.5×10^6 , TL-DCs 1.2×10^5), 置于细胞培养箱中培养, 隔天补充新鲜rmIL-2并半量换液; 至第7天收集细胞, 作为DCs-CTLs效应细胞. 同时以相同条件将T淋巴细胞与肿瘤细胞裂解物混合培养诱导对照CTLs, 取含rmIL-2(200 U/mL)的RPMI-1640完全培养基将细胞数调整为 10^6 个/mL, 加入36孔板中, 每孔加至1 mL(约含T淋巴细胞 2.5×10^6 , TL-DCs 1.2×10^5), 置于细胞培养箱中培养, 每2 d半量换液同时补充新鲜rmIL-2; 收集培养至第8天的细胞, 即为效应细胞DCs-CTLs, 同时以相同条件将T淋巴细胞与肿瘤细胞裂解物混合培养诱导对照CTLs.

1.2.7 特异性CTLs细胞的回输: 将30只荷瘤C57BL/6小鼠随机分为3组(对照组、自体治疗组、半相合治疗组), 在回输前每组均给予 ^{60}Co 7 Gy剂量照射. 对照组、自体治疗组、半相合基因治疗组分别于第10、17天给予自体红细胞 1.5×10^6 /只, 自体来源DCs-CTLs效应细胞 1.5×10^6 /只, 半相合基因鼠来源的DCs-CTLs效应细胞 1.5×10^6 /只经鼠尾静脉回输.

1.2.8 GVHD反应的病理检查及临床评分: 观察回输治疗后各组小鼠有无腹泻、精神萎靡、消瘦、弓背、皮肤溃疡和翘毛等表现, GVHD临床评分^[6]依据回输治疗后各组小鼠的活动度是否减弱、体质量下降程度、皮毛改变、姿势及皮肤完整性等采用双人双盲评分, 每项0-2分, 总分10分. 实验结束后分别取各组小鼠皮肤、肾脏和脾脏用4%中性甲醛固定, 石蜡切片后行HE染色, 皮肤GVHD分级根据真皮浅层及小血管周围有无淋巴细胞浸润、表皮基底层细胞有无空泡变性; 脾脏GVHD分级根据脾小体、脾小梁是否消失, 组织结构有无破坏, 有无淋巴细胞浸润及纤维组织增生; 肾脏组织GVHD分级根据肾小球细胞增生程度、单核细胞及淋巴细胞浸润、肾间质中有无中性粒细胞来进行.

1.2.9 计算肿瘤的抑瘤率并绘制肿瘤生长曲线: 每隔4 d取游标卡尺测量瘤体的短径(a)和长径(b), 根据肿瘤体积计算公式: $(V = a \times b^2/2)$ 计算移植瘤体积, 绘制移植瘤生长曲线; 观察回输治疗4 wk后的瘤质量, 计算抑瘤率. 公式: (对照组瘤质量-实验组瘤质量)/对照组瘤质量 $\times 100\%$.

创新亮点
通过提取半相合基因来源的效应细胞来对小鼠的黑色素瘤进行过继免疫治疗, 与自体来源的效应细胞相比抑瘤效果相当, 未引起严重的移植物抗宿主反应, 增加肿瘤免疫治疗的效应细胞来源.

应用要点
半相合基因来源的效应细胞未引起宿主的明显的GVHD反应,对于异体来源的效应细胞用于肿瘤的免疫治疗提供理论依据。

表 1 GVHD临床评分结果

分组	第9天	第15天	第21天
对照组	0.36 ± 0.42	0.84 ± 0.45	0.83 ± 0.65
自体治疗组	0.81 ± 0.43 ^a	1.34 ± 0.49 ^a	1.42 ± 0.51 ^a
半相合治疗组	0.98 ± 0.76 ^a	1.38 ± 0.49 ^a	1.47 ± 0.47 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组. GVHD: 移植物抗宿主反应。

表 2 各组瘤质量及抑瘤率

分组	瘤质量(g)	抑瘤率(%)
对照组	5.84 ± 0.05	-
自体治疗组	2.13 ± 0.12 ^a	44.91 ^a
半相合治疗组	2.24 ± 0.15 ^a	45.89 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

统计学处理 统计分析采用SPSS15.0统计软件,多组正态数据间比较用单因素方差分析,等级资料采用Raidit秩和检验,正态计量资料组间比较用 t 检验,计数资料组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠GVHD临床评分 回输治疗后观察对照组小鼠出现体质量逐渐下降,部分半相合基因治疗组小鼠出现弓背现象,自体治疗组小鼠偶有精神差现象,分别在回输后的第9、15、21天行GVHD临床评分(表1)。

2.2 小鼠皮肤、脾脏和肾脏行病理切片检查结果 实验结束后取各组小鼠皮肤、脾脏和肾脏行病理切片检查,均未见明显GVHD病理变化(图1-3)。

2.3 3组小鼠的抑瘤率 实验结束后称量各组小鼠瘤质量并计算各组小鼠的抑瘤率,自体治疗组和半相合治疗组瘤质量均低于对照组($P < 0.05$),自体治疗组和半相合基因治疗组之间瘤质量差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组与自体治疗组及半相合基因治疗组抑瘤率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),自体治疗组和半相合基因治疗组之间抑瘤率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.4 绘制肿瘤生长曲线 肿瘤生长曲线显示(图4),对照组不能抑制肿瘤生长;自体治疗组和半相合治疗组均能显著抑制肿瘤生长。

3 讨论

恶性黑色素瘤是一种临床上较为少见的恶性肿瘤,多见于足跟、指趾等部位,其发病率呈上升趋势,可发生早期的转移,有报道可见其可发生胃肠道转移^[7,8],易引起临床误诊,故在临床上应引起重视。

DC是专职、有效的抗原递呈细胞,也是目前已知的机体内抗原递呈能力最强的细胞,其

能有效地摄取、加工处理和递呈抗原,成熟DC能有效激活初始型T细胞^[8-11],而T细胞具有高度的特异性的抗原识别和组织破坏作用,可识别特异性肿瘤抗原,故可应用于恶性肿瘤的治疗,基于上述理论的过继免疫治疗在国内外广泛开展,已取得明显效果,在临床肿瘤患者中,对于一些合并有肝炎、体质虚弱或骨髓瘤等无法提取自身的单核细胞来进行体外培养、并由此形成效应细胞的患者,外源性效应细胞成为这些患者进行肿瘤免疫治疗的最可能的来源。

GVHD是免疫治疗的严重负反应,其发生机理主要是由于供受者间的抗原不符,供者T淋巴细胞识别受者同种异性抗原后活化增殖分化为效应性T淋巴细胞,对受者免疫器官发动免疫攻击,从而引起严重的后果。半相合基因(haploidentical gene)已经在国内外广泛应用于血液病的治疗^[12-15],已有半相合异基因造血干细胞移植成功的报道,证实了半相合基因来源效应细胞在血液病治疗领域的安全性及有效性,但在实体肿瘤治疗方面的报道较少,由于异体来源MHC抗原不匹配,以及由此引起的受体的严重的移植物抗宿主反应,导致异体T细胞难以存活于移植体内的肿瘤组织从而发挥抗肿瘤作用,为异体效应细胞治疗肿瘤带来了困难^[10],但在医疗实践中,大多数患者在基因配型上可从直系亲属中找到具有半相合基因的供者,如果能提取半相合基因来源的T淋巴细胞、体外培养并形成效应细胞后回输患者进行实体肿瘤免疫治疗并能够避免严重的GVHD反应,则可极大地扩大效应细胞的来源,为无法提取自身效应细胞的肿瘤患者提供一种新的治愈肿瘤的方法,基于以上的理论及实验研究成果,我们在本实验中将半相合基因鼠来源肿瘤特异性DCs-CTLs回输荷黑色素实体瘤小鼠体内,研究半相合基因来源的效应细胞的抗肿瘤作用及其可能引起的受体的移植物抗宿主反应的严重程度,结果表明自体治疗组和半相合基因治疗组小鼠治疗

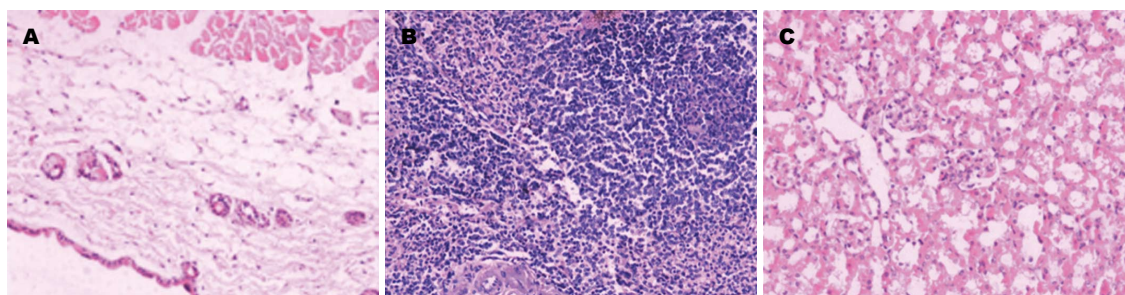


图 1 对照组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

名词解释
GVHD: 是免疫治疗的严重不良反应, 其发生机理主要是由于供受者间的抗原不符, 供者T淋巴细胞识别受者同种异性抗原后活化增殖分化为效应性T淋巴细胞, 对受者免疫器官发动免疫攻击, 从而引起严重的后果.

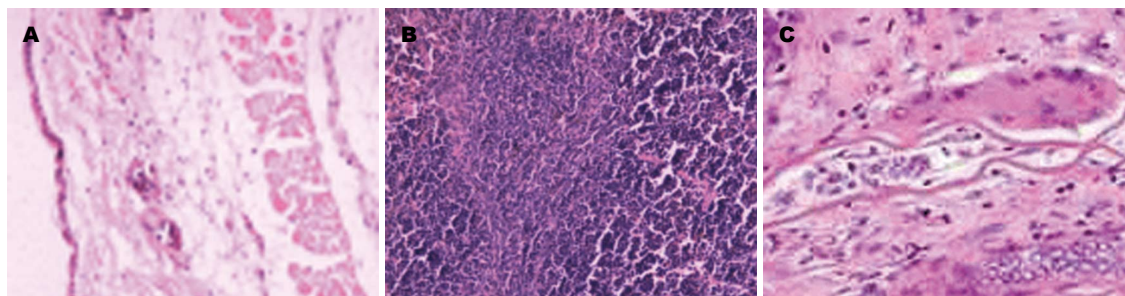


图 2 自体治疗组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

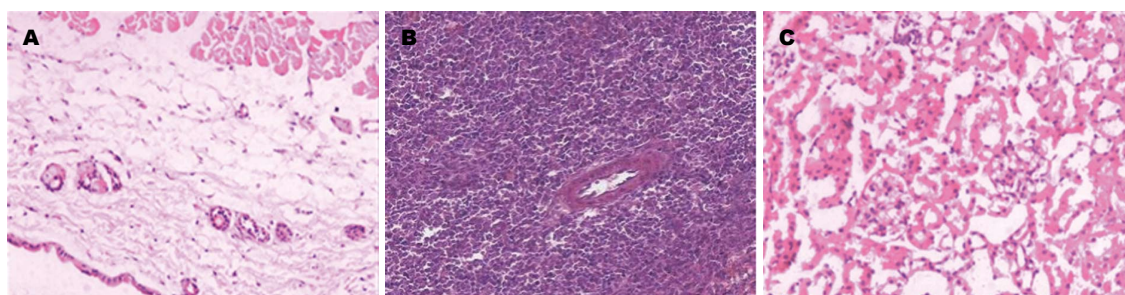


图 3 半相合基因治疗组治疗后小鼠皮肤、脾脏、肾脏病理形态观察(HE × 200). A: 皮肤; B: 脾脏; C: 肾脏.

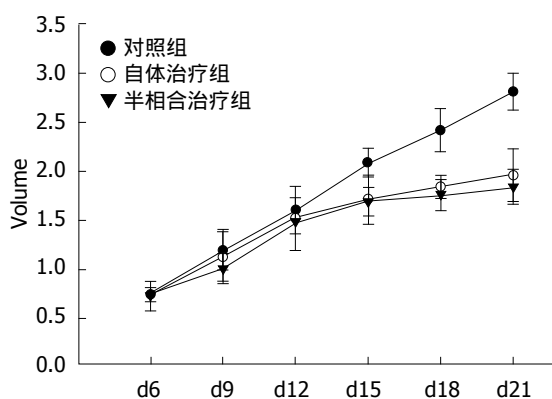


图 4 对照组、自体治疗组、半相合治疗组荷瘤小鼠肿瘤生长曲线.

后一般状况可, 未见明显移植物抗宿主反应表现, 半相合治疗组及自体治疗组抑制肿瘤生长作用明显, 充分表明在体外的实验中半相合来

源DCs-CTLs与自体来源DCs-CTLs治疗实体肿瘤的有效性相当, 未见引起明显的致命性的移植物抗宿主反应, 有研究指出应用高剂量的异体半相合基因供体淋巴细胞治疗会引起严重的不良反应, 从而影响其治疗效果, 本实验中我们未观察到明显的GVHD反应, 其主要原因有可能是小鼠骨髓中淋巴细胞含量较低, 或新分化成熟的供者的T淋巴细胞可能只识别肿瘤组织特异抗原, 不识别次要组织相容性抗原从而导致了异体半相合基因移植后未发生明显的GVHD反应, 总之, 半相合基因DCs-CTLs细胞使肿瘤免疫治疗的效应细胞的来源更加广泛, 为不能获取自体效应细胞的肿瘤患者带来了希望, 但是在下一步的研究中, 采用半相合基因来源的效应细胞进行免疫治疗的效应细胞的回输剂量仍需进一步摸索, 进一步明确GVHD的发病机制,

同行评价
该文研究半相合基因特异性细胞毒性T淋巴细胞对小鼠黑色素瘤的影响及GVHD反应,为黑色素瘤的研究提供一定的理论意义。

并可与多种抗肿瘤手段结合,进一步增强其抗肿瘤效果,在临床中确保其治疗的安全性、有效性、特异性,仍是我们需要进一步解决的课题,本实验研究为半相合基因治疗肿瘤的效果及安全性做了初步的探讨,为临床应用提供理论依据。

4 参考文献

- Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, Bergami-Santos P, Leite KR, Marques R, Costa F, Martins SC, Camara-Lopes LH, Buzaid AC. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 1111-1118 [PMID: 15185011]
- Pandha HS, John RJ, Hutchinson J, James N, Whelan M, Corbishley C, Dalglish AG. Dendritic cell immunotherapy for urological cancers using cryopreserved allogeneic tumour lysate-pulsed cells: a phase I/II study. *BJU Int* 2004; 94: 412-418 [PMID: 15291878 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04922.x]
- Hersey P, Halliday GM, Farrelly ML, DeSilva C, Lett M, Menzies SW. Phase I/II study of treatment with matured dendritic cells with or without low dose IL-2 in patients with disseminated melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1039-1051 [PMID: 18157724]
- Cooke KR, Kobzik L, Martin TR, Brewer J, Delmonte J, Crawford JM, Ferrara JL. An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. *Blood* 1996; 88: 3230-3239 [PMID: 8963063]
- Burmeister T, Molkentin M, Meyer C, Lachmann N, Schwartz S, Friedrichs B, Beyer J, Blau IW, Lohm G, Tietze-Bürger C, Marschalek R, Uharek L. Molecular monitoring of minimal residual disease in two patients with MLL-rearranged acute myeloid leukemia and haploidentical transplantation after relapse. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 6 [PMID: 23211007 DOI: 10.1186/2162-3619-1-6]
- Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2004; 64: 4973-4979 [PMID: 15256471 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 许琮, 赵秋, 杨娟, 王渝, 彭思思, 周琦. 恶性黑色素瘤胃十二指肠转移1例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2219-2859
- 孙静阳, 胡波, 于晶功, 裴笑月. 胃转移性恶性黑色素瘤1例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1928-1931
- Hershberger PA, He H, McCarthy SA. In vitro thymocyte maturation is associated with reduced cellular susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *Cell Immunol* 1998; 185: 134-145 [PMID: 9636691 DOI: 10.1006/cimm.1998.1280]
- 郭建巍, 蔡美英. TH细胞的活化与树突状细胞. *国外医学: 免疫学分册* 2002; 25: 13-16
- Viney JL. Dendritic cell subsets: the ultimate T cell differentiation decision makers? *Gut* 1999; 45: 640-641 [PMID: 10517895 DOI: 10.1136/gut.45.5.640]
- Hao S, Yuan J, Xu S, Munegowda MA, Deng Y, Gordon J, Xing Z, Xiang J. Antigen specificity acquisition of adoptive CD4⁺ regulatory T cells via acquired peptide-MHC class I complexes. *J Immunol* 2008; 181: 2428-2437 [PMID: 18684933]
- Jester S, Larsson J, Eklund EA, Papadopoulou D, Månsson JE, Békássy AN, Turkiewicz D, Toporski J, Øra I. Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 134 [PMID: 24107440 DOI: 10.1186/1750-1172-8-134]
- Xu PF, Duan LN, Luo Y, Wang Z, Lu CR, Xiang PD, Lei YY. [Treatment of leukemia with immunized donor cell infusion after nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation]. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2013; 21: 711-715 [PMID: 23815928 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.03.035]
- Casucci M, Perna SK, Falcone L, Camisa B, Magnani Z, Bernardi M, Crotta A, Tresoldi C, Fleischhauer K, Ponzoni M, Gregori S, Caligaris Cappio F, Cicieri F, Bordignon C, Cignetti A, Bondanza A, Bonini C. Graft-versus-leukemia effect of HLA-haploidentical central-memory T-cells expanded with leukemic APCs and modified with a suicide gene. *Mol Ther* 2013; 21: 466-475 [PMID: 23299798 DOI: 10.1038/mt.2012.227]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花, 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北省石家庄市 050031
河北省卫生厅科研基金资助项目, No. 20110316
作者贡献分布: 本研究由张雪丽与谭莉操作完成; 由张雪丽、谭莉、孟凡文、霍晓辉、董慈、牛巍巍及纪素花共同参与完成。
通讯作者: 谭莉, 主管护师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院精神卫生科. jinguixing@sina.com
电话: 0311-85917221
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-07
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy

Xue-Li Zhang, Li Tan, Fan-Wen Meng, Ci Dong, Xiao-Hui Huo, Wei-Wei Niu, Su-Hua Ji

Xue-Li Zhang, Li Tan, Fan-Wen Meng, Ci Dong, Xiao-Hui Huo, Wei-Wei Niu, Su-Hua Ji, Department of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Supported by: the Scientific Research Foundation of Hebei Provincial Health Department, No. 20110316
Correspondence to: Li Tan, Nurse-in-Charge, Department of Mental Health, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. jinguixing@sina.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-12-07
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy.

METHODS: Eighty-four patients receiving painless gastroscopic examination at our hospital from June 2011 to June 2014 were randomly assigned into either an observation group or a control group. The control group received routine health education, and the observation group received targeted health education. The changes in blood pressure and pulse, self-rating anxiety scale (SAS) score, examination time and respiratory depression rate were compared between the two groups.

RESULTS: The changes in blood pressure and pulse were significantly less in the observation group than in the control group ($2.24 \text{ mmHg} \pm 0.42 \text{ mmHg}$ vs $6.69 \text{ mmHg} \pm 2.17 \text{ mmHg}$, $1.26 \text{ times/min} \pm 0.22 \text{ times/min}$ vs $8.54 \text{ times/min} \pm 4.31 \text{ times/min}$, $P < 0.05$). Before nursing care, SAS scores were similar between the two groups ($P > 0.05$); after nursing care, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group (40.08 ± 4.31 vs 47.33 ± 10.64 , $P < 0.05$). The examination time was significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$), and the number of patients with respiratory depression was significantly less in the observation group (3 vs 9 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Targeted health education can lower the tension and anxiety before examination, stabilize the pulse and blood pressure, shorten the examination time and reduce the rate of respiratory depression in patients receiving painless gastroscopy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Targeted health education; Painless; Gastroscopic examination; Respiratory depression

Zhang XL, Tan L, Meng FW, Dong C, Huo XH, Niu WW, Ji SH. Effect of targeted health education in patients receiving painless gastroscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 421-425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.421>

摘要

目的: 探讨针对性健康教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果。

方法: 选取2011-06/2014-06在河北医科大学第一医院接受无痛胃镜检查的患者84例为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各42例。两组患者均进行常规的无痛胃镜检查, 检查前对照组进行常规的心理干预及健康教育, 观察组则

背景资料
相比于一般胃镜检查, 无痛胃镜检查具有无创伤、无痛苦、时间短、更精确的特点, 他使得患者在浅麻醉状态下完成整个检查过程, 插管时不再引起患者恶心、呛咳、呕吐等不适症状。但由于患者对无痛胃镜检查及麻醉药的认识不够, 可能会导致患者产生恐惧和紧张的情绪, 甚至影响检查中患者呼吸循环系统的抑制程度和检查时间。进行针对性教育则可以让患者了解整个检查过程以期减轻患者的思想顾虑, 保证检查的顺利进行。

同行评议者
李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室

研究前沿
针对性健康教育
则针对此,向患者解释无痛胃镜检查的原理、方法、目的、步骤等,告知患者该项检查的安全性、无损伤性、麻醉药的舒适性、安全性,解除患者焦虑、紧张的心理,从而达到单纯药物治疗所不能替代的效果,对检查的成败起着至关重要的作用。

在此基础上对患者进行针对性健康教育。观察比较两组患者在胃镜检查中的血压以及脉搏变化值情况,护理或教育前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分情况,检查时间和呼吸抑制情况。

结果: 观察组与对照组在胃镜检查中的血压变化值分别为 $2.24 \text{ mmHg} \pm 0.42 \text{ mmHg}$ 和 $6.69 \text{ mmHg} \pm 2.17 \text{ mmHg}$, 脉搏变化值分别为 $1.26 \text{ 次/min} \pm 0.22 \text{ 次/min}$ 和 $8.54 \text{ 次/min} \pm 4.31 \text{ 次/min}$, 可见观察组患者的血压以及脉搏值波动幅度均小于对照组患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者在护理前SAS评分差异不具有统计学意义($P > 0.05$); 而护理后观察组与对照组患者的得分分别为 $40.08 \text{ 分} \pm 4.31 \text{ 分}$ 和 $47.33 \text{ 分} \pm 10.64 \text{ 分}$, 观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 检查用时以及呼吸抑制方面, 观察组患者的检查用时短于对照组患者, 发生呼吸抑制的人数为3例, 少于对照组人数9例, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 针对性健康教育可降低患者在检查前紧张、焦虑的心情, 稳定患者检查时的血压以及脉搏, 有效缩短检查时间, 减小呼吸抑制的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 针对性健康教育; 无痛; 胃镜检查; 呼吸抑制

核心提示: 本实验通过分别记录观察组患者与对照组患者检查中的血压、脉搏变化值, 来研究针对性健康教育对患者检查过程中的生理状态影响。实验结果表明观察组患者的血压与脉搏波动值均小于对照组患者的血压与脉搏波动值, 两项指标差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。这表明针对性健康教育可有效稳定患者在检查过程中的血压与脉搏, 改善其生理状态。

张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花. 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 421-425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/421.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.421>

0 引言

无痛胃镜检查术是消化系统疾病重要的诊治手段之一, 随着医学技术的快速发展, 他在临床应用中也日益发挥着重要的作用^[1]。相比于一

般胃镜检查, 无痛胃镜检查具有无创伤、无痛苦、时间短、更精确的特点, 他使得患者在浅麻醉状态下完成整个检查过程, 插管时不再引起患者恶心、呛咳、呕吐等不适症状^[2,3]。但由于患者对无痛胃镜检查及麻醉药的认识不够, 可能会导致患者产生恐惧和紧张的情绪, 甚至影响检查中患者呼吸循环系统的抑制程度和检查时间^[4]。进行针对性教育则可以让患者了解整个检查过程以期减轻患者的思想顾虑, 保证检查的顺利进行^[5,6]。鉴于此, 本次研究通过对观察组与对照组患者实施不同的心理干预或教育, 来研究两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况, 护理或教育前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分情况, 检查时间和呼吸抑制情况, 以探讨针对性健康教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-06在河北医科大学第一医院接受无痛胃镜检查的患者84例为研究对象, 其中男性45例, 女性39例, 年龄为22-67岁, 平均年龄为 $41.1 \text{ 岁} \pm 11.6 \text{ 岁}$ 。将这些患者随机分为对照组和观察组各42例, 其中对照组男性24例, 女性20例; 观察组男性23例, 女性19例。对照组患者采用传统方式进行护理; 对观察组患者进行针对性健康教育。两组患者在年龄、性别、病情等一般资料方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准: (1)在2011-06/2014-06于河北医科大学第一医院接受了无痛胃镜检查的患者。有以下情况的患者不可接受无痛胃镜检查: 有严重冠心病及心功能不全者; 主动脉瘤患者; 食道狭窄或贲门部梗阻患者; 哮喘性呼吸困难患者; 体质极度衰弱的患者等。(2)患者及其家属知情并签署同意书。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)既往有明确基础疾病史的患者; (3)有严重精神疾病或不配合的患者。

1.2 方法

1.2.1 心理干预: 两组患者均进行常规的无痛胃镜检查, 包括入院后护理患者进行休息, 保证水、电解质和营养物质的供给, 同时密切关注患者血压、心率等生命体征等。不同的是: 在检查前, 对对照组患者进行常规的心理干预及健康教育, 观察组在此基础上结合患者的年龄、教育背景、理解能力等实施针对性健康教

表 1 两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况比较 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	血压(mmHg)	脉搏(次/min)
观察组	2.24 \pm 0.42	1.26 \pm 0.22
对照组	6.69 \pm 2.17	8.54 \pm 4.31
<i>t</i> 值	2.241	2.327
<i>P</i> 值	0.033	0.021

表 2 两组患者护理或教育前后焦虑自评量表评分情况比较 ($n = 42$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预后
观察组	47.92 \pm 12.27	40.08 \pm 4.31
对照组	48.31 \pm 11.72	47.33 \pm 10.64
<i>t</i> 值	0.941	2.154
<i>P</i> 值	0.833	0.037

相关报道
大量研究表明: 检查前适当的心理干预能减轻患者焦虑抑郁的情绪, 使其在良好的心理状况下接受检查。

育, 由专业人员详细告知患者无痛胃镜的检查方法、检查步骤、注意事项等。在征得患者及其家属同意的情况下, 分别测量两组患者在检查中的血压以及脉搏变化值, 用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)分别对两组患者干预前后进行评分, 记录两组患者的检查时间和检查过程中的呼吸抑制率。具体实施方法如下: (1)检查前, 针对患者提出的问题, 耐心的回答解释; 形象的讲解无痛胃镜检查的原理、注意事项、方法、目的、步骤及所需时间等, 告知患者该项检查的安全性、无损性; 形象的向患者解释无痛胃镜检查麻醉用药的舒适性与安全性, 解除患者焦虑、紧张的心理; (2)检查过程中, 由熟练掌握专业知识及经验丰富的专业护士进行全程护理, 与麻醉师以及检查医师密切配合, 做到有效缩短无痛胃镜检查时间; (3)检查完成后, 及时询问患者有无不适, 及时向患者解释不适原因, 告知其检查后的注意事项, 减轻患者心理压力。必要时, 可播放舒缓优美的音乐, 由专业人员对患者及其家属进行有针对性地进行心理干预; (4)针对性教育主要实施在患者检查前。待数据收集完毕后, 运用医学统计学方法来比较两组患者在干预后检查中的血压以及脉搏变化值情况, SAS得分情况以及检查时间和检查过程中的呼吸抑制情况。

1.2.2 观察指标: (1)观察并比较两组患者在无痛胃镜检查中的血压以及脉搏变化值情况; (2)比较两组患者在干预或教育前后的SAS得分情况, SAS包括20个条目, 得分 <50 分为正常, >50 分表示存在着明显的焦虑, 患者得分越高, 表示焦虑倾向越明显; (3)比较两组患者的无痛胃镜检查时间和检查过程中的呼吸抑制情况。检查时间: 分别记录两组患者用时 ≤ 45 min的患者例数以及用时 >45 min的患者例数; 呼吸抑制: 分别记录两组患者发生呼吸抑制的例数。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据结果进行处理, 计量结果用mean \pm SD表

示, 均数比较采用*t*检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在胃镜检查中的血压、脉搏变化值情况比较 从实验结果来看, 观察组与对照组在胃镜检查中的血压变化值分别为2.24 mmHg \pm 0.42 mmHg和6.69 mmHg \pm 2.17 mmHg, 血压变化值分别为1.26次/min \pm 0.22次/min和8.54次/min \pm 4.31次/min, 可见观察组患者的血压以及脉搏值波动幅度均小于对照组患者的血压以及脉搏值波动幅度, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者干预或教育前后SAS评分情况比较 从实验结果来看, 两组患者在护理或教育前SAS评分结果分别为47.92分 \pm 12.27分和48.31分 \pm 11.72分, 其差异不具有统计学意义($P > 0.05$); 而护理或教育后, 观察组与对照组患者的得分分别为40.08分 \pm 4.31分和47.33分 \pm 10.64分, 对照组患者得分高于观察组患者, 这表明观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者检查时间和呼吸抑制情况比较 从实验结果来看, 两组患者检查时间 ≤ 45 min的人数分别为35例和24例, >45 min的人数分别为7例和17例, 总体来看观察组患者的检查用时短于对照组患者, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 而观察组与对照组发生呼吸抑制的人数分别为3例和9例, 观察组人数少于对照组人数, 可见观察组情况优于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

胃镜术是当代消化内科重要的临床诊疗技术, 是当前上消化道黏膜疾病诊断最为常用、可靠的方法^[7], 他是指将胃镜从口腔经咽部, 插入食管和胃及十二指肠进行诊治的方法, 具有直观

同行评价
本研究内容尚可,
讨论全面,有一定的
学术意义。

表 3 两组患者检查时间和呼吸抑制情况比较 (*n*)

分组	≤45 min	>45 min	发生呼吸抑制
观察组	35	7	3
对照组	24	17	9
<i>t</i> 值	2.141	2.319	2.316
<i>P</i> 值	0.039	0.023	0.025

性的优势^[8]。无痛胃镜技术则能使患者在无痛苦的状态下完成胃镜检查。由于该项检查属于侵入性操作,加上患者是在麻醉状态下进行胃镜检查,导致患者在检查前易出现紧张、恐惧等情绪,甚至担心麻醉药物的不良反应^[9,10],针对性健康教育则针对此,向患者解释无痛胃镜检查的原理、方法、目的、步骤等,告知患者该项检查的安全性、无损性,麻醉药的舒适性、安全性,解除患者焦虑、紧张的心理,从而达到单纯药物治疗所不能替代的效果,对检查的成败起着至关重要的作用^[11],并且有大量研究表明:检查前适当的心理干预能减轻患者焦虑抑郁的情绪,使其在良好的心理状况下接受检查。鉴于此,本文对针对性教育在无痛胃镜检查患者中的应用效果进行了研究与探讨。

本实验通过分别记录观察组患者与对照组患者检查中的血压、脉搏变化值,来研究针对性健康教育对患者检查过程中的生理状态影响。实验结果表明观察组患者的血压与脉搏波动值均小于对照组患者的血压与脉搏波动值,两项指标差异均具有统计学意义($P<0.05$)。这表明针对性健康教育可有效稳定患者在检查过程中的血压与脉搏,改善其生理状态。本实验还在征得患者及其家属同意的情况下,通过对两组患者在干预或教育前后的SAS得分情况进行比较,来研究针对性健康教育对患者检查前焦虑、紧张及恐惧情绪的影响。实验结果表明在干预或教育前两组患者的SAS评分情况相差无几,差异不具有统计学意义($P>0.05$);而干预或教育后观察组患者的评价得分低于对照组患者的评价得分,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这表明观察组患者的焦虑倾向低于对照组的焦虑倾向,检查前针对性健康教育可减轻患者的恐惧、焦虑情绪。本实验还通过对检查过程全程监控,来研究两组患者的检查时间以及检查中发生呼吸抑制的情况。实验结果表明观察组患者检查时间≤45 min的明显少于对照组患者,且在检查过程中

发生呼吸抑制的例数也少于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。这表明检查前的针对性健康教育可有效缩短检查时间,降低检查过程中呼吸抑制的发生率,对患者的检查有一定的积极意义。专业的针对性健康教育人员可对患者在检查前进行简单医学专业知识的解释,缓解患者的消极情绪^[12,13],有助于患者机体各系统正常工作,保障无痛胃镜检查的顺利进行。值得注意的是,根据患者的具体情况所采取的针对性健康教育,要求医务工作者充分发挥自身积极性以保证灵活的服务^[14,15],同时不断加强综合素质的培养,为患者提供更加优越与舒适的诊疗环境。

总之,本次研究发现针对性健康教育可降低患者在检查前紧张、焦虑的心情,稳定患者检查时的血压以及脉搏,有效缩短检查时间,减少呼吸抑制的发生率。而且可作为促进患者积极接受检查并缓解恐惧焦虑情绪的良好辅助治疗手段,值得推广。

4 参考文献

- 1 陈杰. 全程护理干预对无痛胃镜检查患者的影响. 现代护理 2011; 8: 104-105
- 2 钟美声, 赖开兰, 林鲜奇, 陈杰. 循证护理模式对改善无痛胃镜检查患者不良情绪及遵医行为的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 32-33
- 3 Ince AT, Senates E, Bahadır O, Coşgun S, Güneş P, Yildiz E, Övünç AO. Conventional video-gastrosopes for the recognition of early gastric cancers. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1081-1085 [PMID: 21830447]
- 4 章海华, 王珠美, 盛俊霞, 赵萌秋. PDCA循环模式对急诊胃镜检查患者焦虑情绪的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3556-3560
- 5 俞冬丽, 叶建虹, 胡芝萍. 不同护理方式对经腹会阴直肠切除术患者术后恢复的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2518-2521
- 6 Li JS, Zhang XG, Chu J, Suzuki M, Araki K. Design and development of EMR supporting medical process management. *J Med Syst* 2012; 36: 1193-1203 [PMID: 20811768 DOI: 10.1007/s10916-010-9581-1]
- 7 卢海龙, 应佩华, 李伟杰. 丙泊酚联合咪达唑仑及利多卡因在老年胃镜检查中麻醉效果的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1201-1206
- 8 Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, DeCamp MM, McKenna RJ, Krasna MJ. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1642-1648 [PMID: 21524489 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.105]
- 9 常仁杰, 郭强. 十年间胃镜诊断慢性胃炎差异的临床分析. 中华内镜消化杂志 2013; 30: 639-640
- 10 李蓉, 管晓萍, 任红丽, 李美妮, 罗敏, 王剑英, 张利岩, 宋文静. 针对性健康教育对颅内肿瘤患者家属焦虑状况的影响. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2014; 9: 633-635

- 11 Mama KR, Gaynor JS, Harvey RC, Robertson SA, Koenig RL, Cozzi EM. Multicenter clinical evaluation of a multi-dose formulation of propofol in the dog. *BMC Vet Res* 2013; 9: 261 [PMID: 24359719]
- 12 黄盈, 诸葛林敏, 王洪萍. 针对性健康教育对直肠癌术后生存质量的作用研究. *护士进修杂志* 2011; 26: 2261-2262
- 13 Friedman S, Cheifetz AS, Farraye FA, Banks PA, Makrauer FL, Burakoff R, Farmer B, Torgersen LN, Wahl KE. Doctor message can alter patients' behavior and attitudes regarding inflammatory bowel disease and colon cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1531-1539 [PMID: 21928374 DOI: 10.1002/ibd.21861]
- 14 Mongkhonthawornchai S, Pradubwong S, Augsornwan D, Pongpagatip S, Rirattanapong S, Prathumwiwattana P, Seanbon A, Uppan K, Chowchuen B. Nursing care system development for patients with cleft lip-palate and craniofacial deformities at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 11: S49-S54 [PMID: 23961620]
- 15 Coburn KD, Marcantonio S, Lazansky R, Keller M, Davis N. Effect of a community-based nursing intervention on mortality in chronically ill older adults: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001265 [PMID: 22815653 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001265]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽

背景资料
随着胃癌的发病率增高及年轻化, 提高其预后是亟待解决的问题。常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)在胃癌诊断、评估预后及疗效方面的应用已经非常成熟。随着肿瘤靶向分子的不断发现, 分子影像学在肿瘤方面的研究成为热点。CT功能成像为肿瘤分子影像学的发展中提供了更好的技术和应用前景。

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052
刘洋, 在读硕士, 主要从事腹部影像学的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81271573
作者贡献分布: 本文由刘洋进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 高剑波与岳松伟参与课题设计; 刘甲与高献争参与研究过程; 郑琰与张燕丽提供试剂。
通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科. cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318
收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-30
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer

Yang Liu, Jian-Bo Gao, Song-Wei Yue, Jia Liu, Xian-Zheng Gao, Yan Zheng, Yan-Li Zhang

Yang Liu, Jian-Bo Gao, Song-Wei Yue, Jia Liu, Xian-Zheng Gao, Yan Zheng, Yan-Li Zhang, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573
Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com
Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-30
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the correlation between the computed tomography (CT) contrast enhancement ratio (CER) in arterial phase and venous phase, CT perfusion parameters and expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in pathologically proven gastric cancer.

METHODS: A retrospective analysis of triple-phase CER was performed on 105 patients who underwent MSCT. A retrospective analysis of CT perfusion parameters including maximal arterial flow (AF), blood volume (BV), blood flow (BF) and clearance (CL) was performed on

50 patients who underwent 320-detector-row CT perfusion. The expression of HER2 was detected by immunohistochemistry in all the patients. The differences in CER and CT perfusion parameters between the HER2-negative and HER2-positive groups were analyzed.

RESULTS: The triple-phase CER values in the HER2-negative group were 0.65 ± 0.35 , 1.18 ± 0.53 and 2.62 ± 1.41 , respectively; the corresponding values in the HER2-positive group were 0.78 ± 0.44 , 1.47 ± 0.61 and 2.37 ± 1.36 . CER in the venous phase was significantly higher in the HER2-positive group than in the HER2-negative group ($P = 0.010$), although CER values in the arterial phase and arterial-venous phase were not significantly different ($P = 0.094$, 0.597). The perfusion parameters in the HER2-negative group were as follows: $AF = 117.15 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 31.56 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$, $BV = 20.69 \text{ mL}/100 \text{ mL} \pm 13.41 \text{ mL}/100 \text{ mL}$, $BF = 6.42 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 4.25 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$, and $CL = 4.46 \text{ 1/s} \pm 2.25 \text{ 1/s}$; the corresponding values in the HER2-positive group were $119.08 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 41.97 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$, $20.07 \text{ mL}/100 \text{ mL} \pm 14.46 \text{ mL}/100 \text{ mL}$, $6.39 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 3.68 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$, and $5.63 \text{ 1/s} \pm 2.90 \text{ 1/s}$. There was no significant difference in AF, BV, BF or CL between the two groups ($P = 0.888$, 0.886 , 0.979 and 0.123 , respectively).

CONCLUSION: The CER in venous phase is significantly higher in the HER2-positive group than in the HER2-negative group, but there is no significant difference in the CT perfusion parameters.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Contrast enhancement ratio; Perfusion parameters

Liu Y, Gao JB, Yue SW, Liu J, Gao XZ, Zheng Y, Zhang YL. Correlation between CT contrast enhancement ratio and CT perfusion parameters and expression of HER2 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua*

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Zazhi 2015; 23(3): 426-431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.426>

摘要

目的: 探讨常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)动脉期、静脉期及动脉-静脉期的强化率(contrast enhancement ratio, CER), CT灌注参数与胃癌病灶中人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达的关系。

方法: 回顾性分析行腹部常规增强扫描且术后病理证实为胃癌的105例患者, 分别测量肿瘤最大层面的平扫及双期增强的CT值计算三期的CER; 搜集术前胃镜初诊为胃癌且320排CT行体部灌注扫描, 术后又经病理证实的患者50例, 分别测量肿瘤最大层面的灌注值动脉血流量(arterial flow, AF)、血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)、清除率(clearance, CL); 采用统计学方法分别分析两种检查方法所测得各个参数在HER2表达阴性和HER阳性组间差异。

结果: 常规扫描HER2阴性组三期CER分别为 0.65 ± 0.35 、 1.18 ± 0.53 、 2.62 ± 1.41 , HER2阳性组三期CER分别为 0.78 ± 0.44 、 1.47 ± 0.61 、 2.37 ± 1.36 , 阳性组较阴性组静脉期CER较高, 且有统计学差异($P = 0.010$); 但动脉期和动脉-静脉期CER均差异无统计学意义(P 值为0.094、0.597)。灌注扫描组: 阴性组 $AF = 117.15 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 31.56 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$ 、 $BF = 6.42 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 4.25 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$ 、 $BV = 20.69 \text{ mL}/100 \text{ mL} \pm 13.41 \text{ mL}/100 \text{ mL}$ 、 $CL = 4.46 \text{ 1/s} \pm 2.25 \text{ 1/s}$; 阳性组 $AF = 119.08 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 41.97 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$ 、 $BF = 6.39 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min}) \pm 3.68 \text{ mL}/(100 \text{ mL} \cdot \text{min})$ 、 $BV = 20.07 \text{ mL}/100 \text{ mL} \pm 14.46 \text{ mL}/100 \text{ mL}$ 、 $CL = 5.63 \text{ 1/s} \pm 2.90 \text{ 1/s}$, t 检验后分析两组的灌注参数无差异(P 值分别为0.888、0.886、0.979、0.123)。

结论: HER2表达呈阳性的胃癌病灶仅静脉期CER较阴性表达的较高, 但是灌注参数却无明显差异性, 结果差异有待进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; HER2; 强化率; 灌注参数

核心提示: 人表皮生长因子受体2(human epidermal

growth factor receptor 2, HER2)在促进肿瘤血管形成从而评价胃癌的预后的价值已经得到了肯定, HER2阳性表达的胃癌病灶的计算机断层扫描(computed tomography)静脉期的强化率更高。

刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 426-431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.426>

0 引言

胃癌的发生和进展是由多个基因参与的一个过程, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)促进了胃癌的发生及发展, 不但是胃癌预后的一个指标, 也是靶向药物选择的指导分子之一^[1], 多排螺旋计算机断层扫描(multiple rows helical computed tomography, MSCT)在胃癌术前诊断、分期及治疗疗效的评估方面起着重要的作用^[2], 近年来计算机断层扫描(computed tomography, CT)功能成像在胃癌生物学方面的应用逐渐增多. HER2在胃癌方面的研究目前仅仅局限在病理学方向, 在胃癌影像学方面的研究较少, 本研究将胃癌的影像学表现与HER2基因的表达相结合, 研究胃癌的HER2分子影像学特点。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集郑州大学第一附属医院2013-01/2013-06接受手术治疗且病理证实为胃癌的105例病例, 男79例, 女26例, 年龄34-71岁。术前均行常规MSCT平扫加增强检查, 且术前均未行放、化疗。搜集2013-08/2014-02病理证实为胃癌且行HER2免疫组织化学检测患者50例, 男36例, 女14例, 年龄28-68岁, 均行CT灌注成像扫描。

1.2 方法

1.2.1 扫描: 常规扫描: 禁食6-8 h, 扫描前5 min一次性大量饮水至少1200 mL, 尽量充盈胃腔, 捆绑腹带。采用64排螺旋CT扫描机, 扫描范围从剑突至脐部, 扫描层厚5 mm, 螺距1 mm, 电压120 kV, 电流300 mA; 均先行常规平扫, 后行双期增强扫描, 根据患者体质量(1.5 mg/kg)由经肘静脉内注入造影剂(碘海醇: 350 mgI/mL), 注射速率 3.5 mL/s , 分别于注射开始后35 s(动脉期)、55 s(静脉期)进行扫描, 所有数据传至后处理工作站进行分析。

研发前沿

人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是近年来新发现的胃癌分子靶点。关于HER2表达情况与胃癌的关系目前主要集中在病理学特征和预后方面, 分子影像学使HER2的表达宏观化, 与反应肿瘤血供的强化率和灌注成像相结合, 直观反应了HER2与胃癌肿瘤血管生成的关系。

相关报道

HER2在胃癌病灶中的意义已经得到了肯定, 对抗HER2表达的靶向治疗在临床得到了广泛的应用并提高了胃癌的预后。关于HER2表达与胃癌的影像学特点的关系的研究不多, 仅发现HER2不同表达程度的胃癌病灶的强化率不一致。

创新盘点

本研究中通过常规的增强CT成像和CT灌注成像从不同角度评价了胃癌病灶中的血供特点,间接评价了HER2在促进肿瘤血管生成中的意义,反应了HER2在为临床评估胃癌预后中的价值。

表 1 105例病例三期的CER

胃癌	动脉期CER	静脉期CER	动脉-静脉CER
阴性	0.65 ± 0.35	1.18 ± 0.53	2.62 ± 1.41
阳性	0.78 ± 0.44	1.47 ± 0.61	2.37 ± 1.36
<i>t</i> 值	-1.690	-2.628	0.530
<i>P</i> 值	0.094	0.010	0.597

CER: 强化率。

CT灌注扫描: 扫描前准备同常规扫描。采用东芝Aquilion One 320排螺旋CT, 先行常规平扫(120 kV, 250 mA), 确定病变范围; 以体部灌注模式(100 kV, 100 mA)12 cm范围以5 mL/s速率经肘静脉先后注射35 mL造影剂(碘海醇: 350 mgI/mL)和30 mL生理盐水; 所有数据传至东芝4.7工作站。

1.2.2 图像及参数分析: 由两名具有丰富经验的放射科医生独立盲法阅片, 于病灶最大横截面的实性部分绘制感兴趣区(region of interest, ROI), 测量平扫及动静脉期CT值, ROI选择需避开囊变坏死及钙化区, 测量3次取平均值, 计算动脉期、静脉期CER(动脉期、静脉期-平扫CT值/平扫CT值)和动脉-静脉期CER(静脉期-平扫CT值/动脉期-平扫CT值)。

选取灌注图像, 自助校正呼吸后, 采用Single-input Maximum模式得出动脉血流量(arterial flow, AF)和Patlak-plot模式得出血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)、清除率(clearance, CL); ROI选取病变部位最大的层面, 避开坏死及钙化, 测量3次取平均值。

1.2.3 病理分析: 术后选取适当癌组织, 通过免疫组织化学法检测癌组织中的HER2表达情况, 评分标准: (1)0即阴性: 胞膜无染色或者<10%细胞染色; (2)1+: >10%肿瘤细胞染色, 胞膜弱染色或者部分染色; (3)2+: >10%肿瘤细胞膜底侧面弱到中度染色; (4)3+: >10%肿瘤细胞膜完全染色或底侧面中到高度染色, 由两位经验丰富的病理科医生在高倍镜下检测HER2的表达程度。表达0和1+定为未表达即阴性, 2+和3+定为表达即为阳性^[3]。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析, 独立样本 t 检验对各组数据进行了分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

常规扫描的胃癌病例HER2阴性组62例, HER2

阳性组43例; 灌注扫描中HER2阴性组22例, HER2阳性组28例。按照统计学方法分析两种检查方法分别所测得的三期CER、灌注参数得出: 阴性组的静脉期CER低于阳性组, 动脉期CER、动脉-静脉期CER及所有灌注值均无明显差异(表1, 2, 图1, 2)。

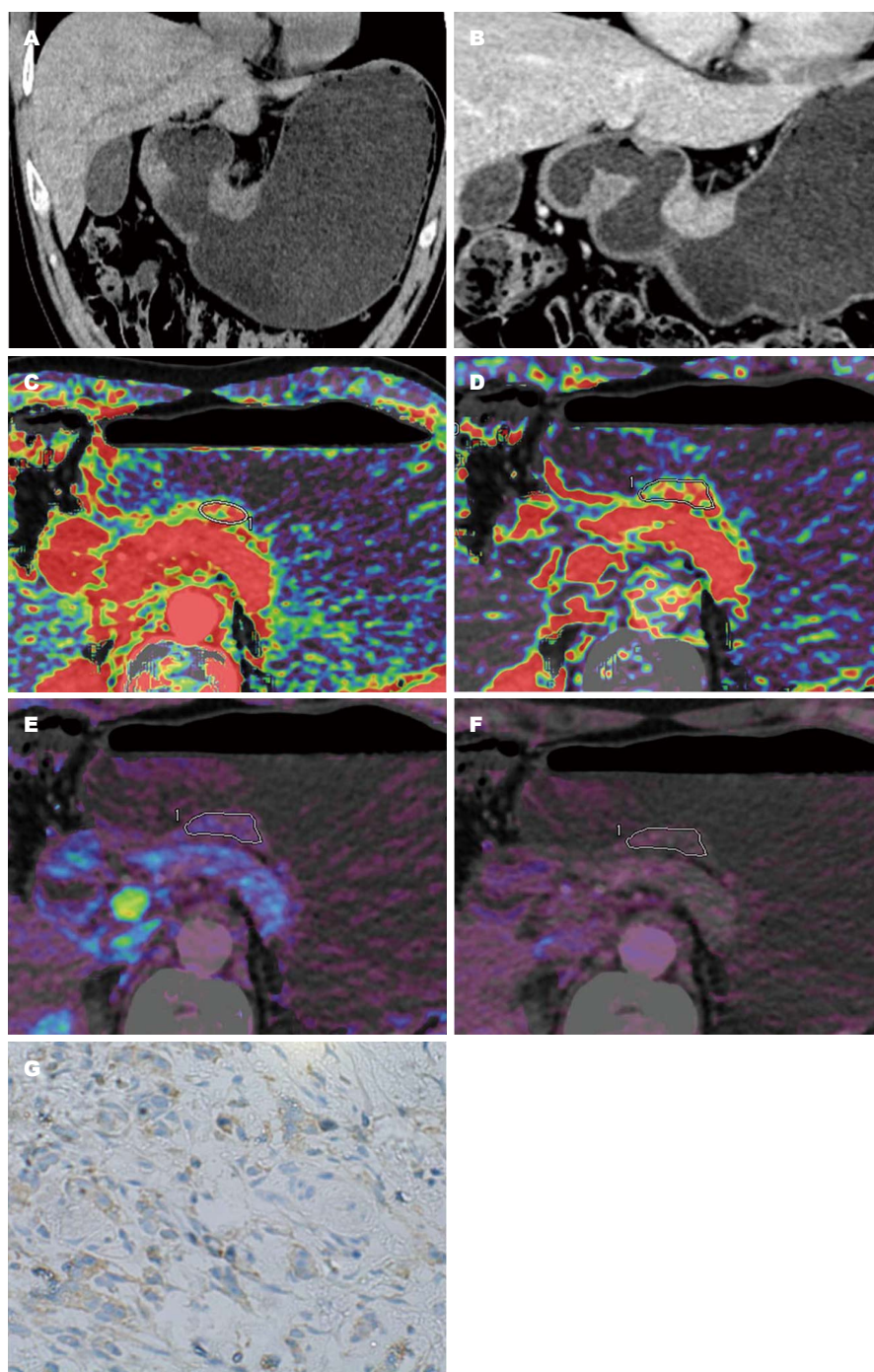
3 讨论

胃癌的发病率在逐渐的上升, 且80%患者在就诊时已经处于进展期, 甚至晚期^[4]。HER2与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是胃癌肿瘤细胞标志分子靶点之一^[5], HER2的检测已经纳入新的临床治疗指南。常规增强CT在胃癌方面的研究已经趋向成熟, 已经成为胃癌术前常规检查之一。CT灌注成像在肿瘤影像学中的应用越来越广泛, 主要用来量化肿瘤的血管生成的生理变化, 从而用来评价肿瘤的生物学特性和预后^[6]。

肿瘤获得血供有两种途径, 即肿瘤新生血管和肿瘤侵犯、共用宿主血管; 肿瘤组织的血管的数量决定强化程度^[7], HER2在血管生长因子诱导的血管生成中发挥重要作用^[8], 可上调血管内皮生长因子受体的表达从而促进肿瘤新生血管生成^[9]。本研究按照HER2改良评分标准进行了分组, 2+以上定义为过表达即阳性, HER2阳性率约在7.1%-42%^[10], 本研究两组病例HER2阳性率分别为41%和58%。

HER2不同表达程度的胃癌病灶的CER不同^[11]。本研究中HER2表达阳性的肿瘤病灶仅静脉期的CER较阴性组高, 但是动脉期和动脉-静脉期CER却差异无统计学意义。胃癌肿瘤组织主要起源于毛细血管网丰富的腺体组织, 主要是动脉供血, 但是造影剂在动脉血管中停留的时间短, 在毛细血管网和静脉内停留时间长且集中, 即静脉期CER高; 肿瘤的动脉期CER主要反映瘤体内的新生动脉血管密度, 动脉-静脉期CER主要反映瘤体新生血管的通透性^[12]。HER2阳性表达组的静脉期CER高说明肿瘤组织内的毛细血管网或静脉丰富, 反应HER2在促进肿瘤毛细血管网形成和静脉形成中价值较大。肿瘤的静脉期CER可宏观反应肿瘤的毛细血管或静脉情况, 从而推断胃癌HER2表达的情况。

胃作为一种空腔脏器, 其自身的蠕动及呼吸运动一直限制CT灌注成像在其方面的应用,



应用要点
胃癌的分子影像学特点可以反应胃癌的生物学特点, 常规的增强CT简单易行, 在胃癌的应用中更广泛, 作为动态增强扫描的CT灌注成像在评价肿瘤的血流动力学方面更直观。

图 1 患者, 男, 52岁, 胃窦小弯侧中-低分化腺癌. A: 平扫冠状位, CT值 = 36.58 HU; B: 静脉期冠状位, CT值 = 71.83 HU; C-F: 功能伪彩图依次为AF = 117.2 mL/(100 mL·min)、BV = 53.64 mL/100 mL、BF = 6.51 mL/(100 mL·min)、CL = 2.19 1/s; G: 免疫组织化学(×400 HP): HER2 (1+). AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率。

表 2 50例病例的灌注参数分析

胃癌	AF[mL/(100 mL·min)]	BV[mL/100 mL]	BF[mL/(100 mL·min)]	CL[1/s]
阴性	117.15 ± 31.56	20.69 ± 13.41	6.42 ± 4.25	4.46 ± 2.24
阳性	119.08 ± 41.97	20.07 ± 14.44	6.39 ± 3.68	5.63 ± 2.90
t值	-0.142	0.144	0.027	-1.569
P值	0.888	0.886	0.979	0.123

AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率。

名词解释
分子影像学：医学影像技术与分子生物、化学等相结合的交界性学科。利用精密的影像学技术对活体状态下生理或病理过程在分子水平上进行的实时的定性和定量的研究，从而反应了一系列的生物学过程。

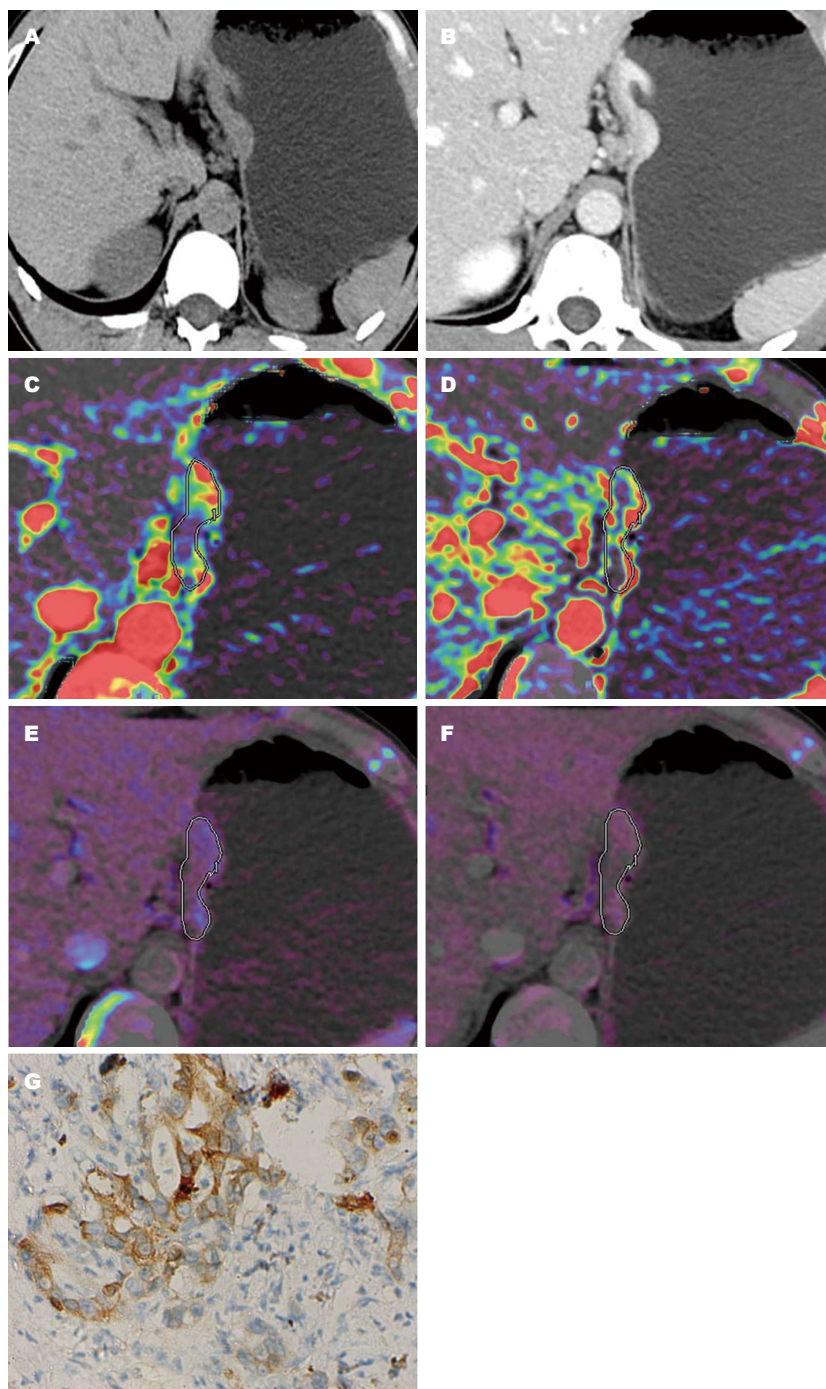


图 2 患者, 男, 36岁, 贲门小弯侧低分化腺癌并溃疡形成。A: 平扫轴位: CT值 = 41.31 HU; B: 静脉期轴位, CT值 = 89.34 HU; C-F: 功能伪彩图依次为AF = 81.43 mL/(100 mL·min)、BV = 33.22 mL/100 mL、BF = 6.88 mL/(100 mL·min)、CL = 4.37 1/s; G: 免疫组织化学(×400 HP): HER2(2+). AF: 动脉血流量; BV: 血容量; BF: 血流量; CL: 清除率。

320排CT16宽的探测器可将胃部病变完全覆盖, 自动校正功能明显消除了呼吸运动和蠕动的伪影^[13], 弥补了以前灌注扫描的不足, 且辐射剂量较常规的灌注扫描低^[14]。灌注成像用于评价肿瘤的指标较多, 最大斜率法得出的AF和Patlak肿瘤灌注模型得出的BV、BF、CL, 这些灌注值均较常规CT对肿瘤的血供情况的评价更加直观。AF作为直接评价肿瘤动脉血管的

参数, 较常规的动脉CER更直观, 但是其在评价HER2表达情况中无意义, 更好的解释了上述的HER2阴性和阳性表达中动脉期CER无差异的原因, 进一步说明HER2对肿瘤动脉血管的生成意义不大。肿瘤血管结构不完整, 通透性增大, 即成熟欠佳^[6], CL更直观了反应了血管的通透性, HER2阳性组和阴性组间的CL无明显差异性, 与上述反应血管通透性的动脉-静脉期CER

的统计结果保持一致。作为评价全血的BV、BF与组织中的血管数量直接相关,且两者间关系密切,相互影响^[15],BV主要与毛细血管量有关,与测量所选择的感兴趣区的面积有关,但是本研究中BV、BF均与HER2的表达无关,与上述反应毛细血管及静脉血管的静脉期CER的统计结果相悖,有待进一步研究。

CT常规扫描静脉期CER从宏观反应了HER2在胃癌静脉血管生成中的价值。但是该研究中存在一定的不足和限制性,首先采用CT灌注扫描的病例数过少,且HER2阳性率过高,该研究需要进一步拓展样本量;另外采用常规CT扫描的病例和灌注扫描的病例不是同一组病例,若是同一组病例其结果更具有说服力。

4 参考文献

- 1 Sekaran A, Kandagaddala RS, Darisetty S, Lakhtakia S, Ayyagari S, Rao GV, Rebala P, Reddy DB, Reddy DN. HER2 expression in gastric cancer in Indian population--an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 106-110 [PMID: 22760626 DOI: 10.1007/s12664-012-0214-0]
- 2 Kumano S, Okada M, Shimono T, Kuwabara M, Yagyu Y, Imaoka I, Ashikaga R, Ishii K, Murakami T. T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: comparison with hydro-multidetector-row CT. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2953-2960 [PMID: 22304982 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.12.039]
- 3 李娟, 李东石, 余英豪, 王烈, 欧阳学农, 谢飞来, 熊喜生. HER2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1375-1379
- 4 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]
- 5 Mrklic I, Bendic A, Kunac N, Bezic J, Forempoher G, Durdov MG, Karaman I, Prusac IK, Pisac VP, Vilovic K, Tomic S. Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 300-303 [PMID: 22260838 DOI: 10.5754/hge10776]
- 6 李攀, 高剑波, 岳松伟, 张永高, 杨学华. 胃肿瘤64层螺旋CT灌注成像的初步研究. *实用放射学杂志* 2011; 27: 552-555
- 7 陈丽红, 薛蕴菁, 段青, 孙斌. CT能谱成像定量评估胃癌分化程度. *中国医学影像技术* 2013; 29: 225-229
- 8 Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, Hwang TL, Jan YY, Yeh TS. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713 [PMID: 22143936 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0199]
- 9 Chen C, Yang JM, Hu TT, Xu TJ, Yan G, Hu SL, Wei W, Xu WP. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 380-389 [PMID: 23871709 DOI: 10.1016/j.arcmed.2013.07.001]
- 10 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805 [PMID: 18422971 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x]
- 11 原宁. MSCT胃血管成像在胃癌微创治疗及靶向治疗中的应用价值. 长春: 吉林大学, 2013
- 12 殷信道, 黄文斌, 张林, 王丽萍, 卢铃铨, 王利伟, 谢光辉, 吴前芝, 王书智, 顾建平. 胃癌多层CT三期扫描CER与肿瘤组织分化程度及瘤内脉管侵犯的关系. *中华胃癌外科杂志* 2010; 13: 728-731
- 13 Lundsgaard Hansen M, Fallentin E, Lauridsen C, Law I, Federspiel B, Bæksgaard L, Svendsen LB, Nielsen MB. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer--a prospective study. *PLoS One* 2014; 9: e97605 [PMID: 24845062 DOI: 10.1371/journal.pone.0097605]
- 14 夏燕娜, 郭华, 谭红娜, 姬丽娟, 高剑波. 320排CT动态容积CT低剂量全肝灌注成像评价氩氦刀治疗干细胞肝癌20例近期疗效. *介入放射学杂志* 2014; 23: 232-235
- 15 李春志, 徐荣天, 李响, 金银华, 刘屹. 双源CT灌注成像诊断胃癌的初步研究. *中国医学影像学杂志* 2009; 17: 329-332

同行评价

本文研究方向新颖,将胃癌的常规CT征象和灌注成像特点与胃癌的HER2表达相结合,对比研究了胃癌HER2分子影像学特点,进而反应了HER2在评价胃癌生物学特性方面的价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响

沈海龙, 狄长安, 朱江

背景资料
近年随着微创手术的发展, 腹腔镜应用范围不断扩大, 腹腔镜治疗胃癌已取得较理想的效果, 但与开腹手术相比其技术要求更高, 操作更为复杂, 加之目前缺乏大样本前瞻性研究, 因此其在临床上的应用价值未能获得广泛认同。本研究将分析腹腔镜治疗进展期胃癌的近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导。

沈海龙, 狄长安, 朱江, 首都医科大学平谷区医院普外科 北京市 101200

沈海龙, 主治医师, 主要从事肝胆外科及微创外科的研究。
作者贡献分布: 本文主要由沈海龙、狄长安及朱江共同写作完成。

通讯作者: 狄长安, 主任医师, 101200, 北京市平谷区新平北路59号, 首都医科大学平谷区医院普外科. dca2533@sina.com
电话: 010-89999082

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer

Hai-Long Shen, Chang-An Di, Jiang Zhu

Hai-Long Shen, Chang-An Di, Jiang Zhu, Department of General Surgery, Pinggu Hospital, Capital Medical University, Beijing 101200, China

Correspondence to: Chang-An Di, Chief Physician, Department of General Surgery, Pinggu Hospital, Capital Medical University, 59 Xiping North Road, Pinggu District, Beijing 101200, China. dca2533@sina.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the short-term and long-term efficacy of laparoscopic-assisted surgery in patients with gastric cancer.

METHODS: Two hundred and twelve patients who underwent routine D2 radical surgery at Pinggu Hospital from June 2007 to June 2009 were selected, including 110 receiving conventional open surgery (laparotomy group) and 102 receiving laparoscopic assisted surgery (laparoscopic group). Postoperative recovery was compared between the two groups. The complication rate, 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), locoregional recurrence-free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), risk factors and postoperative complications were analyzed.

RESULTS: The blood loss was significantly less

in the laparoscopic group ($P < 0.05$). The times to liquid food ingestion and anal exhaust and hospital stay were significantly shorter in the laparoscopic group ($P < 0.05$). The number of lymph nodes harvested and operative time showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the laparoscopic group (17.65%) than in the laparotomy group (30.91%) ($P < 0.05$). Operative time, preoperative comorbidities, and laparoscopic assisted surgery were identified as independent risk factors for the occurrence of postoperative complications. Preoperative comorbidities and operative time were independent risk factors for laparoscopic assisted surgery. The 5-year OS, DFS, LRFS, and DMFS showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic assisted surgery in management of advanced gastric cancer has similar therapeutic effects to open surgery, but is minimally invasive. Preoperative comorbidities and operative time are independent risk factors for the development of postoperative complications in laparoscopic treatment of advanced gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Laparoscopy; Radical surgery; Complications

Shen HL, Di CA, Zhu J. Short-term and long-term effects of laparoscopic-assisted radical surgery in patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 432-437 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/432.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.432>

摘要

目的: 探讨腹腔镜辅助胃癌根治手术对进展期胃癌患者近期及远期疗效的影响。

方法: 选取2007-06/2009-06首都医科大学平谷区医院普外科收治的212例行D2根治手术

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

的进展期胃癌患者为研究对象, 其中110例行常规开腹手术治疗(开腹组), 102例行腹腔镜辅助胃癌根治手术治疗(腹腔镜组)。比较两组患者术中、术后恢复、并发症发生率及5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(disease-free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS), 并对术后并发症发生的危险因素进行分析。

结果: 腹腔镜术中出血量少于开腹组, 术后进食流质时间、排气时间、住院时间短于开腹组($P<0.05$), 两组淋巴结清扫数目、手术时间差异无统计学意义($P>0.05$)。腹腔镜术后并发症发生率为17.65%低于开腹组30.91%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。经Cox风险模型风险可知, 手术时间、术前合并症、是否行腹腔镜手术是胃癌根治术后并发症发生的独立危险因素。术前合并症及手术时间是腹腔镜辅助胃癌根治手术的独立危险因素。腹腔镜组5年OS、DFS、LRFS、DMFS与开腹手术相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势。术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 进展期胃癌; 腹腔镜; 根治手术; 并发症

核心提示: 腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势。术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素。

沈海龙, 狄长安, 朱江. 微创根治手术对进展期胃癌患者的近期和远期效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 432-437
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/432.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.432>

0 引言

近年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜应用于早期胃癌手术中获得较理想的治疗效果, 但在我国腹腔镜在进展期胃癌D2根治术中开展时间相对较晚, 进展期胃癌患者行腹腔镜手术治疗时需进行彻底淋巴结清扫、广泛胃周组织分离及安全有效的消化系重建^[1,2]。与开腹手术相比其技术要求更高, 操作更为复杂, 加

之目前缺乏大样本前瞻性研究, 因此其在临床上的应用价值未能获得广泛认同。本研究将对同期行开腹手术110例患者及102例腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-06/2009-06首都医科大学平谷区医院普外科收治胃癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)经病理学确诊为进展期胃癌; (2)术前经上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、腹部超声及胸片等检查确诊为无肺、肝、腹腔等远处转移, 无重力直接侵犯脾脏、胰腺、肝脏、结肠等, 无腹主动脉周围淋巴结肿大; (3)均行D2淋巴结清扫术; (4)均签署知情同意书并获得完整随访。排除标准: (1)病理资料不全无法完成随访者; (2)随访过程中因非肿瘤因素死亡者; (3)合并严重性基础疾病者; (4)曾接受过胃部切除手术者; (5)腹腔或腹腔外广泛转移者。

共有212例患者符合入组标准, 其中110例行常规开腹手术治疗(开腹组), 102例行腹腔镜辅助胃癌根治手术治疗(腹腔镜组)。开腹组: 男62例, 女48例, 平均年龄 52.3 ± 3.2 岁, 肿瘤平均直径 $3.5 \text{ cm} \pm 0.8 \text{ cm}$; 肿瘤位置: 胃上部27例、胃中部26例、胃下部37例、全胃30例; 肿瘤TNM分期: I期48例、II期34例、III期38例; 浸润深度: T1 41例、T2 44例、T3 35例; 术前合并症36例、淋巴结转移36例; 腹腔镜组: 男52例, 女50例; 平均年龄 52.2 ± 2.8 岁, 肿瘤平均直径 $3.4 \text{ cm} \pm 0.6 \text{ cm}$; 肿瘤位置: 胃上部33例、胃中部34例、胃下部25例、全胃10例; TNM分期: I期35例、II期40例、III期27例; 浸润深度: T1 35例、T2 35例、T3 32例; 淋巴结转移54例。

1.2 方法

1.2.1 手术: 入组病例均行病灶切除手术, 术式分别为根治切除及腹腔镜辅助胃癌根治治疗。根治性切除包括将原发性病灶、转移病灶及受累器官组织在内的所有肉眼所看到的病变组织切除, 术后根据患者病情行D1-3及PAND淋巴结清扫术, D1-3是指第1-3站胃周淋巴结, PAND是腹主动脉淋巴结清扫。开腹手术主要方式为远端胃切除及全胃切除。远端胃切除术后患者行Billroth I或II式吻合, 全胃切除后患者行Roux-

研究前沿
相关研究指出, 进展期胃癌患者应用腹腔镜根治手术近期疗效显著, 具有明显的微创优势。Lee等研究发现, 进展期胃癌患者腹腔镜手术与开腹手术淋巴结清扫数目差异无统计学意义, 但远期疗效还需要进一步随访。近年国内也有文献指出腹腔镜治疗进展期胃癌具有明显的微创优势, 本研究结果也表明腹腔镜治疗进展期胃癌具有明显的优势。

相关报道
本研究将对同期行开腹手术患者及腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 从而为同类疾病治疗提供指导。

创新盘点

本研究探讨了腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 分析了影响腹腔镜手术患者术后并发症的相关危险因素, 从而为临床腹腔镜治疗进展期胃癌的开展提供更好的指导。

表 1 两组患者术中及术后恢复情况对比 (mean \pm SD)

项目	腹腔镜组	开腹组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	102	110	-	-
术中出血量(mL)	82.2 \pm 12.8	185.6 \pm 85.4	8.236	0.000
手术时间(min)	212.8 \pm 42.5	231.2 \pm 43.8	0.258	0.742
进食流质时间(d)	4.2 \pm 2.1	6.8 \pm 2.2	5.236	0.012
排气时间(d)	2.2 \pm 1.8	4.2 \pm 2.2	4.394	0.015
住院时间(d)	13.8 \pm 3.4	18.2 \pm 2.8	4.682	0.012
淋巴结清扫数目(枚)	28.6 \pm 11.2	29.5 \pm 10.8	0.396	0.583

表 2 两组患者并发症对比 *n*(%)

并发症	腹腔镜组	开腹组
<i>n</i>	102	110
吻合口瘘	3(2.94)	5(4.90)
淋巴漏	3(2.94)	4(3.92)
十二指肠残端瘘	2(1.96)	6(5.88)
肠道感染	3(2.94)	7(6.86)
腹腔感染	3(2.94)	4(3.92)
切口感染	2(1.96)	4(3.92)
肠梗阻	2(1.96)	4(3.92)
合计	18(17.65)	34(30.91) ^a
χ^2 值	5.028	-
<i>P</i> 值	0.025	-

^a*P* = 0.025 < 0.05 vs 腹腔镜组。

en-Y食管空肠吻合。腹腔镜组患者取仰卧位, 术者位于患者左侧, 第一助手位于患者右侧, 扶镜助手位于患者双腿之间, 建立CO₂气腹, 气腹压力维持在12-14 mmHg, 以30°置入腹腔镜, 在腹腔镜引导下分布于锁骨中线脐水平、左、右腋前线肋缘下2 cm处置4枚5 mm trocar, 其余操作与开腹手术相同。

1.2.2 观察指标: 记录两组患者术中出血量、术后进食流质时间、排气时间、住院时间、并发症发生率及5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(disease-free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS)。

1.2.3 术后随访: 术后通过门诊随访、电话随访等方式对患者进行随访, 以确诊术后出院为起点, 以患者死亡、失访为终点。患者术后3年内, 进行电话随访1次/mo, 来医院复查1次/3 mo, 出院3-5年, 电话随访1次/3 mo, 来医院复查1次/6 mo。出院5年后电话随访1次/6 mo, 每年门诊复

查1次。

统计学处理 采用SPSS17.0进行数据统计分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间计量资料比较采用*t*检验, 计数资料采用率表示, 组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验, 影响患者术后并发症相关因素采用单因素及Cox风险模型分析, *P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中及术后恢复情况对比 腹腔镜术中出血量少于开腹组, 术后进食流质时间、排气时间、住院时间短于开腹组(*P* < 0.05), 两组淋巴结清扫数目、手术时间差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表1)。

2.2 两组患者并发症对比 腹腔镜组术后并发症发生率为17.65%, 低于开腹组30.91%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表2)。

2.3 术后并发症危险因素分析 单因素分析显示, 术前合并症、淋巴结清扫数目、是否行腹腔镜、手术时间是影响进展性胃癌术后并发症的相关因素, 经Cox风险模型风险可知, 手术时间(OR = 5.112, 95%CI: 1.025-8.842)、术前合并症(OR = 4.963, 95%CI: 1.285-6.775)、是否行腹腔镜手术(OR = 6.001, 95%CI: 1.896-9.112)是胃癌根治术后并发症发生的独立危险因素。进一步对腹腔镜术后并发症进行单因素分析, 结果显示, 术前并发症、手术时间与术后并发症有关, 经Cox多因素分析显示, 术前合并症(OR = 4.285, 95%CI: 1.442-7.023)及手术时间(OR = 4.398, 95%CI: 1.369-7.693)是腹腔镜辅助胃癌根治手术的独立危险因素(表3)。

2.4 两组患者远期生存状况对比 对两组患者随访12-72 mo, 平均随访时间为32.5 mo \pm 3.8 mo, 腹腔镜组共有98例患者获得随访, 随访率为96.08%, 开腹手术组共有102例患者获得随

表 3 术后并发症危险因素分析 (n)

影响因素	全部患者($n = 212$)				腹腔镜($n = 102$)			
	n	并发症($n = 52$)	无并发症($n = 170$)	χ^2 值	n	并发症($n = 18$)	无并发症($n = 84$)	χ^2 值
性别				0.889				0.183
男	114	32	82		52	10	42	
女	98	20	88		50	8	42	
年龄(岁)				0.069				0.374
<60	116	28	88		50	10	40	
60	106	24	82		52	8	44	
术前合并症				94.199				35.820
是	62	42	20		26	14	12	
否	160	10	150		76	4	72	
肿瘤大小(cm)				0.013				0.374
<5	118	28	90		50	10	40	
5	104	24	80		52	8	44	
肿瘤位置				2.466				0.301
胃上部	60	18	42		33	5	28	
胃中部	60	12	48		34	5	22	
胃下部	62	12	50		25	6	20	
全胃	40	10	30		10	2	14	
浸润深度				0.305				0.402
T1	76	18	58		35	6	29	
T2	79	17	62		35	7	28	
T3	67	17	50		32	5	27	
TNM分期				4.003				1.079
I 期	83	20	63		35	7	28	
II 期	74	22	52		40	8	32	
III期	65	10	55		27	3	24	
淋巴结转移				0.088				0.794
N0	132	30	102		48	6	42	
N(+)	90	22	68		54	12	42	
胃切除方式				0.520				0.022
全胃切除	127	32	95		54	10	44	
部分切除	95	20	75		48	8	40	
腹腔镜手术				6.811				-
是	102	18	94		-	-	-	
否	110	34	76		-	-	-	
手术时间(min)				34.063				11.939
<180	136	18	118		46	14	32	
180	86	34	52		56	4	52	

应用要点

腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果, 且具有显著的微创优势。术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素。因此在日后对进展期胃癌实施腹腔镜手术时应充分考虑术前并发症对患者手术成功率的影响。此外, 本研究样本量较少, 研究结果存在一定的偏颇, 在日后还需要扩大样本量进行研究。

访, 随访率为92.73%。腹腔镜组5年OS、DFS、LRFS、DMFS及复发率与开腹手术相比差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

相关研究^[3]指出, 进展期胃癌患者应用腹腔镜根治手术近期疗效显著, 具有明显的微创优势。Lee等^[4]研究发现, 进展期胃癌患者腹腔镜手术与开腹手术淋巴结清扫数目差异无统计学意义

($P>0.05$), 但远期疗效还需要进一步随访。Zhou等^[5]对81例开腹手术及130例腹腔镜手术的进展期胃癌患者进行对比研究, 结果显示, 腹腔镜手术组术中出血较少、术后疼痛感较轻、肛门排气时间、术后进食时间及平均住院时间均较短。本研究结果也显示, 腹腔镜辅助胃癌根治手术术后康复效果优于开腹手术, 具有明显的微创优势。

既往研究^[6]认为腹腔镜手术术中应用CO₂

名词解释

进展期胃癌:指癌组织浸润到黏膜下层,进入肌层或已穿过肌层达浆膜者。此期根据肉眼形态分为几种类型,如息肉型、溃疡型和浸润型。浸润型胃癌常使胃壁增厚,变硬而形成皮革胃。特别要注意的是溃疡型胃癌与良性胃溃疡性溃疡形态的鉴别;

胃癌根治手术:是指原发肿瘤连同转移淋巴结及受累浸润的组织一并被切除,无肿瘤残存,从而有可能治愈的手术。

表 4 两组患者远期生存状况对比 $n(\%)$

生存状况	腹腔镜组	开腹组	χ^2 值	P值
<i>n</i>	102	110	-	-
OS	62(60.78)	64(58.18)	0.149	0.700
DFS	12(11.76)	16(14.54)	0.357	0.550
LRFS	22(21.57)	24(21.82)	0.002	0.965
DMFS	28(27.45)	24(21.82)	0.907	0.341
复发率	30(29.41)	28(25.45)	0.526	0.468

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存。

气腹可能会对患者术中中心肺功能产生较大的影响,气腹状态下是否会增加腹腔镜术后并发症仍存在一定的争议。叶民峰等^[7]对老年胃癌患者进行研究,结果显示腹腔镜手术术后并发症发生率为20%显著低于开腹手术组的46.4%。蓝孝亮等^[8]胃癌进展期患者术后并发症发生危险因素进行分析,结果显示腹腔镜应用是患者术后并发症发生的保护因素。本研究结果显示,腹腔镜组及开腹组术后并发症分别为17.65%、30.91%,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析可能原因如下:腹腔镜手术为微创治疗,对机体免疫功能影响小,术中出血量少,视野清晰,减少了不必要的损伤,避免反复牵拉胃肠道及脏器长时间暴露^[9]。术后切口小,疼痛感轻,有利于患者术后尽早活动,促使胃肠道蠕动,减少胃肠黏连的发生,降低术后肠梗阻发生风险。术后急性期反应轻,缩短患者住院时间,降低了患者医源性感染发生率^[10,11]。经Cox多因素分析,本研究亦发现腹腔镜手术能明显降低进展期胃癌患者术后并发症发生率,是进展期胃癌术后并发症发生的保护因素。

目前国内关于进展期胃癌腹腔镜手术术后并发症发生危险因素研究较少。国内外学者张军等^[12]及Kishi等^[13]均认为,术前合并症与进展期胃癌术后并发症发生有密切的关系。本研究结果也表明术前合并症是腹腔镜手术术后并发症发生的独立危险因素,这可能由于术前合并症可影响患者重要器官功能及机体免疫功能,导致患者机体代偿能力及生理储备能力不足,导致患者术后免疫功能进一步降低,从而增加并发症发生风险^[14]。此外,手术时间过长也是腹腔镜手术术后并发症发生的独立危险因素。当手术时间过长,可增加患者创伤,导

致并发症增加。这提示临床工作者采用腹腔镜治疗进展期胃癌时应积极控制及治疗术前合并症,在确保根治效果的前提下尽量缩短手术时间,以降低术后并发症发生率,提高患者手术治疗效果^[15]。

本研究对腹腔镜组及开腹手术组患者进行为期5年的随访,结果显示两组患者OS、DFS、LRFS、DMFS及复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。华瑾等^[16]对行腹腔镜治疗的31例进展期胃癌及同期行开腹手术治疗的31例患者进行配对队列研究,中位随访时间为50 mo,腹腔镜、开腹手术3年总生存率分别为82%及87%,差异无统计学意义($P>0.05$),进一步表明腹腔镜治疗进展期胃癌远期治疗效果是安全有效的。

总之,腹腔镜治疗进展期胃癌可获得与开腹手术相同的治疗效果,且具有显著的微创优势。术前合并症及手术时间是影响腹腔镜治疗进展期胃癌术后并发症的独立危险因素。

4 参考文献

- 1 陈凛,李涛. 胃癌综合治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 571-574
- 2 王道荣,赵建国,鱼海峰,汪刘华,蒋国庆,李永坤,陈杰. 腹腔镜与开腹进展期胃癌D2根治术的临床对照研究. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 964-966
- 3 黄颖秋. 共聚焦内镜在消化系统疾病中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1711-1715
- 4 Lee SR, Kim HO, Son BH, Shin JH, Yoo CH. Laparoscopic-assisted total gastrectomy versus open total gastrectomy for upper and middle gastric cancer in short-term and long-term outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 277-282 [PMID: 24710235 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182901290]
- 5 Zhou D, Quan Z, Wang J, Zhao M, Yang Y. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer: effect of learning curve on short-term outcomes. a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 139-150 [PMID: 24625347 DOI: 10.1089/lap.2013.0481]
- 6 Li Y, Wang J. Station 10 lymph node dissections in laparoscopic-assisted spleen-preserving radical gastrectomy for advanced proximal gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 465-467 [PMID: 23997538]
- 7 叶民峰,陶锋,徐关根. 腹腔镜辅助与开腹胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效分析. 中华外科杂志 2013; 51: 396-399
- 8 蓝孝亮,李国新,刘浩. 局部进展期胃癌腹腔镜与开腹D2根治术后并发症危险因素分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 764-767
- 9 Liu J, Yang K, Chen XZ, Dai B, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Quality of life following laparoscopic-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2207-2212

- [PMID: 22282128]
- 10 Li P, Huang CM, Zheng CH, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Lu J, Wang Y, Chen QY. Laparoscopic spleen-preserving splenic hilar lymphadenectomy in 108 consecutive patients with upper gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11376-11383 [PMID: 25170225 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11376]
- 11 卢太亮, 廖国庆. 腹腔镜与开腹手术治疗进展期胃癌疗效的Meta分析. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 325-331
- 12 张军, 任明扬, 张永川. 腹腔镜辅助全胃切除术治疗进展期胃癌经验. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1777-1778
- 13 Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Motoori M, Sugimura K, Ohue M, Noura S, Marubashi S, Takahashi H, Sakon M. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer. *Oncology* 2014; 87: 257-265 [PMID: 25139224 DOI: 10.1159/000365356]
- 14 Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Nishida T, Sekimoto M, Hori M, Nakamura H, Mori M, Doki Y. Laparoscopic intraoperative navigation surgery for gastric cancer using real-time rendered 3D CT images. *Surg Today* 2014 Aug 12. [Epub ahead of print] [PMID: 25113071]
- 15 钱锋, 唐波, 石彦, 赵永亮, 郝迎学, 孙刚, 兰远志, 余佩武. 进展期胃癌腹腔镜第3站淋巴清扫术. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 223-226
- 16 华瑾, 杜建军, 王安辉, 李纪鹏, 赵青川, 方诚, 闫永平. 腹腔镜辅助与开腹手术治疗进展期胃癌的疗效对比. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 421-424

同行评价
近年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜应用于早期胃癌手术治疗中获得较理想的治疗效果. 本研究将对同期行开腹手术患者及腹腔镜患者术中及术后情况进行对比, 以了解腹腔镜近期安全性及远期生存率, 总结腹腔镜在进展期胃癌治疗中的临床经验, 为同类疾病治疗提供指导.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 徐迎春, 张凤春

背景资料
近年来的研究表明对复发转移胃癌患者的治疗均未取得明显进展, 延长复发转移胃癌患者的生存期是亟待解决的问题。目前复发转移胃癌患者的治疗手段主要为化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗和热疗, 并且热疗的疗效确切, 越来越受到研究者的关注。

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 张凤春, 上海交通大学医学院苏州九龙医院肿瘤科 江苏省苏州市 215021
徐迎春, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200003
张凤春, 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科 上海市 200003
张志影, 主要从事热化疗对胃癌生存期的影响及其个体化治疗和肿瘤干细胞靶向治疗的转化研究。
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2010CB933902
作者贡献分布: 张志影主要完成临床患者观察、数据分析、资料查询及论文写作; 徐海燕、陈彬、杨懿瑾及张玲主要完成临床患者的入组筛查、临床诊断及治疗; 王蒙主要完成肿瘤深部热疗技术操作; 徐迎春主要完成临床患者的入组筛查、临床诊断及治疗及观察、数据统计分析指导; 张凤春主要负责课题设计组织指导实施与文章修改。
通讯作者: 张凤春, 教授, 主任医师, 博士生导师, 215021, 江苏省苏州市工业园区万盛街118号, 上海交通大学医学院苏州九龙医院肿瘤科。fczhang2004@163.com
电话: 0512-62629133
收稿日期: 2014-10-13 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment

Zhi-Ying Zhang, Hai-Yan Xu, Bin Chen, Yi-Jin Yang, Ling Zhang, Meng Wang, Ying-Chun Xu, Feng-Chun Zhang

Zhi-Ying Zhang, Hai-Yan Xu, Bin Chen, Yi-Jin Yang, Ling Zhang, Meng Wang, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China
Ying-Chun Xu, Department of Oncology, Renji Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200003, China
Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Ruijin Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200003, China
Supported by: the Major State Basic Research Development Program(973 Program), No. 2010CB933902
Correspondence to: Feng-Chun Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, the Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 118 Wansheng Street, Industrial Park, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. fczhang2004@163.com
Received: 2014-10-13 Revised: 2014-12-04

同行评议者
葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of tumor deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival (OS) of recurrent gastric cancer patients, and to explore the predictors of response to the treatment.

METHODS: Ninety-nine patients with recurrent gastric cancer were divided into either a thermo-chemotherapy group ($n = 42$) or a control group ($n = 57$). The thermo-chemotherapy group was treated by deep tumor hyperthermia and chemotherapy, and the control group received systemic chemotherapy alone. The OS was compared for the two groups, and the predictors of response to individualized treatment was analyzed.

RESULTS: The median OS was significantly longer in the thermo-chemotherapy group than in the control group (18 mo *vs* 12.8 mo. $P = 0.003$). In the thermo-chemotherapy group, the OS of patients with albumin (ALB) ≥ 35 g/L (19 mo) was better than that of patients with ALB < 35 g/L (10 mo) ($P = 0.027$); and the OS of patients with a neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) < 4.558 (33 mo) was superior than that of patients with an NLR ≥ 4.558 (10 mo) ($P = 0.007$).

CONCLUSION: For recurrent gastric cancer patients, thermotherapy combined with chemotherapy may be a more effective treatment option. Patients with normal serum ALB and an NLR < 4.558 may have a better prognosis. For patients with ALB < 35 g/L and an NLR ≥ 4.558 , deep tumor hyperthermia combined with systemic chemotherapy is not recommended.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemotherapy; Thermotherapy; Gastric

cancer

Zhang ZY, Xu HY, Chen B, Yang YJ, Zhang L, Wang M, Xu YC, Zhang FC. Influence of deep hyperthermia combined with systemic chemotherapy on overall survival of recurrent gastric cancer patients: Predictors of response to treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 438-444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/438.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.438>

摘要

目的: 肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌总生存期的影响, 探讨个体化治疗预测因素。

方法: 分析99例复发转移胃癌患者, 其中热化疗组42例, 进行肿瘤深部热疗+全身化疗; 单纯化疗组57例, 单纯接受全身化疗, 作为对照。统计两组患者的生存期, 并将其统计结果使用SPSS16.0统计软件进行统计学分析。

结果: 热化疗组中位生存期(18 mo)显著长于单纯化疗组生存期(12.8 mo)($P = 0.003$); 热化疗组中白蛋白(albumin, ALB) ≥ 35 g/L患者的生存期(19 mo)显著长于ALB < 35 g/L患者的生存期(10 mo)($P = 0.027$); 热化疗组中, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) < 4.558 患者的生存期(33 mo)显著长于NLR ≥ 4.558 患者的生存期(10 mo)($P = 0.007$)。

结论: 深部热化疗治疗复发转移胃癌患者可提高患者的生存期, 正常血清ALB和NLR低值可进一步个体化预测其生存获益; 而低血清ALB及高NLR值有损生存期, 不建议这类患者做肿瘤深部热化疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 化疗; 热疗; 胃癌

核心提示: 综合性治疗是肿瘤治疗学的发展趋势, 随着热疗技术的发展, 热疗已经成为肿瘤治疗的方法之一。本文主要研究肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌患者的生存期影响, 以及年龄、白蛋白水平、中性粒细胞/淋巴细胞比值等预测因素分析。

张志影, 徐海燕, 陈彬, 杨懿瑾, 张玲, 王蒙, 徐迎春, 张凤春. 肿瘤深部热化疗对复发转移胃癌生存期的影响及其预测因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23(3): 438-444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/438.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.438>

0 引言

胃癌是全世界肿瘤相关死亡的第二大常见病因^[1], 是我国最常见的肿瘤之一。胃癌患者的死亡率呈上升趋势^[2]仅次于肺癌^[3]。胃癌的早期诊断率较低, 诊断时多为晚期无法手术; 即使手术, 术后复发率较高, 生存期短。目前复发转移胃癌最佳治疗方案的中位生存期仅为10-13 mo。采用肿瘤深部热疗联合化疗治疗胃癌的研究已有报道^[4], 但多以研究临床缓解率和不良反应为主, 而对生存期的报道较少, 特别是对生存期的预测因素尚未见报道。本研究主要探索肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌患者总生存期(overall survival, OS)的影响及其预测因素, 为深部热化疗提供个体化治疗的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-04/2014-04在上海交通大学附属苏州九龙医院及上海交通大学附属仁济医院肿瘤科收治的99例胃癌患者, 男性76例, 女性23例, 中位年龄62岁。患者纳入标准包括: (1)经组织病理学诊断为胃癌, 复发转移IV期; (2)无化疗及热疗禁忌症; (3)预计生存期 > 3 mo。所有患者分为两组。热化疗组: 42例, 接受深部热疗+全身化疗, 作为研究组(热疗技术为国家卫生部批准的第三类临床技术, 获得了临床准入。本研究得到了上海交通大学医学院苏州九龙医院伦理委员会的批准); 单纯化疗组: 57例, 仅接受全身化疗, 作为对照组。两组患者的一般情况如表1, 经统计学比较, 两组患者在年龄、性别、病理类型、脏器转移等方面均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤深部热疗: 采用由吉林迈达公司生产的NRL-003型内生物高频热疗机, 频率50 Hz, 双组圆形极板, 直径20 cm, 采用肛内测温法, 计算机实时计算功率温度, 精确度为0.1 °C。目标温度为40.5 °C-42.0 °C, 首次治疗45 min, 其后每次热疗60 min(治疗参数参照NRL-003型体外高频热疗机使用说明), 每周2-3次。热疗于化疗药物输注前或后1 h内进行。化疗方案: 紫杉醇+替吉奥为主的化疗方案, 热化疗组的化疗方案与单纯化疗组相同。自患者出院后, 每隔3 mo随访1次, 末次随访时间为2014-06。(1)随访过程中出现死亡的视为终点事件; (2)失访患者视为死亡, 以该患者的末次随访时间作为死亡时间; (3)截

研究前沿
肿瘤热疗已经成为肿瘤常规治疗方法之一, 腹腔热灌注化疗、含纳米颗粒的高频磁场热疗已取得明确的疗效, 但是剂量、温度控制以及如何更好的配合肿瘤其他治疗方法来提高疗效延长肿瘤患者的生存期需要更进一步的研究。

相关报道

一项回顾性分析显示, 101例进展期胃癌患者, 其中49例患者仅接受化疗[多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+甲酰四氢叶酸+顺铂], 52例患者接受化疗联合腹腔热灌注治疗。结果显示化疗组的临床有效率为65.3%, 热化疗联合组的临床有效率为82.7%; 并且两组患者的不良反应相当。

表 1 两组患者基本资料对比表 $n(\%)$

基本参数	热化疗组	化疗组	P 值
n	42	57	
年龄(岁)			0.333
<65	24(57.1)	38(66.7)	
65	18(42.9)	19(33.3)	
性别			0.070
男	36(85.7)	40(70.2)	
女	6(14.3)	17(29.8)	
病理类型			0.215
腺癌	38(90.1)	55(96.5)	
非腺癌	4(9.9)	2(3.5)	
病理分级			0.774
中高分化	6(16.2)	7(14.0)	
低分化	31(83.8)	43(86.0)	
ALB(g/L)			0.587
<35	13(37.1)	19(43.2)	
35	22(62.9)	25(56.8)	
NLR			0.903
<4.558	24(63.2)	29(64.4)	
4.558	14(26.8)	16(35.6)	
转移情况			
肝	18(42.9)	20(35.1)	0.432
肺	5(11.9)	15(26.3)	0.078
骨	4(9.5)	5(8.8)	0.898
淋巴结	29(69.0)	33(57.9)	0.257
腹水情况			0.148
有	16(38.1)	14(24.6)	
无	26(61.9)	43(75.4)	

ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

止至末次随访时间患者仍存活且预计生存时间>3 mo的视为生存。

1.2.2 观察指标: 主要观察终点是总生存期, 计算方法为: (1)首次诊断转移不适手术的患者的总生存期: 死亡患者总生存期为确诊时间至死亡时间; 生存患者总生存期为确诊时间至末次随访时间; (2)术后复发转移患者的总生存期: 死亡患者总生存期为复发时间至死亡时间, 生存患者总生存期为复发时间至末次随访时间。次要终点是治疗前年龄、治疗前外周血白蛋白(albumin, ALB)水平及治疗前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)对两组患者OS的影响。

统计学处理 应用SPSS16.0统计学软件处理数据, 计数资料比较采用 χ^2 检验或秩和检验, 采用Kaplan-Meier法计算生存率, 生存率的比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

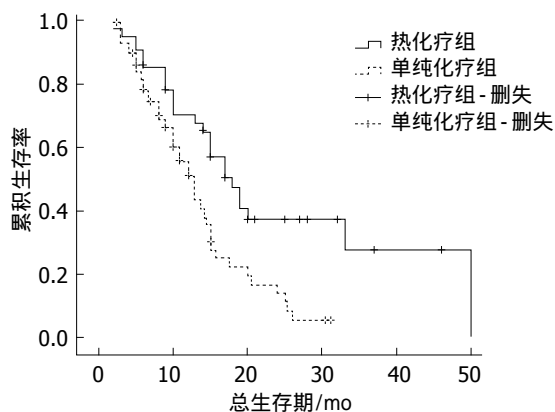


图 1 热化疗组及单纯化疗组的Kaplan-Meier生存曲线比较。中位生存期: 热化疗组为18.0 mo, 单纯化疗组为12.8 mo, 二者有显著性差异($P = 0.003$)。

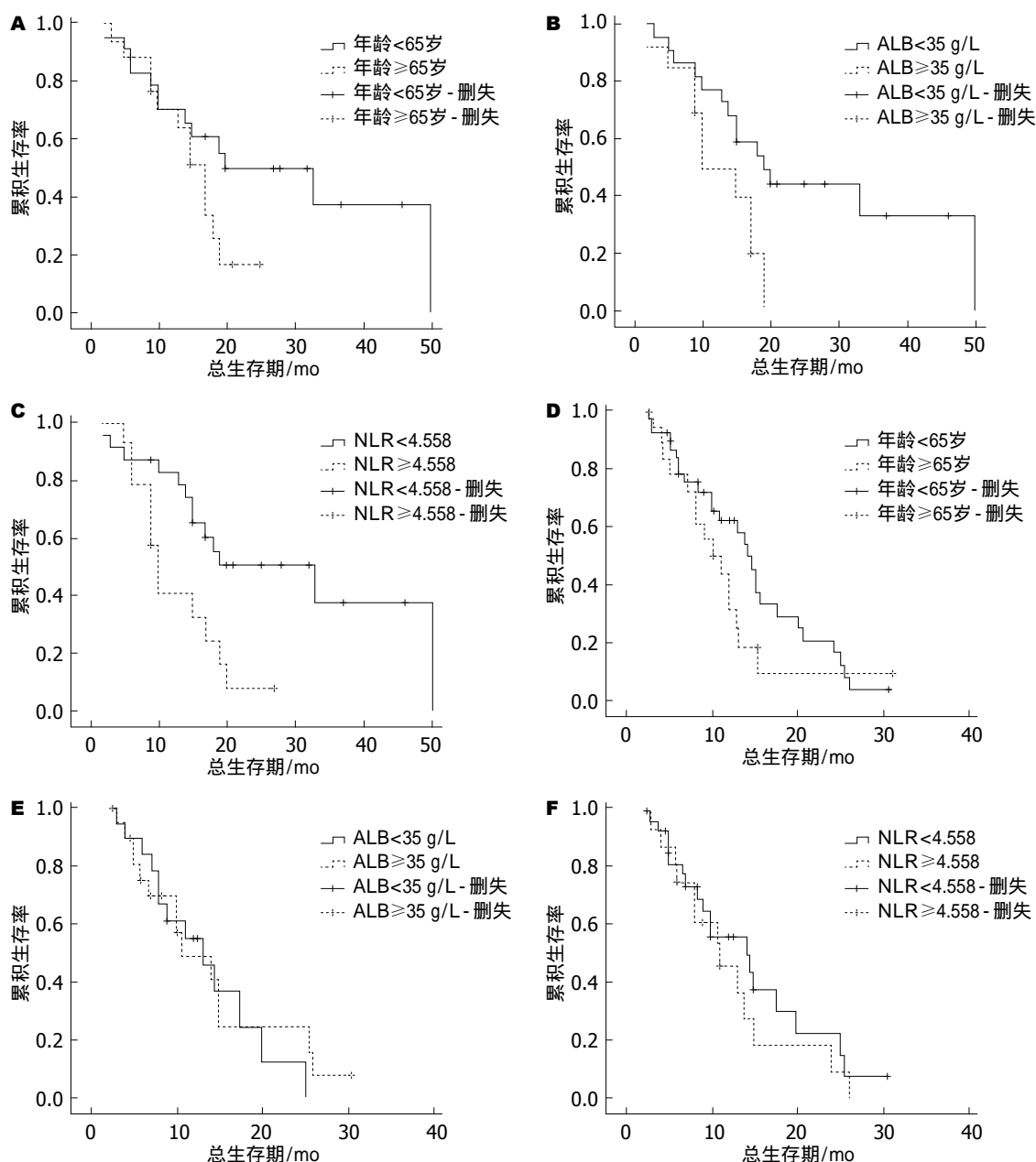
2 结果

2.1 生存分析 热化疗组中位生存期(18.0 mo)显著长于单纯化疗组生存期(12.8 mo)($P = 0.003$); 在全部患者中, ALB ≥ 35 g/L患者的生存期(21.770 mo \pm 2.915 mo)显著长于ALB<35 g/L患者的生存期(13.032 mo \pm 1.203 mo)($P = 0.040$); NLR<4.558的患者的生存期(22.726 mo \pm 2.819 mo)显著长于NLR ≥ 4.558 的患者的生存期(12.584 mo \pm 1.291 mo)($P = 0.008$)(表2, 图1)。

2.2 预测因素分析 热化疗组中ALB ≥ 35 g/L患者的生存期显著长于ALB<35 g/L患者的生存期($P = 0.027$); 而单纯化疗组中ALB ≥ 35 g/L患者的生存期与ALB<35 g/L患者的生存期差异无统计学意义($P = 0.738$); 热化疗组中NLR<4.558的患者的生存期显著长于NLR ≥ 4.558 的患者的生存期($P = 0.007$), 差异具有统计学意义, 而单纯化疗组NLR<4.558的患者的生存期虽优于NLR ≥ 4.558 的患者($P = 0.423$), 但差异无统计学意义(表3, 图2)。

3 讨论

目前, 复发转移胃癌的治疗方法主要包括化疗、化疗联合靶向治疗及化疗联合放疗。以紫杉醇类为主的方案治疗复发转移胃癌的中位生存期为12 mo^[5]; 胃癌二期临床研究^[6]显示, 西妥昔单抗联合替吉奥和奥沙利铂治疗复发转移胃癌的中位生存期为12.8 mo。目前, Toga试验^[7]结果显示胃癌唯一有效的靶向治疗药物赫赛汀与化疗联合治疗晚期胃癌患者生存期为13.8 mo。近年来的研究表明对复发转移胃癌患者的治疗均未取得明显进展, 延长复发转移胃癌患者的生



创新盘点
热化疗可以显著延长复发转移胃癌患者的生存期; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益; 而低血清ALB及高NLR值复发转移的胃癌患者对深部热化疗有损生存期, 并且能使患者乏力, 影响生活质量, 故不建议这类患者做肿瘤深部热化疗。

图 2 两组患者不同年龄、ALB及NLR的Kaplan-Meier生存曲线比较: A: 年龄对热化疗组患者生存期的无显著影响($P = 0.141$); B: ALB水平对热化疗组患者生存期有影响($P = 0.027$); C: NLR值对热化疗组患者生存期有显著影响($P = 0.007$); D: 年龄对单纯化疗组患者生存期的无显著影响($P = 0.186$); E: ALB水平对单纯化疗组患者生存期的无显著影响($P = 0.738$); F: NLR值对单纯化疗组患者生存期无显著影响($P = 0.423$). ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

表 2 热化疗组与单纯化疗组生存期比较

分组	<i>n</i>	终点事件 <i>n</i> (%) ¹	中位生存期(mo)	95%CI	<i>P</i> 值
热化疗组	42	25(59.5)	18.000	14.038 - 21.962	0.003
单纯化疗组	57	42(73.7)	12.800	10.481 - 15.119	

¹终点事件: 至2014-06出现死亡的病例视为终点事件。

生存期是亟待解决的问题。

综合性治疗是肿瘤治疗学的发展趋势, 本

研究所采用的内生场热疗系统是一种较先进的加热设备, 在肿瘤局部区域能诱导出内生差频

应用要点
肿瘤深部热化疗可以提高复发转移胃癌患者的疗效, 延长患者的生存期, 并且无不可耐受的不良反应, 对复发转移肿瘤患者的治疗很大的意义; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益。

表 3 不同年龄、ALB及NLR组两种治疗的生存期差异比较

分组	中位生存期(mo)	95%CI	P值
热化疗组			
ALB(g/L)			0.027
35	19.000	11.833 - 26.167	
<35	10.000	4.077 - 15.923	
NLR			0.007
<4.558	33.000	10.450 - 55.550	
4.558	10.000	8.370 - 11.630	
年龄(岁)			0.141
<65	33.000	12.364 - 53.636	
65	17.000	13.621 - 20.379	
单纯化疗组			
ALB(g/L)			0.738
35	10.700	4.524 - 16.876	
<35	13.000	8.178 - 17.822	
NLR			0.423
<4.558	14.615	14.500 - 3.961	
4.558	11.000	5.716 - 16.284	
年龄(岁)			0.186
<65	14.100	12.164 - 16.036	
65	10.000	6.087 - 13.913	

ALB: 白蛋白; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

场, 并产生内生热量, 从而实现对肿瘤病灶均匀加温(如使深部肿瘤温度达到43 ℃), 同时避免体表灼伤, 弥补了以往热疗时容易造成热疗部位皮下脂肪结节等不足。研究^[8]显示, 热疗与化疗联用具有协同作用, 其作用机制包括: (1)肿瘤组织通常对热较敏感, 热疗通过直接细胞杀伤作用、诱导细胞凋亡、破坏肿瘤血管生成来抑制肿瘤细胞生长; (2)热疗可改变肿瘤细胞膜结构, 提高其通透性, 使进入肿瘤细胞内的药物增多并增强药效, 逆转耐药; (3)由于肿瘤血管网发育不良, 容易形成低氧、低pH值状态, 并且肿瘤组织热量消散较正常组织慢, 故更容易遭受热损伤^[9]; (4)热疗有助于恢复机体对肿瘤细胞的免疫应答反应^[10]; (5)最新研究^[11]发现热疗还可以下调肿瘤干细胞相关干性基因的表达, 减少肿瘤的复发转移。近期研究证实热疗可以通过下调血管上皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体的表达来抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长从而延长其生存期^[12]。在结直肠癌的治疗方面, 含纳米颗粒的高频磁场热疗可以增加化疗药物多柔比星脂质体对癌细胞的细胞不良反应, 这种热化疗联合可以更有效

的杀伤结直肠癌细胞^[13]。

3.1 肿瘤深部热化疗有效延长复发转移胃癌的生存期 Golse等^[14]采用肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗30例腹膜复发的晚期胃癌患者, 结果示无复发生存期为16.2 mo, 5年生存率为65%。晚期胃癌术后腹腔热灌注化疗具有较好的协同增效作用, 可明显提高患者的5年生存率^[13]。回顾性分析101例进展期胃癌患者^[4], 其中49例患者仅接受化疗[多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+甲酰四氢叶酸+顺铂], 52例患者接受化疗联合腹腔热灌注治疗。结果示化疗组的临床有效率为65.3%, 热化疗联合组的临床有效率为82.7%; 并且两组患者的不良反应相当。在胃癌治疗方面, 国外研究^[4,14]多倾向联合手术及腹腔热灌注治疗进展期胃癌患者, 而采用深部热疗联合化疗治疗复发转移胃癌患者则少见报道。本研究采用以紫杉醇和替吉奥为主的化疗联合深部热疗与单纯以紫杉醇和替吉奥为主的化疗方案对比, 结果显示局部深部热疗联合全身化疗可明显延长复发转移胃癌患者的中位生存期, 长达18 mo, 显著长于单纯全身化疗者。

3.2 血清白蛋白水平能有效预测热化疗的有效性 ALB是肿瘤患者一种重要的血清蛋白, 他反映了患者的营养状况。肿瘤分期与术前ALB水平也密切相关。早期患者ALB水平较高, 说明肿瘤侵犯范围小、淋巴结转移少、对脏器功能和机体代谢的损害轻微, 机体可维持ALB的正常水平, 保持较好的营养状况和免疫功能; 晚期患者肿瘤体积大, 常伴有脏器侵犯和淋巴结转移、机体代谢紊乱、消耗增加、脏器功能障碍, 最终导致低蛋白血症和营养不良。现有研究^[15,16]表明, ALB<35 g/L是胃肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌以及鼻咽癌预后差的独立预测因素。而我们的研究发现在热化疗组中ALB≥35 g/L患者的生存期明显优于ALB<35 g/L患者的生存期, 提示正常水平血清ALB可预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的反应, 可获得良好的生存获益; 而低水平血清ALB正常水平反应差, 降低生存期。改善患者机体营养状态, 纠正ALB接近正常水平, 可以增加热化疗的疗效, 从而有效延长复发转移胃癌患者的生存期。

3.3 NLR值能有效预测热化疗的有效性 在肿瘤患者体内, 中性粒细胞产生的细胞活素及其他一些炎症介质可促进有利于肿瘤细胞生长的微

环境的形成. 而淋巴细胞计数减少提示宿主免疫机制异常、抗肿瘤的免疫能力下降. 肿瘤部位淋巴细胞浸润增多提示预后良好^[17]. NLR是肿瘤患者全身性炎症的生物标志物, 研究表明NLR升高与肿瘤的不良预后密切相关^[18,19]. 我们研究发现在热化疗组中, NLR低值组患者的生存期也明显优于NLR高值组患者的生存期, 认为NLR也可以作为复发转移胃癌患者对热化疗治疗的有效性OS的预测因素. 复发转移的胃癌患者, 如在治疗前调整NLR, 也可以增加深部热化疗的疗效, 有效延长患者的生存期.

在单纯化疗组中未发现ALB、NLR对生存期的有效预测作用, 可能与所选病例及病例数相对较少有关. 可进一步扩大样本例数, 以更好的证实本实验的研究结果.

总之, 本研究结果表明, 深部热化疗治疗复发转移胃癌患者可进一步提高患者的生存期, 并且无不可耐受的不良反应, 具有较大的临床应用价值; 正常血清ALB和NLR低值可个体化预测复发转移胃癌患者对深部热化疗治疗具有良好的生存获益; 而低血清ALB及高NLR值复发转移的胃癌患者对深部热化疗有损生存期, 并且能使患者乏力, 影响生活质量, 故不建议这类患者做肿瘤深部热化疗.

4 参考文献

- 1 Robb WB, Mariette C. Predicting the response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma: who benefits from neoadjuvant chemotherapy? *Recent Results Cancer Res* 2012; 196: 241-268 [PMID: 23129379 DOI: 10.1007/978-3-642-31629-6_17]
- 2 Yin XD, Huang WB, Lü CY, Zhang L, Wang LW, Xie GH. A preliminary study on correlations of triple-phase multi-slice CT scan with histological differentiation and intratumoral microvascular/lymphatic invasion in gastric cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 347-351 [PMID: 21362331]
- 3 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]
- 4 Zhibing W, Qinghua D, Shenglin M, Ke Z, Kan W, Xiadong L, Pengjun Z, Ruzhen Z. Clinical study of cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in combination with docetaxel, 5-fluorouracil and leucovorin intravenous chemotherapy for the treatment of advanced-stage gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 989-994 [PMID: 23598741 DOI: 10.5754/hge13038]
- 5 Zhang XL, Hu AB, Cui SZ, Wei HB. Thermotherapy enhances oxaliplatin-induced cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 646-653 [PMID: 22363135 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.646]
- 6 Yuan M, Yang Y, Lv W, Song Z, Zhong H. Paclitaxel combined with capecitabine as first-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 8: 351-354 [PMID: 24959275 DOI: 10.3892/ol.2014.2131]
- 7 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 8 Kim SY, Lee DH, Song X, Bartlett DL, Kwon YT, Lee YJ. Role of Bcl-xL/Beclin-1 in synergistic apoptotic effects of secretory TRAIL-armed adenovirus in combination with mitomycin C and hyperthermia on colon cancer cells. *Apoptosis* 2014; 19: 1603-1615 [PMID: 25156145 DOI: 10.1007/s10495-014-1028-6]
- 9 Zhang ZD, Kong Y, Yang W, Zhang B, Zhang YL, Ma EM, Liu HX, Chen XB, Hua YW. Clinical evaluation of cetuximab combined with an S-1 and oxaliplatin regimen for Chinese patients with advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 115 [PMID: 24758484 DOI: 10.1186/1477-7819-12-115]
- 10 Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, Ott OJ, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 528-542 [PMID: 22690925 DOI: 10.3109/02656736.2012.677933]
- 11 Gao F, Ye Y, Zhang Y, Yang J. Water bath hyperthermia reduces stemness of colon cancer cells. *Clin Biochem* 2013; 46: 1747-1750 [PMID: 24028900 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.023]
- 12 Wang G, Xu D, Chai Q, Tan X, Zhang Y, Gu N, Tang J. Magnetic fluid hyperthermia inhibits the growth of breast carcinoma and downregulates vascular endothelial growth factor expression. *Oncol Lett* 2014; 7: 1370-1374 [PMID: 24765139]
- 13 Hardiansyah A, Huang LY, Yang MC, Liu TY, Tsai SC, Yang CY, Kuo CY, Chan TY, Zou HM, Lian WN, Lin CH. Magnetic liposomes for colorectal cancer cells therapy by high-frequency magnetic field treatment. *Nanoscale Res Lett* 2014; 9: 497 [PMID: 25246875 DOI: 10.1186/1556-276X-9-497]
- 14 Golse N, Bakrin N, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O, Cotte E. Iterative procedures combining cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence: postoperative and long-term results. *J Surg Oncol* 2012; 106: 197-203 [PMID: 22331814 DOI: 10.1002/jso.23062]
- 15 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69 [PMID: 21176210 DOI: 10.1186/1475-2891-9-69]
- 16 Li G, Gao J, Liu ZG, Tao YL, Xu BQ, Tu ZW, Zhang XP, Zeng MS, Xia YF. Influence of pretreatment ideal body weight percentile and albumin on prognosis of nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcomes of 512 patients from a single institution.

名词解释

肿瘤深部热疗: 采用物理方法使肿瘤、肿瘤所在区域的温度升高, 通过一系列生物学效应, 使肿瘤细胞损伤(非凝固性坏死), 联合放疗或化疗进行治疗的技术; 中性粒细胞/淋巴细胞比值: 外周血象中, 中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 与多种人体病理状态有关联, 其中包括肿瘤。

同行评价

本文研究了肿瘤深部热疗联合全身化疗对复发转移胃癌总生存期的影响,并且探讨了这两种疗法的个体化治疗预测因素,给临床治疗复发转移胃癌患者提供了一定指导意义。

- 17 Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 614-622 [PMID: 19130139 DOI: 10.1245/s10434-008-0267-6]
- 18 Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2633-2641 [PMID: 21724383 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.028]
- 19 Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 695-699 [PMID: 22828611 DOI: 10.1038/bjc.2012.292]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费.审稿周期及发表周期不变.(《世界华人消化杂志》编辑部)

热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理, 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832006

李娜, 在读博士, 主要从事肿瘤内科学的临床研究。

作者贡献分布: 李娜负责整个研究过程的实施、数据分析, 并撰写论文; 李勇负责临床评效; 巩平负责课题设计及方案制订; 李晶与王于理负责热疗及临床资料收集。

通讯作者: 巩平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 832006, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科。gongp832000@163.com

电话: 0993-2812389

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-07

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer

Na Li, Yong Li, Ping Gong, Jing Li, Yu-Li Wang

Na Li, Yong Li, Ping Gong, Jing Li, Yu-Li Wang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832006, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832006, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. gongping832000@163.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-12-07

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of gimeracil and oteracil porassium tablet (S-1) combined with hyperthermia in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer.

METHODS: Ninety elderly gastric cancer patients treated from February 2010 to September 2012 were randomly divided into three groups: A, B and C. Group A received S-1 chemotherapy alone, group B was given S-1 combined with hyperthermia, and group C was given capecitabine combined with hyperthermia. After more than two cycles of treatment, the short-term and long-term curative effects and adverse reactions were analyzed.

RESULTS: The clinical benefit rate in group B was significantly higher than that in group A (80% vs 50%, $P < 0.05$), but was not significantly different with that in group C (70%, $P > 0.05$). Compared with group A (3.8 mo), median progression-free survival times in groups B (6.6 mo) and C (5.8 mo) were significantly prolonged ($P < 0.05$). Compared with capecitabine, S-1 was associated with significantly milder toxicity such as fatigue, diarrhea, and hand-foot syndrome ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compared with S-1 chemotherapy alone, capecitabine or S1 combined with hyperthermia therapy has a better therapeutic effect in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer. The efficacy between S-1 combined with hyperthermia and capecitabine combined with hyperthermia has no difference. Compared with capecitabine, S-1 has less toxic side effects and is well tolerated in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients with advanced gastric cancer; Gimeracil and oteracil porassium tablet; Capecitabine; Hyperthermia therapy

Li N, Li Y, Gong P, Li J, Wang YL. Clinical effects of hyperthermia combined with S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 445-450 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.445>

摘要

目的: 评价替吉奥胶囊(S-1)联合热疗治疗老年晚期胃癌的临床疗效及不良反应, 旨在为65岁以上的老年晚期胃癌患者寻找有效、不良反应轻的治疗方式。

方法: 选择2010-02/2012-09的石河子大学医学院第一附属医院的老年胃癌晚期患者(年龄 ≥ 65 岁)90例, 采用随机对照研究将90例患

背景资料

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤死因第4位, 居我国恶性肿瘤死亡率第3位, 全世界平均每年死亡约700000例, 严重危害人类健康。且有半数以上患者在发现时已为肿瘤晚期, 化疗是晚期胃癌的主要治疗方式之一。老年晚期患者多不能耐受联合方案化疗, 导致病情迅速恶化。因此寻找高效低毒的治疗方式是临床研究的热点。

同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

研究前沿
本文研究的重点
是针对老年晚期
胃癌患者应用替
吉奥联合热疗方
案,观察其有效性和不良反应,目的
在于提高老年晚
期患者生活质量,
延长生存期。

者随机分为3组。A组给予替吉奥胶囊单药化疗, B组给予替吉奥联合热疗, C组给予卡培他滨联合热疗, 治疗时间超过两周期, 观察近期、远期疗效以及不良反应, 进行统计学分析。

结果: A、B、C组临床获益率分别是50%、80%、70%, B组较A组临床获益率高($P<0.05$), 与C组差异无统计学意义($P>0.05$)。远期疗效评价: B组、C组中位无进展生存时间(6.6、5.8 mo)较A组(3.8 mo)有所延长($P<0.05$)。替吉奥较卡培他滨化疗不良反应轻, 主要是乏力、腹泻、手足综合症反应较轻, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 替吉奥联合热疗或卡培他滨联合化疗治疗老年晚期胃癌比替吉奥单药疗效好, 替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无差异, 但替吉奥较卡培他滨不良反应轻, 老年患者耐受性好。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年晚期胃癌; 替吉奥; 卡培他滨; 热疗

核心提示: 替吉奥胶囊(S-1)为口服氟尿嘧啶类新药, 近来一些II、III期临床试验研究显示, S-1单药或联合其他药物治疗晚期胃癌均显示较高的疗效, S-1联合热疗在老年晚期胃癌的临床应用值得期待。

李娜, 李勇, 巩平, 李晶, 王于理. 热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 445-450
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/445.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.445>

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤死因第4位, 居我国恶性肿瘤死亡率第3位, 全世界平均每年死亡病例约700000例^[1], 严重危害人类健康, 给家庭、社会造成巨大负担。且有半数以上的患者在发现时已为肿瘤晚期, 不能行手术治疗或根治性手术切除, 因此化疗则是晚期胃癌的主要治疗方式之一。晚期胃癌患者广泛存在体能评分差和化疗耐受性差的特点, 尤其是老年患者, 虽然顺铂(奥沙利铂)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、阿霉素等药物的联合方案具有一定的疗效, 但由于其不良反应较大, 许多晚期患者尤其是老年晚期患者不能耐受, 导致病情迅速恶化。该研究在石河子大

学医学院第一附属医院肿瘤内科老年晚期胃癌患者中开展了单药替吉奥胶囊(S-1)、替吉奥胶囊联合热疗、卡培他滨联合热疗3种不同方式的治疗, 从疗效、不良反应等方面进行比较, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)年龄 ≥ 65 岁, 均有明确病理诊断; (2)至少有1个 > 2 cm的明确的可测病灶; (3)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 3 分, 预计生存期 > 3 mo, 不能耐受两药及以上联合方案化疗者; (4)全血细胞计数、肝肾功能、凝血功能正常; (5)临床症状明显, 临床分型为IV期[根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)2010年分期^[2]], 既往未接受过氟尿嘧啶类药物化疗; (6)患者均填写知情同意书。根据以上标准自2010-02/2012-09共收治石河子大学医学院第一附属医院老年晚期胃癌患者90例, 其中男56例, 女34例, 年龄 73.00 ± 4.47 岁; 均为IV期患者, 其中腹腔淋巴结转移者40例, 左锁骨上淋巴结转移者20例, 肝转移28例, 骨转移8例, 胰腺转移4例(有多发转移的患者); 治疗前所有患者均完善全血细胞计数、肝肾功能、凝血功能、胸、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫、腹部彩超及骨扫描等相关检查。将患者随机分为3组: A组30例, B组30例, C组30例。3组年龄、性别、ECOG评分比较均差异无统计学意义($P>0.05$)(表1), 有可比性, 观察截点时间2013-09。

1.2 方法

1.2.1 化疗治疗: A组: 替吉奥胶囊 $80 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分2次在早、晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天^[3], 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药。B组: 替吉奥胶囊每日 $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, 分2次在早、晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天, 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药。化疗期间加用射频热疗, 每周3次, 每次1 h。C组: 卡培他滨每日 $2500 \text{ mg}/\text{m}^2$, 分2次在早晚餐后半小时用温水吞服, 第1-14天化疗, 休息1 wk, 每3 wk为1个周期, 重复至患者病情进展或其他原因停药。化疗期间加用射频热疗, 3次/wk, 每次1 h。

1.2.2 热疗: 采用NRL-II型内生场热疗机(吉林迈

表 1 患者基本信息汇总表

临床特征	A组	B组	C组	F/χ^2 值	P值
年龄(岁)	73.10 ± 4.52	73.45 ± 4.12	72.98 ± 4.98	0.000	0.981
性别				0.662	0.718
男	20	19	17		
女	10	11	13		
ECOG评分	1.90 ± 1.06	1.91 ± 1.02	2.00 ± 1.02	0.138	0.933
化疗周期数	4.90 ± 1.94	7.30 ± 2.42 ^b	5.77 ± 1.63 ^c	10.81	0.000

^b $P < 0.01$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组. A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗. ECOG: 东部肿瘤协作组.

表 2 3组近期临床疗效比较 ($n = 30$)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)	临床获益率(%)
A组	0	5	10	15	16.7	50.0
B组	0	11	13	6	33.3	80.0 ^a
C组	0	9	12	9	30.0	70.0

^a $P < 0.05$ vs A组. A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 肿瘤进展.

达科技发展有限公司). 患者取平卧位, 结合患者CT明确的胃部原发病灶部位, 将病变部位置于热疗机两极板之间, 调节上电极距离人体约3-6 cm, 将温度控制在40 °C-43 °C之间, 每次热疗时间为1 h.

1.2.3 疗效评定标准: 近期疗效评价: 采用CT或核磁共振观察病灶大小, 根据实体瘤疗效评价标准进行疗效评价^[3]. 完全缓解(complete remission, CR): 可见病灶完全消失; 部分缓解(partial remission, PR): 瘤灶缩小>30%; 稳定(stable disease, SD): 非PR/PD; 肿瘤进展(progression disease, PD): 肿瘤继续增大>20%或出现新发病灶^[4]. 以(CR+PR)计为治疗有效, 以(CR+PR+SD)为临床获益. 近期疗效评价在患者使用以上方案治疗4周期后进行或≥2周期不足4周期因各种原因退出治疗的患者. 远期疗效评价用CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)观察病灶大小, 随访患者至病情进展, 评价指标无进展生存(progression-free survival, PFS)时间.

1.2.4 治疗不良反应观察: 按照美国国家癌症研究所常见不良反应标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)3.0版进行评价^[4].

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析, 计量资料采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验、非参数检验、Fisher确切概率法等, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 近期疗效 90例患者有效率(CR+PR)3组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$). 临床获益率(CR+PR+SD)比较, B、C组高于A组($P < 0.05$), B组与C组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2). 说明热疗增加替吉奥化疗的疗效, 且替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无明显差异(表2).

2.2 远期疗效评估 90例患者PFS (表3, 图1), A组PFS 1-7 mo, 中位时间3.8 mo(3.77 mo ± 1.85 mo), B组PFS 1-13 mo, 中位时间6.6 mo(6.30 mo ± 2.94 mo), C组PFS 2-12 mo, 中位时间5.8 mo(5.60 mo ± 2.08 mo). B、C组PFS较A组均延长, 差异有统计学意义($F = 9.367$, $P < 0.000$), B、C组差异无统计学意义. 说明替吉奥联合热疗远期疗效优于替吉奥单药, 替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗远期疗效差异无统计学意义.

2.3 不良反应 3组治疗后的不良反应主要表现为

相关报道

Wust、李征等已证实热疗与放疗或化疗联合治疗肿瘤有很好的协同作用, 化疗药物配合热疗有相乘或相加的作用, 吕亚蕾、Hayashi等研究表明热疗还能够增加肿瘤组织对化疗、放疗的敏感性.

创新盘点

本研究不同在于设计了三组, 对比了替吉奥单药、替吉奥联合热疗、卡培他滨联合热疗的疗效及不良反应, 在临床治疗方面提供了一定的临床依据。

表 3 3组不良反应情况的比较 [$n = 30, n(\%)$]

分组	分级	粒细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	恶心、呕吐	腹泻	肝功损伤	乏力	手足综合症	食欲减退
A组	0	20(66.7)	15(50.0)	26(86.7)	21(70.0)	20(66.7)	20(66.7)	19(63.3)	23(6.7)	22(73.3)
	I	8(26.7)	10(33.3)	3(10)	7(23.3)	7(23.3)	7(23.3)	8(26.7)	7(23.3)	5(16.7)
	II	2(6.7)	5(16.7)	1(3.3)	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
	III	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B组	0	18(60.0)	17(56.7)	27(90.0)	22(73.3)	23(76.7)	19(63.3)	20(66.7)	17(56.7)	21(70.0)
	I	10(33.3)	11(36.6)	3(10.0)	6(20.0)	6(20.0)	8(26.7)	7(23.3)	11(36.7)	6(20.0)
	II	2(6.7)	2(6.7)	0(0.0)	2(6.7)	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	2(6.7)	3(10.0)
	III	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C组	0	15(50.0)	13(43.3)	23(76.7)	16(53.3)	17(57.6)	14(45.7)	13(43.3)	12(40.0)	17(56.7)
	I	8(26.7)	12(40.0)	6(20.0)	5(16.7)	5(16.7)	3(10.0)	4(13.3)	6(20.0)	3(10.0)
	II	6(20.0)	5(16.7)	1(0.3)	5(16.7)	7(23.3)	10(33.3)	10(33.3)	8(26.7)	8(26.7)
	III	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	1(3.0)	3(10.0)	3(10.0)	4(13.3)	2(6.7)
	IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

A组: 替吉奥胶囊单药化疗; B组: 替吉奥联合热疗; C组: 卡培他滨联合热疗。

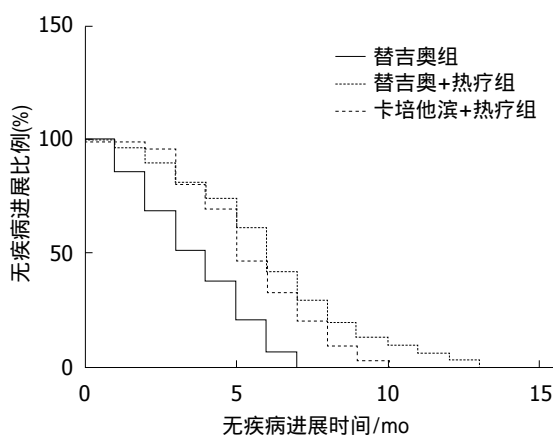


图 1 3种治疗无进展生存比较

血液毒性、消化系反应及周围神经毒性, 临床大多可耐受或者经短期对症处理后缓解。骨髓抑制较常见, 多为 I - II 度, A、B、C 组比较差异无统计学意义; 恶心、呕吐、肝功能损伤、食欲减退 3 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。发生乏力、腹泻、手足综合症 C 组病例较 A、B 组多, 程度重, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (均采用非参数检验, 表 3)。可以得出卡培他滨较替吉奥不良反应重。此与表 1 中化疗周期数较一致, B 组化疗周期数多于 C 组, 与替吉奥不良反应轻, 患者耐受好有关。

3 讨论

随着我国医疗水平的提高及人口的老龄化日益加重, 老年癌症患者逐年增多。由于老年患者各种生理机能、心、肺、肝、肾等重要器官功能减退, 合并各种急慢性疾病, 导致晚期患者治疗方案选择成为临床难题, 而老年晚期胃癌患者的治疗方式选择更为棘手, 近年来寻找高效低毒的治疗方式是临床研究的热点。由于胃癌病理分型复杂, 人群种族差异, 目前, 胃癌治疗并没有标准方案, 主要以奥沙利铂(顺铂)、紫杉醇、5-Fu 等药物组成联合化疗方案。老年胃癌晚期患者, 由于年龄较大, 疾病分期较晚, 体质差, 很难耐受 FOLFOX、ECF 等多药联合静脉化疗方案, 因此临床预后极差。S-1 是由日本 Taibo 制药公司研制的口服抗癌药物, 是一种复方制剂, 其主要成分是替加氟 (tegafur, FT)、吉美斯特 (gimeracil, CDHP) 和奥替拉西钾 (potassium oxonate, OXO)。其中奥替拉西钾经口服吸收后对 5-Fu 的代谢酶具有选择性的抑制作用, 可在胃肠道内选择性地作用于乳清酸磷酸核糖转移酶, 阻断 5-Fu 磷酸化, 减轻 5-Fu 引起的胃肠道不良反应, 与同类药物如氟尿嘧啶、卡培他滨等药物相比, 不良反应明显减轻, 因此增加化疗耐受性^[5]。目前在日本替吉奥胶囊已成为治疗晚期

胃肠道恶性肿瘤的一线药物。本研究比较了替吉奥胶囊与卡培他滨的化疗不良反应,证实替吉奥较卡培他滨相比乏力、腹泻、手足综合征等不良反应轻,患者耐受性好,与其他学者^[6-10]报道一致,可明显改善老年晚期胃癌患者的生活质量^[11,12]。

相对于手术治疗、化疗、放疗、生物治疗,肿瘤热疗被称之为第5种肿瘤治疗方法,是一种利用高频电磁波、超声波等物理能量使人体全身或局部加热,利用正常组织和肿瘤组织对温度耐受力的差异,达到杀灭肿瘤,不损伤正常组织的治疗方法,目前已有较多研究证实热疗与放疗或化疗联合治疗肿瘤有很好的协同作用^[13-17],化疗药物配合热疗有相乘或相加的作用^[18],同时热疗还能够增加肿瘤组织对化疗、放疗的敏感性^[19-21]。本研究中3组临床有效率(CR+PR)分别为替吉奥单药16.6%,替吉奥联合热疗33.3%,卡培他滨联合热疗30.0%,后两组较接近,虽然3组比较无统计学差异(可能与样本数较小有关),但替吉奥联合热疗临床获益率(CR+PR+SD)为80%,与Koizumi等^[6]、Lee等^[7]研究结果较一致,明显高于替吉奥单药组,显示热疗联合替吉奥治疗老年晚期胃癌明显增加临床获益率,延长患者无进展生存时间。

因此热疗联合替吉奥化疗,为老年晚期胃癌患者的治疗带来了希望。目前在肿瘤综合治疗和个体化治疗的年代,肿瘤热疗已成为继手术、放疗、化疗和生物治疗之后又一重要的肿瘤治疗手段^[2,22]。

4 参考文献

- Rosati G, Ferrara D, Manzione L. New perspectives in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2689-2692 [PMID: 19522017]
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). v.1 2013. fort Washington. PA: NCCN, 2013
- 蔡晓军, 邓守恒, 潘东风, 李芳, 曹风军, 陈萍. 替吉奥联合奥沙利铂化疗及热疗治疗晚期胃癌的临床研究. *现代中西医结合杂志* 2012; 10: 3237-3238
- 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 133, 147
- 邹卉瑜, 陈笑艳, 张逸凡, 刘可, 钟大放. 替吉奥胶囊(S-1)在中国癌症患者体内的药代动力学和生物等效性. *中国临床药理学杂志* 2010; 26: 349
- Koizumi W, Akiya T, Sato A, Sakuyama T, Sasaki E, Tomidokoro T, Hamada T, Fujimori M, Kikuchi Y, Shimada K, Mine T, Yamaguchi K, Sasaki T, Kurihara M. Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65: 1093-1099 [PMID: 19727730]
- Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 584-590 [PMID: 18665164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604536]
- 史桂兰, 陈琦, 赵兵. 维康达治疗老年进展期胃癌临床观察. *中国老年保健医学* 2011; 9: 46-47
- 王东健. 单药替吉奥治疗老年晚期胃癌患者的疗效观察. *实用癌症杂志* 2012; 27: 203, 207
- 张百红, 岳红云, 陈龙, 王海忠, 徐佳维, 王琴中, 王湘辉. 替吉奥一线治疗晚期胃癌的随机对照临床研究. *山西医科大学学报* 2011; 42: 908-911
- Sakurai Y, Kamoshida S, Furuta S, Sunagawa R, Inaba K, Isogaki J, Komori Y, Uyama I, Tsutsumi Y. [Predictive value of orotate phosphoribosyltransferase in chemoresistant patients with gastric carcinoma who underwent S-1-based neoadjuvant/adjuvant chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 1147-1155 [PMID: 18633253]
- Koizumi W, Tanabe S, Azuma M, Ishido K, Nishimura K, Sasaki T, Nakatani K, Higuchi K, Nakayama N, Katada C. Impacts of fluorouracil-metabolizing enzymes on the outcomes of patients treated with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 162-170 [PMID: 19588501 DOI: 10.1002/ijc.24726]
- 李征, 杨克虎, 米登海, 田金徽, 刘小光. 进展期胃癌术后腹腔热灌注化疗有效性和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 1402-1408
- 李征, 米登海, 杨克虎, 曹农, 田金徽, 马彬. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2012; 12: 672-678
- 米登海, 李征, 杨克虎, 田金徽, 王道英. 热放化三联疗法治疗非小细胞肺癌的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 1262-1267
- 王道英, 李征, 杨克虎, 田金徽, 张秋宁, 王小虎. 放疗联合热疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2012; 12: 1203-1208
- Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487-497 [PMID: 12147435]
- Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vörde Sive Vörding PZ, Van Dijk JD, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 2003; 64: 312-321 [PMID: 12759526]
- 吕亚蕾, 刘会芝, 翟宝娥, 刘巍. 全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌的临床观察. *肿瘤学* 2012; 18: 121-123
- 沈清, 王中奇, 张丽曼, 黄晓东. 热疗联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌疗效观察. *同济大学学报(医学版)*

应用要点
研究证实热疗能增加替吉奥的化疗疗效,并且替吉奥联合热疗与卡培他滨联合热疗疗效无明显差异,但替吉奥的不良反应较卡培他滨明显减轻,替吉奥联合热疗对老年晚期胃癌患者临床获益较高。

同行评价
本文选题贴近临床需要, 实验设计合理, 数据翔实, 可靠, 研究结果具有一定临床指导意义和研究价值。

- 2012; 33: 94-97
- 21 Hayashi S, Koshiba K, Hatashita M, Sato T, Jujo Y, Suzuki R, Tanaka Y, Shioura H. Thermosensitization and induction of apoptosis or cell-cycle arrest via the MAPK cascade by parthenolide, an NF- κ B inhibitor,

in human prostate cancer androgen-independent cell lines. *Int J Mol Med* 2011; 28: 1033-1042 [PMID: 21805026 DOI: 10.3892/ijmm.2011.760]

22 吴学勇, 李进. 热疗联合放疗和化疗治疗恶性肿瘤研究进展. *中国肿瘤临床与康复* 2010; 18: 362-364

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, V_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ, Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用

朱喜增, 翟玉峰

朱喜增, 翟玉峰, 南阳市中心医院感染科 河南省南阳市 473009

朱喜增, 副主任医师, 主要从事感染、肝病的研究。

作者贡献分布: 本研究由朱喜增设计; 由翟玉峰参与完成。

通讯作者: 朱喜增, 副主任医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路, 南阳市中心医院感染科. 429120931@qq.com

电话: 0377-63200090

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai

Xi-Zeng Zhu, Yu-Feng Zhai, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, Henan Province, China

Correspondence to: Xi-Zeng Zhu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, Henan Province, China. 429120931@qq.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To dynamically monitor serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in chronic hepatitis B patients receiving entecavir (ETV) to explore whether serum HBsAg level can predict the therapeutic effect of antiviral treatment.

METHODS: Ninety chronic hepatitis B patients were selected strictly and given ETV for one year. HBsAg and hepatitis B virus (HBV) DNA levels were determined at 0, 3, 6, 9, and 12 mo. The *t*-test, Pearson correlation, and receiver operating characteristic (ROC) curve were used for analysis.

RESULTS: A total of 52 (57.78%) patients showed a response to ETV treatment, and 38 (42.22%) did not. Age was significantly greater in the response group than in the non-response

group, while HBsAg and HBV DNA levels were significantly lower in the response group ($P < 0.05$). HBsAg and HBV DNA levels were decreased in both groups, and the decreases were more significant in the response group ($P < 0.05$). HBsAg levels were significantly correlated with HBV DNA levels ($r = 0.5353$, $P < 0.0001$). The area under the ROC curve was lowest at 3 mo after treatment, followed by at baseline, at 6 mo, at 9 mo, and at 12 mo after treatment.

CONCLUSION: Serum HBsAg levels in patients with chronic hepatitis B can be used as a predictor of response to antiviral treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus surface antigen; Entecavir; Efficacy; Predictive value

Zhu XZ, Zhai YF. Serum HBsAg level predicts response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 451-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451>

摘要

目的: 动态监测慢性乙型肝炎患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗过程中的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平, 探讨HBsAg水平对治疗效果的预测价值。

方法: 严格入选90例慢性乙型肝炎患者, 进行1年的ETV治疗, 于0、3、6、9、12 mo检测HBsAg、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA水平, 采用 t 检验、Pearson相关性分析、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线等进行分析。

结果: 52例(57.78%)患者经治疗后有效, 38

背景资料

目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主, 恩替卡韦是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物, 由于其上市时间并不长, 其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓。因此, 探讨灵敏可靠的生物标志物及早对恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗的效果进行预测, 可及时根据患者应答反应调整治疗方案, 对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益。

同行评议者
杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研发前沿

近年来,河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时,开展血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量监测,并根据其变化适当的调整治疗方案,取得了较为理想的成效。

例(42.22%)无效,有效组年龄明显高于无效组,HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组($P<0.05$);有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势,有效组下降速度明显快于无效组($P<0.05$);HBsAg和HBV DNA呈明显的正相关关系($r = 0.5353, P<0.0001$);各时点HBsAg水平对ETV抗病毒治疗有效具有预测价值,ROC曲线下的面积从小到大依次为:治疗3 mo<基线<治疗6 mo<治疗9 mo<治疗12 mo。

结论:慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平,可以作为其抗病毒有效性的预测因子,其检测简单、经济、可靠,值得在临床上推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒表面抗原;恩替卡韦;疗效;预测价值

核心提示:本研究结果显示:有效组和无效组的性别及谷丙转氨酶(alanine transaminase)比较无统计学差异,但有效组的年龄偏大,血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平偏低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。该结果与国内外的研究报道基本一致,提示:慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为:血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答。

朱喜增, 翟玉峰. 血清HBsAg浓度对慢性乙型肝炎患者抗病毒药物治疗效果的预测作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 451-455 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/451.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.451>

0 引言

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的一类常见肝病,其中以慢性乙型肝炎为主。我国是一个慢性乙型肝炎大国,流行病学调查^[1]结果显示:我国目前有慢性无症状HBV携带者约1.2亿例,慢性乙型肝炎患者约3000万例。慢性乙型肝炎与肝癌具有一定的相关性,约80%的肝癌患者有肝炎病史,因此,慢性乙型肝炎严重威胁着广大患者的身体健康。目前,临床上治疗慢性乙型肝炎以抗病毒治疗为主,恩替卡韦(entecavir, ETV)是临床上慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物,由于其上市时间并不长,其抗乙型肝炎病毒的疗效并未全面知晓^[2,3]。慢性乙型肝炎抗病毒治疗

时,早期应答如果不佳,其远期应答率也会不理想,并会升高耐药率。因此,探讨灵敏可靠的生物标志物及早对ETV抗病毒治疗的效果进行预测,可及时根据患者应答反应调整治疗方案,对最终改善患者的临床治疗效果大有裨益。据报道,基线乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性^[3]。近年来,河南省南阳市中心医院对慢性乙型肝炎患者在采用ETV抗病毒治疗的同时,开展血清HBsAg定量监测,并根据其变化适当地调整治疗方案,取得了较为理想的成效,现将结果报告如下,旨在为制定合理的抗病毒治疗方案提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-08/2014-08在河南省南阳市中心医院肝病科住院或门诊接受治疗的慢性乙型肝炎患者90例为研究对象,研究对象严格参照课题组既定的纳入排除标准。化学发光仪(雅培公司,美国);HF240-360全自动生化分析仪(Healife, 中国);MX 3000P荧光定量PCR仪(Stratagene公司,美国);雅培公司化学发光仪配套试剂和HBV DNA荧光定量试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)。纳入标准:(1)所有慢性乙型肝炎患者均依据2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》诊断标准明确诊断^[4];(2)年龄18-65岁;(3)血清HBsAg、HBeAg均阳性;(4)知情同意后愿意参加本研究,并签订知情同意书。排除标准:(1)慢性甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及原发性胆汁肝硬化、自身免疫性肝病等可能会引起肝脏损伤的疾病;(2)入选前服用过抗病毒类药物;(3)近半年内服用过免疫调节药物或激素;(4)妊娠者、哺乳期妇女;(5)经知情同意后,不愿意参加本研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗:慢性乙型肝炎患者均采用ETV进行抗病毒治疗,1次/d, 0.5 mL/次。

1.2.2 观察指标:于治疗开始、治疗3、6、9、12 mo分别用促凝管抽取空腹肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心10 min, 分离血清, 2-8 °C储存。肾功能指标由Nycocard Reader II多功能全定量金标检测仪检测(耐科明, 挪威)。HBV DNA荧光定量检测采用PCR-荧光探针法,检测下限为500 IU/mL。

表 1 有效和无效的慢性乙型肝炎患者的基本特征比较 (mean ± SD)

分组	n	年龄(岁)	性别 (男/女)	ALT (IU/ml)	HBsAg (ng/mL)	HBV DNA (ng/mL)	尿素氮 (mmol/L)	尿肌酐 (mmol/24 h)
有效	52	44.78 ± 10.23	38/14	143.71 ± 67.59	3.81 ± 0.71	6.09 ± 1.23	5.66 ± 1.52	10.23 ± 1.23
无效	38	40.66 ± 9.75	26/12	132.14 ± 51.22	4.47 ± 0.53	7.86 ± 0.97	5.13 ± 2.00	9.58 ± 1.22
χ^2/t 值		2.968	0.232	1.567	5.698	4.568	1.569	0.698
P值		0.023	0.630	0.099	0.000	0.004	0.099	0.436

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

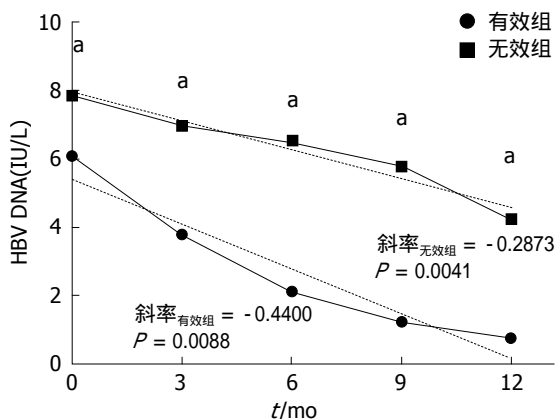


图 1 治疗1年内HBV DNA变化趋势。* $P < 0.05$ vs 有效组。HBV: 乙型肝炎病毒。

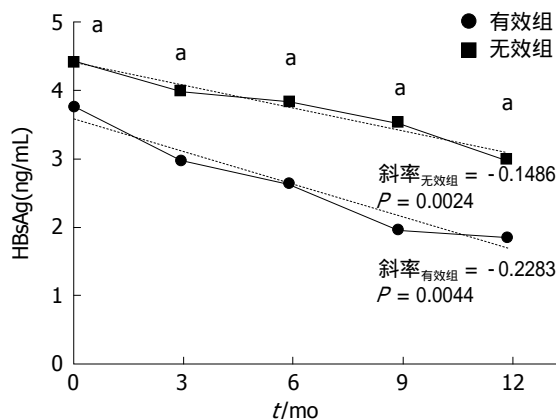


图 2 治疗1年内HBsAg变化趋势。* $P < 0.05$ vs 有效组。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原。

HBsAg定量采用化学发光法, 检测范围为0-500 ng/mL。

1.2.3 抗病毒疗效评价: 抗病毒治疗1年后根据HBV DNA评定治疗效果: 有效: HBV DNA低于检测下限; 无效: HBV DNA高于检测下限。

统计学处理 计量资料采用mean ± SD表示, 两组比较采用 t 检验; 采用Pearson相关分析和线性拟合分析HBV DNA与HBsAg的关联性; 采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清HBsAg预测ETV抗病毒治疗慢性乙型肝炎的有效性, 所有统计分析均借助SPSS20.0操作完成, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本组90例患者经1年ETV抗病毒治疗后, 52例(57.78%)患者评定为有效, 38例(42.22%)无效。两组患者的基本特征比较如表1。经 χ^2 检验、 t 检验, 有效组和无效组性别分布、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、肾功指标(尿素氮、尿肌酐等)差异无统计学意义($P > 0.05$); 经 t 检验, 有效组年龄明

显高于无效组, HBsAg、HBV DNA水平明显低于无效组($P < 0.05$)。

2.2 HBsAg和HBV DNA变化趋势 服用ETV治疗的1年内, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA水平均呈下降趋势, 经线性拟合, 有效组和无效组HBsAg及HBV DNA均随治疗时间延长直线下降, 但有效组拟合直线的斜率绝对值更大, 说明: 有效组的下降速度明显快于无效组, 两组各时间点比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(图1, 2)。

2.3 HBsAg和HBV DNA关联性分析 以HBV DNA水平为横坐标, HBsAg为纵坐标, 绘制散点图, 行直线回归分析, 结果如图3, 二者呈显著正相关关系($r = 0.5353$, $P < 0.0001$)。

2.4 HBsAg预测ETV抗病毒有效的ROC曲线 采用ROC曲线分析各时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的价值, 具体结果如表2, 图4, 结果显示: 在治疗前基线HBsAg水平、治疗后3、6、9、12 mo 5个时点HBsAg水平预测ETV抗病毒治疗有效的ROC曲线均有统计学意义, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo < 基线 < 治疗6 mo < 治疗9 mo < 治疗12 mo, Cut-off值如表2。

相关报道
据报道, 基线乙型肝炎病毒表面抗原水平或治疗期间HBsAg水平与机体的长期病毒学应答、血清学应答及HBsAg阴转状况有良好的相关性。

应用要点
慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用。

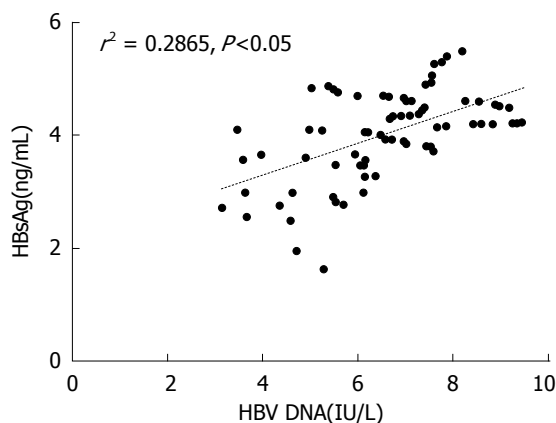


图3 HBV DNA与HBsAg的散点图。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

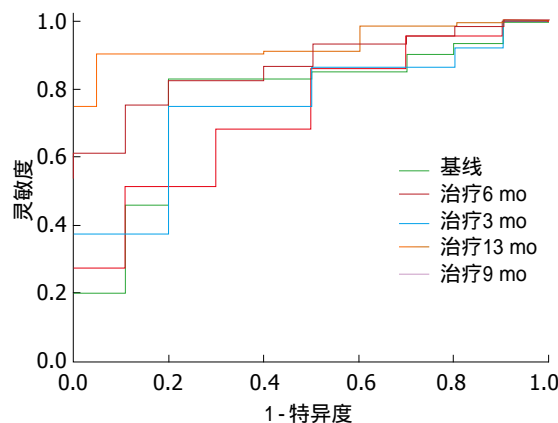


图4 各时点HBsAg预测ETV抗病毒疗效的ROC曲线。HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ROC: 受试者工作特征。

表2 各时点乙型肝炎表面抗原预测替卡韦抗病毒疗效的受试者工作特征曲线的AUC及Cut-off值

参数	AUC	Cut-off值	P值	AUC95%CI
基线	0.723	6.12	0.046	0.420-0.826
治疗3 mo	0.711	3.01	0.048	0.563-0.889
治疗6 mo	0.737	2.99	0.036	0.106-0.768
治疗9 mo	0.789	2.00	0.013	0.715-0.863
治疗12 mo	0.839	1.87	0.000	0.663-1.015

3 讨论

目前, 临床上治疗慢性乙型肝炎主要依靠抗病毒药物。慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是一个长期复杂过程。据研究^[5,6]报道: 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗初期, 对于病毒学应答不敏感者, 及时调整用药方案或及早终止抗病毒治疗, 可降低不良反应和耐药率。因此, 近年来, 如何快速、准确、灵敏、可靠的反应患者病毒学应答状况的生物标志物是乙型肝炎抗病毒治疗领域的热点和难点问题之一。随着DNA检测技术的进步, 人们对于HBV DNA的认识也在逐步加深。HBV DNA水平可在一定程度上反应抗病毒的疗效。有研究^[7]证实, HBV DNA与血清HBsAg具有良好相关性。据此, 本研究推断血清HBsAg水平可以反应慢性乙型肝炎ETV抗病毒治疗的病毒学应答状况。在采用ETV治疗90例慢性乙型肝炎的1年内, 动态监测患者的血清HBsAg、HBV DNA水平, 分析二者的关系及HBsAg水平对疗效的预测价值。

首先根据HBV DNA的水平, 本研究将治疗效果分为有效和无效两组。分析结果显示: 有效组和无效组的性别及ALT比较差异无统计学意义, 但有效组的年龄偏大, 血清HBsAg、HBV

DNA水平偏低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。该结果与国内外的研究报道基本一致^[7-9], 提示: 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的共性特征之一表现为: 血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者可能更容易获得病毒学应答。究其原因, 可能血清HBsAg、HBV DNA水平偏低者的病情较轻, 在抗病毒治疗时, 更容易取得积极疗效。抗病毒治疗之后, 无论是治疗有效组还是无效组, 血清HBsAg、HBV DNA水平均下降, 表明: 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是有效的; 另一方面, 有效组的下降速度快于无效组, 本研究进一步从HBsAg、HBV DNA的相关性角度分析了其机制, 发现: HBsAg、HBV DNA呈明显的正相关关系, 即: 血清HBsAg随着HBV DNA水平升高而升高($r = 0.5353$)。HBsAg的检测更简单、经济、易学易用, 因此, 从实验室检测、经济学而言, HBsAg预测慢性乙型肝炎抗病毒疗效的价值优于HBV DNA。

ROC曲线分析血清HBsAg水平预测抗病毒疗效结果显示: 在治疗的各个时点, ROC曲线均具有统计学意义, 表明血清HBsAg水平可以作为慢性乙型肝炎抗病毒疗效的预测因子。有研究报道: 慢性乙型肝炎采用ETV治疗的前3 mo血清HBsAg浓度下降幅度较大, 本研究结果与此相符^[10-12]; 但是该表现并未完全表现在ROC曲线, ROC曲线下的面积从小到大依次为: 治疗3 mo < 基线 < 治疗6 mo < 治疗9 mo < 治疗12 mo。这提示ROC的曲线获得的诊断点与两组实际的血清HBsAg水平差异有一定的误差, 从诊断试验的收益角度而言, 这有助于获得良好灵敏度和特异度^[13,14]。值得指出的是: 本研究发现, 慢性乙型肝炎患者的基线血清HBsAg水平也可

有效预测期抗病毒疗效, 这与国内外有关报道相似^[15,16], 但其预测价值较治疗6、9、12 mo较差。

总之, 慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平, 可以作为其抗病毒有效性的预测因子, 其检测简单、经济、可靠, 值得在临床上推广使用。

4 参考文献

- 1 孙海霞, 曹红, 张卡, 杨小安, 李刚, 徐启桓. HBV抗原定量对干扰素联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测. 中华实验和临床病毒学杂志 2011; 25: 132-134
- 2 Okagawa Y, Takada K, Hisai H, Koshiba Y, Wada H, Miyazaki E, Kanari Y, Kawano Y, Iyama S, Hayashi T, Sato T, Sato Y, Miyanishi K, Kobune M, Takimoto R, Kato J. Successful treatment with entecavir for reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy in a hepatitis B surface antigen-negative patient with colorectal cancer. *Intern Med* 2014; 53: 1759-1762 [PMID: 25130106 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1970]
- 3 Celik M, Arabul M, Cekiç C, Vatansever S, Ipek S, Aslan F, Unsal B. Clinical utility of hepatitis B surface antigen levels during the natural history and treatment of chronic hepatitis B infection. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 164-167 [PMID: 25097714]
- 4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 5 张欣欣, Locarnini S. HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎抗病毒治疗监测中的意义. 中华检验医学杂志 2010; 33: 82-83
- 6 Delgado Blanco M. [Follow-up of patients with chronic hepatitis B infection with no indication for treatment. Ultrasound follow-up for carriers of the hepatitis B surface antigen]. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37 Suppl 2: 26-29 [PMID: 25087709 DOI: 10.1016/S0210-5705(14)70066-4]
- 7 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092]
- 8 范平, 陈仕祥, 周艳, 何维新, 熊志远, 江军. 替比夫定优化治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性观察. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2011; 1: 31-34
- 9 Chen GY, Zhu MF, Zheng DL, Bao YT, Wang J, Zhou X, Lou GQ. Baseline HBsAg predicts response to pegylated interferon- α 2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8195-8200 [PMID: 25009392 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8195]
- 10 Ow MM, de Zoysa JR, Gane EJ. The impact of oral antiviral therapy on long-term survival of hepatitis B surface antigen-positive patients on haemodialysis. *N Z Med J* 2014; 127: 34-42 [PMID: 24997462]
- 11 杨方, 吴晓枫, 魏侃. 阿德福韦酯和恩替卡韦的疗效比较. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 65-66
- 12 张纪勇, 油建萍. 阿德福韦酯联合益肝康治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察. 中华消化病与影像杂志: 电子版 2014; 4: 91-93
- 13 Yu MM, Jiang Q, Ji Y, Wu KH, Ju LL, Tang X, Yang YF. Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2014; 61: 55-60 [PMID: 24994007 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.005]
- 14 余华, 李从荣, 李娟, 汤永飞, 胡慧霞, 吴青. HBV无症状携带者血清中HBsAg与HBV-DNA水平的相关性分析. 职业与健康 2009; 25: 2162-2164
- 15 Suh SK, Song S, Oh HB, Hwang SH, Hah SS. Aptamer-based competitive binding assay for one-step quantitation of hepatitis B surface antigen. *Analyst* 2014; 139: 4310-4314 [PMID: 24987752 DOI: 10.1039/C4AN00619D]
- 16 Chen CH, Chiu YC, Lu SN, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Hung CH. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos(t)ide analogues. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7686-7695 [PMID: 24976706 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7686]

同行评价
本研究设计合理, 结论科学, 有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值

孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛

背景资料
食管静脉曲张破裂出血是危及慢性乙型肝炎肝硬化患者生命的一种严重并发症, 尤其是再次出血的患者, 病死率高, 胃镜可明确食管静脉曲张状态, 但其有创性令部分患者不能接受, 因此需要寻找一种无创性方法进行评估肝硬化程度。

孙树申, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170
孙树申, 王茂军, 天津市津南区咸水沽医院内科 天津市 300350
向慧玲, 刘芳, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170
孙树申, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究。
作者贡献分布: 孙树申与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲、韩涛、刘芳、王茂军、李岩、梁静及唐飞完成; 病例采集由孙树申与侯运萌完成; 数据分析及文章起草由孙树申完成; 文章修改与审阅由向慧玲、韩涛及刘芳完成。
通讯作者: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com
电话: 022-84112310 传真: 022-24382234
收稿日期: 2014-11-19 修回日期: 2014-12-02
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B

Shu-Shen Sun, Hui-Ling Xiang, Fang Liu, Mao-Jun Wang, Yun-Meng Hou, Yan Li, Jing Liang, Fei Tang, Tao Han

Shu-Shen Sun, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China
Shu-Shen Sun, Mao-Jun Wang, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital, Jinnan District, Tianjin 300350, China
Hui-Ling Xiang, Fang Liu, Yun-Meng Hou, Yan Li, Jing Liang, Fei Tang, Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China
Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com
Received: 2014-11-19 Revised: 2014-12-02
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B.

METHODS: Liver and spleen stiffness values were measured by FibroScan in 170 patients diagnosed with cirrhosis secondary to hepatitis

B, including 110 without hemorrhage, 21 with a single episode of hemorrhage and 39 with repeated hemorrhage. The patients were divided into three groups based on Child-Pugh classification: A, B and C. All the patients underwent routine blood tests, blood coagulation tests, liver function tests, abdominal B-ultrasound and upper endoscopy.

RESULTS: The liver and spleen stiffness values were $6.12 \text{ kPa} \pm 2.31 \text{ kPa}$ and $20.94 \text{ kPa} \pm 7.92 \text{ kPa}$ in patients with Child-Pugh class A cirrhosis, $19.00 \text{ kPa} \pm 4.58 \text{ kPa}$ and $41.00 \text{ kPa} \pm 14.77 \text{ kPa}$ in patients with Child-Pugh class B, and $33.00 \text{ kPa} \pm 9.76 \text{ kPa}$ and $51.33 \text{ kPa} \pm 16.28 \text{ kPa}$ in patients with Child-Pugh class C, respectively. According to the results of upper endoscopy, the liver and spleen stiffness values were $14.36 \text{ kPa} \pm 12.68 \text{ kPa}$ and $18.78 \text{ kPa} \pm 9.96 \text{ kPa}$ in patients without esophageal varices, $13.81 \text{ kPa} \pm 6.63 \text{ kPa}$ and $27.53 \text{ kPa} \pm 7.85 \text{ kPa}$ in patients with mild esophageal varices, $22.72 \text{ kPa} \pm 14.96 \text{ kPa}$ and $47.28 \text{ kPa} \pm 9.23 \text{ kPa}$ in patients with moderate esophageal varices, and $28.75 \text{ kPa} \pm 19.26 \text{ kPa}$ and $71.43 \text{ kPa} \pm 5.93 \text{ kPa}$ in patients with severe esophageal varices, respectively. The liver and spleen stiffness values were $29.20 \text{ kPa} \pm 12.07 \text{ kPa}$ and $70.40 \text{ kPa} \pm 16.19 \text{ kPa}$ in patients with repeated hemorrhage, respectively, significantly higher than those in patients without hemorrhage ($18.67 \text{ kPa} \pm 14.23 \text{ kPa}$ and $31.59 \text{ kPa} \pm 15.69 \text{ kPa}$, $P < 0.05$), while the corresponding values in patients with a single episode of hemorrhage were $24.60 \text{ kPa} \pm 10.78 \text{ kPa}$ and $65.12 \text{ kPa} \pm 9.38 \text{ kPa}$. According to the ROC curve analysis, the optimal cut-off value of liver stiffness for patients with repeated hemorrhage was 31.3 kPa , the area under the curve was 0.857 , and the sensitivity and specificity were 74% and 83% , respectively. The optimal cut-off value of spleen stiffness for patients with repeated hemorrhage was 68.5 kPa , the area under the curve was 0.928 , and the sensitivity and specificity were 85%

同行评议者
高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

and 94%, respectively.

CONCLUSION: Measurement of liver and spleen stiffness by FibroScan could well predict repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Cirrhosis; Esophageal varices; Repeated hemorrhage; Spleen stiffness; Liver stiffness; FibroScan

Sun SS, Xiang HL, Liu F, Wang MJ, Hou YM, Li Y, Liang J, Tang F, Han T. Predictive value of FibroScan for repeated hemorrhage from esophageal varices in patients with cirrhosis secondary to hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 456-461 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.456>

摘要

目的: 利用瞬时弹性成像技术(FibroScan)对乙型肝炎肝硬化患者肝脏及脾脏硬度的测量, 评估其对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的预测价值。

方法: 170例明确诊断为乙型肝炎肝硬化患者(其中未出血组110例, 单次食管静脉曲张破裂出血组21例, 多次出血组39例)检测血常规、凝血常规、肝功能、腹部彩超、电子胃镜及进行FibroScan检查测量肝脏与脾脏硬度。

结果: 170例患者根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级, Child A级患者的肝硬度及脾硬度值为 $6.12 \text{ kPa} \pm 2.31 \text{ kPa}$ 、 $20.94 \text{ kPa} \pm 7.92 \text{ kPa}$, Child B级患者的肝硬度及脾硬度值分别为 $19.00 \text{ kPa} \pm 4.58 \text{ kPa}$ 、 $41.00 \text{ kPa} \pm 14.77 \text{ kPa}$, Child C级组的肝硬度值及脾硬度值为 $33.00 \text{ kPa} \pm 9.76 \text{ kPa}$ 、 $51.33 \text{ kPa} \pm 16.28 \text{ kPa}$, 表明Child-Pugh分级越高, 肝硬度及脾硬度值越高($P < 0.05$)。结合电子胃镜的检查结果, 无食管静脉曲张表现的患者, 其肝硬度值、脾硬度值为 $14.36 \text{ kPa} \pm 12.68 \text{ kPa}$ 、 $18.78 \text{ kPa} \pm 9.96 \text{ kPa}$; 有轻度食管静脉曲张表现患者的肝硬度、脾硬度值为 $13.81 \text{ kPa} \pm 6.63 \text{ kPa}$ 、 $27.53 \text{ kPa} \pm 7.85 \text{ kPa}$; 中度食管静脉曲张患者的肝硬度、脾硬度值分别为 $22.72 \text{ kPa} \pm 14.96 \text{ kPa}$ 、 $47.28 \text{ kPa} \pm 9.23 \text{ kPa}$; 重度食管静脉曲张组的肝硬度值、脾硬度值为 $28.75 \text{ kPa} \pm 19.26 \text{ kPa}$ 、 $71.43 \text{ kPa} \pm 5.93 \text{ kPa}$ 。结合患者病史, 食管静脉曲张反复多次破裂

出血患者肝硬度值及脾硬度值分别为 $29.20 \text{ kPa} \pm 12.07 \text{ kPa}$ 、 $70.40 \text{ kPa} \pm 16.19 \text{ kPa}$ 均高于单次出血患者的 $24.60 \text{ kPa} \pm 10.78 \text{ kPa}$ 、 $65.12 \text{ kPa} \pm 9.38 \text{ kPa}$, 明显高于未出血组患者的 $18.67 \text{ kPa} \pm 14.23 \text{ kPa}$ 、 $31.59 \text{ kPa} \pm 15.69 \text{ kPa}$ ($P < 0.05$)。根据绘制的ROC曲线可知, 反复多次出血组患者的肝硬度最佳界值为 31.3 kPa , 曲线下面积为 0.857 , 特异度为 74% , 敏感度为 83% , 脾硬度最佳界值为 68.5 kPa , 曲线下面积为 0.928 , 特异度为 85% , 敏感度为 94% 。

结论: 应用瞬时弹性成像技术检测肝脏硬度、脾脏硬度对高危乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的有很好的预测价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 食管静脉曲张; 食管静脉曲张反复多次破裂出血; 脾硬度; 肝硬度; 瞬时弹性扫描仪

核心提示: 利用FibroScan测定肝硬度、脾硬度可以有效地预测乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的严重程度及其破裂出血风险, 并与其密切相关, 可作为筛选乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的检查方法。

孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(3): 456-461 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/456.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.456>

0 引言

食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压症死亡的主要原因, 是危及肝硬化患者生命的一种严重并发症, 首次出血的年发病率为 $5\%-15\%$, 1年之内再出血率可达 $60\%-80\%$ ^[1,2]。胃镜是诊断食管静脉曲张的金标准^[3], 但为有创性操作, 不被所有患者接受, 尤其是接受重复胃镜检查的依从性较差。FibroScan是目前公认的无创评估肝纤维化、肝硬化程度的检查方法, 具有无创、操作简捷、可重复性好以及结果客观即时等优点, 在肝病患者中已经得到广泛应用^[4,5]。天津市第三中心医院前期的研究^[6,7]已经表明FibroScan测定肝硬度值及脾硬度值可以预测食管静脉曲张的发生, 但对是否可以进一步用来

研发前沿
瞬时弹性成像技术(FibroScan)是目前公认的无创评估肝硬化程度的检查方法, 并可预测食管静脉曲张的发生, 本文旨在研究应用FibroScan对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复多次破裂出血的有很好的预测价值。

相关报道

Foucher指出不同的肝硬度阈值不仅可以诊断肝硬化, 还可以区分肝硬化的并发症如食管静脉曲张、食管静脉曲张出血等。刘芳的研究表明对肝硬度值超过 27.24 kPa 、脾硬度值 68.82 kPa 的慢性乙型肝炎肝硬化患者有出现食管静脉曲张破裂出血的风险。

创新盘点

本文是进一步了解应用FibroScan测定肝脏硬度及脾脏硬度值对慢性乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张单次出血及多次出血的预测价值。

表 1 不同Child分级的患者肝硬度值和脾硬度值分析 (mean \pm SD, kpa)

指标	Child A级	Child B级	Child C级	P值
<i>n</i>	98	30	42	
肝硬度值	6.12 \pm 2.31	19.00 \pm 4.58	33.00 \pm 9.76	0.016
脾硬度值	20.94 \pm 7.92	41.00 \pm 14.77	51.33 \pm 16.28	0.021

预测乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张反复多次破裂出血的风险, 目前研究仍较少. 本文通过对170例乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者的发病情况进行分析, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-04/2013-12于天津市第三中心医院住院的所有接受胃镜检查的乙型肝炎肝硬化患者170例, 其中男性97例, 女性73例, 年龄25岁-76岁, 平均52.86岁 \pm 10.60岁; 诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[8], 根据患者相关病史中有无柏油样便或呕血判断有无食管静脉曲张破裂出血, 其中发生1次上述症状的患者为单次出血组, 出现两次及以上次数的呕血或柏油样便的患者判定为反复多次出血组.

1.2 方法

1.2.1 肝脏硬度及脾脏硬度检测: 采用瞬时弹性扫描仪(FibroScan)进行肝脏硬度及脾脏硬度检测, 瞬时弹性扫描仪型号为FibroScan502(法国Echosens公司生产), 检测方法参照FibroScan用户手册, 由2名受过专业培训的医师按照仪器标准操作方法检测.

1.2.2 电子胃镜检查: 采用Olympus GF150电子胃镜检查, 观察有无食管胃底静脉曲张, 若有食管胃底静脉曲张, 描述曲张的部位、形态、红色征等. 诊断标准参照中华医学会消化病学分会制定《肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》的分级标准^[1], 按食管静脉曲张形态及出血危险程度将食管静脉曲张分为轻度、中度、重度.

1.2.3 彩色多普勒超声检查: 门静脉宽度、脾厚度由同一名主任医师应用彩色多普勒超声诊断仪进行检测.

1.2.4 血液学检查: 由天津市第三中心医院检验科使用7170A全自动生物化学分析仪进行肝功能检测, 血常规由SIEMENS ADVIA2120i进行检测, 凝血常规由全自动血凝仪STA-E检测出结果, 并根据血清胆红素、血清白蛋白浓度、凝血

酶原时间、患者有无肝性脑病及其轻重、腹水情况进行Child-Pugh分级.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 计量资料以mean \pm SD表示, 对成组设计的多个样本均数比较采用单因素方差分析, 两个样本均数比较采用*t*检验, 以胃镜检查结果为金标准绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC), 选取敏感度和特异度之和的最大值所对应的最佳界值(cut-off值). $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 170例患者中无出血组110例, 其中男性62例, 女性48例, 平均年龄50.97岁 \pm 7.32岁, 单次食管静脉曲张破裂出血患者21例, 其中男性12例, 女性9例, 平均年龄51.78岁 \pm 8.26岁, 反复多次破裂出血患者39例, 其中男性23例, 女性16例, 平均年龄53.01岁 \pm 9.43岁, 3组之间年龄及性别均差异无统计学意义.

2.2 不同Child分级的患者肝硬度值和脾硬度值 170例患者根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级, 其中Child A组98例, Child B组30例, Child C组42例, 并分别计算其肝硬度及脾硬度值, 结果提示不同Child-Pugh分级患者的肝硬度值为Child A级6.12 kpa \pm 2.31 kpa、Child B级19.00 kpa \pm 4.58 kpa、Child C级33.00 kpa \pm 9.76 kpa, 脾硬度值分别为Child A级20.94 kpa \pm 7.92 kpa、Child B级41.00 kpa \pm 14.77 kpa、Child C级51.33 kpa \pm 16.28 kpa, 可以看出Child-Pugh分级越高, 肝硬度及脾硬度值越高 ($P < 0.05$)(表1).

2.3 不同食管静脉曲张程度患者肝硬度值及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度及血小板计数比较 电子胃镜的检查结果显示, 总共170例患者当中, 无食管静脉曲张表现的患者共35例, 该组患者的肝硬度值、脾硬度值为14.36 kpa \pm 12.68 kpa、18.78 kpa \pm 9.96 kpa; 有轻度食管静脉曲张表现的患者共37例, 其肝硬度、脾硬度值13.81 kpa \pm 6.63 kpa、27.53 kpa \pm 7.85 kpa; 有

表 2 不同食管静脉曲张程度患者的肝硬度值及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数比较 (mean ± SD)

指标	食管静脉曲张程度				P值		
	无	轻度	中度	重度	无 vs 轻度	轻度 vs 中度	中度 vs 重度
n	35	37	52	46			
肝硬度值(kpa)	14.36 ± 12.68	13.81 ± 6.63	22.72 ± 14.96	28.75 ± 19.26	0.023	0.034	0.013
脾硬度值(kpa)	18.78 ± 9.96	27.53 ± 7.85	47.28 ± 9.32	71.43 ± 5.93	0.017	0.029	0.011
门静脉宽度(cm)	1.25 ± 0.07	1.30 ± 0.11	1.26 ± 0.11	1.44 ± 0.21	0.049	0.061	0.043
脾脏厚度(cm)	4.08 ± 0.50	4.81 ± 1.96	4.99 ± 0.85	5.81 ± 1.23	0.051	0.052	0.046
血小板计数 (× 10 ⁹ /L)	142.78 ± 55.56	109.73 ± 48.54	71.43 ± 24.05	58.74 ± 27.99	0.036	0.028	0.032

表 3 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张未出血组、单次出血组及多次出血组肝硬度及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数比较 (mean ± SD)

指标	食管静脉曲张出血次数			P值		
	未出血组	单次出血组	多次出血组	未出血 vs 单次出血	单次出血 vs 多次出血	未出血 vs 多次出血
n	110	21	39			
肝硬度(kpa)	18.67 ± 14.23	24.60 ± 10.78	29.20 ± 12.07	0.003	0.028	0.018
脾硬度(kpa)	31.59 ± 15.69	65.12 ± 9.38	70.40 ± 16.19	<0.001	0.001	<0.001
脾脏厚度(cm)	4.60 ± 1.14	5.60 ± 1.19	6.70 ± 2.55	0.032	0.045	0.030
门静脉宽度(cm)	1.29 ± 0.13	1.32 ± 0.18	1.45 ± 0.28	0.043	0.048	0.039
血小板计数(× 10 ⁹ /L)	103.46 ± 58.68	68.16 ± 17.25	47.93 ± 19.66	0.027	0.032	0.018

中度食管静脉曲张表现的患者共52例, 患者的肝硬度、脾硬度值分别为22.72 kpa ± 14.96 kpa、47.28 kpa ± 9.23 kpa; 重度食管静脉曲张表现的患者共46例, 肝硬度值、脾硬度值为28.75 kpa ± 19.26 kpa、71.43 kpa ± 5.93 kpa; 所对应的血小板计数值分别为142.78 × 10⁹/L ± 55.56 × 10⁹/L、109.73 × 10⁹/L ± 48.54 × 10⁹/L、71.43 × 10⁹/L ± 24.05 × 10⁹/L、58.74 × 10⁹/L ± 27.9 × 10⁹/L, 可以看出食管静脉曲张程度越重, 肝硬度值及脾硬度值越高, 血小板计数值越低, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而比较4组患者的门静脉宽度及脾脏厚度, 差异无明显统计学意义(表2)。

2.4 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张无出血组、单次出血组及多次出血组患者肝硬度及脾硬度值、门静脉宽度、脾脏厚度、血小板计数比较 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张多次出血患者的肝硬度、脾硬度值、脾脏厚度、门静脉宽度分别为29.20 kpa ± 12.07 kpa、70.40 kpa ± 16.19 kpa、6.70 cm ± 2.5 cm、1.45 cm ± 0.28 cm均明显高于单次出血患者的24.60 kpa ± 10.78 kpa、65.12 kpa ± 9.38 kpa、5.60 cm ± 1.19 cm、1.32

cm ± 0.18 cm, 明显高于未出血组的18.67 kpa ± 14.23 kpa、31.59 kpa ± 15.69 kpa、4.60 cm ± 1.14 cm、1.29 cm ± 0.13 cm, 多次出血组患者的血小板计数为47.93 × 10⁹/L ± 19.66 × 10⁹/L, 低于单次出血组的68.16 × 10⁹/L ± 17.25 × 10⁹/L, 明显低于无出血组的103.46 × 10⁹/L ± 58.68 × 10⁹/L, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表3)。

2.5 评价食管静脉曲张未出血组与单次破裂出血及反复多次破裂出血的ROC曲线下面积比较 根据计算结果可知, 未出血组患者的肝硬度最佳界值为17.12 kpa, 曲线下面积为0.785, 特异度为60%, 敏感度为88%, 脾硬度最佳界值为30.67 kpa, 曲线下面积为0.917, 特异度为72%, 敏感度为91%; 单次出血组患者的肝硬度最佳界值为26.8 kpa, 曲线下面积为0.856, 特异度为73%, 敏感度为84%, 脾硬度最佳界值为54.20 kpa, 曲线下面积为0.891, 特异度为70%, 敏感度为86%; 多次出血组患者的肝硬度最佳界值为31.3 kpa, 曲线下面积为0.857, 特异度为74%, 敏感度为83%, 脾硬度最佳界值为68.5 kpa, 曲线下面积为0.928, 特异度为85%, 敏感度为94%(表4)。

应用要点

应用Fibroscan测定对肝硬度值超过26.80 kpa, 脾硬度值超过54.20 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有单次破裂出血的风险, 肝硬度值超过31.30 kpa, 脾硬度值超过68.50 kpa有反复多次出现破裂出血的风险, 应推荐临床医生高度警惕, 采取积极的预防措施及内镜下治疗。

名词解释

FibroScan: 2003年由Sandrin等研制的应用超声波技术测定肝组织弹性的方法, 是一种新型、无创、快速、操作简单、可重复及床旁测定肝脏纤维化的仪器。

表 4 食管静脉曲张未出血组与单次破裂出血及反复多次出血的ROC曲线下面积

指标	未出血组				单次出血组				多次出血组			
	曲线下面积	最佳界值	特异度 (%)	敏感度 (%)	曲线下面积	最佳界值	特异度 (%)	敏感度 (%)	曲线下面积	最佳界值	特异度 (%)	敏感度 (%)
肝硬度值	0.785	17.12	60	88	0.856	26.80	73	84	0.857	31.30	74	83
脾硬度值	0.917	30.67	72	91	0.891	54.20	70	86	0.928	68.5	85	94

3 讨论

在肝硬化门脉高压中食管静脉曲张破裂出血是严重的并发症, 起病迅猛, 尤其是出现再次出血的患者, 病死率高^[9,10]。胃镜检查可明确食管静脉曲张状态, 及时采取胃镜下相应干预措施, 大大提高食管静脉曲张破裂出血的止血成功率并降低患者死亡率, 对改善肝硬化患者预后具有重要临床价值^[11,12], 但胃镜的有创性令部分患者不能接受, 依从性差, 不能定期复查, 继而延误了诊疗, 因此需要寻找一种无创性方法进行评估肝硬化程度。

近年FibroScan的应用为无创性研究肝硬化门脉高压提供可能^[13]。Foucher等^[14,15]指出不同的肝硬度阈值不仅可以诊断肝硬化, 还可以区分肝硬化的并发症如食管静脉曲张、食管静脉曲张出血等, 研究结果表明肝硬度值 <19 kpa对于无明显食管静脉曲张的预测具有较高准确率, 肝硬度值在21 kpa以上, 可以较准确的预测肝硬化的并发症, 肝硬度值越高, 出现严重并发症的可能性越大。有学者认为脾硬度值对乙型肝炎肝硬化患者出现食管静脉曲张的风险也有很好的预测价值, Stefanescu等^[13]的研究显示肝硬化合并食管静脉曲张与无静脉曲张患者的脾硬度值分别为63.69 kpa vs 47.78 kpa ($P<0.0001$)。天津市第三中心医院已有研究^[6,7]提示重度静脉曲张组患者的肝硬度值及脾硬度值分别为28.75 kpa \pm 19.26 kpa、71.43 kpa \pm 5.93 kpa, 明显高于轻度静脉曲张及无静脉曲张组 ($P<0.05$), 且食管静脉曲张破裂出血患者的上述指标分别为27.24 kpa \pm 19.75 kpa、68.82 kpa \pm 8.98 kpa均明显高于未出血患者 ($P<0.05$), 结合肝硬度、脾硬度、血小板计数、门静脉宽度、脾脏厚度的简易无创评分系统对于预测乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张及其破裂出血有很好的预测价值, 以简易无创评分系统7分、10分作为最佳界值点, 其诊断食管静脉曲张的敏感度96%, 特异度为85%。

本研究是在既往研究的基础上, 进一步了解应用FibroScan测定肝脏硬度及脾脏硬度值对肝硬化食管静脉曲张单次出血及多次出血的预测价值。170例乙型肝炎肝硬化患者检测血常规、凝血常规、肝功能、腹部彩超、电子胃镜及进行FibroScan检查测量肝脏及脾脏硬度, 根据Child-Pugh分级标准分为A、B、C三级, Child C级组的肝硬度值及脾硬度值为33.00 kpa \pm 9.76 kpa、51.33 kpa \pm 16.28 kpa, 明显高于Child B级患者的肝硬度及脾硬度值分别为19.00 kpa \pm 4.58 kpa、41.00 kpa \pm 14.77 kpa及Child A级患者的6.12 kpa \pm 2.31 kpa、20.94 kpa \pm 7.92 kpa ($P<0.05$)。结合电子胃镜的检查结果, 无食管静脉曲张表现的患者, 其肝硬度值、脾硬度值为14.36 kpa \pm 12.68 kpa、18.78 kpa \pm 9.96 kpa; 有轻度食管静脉曲张表现患者的肝硬度、脾硬度值为13.81 kpa \pm 6.63 kpa、27.53 kpa \pm 7.85 kpa; 中度食管静脉曲张患者的肝硬度、脾硬度值分别为22.72 kpa \pm 14.96 kpa、47.28 kpa \pm 9.23 kpa; 重度食管静脉曲张组的肝硬度值、脾硬度值为28.75 kpa \pm 19.26 kpa、71.43 kpa \pm 5.93 kpa, 可以看出食管静脉曲张程度越重, 肝硬度值及脾硬度值越高, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。与乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张未出血患者相比较, 反复多次出血患者及单次出血患者肝脏FibroScan值及脾脏FibroScan值进行性升高, 食管静脉曲张反复多次破裂出血患者肝硬度值及脾硬度值分别为29.20 kpa \pm 12.07 kpa、70.40 kpa \pm 16.19 kpa均高于单次出血患者的24.60 kpa \pm 10.78 kpa、65.12 kpa \pm 9.38 kpa, 明显高于未出血组患者的18.67 kpa \pm 14.23 kpa、31.59 kpa \pm 15.69 kpa ($P<0.05$)。根据绘制的ROC曲线可知, 反复多次出血组患者的肝硬度最佳界值为31.3 kpa, 曲线下面积为0.857, 特异度为74%, 敏感度为83%, 脾硬度最佳界值为68.5 kpa, 曲线下面积为0.928, 特异度为85%, 敏感度为94%; 单次出血组患者的肝硬

度最佳界值为26.8 kpa, 曲线下面积为0.856, 特异度为73%, 敏感度为84%, 脾硬度最佳界值为54.20 kpa, 曲线下面积为0.891, 特异度为70%, 敏感度为86%; 未出血组患者的肝硬度最佳界值为17.12 kpa, 曲线下面积为0.785, 特异度为60%, 敏感度为88%, 脾硬度最佳界值为30.67 kpa, 曲线下面积为0.917, 特异度为72%, 敏感度为91%。提示应用FibroScan测定对肝硬度值超过26.80 kpa, 脾硬度值超过54.20 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有单次破裂出血的风险, 对肝硬度值超过31.30 kpa, 脾硬度值超过68.50 kpa的乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者有反复多次出现破裂出血的风险, 应推荐临床医生高度警惕, 采取积极的预防措施及内镜下治疗。

总之, 利用FibroScan测定肝硬度、脾硬度可以有效地预测乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的严重程度及其破裂出血风险, 并与其密切相关, 可作为筛选乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的检查方法, 与胃镜相比具有无创性、可重复性及价格低廉等优势, 值得临床广泛推广。但本文中研究的患者例数较少, 所得结论仍需进一步扩大人群研究证实。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病分会, 中华医学会肝病分会, 中华医学会内镜分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血共识. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 564-570
- 2 石艳, 肖绍树. 肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2012; 6: 83-84
- 3 常菲菲, 杜雅菊. 食管静脉曲张出血套扎术后再出血的预防及治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2795-2799
- 4 Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44 [PMID: 18673426 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x]
- 5 Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-1021 [PMID: 20850886 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035]
- 6 刘芳, 李隽, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 简易无创评分系统对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张出血的评估. 中华传染病杂志 2014; 32: 111-115
- 7 李庭红, 刘芳, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 脾脏硬度对肝硬化患者食管胃底静脉曲张的评估. 中华传染病杂志 2012; 10: 603-607
- 8 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 9 Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3-25 [PMID: 18293274 DOI: 10.1055/s-2008-1040318]
- 10 Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]
- 11 陆锐明, 徐唯, 虞艳琦. 内镜下套扎术联合部分脾栓塞术治疗老年人食管静脉曲张疗效观察. 华夏医学 2011; 23: 728-730
- 12 陈秀江. 内镜下治疗肝硬化食道静脉曲张破裂出血的临床观察. 吉林医学 2010; 31: 4441-4441
- 13 Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 164-170 [PMID: 21175810 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x]
- 14 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408 [PMID: 16020491 DOI: 10.1136/gut.2005.069153]
- 15 Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411-412 [PMID: 16538113 DOI: 10.1097/00042737-200604000-00015]

同行评价
本研究内容具有实际意义, 文章书写规范, 逻辑性强, 研究结果值得临床医生进一步实践和推广。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果

林雪峰, 庄桂凤

背景资料
经肝动脉化疗栓塞术是临床中治疗原发性肝癌的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种方式来解决患者术后心电图变化的症状成为医师们关注的重点。

林雪峰, 海南医学院附属医院心电图室 海南省海口市 570102
庄桂凤, 海南医学院附属医院消化科 海南省海口市 570102
林雪峰, 主管技师, 主要从事心电图的研究。
作者贡献分布: 此文主要由林雪峰完成; 研究过程由林雪峰与庄桂凤操作完成; 试剂的提供与数据分析由林雪峰与庄桂凤完成; 本论文写作由林雪峰完成。
通讯作者: 庄桂凤, 副主任医师, 570102, 海南省海口市龙华路31号, 海南医学院附属医院消化内科。
zhuangguifengyoux@163.com
电话: 0898-66798249
收稿日期: 2014-10-27 修回日期: 2014-11-25
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer

Xue-Feng Lin, Gui-Feng Zhuang

Xue-Feng Lin, Electrocardiogram Room, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China
Gui-Feng Zhuang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China
Correspondence to: Gui-Feng Zhuang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 31 Longhua Road, Haikou 570102, Hainan Province, China. zhuangguifengyoux@163.com
Received: 2014-10-27 Revised: 2014-11-25
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To observe electrocardiogram (ECG) changes after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer and analyze the influencing factors.

METHODS: One hundred and eight primary liver cancer patients treated from January 2012 to January 2014 at the Hainan Medical College Hospital were included. All the patients underwent TACE treatment, and 12-lead ECG was performed in all the patients before and

after surgery.

RESULTS: No patients had ECG abnormalities before TACE, while 14 (12.93%) patients had ECG abnormalities after TACE therapy. After symptomatic treatment, their electrocardiogram returned to normal. Tumor diameter ≥ 10 cm, intraoperative lipiodol dosage ≥ 10 mL, high blood pressure, poor liver function, and postoperative temperature ≥ 38 °C were identified to be related with ECG abnormalities ($P < 0.05$).

CONCLUSION: TACE can cause cardiac injury, myocardial ischemia and ECG abnormalities in patients with primary liver cancer, and ECG monitoring should be strengthened in these patients to reduce the incidence of cardiac complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; ECG changes

Lin XF, Zhuang GF. Electrocardiogram changes after transcatheter arterial chemoembolization therapy in patients with primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 462-465 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.462>

摘要

目的: 分析原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素。

方法: 选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例原发性肝癌患者, 所有患者均进行经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemotherapy embolization, TACE)治疗, 对患者手术前后进行12导联心电图检查。

结果: 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患

同行评议者
禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常。对可能影响患者心电图的相关因素进行分析, 其中患者肿瘤直径 ≥ 10 cm、术中碘油用量 ≥ 10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温 ≥ 38 °C等因素与心电图异常有关, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 经肝动脉化疗栓塞术会导致患者术后发生心肌损害、心肌缺血而发生心电图异常, 因此临床应当加强对心电的监测, 降低心肌并发症的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性肝癌; 经肝动脉化疗栓塞术; 心电图变化

核心提示: 临床中采取经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的手术治疗是可行的, 术后恢复比较快、并发症少, 但术后患者容易发生心电图变化, 本文对造成患者发生心电图变化的影响因素进行分析, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

林雪峰, 庄桂凤. PLC患者行经肝动脉化疗栓塞术治疗后12导联心电图检查结果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 462-465
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.462>

0 引言

原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)是多发于中国、东南亚、日本、欧洲南部、南非的常见恶性肿瘤之一, 我国肝癌的死亡率占恶性肿瘤死亡率的第2位^[1]。临床上常采用经肝动脉化疗栓塞术对中晚期PLC患者进行治疗, 但手术治疗后有些患者会发生心电图异常, 关于介入治疗后患者的心电图变化情况的研究较少^[2]。因此本文选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者为研究对象, 对PLC患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行了分析。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者。其中男性72例, 女性36例。年龄为42-68岁, 平均年龄为50.4岁 \pm 5.8岁。肿瘤直径大小为1.2-5.6 cm, 平均直径大小为3.4 cm \pm 0.4 cm。纳入标准: (1)经临床诊断

为PLC患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)肝功能Child-Pugh C级、门静脉主干癌栓患者; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 手术材料: 化疗药物为30-60 mg表柔比星(海正药业有限公司, 规格: 10 mg, 批号: 0808116)、50-100 mg奥沙利铂(福州府王福药制药有限公司, 50 mg/支, 批号: 国药准字H20103049), 栓塞剂为5-25 mL碘油(武汉第四制药厂生产, 批号为830601)。Lenovo扬天M2610N心电图仪。

1.2.2 手术: TACE方法: 采用seldinger技术、经股动脉插管了解患者的肿瘤部位、肿瘤大小、供血情况。了解患者基本情况后推注化疗药物和碘油。化疗药物具体用量必须根据患者供血情况、肿瘤大小、肝功能情况、患者体表面积确定, 必要时可以加用明胶海绵颗粒栓塞、明胶海绵条。若患者术前诊断为肝硬化较重或肝功能较差, 应当只进行栓塞治疗^[3]。

1.2.3 心电图检查: 患者入院时和术后3 d对患者进行心电图检出, 描记12导联心电图。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者TACE治疗前后的心电图情况 研究结果显示, 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常(表1)。

2.2 心电图异常的相关因素分析 研究结果显示, 对可能影响患者心电图的相关因素进行分析, 患者肿瘤直径 ≥ 10 cm、术中碘油用量 ≥ 10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温 ≥ 38 °C等因素与心电图异常有关, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

PLC的早期症状较隐匿, 大多数的肝癌患者在就诊时就已经是中晚期。目前治疗PLC的主要手段是以手术为主的综合治疗^[4]。但慢性肝病的背景、多数合并血管的侵犯和肝内散播等特

研究前沿
本研究中对原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行探究, 就临床中常见的心电图变化进行分析, 了解导致患者术后心电图变化的影响因素。

相关报道
临床中对于经肝动脉化疗栓塞术的临床治疗效果已经有较多的报道。而本研究中重点对造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素进行分析。

创新盘点

经肝动脉化疗栓塞术一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素。

表 1 患者TACE治疗前后的心电图情况

心电图异常	n	所占比例(%)
窦性心动过速	3	2.77
窦性心动过速伴T波改变	1	0.92
T波改变	1	0.92
ST段压低	2	1.85
QT间期延长	2	1.85
室性早搏	2	1.85
房性早搏	3	2.77
总数	14	12.93

TACE: 经导管肝动脉化疗栓塞。

点导致其手术切除难度大、手术切除率低且手术危险性高^[5]。临床上常用TACE术治疗中晚期PLC患者, 他是通过将导管有选择性的置于肿瘤的供血血管中^[6], 然后注入化疗药物后使用碘油对肝癌靶血管进行栓塞阻断, 从而促使肝癌细胞坏死, 达到抑制肿瘤生长的目的^[7]。在临床观察中发现, TACE术后部分患者会发生心电图异常或者出现胸前区不适症状^[8], 这是当前临床面临的重要研究课题。因此本文选取2012-01/2014-01海南医学院附属医院接受治疗的108例PLC患者为研究对象, 对PLC患者介入治疗后的心电图变化及影响因素进行了分析。

本文研究结果显示, 108例患者TACE治疗前心电图均未出现异常表现, TACE治疗后有14(12.93%)例患者心电图异常, 所有患者均经对症治疗后复查心电图恢复正常。本文对可能会影响患者心电图的相关因素进行分析, 其中患者肿瘤直径 ≥ 10 cm、术中碘油用量 ≥ 10 mL、血压升高、肝功能分级较差、术后体温 ≥ 38 °C等因素与心电图异常有关, 具有统计学意义($P < 0.05$)。这与彭旭等^[9]的研究结果相同, 这可能是由于: (1)多数肝癌患者都合并不同程度肝硬化和慢性肝炎, 存在潜在的舒缩功能变化和心脏结构变化^[10], 而在栓塞化疗时并不能使肿瘤缺血坏死, 也能够使部分正常的干细胞出现受损变性, 使原本较差的肝功能进一步恶化, 从而诱发潜在的心肌损害, 导致心电图发生异常^[11]。同时肿瘤越大, 使用的碘油剂量越多, 肿瘤细胞坏死越明显, 最终导致大量有毒代谢产物和细胞内钾离子释放进入血液中, 加重对心肌的损伤, 从而使患者出现心电图异常^[12]; (2)当碘油经过导管注入血管后可能会形成直径为25 μ m的具有可变性的水包油颗粒性^[13], 当注入剂量过

表 2 心电图异常的相关因素分析

因素	n	异常(n)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.665	0.478
60	34	4		
<60	74	7		
性别			1.379	0.331
男	93	9		
女	15	3		
肝功能分级			5.615	0.025
A级	79	6		
B级	29	5		
肿瘤直径(cm)			6.031	0.015
10	58	9		
<10	50	3		
碘油用量(mL)			5.020	0.028
10	56	8		
<10	52	3		
明胶海绵栓塞			0.005	0.945
是	76	8		
否	32	3		
肝动脉超选插管			3.752	0.059
是	75	6		
否	33	5		
术后体温(°C)			3.321	0.035
38	37	6		
<38	71	5		
使用化疗药物			0.001	0.982
是	96	10		
否	12	1		
AST			1.319	0.364
较术前增高 2倍	62	7		
较术前增高<2倍	46	3		
ALT			0.099	0.826
较术前增高 2倍	62	7		
较术前增高<2倍	46	4		
术后第3天血尿酸			1.069	0.294
增高 25%	12	2		
增高<25%	96	8		
术后第3天血钾(mmol/L)			20.587	0.001
6	3	2		
<6	105	8		
术后呕吐			0.214	0.811
是	33	100		
否	75	8		
术后第1天VAS疼痛评分(分)			1.505	0.273
6	86	8		
7	22	3		

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; VAS: 视觉模拟评分法。

多、压力过大时部分药物会通过肝窦进入肝静脉分支和门静脉内, 可能会使碘油回流至心脏,

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明造成原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后出现心电图变化的影响因素, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义。

其中一小部分碘油进入冠状动脉末梢分支内, 从而引起心肌缺血损伤^[14]。同时本文结果显示, AST增高并不会对心电图产生影响, 因此我们推测AST增高并非心肌细胞损伤而是反应介入治疗对干细胞的损伤。而本文对患者使用表柔比星也不会对心脏毒性产生影响, 考虑这可能是由于局部小剂量单独用药所造成的影响不足以对心肌细胞产生较显示的变性损伤^[15]。

总之, 经肝动脉化疗栓塞术会导致患者术后发生心肌损害、心肌缺血而发生心电图异常, 因此临床应当加强对心电的监测, 降低心肌并发症的发生率。

4 参考文献

- 1 Wang QB, Cui BK, Weng JM, Wu QL, Qiu JL, Lin XJ. Clinicopathological characteristics and outcome of primary sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma of the liver. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1715-1726 [PMID: 22767081 DOI: 10.1007/s11605-012-1946-y]
- 2 陈路锋, 苏洪英, 徐克, 邵海波, 梁松年, 刘静. 索拉非尼联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌的疗效和安全性. *中国医学科学院学报* 2014; 36: 33-36
- 3 苏飞, 王欣, 陈双倩, 王国洲, 杨帅龙, 金二亮, 李继强, 谢伟, 冯茂辉. 经肝动脉化疗栓塞术联合无水乙醇瘤内注射治疗原发性肝癌的Meta分析. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 1553-1555
- 4 Giunchi F, Vasuri F, Baldin P, Rosini F, Corti B, D'Errico-Grigioni A. Primary liver sarcomatous carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 249-254 [PMID: 23484778 DOI: 10.1016/j.prp.2013.01.005]
- 5 李征, 米登海, 杨克虎, 曹农, 田金徽, 马彬. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2012; 12: 672-678
- 6 狄纪君, 郭卫东, 张惠洁, 李海利. TACE联合热疗治疗原发性肝癌的临床观察. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 42-46
- 7 赵广生, 张跃伟, 刘影, 刘松, 孟冉冉, 周军, 唐顺雄, 李闯. 新型明胶海绵微粒TACE治疗原发性肝癌术后致肝脓肿三例及文献复习. *介入放射学杂志* 2013; 22: 415-417
- 8 冯超, 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 王江云, 庞梓进, 李彦豪. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗: 肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较. *介入放射学杂志* 2014; 23: 679-682
- 9 彭旭, 向邦德. 原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素分析. *广西医学* 2014; 36: 1086-1088.
- 10 郭力红, 张岁, 刘英辉, 刘静, 佟立新. 原发性肝癌患者介入治疗前后血清肿瘤坏死因子- α 及白介素-10水平. *中国老年学杂志* 2012; 32: 4147-4148
- 11 谢小丽. 原发性肝癌行肝动脉栓塞化疗后并发急性肾功能衰竭的原因及护理. *中外健康文摘* 2012; 9: 249-250
- 12 高国政. 原发性肝癌TACE术后血管改变及复发转移的因素分析. *实用癌症杂志* 2014; 29: 684-686
- 13 张静, 王可敬, 李雪清, 王红, 周新人. 原发性肝癌合并肝功能C级患者TACE术的护理体会. *护士进修杂志* 2012; 27: 668-669
- 14 杨洁, 张学兰. 超声造影在原发性肝癌导管栓塞治疗效果评价中的应用研究. *中国超声医学杂志* 2012; 28: 348-351
- 15 石雪平. 中晚期原发性肝癌行TACE术120例围术期护理. *齐鲁护理杂志* 2012; 18: 92-93

名词解释

Seldinger术: 用带针芯的穿刺针穿透血管前后壁, 退出针芯, 缓慢向外拔针, 直至血液从针尾喷出, 迅速插入导丝, 拔出针, 通过导丝引入导管, 将导管放至主动脉, 即为Seldinger术。

同行评价

研究中阐述造成原发性肝癌患者介入治疗后的心电图变化及影响因素, 临床加强对患者心电的监测, 能够降低心肌并发症的发生率, 且对以后的治疗具有较好的指导作用。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果

李汝芬, 徐立萍, 赵文文

背景资料
血液净化治疗是临床中常见的一种治疗方法, 在临床中治疗中具有重要的应用价值。而肝素抗凝处理是血液净化治疗中的主要处理方式。如何有效的降低抗凝后出血是临床医师关注的重点。

李汝芬, 徐立萍, 赵文文, 滨州医学院附属医院血液透析室 山东省滨州市 256603

李汝芬, 副主任护师, 主要从事内科护理的相关研究。

作者贡献分布: 此文主要由李汝芬完成; 此课题由徐立萍设计; 研究过程由徐立萍与赵文文操作完成; 数据分析由李汝芬与徐立萍完成; 本论文写作由李汝芬完成。

通讯作者: 徐立萍, 主管护师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院血液透析室. byfytxs@126.com
电话: 0543-3256774

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis

Ru-Fen Li, Li-Ping Xu, Wen-Wen Zhao

Ru-Fen Li, Li-Ping Xu, Wen-Wen Zhao, Department of Blood Dialysis, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Li-Ping Xu, Nurse-in-Charge, Department of Blood Dialysis, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. byfytxs@126.com

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Seventy-eight SAP patients were randomized into either a study group or a control group. The control group received conventional low molecular weight heparin therapy, and the study group received heparin free anticoagulation therapy. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: Activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombotic time (PT) at 8 h after treatment and at the end of treatment showed

significant changes compared with those before treatment in both groups, and the differences between the two group were also statistically significant ($P < 0.05$). The filter life, blood urea nitrogen (BUN) decline rate, and serum creatinine (Cr) decline rate were not significantly different from those in the control group ($P > 0.05$). The rate of bleeding was significantly lower in the study group than in the control group (5.1% vs 17.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The application of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in SAP patients is feasible and can reduce rate of bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blood purification; Heparin free; Severe acute pancreatitis; Clinical efficacy

Li RF, Xu LP, Zhao WW. Clinical effects of heparin free anticoagulation therapy in blood purification in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 466-469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/466.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.466>

摘要

目的: 探讨临床中无肝素抗凝在重症胰腺炎患者(severe acute pancreatitis, SAP)血液净化中的应用效果。

方法: 将选取的78例SAP依据随机盲法对照试验分为研究组和对照组, 对照组给予常规低分子肝素抗凝治疗, 研究组给予无肝素抗凝治疗, 观察两组临床效果。

结果: 治疗8 h和治疗结束时活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)较治疗前有明显的变化, 且组间的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组滤器寿命、

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)下降率、血清肌酐(creatinine, Cr)下降率 *vs* 对照组差异无统计学意义($P>0.05$); 研究组出血发生率为5.1% *vs* 对照组的17.9%, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 临床中对于SAP患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗是可行的, 尤其在降低出血方面具有重要的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 血液净化; 无肝素抗凝; 重症胰腺炎患者; 临床疗效

核心提示: 临床中对于危重症患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗效果显著, 能够有效地降低出血情况. 同时, 这种治疗方法安全性高, 值得临床中应用.

李汝芬, 徐立萍, 赵文文. 无肝素抗凝治疗在重症胰腺炎患者血液净化过程中的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 466-469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/466.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.466>

0 引言

血液净化是临床中治疗重症胰腺炎患者(severe acute pancreatitis, SAP)的常见方法, 这种治疗方法已经不是仅仅局限于代替肾脏治疗, 并且在严重的脓毒血症和肿胀急性胰腺炎以及严重创伤等治疗中发挥着重要的作用^[1,2]. 但是在血液净化治疗的过程中, 如何确保其顺利的进程和降低相关并发症在临床中具有重要的意义^[3]. 因此, 本研究中重点探讨血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗中的效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2013-12滨州医学院附属医院的100例SAP患者, 经过纳入与排除标准的评估, 最终确定78例SAP患者符合研究对象. 14例既往诊断为慢性肾功能不全, 8例入院前经过其他医院的血液净化治疗, 共计22例予以排除. 然后, 依据随机盲法对照临床试验分为研究组和对照组, 均39例. 研究组男20例, 女19例, 年龄19-79岁, 平均年龄55.2岁 \pm 7.5岁. 对照组男19例, 女20例, 年龄20-82岁, 平均年龄54.9岁 \pm 7.9岁. 研究组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 低分子肝素钙(批准文号: 国药准字H20060190, 生产单位:

深圳赛保尔生物药业有限公司).

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)符合中华医学会外科病学分化胰腺外科学组制定的胰腺炎诊断标准和分级标准; (2)入院24 h内进行血液净化治疗的对象; (3)均知情同意此次临床研究对象.

1.2.2 排除标准: (1)伴有慢性肾脏疾病的对象; (2)入院前在其他的医院进行血液净化治疗的对象; (3)不愿意接受此次治疗的对象.

1.2.3 治疗: 此次研究的两组对象均选取颈内静脉留置双腔透析管, 并将滤器和管路采取预冲液进行预充处理. 均采取连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno venous hemofiltration, CVVH)模式进行处理, 置换液采取前稀释方法进行输入, 流量控制1000.0-2000.0 mL/h, 血流速控制150.0-250.0 mL/min. 对照组采取低分子肝素抗凝处理, 治疗前30 min进行静脉注射4100 U低分子肝素钙, 且采取2000.0 U/4 h的速度进行增加剂量. 治疗的过程中每4 h进行监测1次凝血功能, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)应维持在1.5-2.0倍. 研究组采取无肝素抗凝治疗, 在其预充治疗的过程中, 将预冲液灌注体外循环管路中, 排除小气泡. 同时, 每次治疗前需要预充2次, 预充后需要浸泡管路30.0 min. 患者在治疗的过程中, 跨膜压在100.0 mmHg以上, 需要动脉段采取100.0-250.0 mL的预冲液进行冲管后继续治疗^[4].

1.2.4 观察指标: (1)滤器寿命; (2)血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)下降率; (3)血清肌酐(creatinine, Cr)下降率; (4)不同时间APTT与凝血酶原时间(prothrombin time, PT)变化; (5)出血状况(治疗后B超显示胰腺部位有出血点, 且血流继续判断为出血).

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料以mean \pm SD表示, 采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同时间点APTT和PT变化 治疗前研究组与对照组APTT和PT比较无明显的差异, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗8 h和治疗结束时APTT和PT较治疗前有明显的变化, 且组间的数据比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率对

研发前沿
临床中重点探讨无肝素抗凝血液净化的效果和可行性, 并详细的分析在危重症患者治疗中的效果. 但是是否大面积的推广依然需要进一步的临床研究, 从而更好的阐述其效果.

相关报道
临床中对于无肝素抗凝血液净化的研究也有相关的报道, 多数是在出血性的危重症患者中. 研究证实, 应用无肝素抗凝在危重症患者血液净化治疗中的效果与可行性.

创新盘点

本研究中分析了无肝素抗凝血液净化在危重症患者中的效果,并且从不同的临床指标进行观察,动态的观察活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time)和凝血酶原时间(prothrombin time)变化,更好的说明无肝素抗凝血液净化的优越性。

表 1 研究组与对照组治疗前后APTT和PT比较 ($n = 39$, mean \pm SD)

分组	时间	APTT	PT
研究组	治疗前	31.5 \pm 8.9	11.1 \pm 7.9
	治疗8 h	43.7 \pm 11.3 ^a	17.4 \pm 8.6 ^a
	治疗结束时	46.2 \pm 12.1 ^a	20.5 \pm 9.3 ^a
对照组	治疗前	32.8 \pm 7.9	11.7 \pm 8.2
	治疗8 h	69.5 \pm 13.2	24.6 \pm 11.3
	治疗结束时	75.8 \pm 14.7	30.7 \pm 12.1

^a $P < 0.05$ vs 对照组。APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间。

比 研究组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组出血状况观察 研究组出血发生率为5.1%(2/39), 对照组出血发生率为17.9%(7/39), 研究组出血发生率低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.173$, $P < 0.05$)。

3 讨论

血液净化是临床中一种重要的连续性和缓慢的促使内环境维持稳定的方法, 在临床中具有良好的维持血流动力学稳定和溶质清除率高的特点^[5,6]。可以较好的清除血液中的中小分子物质, 超滤清除体内过多的水分, 可以最大限度地模仿肾脏功能^[7]。临床研究显示, 这种方法对各种炎症介质的清除效果明显, 并且是临床中一种新型的生命支持技术^[8]。但是, 临床中为了确保血液净化治疗的正常进行, 做好滤器和管路的通畅是非常重要的, 可以降低相关并发症发生。患者在进行血液净化治疗的过程中, 常常伴有凝血功能的变化, 若不及时的控制, 很容易导致出血的情况发生, 严重的危及患者的生命安全^[9,10]。

血液净化治疗的过程中, 传统的是采取普通肝素进行抗凝处理, 这种方法存在有出血与血小板降低的情况发生, 从而使得不能够在SAP中应用。随着医疗水平的不断发展, 无肝素抗凝逐渐地得到临床中应用, 尤其在出血患者的无肝素血液净化治疗中得到广泛的应用^[11,12]。经过此次的临床研究分析, 临床中对于SAP应用无肝素抗凝治疗是可行的, 临床效果显著。临床数据显示, 研究组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时, 治疗8 h和治疗结束时APTT和PT较治疗前有

表 2 研究组与对照组滤器寿命、BUN下降率、Cr下降率对比观察 ($n = 39$, mean \pm SD)

分组	滤器寿命(h)	BUN下降率(%)	Cr下降率(%)
研究组	23.7 \pm 4.8	45.7 \pm 12.6	45.7 \pm 12.5
对照组	24.7 \pm 5.2	47.3 \pm 11.7	46.7 \pm 11.8
t 值	0.461	0.184	0.163
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05

BUN: 血尿素氮; Cr: 血清肌酐。

明显的变化, 且组间的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此分析, 对于SAP治疗的过程中应用无肝素抗凝效果明显。这种方法多是采取肝素预冲洗之后进行治疗, 主要是应用在高危的出血的风险患者中^[13,14]。数据还显示, 研究组出血发生率为5.1%, 明显的低于对照组的17.9%, 差异有统计学意义。进一步说明, 无肝素抗凝在其中的优越性。由于在血液净化治疗的过程中, 给予患者充分的镇静值, 从而避免了躁动, 降低出血的可能。同时, 医护人员经过严密的培训, 从而使其能够充分的掌握机器的各种操作, 并做及时的处理, 进一步减少管路与滤器的凝血, 降低出血的发生^[15]。

总之, SAP血液净化治疗中应用无肝素抗凝治疗是可行的, 尤其在降低出血方面优于常规低分子肝素的效果。

4 参考文献

- 1 边双双, 张萍, 陈江华. 连续性血液净化对脓毒症患者凝血功能影响及疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2014; 2: 43-46
- 2 陆国平, 蔡小狄. 连续血液净化在危重症患儿中的应用. 实用儿科临床杂志 2012; 27: 1387-1389
- 3 李桂香, 闫波, 纪伟峰, 郭华, 高春梅, 李婵. 连续性血液净化在急诊科的应用体会. 中国实用神经疾病杂志 2009; 12: 72-73
- 4 季大玺, 谢红浪, 黎磊石. 连续性血液净化与非肾脏疾病. 中国危重病急救医学 2001; 13: 5-9
- 5 田晓华, 刘卫荣, 袁玲. 连续性床旁血液净化在综合ICU中的应用及护理. 成都医学院学报 2012; 7: 325-326
- 6 徐冬梅. 无肝素CRRT治疗的应用体会. 临床合理用药杂志 2013; 6: 28
- 7 Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrlich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3337-3342 [PMID: 20466660 DOI: 10.1093/ndt/gfq225]
- 8 蔡卫新, 唐颖. 无肝素连续性静-静脉血液滤过治疗神经外科危重患者合并急性肾衰竭的护理. 中华现代护理杂志 2010; 16: 3304-3306
- 9 杨洛, 刁永书, 陈志文, 林丽. 同步枸橼酸抗凝与无肝

应用要点

临床研究中探讨危重症患者血液净化治疗中应用无肝素抗凝的可行性, 为以后该病的治疗提供新的研究方向, 在未来的临床应用中也具有较好的前景。

- 素抗凝在连续性血液净化中的应用及护理. 西部医学 2012; 24: 391-393
- 10 王守君, 王世富, 翟萍, 马爽, 侯云峰. 无肝素抗凝连续性血液净化治疗对脓毒症患者凝血功能的影响. 国际移植与血液净化杂志 2011; 9: 25-27
- 11 曾鹏. 两种无肝素抗凝方法在连续性血液净化治疗中的应用. 湖北: 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2012年学术年会, 2012
- 12 张仲华, 严贺, 童辉, 鄢建军, 李春, 刘慎微. 改良式无肝素抗凝在高危出血倾向患者连续性血液滤过中的应用. 护理学杂志 2012; 27: 37-40
- 13 Yu C, Liu ZH, Chen ZH, Gong DH, Ji DX, Li LS. Improvement of monocyte function and immune homeostasis by high volume continuous venovenous hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 882-890 [PMID: 19009506]
- 14 肖秋生, 马明远, 张斌, 邓梦华. 无肝素抗凝血液净化在危重症患者中的应用. 实用医学杂志 2013; 29: 3708-3710
- 15 刘君玲. 连续性血液净化技术在脓毒症中的应用进展. 中国血液净化 2011; 10: 44-46

同行评价
本文研究内容尚可, 有一定的参考价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效

王磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张松, 吴晓东

背景资料
胰腺癌是消化系统恶性程度很高的肿瘤, 5年生存率不到5%, 且其发病率呈逐年增长趋势。目前多学科、多中心联合的综合治疗已经在许多方面取得了一定的进展, 如何提高胰腺癌患者生存质量和生存期成为目前治疗的难点和重点。目前常规放疗技术定位不准确, 对正常组织损伤大, 不良反应重, 疗效差。而伽玛刀作为立体定向放疗技术, 可对病灶精确定位, 保护正常组织, 大大减少治疗期间不良反应, 我们将其联合高强度超声聚焦刀 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 方案治疗局部晚期胰腺癌, 评价其效果, 为局部晚期胰腺癌患者治疗提供新的方案。

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

王磊, 单国用, 刘兴安, 张松, 郑州人民医院放疗科 河南省郑州市 450003
李灵招, 郑州市中心医院检验科 河南省郑州市 450001
杨文魁, 郑州人民医院放射科 河南省郑州市 450003
吴晓东, 郑州市儿童医院病理科 河南省郑州市 450004
王磊, 医师, 在读博士, 主要从事恶性肿瘤的放疗及热疗的研究。
作者贡献分布: 王磊、李灵招、单国用及刘兴安参与课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作; 杨文魁、吴晓东及张松参与数据分析; 试剂由张松提供。
通讯作者: 王磊, 医师, 450003, 河南省郑州市金水区黄河路33号, 郑州人民医院放疗科. 565848263@qq.com
电话: 0371-67077189
收稿日期: 2014-10-17 修回日期: 2014-11-15
接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma

Lei Wang, Ling-Zhao Li, Guo-Yong Shan, Xing-An Liu, Wen-Kui Yang, Song Zhang, Xiao-Dong Wu

Lei Wang, Guo-Yong Shan, Xing-An Liu, Song Zhang, Department of Radiation Oncology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
Ling-Zhao Li, Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450001, Henan Province, China
Wen-Kui Yang, Department of Radiology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China
Xiao-Dong Wu, Department of Pathology, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450004, Henan Province, China
Correspondence to: Lei Wang, Physician, Department of Radiation Oncology, Zhengzhou People's Hospital, 33 Huanghe Road, Jinshui District, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. 565848263@qq.com
Received: 2014-10-17 Revised: 2014-11-15
Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To evaluate the safety and effectiveness of high-intensity focused ultrasound (HIFU) following gamma knife for treating locally advanced pancreatic cancer.

METHODS: Sixty-eight patients with locally advanced pancreatic cancer were randomly divided into two groups to receive either simple radiotherapy (group A; $n = 33$) or HIFU

following gamma knife (group B; $n = 35$). The patients underwent contrast-enhanced computed tomography (CT) scans and CA199 tests 1, 2, 3 mo after treatment and every 3 mo thereafter during a total of 36 mo of follow-up. Short-term and long-term effects were observed after treatment, and survival curve analysis was performed.

RESULTS: The rate of clinical benefit response was significantly lower in group A than in group B (87.88% vs 94.29%, $\chi^2 = 4.001$, $P = 0.045 < 0.05$); the median survival time was significantly shorter in group A than in group B (12.00 mo vs 26.00 mo, $P < 0.05$); the average survival time was significantly shorter in group A than in group B (18.01 mo vs 22.99 mo, $P = 0.040 < 0.05$). All the patients in the two groups completed the treatment smoothly as planned, and no serious complications such as pancreatic leakage, skin burns, viscera perforation and radioactive enteritis occurred.

CONCLUSION: Gamma knife combined with HIFU therapy may be a safe and effective method for the treatment of locally advanced pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gamma knife; High-intensity focused ultrasound; Locally advanced pancreatic cancer

Wang L, Li LZ, Shan GY, Liu XA, Yang WK, Zhang S, Wu XD. Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 470-475 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/470.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.470>

摘要

目的: 探讨伽玛刀(γ -刀)联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗局部晚期胰腺癌的安全性、有效性。

方法: 68例局部晚期胰腺癌患者随机分为2组: 其中33例为单纯放疗组(A组), 35例为先经 γ -刀治疗后用HIFU治疗的联合组(B组)。患者治疗后1、2、3 mo行增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)及糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)复查, 以后为1次/3 mo, 共随访36 mo。观察治疗后近期及远期疗效, 并进行生存曲线分析。

结果: A组临床受益率: B组临床受益率 = 87.88%: 94.29% ($\chi^2 = 4.001, P = 0.045 < 0.05$), 2组中位生存时间为12.00 mo vs 26.00 mo, 平均生存时间A组为18.01 mo, B组为22.99 mo ($P = 0.040 < 0.05$)。2组68例患者中均按计划顺利完成, 无1例治疗后出现胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎等严重不良反应。

结论: γ -刀联合HIFU治疗是一种安全、有效治疗局部晚期胰腺癌的新方法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 伽玛刀; 高强度超声聚焦刀; 局部晚期胰腺癌

核心提示: 本研究样本量较大, 伽玛刀联合高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound)治疗方案新颖, 对局部晚期胰腺癌临床疗效较好, 具有一定应用价值及推广意义。

王磊, 李灵招, 单国用, 刘兴安, 杨文魁, 张松, 吴晓东. 伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 470-475 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/470.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.470>

0 引言

胰腺癌是消化系常见恶性肿瘤之一。但由于其隐匿性及侵袭性的生物学特性, 就诊时仅有10%-20%患者可行根治性手术切除, 总体5年生存率仅1%-9%。而胰腺癌中约40%为局部晚期胰腺癌^[1], 其治疗方法较多, 但效果不尽如人意^[2]。随着胰腺癌放疗研究及微创技术的发展, 对于不能手术或拒绝手术胰腺癌患者, 趋向于采取放射治疗或微创治疗[高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)、经导管动脉栓塞化疗术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经皮瘤内冰醋酸注射(percutaneous injections of acetic acid, PAI)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)]等治疗

方法。单纯放疗虽能改善预后并提高患者生存质量, 但其疗效与受照射的剂量高低密切相关^[3]。目前精确放疗技术使胰腺癌的局部控制率得以明显提高^[4,5]。而伽玛刀(γ -刀)治疗为精确的立体定向放射治疗之一, 加之非共面锥状旋转聚焦照射, 使得靶区剂量由外而内剂量越来越高, 而靶区外周边剂量明显下降。而HIFU与放疗相比, 其高温的非选择性灭活能有效消融对放疗抗拒的乏血供、乏氧或处于S期肿瘤细胞。因此, γ -刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌可能具有协同增效作用, 可能是一种新的安全、有效治疗局部晚期胰腺癌的方法。为此, 本研究初步临床观察 γ -刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的疗效和不良反应, 旨在探讨 γ -刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌的安全性、有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 自2007-01/2011-07郑州人民医院放疗科收治的局部进展期胰腺癌患者共68例, 其中43例经计算机断层扫描(computed tomography, CT)引导下穿刺活检确诊, 其余25例患者均经增强CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结合糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)临床确诊。其中男41例, 女27例。平均年龄为50岁, 既往未曾行局部放疗及全身化疗, 卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)评分87分 \pm 2.4分。随机分为2组, 其中33例为单纯放疗组(A组), 35例为先经 γ -刀治疗后用HIFU治疗的联合组(B组)。两组病例之间差异无统计学意义。研究对象入选标准: (1)确诊的局部晚期胰腺癌患者, 且患者无法行手术切除或拒绝手术切除; (2)胸、腹壁皮肤完好; (3)KPS评分 \geq 80分, 且预计生存期 >3 mo。

1.2 方法

1.2.1 γ -刀治疗: 68例患者首先在郑州人民医院放疗科采用OUR-QGD型 γ -刀全身治疗系统行立体定向放射治疗, 其主要步骤: (1)用真空垫制作体模; (2)在体模固定下按治疗体位平卧于立体定向体架上, 螺旋CT 3-5 mm层间距连续扫描, 扫描范围为自膈顶上5 cm至腰4椎体下缘。并读取定位标尺记数值, 在患者体表与体模标记相应位置; (3)三维立体重建, 勾画临床靶体积和计划靶体积, 制定放射治疗计划及调整剂量分布, 开始实施治疗。根据肿瘤位置、大小及患者一般情况等, 以50%-70%等剂量曲线包

研究前沿

对于局部晚期胰腺癌手术切除率低, 可手术切除者的5年生存率也不超过5%, 预后不佳。而化疗由于易产生耐药性导致疗效不佳。目前随着放疗及热疗设备及技术快速发展, 伽玛刀及HIFU在临床中应用越来越广泛, 且疗效尚可。因此伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌将成为一个重要治疗方案。

相关报道

伽玛刀被广泛应用到晚期不能切除的恶性实体肿瘤。有学者认为, 应用伽玛刀治疗胰腺癌可显著降低胰腺癌患者中糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、血管内皮生长因子含量, 从而提高有效率, 但还需要大样本支持。国外学者研究表明HIFU在胰腺癌治疗中可有效控制肿瘤发展, 延长患者生存时间。

创新盘点

本研究采用伽玛刀联合HIFU治疗局部晚期胰腺癌,充分发挥精确放疗及热疗的优势,起到互相增敏的作用,从而提高患者的有效率,延长生存率,改善患者的生活质量。

表 1 患者临床指标对比

分组	PR+CR	SD+PD	客观有效率(%)	临床受益率n(%)	χ^2 值	P值
A组	19	14	57.58	29(87.88)	4.001	0.045
B组	28	7	80.00	33(94.29)		

A组: 单纯放疗组; B组: 先经 γ -刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组。客观有效率 = PR+CR; 临床受益率 = PR+CR+SD。PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; SD: 稳定。

绕100%计划靶区(planning target volume, PTV), 剂量分割: 单次周边剂量: 3.0-4.5 Gy, 治疗次数 8-12次, 总周边剂量36-50 Gy, 多数患者为先隔日照射后连续治疗。危及器官受量为: 十二指肠在胰头癌患者30%左右, 胰体尾癌均<15%, 脊髓受量5%-20%。

1.2.2 HIFU治疗: 采用上海交通大学新地实业公司生产的HIFU-2001型超声聚焦肿瘤治疗系统在患者 γ -刀治疗胰腺癌结束后30-60 min内行HIFU治疗。患者取平卧位在清醒状态下进行治疗。用机载彩超探头确定病灶大小、位置、形态、与邻近器官的关系, 确定治疗区域后即将B超定位探头从0度旋转到90度, 三维立体扫描病灶, 使用治疗计划系统分别在0度平面和90度平面勾画靶区。计划包括: 病变治疗范围、治疗层数、层面面积、治疗点数。然后在计算机自动控制下, HIFU焦点采用点点成线、线线成面、面面成体的积累方式在X、Y、Z轴3个方向上进行运动, 由深到浅治疗病变的各个层面, 直至覆盖整个治疗靶区。治疗次数: 每例患者均行3-5次HIFU治疗, 隔日1次, 每次均在 γ -刀治疗结束后30-60 min内进行。治疗介质为脱气水, 输入电功率0.3-0.8 KW, 单元发射时间0.15-0.18 s, 间隔时间0.18-0.20 s, 每次点数50-60次, 步距、行距及层距分别为3、3、8 mm。

1.2.3 临床疗效观察及不良反应评价: 临床疗效评价标准: 按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)疗效评价标准, 将患者治疗疗效评价为: 所有已知病灶消失并保持最少4 wk为完全缓解(complete remission, CR), 肿瘤双径乘积之和减少50%以上维持4 wk为部分缓解(partial remission, PR), 缩小不足50%为无变化(no change, NC)或稳定(stable disease, SD), 肿瘤体积增大>25%或有新病灶出现为进展(progressive disease, PD)。

临床受益反应(clinical benefit response, CBR): 依据1997年Burris等^[5]制定的CBR标准

对患者的疼痛强度[疼痛视觉评分(visual analog scale, VAS), 10分制]、镇痛药物消耗量、KPS评分和体质量变化综合评估。凡符合下列一项指标(持续4 wk以上), 并无任何一项恶化者, 定义为临床受益: (1)疼痛强度减轻 $\geq 50\%$; (2)镇痛药物用量减少 $\geq 50\%$; (3)体力状况按KPS标准改善 ≥ 2 分; (4)如疼痛程度及体力状况均稳定, 则体质量增加 $\geq 7\%$ 。

不良反应及并发症评价: 本研究的不良反应及并发症分级参照放射治疗肿瘤协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)急性放射性损伤分级标准进行观察。

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学分析, 两组间样本客观有效率, 临床受益率以及并发症发生率等采用 χ^2 检验, 对生存率比较采用Log-rank检验法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验组患者治疗后的各项指标的对比 客观有效率: A组, 19/33 = 57.58%; B组, 28/35 = 80.00%; 差异有统计学意义(P<0.05)。临床受益率: A组, 29/33 = 87.88%; B组, 33/35 = 94.29%; 差异有统计学意义(P<0.05)。并发症: A组, 1/33 = 3.03%; B组, 2/35 = 5.72%; 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000$, P = 1.000)。并发症发生主要是胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎(表1, 2)。急性毒性反应主要包括上消化道反应、肝肾毒性、白细胞减少、发热等(表3)。

2.2 患者生存时间及生存曲线 A组平均生存时间为18.01 mo, B组中位生存期为22.99 mo, 中位生存期A组为12.0 mo, B组为26.0 mo。Log-rank检验发现两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.198$, P = 0.040<0.05)(表4, 图1)。

3 讨论

胰腺癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 其具有恶性程度高, 发展快, 病期短, 预后极差的特点。

表 2 CBR评分临床受益反应对比

分组	<i>n</i>	疼痛强度减轻 ≥50%	镇痛药用量减少 ≥50%	KPS评分改善 ≥2分	体质量增加 ≥7%
A组	33	22	24	19	22
B组	35	30	28	29	32
χ^2 值		3.425	0.499	5.229	6.370
<i>P</i> 值		0.064	0.480	0.022	0.012

A组: 单纯放疗组; B组: 先经 γ -刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组. CBR: 临床受益反应; KPS: 卡氏评分.

表 3 急性毒性反应对比

分组	<i>n</i>	上消化道反应	肝肾毒性	嗜中性白血球减少症	发热
A组	33	28	7	25	10
B组	35	20	3	8	5
χ^2 值		6.280	1.273	19.029	2.535
<i>P</i> 值		0.012	0.259	0.001	0.111

A组: 单纯放疗组; B组: 先经 γ -刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组.

表 4 两组的生存时间及中位生存期对比 (mean \pm SD, mo)

分组	平均生存时间	中位生存期	χ^2 值	<i>P</i> 值
A组	18.012 \pm 1.991	12.000 \pm 7.799	4.198	0.040
B组	22.992 \pm 1.895	26.000 \pm 4.011		

A组: 单纯放疗组; B组: 先经 γ -刀治疗后用高强度超声聚焦刀治疗的联合组.

根据美国肿瘤学会最新资料显示胰腺癌发病率与死亡率几乎相当, 发病率位居恶性肿瘤第10位, 死亡率在女性为第5位, 男性为第4位, 5年生存率仅为4%^[6]. 胰腺癌位置深在, 周围肠道对射线耐受性差, 常规外照射剂量受到限制, 达不到肿瘤根治性放疗目的, 使肿瘤局部控制率低、复发率高^[7]. 随着放疗技术发展, 一种利用立体定向等中心技术将大剂量高能 γ -射线精确地一次或分次照射到设定靶区上的立体定向放疗 (stereotactic radiotherapy, SRT) 放疗技术, 已安全有效用于消化系肿瘤临床治疗^[8]. 而体部 γ -刀就是SRT技术一种, 他是中国具有自主知识产权的立体定向放射治疗设备, 可用于体部任何部位的肿瘤治疗. 与常规放疗相比, γ -刀采用多角度、多射野等方式大幅度提高了肿瘤靶区剂量, 而周边正常肠道组织剂量增加较少, 既减轻了正常小肠组织的损伤, 且高剂量照射又提高了

应用要点

伽玛刀联合HIFU不仅能有效治疗局部晚期胰腺癌, 也并未增加急性毒性反应及并发症的发生率, 提示该联合方案能安全、有效治疗局部晚期胰腺癌, 可能是其综合治疗的一种新方法. 由于本研究属于临床观察, 相关基础理论较少, 特别是基因层面的一些变化, 尚需进一步深入研究.

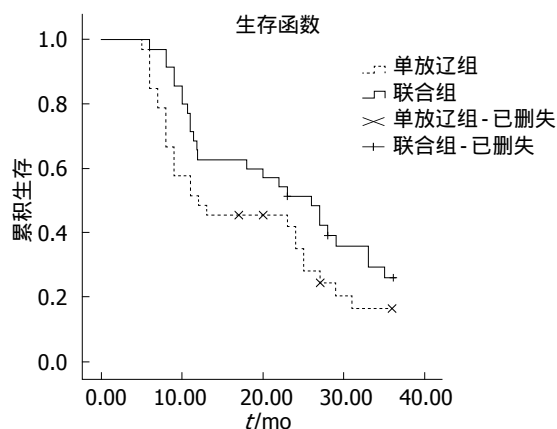


图 1 两组生存曲线Log-rank检验对比.

肿瘤的局部控制率. 但是, γ -刀本身仍是一种放疗技术, 对血液灌注丰富、含氧丰富、细胞增殖活跃的肿瘤敏感性高. 在胰腺癌治疗中, 中央区肿瘤血液灌注、含氧情况等均相对周边区域明显降低, 易产生放射耐受而残留. 因此, 寻找一种克服 γ -刀不足的有效方法, 并与之联合, 可能会增加局部晚期胰腺癌的疗效.

而HIFU作为一种无创肿瘤热疗技术在胰腺癌治疗上的成功运用, 为单纯 γ -刀治疗局部晚期胰腺癌效果不理想的患者带来了新希望. HIFU原理是利用高强度超声波在组织内的可穿透性和可聚焦性, 将高强度超声波聚集于肿瘤靶区, 形成一个焦域, 而该区域超声聚焦产生的生物

名词解释

HIFU: 高强度超声聚焦刀, 其原理是利用高强度超声波在组织内的可穿透性和可聚焦性, 将高强度超声波聚焦于肿瘤靶区, 形成一个焦点, 而该区域超声聚焦产生的生物学效应-瞬间高温, 使治疗区域温度骤升至65℃以上, 而使肿瘤组织发生凝固性坏死, 从而达到治疗肿瘤的目的。

学效应-瞬间高温, 使治疗区域温度骤升至65℃以上, 而使肿瘤组织发生凝固性坏死, 同时也能增强机体的免疫功能从而提高疗效^[9]。对于局部晚期胰腺癌周边血供丰富部分肿瘤, γ -刀因其含氧丰富不仅容易有效杀灭, 也能使其血管内皮损伤引起血栓形成、血管闭塞, 有利于HIFU在该部分的热沉积, 而获得有效治疗。同时, 热疗对处于S期的肿瘤细胞损伤作用明显, 而放疗对M期细胞敏感, 因此热疗可与放疗达成互补的作用^[10,11]。同时Sofuni等^[12]的研究也表明HIFU在胰腺癌治疗中可有效控制肿瘤发展, 可成为联合治疗中一种不错选择。因此, HIFU联合 γ -刀具有协同增效作用, HIFU可能是一种能克服 γ -刀不足的有效方法。本研究结果显示, 联合治疗组80.00%肿瘤治疗有效率, 高于张丽萍等^[13]报道, γ -刀治疗胰腺癌有效率67.60%, 提示二者联合治疗能有效杀灭局部晚期胰腺癌。同时本研究在临床受益反应指标的比较中, 联合治疗组对单纯 γ -刀治疗组对比在KPS评分改善及体质质量增加方面有明显差异, 受益率高, 值得进一步临床推广。

γ -刀与HIFU联合治疗, 其联合应用顺序极为重要, 其直接影响疗效。HIFU治疗在杀灭肿瘤细胞同时, 可引起肿瘤组织的细小血管闭塞, 若HIFU治疗后行 γ -刀, 会因为血管闭塞, 肿瘤血供少、乏氧, 降低放疗的效果。且局部 γ -刀治疗后阻断了肿瘤血供, 病变组织内血流量和血流速度均大幅下降, 有利于HIFU治疗时焦域区热能的累积, 并减少了HIFU治疗后热量散失。因此, 先 γ -刀后行HIFU才是合理的选择。

由于 γ -刀和HIFU治疗均是体外非侵入性治疗方法, 其 γ -线和超声波在治疗局部晚期胰腺癌时均须通过皮肤、肌肉等腹壁, 对周围组织肝脏及肠道等器官可能会出现放射性皮肤损害、肝肾毒性、发热等急性不良反应和并发症。徐静等^[14]研究消化系统肿瘤报道, HIFU并发症中最常见的发热, 其发生率和严重程度与治疗时间、治疗范围相关。本研究在发热、肝肾毒性方面两组统计无明显区别, 显示联合治疗后未增加发热及皮肤灼伤发生。而且, 在急性毒性的上消化道反应、白细胞减低方面, 联合治疗组与单纯 γ -刀治疗组对比差异有统计学意义, 联合组毒性反应更轻, 考虑可能与HIFU修复黏膜、改善免疫力有关。在并发症胰漏、脏器穿孔及放射性肠炎等方面差异无统计学意义, 提示联

合治疗组未增加其并发症发生风险。

本研究中单纯 γ -刀治疗组有效率为57.58%, 低于周国中等^[15]研究 γ -刀治疗胰腺癌总有效率80.00%与我们联合治疗组有效率持平, 其可能原因是本研究病例数少及选取胰腺癌患者分期晚有关。且其进一步研究发现 γ -刀治疗可显著降低胰腺癌患者中CA199、血管内皮生长因子含量, 可能是 γ -刀治疗胰腺癌潜在靶点, 值得进一步深入探讨。

因此, γ -刀联合HIFU不仅能有效治疗局部晚期胰腺癌, 也并未增加急性毒性反应及胰漏、皮肤灼伤、脏器穿孔及放射性肠炎等并发症的发生率, 提示该联合方案能安全、有效治疗局部晚期胰腺癌, 可能是其综合治疗的一种新方法。由于本研究属于临床观察, 相关基础理论较少, 特别是与血清生化及血管生长因子之间关系, 尚需进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 李伟, 李凯, 纪跃廷, 宁红. 三维适形放疗同步吉西他滨及氟尿嘧啶化疗治疗局部进展期胰腺癌. 齐齐哈尔医学院学报 2008; 29: 2498-2499
- 2 Cooperman AM, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS. Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 107-113 [PMID: 10993424 DOI: 10.1097/00004836-200009000-00004]
- 3 于会明, 刘运芳, 于金明. 三维适形放疗联合吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌的疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2006; 15: 55-57
- 4 黄巍, 赵玲, 刘士新. 三维适形放射治疗中晚期胰腺癌的近期疗效观察. 实用肿瘤学杂志 2007; 21: 35-36
- 5 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]
- 6 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 7 杨文魁, 陈勇, 王磊, 吴晓东. CT引导下125I粒子植入联合GP方案治疗局部进展期胰腺癌. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1455-1459
- 8 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]
- 9 Ashush H, Rozenszajn LA, Blass M, Barda-Saad M, Azimov D, Radnay J, Zipori D, Rosenschein U. Apoptosis induction of human myeloid leukemic cells by ultrasound exposure. *Cancer Res* 2000; 60:

- 1014-1020 [PMID: 10706118]
- 10 向作林, 吴铮, 曾韶冲, 陈刚, 李文如, 王健, 刘天舒. 三维适形同步吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌. 中国癌症杂志 2006; 16: 52-54
- 11 Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 Suppl 2: 76-79 [PMID: 14586154 DOI: 10.1159/000073365]
- 12 Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, Yamada K, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, Kurihara T, Ishii K, Itoi T. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 295-303 [PMID: 21360084 DOI: 10.1007/s00534-010-0355-4]
- 13 张丽萍, 聂青, 康静波, 王斌, 蔡昌兰, 李建国, 齐文杰. 伽玛刀联合热化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效. 癌症 2008; 27: 1204-1207
- 14 徐静, 黄飞, 卢榜裕, 梁水庭. HIFU联合TACE治疗中晚期原发性肝癌40例疗效观察. 山东医药 2006; 46: 79-80
- 15 周国中, 蒋梦洁, 肖立新, 吕礁, 唐大海, 施云星, 周兴萍, 李琳, 季兴英. 血管内皮生长因子及糖基抗原19-9评价伽玛刀治疗胰腺癌的疗效. 中华胰腺病杂志 2013; 13: 124-125

同行评价
该研究在临床工作方面有一定创新, 对于局部晚期胰腺癌的治疗提出了一个新的治疗方案, 并取得了良好的疗效, 具有一定临床应用价值, 值得临床进一步探索。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果

王玲, 高东

背景资料
上消化道出血是尿毒症血液透析治疗后的常见并发症, 在临床中具有较高的发病率, 加强预防和治疗上消化道出血具有重要的意义。本研究重点分析奥美拉唑的临床应用效果。

王玲, 青海省中医院心肾科 青海省西宁市 810001
高东, 青海省中医院消化科 青海省西宁市 810001
王玲, 主治医师, 主要从事肾病的研究。
作者贡献分布: 此文主要由王玲完成; 研究过程由王玲与高东操作完成; 数据分析由王玲与高东完成; 本论文写作由王玲完成。
通讯作者: 王玲, 主治医师, 810001, 青海省西宁市七一路338号, 青海省中医院心肾科. wangling1982@yeah.net
电话: 0971-8298384
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-11
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis

Ling Wang, Dong Gao

Ling Wang, Department of Heart and Kidney Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China

Dong Gao, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ling Wang, Attending Physician, Department of Heart and Kidney Diseases, Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, 338 Qiyi Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. wangling1982@yeah.net

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-11

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of omeprazole in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis.

METHODS: One hundred and twelve patients on dialysis who were treated at the Traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province from January 2008 to December 2013 were randomly and equally divided into either a study group or a control group. The control group received conventional treatment, and the study group was additionally given omeprazole on the basis of conventional therapy. The incidence of gastrointestinal bleeding was observed and compared for the two groups.

RESULTS: The incidence of gastrointestinal bleeding was significantly lower in the study group than in the control group (7.1% vs 19.6%, $P < 0.05$). The rate of improvement of gastrointestinal symptoms was significantly higher in the study group than in the control group (87.5% vs 58.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Omeprazole is effective in the prevention of gastrointestinal bleeding and improvement of gastrointestinal symptoms in patients on dialysis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Uremia; Dialysis; Upper gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Prevention

Wang L, Gao D. Clinical effects of omeprazole in prevention of gastrointestinal bleeding in patients on dialysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 476-478
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/476.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.476>

摘要

目的: 观察奥美拉唑在预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果。

方法: 选取2008-01/2013-12青海省中医院心肾科112例尿毒症血液透析患者为研究对象, 并将其随机分为研究组与对照组, 两组均56例患者。对照组患者常规治疗, 研究组在常规治疗基础上应用奥美拉唑治疗, 观察两组患者消化系出血情况。

结果: 研究组上消化道出血率低于对照组 (7.1% vs 19.6%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组消化系不适症状改善有效率高于对照组 (87.5% vs 58.9%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

血, 更好地改善患者上消化道不适症状, 值得临床应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 尿毒症; 血液透析; 上消化道出血; 奥美拉唑; 预防

核心提示: 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出血, 且改善患者上消化道不适症状, 从而使患者能够继续接受透析治疗, 在临床中应用价值显著。

王玲, 高东. 奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 476-478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/476.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.476>

0 引言

尿毒症在临床中是常见疾病, 临床中多以血液透析治疗, 从而改善患者的临床症状. 由于各种因素的影响, 透析治疗中患者很容易出现上消化道出血的情况, 从而影响整体效果^[1]. 因此, 临床中积极的预防尿毒症血液透析后的上消化道出血具有重要的作用^[2]. 本研究重点分析奥美拉唑在预防尿毒症血液透析后上消化道出血的临床效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2008-06/2013-12青海省中医院心肾科112例尿毒症血液透析患者随机分为研究组与对照组, 均56例. 研究组男性30例, 女性26例, 患者年龄44-78岁, 平均年龄61.4岁±8.5岁. 原发疾病: 慢性肾炎20例, 糖尿病肾病17例, 高血压肾病14例, 多囊肾5例. 对照组男性28例, 女性28例, 患者年龄41-78岁, 平均年龄62.5岁±7.8岁. 原发疾病: 慢性肾炎22例, 糖尿病肾病16例, 高血压肾病14例, 多囊肾4例. 两组患者基本资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥美拉唑(批准文号: 国药准字H20063609, 郑州永和制药有限公司).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 研究组与对照组均给予常规治疗, 包括促胃肠动力和助消化以及止呕等对症治疗, 研究组另外加用奥美拉唑, 静脉滴注20.0 mg奥美拉唑+100.0 mL生理盐水, 1次/d, 连续5 d^[3].

1.2.2 观察指标: (1)上消化道出血情况; (2)消化系统不适症状改善情况。

表 1 研究组与对照组患者消化系统不适症状改善有效率对比 ($n = 56$)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率 η (%)
研究组	30	19	7	49(87.5)
对照组	13	20	23	33(58.9)
χ^2 值				4.462
P 值				<0.05

1.2.3 评定标准: 治疗之后以患者的自我感受进行评估, 对其消化系统不适症状(恶心、呕吐、食欲减退和反酸以及纳差等)进行评估^[4], 将其分为三个等级: (1)显效: 治疗后患者的消化系统不适症状改善缓解达到75.0%以上; (2)有效: 治疗后患者的消化系统不适症状改善缓解达到50.0%-75.0%之间; (3)无效: 治疗后患者的消化系统不适症状无缓解, 或者缓解率低于50.0%. 消化系统不适症状改善有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100.0\%$ 。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组出血率对比观察 研究组上消化道出血率为7.1%(4/56), 对照组上消化道出血率为19.6%(11/56), 两组的差异有统计学意义($\chi^2 = 5.816, P<0.05$)。

2.2 消化系统不适症状改善观察 研究组消化系统不适症状改善有效率为87.5%, 对照组消化系统不适症状改善有效率为58.9%, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

3 讨论

上消化道出血是尿症患者血液透析治疗中的常见并发症, 在临床中具有较高的发病率, 也是导致尿症患者死亡的最主要原因^[5]. 临床研究显示, 尿症患者并发症上消化道出血主要是由于长期的胃肠道毒害, 从而刺激了胃肠黏膜, 很容易导致其黏膜炎症和糜烂以及溃疡与出血等症状^[6,7]. 同时, 尿毒症透析开始时, 使用的抗凝药物或者透析导管肝素封管很容易增加出血的情况^[8]. 另外, 长期的持续肾性贫血, 进一步增加胃黏膜的缺氧缺血, 使得上消化道出血的情况增加. 研究还显示, 尿毒素会加重对血小板和凝

研发前沿
本研究重点分析尿毒症血液透析治疗中预防上消化道出血的作用, 全面的了解奥美拉唑的临床应用效果. 同时, 为以后奥美拉唑的应用提供更好的参考。

相关报道
临床中对于上消化道出血的预防与治疗已经有较多的报道, 认为奥美拉唑该方面具有较好的临床效果. 而本次的临床研究也显示, 奥美拉唑在尿毒症血液透析预防上消化道出血的优越性。

创新盘点

本研究中通过与常规治疗方法的对比, 更好的了解奥美拉唑在预防尿毒症血液透析上消化道出血的临床效果。同时, 分析对改善患者消化系临床症状的影响, 全面的了解其作用。

血因子功能的损害, 很容易引起弥漫性出血的发生^[9]。因此, 尿毒症血液透析治疗中做好上消化道出血的预防具有重要的意义。

随着临床中对上消化道出血的不断研究, 常规主要是采取促胃肠动力和助消化以及止呕等对症治疗, 但是预防上消化道出血效果并不是很理想。质子泵抑制剂药物是临床中预防与治疗消化系出血的主要药物, 而奥美拉唑是其典型药物^[10]。奥美拉唑在临床中具有较强抑制基础胃酸分泌作用, 且还可以间接的促使胃窦部G细胞大量的释放胃泌素, 从而提高血清中胃泌素的含量, 进一步增加胃部黏膜内的供血量, 增加了胃肠细胞的营养供给, 提高其细胞膜稳定作用^[11,12]。一旦发挥作用, 并对胃黏膜起到较好的保护作用, 彻底的改善消化系出血的情况。同时, 奥美拉唑还可以抑制幽门螺旋杆菌, 从而更好的预防消化系出血的情况^[13]。经过此次的临床研究分析, 临床中对于尿毒症血液透析治疗患者应用奥美拉唑可以较好的预防治疗后上消化道出血的情况。数据也显示, 研究组上消化道出血率为7.1%, 明显的低于对照组的19.6%。进一步说, 临床中应用奥美拉唑可以降低上消化道出血。主要是由于奥美拉唑在治疗过程中充分的发挥其保护胃部黏膜的作用, 从而降低出血的可能^[14]。与此同时, 临床研究还显示, 研究组消化系不适症状改善有效率达到87.5%, 明显地高于对照组的58.9%。进一步说明, 奥美拉唑可以较好的改善患者上消化道不适症状, 使得能够更好的接受透析治疗, 最终降低上消化道出血的可能。临床中相关研究也显示, 奥美拉唑在预防上消化道出血方面具有重要的作用, 充分地发挥其临床优越性, 有助于降低患者治疗过程中出血的风险^[15]。

总之, 尿毒症血液透析患者在常规治疗基础

上应用奥美拉唑可以有效地预防上消化道出血的可能, 且较好的改善患者上消化道不适症状, 使其能够继续接受透析治疗, 值得临床应用。

4 参考文献

- 1 徐振华, 吴秀嫻. 奥美拉唑治疗尿毒症患者消化性溃疡合并出血的临床分析. 中国医学创新 2009; 6: 60-61
- 2 吕淑颖. 奥美拉唑治疗消化性溃疡合并出血67例疗效分析. 中国现代药物应用 2010; 4: 126-127
- 3 席连峰. 奥美拉唑治疗40例上消化道出血的临床疗效分析. 中国保健营养(下旬刊) 2014; 23: 3447-3448
- 4 程友忠. 奥美拉唑联合醋酸奥曲肽注射液治疗尿毒症并发上消化道出血43例临床分析. 实用医院临床杂志 2011; 8: 155-156
- 5 陈宏书, 侯妍. 上消化道出血患者临床观察与治疗分析. 中国保健营养(上旬刊) 2014; 24: 2600-2601.
- 6 杜柏华. 维持性血液透析合并上消化道出血临床分析. 临床肾脏病杂志 2013; 13: 77-78
- 7 陈正文, 张晶. 急性脑血管病并发应激性消化道出血的防治分析. 中国实用神经疾病杂志 2008; 11: 82-83
- 8 刘明月, 张琪, 王菲. 奥美拉唑治疗危重症小儿并消化道出血的临床疗效观察. 北京医学 2010; 32: 546-54
- 9 秦勉, 王维祖, 杨暴. 尿毒症合并上消化道出血1例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 7488-7489
- 10 Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009; 41: 299-303 [PMID: 19340731 DOI: 10.1055/s-0029-1214530]
- 11 Lo GH, Perng DS, Chang CY, Tai CM, Wang HM, Lin HC. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 684-689 [PMID: 23278466 DOI: 10.1111/jgh.12107]
- 12 赖人旭, 张桦, 林鲜奇. 康复新液联合奥美拉唑治疗尿毒症并上消化道出血疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 214-218
- 13 迪丽努尔, 吾甫尔. 奥美拉唑治疗上消化道出血的临床诊治体会. 中国医药指南 2012; 10: 128-129
- 14 易文全, 戴志毅, 郝卫刚. 生长抑素联合奥美拉唑治疗重度非静脉曲张性上消化道出血临床观察. 实用医院临床杂志 2012; 9: 155-156
- 15 王广鹏. 奥美拉唑治疗慢性肾脏病维持性血液透析并上消化道出血疗效分析. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 25: 1217-1218

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价

该研究观点鲜明, 可读性强, 对以后临床治疗具有一定的指导意义。

奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效

王卫东, 郭宝明

王卫东, 西宁市第二人民医院骨科 青海省西宁市 810003
郭宝明, 西宁市第二人民医院消化科 青海省西宁市 810003
王卫东, 副主任医师, 主要从事创伤、脊柱外科的研究。
作者贡献分布: 此文主要由王卫东完成; 研究过程由王卫东与郭宝明操作完成; 试剂的提供与数据分析由王卫东与郭宝明完成; 本论文写作由王卫东完成。
通讯作者: 王卫东, 副主任医师, 810003, 青海省西宁市城北区祁连路892号, 西宁市第二人民医院骨科。
dongdongwei00@126.com
电话: 0971-5130017
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-14
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of omeprazole vs famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures

Wei-Dong Wang, Bao-Ming Guo

Wei-Dong Wang, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Xining City, Xining 810003, Qinghai Province, China
Bao-Ming Guo, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Xining City, Xining 810003, Qinghai Province, China
Correspondence to: Wei-Dong Wang, Associate Chief Physician, Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Xining City, 892 Qilian Road, Chengbei District, Xining 810003, Qinghai Province, China. dongdongwei00@126.com
Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-14
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of famotidine and omeprazole in the treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures.

METHODS: Ninety patients with high energy multiple fractures who had stress-induced gastrointestinal bleeding and were treated at the Second People's Hospital of Xining City from January 2012 to December 2013 were randomly and equally divided into two groups: A and

B. Group A was given omeprazole, and group B received famotidine. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate was significantly higher in group A than in group B (91.1% vs 71.1%, $P < 0.05$). The bleeding time was significantly shorter in group A than in group B (8.2 h \pm 2.4 h vs 14.5 h \pm 3.4 h, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in group A than in group B (11.1% vs 26.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Omeprazole is superior to famotidine in the treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures in terms of better clinical efficacy and fewer adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High energy; Multiple fractures; Stress; Gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Famotidine

Wang WD, Guo BM. Clinical effects of omeprazole vs famotidine for treatment of stress-induced gastrointestinal bleeding in patients with high energy multiple fractures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 479-482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.479>

摘要

目的: 对比奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折伴应激性消化系出血的临床效果。

方法: 选取2012-01/2013-12西宁市第二人民医院90例高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为A组与B组, 均45例。A组给予奥美拉唑治疗, B组给予法莫替丁治疗, 观察两组的临床治疗效果。

结果: A组临床治疗有效率高于B组(91.1% vs 71.1%), 差异无统计学意义($P < 0.05$); A组止血

背景资料
应激性消化系出血是高能量多发骨折患者伴随的一种常见并发症, 加强止血对促进患者的康复治疗具有重要的作用。临床中对H₂受体拮抗剂、质子泵抑制药物进行对比观察, 分析二者的临床优越性。

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

研究背景

本研究重点分析奥美拉唑、法莫替丁药物在应激性消化系出血中的应用效果,对预后临床中治疗消化系出血提高参考依据。

时间为低于B组($8.2 \text{ h} \pm 2.4 \text{ h}$ vs $14.5 \text{ h} \pm 3.4 \text{ h}$),差异有统计学意义($P < 0.05$); A组不良反应发生率低于B组(11.1% vs 26.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:临床中对于高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果明显的优于法莫替丁,且不良反应少,值得临床中应用与推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:高能量;多发骨折;应激性;消化系出血;奥美拉唑;法莫替丁

核心提示: 高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果优于法莫替丁,提高患者的临床治疗效果。同时,其临床止血快,不良反应少,对以后的临床应用具有较好的指导意义。

王卫东, 郭宝明. 奥美拉唑与法莫替丁治疗高能量多发骨折患者应激性消化系出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 479-482 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.479>

0 引言

应激性消化系出血是高能量多发骨折术后的常见并发症之一,在临床中具有较高的发病率,且病情危急,进展快,对患者的康复具有重要的影响^[1,2]。因此,本研究重点分析奥美拉唑与法莫替丁在高能量多发骨折伴应激性消化系出血治疗中的应用效果,具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12西宁市第二人民医院90例高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者为研究对象,将其按照随机数字表法分为A组与B组,均45例。A组男性23例,女性22例,患者的年龄为34-77岁,平均年龄为52.1岁 \pm 8.8岁。B组男性22例,女性23例,患者的年龄为30-75岁,平均年龄为51.8岁 \pm 9.4岁。A组与B组患者的基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。奥美拉唑[批准文号:国药准字H20064797,华东医药(西安)博华制药有限公司]。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组的对象均给予常规的脱水和降压等治疗, A组给予口服奥美拉唑, 40.0 mg/次。

表 1 A组与B组治疗有效率对比观察 ($n = 45$)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率 $n(\%)$
A组	30	11	4	41(91.1)
B组	12	20	13	32(71.1)
χ^2 值				7.721
P 值				< 0.05

A组: 奥美拉唑; B组: 法莫替丁。

用药4-5 d之后采取上午8:00静脉滴注40.0 mg奥美拉唑, 晚上20:00口服20.0 mg奥美拉唑, 并连续4 d之后调整剂量为20.0 mg^[3]。B组静脉滴注20.0 mg法莫替丁治疗, 持续1 wk之后口服法莫替丁, 剂量为20.0 mg/次^[4]。两组患者均连续治疗4 wk, 观察其临床效果。

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)止血时间; (3)不良反应观察。

1.2.3 疗效评定: 主要依据临床症状与体征改善情况进行评估^[5], 将其分为3个等级: (1)显效: 治疗3 d之后未见呕血情况, 且大便潜血试验为阴性; (2)有效: 治疗5 d之后未见呕血情况, 且大便潜血试验为阴性; (3)无效: 治疗超过5 d之后依然存呕血, 且大便潜血试验为阳性。临床治疗有效率 = 显效% + 有效%。

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采用mean \pm SD进行表示, 独立样本采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床治疗有效率观察 A组临床治疗有效率为91.1%, B组临床治疗有效率为71.1%, 两组临床治疗有效率比较差异无统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组止血时间观察 A组止血时间为 $8.2 \text{ h} \pm 2.4 \text{ h}$, B组止血时间为 $14.5 \text{ h} \pm 3.4 \text{ h}$, A组明显的低于B组, 差异有统计学意义($t = 4.563, P < 0.05$)。

2.3 两组不良反应观察 A组不良反应发生率为11.1%, B组不良反应发生率为26.7%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

应激性消化系出血在临床中具有较高的发病率, 也是高能量多发骨折术后常见并发症。主要是机体在各种危重疾病和各种严重创伤的影响

相关报道

临床中对于应激性消化系出血治疗报道较多, 均认为在治疗的过程中应用质子泵抑制剂的奥美拉唑效果显著, 可以降低相关并发症的发生, 本研究也证实这一点。

表 2 A组和B组不良反应观察 (n = 45)

分组	口干(n)	头晕(n)	呕吐(n)	不良反应发生率n(%)
A组	2	2	1	5(11.1)
B组	3	5	4	12(26.7)
χ^2 值				9.251
P值				<0.05

A组: 奥美拉唑; B组: 法莫替丁。

下引起的消化系出血, 严重的影响患者的身体健康^[6]。临床研究^[7]显示, 术后6 d是应激性消化系出血的高发期, 其发病机制也相对比较复杂。因此, 临床中积极的治疗该病是医生们关注的重点。随着临床中对胃壁细胞的分泌酸功能与胃黏膜防御能力的研究, 且作用于壁细胞的抗胃酸分泌药物以及防御因子增强药物均成了应激性消化系出血的最主要药物。质子泵抑制药物的主要有奥美拉唑, 其抑酸能力相对较强, 且不良反应少。另外, H₂受体拮抗剂类也是治疗该病的典型药物, 代表药物主要有法莫替丁。临床中为了进一步的了解二者药物的临床应用效果, 对奥美拉唑和法莫替丁的临床治疗效果进行对比观察。

法莫替丁属于H₂受体拮抗剂, 在临床中能够有效的阻断壁细胞上的组织胺H₂受体, 且壁细胞能够较好的对胃泌素与乙酰胆碱的刺激产生反应^[8]。临床研究^[9]显示, 该药物对胃酸的分泌具有较强的效果, 且作用效果明显的高于传统的西咪替丁, 且作用强度高达30多倍, 尤其在胃和十二指肠溃疡以及应激性溃疡与急性胃黏膜出血中具有较好的应用效果。奥美拉唑属于一种质子泵抑制剂, 能够较好抑制胃酸的分泌, 并且间接的促使胃窦部G细胞大量的释放胃泌素, 从而提高血清中的胃泌素^[10,11]。同时, 还能够有效的增加胃部黏膜内部的供血量, 提高其肠胃细胞的营养^[12]。且对提高胃部细胞膜稳定性和能够较好的保护胃黏膜屏障。另外, 奥美拉唑能够较好的抑制幽门螺旋杆菌, 从而更好地帮助胃和十二指肠病变的黏膜组织止血, 提高临床治疗效果^[13,14]。经过此次的临床研究分析, 临床中对于高能量多发骨折并应激性消化系出血患者采取奥美拉唑的临床效果明显的优于法莫替丁的临床效果。数据显示, A组临床治疗有效率91.1%, 明显地高于B组的71.1%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步说明, 临床中应用奥美拉

唑的临床效果明显优于法莫替丁, 说明止血方面奥美拉唑的优越性。同时, 数据还显示, A组止血时间和不良反应发生率均明显的低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步说明, 临床中应用奥美拉唑可以较快的停止出血, 并且治疗安全性高^[15]。

总之, 临床中对于高能量多发骨折伴应激性消化系出血患者应用奥美拉唑的临床效果优于法莫替丁, 可提高患者的临床治疗效果。同时, 止血快, 不良反应少, 值得在临床中应用。

4 参考文献

- 涂贵祥. 应激性溃疡致上消化道出血38例诊治体会. 中国民族民间医药 2010; 19: 111
- 潘欣, 刘亚娟. 应激性溃疡致上消化道出血68例临床诊治探讨. 中外健康文摘 2011; 8: 150-151
- 吴洪娟. 奥美拉唑治疗脑血管病并发应激性溃疡上消化道出血的效果观察. 中国医药指南 2012; 10: 110
- 吴新荣, 陈爱萍. 上消化道出血内科治疗三种药物效果比较研究. 中国民康医学 2013; 25: 40
- 马驰骋, 李振作. 奥美拉唑与法莫替丁预防应激性上消化道溃疡出血的疗效比较. 药学与临床研究 2008; 16: 380-382
- 谢战杰, 王子鸿, 郭弋. 老年人上消化道出血的病因构成及相关因素研究. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 27-29
- 孙惠英. 289例上消化道出血临床分析. 中国实用医刊 2013; 40: 10-11
- Sakurada T, Kawashima J, Ariyama S, Kani K, Takabayashi H, Ohno S, Kato S, Yakabi K. Comparison of adjuvant therapies by an H₂-receptor antagonist and a proton pump inhibitor after endoscopic treatment in hemostatic management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dig Endosc* 2012; 24: 93-99 [PMID: 22348833 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01176.x]
- Iida H, Inamori M, Akimoto K, Mawatari H, Endo H, Nozaki Y, Akiyama T, Ikeda T, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Early effects of intravenous administrations of lansoprazole and famotidine on intragastric pH. *Hepatogastroenterology* 2012; 56: 551-554 [PMID: 19579641]
- 章德华, 江砚明. 奥美拉唑治疗脑血管病并发应激性溃疡上消化道出血60例临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 36-38

创新盘点

本研究中阐述了奥美拉唑在高能量骨折伴应激性消化系出血治疗中较法莫替丁更具优越性, 且临床中通过不同的临床观察指标进行分析, 更好的了解其优越性。

应用要点

本研究对以后高能量骨折伴应激性消化系出血的治疗具有较好的指导作用, 且进一步阐述临床中应用奥美拉唑在消化系出血治疗中的应用价值。

同行评价
本研究阐述了临床中两种不同类型的止血药物应用效果,对以后临床医师选择药物治疗有一定的参考价值。

- 11 卢俊波. 奥美拉唑治疗应激性溃疡致上消化道出血34例临床观察. 中国当代医药 2009; 16: 62-65
- 12 吕永恒, 李世英. 奥美拉唑治疗应激性溃疡上消化道出血疗效评价. 中国综合临床 2004; 20: 130-131
- 13 冯舟. 奥美拉唑治疗上消化道出血160例疗效分析. 中

- 国社区医师(医学专业) 2013; 13: 195-196
- 14 梁保坤. 奥美拉唑治疗应激性上消化道出血的疗效分析. 中国民族民间医药 2013; 22: 122-122
- 15 邓世满. 奥美拉唑治疗应激性上消化道出血的疗效观察. 中外医学研究 2013; 7: 122-123

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的411位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理

程锡华, 陈晚先, 曾 维

程锡华, 武汉市第三医院光谷关山院区门诊部 湖北省武汉市 430074

陈晚先, 武汉市第三医院光谷关山院区消化内科 湖北省武汉市 430074

曾维, 武汉市武昌医院护理部 湖北省武汉市 430063

程锡华, 主管护师, 主要从事妇产科临床护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由程锡华完成; 研究过程由程锡华、陈晚先及曾维操作完成; 数据分析由程锡华与陈晚先完成; 本文写作由程锡华完成。

通讯作者: 陈晚先, 副主任医师, 430074, 湖北省武汉市关山路1号, 武汉市第三医院光谷关山院区消化内科。

cxhchenghua@163.com

电话: 027-87427931

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-25

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures

Xi-Hua Cheng, Wan-Xian Chen, Wei Zeng

Xi-Hua Cheng, Department of Outpatient Services, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430074, Hubei Province, China

Wan-Xian Chen, Department of Gastroenterology, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430074, Hubei Province, China

Wei Zeng, Department of Nursing, Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan 430063, Hubei Province, China

Correspondence to: Wan-Xian Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guanggu Guanshan Campus of the Third Hospital of Wuhan, 1 Guanshan Road, Wuhan 430074, Hubei Province, China. cxhchenghua@163.com

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-25

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To observe the gastrointestinal adverse reactions of Hemabate injection at different sites in cesarean section and discuss nursing measures.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 120 women who received Hemabate injection at different sites (group A: intrauterine injection; group B: intramuscular injection into

the deltoid muscle) in cesarean section between January 2011 and December 2012. Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures were analyzed.

RESULTS: The incidences of bleeding at 2 and 24 h postpartum showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of gastrointestinal adverse reactions was significantly lower in group A than in group B (15.7% vs 42.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Intrauterine injection of Hemabate is superior to intramuscular injection into the deltoid muscle with regard to lower incidence of gastrointestinal adverse reactions, although the incidences of postpartum bleeding are similar between the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cesarean section; Gastrointestinal adverse reactions; Hemabate; Nursing Method

Cheng XH, Chen WX, Zeng W. Hemabate injection at different sites in cesarean section: Gastrointestinal adverse reactions and nursing measures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 483-485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/483.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.483>

摘要

目的: 观察剖宫产术中不同部位注射欣母沛的消化系不良反应情况, 并且分析其临床护理方法。

方法: 采取回顾性方法分析2011-01/2012-12 120例欣母沛在剖宫产术中不同部位注射患者的效果, 观察不良反应, 并了解其临床护理方法。

结果: A组 vs B组产妇产后2、24 h出血量差异无统计学意义($P > 0.05$); A组消化系不良反应发生率15.7% vs B组42.0%, 差异有统计学

背景资料

剖宫产术后应用欣母沛预防产后出血具有重要的作用, 但是对于不同注射的方式一直是临床关注的热点。了解不同注射方法对消化系不良反应的影响对临床治疗具有重要的作用。

同行评议者
汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

研发前沿

本研究重点阐述临床中欣母沛在剖宫产术中的不同注射方式对其消化不良反应的影响,从而全面的了解欣母沛在剖宫产术中正确注射方式,降低相关不良反应发生。

意义($P<0.05$)。

结论: 欣母沛在剖宫产术中不同部位注射的效果相似,但是上臂三角肌注射后出现消化不良反应明显增加,临床中应合理的选择注射部位,并实施针对性的护理。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 剖宫产术; 消化不良反应; 欣母沛; 护理方法

核心提示: 欣母沛在剖宫产术中不同部位注射的效果相似,但是上臂三角肌注射后出现消化不良反应明显高于子宫体注射。因此,临床中应合理的选择注射部位,并实施针对性的护理。

程锡华, 陈晚先, 曾维. 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化不良反应的比较及护理. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 483-485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/483>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.483>

0 引言

产后出血是剖宫产术后常见并发症,也是导致产妇死亡的最主要原因。宫缩乏力是导致产后出血的主要原因,而对于宫缩乏力常常采取宫缩素进行预防与治疗^[1]。欣母沛是临床中治疗宫缩乏力的主要药物之一,对促进子宫体肌收缩和促进胃肠道平滑肌收缩,使得机体出现不同程度的消化不良反应发生^[2,3]。因此,本研究重点阐述不同部位注射欣母沛对剖宫产术后消化不良反应的影响,并分析其临床护理方法,具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2012-12 120例欣母沛在剖宫产术中不同部位注射患者为研究对象,并且将不同注射部位的患者分为A组(子宫体注射,70例)和B组(上臂三角肌注射,50例)。A组年龄为22-37岁,平均年龄为27.4岁 \pm 5.6岁。孕周时间为37-42 wk,平均时间39.4 wk \pm 2.2 wk。剖宫产指征:前置胎盘30例,瘢痕子宫22例,双胎妊娠18例。B组年龄为21-36岁,平均年龄为26.9岁 \pm 6.4岁。孕周时间为38-42 wk,平均时间39.8 wk \pm 2.1 wk。剖宫产指征:前置胎盘25例,瘢痕子宫15例,双胎妊娠10例。A组与B组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

相关报道

临床中应用欣母沛在预防剖宫产术后产后出血具有明显的作用,但是应用欣母沛治疗的过程中孕妇存在有不同程度的消化不良反应。本研究对欣母沛不同注射方式进行分析,从而为降低术后消化不良反应提供参考。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究的两组对象均采用剖宫产手术治疗,A组孕妇在切开子宫下段吸尽羊水之后,待胎儿分娩出之后应及时的在子宫体注射250.0 μ g欣母沛。对于出血比较明显的,应间隔15-30 min进行追加注射,总剂量不超过2.0 mg^[4]。B组孕妇待胎儿分娩出之后应在上臂三角肌进行注射250.0 μ g欣母沛,且进针深度在0.5-0.8 cm,注射时间为30 s,注射完毕之后按压30 s^[5]。

1.2.2 观察指标: (1)出血量观察;(2)消化不良反应观察。

1.2.3 出血量评估^[6]: 采取容积法和称重法进行测定,将血液的质量换算为血液毫升数,且计算方法为手术布类在手术前后的质量差/1.05。消毒卫生纸使用前后质量差/1.05。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理,计量资料采取mean \pm SD进行表示,独立样本采取 t 检验,计数资料采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产后出血量观察 A组产妇产后2、24 h出血量与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组消化不良反应观察 A组消化不良反应发生率为15.7%,B组消化不良反应发生率为42.0%,两组消化不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

3.1 不同注射部位效果分析 剖宫产术是妇产科常见的手术,而产后出血是其常见的并发症,在临床中具有较高的发病率,也是造成产后死亡的最主要原因。临床研究^[7]显示,应用欣母沛在产后出血具有重要的作用,属于前列素氨丁三醇,在临床中起效比较快,且作用也相对比较持久,更好的收缩子宫肌肉。同时,还能够扩张子宫颈,达到收缩胎盘附着部位的子宫肌,更好的促进胎盘排出,降低产后出血。但是,临床中对于不同注射部位效果依然无明显的报道^[8]。因此,本研究通过对欣母沛不同注射部位的应用效果进行探讨。此次的临床研究分析,临床中采取子宫体注射欣母沛和上臂三角肌注射欣母沛在剖宫产术中的效果相似。数据也显示,两组产后2、24 h出血量比较差异均无统

表 1 A组和B组产后出血量观察 (mean ± SD, mL)

分组	n	产后2 h出血量	产后24 h出血量
A组	70	166.4 ± 34.8	366.9 ± 88.5
B组	50	171.5 ± 32.9	378.5 ± 78.6
t值	-	0.462	0.513
P值	-	>0.05	>0.05

A组: 欣母沛子宫体注射; B组: 欣母沛上臂三角肌注射。

计学意义($P>0.05$)。进一步说明其临床应用效果。但是, 在降低消化系不良反应方面子宫体注射欣母沛的效果优于上臂三角肌注射欣母沛效果。主要是由于上臂三角肌注射引起子宫肌肉的收缩, 可以促使其他的部位平滑肌收缩, 最终导致消化系平滑肌的收缩, 引起恶心和腹泻^[9]。

3.2 临床护理方法 临床中应用欣母沛除了具有较好的收缩子宫和消化系平滑肌的效果之外, 还能够有效的收缩呼吸道平滑肌, 甚至导致哮喘的发生^[10]。因此, 临床中护理人员应全面的了解欣母沛使用禁忌症, 且对于伴有哮喘的产妇应严禁使用, 手术前应全面的了解产妇是否有哮喘病史^[11]。同时, 欣母沛使用的过程中还以收缩血管的平滑肌, 导致血压的升高, 而妊娠高血压产妇应避免这种药物的使用。临床中, 注射欣母沛之后护理人员应密切的观察, 判断患者是否出现出血的情况和药物的不良反应, 一旦出现有异常应及时的采取控制措施^[12]。同时, 护理人员应告诉产妇使用药物过程中的不良反应以及处理的方式。患者在临床治疗的过程中, 一旦出现有明显不良反应, 及时地报告医师, 并将其产妇头偏向一侧, 从而有效地避免呕吐导致的窒息情况^[13]。同时, 产妇在治疗的过程中出现的腹泻和腹痛等临床症状, 护理人员应在产妇臀部垫入吸水垫, 并且需要密切的注意其阴道和切口的变化。临床中对于伴有其他心率加快和血压升高等情况, 应动态的监测, 并及时的给予对症治疗, 从而缓解患者的临床症状^[14,15]。临床研究显示, 临床中应用欣母沛很有可能引发羊水栓塞的可能。因此, 临床中护理人员在护理的过程中引起足够的重

表 2 A组和B组消化系不良反应观察

分组	n	恶心、呕吐	腹泻	不良反应发生率n(%)
A组	70	5	6	11(15.7)
B组	50	8	13	21(42.0)
χ^2 值	-			5.271
P值	-			<0.05

A组: 欣母沛子宫体注射; B组: 欣母沛上臂三角肌注射。

视, 降低护理的风险。

4 参考文献

- 刘桂英. 剖宫产术后出血原因及防治分析. 中国医药导刊 2014; 11: 536-537
- 顾逢春, 朱玉莲, 陈霞, 卢明霞, 陈伟华. 欣母沛对剖宫产后出血和泌乳功能的影响. 中国医药导报 2011; 8: 79-80
- 王溢. 欣母沛治疗产后出血疗效观察. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 173-174
- 杨再兰. 欣母沛治疗难治性产后出血的临床观察及护理. 护理实践与研究 2011; 8: 37-39
- 严俊. 欣母沛不同给药方式对产后出血的疗效观察. 浙江临床医学 2009; 11: 1335-1336
- 邱秀红, 詹玮玲. 欣母沛防治产后出血的可行性及临床价值. 中国现代医生 2014; 52: 131-133
- Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, Arisoy R, Ertekin AA, Tugrul S, Pekin O. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 167-170 [PMID: 23298893 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.025]
- Turan J, Ojengbede O, Fathalla M, Mourad-Youssif M, Morhason-Bello IO, Nsima D, Morris J, Butrick E, Martin H, Camlin C, Miller S. Positive effects of the non-pneumatic anti-shock garment on delays in accessing care for postpartum and postabortion hemorrhage in Egypt and Nigeria. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 91-98 [PMID: 21190486 DOI: 10.1089/jwh.2010.2081]
- 袁力, 何善阳, 陈淑琴. 两种不同方法应用欣母沛预防剖宫产术后出血的临床观察. 中国妇幼保健 2010; 25: 5115-5118
- 赵利芳. 欣母沛治疗产后出血的临床观察及护理. 中国实用医药 2013; 8: 170-171
- 胡娣华. 欣母沛治疗宫缩乏力性产后出血的临床观察. 海南医学院学报 2010; 16: 1199-1201
- 雷艳. 欣母沛治疗宫缩乏力导致产后出血患者的护理研究. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 894-895
- 曾孝花. 欣母沛治疗宫缩乏力产后出血的对比观察及护理体会. 实用临床医药杂志 2013; 17: 154-159
- 李乡梅. 护理干预在产后出血的临床作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 509-511
- 马丽华, 曹坚. 欣母沛预防宫缩乏力性产后出血的临床观察. 中国血液流变学杂志 2011; 21: 693-694, 769

创新盘点

本研究对欣母沛两种不同的注射方法进行分析, 了解二者的区别, 从而为临床中降低术后消化系不良反应提供准确的参考。同时, 其临床应用价值也比较突出。

同行评价

本研究临床应用价值明确, 阐述欣母沛在剖宫产术中不同部位注射效果, 并分析其对术后消化系不良反应的影响, 全面地了解其临床护理方法, 可行性强。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素

谢华平, 侯伟, 赵秋

背景资料
肠镜结直肠息肉切除能降低结直肠癌发生率及致死率, 但肠镜息肉切除可产生出血、穿孔以及息肉电凝切除术后综合症, 结直肠息肉电切术后迟发性出血, 极大影响患者医疗处理过程。分析引起迟发性出血的危险因素有利于规范结直肠息肉电切治疗。

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

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

谢华平, 主治医师, 主要从事消化系统早癌的诊治及研究。

作者贡献分布: 此课题由谢华平与赵秋设计; 研究过程由谢华平与侯伟操作完成; 数据分析由谢华平完成; 本论文写作由赵秋指导, 谢华平完成。

通讯作者: 赵秋, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。zhaoqiu@medmail.com.cn

电话: 027-83663333

收稿日期: 2014-10-26 修回日期: 2014-12-01

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding

Hua-Ping Xie, Wei Hou, Qiu Zhao

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

Hua-Ping Xie, Wei Hou, Qiu Zhao, Digestive Endoscopic Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiu Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhaoqiu@medmail.com.cn

Received: 2014-10-26 Revised: 2014-12-01

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To identify risk factors for delayed postpolypectomy bleeding (DPPB) and analyze the correlations of these risk factors with DPPB.

METHODS: A total of 2292 polypectomies performed in 1426 cases between November 2008 and April 2014 were retrospectively reviewed. Polyp-related and procedure-related factors were evaluated as potential risk factors for DPPB.

RESULTS: Delayed bleeding occurred in 20 (1.4%) cases. Multivariate analysis revealed that polyp size > 10 mm [odds ratio (OR) = 1.222, 95% confidence interval (CI): 1.205-1.239, $P = 0.003$], location in the right hemicolon

(OR = 1.152, 95% CI: 1.137-1.167, $P = 0.049$), and inadequate endoscopic experience of endoscopist (OR = 1.307, 95% CI: 1.288-1.326, $P = 0.046$) were significant risk factors for DPPB. Right-sided polypectomy by an inexperienced endoscopist (OR = 1.992, 95% CI: 1.975-2.009, $P = 0.000$) significantly increased the risk for DPPB.

CONCLUSION: Polyp size, right hemicolon location and inadequate endoscopic experience of endoscopist were identified as potential risk factors for DPPB.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polypectomy; Delayed postpolypectomy bleeding; Risk factors

Xie HP, Hou W, Zhao Q. Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 486-490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.486>

摘要

目的: 明确迟发性结直肠息肉切除术后出血危险因素以及这些因素与迟发性出血关系。

方法: 回顾性分析2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院1426例2292枚结直肠息肉切除中与息肉以及操作相关的可能危险因素。

结果: 息肉电切术后迟发性出血发生于20例患者(发生率1.4%)。多因素分析发现息肉 > 10 mm[相对危险度(odds ratio, OR) = 1.222, 95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI): 1.205-1.239, $P = 0.003$], 位于右半结肠(OR = 1.152; 95%CI: 1.137-1.167, $P = 0.049$), 内镜医师经验欠缺(OR = 1.307, 95%CI: 1.288-1.326, $P = 0.046$)是息肉电切术后迟发性出血有统计学意义危险因素。经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除(OR = 1.992, 95%CI: 1.975-2.009, $P = 0.000$)增加迟发性出血风险。

同行评议者
顾国利, 副主任医师, 空军总医院普通外科

结论: 息肉大小、右半结肠息肉以及内镜医师经验欠缺是迟发性结直肠息肉切除术后出血独立危险因素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 息肉切除; 息肉切除术后迟发性出血; 危险因素

核心提示: 本文通过回顾性分析2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院1426例2292枚结直肠息肉电切术, 查找与息肉以及操作相关的可能危险因素, 发现息肉电切术后迟发性出血发生率1.4%。息肉>10 mm、位于右半结肠、内镜医师经验欠缺是息肉电切术后迟发性出血有统计学意义危险因素。经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除增加迟发性出血风险。

谢华平, 侯伟, 赵秋. 结直肠息肉切除术后迟发性出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 486-490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/486.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.486>

0 引言

结直肠癌是目前全球肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1]。很大一部分结直肠癌由致癌性分子改变导致腺瘤性息肉恶变而来^[2]。长期随访资料表明, 肠镜结直肠息肉切除能降低结直肠癌发生率及致死率^[3-5]。但肠镜息肉切除可产生出血、穿孔以及息肉电凝切除术后综合症^[6,7]。最常见的并发症是出血, 包括即时及早期出血、迟发性息肉切除术后出血。即时及早期出血, 常常能及时发现行内镜下治疗, 罕见情况下需要介入治疗或者外科手术治疗。息肉电切术后迟发性出血(delayed postpolypectomy bleeding, DPPB)是指息肉切除术后12 h-14 d发生肠道出血, 只能通过出血临床表现来加以最先辨认, 极大影响患者医疗处理过程^[6]。本文搜集华中科技大学同济医学院附属同济医院2008-11/2014-04结直肠息肉内镜切除1426例进行分析, 以期确认相关危险因素, 减少DPPB风险。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-11/2014-04华中科技大学同济医学院附属同济医院所有肠道息肉电切患者临床资料进行分析。肠道息肉<3 mm并仅用氩离子凝固术处理的患者排除在外。1482例完成肠道息肉电切, 56例因资料不完整而排除

在外。1426例共2292例息肉电切纳入研究。有服用阿司匹林或者其他抗凝、抗血小板聚集等药物的患者术前停用上述药物1 wk以上再接受治疗。所有患者治疗前进行清肠准备, 术后观察数天, 无肠道出血等方可离院, 如有出血则及时处理。

1.2 方法

1.2.1 肠道息肉电切除: 肠道息肉电切方法分为3种: (1)高频电凝切除术。直接圈套息肉基底部高频电凝切除(图1A, B); (2)内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)术。基底注射美兰标记的1:10000肾上腺素生理盐水抬举后高频电凝切除(图1C, D, F, G); (3)尼龙绳圈套切除术。带蒂息肉, 尼龙绳套扎根部后高频电凝切除(图1C, D)。息肉大小根据贴近病灶时活检钳张开时大小(5 mm)进行计算。息肉形态根据日本结直肠肿瘤研究学会定义的标准进行分类, 非隆起型(宽基或者扁平隆起)和隆起型(蒂或亚蒂)^[8]。息肉部位分为左半结肠(横结肠中段以远、降结肠、乙状结肠及直肠)和右半结肠(横结肠中段以近、升结肠及回盲部)^[6]。操作者分为两组: 一组为长期进行肠镜操作及肠道息肉电切、肠道息肉电切>400例者, 包括7名医师, 为经验丰富组; 另一组为2008年前后进行肠镜操作、无肠道息肉切除经验或者肠道息肉切除<100例者, 包括10名医师, 为经验欠缺组。

1.2.2 疗效指标: 术后观察有无腹痛及出血情况。术后腹痛持续不能缓解者腹部放射学检查排查有无穿孔, 便血者肠镜检查明确有无出血及出血部位并行内镜下止血治疗。

统计学处理 所有数据以mean±SD表示。利用SPSS13.0软件进行多因素方差及回归分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPPB发生情况 共1426例患者进行2292枚息肉切除, 平均年龄50.11岁±15.52岁, 男性999例(70.1%)。20例(1.40%)发生DPPB, 1例内镜止血时出现搏动样动脉出血以及黏膜下较大血肿形成、钛夹治疗不成功转外科手术成功止血, 19例内镜下成功止血, 实例如图1H, I。

2.2 息肉电切 每例平均进行1.60个±1.00个息肉切除, 息肉大小平均为7.58 mm±5.81 mm。就息肉形态而言, 隆起型息肉1230枚(53.7%), 其

研究前沿
息肉电切术后迟发性出血影响因素多种多样, 可分为患者相关因素、息肉相关因素以及操作相关因素。与患者相关因素, 例如使用抗凝、抗血小板聚集药物, 临床已引起足够重视, 在电切术前停用相关药物以减少风险。与息肉相关及与操作相关因素, 需要进一步研究以指导临床治疗。

相关报道
国外学者近期报道, 息肉大小、内镜医师操作水平以及右半结肠息肉电切是电切术后迟发性出血独立危险因素。

创新盘点

本文对1426例结直肠息肉电切病例进行分析。利用比较详实的数据证实息肉>10 mm、右半结肠息肉、内镜医师经验欠缺是息肉电切术后迟发性出血有统计学意义危险因素。经验欠缺内镜医师进行右半结肠息肉切除增加迟发性出血风险。

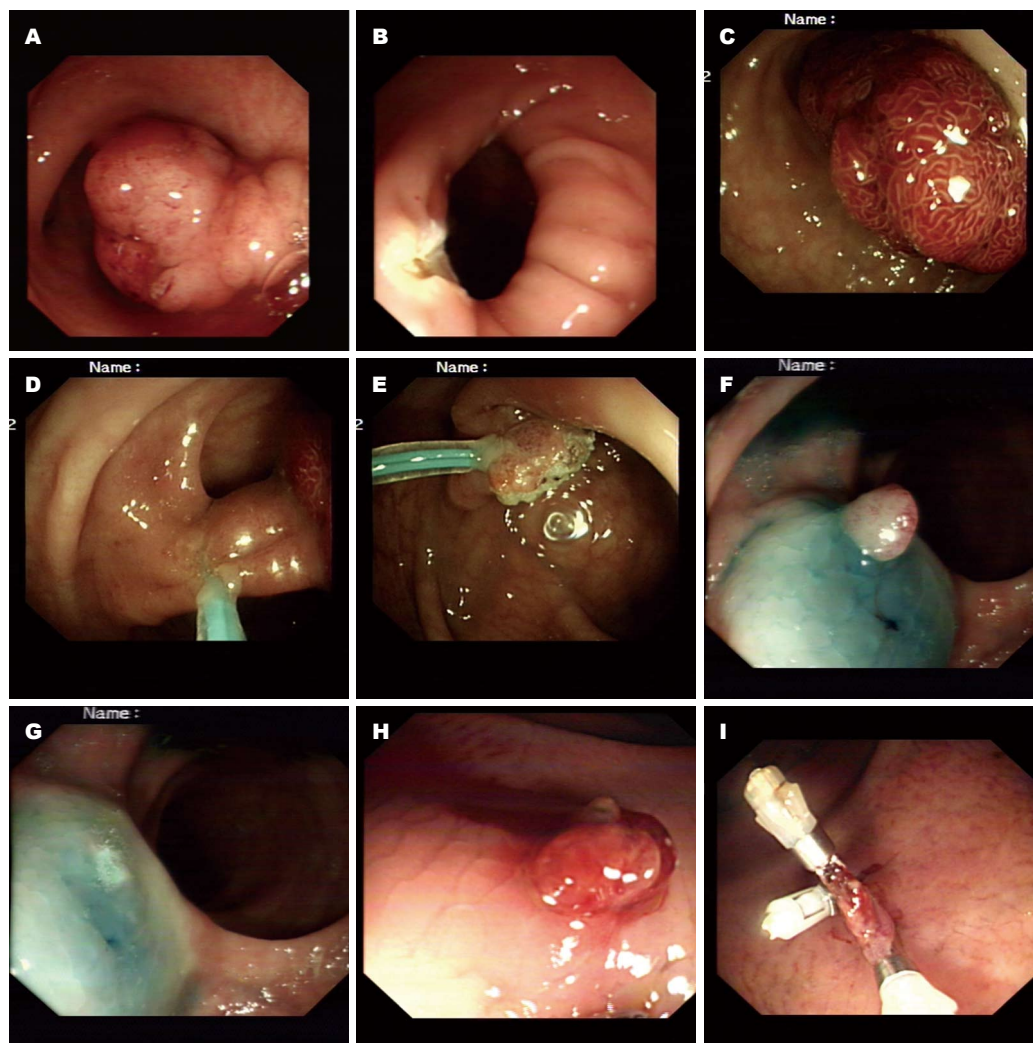


图1 结直肠息肉电切术及出血处理。A: 直肠亚蒂息肉; B: 高频电凝切除术后创面; C: 乙状结肠长蒂息肉; D: 尼龙绳圈套套扎根部; E: 尼龙绳套扎后电切创面; F: 直肠亚蒂息肉, 黏膜下注射后抬举良好; G: EMR术后创面; H: 2 d后出血, EMR术后创面血栓头形成; I: 钛夹三枚成功封闭创面止血。EMR: 内镜下黏膜切除术。

中带蒂息肉340枚(14.8%), 亚蒂息肉为890枚(38.9%); 非隆起型息肉1062枚(46.3%), 其中宽基934枚(40.7%), 扁平128枚(5.6%)。就息肉位置而言, 1922枚(83.9%)位于左半结肠, 370枚(16.1%)位于右半结肠, 息肉最常见位置为乙状结肠(730枚, 31.8%), 其后依次为直肠(645枚, 28.2%), 横结肠(293枚, 12.8%), 降结肠(272枚, 11.9%), 升结肠(257枚, 11.2%)、回盲部(95枚, 4.1%)。就治疗方法而言, 1276枚(55.7%)行EMR术, 941枚(41.1%)行高频电凝切除术, 75例(3.3%)息肉尼龙绳套扎根部后行高频电凝切除术(表1)。

2.3 危险因素 在多因素分析中, 性别、年龄及切除方法与结直肠息肉电切出血关联没有统计学意义(性别/年龄/切除方法; $P = 0.627, 0.769, 0.093$)。息肉切除数目在出血组中较不出血组

多且差异有统计学意义(2.150 vs $1.591, P = 0.013$)。切除息肉大小出血组较不出血组为大且差异有统计学意义($14.750 \text{ mm} \pm 10.417 \text{ mm}$ vs $7.522 \text{ mm} \pm 5.716 \text{ mm}, P = 0.000$)。切除息肉大小>10 mm增加出血风险1.222倍(95%CI: $1.205-1.239, P = 0.003$)。就部位而言, 出血发生于1枚回盲部息肉(1/95, 1.1%)、4枚升结肠息肉(4/257, 1.6%)、2枚横结肠息肉(2/293, 0.7%)、2枚降结肠息肉(2/272, 0.7%)、5枚乙状结肠息肉(5/730, 0.7%)、6枚直肠息肉(6/645, 0.9%)。右半结肠息肉出血风险增加1.152倍(95%CI: $1.137-1.167, P = 0.049$)。经验欠缺组增加出血风险1.307倍并有统计学意义(95%CI: $1.288-1.326, P = 0.046$)。经验欠缺组进行右半结肠息肉切除将增加出血风险1.992倍(95%CI: $1.975-2.009, P = 0.000$)(表2)。

应用要点

在结直肠息肉电切中, 较大息肉以及右半结肠息肉电切时操作者应谨慎操作, 初学者必须接受足够数量和足够时间操作训练以降低迟发性电切术后出血风险。

表 1 DPPB危险因素分析

项目	对照组	出血组	P值
<i>n</i>	1406	20	
年龄(岁)	50.13 ± 15.54	48.58 ± 14.86	0.666
男性 <i>n</i> (%)	984(70.0)	15(75.0)	0.726
数目	1.591 ± 0.985	2.211 ± 1.004	0.008
大小(mm)	7.522 ± 5.716	15.316 ± 10.381	0.000
位置 <i>n</i> (%)			0.049
右半结肠	363(16.0)	7(35.0)	
左半结肠	1909(84.0)	13(65.0)	
息肉形态 <i>n</i> (%)			0.593
隆起型	1216(53.5)	14(70.0)	
非隆起型	1056(46.5)	6(30.0)	
切除方式 <i>n</i> (%)			0.093
EMR术	1266(55.7)	10(50.0)	
高频电凝切除术	933(41.1)	8(40.0)	
尼龙绳套扎+高频电凝切除术	73(3.2%)	2(10.0)	

DPPB: 息肉电切术后迟发性出血; EMR: 内镜下黏膜切除术.

表 2 息肉电切术后迟发性出血多因素分析

项目	OR	95%CI	P值
息肉位置(右半结肠)	1.152	1.137 - 1.167	0.049
大小(>10 mm)	1.222	1.205 - 1.239	0.003
息肉形态	1.985	1.974 - 1.997	0.306
内镜医生经验(经验欠缺组)	1.307	1.288 - 1.326	0.046
息肉位置+内镜医生经验(右半结肠+经验欠缺组)	1.992	1.975 - 2.009	0.000

3 讨论

结直肠息肉内镜下切除存在DPPB风险. Rutter等^[9]报道30881例结直肠息肉切除中, 291例出现DPPB, 发生率达0.94%. Choung等^[6]统计3788例结直肠息肉内镜切除, 42例出现DPPB, 发生率为1.10%. Kim等^[7]研究发现DPPB发生率为0.94%(18/1841). Sieg等^[10]德国DPPB发生率为0.79%. 本研究中, DPPB发生率为1.40%, 略高于国外报告结果, 可能与研究期间较多年轻医师参与息肉电切有关.

切除息肉大小与DPPB密切相关. 本研究结果表明, 切除息肉大小与DPPB相关并有统计学意义, 息肉大小>10 mm增加出血风险1.222倍. Wu等^[11]研究结果表明, 息肉≥20 mm时, DPPB发生率为3.8%, 而息肉<20 mm时DPPB仅为0.3%. Choung等^[6]及Kim等^[12]研究也表明, 切除息肉大小与DPPB密切相关, 息肉大小>10 mm增加出血风险2.355-4.803倍. Rutter等^[9]研究表

明, 息肉大小增加DPPB风险3.90倍并有统计学意义. Buddingh等^[13]发现, 息肉直径每增加1 mm, DPPB风险增加13%. 而且, 本研究发现单次切除息肉数目也与DPPB相关并有统计学意义, 这与Choung等^[6]的研究相符.

操作医师经验与DPPB密切相关. 本研究表明, 经验不足医师操作, 增加DPPB的风险1.307倍. Choung等^[6]将息肉切除医师分为3组, 一组为操作病例在900例以上的医师, 一组为操作病例在300-900例, 一组为少于300例, 统计分析结果表明, 操作病例300以内的医师, 增加DPPB风险达4.803倍. 操作医师经验不足是DPPB的主要危险因素, Choung等^[6]建议操作医师培训应为2年400例, 以降低DPPB的发生风险.

本研究表明, 右半结肠息肉增加DPPB风险1.152倍. 绝大多数的研究认可息肉大小增加DPPB风险, 但是对息肉部位与DPPB关系存在不一致的结论. 2005年, MUPS最先发现右

名词解释

息肉电切术后迟发性出血(delayed postpolypectomy bleeding, DPPB): 指息肉切除术后12 h-14 d发生肠道出血, 只能通过出血临床表现来加以最先辨认, 极大影响患者医疗处理过程.

同行评价
文章的科学性、
创新性和可读性
较好,具有一定的
临床指导意义。

半结肠息肉增加DPPB的出血风险达2.40倍^[14]。2013年, Buddingh等^[13]发现息肉位于右半结肠是DPPB独立危险因素, 风险增加达4.67倍。Choung等^[6]也证明右半结肠息肉增加DPPB风险2.289倍。右半结肠结构组织疏松, 当进行黏膜下注射时, 容易渗漏或者膨胀不完全而无法形成有效的黏膜下水垫; 经验不足医生进行操作时更容易导致热损伤或者胶原蛋白网络损害, 增加血管损伤风险及需要更长时间愈合^[6,15]。本研究进一步分析显示, 经验不足医师进行右半结肠息肉切除时, 增加DPPB出血风险达1.992倍。

本研究表明, 息肉较大、操作医师经验不足以及右半结肠息肉均是DPPB独立危险因素。肠镜医师在进行息肉电切时, 应给予足够时间和足够数量息肉电切培训。息肉电切时充分考虑上述危险因素并加以改进, 有利于减少DPPB风险。

4 参考文献

- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145 [PMID: 22752881 DOI: 10.1002/ijc.27711]
- Tutticci N, Bourke MJ. Advanced endoscopic resection in the colon: recent innovations, current limitations and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 161-177 [PMID: 24308750 DOI: 10.1586/17474124.2014.866894]
- Winawer SJ, Zaubler AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072]
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 770-775; quiz 711 [PMID: 19268269 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.030]
- Choung BS, Kim SH, Ahn DS, Kwon DH, Koh KH, Sohn JY, Park WS, Kim IH, Lee SO, Lee ST, Kim SW. Incidence and risk factors of delayed postpolypectomy bleeding: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 784-789 [PMID: 24231934 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000027]
- Kim do H, Lim SW. Analysis of delayed post-polypectomy bleeding in a colorectal clinic. *J Korean Soc Coloproctol* 2011; 27: 13-16 [PMID: 21431091 DOI: 10.3393/jksc.2011.27.1.13]
- Ishiguro S. [Pathological diagnosis of colorectal cancer according to Japanese classification of colorectal carcinoma]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 3: 325-329 [PMID: 22213978]
- Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, Patnick J, Blanks RG. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46: 90-97 [PMID: 24477363 DOI: 10.1055/s-0033-1344987]
- Sieg A, Theilmeier A. [Results of colonoscopy screening in 2005--an Internet-based documentation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 379-383 [PMID: 16479468]
- Wu XR, Church JM, Jarrar A, Liang J, Kalady MF. Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding: how to minimize your patients' risk. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1127-1134 [PMID: 23440363 DOI: 10.1007/s00384-013-1661-5]
- Kim JH, Lee HJ, Ahn JW, Cheung DY, Kim JI, Park SH, Kim JK. Risk factors for delayed post-polypectomy hemorrhage: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 645-649 [PMID: 23369027 DOI: 10.1111/jgh.12132]
- Buddingh KT, Herngreen T, Haringsma J, van der Zwet WC, Vleggaar FP, Breumelhof R, Ter Borg F. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1119-1124 [PMID: 21266961 DOI: 10.1038/ajg.2010.507]
- Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142]
- Mönkemüller K, Neumann H, Malfertheiner P, Fry LC. Advanced colon polypectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 641-652 [PMID: 19281865 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.032]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果

李光艳, 薛明辉

李光艳, 新乡医学院第一附属医院消化内科 河南省新乡市 453100

薛明辉, 新乡医学院第一附属医院普外科 河南省新乡市 453100

李光艳, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病的研究.

作者贡献分布: 本文主要由李光艳与薛明辉共同写作完成.

通讯作者: 李光艳, 住院医师, 453100, 河南省新乡卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化内科.

guangyan-2008@163.com

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-28

Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors

Guang-Yan Li, Ming-Hui Xue

Guang-Yan Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, He'nan Province, China

Ming-Hui Xue, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, He'nan Province, China

Correspondence to: Guang-Yan Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, 88 Jiankang Road, Xinxiang 453100, He'nan Province, China. guangyan-2008@163.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors.

METHODS: Ninety-eight patients with gastrointestinal stromal tumors treated at our hospital from August 2010 to July 2014 were selected and divided into either a control group or a treatment group. The control group received endoscopic variceal ligation, and the treatment group received endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: The operative time was significantly longer in the treatment group than in the control group ($57.6 \text{ min} \pm 9.3 \text{ min}$ vs $67.9 \text{ min} \pm 9.1 \text{ min}$, $P < 0.05$), while hospital stay time and treatment cost were significantly lower in the treatment group ($6.4 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ vs $4.9 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$, $4324.8 \text{ yuan} \pm 231.2 \text{ yuan}$ vs $3780.9 \text{ yuan} \pm 214.3 \text{ yuan}$, $P < 0.05$). The rate of complete excision was significantly higher and the incidences of perforation and bleeding were significantly lower in the treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation is effective in the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Endoscopic submucosal dissection; Endoscopic variceal ligation; Clinical effects

Li GY, Xue MH. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection combined with variceal ligation in treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 491-494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/491.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.491>

摘要

目的: 研究内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤的临床效果.

方法: 选取2010-08/2014-07新乡医学院第一附属医院消化内科及普外科收治的胃肠道间质瘤患者98例, 根据治疗方法分为对照组及观察组, 分别给予内镜黏膜剥离术及内镜黏膜剥离术联合套扎术, 治疗后观察治疗效果.

结果: 对照组手术时间、住院时间及治疗费用分别为 $57.6 \text{ min} \pm 9.3 \text{ min}$ 、 $6.4 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ 及 $6324.8 \text{ 元} \pm 231.2 \text{ 元}$; 观察组手术时间、住院时间及治疗费用分别为 $67.9 \text{ min} \pm 9.1 \text{ min}$ 、 $4.9 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ 及 $3780.9 \text{ 元} \pm 214.3 \text{ 元}$; 观察组手术时

背景资料

胃肠道间质瘤为一种消化系肿瘤, 主要起源于胃肠道间叶组织. 流行病学调查发现胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)占胃肠道肿瘤的2%-3%, 而且近年来其发病率呈逐年上升趋势, 并且目前研究也发现GIST也有潜在恶性, 具有潜在转移性及导致患者消化道出血等.

同行评议者
唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

研究前沿

内镜黏膜剥离术为常用手术方法,虽然其治疗效果显著,但也有不少缺点,如导致出血、穿孔等。内镜下套扎术也为胃肠道间质瘤常用治疗方法,虽然也具有一定效果,但也有一定缺点,如很难得到完整组织样品进行病理检测等。

间长于对照组,但住院时间和治疗费用少于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组完整切除率高于对照组,穿孔率及术中出血率低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤临床效果满意,建议在临床治疗中推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠道间质瘤; 黏膜剥离术; 套扎术; 疗效

核心提示: 内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗胃肠道间质瘤临床效果满意,建议在临床治疗中推广应用。

李光艳, 薛明辉. ESD联合套扎术治疗胃肠道GIST的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 491-494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/491.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.491>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)为一种消化系肿瘤,主要起源于胃肠道间叶组织^[1]。流行病学调查发现GIST占胃肠道肿瘤的2%-3%,而且近年来其发病率呈逐年上升趋势,并且目前研究^[2]也发现GIST也有潜在恶性,具有潜在转移性及导致患者消化系出血等。GIST患者临床表现主要为消化系出血、发热、吞咽困难及腹痛等,这给患者生活和工作带来巨大影响。保守治疗及手术治疗为GIST常用方法,若GIST直径超过2 cm常采用手术治疗,而GIST不超过2 cm常采用保守治疗,但保守治疗有较大不确定性,在治疗时GIST可能发生分化和转移^[3]。内镜黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为常用手术方法,虽然其治疗效果显著,但也有不少缺点,如导致出血、穿孔等。内镜下套扎术也为GIST常用治疗方法,虽然也具有一定效果,但也有一定缺点,如很难得到完整组织样品进行病理检测等^[4]。本文对新乡医学院第一附属医院收治的GIST患者给予内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗,目的是研究该方法的临床效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-08/2014-07新乡医学院第

一附属医院消化内科及普外科收治的GIST患者98例,所有患者均经内镜检查明确为消化道黏膜下肿瘤,并经超声内镜检查后明确肿瘤源于固有肌层。所有患者临床表现主要为消化不良,上腹不适及黑便等。患者纳入标准: (1)肿瘤直径不超过2 cm; (2)无手术及胃镜禁忌症; (3)签署知情同意书。患者排除标准: (1)合并其他严重心、肺及肝等疾病患者; (2)肿瘤直径超过2 cm; (3)病例资料不完全患者。根据患者治疗方法将患者分为观察组和对照组,其中对照组34例,男性20例,女性14例,年龄39-68岁,平均年龄56.4岁±3.4岁,肿瘤直径0.7-1.9 cm,平均直径1.1 cm±0.4 cm,肿瘤位于胃底19例,位于胃窦9例,位于胃体6例; 观察组共64例,男39例,女25例,年龄39-68岁,平均年龄55.9岁±3.5岁,肿瘤直径0.7-2.0 cm,平均直径1.1 cm±0.3 cm,肿瘤位于胃底36例,位于胃窦18例,位于胃体10例。两组患者在平均年龄,肿瘤平均直径及肿瘤部位等方面差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者术前禁饮禁食,静脉滴注奥美拉唑,肌肉注射地西洋等。观察组患者给予内镜黏膜剥离术联合套扎术: 将套扎器安装于胃镜顶部; 将胃镜从口伸入至胃并推至病变部位附近; 将套扎器对准病变部位进行吸引,使病变部位完全吸引至套扎器内; 吸引后将套扎皮圈释放完全将肿瘤套扎; 对套扎部位进行固定及结扎; 用针形切开刀将肿瘤上缘黏膜切开,暴露固有肌层肿瘤,同时将进一步收紧皮圈; 沿病变边缘对肿瘤进行剥离,接近肿瘤基底时用圈套器将肿瘤基底套住再进行切除^[5]; 若创面有暴露的小血管则用血浆凝固术进行凝固; 若创面有渗血则喷洒一定比例的去甲肾上腺素进行止血; 对创面使用止血金属夹以预防出血和穿孔。对照组患者给予内镜黏膜剥离术^[6]: 在病变边缘用针形切开刀进行电凝标记,并在黏膜下注射肾上腺素,靛胭脂混合溶液; 用针形切开刀先预切开病变黏膜,再进一步切开肿瘤上缘黏膜,暴露固有肌层肿瘤^[7]; 沿病变边缘对肿瘤进行剥离,接近肿瘤基底时用圈套器将肿瘤基底套住再进行切除; 若创面有暴露的小血管则用血浆凝固术进行凝固; 若创面有渗血则喷洒一定比例的去甲肾上腺素进行止血; 对创面使用止血金属夹以预防出血和穿孔。将切除后标本进行组织

相关报道

保守治疗及手术治疗为胃肠道间质瘤常用方法,若胃肠道间质瘤直径超过2 cm常采用手术治疗,而GIST不超过2 cm常采用保守治疗,但保守治疗有较大不确定性,在治疗时GIST可能发生分化和转移。

表 1 两组患者一般资料比较

分组	n	性别(男/女)	年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	肿瘤部位(n)		
					胃底	胃窦	胃体
对照组	34	20/14	56.4±3.4	1.1±0.4	19	9	6
观察组	64	39/25	55.9±3.5	1.1±0.3	36	18	10
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

创新盘点
内镜黏膜剥离术及内镜下套扎术均常用治疗方法,虽然具有一定效果,但总体来说效果仍不佳,但两者联合治疗可能产生明显效果。

表 2 手术后两组患者相关指标比较

分组	n	手术时间(min)	住院时间(d)	治疗费用(元)
对照组	34	57.6±9.3	6.4±1.1	6324.8±231.2
观察组	64	67.9±9.1	4.9±1.0	5780.9±214.3
t值		6.559	4.582	6.776
P值		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗情况比较 n(%)

分组	n	完整切除	穿孔	术中出血
对照组	34	30(88.2)	4(11.8)	31(91.2)
观察组	64	63(98.4)	0(0.0)	11(17.2)
χ ² 值		4.773	7.850	49.634
P值		<0.05	<0.05	<0.05

病理学检查。所有患者术后进行相关检查和药物治疗。

1.2.2 效果评价: 手术后对两组患者手术时间、术中出血量、住院时间、治疗费用及并发症等情况进行统计和比较。

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析,计量资料采用t检验,计数资料采用χ²检验,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术后两组患者相关指标比较 对照组手术时间、住院时间及治疗费用分别为57.6 min±9.3 min, 6.4 d±1.1 d及6324.8元±231.2元;观察组手术时间、住院时间及治疗费用分别为67.9 min±9.1 min, 4.9 d±1.0 d及5780.9元±214.3元;观察组手术时间长于对照组,但住院时间和治疗费用少于对照组,且差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.2 两组患者治疗情况比较 对照组完整切除率、穿孔率及术中出血率分别为88.2%、11.8%及91.2%;观察组完整切除率、穿孔率及术中出血率分别为98.2%、0.0%及17.2%;观察组完整切除率高于对照组,穿孔率及术中出血率低于对照组,且差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

GIST起源于机体胃肠道内的卡哈尔间质细胞,主要发病部位为食管、小肠及胃等,在胃内GIST发病部位主要为胃窦、胃底等^[8],在本文中所有患者胃肠间质瘤发病主要为胃体16例,

胃窦27例及胃底55例。目前研究发现GIST有潜在癌变恶性,在一定条件刺激下GIST可能发生转移及扩散,因此需对GIST患者进行早期诊断和治疗,以改善其预后^[9,10]。GIST治疗方法有多种,包括保守治疗及手术治疗,对于直径超过2 cm的GIST,手术治疗为首选方法,但对于直径不超过2 cm的GIST的治疗方法还存在一定分歧,但鉴于GIST具有潜在癌变,转移特性,目前倾向于也采用手术治疗^[11]。内镜黏膜剥离术为GIST常用手术方法,虽然其临床效果满意,但也有一定缺点,如可能在术中发生出血及穿孔等不良情况^[12,13]。内镜下套扎术在治疗消化道固有肌层肿瘤已取得满意疗效,但是也有一定缺点,对肿瘤进行套扎后,肿瘤不容易脱落,因此也不容易取得满意肿瘤组织样本进行检测^[14,15]。本文对新乡医学院第一附属医院收治GIST患者给予内镜剥离术和套扎术相结合的方法进行治疗。

治疗后结果发现给予联合方法治疗的观察组虽然手术时间有所延长,但住院时间及治疗费用有显著性下降。而且观察组患者完整切除率显著性高于对照组,术中出血率及穿孔率显著性低于对照组。以上结果均可说明联合方法作用效果满意。

总之,内镜黏膜剥离术联合套扎术治疗GIST的临床效果满意,建议在临床治疗中推广应用。

4 参考文献

- 1 郑育聪,李健丁,张瑞平. 胃肠道间质瘤的影像学研究

名词解释
胃肠道间质瘤:起源于机体胃肠道内的卡哈尔间质细胞,主要发病部位为食管、小肠及胃等。

同行评价
本研究设计合理,
方法可靠,对胃肠
道间质瘤的治疗
有一定参考意义。

- 2 进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 49-53
- 2 Logrono R, Bhanot P, Chaya C, Cao L, Waxman I, Bhutani MS. Imaging, morphologic, and immunohistochemical correlation in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2006; 108: 257-266 [PMID: 16795074]
- 3 曹晖, 汪明. 胃肠道间质瘤的规范化治疗. 中华消化外科杂志 2011; 10: 405-408
- 4 Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68 [PMID: 15613856]
- 5 周平红, 姚礼庆, 秦新裕. 内镜黏膜下剥离术治疗20例胃肠道间质瘤. 中华胃肠外科杂志 2008; 11: 219-222
- 6 蒋小猛, 徐岷, 魏金文, 王晓燕, 张尤历, 陈萍, 徐关东. 内镜黏膜下层剥离术治疗胃肠道间质瘤26例临床报告. 江苏大学学报(医学版) 2013; 23: 529-531
- 7 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
- 8 姜毅楠, 蔡逊. 胃肠道间质瘤组织起源的研究进展. 中国癌症杂志 2011; 21: 893-897
- 9 祁义军, 孟翔凌, 赵文娣, 汪正广, 李团结. 胃肠间质瘤161例临床病理特征和预后相关因素分析. 安徽医科大学学报 2012; 47: 963-965
- 10 Wilhelm D, von Delius S, Weber L, Meining A, Schneider A, Friess H, Schmid RM, Frimberger E, Feussner H. Combined laparoscopic-endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up. *Surg Endosc* 2009; 23: 688-693 [PMID: 19169747 DOI: 10.1007/s00464-008-0282-5]
- 11 徐昕, 王邦茂, 郑忠青, 刘文天, 常毅湘, 梁丽. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道间质瘤的安全性及疗效观察. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 142-145
- 12 李盛波, 郑勇斌, 童仕伦, 施强, 罗海平, 肖高春, 郝志楠. 胃肠道间质瘤的诊治分析. 腹部外科 2014; 27: 203-206
- 13 钱锋, 胡新, 刘佳佳. 539例胃肠道间质瘤的临床分析. 中华消化外科杂志 2013; 12: 272-275
- 14 王小冬, 汪宝林, 褚朝顺, 王翔, 赵庆洪, 李昌阳. 内镜辅助腹腔镜治疗胃肠道间质瘤20例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 188-192
- 15 张鹏, 郑威强, 陶凯雄. 217例胃肠间质瘤临床分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 251-254

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



MCM7和CDX2蛋白在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达及意义

张新星, 于瑞莲, 代小松, 谢沁

张新星, 代小松, 谢沁, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科 四川省成都市 610072

于瑞莲, 四川省医学科学院·四川省人民医院肿瘤科 四川省成都市 610072

张新星, 主治医师, 主要从事消化系统相关疾病的研究。

作者贡献分布: 本课题由张新星设计; 研究过程由张新星、于瑞莲、代小松及谢沁完成; 数据分析由张新星与于瑞莲完成; 本文写作由张新星完成。

通讯作者: 张新星, 主治医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科。zhangxinling1979@sohu.com

电话: 028-87393024

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-28

Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage II colorectal cancer

Xin-Xing Zhang, Rui-Lian Yu, Xiao-Song Dai, Qin Xie

Xin-Xing Zhang, Xiao-Song Dai, Qin Xie, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Rui-Lian Yu, Department of Oncology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xin-Xing Zhang, Attending Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Xierduan, Yihuan Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhangxinling1979@sohu.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of mini-chromosome maintenance protein 7 (MCM7) and caudal-related homeobox gene 2 (CDX2) in stage II colorectal cancer (CRC) and to analyze their correlation with pathological characteristics and prognosis.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of MCM7 and CDX2 in 220 pairs of stage II CRC and adjacent normal tissues. Differential MCM7 and CDX2 expression was analyzed according to the donors' pathological features and prognosis.

RESULTS: MCM7 expression in CRC tissues was significantly higher than that in corresponding adjacent normal tissues ($P < 0.001$), whereas CDX2 abundance in malignant tissues was dramatically lower compared with corresponding normal counterparts ($P < 0.01$). Moreover, MCM7 was correlated inversely with tumor differentiation, whereas CDX2 was positively related to tumor differentiation. Kaplan-Meier survival analysis revealed that MCM7/CDX2⁺ patients had a better outcome.

CONCLUSION: The elevated expression of MCM7 and decreased expression of CDX2 could be combined to act as a prognostic factor for stage II CRC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stage II colorectal cancer; MCM7; CDX2; Prognosis

Zhang XX, Yu RL, Dai XS, Xie Q. Prognostic significance of expression of MCM7 and CDX2 in stage II colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 495-501
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/495.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.495>

摘要

目的: 探讨微型染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance proteins 7, MCM7)和尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达水平及其与预后相关的临床意义。

方法: 采用免疫组织化学法检测220例Ⅱ期结直肠癌患者癌组织与癌旁组织中MCM7和CDX2蛋白的表达水平; 分析MCM7和CDX2蛋白的表达与Ⅱ期结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系。

结果: MCM7蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率为62%, 显著高于癌旁正常组织(12%,

背景资料

结直肠癌是消化系统常见的肿瘤, 其发病机制仍不十分清楚, Ⅱ期结直肠癌患者是否行辅助治疗与预后的关系不明确, 发现更多的Ⅱ期结直肠癌的分子标志物, 探讨其与临床病理资料及预后的关系, 有助于选择更优的治疗方案。

同行评议者

李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

研究前沿
肿瘤的TNM分期系统虽然是目前国际上通用的肿瘤分期系统,但目前的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后,因此希望通过发现新的分子标志物用于预测结直肠癌患者的预后,特别是治疗存在争议的II期结直肠癌。

$P<0.001$). CDX2蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率76%,显著低于癌旁正常组织(98%, $P<0.01$). MCM7和CDX2蛋白的表达与II期结直肠癌患者的性别、年龄和浸润深度均无关($P>0.05$), MCM7的表达仅与肿瘤的分化程度呈正相关($P<0.01$), CDX2蛋白的表达仅与肿瘤的分化程度呈负相关($P<0.01$). 在结直肠癌组织中, MCM7和CDX2蛋白的表达呈负相关($r = -0.773$, $P<0.05$). 生存分析的结果显示, 220例II期结直肠癌患者的中位无病生存时间为51 mo. MCM7阳性/CDX2阴性患者的预后最差, 而MCM7阴性/CDX2阳性患者的预后最好。

结论: MCM7和CDX2蛋白表达水平的联合检测对预测II期结直肠癌患者的预后具有重要的临床意义, 但是否可作为判断结直肠癌患者预后的标志物仍需进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: II期结直肠癌; 微型染色体维持蛋白7; 尾型同源盒基因-2蛋白; 预后

核心提示: 目前的肿瘤的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后, II期结直肠癌患者是否行辅助和/或新辅助治疗与预后的关系不明确, 本研究发现微型染色体维持蛋白7(minichromosome maintenance proteins 7)和尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2)两种分子标志物可用于预测II期结直肠癌患者的预后, 为其临床综合诊治提供依据。

张新星, 于瑞莲, 代小松, 谢沁. MCM7和CDX2蛋白在II期结直肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 495-501 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/495.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.495>

0 引言

结直肠癌是消化系常见的肿瘤之一, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计, 其发病率和死亡率分别位于所有肿瘤的第3位和第4位^[1]. 结直肠癌在中国的恶性肿瘤中的发病率列第5位, 并且发病率有逐年上升的趋势^[2], 2012年中国肿瘤登记年报显示, 肿瘤发病的排位中, 结直肠癌首次超过胃癌, 跃居第2位^[3].

结直肠癌的发生发展是一个多基因、多因子共同作用的结果, 其治疗的方案是以手术治疗为主, 结合各种辅助治疗的综合治疗. I期患者除了手术外不需要接受任何额外的治疗, 因为他们局部复发率很低(约3%), 进行新辅助治

疗的收益非常小. III期患者可以从新辅助治疗中获益, 而基于TNM分期的II期结直肠癌患者无论是辅助治疗还是新辅助治疗目前仍具较大争议性, 哪些患者可以受益仍不明确^[4]. 肿瘤的TNM分期系统虽然是目前国际上作为通用的肿瘤分期系统, 但目前的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后^[4], 因此希望通过发现新的分子标志物用于预测结直肠癌患者的预后. 当前, 关于分子生物学预后因素的回顾性分析研究提示, 可能存在一组复发风险较高, 预后较差的II期结直肠癌患者, 如克里斯汀鼠肉瘤病毒致癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变、微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)等, 但识别这些患者预后的标志物尚无前瞻性研究证实^[1]. 发现更多的II期结直肠癌的分子标志物, 探讨其与临床病理资料及预后的关系, 有助于更好的了解II期结直肠癌的生物学行为, 识别有复发高风险和预后差的II期患者, 从而选择手术联合辅助和/或新辅助治疗等更优的治疗方案。

微型染色体维持蛋白家族(minichromosome maintenance proteins, MCMs)是一组DNA复制准许因子, 能够敏感而特异地反映细胞的增殖情况, 是较传统标记分子如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)更为可靠的增殖指标^[5]. 已有研究^[6,7]证明MCM在结直肠癌中过度表达, 但是对其判断肿瘤预后的作用并无进一步的研究. MCM7属于MCM家族, 研究证实他不但是DNA复制与延伸的重要组成部分, 同时也和细胞异常增殖密切相关^[8]. 尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)是一种特异性的核转录因子, 他的表达与肠源性肿瘤的发生密切相关, 而且其表达的降低与更高的结直肠癌的TNM分期、肿瘤的低分化及不良预后有关^[9,10]. MCM7和CDX2都是与细胞增殖相关的蛋白, MCM7在结直肠癌中报道较少, 在结直肠癌中两者之间的关系还未有研究. 本研究通过检测MCM7蛋白和CDX2蛋白在II期结直肠癌组织中的表达, 探讨二者与各临床病理指标水平及预后的关系, 为II期结直肠癌患者综合诊治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集四川省人民医院病理科2001-05/2011-01手术根据美国癌症联合委员会

(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第六版TNM分期术后病理证明为Ⅱ期结直肠癌病例且临床病历资料完整的220例患者作为观察组。其中男123例, 女97例, 平均年龄60(43-89)岁; 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织学分级, 高、中分化147例, 低分化73例。以上全部病例资料完整, 术前均未行放化疗(表1)。按全国结直肠癌病理研究统一规范进行诊断和组织学分型。对照组标本取自手术标本距癌缘5 cm以上的正常直肠组织。随访上述患者的生存时间为15-81 mo(以mo计算)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学: 收集Ⅱ期结直肠癌病例220例癌组织及其癌旁组织(距癌组织5 cm)标本(病理切片完成后所留组织), 置液氮罐中保存。标本均经常规甲醛溶液固定, 脱水, 石蜡包埋, 4 μ m连续切片。免疫组织化学染色及显色试剂盒均购自北京中杉金桥公司; 兔抗人多克隆抗体购自Santa Cruz公司, 稀释浓度为1:400。按照PV-9000试剂盒的步骤进行操作, 切片脱蜡至水, 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 微波抗原修复, 加入一抗4 $^{\circ}$ C过夜, DAB显色, 苏木素复染, PBS代替一抗作阴性对照。

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 计数20个高倍视野的免疫组织化学反应着色的细胞, 染色强度积分为: 无染色0分, 弱染色1分, 中等染色2分, 强染色3分; 染色面积积分为: 着色范围 \leq 10%为0分, >10%-25%为1分, >25%-50%为2分, >50%-75%为3分, >75%为4分。若两者积分之和 \geq 3分则为阳性(高表达), 低于3分则为阴性(低表达)。

1.2.3 预后分析: 采用Kaplan-Meier生存函数统计MCM7阳性/CDX2阳性、MCM7阳性/CDX2阴性、MCM7阴性/CDX2阳性、MCM7阴性/CDX2阴性4组患者的预后。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 计数资料采用两个或多个样本率比较的 χ^2 检验, 组间差异比较采用 t 检验。积分相关性采用Spearman等级相关分析。用Kaplan-Meier进行生存期分析。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学结果 MCM7阳性表达在细胞浆, CDX2阳性表达在细胞核上, 均呈棕黄色细

颗粒(图1)。

MCM7蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率为62%, 显著高于癌旁正常组织12% ($P < 0.001$)。CDX2蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率76%, 显著低于癌旁正常组织98% ($P < 0.01$)。

2.2 MCM7和CDX2蛋白的表达与临床病理特征的相关性 MCM7和CDX2蛋白的表达与结直肠癌患者的性别、年龄、和浸润深度均无关 ($P > 0.05$)。MCM7的表达与癌组织的分化程度相关, 高、中分化和低分化组的阳性率分别为55.1%和78.1%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。CDX2的表达也与癌组织的分化程度相关, 高、中分化和低分化组的阳性率分别为82.3%和61.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 MCM7和CDX2相关性 在结直肠癌组织中, MCM7和CDX2蛋白的表达呈负相关 ($r = -0.773$, $P < 0.05$)(表2)。

2.4 预后分析 生存分析的结果显示, 220例Ⅱ期结直肠癌患者的中位无病生存时间为51 mo。MCM7阳性/CDX2阴性患者的预后最差, 约42 mo; 而MCM7阴性/CDX2阳性患者的预后最好, 约65 mo(图2)。

3 讨论

CDX2是一种特异性的核转录因子, 能够调节肠上皮细胞的增殖和分化, 对肠上皮细胞正常形态和功能的维持起一定的作用^[11]。已有研究^[12]表明, 相对于在癌旁组织中的表达, CDX2在结直肠癌组织中呈低表达, CDX2能抑制结直肠肿瘤的发生且CDX2表达的减少与结直肠癌的预后不良有关^[9,10]。本研究发现CDX2蛋白在结直肠癌组织中呈低表达, 且在Ⅱ期结直肠癌组织中的表达水平与癌组织分化程度有关, 在高中分化癌组织中的表达明显高于在低分化癌组织中的表达, 与Olsen等^[13]对52篇有关CDX2在结直肠癌中表达研究的分析结果类似。Mizoshita等^[14]发现CDX2 mRNA高表达组的生存期明显高于低表达组的生存期, 且预后较好。本研究生存分析提示结直肠癌组织中CDX2阴性患者的生存期比CDX2阳性患者短, 提示CDX2可以作为Ⅱ期结直肠癌患者预后判断的指标。

MCMs是一组DNA复制准许因子, 共有MCM2-MCM8七个成员, 在调节DNA复制及延伸中起重要的作用, 同时与细胞周期调控、细

相关报道
Yuge等学者研究发现, 微型染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance proteins 7, MCM7)表达阳性Dukes C期结直肠癌患者比MCM7表达阴性患者预后更差, 肿瘤更容易复发, 生存期更短, 并进一步证实MCM7是Dukes C期结直肠癌患者预后的独立危险因素。

创新盘点

本研究着眼于基于TNM分期的II期结肠直肠癌患者辅助和/或新辅助治疗与否目前仍具较大争议性,以II期结肠直肠癌患者为研究对象,发现尾型同源盒基因-2蛋白(caudal-related homeobox gene 2, CDX2)和MCM7两种分子标志物可用于预测II期结肠直肠癌患者的预后,为II期结肠直肠癌患者综合诊治提供依据。

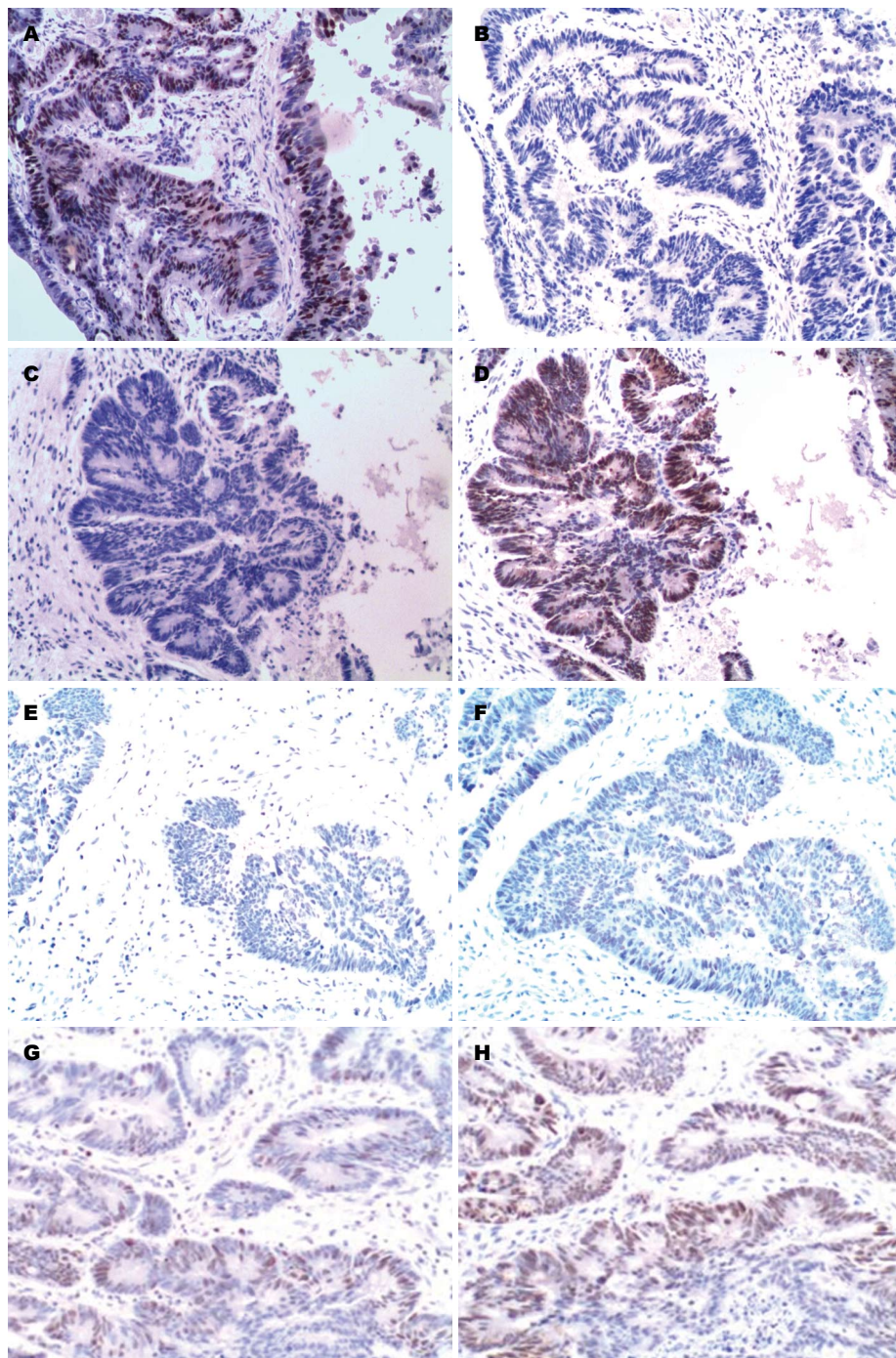


图1 MCM7和CDX2蛋白在结肠直肠癌中的表达变化(×100倍). A, G: MCM7阳性表达病例; C, E: MCM7阴性表达病例; D, H: CDX2阳性表达病例; B, F: CDX2阴性表达病例. MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

胞异常增殖、肿瘤形成有关^[15]. MCM蛋白已经被报道在其他包括宫颈癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和前列腺癌中与TNM分期或组织学分级相关^[16-19],但在结肠中的表达及其与预后的相关性研究很少. 本研究发现MCM7在II期结肠直肠癌组织中的表达水平与癌组织分化程度有关, MCM7与CDX2表达呈负相关,且MCM7的高表达与预后相关, MCM7高表达者预后更

差. 但也有研究结果表明MCM7是与结肠癌分化程度、TNM分期、肿瘤大小等情况无关的独立预后因子^[20]或者是MCM7能否对结肠癌预后具有预测作用与肿瘤不同分期有关,在Dukes C期的结肠直肠癌中,相对于MCM7低表达的患者, MCM7高表达患者预后差,生存期短,而在Dukes A和B期的结肠直肠癌患者中,这种差别不明显^[21].

表 1 MCM7和CDX2表达与结肠直肠癌各临床病理参数之间的关系

临床病理特征	数值	MCM7			CDX2		
		低表达	高表达	P值	低表达	高表达	P值
n	220	84	136		54	166	
年龄(岁)				0.596			0.307
<60	51(113/220)	52	61		31	82	
≥60	49(107/220)	32	75		23	84	
性别				0.773			0.230
男	56(123/220)	47	76		34	89	
女	44(97/220)	36	60		20	77	
分化程度				0.002			0.001
高分化/中分化	76(147/220)	66	81		26	121	
低分化	24(73/220)	16	57		28	45	
分期				0.242			0.327
T3	34(76/220)	25	51		16	60	
T4	66(144/220)	59	85		40	106	

MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

表 2 MCM7在结肠直肠癌中表达与CDX2显著负相关(n)

MCM7	CDX2		总数
	阴性	阳性	
阴性	12	72	84
阳性	42	94	136
总数	54	166	220

MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

CDX2通过上调P21抑制肿瘤细胞的DNA合成是其抑制肿瘤发生的机制之一^[22]. 染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)和CpG岛甲基化的表型(epigenetic silencing through the CpG island methylator phenotype, CIMP)是目前公认的结肠直肠癌临床预测、预后和指导治疗的重要分子机制. 在结肠直肠癌的发病机制的相关研究中已经证实, CDX2参与到上述的分子机制中^[23]. 在高频率的微卫星不稳定(high-level microsatellite instability, MSI-H)的结肠直肠癌中, CDX2低表达与肿瘤的分化程度, CpG岛甲基化表型高表达(high-level epigenetic silencing through the CpG island methylator phenotype, CIMP-H)和不良预后密切相关^[24]. 在与肿瘤相关的48种蛋白的研究中, CDX2被挑选出成为结肠直肠癌CIMP-H的替代指标^[25]. 分子生物学研究^[26]表明, MCM7蛋白水平能够

应用要点
迄今为止, Ⅱ期结肠直肠癌患者是否行辅助和/或新辅助治疗与预后的关系不明确, 本研究发现CDX2和MCM7两种分子标志物可用于预测Ⅱ期结肠直肠癌患者的预后, 为Ⅱ期结肠直肠癌患者临床综合诊治提供依据.

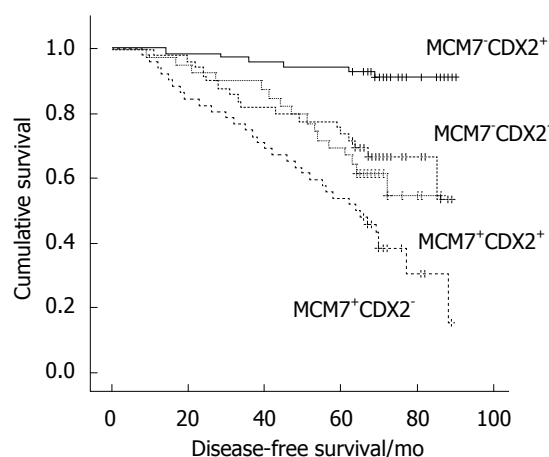


图 2 MCM7与CDX2蛋白表达与结肠直肠癌患者术后无进展生存之间的关系. MCM7: 微型染色体维持蛋白7; CDX2: 尾型同源盒基因-2蛋白.

敏感而特异地反映细胞的增殖情况, 但其在结肠直肠癌中的具体作用机制和分子途径还不清楚, 目前相关的研究极少, 有待于进一步的研究探讨.

4 参考文献

- Southgate BA, Manson-Bahr PE. Studies in the epidemiology of East African leishmaniasis. 4. The significance of the positive leishmanin test. *J Trop Med Hyg* 1967; 70: 29-33 [PMID: 4225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
- 万德森. 结肠直肠癌流行趋势及其对策. 第七届全国大肠癌学术会议论文汇编. 2009: 1-4
- 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记年报(2012). 第1版. 北京: 军事医学科学院出版社, 2012: 97
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon

同行评价

尽管MCM7和CDX2蛋白与结肠癌的关系已有相关报道,但文章在整体上有一定的创新性,特别是选择II期结肠癌患者作为研究对象,关注预后,为II期结肠癌患者临床综合诊治提供依据,对临床有一定的指导意义。

- 5 Köhler CU, Kreuter A, Rozynekowski MC, Rahmel T, Uhl W, Tannapfel A, Schmidt WE, Meier JJ. Validation of different replication markers for the detection of beta-cell proliferation in human pancreatic tissue. *Regul Pept* 2010; 162: 115-121 [PMID: 20079379 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.12.021]
- 6 Davies RJ, Freeman A, Morris LS, Bingham S, Dilworth S, Scott I, Laskey RA, Miller R, Coleman N. Analysis of minichromosome maintenance proteins as a novel method for detection of colorectal cancer in stool. *Lancet* 2002; 359: 1917-1919 [PMID: 12057556 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08739-1]
- 7 Scott IS, Morris LS, Bird K, Davies RJ, Vowler SL, Rushbrook SM, Marshall AE, Laskey RA, Miller R, Arends MJ, Coleman N. A novel immunohistochemical method to estimate cell-cycle phase distribution in archival tissue: implications for the prediction of outcome in colorectal cancer. *J Pathol* 2003; 201: 187-197 [PMID: 14517835 DOI: 10.1002/path.1444]
- 8 Freeman A, Morris LS, Mills AD, Stoeber K, Laskey RA, Williams GH, Coleman N. Minichromosome maintenance proteins as biological markers of dysplasia and malignancy. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2121-2132 [PMID: 10473096]
- 9 Hong KD, Lee D, Lee Y, Lee SI, Moon HY. Reduced CDX2 expression predicts poor overall survival in patients with colorectal cancer. *Am Surg* 2013; 79: 353-360 [PMID: 23574843]
- 10 Baba Y, Nosho K, Shima K, Freed E, Irahara N, Philips J, Meyerhardt JA, Hornick JL, Shivdasani RA, Fuchs CS, Ogino S. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4665-4673 [PMID: 19584150 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0401]
- 11 肖焱, 蔡军. CDX2与肿瘤的研究进展. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 84-88
- 12 Bonhomme C, Duluc I, Martin E, Chawengsaksophak K, Chenard MP, Kedinger M, Beck F, Freund JN, Domon-Dell C. The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development. *Gut* 2003; 52: 1465-1471 [PMID: 12970140 DOI: 10.1136/gut.52.10.1465]
- 13 Olsen J, Espersen ML, Jess P, Kirkeby LT, Troelsen JT. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 167-176 [PMID: 25126956 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.07.003]
- 14 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734 [PMID: 14557879 DOI: 10.1007/s00432-003-0499-6]
- 15 Calaf GM, Roy D. Gene and protein expressions induced by 17beta-estradiol and parathion in cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425 [PMID: 15467030]
- 16 Lobato S, Tafuri A, Fernandes PÁ, Caliar MV, Silva MX, Xavier MA, Vago AR. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 11-15 [PMID: 22355461 DOI: 10.3802/jgo.2012.23.1.11]
- 17 Ota T, Clayton AC, Minot DM, Shridhar V, Hartmann LC, Gilks CB, Chien JR. Minichromosome maintenance protein 7 as a potential prognostic factor for progression-free survival in high-grade serous carcinomas of the ovary. *Mod Pathol* 2011; 24: 277-287 [PMID: 21076460 DOI: 10.1038/modpathol.2010.202]
- 18 Toyokawa G, Masuda K, Daigo Y, Cho HS, Yoshimatsu M, Takawa M, Hayami S, Maejima K, Chino M, Field HI, Neal DE, Tsuchiya E, Ponder BA, Maehara Y, Nakamura Y, Hamamoto R. Minichromosome Maintenance Protein 7 is a potential therapeutic target in human cancer and a novel prognostic marker of non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2011; 10: 65 [PMID: 21619671 DOI: 10.1186/1476-4598-10-65]
- 19 Shi YK, Yu YP, Tseng GC, Luo JH. Inhibition of prostate cancer growth and metastasis using small interference RNA specific for minichromosome complex maintenance component 7. *Cancer Gene Ther* 2010; 17: 694-699 [PMID: 20539323 DOI: 10.1038/cgt.2010.25]
- 20 Nishihara K, Shomori K, Fujioka S, Tokuyasu N, Inaba A, Osaki M, Ogawa T, Ito H. Minichromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance. *Int J Oncol* 2008; 33: 245-251 [PMID: 18636144]
- 21 Ishibashi Y, Kinugasa T, Akagi Y, Ohchi T, Gotanda Y, Tanaka N, Fujino S, Yuge K, Kibe S, Yoshida N, Mizobe T, Oka Y, Yoshida T, Shirouzu K. Minichromosome maintenance protein 7 is a risk factor for recurrence in patients with Dukes C colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 4569-4575 [PMID: 25075101]
- 22 Bai YQ, Miyake S, Iwai T, Yuasa Y. CDX2, a homeobox transcription factor, upregulates transcription of the p21/WAF1/CIP1 gene. *Oncogene* 2003; 22: 7942-7949 [PMID: 12970742 DOI: 10.1038/sj.onc.1206634]
- 23 Dawson H, Galván JA, Helbling M, Muller DE, Karamitopoulou E, Koelzer VH, Economou M, Hammer C, Lugli A, Zlobec I. Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer* 2014; 134: 2342-2351 [PMID: 24166180 DOI: 10.1002/ijc.28564]
- 24 Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, Kang GH. Loss of CDX2/CK20 expression is associated with poorly differentiated carcinoma, the CpG island methylator phenotype, and adverse prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1532-1541 [PMID: 24025523 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829ab1c1]
- 25 Zlobec I, Bihl M, Foerster A, Ruffe A, Lugli A. Comprehensive analysis of CpG island methylator phenotype (CIMP)-high, -low, and -negative cultured breast epithelial cells. *Mol Med* 2007; 13: 255-265 [PMID: 17622325]

colorectal cancers based on protein marker expression and molecular features. *J Pathol* 2011; 225: 336-343 [PMID: 21660972 DOI: 10.1002/path.2879]

26 Bailis JM, Forsburg SL. MCM proteins: DNA damage, mutagenesis and repair. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14: 17-21 [PMID: 15108800 DOI: 10.1016/j.gde.2003.11.002]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系

陈 杨, 王艳荣, 石 燕, 韩全利, 陈 丽, 吴志勇, 王 浩, 戴广海

背景资料
从上世纪90年代开始, 多个临床研究报导在肺癌、乳腺癌、卵巢癌等化疗过程中出现的中性粒细胞减少、血小板减少与较好的预后相关; 而贫血患者往往预后较差。

陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 戴广海, 中国人民解放军总医院肿瘤内二科 北京市 100853
王浩, 庆阳市人民医院内科 甘肃省庆阳市 745000
陈杨, 主要从事消化系肿瘤的研究。
吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目, No. 320.6750.11076
作者贡献分布: 此课题由陈杨、王艳荣、陈丽、石燕及戴广海设计; 研究过程由陈杨、王艳荣、石燕、韩全利、陈丽、吴志勇及王浩操作完成; 数据分析由陈杨与韩全利完成; 本论文写作由陈杨与王艳荣完成。
通讯作者: 戴广海, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院肿瘤内二科. dgh60@sohu.com
电话: 010-66937232
收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-12-11
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-01-28

Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy

Yang Chen, Yan-Rong Wang, Yan Shi, Quan-Li Han, Li Chen, Zhi-Yong Wu, Hao Wang, Guang-Hai Dai

Yang Chen, Yan-Rong Wang, Yan Shi, Quan-Li Han, Li Chen, Zhi-Yong Wu, Guang-Hai Dai, the Second Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Hao Wang, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Qingyang, Qingyang 745000, Gansu Province, China
Supported by: Clinical Scientific Research Special Fund Project of WJPMF, No. 320.6750.11076
Correspondence to: Guang-Hai Dai, Chief Physician, the Second Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. dgh60@sohu.com
Received: 2014-10-24 Revised: 2014-12-11
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-01-28

同行评议者
陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 郑建勇, 副教授、副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

Abstract

AIM: To assess whether chemotherapy induced hematological toxicity is a marker of increased progression-free survival (PFS) in patients with advanced colorectal cancer receiving first-line FOLFOX chemotherapy.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for 158 advanced colorectal cancer patients treated at Chinese PLA General Hospital. Patient and tumor characteristics and hematological toxicity (neutropenia, anemia, and thrombocytopenia) were recorded. The relationship between hematological toxicity and prognosis was analyzed.

RESULTS: Univariate analysis showed that compared with G0 neutropenia, G1/G2/G3-4 neutropenia reduced the risk of disease progression by 27%, 36%, and 29% (HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, $P = 0.018$; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, $P = 0.03$; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, $P < 0.003$), respectively. Thrombocytopenia reduced the risk of progression by 26% (HR = 0.74, 95%CI: 0.68-0.753, $P = 0.015$). In contrast, anemia during chemotherapy was significantly associated with poorer PFS (HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, $P = 0.03$).

CONCLUSION: These data suggest that occurrence of neutropenia or thrombocytopenia is associated with a better prognosis. Monitoring of neutropenia during chemotherapy and corresponding drug adjustment may contribute to favorable PFS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy induced hematological toxicity; Chemotherapy induced neutropenia; Anemia; Prognosis

Chen Y, Wang YR, Shi Y, Han QL, Chen L, Wu ZY, Wang H, Dai GH. Relationship between chemotherapy induced hematological toxicity and prognosis in advanced colorectal cancer patients undergoing first-line FOLFOX chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 502-509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/502.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.502>

摘要

目的: 探讨一线应用奥沙利铂、氟尿嘧啶联

合亚叶酸钙(FOLFOX)方案的晚期结直肠癌患者化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)与预后的关系。

方法: 回顾性分析158例患者, 根据CTCAE 4.0标准将患者化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia, CIN)分为: G0、G1、G2、G3-4组; 血小板减少分为: T0、T1组; 将血红蛋白(hemoglobin, Hb)减少分为贫血组(A1)和非贫血组(A0), 分析中性粒细胞减少、血小板减少以及贫血与预后的关系。

结果: CIN、血小板减少以及贫血是影响无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立预后因子。G1、G2、G3-4组较G0组进展风险降低27%、36%、29%(HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, $P = 0.018$; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, $P = 0.03$; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, $P < 0.003$); 血小板减少患者较未出现血小板减少患者进展风险降低26%(HR = 0.74, 95%CI: 0.68-0.753, $P = 0.015$); 非贫血患者较贫血患者进展风险降低18%(HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, $P = 0.03$)。

结论: 化疗过程中出现CIN、血小板降低与较好的预后相关。监测并根据骨髓抑制程度及时调整化疗药物剂量, 纠正贫血将有助于改善预后。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 化疗引起的骨髓抑制; 化疗引起的中性粒细胞减少; 贫血; 预后

核心提示: 在一线应用奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙(FOLFOX)方案化疗的晚期结直肠癌患者中, 出现中性粒细胞减少和血小板减少者无进展生存期(progression-free survival)有显著改善, 其中G2组获益更明显。未出现化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)者化疗药物可能未达到最佳有效剂量, 监测并根据CIH程度及时调整化疗剂量, 使化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia)在早期达G2级或许有助于提高化疗疗效及改善预后, 积极纠正贫血与较好的预后亦相关。

陈杨, 王艳荣, 石燕, 韩全利, 陈丽, 吴志勇, 王浩, 戴广海. 晚期结直肠癌患者一线FOLFOX化疗引起的骨髓抑制与预后的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 502-509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/502.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.502>

0 引言

结直肠癌发病率居全球第3位, 其死亡率呈逐年上升趋势^[1]。国内患者大部分确诊时已属晚期, 以化疗为主的综合治疗占重要地位。化疗过程中出现的骨髓抑制, 在早期以中性粒细胞减少、血小板减少常见, 亦是多种化疗药物主要剂量限制性毒性; 在晚期常常出现贫血, 与失血、造血物质吸收障碍等相关。贫血患者相对正常患者化疗有效率较低, 可能与贫血导致肿瘤微环境的改变, 从而引起放疗抵抗以及延误了标准化疗有关^[2]。研究证实在多种实体肿瘤(如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等)化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced-neutropenia, CIN)、血小板减少往往预示着较好的预后^[3-5]; 而贫血往往与较差的预后相关^[6], 在结直肠癌中此类研究较少, 因此本研究拟探讨结直肠癌化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)与预后的关系, 以期调整化疗药物剂量, 为临床提供指导。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-06/2013-08中国人民解放军总医院肿瘤科住院晚期结直肠癌患者158例作为研究对象。所有病例经病理学诊断为结直肠癌, 按照TNM标准分期。纳入标准: (1)具有客观病灶作为评价指标; (2)均为IV患者, 无手术指征; (3)年龄 ≤ 75 岁; (4)治疗前卡氏体能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 80 分; (5)肝肾功能正常; (6)骨髓造血功能正常: 外周血白细胞总数 $> 4 \times 10^9/L$, 粒细胞总数 $> 2 \times 10^9/L$, 血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) > 65 g/L; (7)预计生存期 > 3 mo。排除标准: (1)既往肿瘤病史; (2)既往接受过化疗和放疗; (3)骨髓转移。患者治疗2年内随访1次/3 mo, 以后随访1次/6 mo, 全组患者随访至2014-06-20建立完整的随访档案。本组资料的随访率为96%。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者接受奥沙利铂、氟尿嘧啶(fluorouracil, Fu)联合亚叶酸钙(FOLFOX)方案化疗: 奥沙利铂 85 mg/m^2 , d1; 左亚叶酸钙 135 mg/

研究前沿

对于化疗过程中引起的骨髓抑制, 中性粒细胞减少程度有多种分级标准, 亦有报导根据中性粒减少出现时间分组, 各种分组标准有待进一步探讨。与预后的关系当中, 出现骨髓抑制与较好的预后相关是毋庸置疑的, 但哪种级别或时间仍有待研究证实。贫血在多种疾病中与较差的预后相关, 其机制有待探讨。

相关报道

2005年Di Maio等发表在*Lancet Oncol*的研究,搜集患者1000余例,明确证实了中性粒细胞减少与较差预后相关。

表 1 患者一线化疗的基本特征

	<i>n</i>	贫血			中性粒细胞减少					血小板减少		
		Yes	No	<i>P</i> 值	G0	G1	G2	G3-4	<i>P</i> 值	Yes	No	<i>P</i> 值
<i>n</i>	158	75	83		34	56	30	38		49	109	
性别				0.230					0.540			0.320
男	98	46	52		22	35	19	22		29	69	
女	60	29	31		12	21	11	16		20	40	
年龄(岁)				0.560					0.380			0.460
59	95	45	50		21	37	18	19		28	67	
>59	63	30	33		13	19	12	19		21	42	
体表面积(m ²)				0.190					0.210			0.310
1.79	80	38	42		18	30	16	20		26	54	
>1.79	78	35	43		16	26	14	18		23	55	
KPS评分				0.029					0.037			0.052
90	133	65	68		30	48	26	29		40	93	
80	25	10	15		4	8	4	9		9	16	
组织分级				0.260					0.310			0.350
高中分化	70	33	37		16	27	14	13		22	48	
低分化	88	42	46		18	29	16	25		27	61	
肝转移				0.320					0.410			0.520
有	87	42	45		19	31	17	20		26	61	
无	71	33	38		15	25	13	18		23	48	

KPS评分: 卡氏体能状态评分。

m², d1; 5-Fu 400 mg/m²滴斗, 2400 mg/m²泵入46 h, 14 d为1个周期, 3个周期后通过影像学评价疗效, 通过血液学以及症状评价不良反应。出现III-IV度中性粒细胞减少时使用粒细胞集落刺激因子治疗, 不预防性使用。

1.2.2 骨髓抑制评价以及疗效评价: 每个化疗周期的前1天, 以及化疗后第7、14天检验血常规。骨髓抑制包括: 白细胞减少(中性粒细胞减少)、血小板减少以及Hb降低。根据CTCAE 4.0的标准, 中性粒细胞减少分为G1级: 1.5×10^9 - 2.0×10^9 , G2级: 1.0×10^9 - 1.5×10^9 , G3级: 0.5×10^9 - 1.0×10^9 , G4级: $<0.5 \times 10^9$ 。由此将患者分为G0组、G1组、G2组、G3-4组(包括G3和G4级中性粒细胞降低)。根据血小板水平分为T0正常组(血小板计数: 100×10^9 - 300×10^9)和T1减少组(血小板计数 $<100 \times 10^9$)。根据Hb水平分为A0正常组(Hb >120 g/L)和A1贫血组(Hb <120 g/L)。

1.2.3 临床观察及评价指标: 按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体肿瘤近期客观疗效评定标准(RECIST 1.0)分为完全缓解(complete respond, CR)、部分缓解(partial respond, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。以CR+PR计算

客观有效率(objective response rate, ORR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。患者无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为从化疗开始至疾病进展或死亡的时间间隔。

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0统计软件。Kaplan-Meier生存分析描绘生存曲线, 相关性检验用 χ^2 检验, 单因素生存分析采用Log-rank检验。多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 158例患者基本临床资料及临床特点统计 共纳入158例晚期结直肠癌患者, 中位年龄59岁(27-72岁)。其中肝转移89例, 均无骨髓转移。所有患者均接受至少3周期FOLFOX方案化疗, 中位治疗周期6周期(表1)。

CIN特点: 158例患者中G0、G1、G2、G3-4组患者人数分别为34例(21%), 56例(36%), 30例(19%), 38例(24%)。 χ^2 检验显示CIN与年龄、性别、有无肝转移、组织学分级无显著相关($P>0.05$), 与KPS评分具有相关性($P=0.034$)。

血小板减少特点: 158例患者中出现血小

表 2 单因素分析各项临床病例特征与PFS的关系

临床特征	n(%)	Median PFS(95%CI)	χ^2 值	P值
性别			0.231	0.681
男	98(62)	5.1(3.9-7.2)		
女	60(38)	5.3(4.2-6.8)		
年龄(岁)			0.069	0.792
55	95(60)	4.8(3.8-6.3)		
>55	63(40)	5.6(4.6-6.9)		
体表面积(m ²)			1.327	0.239
1.79	80(51)	5.9(2.1-8.6)		
>1.79	78(49)	4.3(3.4-6.6)		
KPS评分			9.630	0.039
80	25(16)	4.7(3.3-6.1)		
90	133(84)	5.3(3.5-7.9)		
组织分化			0.396	0.539
高中分化	70(44)	5.8(4.2-8.6)		
低分化	88(56)	4.9(4.1-6.9)		
肝转移			2.160	0.050
有	87(55)	5.1(4.5-7.7)		
无	71(45)	5.5(4.8-7.8)		
CIN			25.700	0.000
G0	34(21)	3.6(2.4-4.6)		
G1	56(35)	5.2(3.9-6.8)		
G2	30(19)	8.5(5.3-9.6)		
G3-4	38(25)	6.1(5.1-7.7)		
贫血			18.900	0.012
无	83(53)	6.5(3.6-8.8)		
有	75(47)	4.9(3.9-8.1)		
血小板减少			16.300	0.023
无	109(69)	4.8(2.9-6.0)		
有	49(31)	6.8(3.9-9.6)		

KPS评分: 卡氏体能状态评分; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少;
Median PFS: 中位无进展生存期。

板减少49例(31%), χ^2 检验显示血小板减少与年龄、性别、KPS评分、有无肝转移、组织学分级无显著相关性($P>0.05$)。

贫血特点: 158例患者中贫血的有75例(47%), χ^2 检验显示贫血与年龄、性别、有无肝转移、组织学分级无显著相关性($P>0.05$), 与KPS评分具有相关性($P=0.042$)。

2.2 CIH与PFS时间之间的单因素和多因素分析

2.2.1 单因素分析: 单因素分析显示: 性别、年龄、体表面积、病理分级、有无肝转移不是PFS的显著影响因子, 而KPS评分、骨髓抑制程度、贫血、血小板减少等因素是PFS的显著影响因子($P<0.05$)(表2)。

将不同CIN级别组内进行比较, 可见G1、

表 3 组内PFS差异比较

CIN	P值
G0 vs G1	0.023
G0 vs G2	0.008
G0 vs G3	0.003
G1 vs G2	0.016
G1 vs G3	0.011
G2 vs G3	0.127

PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少。

表 4 多因素分析各项临床病例特征与PFS的关系

	Ward	P值	HR	95%CI
KPS评分				
80 vs 90	5.1	0.056	0.457	0.131-0.865
CIN				
G1 vs G0	4.8	0.029	0.711	0.562-0.981
G2 vs G0	13.7	0.001	0.633	0.443-0.882
G3 vs G0	16.9	0.003	0.713	0.440-0.850
贫血				
有 vs 无	15.3	0.032	0.823	0.609-0.921
血小板减少				
有 vs 无	4.9	0.014	0.692	0.490-0.980

HR: 风险比; KPS评分: 卡氏体能状态评分; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少。

G2、G3组的PFS与G0差异有统计学意义, G2、G3组均与G1差异有统计学意义, G2、G3组间PFS差异无统计学意义(表3)。

2.2.2 Cox多因素分析: 经Cox多因素分析, CIN降低级别、贫血、血小板减少是PFS的独立影响因素。G1、G2、G3-4组较G0组进展风险降低27%、36%、29%(HR = 0.73, 95%CI: 0.286-0.891, $P=0.018$; HR = 0.64, 95%CI: 0.56-0.88, $P=0.03$; HR = 0.71, 95%CI: 0.44-0.85, $P<0.003$); 血小板减少患者较未出现血小板减少患者进展风险降低26%(HR = 0.74, 95%CI: 0.680-0.753, $P=0.015$); 非贫血患者较贫血患者进展风险降低18%(HR = 0.823, 95%CI: 0.609-0.921, $P=0.03$)(表4)。

2.3 生存分析 截止至随访终点2014-06, 患者中位随访时间为14.2 mo, 整体中位无进展生存时间(median progression survival, mPFS)为6.6 mo, 中位总生存时间(median overall survival, mOS)未达到。

创新盘点

本文将化疗引起的骨髓抑制(chemotherapy induced hematological toxicity, CIH)分三方面进行分析: 中性粒细胞减少、血小板减少以及血红蛋白降低, 分别研究其与预后的关系; 并将中性粒细胞减少分为4组, 详细比较4组之间的临床疗效与预后差异, 得出结论用于辅助临床用药。

应用要点
监测并根据CIN程度及时调整化疗剂量,使化疗引起的中性粒细胞减少(chemotherapy induced neutropenia)在早期达G2级或许可有助于提高化疗疗效,使目前使用的化疗药物充分发挥作用,治疗过程中积极纠正贫血也可较好预后提供保证。

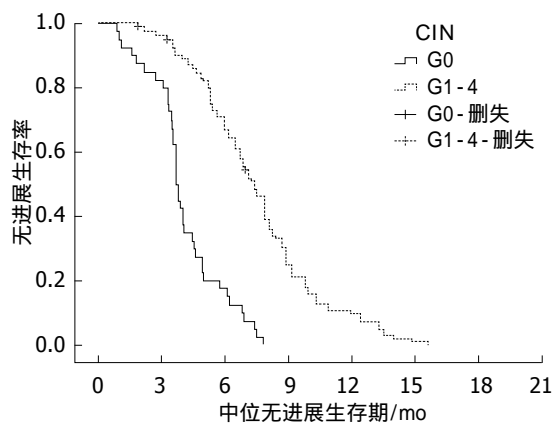


图1 晚期结直肠癌患者出现CIN与未出现CIN患者PFS曲线比较。PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少。

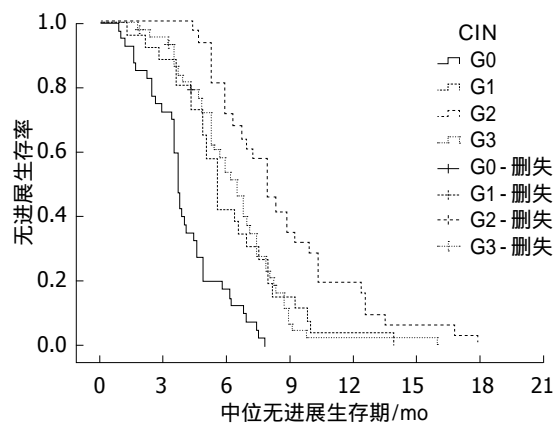


图2 晚期结直肠癌患者出现CIN各组患者PFS曲线比较。PFS: 无进展生存期; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少。

表5 疗效分析 [% (n1/n)]

	ORR	P值	DCR	P值
CIN		0.041		0.0427
G0	29(10/34)		71(25/34)	
G1	39(22/56)		80(45/56)	
G2	56(17/30)		87(27/30)	
G3	42(16/38)		82(33/38)	
贫血		0.032		0.033
无(A0)	45(37/83)		90(75/83)	
有(A1)	37(28/75)		73(55/75)	
血小板减少		0.026		0.019
无(T0)	34(37/109)		79(86/109)	
有(T1)	57(28/49)		90(44/49)	

ORR: 客观有效率; DCR: 疾病控制率; CIN: 化疗引起的中性粒细胞减少。

2.3.1 出现CIN患者和未出现CIN患者PFS对比: 158例患者中, 未出现CIN患者34例, 出现CIN者114例。经Kaplan-Meier生存分析, 其中未出现CIN患者mPFS为3.6 mo对比出现CIN患者mPFS为7.2 mo(G0: 95%CI: 2.6-4.8 mo; G1-4: 95%CI: 5.7-8.3 mo, $P = 0.000$)。生存曲线如图1所示, 出现CIN患者mPFS较未出现者明显延长。

2.3.2 出现CIN患者的各级别和未出现CIN患者PFS对比: G2组患者mPFS较G0和G1、G3-4组明显延长(8.5 mo vs 3.6 mo, $P = 0.003$; 8.5 mo vs 5.2 mo, $P = 0.007$; 8.5 mo vs 6.1 mo, $P = 0.023$); G2较G3-4组未见明显差异(5.2 mo vs 6.1 mo, $P = 0.052$)。G1、G3/4组mPFS均较G0组显著延长(5.2 mo vs 3.6 mo, $P = 0.005$; 6.1 mo vs 3.6 mo, $P = 0.000$)(表2, 3), 生存曲线如图2。

2.3.3 贫血组和非贫血组PFS对比: 出现贫血患者(A1)mPFS较正常患者(A0组)显著缩短(4.9 mo vs 6.5 mo, $P = 0.012$)(图3)。

2.3.4 血小板减少与正常组PFS对比: 血小板减少患者(T1)mPFS较正常患者(T0组)延长(6.3 mo vs 4.5 mo, $P = 0.012$)(图4)。

2.4 疗效分析 158例患者中, CR 0例(0.0%), PR 65例(41.0%), SD 65例(41.0%), PD 28例(18.0%), RR 41.0%, DCR 82.0%。G1、2、3、4总体有效率高于G0组(76% vs 24%, $P = 0.018$), 亚组分析提示在CIN降低级别中G2组ORR最高(56%, $P = 0.041$); 未出现贫血患者ORR最高(45%, $P = 0.032$); 出现血小板减少患者ORR最高(57%, $P = 0.004$)(表5)。

3 讨论

化疗过程中出现的骨髓抑制, 早期表现为中性粒细胞减少、血小板减少, 是多种化疗药物主要剂量限制性毒性。晚期常常出现贫血, 消化系统肿瘤中与失血、造血物质吸收障碍也有关系。本研究中统一选取应用FOLFOX方案化疗的晚期结直肠癌患者, 均无手术指征, 其中位化疗周期为6周期, 研究骨髓抑制与预后的关系。

多项研究^[7-9]证实了在乳腺癌、肺癌(Di Maio等^[9]的研究)治疗中, CIN、血小板减少与较好的预后相关。近期Yamanaka等^[10]在晚期胃癌中的研究也证实了此结论, 1055例患者中位总生存302 d, 其中G0级患者254 d(95%CI: 239-281 d), G1级355 d(95%CI: 309-415 d), G2级459 d(95%CI: 377-559 d)以及G3-4级患者480 d(95%CI: 380-552 d), 差异有统计学意义。分析其原因, 化疗药物疗效与作用细胞的有效

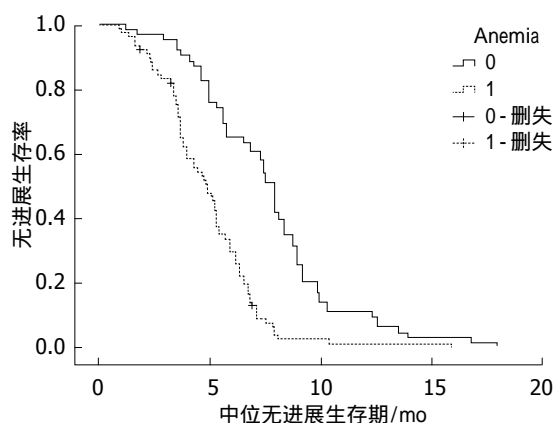


图3 晚期结直肠癌患者出现贫血与未出现贫血患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期.

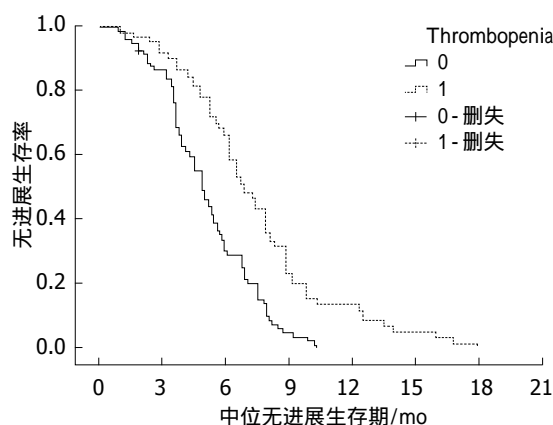


图4 晚期结直肠癌患者出现血小板减少与未出现血小板减少患者PFS曲线比较. PFS: 无进展生存期.

名词解释
化疗引起的骨髓抑制(CIH): 指在化疗过程中由于药物不良反应引起的白细胞降低、血小板降低、贫血等现象.

药物剂量相关. 有效药物剂量不足导致疗效不佳, 目前仅通过体表面积来计算药物用量是不充分的^[11], 个体肝脏、肾脏对药物代谢水平不同, 药物作用于细胞内部产生的代谢变化以及影响细胞基因转录表达的途径不同, 因而疗效有差异^[12]. 目前临床治疗不足以检测每个患者的药物代谢过程, 因此将中性粒细胞减少、血小板减少作为一个药物代谢的间接监测指标. 有研究^[13]表明, 药物反应与患者基因类型、DNA修复酶等相关. 个体全身细胞具有相同基因类型和相似的修复酶, 因此血液细胞和肿瘤细胞对于药物产生相似的药效学变化. 化疗过程中出现骨髓抑制或许间接提示有足够有效的化疗药物到达肿瘤细胞, 并产生杀伤作用. 未出现中性粒细胞减少患者, 可能于药物剂量不足相关^[14,15].

目前也有一些学者^[16,17]认为, 化疗所致中性粒细胞减少、血小板减少等与肿瘤干细胞的杀伤存在相关性. 化疗所致的骨髓抑制可以一定程度上反映药物对肿瘤干细胞的杀伤作用, 从而影响患者的预后. 这一理论还需进一步的研究证实.

本研究中未出现CIN患者mPFS为3.6 mo对比出现CIN患者mPFS为7.2 mo(G0: 95%CI: 2.6-4.8 mo; G1-4: 95%CI: 5.7-8.3 mo, $P = 0.000$), 出现CIN患者PFS显著延长; G2组患者mPFS较G0和G1、G3-4组明显延长(8.5 mo vs 3.6 mo, $P = 0.003$; 8.5 mo vs 5.2 mo, $P = 0.007$; 8.5 mo vs 6.1 mo, $P = 0.023$); 血小板减少患者(T1)mPFS较正常患者(T0组)延长(6.3 mo vs 4.5 mo, $P = 0.012$). 出现贫血患者(A1)mPFS较正常患者(A0组)显著缩短(4.9 mo vs 6.5 mo, $P = 0.012$). 提示, 出现中

性粒细胞减少以及血小板减少与较好的预后相关, 而贫血的出现预后较差.

患者化疗期间出现中性粒细胞减少, G2、G3-4级骨髓抑制都预示着更好的疗效和预后, 而G3-4级并没有表现出更好的效果, 可能于更高的感染、出血风险有关. 且常常需要降低药物剂量, 甚至停止治疗, 极大地影响了临床疗效^[18]. 这和国际上结直肠癌相关研究结论具有一致性^[19].

骨髓抑制的另一面是贫血, 可引起肿瘤组织的贫血性缺氧, 从而影响放化疗的疗效, 降低生存, 因此Hb水平可能是影响结直肠癌患者的预后因素之一. Socinski等^[20]对60项临床研究的回顾性分析发现, 肺癌伴贫血的患者中位死亡危险比可增加19%. 然而, 最近公布的JBR10研究显示基础Hb水平与生存期或无疾病进展期无统计学意义(分别为 $P = 0.27$ 和 $P = 0.94$)^[21], 因此贫血对于预后的影响需进一步证实.

纠正贫血可以改善肿瘤患者的转归, 一项大型的荟萃分析证实了Hb水平和肿瘤患者生存期的相关性. Vansteenkiste等^[22]对314例肺癌伴化疗相关性贫血研究显示促红细胞生成素治疗组的生存期长于对照组, 分别为46 wk和34 wk. 贫血可能缩短结直肠癌患者的生存时间, 为了深入明确贫血与结直肠癌患者预后的关系, 需要更进一步的研究证实.

由此可见, 化疗过程中出现中性粒细胞减少以及血小板减少往往预示着更好的预后和疗效, 而G2组和早期出现组预示着更大的获益. 通过CIN水平来调整药物剂量, 使现有的药物得到更合理更充分的应用, 使更多的患者得到有效治疗. 无论治愈性还是姑息性化疗, CIN都是值得

同行评价
文章结合临床, 为人们的想法“化疗反应越大, 效果越好”提供了依据, 也为进一步研究其机制提出了一定的方向。

关注的问题。影响结直肠癌患者预后的因素较多, 本研究仅为回顾性研究, 研究病例数量亦有限, 仍需进一步的研究以明确骨髓抑制和纠正贫血对于结直肠癌患者预后的影响, 以期临床带来更多指导意义。

一线应用FOLFOX方案化疗的晚期结直肠癌患者, 出现中性粒细胞减少和血小板减少者较不出现者PFS有显著改善, 其中G2组PFS获益更明显。CIN程度及血小板减少是影响PFS的独立预后因素。提示, 未出现CIH者化疗药物可能未达到最佳有效剂量, 监测并根据CIH程度及时调整化疗剂量, 使CIN在早期达G2级或许有助于提高化疗疗效及改善预后, 积极纠正贫血与较好的预后亦相关。

4 参考文献

- Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2788-2798 [PMID: 20627535 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009]
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 203-212 [PMID: 24532336 DOI: 10.1002/ajh.23628]
- Rambach L, Bertaut A, Vincent J, Lorgis V, Ladoire S, Ghiringhelli F. Prognostic value of chemotherapy-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1565-1573 [PMID: 24587632 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1565]
- Han Y, Yu Z, Wen S, Zhang B, Cao X, Wang X. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 483-490 [PMID: 21971729 DOI: 10.1007/s10549-011-1799-1]
- Jang SH, Kim SY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Kim DG, Jung KS. Timing of chemotherapy-induced neutropenia is a prognostic factor in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis in gemcitabine-plus-platinum-treated patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 409-417 [PMID: 23124139 DOI: 10.1007/s00432-012-1341-9]
- Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Seifert M, Denison U, Mlineritsch B, Steger G, Kwasny W, Stöger H, Bartsch R, Stierer M, Taucher S, Fridrik M, Schippinger W, Greil R, Pötter R, Gnant M. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2082-2087 [PMID: 18381948 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2068]
- Poikonen P, Saarto T, Lundin J, Joensuu H, Blomqvist C. Leucocyte nadir as a marker for chemotherapy efficacy in node-positive breast cancer treated with adjuvant CMF. *Br J Cancer* 1999; 80: 1763-1766 [PMID: 10468293 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690594]
- Cameron DA, Massie C, Kerr G, Leonard RC. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1837-1842 [PMID: 14612889 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601366]
- Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Shepherd F, Piantadosi FV, Cigolari S, Manzione L, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Frontini L, Piazza E, Ianniello GP, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, Gebbia V, Seymour L, Chiodini P, Perrone F. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; 6: 669-677 [PMID: 16129367 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70255-2]
- Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 37-42 [PMID: 17551497 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603831]
- Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1297-1302 [PMID: 11953888 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600139]
- Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001; 19: 171-177 [PMID: 11392451 DOI: 10.1023/A:1010639201787]
- Camps C, Sirera R, Iranzo V, Tarón M, Rosell R. Gene expression and polymorphisms of DNA repair enzymes: cancer susceptibility and response to chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 369-375 [PMID: 17562237 DOI: 10.3816/CLC.2007.n.017]
- Carus A, Gurney H, Gebiski V, Harnett P, Hui R, Kefford R, Wilcken N, Ladekarl M, von der Maase H, Donskov F. Impact of baseline and nadir neutrophil index in non-small cell lung cancer and ovarian cancer patients: Assessment of chemotherapy for resolution of unfavourable neutrophilia. *J Transl Med* 2013; 11: 189 [PMID: 23945200 DOI: 10.1186/1479-5876-11-189]
- Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 263-267 [PMID: 22683364 DOI: 10.1016/j.clcc.2012.05.004]
- Abou Saleh M, Mafiana RN, Al Za'abi M, Vaishnav R, Al Kindi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of chemotherapy-induced neutropenia at a tertiary university hospital in Oman. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 1036-1039 [PMID: 24101032 DOI: 10.1007/s11096-013-9859-8]
- Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66: 1883-1890; discussion 1895-1896 [PMID: 16488983 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153]
- Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;

- 19: 23-37 [PMID: 17305252]
- 19 Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Muro K. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010; 21: 2403-2409 [PMID: 20494962 DOI: 10.1093/annonc/mdq248]
- 20 Socinski MA, Zhang C, Herndon JE, Dillman RO, Clamon G, Vokes E, Akerley W, Crawford J, Perry MC, Seagren SL, Green MR. Combined modality trials of the Cancer and Leukemia Group B in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of factors influencing survival and toxicity. *Ann Oncol* 2004; 15: 1033-1041 [PMID: 15205196 DOI: 10.1093/annonc/mdh282]
- 21 Waters JS, O'Brien ME, Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 601-603 [PMID: 11786593]
- 22 Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-1220 [PMID: 12189224]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67表达的变化

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜

背景资料
在我国, 大肠癌发病率达到消化系统肿瘤的第2位。其发生发展过程与细胞的恶性转变及过度增殖有关系, 也受细胞凋亡的减少影响。其中Caspase3是一种细胞凋亡的关键蛋白酶, 一旦Caspase3失活或者活性抑制, 细胞凋亡发生障碍, 并且发生不可逆性凋亡。*p53*基因在防止细胞增生以及保持DNA受损基因组的完整性都有重要地位。

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜, 廊坊市第四人民医院病理室 河北省廊坊市 065700
毕大明, 主治医师, 主要从事病理学的研究。
作者贡献分布: 本研究设计、操作由毕大明完成; 董艳玲材料收集; 吴金朋、王雪宁、胡二斌、郑建国及刘娜娜参与完成。
通讯作者: 毕大明, 主治医师, 065700, 河北省廊坊市金康道1128号, 廊坊市第四人民医院病理室. bidaming123@163.com
电话: 0316-7238497
收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-07
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-01-28

Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma

Da-Ming Bi, Yan-Ling Dong, Jin-Peng Wu, Xue-Ning Wang, Er-Bin Hu, Jian-Guo Zheng, Na-Na Liu

Da-Ming Bi, Yan-Ling Dong, Jin-Peng Wu, Xue-Ning Wang, Er-Bin Hu, Jian-Guo Zheng, Na-Na Liu, Department of Pathology, Langfang Fourth People's Hospital, Langfang 065700, Hebei Province, China
Correspondence to: Ba-Ming Bi, Attending Physician, Department of Pathology, Langfang Fourth People's Hospital, 1128 Jinkang Road, Langfang 065700, Hebei Province, China. bidaming123@163.com
Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-07
Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To explore the expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma.

METHODS: The expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in 100 colon cancer tissues and 100 colon adenoma tissues was detected by immunohistochemistry. Correlations between Caspase3, P53 and Ki-67 expression and between their expression and clinicopathological parameters were investigated using Spearman correlation analysis.

RESULTS: The expression of Caspase3, P53 and Ki-67 had no significant correlation with age, sex, tumor differentiation or infiltration ($P > 0.05$). The positive expression rates of

Caspase3, P53 and Ki-67 differed significantly between the lymph node metastasis group (18.18%, 31.82%, and 90.91%, respectively) and non-lymph node metastasis group (52.56%, 89.74%, and 61.54%, respectively) and between Duke's stage A-B (52.56%, 89.74%, and 61.54%, respectively) and C-D (18.18%, 31.82%, and 90.91%, respectively) ($P < 0.05$). The positive expression rates of Caspase3, P53 and Ki-67 were 45.00%, 77.00% and 68.00%, respectively, in colon cancer tissues and 83.00%, 49.00% and 26.00%, respectively, in adenoma tissues ($P < 0.01$). The expression of P53 was positively correlated with that of Caspase3 ($r = 0.315$, $P < 0.01$), but negatively correlated with that of Ki-67 ($r = -0.302$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Caspase3, P53 and Ki-67 are all involved in the development and progression of colon cancer, and combined detection of their expression can help determine the invasion, metastasis and prognosis of this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Caspase3; Immunohistochemistry; P53; Ki-67; Colon cancer; Colon adenoma

Bi DM, Dong YL, Wu JP, Wang XN, Hu EB, Zheng JG, Liu NN. Expression of Caspase3, P53 and Ki-67 in colon cancer and colon adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 510-514 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/510.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.510>

摘要

目的: 探讨Caspase3在大肠癌中的表达及其与P53及Ki-67的相关性。

方法: 收集大肠癌、腺瘤组织标本各100例, 免疫组织化学SP染色方法检测Caspase3、P53与Ki-67的阳性表达。相关性采用Spearman相关性分析。

同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

结果: Caspase3、P53和Ki-67的表达在不同年龄、性别、分化程度、浸润程度方面的大肠癌组织中差异没有统计学意义($P>0.05$), 但是其阳性表达率在淋巴结转移组(18.18%、31.82%、90.91%)与无淋巴结转移组(52.56%、89.74%、61.54%), Duke's分期中A-B期(52.56%、89.74%、61.54%)和C-D期(18.18%、31.82%、90.91%)中均存在明显差异($P<0.05$). 大肠癌组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为45.00%、77.00%、68.00%, 大肠腺瘤组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为83.00%、49.00%、26.00%, 差异均具有统计学意义($P<0.05$).

结论: Caspase3、P53与Ki-67均参与了大肠癌的发展过程, 共同作用于大肠癌细胞, 有助于判断其侵袭能力、转移和预后情况.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Caspase3; 免疫组织化学; P53; Ki-67; 大肠癌; 大肠腺瘤

核心提示: 本研究中采用免疫组织化学方法检测人大肠腺瘤中Caspase3、P53和Ki-67的阳性表达水平, 及在不同临床病理分期中的表达情况, 探讨其在大肠腺瘤及大肠癌发生和发展过程中的变化及作用. 以期临床治疗及预后的评价提供可靠地参考依据.

毕大明, 董艳玲, 吴金朋, 王雪宁, 胡二斌, 郑建国, 刘娜娜. 大肠癌、大肠腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67表达的变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 510-514 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/510.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.510>

0 引言

在我国, 大肠癌发病率达到消化系肿瘤的第2位. 其发生发展过程与细胞的恶性转变及过度增殖有关系, 也受细胞凋亡的减少影响. Caspase3是一种细胞凋亡的关键蛋白酶, 一旦Caspase3失活或者活性抑制, 细胞凋亡发生障碍, 并且发生不可逆性凋亡^[1]. Ki-67是一种增殖细胞核抗原, 在细胞的有丝分裂过程中有重要作用, 被认为是灵敏、特异的增殖期细胞标志物之一^[2]. 本研究中, 我们采用免疫组织化学方法检测人大肠腺瘤、大肠癌组织中Caspase3、P53和Ki-67的阳性表达水平, 探讨其在大肠腺瘤及大肠癌发生

和发展过程中的变化及作用.

1 材料和方法

1.1 材料 选取廊坊市第四人民医院2012-04/2014-04经4%多聚甲醛固定、石蜡包埋的大肠癌、大肠腺瘤标本各100例. 大肠癌患者中男48例, 女52例, 年龄25-81岁, 平均年龄60.63岁±19.74岁. 大肠腺瘤患者中男女均50例, 年龄25-83岁, 平均年龄64.33岁±17.31岁. 两组病例无术前放疗或化疗情况, 选择标本时大肠腺瘤标本以绒毛状腺瘤为主, 大肠癌标本选择无坏死, 肿瘤细胞较多的组织. 对大肠癌、腺瘤病例一般资料进行统计, 所选病例的性别、平均年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1). 实验所用的Caspase3、P53和Ki-67抗体均购于北京中杉金桥生物技术有限公司, SA1022-SABC试剂盒购自于博士德生物, 按照试剂说明书进行各步操作, 分别用PBS、已知阳性组织切片作阴性对照、阳性对照.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学SP染色方法检测: 从每个蜡块标本中作4 μm厚连续切片, 脱蜡脱水, PBS洗5 min×2-3次; 在3% 过氧化氢-80%甲醇中37 °C浸泡10 min以灭活内源性过氧化氢酶, PBS冲洗; 采用枸橼酸-微波-SP法在10 mmol/L枸橼酸(pH 6.0)中(95 °C, 10 min), PBS冲洗; 室温10%羊血清封闭20 min; 加一抗Caspase3、P53和Ki-67各50 μL, 4 °C过夜; 37 °C复温45 min, PBS冲洗; 滴加二抗40-50 μL, 37 °C孵育1 h(可加入0.05%的Tween-20), PBS冲洗; 滴加SP溶液37 °C孵育20 min; DAB显色5-10 min, PBS冲洗; 苏木精复染2 min, 分化, 自来水洗10-15 min; 脱水、透明、封片、镜检. 对照切片同上, 阴性对照用PBS代替一抗孵育.

1.2.2 结果判断: 两位主治医师通过双盲方式判读. 以黄色、棕黄色、棕褐色为阳性标准, 排除非特异性染色. 与背景着色对比进行染色强度观察, 以切片中细胞染色的深浅程度评分, 3分、2分、1分、0分分别为棕褐色、棕黄色、浅黄色、无着色. 按切片中阳性细胞数比例评分: 随机观察5个高倍视野, 每个视野中有100个细胞, 计分4分、3分、2分、1分、0分, 分别为显色细胞数占75%-100%、50%-74%、25%-49%、5%-24%、0%-4%. 将两种评分相加为最终结果并将其分为: 4-7分为阳性, 0-3分

研究前沿
*p53*基因可以调节细胞的正常生长过程, 显著抑制细胞的转化增殖. 一旦*p53*基因缺失或发生突变则变为突变型mt *p53*, 这种基因会诱发多种癌变.

相关报道

Ki-67是一种增殖细胞核抗原,在细胞的有丝分裂过程中有重要作用,被认为是灵敏、特异的增殖期细胞标志物之一。

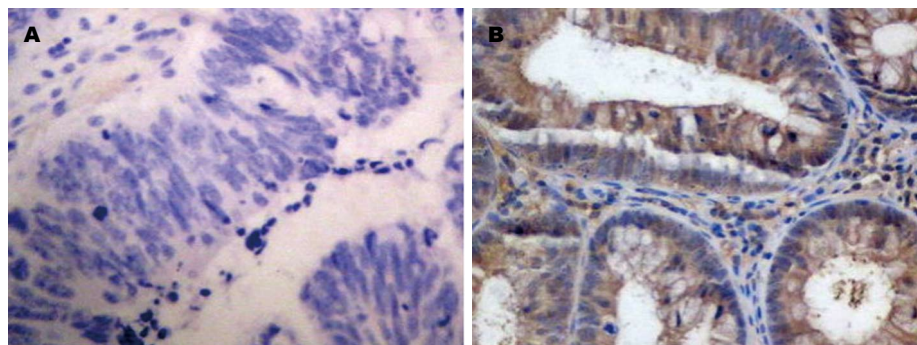


图1 Caspase3在大肠癌、腺瘤中的表达($\times 400$). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

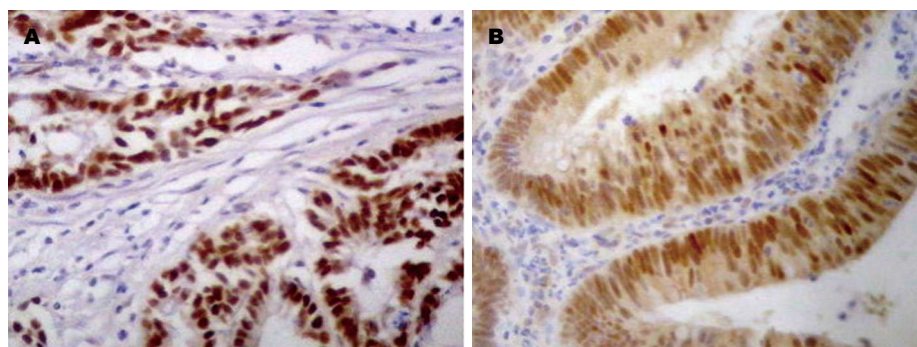


图2 P53在大肠癌、腺瘤中的表达($\times 400$). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

表1 Caspase3、P53和Ki-67在大肠癌、腺瘤中的表达 [$n = 100, n(\%)$]

分组	Caspase3		P53		Ki-67	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
大肠癌	55(55.00)	45(45.00)	23(23.00)	77(77.00)	32(32.00)	68(68.00)
大肠腺瘤	17(17.00)	83(83.00)	51(51.00)	49(49.00)	74(26.00)	26(26.00)
χ^2 值	31.337		16.817		35.408	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	

为阴性。

统计学处理 用SPSS13.0软件对数据进行处理,采用 χ^2 检验分析大肠癌与大肠腺瘤两组中Caspase3、P53及Ki-67的组间差异,3种分子阳性表达的相关性采用Spearman相关性分析。组间年龄比较采用两独立样本 t 检验,结果以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大肠癌及腺瘤组织中Caspase3、P53及Ki-67的表达 阳性细胞呈黄色、棕黄色、棕褐色,阳性表达率越高的细胞颜色越深(图1-3)。大肠癌组织中Caspase3阳性率低于腺瘤组织, P53、Ki-67阳性率高于腺瘤组织且具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 Caspase3、P53及Ki-67在不同类型的大肠癌组织中的表达情况 在年龄、性别、分化程度、浸润程度等类型的大肠癌组织中, Caspase3、P53和 Ki-67的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。淋巴结转移和淋巴结分期不同患者的Caspase3、P53、Ki-67表达情况差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 大肠癌组织中Caspase3与P53、Ki-67蛋白表达的相关性 在Caspase3表达阳性的45例大肠癌组织中,有12例P53表达阳性者(26.67%);在Caspase3表达阴性的55例大肠癌组织中,有21例P53表达阳性者(38.18%);Spearman等级相关分析, Caspase3表达与P53表达呈正相关($r = 0.315, P < 0.05$)。在Caspase3表达阳性的45例大肠癌组织中,有19例Ki-67表达阳性者(42.22%);在

表 2 大肠癌组织中Caspase3、P53及Ki-67的表达

项目	n	Caspase3				P53				Ki-67			
		阳性	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性	阳性率(%)	χ^2 值	P值
年龄(岁)				0.070	0.792			0.003	0.958			0.108	0.742
60	43	20	46.51			33	76.74			30	69.77		
<60	57	25	43.86			44	77.19			38	66.67		
性别				0.040	0.841			0.057	0.813			0.184	0.668
男	50	23	46.00			39	78.00			35	70.00		
女	50	22	44.00			38	76.00			33	66.00		
分化程度				0.001	0.974			0.127	0.721			0.127	0.722
高中分化	89	40	44.94			69	77.53			60	67.42		
低分化	11	5	45.45			8	72.73			8	72.73		
浸润程度				0.112	0.738			0.402	0.526			0.461	0.497
侵及外膜	36	17	47.22			29	80.56			26	72.22		
未侵及外膜	64	28	43.75			48	75.00			42	65.63		
临床分期				8.196	0.004			32.512	<0.001			6.803	0.009
A-B	78	41	52.56			70	89.74			48	61.54		
C-D	22	4	18.18			7	31.82			20	90.91		
淋巴结转移				8.196	0.004			32.512	<0.001			6.803	0.009
有	22	4	18.18			7	31.82			20	90.91		
无	78	41	52.56			70	89.74			48	61.54		

同行评价
本文有一定的可
读性.

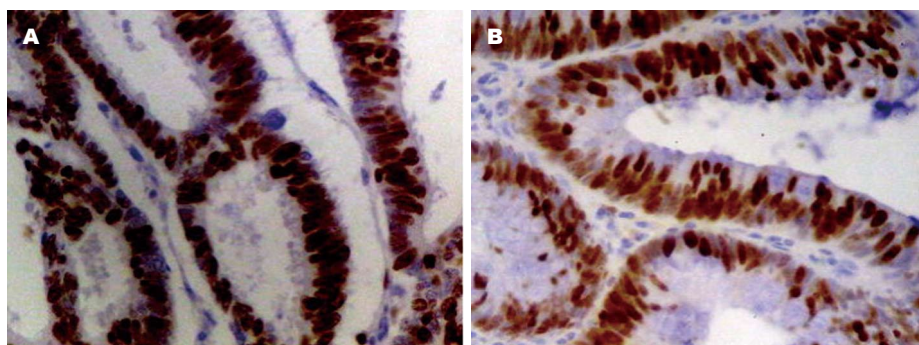


图 3 Ki-67在大肠癌、腺瘤中的表达($\times 400$). A: 大肠癌; B: 大肠腺瘤.

Caspase3表达阴性的55例大肠癌组织中, 有20例Ki-67表达阳性者(36.36%); 经Spearman等级相关分析, Caspase3表达与Ki-67表达呈负相关($r = -0.302, P < 0.05$).

3 讨论

Caspase全称为半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶, 在真核细胞凋亡中有很重要的作用^[3,4]. Caspase3是该家族中最重要的细胞凋亡执行者之一, 合成后的Caspase3一般以无活性的酶原形式存在于细胞中, 受到多种凋亡信号刺激后激活, 进而降解多种蛋白底物, 在细胞凋亡中发挥作用^[5]. *p53*基因存在于人类染色体17p13.1上, 可以编码分子量为53 kb的核内磷酸化蛋白^[6]. 该基因在防

止细胞增生以及保持DNA受损基因组的完整性都有重要地位^[7-10]. 野生型wt *p53*为正常的*p53*基因, 可以调节细胞的正常生长过程, 显著抑制细胞的转化增殖. 一旦*p53*基因缺失或发生突变则变为突变型mt *p53*, 这种基因会诱发多种癌变. Ki-67是细胞G₁、S、M、G₂期出现的核抗原, 其表达的高低反映了细胞增殖指数^[11]. Ki-67抗原可以反映细胞的增殖活性, 与肿瘤的发生发展以及转移有密切关系^[12].

本研究结果表明, Caspase3、P53和Ki-67的表达在不同类型大肠癌组织中, 包括年龄、性别、分化程度、浸润程度方面差异没有统计学意义($P > 0.05$), 但是其阳性表达率在淋巴结转移组(18.18%、31.82%、90.91%)与无淋

巴结转移组(52.56%、89.74%、61.54%), 临床A-B期(52.56%、89.74%、61.54%)和临床C-D期(18.18%、31.82%、90.91%)中均存在明显差异($P<0.05$), 提示Caspase3、P53以及Ki-67可能在大肠癌的发生、发展、转移中发挥了一定作用, 与大肠癌发展及预后有关, 这与国内外同行的研究结果较为一致^[13-15]。大肠癌组织中Caspase3、P53以及Ki-67阳性率分别为45.00%、77.00%、68.00%, 大肠腺瘤组织中阳性表达率分别为83.00%、49.00%、26.00%, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 说明Caspase3在大肠癌组织中低表达, 在腺瘤组织高表达, P53和Ki-67在癌变组织高表达, 在腺瘤组织中低表达。因此推测Caspase3可能在大肠细胞的发育转化以及细胞凋亡过程的调节中有重要作用, 其表达促进了肿瘤细胞的生长, 最后导致大肠癌的形成。说明在大肠癌的发生过程中伴有细胞增殖能力的逐渐增强, 最终得以无限增殖。Caspase3表达阳性例数中, P53、Ki-67表达阳性率分别为26.67%、42.22%; Caspase3表达阴性例数中, P53、Ki-67表达阳性率分别为38.18%、36.36%; Spearman等级相关分析后, Caspase3阳性表达与P53阳性表达呈正相关, 与Ki-67呈负相关($r_1 = 0.315, r_2 = -0.302, P<0.05$)。

总之, 表明大肠癌的发生是Caspase3、P53、Ki-67等表达改变的结果, 这些变化相互作用和积累, 共同作用于大肠癌细胞, 对其侵袭能力、转移和预后产生重要影响。改变Caspase3、P53、Ki-67等表达可能为日后大肠癌的治疗提供有效的帮助。

4 参考文献

- Perraud A, Akil H, Nouaille M, Petit D, Labrousse F, Jauberteau MO, Mathonnet M. Implications of cleaved caspase 3 and AIF expression in colorectal cancer based on patient age. *Oncol Rep* 2012; 27: 1787-1793 [PMID: 22447208 DOI: 10.3892/or.2012.1737]
- de Sousa-Júnior EC, Alencar AP, da Silva BB. Ki-67 and Bcl-2 antigen expression in adenomatous colorectal polyps from women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2378-2383 [PMID: 20177797 DOI: 10.1245/s10434-010-0968-5]
- 张超, 卢学仁. Caspase-3和E-cadherin在肾透明细胞癌中的表达及其临床意义. *中国实验诊断学* 2012; 16: 613-615
- 王雨, 刘春英. 补中益气汤对A549荷瘤小鼠脾脏上Caspase-3蛋白表达影响研究. *中国生化药物杂志* 2014; 34: 19-21
- Heravi RE, Hadizadeh F, Sankian M, Afshari JT, Behravan J. Cyclooxygenase-2 inhibition by novel Bisaryl imidazolyl imidazole derivatives increases Bax/Bcl-2 ratio and upregulates Caspase-3 gene expression in Caco-2 colorectal cancer cell line. *Genes & Genomics* 2012; 34: 199-204 [DOI: 10.1007/s13258-011-0168-0]
- Zeestraten EC, Speetjens FM, Welters MJ, Saadatmand S, Stynenbosch LF, Jongen R, Kapiteijn E, Gelderblom H, Nijman HW, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathors LM, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Kuppen PJ, van der Burg SH, Melief CJ. Addition of interferon- α to the p53-SLP® vaccine results in increased production of interferon- γ in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 1581-1591 [PMID: 22948952 DOI: 10.1002/ijc.27819]
- Morad SA, Madigan JP, Levin JC, Abdelmageed N, Karimi R, Rosenberg DW, Kester M, Shanmugavelandy SS, Cabot MC. Tamoxifen magnifies therapeutic impact of ceramide in human colorectal cancer cells independent of p53. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1057-1065 [PMID: 23353700 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.015]
- Ochiai H, Ohishi T, Osumi K, Tokuyama J, Urakami H, Seki S, Shimada A, Matsui A, Isobe Y, Murata Y, Endo T, Ishii Y, Hasegawa H, Matsumoto S, Kitagawa Y. Reevaluation of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer patients. *Surg Today* 2012; 42: 164-168 [PMID: 22075664 DOI: 10.1007/s00595-011-0044-1]
- 郑茂金, 王超群, 包义喜, 梁栋. survivin反义寡核苷酸对人胃癌细胞裸鼠皮下移植瘤P53蛋白表达的影响. *徐州医学院学报* 2011; 31: 625-627
- Pedersen JW, Gentry-Maharaj A, Fourkala EO, Dawnay A, Burnell M, Zaikin A, Pedersen AE, Jacobs I, Menon U, Wandall HH. Early detection of cancer in the general population: a blinded case-control study of p53 autoantibodies in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 107-114 [PMID: 23169294 DOI: 10.1038/bjc.2012.517.PMID: 23169294]
- 林春华, 唐蜜, 陈明, 马波, 刘曼. ER、PR、Ki-67和p53在子宫内膜癌的表达及其临床意义. *医学临床研究* 2011; 28: 204-206
- 田琦, 吕胜军. Survivin、Ki-67核抗原在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达意义. *中国实验诊断学* 2011; 15: 2067-2069
- 马颖, 杨向红, 林连捷, 姜卫国. PTEN和Caspase-3在大肠癌中的表达及临床意义. *中国医科大学学报* 2010; 39: 290-292
- Wan Y, Xin Y, Zhang C, Wu D, Ding D, Tang L, Owusu L, Bai J, Li W. Fermentation supernatants of *Lactobacillus delbrueckii* inhibit growth of human colon cancer cells and induce apoptosis through a caspase 3-dependent pathway. *Oncol Lett* 2014; 7: 1738-1742 [PMID: 24765211]
- 杨雪峰, 杨伟明, 刘宙, 赵洪远, 王超宇, 邬江华. CD83、CD1a和Ki-67在大肠癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 256-261

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析

李茜茜, 李永杰, 刘永红, 刘晓晔

李茜茜, 刘永红, 刘晓晔, 遂宁市中心医院肿瘤科 四川省遂宁市 529000

李永杰, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003

李茜茜, 主管护师, 主要从事急危重症护理、护理管理及护理教育的研究。

作者贡献分布: 李茜茜构思并撰写文章; 李永杰数据分析; 搜集资料由刘永红与刘晓晔完成。

通讯作者: 李茜茜, 主管护师, 529000, 四川省遂宁市船山区德胜西路127号, 遂宁市中心医院肿瘤科. 285974741@qq.com

电话: 0825-2292605

收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-11-14

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients

Xi-Xi Li, Yong-Jie Li, Yong-Hong Liu, Xiao-Ye Liu

Xi-Xi Li, Yong-Hong Liu, Xiao-Ye Liu, Department of Oncology, Suining Center Hospital, Suining 529000, Sichuan Province, China

Yong-Jie Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xi-Xi Li, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Suining Center Hospital, 127 Desheng West Road, Chuanshan District, Suining 529000, Sichuan Province, China. 285974741@qq.com

Received: 2014-10-20 Revised: 2014-11-14

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To assess the impact of reduced preoperative fasting time on safety and efficacy in elective surgical patients.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) of preoperative fasting time in elective surgical patients were searched and retrieved through databases including CNKI, WanFang Data, China Biology Medicine disc (CBM), Foreign Medical Journal Full-Text Service (FMJS), Cochrane Library and PubMed. RevMan 5.1 software was used for Meta-analysis.

RESULTS: Seven RCTs involving 1623 patients were included. Meta-analysis showed that

less preoperative hunger (RR = 0.35, 95% CI: 0.23-0.54, $P < 0.00001$), thirst (RR = 0.25, 95% CI: 0.15-0.40, $P < 0.00001$), and anxiety (RR = 0.26, 95% CI: 0.09-0.69, $P = 0.007$) were reported by those who had a shorter fast; however, it could not reduce the incidence of nausea (RR = 0.92, 95% CI: 0.73-1.16, $P = 0.49$) and vomiting (RR = 0.81, 95% CI: 0.58-1.13, $P = 0.23$) after the operation.

CONCLUSION: Compared with traditional preoperative fasting, implementation of reduced preoperative fasting can reduce preoperative hunger, thirst and anxiety, but has no significant impact on the incidence of postoperative nausea and vomiting.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elective surgery; Fasting time; Meta-analysis

Li XX, Li YJ, Liu YH, Liu XY. A Meta-analysis of preoperative fasting times in elective surgical patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 515-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.515>

摘要

目的: 系统评价新指南术前禁食禁饮时间的临床效果和安全性。

方法: 计算机检索中国知识资源总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、西文生物医学期刊文献数据库、Cochrane图书馆、Pubmed等数据库, 查找自建库以来至2014-07国内外关于择期手术术前禁食禁饮时间的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)。按照纳入与排除标准选择文献、提取资料、评价质量后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

结果: 共纳入7个RCT研究, 1623例患者, 其中传统组808例, 新指南组815例。Meta分析结果显示: 对于择期手术的患者而言遵循新

背景资料

1999年美国麻醉医师协会, 要求缩短禁食禁饮时间, 2012年快速康复外科指南也公布, 择期结直肠手术患者麻醉诱导前禁固体食物6 h、禁透明液体2 h, 非糖尿病患者术前口服含碳水化合物液体都是循证医学的强烈推荐等级。

同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

研发前沿
教科书传统观点认为,成年择期手术患者术前禁食8-12 h、禁饮4 h,但与修订后的术前禁食指南不相符合,通过临床工作不难发现,传统观念确实会给患者造成诸多不良反应。

指南进行术前禁食禁饮,可显著减少患者术前饥饿发生率(RR = 0.35, 95%CI: 0.23-0.54, $P < 0.00001$),减轻口渴发生率(RR = 0.25, 95%CI: 0.15-0.40, $P < 0.00001$),还能缓解患者的焦虑情绪(RR = 0.26, 95%CI: 0.09-0.69, $P = 0.007$),但降低术后恶心(RR = 0.92, 95%CI: 0.73-1.16, $P = 0.49$)、呕吐(RR = 0.81, 95%CI: 0.58-1.13, $P = 0.23$)发生率的效果并不显著。

结论:与择期手术前传统禁食禁饮时间相比,新方案能减少患者术前饥饿感,降低口渴程度,减轻患者焦虑,建议临床推广使用,由于纳入研究样本量小,上述结论尚需要高质量、大样本的随机双盲对照试验加以证实。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:择期手术;术前禁食禁饮时间;Meta分析

核心提示:临床患者遵循新指南进行术前禁食禁饮后,可显著减少术前饥饿发生率、口渴发生率、还能缓解患者的焦虑情绪,有效提高手术患者的临床疗效。

李茜茜,李永杰,刘永红,刘晓晔.择期手术术前禁食时间随机对照试验的Meta分析.世界华人消化杂志 2015; 23(3): 515-520
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.515>

0 引言

择期手术前禁食禁饮是为了减少胃内容物的容量和酸度预防麻醉期间的呕吐和误吸^[1].传统理论认为麻醉前应12 h禁食,4-6 h禁饮,但快速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)和美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)修订的术前禁食指南中却提倡缩短术前禁食禁饮时间,尤其是透明液体的禁饮时间.新指南规定,任何年龄患者术前2 h可以进不含酒精、含少许糖的透明液体,如清水、茶、咖啡、果汁等;成人和儿童术前6 h可进易消化食物,如面包、牛奶等,术前8 h可进正常饮食^[2].目前我国医院将新的禁食方案实施于临床工作中的现状不容乐观,为了进一步明确新方案的临床效果和安全性,本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行Meta分析,以期临床实践提供最佳证据。

相关报道
Yagmurdur在缩短禁食禁饮时间的基础上,术前给患者口服葡萄糖或含碳水化合物饮料,明显改善了患者的口渴、饥饿等不适感,维持了平均动脉压的稳定,增加了血糖和胰岛素的浓度。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索中国知识资源总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、西生物医学期刊文献数据库、Cochrane图书馆、PubMed等数据库.检索时间为建库至2014-07.中文数据库检索词为“择期手术、术前禁食禁饮、患者舒适”,英文数据库检索词为“preoperative fasting、elective surgery、patient comfort”.按确定的纳入、排除标准进行筛选。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准:纳入标准:研究类型:随机对照临床试验(但不包括腹腔镜手术),发表文种及时间不限;研究对象:择期手术的患者;干预措施:传统的禁食禁饮时间和新方案的禁食禁饮时间;结局指标:口渴、饥饿、恶心、呕吐、焦虑.排除标准:(1)研究类型、研究对象、干预措施不符合纳入标准;(2)文献数据资料不完整、重复发表的文献、非临床研究的文献、无对照研究的文献。

1.2.2 数据提取:从文章中提取作者、发表时间、测试人数、口渴、饥饿、误吸、恶心、呕吐、焦虑等信息。

1.2.3 文献质量评价:由2名研究者独立进行文献选择、质量评价和资料提取,若遇分歧讨论解决.纳入随机对照试验采用改良后的Jadad^[3]评分标准来进行评价,其项目包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否采用盲法;(3)是否做到分配隐藏;(4)有无失访或退出.总积分为1-7分,1-3分为低质量研究,4-7分为高质量研究。

统计学处理 采用Cochrane协作网RevMan 5.1^[4]软件进行Meta分析.异质性分析采用 χ^2 检验.当各研究间无统计学异质性时($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行分析.计数资料变量采用相对危险度(relative risk, RR),各效应量均以95%CI表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 最初共检索出330篇文献,其中英文80篇,中文250篇.剔除不同数据库中重复发表和交叉的文献及明显不符合纳入标准的文献78篇,经阅读文题和摘要,选取设计良好的实验性研究后,通过查找全文、通篇阅读及质

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	样本量		评价指标	Jadad评分
		实验组	对照组		
Itou等 ^[5] , 2012	RCT	135	139	2、3、4、5、6	高
丁亚芳 ^[6] , 2003	RCT	175	160	1、2、3、4、7	低
邢唯杰等 ^[7] , 2007	RCT	40	35	2、3、10、4、 8、9、5、6	低
徐海英等 ^[8] , 2010	RCT	103	100	2、3、4、5、6、7	低
方文等 ^[9] , 2007	RCT	133	127	1、2、4、7	低
李燕如 ^[10] , 2012	RCT	67	89	2、3、4、6、7	低
蒋俊梅 ^[11] , 2013	RCT	163	158	2、3、5、6、7	低

1: 禁饮禁食时间; 2: 饥饿; 3: 口渴; 4: 焦虑; 5: 恶心; 6: 呕吐; 7: 误吸; 8: 血糖; 9: 生命体征;
10: 寒冷。

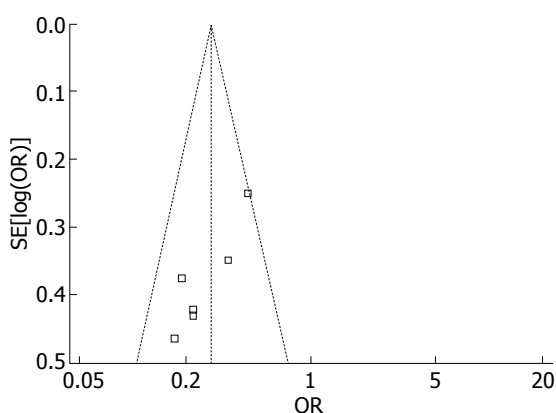


图 1 发表偏倚评估漏斗图。

量评价最终纳入7篇^[5-11]研究文献, 包括6个临床RCT和1个多中心临床随机对照实验。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价 纳入的7篇文献中, 1篇外文6篇中文均为临床随机对照实验, 严格按照Jadad评分标准进行评价, 具体评价结果如表1。

2.3 发表偏倚评估 本研究漏斗图大致对称, 纳入文献无明显发表偏倚, 结果如图1。

2.4 择期手术禁食禁饮方案具体措施 实验组遵循新指南规定, 任何年龄患者术前2 h可以进不含酒精含少许糖的透明液体, 如清水、茶、咖啡、果汁等; 成人和儿童术前6 h可进易消化食物, 如面包、牛奶等, 术前8 h可进正常饮食。对照组遵循传统护理常规, 择期手术患者术前禁食8-12 h禁饮4 h。

2.5 临床效果和安全性评价

2.5.1 两种方案用于择期手术患者饥饿发生率的影响: 纳入的7篇文献中有6篇RCT^[5,6,8-11]使用了饥饿发生率作为结局指标, 共包含1548例患者, 实验组775例, 对照组773例。同质性检验 $P =$

$0.004 < 0.1$, $I^2 = 71\% > 50\%$, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义($RR = 0.35$, $95\%CI: 0.23-0.54$, $P < 0.00001$), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著降低饥饿的发生率(图2)。

2.5.2 两种方案用于择期手术患者口渴发生率的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT^[5,6,8,10,11]使用了口渴发生率作为结局指标, 共包含1288例患者, 实验组642例, 对照组646例。同质性检验 $P = 0.01 < 0.1$, $I^2 = 69\% > 50\%$, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义($RR = 0.25$, $95\%CI: 0.15-0.40$, $P < 0.00001$), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著降低患者口渴的发生率(图3)。

2.5.3 两种方案对于择期手术患者焦虑程度的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT^[5,6,8-10]使用了焦虑作为结局指标, 共包含1255例患者, 实验组613例, 对照组642例。同质性检验 $P = 0.00001 < 0.1$, $I^2 = 92\% > 50\%$, 采用随机效应模型行Meta分析, 合并效应有统计学意义($RR = 0.26$, $95\%CI: 0.09-0.69$, $P = 0.007$), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期术前患者, 能显著减轻患者焦虑的发生(图4)。

2.5.4 两种方案用于择期手术患者恶心和呕吐发生率的影响: 纳入的7篇文献中有5篇RCT^[5,7,8,10,11]使用了恶心和呕吐作为结局指标, 共包含1028例患者, 实验组507例, 对照组521例。经同质性检验发现恶心和误吸均为 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 固采用固定模型行Meta分析, 合并效应无统计学意义(恶心 $RR = 0.92$, $95\%CI: 0.73-1.16$, $P = 0.49$; 呕吐 $RR = 0.81$, $95\%CI: 0.58-1.13$, $P = 0.23$), 显示遵循新指南方案禁食禁饮时间的择期手术患者,

创新盘点
遵循新指南推荐的禁饮食方案, 对临床患者产生的效果和安全性, 运用循证医学进行分析, 研究结论对临床护理工作具有一定指导意义。

应用要点

本文通过系统评价得出如下结论: 遵循新指南禁饮食方案后, 能减少患者术前饥饿感, 降低口渴程度, 减轻患者焦虑, 但针对临床中的特殊人群, 仍应遵循个体化原则。

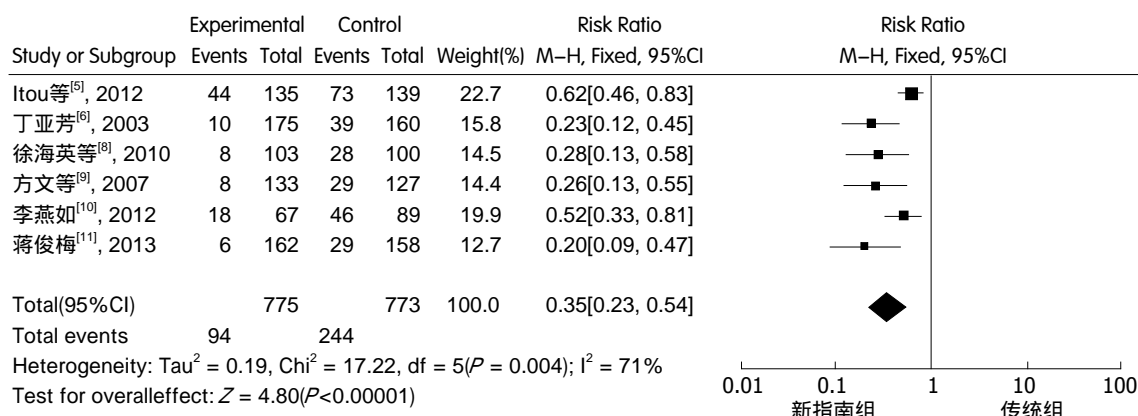


图2 新指南组与传统组术前饥饿发生率的森林图。

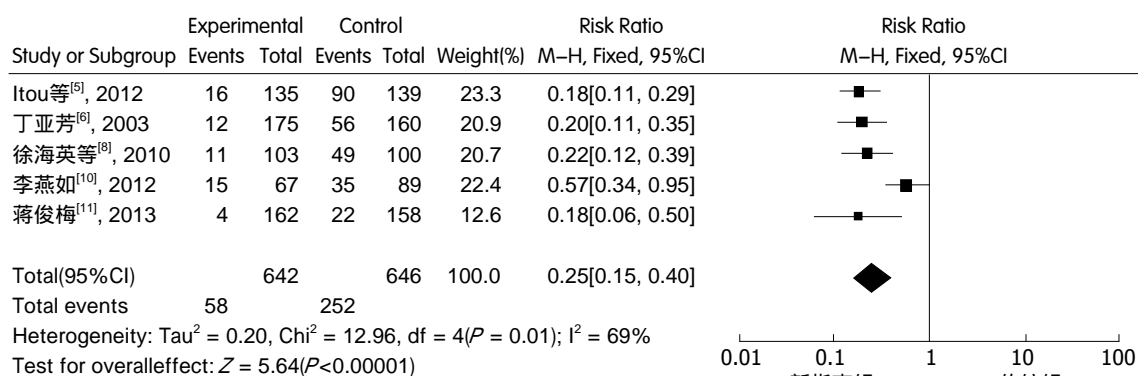


图3 新指南组与传统组术前口渴发生率的森林图。

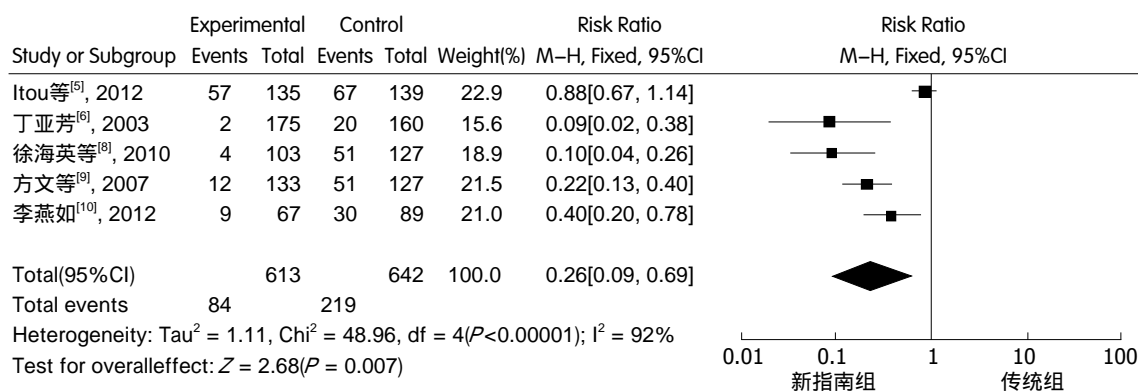


图4 新指南组与传统组出现焦虑的森林图。

不能有效降低患者术后恶心和误吸的发生率(图5, 6)。

3 讨论

术前要求患者禁食禁饮的目的是减少胃内容量和避免反流及其导致误吸的可能性。但近年国内外护理学者通过临床研究表明, 缩短限制饮食时间并不增加胃内食物返流及误吸的危险性, 相反术前长时间的禁食禁饮会导致不良的后果,

包括口渴、饥饿、烦躁、头痛、脱水、血容量下降和低血糖等, 其中口渴、饥饿与焦虑之间存在显著性正相关, 故按照传统观点的禁食禁饮时间对患者进行术前指导已经遭到了医护人员的质疑。

本研究通过Meta分析的结果不难发现, 相较于传统的禁食禁饮理念, 新指南应用于择期手术患者有助于减轻患者术前饥饿($RR = 0.35$, $95\%CI: 0.23-0.54$, $P < 0.00001$)、口渴($RR =$

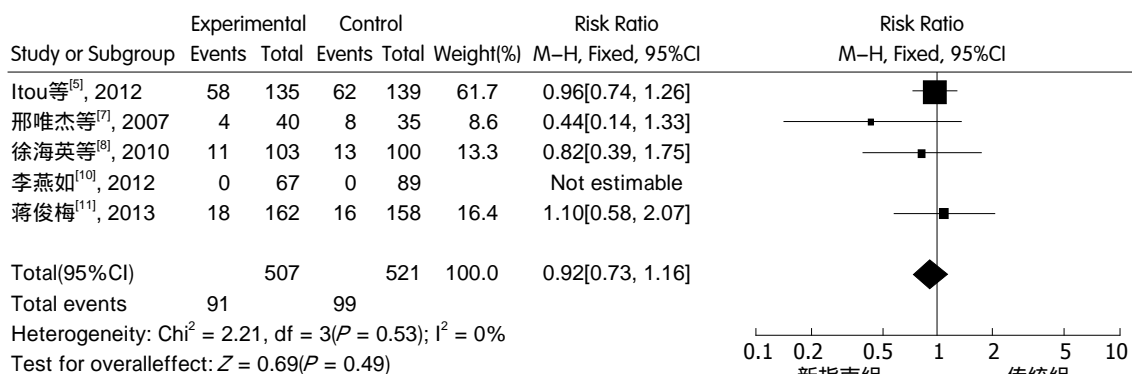


图 5 新指南组与传统组恶心发生率的森林图。

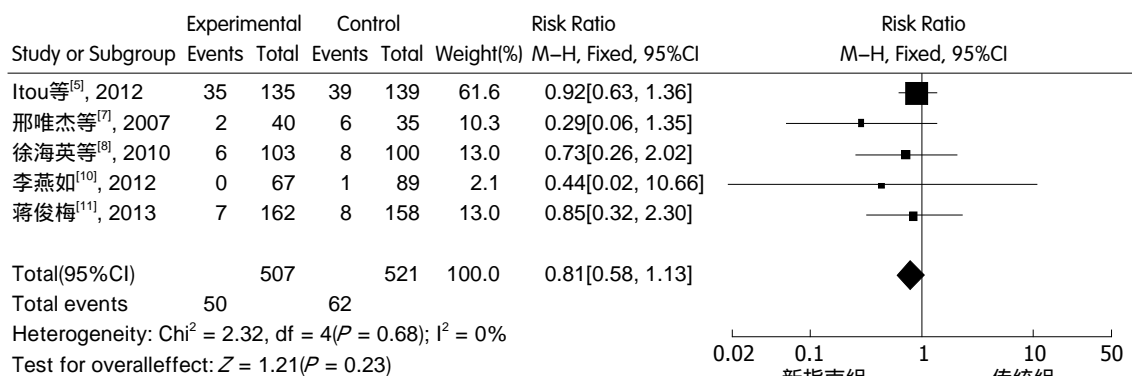


图 6 新指南组与传统组呕吐发生率的森林图。

0.25, 95%CI: 0.15-0.40, $P < 0.00001$)和焦虑($RR = 0.26$, 95%CI: 0.09-0.69, $P = 0.007$)。调查研究表明患者术前的禁食禁水时间普遍偏长, 且实际禁食时间又都比指导的长, 这可能与患者关心手术的实施者和术后的效果, 常自主提前禁食禁饮时间有关。长时间禁食禁饮可使口渴、饥饿感加重, 而饥饿引起交感神经兴奋, 使患者产生烦躁、焦虑, 这与研究^[12-16]的报道相一致。对患者而言, 手术本身就是一种创伤, 可以导致术后产生胰岛素抵抗, 而术前长时间禁食禁饮可能进一步地促使术后胰岛素抵抗的发生, 降低机体抗感染能力, 影响组织修护和切口愈合。

当前研究显示: 新方案能减少患者饥饿感, 降低口渴程度, 减轻患者术前焦虑, 建议临床推广使用。鉴于本次研究未纳入腹腔镜手术, 且纳入RCT研究较少、多数研究的随机对照方法不严格, 研究方法未实施分配隐藏和盲法, 失访偏倚风险控制差, 使论证强度受到一定限制, 有必要进一步开展大样本、高质量随机临床对照试验评价其疗效和安全性。

参考文献

- 秦薇. 择期手术患者术前禁食禁饮时间的研究进展. 中华护理杂志 2014; 49: 76-79
- Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 801-816 [PMID: 23062720 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.012]
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
- 曾宪涛, Kwong JSW, 田国祥, 董圣杰. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 89-91
- Itou K, Fukuyama T, Sasabuchi Y, Yasuda H, Suzuki N, Hinenoya H, Kim C, Sanui M, Taniguchi H, Miyao H, Seo N, Takeuchi M, Iwao Y, Sakamoto A, Fujita Y, Suzuki T. Safety and efficacy of oral rehydration therapy until 2 h before surgery: a multicenter randomized controlled trial. *J Anesth* 2012; 26: 20-27 [PMID: 22041970]
- 丁亚芳. 择期手术患儿禁食禁饮时间的研究. 护理研究 2003; 17: 643-644
- 邢唯杰, 胡雁. 甲状腺良性肿瘤患者术前禁食禁饮禁使劲的研究. 中国实用护理杂志 2007; 23: 27-29

名词解释

系统评价: Sackett在2000年将其定义, 应用明确的方法, 查寻、选择和严格评价相关研究, 从中提取数据并采用适当的统计学方法合并数据, 得出综合结论的过程, 以期得到某一具体临床问题提供依据;
 双盲: 研究对象与观察者均不知道研究对象的分组情况, 仅研究者或研究者指定的人员知道。

同行评价

本课题对已发表的择期手术术前禁食时间随机对照实验的论文进行Meta分析, 已期评价新指南术前禁食禁饮时间的临床效果和安全性, 为临床推广使用提供证据。本研究选题具有较强的现实意义, 分析方法正确, 论文撰写符合要求, 表述清晰。

- 8 徐海英, 沈伟. 择期手术患者缩短术前禁食禁饮时间的研究. 护士进修杂志 2010; 25: 109-111
- 9 方文, 卜淑娟, 何小玲. 婴幼儿非胃肠道手术全麻前安全禁饮食时间的探讨. 中国基层医药 2007; 14: 1111-1112
- 10 李燕如. 婴幼儿择期手术前禁饮食最佳时间的临床研究. 全科护理 2012; 6: 1543-1544
- 11 蒋俊梅. 缩短骨科择期手术患者术前禁食禁水时间的研究. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 206-207
- 12 刘翠侠. 患者手术前禁食禁水时间的研究进展. 护理与康复 2007; 6: 517-519
- 13 李变, 张玉侠, 陈劫. 择期手术患儿术前禁食禁饮的研究进展. 护理学杂志 2012; 27: 89-91
- 14 田昕玉, 郑瑾. 择期手术病人术前禁食禁饮的研究进展. 全科护理 2012; 10: 167-168
- 15 杨雪, 张钰, 陈梅丽. 择期手术患儿禁食禁饮时间现状及研究进展. 中国护理管理 2014; 14: 222-224
- 16 乌云, 郭培俊, 李黎, 杜玉梅. 成人术前禁食禁饮的新观念. 包头医学院学报 2011; 27: 71-72

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查

张敏, 王丽娜

张敏, 王丽娜, 河南省南阳市中心医院肛肠科 河南省南阳市 473000

张敏, 护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由张敏完成; 研究过程由张敏与王丽娜操作完成; 数据分析由张敏与王丽娜完成; 本论文写作由张敏完成。

通讯作者: 张敏, 护师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 河南省南阳市中心医院肛肠科. 512800415@qq.com

电话: 0377-63200549

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-28

Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery

Min Zhang, Li-Na Wang

Min Zhang, Li-Na Wang, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Correspondence to: Min Zhang, Nurse, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital of He'nan Province, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. 512800415@qq.com

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of the use of psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for 108 patients who underwent anorectic surgery at our hospital from January 2012 to January 2014. According to whether the patient received psychological intervention or not, the patients were randomly divided into either an observation group ($n = 54$) or a control group ($n = 54$). The control group received routine intervention, and the observation group was given psychological nursing intervention on the basis of routine care. Nursing satisfaction, anxiety and depression were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of satisfaction to nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% vs 81.47%, $P < 0.05$). Before intervention, self-rating anxiety scale (SAS) score and self-rating depression scale (SDS) score showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); after intervention, SAS and SDS scores were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preoperative psychological intervention in patients undergoing anorectic surgery is feasible and can improve the patient's satisfaction to care and the patient's anxiety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anorectic surgery; Anxiety; Psychological intervention; Effect; Satisfaction

Zhang M, Wang LN. Psychological intervention for care of anxiety in patients undergoing anorectic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 521-524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.521>

摘要

目的: 调查针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度。

方法: 采取回顾性方法对南阳市中心医院2012-01/2014-01接收治疗的108例肛肠手术患者的临床资料进行分析, 根据患者是否进行心理干预将108例患者分为观察组和对照组。对照组有54例患者给予常规护理干预, 观察组有54例患者给予常规护理的基础上进行心理护理干预。比较分析两组患者对护理的满意度、焦虑和抑郁状况。

结果: 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高

背景资料

肛肠疾病在临床中常常采取手术治疗, 面对手术是患者常发生焦虑等情绪, 从而影响患者手术顺利进行。如何缓解患者的焦虑情绪是手术顺利进行的前提, 因此缓解患者的焦虑情绪成为了临床医师关注的重点。

同行评议者

李华山, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肛肠科

研究前沿

本研究中重点对如何缓解肛肠手术患者的焦虑情绪进行分析,采用目前临床中常用的心理干预护理对患者进行护理,观察护理后患者对护理的满意率和护理效果,从而为该病的治疗提供参考。

于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。护理前观察组患者与对照组患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分差异不具有统计学意义($P>0.05$)。护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 临床中肛肠手术患者术前辅以心理干预护理是可行的,能够提高患者对护理的满意率,改善患者的焦虑情绪,值得临床中应用与推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肛肠手术; 焦虑情绪; 心理干预护理; 效果; 满意度

核心提示: 进行心理干预护理的肛肠手术患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale)、抑郁自评量表(self-rating depression scale)评分显著优于进行常规护理的患者,能够提高患者的满意率,改善焦虑情绪,值得临床中应用。

张敏, 王丽娜. 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度调查. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 521-524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.521>

0 引言

肛肠疾病是一种常见的疾病,主要包括内痔、外痔、混合痔、肛裂、肛瘘等,严重影响了患者的生活质量^[1]。临床上多采用手术方法对肛肠疾病患者进行治疗,并达到较好的预期效果^[2]。但是由于多数患者并未有过手术经验,因此在面对手术中往往会出现强烈的心理波动,如焦虑、抑郁、急躁、恐惧等,不仅对自身心理健康产生影响,而且还会影响治疗进度^[3]。因此对于肛肠手术患者应当给予适当的心理护理。因此本文针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度进行了调查,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南阳市中心医院2012-01/2014-01间接收治疗的108例肛肠手术患者,根据患者是否进行心理干预将108例患者分为观察组和对照组。观察组男29例,女25例,患者的年龄为

表 1 SAS及SDS判定标准

项目	SAS	SDS
<50分	无焦虑	无抑郁
50-59分	轻度焦虑	轻度至轻度抑郁
60-70分	中度焦虑	中至重度抑郁
>70分	重度焦虑	重度抑郁

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

24-67岁,平均年龄为42.5岁±8.3岁。对照组男26例,女28例,患者的年龄为23-69岁,平均年龄为43.8岁±8.1岁。观察组与对照组基本资料比较差异不具有统计学意义($P>0.05$),可以进行比较。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组: 采用常规的心理护理方法进行护理^[4]。观察组: 观察组患者在常规护理干预的基础上给予心理护理干预。(1)术前护理: 在手术前1天对患者进行心理护理干预,由护士和医师对患者进行手术流程的详细解读,解答患者对手术的疑问,了解患者的焦虑、抑郁情绪等,使患者保持放松、积极的心态;(2)术后护理: 密切观察患者术后疼痛情况,必要时可以使用镇痛药物。护理过程中应当保持语言的和缓、动作的轻柔,与患者进行积极的沟通和交流,告诉患者术后常见的症状,缓解患者的焦虑、恐惧的情绪,鼓励患者保持积极的心态^[5]。

1.2.2 观察指标: (1)满意率;(2)焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分。采用SAS及SDS进行评价,两个量表均20个题目。判定标准如表1。

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析,计量资料用 t 值检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者对护理的满意度情况 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%,对照组患者对护理的满意率为81.47%,观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者,两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者护理前后心理状况变化 护理前观察组患者与对照组患者的SAS、SDS评分差异

相关报道

对肛肠手术患者进行心理干预护理在临床中已经有部分的报道,适当的心理干预护理能够有效缓解患者的焦虑情绪,提高患者对护理的满意度。而本研究也对其效果进行分析,并与常规护理效果进行对比。

表 2 两组患者对护理的满意度情况比较 ($n = 54, n(\%)$)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	0(0.00)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	8(14.82)	2(3.71)	44(81.47)
χ^2 值	6.397	7.236	5.376	4.963	5.983
P 值	0.025	0.016	0.038	0.044	0.031

表 3 两组患者护理前后心理状况变化比较 ($n = 54, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	SAS		SDS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	62.5 \pm 8.6	53.7 \pm 9.1	56.8 \pm 8.4	45.4 \pm 6.8
对照组	61.3 \pm 8.4	58.9 \pm 11.0	55.4 \pm 8.8	54.6 \pm 7.6
t 值	0.842	4.621	0.726	5.623
P 值	0.536	0.031	0.621	0.017

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

不具有统计学意义($P>0.05$), 护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

肛肠疾病是一种发病率较高的常见病, 包括肛裂、痔疮、肛瘘等疾病, 其主要临床症状为疼痛和出血, 严重影响了患者的生活质量^[6]。焦虑作为临床中广泛存在的负面情绪, 在实施手术治疗的患者的表现得更明显, 不仅会对手术的顺利进行造成影响, 而且不利于手术后的康复^[7]。因此对实施手术的患者进行适当的心理护理干预是十分重要的^[8], 并且现代临床护理模式已经转变为“以患者为中心”的护理模式, 更应当积极满足患者的实际需求, 努力提高患者的护理满意度和舒适度^[9]。因此本文以南阳市中心医院2012-01/2014-01接收治疗的108例肛肠手术患者为研究对象, 针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的效果及满意度进行了调查。

本文研究结果显示, 观察组对护理非常满意的有33(61.11)例患者, 满意的有19(35.18)例, 一般的有2(3.71)例, 不满意的有0(0.00)例, 满意率为96.26%。对照组对护理非常满意的有23(42.59)例患者, 满意的有21(38.88)例, 一般的有8(14.82)例, 不满意的有2(3.71)例, 满意率为81.47%。护理后观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 两组间比较差异具有统计

学意义($P<0.05$)。这与黄莉等^[10]的研究结果相同。表3结果显示, 护理前观察组患者的SAS评分、SDS评分分别为62.5分 \pm 8.6分、56.8分 \pm 8.4分, 护理后观察组患者的SAS评分、SDS评分分别为53.7分 \pm 9.1分、45.4分 \pm 6.8分。护理前对照组患者的SAS评分、SDS评分分别为61.3分 \pm 8.4分、55.4分 \pm 8.8分, 护理后对照组患者的SAS评分、SDS评分分别为58.9分 \pm 11.0分、54.6分 \pm 7.6分。护理前观察组患者与对照组患者的SAS、SDS评分差异不具有统计学意义($P>0.05$), 护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。这在光玲^[11]的研究中提到过, 这是由于多数肛肠手术患者并没有过手术经验, 因此在面对手术中往往会出现强烈的心理波动, 如焦虑、抑郁、急躁、恐惧等, 会使患者产生心跳加速、血压升高等不良反应, 不仅对自身心理健康产生影响, 而且还会影响治疗进度^[12]。另外, 多数患者担心手术不能达到预期效果, 因此产生较大的心理负担^[13]。所以观察组患者在经过心理干预护理后对护理的满意率显著高于对照组患者, 心理干预护理后观察组患者的SAS、SDS评分显著优于对照组患者, 这同时在努尔曼古丽·依地尔思等^[14]的研究中也提到过。

总之, 临床中肛肠手术患者术前辅以心理干预护理是可行的, 能够提高患者对护理的满意率, 改善患者的焦虑情绪, 值得临床中应用与推广^[15]。

创新盘点

临床中对于针对肛肠手术患者的焦虑情绪采用心理干预护理的可行性与效果进行分析, 主要是从患者的满意率和焦虑情绪的缓解方面进行探究, 其观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用。

应用要点

本研究中从临床实际的角度出发, 探讨缓解肛肠手术患者焦虑情绪的方法, 进一步阐述对肛肠手术患者进行心理干预护理的优越性, 其操作较简单, 效果明显。

同行评价
本研究出发点新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义。同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强。

4 参考文献

- 1 Miyahara K, Kato Y, Suzuki R, Akazawa C, Tanaka N, Koga H, Doi T, Lane GJ, Yamataka A. Anorectal neural crest derived cell behavior after the migration of vagal neural crest derived cells is surgically disrupted: implications for the etiology of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 9-12 [PMID: 23143079 DOI: 10.1007/s00383-012-3201-8]
- 2 王立柱. 肛肠疾病手术的得与失. *山东医药* 2013; 53: 103-104
- 3 赵淑坤. 肛肠疾病患者常见心理问题及对策. 中华护理学会第9届全国造口、伤口、失禁护理学术交流会议; 全国外科护理学术交流会议; 全国神经内、外科护理学术交流会议论文集 2012: 810-812
- 4 杨立荣. 肛肠外科术后肛周的临床护理分析. *吉林医学* 2013; 34: 2372
- 5 王丽香, 涂超梅, 陈慧. 心理干预护理对肛肠手术患者焦虑情况和满意度的影响. *结直肠肛门外科* 2013; 19: 192-193
- 6 崔淑芬. 肛肠疾病围手术期行为干预护理效果研究. *中国保健营养(中旬刊)* 2012; 7: 123-123
- 7 Lucchetti G, Peres MF, Lucchetti AL, Mercante JP, Guendler VZ, Zukerman E. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 41-49 [PMID: 23331287 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02405.x]
- 8 邱江燕, 张倩. 舒适护理在肛肠疾病围手术期患者中的应用及效果观察. *中国保健营养(中旬刊)* 2014; 7: 4503-4503
- 9 谢东枝. 浅谈肛肠疾病患者手术前后的心理护理. *医学信息* 2013; 26: 372-372
- 10 黄莉, 廖国燕, 麦家慧, 马少君, 朱琳洁. 浅谈肛肠疾病手术患者的心理护理. *中国民族民间医药* 2013; 22: 90
- 11 光玲. 肛肠疾病手术疼痛的控制与心理护理. *长江大学学报(自科版)医学下旬刊* 2013; 10: 71-72
- 12 刘小琴. 肛肠疾病手术后并发症的护理干预. *医学信息* 2013; 26: 421-422
- 13 胡丽平. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. *中国保健营养(中旬刊)* 2013; 7: 286-287
- 14 努尔曼古丽·依地尔思, 尤鲁吐孜·乌曼尔. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. *健康必读(中旬刊)* 2013; 12: 514-514
- 15 邓晓梅. 心理干预护理对肛肠手术患者的影响研究. *当代医学* 2013; 5: 116-117

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较

汪浩, 邹文静

汪浩, 邹文静, 苏州市九龙医院检验科 江苏省苏州市 215021
汪浩, 主管检验师, 主要从事检验医学的研究。

作者贡献分布: 此文主要由汪浩完成; 此课题由汪浩设计; 研究过程由汪浩与邹文静操作完成; 数据分析由汪浩与邹文静完成; 本论文写作由汪浩完成。

通讯作者: 汪浩, 主管检验师, 215021, 江苏省苏州市工业园区万盛街118号, 苏州市九龙医院检验科. 106084688@qq.com
电话: 0512-62629640

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-26

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*

Hao Wang, Wen-Jing Zou

Hao Wang, Wen-Jing Zou, Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Kowloon City Hospital, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hao Wang, Senior Technician, Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Kowloon City Hospital, 118 Wansheng Street, Industrial Park, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. 106084688@qq.com
Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-26
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

AIM: To explore the clinical value of different methods for detecting *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: Using ^{13}C urea breath test (UBT) as the "gold standard", 209 patients with gastrointestinal symptoms treated at our hospital underwent *H. pylori* detection by colloidal gold method, enzyme linked immunosorbent assay, UBT, immunoblotting test (IBT) and pathological biopsy. The detection rate of *H. pylori* infection, sensitivity, accuracy, Kappa value and other performance indicators were calculated and compared.

RESULTS: The detection rate differed significantly between colloidal gold method and ^{13}C UBT ($\chi^2 = 5.961$, $P = 0.015$), but showed no significant difference between ELISA and ^{13}C UBT ($\chi^2 = 2.636$, $P = 0.104$), between IBT and ^{13}C UBT ($\chi^2 = 2.105$, $P = 0.147$), or between

pathological biopsy and ^{13}C UBT ($\chi^2 = 1.171$, $P = 0.279$). Using ^{13}C UBT as the gold standard, the accuracy was 77.03% for colloidal gold method, 74.64% for ELISA, 82.78% for IBT, and 87.56% for pathological biopsy; the Kappa value was 0.424 for colloidal gold method, 0.437 for ELISA, 0.659 for IBT, and 0.752 for pathological biopsy.

CONCLUSION: Histopathology and ^{13}C UBT have a high degree of consistency and can be used as preferred methods for screening *H. pylori* infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Histopathology; ^{13}C urea breath test; Diagnosis

Wang H, Zou WJ. Comparison of different methods for detecting *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 525-529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/525.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.525>

摘要

目的: 探讨几种不同检测方法对胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诊断的价值。

方法: 以 ^{13}C 尿素呼气试验(^{13}C urea breath test, ^{13}C UBT)作为“金标准”, 对由于消化系症状来苏州市九龙医院就诊的209例患者分别采用胶体金法(金标法)、酶联免疫试验(ELISA)、 ^{13}C UBT、免疫印迹法(immunoblotting test, IBT)、病理组织切片进行检测, 计算各检测方法诊断*H. pylori*感染的阳性率、阴性率、灵敏度、准确度、Kappa值等性能指标。

结果: 金标法与 ^{13}C UBT检出率相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.961$, $P = 0.015$), ELISA与 ^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.636$, $P = 0.104$), IBT与 ^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.105$, $P = 0.147$), 病理

背景资料
世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染作为肿瘤发生的主要相关致病菌, 如何有效、快速诊断*H. pylori*感染对清除*H. pylori*有着重要意义。目前对*H. pylori*诊断的方法主要侵袭类和非侵袭类两种, 其中侵袭类检测方法主要包括快速尿素酶实验、病理组织切片等, 而非侵袭类检测方法主要有血清学检查、胶体金技术(金标法)和C呼气试验等。

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研究前沿

目前对*H. pylori*感染的诊断方法主包括侵入类和非侵入类两种,由于各种诊断方法基于的理论、操作各不相同,检测的准确性、敏感度、特异度也不尽相同;如何在多样化的诊断方法中选取准确率高、操作方便、符合医院实际情况检测方法是临床医生首先考虑的问题。

组织切片与 ^{13}C UBT检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 1.171, P = 0.279$)。以 ^{13}C UBT作为标准,金标法准确度为77.03%, ELISA为74.64%, IBT为82.78%,病理组织切片为87.56%;金标法Kappa值为0.424, ELISA为0.437, IBT为0.659,病理组织切片为0.752。

结论:病理组织切片与 ^{13}C UBT具有高度一致性,可以作为*H. pylori*感染筛查的方法之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:胃幽门螺杆菌;病理组织切片; ^{13}C 尿素呼气试验;诊断

核心提示: 本研究发现病理组织切片敏感度为100.0%, Kappa值为0.752, 提示病理组织切片与 ^{13}C 尿素呼气试验(^{13}C urea breath test)具有高度一致性,故我们认为病理组织切片能够较好反映出患者是否存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染,这与张盛洪报道结论一致。但是仍需要注意病理组织切片的局限在于胃黏膜存在“灶性”分布,可能会造成假阴性结果,本研究中其诊断特异度为77.39%,很好的证明了我们的猜测,因此在分析时需要慎重。此外病理组织切片有创伤,给患者带来痛苦,不适合体检普查。

汪浩, 邹文静. 胃幽门螺杆菌采用不同方法检测结果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(3): 525-529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/525.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i3.525>

0 引言

调查显示^[1,2],我国普通人群幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率已高达45%-60%,且随着年龄的增长,*H. pylori*感染率显著上升。研究发现^[3]*H. pylori*感染是消化性溃疡和各种慢性胃炎的主要致病因子,与胃癌、非霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤发生也有着密切关系。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将*H. pylori*感染作为肿瘤发生的主要相关致病菌^[4],如何有效、快速诊断*H. pylori*感染对清除*H. pylori*有着重要意义。目前对*H. pylori*诊断的方法主要侵袭类和非侵袭类两种,其中侵袭类检测方法主要包括快速尿素酶实验、病理组织切片等;而非侵袭类检测方法主要有血清学检查、胶体金技术(金标法)和C呼气试验等。本研究对临床上常用的*H. pylori*检

测方法进行综合评价,以期临床选择合适*H. pylori*诊断方法提供依据,现将研究成果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-03/2014-03因消化系统症状来江苏省苏州市九龙医院就诊的209例患者作为研究对象,男167例,女42例;年龄13-78岁,平均45.9岁±12.7岁。纳入标准^[5]: (1)无胃、食管部位手术史; (2)近1 mo内未使用过铋剂、H₂受体阻断剂、抗酸药或抗生素类药物; (3)半年内无口腔护理或治疗; (4)取得患者知情。排除标准^[6]: (1)严重心、肾等重要器官病变; (2)妊娠期妇女; (3)有*H. pylori*感染史或曾接受*H. pylori*根除治疗。将符合标准的患者分别采用胶体金法(金标法)、HpSA酶联免疫试验(ELISA)、 ^{13}C 尿素呼气试验(^{13}C urea breath test, ^{13}C UBT)、免疫印迹法(immunoblotting test, IBT)、病理组织切片进行检测,并将 ^{13}C UBT作为“金标准”,记录各检测结果。

1.2 方法

1.2.1 胶体金法: 采用美利泰格诊断试剂(嘉兴)有限公司提供的*H. pylori*抗体检测试剂盒;收集患者清晨唾液0.5 mL,将测试板平铺于实验台上;吸取3-5滴唾液于取样杯中,并加入缓冲液后混匀;再吸取混合液滴入测试板上于20 min内观察结果。判定结果:若试纸T区和C区均出现两条色带,表明存在*H. pylori*感染;若仅在C区出现一条色带表明无*H. pylori*感染。

1.2.2 酶联免疫试验: 取患者检查当日的粪便样本,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验对患者*H. pylori*抗原进行检测,相关试剂盒由艾康生物技术(杭州)有限公司提供。

1.2.3 ^{13}C UBT: 于清晨空腹时让患者向集气管缓慢呼气,并收集密封;再让患者服用1粒 ^{13}C 尿素胶囊,于30 min后让患者按同样方法再次收集呼出气体;然后采用 ^{13}C UBT对收集气体进行检测分析。判定结果: A值 ≥ 4.0 时为*H. pylori*阳性,证明存在*H. pylori*感染;否则无*H. pylori*感染。

1.2.4 免疫印迹法: 抽取患者静脉血3 mL,高速离心分离血清后于-20℃保存待检。将*H. pylori*抗原用SDS聚酰胺凝胶电泳,按照分子量大小不同分离,再转移至硝酸纤维素膜上;应用酶联免疫吸附反应,被测血清中的抗体就会在抗原的相应

表 1 各种方法对 *H. pylori* 感染检测结果比较 ($n = 209$)

检测方法	阴性		阳性	
	真阴性	假阴性	真阳性	假阳性
金标法	68	11	93	37
酶联免疫试验	79	12	77	41
IBT	107	29	66	7
病理组织切片	89	10	94	16
^{13}C 尿素呼气试验 [$n(\%)$]	115(55.02)		94(44.98)	

H. pylori: 幽门螺杆菌; ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法。

表 2 各检测方法特异度、敏感度 [%($n1/n$)]

检测方法	敏感度	特异度	准确度
金标法	98.94(93/94)	59.13(68/115)	77.03(161/209)
ELISA	81.91(77/94)	68.70(79/115)	74.64(156/209)
IBT	70.21(66/95)	93.04(107/115)	82.78(173/209)
病理组织切片	100.00(94/94)	77.39(89/115)	87.56(183/209)

ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法。

位置出现显色区带, 根据阳性区带的分子量不同, 判定存在 *H. pylori* 阳性类型。相关试剂盒由深圳市伯劳特生物制品有限公司提供。

1.2.5 病理组织切片: 取胃窦黏膜标本送入病理科进行切片, 采用姬姆萨染色法(Giemas)进行染色; 若镜检显示标本出现典型 *H. pylori* 形态则证明为 *H. pylori* 阳性, 否则无 *H. pylori* 感染。

统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行检验, 将 4 种方法检查结果与“金标准”结果比较, 并计算各检测方法的特异度、敏感度、阴性似然比、阳性似然比、约登指数(Youden index)等; 并计算 Kappa 值评价各诊断方法的一致性, 其中 Kappa 值越大, 符合程度越好, 即诊断试验的可靠性越好; 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各检测方法对 *H. pylori* 感染诊断结果比较 ^{13}C UBT 检测 *H. pylori* 感染阳性率为 44.98%, 金标法检测 *H. pylori* 感染阳性总体检出率为 62.20%(130/209), ELISA 检测 *H. pylori* 感染阳性总体检出率为 56.46%(118/209), IBT 检测 *H. pylori* 感染阳性总体检出率为 34.93%(73/209), 病理组织切片检测 *H. pylori* 感染阳性总体检出率为 52.63%(110/209); 金标法与 ^{13}C UBT 检出率相

比差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.961$, $P = 0.015$), ELISA 与 ^{13}C UBT 检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.636$, $P = 0.104$), IBT 与 ^{13}C UBT 检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.105$, $P = 0.147$), 病理组织切片与 ^{13}C UBT 检出率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 1.171$, $P = 0.279$)(表 1)。

2.2 各检测方法特异度、敏感度比较 以 ^{13}C UBT 作为标准, 金标法准确度为 77.03%, ELISA 为 74.64%, IBT 为 82.78%, 病理组织切片为 87.56%, 各检测方法特异度、敏感度如表 2。

2.3 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数、Kappa 值比较 金标法 Kappa 值为 0.424, ELISA 为 0.437, IBT 为 0.659, 病理组织切片为 0.752, 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数如表 3。

3 讨论

我国属于 *H. pylori* 感染高发国家, 随着人民生活水平的不断提高, *H. pylori* 感染逐渐受到人们高度重视。研究^[7]显示 *H. pylori* 感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤, 因而早期诊断并及时根除 *H. pylori* 具有重要意义。目前对 *H. pylori* 感染的诊断方法主包括侵入类和非侵入类两种, 由于各种诊断方法基于的理论、操作各不相同, 检测的准确性、敏感度、特异度也不尽相同; 如何

相关报道

研究显示, *H. pylori* 感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤, 因而早期诊断并及时根除 *H. pylori* 具有重要的意义。

同行评价
本研究内容比较
实用,结果可靠,
值得报道.

表 3 各检测方法阴性似然比、阳性似然比、约登指数、Kappa值比较

检测方法	阴性似然比	阳性似然比	约登指数	Kappa值
金标法	0.162	2.514	0.581	0.424
ELISA	0.152	1.878	0.506	0.437
IBT	0.271	9.429	0.633	0.659
病理组织切片	0.112	5.875	0.774	0.752

ELISA: 酶联免疫试验; IBT: 免疫印迹法.

在多样化的诊断方法中选取准确率高、操作方便、符合医院实际情况检测方法是临床医生首先考虑的问题.

^{13}C UBT是非侵入类检测方法, 在国外用于 *H. pylori* 感染已经有10多年的历史, 且技术成熟, 目前已经作为 *H. pylori* 根除治疗随访的主要观察方法, 对金标法、酶联免疫试验、快速尿素酶实验和病理组织切片等检测方法进行综合评价. 金标法与 ^{13}C UBT 检出率相比差异具有统计学意义, 金标法的检出率较高, 这可能与口腔唾液中 *H. pylori* 含量较多有关^[8,9]. 杨锴毓等^[10]研究发现, 口腔是 *H. pylori* 主要聚集场所, 唾液 *H. pylori* 检出率为87.4%, 显著高于消化道症状患者胃黏膜组织切片 *H. pylori* 检出率 (47.1%). 但是口腔 *H. pylori* 感染是否与胃内 *H. pylori* 感染有关目前还未未知, 这需要进一步研究证实. ELISA法与 ^{13}C UBT *H. pylori* 检出率差异无统计学意义, ELISA敏感度较高(81.91%), 但是特异度偏低(68.70%). 我们分析出现假阳性的原因可能与实验检查误差有关; 另外患者粪便成分多含有大量种类的细菌, 抗原成分较为复杂, 他们可能均与抗体发生交叉反应^[11], 也可能导致假阴性数量增加. Kappa值为0.437, 这也提示我们单一ELISA不宜作为诊断 *H. pylori* 感染依据, 且当反应较弱时缺乏明确客观评价指标. IBT *H. pylori* 检出率与 ^{13}C UBT相比虽然差异无统计学意义, 但是我们亦能发现IBT检出率偏低, 且检测敏感度较低(70.21%), 提示IBT可能会造成 *H. pylori* 感染漏诊. 但是其特异度较高(93.04%), 且Kappa值为0.659, 说明IBT诊断可靠性中等, 虽然不能作为单一检测的依据, 但是可以作为辅助诊断的方法之一, 通过联合诊断提高 *H. pylori* 感染诊断率. 本研究发现病理组织切片敏感度为100.0%, Kappa值为0.752, 提示病理组织切片与 ^{13}C UBT具有高度一致性, 故我们认为病理组织切片能够较好反

映出患者是否存在 *H. pylori* 感染, 这与张盛洪^[12]报道结论一致. 但是仍需要注意病理组织切片的局限在于胃黏膜存在“灶性”分布, 可能会造成假阴性结果^[13,14], 本研究中其诊断特异度为77.39%, 很好的证明了我们的猜测, 因此在分析时需要慎重. 此外病理组织切片有创伤, 给患者带来痛苦, 不适合体检普查.

H. pylori 于1982年由Warren等从病发慢性活动性胃炎的患者胃黏膜培养得出, 随着研究的进一步完善, 发生宿主免疫应答参与介导的胃黏膜损伤、*H. pylori* 毒素及定植所致的胃黏膜损害、生长抑素和胃泌素因 *H. pylori* 感染所致的胃酸分泌异常均是主要造成慢性胃炎、消化性溃疡及部分胃肠道功能性疾病的病理因素, 为重要MALT和胃癌诱因. *H. pylori* 于1994年被WHO归类为 I 类致癌因子, *H. pylori* 为导致人类胃癌的重要危险因素, 故不断深入研究, 取得了瞩目的成绩. *H. pylori* 对人体造成的危害巨大, 胃溃疡是 *H. pylori* 毒素侵袭、胃黏膜防御屏障破坏、胃酸等共同作用所致, *H. pylori* 感染和胃酸增多为主要诱导溃疡发生因素^[15]. 全球 *H. pylori* 感染率>50%, 我国为55%, *H. pylori* 菌感染与消化性溃疡的发生有密切相关性, 采取有效措施将 *H. pylori* 根除可最大程度地改善长期症状, 且根除 *H. pylori* 对溃疡愈合有明显促进作用, 减少复发, 且降低胃癌几率, 故患者检测出 *H. pylori* 阳性时, 需积极根除 *H. pylori*. 抽取相关组织, 行病理检查, 是对其诊断的黄金标准.

总之, 金标法存在检出率较高的现象, 准确性较差. ELISA法操作简单, 且无放射性污染, 敏感度较高, 一般可用于流行病学调查. IBT诊断可靠性中等, 特异性高, 检测结果可以对 *H. pylori* 感染分型, 虽然不能作为单一检测的依据, 但是可以作为辅助诊断的方法. 金标法、ELISA法、IBT 3种方法均为非侵袭类检测方法, 适合

不宜胃镜检查或不需胃镜检查的患者, 无需特殊的器材, 简单易行。病理组织切片具有较高的准确性和一致性, 虽然受于胃部 *H. pylori* “灶性” 分布的影响, 但仍可以作为 *H. pylori* 感染筛查的方法之一。

4 参考文献

- 1 李世霞. 292例体检者幽门螺杆菌检测结果分析. 中国肿瘤临床 2011; 38: 654-655, 663
- 2 戈宏焱, 陈博, 刘会龙, 李洪清. 13C尿素呼气实验检测老年人幽门螺杆菌的现症感染. 中国老年学杂志 2011; 31: 943-944
- 3 Isobe H, Nishiyama A, Takano T, Higuchi W, Nakagawa S, Taneike I, Fukushima Y, Yamamoto T. Reduction of overall *Helicobacter pylori* colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) and its in vitro activities against *H. pylori* motility and adherence. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76: 850-852 [PMID: 22484956 DOI: 10.1271/bbb.110921]
- 4 Lin YH, Chiou SF, Lai CH, Tsai SC, Chou CW, Peng SF, He ZS. Formulation and evaluation of water-in-oil amoxicillin-loaded nanoemulsions using for *Helicobacter pylori* eradication. *Process biochemistry* 2012; 47: 1469-1478 [DOI: 10.1016/j.procbio.2012.05.019]
- 5 Yan D, Naughton J, Clyne M, Murphy PV. Synthesis of bivalent glycoclusters containing GlcNAc as hexasaccharide mimetics. Bactericidal activity against *Helicobacter pylori*. *Carbohydr Res* 2012; 360: 1-7 [PMID: 22975273 DOI: 10.1016/j.carres.2012.07.011]
- 6 Fujimoto Y, Shimoyama A, Suda Y, Fukase K. Synthesis and immunomodulatory activities of *Helicobacter pylori* lipophilic terminus of lipopolysaccharide including lipid A. *Carbohydr Res* 2012; 356: 37-43 [PMID: 22486825 DOI: 10.1016/j.carres.2012.03.013]
- 7 曹雪源, 贾志芳, 马洪喜, 所剑, 李洋, 姜晶. 血清抗幽门螺杆菌IgG抗体、胃蛋白酶原水平与胃癌发病的相关性分析. 中国实验诊断学 2012; 16: 1026-1028
- 8 杨雁华, 刘玉萍, 程幼夫, 帅平, 陆巧, 郑霄霞, 洪敏, 吴亚平, 肖仙. 应用13C-尿素呼气试验检测成都市健康体检者幽门螺杆菌感染情况分析. 实用医院临床杂志 2013; 10: 71-73
- 9 Wardi J, Shalev T, Shevah O, Boaz M, Avni Y, Shirin H. A rapid continuous-real-time 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* in patients after partial gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 293-296 [PMID: 22395063 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31823eff09]
- 10 杨锴毓, 李雨庆, 周学东. 口腔幽门螺杆菌与胃幽门螺杆菌感染关系的研究进展. 华西口腔医学杂志 2014; 32: 314-318
- 11 González CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, Krogh V, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Sanchez-Cantalejo E, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Tsilidis KK, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jeurnink SM, Numans ME, Peeters PH, Lagiou P, Valanou E, Trichopoulou A, Kaaks R, Lukanova-McGregor A, Bergman MM, Boeing H, Manjer J, Lindkvist B, Stenling R, Hallmans G, Mortensen LM, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Bakken K, Dumeaux V, Lund E, Jenab M, Romieu I, Michaud D, Mouw T, Carneiro F, Fenge C, Riboli E. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* 2012; 23: 1320-1324 [PMID: 21917738]
- 12 张盛洪, 陈宏颖. 胃幽门螺杆菌染色方法之比较. 诊断病理学杂志 2014; 21: 123
- 13 颜薇, 张运群, 王雪梅. 有上消化道症状患儿幽门螺杆菌感染的研究. 中华全科医学 2013; 11: 1055-1056
- 14 李雪, 耿长新, 于建宪, 韦孝铭. Wnt信号通路靶基因GS蛋白与胃癌发生发展的关系. 齐鲁医学杂志 2011; 26: 384-386
- 15 姜国胜, 张庚, 任维聃. 幽门螺杆菌感染对结直肠癌发生的相关因素分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 1462-1463

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



妊娠合并胃癌1例

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆

背景资料
妊娠合并胃癌非常少见, 早期诊断十分困难, 多数病理组织分型差, 且易早期发生腹膜转移, 预后不良且极为复杂, 如何早期发现妊娠期胃癌一直困扰着广大医务工作者。

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
邓子清, 在读硕士, 主要从事胃肠外科肿瘤的研究。
作者贡献分布: 本文撰写由邓子清完成; 病例信息收集由舒文斌与杨小峰共同完成; 论文校对审阅由曹家庆完成。
通讯作者: 曹家庆, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科. cao.jiaqing@163.com
电话: 0791-86298907
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-11-26
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-28

Gastric cancer associated with pregnancy: A case report

Zi-Qing Deng, Wen-Bin Shu, Xiao-Feng Yang, Jia-Qing Cao

Zi-Qing Deng, Wen-Bin Shu, Xiao-Feng Yang, Jia-Qing Cao, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Jia-Qing Cao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. cao.jiaqing@163.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-11-26
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-28

Abstract

In recent years, the incidence rate of malignant tumors associated with pregnancy has increased gradually due to an increase in childbearing age. This paper reports a rare case of gastric carcinoma during pregnancy. We also discuss and summarize the relationship between pregnancy and the pathogenesis of gastric cancer, medical examinations, diagnosis and treatment of this condition.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Pregnancy; Endoscopy

Deng ZQ, Shu WB, Yang XF, Cao JQ. Gastric cancer associated with pregnancy: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(3): 530-532 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/530.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.530>

摘要

近年来伴随女性生育年龄的推迟, 妊娠合并恶性肿瘤的发病率逐渐增高。本文报道了妊娠合并胃癌病例1例, 并结合相关已报道病例就两者之间相互影响的机制、疾病的检查和诊断、治疗等方面进行探讨和总结。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 妊娠; 内窥镜

核心提示: 妊娠合并胃癌病例罕见且预后极差, 两者早期出现的如恶心、呕吐及轻微上腹部疼痛等症状相似, 易造成诊断延误, 丧失治疗机会。本文重点对早期阶段疾病的检查和诊断、治疗等方面进行分析总结, 对临床工作具有一定指导意义。

邓子清, 舒文斌, 杨小峰, 曹家庆. 妊娠合并胃癌1例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(3): 530-532 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/530.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i3.530>

0 引言

妊娠合并胃癌极其罕见, 其诊断也常常被延误, 将近97%的病例在发现时已处于临床分期晚期阶段, 丧失了有效的治疗机会^[1]. 预后很差, 如果能早期诊断和治疗会明显改善预后, 但是早期明确妊娠合并胃癌的诊断又非常困难, 因为早期出现的如恶心、呕吐及轻微上腹部疼痛等症状容易被误认为是妊娠所致. 现将南昌大学第二附属医院2014年收治的1例妊娠合并胃癌病例报道如下。

1 病例报告

患者女性, 24岁, 已婚, 孕3产1, 孕33⁺1周. 因“上腹隐痛40余天, 解黑便20余天, 加重3 d, 呕吐咖啡色液体1 d”入院. 患者平时月经规律, 末次月经2013-06-20, 2年前足月顺产一男婴. 停经40余天出现恶心、呕吐伴食欲差至今, 无黑便, 无进食困难及呕血等症状, 自认为

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

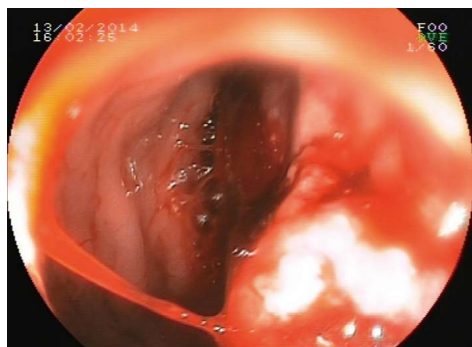


图 1 电子胃镜结果.

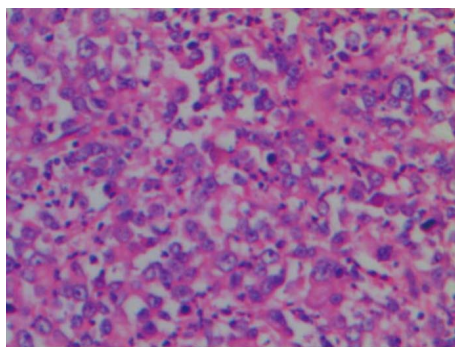


图 2 病理检查结果(H&E × 200).

是妊娠反应, 未予重视. 孕期未定期产检. 此次因腹痛、解黑便加重, 3 d前于当地县医院住院诊治, 考虑上消化道出血, 消化系溃疡, 给予止血、护胃、输血等对症支持治疗, 但患者病情加重, 伴呕吐咖啡色液体, 遂转入南昌大学第二附属医院重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)治疗. 入院查体: 体温: 36.3 ℃, 脉搏: 96次/分, 呼吸: 20次/分, 血压: 103/64 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 血氧饱和度: 99%(鼻塞给氧, 2 L/分), 神智清楚, 贫血貌. 全身浅表淋巴结未触及肿大. 两肺呼吸音清, 未闻及明显干湿罗音, 心率96次/分, 律齐, 未闻及杂音. 腹部膨隆、软, 未触及包块, 左上腹部有压痛, 以剑突下为甚, 无反跳痛, 肠鸣音3次/分, 宫底位于脐上四指. 双下肢轻度水肿. 血常规: 血红蛋白51 g/L, 肿瘤四项: 糖类抗原-199: 249.29 U/mL, 甲胚蛋白: 411.2 ng/mL, 铁蛋白: 9.4 ng/mL. 南昌大学第二附属医院彩超示: 晚期妊娠, 单活胎, 羊水量正常范围, 胎盘成熟度 I - II 级, 胎儿脐血流正常, 胎儿脐带绕颈两圈. 既往否认“胃溃疡”等胃病史, 家族成员无类似症状患者. 初步诊断: 上消化道出血原因待查; 孕3产1, 孕33⁺周; 妊娠合并贫血. 入院后给予输血、抑酸、止血、营养支持等对症处理, 仍有解黑便, 粪便常规+潜血隐血: 阳性(+++), 血常规: 血红蛋白79 g/L, 考虑患者存在活动性出血, 需完善电子胃镜检查明确出血原因, 胃镜(图1)示: 整个胃体大弯和后壁见不规则新生物, 局部糜烂, 质脆, 触之易出血. 病理诊断(图2): 胃低分化腺癌, 遂转入胃肠外科手术治疗. 术前准备完善后于全麻下行剖宫产术及远端胃癌姑息切除术. 剖宫产顺利, 新生儿Apgar评分9分(肌张力扣1分), 早产儿应家属术前要求, 放弃至NICU监护治疗, 自行抱回家. 术中发现胃癌腹腔广泛转移,

但考虑患者存在癌肿出血症状, 行远端胃癌姑息切除术. 术后手术标本病理结果示: 胃低分化腺癌, 癌组织侵及胃壁全层, 脉管内见癌栓, 切缘未见癌组织累及; 小弯侧找及淋巴结3枚中的2枚见癌转移, 大网膜中见癌结节, 送检腹膜结节见癌组织浸润. 患者术后恢复可, 顺利出院. 早产儿随访至2014-10健在, 患者已去世.

2 讨论

妊娠合并胃癌病例非常罕见且预后差. 1916年, Fujimura等^[2]对其进行了首次报道, 之后, 1998年 Fazeny等^[3]又对全世界范围内过去30年发表的妊娠期胃癌相关医学文献进行总结回顾, 发现100多篇报道中仅有1例幸存者; 而其他妊娠期胃癌孕产妇在确诊后其生存期仅为9-19 mo, 且发现多数病例其病理组织分型为低分化腺癌, 并已存在腹膜转移. 此病例情况也与上述报道相吻合.

妊娠和胃癌之间相互影响的机制仍不是很清楚. 除了环境和基因遗传因素外, 还应考虑妊娠本身相关因素的作用. Furukawa等^[4]认为年轻女性妊娠会加快胃癌的生长, 改变妊娠相关激素的表达能明显影响胃癌的生长和发展. 大鼠胃癌模型实验也证实性激素具有促癌作用. 但是, 临床试验中雌激素的影响和抗雌激素治疗的结果还存在着很大争议. Jaspers等^[5]就报道称妊娠期胃癌与普通年轻胃癌患者临床特征及预后没有区别. 所以, 目前就妊娠是否会促进胃部肿瘤形成还有待进一步探索.

目前认为, 妊娠期行胃肠内窥镜检查是安全可行的. 特别当有胃癌家族史、胃或十二指肠溃疡病史、免疫抑制疾病或服药史及严重吸烟史等风险因素存在时, 出现持续存在的消化道症状, 孕妇应及时尽早行上消化道内窥镜检查.

相关报道
妊娠合并胃癌罕见, 国内外公开报道病例少, 报道的焦点主要是妊娠期行上消化道内窥镜检查安全性上存在顾虑.

研发前沿
妊娠与胃癌相互影响机制不明, 目前有观点认为妊娠期性激素的变化能明显影响胃癌的进展. 弄清二者相互影响机制有助于早期发现早期治疗, 改善预后.

创新盘点

本文讨论了妊娠与胃癌之间相互影响的机制、疾病的检查和诊断、治疗等方面,重点阐述了早期行消化道内窥镜检查的必要性及安全性。

本病例患者停经后早期即出现持续的恶心、呕吐症状,并伴食欲减退,故应该尽早行上消化道内窥镜检查,以早期明确诊断。

存在幽门螺杆菌慢性感染时,患胃癌的几率和风险也会增加^[6]。社区医疗阶段就强烈推荐进行幽门螺杆菌尿素呼气试验或粪便抗原检测。仅进行幽门螺杆菌的筛查对消化不良人群可能是合适的,但当出现胃癌危险预警症状和体征时,就非常有必要及时进一步行内窥镜检查^[7]。

现在妊娠合并胃癌的治疗还是沿用1991年Ueo等^[1]总结阐述的基本原则:妊娠早期阶段(24 wk内)应先及时终止妊娠,再依据病情行胃癌的根治或姑息治疗。妊娠处于25-29 wk时,需根据胃癌分期制定治疗计划,若胃癌处于进展期且能被切除,应促进胎儿肺成熟后行剖宫产同时行胃癌切除,术后辅助放化疗。妊娠30 wk及以后,胎儿允许阴道分娩,之后根据胃癌病情及时行根治或姑息治疗。本病例患者妊娠33 wk,存在上消化道出血症状,故行剖宫产同时行胃癌姑息切除术。另外,虽然胃癌发生胎盘或胎儿转移非常罕见,但术后应仔细检查胎盘,胎儿也应随访。

总之,争取早期发现早期治疗可能是改善妊娠合并胃癌预后的唯一办法。尽管30岁以下年轻胃癌患者很少见,但作为临床医生,当患者妊娠期持续存在上腹部不适症状或体征时,我们应及时考虑到这一点。对存在胃癌风险因素的

患者给予经验性抗酸药物治疗之前,我们应该对其进行包括上消化道内窥镜检查在内的更为细致广泛的诊查。

3 参考文献

- 1 Ueo H, Matsuoka H, Tamura S, Sato K, Tsunematsu Y, Kato T. Prognosis in gastric cancer associated with pregnancy. *World J Surg* 1991; 15: 293-27, discussion 298 [PMID: 2031366 DOI: 10.1007/bf01659068]
- 2 Fujimura M, Fukunda K. Gastric cancer associated with pregnancy. *J Kinki Obstet* 1916; 3: 208
- 3 Fazeny B, Marosi C. Gastric cancer as an essential differential diagnosis of minor epigastric discomfort during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 469-471 [PMID: 9598964]
- 4 Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Nakamori S. Gastric cancer in young adults: growth accelerating effect of pregnancy and delivery. *J Surg Oncol* 1994; 55: 3-6 [PMID: 8289449 DOI: 10.1002/jso.2930550103]
- 5 Jaspers VK, Gillesen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87: 13-22 [PMID: 10579611]
- 6 Arismendi-Morillo G, Hernández I, Mengual E, Abreu N, Molero N, Fuenmayor A, Romero G, Lizarzabal M. [Gastric cancer risk estimate in patients with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection in a clinical setting]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 135-143 [PMID: 23538133 DOI: 10.1016/j.rgmx.2013.01.004]
- 7 Yagi K, Saka A, Nozawa Y, Nakamura A. Prediction of *Helicobacter pylori* status by conventional endoscopy, narrow-band imaging magnifying endoscopy in stomach after endoscopic resection of gastric cancer. *Helicobacter* 2014; 19: 111-115 [PMID: 24372729 DOI: 10.1111/hel.12104]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价

文章紧密联系临床实际,值得医务工作者阅读借鉴。

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由411位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{\max} 不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{\max} , C_{\max} , V_d , $T_{1/2}$ *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ²; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 ≤ 1000 , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材

料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

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

[tgxz.pdf](#)。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17

2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2015-02-05/07

欧洲癌症研究协会大会(EACR)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15

2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)

会议地点: 土耳其

联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13

2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)

活动地点: 西班牙

联系方式: <http://www.aiihcc.com>

2015-03-18/21

2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 新加坡

联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28

2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aiihcc.com>

2015-04-17/19

2015中国超声医学学术大会(CCUM)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22

2015年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25

第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)

会议地点: 法国

联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26

2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09

2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08

欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19

美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02

2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28

2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04

第17届世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29

第18届欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29

第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02

世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21

第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28

第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06

亚太消化病周(APDW)

会议地点: 台湾

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

白松 主任医师
昆明医科大学第一附属医院

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授
长海医院消化内科一病区, 第二军医大学长海医院消化内科

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院

李华 副教授
中山大学附属第三医院肝脏外科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

马大烈 教授
长海医院病理科

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

万军 教授
中国人民解放军总医院南楼老年消化科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王晓锋 副主任医师
中国中医科学院广安门医院

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

吴军 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

张侗 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

赵青川 主任医师
西京医院消化外科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

《中文核心期刊要目总览》收录证书

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:





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



ISSN 1009-3079



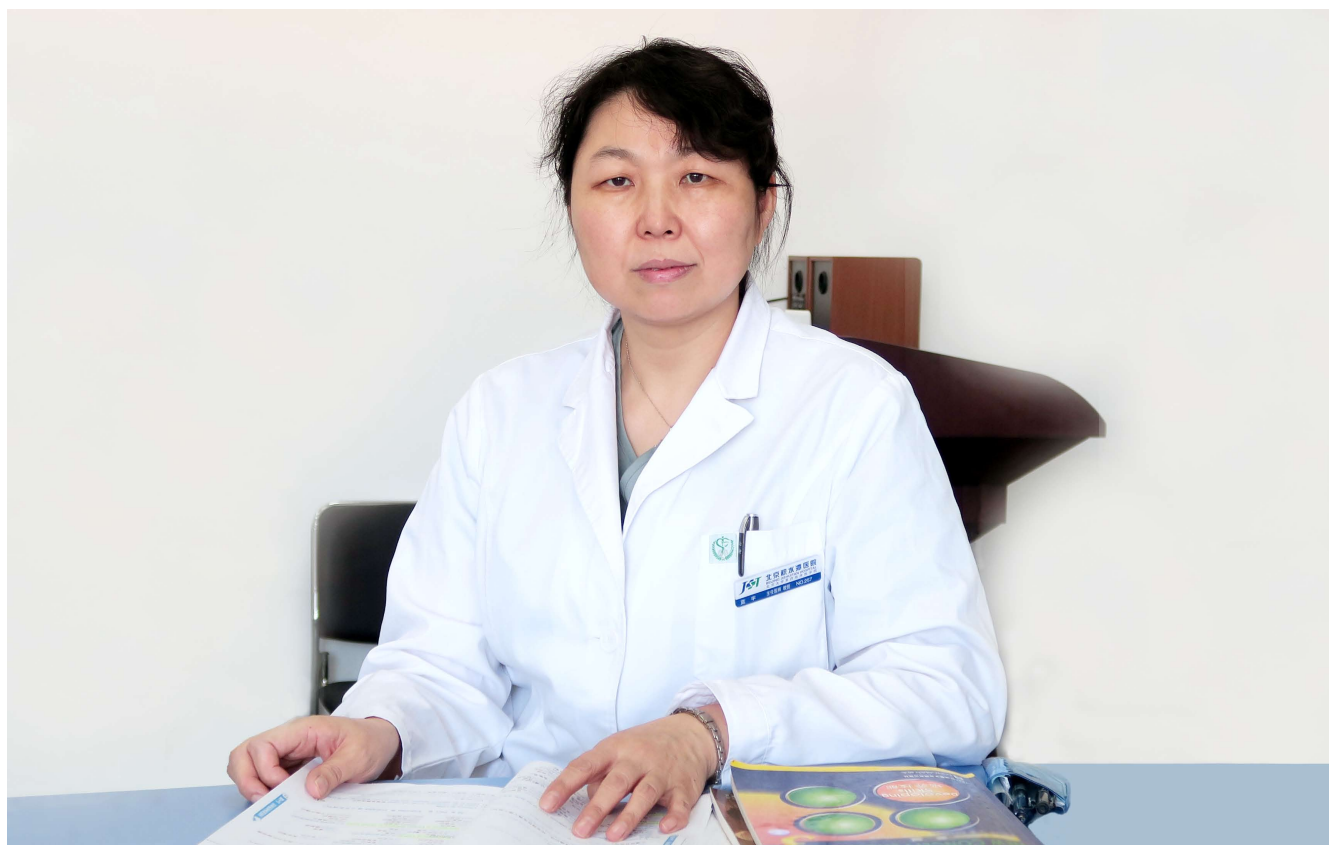
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 2 月 8 日 第 23 卷 第 4 期 (Volume 23 Number 4)



4/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由411位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市76位、北京市62位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省21位、陕西省19位、黑龙江省16位、山东省13位、湖北省12位、吉林省12位、天津市12位、浙江省11位、福建省10位、湖南省9位、四川省9位、广西壮族自治区8位、贵州省8位、新疆维吾尔自治区8位、河北省7位、江西省7位、安徽省6位、云南省6位、重庆市5位、甘肃省2位、海南省2位、河南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师

陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授

董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授

江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授

度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师

陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
莫卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授

李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授

薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授

周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚昱教授
李君文研究员
李孟森教授

李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赧宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林浩副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授



目次

2015年2月8日 第23卷 第4期 (总第480期)

述评

- 533 东西方结肠憩室发病原因及影响因素
蓝宇, 许芷绮, 司小北

基础研究

- 539 p27在荔枝核总黄酮抑制人肝星状细胞LX2增殖过程中的表达及其意义
徐伶俐, 罗伟生, 谭宁, 徐庆, 徐宾, 诸葛福艳

临床研究

- 547 免疫接种后HBV感染者*PreS2*基因变异的情况
龙云, 杨莉, 曹向红, 李晓进
- 556 *APC*、*MYH*及*AXIN2*基因突变检测在家族性腺瘤性息肉病胚系突变筛查中的应用
杨军, 刘为青, 李文亮, 陈诚, 珠珠, 王志强, 董坚

文献综述

- 563 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展
潘超, 杨坤兴
- 570 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展
毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒
- 577 益生菌对肠道上皮细胞保护机制的研究进展
杨金霞, 杨金彩
- 584 溶酶体参与细胞凋亡的主要途径及其机制
李敏, 廖明

研究快报

- 590 蒿甲醚在体外及荷瘤小鼠体内条件下抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖的机制
李遐方, 刘萍霞
- 596 褪黑素干预对硫氧还蛋白-2表达的影响及胰腺组织的保护作用
赵晖, 黄滢添, 钟卫一, 梁金仙, 唐国都

临床经验

- 602 成人食管鱼刺异物并发症的相关危险因素
钟海兵, 钟玉芬

- 608 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变44例
金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎
- 613 食管鳞癌肿瘤出芽与D2-40标记淋巴管浸润及淋巴结转移的相关性
杨成万, 陶明珠, 周铁军
- 618 兰索拉唑肠溶片联合氟哌噻吨美利曲辛对焦虑糜烂性胃炎患者的临床疗效
赵涛, 曲峰, 冯莉莎
- 623 慢性萎缩性胃炎复发的危险因素
孔岩君, 魏睦新
- 629 健胃消食口服液对肿瘤化疗患者消化功能的影响
徐建伟, 李灵常, 霍介格
- 633 护理路径在胃大部切除术患者护理中的应用效果
洪飞燕, 阎冬霞, 陈平
- 638 护理干预措施在胃癌根治术中的应用
陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利
- 642 引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果的影响
王盛菊, 朱艳, 王天琼
- 648 肠内营养治疗对高龄非酒精性脂肪肝伴代谢综合征患者的临床意义
宋波, 王玉村, 赵娜
- 655 重组人血管内皮抑素注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的Meta分析
林清, 张少言, 黄念, 苏永华
- 665 β -连环素和血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达及意义
范正军, 杨飞龙, 朱广灿
- 671 复方阿嗟米特肠溶片对胆囊炎患者外科治疗后消化不良的影响
周建军
- 676 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例
罗晓华, 马宇, 姚反修
- 680 肠内营养液对骨科创伤手术后消化功能障碍的治疗效果
任喜颂, 万亚存
- 684 康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响
明荷, 谢寒, 何可
- 689 某三级综合性医院肠道门诊夏季急性腹泻患者疾病谱及病原菌检测的意义
王伟, 李晓光, 胥婕
- 694 大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价
侯毅, 李悠然, 王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞
- 701 贵州省消化内镜从业人员诊疗的现状
周元昆, 度必光, 刘模荣

病例报告

- 707 胰腺肉瘤样癌1例并文献复习
胡琪璐, 李宏奇, 夏廷毅

目次

世界华人消化杂志
2015年2月8日 第23卷 第4期

附 录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志 谢

I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

546 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
562 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
569 《世界华人消化杂志》出版流程
628 《世界华人消化杂志》正文要求
641 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
647 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 蓝宇, 教授, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京大学第四临床医学院, 北京积水潭医院消化科. 主要从事胃肠动力与疾病、消化内镜的诊治研究. 对糖尿病胃轻瘫、功能性消化不良、胃食管反流病、贲门失弛缓症等胃肠动力障碍相关疾病及幽门螺杆菌感染相关疾病有较深入的研究. 从医30年来, 在消化系统疾病的诊治方面有着丰富的临床经验, 能够熟练地通过内窥镜对消化系统疾病进行诊断及治疗, 精通各种胃肠动力检测方法. 现兼任中华医学会消化病学委员及其他协会的多个职务, 发表文章80余篇, 参与编写著作7部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 4 February 8, 2015

EDITORIAL

- 533 Etiology and risk factors for colon diverticulum: Differences between Westerns and Easterns
Lan Y, Xu ZQ, Si XB

BASIC RESEARCH

- 539 Total flavonoids of litchi suppress proliferation of LX2 human hepatic stellate cells by upregulating p27 expression
Xu LL, Luo WS, Tan N, Xu Q, Xu B, Zhu-Ge FY

CLINICAL RESEARCH

- 547 Hepatitis B virus *PreS2* gene mutations in patients after hepatitis B vaccine immunization
Long Y, Yang L, Cao XH, Li XJ
- 556 Detection of *APC*, *MYH* and *AXIN2* gene mutations for screening germline mutations predisposing to familial adenomatous polyposis
Yang J, Liu WQ, Li WL, Chen C, Zhu Z, Wang ZQ, Dong J

REVIEW

- 563 Long noncoding RNAs in pancreatic cancer
Pan C, Yang KX
- 570 Functional dyspepsia and brain-gut peptides
Mao LF, Wang LD, Zhang HW, Liu JH, Du XJ, Peng ZH
- 577 Mechanisms underlying protective effects of probiotics on intestinal epithelium
Yang JX, Yang JC
- 584 Lysosomal signaling pathways and apoptosis
Li M, Liao M

RAPID COMMUNICATION

- 590 Artemether inhibits human gastric cancer cell proliferation *in vitro* and tumor growth in tumor bearing mice
Li XF, Liu PX
- 596 Effect of melatonin pre-intervention on expression of thioredoxin-2 in pancreatic tissue of rats with acute necrotizing pancreatitis: Implications for protective effects of melatonin
Zhao H, Huang YT, Zhong WY, Liang JX, Tang GD

CLINICAL PRACTICE

- 602 Risk factors for esophageal complications of ingestion of fish bones in adults
Zhong HB, Zhong YF

- 608 Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer and precancerous lesions
Jin HL, Han ST, Xiao J, Zhang QD, Sun RH
- 613 Relationship among tumor budding, D2-40 monoclonal antibody-labeled lymphatic vessel invasion and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma
Yang CW, Tao MZ, Zhou TJ
- 618 Clinical efficacy of lansoprazole enteric-coated tablets combined with flupentixol-melitracen in patients with erosive gastritis and anxiety
Zhao T, Qu F, Feng LS
- 623 Risk factors for recurrence of chronic atrophic gastritis: A comparative study
Kong YJ, Wei MX
- 629 Effect of Jianwei Xiaoshi oral liquid on digestive function of tumor patients receiving chemotherapy
Xu JW, Li LC, Huo JG
- 633 Clinical effects of implementation of nursing pathway in patients undergoing subtotal gastrectomy
Hong FY, Yan DX, Chen P
- 638 Nursing interventions after radical gastrectomy
Chen JX, Gu JF, Xu GG, Ye MF, Zhou QL
- 642 Effect of guided healthy exercise on rehabilitation in patients with gastric cancer
Wang SJ, Zhu Y, Wang TQ
- 648 Clinical significance of enteral nutrition therapy for elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome
Song B, Wang YC, Zhao N
- 655 Intrahepatic arterial infusion of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis
Lin Q, Zhang SY, Huang N, Su YH
- 665 Significance of expression of β -catenin and VEGF in hepatocellular carcinoma
Fan ZJ, Yang FL, Zhu GC
- 671 Clinical effects of compound azintamide enteric-coated tablets in treatment of cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia
Zhou JJ
- 676 Assessment of psychological status in 100 elderly patients with functional dyspepsia
Luo XH, Ma Y, Yao FX
- 680 Therapeutic effect of enteral nutrition liquid on digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma
Ren XS, Wan YC
- 684 Curative efficacy of Kangfuxin solution in combination with mesalazine in treatment of ulcerative colitis: Effects on inflammatory factors and oxidative stress
Ming H, Xie H, He K
- 689 Causes of acute diarrhea in a tertiary general hospital and significance of detection of pathogenic bacteria
Wang W, Li XG, Xu J
- 694 Efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in treatment of functional constipation
Hou Y, Li YR, Wang H, Gong YX, Zhu BY, Gu YF
- 701 Current status of diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners in Guizhou Province
Zhou YK, Tuo BG, Liu MR

CASE REPORT

- 707 A case of sarcomatoid carcinoma of the pancreas
Hu QL, Li HQ, Xia TY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 4 February 8, 2015

APPENDIX

- I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

- I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Lan, Professor, Chief Physician, the Fourth Clinical Medical College of Peking University, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xijiekou East Street, Xicheng District, Beijing 100035, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

东西方结肠憩室发病原因及影响因素

蓝宇, 许芷绮, 司小北

蓝宇, 许芷绮, 司小北, 北京大学第四临床医学院 北京积水潭医院消化科 北京市 100035

蓝宇, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠道动力障碍相关疾病、食管反流病、幽门螺杆菌相关胃病的临床基础研究以及消化内镜诊治、消化系早癌及癌前病变的研究。

作者贡献分布: 蓝宇负责课题设计与论文整理修改; 许芷绮负责文献资料收集与论文写作; 司小北负责文献资料收集与部分内容写作。

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

电话: 010-58398917

收稿日期: 2014-09-29 修回日期: 2014-12-12

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-08

Etiology and risk factors for colon diverticulum: Differences between Westerns and Easterns

Yu Lan, Zhi-Qi Xu, Xiao-Bei Si

Yu Lan, Zhi-Qi Xu, Xiao-Bei Si, the Fourth Clinical Medical College of Peking University, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

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

Received: 2014-09-29 Revised: 2014-12-12

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-08

Abstract

Rectal diverticulum is defined as the sac-like pathological hernia that protrudes outside the intestinal wall. In recent years, the incidence of rectal diverticulum as revealed by autopsy has gradually increased. The development of colon diverticulum is related to anatomical factors, disorders of intestinal motor nerves, intestinal bacterial overgrowth and hormonal

factors. In addition, the development of colon diverticulum is also affected by race, gender, environment, food styles and exercise. Colon diverticulum is different between Westerns and Easterns in terms of epidemiology and etiology. Previous studies have demonstrated that high fat diet and low fiber diet might be important in the onset of colon diverticulum. In this review, we will discuss the differences in etiology and risk factors for colon diverticulum between Westerns and Easterns.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal diverticulum; Risk factors; Cellulose; High fat diet; Differences between Westerns and Easterns

Lan Y, Xu ZQ, Si XB. Etiology and risk factors for colon diverticulum: Differences between Westerns and Easterns. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 533-538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/533.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.533>

摘要

消化道憩室指局部消化系病理性病于肠壁的囊袋状突出。近年来,通过尸检报告发现憩室病发病率不断增高。在发病机制上,结肠憩室的发生与结肠本身的解剖特点、肠道运动神经功能紊乱、肠内细菌过度繁殖、激素水平紊乱等诸多因素相关。与此同时,结肠憩室还受种族、性别、地区环境、食物摄入、运动情况等因素影响。以往研究结果显示,结肠憩室在东西方不同地区的流行病学特点存在明显的差异,且目前造成这一差异的原因尚未明确,其中西方国家人群的高脂、低纤维饮食习惯可能是重要的诱发因素。本文从结肠憩室的发病原因、发病机

背景资料

结肠憩室的发生与结肠本身的解剖特点、肠道运动神经功能紊乱、肠内细菌过度繁殖、激素水平紊乱等诸多因素相关。并受种族、性别、地区环境、食物摄入、运动情况等因素影响。结肠憩室在东西方不同地区的流行病学特点存在明显的差异,西方国家人群的高脂、低纤维饮食习惯可能是重要的诱发因素。

同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

■ 相关报道

高脂、低纤维膳食可增加憩室病发生。饮食中添加纤维摄入可以降低憩室病并发症的发生, 运动可以明显降低症状性憩室病的发生几率; 发展中国家结肠憩室发生率低于发达国家, 但随着生活方式的改变, 亚洲国家包括我国结肠憩室发病率有所增加。

制以及影响因素等方面对东西方结肠憩室的差异及特点进行了综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠憩室; 发病影响因素; 纤维素; 高脂饮食; 东西方差异

核心提示: 结肠憩室病被认为是西方文明病。高脂或高红肉、低纤维膳食可增加憩室病发生。高纤维素饮食可减少憩室病的发生, 且对已患有憩室病的患者, 饮食中添加纤维摄入可以降低憩室病并发症的发生。

蓝宇, 许芷绮, 司小北. 东西方结肠憩室发病原因及影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 533-538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/533.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.533>

0 引言

消化道憩室指局部消化系病理性病出于肠壁的囊袋状突出^[1], 而憩室炎为发生于憩室周围或囊内的炎症^[2,3]。消化道憩室病可无任何症状, 常于例行肠镜检查或尸检时偶然发现^[4,5]。消化道憩室发生原因至今仍无一致的意见, 随着国家经济发展, 消化道憩室发生率有逐年增高趋势^[6,7], 本文总结论述各种结肠憩室病发生原因, 讨论并比较东西方结肠憩室发病特点。

1 流行病学

憩室病于20世纪初期并不常见。1907年, Mayo等^[8]报告了第1例因憩室炎并发症而行手术切除治疗的病例。80年前憩室病的发生率由5%增长到10%^[9]。到了1969年, 通过尸检报告发现憩室病发病率已增至35%-50%^[10]。憩室病发生随着年龄增加而增加, 研究表明西方国家以左侧结肠憩室发生率最高且多发生于左半结肠, 以乙状结肠为最多, 占结肠憩室病例的75%-90%, 而亚洲结肠憩室70%-90%病例发生在右半结肠, 即不同地区结肠憩室的发病部位存在明显的差异^[11]。随着人民生活逐渐富足, 东方人的饮食结构倾向于西方式饮食, 结肠憩室发病率有逐年增高的趋势^[12]。

2 病因及发病机制

目前, 消化道憩室发生原因的确切机制仍不清楚。大量研究指出, 结肠憩室发病原因属多因素交叉造成, 包括结肠本身的解剖特点^[13]、肠

道运动神经功能紊乱^[14,15]、肠内细菌过度繁殖^[16]、激素水平紊乱^[17]、炎症^[18]、基因^[19,20]及个体易感性^[21]等。

2.1 结肠解剖特点 根据结肠解剖特点发现, 结肠壁有4个点为憩室好发处, 即直血管穿过环状肌层处。当直血管穿入环状基层处系膜带与两处对肠系膜带的相交区域, 可造成肠壁的薄弱而成为憩室的好发部位^[22]。部分学者认为随着年龄的增长肠壁的弹性逐渐减弱, 肠腔压力的增高可导致肠壁薄弱处疝出。然而憩室病于发展中国家相当罕见^[23], 有人提出食物纤维在病因学上与憩室疾病存在一定联系^[24,25], 环境因素、生活方式^[26]及低纤维饮食习惯等都与憩室病的发生中扮演着重要的角色, 高纤维的摄入可增加粪便含量及体积, 同时减少粪便对结肠壁的张力。

2.2 结肠菌丛过度繁殖 Colecchia等^[27]研究肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)后推测结肠菌丛增生所致黏膜轻度炎症, 可能造成肠道神经系统功能紊乱, 最终产生IBS相关症状; 此假说也可能适用于结肠憩室发生原因, 因为通过观察发现一部分结肠憩室患者也存在肠道菌群过度增殖现象^[28]。目前对于细菌过度繁殖在结肠憩室中的作用仍需进一步研究。

2.3 肠道神经功能紊乱 Trotman等^[29]通过纤维结肠镜测量乙状结肠憩室病患结肠压力, 发现其结肠内压较正常者高, 结肠内压最高可达300 cmH₂O。而结肠内压增高的原因可能由肠道运动神经功能紊乱造成。Guagnini等^[30]通过大量结肠节段体外离体实验认为, 结肠憩室炎患者其神经调节结肠动力发生了改变, 显著增高的内源性大麻素、节前神经元内源性大麻素受体(endocannabinoid receptor, type 1, CB1)受体的失敏现象及SR141716诱导的固有响应, 都提示内源性大麻素的存在为结肠憩室疾病发生的可能原因。目前已被证实的内源性大麻素样物质有两种: *N*-花生四烯酸氨基乙醇和2-花生四烯酸甘油, 内源性大麻素受体CB1、CB2为G蛋白偶联受体, 可抑制腺苷酸环化酶、抑制钙通道、激活钾通道、激活促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通道来抑制cAMP的生成、调解磷脂酰肌醇3激酶和神经酰胺代谢, 大麻素调解不同类型神经细胞的死亡与存活、抗炎、抗氧化抑制自由基的形成、减少钙内流而抑制谷氨酸能神经递质。Cajal间质

细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)是一种兼有成纤维细胞和平滑肌细胞特性的间质细胞,他与纵、环两层平滑肌细胞均形成缝隙连接,可将慢波传给平滑肌。Bassotti等^[31]通过大量结肠憩室标本离体实验发现一部分结肠憩室患者其肠壁的及肠壁神经胶质细胞的数目与正常者相比明显减少,大量离体实验及动物实验结果均显示肠道ICC在维持肠道动力功能方面起重要的作用,肠道缺乏ICC可造成肠道蠕动慢波的消失伴随肠道动力的延迟或消失。即ICC可能介导肠道运动神经元神经递质的传递。现已证实上消化道ICC缺乏或不足可导致糖尿病性胃瘫、慢性假性小肠梗阻。故Bassotti等^[31]推测ICC的缺乏可能是导致结肠憩室产生原因之一。

3 影响因素

3.1 种族 研究表明,结肠憩室于西方国家发病率明显高于东方^[32,33]及非洲^[34]国家,但结肠憩室是否存在种族差异仍需进一步证实。Watters等^[35]对非洲及欧洲籍结肠憩室病患者结肠进行体外研究,结果表明欧洲人随着年龄的增长,其末端结肠壁的伸展弹性进一步降低,肠壁也逐渐增厚,同时肠道的宽度及内径也逐渐下降;即非洲人结肠伸展度较欧洲人大,但随着年龄增长肠壁弹性也逐渐减小。Kiguli-Malwadde等^[36]于1995-2000年于堪培拉进行调查共发现了31例结肠憩室病患者。即于西方国家,超过2/3的80岁人群患有结肠憩室病,而非洲国家却无此情况。Kang等^[37]则对英国籍印度次大陆人与英国白人进行调查比较,发现前者结肠憩室病发病率低于后者。

3.2 性别 国内史晓林等^[38]报道老年人结肠憩室男性显著高于女性,男女之比为(10-46):1;北京协和医院资料显示男女比例相近。Acosta等^[39]对322例40岁以下的结肠憩室病患者进行研究,结果表明男性患者更易于发生急性憩室炎。Rodkey等^[40]研究指出年龄低于50岁的男性较女性发生结肠憩室病高,而介于50-70岁的中老年人里女性发生结肠憩室率稍微高于男性,70岁之后的老年人则以女性结肠憩室病多见。

3.3 年龄 消化道憩室的增龄性改变一直都是消化道憩室病发生原因的热门讨论点之一^[12,41]。通过回顾性分析无症状上消化道憩室的增龄性改变研究,将645例中老年人分别按年龄

50-59、60-69、70-79岁进行分组分析,结果显示各年龄组食道、胃和十二指肠发生憩室个数随增龄而增多,认为老年人消化道憩室是一种退行性改变,且以十二指肠降部憩室居多。有学者认为:肠壁胶原弹性蛋白、网状组织增多导致肠道管壁弹性减弱,顺应性下降,调节压力能力降低而形成憩室^[42]。然而左右结肠憩室的发生率也与年龄存在联系,一项对47例非老年性结肠憩室观察分析的结果表明右半结肠憩室发病率60岁以下组明显高于60岁以上组($\chi^2 = 8.2939, P < 0.01$)^[11]。同时结果也显示20-39岁与40-59岁组结肠憩室检出率差异无统计学意义。推测60岁以下年龄组其肠壁结构还没有发生可以产生结肠憩室的老年性变化,或其老年化改变较轻,不足以产生憩室。即结肠憩室发病率随年龄增长而增高,其中老年人右半结肠憩室发病率低于年轻人,非老年人左半结肠憩室及双侧结肠憩室发生率相对较低于老年人^[38]。

3.4 地区 因经济发展迅速,膳食结构日渐西化的东方国家或地区,例如日本,结肠憩室病发病率日益增高。其中一份来自日本的研究^[43],从615例结肠憩室病患者的报告中表明,右侧结肠憩室发生率高达70%,并且占了憩室炎发病率的75%。而左侧结肠憩室并没有增加的趋势,即在日本,右侧结肠憩室病发病率与西方国家左侧结肠憩室病发病率相似。同时新加坡及香港的研究也显示类似结果^[39,44]。这个结果与大部分发展中国家如非洲及大部分亚洲国家不同,憩室病在非洲及亚洲的流行率<0.2%,大都以右侧结肠憩室病为主^[8,9]。随着国家经济发展,憩室病发生率也逐渐增高,同时来自亚洲、非洲的欧美移民其憩室发病率高于原居住国。由此可以得出发展中国家结肠憩室发生率低于发达国家;亚洲国家结肠憩室多发生于右半结肠而西方国家则多发生于左半结肠。国人结肠憩室低发生现象可能与国人膳食纤维含量较高致结肠憩室发生率低下和研究病例来源等有关^[45],对于逐渐西式化的国家,其憩室病流行率达5%-45%^[10,39]。

3.5 食物对结肠憩室发病的影响 食物纤维、脂肪、红白肉的摄入:许多研究^[24,25,46,47]均表明低纤维膳食容易致结肠憩室病的发生,虽然这个假说还没被完全证实。一项以200只小鼠为研究对象的实验,将小鼠分成若干组并予以同样热卡膳食纤维含量不同(分别为0-17 g/d)的饮食,

■名词解释

消化道憩室:指局部消化系病理性病于肠壁的囊袋状突出。结肠憩室在东西方不同地区发病率存在明显的差异,发展中国家结肠憩室发生率低于发达国家;MET(metabolic equivalent of energy):指能量代谢当量,是以安静、坐位时的能量消耗为基础,表达各种活动时相对能量代谢水平的常用指标。每公斤体质量从事1 min活动,消耗3.5 mL的氧气,这样的运动强度为1 MET。

同行评价

本文资料丰富, 论述清楚, 层次突出, 综述了结肠憩室病的发病原因、发病机制以及影响因素, 并分析了东西方国家结肠憩室病的差异及特点, 反映了结肠憩室的研究概况, 可读性好。

经过130 wk的喂养后解剖发现, 食用完全不含纤维的食物小鼠组憩室病的发现率达52%, 同时发现这组小鼠于中年之前都尚未罹患憩室病; 而每天接受17 g纤维的小鼠组(相当于人类服用膳食纤维150 g/d), 仅9%小鼠发现患有憩室病。这项研究结果与人体检查结果相近。高纤饮食被认为可以减少憩室病的发生, 并且对于已患有憩室病的患者, 饮食中添加纤维摄入可以降低憩室病并发症的发生。红肉与白肉的摄入量差别有可能是造成东西方憩室病患病率不同的原因^[47]。Aldoori等^[46]以47888人为研究对象关于膳食纤维含量与症状性憩室病相关性的研究中表明, 将研究对象分为高脂肪低纤维膳食与低脂肪高纤维膳食组、高红肉组低纤维膳食组与低红肉组高纤维膳食组, 进行两两比较。经过4年的随访发现了385例症状性憩室病案例。此项研究进一步证实低纤维膳食可增加症状性憩室病的发生, 同时也证实了高脂或高红肉、低纤维膳食也可增加憩室病发生。另一项来自英国的研究^[48]表示非素食者相较于素食者更容易罹患肠道肿瘤、结石及消化道憩室病。这里指的素食者其摄取的纤维量一般达41.5 g/d, 而非素食者则为21.4 g/d, 相比之下非素食者患消化道憩室病达33%, 而素食者罹患率仅12%^[48,49]。纤维每天需要摄入多少才能降低结肠憩室的发生仍在研究中。

其他食物因素: 消化道憩室病发生是多个因素相互作用、影响而产生, 吸烟、饮酒、咖啡因的摄入等, 是否是造成症状性憩室病发病的原因之一? Ornstein等^[49]通过对47678名美国人进行历时4年的研究, 研究对象年龄40-75岁, 结果表明吸烟者患症状性憩室病的几率并未明显高于非吸烟者(RR = 1.25, 95%CI: 0.75-2.09), 饮酒者(平均饮酒>30 g/d)与非饮酒者相比, 其结果并不足以证明其患憩室病几率较高。同时症状性憩室病的发生率于咖啡因与无咖啡因摄取组差异无统计学意义(RR = 1.36, 95%CI: 0.94-1.97; $P = 0.37$)。即吸烟、咖啡因及酒精的摄入与消化道憩室病发生率无明显相关性。

卫生专业人员随访研究调查了与症状性憩室病相关的食物。研究^[46]结果显示, 肉类(包括牛羊肉或猪肉为主食、加工的肉类、含肉三明治食物、培根及热狗等)、饼干、速食、土豆片、玉米片、炸薯条、白面包等食物可增加消化道憩室患病风险, 而莴苣、生菜、桃

子、杏子、李子、香橙、苹果、蓝莓等果蔬类食物则可减少消化道憩室患病风险。

3.6 运动 Aldoori等^[50]对47678人(年龄为40-75岁)进为期4年的随访共发现382例症状性憩室病, 以腹痛、下消化道出血及排便习惯改变为主要表现。总体来说, 大强度的锻炼运动如慢跑(每1英里距离耗时 ≥ 10 min)、快跑(每1英里距离耗时 < 10 min)游泳、健身操等(即MET评分 ≥ 6)相较于低强度训练运动(即MET评分 < 6)如散步、爬山、爬楼梯, 无论是哪一种高强度训练运动都可以较明显的降低症状性憩室病的发生几率。而症状性憩室病的高危人群还包括那些活动量少又摄取低纤维含量食物的人。目前, 运动量的增加如何降低症状性憩室病的发生还不是很清楚, 部分学者认为运动能改善肠的蠕动, 抑或是体内激素、血管等改变均需要进一步研究。

4 结论

结肠憩室病被认为是20世纪疾病, 是西方文明病^[9,51]。高脂或高红肉、低纤维膳食可增加憩室病发生。高纤饮食可减少憩室病的发生, 且对已患有憩室病的患者, 饮食中添加纤维摄入可以降低憩室病并发症的发生; 吸烟、咖啡因及酒精的摄入与消化道憩室病发生率不成绝对的相关性。发展中国家结肠憩室发生率低于发达国家; 亚洲国家结肠憩室多发生于右半结肠而西方国家则多发生于左半结肠尤以乙状结肠为主。结肠憩室发病率随年龄增长而增高, 其中老年人右半结肠憩室发病率低于年轻人, 非老年人左半结肠憩室及双侧结肠憩室发生率相对低于老年人。男女发生结肠憩室病的比例无明显不同。运动可以较明显降低症状性憩室病的发生几率。

5 参考文献

- Osipenko MF, Bikbulatova EA. [Colon diverticula: origin, prevalence, clinical manifestations]. *Ter Arkh* 2007; 79: 26-31 [PMID: 17460964]
- Samdani T, Pieracci FM, Eachempati SR, Benarroch-Gampel J, Weiss A, Pietanza MC, Barie PS, Nash GM. Colonic diverticulitis in chemotherapy patients: Should operative indications change? A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 1489-1494 [PMID: 25448673 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.10.032]
- Kassir R, Abboud K, Dubois J, Baccot S, Debs T, Favre JP, Gugenheim J, Gastaldi P, Amor IB, Tiffet O. Perforated diverticulitis of the sigmoid colon causing a subcutaneous emphysema. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 1190-1192 [PMID: 25437673]

- DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.11.011]
- 4 Wilcher GW. Toothpick perforation of a colon diverticulum: an adjunct autopsy finding. *Med Sci Law* 2010; 50: 156-158 [PMID: 21133269 DOI: 10.1258/msl.2010.010011]
- 5 Lee YS. Diverticular disease of the large bowel in Singapore. An autopsy survey. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 330-335 [PMID: 3084185 DOI: 10.1007/BF02554125]
- 6 张文洁, 李晓燕, 张磊, 南琼, 蒋海燕. 353例结肠憩室临床及结肠镜资料分析. *山东医药* 2008; 48: 142-143
- 7 李雪丹, 刘屹, 关丽明, 徐克. 螺旋CT在结肠憩室及其并发症诊断上的价值. *中国临床医学影像杂志* 2009; 20: 217-219
- 8 Mayo WJ, Wilson LB, Giffin HZ. Acquired diverticulitis of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1907; 5: 8
- 9 Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *Br Med J* 1971; 2: 450-454 [PMID: 4930390 DOI: 10.1136/bmj.2.5759.450]
- 10 Hughes LE. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. I. Diverticulosis and diverticulitis. *Gut* 1969; 10: 336-344 [PMID: 5771665 DOI: 10.1136/gut.10.5.336]
- 11 史晓林, 李功杰, 彭丽华, 王向东. 47例非老年性结肠憩室结肠镜观察分析. *解放军医学杂志* 2006; 31: 252-253
- 12 Song JH, Kim YS, Lee JH, Ok KS, Ryu SH, Lee JH, Moon JS. Clinical characteristics of colonic diverticulosis in Korea: a prospective study. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 140-146 [PMID: 20526386 DOI: 10.3904/kjim.2010.25.2.140]
- 13 Levchenko SV, Lazebnik LB, Potapova VB, Rogozina VA. [Clinical and morphological variants of diverticular disease in colon]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (3): 23-30 [PMID: 24294768]
- 14 Golder M, Burleigh DE, Belai A, Ghali L, Ashby D, Lunniss PJ, Navsaria HA, Williams NS. Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet* 2003; 361: 1945-1951 [PMID: 12801738 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13583-0]
- 15 杨丽全, 彭华芬, 郑建盛, 陈思杰, 郑玉仁, 魏碧蓉. 老年功能性便秘患者的生存质量. *中国老年医学* 2011; 31: 3200-3201
- 16 West AB. The pathology of diverticulitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1137-1138 [PMID: 18936652 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181862a9f]
- 17 Kouyialis A, Sakas D, Boviatsis E, Maratheftis N, Korfiatis S. Delayed diagnosis of steroid-induced colon diverticulum perforation. *N Z Med J* 2003; 116: U631 [PMID: 14581945]
- 18 Potapova VB, Gudkova RB, Levchenko SV. [Inflammatory nature of colon diverticula]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (3): 39-47 [PMID: 24294770]
- 19 Reichert MC, Lammert F. [Genetic risk factors predispose to colonic diverticular disease]. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 1114-1115 [PMID: 23059807 DOI: 10.1055/s-0032-1325331]
- 20 Granlund J, Svensson T, Olén O, Hjern F, Pedersen NL, Magnusson PK, Schmidt PT. The genetic influence on diverticular disease—a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1103-1107 [PMID: 22432696 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05069.x]
- 21 魏秀琴. 136例结肠憩室病的内镜特点及临床分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 825-826
- 22 Pemberton JH, Armstrong DN, Dietzen CD. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 1995
- 23 赵威. 中国人结肠憩室发病特点研究. 上海: 第二军医大学, 2007
- 24 Peery AF, Sandler RS, Ahnen DJ, Galanko JA, Holm AN, Shaikat A, Mott LA, Barry EL, Fried DA, Baron JA. Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1622-1627 [PMID: 23891924 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.033]
- 25 Crowe FL, Balkwill A, Cairns BJ, Appleby PN, Green J, Reeves GK, Key TJ, Beral V. Source of dietary fibre and diverticular disease incidence: a prospective study of UK women. *Gut* 2014; 63: 1450-1456 [PMID: 24385599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304644]
- 26 Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: pathophysiology and clinical picture. *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 47-57 [PMID: 16498252 DOI: 10.1159/000089779]
- 27 Colecchia A, Sandri L, Capodicasa S, Vestito A, Mazzella G, Staniscia T, Roda E, Festi D. Diverticular disease of the colon: new perspectives in symptom development and treatment. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1385-1389 [PMID: 12854126]
- 28 Xu XQ, Hong T, Li BL, Liu W. Active gastrointestinal diverticulum bleeding diagnosed by computed tomography angiography. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13620-13624 [PMID: 25309094 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13620]
- 29 Trotman IF, Misiewicz JJ. Sigmoid motility in diverticular disease and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1988; 29: 218-222 [PMID: 3345933 DOI: 10.1136/gut.29.2.218]
- 30 Guagnini F, Valenti M, Mukenge S, Matias I, Bianchetti A, Di Palo S, Ferla G, Di Marzo V, Croci T. Neural contractions in colonic strips from patients with diverticular disease: role of endocannabinoids and substance P. *Gut* 2006; 55: 946-953 [PMID: 16423891 DOI: 10.1136/gut.2005.076372]
- 31 Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, Dughera L, Fisogni S, Zambelli C, Morelli A, Mioli P, Emanuelli G, Villanacci V. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 973-977 [PMID: 16126881 DOI: 10.1136/jcp.2005.026112]
- 32 于中麟, 王沧海, 刘萱, 张澍田. 结肠憩室病的临床及年代变化特征. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 212-213
- 33 汪望月, 夏冰, 陈光兰, 黎红光, 李春. 结肠憩室的内镜特点及临床分析165例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 189-192
- 34 Ihekweaba FN. Diverticular disease of the colon in black Africa. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37: 107-109 [PMID: 1377244]
- 35 Watters DA, Smith AN, Eastwood MA, Anderson KC, Elton RA, Mugerwa JW. Mechanical properties of the colon: comparison of the features of the African and European colon in vitro. *Gut* 1985; 26: 384-392 [PMID: 3920126 DOI: 10.1136/gut.26.4.384]
- 36 Kiguli-Malwadde E, Kasozi H. Diverticular

- disease of the colon in Kampala, Uganda. *Afr Health Sci* 2002; 2: 29-32 [PMID: 12789112]
- 37 Kang JY, Dhar A, Pollok R, Leicester RJ, Benson MJ, Kumar D, Melville D, Neild PJ, Tibbs CJ, Maxwell JD. Diverticular disease of the colon: ethnic differences in frequency. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 765-769 [PMID: 15043517 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01908.x]
- 38 史晓林, 李功杰, 孟江云, 彭丽华. 老年性与非老年性结肠憩室结肠镜资料对比分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2006; 15: 186-188
- 39 Acosta JA, Grebenc ML, Doberneck RC, McCarthy JD, Fry DE. Colonic diverticular disease in patients 40 years old or younger. *Am Surg* 1992; 58: 605-607 [PMID: 1416433]
- 40 Rodkey GV, Welch CE. Changing patterns in the surgical treatment of diverticular disease. *Ann Surg* 1984; 200: 466-478 [PMID: 6333217 DOI: 10.1097/00000658-198410000-00008]
- 41 Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2479-2488 [PMID: 19468998]
- 42 于经瀛, 顾占军, 林瑞兰. 无症状上消化道憩室的增龄性改变. *中华老年医学杂志* 2005; 24: 742-744
- 43 Sugihara K, Muto T, Morioka Y, Asano A, Yamamoto T. Diverticular disease of the colon in Japan. A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 531-537 [PMID: 6468190 DOI: 10.1007/BF02555517]
- 44 Schauer PR, Ramos R, Ghiatas AA, Sirinek KR. Virulent diverticular disease in young obese men. *Am J Surg* 1992; 164: 443-446; discussion 446-448 [PMID: 1443367 DOI: 10.1016/S0002-9610(05)81177-8]
- 45 贾林, 黄开红, 李瑜元, 王连源, 陶中原, 吴惠生. 国人消化道憩室的发病学特征及其并发症. *中华消化杂志* 2002; 22: 419-422
- 46 Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Trichopoulos DV, Willett WC. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 757-764 [PMID: 7942584]
- 47 Mendeloff AI. Dietary fiber and gastrointestinal disease. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1267-1270 [PMID: 3034050]
- 48 Mendeloff AI. A critique of "fiber deficiency". *Am J Dig Dis* 1976; 21: 109-112 [PMID: 1274910 DOI: 10.1007/BF01072053]
- 49 Ornstein MH, Littlewood ER, Baird IM, Fowler J, North WR, Cox AG. Are fibre supplements really necessary in diverticular disease of the colon? A controlled clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1353-1356 [PMID: 6263396]
- 50 Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Trichopoulos DV, Willett WC. Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Gut* 1995; 36: 276-282 [PMID: 7883230 DOI: 10.1136/gut.37.2.298-b]
- 51 Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 3-21 [PMID: 1109818]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



p27在荔枝核总黄酮抑制人肝星状细胞LX2增殖过程中的表达及其意义

徐伶俐, 罗伟生, 谭宁, 徐庆, 徐宾, 诸葛福艳

徐伶俐, 罗伟生, 桂林医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541004
 谭宁, 徐庆, 徐宾, 诸葛福艳, 桂林医学院科学实验中心 广西壮族自治区桂林市 541004
 徐伶俐, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。
 国家自然科学基金资助项目, No. 81360530
 作者贡献分布: 徐伶俐、罗伟生及谭宁对此文所作贡献均等; 此课题设计由罗伟生与谭宁完成; 研究过程由徐伶俐、谭宁、徐宾及诸葛福艳完成; 研究所用试剂及分析工具由谭宁提供; 数据分析及本论文写作由徐伶俐完成; 徐庆修改校正。
 通讯作者: 罗伟生, 教授, 博士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市环城北二路109号, 桂林医学院附属医院消化内科。
 wind146wind@aliyun.com
 电话: 0773-5893516
 收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2014-12-17
 接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Total flavonoids of litchi suppress proliferation of LX2 human hepatic stellate cells by upregulating p27 expression

Ling-Li Xu, Wei-Sheng Luo, Ning Tan, Qing Xu, Bin Xu, Fu-Yan Zhu-Ge

Ling-Li Xu, Wei-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Ning Tan, Qing Xu, Bin Xu, Fu-Yan Zhu-Ge, Center for Laboratory Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360530
 Correspondence to: Wei-Sheng Luo, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, 109 Huancheng Beier Road, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wind146wind@aliyun.com
 Received: 2014-11-14 Revised: 2014-12-17
 Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of total flavonoids

of litchi (TFL) on the proliferation of LX2 human hepatic stellate cells and to explore the underlying mechanism.

METHODS: LX2 cells treated with different concentrations (7.8125, 15.6250, 31.2500, 62.5000, and 125.0000 $\mu\text{g/mL}$) of TFL were examined for cell growth inhibition using CCK-8. Flow cytometry was used to analyze the changes in cell cycle distribution of LX2 cells. The expression of p27 mRNA and protein in LX2 cells was determined by real-time quantitative PCR and Western blot, respectively.

RESULTS: Exposure to TFL caused significant dose- and time-dependent inhibition of LX2 cell proliferation. TFL induced S-phase cell cycle arrest as shown by flow cytometric analysis. In addition, expression of p27 mRNA and protein in LX2 cells was upregulated in the treatment groups.

CONCLUSION: TFL treatment inhibits LX2 cell proliferation and arrests cells at S phase, and the mechanism may be associated with the upregulation of p27 expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Total flavonoids of litchi; Human hepatic stellate cells; Proliferation; S phase; p27

Xu LL, Luo WS, Tan N, Xu Q, Xu B, Zhu-Ge FY. Total flavonoids of litchi suppress proliferation of LX2 human hepatic stellate cells by upregulating p27 expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 539-546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.539>

■背景资料

肝纤维化是肝硬化的早期可逆阶段, 及早控制肝纤维化的发生发展, 对疾病的预后改善至关重要。但常规西医药治疗效果不理想, 近年来药理及药理学研究证实荔枝核及其活性成分具有抗肝损伤、抗病毒、抗肿瘤和降糖调脂等作用。其抗肝损伤方面的作用是众多学者研究的热点及焦点。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■ 研发前沿

文献报道荔枝核总黄酮(total flavonoids of litchi, TFL)有抑制鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)及抗肝纤维化等作用,其抗肝纤维化作用机制可能与抑制肝细胞的凋亡有关。而TFL对人肝星状细胞LX2增殖的影响作用及相关分子机制鲜有报道。

摘要

目的: 研究荔枝核总黄酮(total flavonoids of litchi, TFL)对人肝星状细胞LX2增殖的影响及其相关作用机制。

方法: 使用不同浓度(7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 $\mu\text{g/mL}$)TFL处理LX2。采用CCK-8法检测细胞的增殖活力,通过流式细胞仪分析各组细胞周期的分布,使用RT-PCR和Western blot技术测定细胞中p27基因mRNA和蛋白的表达。

结果: TFL作用48、72 h可抑制LX2细胞增殖,且随着时间延长,抑制效果更加明显。TFL处理72 h后可测得LX2细胞被阻滞在S期,且明显上调p27基因的mRNA和蛋白的表达。

结论: TFL抑制人肝星状细胞增殖并将其阻滞在S期,该作用机制可能与p27表达上调相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 荔枝核总黄酮; 人肝星状细胞; 增殖; S期; p27

核心提示: 目前尚缺乏确切有效的抗肝纤维化药物,但中药抗肝纤维化展现良好的发展前景。本课题组前期研究已证实荔枝核总黄酮(total flavonoids of litchi, TFL)的抗肝纤维化作用可能与抑制肝细胞的凋亡有关。本实验通过体外实验,进一步探讨TFL抗肝纤维化机制,表明TFL对LX2细胞具有增殖抑制及S期阻滞的作用,其作用机制可能与p27表达上调相关。

徐伶俐, 罗伟生, 谭宁, 徐庆, 徐宾, 诸葛福艳. p27在荔枝核总黄酮抑制人肝星状细胞LX2增殖过程中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 539-546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.539>

0 引言

肝纤维化是肝硬化的早期可逆阶段,及早控制肝纤维化的发生发展,可降低肝硬化的发生率,对疾病的预后改善至关重要^[1,2]。目前,肝纤维化治疗方法主要包括:祛除肝病的原发致病因素,如戒酒、抗病毒治疗等;抑制炎症和宿主免疫反应,常用药物有糖皮质激素、水飞蓟素等^[3]。但常规西医药对抗肝纤维化的疗效仍不明确,部分药物还可产生较大不良反应,治疗

效果不理想^[4]。

传统中药制剂如扶正化癥法和扶正化癥方、复方鳖甲软肝片、复方861合剂、强肝软坚汤等则在抗肝纤维化治疗上得到了大量肯定^[5,6]。与此同时,抑制肝纤维化的相关中药研究也受到了广泛重视,许多总黄酮提取物对抗肝纤维化的作用已通过大量科学研究得以证实,如木棉花总黄酮、黄芪总黄酮、鬼针草总黄酮等^[7-11]。荔枝核总黄酮(total flavonoids of litchi, TFL)同属于黄酮类提取物,是荔枝核中具有药理活性的主要成分之一,已有相关研究证明TFL有抑制鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)及抗肝纤维化等作用,其抗肝纤维化作用机制可能与抑制肝细胞的凋亡有关^[12,13]。本研究通过体外实验,探讨TFL对人肝星状细胞人肝星状细胞(LX2)增殖的影响作用及相关分子机制,为抗肝纤维化中药开发与应用提供新的实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 LX2细胞株购自中国科学院上海生科院细胞资源中心。TFL购自南京泽朗医药科技有限公司,纯度80%。将TFL粉末溶于二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)试剂中,配置成20 mg/mL的贮存液,0.22 μm 微孔滤器过滤除菌,避光常温保存。DMEM高糖培养液购自GIBCO公司,货号: C11995500BT;胎牛血清FBS购自Corille公司,货号: C1015-05; CCK-8(Cell Counting Kit-8)试剂盒购自上海同仁化学研究所,货号: CK04; PrimeScript™ RT Master Mix(Perfect Real Time)购自大连宝生物公司,货号: RR036A; SYBR® Premix Ex Taq™ II(Tli RNase H Plus)购自宝生物公司,货号: RR820A; TRIzol提取盒购自MRC公司,货号: TR118; p27单克隆抗体购自CST公司,货号: #2552; β -actin单克隆抗体购自SANTA CRUZ公司,货号: SC-47778; Pierce® Goat Anti-Mouse IgG抗体购自Thermo公司,货号#31431; Pierce® Goat Anti-Mouse IgG抗体购自Thermo公司,货号#31466。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将冻存LX2细胞置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中快速复温直至完全融化,接种细胞于10%FBS的DMEM(含青霉素+链霉素)培养基中,在37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO_2 及饱和湿度的培养箱中培养。采用0.25%胰蛋白酶消化传代,待细

胞生长稳定后即开始实验。

1.2.2 CCK-8法检测TFL对LX2增殖的影响:

0.25%胰蛋白酶消化收集细胞, 用含10%FBS的DMEM培养液配成单细胞悬液, 接种于96孔培养板中, 每孔2000个细胞。待细胞贴壁后, 加不同体积TFL贮存液使得药物终浓度为7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 $\mu\text{g/mL}$, 对照组加等体积的DMSO, 每个浓度设3个复孔。待药物作用24、48、72 h后, 分别吸去培养基, 并加入CCK-8试剂100 μL /孔, 于培养箱中继续培养2 h。培养完成后, 将96孔板置于光栅型连续波长酶标仪(infinite M200 PRO仪器)中, 设定波长为450 nm, 检测各孔吸光度(A)值。依次记录加药后第1、2、3天 A 值并依此计算细胞抑制率。细胞抑制率(%) = (实验对照组 A_{450} 值 - 干预加药组 A_{450} 值) / 实验对照组 A_{450} 值 \times 100%。

1.2.3 流式细胞仪检测TFL对LX2细胞周期的影响:

胰酶消化收集细胞, 完全培养基混悬细胞, 将细胞悬液以 2.5×10^5 个/皿计数种植于6 cm培养皿中。待细胞贴壁后, 加药将细胞分成TFL不同浓度干预组(TFL终浓度为7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 $\mu\text{g/mL}$), 对照组加等体积的DMSO(加药方式同1.2.2), 继续培养72 h。培养结束后, 胰酶消化, 分别收集不同浓度组细胞, 重悬于PBS缓冲液中, 随即加入-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰预冷乙醇(乙醇终浓度 $>700 \text{ mL/L}$)固定, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。待检测时, 去除固定液, PBS洗涤2遍后加入染液(PI终浓度为50 $\mu\text{g/mL}$, RNaseA终浓度为100 $\mu\text{g/mL}$), 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min, 过滤, 用流式细胞仪(BD FACS AriaIII)检测。

1.2.4 p27基因实时荧光定量PCR的检测:

将细胞接种于6 cm培养皿中, 分组加药(步骤同1.2.3)。继续培养72 h后, 用TRIzol试剂盒提取各组细胞内的总RNA, 计算RNA纯度, 逆转录合成cDNA。按SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II说明书进行实时荧光定量PCR检测, 内参照为 β -actin。引物如下: p27: 上游: 5'-CTCTGAGGACACGCATTTGGTGGGA-3', 下游: 5'-GGCATTGTTGGGAACCGTCTGA AAC-3'; β -actin-160: 上游: 5'-AAGTGTGAC GTGGACATCCGCAAAG-3', 下游: 5'-ACT TGCCTCAGGAGGAGCAATGAT-3'。采用美国ABI 7500Fast实时荧光定量PCR仪进行检测, 设定反应条件如下: 55 $^{\circ}\text{C}$ 3 min; 95 $^{\circ}\text{C}$

10 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 65 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 40个循环。

1.2.5 p27蛋白表达的Western blot检测:

将细胞接种于6 cm培养皿中, 分组加药(步骤同1.2.3)。继续培养72 h后, 吸弃上清, PBS清洗1遍, 加入适量RIPA蛋白裂解液(含上样缓冲液), 均匀铺满皿底, 至冰上充分裂解。裂解完全后, 采用细胞刮取皿中蛋白, 收集于EP管中。蛋白质变性: 99 $^{\circ}\text{C}$, 20 min。取蛋白样品进行SDS-PAGE凝胶电泳(6%浓缩胶, 12%分离胶), 蛋白分离完全后, 通过半干式转膜仪将胶上蛋白转移至硝酸纤维素膜上。裁取含目的蛋白的硝酸纤维素膜, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 在目的条带中加入对应的p27和内参 β -actin的一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST洗膜10 min \times 5次, 加入辣根过氧化物酶标记的IgG二抗, 室温孵育1 h, TBST洗膜5 min \times 5次。ECL化学发光显色, Image J软件进行图像分析。

统计学处理

采用SPSS16.0统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以mean \pm SD表示。每一浓度加药组与其对照组间均数比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TFL对LX2细胞增殖具有抑制作用

TFL不同浓度加药组各自与相应的对照组进行比较, 采用SPSS16.0进行两独立样本 t 检验。如图1所示, 加药后第3天, 可发现TFL明显抑制LX2细胞增殖, 此时7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 $\mu\text{g/mL}$ 的不同浓度TFL对LX2细胞抑制率依次为 $7.42\% \pm 5.66\%$ 、 $9.88\% \pm 0.73\%$ 、 $11.55\% \pm 3.35\%$ 、 $9.47\% \pm 3.67\%$ 、 $9.12\% \pm 5.35\%$, TFL最小剂量加药组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$), 而15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 $\mu\text{g/mL}$ TFL加药组相对各对照组的差异性均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 TFL将LX2细胞阻滞在S期

TFL不同剂量分别作用于LX2细胞, 并设置相应的对照组, 各加药组与同浓度对照组间进行比较。在药物作用72 h后收集各组细胞进行PI单染流式细胞检测。结果显示随着TFL药物浓度的增大, LX2细胞周期分布可发生改变。如图2所示, 7.8125、15.6250 $\mu\text{g/mL}$ 加药组和对照组细胞周期分布差异不具有统计学意义。而

■ 相关报道

Li等研究报道, p27表达上调, 抑制S-周期蛋白依赖激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)(CyclinA-CDK2)复合物活性, 可产生S期阻滞现象, 从而抑制细胞增殖。本次实验已证实TFL对LX2细胞有增殖抑制及S期阻滞作用, 该作用机制可能与p27表达上调具有密切相关性。

创新亮点

对于TFL对人肝星状细胞LX2增殖的影响作用及相关分子机制鲜有报道。本实验通过CCK-8法检测TFL对人肝星状细胞LX2增殖的抑制作用, 流式细胞仪分析、RT-PCR和Western blot技术验证TFL对LX2细胞具有S期阻滞作用, 且该机制可能与p27表达上调相关。

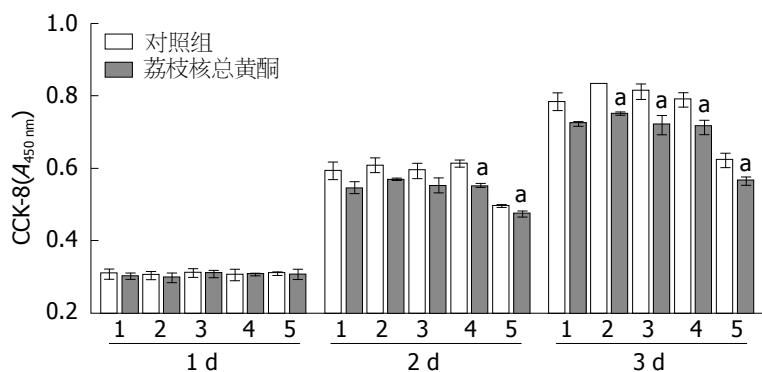


图1 荔枝核总黄酮抑制LX2细胞增殖。LX2细胞暴露在不同浓度的荔枝核总黄酮溶液(溶于DMSO)和同剂量的DMSO溶液中孵育。在药物作用后24、48、72 h, 采用CCK-8法检测96孔板中各样品在450 nm波长处的吸光度, 所有结果重复3次($P < 0.05$ vs 对照组)。1: 7.8125 µg/mL; 2: 15.6250 µg/mL; 3: 31.2500 µg/mL; 4: 62.5000 µg/mL; 5: 125.0000 µg/mL。

31.2500、62.5000、125.0000 µg/mL加药组相比较对照组G₀/G₁期细胞数改变差异无统计学意义($P > 0.05$), S期细胞量明显增多($P < 0.05$), G₂/M期细胞量则相应减少, 此期改变部分具有差异性, 提示TFL可将LX2细胞阻滞在S期。

2.3 TFL促进LX2细胞p27基因的mRNA上调 TFL不同剂量分别作用于LX2细胞, 并设置相应的对照组, 各加药组与同浓度对照组间进行比较。在药物作用72 h后提取各组mRNA, 逆转录合成cDNA, 在PCR仪上进行扩增并检测各组p27基因的表达量。结果显示: 15.6250 µg/mL加药组与对照组p27 mRNA表达量差异无统计学意义($P > 0.05$), 而7.8125、31.2500、62.5000、125.0000 µg/mL加药组p27 mRNA相较于对照组表达水平升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 µg/mL TFL作用组p27 mRNA表达量分别为其对照组的1.64倍±0.04倍、1.12倍±0.08倍、1.74倍±0.10倍、2.30倍±0.14倍、3.01倍±0.32倍, 提示TFL可促进LX2 p27基因表达上调(图3)。

2.4 TFL促进LX2细胞p27基因的蛋白上调 TFL不同剂量分别作用于LX2细胞, 并设置相应的对照组。作用72 h后提取各组总蛋白, Western blot法检测各组p27蛋白的表达量, 各加药组与同浓度对照组间进行比较, 分析p27蛋白表达的改变。该结果显示: 7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 µg/mL加药组与对照组p27蛋白表达量差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。除62.5000 µg/mL组外, 加药组p27蛋白表达水平平均相较于对照组升高。7.8125、15.6250、31.2500、62.5000、125.0000 µg/mL TFL作用组p27蛋白表达量分别为其对照组的

1.33倍±0.09倍、1.34倍±0.02倍、1.16倍±0.02倍、0.77倍±0.01倍、1.64倍±0.04倍(图4)。Western blot与PCR检测结果不完全相符, 可能是由于Western blot技术中存在转膜效率、抗体孵育条件、曝光时间等不完全可控因素导致结果不稳定, 但两种技术所测得的p27 mRNA及蛋白变化趋势基本相符, 我们仍可认为, TFL具有促进LX2细胞p27基因的蛋白上调的作用。

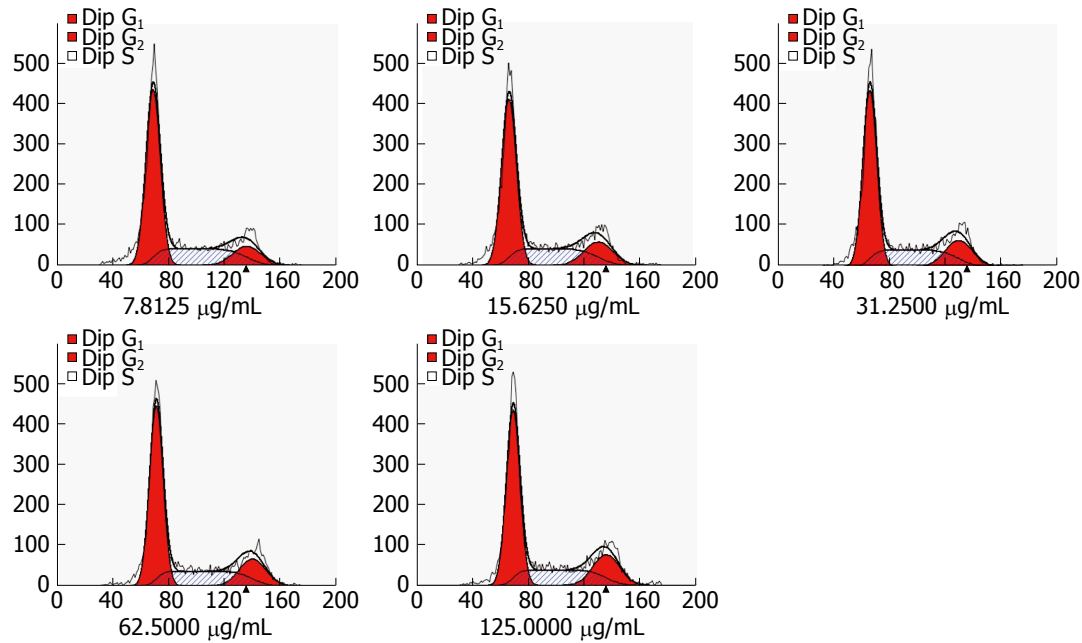
3 讨论

肝纤维化是机体发生慢性肝损伤时产生的一种损伤修复反应, 与肝硬化是同一疾病的两个阶段。它的形成主要包括以下3个步骤: 肝细胞的凋亡、间充质干细胞的增殖及细胞外基质的沉积。而肝星状细胞正是细胞外基质的主要来源, 他可通过控制总细胞数及每个细胞的胞外基质分泌量来实现肝纤维化^[14,15]。因此抑制肝星状细胞的增殖及其胞外基质分泌量可达到抗肝纤维化的目的。本研究CCK-8实验结果显示, TFL对LX2细胞的增殖具有抑制作用。

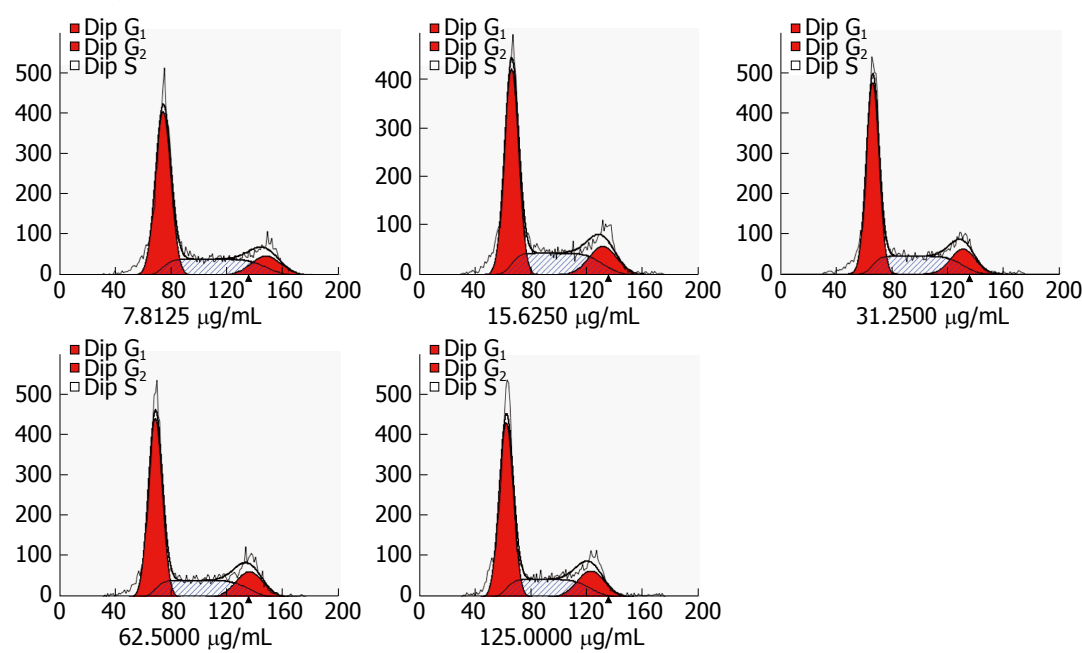
真核细胞的增殖主要由细胞周期所调节。细胞周期由4个步骤组成: M期, 分裂期; G₁期, DNA合成前期; S期, DNA合成期; G₂期, DNA合成后期。当细胞周期未能正常运转, 即发生周期阻滞时, 细胞增殖亦会受到影响^[16]。细胞周期的阻滞是通过DNA损伤关卡来完成的, 包括G₀/G₁、S、G₂/M关卡^[17,18]。干预细胞周期运转中的3个关卡之一, 就可能达到抑制细胞增殖的作用^[19-21]。本次流式细胞周期结果显示肝星状细胞LX2经TFL干预后, 细胞周期阻滞在S期。由此我们可以推断TFL将LX2阻滞在S期与抑制其增殖具有密切相关性。

A

对照组



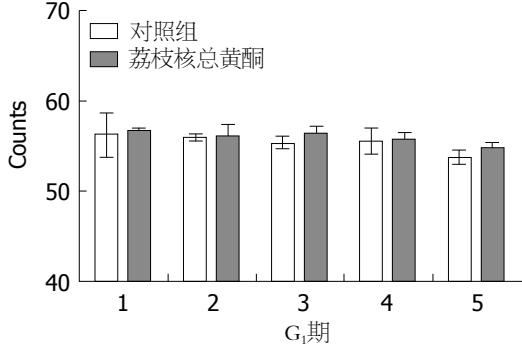
荔枝核总黄酮



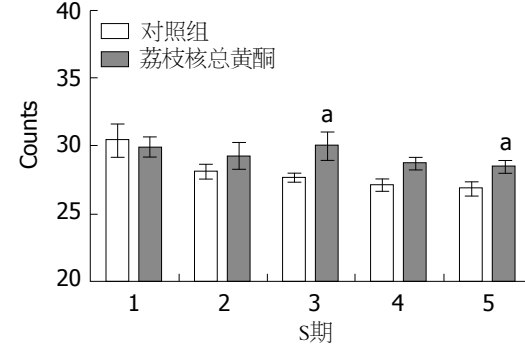
应用要点

本实验旨在探讨TFL的抗肝纤维化作用及可能的作用机制,结果表明,TFL可通过抑制肝星状细胞增殖从而抑制或延缓肝纤维化的发生发展,并推测其作用机制可能与p27分子具有密切关系.为TFL抗肝纤维化提供新的理论依据.

B



C



同行评价

本实验使用不同浓度TFL处理人肝星状细胞LX2, 采用CCK-8法、流式细胞仪分析、RT-PCR和Western blot技术多方面证实了TFL抑制人肝星状细胞增殖并将其阻滞在S期, 且该作用机制可能与p27表达上调相关。本研究实验设计合理, 资料详细, 结果可信, 有一定的参考价值。

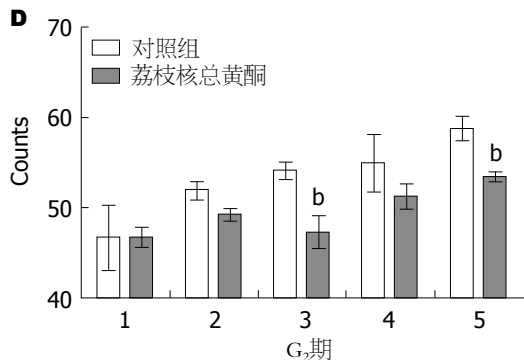


图2 荔枝核总黄酮使LX2细胞阻滞在S期。LX2细胞暴露在不同浓度的荔枝核总黄酮溶液(溶于DMSO)和同剂量的DMSO溶液中孵育。在药物作用72 h后, 检测细胞周期的改变, 所有结果重复3次。A: LX2细胞细胞周期的变化。红色部分表示G₁和G₂期细胞群, 黑白条代表S期细胞群; B: LX2细胞G₁期细胞群的比例分布图; C: LX2细胞S期细胞群的比例分布图; D: LX2细胞G₂期细胞群的比例分布图。1: 7.8125 μg/mL; 2: 15.6250 μg/mL; 3: 31.2500 μg/mL; 4: 62.5000 μg/mL; 5: 125.0000 μg/mL。**P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组。

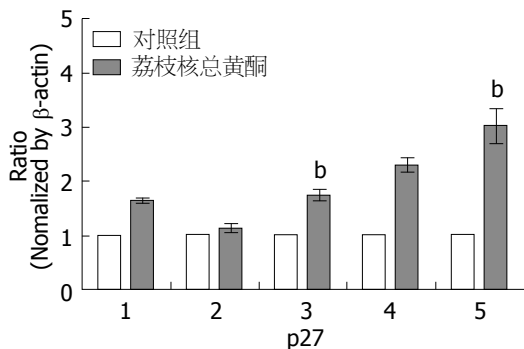


图3 荔枝核总黄酮上调LX2细胞p27 mRNA水平。LX2细胞暴露在不同浓度的荔枝核总黄酮溶液(溶于DMSO)和同剂量的DMSO溶液中孵育。72 h后分别提取加药组及对照组mRNA, 使用实时荧光定量PCR检测p27 mRNA表达水平并以β-actin mRNA表达水平为参照进行校准, 之后再同浓度加药组与对照组进行比较(对照组mRNA表达量设置为1)。所有结果重复3次。1: 7.8125 μg/mL; 2: 15.6250 μg/mL; 3: 31.2500 μg/mL; 4: 62.5000 μg/mL; 5: 125.0000 μg/mL。**P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组。

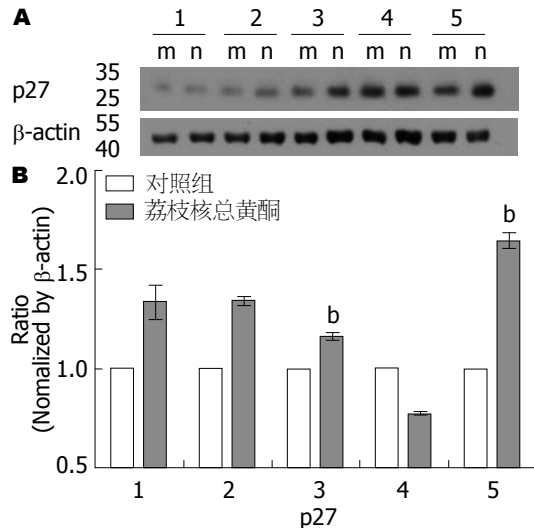


图4 荔枝核总黄酮上调LX2细胞p27蛋白水平。LX2细胞暴露在不同浓度的荔枝核总黄酮溶液(溶于DMSO)和同剂量的DMSO溶液中孵育。72 h后分别提取加药组及对照组蛋白, 所有结果重复3次。A: 使用免疫印迹法检测p27蛋白表达水平(将β-actin蛋白表达水平设置成内参)。m: 对照组; n: 荔枝核总黄酮; B: 通过条带灰度分析测得p27蛋白表达量[通过β-actin蛋白量进行校准, 之后将同浓度加药组与对照组(对照组蛋白表达量设置为1)进行比较]。1: 7.8125 μg/mL; 2: 15.6250 μg/mL; 3: 31.2500 μg/mL; 4: 62.5000 μg/mL; 5: 125.0000 μg/mL。**P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组。

细胞周期是一个高度有序的运转过程, 受包括周期蛋白(Cyclins)、周期蛋白依赖激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)、周期蛋白依赖激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitors, CKIs)在内的复杂机制调控。CDKs中有4种(CDK1, 2, 4, 6)直接参与了细胞周期调控, 为调控系统的核心组分。Cyclins为CDKs的活化因子, 能够与CDKs紧密结合, 刺激他们的催化活性^[22]。Cyclins分为4类: G₁细胞周期蛋白(G₁ cyclins)、G₁/S细胞周期蛋白(G₁/S cyclins)、S细胞周期蛋白(S cyclins)和M细胞周期蛋白(M cyclins)。第1类负责对细胞外因子作出反应, 控制细胞周期的进入, 后2类则直接参与细胞周期控制事件。每1个Cyclin-CDK复合物都依次启动下1个复合物的激活, 从而

确保细胞周期进程有序地进行^[23]。CDK活性异常, 可致细胞周期分布发生相应改变。增加细胞周期蛋白的降解以及减少细胞周期蛋白基因表达均可降低CDK的活性, 而CKIs则为抑制其活性的另一种方式。CKIs能结合并灭活Cyclin-CDK复合物, 阻滞细胞周期进程^[24]。CKI分为INK家族和Cip/Kip家族。INK家族包括p15^{INK4b}、p16^{INK4a}、p18^{INK4c}、p19^{INK4d}, 他们为绝对的抑制因子, 能特异性地针对CDK4和CDK6的单体, 通过减少细胞周期蛋白的结合

亲和力和来起作用. Cip/Kip家族包括p21、p27、p57, 其中p21、p27蛋白的氨基端负责CDK的抑制功能^[25]. p27不仅抑制G₁/S-CDKs(CyclinE-CDK2)^[26], 也一样抑制了S-CDKs(CyclinA-CDK2). CDK2-CyclinA-p27复合物的结构显示: p27的细胞周期蛋白结合部分与周期蛋白A的疏水斑作用, p27的CDK结合区域广泛地与激酶的亚单位相互作用, 这些相互作用完全扭曲和部分拆散了在激酶活性位点上方的氨基端突出结构, 也直接阻碍了ATP的结合位点, 完全破坏了酶的催化功能^[27]. p27抑制S-CDKs(CyclinA-CDK2)复合物, 可产生S期阻滞现象, 也早已通过大量研究得以证实. 雷公藤甲素可通过上调p21、p27, 下调CyclinA、CDC25A, 使得人黑色素瘤细胞A375.S2发生S期阻滞^[28]. 桑黄中提取的多糖作用于人结直肠癌细胞HT-29及人肝癌细胞HepG2后, 可激活p27kip1-CyclinA/D1/E-CDK2分子途径, p27表达上调, 诱导细胞发生S期阻滞^[29,30]. 也有研究^[31]显示: 盐酸加替沙星可诱导人胰腺癌细胞Panc-1产生S期阻滞, p27干扰小RNA转染入该细胞后可大大抑制该药物所诱导产生的周期阻滞现象, 也就是说盐酸加替沙星使Panc-1发生S期阻滞是依赖p27而产生的. 本实验通过荧光定量PCR和免疫印迹法检测各组p27在RNA和蛋白水平上的表达量, 结果提示随着TFL浓度增大, 加药组p27的mRNA和蛋白量较对照组明显升高.

综合以上实验结果, 我们尚可推断出TFL对LX2具有增殖抑制及S期阻滞的作用, 并且初步探讨了该作用机制可能与p27分子具有密切关系, 但有关S期阻滞的具体作用机制及p27的上、下游作用因子尚待进一步研究.

4 参考文献

- 莫志华, 王振常. 抗肝纤维化治疗的临床研究进展. 广西医学 2014; 36: 1126-1129
- 孙吉, 李静静. 肝纤维化的分子机制及治疗方法研究. 中外医学研究 2014; 12: 162-164
- 王美玲, 陆陆根. 肝纤维化治疗研究进展. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 369-371
- 夏海珊, 陈少茹, 钟月春, 吕思敏, 陈丽思, 黄志荣, 吴铁, 邹丽宜. 肝纤维化的发病机制和药物治疗现状. 中国医药导报 2014; 11: 162-165, 168
- 姚志刚, 邵铭. 肝纤维化的诊断及中医治疗研究进展. 河北中医 2014; 36: 622-624
- 刘成海, 刘平, 胡义扬, 徐列明, 刘成. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展. 世界科学技术·中医药现代化 2007; 9: 112-119
- 唐爱存, 卢秋玉, 伍小燕, 曹芬. 木棉花总黄酮对CCl₄致肝纤维大鼠ColI表达的影响. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 159-161, 164
- 成扬, 汪美凤, 平键, 陈高峰, 胡义扬. 黄氏总黄酮对二甲亚硝胺诱导的大鼠肝硬化的干预作用. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 561-564
- 程新燕. 鬼针草总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织TGF- β 1/smad通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 253-257
- 毕明, 居靖, 吴繁荣, 华传凤, 王珂, 董璇姣. 野菊花总黄酮对肝纤维化大鼠治疗作用及机制探讨. 中国药理学杂志 2014; 49: 367-370
- 赵继玲, 杨文辉. 山楂总黄酮对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究. 河南医学研究 2013; 22: 651-654
- 徐庆, 宋芸娟, 李丽亚, 侯巧燕. 荔枝核总黄酮的抗鸭乙型肝炎病毒作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2082-2085
- 罗伟生, 靳雅玲, 欧士钰, 覃浩, 孙旭锐. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝细胞Bcl-2/Bax表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1602-1608
- 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 268-274
- 谭玉婷, 王正根. 肝纤维化相关信号通路研究进展. 中国现代医药杂志 2014; 16: 106-109
- Yasutis KM, Kozminski KG. Cell cycle checkpoint regulators reach a zillion. *Cell Cycle* 2013; 12: 1501-1509 [PMID: 23598718 DOI: 10.4161/cc.24637]
- Ben-Shlomo R. Chronodisruption, cell cycle checkpoints and DNA repair. *Indian J Exp Biol* 2014; 52: 399-403 [PMID: 24851401]
- Wang XA, Xiang SS, Li HF, Wu XS, Li ML, Shu YJ, Zhang F, Cao Y, Ye YY, Bao RF, Weng H, Wu WG, Mu JS, Hu YP, Jiang L, Tan ZJ, Lu W, Wang P, Liu YB. Cordycepin induces S phase arrest and apoptosis in human gallbladder cancer cells. *Molecules* 2014; 19: 11350-11365 [PMID: 25090123 DOI: 10.3390/molecules190811350]
- Kang K, Nho CW, Kim ND, Song DG, Park YG, Kim M, Pan CH, Shin D, Oh SH, Oh HS. Daurinol, a catalytic inhibitor of topoisomerase II α , suppresses SNU-840 ovarian cancer cell proliferation through cell cycle arrest in S phase. *Int J Oncol* 2014; 45: 558-566 [PMID: 24841075 DOI: 10.3892/ijo.2014.2442]
- 李春. 细胞周期及其调控. 福建医药杂志 2013; 35: 146-147, 176
- 仇玉兰, 夏昭林. DNA损伤关卡及分子机制研究进展. 国外医学·卫生学分册 2006; 33: 198-202
- Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer: potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 451-457 [PMID: 22361734 DOI: 10.4161/cbt.19589]
- Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. Cyclin-dependent kinase modulators and cancer therapy. *BioDrugs* 2012; 26: 377-391 [PMID: 22928661 DOI: 10.2165/11634060-000000000-00000]
- Bose P, Simmons GL, Grant S. Cyclin-dependent kinase inhibitor therapy for hematologic malignancies. *Expert Opin Invest Drugs* 2013; 22: 723-738 [PMID: 23647051 DOI: 10.1517/13543784.2013.789859]
- Harper JW. Cyclin dependent kinase inhibitors. *Cancer Surv* 1997; 29: 91-107 [PMID: 9338098]
- Bencivenga D, Tramontano A, Borgia A, Negri A, Caldarelli I, Oliva A, Perrotta S, Della Ragione F, Borriello A. p27Kip1 serine 10 phosphorylation determines its metabolism and interaction with cyclin-dependent kinases. *Cell Cycle* 2014; 13:

- 3768-3782 [PMID: 25483085]
- 27 Yoon MK, Mitrea DM, Ou L, Kriwacki RW. Cell cycle regulation by the intrinsically disordered proteins p21 and p27. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 981-988 [PMID: 22988851 DOI: 10.1042/BST20120092]
- 28 Hung FM, Chen YL, Huang AC, Hsiao YP, Yang JS, Chung MT, Chueh FS, Lu HF, Chung JG. Triptolide induces S phase arrest via the inhibition of cyclin E and CDC25A and triggers apoptosis via caspase- and mitochondrial-dependent signaling pathways in A375.S2 human melanoma cells. *Oncol Rep* 2013; 29: 1053-1060 [PMID: 23314229 DOI: 10.3892/or.2013.2230]
- 29 Zhong S, Ji DF, Li YG, Lin TB, Lv ZQ, Chen HP. Activation of P27kip1-cyclin D1/E-CDK2 pathway by polysaccharide from *Phellinus linteus* leads to S-phase arrest in HT-29 cells. *Chem Biol Interact* 2013; 206: 222-229 [PMID: 24060681 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.09.008]
- 30 Li YG, Ji DF, Zhong S, Liu PG, Lv ZQ, Zhu JX, Chen JE, Chen HP. Polysaccharide from *Phellinus linteus* induces S-phase arrest in HepG2 cells by decreasing calreticulin expression and activating the P27kip1-cyclin A/D1/E-CDK2 pathway. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 187-195 [PMID: 24001891 DOI: 10.1016/j.jep.2013.08.028]
- 31 Yadav V, Sultana S, Yadav J, Saini N. Gatifloxacin induces S and G2-phase cell cycle arrest in pancreatic cancer cells via p21/p27/p53. *PLoS One* 2012; 7: e47796 [PMID: 23133524 DOI: 10.1371/journal.pone.0047796]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

免疫接种后HBV感染者*PreS2*基因变异的情况

龙云, 杨莉, 曹向红, 李晓进

龙云, 杨莉, 昆明医科大学附属延安医院老年病科 云南省昆明市 650051

曹向红, 昆明医科大学附属延安医院检验科 云南省昆明市 650051

李晓进, 昆明医科大学附属四院血液科 云南省昆明市 650051

龙云, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎的研究。

云南省科技厅应用基础研究自筹经费基金资助项目, No. 2010ZC196

作者贡献分布: 此课题由龙云设计; 研究过程由龙云与杨莉操作完成; 课题标本由曹向红收集并提供; 研究所用新试剂及分析工具由李晓进提供; 数据分析由龙云完成; 本论文写作由龙云完成。

通讯作者: 龙云, 主治医师, 650051, 云南省昆明市人民东路245号, 昆明医科大学附属延安医院老年病科。

longyun0514@126.com

电话: 0871-63211324

收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-30

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-08

Hepatitis B virus *PreS2* gene mutations in patients after hepatitis B vaccine immunization

Yun Long, Li Yang, Xiang-Hong Cao, Xiao-Jin Li

Yun Long, Li Yang, Department of Gerontology, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Xiang-Hong Cao, Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Xiao-Jin Li, Department of Hematology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Supported by: the Applied Basic Research Self-raised Foundation of Science and Technology Agency of Yunnan Province, No. 2010ZC196

Correspondence to: Yun Long, Attending Physician, Department of Gerontology, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, 245 Renmin East Road, Kunming 650051, Yunnan Province, China. longyun0514@126.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-30

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To observe hepatitis B virus (HBV) *PreS2* gene mutations in patients after hepatitis B vaccine immunization, and to discuss the relationship between hepatitis B vaccine immunization failure and *PreS2* gene mutations.

METHODS: Forty-seven blood samples were collected from patients with chronic HBV infection after hepatitis B vaccine immunization who were treated at the Kunming Yan'an Hospital and the Third People's Hospital. HBV DNA was extracted from serum samples, and *PreS2* gene fragments were amplified by PCR. The amplified gene fragments were analyzed by DNA sequencing. PCR products were obtained in 35 cases, and DNA sequencing was performed in 32 cases. There were 18 males and 14 females, and their age ranged from 19 to 56 years, with a mean value of 32.75 ± 10.22 . The sequences of the amplified *PreS2* gene fragment sequences were analyzed with Chromas software and compared with sequenced deposited in Genbank with BLASTN. The results were analyzed using SPSS11.5 software.

RESULTS: The rate of *PreS2* point mutations was 100% in the 32 specimens, including two (6.3%) cases of deletion mutations (6.3%), indicating that there may be deletion of amino acids such as Ile, Tyr, Phe, Gly, and Arg. Variation in the *preS2* start codon (ATG) was not found in the 32 cases. There were a total of 517 point mutations, and *preS2* base mutations had 11 types, namely, G-A, A-G, T-C, A-T, G-T, C-T, G-C, A-C, C-G, C-A, and T-A. The rate of different types of point mutations and the number of cases with

背景资料

接种疫苗后乙型肝炎表面抗体始终阴性或达不到保护阈值, 称为乙型肝炎疫苗免疫失败。乙型肝炎疫苗免疫失败与多种因素有关, 其中免疫逃逸乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)中和抗体的变异株的感染引起了广泛的重视。HBV *S* 基因编码表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)。HBsAg是乙型肝炎疫苗的主要成分, 是诊断感染的重要依据。*S* 基因区又分为S区、*PreS2* 及*PreS1* 区3段。其中*PreS2* 基因与病毒的感染性和活动性复制有密切关系, 可作为判断HBV感染者是否有病毒活动性和较大传染性的新标志。故研究*PreS2* 基因突变与乙型肝炎疫苗免疫失败的关系具有重要意义。

同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

■ 研发前沿

HBV S基因变异可以使乙型肝炎疫苗或免疫球蛋白保护无效, 发生免疫逃逸, 最终导致免疫失败。PreS基因在HBV感染和复制过程中起重要作用, 是诱导产生抗-HBs的重要决定簇。而PreS区的突变, 尤其是保守区内的突变, 可能也和病毒的免疫逃逸及乙型肝炎疫苗免疫失败有关。PreS2基因与病毒的感染性和活动性复制有密切关系, 可作为判断HBV感染者是否有病毒活动性和较大传染性的新标志。目前研究较多的是S区基因变异与“免疫逃逸”及临床肝病的关系。而对于PreS2基因变异与免疫接种后HBV感染之间的关系鲜有报道。本文为今后深入探索免疫失败机制并为解决免疫失败问题奠定了一定理论基础。

different types of point mutations varied, with the rate of G-A mutation being highest and the greatest number of cases having the A-T mutation ($P < 0.05$). The rate of point mutations in different regions of the PreS2 gene also varied, with the middle region (nt 45-99) having a higher mutation rate and the upstream region having a lower mutation rate ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There may be a correlation between PreS2 gene mutations and immunization failure, which will provide a theoretical basis for further study of the mechanism of hepatitis B vaccine immunization failure and guide the clinical practice. Gene therapy targeting these PreS2 gene mutations may become a new research direction of hepatitis B vaccine immunization.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B vaccine; Immunization; HBV infection; PreS2 gene mutation

Long Y, Yang L, Cao XH, Li XJ. Hepatitis B virus PreS2 gene mutations in patients after hepatitis B vaccine immunization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 547-555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.547>

摘要

目的: 本课题应用PCR和基因测序等技术, 观察免疫接种后慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者的PreS2基因变异情况, 进而初步探讨乙型肝炎疫苗免疫失败与PreS2基因变异之间的相互关系; 为进一步探索新的HBV抗病毒基因治疗靶点提供理论基础。

方法: 收集昆明市延安医院和昆明市第三人民医院免疫接种后慢性HBV感染者的血液标本共47例, 从血清标本中提取HBV DNA; 用PCR法扩增PreS2基因片段; 扩增后的基因片段进行DNA序列分析。扩增出PCR产物的有35例, 上海生工测序最终完成测序的有32例, 其中男18例, 女14例, 年龄19-56岁, 平均年龄32.75岁±10.22岁。32份样本的HBV PreS2基因片段测序后, 以GenBank数据库中登录号为NC_003977.1的HBV DNA全基因为参照, 用Chromas软件分析测序图及BLASTN对测序结果进行比对分析后, 采用SPSS11.5统计软件进行统计分析。

结果: 32例标本中PreS2基因全部出现点突变(100%), 其中2例出现缺失突变(6.3%), 提示可能存在Ile、Tyr、Phe、Gly、Arg等氨基酸的缺失, 32例标本均未发现PreS2起始密码子ATG的变异, 点突变共发生517次, PreS2基因碱基突变有11种类型: G-A、A-G、T-C、A-T、G-T、C-T、G-C、A-C、C-G、C-A、T-A。11种不同类型的点突变在突变例数率及突变次数率方面均不全相同, 其中A-T的突变例数较多, G-A的突变次数较多, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PreS2基因不同部位点突变比较结果显示PreS2基因前端、中段、末端点突变率不全相同, 其中中段(nt45-99), 即PreS2基因的56-110位点突变率较高, 前端突变率较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: PreS2基因变异与免疫失败可能存在相关关系, 这将为今后深入研究乙型肝炎疫苗免疫失败的发生机制并用于指导临床实践提供理论基础。同时, 进一步确定PreS2基因变异位点, 并针对这些靶点设计相应的基因治疗方法, 也可能成为今后乙型肝炎疫苗免疫研究的新方向。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎疫苗; 免疫接种; 乙型肝炎病毒感染; PreS2基因变异

核心提示: 本课题收集了一定数量的珍贵的免疫接种后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者的血清标本, 观察了免疫接种后慢性HBV感染者的PreS2基因变异情况, 研究结果提示PreS2基因变异与免疫失败可能存在相关关系, 这将为今后深入研究乙型肝炎疫苗免疫失败的发生机制并用于指导临床实践提供理论基础。

龙云, 杨莉, 曹向红, 李晓进. 免疫接种后HBV感染者PreS2基因变异的情况. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 547-555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.547>

0 引言

乙型肝炎至今尚无特效的治疗药物, 控制的关键在预防。接种乙型肝炎疫苗已成为预防乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染最安全、最有效的手段^[1]。然而, 接种乙型肝炎疫苗后的免疫应答受多种因素的影响, 约10%成年人和5%儿童接种疫苗后乙型肝炎表面抗体始终

阴性或达不到保护阈值, 重新成为HBV的易感者, 这种现象称为乙型肝炎疫苗免疫失败^[2]. 免疫失败者因不能受到乙型肝炎疫苗的有效保护, 成为HBV感染的高危人群. 目前认为, 乙型肝炎疫苗免疫失败与多种因素有关, 其中, 免疫逃逸HBV中和抗体的变异株的感染引起了广泛的重视. HBV是一种高变异病毒. 他在复制过程中因DNA聚合酶和逆转录酶缺乏校正功能, 使其可能发生一个核苷酸(点突变)或多个核苷酸的变异. HBV S基因编码表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg). HBsAg是乙型肝炎疫苗的主要成分, 是诊断感染的重要依据. S基因区又分为S区、PreS2及PreS1区3段. 其中PreS2基因与病毒的感染性和活动性复制有密切关系, 可作为判断HBV感染者是否有病毒活动性和较大传染性的新标志. 本研究旨在研究乙型肝炎疫苗免疫失败的肝炎患者PreS2基因变异率, 并初步探讨乙型肝炎疫苗免疫失败与PreS2基因变异之间的相互关系; 为进一步探索新的HBV抗病毒基因治疗靶点提供可能理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 共收集47例免疫接种后慢性HBV感染者的血液标本, 来源于昆明市延安医院和昆明市第三人民医院2012-11/2013-07的门诊患者, 其中扩增出PCR产物的有35例, 上海生工测序最终完成测序的有32例(HBV DNA拷贝水平不同), 其中男18例, 女14例, 年龄19-56岁, 平均年龄32.75岁±10.22岁.

入选标准: 既往曾有乙型肝炎疫苗接种史(中国于1988年普及接种乙型肝炎疫苗, 2002年卫生部将乙型肝炎疫苗列入基础免疫免费接种项目); 目前至少有一项现症HBV感染病原学依据: (1)血清HBsAg阳性; (2)血清HBV DNA阳性; (3)血清乙型肝炎核心抗体-免疫球蛋白M(hepatitis B core antibody-immunoglobulin M, 抗HBc-IgM)阳性; (4)肝组织核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)和/或HBsAg阳性, 或HBV DNA阳性. 纳入对象包括慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、携带者、隐匿性慢性乙型肝炎(具体参照2010年版慢性乙型肝炎防治指南).

排除标准: 合并非HBV感染因素引起的急性慢性肝炎, 如甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、酒精、遗传代谢、淤胆、循环障碍、药

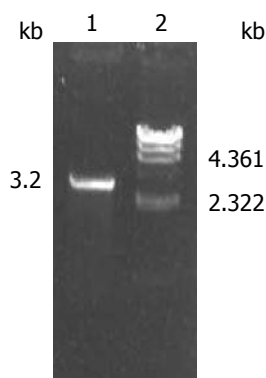


图1 目的DNA的回收电泳图(结果部分). 1: 提取的HBV DNA; 2: Marker-Hind III digest.

物、毒物、脂肪肝、自身免疫等引起的肝损害; 原发性肝癌患者.

1.2 方法 从免疫接种后慢性HBV感染者血清标本中提取HBV DNA; PreS2基因引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成. 上游引物SPS2为5'-TCAGGCTCAGGGCATA-3'(nt3092-3107), 下游引物ASPS2为5'-AACCCCGCCTGTAACACGAG-3'(nt193-212). 用PCR法扩增PreS2基因片段; 扩增的PreS2基因片段经琼脂糖凝胶电泳鉴定及回收纯化后送往上海生工生物工程技术服务有限公司进行测序(测序仪器为ABI PRISM 3730, 测序试剂为BigDye terminator v3.1). 每份标本均进行正反双向测序. HBV DNA PreS2基因序列与GenBank数据库中编号NC_003977.1的HBV标准株全基因序列为参照, 应用NCBI BLASTN序列分析工具对序列测定结果进行比较, 确定核苷酸的突变位点, 对正反双向的测序结果进行比对验证, 当同一位点存在一种以上序列峰型, 且每种均达到总峰值的25%以上时, 报告为突变/未突变序列共存.

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件进行统计分析, 符合率比较采用Kappa一致性检验. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

HBV DNA大小约3.2 kb, 位置在3.2 kb的凝胶条带即含有所需的目的DNA片段(图1). 利用自行设计的引物P1(PS2)、P2(ASPS2)成功扩增出HBV PreS2抗原基因片段, PCR产物经琼脂糖凝胶分析显示扩增片段约342 bp, 与预期片段符合, 且无非特异扩增现象. 电泳后样本(sample, S)PreS2基因片段的条带位于marker 250 bp与500 bp条带之间, 和阳性对照(positive, P)的条带一致. 空白对照(N)未发现条带(图2). 32份样本的HBV PreS2基因片段测序后, 与

■ 相关报道

Milieh等将PreS与S抗原一并注入S抗原无应答模型小鼠, 发现PreS抗原可显著提高小鼠抗-HBs应答水平, 征服小鼠对S抗原的无应答. 这表明, PreS抗原在HBV感染和复制过程中起重要作用, 是诱导产生抗-HBs的重要决定簇, 能提高抗-HBs的阳转率和滴度. 而PreS区的突变, 尤其是保守区内的突变, 可能也和病毒的免疫逃逸及乙型肝炎疫苗免疫失败有关.

创新盘点

免疫逃逸株的出现与乙型肝炎疫苗免疫失败密切相关。S基因变异可以使乙型肝炎疫苗或免疫球蛋白保护无效, 发生免疫逃逸。PreS2抗原与病毒的感染性和活动性复制也有密切关系。目前研究较多的是S区基因变异与“免疫逃避”及临床肝病的关系。而对于PreS2基因变异与免疫接种后HBV感染之间的关系鲜有报道。该研究收集了一定数量的珍贵的免疫接种后HBV感染患者的血清标本, 观察了免疫接种后慢性HBV感染者的PreS2基因变异情况, 特别在免疫失败人群中初步研究并探讨PreS2基因变异与免疫失败的可能关系, 为今后深入探索免疫失败机制并解决免疫失败问题奠定了一定理论基础。

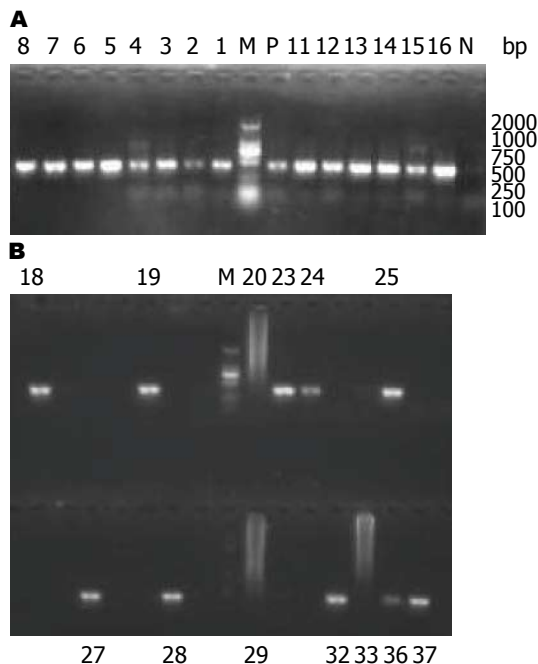


图2 部分样本及对照PCR产物电泳结果。A, B: 部分样本及对照PCR产物电泳条带。1-8, 11-16, 18-20, 23-25, 27-29, 32, 33, 36, 37: 检测的样本; N: 空白对照; P: 阳性对照; M: marker(DL2000)并依次可见2000、1000、750、500、250、100 bp 5个条带阳性对照和样本的条带一致均位于250 bp与500 bp条带之间, 空白对照未发现条带。

GenBank数据库中基因型相对应的HBV标准株NC_003977.1用BLASTN进行多序列比对。部分标本测序结果如图3。以GenBank数据库中登录号为NC_003977.1的HBV DNA全基因序列为参照, 用BLASTN对序列测定结果进行比对, 进行定位与分析, 对正反双向的测序结果进行比较验证。采用Chromas软件分析测序图, 当同一位点存在一种以上的序列峰型, 且每种均达到总峰值的25%以上时, 疑似为突变/未突变序列共存(杂合子峰)。将疑似为杂合子峰的测序图位点与测序结果的文本序列和基因库中的比对结果相比较, 一个位点的多个样本相比较, 确定核苷酸的可能突变位点。部分标本测序结果用BLASTN进行比对分析的结果如图4。实验结果表明, 32例标本中PreS2基因全部出现点突变(100%), 其中2例出现缺失突变(6.3%), 提示可能存在Ile、Tyr、Phe、Gly、Arg等氨基酸的缺失, 32例标本均未发现PreS2起始密码子ATG的变异, 点突变共发生517次, PreS2基因碱基突变有11种类型: G-A、A-G、T-C、A-T、G-T、C-T、G-C、A-C、C-G、C-A、T-A。11种不同类型的点突变在突变例数率及突变次数率方面均不全相同, 其中A-T的突变例数较多, G-A的突变次数较多, 差异有统

计学意义($P<0.05$)。PreS2基因不同部位点突变比较结果显示PreS2基因前端、中段、末端点突变率不全相同, 其中中段(nt45-99), 即PreS2基因的56-110位点突变率较高, 前端突变率较低, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1, 2)。

3 讨论

HBV感染目前已是全球性的公共卫生问题, 控制慢性HBV感染的关键仍然在于预防。乙型肝炎疫苗接种是目前预防和控制HBV感染流行和传播的最有效措施^[3]。应用0、1、6 mo程序接种乙型肝炎疫苗后, 约90%成年人和95%的儿童和青少年可产生抗-HBs, 其水平 ≥ 10 mIU/mL。然而, 在疫苗的使用中, 仍有一个难以解决的问题, 那就是疫苗接种后表现出无应答或低应答(疫苗无应答是指接种乙型肝炎疫苗后抗-HBs水平 <10 mIU/mL; 疫苗低应答是指抗-HBs水平在10-99 mIU/mL)^[4], 即乙型肝炎疫苗免疫失败。免疫失败者由于不能得到乙型肝炎疫苗的有效保护, 和未接受免疫接种者共同成为HBV感染的高危人群。研究^[2]表明成年人和儿童接种疫苗后的免疫失败率约为10%和5%, 目前研究认为乙型肝炎疫苗免疫失败与众多因素有关, 如疫苗的质量; 疫苗的接种部位、剂量、途径及次数; 疫苗佐剂; 母亲血清中病毒含量; 接种者的体质量指数; 潜在的隐匿性感染; 免疫应答异常; 遗传; 病毒免疫逃逸突变株的出现; 检测方法不同等^[5]。在上述诸多影响乙型肝炎疫苗接种效果的因素中, 病毒免疫逃逸突变株的出现已引起广泛关注, 成为目前国内学者极为重视的研究方向。

HBV属于嗜肝DNA病毒科, 由于HBV复制过程中HBV DNA聚合酶缺乏校正功能, 导致HBV容易发生突变。HBV可以在慢性持续性感染的过程中发生自然变异, 也可以因各种抗HBV治疗, 如干扰素的使用等诱发病毒变异, 也可以受人体免疫应答或疫苗接种的影响, 使病毒在免疫压力下发生变异。乙型肝炎疫苗明显具有免疫选择基因变异株的作用, 长期推广乙型肝炎疫苗后, HBV基因变异株有可能在免疫后人群中流行而成为新的公共卫生问题。美国、新加坡、日本、英国及世界其他地区大量研究^[6-8]报告显示: 联合应用乙型肝炎高效免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗母婴阻断失败者, DNA直接测序法检测, 表面抗原氨基酸置换率约为10%-40%。据调查, 我国单纯乙型肝

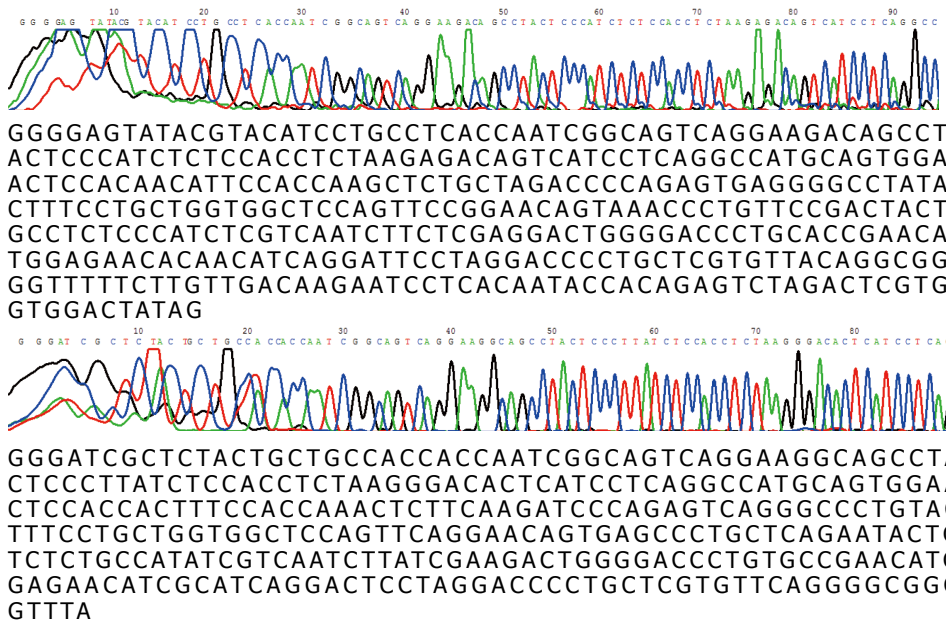


图 3 部分标本序列峰图。

Range 1: 101 to 365		Graphics	
Score	Expect	Identities	Gaps
452 bits(500)	9e-131	259/265(98%)	0/265(0%)
Query 1	CTCCCAACATTCCACCAAGCTCTGCTAGATCCCAGAGTGAGGGGCTATATTTTCTGC	60	
Sbjct 101	CTCCCAACATTCCACCAAGCTCTGCTAGATCCCAGAGTGAGGGGCTATATTTTCTGC	160	
Query 60	TGGTGGCTCCAGTTCGGAACAGTAAACCCTGTTCCGACTACTGCCTCACCATATCGTC	120	
Sbjct 161	TGGTGGCTCCAGTTCGGAACAGTAAACCCTGTTCCGACTACTGCCTCACCATATCGTC	220	
Query 121	AATCTTCTCGAGGACTGGGGACCCTGCACCGAACATGGAGAGCACAAATCAGATTCT	180	
Sbjct 221	AATCTTCTCGAGGACTGGGGACCCTGCACCGAACATGGAGAGCACAAATCAGATTCT	280	
Query 181	AGGACCCCTGCTCGTGTACAGCGGGTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATACC	240	
Sbjct 281	AGGACCCCTGCTCGTGTACAGCGGGTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATACC	340	
Query 241	ACAGAGTCTAGACTCGTGGTGGACT	265	
Sbjct 341	ACAGAGTCTAGACTCGTGGTGGACT	365	

图 4 部分标本序列用BLASTN进行比对分析的结果(4号标本)。有“|”代表比对碱基相同; 无“|”代表碱基不同或缺失; □为无“|”处。

炎疫苗免疫后携带者表面抗原氨基酸置换率为31%, 比未免疫携带者高6倍^[9]。实验研究结果均显示: HBV表面抗原基因变异株同野毒株一样, 有致病力和传播能力。病毒免疫逃逸株的生物学特性常发生改变, 尤其是HBV编码蛋白发生变异, 可以导致HBV感染致病机制的变化, 是影响慢性HBV感染发生、发展的重要因素之一^[10]。

HBV基因组全长约3.2 kb, 为部分双链环状DNA, 他可以分为4个开放读码框, 分别为S、C、P和X区。HBV S基因区主要编码HBsAg, HBsAg有重要的生物学意义, 是诊断

HBV感染的重要依据。S基因区可分为S区、PreS1区和PreS2区3段。在HBV全基因范围内, 免疫阻断失败儿童最易发生变异的区域为S区的“a”决定簇(124-147AA), 人均核苷酸变异率达1.0%, 氨基酸变异率达2.3%^[11]。经多年研究发现, PreS抗原具有可被肝细胞识别的表位, 其相应抗体可能有一定的中和作用如阻止HBV对肝细胞的附着、膜穿透及被肝细胞内吞。PreS抗原具有可被T和B淋巴细胞识别的表位, 具有较强的免疫原性, 对诱导T淋巴细胞活化、增强细胞与体液免疫可能发挥重要作用^[12,13]。Milich等^[14]将PreS与S抗原一并注

应用要点

本研究收集了一定数量的珍贵的免疫接种后HBV感染患者的血清标本, 观察了免疫接种后慢性HBV感染者的PreS2基因变异情况, 该研究结果提示PreS2基因变异与免疫失败可能存在相关关系, 这将为今后深入研究乙型肝炎疫苗免疫失败的发生机制并用于指导临床实践提供理论基础。

■ 名词解释

乙型肝炎疫苗免疫失败: 是指乙型肝炎疫苗按规范流程接种后表现出无应答或低应答(无应答是指接种疫苗后抗-HBs水平<10 mIU/mL; 低应答是指抗-HBs水平在10-99 mIU/mL)。免疫失败者由于不能得到乙型肝炎疫苗的有效保护, 和未接受免疫接种者共同成为HBV感染的高危人群。

表 1 PreS2基因不同碱基位点突变比较

PreS2突变碱基	突变(n)	未突变(n)	例数率值(%)	突变次数	次数率值(%)
G-A	24	8	75.0	104	20.1
A-G	24	8	75.0	84	16.2
T-C	27	5	84.3	52	10.0
A-T	30	2	93.7	50	9.6
C-T	25	7	78.1	45	8.7
G-C	22	10	68.7	42	8.1
A-C	28	4	87.5	28	5.4
C-G	25	7	78.1	25	4.8
C-A	20	12	62.5	21	4.0
G-T	20	12	62.5	46	8.8
T-A	20	12	62.5	20	3.8
χ^2 值		19.01		312.78	
P值		<0.05		<0.05	

表 2 PreS2基因不同部位点突变比较

PreS2基因	点突变次数	率值(%)
前端(nt3205-3215, nt1-44)	132	25.5
中段(nt45-99)	219	42.3
末端(nt100-154)	166	32.1
总计	517	100.0
χ^2 值	31.02	
P值	<0.05	

入S抗原无应答模型小鼠, 发现PreS抗原可显著提高小鼠抗-HBs应答水平, 征服小鼠对S抗原的无应答。另有几个随机对照试验亦显示PreS+S抗原疫苗能够较迅速地诱导抗体应答并显著提高抗-HBs平均滴度^[15-17]。还有研究^[18]指出, 对S抗原疫苗无应答者复种一针PreS+S抗原疫苗, 共效果明显优于复种一针与前相同的S抗原疫苗。这些重要发现催生了含重组PreS抗原的第3代乙型肝炎疫苗的研究与开发。上述研究表明, PreS抗原在HBV感染和复制过程中起重要作用, 是诱导产生抗-HBs的重要决定簇, 能提高抗-HBs的阳转率和滴度。而PreS区的突变, 尤其是保守区内的突变, 可能也和病毒的免疫逃逸及乙型肝炎疫苗免疫失败有关。

PreS2抗原作为HBV的衣壳蛋白, 其不仅存在于病毒颗粒表面, 亦可出现在非传染性的球形颗粒表面, 具有调节对S蛋白的免疫应答及控制病毒颗粒装配等功能, 从而促进病毒的免疫清除^[19,20]。孙剑等^[21]研究表明, PreS2抗原与病毒血清学指标中乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的关系最为密切,

PreS2抗原和HBeAg几乎均可完整反映感染者肝内HBV复制、血清具有强传染性。PreS2抗原在指示乙型肝炎隐性感染者HBV复制、乙型肝炎传染性方面比HBeAg更为优越和可靠。另外, 王中兴等^[22]报道PreS2可较好地反映HBV DNA存在或病毒活跃程度。PreS2确实是反映HBV复制及传染性的又一可靠的指标, 可作为判断HBV感染者是否有病毒活动性和较大传染性的新标志^[23]。PreS2变异可终止中蛋白合成, 改变大、中、小蛋白比例, 使肝细胞内储积的大蛋白的细胞不良反应及肝细胞对炎性细胞因子敏感性的提高, 导致疾病的进展^[24]。另外, PreS2具有可被T和B淋巴细胞识别的表位, 具有较强的免疫原性, 对诱导T淋巴细胞活化、增强细胞与体液免疫可能发挥重要作用^[12,13]。而T、B细胞识别表位的缺失可导致相应抗原决定簇的丢失, 从而使病毒得以逃避宿主免疫清除, 导致免疫失败。武力等^[25]研究发现PreS2变异主要影响表面蛋白的表达, 改变了B细胞识别位点, PreS2起始密码变异株造成M蛋白的缺失与重型肝炎相关, 可能是导致严重肝病的因素之一。国外报道认为PreS2起始密码变异株的感染可能与急性暴发性肝炎发生有关存在差异。研究^[26]发现, 30-49位氨基酸是重型肝炎变异比较集中的位点, 此区域位于PreS2区的T细胞表位内。王梅等^[27]从HBV基因型角度研究发现, 与B基因型相比, C型HBV感染者更易发生PreS2起始码、PreS区缺失变异, PreS基因变异与肝病进展及预后相关。丁静娟等^[28]研究表明PreS2起始码点变异检出率在肝细胞癌(hepatocellular cancer, HCC)、肝

硬化(liver cirrhosis, LC)组较慢性肝炎(chronic hepatitis, CH)组高, 提示PreS基因变异与疾病进展有关。而Rizzetto等^[29]报道, 含PreS1、PreS2及S抗原的新型乙型肝炎疫苗可引发对普通疫苗无应答者的抗体反应。提高乙型肝炎疫苗的免疫应答率。上述研究均表明PreS2是反映HBV复制及传染性的重要指标, 其在调控HBV复制及促进病毒的免疫清除方面具有重要意义, PreS2基因变异与肝病进展及预后相关, 还可能是影响乙型肝炎疫苗免疫失败重要因素之一, 故研究PreS2基因突变与乙型肝炎疫苗免疫失败的关系具有重要意义。

我们的研究发现32例标本中PreS2基因全部出现点突变, 其中2例出现缺失突变, 提示可能存在Ile、Tyr、Phe、Gly、Arg等氨基酸的缺失, 32例标本均未发现PreS2起始密码子ATG的变异, 点突变共发生517次, PreS2基因碱基突变有11种类型: G-A、A-G、T-C、A-T、G-T、C-T、G-C、A-C、C-G、C-A、T-A。11种不同类型的点突变在突变例数率及突变次数率方面均不全相同, 其中A-T的突变例数较多, G-A的突变次数较多。PreS2基因不同部位点突变比较结果显示PreS2基因前端、中段、末端点突变率不全相同, 其中中段(nt45-99), 即PreS2基因的56-110位点突变率较高, 前端突变率较低。

既往研究表明, PreS2起始码点突变和前S区缺失变异是HBV前S基因变异的主要模式。李兰娟等^[26]观察了20例重型肝炎PreS2基因变异情况, 其中有2例PreS2基因起始密码子发生变异(ATG→ACT、ATG→ATA), 8例发生前S区缺失突变。王梅等^[27]分析了160份基因型为B型及C型HBV感染者标本, 其中81例B型HBV感染者中PreS2起始码点突变者仅为1例(1.23%), 前S区缺失变异者为16例(19.75%), 而79例C型HBV感染者中PreS2起始码点突变例数为34例(43.04%), 前S区缺失变异者为29例(36.71%), 与B基因型相比, C型HBV感染者更易发生PreS2起始码、PreS区缺失变异。丁静娟等^[28]收集了138份无症状携带者(hepatitis B virus carriers, AsC)、CH、LC、HCC患者标本研究PreS2起始码点突变和前S区缺失变异情况, 结果显示HCC、LC组PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率均高于ASC及CH组, PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率在HBeAg阴性组均高于HBeAg

阳性组。上述研究表明PreS2起始码点突变和PreS区缺失变异的检出率受多种因素影响, 如HBV基因型、肝炎活动度、肝病的进展分期以及血清中HBeAg的滴度等。故本实验中32例标本均未发现PreS2起始密码子ATG的变异, 2例出现缺失突变(6.3%), 这与本实验样本量相对较小有关, 32例标本中14例为HBeAg阴性, 18例HBeAg阳性(56.25%), HBeAg阳性标本所占比例较大, 可能影响PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率。本实验标本来源中无症状HBV携带者居多, 根据以往的实验结果, 可能会出现检出率偏低的情况。另外由于实验条件有限, 本实验未对32例HBV感染者进一步行HBV基因分型, 故也不能排除不同HBV基因分型对PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率的影响。边涛等^[30]在PreS区段序列突变分析中发现在34-174位PreS氨基酸中, 共发生56次突变。其中36-67, 154-182为突变发生比较集中区域, 分别位于PreS1的前端和PreS2的末端, 且变异程度较S蛋白高。本研究结果显示PreS2基因前端、中段、末端点突变率不全相同, 其中中段(nt45-99), 即PreS2基因的56-110位点突变率较高, 末端其次, 前端突变率相对较低, 与以往报道有所不同, 可能需进一步增大样本含量观察。仅就本实验的研究结果而言, PreS2基因碱基突变的类型以A-T、G-A、A-G的突变次数及例数较多, 对此目前国内尚无相关报道。不同碱基突变与免疫失败之间是否具有相关关系仍需进一步研究。

由于HBV可以受人体免疫应答或疫苗接种的影响, 使病毒在免疫压力下发生变异, 也可以在慢性持续性感染的过程中发生自然变异, 就本实验而言, 尚不能确定PreS2基因变异与免疫失败的具体作用关系, 是PreS2基因变异影响了乙型肝炎疫苗的免疫应答导致免疫失败, 还是乙型肝炎疫苗的接种影响了PreS2基因变异, 何者处于主导地位, 尚需进行深入的研究。在本实验中, 我们收集了一定数量的珍贵的免疫接种后HBV感染患者的血清标本, 检测了PreS2基因变异的情况, 创新性地在免疫失败人群中研究并探讨PreS2基因变异与免疫失败的可能关系, 为今后深入探索免疫失败机制奠定了理论基础。由于乙型肝炎疫苗接种知识在广大人群中缺乏普及, 导致相当比例的接种者认为乙型肝炎疫苗可终身免疫, 不了解抗体会随时间延长滴度逐渐下降以至失去保

同行评价

本研究收集了一定数量的珍贵的免疫接种后HBV感染患者的血清标本, 观察了免疫接种后慢性HBV感染者的PreS2基因变异情况, 特别在免疫失败人群中初步研究并探讨PreS2基因变异与免疫失败的可能关系, 为今后深入探索免疫失败机制并解决免疫失败问题奠定了一定理论基础。

护力, 也不知道乙型肝炎疫苗会出现免疫失败的情况, 这就导致乙型肝炎疫苗接种后人群门诊乙型肝炎血清学标志物复诊率低, 故实验标本较难获得, 实验结果受到样本量低的影响. 乙型肝炎疫苗免疫失败与众多因素有关, 如疫苗的质量; 疫苗的接种部位、剂量、途径及次数; 疫苗佐剂; 母亲血清中病毒含量; 接种者的体质量指数; 潜在的隐匿性感染; 免疫应答异常; 遗传; 病毒免疫逃逸突变株的出现; 检测方法不同等. 故本实验在免疫失败后人群中观察PreS2基因变异的情况仅为描述性研究, 不能排除上述诸多因素的影响, 尚不能确定PreS2基因变异与免疫失败的具体作用关系. 另外, PreS2起始码点突变和PreS区缺失变异的检出率受多种因素影响, 如HBV基因型、肝炎活动度、肝病的进展分期以及血清中HBeAg的滴度等. 本实验样本量相对较小, 标本来源中无症状HBV携带者居多, HBeAg阳性标本所占比例较大, 可能影响PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率. 另外由于实验条件有限, 本实验未对32例HBV感染者进一步行HBV基因分型及进行肝组织穿刺病理学检查, 故也不能排除不同HBV基因分型及不同肝炎活动度对PreS区缺失变异检出率及PreS2起始码变异检出率的影响. 因此, 进一步加大样本含量, 对免疫失败后HBV感染者进行HBV基因分型、向患者普及肝穿刺活检相关知识, 提高临床肝穿刺活检技术的安全性, 使患者普遍接受肝穿刺活检操作, 从不同HBV基因型及不同肝炎活动度及肝病进展分期方面深入研究PreS2基因变异与免疫失败的作用关系, 将是今后进一步研究的方向之一. 同时, 进一步确定PreS2基因变异位点, 并针对这些靶点设计相应的基因治疗方法, 也可能成为今后乙型肝炎疫苗免疫研究的新方向.

本课题应用PCR和基因测序等技术, 观察免疫接种后慢性HBV感染者的PreS2基因变异情况. 研究显示, 32例标本中PreS2基因全部出现点突变(100%), 2例出现缺失突变(6.3%), 未发现PreS2起始密码子ATG的变异, 点突变共发生517次, PreS2基因碱基突变有11种类型: G-A、A-G、T-C、A-T、G-T、C-T、G-C、A-C、C-G、C-A、T-A. 11种不同类型的点突变在突变例数率及突变次数率方面均不全相同, 其中A-T的突变例数较多, G-A的突变次数较多, 差异有统计学意义($P<0.05$). PreS2基

因不同部位点突变比较结果显示PreS2基因前端、中段、末端点突变率不全相同, 其中中段(nt45-99), 即PreS2基因的56-110位点突变率较高, 前端突变率较低, 差异有统计学意义($P<0.05$). 本研究结果提示PreS2基因变异与免疫失败可能存在相关关系, 这将为今后深入研究乙型肝炎疫苗免疫失败的发生机制并用于指导临床实践提供理论基础.

4 参考文献

- Herbert M, Butler AV, Roome AP, Caul EO. Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university students. *Vaccine* 1989; 7: 395-396 [PMID: 2530716 DOI: 10.1016/0264-410X(89)90151-5]
- 陈仕珠, 韩永战. 影响乙型肝炎疫苗免疫效果的因素. *世界消化杂志* 2006; 14: 2701-2707
- Zuckerman J, Langer B. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol* 2005; 76: 47-54 [PMID: 15778966 DOI: 10.1002/jmv.20335]
- Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A: 34S-39S [PMID: 16271539 DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.07.012]
- McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, Khristova M, Zanis C, Peters H, Margolis HS. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142: 333-341 [PMID: 15738452]
- Ogura Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Prevalence and significance of naturally occurring mutations in the surface and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1999; 180: 1444-1451 [PMID: 10515802 DOI: 10.1086/315094]
- Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Sanpavat S. Molecular analysis of the a determinant of HBsAg in children of HBeAg-positive mothers upon failure of postexposure prophylaxis. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 216-220 [PMID: 9763505 DOI: 10.1016/S1201-9712(98)90056-X]
- Ngui SL, O'Connell S, Eglin RP, Heptonstall J, Teo CG. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis* 1997; 176: 1360-1365 [PMID: 9359739]
- Xia G, Nainan OV, Jia Z, Wang JJ, Liu HB, Li RC, Cao HL, Liu CB, Margolis HS. [Prevalence of mutants in the determinant region of hepatitis B surface antigen among Chinese carriers after receiving only active postexposure immunoprophylaxis]. *Zhonghua Shiyen He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2001; 15: 212-215 [PMID: 11986686]
- 郭敏卓, 伊瑶, 陈斯勇, 白玉, 贾志远, 毕胜利. 乙型肝炎病毒表面抗原基因点突变对HBsAg抗原性的影响. *中华实验和临床病毒学杂志* 2008; 2: 48-50
- 陈陶阳, 金晏, 朱宇, 倪正平, 郭霞, 施平凡, 陆建华, 朱源荣, 钱耕荪, 屠红. 乙肝疫苗母-婴阻断失败者病毒全基因变异分析. *中华微生物学和免疫学杂志*

- 2009; 6: 538-543
- 12 Gerlich WH, Deepen R, Heermann KH, Krone B, Lu XY, Seifer M, Thomssen R. Protective potential of hepatitis B virus antigens other than the S gene protein. *Vaccine* 1990; 8 Suppl: S63-S68; discussion S79-S80 [PMID: 1691567 DOI: 10.1016/0264-410X(90)90220-G]
- 13 Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Cavalli A, Valli A, Schianchi C, Fiaccadori F. The preS1 antigen of hepatitis B virus is highly immunogenic at the T cell level in man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1314-1319 [PMID: 2529268 DOI: 10.1172/JCI114299]
- 14 Milich DR, McLachlan A, Chisari FV, Kent SB, Thorton GB. Immune response to the pre-S(1) region of the hepatitis B surface antigen (HBsAg): a pre-S(1)-specific T cell response can bypass nonresponsiveness to the pre-S(2) and S regions of HBsAg. *J Immunol* 1986; 137: 315-322 [PMID: 2423607]
- 15 Yerushalmi B, Raz R, Blondheim O, Shumov E, Koren R, Dagan R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 587-592 [PMID: 9194109 DOI: 10.1097/00006454-199706000-00009]
- 16 Maroudas NG. Adhesion and spreading of cells on charged surfaces. *J Theor Biol* 1975; 49: 417-424 [PMID: 1121188]
- 17 Young MD, Rosenthal MH, Dickson B, Du W, Maddrey WC. A multi-center controlled study of rapid hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 3437-3443 [PMID: 11348708]
- 18 Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, Young MD. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001; 34: 798-802 [PMID: 11584378 DOI: 10.1053/jhep.2001.27564]
- 19 黄学忠, 吴祥, 黄秀琴, 潘虎. 乙型肝炎病毒基因组S区编码产物的检测及意义. *临床肝胆病杂志* 2002; 18: 33
- 20 周正任. 医学微生物学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 51-53, 285-293
- 21 王剑, 盘晓娟, 刘平娥, 唐冬英, 彭丽花, 蒋光清, 陈友元, 蒋秋云. 乙肝病毒前S2抗原与乙肝血清标志物的相关性及其临床意义. *细胞与分子免疫学杂志* 2006; 22: 623-624
- 22 王中兴, 朱晓琼, 李敬元. 乙型肝炎病毒前S1蛋白、前S2蛋白、乙型肝炎病毒DNA和乙型肝炎病毒标志物的检测及其意义. *临床荟萃* 2006; 21: 1203-1204
- 23 孙剑. 乙肝病毒S基因变异研究进展. *国外医学: 病毒学分册* 1999; 6: 84-88
- 24 陆萌英, 李克, 王琳, 刘妍, 王业东, 成军, 张玲霞. 乙型肝炎病毒前S2蛋白结合蛋白基因的筛选. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 8-10
- 25 武力, 闻玉梅. 乙型肝炎病毒变异株生物学特性及其临床意义. *肝脏* 2000; 5: 246-247
- 26 李兰娟, 吴炜, 陈瑜, 盛吉芳. 重型乙型肝炎患者血清HBV前S2基因变异的观察. *中华微生物学和免疫学杂志* 2003; 23: 303
- 27 王梅, 丁静娟. 中国贵州地区乙型肝炎病毒前S基因变异的研究. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 98-102
- 28 丁静娟, 王梅, 刘悦晖. 乙型肝炎病毒前S基因变异与肝病进展的关系. *中华传染病杂志* 2007; 25: 332-337
- 29 Rizzetto M, Zanetti AR. Progress in the prevention and control of viral hepatitis type B: closing remarks. *J Med Virol* 2002; 67: 463-466 [PMID: 12116047 DOI: 10.1002/jmv.10098]
- 30 边涛, 张勇, 曹彦强. 乙肝疫苗长期免疫地区低龄人群乙型肝炎病毒基因序列与突变现状. *中华实验和临床病毒学杂志* 2008; 22: 205-207

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



APC、MYH及AXIN2基因突变检测在家族性腺瘤性息肉病胚系突变筛查中的应用

杨军, 刘为青, 李文亮, 陈诚, 珠珠, 王志强, 董坚

背景资料

既往报道提示家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的发生与APC(adenomatous polyposis coli)基因突变有直接关系, 而本课题前期研究显示, 云南省FAP患者的APC基因突变检出率相对较低, 新近研究提示MYH(MutY Homologue)以及轴抑制蛋白(axis inhibition protein 2, AXIN2)基因也可能是FAP患者的致病原因, 因此, 本项目组选择云南省遗传性大肠癌组织标本库中的5例典型的FAP患者进行了APC、MYH以及AXIN2基因的筛查, 以探索可能的致病原因。

杨军, 李文亮, 陈诚, 珠珠, 王志强, 昆明医科大学第一附属医院肿瘤科 云南省昆明市 650032
 刘为青, 董坚, 昆明医科大学第一附属医院肿瘤内科 云南省昆明市 650032

杨军, 主要从事大肠癌的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160245

云南省科学技术联合专项基金资助项目, No. 2011FB160

作者贡献分布: 本文由杨军、刘为青及董坚撰写; 杨军、刘为青、李文亮、陈诚、珠珠及王志强进行实验操作; 董坚进行实验设计、指导。

通讯作者: 董坚, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院肿瘤内科。

youngjean@aliyun.com

电话: 0871-65361621

收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-12-15

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Detection of APC, MYH and AXIN2 gene mutations for screening germline mutations predisposing to familial adenomatous polyposis

Jun Yang, Wei-Qing Liu, Wen-Liang Li, Cheng Chen, Zhu Zhu, Zhi-Qiang Wang, Jian Dong

Jun Yang, Wen-Liang Li, Cheng Chen, Zhu Zhu, Zhi-Qiang Wang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Wei-Qing Liu, Jian Dong, Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160245; Science and Technology Program of Yunnan Province, China, No. 2011FB160

Correspondence to: Jian Dong, Chief Physician, Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. youngjean@aliyun.com

Received: 2014-11-10 Revised: 2014-12-15

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the significance of detection of APC, MYH and AXIN2 gene mutations in familial adenomatous polyposis (FAP) patients for screening germline mutations predisposing to FAP.

METHODS: Potential APC gene mutations were detected in 5 FAP patients from Yunnan Province, China, by exon-specific DNA sequencing. For samples without already-known APC gene mutations predisposing to FAP, whole-gene sequencing of the MYH and AXIN2 genes was performed.

RESULTS: One novel heterozygous duplication (11198_11200het_delTGT) of the APC gene was observed. One novel heterozygous deletion (11198_11200het_delTGT) was detected in the MYH gene. Four synonymous mutations were found in the AXIN2 gene, of which c.2062C>T(p.L688L) was reported to be a pathogenic mutation.

CONCLUSION: Compared with similar research reports, the positive rate of germline mutation of the APC gene is relatively low in Yunnan Province. To get the full picture of germline mutations predisposing to FAP, MYH and AXIN2 genes should also be tested for FAP pathogenic gene screening.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; APC; MYH; AXIN2

Yang J, Liu WQ, Li WL, Chen C, Zhu Z, Wang

同行评议者

万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科

ZQ, Dong J. Detection of *APC*, *MYH* and *AXIN2* gene mutations for screening germline mutations predisposing to familial adenomatous polyposis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 556-562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/556.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.556>

摘要

目的: 通过对本实验室中已收集的云南省遗传性大肠癌标本库中的家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)家系标本进行FAP常见致病突变基因*APC*(adenomatous polyposis coli)基因的筛查, 对*APC*基因筛查为阴性的标本则进一步行*MYH*(MutY Homologue)基因及轴抑制蛋白(axis inhibition protein 2, *AXIN2*)基因检测, 探讨FAP家系患者的致病基因及其突变位点。

方法: 利用已建立的云南省遗传性大肠癌标本库中家系标本进行DNA的提取, PCR特异性扩增*APC*基因所有外显子和启动子区域, 分析*APC*基因及其启动子是否存在点突变; 对于*APC*基因筛查未见突变者, 继续行*MYH*和*AXIN2*基因全外显子检测。

结果: 在所选的5个FAP家系成员的DNA中, 1个家系中的1例患者检测出*APC*基因新的突变(100025_100028het_dupAGAA), 其余4个家系患者未检测到*APC*基因致病性突变; 而对于*APC*基因突变阴性者进行的*MYH*基因突变筛查中, 其中一个家系中的1例患者发现了新的突变(11198_11200het_delTGT); 而在*AXIN2*基因检测中, 检出4个同义突变, 其中, 同义突变c.2062C>T(p.L688L)为已报道的致病性突变。

结论: 相较于国内外同类研究报道, 云南省FAP家系成员*APC*基因突变检出率较低, 针对*MYH*及*AXIN2*基因检测同时也应作为FAP致病基因筛查的靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 家族性腺瘤性息肉病; *APC*基因; *MYH*基因; *AXIN2*基因

核心提示: 既往研究认为, 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的发生与*APC*(adenomatous polyposis coli)基因突变有直接关系, 随着研究深入, 研究者逐渐发现, 除了*APC*基因突变以外, 还有包括*MYH*(MutY Homologue)基因及轴抑制蛋白(axis inhibition

protein 2, *AXIN2*)基因等基因的突变也可能导致FAP的发生, 因此, 针对FAP患者进行致病基因筛查时, 除了常规进行*APC*基因突变检测以外, 为避免遗漏, 针对*APC*(-)的FAP患者, 进行*MYH*基因及*AXIN2*基因的常规筛查是FAP致病基因筛查的重要补充。

杨军, 刘为青, 李文亮, 陈诚, 珠珠, 王志强, 董坚. *APC*、*MYH*及*AXIN2*基因突变检测在家族性腺瘤性息肉病胚系突变筛查中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 556-562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/556.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.556>

0 引言

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一类特殊的遗传性大肠癌, 其临床表现为消化系统黏膜遍布成百上千的腺瘤性息肉, 最终都将转变为结直肠癌, 患者早期多无临床症状, 但因出现消化系统症状就诊时多已为疾病中晚期, 多数自然生存时间不超过40岁, 预后极差^[1,2]。既往研究^[3,4]证实, FAP的发病与Wnt信号通路中的*APC*(adenomatous polyposis coli)基因胚系突变有关, 但是, 国内外同类研究^[5-7]提示, 在对FAP进行*APC*基因突变筛查后, 仍有一大部分患者是*APC*基因突变阴性的患者。在已知的基因中, 最新的研究^[8]数据显示*MYH*(MutY Homologue)基因的突变能够解释大约25%左右的*APC*(-)的FAP, 还有另外一部分FAP家系的致病基因可能是目前检测范围以外的基因导致, 如轴抑制蛋白(axis inhibition protein 2, *AXIN2*)基因突变^[9,10]及内含子突变^[11]等。本课题前期研究^[12]显示, 云南省FAP患者的*APC*基因突变检出率相对较低, 因此, 本项目组选择云南省遗传性大肠癌组织标本库^[13]中的5例典型的FAP患者进行了*APC*、*MYH*以及*AXIN2*基因的筛查, 以探索可能的致病原因。

1 材料和方法

1.1 材料 从本实验室建立的云南省遗传性大肠癌组织标本库中随机选择5例FAP患者。对其手术取材所得的肿瘤组织标本进行研究, 5例患者分别来自不同的FAP家系, 均符合FAP临床诊断并接受了全结肠切除手术, 5例患者中, 最小年龄为22岁, 最大者为36岁, 其中女2例, 男3例。

1.2 方法

1.2.1 组织DNA提取: 按Invitrogen DNA提取试

■ 研究前沿

当前, 与FAP致病相关的基因(*APC*、*MYH*及*AXIN2*基因等)及相应的突变位点正逐渐被发现并报道, 但仍会有部分患者的致病原因是目前检测手段无法解释的, 二代测序技术等用于全基因组外显子组的检测手段可能是寻找更多相关致病基因的途径。

相关报道

国外同类研究证实, 大约有25%左右的*APC*(-)的FAP患者是由于*MYH*基因突变所导致。但是, 除此以外, 仍有一部分*APC*(-)及*MYH*(-)的FAP患者存在, 一个可能的解释是*APC*和*MYH*基因异常突变的存在, 如内含子和启动子的点突变, 存在表突变或遗传嵌合体; 另一种可能性是其他易感基因的存在, 如*AXIN2*基因的突变。

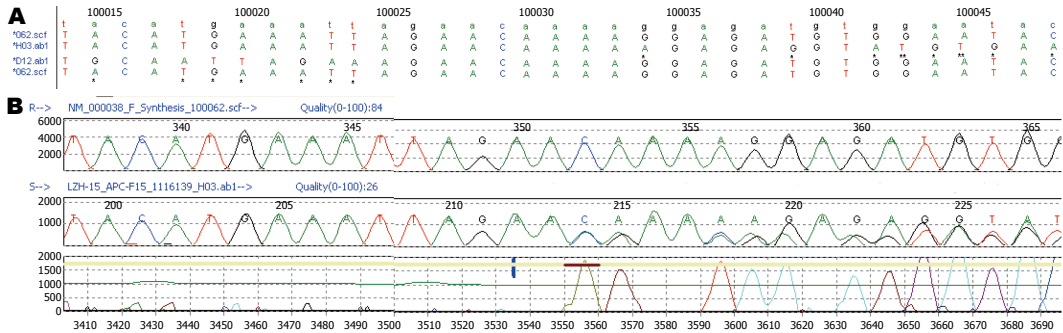


图1 *APC*基因第15外显子杂合性重复突变100025_100028het_dupAGAA。A: 核苷酸序列对比; B: 核苷酸序列峰图对比。

剂盒说明书提取组织样本DNA。

1.2.2 *APC*基因扩增: 采用引物^[14]通过PCR特异性扩增*APC*基因的启动子区域。反应条件: 预变性: 95 °C 4 min; 变性: 95 °C 30 s; 55 °C复性30 s, 72 °C延伸60 s; 终延伸: 95 °C 5 min, 25个循环。4 °C保存。采用引物^[13]特异性扩增*APC*基因1-15号外显子(引物设计时包含外显子区域前后约200 bp的内含子区域)。反应条件: 预变性: 94 °C 5 min; 变性: 94 °C 30 s, 58 °C复性30 s, 72 °C延伸45 s; 终延伸: 72 °C 10 min, 30个循环。4 °C保存。

1.2.3 *MYH*基因扩增: 采用引物^[15]特异性扩增*MYH*基因1-16号外显子。反应条件: 预变性: 95 °C, 5 min; 变性: 95 °C 30 s, 57 °C复性1 min, 72 °C延伸90 s; 终延伸: 72 °C 8 min, 30个循环。4 °C保存。

1.2.4 *AXIN2*基因扩增: 采用引物^[9]特异性扩增*AXIN2*基因1-11号外显子。预变性: 95 °C 5 min; 变性: 95 °C 30 s, 55 °C复性30 s, 72 °C延伸45 s; 终延伸: 72 °C 5 min, 30个循环。4 °C保存。

1.2.5 PCR产物测序: 采用TaKaRa MiniBEST DNA Fragment Purification Kit Ver.4.0将上述PCR产物进行纯化, 将纯化产物送宝生物公司进行测序。

1.2.6 基因突变分析: 对于所有PCR产物测序结果, 首先采用Mutation surveyor软件(<http://www.softgenetics.com/>)进行分析寻找突变位点, 随后, 分别对各个基因筛查得到的突变位点进行比对分析。对于*APC*基因突变位点分析, 我们使用包括来自UMD的*APC*基因突变数据库(<http://www.umd.be/APC/>), *APC*数据库(<http://www.LOVD.nl/APC/>), 浙江大学基因和基因组学中心*APC*基因数据库^[16,17](http://www.genomed.org/lovd2/home.php?select_db=APC)以及*APC*突变数据库(<http://fap.taenzer.me/>)进行已报道

突变位点的比对及新突变位点初筛。而对于*MYH*基因突变筛查, 我们参考*MYH*基因突变数据库(<http://www.LOVD.nl/MYH>)进行突变位点比对分析。对于*AXIN2*基因突变位点筛查, 采用浙江大学基因和基因组学中心*AXIN2*基因数据库(http://www.genomed.org/lovd2/home.php?select_db=AXIN2)数据进行比对分析^[16,17]。除了利用上述的数据库和网站资源进行相应的突变基因位点比对分析以外, 人类基因突变数据库(<http://www.hgmd.org/>), 国际HapMap项目(www.hapmap.org/), 核苷酸变异和突变数据库(http://www.mutationdiscovery.com/md/MD.com/home_page.jsp), dbSNP数据库^[18](<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), 1000人基因组计划(<http://www.1000genomes.org/>), 以及Ensembl数据库^[19](www.ensembl.org/)也同样进行比对分析。

2 结果

2.1 *APC*基因筛查结果 在5个FAP家系患者中, 1个家系中的1例患者检测出*APC*基因新的突变, 此突变存在于*APC*基因第15外显子100025_100028het_dupAGAA(图1), 以及发现该外显子新的错义突变c.3519T>G(p.V1173G)(图2), 其他家系患者中我们未能发现*APC*基因的致病性突变, *APC*基因突变检出率较国内外同类报道低。

2.2 *MYH*基因筛查结果 对*APC*突变基因筛查阴性的4例患者中, 其中一个家系患者发现了新的突变, 此突变为位于第11外显子的杂合性重复11198_11200het_delTGT(图3)。

2.3 *AXIN2*基因筛查结果 而在*AXIN2*基因检测中, 发现了4个同义突变(表1)。既往研究认为同义突变多为沉默突变, 但有报道证实, 其中位于第8外显子c.2062C>T(p.L688L)为已报道的

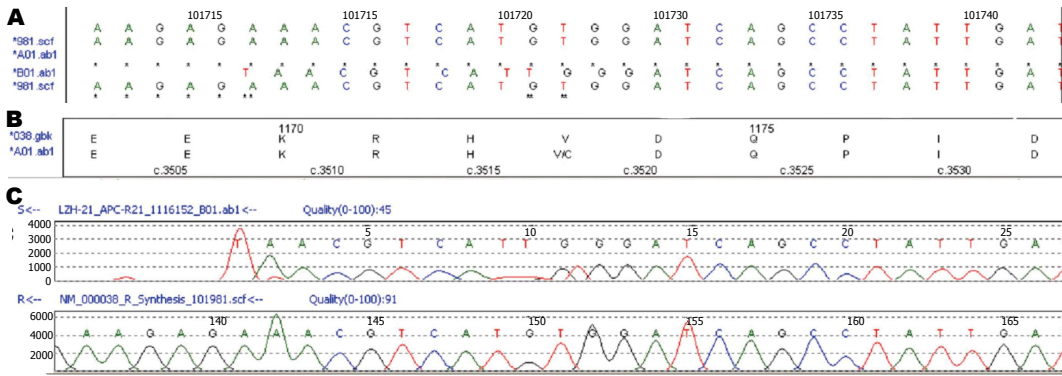


图 2 *APC*基因新的错义突变c.3519T>G (p.V1173G). A: 核苷酸序列对比; B: 氨基酸序列对比; C: 核苷酸序列峰图对比.

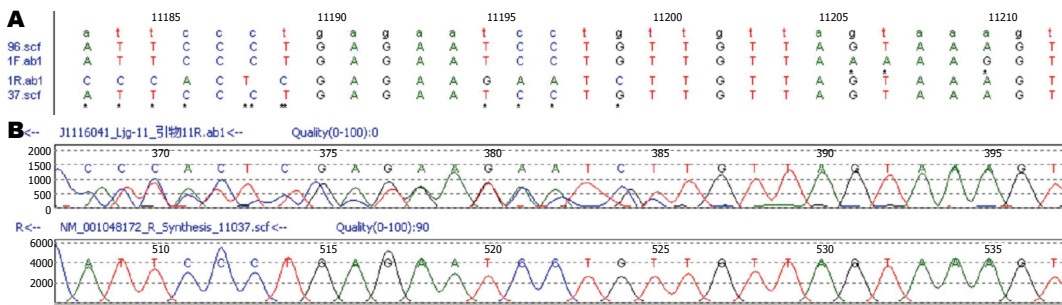


图 3 *MYH*基因第11外显子的杂合性重复11198_11200het_delTGT. A: 核苷酸序列对比; B: 核苷酸序列峰图对比.

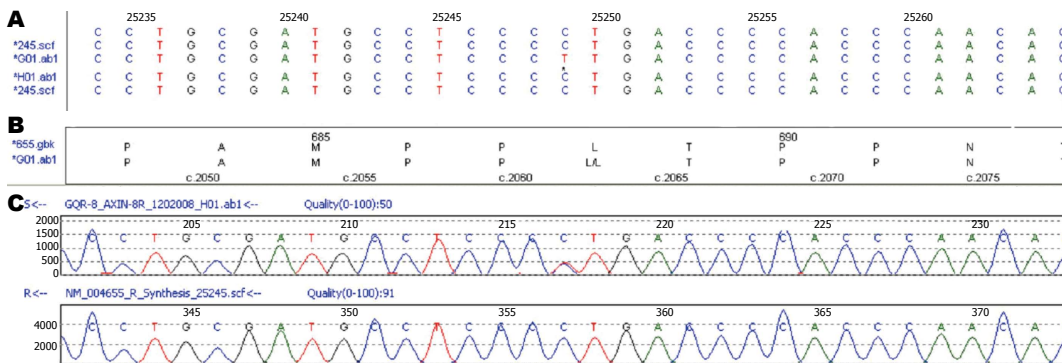


图 4 *AXIN2*基因第8外显子同义突变c.2062C>T(p. L688L). A: 核苷酸序列对比; B: 氨基酸序列对比; C: 核苷酸序列峰图对比.

致病性突变, 该同义突变在mRNA水平干扰剪接增强子的作用导致APC蛋白的移码并最终导致APC蛋白的截短^[20](图4).

3 讨论

FAP为常染色体显性遗传病, 按其发病类型可分为经典型家族性腺瘤性息肉病(classic familial adenomatous polyposis, CFAP)和衰减型家族性腺瘤性息肉病(attenuated familial adenomatous polyposis, AFAP)^[21]. 既往研究^[22]认为FAP的发病主要是由位于人类染色体5q21的*APC*基因突变所致. 近年来, *MYH*基因相关性息肉病(*MYH*-associated polyposis, MAP)作

为FAP的另外一个亚型开始逐渐被研究者所关注, 而MAP作为一种常染色体隐性遗传病^[23], 其发生与*MYH*基因的突变有关^[24,25].

由于FAP患者在早期多无临床症状, 但因出现消化系症状就诊时多已为疾病中晚期, 预后极差. 由于FAP为常染色体显性遗传疾病, 家系内先证者致病基因结果对家系内高危成员的筛查及遗传咨询至关重要. 既往国内外同类研究中, 针对*APC*基因突变筛查的检出率差异较大, 从30%到60%, 且在同一种族不同区域的FAP患者其*APC*突变检出率也存在差异^[26-31], 因此, 仍有许多FAP患者其真正的致病基因尚未被发现. 随着MAP的被认识及其致病基因

创新盘点

本文报道了云南省部分FAP患者的组织样本*APC*基因的突变情况, 在对*APC*(-)的FAP患者筛查过程中发现了*MYH*及*AXIN2*基因的突变, 同时发现了新的可疑的致病基因位点.

应用要点

本研究证实, 对FAP患者进行基因检测时除针对*APC*基因检测以外, 为避免遗漏, 进行*MYH*及*AXIN2*基因突变检测是FAP致病基因筛查的重要补充。

表 1 *AXIN2*基因筛查结果

基因	外显子	突变位点	dbSNP ID	功能分类
<i>AXIN2</i>	2	c.432T>C(p.I144I)	rs2240307	同义突变
<i>AXIN2</i>	6	c.1365A>G(p.P455P)	rs9915936	同义突变
<i>AXIN2</i>	6	c.1386C>T9(p.P462P)	rs1133683	同义突变
<i>AXIN2</i>	8	c.2062C>T(p.L688L)	rs35415678	同义突变

*MYH*基因的阐明, 大约有25%左右的*APC*(-)的FAP患者是由于*MYH*基因突变所导致。但是, 除此以外, 仍有一大部分*APC*(-)及*MYH*(-)的FAP患者存在。

对于*APC*(-)及*MYH*(-)的FAP患者, 一个可能的解释是*APC*和*MYH*基因异常突变的存在, 如内含子和启动子的点突变, 存在表突变或遗传嵌合体。另一种可能性是其他易感基因的存在^[8]。针对第一种情况, 研究者逐渐开始针对异常突变的检测, 如Kadiyska等^[32]对常规筛查手段认为*APC*(-)的FAP患者筛查发现了*APC*启区子区域的致病性点突变; Spier等^[11]对*APC*基因的内含子突变进行检测, 并证实内含子突变对于FAP的致病性; 但Romero-Gimenez等^[33]对*APC*表突变进行检测未发现阳性结果。在对于其他易感基因的筛查的研究中, 研究者尝试将Wnt信号通路中的各种重要基因进行检测, Renkonen等^[8]对常规筛查手段认为*APC*(-)的患者筛查发现了*AXIN2*基因的突变与FAP相关; 而由Abraham等^[34]及Cao等^[35]分别针对β-catenin及GSK-3β进行检测, 但是未发现阳性结果。

项目组前期对于云南省FAP的致病基因筛查的研究中发现, 对于*APC*基因按照常规筛查程序, *APC*基因突变检出率较低, 因此, 项目组选择5个符合临床诊断的FAP患者, 对*APC*基因进行了启动子区域以及分别包含了1-15号外显子前后约200 bp的内含子区域的筛查, 并进行*MYH*基因及*AXIN2*基因的筛查, 研究结果提示, 对于*APC*基因的筛查, 项目组筛选得到一个位于15号外显子区域的新的致病性突变; 对于*MYH*基因, 项目组同样筛选得到了一个新的致病性突变; 而针对*AXIN2*基因的筛查, 虽然筛选得到的均为同义突变, 但是, 对比既往研究, 其中一个同义突变为已报道的致病性突变。

总之, 本研究结果显示, 在对FAP患者进行致病基因筛查过程中, 除常规进行*APC*基因筛

查以外, 为避免遗漏, 针对*APC*(-)的FAP患者, 进行*MYH*基因及*AXIN2*基因的常规筛查是FAP致病基因筛查的重要补充。同样, 需要说明的是, 在对上述基因进行全部筛查后, 仍会有部分患者的致病原因是目前检测手段无法解释的, 二代测序技术用于全基因组外显子组的检测可能会是下一条途径。

4 参考文献

- Gardner EJ, Burt RW, Freston JW. Gastrointestinal Polyposis: Syndromes and Genetic Mechanisms. *West J Med* 1980; 132: 488-499 [PMID: 7405200]
- Ficari F, Cama A, Valanzano R, Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, Esposito DL, Crognale S, Lombardi A, Messerini L, Mariani-Costantini R, Tonelli F, Battista P. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000; 82: 348-353 [PMID: 10646887 DOI: 10.1054/bjoc.1999.0925]
- Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hamilton SR, Hedge P, Markham A. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251: 1366-1370 [PMID: 1848370 DOI: 10.1126/science.1848370]
- 马宗源, 李祺福. APC蛋白的结构特征及其与细胞骨架的关系. *生命科学* 2004; 16: 16-18
- Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957 [PMID: 8252630 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90538-2]
- van der Luijt RB, Meera Khan P, Vasen HF, Breukel C, Tops CM, Scott RJ, Fodde R. Germline mutations in the 3' part of APC exon 15 do not result in truncated proteins and are associated with attenuated adenomatous polyposis coli. *Hum Genet* 1996; 98: 727-734 [PMID: 8931709 DOI: 10.1007/s004390050293]
- Moisio AL, Järvinen H, Peltomäki P. Genetic and clinical characterisation of familial adenomatous polyposis: a population based study. *Gut* 2002; 50: 845-850 [PMID: 12010888 DOI: 10.1136/gut.50.6.845]
- Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Järvelä I, Arte S, Järvinen HJ, Peltomäki P. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5651-5659 [PMID: 16110024 DOI: 10.1200/JCO.2005.14.712]

- 9 Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1043-1050 [PMID: 15042511 DOI: 10.1086/386293]
- 10 Rivera B, Perea J, Sánchez E, Villapún M, Sánchez-Tomé E, Mercadillo F, Robledo M, Benítez J, Urioste M. A novel AXIN2 germline variant associated with attenuated FAP without signs of oligodontia or ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 423-426 [PMID: 23838596 DOI: 10.1038/ejhg.2013.146]
- 11 Spier I, Horpaopon S, Vogt S, Uhlhaas S, Morak M, Stienen D, Draaken M, Ludwig M, Holinski-Feder E, Nöthen MM, Hoffmann P, Aretz S. Deep intronic APC mutations explain a substantial proportion of patients with familial or early-onset adenomatous polyposis. *Hum Mutat* 2012; 33: 1045-1050 [PMID: 22431159 DOI: 10.1002/humu.22082]
- 12 珠珠, 黄鉴, 董坚, 洪敏, 田晰晰, 杨军, 陈明清. 5个家族性腺瘤样息肉病家系APC基因突变研究. *西部医学* 2012; 24: 1654-1657
- 13 陈明清, 珠珠, 戴莉萍, 魏万里, 杨军, 张洪斌, 董坚. 云南省遗传性大肠癌组织库的建立及管理. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3122-3125
- 14 Wei SC, Su YN, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Huang YL, Sheu JC, Wang CY, Wong JM. Genetic analysis of the APC gene in Taiwanese familial adenomatous polyposis. *J Biomed Sci* 2004; 11: 260-265 [PMID: 14966376 DOI: 10.1007/BF02256569]
- 15 Prior TW, Bridgeman SJ. Identifying mutations for MYH-associated polyposis. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 10: Unit 10.13 [PMID: 20063264 DOI: 10.1002/0471142905.hg1013s64]
- 16 Pan M, Cong P, Wang Y, Lin C, Yuan Y, Dong J, Banerjee S, Zhang T, Chen Y, Zhang T, Chen M, Hu P, Zheng S, Zhang J, Qi M. Novel LOVD databases for hereditary breast cancer and colorectal cancer genes in the Chinese population. *Hum Mutat* 2011; 32: 1335-1340 [PMID: 21901790 DOI: 10.1002/humu.21588]
- 17 Zhang T, Moss A, Cong P, Pan M, Chang B, Zheng L, Fang Q, Zareba W, Robinson J, Lin C, Li Z, Wei J, Zeng Q, Qi M. LQTS gene LOVD database. *Hum Mutat* 2010; 31: E1801-E1810 [PMID: 20809527 DOI: 10.1002/humu.21341]
- 18 Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 308-311 [PMID: 11125122 DOI: 10.1093/nar/29.1.308]
- 19 Flicek P, Aken BL, Beal K, Ballester B, Caccamo M, Chen Y, Clarke L, Coates G, Cunningham F, Cutts T, Down T, Dyer SC, Eyre T, Fitzgerald S, Fernandez-Banet J, Gräf S, Haider S, Hammond M, Holland R, Howe KL, Howe K, Johnson N, Jenkinson A, Kähäri A, Keefe D, Kokocinski F, Kulesha E, Lawson D, Longden I, Megy K, Meidl P, Overduin B, Parker A, Pritchard B, Prlic A, Rice S, Rios D, Schuster M, Sealy I, Slater G, Smedley D, Spudich G, Trevanion S, Vilella AJ, Vogel J, White S, Wood M, Birney E, Cox T, Curwen V, Durbin R, Fernandez-Suarez XM, Herrero J, Hubbard TJ, Kasprzyk A, Proctor G, Smith J, Ureta-Vidal A, Searle S. Ensembl 2008. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D707-D714 [PMID: 18000006]
- 20 Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet* 2006; 51: 262-266 [PMID: 16432638 DOI: 10.1007/s10038-005-0353-6]
- 21 Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18: 81S-92S [PMID: 11060333]
- 22 Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600 [PMID: 1651174 DOI: 10.1016/0092-8674(81)90021-0]
- 23 Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348: 791-799 [PMID: 12606733 DOI: 10.1056/NEJMoa025283]
- 24 Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-->T: A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-232 [PMID: 11818965 DOI: 10.1038/ng828]
- 25 Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362: 39-41 [PMID: 12853198 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13805-6]
- 26 Vandrovcová J, Stekrová J, Kebrdlová V, Kohoutová M. Molecular analysis of the APC and MYH genes in Czech families affected by FAP or multiple adenomas: 13 novel mutations. *Hum Mutat* 2004; 23: 397 [PMID: 15024739 DOI: 10.1002/humu.9224]
- 27 Sheng JQ, Cui WJ, Fu L, Jin P, Han Y, Li SJ, Fan RY, Li AQ, Zhang MZ, Li SR. APC gene mutations in Chinese familial adenomatous polyposis patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1522-1526 [PMID: 20333795]
- 28 Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, Krepisch AC, Achatz MI, Aguiar S, Rossi BM, Carraro DM. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 54 [PMID: 23561487 DOI: 10.1186/1750-1172-8-54]
- 29 Gómez-Fernández N, Castellvi-Bel S, Fernández-Rozadilla C, Balaguer F, Muñoz J, Madrigal I, Milà M, Graña B, Vega A, Castells A, Carracedo A, Ruiz-Ponte C. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet* 2009; 10: 57 [PMID: 19531215 DOI: 10.1186/1471-2350-10-57]
- 30 Fostira F, Thodi G, Sandaltzopoulos R, Fountzilas G, Yannoukakos D. Mutational spectrum of APC and genotype-phenotype correlations in Greek FAP patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 389 [PMID: 20511742 DOI: 10.1186/1471-2350-10-389]

同行评价

本研究有助于进一步了解对于FAP患者的APC基因的突变状况, 并加深对MYH及AXIN2基因检测在FAP患者的致病基因筛查中必要性的认识。

- 20649969 DOI: 10.1186/1471-2407-10-389]
- 31 Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, Blanco I, Mercadillo F, Letón R, Benítez J, Robledo M, Capellá G, Urioste M. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol* 2011; 22: 903-909 [PMID: 20924072 DOI: 10.1093/annonc/mdq465]
- 32 Kadiyska TK, Todorov TP, Bichev SN, Vazharova RV, Nossikoff AV, Savov AS, Mitev VI. APC promoter 1B deletion in familial polyposis--implications for mutation-negative families. *Clin Genet* 2014; 85: 452-457 [PMID: 23725351 DOI: 10.1111/cge.12210]
- 33 Romero-Giménez J, Dopeso H, Blanco I, Guerra-Moreno A, Gonzalez S, Vogt S, Aretz S, Schwartz S, Capella G, Arango D. Germline hypermethylation of the APC promoter is not a frequent cause of familial adenomatous polyposis in APC/MUTYH mutation negative families. *Int J Cancer* 2008; 122: 1422-1425 [PMID: 18027849 DOI: 10.1002/ijc.23247]
- 34 Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. *Am J Pathol* 2001; 158: 1005-1010 [PMID: 11238048 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64047-3]
- 35 Cao X, Eu KW, Seow-Choen F, Cheah PY. Germline mutations are frequent in the APC gene but absent in the beta-catenin gene in familial adenomatous polyposis patients. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 396-398 [PMID: 10398435 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2264(199908)25]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展

潘超, 杨坤兴

潘超, 杨坤兴, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)普外科 江苏省南京市 210006
作者贡献分布: 本文综述由潘超完成; 杨坤兴审核。
通讯作者: 杨坤兴, 主任医师, 210006, 江苏省南京市秦淮区长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)普外科, plt308@163.com
电话: 025-52271000
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-12-16
接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Long noncoding RNAs in pancreatic cancer

Chao Pan, Kun-Xing Yang

Chao Pan, Kun-Xing Yang, Department of General Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Kun-Xing Yang, Chief Physician, Department of General Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, 68 Changle Road, Qinhua District, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. plt308@163.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-12-16
Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancies with a dismal survival rate. Recent studies have shown that dysregulated expression of long noncoding RNAs (lncRNAs) is closely associated with pancreatic cancer. lncRNAs are RNA molecules that are longer than 200 nt and lack an open reading frame. They regulate gene expression at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels and play important roles in proliferation, apoptosis, invasiveness and metastasis of tumor cells. This review focuses on the dysregulated expression and mechanism of lncRNAs in pancreatic cancer, in order to provide new clues to

the diagnosis and treatment of pancreatic carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: lncRNAs; Pancreatic cancer; Research progress

Pan C, Yang KX. Long noncoding RNAs in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 563-569
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/563.aspx>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.563>

摘要

胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤。最近研究显示长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)的异常表达与胰腺癌有关。lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,他不编码蛋白质,在转录水平、转录后、表观遗传学等水平调控基因的表达,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移过程,本文就lncRNA在胰腺癌中的异常表达及机制研究做一综述,为胰腺癌的诊治提供新思路。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 长链非编码RNA; 胰腺癌; 研究进展

核心提示: 胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤,长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在胰腺肿瘤的进程中扮演着重要的调节性角色,多种lncRNA参与调控胰腺癌基因的表达,这些lncRNA有望为胰腺癌诊治水平提高的重要的突破点。

背景资料

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类是长度>200 nt的长链非编码RNA,起初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物,被看为转录的“噪音”,现在发现lncRNA在基因表达的调节中发挥重要的作用,与多种肿瘤的发生、发展、侵袭、转移关系密切,其中也包括预后极差的胰腺肿瘤,随着人们对lncRNA研究的逐步深入,lncRNA有望为胰腺肿瘤的诊治带来新的策略。

同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

研发前沿

胰腺肿瘤的恶性程度高, 进展快, 但胰腺癌早期诊断的指标及患者术后治疗效果都不理想, lncRNA具有广阔研究及应用前景, 有望在胰腺肿瘤的早期诊断、靶向治疗、预后分析中发挥重要作用。

潘超, 杨坤兴. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 563-569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/563.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.563>

0 引言

胰腺癌是一种高度侵袭的恶性肿瘤, 预后极差^[1]. 尽管对胰腺癌治疗研究付出了很多努力, 但胰腺癌的生存率并没有明显的提高^[2,3], 目前, 外科手术切除被认为是治愈胰腺癌的唯一方式, 但术后5年生存率不到6%, 即便如此, 也仅仅只有15%-20%的患者存在手术机会^[4-7]. 胰腺癌诊治的进步依赖于病理生理学机制的阐明, 研究清楚胰腺肿瘤发生、发展、侵袭、转移的机制至关重要. 最新的研究^[8,9]显示长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在肿瘤基因表达中扮演着重要的调节性角色, 他可以在多个水平调控基因的表达, 影响细胞的生长、发育, 从而参与到肿瘤细胞的发生、发展、转移及预后中. 因此, 寻找出胰腺肿瘤组织中或血液中异常表达的、可靠的lncRNA作为早期胰腺癌诊断的标志物显得尤为重要. 此外, 将lncRNA作为胰腺癌靶向治疗的研究对象也是一个极具价值的研究方向。

1 lncRNA的概念

人类基因组中98.5%的DNA序列是非编码的DNA序列, 而在转录序列中, 90%以上的区域也是非编码的区域^[10], 依据转录本的长度, 可以将非编码RNA分为两类, 一类为小非编码RNA, 长度在20-200 nt, 另一类是长度>200 nt的长链非编码RNA^[11,12], lncRNA起初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物, 被看为转录的“噪音”, 进一步研究^[13]发现lncRNA具有高度保守的空间二级结构, 复杂的亚细胞定位, 有些还具有组织和时空特异性, 他们存在实际的功能, 参与到基因表达的调节. lncRNA数量众多、序列保守性差、缺乏开放的阅读框架, 但仍可以根据lncRNA与蛋白编码基因的位置关系将lncRNA分为5类: 正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、基因间lncRNA和基因内lncRNA^[14]. lncRNA的调控机制复杂多样, 在转录水平、转录后调控、基因组印记、染色质的修饰、剪接调控、细胞周期调控、表观遗传学调控中均能发挥重要作用^[15-18].

2 lncRNA与胰腺癌的关系

lncRNA是近些年的研究热点, lncRNA与人类的很多疾病有关联, 其中主要包括肿瘤疾病^[19]. lncRNA的表达变化与许多临床资料的特征具有相关性^[20-23], 这表明lncRNA可能在肿瘤发生、发展、侵袭、转移过程中产生重要作用. 在肿瘤治疗难点的胰腺癌中, 也有一些lncRNA的报道, 本文综述了在胰腺肿瘤中异常表达的lncRNA, 为胰腺癌的早期诊断及预后判断提供新的思考, 同时也为以后胰腺癌的治疗提供新的靶点。

胰腺癌转移相关转录子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是一段高度保守的长度为8700核苷酸的lncRNA, 基因定位于11q13.1. 最早是在非小细胞肺癌研究中发现^[24], 现已发现在多种消化系肿瘤中高表达. 在Liu等^[25]、Jiao等^[26]的实验证实胰腺癌组织及胰腺癌细胞中MALAT1较正常组织及细胞高表达, 临床病理资料显示MALAT1表达水平与肿瘤的大小、分期、浸润深度有关. 在AsPC-1和CFPAC-1胰腺细胞株中, MALAT1的低表达可以引起肿瘤细胞的增殖、集落形成减缓, 细胞计数及蛋白印迹实验显示抑制MALAT1的表达可以引起G₂/M细胞周期停滞并且诱导细胞的凋亡^[26]. 胰腺肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)变化可以增强胰腺癌的侵袭、转移的能力^[27]. 而MALAT1可以通过诱导EMT变化, 让肿瘤细胞获得类似干细胞样的性能^[26,28,29]. 一些基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)能破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 为肿瘤生长提供空间, 促进EMT的发生^[30], 研究^[26]发现, 当MALAT1的表达受抑制时, MMP-2、MMP-9表达也降低. 这预示着MALAT1参与胰腺肿瘤基因的调节与金属蛋白酶、EMT密不可分。

H19是一段母源性印记基因, 位于人染色体11p15.5, 全长超过2.3 kb. 在胚胎发育阶段, 许多器官中的H19呈现高表达, 但出生之后的H19表达量则明显很少, 仅在心肌及骨骼肌中表达^[31,32]. 研究发现H19基因上游4 kb处有一个差异甲基化区(differentially methylated region, DMR), 它能够参与H19的表达及调控, 与H19的功能密切相关^[33]. 随着长链非编

相关报道

本文对胰腺肿瘤中的差异表达的lncRNA进行了综述, gas5为其中之一, gas5对细胞周期的调控作用表现在gas5抑制剂可以诱导G₀/G₁期的细胞减少及S期细胞增加, 在细胞实验中抑制gas5表达时, CDK6(cyclin-dependent kinase 6)mRNA及蛋白的表达量增加。

码RNA的研究增多发现H19在多种消化系肿瘤中异常表达, 同时兼具癌基因和抑癌基因的双重角色^[34]。有研究显示H19在胰腺癌组织中的表达与癌旁正常组织相比是异常增高的, 并且存在远端转移的原发胰腺癌H19表达量比没有远处转移的原发胰腺癌的表达量明显增高, 表明H19的异常表达与胰腺癌的转移能力密切相关。而可能的机制是H19通过抑制let-7的功能来促进肿瘤侵袭^[35]。MicroRNA let-7是已知的胰腺癌的一个抑制基因^[36,37], let-7的靶向高迁移率族蛋白A2(high mobility group A2, HMGA2)在EMT中起重要作用, 而EMT变化在胰腺肿瘤的侵袭和转移中扮演着重要角色^[38,39]。因此, H19可以通过H19/let-7/HMGA2/EMT通路在胰腺癌的侵袭、转移中发挥作用。

HOTAIR HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)存在于哺乳动物的基因组序列中, 长度为2158 nt, 定位于HOXC家族HOXC11与HOXC12之间的位点上, 包含6个外显子^[40]。HOTAIR是目前研究的较为透彻的lncRNA, 在多种消化系肿瘤中异常表达^[41,42]。HOTAIR的5'端和3'端基因序列及结构相对稳定, 能够特异性的结合多梳蛋白, 5'端与多梳蛋白抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)结合, 3'端结合组蛋白去甲基化酶复合体[(LSD1/CoREST)/REST]复合体, [(LSD1/CoREST)/REST]复合体由赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶(lysine specific demethylase 1, LSD1)、共阻遏蛋白(co-repressor of REST)、神经元基因沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)组成。当5'端和3'端同时结合这两种复合体时, 可以介导他们定位于HOXD位点上, 分别使染色体组蛋白H3第27位赖氨酸(histone H3 lysine K27, H3K27)三甲基化和组蛋白H3第4位赖氨酸去二甲基化(histone H3 dimethyl Lys4, H3K4me2), 从而引起下游基因的表达沉默^[18]。Kim等^[43]实验中指出, HOTAIR在胰腺癌肿瘤组织中高表达, 表达水平与肿瘤外的侵袭及浸润密切相关, 在胰腺癌细胞株(Panc1及L3.6pL)实验中, 抑制HOTAIR的表达, 肿瘤细胞的增殖能力减弱, 凋亡增多, 侵袭能力下降。体外动物实验也发现敲降HOTAIR可以抑制裸鼠肿瘤的生长。

gas5(growth arrest-specific 5)位于人类染色体1q25.1, 长度为4983 bp, 含有多个内含子和外显子。内含子编码核小RNA, 他的外显子包含开放阅读框架却不编码功能性蛋白质。最初是作为生长停滞细胞中高表达的基因被发现。gas5是细胞周期的调节因子, 参与细胞生命活动的调节。实验显示gas5在胰腺癌组织中的表达水平与正常组织相比是明显降低的, 而过表达gas5可以抑制胰腺细胞的增殖, 流式细胞术检测gas5对细胞周期的调控发现gas5抑制剂可以诱导G₀/G₁相的细胞减少及S相细胞增加。细胞实验中发现抑制gas5表达时, 周期蛋白依赖激酶6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6) mRNA及蛋白的表达量增加, 而CDK6是调控细胞周期进程的重要蛋白质, 他和Cyclin D1、D2和D3形成复合物, 可以磷酸化视网膜母细胞瘤基因蛋白(retinoblastoma protein, Rb), 促进G₁/S期转换的发生, 因此gas5调控胰腺癌细胞周期活动可能是通过调节CDK6的表达实现的^[44]。

ENST00000480739一个新发现的lncRNA, 定位于12号染色体OS-9启动子区域上游。ENST00000480739在胰腺癌组织中表达较癌旁正常组织明显降低, 并且临床病理资料研究显示ENST00000480739的表达与胰腺癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、组织分化程度无关, 而与TNM分期、淋巴结转移负相关。胰腺癌术后ENST00000480739表达量高的患者的平均生存时间比低表达的患者高, 可以将ENST00000480739作为胰腺癌术后的一个新的预后因素。在细胞及动物实验中发现ENST00000480739与肿瘤细胞的转移、侵袭密切相关, 而与增殖、凋亡及细胞周期无明显相关^[45]。

ENST00000480739可能通过调控OS-9基因启动子区的转录活动调节OS-9的表达, 上调OS-9基因表达可以抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, 而缺氧被视为实体肿瘤不良预后的一个主要原因, HIF-1 α 在转移肿瘤中也可以被检测出过表达。因此, ENST00000480739抑制肿瘤细胞的侵袭及转移可能是通过调控OS-9及HIF-1 α 实现的^[45-47]。

最新在胰腺癌中检测出异常表达的

创新盘点

本文综述胰腺肿瘤中多种lncRNA的作用及研究进展, 并分析了多种lncRNA参与肿瘤基因调节的机制, 为胰腺癌的临床预防、诊断、治疗、预后分析提供新的方向, 有较好的创新性。

应用要点

深入研究与胰腺肿瘤有关的lncRNA,揭示lncRNA在胰腺肿瘤基因调节中的作用,对于胰腺癌患者的早期诊断、早期治疗及预后指标的判断有重要的意义。

lncRNA还包括HULC(highly upregulated in liver cancer)、BC008363. *HULC*

基因定位于6p24.3,含有一个内含子和两个外显子,保守存在于灵长类动物中,最早是在肝癌组织中检测出HULC的表达量异常增高^[48,49],而HULC在胰腺癌组织中同样也检测出高表达,结合临床病理资料分析发现HULC与肿瘤的大小、淋巴结转移及血管的侵袭有关,预后研究显示HULC可以作总生存期的一个独立预测因素^[50]. BC008363是使用基因芯片技术检测胰腺癌中异常表达的lncRNA时发现,BC008363在胰腺组织中的表达与正常组织相比是明显降低的,并且高表达BC008363的患者比低表达的患者有更好的存活率,BC008363的继续研究有潜力成为新型胰腺癌诊断、预后的标志物^[51].

3 结论

目前,lncRNA在胰腺癌中的研究还不是很多,但现有的研究结果显示lncRNA的异常表达与胰腺肿瘤发生、发展、侵袭、转移存在密切的联系,虽然具体的机制尚未根本阐明,但随着研究深入,lncRNA参与胰腺癌基因调控的机制终将被揭示.lncRNA、lncRNA调控的基因和蛋白质的异常表达为胰腺肿瘤的早期诊断及预后分析提供了新的标志物,尤其是随着研究手段的丰富,近来兴起的血液中lncRNA的研究将带来更好的临床应用价值.lncRNA的调控网络极其丰富,功能也复杂多样.同一lncRNA可以参与到不同的肿瘤的调控机制中,甚至同一肿瘤中既有促进肿瘤发展的lncRNA,也有抑制肿瘤的lncRNA,为肿瘤的靶向治疗带来极大的困难,这些困难需要研究者不断的克服,积极寻找出胰腺肿瘤治疗的靶点,把胰腺肿瘤的诊治水平提高到新的台阶。

4 参考文献

- 1 Lebedeva IV, Sarkar D, Su ZZ, Gopalkrishnan RV, Athar M, Randolph A, Valerie K, Dent P, Fisher PB. Molecular target-based therapy of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2403-2413 [PMID: 16489047 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3510]
- 2 Chen Z, Chen LY, Dai HY, Wang P, Gao S, Wang K. miR-301a promotes pancreatic cancer cell proliferation by directly inhibiting Bim expression. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3229-3235 [PMID: 22628193 DOI: 10.1002/jcb.24200]

- 3 Chen ZK, Lin LW, Weng XH, Xue ES, Lin YH. Interstitial chemotherapy with ricin-loaded thermosensitive hydrogel in pancreatic cancer xenograft. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 418-423 [PMID: 19666413]
- 4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 5 Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008; 143: 75-83; discussion 83 [PMID: 18209156 DOI: 10.1001/archsurg.2007.17]
- 6 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180 [PMID: 17667493 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180691579]
- 7 郭晓钟. 重视我国胰腺癌的研究现状及发展趋势. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3161-3162
- 8 Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 168 [PMID: 24106460 DOI: 10.3389/fncel.2013.00168]
- 9 Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs. *Epigenetics* 2014; 9: 13-20 [PMID: 24149621 DOI: 10.4161/epi.26700]
- 10 ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, Weng Z, Snyder M, Dermitzakis ET, Thurman RE, Kuehn MS, Taylor CM, Neph S, Koch CM, Asthana S, Malhotra A, Adzhubei I, Greenbaum JA, Andrews RM, Flicek P, Boyle PJ, Cao H, Carter NP, Clelland GK, Davis S, Day N, Dhami P, Dillon SC, Dorschner MO, Fiegler H, Giresi PG, Goldy J, Hawrylycz M, Haydock A, Humbert R, James KD, Johnson BE, Johnson EM, Frum TT, Rosenzweig ER, Karnani N, Lee K, Lefebvre GC, Navas PA, Neri F, Parker SC, Sabo PJ, Sandstrom R, Shafer A, Vetric D, Weaver M, Wilcox S, Yu M, Collins FS, Dekker J, Lieb JD, Tullius TD, Crawford GE, Sunyaev S, Noble WS, Dunham I, Denoeud F, Reymond A, Kapranov P, Rozowsky J, Zheng D, Castelo R, Frankish A, Harrow J, Ghosh S, Sandelin A, Hofacker IL, Baertsch R, Keefe D, Dike S, Cheng J, Hirsch HA, Sekinger EA, Lagarde J, Abril JF, Shahab A, Flamm C, Fried C, Hackermüller J, Hertel J, Lindemeyer M, Missal K, Tanzer A, Washietl S, Korbel J, Emanuelsson O, Pedersen JS, Holroyd N, Taylor R, Swarbreck D, Matthews N, Dickson MC, Thomas DJ, Weirauch MT, Gilbert J, Drenkow J, Bell I, Zhao X, Srinivasan KG, Sung WK, Ooi HS, Chiu KP, Foissac S, Alioto T, Brent M, Pachter L, Tress ML, Valencia A, Choo SW, Choo CY, Ucla C, Manzano C, Wyss C, Cheung E, Clark TG, Brown JB, Ganesh M, Patel S, Tammana H, Chrast J, Henrichsen CN, Kai C, Kawai J, Nagalakshmi U, Wu J, Lian Z, Lian J, Newburger P, Zhang X, Bickel P, Mattick JS, Carninci P, Hayashizaki Y, Weissman

- S, Hubbard T, Myers RM, Rogers J, Stadler PF, Lowe TM, Wei CL, Ruan Y, Struhl K, Gerstein M, Antonarakis SE, Fu Y, Green ED, Karaöz U, Siepel A, Taylor J, Liefer LA, Wetterstrand KA, Good PJ, Feingold EA, Guyer MS, Cooper GM, Asimenos G, Dewey CN, Hou M, Nikolaev S, Montoya-Burgos JI, Löytynoja A, Whelan S, Pardi F, Massingham T, Huang H, Zhang NR, Holmes I, Mullikin JC, Ureta-Vidal A, Paten B, Seringhaus M, Church D, Rosenbloom K, Kent WJ, Stone EA; NISC Comparative Sequencing Program; Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center; Washington University Genome Sequencing Center; Broad Institute; Children's Hospital Oakland Research Institute, Batzoglu S, Goldman N, Hardison RC, Haussler D, Miller W, Sidow A, Trinklein ND, Zhang ZD, Barrera L, Stuart R, King DC, Ameer A, Enroth S, Bieda MC, Kim J, Bhinge AA, Jiang N, Liu J, Yao F, Vega VB, Lee CW, Ng P, Shahab A, Yang A, Moqtaderi Z, Zhu Z, Xu X, Squazzo S, Oberley MJ, Inman D, Singer MA, Richmond TA, Munn KJ, Rada-Iglesias A, Wallerman O, Komorowski J, Fowler JC, Couttet P, Bruce AW, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Nix DA, Euskirchen G, Hartman S, Urban AE, Kraus P, Van Calcar S, Heintzman N, Kim TH, Wang K, Qu C, Hon G, Luna R, Glass CK, Rosenfeld MG, Aldred SF, Cooper SJ, Halees A, Lin JM, Shulha HP, Zhang X, Xu M, Haidar JN, Yu Y, Ruan Y, Iyer VR, Green RD, Wadelius C, Farnham PJ, Ren B, Harte RA, Hinrichs AS, Trumbower H, Clawson H, Hillman-Jackson J, Zweig AS, Smith K, Thakkapallayil A, Barber G, Kuhn RM, Karolchik D, Armengol L, Bird CP, de Bakker PI, Kern AD, Lopez-Bigas N, Martin JD, Stranger BE, Woodroffe A, Davydov E, Dimas A, Eyraes E, Hallgrímsdóttir IB, Huppert J, Zody MC, Abecasis GR, Estivill X, Bouffard GG, Guan X, Hansen NF, Idol JR, Maduro VV, Maskeri B, McDowell JC, Park M, Thomas PJ, Young AC, Blakesley RW, Muzny DM, Sodergren E, Wheeler DA, Worley KC, Jiang H, Weinstock GM, Gibbs RA, Graves T, Fulton R, Mardis ER, Wilson RK, Clamp M, Cuff J, Gnerre S, Jaffe DB, Chang JL, Lindblad-Toh K, Lander ES, Koriabine M, Nefedov M, Osoegawa K, Yoshinaga Y, Zhu B, de Jong PJ. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447: 799-816 [PMID: 17571346]
- 11 Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. *Front Genet* 2012; 3: 219 [PMID: 23109937 DOI: 10.3389/fgene.2012.00219]
 - 12 Liu MX, Chen X, Chen G, Cui QH, Yan GY. A computational framework to infer human disease-associated long noncoding RNAs. *PLoS One* 2014; 9: e84408 [PMID: 24392133 DOI: 10.1371/journal.pone.0084408]
 - 13 Louro R, Smirnova AS, Verjovski-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? *Genomics* 2009; 93: 291-298 [PMID: 19071207 DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.11.009]
 - 14 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
 - 15 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
 - 16 Pandey RR, Kanduri C. Transcriptional and Posttranscriptional Programming by Long Noncoding RNAs. *Prog Mol Subcell Biol* 2011; 51: 1-27 [PMID: 21287131 DOI: 10.1007/978-3-642-16502-3_1]
 - 17 Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature* 2011; 470: 284-288 [PMID: 21307942 DOI: 10.1038/nature09701]
 - 18 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammamaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
 - 19 刘名倬, 朱峰. 长链非编码RNA的研究进展. *中华危重病急救医学* 2014; 26: 285-288
 - 20 Nie Y, Liu X, Qu S, Song E, Zou H, Gong C. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival. *Cancer Sci* 2013; 104: 458-464 [PMID: 23281836 DOI: 10.1111/cas.12092]
 - 21 Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol* 2010; 220: 126-139 [PMID: 19882673 DOI: 10.1002/path.2638]
 - 22 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]
 - 23 Crea F, Watahiki A, Quagliata L, Xue H, Pikor L, Parolia A, Wang Y, Lin D, Lam WL, Farrar WL, Isogai T, Morant R, Castori-Eppenberger S, Chi KN, Wang Y, Helgason CD. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 764-774 [PMID: 24519926]
 - 24 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
 - 25 Liu JH, Chen G, Dang YW, Li CJ, Luo DZ. Expression and prognostic significance of lncRNA MALAT1 in pancreatic cancer tissues. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2971-2977 [PMID: 24815433]
 - 26 Jiao F, Hu H, Yuan C, Wang L, Jiang W, Jin Z, Guo Z, Wang L. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 2485-2492 [PMID: 25269958]

名词解释

基质金属蛋白酶: 是一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶。他们在有机体生长发育中的细胞外基质逆转与重塑以及疾病中的病理损害起着极为重要的作用。基质金属蛋白酶的表达和活性在不同细胞水平受到严密调控, 如细胞因子、生长因子以及激素的调节。

同行评价

本文较好地综述了lncRNA在胰腺癌研究的最新进展。立题新颖, 概括较为全面, 逻辑性强, 条理清晰, 有一定的学术价值。

- DOI: 10.3892/or.2014.3518]
- 27 Pan JJ, Yang MH. The role of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 151-156 [PMID: 22811845 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.022]
- 28 Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Pancreatic cancer stem cells and EMT in drug resistance and metastasis. *Minerva Chir* 2009; 64: 489-500 [PMID: 19859039]
- 29 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 30 Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M. [The role of metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer]. *Postępy Hig Med Dosw* (Online) 2008; 62: 141-147 [PMID: 18414340]
- 31 Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA* 2007; 13: 313-316 [PMID: 17237358 DOI: 10.1261/rna.351707]
- 32 Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *Bioessays* 2010; 32: 473-480 [PMID: 20486133 DOI: 10.1002/bies.200900170]
- 33 Yang F, Bi J, Xue X, Zheng L, Zhi K, Hua J, Fang G. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J* 2012; 279: 3159-3165 [PMID: 22776265 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08694.x]
- 34 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 35 Ma C, Nong K, Zhu H, Wang W, Huang X, Yuan Z, Ai K. H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT. *Tumour Biol* 2014; 35: 9163-9169 [PMID: 24920070 DOI: 10.1007/s13277-014-2185-5]
- 36 Saito Y, Suzuki H, Matsuura M, Sato A, Kasai Y, Yamada K, Saito H, Hibi T. MicroRNAs in Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. *Front Genet* 2011; 2: 66 [PMID: 22303361 DOI: 10.3389/fgene.2011.00066]
- 37 Jiang J, Lee EJ, Gusev Y, Schmittgen TD. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 5394-5403 [PMID: 16192569 DOI: 10.1093/nar/gki863]
- 38 Thuault S, Tan EJ, Peinado H, Cano A, Heldin CH, Moustakas A. HMGA2 and Smads co-regulate SNAIL1 expression during induction of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2008; 283: 33437-33446 [PMID: 18832382 DOI: 10.1074/jbc.M802016200]
- 39 Luo Y, Li W, Liao H. HMGA2 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Lett* 2013; 5: 1353-1356 [PMID: 23599793 DOI: 10.3892/ol.2013.1193]
- 40 He S, Liu S, Zhu H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals. *BMC Evol Biol* 2011; 11: 102 [PMID: 21496275 DOI: 10.1186/1471-2148-11-102]
- 41 Guo W, Dong Z, Bai Y, Guo Y, Shen S, Kuang G, Xu J. Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China. *Tumour Biol* 2014 Dec 5. [Epub ahead of print] [PMID: 25476857]
- 42 Xue Y, Ma G, Gu D, Zhu L, Hua Q, Du M, Chu H, Tong N, Chen J, Zhang Z, Wang M. Genome-wide analysis of long noncoding RNA signature in human colorectal cancer. *Gene* 2015; 556: 227-234 [PMID: 25456707 DOI: 10.1016/j.gene.2014.11.060]
- 43 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
- 44 Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, Chen H, Jin J, Peng C, Li H, Shen B. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 891-896 [PMID: 24026436 DOI: 10.1007/s00441-013-1711-x]
- 45 Sun YW, Chen YF, Li J, Huo YM, Liu DJ, Hua R, Zhang JF, Liu W, Yang JY, Fu XL, Yan T, Hong J, Cao H. A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 α in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 2131-2141 [PMID: 25314054 DOI: 10.1038/bjc.2014.520]
- 46 Hashimoto O, Shimizu K, Semba S, Chiba S, Ku Y, Yokozaki H, Hori Y. Hypoxia induces tumor aggressiveness and the expansion of CD133-positive cells in a hypoxia-inducible factor-1 α -dependent manner in pancreatic cancer cells. *Pathobiology* 2011; 78: 181-192 [PMID: 21778785 DOI: 10.1159/000325538]
- 47 Fujiwara S, Nakagawa K, Harada H, Nagato S, Furukawa K, Teraoka M, Seno T, Oka K, Iwata S, Ohnishi T. Silencing hypoxia-inducible factor-1 α inhibits cell migration and invasion under hypoxic environment in malignant gliomas. *Int J Oncol* 2007; 30: 793-802 [PMID: 17332917]
- 48 Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. *Oncol Rep* 2014; 31: 358-364 [PMID: 24247585 DOI: 10.3892/or.2013.2850]
- 49 Liu Y, Pan S, Liu L, Zhai X, Liu J, Wen J, Zhang Y, Chen J, Shen H, Hu Z. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *PLoS One* 2012; 7: e35145 [PMID: 22493738 DOI: 10.1371/journal.pone.0035145]
- 50 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]

51 Li J, Liu D, Hua R, Zhang J, Liu W, Huo Y, Cheng Y, Hong J, Sun Y. Long non-coding RNAs expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma

and lncRNA BC008363 an independent prognostic factor in PDAC. *Pancreatology* 2014; 14: 385-390 [PMID: 25200694 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.013]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

功能性消化不良与脑肠肽的研究进展

毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠病, FD的患病率在不同的人群中表现不同。FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的紊乱导致FD的发生。

毛兰芳, 张宏伟, 杜晓娟, 甘肃中医学院中医临床学院 甘肃省兰州市 730000
汪龙德, 刘俊宏, 甘肃中医学院附属医院脾胃病科 甘肃省兰州市 730000
彭志恒, 兰州大学第二附属医院检验科 甘肃省兰州市 730030
毛兰芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病中医药防治的研究。国家自然科学基金地区基金资助项目, No. 81360540。甘肃省中医药管理局基金资助项目, Nos. GZK-2012-31, GZK-2013-29
甘肃省科技厅自然科学基金资助项目, No. 1212RJZA088
甘肃省中药药理与毒理学重点实验室基金资助项目, No. ZDSYS-KJ-2013-003
作者贡献分布: 本文综述由毛兰芳、张宏伟及杜晓娟完成; 汪龙德、刘俊宏及彭志恒审核。
通讯作者: 汪龙德, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 730000, 甘肃省兰州市嘉峪关西路732号, 甘肃中医学院附属医院脾胃病科。sue19890129@163.com
电话: 0931-8635100
收稿日期: 2014-11-22 修回日期: 2014-12-06
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 732 Jiayuguan West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. sue19890129@163.com
Received: 2014-11-22 Revised: 2014-12-06
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a frequently occurring gastrointestinal disorder, but its etiology and pathogenesis are still unclear because it is associated with multiple factors. As a typically physical and psychological disease, the role of psychological factors in the pathogenesis of FD involves the brain-gut axis, mainly abnormal stimulation processing by the central nervous system and abnormal levels of brain-gut peptides. Brain-gut peptides are the molecular basis of the action of the brain-gut axis, and the brain-gut axis affects the occurrence of FD by regulating the levels of brain-gut peptides. So far, 15 brain-gut peptides associated with FD have been found, which are predominantly expressed in the hypothalamus, medulla oblongata, spinal cord and gastrointestinal mucosa. The aim of this study is to clarify the relationship between brain-gut peptide levels and the occurrence of FD based on brain-gut peptide in terms of their secretion and mechanisms of action.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Brain-gut axis; Brain-gut peptide; Research progress

Mao LF, Wang LD, Zhang HW, Liu JH, Du XJ, Peng ZH. Functional dyspepsia and brain-gut peptides. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 570-576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.570>

Functional dyspepsia and brain-gut peptides

Lan-Fang Mao, Long-De Wang, Hong-Wei Zhang, Jun-Hong Liu, Xiao-Juan Du, Zhi-Heng Peng

Lan-Fang Mao, Hong-Wei Zhang, Xiao-Juan Du, School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Long-De Wang, Jun-Hong Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Zhi-Heng Peng, Clinical Laboratory, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360540; Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Nos. GZK-2012-31 and GZK-2013-29; Natural Foundation of Gansu Provincial Science and Technology Department, No. 1212RJZA088; Key Laboratory of TCM Pharmacology and Toxicology of Gansu Province, No. ZDSYS-KJ-2013-003
Correspondence to: Long-De Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的胃肠道动力疾病和消化内科多发病, FD的发病机制与多种因素有关, 但目前尚未阐明其确切的病因及发病机制. FD属于典型的身心疾病, FD与精神心理因素相互作用的发病机制与脑肠轴的调节障碍有关, 其主要包括中枢神经系统对异常刺激的处理和脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的异常. BGP是脑肠轴靶向作用的分子基础, 脑肠轴通过脑肠互动作用调控相关BGP水平的变化, 从而影响FD的发病. 目前发现与FD相关的BGP有15余种, 相关BGP多在下丘脑、延髓、脊髓、胃肠黏膜表达, 本文从相关BGP的分泌及作用机制来阐明其水平变化与FD发病的关系.

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 功能性消化不良; 脑肠轴; 脑肠肽; 研究进展

核心提示: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的胃肠道动力疾病和消化内科多发病. FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 目前发现与FD相关的脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)有15余种, 相关BGP多在下丘脑、延髓、脊髓、胃肠黏膜表达, 本文从相关BGP的分泌及作用机制来阐明其水平变化与FD发病的关系.

毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消化杂志. 2015; 23(4): 570-576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.570>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠病, 具有特异性上腹痛、餐后饱胀、早饱感、上腹烧灼感、恶心、呕吐及嗳气等起源于胃十二指肠区域的一种或多种症状, 并排除能解释上述症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病. 依据罗马III标准, 分为餐后不适综合征(post prandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)^[1]. FD的患病率在不同的人群中表现不同, 流行病学调查表明, 欧美国家患病率在20%-25%, 亚洲国家发病率约为8%-23%^[2,3]. 我国FD的患病率总体偏高, 调查

上海18岁以上有消化不良症状的782例患者, 发现FD患者占69%^[4].

迄今为止, 有关FD的病因及发病机制尚未完全明确, 现代医学研究表明^[5,6], 其与遗传易感性、内脏高敏感性(visceral hypersensitivity)、胃肠动力障碍、中枢神经系统失调、外周血免疫激活、胃酸分泌增加、精神心理因素、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症、早期生活应激及脑肠轴功能失调等多种因素有关. FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的紊乱导致FD的发生.

1 脑肠轴的释义

胃肠道由中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和自主神经(autonomic nervous system, ANS)3个层次共同支配, 脑肠轴(brain-gut axis)是发生在中枢神经系统和胃肠道(肠神经系统和自主神经系统)之间的双向通信系统. 通过内脏传入通路(免疫调解胃肠激素水平、肠道微生物源性信号分子、脊髓的传入神经元和迷走神经), CNS不断接收从肠道传递的传入信号, 并将各种信号整合后通过植物神经系统和神经-内分泌系统传递到胃肠道内的各种靶细胞, 调控胃肠道的运动感觉^[7,8].

2 BGP的功能

BGP是分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 主要包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽3类. 目前已发现的BGP有60多种, 其中与FD有关的多达10余种, 这些BGP主要分布在下丘脑、延髓、脊髓及胃肠道系统. BGP能够连接和调控脑肠轴交互作用的各个环节, 直接参与调节胃肠道的运动、感觉和分泌, 并参与情绪的调控, 具有神经递质和激素双重作用, 是联系认知感情中枢和神经内分泌、ENS与免疫系统之间的双向交通通路^[9].

3 相关BGP

3.1 胃动素 胃动素(motilin, MTL)是近端小肠Mo细胞分泌的胃肠道肽激素, 主要分布在十二指肠和上端空肠, 少量存在于下部小肠、胃窦部及神经组织中. MTL能促进胃肠运动及加速胃排空, 参与调控摄食与情绪, 内源性的

■研究前沿

FD属于典型的身心疾病, FD与精神心理因素相互作用的发病机制与脑肠轴的调节障碍有关, FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中BGP水平的紊乱导致FD的发生.

■ 相关报道

现代医学研究表明, 其与遗传易感性、内脏高敏感性(visceral hypersensitivity)、胃肠动力障碍、中枢神经系统失调、外周血免疫激活、胃酸分泌增加、精神心理因素、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症、早期生活应激及脑肠轴功能失调等多种因素有关。

MTL参与调节消化间期移行复合的运动, 外源性的MTL增加胃窦部收缩, 降低胃底和胃体的收缩。通过放射免疫分析法对兔和人脑组织中提取的MTL前体进行组织序列分析, 证明了MTL是一种BGP^[10]。MTL的调节机能紊乱可能在FD的发病机制中发挥作用, MTL和MTL受体能够诱导血管平滑肌收缩, 这是由于MTL受体在胃黏膜上的平滑肌细胞和神经细胞内存在直接发生的相互作用, 且MTL受体激动剂能诱导FD患者的症状恶化^[11]。研究^[12,13]表明MTL分泌下降会导致FD胃排空延长、收缩减弱或III期收缩缺乏, 这是因为MTL含量的减少必然会引起胃肠动力的障碍。

3.2 胃促生长素 胃促生长素(ghrelin)主要由胃黏膜内分泌细胞及下丘脑弓状核分泌的一种BGP激素, 在大脑皮层、杏仁核、垂体、十二指肠及空肠也有表达, 能够刺激生长激素的分泌和调节能量平衡, 具有保护胃肠黏膜、促进胃肠蠕动及胃酸分泌、改善胃肠动力障碍的作用; ghrelin能够与生长激素释放激素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)结合, 是GHSR的内源性配体^[14]。有研究报告表明, ghrelin及其受体生长激素促分泌素受体1a能对中枢神经系统中特殊种群的神经元产生非常广泛复杂的生物学效应^[15]。研究^[13,16]表明ghrelin与FD有密切关系, FD患者血清ghrelin激素水平较正常组发生了明显改变, Arai等^[17]发现FD患者血浆ghrelin水平较健康对照组明显下降, 并延长胃排空。

3.3 胃泌素 胃泌素(gastrin, GAS)主要由胃窦及十二指肠黏膜的G细胞分泌的多肽类激素, 在胰岛D细胞、延髓迷走神经背核、CNS中也少量表达, 具有促进胃肠动力并延缓胃排空, 收缩胃窦和幽门括约肌, 增生修复胃肠道黏膜及增加血流量, 促进胃酸、胃蛋白酶、胰液的分泌及胰岛素、降钙素的释放等作用。Singh等^[18]发现正常水平的GAS可能在调节自发活动和焦虑样行为中发挥直接或间接的作用。大量临床研究提示, FD患者较健康对照组GAS水平明显降低, 经治疗后明显升高, 说明这些药物能提高GAS水平, 促进胃排空^[19]。有关动物实验研究也充分证明^[20,21], FD模型组GAS的含量较正常对照组降低, 经治疗后明显改善, 从而表明这些药物可以促进GAS含量的升高。

3.4 血管活性肠肽 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)^[22]是一类对胃肠运动有

抑制, 具有神经递质和神经调质双重作用的神经肽, 在CNS、胃肠道中大量表达, 具有抑制胃肠运动及胃排空、减慢小肠运动、降低消化系括约肌的紧张性、扩血管、减少胃酸和GAS分泌、促胰液分泌及抑制胆囊收缩等作用。研究发现^[21]VIP神经松弛反应可能参与了正常人群ENS调控, FD患者血浆VIP水平明显升高, 并伴有胃排空减慢、胃电节律失常等胃肠动力减弱的表现。动物实验中, 模型组大鼠或者小鼠的VIP含量高于正常对照组^[23]。有研究^[24]表明, 多种功能性胃肠病与VIP与相关, 下食管括约肌VIP神经纤维在贲门失弛缓症中低于正常水平。

3.5 瘦素 瘦素(leptin, LP)是与胃肠运动功能联系紧密的一种广泛表达的BGP, 不仅通过成熟的脂肪细胞、下丘脑和胃肠黏膜主细胞产生LP, 在巨噬细胞、T细胞等免疫细胞及胃上皮细胞中也表达^[25]。Cardinal等^[26]研究证实了下丘脑腹内侧核(ventromedial nucleus, VMN)神经元是代谢相关激素LP的作用靶点, 其参与了能量的平衡代谢。LP具有调节胃肠激素、延迟胃排空、保护胃肠黏膜、保护肝脏、平衡能量代谢、免疫炎症反应、抑制摄食、生长生殖发育等作用; 空腹血清LP的含量很低, 而进食后明显改善。大量研究结果也表明, LP在FD等多种胃肠道疾病中表达异常, 餐后胃肠动力明显减弱, 产生早饱感、餐后饱腹不适等胃动力障碍症状^[27]。

3.6 胆囊收缩素 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由小肠I型细胞及神经元进食后分泌的一种胃肠肽, 主要存在于CNS、十二指肠、空肠及结肠中。CCK能延缓胃排空、抑制摄食、引起胃电节律紊乱、促进胆囊收缩、增加胰腺分泌及诱发饱胀感等作用。临床研究^[23]发现, 空腹或进食脂类、蛋白质食物FD患者血浆CCK含量明显升高, 大量实验也充分证实了这一点。研究发现^[28]感觉神经、迷走神经和胰反射共同刺激胰腺分泌CCK, 肠道和胰腺的ENS也参与了胰液的分泌调节。FD患者使用CCK-1拮抗剂后可缓解饱胀不适、恶心呕吐等胃动力障碍的症状^[29], 同时验证了CCK能够延缓胃排空, 且有研究表明CCK是与FD患者PDS关系密切的BGP物质^[30]。

3.7 P物质 P物质(substance P, SP)是首先被确认的、多重分布的BGP, 主要分布在CNS、脊髓背根及ENS(近端小肠和结肠中分泌最多, 肠

嗜铬细胞少量分泌)中, 具有收缩胃肠道平滑肌纤维进而促进胃肠蠕动、保护胃肠道上皮从而修复愈合受损的胃肠道黏膜、产生胃肠道机械感觉过敏、引起肠道痛觉等作用. 研究表明^[22]SP能神经收缩反应也可能参与了正常人群ENS调控, 有学者研究发现FD患者胃黏膜SP含量较健康对照组明显增高; 实验研究证实, FD模型组大鼠血浆SP的浓度升高, 并伴有明显的内脏感觉过敏, 降低FD模型组大鼠血浆SP浓度, 可有效提高胃肠感知痛阈, 消除胃肠道过敏^[31-33].

3.8 5-羟色胺 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种具有多重生物学效应的BGP, 主要存在于CNS、ENS中, 以肠嗜铬细胞的分泌最多, 具有促进胃肠道运动、调节十二指肠胃反射、调控胃蛋白酶、胃酸的分泌等作用, 并参与调节情感、认知、情绪、睡眠等生理活动. 5-HT^[34]是脑-肠轴上连接CNS和ENS之间关键的神经递质, 有结果显示, FD患者胃黏膜5-HT阳性表达显著增高, 目前已发现5-HT有5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT7 5种不同的亚型, 所以不仅能够兴奋胆碱能神经、还可以激活非胆碱能神经^[35]. Nakata-Fukuda等^[36]发现低剂量的5-HT3受体拮抗剂雷莫司琼能够改善解FD的不适反应.

3.9 降钙素基因相关肽 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related protein, CGRP)是一种多肽, 主要存在于CNS(感觉神经元胞体及末梢)、ENS中(壁内神经丛), 具有调节内脏疼痛、局部胃黏膜血流、胃肠道平滑肌收缩、免疫及炎症反应、胃肠蠕动及保护胃黏膜、扩血管等作用, CGRP参与了迷走神经调控轻度胃肠黏膜刺激的保护作用过程^[37], 主要分为 α -CGRP和 β -CGRP两个亚型^[38]. 研究结果发现CGRP能延迟胃排空, 抑制胃肠道运动, 抑制MTL、CCK、GAS等胃肠道激素分泌, 促进SS等激素的分泌, 结果显示FD大鼠模型组胃窦黏膜CGRP的表达增加^[32,33].

3.10 生长抑素 生长抑素(somatostatin, SS)广泛分布在CNS、ENS中, 主要见于下丘脑、胰腺及胃体和胃窦黏膜的D细胞内, 具有减弱胃肠运动、延迟胃排空、抑制胆囊收缩等作用. SS是一种抑制性的BGP, 可以抑制CCK、MLT、GAS等胃肠激素的分泌及释放, 同时可以抑制唾液、胃液、肠液、胰液、胆汁等消化液的分泌, 还能够抑制多种消化酶的合成与

分泌^[39]. 实验表明FD模型组胃窦及下丘脑SS表达均高于正常对照组, 由此推断推SS与FD密切相关^[40].

3.11 促肾上腺皮质激素释放激素 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)在人类肥大细胞中的表达, 是一种参与炎症反应和调节内分泌的神经肽. CRH主要在下丘脑的室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN)、胃肠、胰腺中分泌, 在肾上腺、肝脏、肿瘤中也有分布, CRH及其相关肽主要通过激活G-蛋白偶联的CRH受体在人体系统中发挥功效, 主要促进促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)的分泌及释放, 从而调节胃肠功能抑制胃排空, 促进结肠运动. CRH通过迷走中枢及外周途径参与了胃肠道应激反应过程^[41], 其应激反应中起着举足轻重的作用, 是调解下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的关键, 在慢性应激小鼠中含量增高, FD患者经治疗后浓度降低, 促进胃排空, 以减弱内脏敏感性^[42,43].

3.12 神经肽Y 神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)是一种广泛分布的神经递质^[7], 主要存在于大脑基底神经节, 在下丘脑、胃肠道、心脏、胰腺、肾上腺中也可以表达, 具有减弱胃肠运动, 减少胃酸分泌, 抑制胃蠕动, 促进十二指肠、空肠和结肠的逆蠕动, 降低食管下括约肌压力的功能^[44], NPY及其受体还参与大脑中的记忆、情绪及调节食物的摄入^[45]. 实验发现FD模型组大鼠体内NPY水平低于正常对照组, FD患者血浆中NPY含量明显降低^[46].

3.13 一氧化氮 一氧化氮(nitric oxide, NO)是BGP中的一种抑制性的神经递质, 主要分布在胃窦肌层ENS和肠道中, 在人类的肠道中以酶、非酶及细菌产生的方式存在. NO能够引起平滑肌(主要包括食管下段括约肌、幽门括约肌、Oddis括约肌和肛门括约肌)舒张, 减弱胃窦收缩从而延迟胃排空, 还可以双向调节胃底容受性反射弧、肠蠕动反射弧的强度. 研究发现胆碱能神经功能异常与FD的发病有关, 而NO属于非肾上腺素能非胆碱能抑制性介质, 其合成及释放NO可以引起早饱及餐后饱胀等症状. Park等^[47]发现一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)基因多态性在FD的发病中具有重要性, 影响遗传易感性的FD患者引起上腹部不适等症状. 研究证实了FD胃液中的NO代谢产物浓度显著高于正常对照组^[48].

创新盘点

BGP是分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 其中与FD有关的多达10余种, 这些BGP主要分布在下丘脑、延髓、脊髓及胃肠道系统.

应用要点

FD是临床常见的功能性胃肠病, CNS、ENS及ANS相关BGP所组成的脑肠轴在FD发病机制发挥了重要的作用, BGP的合成分泌失调引起胃肠道功能失衡。各个BGP的作用机制不同, 但能够协同作用于FD。迄今为止, FD的防治未有疗效的措施, 这造成了临床诊治的困难, 降低了FD患者的生活质量, 明确FD的发病本质是近年来众多学者关注的重点, 所以本文从相关BGP研究与FD的关系, 提高临床治疗FD的疗效。

3.14 褪黑激素 褪黑激素(melatonin, MT)是松果腺和外周血细胞分泌的一种激素, 也在肠嗜铬细胞中合成分泌, 药理活性广泛, 可以预防CNS和内脏器官受损FD患者的MT分泌相较健康对照人群明显增高^[49]。MT参与FD相关的多个神经递质的代谢分泌, Walecka-Kapica等^[48]的实验发现经MT治疗后, 胃液中NO代谢物的浓度下降, 显著出现在PDS和EPS中, 这说明了MT可以适用于联合治疗FD。

3.15 神经降压素 神经降压素(neurotensin, NT)是一种广泛分布的神经递质, 主要分布在CNS、ENS中, 主要包括垂体、下丘脑、胃窦和十二指肠黏膜, 也可以调制心脑血管、呼吸、内分泌、免疫等多种外周功能系统。NT可抑制胃肠动力, 从而延缓胃排空, 由此推测NT分泌紊乱与FD患者胃排空障碍密切相关, 研究发现胃排空延缓的FD患者空腹和餐后血浆、胃及十二指肠黏膜的NT水平浓度显著高于胃排空正常的FD患者和正常人, 这说明NT在FD的胃动力障碍中发挥了重要的作用^[50]。

4 结论

CNS、ENS及ANS相关BGP所组成的脑肠轴在FD发病机制发挥了重要的作用, BGP的合成分泌失调引起胃肠道功能失衡。各个BGP的作用机制不同, 但能够协同作用于FD。迄今为止, FD的防治未有疗效的措施, 这造成了临床诊治的困难, 降低了FD患者的生活质量, 明确FD的发病本质是近年来众多学者关注的重点, 随着脑肠轴研究的不断深入, BGP参与FD发病已引起了高度重视, 为进一步FD的诊疗研究提供了参考。

5 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
- 2 Kumar A, Pate J, Sawant P. Epidemiology of functional dyspepsia. *J Assoc Physicians India* 2012; 60 Suppl: 9-12 [PMID: 23155797]
- 3 Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]
- 4 Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Zhang DR, Zhao YJ, Dai J, Xue HB, Xiao SD. Analysis of clinical characteristics of dyspeptic symptoms in Shanghai patients. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 62-67 [PMID: 15904423]
- 5 Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia.

- Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 549-557 [PMID: 21934617 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834b7ca8]
- 6 Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 83-87 [PMID: 21443717 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06639.x]
- 7 Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 381-396 [PMID: 21090962 DOI: 10.1146/annurev-med-012309-103958]
- 8 Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]
- 9 Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4214-4220 [PMID: 23864786 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4214]
- 10 Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 511-529 [PMID: 11813507]
- 11 Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker RC, Biemond I, Heinzerling H, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Motilin effects on the proximal stomach in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G776-G781 [PMID: 12519743]
- 12 Hu ML, Rayner CK, Wu KL, Chuah SK, Tai WC, Chou YP, Chiu YC, Chiu KW, Hu TH. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 105-110 [PMID: 21218090 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.105]
- 13 Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discov Today* 2008; 13: 234-239 [PMID: 18342799 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.10.024]
- 14 Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 67-72 [PMID: 21443713 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06630.x]
- 15 Song L, Zhu Q, Liu T, Yu M, Xiao K, Kong Q, Zhao R, Li GD, Zhou Y. Ghrelin modulates lateral amygdala neuronal firing and blocks acquisition for conditioned taste aversion. *PLoS One* 2013; 8: e65422 [PMID: 23762368 DOI: 10.1371/journal.pone.0065422]
- 16 Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Pept* 2010; 2010: pii: 548457 [PMID: 20721353 DOI: 10.1155/2010/548457]
- 17 Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, Sadakane C, Inami R, Suzuki T, Yoshikawa M, Imazeki F, Yokosuka O. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 62-66 [PMID: 22260823 DOI: 10.5754/hge11246]
- 18 Singh P, Cobb S, Rengifo-Cam W, Deng X, Willis W, Li Q. Locomotor activity and behavior of mutant mice deleted for gastrin gene expression.

- J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 269-278 [PMID: 15082883]
- 19 Walecka-Kapica E, Klupińska G, Stec-Michalska K, Olszowiec K, Pawłowicz M, Chojnacki C. [Gastrin secretion in patients with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 362-365 [PMID: 19606674]
 - 20 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01809.x]
 - 21 Tomita R. Regulation of vasoactive intestinal peptide and substance P in the human pyloric sphincter. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1403-1406 [PMID: 19950799]
 - 22 Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, Stoyanov Z, Tashev R. Modulatory effect of VIP injected into hippocampal CA1 area on anxiety in olfactory bulbectomized rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2014; 74: 317-327 [PMID: 25231851]
 - 23 Zhang ZH, Qin CK, Wu SD, Xu J, Cui XP, Wang ZY, Xian GZ. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4730-4736 [PMID: 24782626 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4730]
 - 24 Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 407-410 [PMID: 19834336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf]
 - 25 Mackey-Lawrence NM, Petri WA. Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 472-479 [PMID: 22692456 DOI: 10.1038/mi.2012.40]
 - 26 Cardinal P, André C, Quarta C, Bellocchio L, Clark S, Elie M, Leste-Lasserre T, Maitre M, Gonzales D, Cannich A, Pagotto U, Marsicano G, Cota D. CB1 cannabinoid receptor in SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus determines metabolic responses to diet and leptin. *Mol Metab* 2014; 3: 705-716 [PMID: 25352999 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.07.004]
 - 27 Yarandi SS, Hebbard G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition* 2011; 27: 269-275 [PMID: 20947298 DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.004]
 - 28 Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K, Konturek PC, Pawlik T, Szlachet A, Hahn EG. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 293-317 [PMID: 14566070]
 - 29 Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, Tack JF, Spiller R, Horowitz M, Vinik AL, Galligan JJ, Pasricha PJ, Kuo B, Szarka LA, Marciani L, Jones K, Parrish CR, Sandroni P, Abell T, Ordog T, Hasler W, Koch KL, Sanders K, Norton NJ, Hamilton F. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 113-133 [PMID: 20003077 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x]
 - 30 Dizdar V, Spiller R, Singh G, Hanevik K, Gilja OH, El-Salhy M, Hausken T. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in Giardia-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 883-891 [PMID: 20132151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04251.x]
 - 31 Ang D, Pauwels A, Akyuz F, Vos R, Tack J. Influence of a neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) on gastric sensorimotor function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e830-e838 [PMID: 23991829 DOI: 10.1111/nmo.12210]
 - 32 Dömötör A, Peidl Z, Vincze A, Hunyady B, Szolcsányi J, Kereskay L, Szekeres G, Mózsik G. Immunohistochemical distribution of vanilloid receptor, calcitonin-gene related peptide and substance P in gastrointestinal mucosa of patients with different gastrointestinal disorders. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 161-177 [PMID: 16259736]
 - 33 Dömötör A, Kereskay L, Szekeres G, Hunyady B, Szolcsányi J, Mózsik G. Participation of capsaicin-sensitive afferent nerves in the gastric mucosa of patients with Helicobacter pylori-positive or-negative chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 411-417 [PMID: 17195120]
 - 34 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]
 - 35 Witte AB, D'Amato M, Poulsen SS, Laurent A, Knuhtsen S, Bindeslev N, Hansen MB, Schmidt PT. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 28-36 [PMID: 23755368 DOI: 10.4291/wjgp.v4.i2.28]
 - 36 Nakata-Fukuda M, Hirata T, Keto Y, Yamano M, Yokoyama T, Uchiyama Y. Inhibitory effect of the selective serotonin 5-HT₃ receptor antagonist ramosetron on duodenal acidification-induced gastric hypersensitivity in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 731: 88-92 [PMID: 24632457 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.02.040]
 - 37 Ko JK, Cho CH. Adaptive cytoprotection and the brain-gut axis. *Digestion* 2011; 83 Suppl 1: 19-24 [PMID: 21389724 DOI: 10.1159/000323400]
 - 38 Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94: 1099-1142 [PMID: 25287861 DOI: 10.1152/physrev.00034.2013]
 - 39 Svensson E, Kim O, Parker D. Altered GABA and somatostatin modulation of proprioceptive feedback after spinal cord injury in lamprey. *Neuroscience* 2013; 235: 109-118 [PMID: 23333673 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.017]
 - 40 Ling J, Wei L, Zhang Y, Liang G, Wang D, Liu Y, Li Y. [Effect of method of soothing liver and regulating qi on expression of gastrin and somatostatin in hypothalamus, castric antrum of functional dyspepsia rats]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2010; 35: 3069-3073 [PMID: 21355285]
 - 41 Paschos KA, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin-releasing factor system in inflammatory bowel disease: prospects for new therapeutic approaches. *Drug Discov Today* 2009; 14: 713-720 [PMID: 19379831 DOI: 10.1016/j.drudis.2009.04.002]
 - 42 Böhmelt AH, Nater UM, Franke S, Hellhammer

■名词解释

脑肠肽(BGP): 分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 主要包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽三类。

■同行评价

本文的科学性、
可读性尚可。

- DH, Ehlert U. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* 2005; 67: 288-294 [PMID: 15784796]
- 43 Kritas SK, Saggini A, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, Pantalone A, Rosati M, Tei M, Speziali A, Saggini R, Conti P. Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 163-167 [PMID: 25004828]
- 44 Śliwińska-Mossoń M, Borowiecka K, Milnerowicz H. [Neuropeptides Y, YY, PP and their clinical significance]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 631-636 [PMID: 24018426]
- 45 Díaz-Cabiale Z, Flores-Burgess A, Parrado C, Narváez M, Millón C, Puigcerver A, Coveñas R, Fuxe K, Narváez JA. Galanin receptor/neuropeptide y receptor interactions in the central nervous system. *Curr Protein Pept Sci* 2014; 15: 666-672 [PMID: 25175455]
- 46 Jonsson BH, Hellström PM. Motilin- and neuropeptide Y-like immunoreactivity in a psychophysiological stress experiment on patients with functional dyspepsia. *Integr Physiol Behav Sci* 2000; 35: 256-265 [PMID: 11330489]
- 47 Park JM, Baeg MK, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 72-77 [PMID: 24114042 DOI: 10.1007/s10620-013-2886-4]
- 48 Walecka-Kapica E, Klupińska G, Harasiuk A, Felicka E, Foryś S, Chojnacki C. [The influence of melatonin on concentration of nitric oxide metabolites in gastric juice in subjects with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 332-335 [PMID: 17679361]
- 49 Arushanian ÉB. [Melatonin as a drug: present status and perspectives]. *Eksp Klin Farmakol* 2014; 77: 39-44 [PMID: 25102735]
- 50 He MR, Song YG, Zhi FC. Gastrointestinal hormone abnormalities and G and D cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 443-446 [PMID: 15637765]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



益生菌对肠道上皮细胞保护机制的研究进展

杨金霞, 杨金彩

杨金霞, 北京大学第一医院中医、中西医结合科 北京市 100034

杨金彩, 中国农业大学动物医学院 北京市 100193

杨金霞, 助理研究员, 住院医师, 主要从事中西医结合临床研究。

作者贡献分布: 本文由杨金霞与杨金彩共同完成; 杨金霞审校。

通讯作者: 杨金霞, 助理研究员, 住院医师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院中医、中西医结合科。

yangjinxia1979@163.com

电话: 010-83572634

收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-08

Mechanisms underlying protective effects of probiotics on intestinal epithelial

Jin-Xia Yang, Jin-Cai Yang

Jin-Xia Yang, Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Jin-Cai Yang, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Correspondence to: Jin-Xia Yang, Assistant Researcher, Resident Physician, Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine, the First Hospital of Peking University, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. yangjinxia1979@163.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-08

Abstract

Intestinal epithelial cells (IECs), the first line of defense against pathogens, are an initial point of contact between the host and intestinal microbes. Growing evidence suggests that the interactions between the host and intestinal microbes may lead to dysregulated immune responses, while probiotics can reinforce the barrier function and exert a modest

stimulation of the immune system to prevent this situation. On one hand, probiotics exert antagonistic functions *via* competition for nutrients, metabolites, and occupying effect. Therefore, probiotics can regulate the endogenous gastrointestinal flora and restrain exogenous pathogenic bacteria. On the other hand, IECs recognize probiotics and their metabolites through pattern recognition receptors to stimulate the non-specific immune responses. In addition, probiotics can induce IECs to produce the mucus layer covering the entire intestinal tract and prevent attachment and invasion of various bacterial pathogens. Clinical trials have also shown beneficial effects of probiotics as a potential preventive method for inflammatory bowel disease such as Crohn disease and ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Intestinal epithelial; Mechanism underlying protective effect

Yang JX, Yang JC. Mechanisms underlying protective effects of probiotic on intestinal epithelial. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 577-583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.577>

摘要

肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)是机体抵御病原微生物的第一道防线, 是联系宿主和肠道微生物的主要桥梁。IECs与微生物的相互作用可能会引起免疫失调, 然而益生菌能通过屏障与免疫调节功能来预防肠道疾病的发生。首先, 益生菌具有生物拮抗功能, 可以通过争夺营养, 代谢产

背景资料

益生菌是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。目前, 研究以及应用最多的益生菌为双歧杆菌、乳酸杆菌及酵母菌。益生菌能够黏附于肠道中, 并通过短暂的定植来平衡和改变肠道内微生物菌群, 改善机体的免疫功能, 保护肠道的天然屏障, 有助于人体胃肠道内环境的稳态。

同行评议者

段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

■ 研发前沿

肠上皮细胞(intestinal epithelium cells, IECs)是机体抵御病原微生物的第一道防线,是联系宿主和肠道微生物的主要桥梁。IECs与微生物的相互作用可能会引起免疫失调,然而益生菌能通过屏障与免疫调节功能来预防肠道疾病的发生。研究表明不同益生菌与宿主相互作用的保护机制各不相同,故对其具体机制进行综述。

物,以及占位效应来调节肠道内微生物菌群,抑制肠道外源性潜在致病菌的生长;其次,益生菌能够改善机体的免疫功能,IECs通过模式识别受体识别益生菌及代谢产物,调节多个信号通路,调控受体的表达,激发机体自身非特异性免疫应答,从而产生一系列的免疫保护反应。另外,益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液,黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触,阻止细菌黏附于上皮细胞,从而保护肠道的屏障。临床试验进一步证实了益生菌是潜在的感染性肠炎如克罗恩病和溃疡性结肠炎治疗方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 肠道上皮细胞; 保护机制

核心提示: 益生菌对肠道上皮细胞的保护机制主要表现在两个方面,一方面是维持肠道微生态平衡,增强内源性防御屏障;另一方面改善肠道免疫防御屏障,抑制肠道过度炎症反应。实验研究和临床的应用证实了不同菌种、不同剂量的益生菌可能引起不同作用,因此仔细选择恰当的细菌种类和使用的标准剂量,在临床应用是必要的。

杨金霞, 杨金彩. 益生菌对肠道上皮细胞保护机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 577-583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/577.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.577>

0 引言

益生菌是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。目前,研究以及应用最多的益生菌为双歧杆菌、乳酸杆菌及酵母菌。益生菌能够黏附于肠道中,并通过短暂的定植来平衡和改善肠道内微生物菌群,改善机体的免疫功能,保护肠道的天然屏障,有助于人体胃肠道内环境的稳态。临床中益生菌应用于预防和治疗肠道免疫失调诱发的一些肠道的慢性感染性疾病如克罗恩病、溃疡性结肠炎^[1,2]以及肠易激综合征^[3]。另外一些荟萃分析认证了益生菌在治疗急性感染性腹泻中的作用^[4]。随着益生菌的广泛应用,其对人肠道上皮细胞的屏障保护成为热门研究的课题,研究^[5]表明不同益生菌与宿主相互作用的保护机制各不相同。其具体机制总结如下。

1 调节人体肠道微生态平衡

肠道中正常的微生态平衡对人体的健康至关重要,微生态的紊乱可能会导致多种肠道疾病的发生。研究证实益生菌至少可以通过以下3方面的作用起到维持肠道微生物稳态的作用。

1.1 形成肠道优势菌群 肠道微生态失衡会出现包括肠道内细菌过度繁殖、肠道通透性增加以及宿主免疫功能低下等现象。给动物服用双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌有助于肠道内优势种群的再形成,以维持肠道微生态区系平衡,改善肠道健康状况^[6]。此外,肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌具有生物拮抗功能,可以通过争夺营养^[7],抑制肠道外源性潜在致病菌的生长。

1.2 占位效应 黏附素是病原微生物重要的毒性因子^[8],致病菌通过黏附素黏附于肠道黏膜表面受体,进而产生一系列临床症状。益生菌一方面与病原微生物竞争肠上皮上相同的复合糖受体,阻止致病菌的定植;另一方面益生菌占据病原微生物的附着位点后促进机体形成保护屏障,抑制致病菌群的生存繁殖能力,进而抑制病原菌在肠道内繁殖。

1.3 代谢产物抑制作用 肠道内乳酸杆菌可产生一些酸性代谢产物如乳酸^[9],能够降低局部pH值,抑制沙门氏菌的生长^[10]。另外,许多乳酸杆菌都能产生细菌素,他是一种小分子耐热蛋白,能够作用于有害细菌细胞膜,使细菌细胞膜通透性增强^[11]。其次,乳酸杆菌等在人体内可产生过氧化氢,这也是乳酸杆菌产生抗菌作用的重要机制之一。研究^[12]表明, *L. johnsonii* NCC533产生的H₂O₂有助于抑制沙门氏菌的活力。

2 调节模式识别受体的表达并激活相关信号通路

肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)通过Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体(NOD like receptors, NLRs)等模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别益生菌及代谢产物的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)^[13]、调节核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)、过氧化物酶增殖激活受体γ(peroxisome proliferators activated receptor gamma, PPARγ)等信号通路,从而促进或者抵御炎症^[14]。

研究^[13]表明益生菌的脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)及某些蛋白的不同糖基化形式或许在其与宿主细胞的相互作用过程中起到了重要的功能。一篇结构与功能的相关性研究^[15]表明LTA的脂链在LGG(*L. rhamnosus* GG)与TLR2-6的相互作用及激活NF- κ B信号通路的过程中起重要作用。最近的研究^[16,17]证明乳酸杆菌与细胞膜接触的蛋白确实会发生糖基化, 这些蛋白包括LGG的p75蛋白以及*L. plantarum*上的一种起类似功能的蛋白。

TLR4在促进肠道上皮细胞增殖, 损伤的修复, 维持肠道黏膜屏障的完整性和肠道的稳态至关重要。活体研究^[18]表明LGG可以上调大鼠结肠中TLR4的表达。TLR4刺激引起环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的转录, 产生大量前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂), 激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 由磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等通路完成信号从EGFR到转录因子的传导^[19], 从而调节细胞生长、迁移、分化和增殖^[20,21]。

体外研究^[22,23]表明, 人肠道上皮细胞中位于顶膜的TLR9可以识别LGG的CpG DNA会抑制NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和p38磷酸化, 进而抑制NF- κ B的激活及白介素-8(interleukin 8, IL-8)的表达, 以维持肠道上皮细胞的完整性, 顶膜的TLR9也会引起机体对其他TLRs信号的耐受, 降低由TLR2信号产生的IL-8的表达。致病菌感染细胞后常会造成细胞的损伤或者入侵到细胞内而激活基底膜侧TLR9信号引起炎症反应, 而益生菌则不能越过肠道上皮屏障, 只能被顶膜的TLR9识别, 故引起抗炎反应, 维持肠道微生态的平衡。

体外研究^[24,25]表明, NOD1和NOD2也参与识别肠道共生菌, 介导炎症反应, 促进肠道内环境稳态。TLRs和NLRs通过协同作用, 在抵御入侵病原菌时, 激发最大的免疫应答反应^[26,27]。NLRs是胞质内的受体, NOD1识别二氨基庚二酸(diaminopimelic acid, DAP), 可抑制I κ B激酶和NF- κ B的激活^[28]。另有研究^[24]显示, 肠道内的共生菌可以通过NOD1调节肠道淋巴组织相关基因的表达, 维持肠道内环境的稳态。

3 调节细胞因子的表达及分泌

LGG可以上调IPEC-J2细胞TLR2的表达并抑

制IL-6的应答^[29]。*L. sobrius*降低IPEC-J1细胞中趋化因子IL-8, 升高抗炎因子IL-10的水平^[30]。IL-10是机体重要的抗炎因子, 有报道^[31]称TLR2信号通路刺激IL-10的分泌, 保护上皮细胞紧密连接蛋白。*Lactobacillus reuteri*可以通过抑制转录因子活化蛋白-1(activating protein 1, AP-1)相关信号通路, 阻止由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的巨噬细胞肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)大量分泌^[32]。Peña等^[33]通过体外实验揭示鼠李糖乳杆菌也能够抑制小鼠巨噬细胞分泌过量的TNF- α 。Kim等^[34]的研究表明LGG和*L. rhamnosus* GR-1能够促进THP-1细胞产生抗炎因子IL-10和粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)。另外的研究显示, *L. rhamnosus* GR-1诱导人肠黏膜固有层单个核细胞以及分泌较*E. coli*刺激更多的G-CSF^[35]。另有研究^[36]表明在轻到中度溃疡性结肠炎患者中合用嗜酸乳杆菌较单用柳氮磺胺吡啶治疗, 能显著降低病变结肠组织中IL-6的含量以及TNF- α 、NF- κ B的mRNA表达。

根据上述我们可以推断益生菌能够调节IECs中抗炎细胞因子、促炎细胞因子以及趋化因子的mRNA转录和相应蛋白表达, 一方面可以适度刺激IECs, 维持细胞抵御外来病原微生物的能力, 另一方面, 避免了过度炎症反应引起细胞损伤, 从而有效平衡细胞的炎症反应与抗炎反应, 控制病原微生物感染引起的过度炎症反应对细胞产生损伤。这提示我们益生菌的抗炎作用有可能是多种模式识别受体协同作用的结果, 而不同的细胞因子的表达可能是由相应的模式识别受体主导。

4 增强IECs屏障功能

肠上皮屏障包括IECs表面的理化屏障、上皮细胞层、上皮细胞间的紧密连接蛋白。IECs可以分泌黏蛋白、抗菌多肽(如防御素及血管生成素)以及碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)^[37], 在肠道上皮细胞表面形成一层理化屏障, 防止病原微生物黏附; 其次, IECs通过模式识别受体识别肠道内微生物, 发挥免疫调节功能; 另一方面IECs可通过紧密连接(tight junctions, TJs)调控细胞旁路运输, TJs由多种跨膜蛋白(occludin、claudin等)通过闭锁小带(zona occludens, ZO)-1、ZO-2和ZO-3等与细胞骨架相连, 以维持肠上皮完整性及正常

■ 相关报道

临床中益生菌应用于预防和治疗肠道免疫失调诱发的一些肠道的慢性感染性疾病如克罗恩病和溃疡性结肠炎及肠易激综合征等疾病。另外一些荟萃分析认证了益生菌在治疗急性感染性腹泻中的作用。

■ 创新盘点

益生菌具有生物拮抗功能, 可以通过争夺营养、代谢产物, 以及占位效应来调节肠道内微生物菌群, 抑制肠道外源性潜在致病菌的生长。其次, 益生菌能够改善机体的免疫功能, IECs通过模式识别受体识别益生菌及代谢产物, 调节多个信号通路, 调控受体的表达, 激发机体自身非特异性免疫应答, 从而产生一系列的免疫保护反应。另外, 益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液, 黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触, 阻止细菌黏附于上皮细胞, 从而保护肠道的屏障。

生理屏障功能^[38,39]。

4.1 促进黏蛋白分泌 研究^[40]表明益生菌能够诱导肠道上皮细胞产生大量富含黏蛋白的黏液, 黏液保护肠黏膜不与病原微生物接触, 阻止细菌黏附于上皮细胞, 从而抑制致病菌及毒素对肠上皮的定植, 为IECs提供安全的环境。黏液中具有与上皮细胞相似的细菌结合受体, 一旦细菌与黏蛋白上的受体结合, 就不能接近上皮细胞。黏液则随肠道的不断蠕动进入肠腔, 排出体外。杯状细胞分泌黏液重新补充于肠道上皮细胞表面。周而复始, 这也是部分益生菌为何只能短暂定植的原因。实验结果显示, 在HT29细胞中加入益生菌及致病性大肠杆菌共培养, 益生菌诱导黏蛋白3(mucin 3, MUC3) mRNA的大量表达, 促进MUC3的分泌, 并减少大肠杆菌的黏附^[41]。

4.2 紧密连接蛋白 紧密连接是由多种蛋白组合而成的复合蛋白, 包括ZO-1、occludin、claudin等。他就像缝线一样将细胞侧壁紧紧“缝合”在一起, 降低上皮细胞的通透性, 使水分、电解质、外界的病原微生物和有害的物质不能渗透进入机体内。一些病原菌和促炎因子可能导致上皮细胞间的紧密连接破坏, 使得有毒物质趁机通过细胞旁通路进入机体, 破坏肠道内环境的稳态, 引起肠道的损伤^[30]。体外研究^[42]表明, LGG可以阻抗*E. coli* O157: H7对上皮细胞结构及细胞间TJs的损害。益生菌相应的病原相关分子模式如脂磷壁酸或其分泌的相关分子被PRRs识别后引起相关信号通路的活化, 起到保护IECs^[43], 抵抗由肠道病原菌对TJs的破坏的作用。首先, 益生菌通过促进抗炎因子IL-10的分泌, 抑制趋化因子IL-8的分泌抵抗由肠道病原菌、促炎因子、化学因素对TJ的破坏^[30,31]; 其次, 益生菌引起PKC的激活, 增加ZO-1的表达, 维持IECs屏障的完整性^[44]; 再次, LGG产生的短链脂肪酸能够促进IECs的分化, 降低IECs的通透性, 增加跨膜电阻^[45], 保护IECs屏障^[46]; 另外, LGG分泌的低分子量可溶性多肽可以上调具有细胞保护性的热应激蛋白(heat shock protein, Hsp)25和Hsp72的表达, 有效保护IECs之间的紧密连接蛋白, 并通过活化PI3K/Akt通路, 增强上皮细胞屏障。

4.3 增加IAP活力 IAP存在于上皮细胞的顶端微绒毛的表面, 是IECs分化的一个重要指标。他的活力反映了隐窝微绒毛的完整性, 目前对于IAP在维持肠道内稳态的功能尚不完全了

解。已有的研究^[47]表明, LGG能通过增加IAP活力, 从而参与调节肠道表面的pH, 限制细菌侵入上皮细胞, 通过去磷酸化控制LPS引起的炎症反应以及肠道的严重损伤。因此IAP对于维持肠道屏障的稳态起到至关重要的作用。

4.4 抑制肠道上皮细胞的凋亡 有研究^[48]表明, LGG分泌的可溶性蛋白p75和p40可以激活PI3K/Akt信号通路, 刺激肠道上皮细胞分泌保护性热应激蛋白Hsp72和Hsp25, 增强肠道上皮细胞的增殖, 并有效抑制由TNF诱导的细胞凋亡。另外, LGG诱导G-CSF大量分泌, G-CSF一方面刺激JAK2/STAT3通路, 抑制氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)的活化, 降低*E. coli*引起的TNF- α 合成与分泌^[34]; 另一方面, G-CSF可以抑制TNF- α 介导的凋亡前体p38的活化而具有特异的抗细胞凋亡作用^[49]。此外, G-CSFR活化后可以通过Src迅速激活Akt信号通路。体内和体外实验表明, TLR2通过PI3K/Akt通路激活接头分子MyD88, 增强细胞的存活能力, 维持应激条件下细胞紧密连接蛋白的完整性。另有研究^[44,50-52]表明, PKC α 可以调节Akt的信号, 抑制细胞的凋亡, 调节细胞的完整性和细胞膜的通透性。

5 结论

益生菌对肠道上皮细胞的保护机制主要表现在两个方面, 一方面是维持肠道微生态平衡, 增强内源性防御屏障; 另一方面改善肠道免疫防御屏障, 抑制肠道过度炎症反应。近年来关于益生菌保护机制的研究广泛涉及到动物及人的模型, 越来越多的研究证实益生菌能预防和治疗胃肠道失调疾病。对益生菌可作为一种防治感染性肠道炎症性疾病的创新方法人们也寄予厚望。尽管LGG预防和治疗胃肠道疾病的效果并未得到充分证实, 但鉴于其超强的肠黏膜黏附能力, LGG常被选作为预防胃肠道感染和腹泻的潜在的治疗方法。另外3个Meta分析研究显示使用LGG能够治疗儿童的急性腹泻^[53-55]。将腹泻的发病时间缩短1.05 d, 以高剂量的LGG效果尤其明显。在住院的儿童中, 通过发酵乳制品每天摄入LGG也能够降低医源性胃肠道感染的风险^[56]。然而实验研究和临床的应用证实了不同菌种、不同剂量的益生菌可能引起不同作用, 因此仔细选择恰当的细菌种类和使用的标准剂量, 在临床应用是必要的。

6 参考文献

- 1 Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 307-315 [PMID: 17637082 DOI: 10.1017/S0029665107005563]
- 2 Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1585-1596 [PMID: 18623173 DOI: 10.1002/ibd.20525]
- 3 Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5973-5980 [PMID: 24106397 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.5973]
- 4 Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-382 [PMID: 16728323 DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70495-9]
- 5 van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol* 2013; 34: 208-215 [PMID: 23485516 DOI: 10.1016/j.it.2013.01.005]
- 6 Eizaguirre I, Urkia NG, Asensio AB, Zubillaga I, Zubillaga P, Vidales C, Garcia-Arenzana JM, Aldazabal P. Probiotic supplementation reduces the risk of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 699-702 [PMID: 11987081 DOI: 10.1053/jpsu.2002.32256]
- 7 Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 Suppl 1: S17 [PMID: 21995674 DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17]
- 8 Nagy B, Fekete PZ. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 443-454 [PMID: 16238018 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.07.003]
- 9 Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405-440 [PMID: 15374659 DOI: 10.1016/j.femsre.2004.01.003S0168 644504000142]
- 10 De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 259: 89-96 [PMID: 16684107 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00250.x]
- 11 Eijsink VG, Axelsson L, Diep DB, Håvarstein LS, Holo H, Nes IF. Production of class II bacteriocins by lactic acid bacteria; an example of biological warfare and communication. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 81: 639-654 [PMID: 12448760 DOI: 10.1023/A: 1020582211262]
- 12 Pridmore RD, Pittet AC, Praplan F, Cavadini C. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 and its role in anti-*Salmonella* activity. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 283: 210-215 [PMID: 18435747 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01176.x]
- 13 Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 66-78 [PMID: 22101918 DOI: 10.1038/nrmicro2690]
- 14 O'Flaherty S, Saulnier DM, Pot B, Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? *Gut Microbes* 2010; 1: 293-300 [PMID: 21327037 DOI: 10.4161/gmic.1.5.12924]
- 15 Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL, Dusselier M, Sels BF, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Lebeer S. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 161 [PMID: 23241240 DOI: 10.1186/1475-2859-11-161]
- 16 Fredriksen L, Mathiesen G, Moen A, Bron PA, Kleerebezem M, Eijsink VG, Egge-Jacobsen W. The major autolysin Acm2 from *Lactobacillus plantarum* undergoes cytoplasmic O-glycosylation. *J Bacteriol* 2012; 194: 325-333 [PMID: 22081384 DOI: 10.1128/JB.06314-11]
- 17 Lebeer S, Claes IJ, Balog CI, Schoofs G, Verhoeven TL, Nys K, von Ossowski I, de Vos WM, Tytgat HL, Agostinis P, Palva A, Van Damme EJ, Deelder AM, De Keersmaecker SC, Wuhrer M, Vanderleyden J. The major secreted protein Msp1/p75 is O-glycosylated in *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 15 [PMID: 22297095 DOI: 10.1186/1475-2859-11-15]
- 18 Amit-Romach E, Uni Z, Reifen R. Multistep mechanism of probiotic bacterium, the effect on innate immune system. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 277-284 [PMID: 19998380 DOI: 10.1002/mnfr.200800591]
- 19 Sheng H, Shao J, Townsend CM, Evers BM. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates proliferative signals in intestinal epithelial cells. *Gut* 2003; 52: 1472-1478 [PMID: 12970141 DOI: 10.1136/gut.52.10.1472]
- 20 Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 2003; 52: 988-997 [PMID: 12801956 DOI: 10.1136/gut.52.7.988]
- 21 Hsu D, Fukata M, Hernandez YG, Sotolongo JP, Goo T, Maki J, Hayes LA, Ungaro RC, Chen A, Breglio KJ, Xu R, Abreu MT. Toll-like receptor 4 differentially regulates epidermal growth factor-related growth factors in response to intestinal mucosal injury. *Lab Invest* 2010; 90: 1295-1305 [PMID: 20498653 DOI: 10.1038/labinvest.2010.100]
- 22 Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, Lee HK, Shen C, Cojocaru G, Shenouda S, Kagnoff M, Eckmann L, Ben-Neriah Y, Raz E. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1327-1336 [PMID: 17128265 DOI: 10.1038/ncb1500]
- 23 Ghadimi D, Vrese Md, Heller KJ, Schrezenmeir J. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 410-427 [PMID: 19714766 DOI: 10.1002/ibd.21057]
- 24 Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1

应用要点

近年来关于益生菌保护机制的研究广泛涉及到动物及人的模型, 越来越多的研究证实益生菌能预防和治疗胃肠道失调疾病。对益生菌可作为一种防治感染性肠道炎性疾病的创新方法人们也寄予厚望, 可作为预防胃肠道感染和腹泻的潜在的治疗方法。

名词解释

益生菌: 是一类能产生确切健康功效从而改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称。

- regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-510 [PMID: 18987631 DOI: 10.1038/nature07450]
- 25 Petnicki-Ocwieja T, Hrcncir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15813-15818 [PMID: 19805227 DOI: 10.1073/pnas.0907722106]
- 26 Netea MG, Ferwerda G, de Jong DJ, Jansen T, Jacobs L, Kramer M, Naber TH, Drenth JP, Girardin SE, Kullberg BJ, Adema GJ, Van der Meer JW. Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release. *J Immunol* 2005; 174: 6518-6523 [PMID: 15879155 DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6518]
- 27 Uehara A, Yang S, Fujimoto Y, Fukase K, Kusumoto S, Shibata K, Sugawara S, Takada H. Muramyl dipeptide and diaminopimelic acid-containing desmuramyl peptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2- and NOD1-dependent manner, respectively, in human monocytic cells in culture. *Cell Microbiol* 2005; 7: 53-61 [PMID: 15617523 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2004.00433.x]
- 28 Kim JG, Lee SJ, Kagnoff MF. Nod1 is an essential signal transducer in intestinal epithelial cells infected with bacteria that avoid recognition by toll-like receptors. *Infect Immun* 2004; 72: 1487-1495 [PMID: 14977954 DOI: 10.1128/IAI.72.3.1487-1495.2004]
- 29 Liu F, Li G, Wen K, Bui T, Cao D, Zhang Y, Yuan L. Porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) of rotavirus infection as a new model for the study of innate immune responses to rotaviruses and probiotics. *Viral Immunol* 2010; 23: 135-149 [PMID: 20373994 DOI: 10.1089/vim.2009.0088]
- 30 Roselli M, Finamore A, Britti MS, Konstantinov SR, Smidt H, de Vos WM, Mengheri E. The novel porcine *Lactobacillus sobrius* strain protects intestinal cells from enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 infection and prevents membrane barrier damage. *J Nutr* 2007; 137: 2709-2716 [PMID: 18029488]
- 31 Cario E. Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S62-S66 [PMID: 19079234 DOI: 10.1038/mi.2008.47]
- 32 Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1068-1083 [PMID: 18425802 DOI: 10.1002/ibd.20448]
- 33 Peña JA, Versalovic J. *Lactobacillus rhamnosus* GG decreases TNF- α production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by a contact-independent mechanism. *Cell Microbiol* 2003; 5: 277-285 [PMID: 12675685 DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.t01-1-00275.x]
- 34 Kim SO, Sheikh HI, Ha SD, Martins A, Reid G. G-CSF-mediated inhibition of JNK is a key mechanism for *Lactobacillus rhamnosus*-induced suppression of TNF production in macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1958-1971 [PMID: 16889627 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00763.x]
- 35 Martins AJ, Colquhoun P, Reid G, Kim SO. Reduced expression of basal and probiotic-inducible G-CSF in intestinal mononuclear cells is associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 515-525 [PMID: 19058228 DOI: 10.1002/ibd.20808]
- 36 Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4145-4151 [PMID: 20806430 DOI: 10.3748/wjg.v16.i33.4145]
- 37 Lallès JP. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutr Rev* 2010; 68: 323-332 [PMID: 20536777 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x]
- 38 Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr* 2005; 94: 386-393 [PMID: 16092447 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01904.x]
- 39 Hossain Z, Hirata T. Molecular mechanism of intestinal permeability: interaction at tight junctions. *Mol Biosyst* 2008; 4: 1181-1185 [PMID: 19396381 DOI: 10.1039/b800402a]
- 40 Mattar AF, Teitelbaum DH, Drongowski RA, Yongyi F, Harmon CM, Coran AG. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 586-590 [PMID: 12471471 DOI: 10.1007/s00383-002-0855-7]
- 41 Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833 [PMID: 12740338 DOI: 10.1136/gut.52.6.827]
- 42 Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, Gordanpour M, Sherman PM. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7-induced changes in epithelial barrier function. *Infect Immun* 2008; 76: 1340-1348 [PMID: 18227169 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
- 43 Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci* 2013; 9: 99-107 [PMID: 24353483 DOI: 10.2174/1573401311309020004]
- 44 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology* 2004; 127: 224-238 [PMID: 15236188 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.015]
- 45 Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008; 100: 297-305 [PMID: 18346306 DOI: 10.1017/S0007114508888733]
- 46 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
- 47 Geddes K, Philpott DJ. A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance.

- Gastroenterology* 2008; 135: 8-12 [PMID: 18549817 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.006]
- 48 Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-C1030 [PMID: 16306130 DOI: 10.1152/ajpcell.00131.2005]
- 49 Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-50965 [PMID: 12393915 DOI: 10.1074/jbc.M207050200]
- 50 Stuart RO, Nigam SK. Regulated assembly of tight junctions by protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6072-6076 [PMID: 7597083 DOI: 10.1073/pnas.92.13.6072]
- 51 Turner JR, Angle JM, Black ED, Joyal JL, Sacks DB, Madara JL. PKC-dependent regulation of transepithelial resistance: roles of MLC and MLC kinase. *Am J Physiol* 1999; 277: C554-C562 [PMID: 10484342]
- 52 Mullin JM, Laughlin KV, Ginanni N, Marano CW, Clarke HM, Peralta Soler A. Increased tight junction permeability can result from protein kinase C activation/translocation and act as a

- tumor promotional event in epithelial cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 231-236 [PMID: 11193580 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05246.x]
- 53 Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-881 [PMID: 17402990 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x]
- 54 Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079-1087 [PMID: 21899584 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x]
- 55 Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467-476 [PMID: 23841880 DOI: 10.1111/apt.12403]
- 56 Hojsak I, Abdović S, Szajewska H, Milosević M, Krznarić Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: e1171-e1177 [PMID: 20403940 DOI: 10.1542/peds.2009-2568]

同行评价

益生菌能够调节肠道内微生物菌群, 改善机体的免疫功能, 保护肠道的屏障, 对预防病原微生物入侵起到重要作用, 近年来成为人们关注的一个热点. 进行这方面的文献综述, 对人们了解最新研究进展具有重要价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



溶酶体参与细胞凋亡的主要途径及其机制

李敏, 廖明

■背景资料

溶酶体最初由De Duve等于1955年发现, 并定义为胞质内由单层膜包围的含有酸性水解酶的小泡, 其广泛分布于除红细胞以外所有哺乳动物细胞中。Cathepsins均以酶原形式合成, 可被其他蛋白水解酶活化, 或在酸性条件下自水解活化。溶酶体酶不仅参与了溶酶体内部的蛋白水解活动, 其释放到胞液中或分泌到细胞外会引发各种细胞病变。

李敏, 廖明, 广西医科大学医学科学实验中心 区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室 广西壮族自治区南宁市530021

李敏, 主要从事肝纤维化的药物治疗及其蛋白质组学的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160063

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019167

广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-03, GK2014-ZZ05

作者贡献分布: 本文综述由李敏完成; 廖明审校。

通讯作者: 廖明, 副研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路22号, 广西医科大学医学科学实验中心, 区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室。lminggx@163.com
电话: 0771-5358354

收稿日期: 2014-10-22 修回日期: 2014-12-11

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Lysosomal signaling pathways and apoptosis

Min Li, Ming Liao

Min Li, Ming Liao, Medical Scientific Research Centre, Guangxi Medical University, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160063; Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFBA019167; Foundation of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nos. GK2013-13-A-01-03, GK2014-ZZ05

Correspondence to: Ming Liao, Associate Researcher, Medical Scientific Research Centre, Guangxi Medical University, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, 22 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lminggx@163.com

Received: 2014-10-22 Revised: 2014-12-11

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

The lysosome is a membranous organelle that exists in all protozoa and cells of multicellular animals. Studies have shown that lysosome

metabolic pathways are closely related to cell apoptosis. This paper reviews the structure of lysosomes, lysosome membrane permeability and cell apoptosis, the main way through which lysosomes participate in cell apoptosis, and the involvement of lysosomal signaling pathways in the apoptosis of hepatic stellate cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lysosome; Cell apoptosis; Mitochondria

Li M, Liao M. Lysosomal signaling pathways and apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 584-589 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/584.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.584>

摘要

溶酶体是一种膜性细胞器, 存在于所有原生动物和多细胞动物的细胞中。研究表明溶酶体代谢途径与细胞凋亡紧密相关。本文综述了溶酶体结构、溶酶体膜通透化与细胞凋亡、溶酶体参与细胞凋亡的主要途径, 以及本项目组研究的肝星状细胞凋亡的溶酶体途径。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溶酶体; 细胞凋亡; 线粒体

核心提示: 本文通过调查归纳相关文献, 对溶酶体结构、溶酶体膜通透化与细胞凋亡、溶酶体参与细胞凋亡的主要途径进行综合论述, 同时本项目组还对肝星状细胞凋亡的溶酶体途径进行了研究, 并论证溶酶体代谢途径与细胞凋亡之间的关联。

■同行评议者

魏继福, 研究员,
江苏省人民医院

李敏, 廖明. 溶酶体参与细胞凋亡的主要途径及其机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 584-589 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/584.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.584>

0 引言

溶酶体是一种膜性细胞器, 存在于所有原生动物的多细胞动物的细胞中. 研究^[1,2]表明溶酶体代谢途径参与细胞凋亡, 溶酶体的多种蛋白酶, 如组织蛋白酶(Cathepsins)、溶酶体膜糖蛋白(lysosome-associated membrane glycoprotein, Lamp)的信号途径参与了细胞凋亡. 现对溶酶体的结构、溶酶体膜的变化与细胞凋亡, 溶酶体介导的细胞凋亡机制及肝星状细胞凋亡中的溶酶体途径做一综述.

1 溶酶体的结构

有相关资料显示, 溶酶体最早发现与1955年, 其发现者是以De Duve等^[3]为首的研究团队, 他们对该物质进行了定义, 认为溶酶体是胞质内被单层膜所围绕的包含酸性水解酶的小泡, 研究中还发现该物质的主要分布区域是全部哺乳动物的细胞内部(不包括红细胞).

对溶酶体的内部组成进行分析可知, 蛋白酶、脂酶、核酸酶、糖苷酶等是构成溶酶体的重要部分, 溶酶体内部包含的酶类物质多达六十多种, 这些物质都可以非特异性降解胞内大分子, 大部分属于糖蛋白水解酶^[4].

溶酶体内的Cathepsin是研究最为深入的水解酶. 根据其不同水解位点, 可分为B、C、H、F、K、L、O、S、V、W、X等. Cathepsins均以酶原形式合成, 可被其他蛋白水解酶活化, 或在酸性条件下自水解活化^[5]. 活化的Cathepsin B和Cathepsins L在溶酶体中浓度高达1 mmol/L, 占其蛋白含量的20%. 溶酶体酶不仅参与了溶酶体内部的蛋白水解活动, 其释放到胞液中或分泌到细胞外会引发各种细胞病变, 更为重要的是这些酶类参与了细胞的凋亡过程, 对机体产生广泛影响^[1,6].

2 溶酶体膜的通透化与细胞凋亡

溶酶体膜通透化后, 细胞有不同的形态学后果, 针对细胞质, 释放一定量的溶酶体水解酶能够对凋亡类细胞以及类凋亡类细胞造成严重影响, 导致其发生死亡, 如果对细胞质进行全面溶酶体水解酶释放, 则会造成细胞在短时间内

出现坏死反应^[7,8]. 在细胞凋亡的模型研究中, 溶酶体膜通透化发生在凋亡早期, 并且是引起细胞凋亡和凋亡样细胞死亡的关键因素^[9,10]. 调控溶酶体膜通透化的关键分子和酶类为活性氧、鞘氨醇、Cathepsins和原癌基因*Bcl-2*蛋白家族, 正是这些关键因子调控溶酶体膜的通透性, 进而调控细胞凋亡.

2.1 活性氧 受到不同类型的细胞的凋亡反应的影响, 细胞内部出现了更多的活性氧, 这会引发溶酶体膜出现通透现象, 还会加速细胞的死亡过程. 通常情况下, 活性氧被认为是通过溶酶体内包含的铁来损害溶酶体膜^[11]. 自由态的铁能够对过氧化氢发生催化作用, 加速其发生反应, 形成羟基自由基, 从而导致溶酶体膜受到损伤, 最终引发溶酶体膜发生崩解^[12,13]. 铁离子螯合剂去铁敏能够对溶酶体膜发挥良好的保护作用, 保证其维持完整状态, 对氧化应激过程进行有效抑制, 从而减少由溶酶体引发的细胞死亡现象^[14-16]. 另外, 针对由氧化应激导致的细胞死亡现象, 可以发现一些溶酶体膜通透现象, 同时可见线粒体生成活性氧的正反馈环路, 这表明溶酶体诱发的细胞凋亡反应与线粒体之间存在不可忽视的联系^[17].

2.2 鞘氨醇 鞘氨醇是由内质网上的神经酰胺在神经酰胺酶的酰基化作用下生成一种亲脂性的弱碱^[18], 具有溶酶体趋向性. 通过使用鞘氨醇开展氧化应激损伤溶酶体的研究, 也就是溶酶体膜通透化实验, 研究^[7,8,19,20]结果显示, 溶酶体膜通透化可以造成凋亡细胞、类凋亡细胞以及类细胞存在坏死现象的细胞出现死亡反应. 鞘氨醇经历溶酶体内部的质子化过程后, 能够发挥良好的去垢剂功效, 造成溶酶体膜出现失稳反应. 针对一些浓度相对较低的鞘氨醇, 则能够导致大量的级联放大细胞发出凋亡信号, 引发溶酶体膜发生通透反应, 线粒体失去应有的膜电位, 或者诱发凋亡酶的活化等^[21]. 针对剂量相对较高的鞘氨醇, 则可以引发溶酶体在短时间内发生崩解, 加速细胞的坏死过程^[8]. 针对那些促凋亡因素, 例如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等, 他们能够促进细胞内部的鞘氨醇含量发生提高, 从而导致溶酶体膜的通透化反应, 最终造成细胞凋亡^[22,23].

2.3 溶酶体Cathepsins 敲除Cathepsins B的肝细胞无法对以TNF- α 为诱导的溶酶体膜通透进行敏感反应, 这说明Cathepsins B能够直接对溶

■ 研究前沿

溶酶体释放的促凋亡因子包括蛋白酶、脂酶等, 其中尤以组织蛋白酶研究得最充分, 可通过线粒体依赖和非依赖途径介导肝星状细胞凋亡, 但是否还有其他因子参与、其中是否有沟通、通过何种途径沟通仍有待探明.

■ 相关报道

Kahraman等发现NK/NKT细胞表达大量的TRAIL导致了细胞凋亡和肝脏损伤,其中也牵涉到了溶酶体Cathepsin B蛋白的释放。可见,溶酶体蛋白Cathepsins介导细胞凋亡与炎症反应的并不是简单的上下游的关系。

酶体膜通透发生诱导,也说明该过程中存在一条溶酶体膜通透,专门对Cathepsins B的激活过程发挥诱导作用,Cathepsins B再进一步诱导溶酶体膜通透的正反馈环路^[22]。有报道鞘氨醇能把表达Cathepsins B的肝细胞溶酶体通透化,但不能通透敲除Cathepsins B的肝细胞的溶酶体;而表达组织Cathepsins B内部存在一定的内源性抑制剂蛋白Spi2A,该物质可以促进TNF- α 诱导的溶酶体膜通透发生减少^[24]。对于浓度较高的过氧化氢,其在促使初级小泡细胞走向死亡的过程中,Cathepsins抑制剂也可以发挥其缓解溶酶体膜通透程度的功效^[25]。以上资料均说明Cathepsins可以对溶酶体产生直接的破坏作用。

2.4 Bcl-2蛋白家族 Bcl-2家族蛋白是细胞凋亡调节子中的重要部分,有相关报道显示,Bcl-2家族中的促凋亡蛋白Bax能够与溶酶体之间发生直接的相互作用。研究成纤维细胞发生凋亡的具体过程可知,Bax出现构象变化后能够实现由胞浆到溶酶体膜的位置转移,对溶酶体膜通透发挥诱导作用^[26],同时利用Cathepsins D的释放过程,启动细胞凋亡反应。游离脂肪酸在诱导肝细胞溶酶体膜通透的过程中同样也需要借助Bax^[27]。棕榈酸能够对Bax进行诱导,使其产生“凋亡构象”,从而促使Bax发生位置转移,逐步移动到溶酶体上。敲除Bax基因以及过表达Bcl-XL能够对细胞发挥良好的保护作用,避免细胞受到棕榈酸的诱导,导致溶酶体膜发生通透反应或者造成细胞死亡^[27,28]。针对无细胞体系,在存在Bax的情况下,单独的BH3结构域肽段能够造成纯化的溶酶体出现泄露现象^[29]。另外,针对个别细胞系,肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)会产生诱导作用,以其为诱导的细胞死亡通常会同时出现Bax和Bim的位置转移,逐步移至溶酶体膜上,最终引发溶酶体膜通透^[22,30],而以上过程均出现在线粒体发生变动的初始阶段,例如细胞色素C开始释放,线粒体逐步丧失膜电位的时候,这反映了Bcl-2家族中的Bim和Bax内部促凋亡蛋白可以在线粒体外膜通透的上游位置对溶酶体膜通透产生独立的诱导作用。此外,Bid也是诱导溶酶体膜通透的重要物质之一。在TNF- α 为诱导的肝细胞凋亡研究模型中,就是通过Bid的剪切激活作用诱导溶酶体膜发生通透反应^[23,29]。

除了以上提到的物质之外,还有很多物质也参与了细胞凋亡反应中的溶酶体膜通过过程,这些物质不但包括游离脂肪酸、胆固醇的氧化产物、胆盐等代谢中间产物,还包括p53及LAPF、 β 淀粉样多肽等物质,这些物质参与溶酶体膜通透的机制各不相同;另外,溶酶体相关膜蛋白Lamp-1、Lamp-2等也能够对溶酶体膜通透发挥关键的调控作用^[31]。

3 溶酶体介导的细胞凋亡机制

溶酶体膜通透反应进行到一定阶段后,其内部包含的很多水解酶会逐渐释放到胞浆中,对下游信号分子进行剪切处理就可以诱导细胞凋亡开始执行,并利用线粒体依赖途径以及非线粒体依赖途径实现对细胞凋亡的有效介导。

3.1 溶酶体-线粒体途径诱导细胞凋亡 Cathepsins属于溶酶体内部含量最大的一种蛋白酶,通常认为Cathepsins在溶酶体参与细胞凋亡启动与执行的过程中发挥十分关键的作用。Cathepsins的生成形式表现为酶原,利用蛋白水解酶能够对一些肽链进行切除,进而实现对他的激活,该类蛋白酶的活性受到很多因素的影响,例如合成酶原的活化作用、内源性抑制剂以及pH值等也能够对其发挥一定的调节作用^[32,33]。例如,组织蛋白酶Cathepsins B、D、H和L可以对促凋亡蛋白Bid进行水解,其水解产物可以发生移位,转移至线粒体上,从而引发Bax/Bak的激活^[9,34]。而Cathepsins不但可以对Bid进行有效水解,而且可以对Bcl-2等抗凋亡蛋白发挥水解功效^[35]从而直接或间接导致线粒体通透性改变,使线粒体促凋亡因子,如细胞色素C、凋亡诱导因子等释放进入细胞质,最终诱导细胞死亡^[9,34]。

溶酶体还可通过自噬途径获得大量的氧化还原活性铁,进而在溶酶体腔内部产生浓度较高的活性铁^[36,37],而此类活性铁能够提高溶酶体对氧化应激的敏感度。在这种情况下,细胞内部仅需要少量的氧化应激,既可以造成溶酶体膜的失稳,进而造成溶酶体内的水解酶发生释放,逐渐释放到细胞质上,对线粒体造成损伤。溶酶体中包含的磷脂酶类水解酶可以造成线粒体发生损伤,除磷脂酶类外的水解酶也可以对Bid等促凋亡蛋白进行激活,间接引发线粒体损伤^[38],最终导致细胞死亡。

溶酶体膜不稳定不仅能引起Cathepsins释放,同样糜蛋白酶也会释放。在中性条件下,其

释放出来的糜蛋白酶可以实现特异性剪切Bid, 剪切后形成的Bid截断体能够对线粒体释放细胞色素C发挥诱导作用, 进而通过溶酶体线粒体途径, 诱导细胞凋亡^[39]。

3.2 溶酶体-非线粒体途径诱导细胞凋亡 如前所述, Cathepsins在溶酶体中含量非常丰富, Cathepsins不但对线粒体途径存在很大依赖, 进而参与到细胞凋亡过程中, 而且能够在不依赖线粒体途径的情况下诱导细胞凋亡。例如, 针对常见的炎症反应凋亡现象, Cathepsins就起到十分关键的作用。TNF- α 属于炎症介质的一种, 具备普遍的生物学功效, 能够对细胞凋亡产生一定促进作用^[40-42]。针对暴发性肝功能衰竭现象, TNF- α 能够发挥广泛的肝细胞凋亡介导作用^[43], 通过应用Cathepsin B抑制剂, 能够有效促进肝细胞凋亡现象的减少, 缓解肝脏损伤^[44]。此外, Kahraman等^[45]在研究中发现, 在胆汁郁积引发肝损伤中, NK/NKT细胞表达很多的TRAIL引发细胞凋亡并造成肝脏损伤。由此可知, Cathepsins介导细胞凋亡和炎症反应之间存在密切的联系, 他们彼此发生作用, 相互进行影响, 是一个关系紧密的有机系统。

4 溶酶体途径与肝星状细胞凋亡

在肝星状细胞凋亡研究过程中, Saile等^[46]研究发现Bcl-2家族蛋白通过调节线粒体膜电位变化和影响膜通透性的改变进而改变线粒体蛋白释放, 调控细胞凋亡。当静息的肝星状细胞强烈表达抗凋亡基因Bcl-2和Bcl-XL, 活化后的肝星状细胞的Bcl-2和Bcl-XL明显降低, Bax蛋白在活化后则显著升高, Bcl-2/Bax比值下降, 从而促进活化的肝星状细胞凋亡。现已发现芦荟布洛芬能通过线粒体激活Caspase9和Caspase3, 同时上调Bax/Bcl-2比值, 从而改变溶酶体膜通透性, 诱导肝星状细胞凋亡^[47]。熊果酸花生和四烯酰甘油体外诱导肝星状细胞凋亡的过程与芦荟布洛芬基本相似^[48,49]。

在课题组的研究中, 以牛磺酸和表没食子儿茶素没食子酸酯和三羟基异黄酮三者组成的联合用药作用肝星状细胞, 具有明显的抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡的抗肝纤维化的作用^[50-53]。为探明联合用药诱导肝星状细胞凋亡的机制, 课题组运用同位素标签的iTRAQ技术结合高效液相色谱-电喷雾串联质谱的定量蛋白质组学方法, 分析联合用药作用肝星状细胞后差异表达的蛋白质。结果发现溶

酶体Cathepsins D、Cathepsins B、LAMP 1和LAMP 2蛋白在联合用药作用肝星状细胞后表达升高, 同时采用了Western blot进行了验证。这些结果表明溶酶体途径参与了肝星状细胞的凋亡。

5 结论

经溶酶体途径引起的细胞凋亡是一个比较复杂的过程。每一个环节, 每一个细胞因子、蛋白是如何发挥作用的还有待于进一步研究。受到部分促凋亡因素的影响, 溶酶体膜能够出现部分通透现象, 部分释放蛋白因子, 以这种形式参与到细胞凋亡过程中。溶酶体膜通透化对于溶酶体发挥细胞凋亡调控作用有着十分关键的作用, 活性氧、鞘氨醇、组织蛋白酶、Bcl-2蛋白等因子可以介导溶酶体膜通透, 但这些信号分子通过哪些途径作用于溶酶体膜尚不清楚。在溶酶体膜通透实现过程中, 对于内容物释放的诱导方式还不确定, 其中通过形成孔道实现诱导或者通过改变膜曲率实现诱导还存在争议。由溶酶体释放的促凋亡因子通常包括蛋白酶以及脂酶等, 针对以上物质, 组织蛋白酶是最主要的研究对象, 该物质可通过线粒体依赖和非依赖途径介导肝星状细胞凋亡, 但是否还有其他因子参与、其中是否有沟通、通过何种途径沟通仍有待探明。对以上重要问题开展深入分析和研究, 能够清晰地阐述细胞凋亡过程中溶酶体膜通透的分子机制, 同时促进细胞凋亡相关研究工作的顺利开展。

6 参考文献

- 1 李志刚, 张智博. 溶酶体组织蛋白酶参与细胞凋亡过程的分子机制. 中国肿瘤生物治疗杂志 2009; 16: 648-652
- 2 Chen JW, Pan W, D'Souza MP, August JT. Lysosome-associated membrane proteins: characterization of LAMP-1 of macrophage P388 and mouse embryo 3T3 cultured cells. Arch Biochem Biophys 1985; 239: 574-586 [PMID: 3923938]
- 3 De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. Annu Rev Physiol 1966; 28: 435-492 [PMID: 5322983 DOI: 10.1146/annurev.ph.28.030166.002251]
- 4 Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 622-632 [PMID: 17637737 DOI: 10.1038/nrm2217]
- 5 钟啸. 溶酶体的研究进展. 中国生物制品学杂志 2008; 21: 827-829
- 6 郑媛媛, 刘伟敬, 刘华锋. 溶酶体组织蛋白酶B和D调控细胞凋亡及炎症反应的研究进展. 临床医学工程 2014; 21: 126-128
- 7 Brunk UT, Dalen H, Roberg K, Hellquist HB. Photo-oxidative disruption of lysosomal

■创新盘点

经溶酶体途径引起的细胞凋亡是一个比较复杂的过程。在一些促凋亡因子的刺激下, 溶酶体膜可发生部分通透, 选择性地释放一些蛋白因子, 从而参与到细胞凋亡途径中。对这些关键问题进行深入研究, 将阐明细胞(包括肝星状细胞)凋亡过程中溶酶体膜通透的分子机制, 并推进细胞凋亡精确机制的研究进展。

■应用要点

NF- κ B可以通过上调Spi2A抑制溶酶体Cathepsin B蛋白的活性,起抗凋亡的作用。以牛磺酸和表没食子儿茶素没食子酸酯和三羟基异黄酮三者组成的联合用药作用肝星状细胞,能诱导细胞凋亡从而抗肝纤维化。肝星状细胞凋亡与溶酶体Cathepsins D、Cathepsins B、LAMP 1和LAMP 2蛋白相关。

- 8 Kågedal K, Zhao M, Svensson I, Brunk UT. Sphingosine-induced apoptosis is dependent on lysosomal proteases. *Biochem J* 2001; 359: 335-343 [PMID: 11583579]
- 9 Guicciardi ME, Leist M, Gores GJ. Lysosomes in cell death. *Oncogene* 2004; 23: 2881-2890 [PMID: 15077151 DOI: 10.1038/sj.onc.1207512]
- 10 Leist M, Jäätelä M. Triggering of apoptosis by cathepsins. *Cell Death Differ* 2001; 8: 324-326 [PMID: 11550083 DOI: 10.1038/sj.cdd.4400859]
- 11 Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 833-840 [PMID: 11978485 DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00772-4]
- 12 Mak IT, Weglicki WB. Characterization of iron-mediated peroxidative injury in isolated hepatic lysosomes. *J Clin Invest* 1985; 75: 58-63 [PMID: 3965512 DOI: 10.1172/JCI111697]
- 13 Link G, Pinson A, Hershko C. Iron loading of cultured cardiac myocytes modifies sarcolemmal structure and increases lysosomal fragility. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 127-134 [PMID: 8426074]
- 14 Doulias PT, Christoforidis S, Brunk UT, Galaris D. Endosomal and lysosomal effects of desferrioxamine: protection of HeLa cells from hydrogen peroxide-induced DNA damage and induction of cell-cycle arrest. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 719-728 [PMID: 14583336 DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00396-4]
- 15 Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT. Intralysosomal iron chelation protects against oxidative stress-induced cellular damage. *FEBS J* 2006; 273: 3106-3117 [PMID: 16762036 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05321.x]
- 16 Yu Z, Li W, Brunk UT. 3-Aminopropanal is a lysosomotropic aldehyde that causes oxidative stress and apoptosis by rupturing lysosomes. *APMIS* 2003; 111: 643-652 [PMID: 12969020 DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110607.x]
- 17 Terman A, Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT. Lysosomal labilization. *IUBMB Life* 2006; 58: 531-539 [PMID: 17002981]
- 18 孙九丽, 林慧珍, 苟萍. 鞘脂代谢及其相关疾病研究进展. *生物技术* 2011; 21: 93-97
- 19 Cirman T, Oresić K, Mazovec GD, Turk V, Reed JC, Myers RM, Salvesen GS, Turk B. Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins. *J Biol Chem* 2004; 279: 3578-3587 [PMID: 14581476]
- 20 Boya P, Andreau K, Poncet D, Zamzami N, Perfettini JL, Metivier D, Ojcius DM, Jäätelä M, Kroemer G. Lysosomal membrane permeabilization induces cell death in a mitochondrion-dependent fashion. *J Exp Med* 2003; 197: 1323-1334 [PMID: 12756268 DOI: 10.1084/jem.20021952]
- 21 Kågedal K, Johansson U, Ollinger K. The lysosomal protease cathepsin D mediates apoptosis induced by oxidative stress. *FASEB J* 2001; 15: 1592-1594 [PMID: 11427496 DOI: 10.1096/fj.00-0708fje]
- 22 Werneburg NW, Guicciardi ME, Bronk SF, Gores GJ. Tumor necrosis factor- α -associated lysosomal permeabilization is cathepsin B dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G947-G956 [PMID: 12223355 DOI: 10.1152/ajpgi.00151.2002]
- 23 Werneburg N, Guicciardi ME, Yin XM, Gores GJ. TNF- α -mediated lysosomal permeabilization is FAN and caspase 8/Bid dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G436-G443 [PMID: 15075251 DOI: 10.1152/ajpgi.00019.2004]
- 24 Liu N, Raja SM, Zazzeroni F, Metkar SS, Shah R, Zhang M, Wang Y, Brömme D, Russin WA, Lee JC, Peter ME, Froelich CJ, Franzoso G, Ashton-Rickardt PG. NF- κ B protects from the lysosomal pathway of cell death. *EMBO J* 2003; 22: 5313-5322 [PMID: 14517268 DOI: 10.1093/emboj/cdg510]
- 25 Yin L, Stearns R, González-Flecha B. Lysosomal and mitochondrial pathways in H₂O₂-induced apoptosis of alveolar type II cells. *J Cell Biochem* 2005; 94: 433-445 [PMID: 15534871 DOI: 10.1002/jcb.20277]
- 26 Kågedal K, Johansson AC, Johansson U, Heimlich G, Roberg K, Wang NS, Jürgensmeier JM, Ollinger K. Lysosomal membrane permeabilization during apoptosis--involvement of Bax? *Int J Exp Pathol* 2005; 86: 309-321 [PMID: 16191103 DOI: 10.1111/j.0959-9673.2005.00442.x]
- 27 Werneburg NW, Guicciardi ME, Bronk SF, Kaufmann SH, Gores GJ. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand activates a lysosomal pathway of apoptosis that is regulated by Bcl-2 proteins. *J Biol Chem* 2007; 282: 28960-28970 [PMID: 17686764 DOI: 10.1074/jbc.M705671200]
- 28 Feldstein AE, Werneburg NW, Li Z, Bronk SF, Gores GJ. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1339-G1346 [PMID: 16484678 DOI: 10.1152/ajpgi.00509.2005]
- 29 Guicciardi ME, Bronk SF, Werneburg NW, Yin XM, Gores GJ. Bid is upstream of lysosome-mediated caspase 2 activation in tumor necrosis factor α -induced hepatocyte apoptosis. *Gastroenterology* 2005; 129: 269-284 [PMID: 16012953 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.022]
- 30 Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, Burgart LJ, Gores GJ. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185-194 [PMID: 15239102 DOI: 10.1002/hep.20283]
- 31 赵凯, 卫涛涛. 溶酶体与细胞凋亡. *生命科学* 2011; 23: 1063-1068
- 32 Turk B, Turk D, Turk V. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 98-111 [PMID: 10708852 DOI: 10.1016/S0167-4838(99)00263-0]
- 33 Turk V, Turk B, Guncar G, Turk D, Kos J. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer. *Adv Enzyme Regul* 2002; 42: 285-303 [PMID: 12123721 DOI: 10.1016/S0065-2571(01)00034-6]
- 34 Brunk UT, Neuzil J, Eaton JW. Lysosomal involvement in apoptosis. *Redox Rep* 2001; 6: 91-97 [PMID: 11450988 DOI: 10.1179/1351000011015360]

- 94]
- 35 Česen MH, Pegan K, Spes A, Turk B. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1245-1251 [PMID: 22465226 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.03.005]
 - 36 Yu Z, Persson HL, Eaton JW, Brunk UT. Intralysosomal iron: a major determinant of oxidant-induced cell death. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1243-1252 [PMID: 12726912 DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00109-6]
 - 37 Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT. Cell sensitivity to oxidative stress is influenced by ferritin autophagy. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 1647-1658 [PMID: 21419217]
 - 38 Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. The lysosomal-mitochondrial axis theory of postmitotic aging and cell death. *Chem Biol Interact* 2006; 163: 29-37 [PMID: 16737690 DOI: 10.1016/j.cbi.2006.04.013]
 - 39 Zhao K, Zhao X, Tu Y, Miao Q, Cao D, Duan W, Sun Y, Wang J, Wei T, Yang F. Lysosomal chymotrypsin B potentiates apoptosis via cleavage of Bid. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 2665-2678 [PMID: 20361227 DOI: 10.1007/s00018-010-0356-0]
 - 40 Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, Gores GJ. Cathepsin B knockout mice are resistant to tumor necrosis factor- α -mediated hepatocyte apoptosis and liver injury: implications for therapeutic applications. *Am J Pathol* 2001; 159: 2045-2054 [PMID: 11733355 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63056-8]
 - 41 Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 331-367 [PMID: 10358762 DOI: 10.1146/annurev.immunol.17.1.331]
 - 42 Bradham CA, Plümpe J, Manns MP, Brenner DA, Trautwein C. Mechanisms of hepatic toxicity. I. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol* 1998; 275: G387-G392 [PMID: 9724248]
 - 43 Guicciardi ME, Deussing J, Miyoshi H, Bronk SF, Svingen PA, Peters C, Kaufmann SH, Gores GJ. Cathepsin B contributes to TNF- α -mediated hepatocyte apoptosis by promoting mitochondrial release of cytochrome c. *J Clin Invest* 2000; 106: 1127-1137 [PMID: 11067865 DOI: 10.1172/JCI9914]
 - 44 Yan BZ, Wang W, Chen LY, Bi MR, Lu YJ, Li BX, Yang BS. Role of cathepsin B-mediated apoptosis in fulminant hepatic failure in mice. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1231-1236 [PMID: 19291823 DOI: 10.3748/wjg.15.1231]
 - 45 Kahraman A, Barreyro FJ, Bronk SF, Werneburg NW, Mott JL, Akazawa Y, Masuoka HC, Howe CL, Gores GJ. TRAIL mediates liver injury by the innate immune system in the bile duct-ligated mouse. *Hepatology* 2008; 47: 1317-1330 [PMID: 18220275 DOI: 10.1002/hep.22136]
 - 46 Saile B, Knittel T, Matthes N, Schott P, Ramadori G. CD95/CD95L-mediated apoptosis of the hepatic stellate cell. A mechanism terminating uncontrolled hepatic stellate cell proliferation during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1997; 151: 1265-1272 [PMID: 9358752]
 - 47 Lian LH, Park EJ, Piao HS, Zhao YZ, Sohn DH. Aloe emodin-induced apoptosis in t-HSC/CI-6 cells involves a mitochondria-mediated pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 495-502 [PMID: 15910415 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96614.x]
 - 48 申月明, 朱萱, 张昆和, 谢勇, 陈江, 戴颖, 欧阳灿辉, 李弼民. 熊果酸对肝星状细胞增殖与凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 298-301
 - 49 Siegmund SV, Qian T, de Minicis S, Harvey-White J, Kunos G, Vinod KY, Hungund B, Schwabe RF. The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species. *FASEB J* 2007; 21: 2798-2806 [PMID: 17440119]
 - 50 廖明, 李彦, 舒伟, 卓朗. 鸡尾酒疗法对大鼠肝星状细胞的增殖及I型胶原、TIMP-1_mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 751-755
 - 51 廖明, 林兴, 陈兆竟, 李彦, 卓朗. 鸡尾酒疗法对肝纤维化大鼠肝组织中TGF- β 1、COL1及COL3表达的的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1867-1872
 - 52 廖明, 莫财锋, 周怡, 何敏, 卓朗. 鸡尾酒疗法对大鼠肝星状细胞的纤维化相关基因表达和蛋白谱的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1780-1784
 - 53 廖明, 莫财锋, 周怡, 何敏, 卓朗. 质谱技术分析联合用药抗大鼠肝纤维化的作用. *中国新药杂志* 2012; 21: 1668-1671

同行评价

本文内容较全面, 观点较新颖, 比较详尽的介绍了细胞凋亡的溶酶体途径。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



蒿甲醚在体外及荷瘤小鼠体内条件下抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖的机制

李遐方, 刘萍霞

背景资料

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率居各种肿瘤的首位。早期胃癌多无症状或仅有轻微症状, 大多数患者就诊时病变已属晚期, 失去了治疗的最佳时期。

李遐方, 刘萍霞, 中国人民解放军解放军171医院药剂科
 江西省九江市 332000

李遐方, 副主任药师, 主要从事中医药的研究。

作者贡献分布: 本文的资料查找、设计及写作均由李遐方完成; 刘萍霞负责论文的审核与修改。

通讯作者: 李遐方, 副主任药师, 332000, 江西省九江市东门
 □18号, 中国人民解放军解放军171医院药剂科。

zhangyingping623@126.com

电话: 0792-7166150

收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2014-12-18

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-08

Artemether inhibits human gastric cancer cell proliferation *in vitro* and tumor growth in tumor bearing mice

Xia-Fang Li, Ping-Xia Liu

Xia-Fang Li, Ping-Xia Liu, Department of Pharmacy, the 171st Hospital of PLA, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xia-Fang Li, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the 171st Hospital of PLA, 18 East Gate, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China. zhangyingping623@126.com

Received: 2014-11-24 Revised: 2014-12-18

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the inhibitory effect of artemether (ART) on cell proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma cell line and tumor growth in tumor bearing mice.

METHODS: The inhibitory effect of ART on cell proliferation in human gastric cancer cell line SGC-7901 was detected by MTT assays, and the effects on cell cycle and apoptosis were evaluated

by flow cytometry. The anti-tumor effect of ART was observed in tumor bearing nude mice by measuring mice weight and diameter and calculating tumor volume and tumor growth inhibition rate. The mechanism underlying the effects of ART on cell proliferation and apoptosis was explored by Western blot.

RESULTS: MTT assays showed that ART inhibited SGC-7901 cell growth in a time- and dosage-dependent manner ($P < 0.05$). The results of flow cytometry demonstrated that ART treatment induced cell arrest at G₀/G₁ phase and cell apoptosis. Medium- and high-dose ART had significant anti-tumor effects in human gastric cancer cell bearing mice, and the inhibition rates were 34.5% and 41.0%, respectively. ART treatment up-regulated proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) expression, and down-regulated Bcl-2 associated X protein (Bax) expression ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ART can inhibit proliferation and induce arrest cell cycle and apoptosis in SGC-7901 cells *in vitro* as well as tumor growth *in vivo*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Artemether; Cell cycle; Apoptosis; Anti-tumor effect

Li XF, Liu PX. Artemether inhibits human gastric cancer cell proliferation *in vitro* and tumor growth in tumor bearing mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 590-595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/590.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.590>

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

摘要

目的: 探讨蒿甲醚(artemether, ART)在体外以及荷瘤小鼠体内对于人胃癌SGC-7901细胞的杀伤作用及增殖抑制作用及具体机制。

方法: 采用MTT法检测不同浓度ART在体外环境下对于人胃癌细胞株SGC-7901的抑制作用, 采用流式细胞术对经过不同浓度的ART处理后的人胃癌SGC-7901细胞进行细胞周期分析, 检测凋亡情况。建立人胃癌裸鼠移植瘤模型, 通过计算肿瘤体积和抑瘤率探讨ART在荷瘤裸鼠体内的抗肿瘤作用。利用Western blot方法探讨ART抑制肿瘤细胞生长增殖的具体机制。

结果: MTT结果显示, 相比于对照组ART对该株肿瘤细胞具有显著的杀伤作用($P<0.05$), 分析应用的ART变化、作用时间和细胞不良反应变化关系发现, ART对于人胃癌细胞株SGC-7901杀伤作用呈现时间依赖和剂量依赖特性($P<0.05$); FCM检测结果表明, ART抑制癌细胞增殖的机制主要是在于阻滞细胞周期进程, 使其细胞周期停滞于G₀/G₁期和诱导细胞凋亡; 与对照组比较, 中、高剂量ART组对人胃癌SGC-7901细胞裸鼠移植瘤的生长抑制效果最明显($P<0.05$), 抑瘤率分别为34.5%和41.0%。Western blot法检测发现ART处理后细胞增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)蛋白表达量下降, *Bcl-2*相关X蛋白(*Bcl-2* associated X protein, Bax)蛋白表达量上升($P<0.05$)。

结论: ART对人胃癌细胞株SGC-7901有较明显的细胞毒效应, 且具有时间依赖性和剂量依赖性; 其抑制作用与阻滞细胞周期进程和诱导细胞凋亡有关。ART对人胃癌SGC-7901细胞裸鼠移植瘤的生长具有明显的抑制作用, ART阻滞细胞周期进程和诱导细胞凋亡可能与抑制PCNA、*Bcl-2*蛋白表达, 促进Bax蛋白表达相关。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蒿甲醚; 细胞周期; 细胞凋亡; 抑瘤作用

核心提示: 蒿甲醚(artemether, ART)在抑制荷鼠瘤的肿瘤生长的同时并不影响其生活状态, 其对肿瘤组织的抑制作用表现为剂量依赖性, 高、中、低不同剂量的ART的抑瘤率分别为

41.0%、34.5%、16.9%。说明ART具有抑制肿瘤生长的作用且随剂量的增加而增加。

李遐方, 刘萍霞. 蒿甲醚在体外及荷瘤小鼠体内条件下抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 590-595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/590.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.590>

0 引言

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率居各种肿瘤的首位^[1-3]。由于胃癌在早期极难发现, 只能采取放化疗治疗, 所以找到一种能够有效抑制胃癌细胞增殖的药物显得十分重要^[4,5]。青蒿素是从菊科植物黄花蒿叶中提取分离得到的一种具有内过氧桥基团的倍半萜内酯类化合物, 蒿甲醚(artemether, ART)是青蒿素的衍生物之一, 目前主要用于临床抗疟治疗^[6]。近年来的研究^[7]进一步发现青蒿类药物具有抗肿瘤活性作用。最近一些研究提示ART抗癌作用主要是在于其可以抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制血管生成的方面。本文研究分析了ART对体外培养的人胃癌细胞SGC-7901细胞周期和凋亡的影响; 并采用人胃癌细胞SGC-7901建立裸鼠移植瘤模型, 观察ART对移植瘤生长的抑制作用。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞株SGC-7901购自中国科学院上海细胞生物研究所, 用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养。为抑制血清中的氨基氧化酶, 向培养液中加入终浓度为1 mmol/L的氨基胍。RPMI 1640为美国Gibco公司产品; 青蒿素、胰蛋白酶(trypsin)、噻唑蓝(MTT)均购自美国Sigma公司; 二甲基亚砜(DMSO)购自天津市化学试剂厂; 细胞周期检测试剂盒(Thermo公司); 细胞增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)及*Bcl-2*相关X蛋白(*Bcl-2* associated X protein, Bax)抗体均购自美国Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 MTT法检测: ART对SGC-7901细胞增殖的抑制作用取对数生长的SGC-7901细胞, 用完全培养基制成 1×10^5 /mL细胞悬液, 加入96孔板中, 每孔100 μ L。培养24 h后, 分别加入10 μ L不同浓度的ART, 终浓度分别为1.0、2.0、4.0、

■研究前沿

胃癌在不同的国家发病率的明显差异说明与环境因素有关, 其中最主要的是不合理的饮食结构、不良的生活习惯导致的。我国是胃癌的高发国家, 虽然整体发病率呈现下降趋势, 但是死亡率仍然居高不下, 胃癌的治疗仍然是肿瘤治疗的难点。

■相关报道

青蒿素是从菊科植物黄花蒿叶中提取分离得到的一种具有内过氧桥基团的倍半萜内酯类化合物, 蒿甲醚(artemether, ART)是青蒿素的衍生物之一, 目前主要用于临床抗疟治疗。近年来的研究进一步发现青蒿类药物具有抗肿瘤活性作用。

■ 创新亮点

本文分析了ART对体外培养的人胃癌细胞SGC-7901细胞周期和凋亡的影响; 并采用人胃癌细胞SGC-7901建立裸鼠移植瘤模型, 观察ART对移植瘤生长的抑制作用。

8.0 mg/mL, 阴性对照组加入培养基。每组设5个平行孔, 细胞分别培养24、36、48 h, 实验终止前每孔加入MTT(5 mg/mL)10 μ L, 继续培养4 h, 弃去培养液, 加入150 μ L DMSO, 震荡15 min, 酶标仪490 nm测定(参考波长620 nm)每孔吸光度(A)值, 计算ART对细胞的抑制率。抑制率(%) = (1-实验组A值/对照组A值) \times 100%。

1.2.2 细胞周期分布和凋亡率的检测: 用不同浓度(1.0、2.0、4.0、8.0 mg/mL)的ART作用SGC-7901细胞48 h后, 收集细胞并制成 1×10^6 /mL的细胞悬液, 离心1000 r/min \times 5 min。弃上清液, 磷酸盐缓冲液(PBS)洗2次, 再将细胞调整为 1×10^6 /mL。加入4 $^{\circ}$ C预冷的700 mL/L乙醇1.5 mL, 充分混匀, 待检。4 $^{\circ}$ C冷藏过夜后上机检测, 使用Triton X-100在细胞膜上打孔, 然后以0.5 mL碘化吡啶(PI)(50 mg/L)染液, 闭光染色30 min, 使用流式细胞仪检测, 实验重复3次。我们所使用的流式细胞仪为FAC Star型FCM, 使用氩离子激光为光源, 分析DNA组方图各时相细胞分布的百分比, 计数G₀/G₁期、S期、G₂/M期细胞百分比例, 并计算细胞凋亡率。

1.2.3 Western blot分析: 用不同浓度(0.0、1.0、2.0、4.0、8.0 mg/mL)的ART作用于SGC-7901细胞48 h后收集细胞, 裂解细胞30 min, 于4 $^{\circ}$ C、12000 g离心10 min, 取上清液提取蛋白, 采用改良酚试剂法(Lowry法)定量测定蛋白浓度。配制5%的浓缩胶及10%的分离胶, 上样前注意防止气泡进入, 并在拔除梳子后, 用ddH₂O冲洗2遍, 去除残胶, 并用0.1%SDS封胶, 30 min后上样。以每孔50 μ g蛋白上样, 95 $^{\circ}$ C变性10 min。12%聚丙烯酰胺-SDS凝胶电泳后, 电转移至硝酸纤维素膜上, 5%脱脂奶粉封闭后依次加入一抗和二抗, 室温孵育2 h, TBST缓冲液洗涤5次, 每次10 min。最后用化学发光法检测膜上的抗原抗体结合区带后放入暗盒中压片并依次显影、定影、拍照, 实验重复3次^[8]。

1.2.4 Annexin V-PI双染法检测细胞凋亡: 取对数生长的SGC-7901细胞 1×10^6 置于培养皿中培养24 h, 贴壁后, 分别加入终浓度为1.0和4.0 mg/mL的ART; 培养48 h后, 胰酶消化后, 离心后弃上清, 加缓冲液200 μ L, 分出100 μ L作为参照。各管中分别加入Annexin V 4 μ L和PI 5 μ L, 加缓冲液至终体积250 μ L, 冰浴, 上机检测。

1.2.5 胃癌动物模型的建立: 用颈椎脱臼法处

死Balb/c SGC-7901荷瘤裸鼠, 剥离荷瘤鼠的肿瘤组织, 尽量去除坏死瘤组织, 筋膜和结缔组织。将瘤组织剪成1 mm³大小的组织块, 20号穿刺针塞入瘤组织, 接种到25只Balb/c裸鼠的右腋下, 约15 d肿瘤长至0.7 cm后, 测量肿瘤的大小并把20只荷瘤鼠随机分成4组, 每组5只, N组为乙腈(溶解ART溶剂)组(阴性对照组), L组为低剂量ART组(30 mg/kg), M组中剂量ART组(50 mg/kg), H组为高剂量ART组(60 mg/kg)。所有的实验组动物均隔天行瘤内注射1次, 每次0.2 mL, 共处理4次, 观察荷瘤鼠的生长状态, 并在最后1次用药后2 d用颈椎脱臼法处死荷瘤鼠, 取出肿瘤组织, 应用电子天平称质量, 计算抑瘤率[抑瘤率(%) = (对照组平均瘤质量-实验组平均瘤质量)/对照组平均瘤质量 \times 100%]。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行数据处理, 结果以mean \pm SD表示, 各药物处理组均数与对照组比较用LSD-*t*检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT法检测ART对胃癌细胞株SGC-7901的抑制率 与0.0 mg/mL比较, 1.0和2.0 mg/mL组的ART在48 h时显示了一定得抑制作用, 在72 h的抑制作用更加明显(P<0.05); 当ART的浓度增至4.0和8.0 mg/mL时, 在24 h时就显示了一定的抑制作用, 明显>0.0 mg/mL(P<0.05), 当作用时间延长至48和72 h时, 抑制作用更加明显(P<0.001)。同时由于作用时间的增加我们发现实验组在作用72 h后抑制率明显高于作用24 h(P<0.05)(表1, 图1)。

2.2 ART诱导肿瘤细胞凋亡的作用 与对照组比较, 4.0 mg/mL组的ART诱导SGC-7901细胞凋亡的作用较明显, 凋亡率为37.5% \pm 2.1%(P<0.05)(表2)。

2.3 ART对肿瘤细胞周期的影响 与对照组比较, 4.0 mg/mL的ART作用与SGC-7901细胞株, 细胞周期变化主要为G₀/G₁期增加, S期减少, 差异有统计学意义(P<0.01)(表3)。

2.4 ART对裸鼠及移植瘤生长的影响 整个实验过程中无一裸鼠死亡, ART组动物状态良好, 进食良好, 活动灵活, 说明ART对荷瘤鼠毒性表现不明显。对照组出现消瘦, 但活动尚好。从表4中我们可以看出高剂量组的小鼠最后提取的瘤体组织最少, 而随着药物浓度减少小鼠

表 1 不同浓度蒿甲醚对胃癌细胞株SGC-7901的抑制率 (mean ± SD)

蒿甲醚(mg/mL)	24 h	48 h	72 h
0.0	8.12 ± 2.10	8.51 ± 2.31	10.14 ± 2.18
1.0	10.75 ± 2.89	14.11 ± 3.75	25.63 ± 8.79
2.0	15.33 ± 4.85	22.16 ± 7.14	45.86 ± 9.25
4.0	23.01 ± 8.25	31.47 ± 7.68	64.23 ± 6.81
8.0	35.15 ± 9.66	50.18 ± 6.02	70.24 ± 6.09

应用要点

青蒿类药物的抗肿瘤作用还具有作用靶点多, 选择性杀伤肿瘤细胞, 对正常组织细胞毒性较低、可以逆转肿瘤细胞的多药耐药现象等特点。

表 2 SGC-7901在受到蒿甲醚后细胞周期分布和细胞凋亡的情况 (mean ± SD)

蒿甲醚(mg/mL)	G ₀ /G ₁ 期(%)	S期	G ₂ /M期	凋亡率(%)
0.0	63.8 ± 2.8	20.9 ± 3.8	15.3 ± 2.1	2.8 ± 1.3
1.0	69.1 ± 2.1	16.8 ± 2.4 ^b	14.1 ± 1.8	9.5 ± 1.1 ^b
2.0	76.4 ± 3.1	13.2 ± 1.4 ^b	10.4 ± 0.9 ^a	22.4 ± 1.9 ^b
4.0	80.2 ± 1.9	11.0 ± 3.0 ^b	8.8 ± 1.7 ^b	37.5 ± 2.1 ^b
8.0	85.3 ± 2.2	8.6 ± 2.3 ^b	6.1 ± 2.0 ^b	48.2 ± 1.7 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 阴性对照组; 0.0 mg/mL: 阴性对照组。

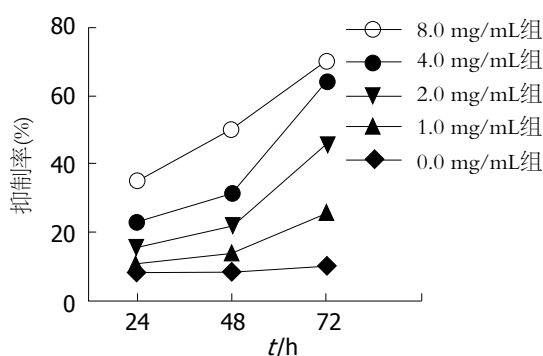


图 1 不同浓度蒿甲醚对胃癌细胞株SGC-7901作用不同时间后的抑制率。

瘤体组织呈现出增加的趋势, 并且与对照组相比, 实验组小鼠瘤体组织明显减少($P < 0.05$), 高剂量组 $P < 0.01$ (表4)。

2.5 ART对胃癌细胞株Bcl-2及Bax、PCNA蛋白表达情况 从表5与图2中我们可以发现随着处理的ART浓度增加, 细胞表达的PCNA蛋白量下降而且还出现了浓度依赖关系, 同时Bcl-2蛋白也出现了类似的情况, 但是, Bax蛋白出现了相反的情况, 其表达量随着ART浓度增加而增加也出现了浓度依赖性(图中 β -actin为内参)(表5, 图2)。

3 讨论

青蒿素类药物是菊科植物黄花蒿叶中提取分离的, 自1971年发现青蒿素是一种具有全新抗

疟机制的新药以来, 又相继开发出一系列衍生物, 如二氢青蒿素、青蒿琥酯、ART、蒿乙醚等^[9-11], 近年来的研究^[8,12,13]进一步发现青蒿类药物除了具有抗疟作用外, 还具有其他多种药理作用。另有一些研究^[14,15]亦表明青蒿素类药物在体内, 体外对消化系、乳腺癌等恶性肿瘤有很好的抑瘤效应。

近来一些研究提示ART在体外试验中对于肿瘤细胞具有较强的抑制作用, 比如对于人急性淋巴细胞白血病CCRF-CEM细胞、人慢性粒细胞白血病细胞株K562等细胞作用较好, 研究提示其作用机理主要在于促进细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 为了进一步研究其治疗肿瘤的潜在价值, 本文通过体外研究了ART对人胃癌SGC-7901细胞株的抗肿瘤作用及其对肿瘤细胞周期和凋亡的影响; 并通过建立裸鼠肿瘤模型, 观察ART的体内抗肿瘤效应。我们的体外研究结果表明, ART对人胃癌细胞SGC-7901具有明显的抑制增殖作用, 且抑制作用与剂量和时间相关, 随着剂量的增加, 作用时间的延长, 对该细胞的抑制率也明显增加。流式细胞仪检测结果提示1.0 mg/mL和4.0 mg/mL的ART作用该细胞48 h后, 细胞周期被阻滞于G₀/G₁期, 随着药物浓度的增加, 阻滞作用更加明显, 使得肿瘤细胞无法进入分裂期, 延缓了肿瘤细胞分裂。凋亡实验表明, 4.0 mg/mL的ART诱导该细胞凋亡的作用比较明显。相比较于对照组,

■ 名词解释

青蒿素：从菊科植物黄花蒿叶中提取分离得到的一种具有内过氧桥基团的倍半萜内酯类化合物，ART是青蒿素的衍生物之一，目前主要用于临床抗癌治疗。

表 3 不同剂量的蒿甲醚对细胞株G₀/G₁期的阻滞情况 (mean ± SD)

蒿甲醚(mg/mL)	G ₀ /G ₁ 期	S期
0.0	42.31 ± 4.72	33.08 ± 2.42
1.0	48.76 ± 3.69	30.56 ± 2.28
2.0	50.26 ± 3.88	28.26 ± 2.32
4.0	65.09 ± 3.88 ^a	15.19 ± 3.91 ^a
8.0	68.32 ± 3.69 ^b	12.26 ± 2.14 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 阴性对照组; 0.0 mg/mL: 阴性对照组.

表 4 不同剂量蒿甲醚组瘤质量的统计 (n = 5, mean ± SD)

分组	瘤质量(g)	平均抑瘤率(%)
N组	3.618 ± 0.882	—
H组	2.133 ± 0.461	41.0
M组	2.371 ± 0.328	34.5
L组	3.006 ± 0.217	16.9

N组: 阴性对照组; H组: 高剂量组; M组: 中剂量组; L组: 低剂量组.

表 5 不同浓度蒿甲醚组PCNA/β-actin比值和Bax/Bcl-2情况 (mean ± SD)

蒿甲醚(mg/mL)	PCNA/β-actin	Bax/Bcl-2
0.0	0.98 ± 0.15	0.25 ± 0.01
1.0	0.78 ± 0.09	0.49 ± 0.02
2.0	0.75 ± 0.10	0.92 ± 0.05
4.0	0.42 ± 0.09	4.49 ± 0.90
8.0	0.19 ± 0.03	7.45 ± 1.14

0.0 μg/mL: 阴性对照组. PCNA: 细胞增殖细胞核抗原; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

经过ART处理后的肿瘤细胞凋亡率明显提高.

体内实验显示, ART在抑制荷鼠瘤体内对于肿瘤组织有抑制其增殖的作用. 对肿瘤组织的抑制作用表现为剂量依赖性, 高、中、低不同剂量的ART的抑瘤率分别为41.0%、34.5%、16.9%. 说明ART具有抑制肿瘤生长的作用且随剂量的增加而增加. 不仅如此, 阴性对照组和实验组的小鼠在接受注射后依然活泼好动, 没有出现厌食厌水, 活动能力下降等情况, 提示我们的药物及其溶剂对于小鼠不良反应不明显.

为了进一步探究ART抑制肿瘤细胞的具体蛋白机制, 我们做了Western blot. 主要针对以往已经被证实在细胞凋亡及细胞增殖中

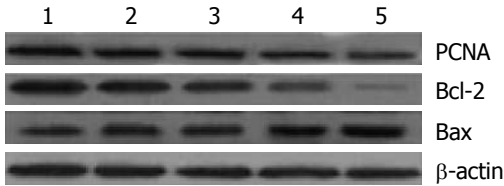


图 2 不同剂量蒿甲醚处理组细胞表达不同蛋白情况. 1: 阴性对照组; 2: 1.0 mg/mL组; 3: 2.0 mg/mL组; 4: 4.0 mg/mL组; 5: 8.0 mg/mL组. PCNA: 细胞增殖细胞核抗原; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

调控中起到重要的几个蛋白, PCNA、Bax及Bcl-2. PCNA蛋白是只有在细胞增殖时才表达的一种核内蛋白. 他的表达情况已经被广泛用于评估细胞增殖状态. 我们在研究中发现, 随着受到ART处理浓度的升高, 在受到处理48 h时, 我们发现肿瘤细胞中PCNA表达量出现了较为明显的下降, 并且还呈现出明显的剂量依赖性. 这表明ART极有可能是通过抑制肿瘤细胞中PCNA表达来阻滞肿瘤细胞细胞周期进程, 使之停滞在G₀/G₁期.

肿瘤细胞的无序增殖正是由于其凋亡信号出现异常. 在细胞凋亡过程中, Bcl-2的作用显得尤为重要. Bcl-2是一种原癌基因. 他的主要作用是抑制细胞色素C的表达. Bcl-2还可以引起细胞核谷胱甘肽的积聚. 他的过度表达可以让Caspase这种在细胞凋亡过程中起到关键作用基因的活性受到影响. Bax也是Bcl-2家族中的一个基因, 他常以与Bcl-2形成二聚体的形式存在, 具有促进细胞凋亡的作用. Bax有两种存在方式, 一种是与Bcl-2形成二聚体, 第二种是与自身形成二聚体. 当细胞内的Bax增多时, Bax-Bax二聚体增加, 细胞呈现出明显的凋亡趋势. 反之, 胞浆中的Bax-Bcl-2二聚体增多, 细胞凋亡趋势减弱. 因此Bax和Bcl-2比值有着提示细胞凋亡的作用. 我们发现, SGC-7901细胞在接受ART作用48 h后, 肿瘤细胞中Bcl-2的表达出现下降, Bax表达出现增高, 两者变化程度随着ART浓度增加而显著, 从而提高了Bax/Bcl-2比值. 这提示ART抑制肿瘤细胞增殖的途径除了通过下调PCNA蛋白, 阻滞细胞周期进程, 还可以通过上调Bax/Bcl-2比值, 促进肿瘤细胞凋亡.

青蒿类药物的抗肿瘤作用还具有作用靶点多, 选择性杀伤肿瘤细胞, 对正常组织细胞毒性较低、可以逆转肿瘤细胞的多药耐药现象等特点, 但是其作用机制还需要更加深入的探讨.

4 参考文献

- Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80 [PMID: 21340666 DOI: 10.1007/s10120-011-0009-5]
- de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 219-240 [PMID: 23639638 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.003]
- Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]
- Camargo MC, Freedman ND, Hollenbeck AR, Abnet CC, Rabkin CS. Height, weight, and body mass index associations with gastric cancer subsites. *Gastric Cancer* 2014; 17: 463-468 [PMID: 24174008 DOI: 10.1007/s10120-013-0312-4]
- Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4421-4428 [PMID: 22110269 DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4421]
- Kangwana BP, Kedenge SV, Noor AM, Alegana VA, Nyandigisi AJ, Pandit J, Fegan GW, Todd JE, Brooker S, Snow RW, Goodman CA. The impact of retail-sector delivery of artemether-lumefantrine on malaria treatment of children under five in Kenya: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med* 2011; 8: e1000437 [PMID: 21655317 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000437]
- Alcântara DD, Ribeiro HF, Cardoso PC, Araújo TM, Burbano RR, Guimarães AC, Khayat AS, de Oliveira Bahia M. In vitro evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of artemether, an antimalarial drug, in a gastric cancer cell line (PG100). *J Appl Toxicol* 2013; 33: 151-156 [PMID: 21953315 DOI: 10.1002/jat.1734]
- Wu ZP, Gao CW, Wu YG, Zhu QS. Inhibitive effect of artemether on tumor growth and angiogenesis in the rat C6 orthotopic brain gliomas model. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 88-92 [PMID: 19174507 DOI: 10.1177/1534735408330714]
- Pfeil J, Borrmann S, Tozan Y. Dihydroartemisinin-piperaquine vs. artemether-lumefantrine for first-line treatment of uncomplicated malaria in African children: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95681 [PMID: 24748395 DOI: 10.1371/journal.pone.0095681.eCollection]
- Lepore R, Simeoni S, Raimondo D, Caroli A, Tramontano A, Via A. Identification of the *Schistosoma mansoni* molecular target for the antimalarial drug artemether. *J Chem Inf Model* 2011; 51: 3005-3016 [PMID: 21995318 DOI: 10.1021/ci2001764]
- Phu NH, Tuan PQ, Day N, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Farrar J, Hien TT. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *Malar J* 2010; 9: 97 [PMID: 20398339 DOI: 10.1186/1475-2875-9-97]
- Chaturvedi D, Goswami A, Saikia PP, Barua NC, Rao PG. Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents. *Chem Soc Rev* 2010; 39: 435-454 [PMID: 20111769 DOI: 10.1039/b816679j]
- 丁强. 中草药及有效成分抑制肿瘤作用的研究进展. *时珍国医国药* 2006; 17: 1788-1790
- Firestone GL, Sundar SN. Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e32 [PMID: 19883518 DOI: 10.1017/S1462399409001239]
- Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H, Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int J Oncol* 2001; 18: 767-773 [PMID: 11251172]

■同行评价

本研究采用体外和体内实验研究不同浓度的ART对胃癌细胞的影响,具有一定的创新性。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



褪黑素干预对硫氧还蛋白-2表达的影响及胰腺组织的保护作用

赵 晖, 黄滢添, 钟卫一, 梁金仙, 唐国都

■背景资料

急性胰腺炎发病机制与氧化应激有关, 氧化应激时产生大量氧化物质造成胰腺细胞的损伤, 是急性胰腺炎发病的重要机制之一, 褪黑素和硫氧还蛋白都有抗氧化剂作用, 褪黑素干预对硫氧还蛋白-2(thioredoxin-2, Trx-2)表达造成何种影响, 至今尚无两者相互作用的研究报道。

赵晖, 黄滢添, 钟卫一, 梁金仙, 广西医科大学附属民族医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530001
 唐国都, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

赵晖, 主治医师, 主要从事消化内科消化内镜的研究。

广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研基金资助项目, No. Z2012-225

广西科学基金资助项目, No. 桂科自0728107

作者贡献分布: 研究经费由钟卫一与唐国都提供; 研究过程由赵晖、黄滢添、钟卫一及梁金仙操作完成; 本论文写作由赵晖、黄滢添、钟卫一及梁金仙完成。

通讯作者: 钟卫一, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路232号, 广西医科大学附属民族医院消化内科。zhong720126@sina.com

电话: 0771-3110091

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-26

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-08

Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhong720126@sina.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-12-26

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To assess the effect of melatonin pre-intervention on the expression of thioredoxin-2 (Trx-2) and to explore the relationship between the protective effects of melatonin on the pancreas and the expression of Trx-2 in rats with acute necrotizing pancreatitis (ANP).

METHODS: Male Sprague-Dawley rats ($n = 72$) were randomly divided into an ANP group (group A), a melatonin pre-intervention (group M), and a control group (group C), with 24 rats in each group. The rats in group A received three intraperitoneal injections of 6% L-arginine at 25 mL/kg body weight with an interval of 1 h to induce ANP. The rats in group M received intraperitoneal injections of 0.25% melatonin at 20 mL/kg body weight 30 min before ANP induction. The rats in groups A and C received intraperitoneal injections of the same amount of saline. Rats were sacrificed 6, 12 and 24 h after ANP induction. The pathological evaluation of pancreatic tissues was performed. The concentrations of malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) were measured and the expression of Trx-2 mRNA in pancreatic tissues was determined by RT-PCR.

RESULTS: In group A, the pathologic score and the concentrations of MDA and MPO in pancreatic tissues were significantly higher, and the expression of Trx-2 mRNA was significantly

Effect of melatonin pre-intervention on expression of thioredoxin-2 in pancreatic tissue of rats with acute necrotizing pancreatitis: Implications for protective effects of melatonin

Hui Zhao, Yan-Tian Huang, Wei-Yi Zhong, Jin-Xian Liang, Guo-Du Tang

Hui Zhao, Yan-Tian Huang, Wei-Yi Zhong, Jin-Xian Liang, Department of Digestive Diseases, the Affiliated Minzu Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
 Guo-Du Tang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2012-225; the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0728107

Correspondence to: Wei-Yi Zhong, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the Affiliated Minzu Hospital of Guangxi Medical University, 232 Mingxiu East

■同行评议者

刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科; 蔡全才, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

lower than those in group C ($P < 0.05$). In group M, the pathologic score and the concentrations of MDA and MPO in pancreatic tissues were significantly lower, and the expression of Trx-2 mRNA was significantly higher than those in group A ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of Trx-2 mRNA in pancreatic tissues is significantly decreased in rats with ANP. Melatonin pre-intervention can promote pancreatic tissues to express Trx-2 mRNA and thus exert a protective effect against pancreatic tissue injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Melatonin; Thioredoxin-2; Acute necrotizing pancreatitis

Zhao H, Huang YT, Zhong WY, Liang JX, Tang GD. Effect of melatonin pre-intervention on expression of thioredoxin-2 in pancreatic tissue of rats with acute necrotizing pancreatitis: Implications for protective effects of melatonin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 596-601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/596.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.596>

摘要

目的: 观察在大鼠急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)时胰腺组织中硫氧还蛋白-2(thioredoxin-2, Trx-2)的表达, 探讨褪黑素对胰腺保护作用与Trx-2表达的关系。

方法: 72只♂SD大鼠随机分为ANP组(A组)、褪黑素干预组(M组)、对照组(C组), 每组24只。A组、M组腹腔注射6%左旋精氨酸25 mL/kg体重3次, 诱发ANP; M组在首次注射左旋精氨酸前0.5 h腹腔注射0.25%褪黑素20 mL/kg体重, 而A组首次注射左旋精氨酸前0.5 h腹腔注射生理盐水20 mL/kg体重; C组同法注射等量生理盐水。各组大鼠在末次腹腔注射后6、12、24 h分批处死。光镜下观察胰腺病理改变并进行评分。RT-PCR检测胰腺Trx-2 mRNA水平, 并检测胰腺组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)含量。

结果: A组各时点胰腺病理评分显著高于C组, 而Trx-2 mRNA表达较C组显著降低(均 $P < 0.05$), MPO和MDA较C组显著升高(均 $P < 0.05$)。M组各时点胰腺病理评分较A组降低, Trx-2 mRNA较A组显著升高($P < 0.05$)。MPO和MDA较A组显著降低(均 $P < 0.05$)。

结论: Trx-2在ANP时的表达显著降低; 外源性褪黑素可通过促进Trx-2的表达, 减轻胰腺组织的损伤。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 褪黑素; 硫氧还蛋白-2; 急性坏死性胰腺炎

核心提示: 硫氧还蛋白-2(thioredoxin-2, Trx-2)是一种主要存在于线粒体的强效抗氧化剂, 在防止线粒体氧化应激方面, 比Trx-1更具重要作用。褪黑素可通过提高Trx-2的表达水平, 减轻胰腺组织的损伤。

赵晖, 黄滢添, 钟卫一, 梁金仙, 唐国都. 褪黑素干预对硫氧还蛋白-2表达的影响及胰腺组织的保护作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 596-601 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/596.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.596>

0 引言

急性胰腺炎发病机制与氧化应激有关, 抗氧化剂的应用可能改善急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)的预后。硫氧还蛋白-2(thioredoxin-2, Trx-2)是存在于细胞线粒体一种氧化还原蛋白^[1], 研究^[2,3]揭示, Trx-2在防止线粒体氧化应激方面, 比Trx-1更具重要作用。本文通过应用外源性褪黑素干预ANP大鼠, 观察胰腺组织Trx-2 mRNA表达及胰腺组织病理损伤、氧化应激相关指标的变化, 探讨Trx-2在ANP的表达与褪黑素对胰腺组织保护作用的相关机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠72只, 清洁级, 体重200-250 g(由广西医科大学实验动物中心提供); 左旋精氨酸(Sigma公司); 褪黑素(Sigma公司); RNA simple Total RNA Kit (Tiangen公司); RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit(Fermentas公司); SYBR Premix Ex Taq™(TaKaRa公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 72只大鼠按随机表法分成ANP组(A组)、褪黑素组(M组)和对照组(C组), 每组24只。模型建立: 各组大鼠实验前禁食12 h。自由饮水; A组和M组腹腔注射6%左旋精氨酸25 mL/kg体重3次, 诱发ANP; M组在首次注射左旋精氨酸前0.5 h腹腔注射0.25%褪黑

■研究前沿

褪黑素是松果体分泌的主要激素, 具有多种生理功能。近年来, 研究重点向其抗氧化作用倾斜。目前认为其抗氧化作用的机制主要包括两方面: 一方面, 他能以电子供体的形式直接中和大量的自由基、活性氧和一氧化氮; 另一方面, 通过激活若干抗氧化酶类的活性, 起间接地抗氧化作用。

■ 相关报道

Eriko等检测细胞活力、细胞死亡的动力学等指标来评估Trx-2对视网膜色素上皮细胞株氧化应激的保护作用, 结果提示在使用低浓度的氧化应激诱导剂时, Trx-2过表达的细胞死亡的显著减少. 在诱导氧化应激的早期后Trx-2在维持细胞活力方面起的关键作用.

表 1 3组各项检测指标及病理分值的比较 (mean ± SD)

分组	时间(h)	病理分值	MDA(nmol/mg prot)	MPO(nmol/mg prot)	Trx-2 mRNA
C组	6	0.14 ± 0.37	1.68 ± 0.57	2.11 ± 0.36	2.24 ± 0.39
	12	0.14 ± 0.37	1.63 ± 0.32	2.79 ± 0.64	2.18 ± 0.16
	24	0.33 ± 0.51	1.64 ± 0.34	3.13 ± 1.09	1.94 ± 0.25
A组	6	4.50 ± 1.19	3.22 ± 1.21 ^a	5.90 ± 1.18 ^a	1.45 ± 0.26 ^a
	12	5.75 ± 1.49 ^a	4.13 ± 1.85 ^a	7.45 ± 1.26 ^a	1.62 ± 0.14 ^a
	24	8.43 ± 1.39	5.07 ± 1.97 ^a	9.09 ± 1.56 ^a	1.29 ± 0.18 ^a
M组	6	3.50 ± 0.75	2.56 ± 0.65 ^{bc}	4.002 ± 0.709 ^{bc}	2.88 ± 0.62 ^a
	12	4.12 ± 2.35	3.47 ± 1.35 ^{bc}	5.319 ± 1.060 ^{bc}	2.21 ± 0.08 ^a
	24	7.12 ± 1.55	4.12 ± 0.93 ^{bc}	5.893 ± 1.135 ^{bc}	2.43 ± 0.11 ^a

^a*P*<0.05 vs C组; ^b*P*<0.05 vs A组. C组: 对照组; A组: 急性坏死性胰腺炎组; M组: 褪黑素干预组. MDA: 丙二醛; MPO: 髓过氧化物酶; Trx-2: 硫氧还蛋白-2.

素20 mL/kg体重质量, 而A组首次注射左旋精氨酸前0.5 h腹腔注射生理盐水20 mL/kg体重质量; C组则腹腔注射等容积的生理盐水. 末次腹腔注射后6、12、24 h按时点分批处死大鼠. 留取动脉血和胰腺组织标本.

1.2.2 胰腺病理学检查: 胰腺组织常规固定、石蜡包埋、切片及HE染色. 光镜下观察大鼠胰腺病理改变, 参考Kusske等^[4]的标准评分.

1.2.3 胰腺组织丙二醛和髓过氧化物酶的测定: 先制备胰腺组织匀浆, 采用微量丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)试剂盒(南京建成生物工程研究所), 按操作说明书, 使用紫外分光光度计进行.

1.2.4 RT-PCR检测胰腺组织Trx-2 mRNA的表达: 取胰腺组织各约50 mg, 用RNA simple Total RNA Kit提取总RNA, 以RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit逆转录成cDNA, 采用SYBR Premix Ex Taq™荧光实时定量PCR扩增目的片段. 据GenBank中的基因序列自行设计引物, 由上海生工生物工程公司合成. Trx-2 mRNA引物, Sense: 5'-TGGGCTTCCCTCACCTCTAC-3', Anti-Sense: 5'-GCTGTTTGCTACCATCTTC-3', 产物长度253 bp; β-actin引物, Sense: 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3', Anti-Sense: 5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3', 产物长度150 bp. 反应条件为: 94 ℃ 30 s; 94 ℃ 30 s, 56 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 40个循环; 最后72 ℃ 2 min最后融解曲线分析从56 ℃起, 每增0.5 ℃进行读板, 直到94 ℃. 每次扩增设无cDNA的阴性对照. 在I-Cycler IQ型实时荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司)上扩增并分析结果(样品的Trx-2 mRNA表达值 =

Trx-2 mRNA起始拷贝数/β-actin起始拷贝数).

统计学处理 应用SPSS16.0统计分析软件处理, 各组计量资料以mean ± SD表示, 行单因素方差分析, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

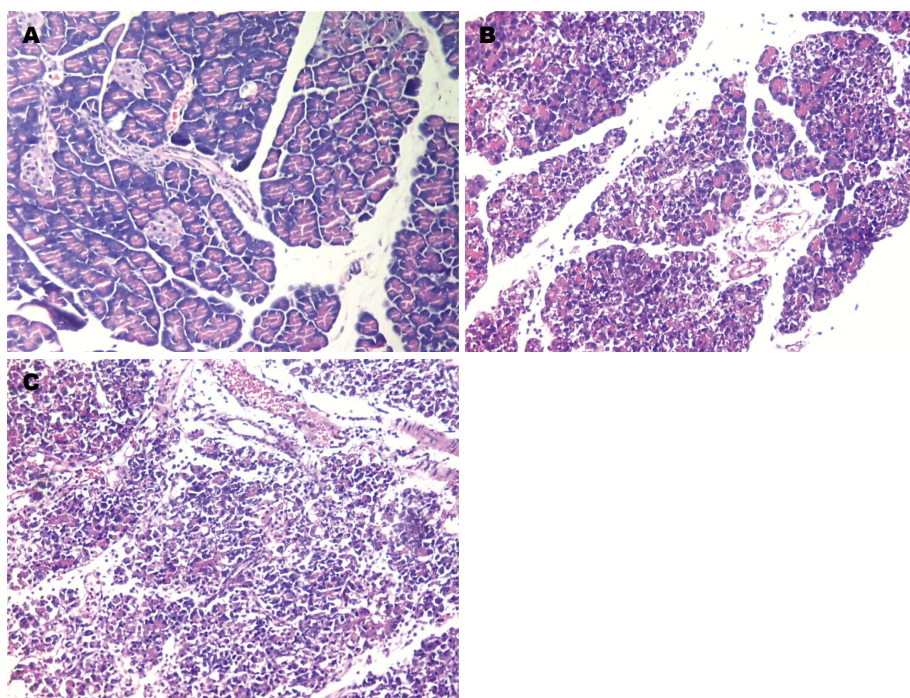
2.1 胰腺组织病理分值 C组大鼠肉眼观无变化; 镜下见胰腺腺泡结构完整, 腺小叶清晰, 偶见水肿或少量炎性细胞浸润. A组大鼠胰腺外观为灰白或暗紫色, 腹腔内有淡黄色或血性腹水, 可见部分腹腔脏器黏连、脂肪皂化; 镜下见胰腺腺泡水肿, 炎性细胞浸润, 组织坏死出血, 腺小叶结构消失, 偶见灶状或大片凝固性坏死. 病理变化随时间延长而加重, 符合ANP的病理改变; M组大鼠胰腺的病理学变化较ANP组显著减轻. 各组胰腺病理分值(表1). 镜下观察情况如图1.

2.2 胰腺组织MDA、MPO的变化 A组胰腺组织MDA及MPO水平均较对照组显著升高, 而M组较A组显著降低, 但仍显著高于C组(表1).

2.3 胰腺组织Trx-2 mRNA表达的变化 A组胰腺组织Trx-2 mRNA的表达量均较M组和C组显著减少, M组和C组间差异无统计学意义. 3组内各时点比较差异无统计学意义(表1, 图2-4).

3 讨论

Trx一个广泛分布的氧化还原蛋白, 通过二硫化物活性中心可逆地催化许多氧化还原反应, 参与机体多种生物学活动, 其中最为重要是参与氧化应激的调节机制^[5]. Trx通过与氧化还原活性中心(Cys-Gly-Pro-Cys)Trx形成巯基, 还原含半胱氨酸的氧化型蛋白质, 反过来



同行评价

本研究立意新颖, 试验设计合理, 数据真实, 结论可靠。

图 1 3组大鼠24 h时点胰腺组织镜下观(HE × 200). A: 对照组; B: 褪黑素组; C: 急性坏死性胰腺炎组.

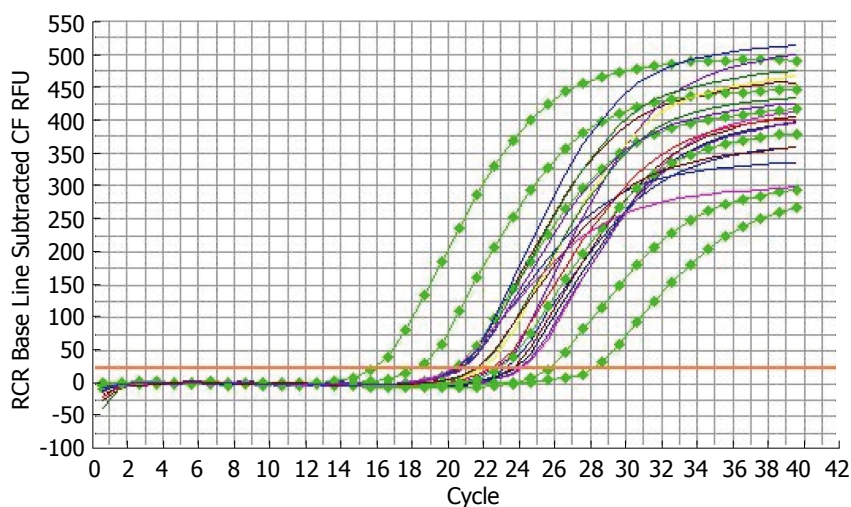


图 2 实时荧光定量PCR Trx-2 mRNA片段扩增循环曲线. 绿色曲线为标准品, 绿色曲线表示标准品人为稀释后的浓度梯度, 每一条线是一个标准品标准品扩增形成; 其他色曲线是每一个样品扩增形成. Trx-2: 硫氧还蛋白-2.

又被Trx还原酶和二氢烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐还原, 还原型Trx过氧化物酶清除活性氧^[6]. 目前发现的硫氧还蛋白有Trx-1、Trx-2、TRP14^[7]和Trx80^[8]. 与人类Trx-1结构比较, 人类Trx-2多了一个N-末端结构域, 他包含两个高度保守的CXXC结构, 被15-16残基所分离^[9]. 这两个CXXC结构紧密协调一个锌原子, 被确定为第一个锌结合Trx, 在体外通过H₂O₂处理锌结合半胱氨酸, 氧化CXXC结构释放释放锌, 造成蛋白质的重大构象变化, 自由锌蛋白保存他的还原酶活性, 研究显示, 锌中心可能发挥

氧化还原开关的作用, 改变一个尚未确定的活动^[9]. Trx-2锌结合蛋白的特点是锌极端的亲和力, 他远远高于已报告任何锌结合蛋白的亲数和常数, 因此, 这种锌结合蛋白显得更加稳定^[10]. Ritz等^[11]认为, Trx-2可相当于Trx-1, 在氧化应激条件下, 可以作为一个备份系统. 研究^[12,13]表明, Trx-1和Trx-2过量表达协同阻止多种炎症因子(肿瘤坏死因子、活性氧、凋亡信号调节激酶1)诱导的细胞死亡. 最近研究^[3]揭示, 线粒体在细胞凋亡信号转导中发挥关键作用, 而Trx-2在参与线粒体介导的凋亡途径和防止线

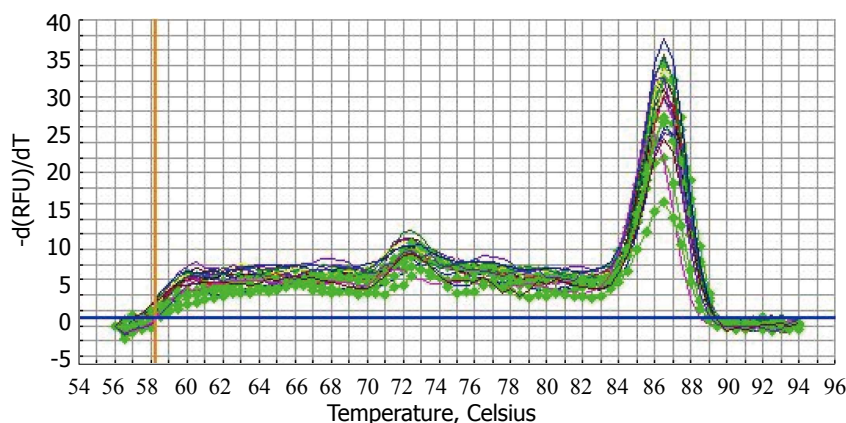


图 3 实时荧光定量PCR Trx-2 mRNA片段融解曲线. 绿色曲线为标准品, 其他色曲线为样品. Trx-2: 硫氧还蛋白-2.

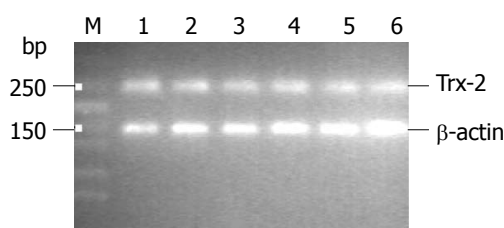


图 4 Trx-2 mRNA和 β -actin片段扩增产物琼脂糖凝胶电泳图. M: DNA Marker; 1-6: 样品的扩增产物. 每一样品都会扩增出Trx-2 mRNA和 β -actin转录后DNA片段. Trx-2: 硫氧还蛋白-2.

粒体氧化应激方面, 比Trx-1更具重要作用.

褪黑素是松果体分泌的主要激素, 他广泛存在于机体的许多组织中, 具有调节睡眠、生殖、免疫、情绪、抗氧化、抗衰老等多种生理功能. 近年来, 研究的重点向其抗氧化作用倾斜, 越来越多的研究表明他能保护细胞核DNA、膜脂质、胞浆蛋白等生物大分子免受氧化损伤^[14], 是目前已知抗氧化作用最强的自由基清除剂, 他能有效地清除羟自由基、过氧烷自由基、过氧亚硝基、超氧阴离子及单线态氧^[15]. 目前认为其抗氧化作用的机制主要包括两方面: 一方面, 他能以电子供体的形式直接中和大量的自由基、活性氧和一氧化氮; 另一方面, 通过激活若干抗氧化酶类的活性, 起间接地抗氧化作用^[16]. 大多数分子的抗氧化作用受特定细胞间的分布限制, 而褪黑素能跨越任何形态的屏障进入任何细胞^[15,16]. 实验表明褪黑素能减轻多种物质诱导的多种组织的氧化应激反应. 在雨蛙素诱导的大鼠ANP模型, 褪黑素能降低胰腺及肝脏组织的MDA的含量, 提高过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的含量, 从而减轻胰腺及肝脏组织的病理损伤^[17]. 褪黑素提高Mn-SOD、Cu/Zn-SOD在胰腺及Cu/Zn-

SOD在肝脏组织的活性. 褪黑素前干预ANP能显著的减轻胰腺组织的脂质过氧化反应、减少MPO及IL-6的含量^[18]. 在大鼠免疫性结肠炎动物模型, 褪黑素可明显改善大鼠结肠炎的症状, 减轻结肠黏膜的损伤和炎症程度, 实验发现褪黑素可显著降低大鼠结肠中IL-1、IL-2、IL-8和TNF- α 的含量; 可显著抑制结肠核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达, 促进I κ B表达, 推测褪黑素可能通过清除活性氧及抑制NF- κ B激活水平, 下调炎性细胞因子的表达, 在一定程度上纠正结肠局部免疫功能紊乱的状态, 阻断炎性肠病免疫紊乱过程的发生, 达到了抗结肠炎的作用^[19].

本实验结果显示, ANP大鼠胰腺组织的Trx-2 mRNA的表达较对照组显著降低, 可能与胰腺损伤有关, 外源性给予褪黑素干预可将Trx-2 mRNA的表达水平提高到正常水平, 从而提高胰腺组织的抗氧化能力. 本实验给予褪黑素干预可显著降低ANP大鼠胰腺组织的MDA、MPO水平, 减轻胰腺的病理改变, 表明外源性褪黑素对胰腺组织的损伤有保护作用.

4 参考文献

- 1 Smeets A, Evrard C, Landtmeters M, Marchand C, Knoops B, Declercq JP. Crystal structures of oxidized and reduced forms of human mitochondrial thioredoxin 2. *Protein Sci* 2005; 14: 2610-2621 [PMID: 16195549 DOI: 10.1110/ps.051632905]
- 2 Weichsel A, Gasdaska JR, Powis G, Montfort WR. Crystal structures of reduced, oxidized, and mutated human thioredoxins: evidence for a regulatory homodimer. *Structure* 1996; 4: 735-751 [PMID: 8805557 DOI: 10.1016/S0969-2126(96)00079-2]
- 3 Sugano E, Murayama N, Takahashi M, Tabata K, Tamai M, Tomita H. Essential role of thioredoxin 2 in mitigating oxidative stress in retinal epithelial cells. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 185825 [PMID: 24319591]

- 4 Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288; discussion 289 [PMID: 8751594 DOI: 10.1016/S0039-6060(96)80299-6]
- 5 Andoh T, Chiueh CC, Chock PB. Cyclic GMP-dependent protein kinase regulates the expression of thioredoxin and thioredoxin peroxidase-1 during hormesis in response to oxidative stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 885-890 [PMID: 12414792 DOI: 10.1074/jbc.M209914200]
- 6 Powis G, Briehl M, Oblong J. Redox signalling and the control of cell growth and death. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 149-173 [PMID: 8604436 DOI: 10.1016/0163-7258(95)02004-7]
- 7 Wei J, Ji H, Guo M, Yan Y, Qin Q. Identification and characterization of TRP14, a thioredoxin-related protein of 14 kDa from orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides*. *Fish Shellfish Immunol* 2013; 35: 1670-1676 [PMID: 23994424 DOI: 10.1016/j.fsi.2013.08.010]
- 8 Lemarchal H, Anract P, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot D, Ekindjian OG, Borderie D. Expression and extracellular release of Trx80, the truncated form of thioredoxin, by TNF-alpha- and IL-1beta-stimulated human synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 149-155 [PMID: 17447898 DOI: 10.1042/CS20070067]
- 9 Collet JF, D'Souza JC, Jakob U, Bardwell JC. Thioredoxin 2, an oxidative stress-induced protein, contains a high affinity zinc binding site. *J Biol Chem* 2003; 278: 45325-45332 [PMID: 12952960 DOI: 10.1074/jbc.M307818200]
- 10 Hunt JA, Fierke CA. Selection of carbonic anhydrase variants displayed on phage. Aromatic residues in zinc binding site enhance metal affinity and equilibration kinetics. *J Biol Chem* 1997; 272: 20364-20372 [PMID: 9252341 DOI: 10.1074/jbc.272.33.20364]
- 11 Ritz D, Patel H, Doan B, Zheng M, Aslund F, Storz G, Beckwith J. Thioredoxin 2 is involved in the oxidative stress response in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2000; 275: 2505-2512 [PMID: 10644706 DOI: 10.1074/jbc.275.4.2505]
- 12 Tournier C, Hess P, Yang DD, Xu J, Turner TK, Nimnual A, Bar-Sagi D, Jones SN, Flavell RA, Davis RJ. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science* 2000; 288: 870-874 [PMID: 10797012 DOI: 10.1126/science.288.5467.870]
- 13 Deng Y, Ren X, Yang L, Lin Y, Wu X. A JNK-dependent pathway is required for TNFalpha-induced apoptosis. *Cell* 2003; 115: 61-70 [PMID: 14532003 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00757-8]
- 14 Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D. Melatonin and tryptophan derivatives as free radical scavengers and antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 379-387 [PMID: 10721079 DOI: 10.1007/978-1-4615-4709-9_48]
- 15 Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Barlow-Walden LR. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 738: 419-420 [PMID: 7832450]
- 16 Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 Suppl 1: 3-8 [PMID: 12019343]
- 17 Eşrefoglu M, Gül M, Ates B, Batçioğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 259-264 [PMID: 16482627]
- 18 Szabolcs A, Reiter RJ, Letoha T, Hegyi P, Papai G, Varga I, Jarmay K, Kaszaki J, Sari R, Rakonczay Z, Lonovics J, Takacs T. Effect of melatonin on the severity of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 251-258 [PMID: 16482626]
- 19 梅俏, 许建明, 赵宗豪, 吴军, 胡咏梅, 徐新华. 褪黑素影响免疫性结肠炎的几种炎症细胞因子表达检测. *中华微生物学和免疫学杂志* 2004; 24: 711-714

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



成人食管鱼刺异物并发症的相关危险因素

钟海兵, 钟玉芬

■背景资料

食管鱼刺异物容易发生相关并发症, 在临床上治疗有一定难度, 如何避免这些并发症的发生更加重要, 但危险因素分析文献较少。本文回顾性分析温岭市第一人民医院76例食管鱼刺异物的临床资料, 对患者、鱼刺以及鱼刺和食管壁关系三方面相关因素进行Logistic回归分析。

钟海兵, 钟玉芬, 温岭市第一人民医院消化内科 浙江省温岭市 317500

钟海兵, 主治医师, 主要从事内镜下消化系统异物的诊治及早期消化系统肿瘤的诊治研究。

作者贡献分布: 课题的设计与论文的写作主要由钟海兵完成; 钟玉芬一起参与数据的整理与分析。

通讯作者: 钟海兵, 主治医师, 317500, 浙江省温岭市太平街道太平南路190号, 温岭市第一人民医院消化内科。

13586292599@163.com

电话: 0576-86206116

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-08

Risk factors for esophageal complications of ingestion of fish bones in adults

Hai-Bing Zhong, Yu-Fen Zhong

Hai-Bing Zhong, Yu-Fen Zhong, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Bing Zhong, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Wenling, 190 Taiping South Road, Taiping Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. 13586292599@163.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To determine the risk factors associated with esophageal complications of ingestion of fish bones in adults.

METHODS: Seventy-five adult patients who had ingestion of fish bones were investigated at our hospital. The complications were analyzed and the risk factor for them were identified with regard to patient characteristics, fish bone characteristics and the relationship between fish bones and the esophageal wall. Binary Logistic regression was used to explore the

associations between the potential risk factors (independent variables) and the complications (dependent variables).

RESULTS: Forty-six cases had complications associated with ingestion of fish bones, which included erosions (23, 30.26%), lacerations (10, 13.16%), ulcers (8, 10.53%), and perforation (5, 6.58%). Multivariate Logistic regression analysis showed that the esophageal wall being penetrated by fish bone, obvious symptoms, history of strong swallowing and duration of impaction ≥ 24 h were significant independent risk factors for complications ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The risk for complications in patients with the esophageal wall being penetrated by fish bone or obvious symptoms is higher. In patients who have no history of strong swallowing or receive early diagnosis and treatment, the risk of complications is lower.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal foreign body; Fish bone; Complication; Risk factor

Zhong HB, Zhong YF. Risk factors for esophageal complications of ingestion of fish bones in adults. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 602-607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.602>

摘要

目的: 探讨食管鱼刺异物的相关危险因素, 尽量避免并发症的发生。

方法: 纳入在温岭市第一人民医院诊治的食

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

管鱼刺异物患者76例, 分析其并发症发生的情况, 并从患者、鱼刺、鱼刺和食管壁的关系3个方面寻找相关危险因素. 以并发症为因变量, 相关影响因素为自变量, 用二分类Logistic回归法进行分析.

结果: 46例患者(60.53%)有食管鱼刺相关并发症, 其中糜烂23例(30.26%)、撕裂伤10例(13.16%)、溃疡8例(10.53%)、食管穿孔5例(6.58%). Logistic多因素回归分析显示鱼刺刺入食管壁、明显症状、强烈吞咽病史和鱼刺嵌顿时间 ≥ 24 h为并发症发生的相关危险因素($P < 0.05$).

结论: 鱼刺刺入食管壁、有明显症状的患者并发症的发生率会增高, 避免强烈吞咽、尽早诊治可能会减少食管鱼刺异物相关并发症的发生.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管异物; 鱼刺; 并发症; 危险因素

核心提示: 本文回顾性分析2008-01/2013-12温岭市第一人民医院内镜中心76例食管鱼刺异物的临床资料, 对患者、鱼刺以及鱼刺和食管壁关系三方面相关因素进行Logistic回归分析. 结果发现鱼刺刺入食管壁、有明显症状、强烈吞咽病史、嵌顿时间超过24 h为发生并发症的危险因素, 也即表明了鱼刺刺入食管壁、有明显症状的患者食管并发症的发生率会增高, 避免强烈吞咽、尽早诊治可能会减少食管鱼刺异物的相关并发症的发生.

钟海兵, 钟玉芬. 成人食管鱼刺异物并发症的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 602-607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.602>

0 引言

鱼刺在成人食管异物中最为常见^[1,2], 且因为其尖锐异物极易引起食管的损伤导致相关并发症的发生, 增加了食管穿孔的风险^[3], 严重的可导致食管周围、纵隔的感染, 一旦刺入周围大血管死亡率极高^[4], 常有文献报道食管鱼刺导致的一些并发症^[5], 治疗上有一定的难度^[6]. 所以在临床中如何避免发生并发症更为重要, 但国内对于食管鱼刺发生并发症的危险因素分析文章少见. 有鉴于此, 我们研究在温岭市第一人民医院诊治的食管鱼刺异物患者, 试图

从患者、鱼刺、鱼刺与食管壁关系三方面进行分析寻找相关危险因素, 有望达到在临床中减少食管鱼刺异物相关并发症的目的.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2008-01/2013-12在温岭市第一人民医院诊治的食管鱼刺异物成人患者, 已先行检查排除咽部鱼刺, 并排除食管有基础疾病、精神病患者、资料不完整和失访的患者, 共证实存在食管鱼刺异物的患者76例, 所有的患者均有明确的误食鱼刺病史, 均为单发鱼刺, 其中男41例, 女35例, 年龄最大的82岁, 最小的16岁, 年龄中位值46岁. 内镜诊治前禁食4-6 h以上, 经胃镜下取出59例, 经食管镜下取出7例, 所有鱼刺均取出, 并在治疗后随访1 mo. 本研究经温岭市第一人民医院伦理委员会讨论通过, 每位患者术前均签署知情同意书.

症状: 有明显症状表现为咽喉部、颈部、胸骨后疼痛, 异物感, 吞咽时可加重, 并可有吞咽困难、流涎、烧灼感等; 无明显症状可无异常感觉或仅吞咽时有轻度疼痛或不适感.

强力吞咽病史: 反复用硬食管团或含植物纤维较多的食物用力做吞咽动作, 试图将食管鱼刺异物推送至胃腔内. 食管鱼刺嵌顿时间: 从症状开始至内镜下诊治的时间.

检查设备: 影像学检查: 颈部、胸部X线平片或多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT). 胃镜诊治: Olympus260胃镜系统, 用到的器械有鼠齿钳、活检钳、圈套器等, 胃镜诊治前常规服用利多卡因润滑胶浆.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 食管镜诊治: 在气管插管全麻下由耳鼻咽喉科医师行硬式食管镜检查和治疗.

1.2.2 诊断: 鱼刺的诊断: 结合病史、影像学检查, 并以治疗后取出鱼刺作为食管鱼刺诊断成立, 并根据鱼刺形状进行分类和测量程度.

并发症的诊断: 以内镜下的表现为主要依据, 并结合影像学检查作出并发症的判断, 撕裂伤表现为黏膜线条状或片状撕裂或剥脱; 黏膜缺损较浅的为糜烂, 较深的为溃疡; 食管穿孔的诊断主要是根据症状结合影像学上的食管周围游离气体和临床表现的皮下气肿作出判断.

鱼刺与食管壁关系的判断: 鱼刺是否刺入食管壁是由医生在诊治过程中作出判断; 鱼刺嵌顿的时间是从症状开始至治疗时的时间; 鱼

■研究前沿

鱼刺为尖锐异物, 容易引起食管壁的损伤导致糜烂、撕裂伤、溃疡、穿孔等并发症, 目前诊治主要依靠胃镜, 在胃镜诊治前详细评估病情, 分析相关危险因素, 对于提高治疗的成功率和改善预后会有一定的帮助.

■相关报道

一项来自韩国的Logistic分析食管异物并发症有糜烂(12.0%); 撕裂伤(14.9%); 溃疡(21.2%); 穿孔(1.9%), 多因素分析显示食管异物患者并发症发生的独立危险因素有异物嵌顿的时间、种类和异物的大小. Hung分析了225例食管异物患者, 最常见的为鱼刺(73.4%), 发生并发症的危险因素有异物摄入时间、影像学检查阳性结果和年龄.

■ 创新亮点

在我们的研究中食管鱼刺异物的并发症高达60.53%, 糜烂23例(30.26%); 撕裂伤10例(13.16%); 溃疡8例(10.53%); 食管穿孔5例(6.58%), 其中1例(1.32%)并发食管周围脓肿, 这可能与我们的单纯研究食管鱼刺有关。韩国的研究表明, 食管异物长度 ≥ 3 cm为食管并发症发生的危险因素。而在我们的研究中, 鱼刺长度 ≥ 3 cm的有15例, 其中12例存在并发症, 无并发症的仅3例, 但在Logistic回归分析中显示差异无统计学意义。

表 1 患者的因素

因素	赋值	并发症		合计
		无($n=30$)	有($n=46$)	
年龄(岁)				
<60	0	24	38	62
≥ 60	1	6	8	14
明显症状				
无	0	10	7	17
有	1	20	39	59
强力吞咽病史				
无	0	23	24	47
有	1	7	22	29

表 2 鱼刺的因素

因素	赋值	并发症		合计
		无($n=30$)	有($n=46$)	
鱼刺种类				
淡水鱼	0	18	24	42
海水鱼	1	12	22	34
鱼刺形状				
扁平或不规则刺	0	10	15	25
长刺	1	20	31	51
鱼刺长度(cm)				
<3	0	27	34	61
≥ 3	1	3	12	15

刺的长轴与食管的纵轴夹角 $<45^\circ$ 判断为纵向, $\geq 45^\circ$ 判断为横向。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件, 以并发症的发生为因变量, 以影响因素为自变量进行二分类多因素Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的因素 患者中老年(≥ 60 岁)有14例, 其中无并发症的有6例, 有并发症的8例; 中青年(<60 岁)有62例, 其中无并发症的24例, 有并发症的38例。无明显症状的17例, 其中无并发症的10例, 有并发症的7例; 有明显症状的59例, 其中无并发症的20例, 有并发症的39例。无强力吞咽病史的47例, 其中无并发症的23例, 有并发症的24例; 有强力吞咽病史的29例, 其中无并发症的7例, 有并发症的22例(表1)。

2.2 鱼刺的因素 误食淡水鱼鱼刺的42例, 其中无并发症的18例, 有并发症的24例; 误食海水鱼的有34例, 其中无并发症的12例, 有并发症

表 3 鱼刺和食管壁关系的因素

因素	赋值	并发症		合计
		无($n=30$)	有($n=46$)	
刺入食管壁				
无	0	27	18	45
有	1	3	28	31
嵌顿时间(h)				
<24	0	27	30	57
≥ 24	1	3	16	19
轴向关系				
纵向	0	4	8	12
横向	1	26	38	64

的22例。取出的鱼刺为扁平或不规则刺的(如鱼的头骨和脊椎骨)有25例, 其中无并发症的有10例, 有并发症的15例; 取出的鱼刺为长刺的(主要为肋刺和背刺, 也包括部分有分叉的长刺)有51例, 其中无并发症的20例, 有并发症的31例。鱼刺长度 <3 cm(不规则刺以最长轴为准)的有61例, 其中无并发症的27例, 有并发症的34例; 鱼刺长度 ≥ 3 cm的有15例, 其中无并发症的3例, 有并发症的12例(表2)。

2.3 鱼刺和食管壁关系的因素 内镜下发现鱼刺未刺入食管壁的有45例, 其中无并发症的27例, 有并发症的18例, 发现鱼刺刺入食管壁的有31例, 其中无并发症的3例, 有并发症的28例。嵌顿时间 <24 h的有57例, 其中无并发症的27例, 有并发症的30例; 嵌顿时间 ≥ 24 h的有19例, 其中无并发症的3例, 有并发症的16例。与食管长轴平行或近似平行的(纵向)有12例, 其中无并发症的4例, 有并发症的8例; 与食管长轴垂直或近似垂直的有64例, 其中无并发症的26例, 有并发症的38例(表3)。

2.4 相关并发症的结果 鱼刺位于食管上段的71例, 食管中段的4例, 食管下段的1例。食管壁及黏膜的损伤主要有糜烂、撕裂伤、溃疡形成, 并伴有不同程度的黏膜充血水肿和出血, 食管外的并发症主要是穿孔和脓肿的形成。有些是单一的损伤, 有些是复合的损伤, 统计结果往往是以某一种严重的损伤为主。共发现糜烂23例(30.26%); 撕裂伤10例(13.16%); 溃疡8例(10.53%); 食管穿孔5例(6.58%), 其中1例(1.32%)并发食管周围脓肿。发生并发症的总数为46例(60.53%)。

2.5 统计学结果 将所得的数据输入SPSS16.0统计软件, 用回归分析中的二分类Logistic回归

表 4 Logistic回归分析结果

因素	单因素P值	多因素P值	OR值
年龄	0.774	0.376	0.397
明显症状	0.064	0.009	21.222
强力吞咽病史	0.032	0.007	16.231
鱼刺种类	0.502	0.176	3.042
鱼刺形状	0.948	0.209	0.344
鱼刺长度	0.085	0.260	0.270
刺入食管壁	0.000	0.000	61.047
嵌顿时间	0.015	0.022	9.324
轴向关系	0.635	0.280	0.368

法, 选用所有变量一次性进入模型的方法进行分析, 多因素分析结果按照 $P < 0.05$ 得出以下4个对并发症的发生有统计学意义的影响因素: 鱼刺刺入食管壁($OR = 61.047, P = 0.000$); 明显症状($OR = 21.222, P = 0.009$); 强力吞咽病史($OR = 16.231, P = 0.007$); 嵌顿的时间 ≥ 24 h($OR = 9.324, P = 0.022$). 结果如表4所示. 根据回归模型我们可以得出: 如果患者有明显症状、鱼刺刺入食管壁的情况并发症存在的概率很高; 如果避免强力吞咽, 诊治时间在24 h内就有可能降低并发症的发生(表4).

3 讨论

大部分咽下的异物可以自然地通过消化系, 然而约10%-20%需要非手术的医学治疗, 1%需要外科手术治疗^[7]. 食管异物是常见急诊, 消化科和耳鼻咽喉科医师均应高度重视^[8]. 异物摄入需医学介入的时机和患者年龄、临床条件、异物大小、形状、种类和位置以及滞留的时间有关, 内镜的诊治取决于误吸、梗阻或穿孔的风险, 食管鱼刺为尖锐异物因其并发症发生率高, 在急诊中更加重要, 环咽肌水平以上可通过喉镜取出, 环咽肌以下的需要胃镜或硬式食管镜取出^[9]. 温岭市第一人民医院位处南方沿海地区, 当地居民喜食鱼类, 往往习惯性将鱼肉和米饭、年糕等食物一同咀嚼咽下, 容易导致鱼刺误咽入食管. 随着消化内镜设备和技术的发展, 目前食管鱼刺的诊治主要依靠胃镜, 大部分食管鱼刺异物均可通过胃镜取出^[10], 但有一些可能需要外科手术才能取出^[5,11].

在日常食管鱼刺异物胃镜诊治过程中, 我们经常见到鱼刺引起的食管及其黏膜损伤的相关并发症, 如糜烂、撕裂伤、溃疡、穿孔等, 并伴有不同程度的黏膜充血水肿和出血. 从某

种意义上来说出血也可以算是一种并发症, 但我们发现每1例患者均有不同程度的出血, 且出血程度不能真实地反映食管壁的损伤程度, 所以我们就用食管壁的损伤情况来表明食管鱼刺异物的相关并发症. 如何有效减少或避免这些并发症的发生在临床中较为重要, 这需要我们对这些并发症的相关因素进行分析. 一项来自韩国的Logistic分析类似食管异物并发症的发生率为50%^[1], 而在我们的研究中并发症高达60.53%, 糜烂23例(30.26%); 撕裂伤10例(13.16%); 溃疡8例(10.53%); 食管穿孔5例(6.58%), 其中1例(1.32%)并发食管周围脓肿. 高并发症发生率可能与我们单纯研究食管鱼刺有关, 因食管鱼刺一端或两端呈尖刺样极容易刺入或划伤食管黏膜相比其他异物更容易导致相关并发症的发生. 本文试图在患者、鱼刺、鱼刺和食管壁的关系三方面寻找食管鱼刺异物的并发症发生的危险因素. 食管有基础疾病的患者影响到内镜下并发症的患者, 精神病患者对于症状描述不准确, 故将这两者排除在外.

老年人由于口腔对异物感知的敏感性下降, 可能会是并发症的一个危险因素, 台湾的一项研究认为年龄 >50 岁是食管异物发生并发症的危险因素^[2], 而在我们的研究中老年人并发症的发生和中青年患者并发症的发生差异无统计学意义. 但是他们发病人数较少, 有14例, 占18.42%, 这可能与他们有意识地避免吃鱼有关, 但在临床上应该同样重视. 食管鱼刺异物的主要症状为异物感和疼痛, 症状产生一部分可能是鱼刺本身对食管壁的刺激, 还有一部分可能是并发症产生后对食管壁的刺激, 本研究中虽然单因素分析中有明显症状和无明显症状产生的并发症差异按照 $P < 0.05$ 无统计学意义, 但在多因素分析排除其他因素干扰后有统计学意义, 多因素结果表明有明显症状的患者并发症的发生率要比无明显症状的患者高20多倍, 所以我们认为有明显症状为发生并发症的危险因素. 实际上较多患者出现鱼刺嵌顿在食管内并不立即就医, 而是先尝试用硬食物团或含纤维高的食物吞咽试图将鱼刺推送至胃腔内, 尽管有一部分也能成功, 但一旦存在鱼刺刺入食管壁这样做可能会促使鱼刺进一步深入食管壁或黏膜撕裂伤, 严重时可穿透食管壁导致周围组织脏器或血管等损伤造成严重并发症可能^[12], 故强力吞咽可能会增加食管并发症的发生, 我们的研究中有强力吞咽病史的29例

应用要点

本研究从患者、鱼刺、鱼刺与食管壁关系三方面进行分析寻找相关危险因素, 结果发现鱼刺刺入食管壁、有明显症状、强烈吞咽病史、嵌顿时间超过24 h为发生并发症的危险因素, 也即表明了鱼刺刺入食管壁、有明显的症状的患者食管并发症的发生率会增高, 避免强烈吞咽、尽早诊治可能会减少食管鱼刺异物的相关并发症的发生.

■名词解释

食管鱼刺异物相关并发症: 食管异物的并发症有食管内、食管外的并发症, 本文中主要是指胃镜下可以观察到的糜烂、撕裂伤、溃疡以及穿孔等并发症;

危险因素: 是指增加疾病或死亡发生的可能性因素有一定的因果关系, 但是尚无可靠的证据能够证明该因素的致病效应, 可当消除该因素时, 疾病的发生概率也下降, 本研究中主要是指与食管鱼刺异物并发症发生有关的因素。

患者就有22例患者有并发症的发生, 其中还包括了3例食管穿孔, 当然强力吞咽病史是否是食管穿孔的直接原因还有待于进一步证实。

不管是淡水鱼还是海水鱼营养价值较高, 人们常食用的淡水鱼中常见的有鲫鱼、鲢鱼、黑鱼、鲤鱼等, 海水鱼中常见的有带鱼、鲳鱼、小黄鱼、鲆鱼等。一般来说淡水鱼的鱼刺集中在背部, 鱼刺多而细, 海水鱼鱼刺集中在腹部, 鱼刺少而粗。头部和脊柱的鱼刺多为扁平或不规则, 肋刺和背刺多为长刺。我们的研究中, 淡水鱼鱼刺的42例、海水鱼的有34例、鱼刺为扁平或不规则刺的有25例、长刺有51例, 根据Logistic回归分析无论是单因素还是多因素分析中鱼刺的种类和形状对食管并发症的发生差异无统计学意义。韩国的研究^[1]表明, 食管异物长度 ≥ 3 cm为食管并发症发生的危险因素。在我们的研究中, 鱼刺长度 ≥ 3 cm的有15例, 其中12例存在并发症, 无并发症的仅3例, 但在Logistic回归分析中显示差异无统计学意义, 也许是需要更大的样本量来进一步进行研究。

鱼刺异物和食管壁的关系对于食管异物的治疗来说非常重要, 这关系到下一步是选择胃镜下治疗、硬式食管镜治疗还是外科手术治疗。我们在日常工作中发现鱼刺刺入食管、嵌顿的时间和与食管的轴向关系可能会影响到食管并发症的发生, 于是对这三个因素进行了Logistic回归分析。鱼刺刺入食管壁的判断主要在内镜诊治过程中由医生作出判断, 鱼刺可刺入食管黏膜层、黏膜下层、肌层, 并可能刺穿食管壁至周围脏器^[13], 也有可能移动至周围组织中^[14], 所以食管刺入食管壁可能是食管发生并发症的一个重要因素, 我们的研究也证实了这一点, 结果发现鱼刺刺入食管壁的31例患者中有28例有不同程度并发症, Logistic回归结果表明刺入食管壁患者发生并发症的概率为未刺入食管患者的60倍以上。一项来自台湾的研究表明成人患者摄入异物后24 h内应尽早进行内镜诊治, 因为超过24 h可能产生更多的食管溃疡^[15], 我们的研究也表明了超过24 h的鱼刺滞留在食管内会产生更多的并发症。食管异物应该在24 h内取出, 因为延迟可能会降低取出的成功率和增加了并发症如穿孔的风险^[16]。鱼刺在食管内的方向对于内镜下的治疗有较大意义, 如果是纵向, 容易在内镜下取出, 如果是横向应尽量调整至纵向再行内镜下取出。我

们研究食管鱼刺的轴向和并发症的发生关系, 发现差异无统计学意义, 但纵向关系的病例数偏少, 可能跟纵向容易通过食管进入胃腔有关。鱼刺为尖锐异物, 不适合在内镜下行推送至胃腔内治疗, 反之如果鱼刺脱落至胃腔内, 也尽可能行内镜下取出, 因为鱼刺进入肠道后也有导致穿孔的风险^[17], 本文中有3例胃镜治疗过程中鱼刺脱落至胃腔内再顺利取出。故美国消化内镜协会建议如果是尖锐异物位于胃腔内建议尽可能内镜下取出^[9]。如果如鱼刺等尖锐异物已经通过食管、胃至肠道内常规胃镜不能到达的地方, 需要进行如CT等放射学检查的严密跟踪, 一旦发现不能顺利通过消化系超过3 d, 需要行外科手术治疗^[18]。鱼刺在食管中的位置也有可能影响到并发症的发生, 但在温岭市第一人民医院的研究中由于病例数太少, 并未将其包括在内, 国外研究^[1]表明食管在异物中的位置并非是食管并发症的影响因素。

实际上可能影响并发症发生的因素还有很多, 但我们研究来自于一个中心且样本病例数不太大, 不能分析太多的因素, 而且可能会漏掉一些有意义的危险因素, 所以需要更大样本量或多中心的研究来验证我们的结果; 另外, 内镜下治疗本身可导致食管损伤的并发症发生, 容易与异物本身所致的并发症相混淆, 有可能会使并发症的发生率偏高。总之, 影响食管鱼刺异物并发症的影响因素较多, 我们的研究认为鱼刺刺入食管壁、有明显症状、强烈吞咽病史、嵌顿时间超过24 h为发生并发症的危险因素, 也即表明了鱼刺刺入食管壁、有明显的症状的患者食管并发症的发生率会增高, 避免强烈吞咽、尽早诊治可能会减少食管鱼刺异物的相关并发症的发生。

4 参考文献

- 1 Sung SH, Jeon SW, Son HS, Kim SK, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO. Factors predictive of risk for complications in patients with oesophageal foreign bodies. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 632-635 [PMID: 21466978 DOI: 10.1016/j.dld.2011.02.018]
- 2 Hung CW, Hung SC, Lee CJ, Lee WH, Wu KH. Risk factors for complications after a foreign body is retained in the esophagus. *J Emerg Med* 2012; 43: 423-427 [PMID: 21669509 DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.01.030]
- 3 Palta R, Sahota A, Bemarki A, Salama P, Simpson N, Laine L. Foreign-body ingestion: characteristics and outcomes in a lower socioeconomic population with predominantly intentional ingestion. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 426-433

- [PMID: 19019363 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.072]
- 4 董耀众, 张宏伟, 王朝阳, 王成德, 王威, 汤义军. 鱼刺致食管破裂的外科治疗. *中华胸心血管外科杂志* 2012; 28: 676-679
 - 5 Hokama A, Uechi K, Takeshima E, Kobashigawa C, Iraha A, Kinjo T, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. A fish bone perforation of the esophagus. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E216-E217 [PMID: 24806364 DOI: 10.1055/s-0034-1364952]
 - 6 强勇, 张雷, 李忠东, 李德阔, 钱建军, 董国华, 景华. 食管破裂42例的诊断和外科治疗. *实用医学杂志* 2012; 28: 1333-1335
 - 7 Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 802-806 [PMID: 12024131]
 - 8 Crockett SD, Sperry SL, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Emergency care of esophageal foreign body impactions: timing, treatment modalities, and resource utilization. *Dis Esophagus* 2013; 26: 105-112 [PMID: 22458738 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01344]
 - 9 Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Decker GA, Fanelli RD, Fisher LR, Fukami N, Harrison ME, Jain R, Khan KM, Krinsky ML, Maple JT, Sharaf R, Strohmeyer L, Dominitz JA. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1085-1091 [PMID: 21628009]
 - 10 Ihama Y, Hokama A, Iraha A, Kaida M, Kinjo F, Fujita J. Esophageal perforation by fish bone ingestion. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 921; discussion 921 [PMID: 21821251 DOI: 10.1016/j.gie.2011.05.043]
 - 11 Baba S, Takizawa K, Yamada C, Monobe H. A submucosal esophageal fish bone foreign body surgically removed using intraoperative ultrasonography. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 268-270 [PMID: 24290579 DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.10.006]
 - 12 Sia KJ, Ashok GD, Ahmad FM, Kong CK. Aorto-esophageal fistula and aortic pseudoaneurysm caused by a swallowed fish bone. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 542-544 [PMID: 24310662 DOI: 10.12809/hkmj133668]
 - 13 Chen CY, Peng JP. Esophageal fish bone migration induced thyroid abscess: case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2011; 32: 253-255 [PMID: 20434801 DOI: 10.1016/j.amjoto.2010.02.006]
 - 14 朱明莉, 隋建超, 于淑丽. 误吞鱼刺经食管游走至左前臂一例. *临床误诊误治* 2011; 24: 43
 - 15 Wu WT, Chiu CT, Kuo CJ, Lin CJ, Chu YY, Tsou YK, Su MY. Endoscopic management of suspected esophageal foreign body in adults. *Dis Esophagus* 2011; 24: 131-137 [PMID: 20946132 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01116]
 - 16 Park JH, Park CH, Park JH, Lee SJ, Lee WS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. [Review of 209 cases of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract and clinical factors for successful endoscopic removal]. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 226-233 [PMID: 15100486]
 - 17 Kuo CC, Jen TK, Wen CH, Liu CP, Hsiao HS, Liu YC, Chen KH. Medical treatment for a fish bone-induced ileal micro-perforation: a case report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5994-5998 [PMID: 23139620 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5994]
 - 18 Smith MT, Wong RK. Foreign bodies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 361-382, vii [PMID: 17556153 DOI: 10.1016/j.giec.2007.03.002]

同行评价

本研究回顾76例食管鱼刺异物的临床资料, 对发生并发症的相关危险因素进行分析, 说明了鱼刺刺入食管壁、有明显症状的患者并发症的发生率会增高, 避免强烈吞咽、尽早诊治可能会减少食管鱼刺异物的相关并发症的发生, 对指导临床治疗有一定的意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变44例

金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎

■背景资料

一直以来, 手术被认为是食管癌(甚至包括高级别上皮内瘤变或黏膜内癌)的首选方法, 但手术的风险极大, 而且术后生存质量差, 其死亡率和并发症发生率较高, 5年生存率相对较低。近年来, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术开始在国内多家医院开展, 并探索应用于消化系统早癌的治疗。

金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎, 江苏省中医院消化病诊疗暨内镜中心 江苏省南京市 210029

金海林, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤发病机制的研究。
作者贡献分布: 本研究由韩树堂与金海林共同设计; 研究过程由韩树堂、肖君及张其德操作完成; 数据分析及论文写作由金海林与孙仁虎共同完成。

通讯作者: 韩树堂, 教授, 210029, 江苏省南京市汉中中路155号, 江苏省中医院消化病诊疗暨内镜中心。

shutanghanhst@163.com

电话: 025-86617141

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-15

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer and precancerous lesions

Hai-Lin Jin, Shu-Tang Han, Jun Xiao, Qi-De Zhang, Ren-Hu Sun

Hai-Lin Jin, Shu-Tang Han, Jun Xiao, Qi-De Zhang, Ren-Hu Sun, Gastrointestinal Endoscopy Center, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Shu-Tang Han, Professor, Gastrointestinal Endoscopy Center, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shutanghanhst@163.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-15

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To explore the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early esophageal cancer and precancerous lesions.

METHODS: Forty-four patients with histologically proved early esophageal cancer or precancerous lesions who were treated by ESD at our hospital between July 2007 and June 2010 were included. The curative effects

and complications were evaluated.

RESULTS: ESD was successful in all 44 cases. All lesions were resected with lateral and basal resection margins free of tumor. Massive bleeding occurred in two patients, one occurring during ESD and the other occurring 3 d after ESD. The bleeding rate was 4.5% (2/44). Perforation occurred in two patients, both of whom recovered after several days of conservative treatment. The perforation rate was 4.5% (2/44). Esophageal stricture occurred in two patients 2 to 4 wk after ESD. Only one case developed recurrence 3 mo after ESD and received a second ESD. Of all the 44 patients, 43 are still alive.

CONCLUSION: ESD for early esophageal cancer and precancerous lesions is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early esophageal cancer; Endoscopic submucosal dissection; Efficacy

Jin HL, Han ST, Xiao J, Zhang QD, Sun RH. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 608-612 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.608>

摘要

目的: 探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗早期食管癌及癌前病变的临床疗效及安全性评价。

方法: 收集2007-07/2010-06经胃镜检查、病

■同行评议者

樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

理证实并行ESD治疗的44例早期食管癌或癌前病变患者, 对其临床病理特征进行总结, 并对疗效、并发症及生存率进行评估。

结果: 44例患者均成功地接受ESD, 所有剥离标本全部得到病理确诊, 基底和切缘未见病变累及。共出现出血2例, 穿孔2例, 食管狭窄3例。术后仅1例患者出现复发, 行第2次ESD。

结论: ESD治疗早期食管癌及癌前病变安全、有效, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 早期食管癌; 内镜黏膜下剥离术; 疗效

核心提示: 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)治疗早期食管癌, 不仅可以彻底剥离病灶, 而且术中创伤小、术后并发症少、身体机能恢复快、生活质量高。因此, 该方法安全、有效, 值得推广应用。

金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎. 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变44例. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 608-612 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.608>

0 引言

食管癌在我国是常见病, 随着内镜技术的发展, 早期食管癌的检出率逐渐提高。一直以来, 手术治疗是食管癌治疗的基础。然而, 围手术期的风险及术后的低生存质量一直困扰着外科医生和食管癌患者。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是近十余年在日本兴起的一项内镜治疗技术。相对于外科手术, 其优越性主要是创伤小、愈合快、风险低及术后生存质量高, 近年来已在不少国家应用于临床。本文对江苏省中医院消化病诊疗暨内镜中心44例接受ESD的早期食管癌及癌前病变患者的临床病理特征、并发症及术后生存率进行总结。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-07/2010-06在江苏省中医院内镜中心进行胃镜及组织病理检查确诊为早期食管癌或食管癌前病变并行ESD的患者44例。日本Olympus GIF-Q260电子胃镜, Olympus

KD-620LR Hook knife、KD-611L IT knife、ERBE 200S高频电切装置、氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)2氩离子凝固器及FD-610LR电凝活检钳等。

1.2 方法

1.2.1 内镜治疗: 用卢戈氏碘液行食管染色后, 明确病变范围, 予APC沿病变约0.5 cm标记后, 用1:10000的肾上腺素玻璃酸钠美蓝生理盐水溶液沿标记处行黏膜下注射将病变隆起后, 用钩刀实施剥离, 剥离过程中, 反复行黏膜下注射, 遇有出血或小血管予APC或热活检钳止血。创面需仔细观察, 必要时用钛夹或止血夹止血。内镜治疗过程如图1。切除标本送病理检查。

1.2.2 术后处理: 术后三腔喂养管或鼻胃管, 常规禁食、禁水, 抑酸、止血、抗感染及补液营养支持等治疗, 根据情况3-5 d后予流质饮食, 术后1 wk-1 mo内予无渣半流质饮食。

1.2.3 随访: 术后1、3、12、24、36 mo(此后每年1次)复查胃镜并进行病理学检查。

统计学处理 用SPSS16.0软件包进行统计分析, 相对数用率、比表示, 资料间的比较采用确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 44例早期食管癌及癌前病变患者的性别、年龄的分布特点及起病症状 早期食管癌及癌前病变患者44例, 其中男29例, 女15例, 男女比例为1.93:1, 年龄45-76岁, 平均年龄60.4岁 \pm 7.3岁, 年龄分布为40-49岁2例, 50-59岁21例, 60-69岁16例, 70-79岁5例。治疗前表现为进食停滞感17例(38.6%), 胸骨后不适14例(31.8%), 反酸6例(13.6%), 吞咽不适感2例(4.5%), 剑突下不适2例(4.5%), 消瘦、进食呛咳、上腹胀痛各1例(6.8%)。

2.2 44例早期食管癌及癌前病变的发病部位和分型特点 发生部位: 中段25例(56.8%)、下段7例(15.9%)、上段7例(15.9%)、中上段1例(6.8%)、中下段4例(9.1%)。病理形态分型: 隐伏型(3/44)、糜烂型(30/44)、斑块型(9/44)、乳头型(2/44)。表浅瘤变的巴黎内镜分型: I型2例(4.5%)、II a型7例(15.9%)、II b型16例(36.5%)、II c型13例(29.5%)、II a+II c型4例(9.1%)、II b+II c型2例(4.5%)。

2.3 ESD术后并发症发生情况 所有44例患者接受内镜下黏膜下剥离术后, 出现快速房

■研究前沿

ESD治疗早期食管癌, 能否达到根治的效果? 是否易残留、复发? 这些疑虑不仅困扰着患者, 消化科医生亦不能断言。因此, 内镜治疗后的并发症发生率、术后患者生存质量、生存时间等问题是本文关注的焦点。

■相关报道

文献报道, 国内外内镜专家(周平红及Fujishiro等)ESD治疗早期食管癌的临床并发症主要包括出血、穿孔和术后食管狭窄。我科ESD治疗后并发症发生率并不高于国内外平均水平, 提示本研究中内镜技术成熟, 研究结果可信, 无偏倚。

创新亮点

本文应用内镜微创的方法治疗早期食管癌, 达到了临床症状缓解率高、并发症发生率及复发率低的良好疗效。与外科手术治疗相比, 内镜治疗后的患者创伤小、愈合快、术后生活质量高。提示对于早期食管癌, 内镜治疗可以代替传统外科手术治疗。

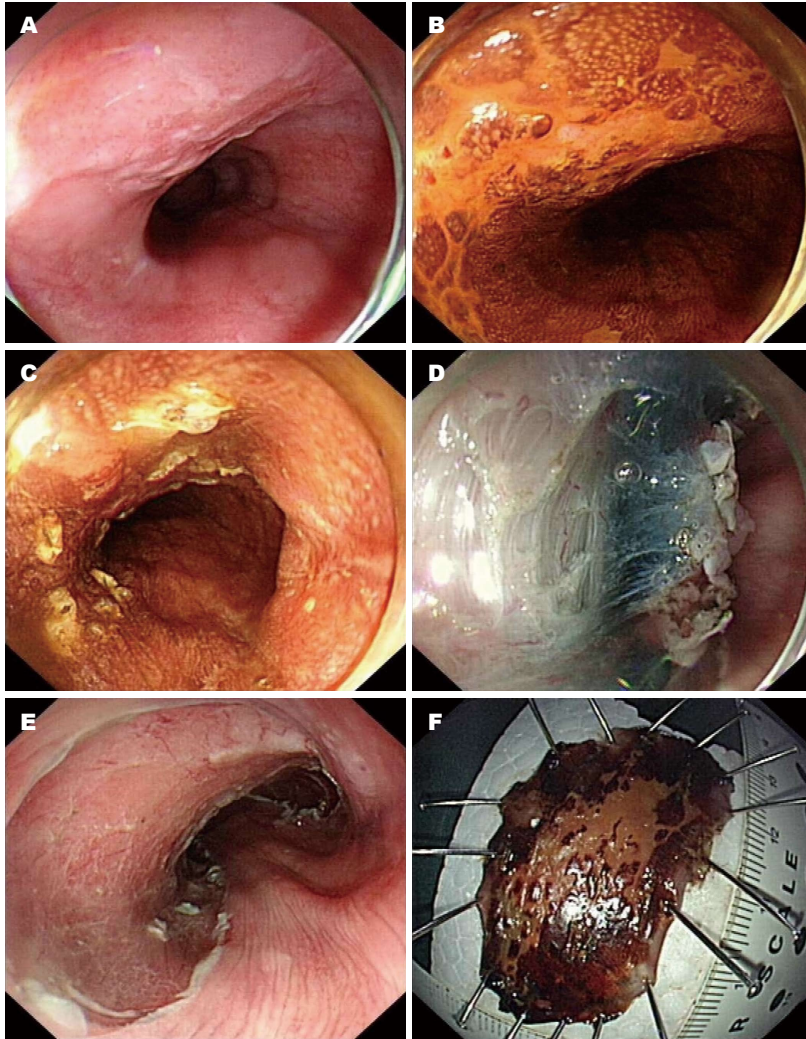


图1 食管内镜黏膜下剥离术过程。A: 普通胃镜观察病灶; B: 卢戈氏碘液染色后病灶明显; C: 氩气刀标记剥离范围; D: 剥离病灶; E: 病灶完整剥离后创面; F: 剥离标本测量。

颤1例, 出血2例, 穿孔2例, 肺部感染1例, 食管狭窄3例。

2.4 ESD术后病理分型 中度异型增生2例, 中度异型增生伴局灶重度异型增生18例, 重度异型增生14例, 重度异型增生伴局灶癌变3例, 鳞状细胞癌7例。

2.5 随访情况 17例进食停滞感患者中15例症状消失, 14例胸骨后不适患者中12例症状明显缓解, 6例反酸患者中仅1例改善, 余7例患者症状有不同程度缓解。不同症状(超过5例)的治疗缓解率, 经确切概率法计算后发现进食停滞感与胸骨后不适两症状缓解率均较高(分别为88.24%和85.71%), 且两者间差异无统计学意义($P = 1.000$); 反酸患者症状缓解率较低, 仅16.67%, 显著低于进食停滞感($P = 0.003$)及胸骨后不适($P = 0.007$)。1例患者术后3 mo复查胃镜时仍提示存在食管黏膜病变, 病理示中重度

异型, 再次行内镜下黏膜下剥离术。1例患者接受ESD术5 mo后发现胃癌, 并行胃大部切除术。2007-07/2014-11, 所有接受ESD术的早期食管癌患者中仅1例死于其他疾病, 无死于食管癌复发。

3 讨论

早期食管癌的概念在东西方一直存在争议, 日本学者认为重度异型和黏膜内癌均属于早期食管癌, 而欧美学者认为细胞异型性侵犯基底膜才算早癌。2002年包括日本、欧美等国家在巴黎制定了消化系表浅性新生物性病变的巴黎内镜分型, 最终达成一致, 即浅表性新生物包含未侵犯基底膜的新生物性病变和侵袭基底膜但深度仅限于黏膜层(食管和胃)或黏膜下层(结肠)的癌。一直以来, 手术被认为是食管癌(甚至包括高级别上皮内瘤变或黏膜内癌)

应用要点

本文通过回顾性研究, 使用ESD治疗早期食管癌, 取得了良好的临床疗效, 且并发症少、复发率低, 为内镜治疗早期食管癌提供了有力的循证医学的证据。

的首选方法, 但手术的风险极大, 而且术后生存质量差, 其死亡率(术后30 d内)和并发症发生率分别为3%-10%和40%-50%, 5年生存率仅15%-25%^[1-3]. 近5年来, ESD术开始在国内多家医院开展, 且技术日臻成熟.

本研究中共收集44例早期食管癌及癌前病变患者, 男女比例为1.93:1, 大部分患者年龄都集中在50-70岁, 其中50-59岁占47.7%, 0-69岁占36.4%, 而且早期食管癌发生的部位以食管中段为主(56.8%). 上述结果符合我国食管癌发病的特征^[4-6].

在所有患者的病理分型中, 糜烂型最为常见(68.2%), 斑块型次之(20.5%), 隐伏型和乳头型均较少, 分别占6.8%和4.5%. 日本国内多中心研究显示食管浅表性新生物性病变中约80%为II型病变. 而0-I、0-II和0-III病变的黏膜下层累及率分别为79%、84%和15%^[7]. 本研究中0-II型病变占有绝对的优势, 占95.5%, 高出日本约15%, 可能与本研究样本含量相对较少有关. I型病变较易识别, II型特别是IIb型往往不易发现, 但由于内镜技术, 如染色内镜、放大内镜、窄带光谱及共聚焦激光显微镜等技术的发展使该类病变发现率得到了极大的提高. 其中卢戈氏碘液染色是最基本、最实用、亦是性价比最高的措施, 当然这也需要内镜医师敏锐的洞察力.

对于ESD适应证, 日本学者认为当食管病变局限于m1和m2时, 几乎无淋巴结转移, 因此此类患者是行ESD的绝对指征. 当病变浸润m3和sm1时, 可根据情况选择外科手术或内镜下治疗. 当病变浸润达sm2和sm3时, 淋巴结转移率40%, 必须外科治疗. 国内早期食管癌ESD适应证为: (1)>15 mm的食管高级别上皮内瘤变; (2)早期食管癌: 结合染色、放大和超声内镜(EUS)等检查, 确定病变的范围和浸润深度, 局限于m1、m2、m3或sm1且临床没有血管和淋巴管侵犯证据的高、中分化鳞癌; (3)伴有不典型增生和癌变的Barrett食管; (4)姑息性治疗, 适于侵犯深度超过sm1、低分化食管癌、心肺功能较差不能耐受手术的高龄患者及拒绝手术者, 并需结合放疗^[8]. 可见, 两者都认为病变浸润深度不可超过sm1. 然而, 术前对于病变深度的判定仍存在一定难度, 目前主要依赖于超声胃镜. 报道认为EUS对T1a食管癌的敏感性为85%-90%, 特异性87%-90%^[9,10], 对隆起型病灶的诊断准确性相对高于凹陷性病变. 低

频(7.5-12 MHz)超声探头探查时, 食管壁仅能显示5-7层, 因此, 若要鉴别sm1和sm2, 必须使用高频(15-30 MHz)探头进行扫查. 日本学者认为黏膜肌层以深200 μ m为sm1, 但由于此微细的距离很难把握, 因此并不太适用于临床. 诸琦等认为对sm1和sm2的鉴别的关键是食管壁超声9层结构中内侧第3层(黏膜肌层)是否完整, 若完整则为sm1, 反之为sm2、sm3. 荟萃分析发现日本学者报道的检查准确率要明显高于欧美学者的结果, 说明操作者的经验对检查结果有影响^[10]. 本组44例患者术前均行超声胃镜检查, 病变侵及m1+m2、m3和sm1层分别为19、18和5例, 仅2例患者为sm2浸润, 但患者强烈要求行内镜下治疗. 术前均行胸部CT检查, 并无周围淋巴结转移的证据, 符合食管ESD的适应证.

食管ESD术后并发症主要是出血、穿孔和狭窄, 周平红等^[11]报道20例食管ESD患者出血和穿孔率均为5%, Fujishiro等^[12]43例食管ESD术后穿孔和狭窄的发生率分别为6.9%和16%. 本研究中出血、穿孔和狭窄发生率分别为4.5%(2/44)、4.5%(2/44)和6.8%(3/44). 2例出血其中1例是术中出血, 出血量较大, 行内镜下止血后择期重新行ESD术. 另1例为糖尿病患者术后第3天出血, 亦经内镜下成功止血, 考虑可能与糖尿病患者创面修复缓慢有关. 2例穿孔均在术中发现, 予钛夹闭合创面后, 予禁食、持续胃肠减压、抗感染等治疗后痊愈. 3例术后狭窄发生于术后0.5-1.0 mo, 这3例患者均为环周型病变, 其中最一例达7 cm, 历时约7 h完成剥离. 术后患者多次行食管气囊扩张术或予放置食管支架, 生活质量下降, 医疗费用显著增加. 术后食管狭窄是ESD治疗的远期并发症之一, 既往治疗方法主要是反复内镜下扩张或支架植入, 不仅加重了患者痛苦, 而且经济负担较大. 目前, 已有学者致力于研究预防ESD术后食管的狭窄, 主要包括术中糖皮质激素或抗肿瘤药物(如丝裂霉素)内镜下注射治疗^[13-15], 与对照组比较, 狭窄率明显减低, 为缓解食管ESD术后狭窄提供了新思路. Fujishiro等^[12]随访43例食管ESD患者17 mo, 术后复发率为2.3%. 而本组44例患者随访48-72 mo不等, 1例术后3 mo复发, 复发率亦为2.3%(1/44). 所有患者仅1例死亡, 且并非死于食管癌本身.

随着内镜技术的进步, ESD成功率明显提

■名词解释

早期食管癌: 食管浅表性新生物包含未侵及基底膜的新生物性病变和侵袭基底膜但深度仅限于黏膜层的癌.

■同行评价

本文探讨了ESD治疗早期食管癌及癌前病变的临床疗效及安全性, 为早期食管癌的内镜下治疗提供了经验。

高. 本研究中成功率达100%, 早期食管癌及癌前病变患者接受ESD治疗后生存质量和术后生存率都较高, 且随访4-6年后, 有病变残留或复发者比例极少, 表明ESD治疗早期食管癌及癌前病变安全有效, 且复发率低, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Esophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- 2 Thomas P, Doddoli C, Neville P, Pons J, Lienne P, Giudicelli R, Giovannini M, Seitz JF, Fuentes P. Esophageal cancer resection in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 941-946 [PMID: 8971504]
- 3 Herbella FA, Patti MG. Minimally invasive esophagectomy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3811-3815 [PMID: 20698044]
- 4 萧树东, 许国铭. 中华胃肠病学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 307-323
- 5 Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5598-5606 [PMID: 24039351 DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5598]
- 6 Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol* 2013; 23: 233-242 [PMID: 23629646]
- 7 Inoue H, Kumagai Y, Yoshida T, Kawano T, Endo M, Iwai T. High-magnification endoscopic diagnosis of the superficial esophageal cancer. *Digest Endosc* 2000; 12: 32-35 [DOI: 10.1046/j.1443-1661.2000.00053.x]
- 8 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012; 11: 531-535
- 9 Pech O, Günter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D, Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 456-461 [PMID: 20306385 DOI: 10.1055/s-0029-1244022]
- 10 Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, Swisher SG, Hofstetter WL, Guha S, Bhutani MS. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 242-253 [PMID: 22115605 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.016]
- 11 周平红, 姚礼庆, 马黎丽, 陈巍峰, 徐美东, 钟芸诗, 张轶群, 秦新裕. 内镜黏膜下剥离术治疗食管病变. *中国消化内镜* 2007; 1: 14-17
- 12 Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 688-694 [PMID: 16713746]
- 13 Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 1007-1011 [PMID: 22930171 DOI: 10.1055/s-0032-1310107]
- 14 Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1389-1393 [PMID: 22136782 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.070]
- 15 Machida H, Tominaga K, Minamino H, Sugimori S, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2012; 44: 622-625 [PMID: 22638783 DOI: 10.1055/s-0032-1306775]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



食管鳞癌肿瘤出芽与D2-40标记淋巴管浸润及淋巴结转移的相关性

杨成万, 陶明珠, 周铁军

杨成万, 周铁军, 泸州医学院附属医院病理科 四川省泸州市 646000

陶明珠, 泸州医学院附属医院肿瘤科 四川省泸州市 646000
杨成万, 副教授, 主要从事肿瘤病理的研究。

作者贡献分布: 此课题由杨成万设计; 研究过程由陶明珠与周铁军操作完成; 研究所用试剂由周铁军提供; 数据分析及论文写作由杨成万与陶明珠完成。

通讯作者: 杨成万, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院病理科. ycwty@163.com
电话: 0830-3161808

收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2014-12-14

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Relationship among tumor budding, D2-40 monoclonal antibody-labeled lymphatic vessel invasion and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma

Cheng-Wan Yang, Ming-Zhu Tao, Tie-Jun Zhou

Cheng-Wan Yang, Tie-Jun Zhou, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Ming-Zhu Tao, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Cheng-Wan Yang, Associate Professor, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. ycwty@163.com

Received: 2014-11-04 Revised: 2014-12-14

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship among tumor budding, D2-40 monoclonal antibody-labeled lymphatic vessel invasion (LVI)

and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

METHODS: According to the Ueno criteria, we assessed tumor budding by HE staining and examined the expression of D2-40 and LVI by immunohistochemistry in 70 ESCC cases.

RESULTS: The positive rates of high-grade tumor budding and LVI were 30% and 40%, respectively. Both tumor budding and LVI was positively correlated with lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.01$). LVI was negatively correlated with tumor differentiation ($P < 0.05$). The coincidence rate between tumor budding and LVI was 72.86%.

CONCLUSION: The joint detection of tumor budding and LVI will be useful for forecasting lymph node metastasis in ESCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor budding; Esophageal squamous cell carcinoma; Lymphatic vessel invasion; D2-40; Lymph node metastasis

Yang CW, Tao MZ, Zhou TJ. Relationship among tumor budding, D2-40 monoclonal antibody-labeled lymphatic vessel invasion and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 613-617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.613>

摘要

目的: 探讨食管鳞癌中肿瘤出芽与D2-40标记淋巴管浸润(lymphatic vessel invasion,

■背景资料

食管鳞癌是食管常见的恶性肿瘤, 术后对清扫淋巴结的病理检查有助于判断淋巴结转移情况, 但一些早期或隐性转移灶容易漏诊, 从而影响到进一步辅助治疗方案的制定及预后的判断。肿瘤出芽或D2-40标记肿瘤浸润淋巴管(lymphatic vessel invasion, LVI)对预测食管鳞癌淋巴结转移的价值研究较少。收集食管鳞癌的临床和病理资料, 分析肿瘤出芽、LVI与食管鳞癌淋巴结转移的相关关系, 旨在寻找简单、快捷、准确判断淋巴结转移的方法。

■同行评议者

茅爱武, 教授, 上海同仁医院介入中心

■ 研发前沿

目前对肿瘤出芽或LVI预测胃癌、结直肠癌等淋巴结转移的研究较多, 其在预测食管鳞癌淋巴结转移的研究很少, 尤其是二者联合检测的价值尚不明确, 其与各临床病理指标间的关系也有待于进一步证实。

LVI)及淋巴结转移的相关关系。

方法: 参照Ueno标准, 通过HE染色观察并判断70例食管鳞癌肿瘤出芽情况, 采用免疫组织化学(SP法)技术检测D2-40表达并观察肿瘤细胞浸润淋巴管情况, 分析肿瘤出芽、LVI与临床病理指标间的关系。

结果: 70例食管鳞癌的高级别肿瘤出芽率和LVI阳性率分别为30%和40%, 二者均与淋巴结转移、临床分期呈正相关($P<0.01$)。LVI与肿瘤分化程度呈负相关($P<0.05$)。肿瘤出芽与LVI符合率为72.86%。

结论: 联合检测肿瘤出芽和LVI可作为食管鳞癌判断淋巴结转移的预测因子。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肿瘤出芽; 食管鳞癌; 淋巴管浸润; D2-40; 淋巴结转移

核心提示: 区域淋巴结转移是食管鳞癌的主要转移方式, 术后病理检查常常因淋巴结取材限制或早期和隐形转移灶不易发现而出现漏诊。本实验发现食管鳞癌的高级别肿瘤出芽和淋巴管浸润(lymphatic vessel invasion, LVI)均与淋巴结转移和临床分期呈正相关, 提示联合检测肿瘤出芽和LVI可作为食管鳞癌判断淋巴结转移的预测因子。

杨成万, 陶明珠, 周铁军. 食管鳞癌肿瘤出芽与D2-40标记淋巴管浸润及淋巴结转移的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 613-617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.613>

■ 相关报道

在56例食管鳞癌的研究中, 显示高级别和低级别肿瘤出芽组在肿瘤大小、PT分期、淋巴血管侵犯、神经侵犯等方面有显著差异, 认为食管鳞癌的高级别肿瘤出芽提示具有高恶性潜能, 未分析其对淋巴结转移的预测价值。对107例食管鳞癌的研究中, 显示D2-40标记的LVI可以作为肿瘤淋巴结转移预测因子, 文章未分析LVI的可能机制。

癌肿瘤出芽情况, 免疫组织化学检测D2-40表达并观察肿瘤细胞浸润淋巴管(lymphatic vessel invasion, LVI)情况, 分析肿瘤出芽、LVI与淋巴结转移的相关关系, 旨在积极寻找简单、快捷、准确判断淋巴结转移的方法。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-01/2013-12泸州医学院附属医院手术切除具有完整资料的食管鳞癌标本70例。所有标本经病理证实, 术前均未进行放化疗。其中男64例, 女6例; 年龄46-75岁, 平均65.2岁。组织类型均为鳞状细胞癌, 其中高分化32例, 中-低分化38例; 淋巴结转移40例, 无转移30例; 临床分期根据2002年国际癌症防治联合会(Universal Integrated Circuit Card, UICC)制定的标准进行TNM分期, 其中T1+T2期28例, T3+T4期42例。

1.2 方法 HE染色判断肿瘤出芽, 判断标准参照Ueno等^[4]的研究: 在肿瘤浸润前沿见孤立单个的癌细胞或少于5个癌细胞群, 判断为肿瘤出芽; 当肿瘤浸润前沿未见单个或少于5个癌细胞群则判断为无肿瘤出芽。参照贺健祥等^[5]的研究, 选取3张病理切片, 每张切片选取5个芽孢最多的视野, 在高倍镜($\times 400$)视野下计数每个视野的芽孢数, 将芽孢总数除以计数视野总数, 得出芽孢平均值。参照Roh等^[6]的研究, 依据肿瘤芽孢平均值分为低级别肿瘤出芽组(芽孢平均值 <5)和高级别肿瘤出芽组(芽孢平均值 ≥ 5)。

使用SP法免疫组织化学染色, D2-40抗体和SP抗体检测试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司生产。D2-40标记的肿瘤淋巴管浸润的阳性判定标准^[7]: 首先低倍镜($\times 100$)下观察切片, 肿瘤组织中染成棕黄色或者棕褐色的单个内皮细胞或内皮细胞簇作为D2-40的阳性表达, D2-40阳性表达的淋巴管腔内发现食管鳞癌细胞初步判定为LVI阳性, 再在高倍镜($\times 400$)下确认。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据进行统计学分析。比较食管鳞癌肿瘤出芽和LVI与淋巴结转移等临床病理因素之间的关系, 计数资料用百分数表示, 用 χ^2 检验、Fisher确切概率法、Pearson相关分析等方法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞癌肿瘤出芽、D2-40标记的LVI与

0 引言

食管鳞癌是消化管常见的恶性肿瘤, 以老年人多见, 临床上多为中晚期患者, 因其容易发生区域淋巴结转移, 即使完整手术切除和广泛淋巴结清扫, 局部和全身复发仍然常见^[1]。因此, 术后及时准确判断淋巴结转移情况对于制定辅助治疗方案及判断患者预后具有重要意义。虽然清扫淋巴结的病理检查有助于判断淋巴结转移情况, 但一些早期或隐性转移灶容易漏诊。近年来有研究^[2,3]表明, 肿瘤出芽与结直肠癌、胃癌等淋巴结转移率具有显著相关性, 并可作为预测淋巴结转移的独立因子, 而其在食管鳞癌的研究较少。本研究通过HE染色观察食管鳞

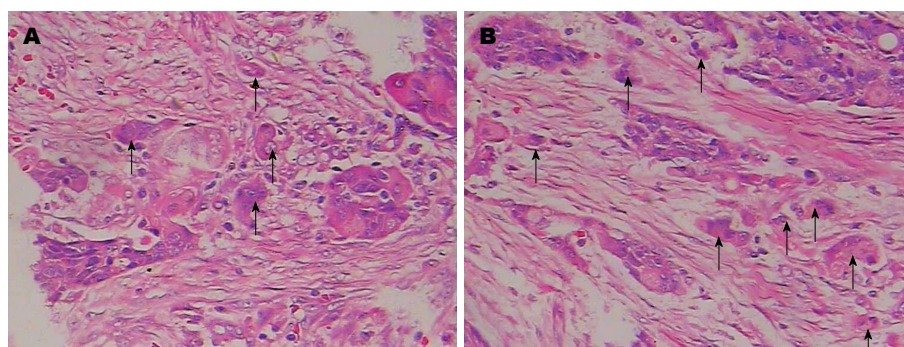


图1 食管鳞癌肿瘤出芽(HE × 400). A: 低级别肿瘤出芽, 箭头表示肿瘤浸润前沿4个肿瘤出芽; B: 高级别肿瘤出芽, 箭头表示肿瘤浸润前沿9个肿瘤出芽.

创新点

联合检测肿瘤出芽和D2-40标记的LVI预测淋巴结转移的研究国内相关报道少见. 本实验发现食管鳞癌的高级别肿瘤出芽率和LVI阳性率分别为30%和40%, 二者均与淋巴结转移、临床分期呈正相关, 提示联合检测肿瘤出芽和LVI可作为食管鳞癌判断淋巴结转移的预测因子.

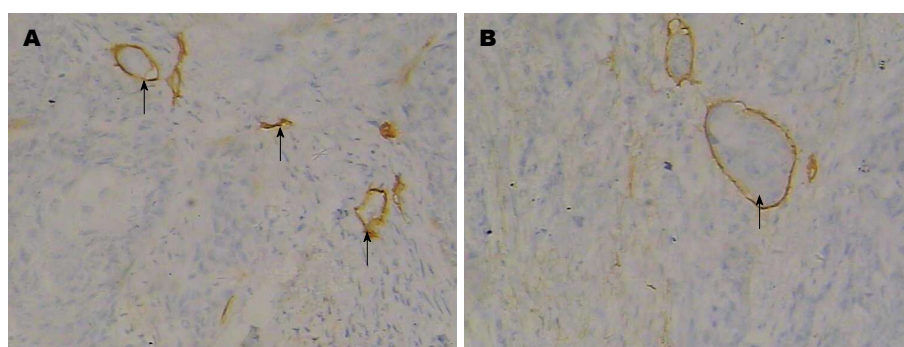


图2 D2-40在食管鳞癌中的表达(SP × 200). A: LVI阴性, 箭头表示D2-40标记淋巴管内无肿瘤细胞浸润; B: LVI阳性, 箭头表示D2-40标记淋巴管内肿瘤细胞浸润. LVI: 淋巴管浸润.

临床病理因素间的关系 HE染色观察肿瘤出芽的癌细胞呈多角形或梭形, 胞质丰富呈嗜酸性, 核深染, 有明显异型性(图1). 70例食管鳞癌中高级别肿瘤出芽率为30%(21/70), 其中高出芽组21例中有17例淋巴结转移阳性, 灵敏度为80.95%(17/21). 免疫组织化学检测在食管鳞癌内和癌旁均可见到D2-40表达阳性的淋巴管, 其形态特点是管腔状、条索状、管壁薄、且腔内无红细胞填充, 部分D2-40表达阳性的淋巴管内可见到单个、数个或者成团的癌细胞(图2), LVI阳性者共有28例, 阳性率为40%, 判断淋巴结转移的灵敏度为78.57%(22/28). 肿瘤出芽、LVI均与淋巴结转移和临床分期密切相关, 且LVI阳性与食管鳞癌分化程度呈负相关($P < 0.05$). 而与患者年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度无明显相关性($P > 0.05$)(表1).

2.2 肿瘤出芽与D2-40标记阳性的LVI之间的关系 肿瘤出芽与LVI符合率为72.86%(51/70), 二者呈显著正相关关系($\chi^2 = 12.347$, $P = 0.000$, $r = 0.420$)(表2).

3 讨论

区域淋巴结转移是食管鳞癌的主要转移方式,

其在食管鳞癌临床分期、治疗方案的制定及预后判断中具有重要作用. 而广泛的淋巴结清扫及详细的淋巴结病理常规检查是确定淋巴结转移的主要方法, 但病理检查时常常因淋巴结取材限制或早期和隐形转移灶不易发现而出现漏诊, 寻找简单、实用、准确的协助判断淋巴结转移的方法十分必要.

肿瘤出芽被认为是一种可反映肿瘤侵袭力及预后的独立危险因子^[4]. 大量研究提示消化管癌的肿瘤出芽是一种很精确的预后指标, 有研究^[3,5]认为肿瘤出芽可用于判断胃癌、食管癌的淋巴结转移. Roh等^[6]研究了56例食管鳞癌, 发现高级别肿瘤出芽组与低级别肿瘤出芽组在肿瘤大小、PT分期、淋巴血管侵犯、神经侵犯和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期有显著差异, 认为食管鳞癌的高级别肿瘤出芽提示具有高恶性潜能. 但其对淋巴结转移的预测价值尚不清楚. 本研究发现高级别肿瘤出芽与食管鳞癌的淋巴结转移和临床TNM分期密切相关, 高级别肿瘤出芽组21例中有17例淋巴结转移阳性, 判断淋巴结转移灵敏度为80.95%(17/21), 高级别肿瘤出芽可作为食管鳞癌淋巴结转移和预

应用要点

通过对食管鳞癌患者肿瘤出芽和D2-40标记的LVI的检测和综合分析认为二者可作为食管鳞癌判断淋巴结转移的预测因子, 高级别肿瘤出芽和LVI阳性有可能成为手术清扫淋巴结转移阴性的食管鳞癌患者进一步放化疗的依据。

表 1 肿瘤出芽、D2-40标记LVI与食管鳞癌临床病理参数的关系

临床病理指标	n	肿瘤出芽			LVI		
		高级别	低级别	P值	阳性	阴性	P值
性别				0.062			0.209
男	64	17	47		24	40	
女	6	4	2		4	2	
年龄(岁)				0.914			0.84
< 60	44	13	31		18	26	
≥60	26	8	18		10	16	
肿瘤大小(cm)				0.432			0.528
< 4	48	13	35		18	30	
≥4	22	8	14		10	12	
分化程度				0.753			0.019
高分化	32	9	23		8	24	
中低分化	38	12	26		20	18	
浸润深度				0.564			0.28
黏膜及肌层	20	7	13		10	10	
浆膜及全层	50	14	36		18	32	
淋巴结转移				0.008			0.003
无转移	30	4	26		6	24	
有转移	40	17	23		22	18	
临床分期				0.004			0.01
I + II	28	3	25		6	22	
III+IV	42	18	24		22	20	

LVI: 浸润淋巴管。

表 2 肿瘤出芽与D2-40标记阳性的LVI之间的关系

项目	n	肿瘤出芽		χ^2 值	P值	r值
		高级别	低级别			
LVI+	28	15	13	12.347	0.000	0.420
LVI-	42	6	36			

LVI: 浸润淋巴管。

后判断的指标之一。

Roh等^[6]发现食管鳞癌高级别肿瘤出芽组比低级别肿瘤出芽组更易发生淋巴管侵犯。但利用传统的光学显微镜下观察HE染色的标本判断LVI是很困难的, 原因是HE切片下淋巴管壁薄且易被压缩而不易观察、淋巴管腔被成团的肿瘤细胞填满难与小的癌巢相鉴别以及肿瘤组织固定被压缩而形成的孤立肿瘤细胞簇容易与淋巴管中的癌栓混淆^[8], 而且LVI也与肿瘤出芽不易区别。D2-40是一种IgG抗体, 是一种相对分子量为40 kDa的唾液酸黏蛋白, 分布于细胞膜上, 其可以通过识别由淋巴管内皮细胞表达的糖蛋白M2A中的一个固定抗原决

定簇而与之进行特异性结合, 从而标记淋巴管内皮细胞, 具有很强的特异度和灵敏度^[9,10]。本研究采用单克隆抗体D2-40标记淋巴管, D2-40表达阳性的淋巴管内见到单个、数个或者成团的癌细胞视为LVI阳性, 使LVI的判定更加准确、可靠。本研究应用D2-40检测LVI阳性率为40%, 并且LVI与食管鳞癌患者淋巴结转移和TNM分期密切相关, 这与其他的研究结果一致^[11-13]。因此, LVI阳性可作为食管鳞癌淋巴结转移的判断指标之一。研究还发现, LVI与食管鳞癌的分化程度密切相关, 中低分化组LVI阳性率明显高于高分化组, 说明分化程度越低的肿瘤细胞具有更强的淋巴管浸润能力。

肿瘤浸润和转移的第一步是肿瘤细胞的去分化和肿瘤浸润前沿肿瘤细胞的分离, 分离出的单个癌细胞或<5个癌细胞的癌细胞群即肿瘤出芽。本研究中发现食管鳞癌高级别肿瘤出芽组LVI阳性率明显高于低级别肿瘤出芽组, 肿瘤出芽与LVI呈显著正相关关系, 二者一致符合率72.86%。推测肿瘤芽孢迁徙时, 肿瘤侵袭前沿的此种去分化动态过程即上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[14], EMT可以通过肿瘤芽孢的存在而在组织学上被识别, 这种独特的肿瘤特征显示肿瘤的生长方式呈侵袭性^[15]。因此, 结合高级别肿瘤出芽和LVI阳性可准确预测食管鳞癌的淋巴结转移, 对于制定术后辅助治疗方案和预后估计具有重要意义。

4 参考文献

- Kranzfelder M, Büchler P, Friess H. Surgery within multimodal therapy concepts for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the MRI approach and review of the literature. *Adv Med Sci* 2009; 54: 158-169 [PMID: 20022858 DOI: 10.2478/v10039-009-0044-1]
- Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 134-141 [PMID: 18971777 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318184cd55]
- 刘文, 彭开勤, 冯燕, 邵永胜, 张应天. 胃癌中肿瘤出芽判断淋巴结转移的价值. *临床外科杂志* 2010; 18: 660-661
- Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002; 40: 127-132 [PMID: 11952856]
- 贺健祥, 王颢, 傅传刚, 孟荣贵, 刘连杰, 张卫, 于恩达. 肿瘤芽孢与T2期直肠癌患者临床病理特征及预后的关系. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 363-366
- Roh MS, Lee JI, Choi PJ. Tumor budding as a useful prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2004; 17: 333-337 [PMID: 15569373]
- 白冰, 马伟, 王凯, 哈斯塔, 王建波, 谭炳煦, 王娜娜, 杨圣思, 贾亦斌, 程玉峰. D2-40标记食管鳞癌淋巴管浸润的检测及其临床病理意义. *中国肿瘤临床* 2013; 40: 543-546
- Imamura Y, Watanabe M, Nagai Y, Baba Y, Hirashima K, Karashima R, Iwatsuki M, Yoshida N, Kinoshita K, Kurashige J, Iyama K, Baba H. Lymphatic vessel invasion detected by the D2-40 monoclonal antibody is an independent prognostic factor in node-negative esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 105: 277-283 [PMID: 22271500 DOI: 10.1002/jso.22079]
- Kaiserling E. [Immunohistochemical identification of lymph vessels with D2-40 in diagnostic pathology]. *Pathologe* 2004; 25: 362-374 [PMID: 15164222]
- Braun M, Wardelmann E, Debal M, Walgenbach-Bruenagel G, Höller T, Wolfgarten M, Sauerwald A, Rudlowski C, Büttner R, Kuhn W, Pölcher M. Detection of lymphovascular invasion in vulvar cancer by D2-40 (podoplanin) as a predictor for inguinal lymph node metastases. *Onkologie* 2009; 32: 732-738 [PMID: 20016234 DOI: 10.1159/000252795]
- Kozłowski M, Naumnik W, Nikliński J, Milewski R, Lapuś G, Laudański J. Lymphatic vessel invasion detected by the endothelial lymphatic marker D2-40 (podoplanin) is predictive of regional lymph node status and an independent prognostic factor in patients with resected esophageal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 90-97 [PMID: 21526494 DOI: org/10.5603/FHC.2011.0013]
- Mori D, Yamasaki F, Shibaki M, Tokunaga O. Lateral peritumoral lymphatic vessel invasion can predict lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007; 20: 694-700 [PMID: 17464319]
- Inoue A, Moriya H, Katada N, Tanabe S, Kobayashi N, Watanabe M, Okayasu I, Ohbu M. Intratumoral lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and relationship with regulatory factors and prognosis. *Pathol Int* 2008; 58: 611-619 [PMID: 18801080 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2008]
- Natalwala A, Spychal R, Tselepis C. Epithelial-mesenchymal transition mediated tumorigenesis in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3792-3797 [PMID: 18609701]
- Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 151-162 [PMID: 17204028 DOI: org/10.1111/j.1365-2559.2006.02551.x]

同行评价

本文题目基本反映了研究工作的科学问题, 国内相关报道少见, 立意尚可。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



兰索拉唑肠溶片联合氟哌噻吨美利曲辛对焦虑糜烂性胃炎患者的临床疗效

赵涛, 曲峰, 冯莉莎

■背景资料

临床上常用质子泵抑制剂来治疗糜烂性胃炎, 但是这种治疗方法对于伴有负面情绪的糜烂性胃炎患者并未达到令人满意的效果。如何有效的提高伴有负面情绪的糜烂性胃炎患者的临床疗效是医生们关注的重点。

赵涛, 曲峰, 冯莉莎, 中国人民解放军154中心医院消化科 河南省信阳市 464000

赵涛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此文主要由赵涛完成; 研究过程由赵涛、曲峰及冯莉莎操作完成; 试剂提供与数据分析由赵涛完成; 本论文写作由赵涛完成。

通讯作者: 赵涛, 主治医师, 464000, 河南省信阳市南湖路104号, 中国人民解放军154中心医院消化科。

zhaotaoyisheng@163.com

电话: 0376-6332201

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-11-11

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Clinical efficacy of lansoprazole enteric-coated tablets combined with flupentixol-melitracen in patients with erosive gastritis and anxiety

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng, Department of Gastroenterology, the 154th Center Hospital of Chinese PLA, Xinyang 464000, Henan Province, China

Correspondence to: Tao Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the 154th Center Hospital of Chinese PLA, 104 South Lake Road, Xinyang 464000, Henan Province, China. zhaotaoyisheng@163.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2014-11-11

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of lansoprazole enteric-coated tablets combined with flupentixol-melitracen in the treatment of patients with erosive gastritis and anxiety.

METHODS: One hundred and eight patients with erosive gastritis treated at the 154th Center

Hospital of Chinese PLA from January 2012 to January 2014 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 54 patients in each group. The control group was given lansoprazole enteric-coated tablets alone, and the observation group was treated with lansoprazole enteric-coated tablets + flupentixol-melitracen. Clinical symptoms and mucosal erosion were compared between the two groups of patients before and after treatment. Gastric mucosa malondialdehyde (MDA) and prostration E₂ (PGE₂) contents, anxiety and depression status were also assessed.

RESULTS: After treatment, the scores of abdominal pain, bloating, acid reflux, belching, and mucosal erosions were significantly lower in the observation group than in the control group (0.6 ± 0.1 vs 1.2 ± 0.3 , 0.4 ± 0.1 vs 1.1 ± 0.2 , 0.3 ± 0.1 vs 0.9 ± 0.2 , 0.6 ± 0.2 vs 0.8 ± 0.2 , 0.6 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.3 , $P < 0.05$). PGE₂ and MDA contents in the gastric mucosa in the treatment group (5.4 ng/mg \pm 0.9 ng/mg, 0.8 ng/mg \pm 0.1 ng/mg) were significantly different from those in the control group (3.2 ng/mg \pm 0.5 ng/mg, 2.1 ng/mg \pm 0.9 ng/mg) ($P < 0.05$). After treatment, SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than in the control group (53.7 ± 9.1 vs 58.9 ± 11.0 , 45.4 ± 6.8 vs 54.6 ± 7.6 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Lansoprazole enteric-coated tablets combined with flupentixol-melitracen has better clinical efficacy than lansoprazole enteric-coated tablets alone in patients with erosive gastritis and anxiety in terms of the improvement of clinical symptoms and mucosal

■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

erosion and the relief of negative emotions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lansoprazole; Flupentixol-melitracen; Combination therapy; Negative emotions; Erosive gastritis

Zhao T, Qu F, Feng LS. Clinical efficacy of lansoprazole enteric-coated tablets combined with flupentixol-melitracen in patients with erosive gastritis and anxiety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 618-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/618.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.618>

摘要

目的: 研究兰索拉唑单用与兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效。

方法: 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154中心医院消化科接受治疗的108例糜烂性胃炎患者, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组。对照组54例患者单纯给予兰索拉唑肠溶片治疗, 观察组54例患者给予兰索拉唑肠溶片+氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗。对比两组患者治疗前后的临床症状、黏膜糜烂情况、胃黏膜中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)含量、焦虑和抑郁情绪状况。

结果: 治疗后观察组腹痛、腹胀、反酸、嗝气、黏膜糜烂分别为 0.6 ± 0.1 、 0.4 ± 0.1 、 0.3 ± 0.1 、 0.6 ± 0.2 、 0.6 ± 0.2 , 与对照组(1.2 ± 0.3 、 1.1 ± 0.2 、 0.9 ± 0.2 、 0.8 ± 0.2 、 1.4 ± 0.3)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组PGE₂和MDA分别为 $5.4 \text{ ng/mg} \pm 0.9 \text{ ng/mg}$ 、 $0.8 \text{ ng/mg} \pm 0.1 \text{ ng/mg}$, 与对照组($3.2 \text{ ng/mg} \pm 0.5 \text{ ng/mg}$ 、 $2.1 \text{ ng/mg} \pm 0.9 \text{ ng/mg}$)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组SAS、SDS评分分别为 53.7 ± 9.1 、 45.4 ± 6.8 , 与对照组(58.9 ± 11.0 、 54.6 ± 7.6)比较, 差异有统计意义($P < 0.05$)。

结论: 兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎较单纯使用兰索拉唑疗效更佳, 能够显著改善临床症状和黏膜糜烂, 有效缓解负面情绪。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 兰索拉唑; 氟哌噻吨美利曲辛; 联合治疗;

负面情绪; 糜烂性胃炎

核心提示: 兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效显著优于单纯使用兰索拉唑的临床疗效, 能够显著改善临床症状和黏膜糜烂, 有效缓解负面情绪, 值得临床中应用。

赵涛, 曲峰, 冯莉莎. 兰索拉唑肠溶片联合氟哌噻吨美利曲辛对焦虑糜烂性胃炎患者的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 618-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/618.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.618>

0 引言

糜烂性胃炎是常见的消化系胃炎, 幽门螺杆菌感染和高胃酸是造成其发病的主要原因^[1]。临床上常用质子泵抑制剂来治疗糜烂性胃炎, 但是这种治疗方法对于伴有负面情绪的糜烂性胃炎患者并未达到令人满意的效果^[2]。有研究指出, 焦虑、抑郁等负面情绪对糜烂性胃炎患者的治疗有严重影响, 因此如何有效治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎是当前临床研究的重点^[3]。因此本文对兰索拉唑单用与兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效进行了研究, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154中心医院消化科接受治疗的108例糜烂性胃炎患者。其中男62例, 女46例, 年龄34-66岁, 平均 $51.1 \text{ 岁} \pm 5.3 \text{ 岁}$ 。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组。两组患者的年龄、性别等差异均不具有统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。纳入标准: (1)有腹胀、腹痛、嗝气、反酸等临床症状者; (2)胃镜检查显示有胃黏膜糜烂性改变者; (3)伴有慢性负面情绪者; (4)已签署知情书并自愿参加本项研究者。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)严重精神疾病患者。兰索拉唑肠溶片(江苏亚邦爱普森药业有限公司, 批准文号: 国药准字H20123063), 氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦灵北制药有限公司, 批准文号: 注册证号H20130126, 每片含有10 mg美利曲辛和0.5 mg氟哌噻吨)。

■研究前沿

本研究中重点对兰索拉唑单用与兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效进行分析, 从而为该病的治疗提供参考。

■相关报道

兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎在临床中已经有部分的报道, 而本研究也对其效果进行分析, 并与单纯使用兰索拉唑治疗效果进行对比。

■ 创新亮点

临床中对于兰索拉唑单用与兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效进行分析, 主要是从治疗前后两组患者的临床症状、黏膜糜烂情况、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)含量、焦虑和抑郁情绪状况进行探究, 其观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用。

■ 应用要点

本研究中从临床实际的角度出发, 探讨治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎疗效较佳的方法, 进一步阐述兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的优越性, 其操作简单, 效果明显。

表 1 SAS及SDS判定标准

项目	SAS	SDS
<50分	无焦虑	无抑郁
50-59分	轻度焦虑	轻微至轻度抑郁
60-70分	中度焦虑	中至重度抑郁
>70分	重度焦虑	重度抑郁

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 2 两组患者治疗前后的临床症状和黏膜糜烂情况评分比较 ($n = 54$, mean \pm SD, 分)

分组	临床症状				黏膜糜烂
	腹痛	腹胀	反酸	嗝气	
观察组					
治疗前	2.3 \pm 0.5	2.1 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3	2.8 \pm 0.7
治疗后	0.6 \pm 0.1 ^a	0.4 \pm 0.1 ^a	0.3 \pm 0.1 ^a	0.6 \pm 0.2 ^a	0.6 \pm 0.2 ^a
对照组					
治疗前	2.2 \pm 0.4	1.9 \pm 0.4	1.8 \pm 0.5	1.6 \pm 0.4	2.9 \pm 0.6
治疗后	1.2 \pm 0.3 ^{ac}	1.1 \pm 0.2 ^{ac}	0.9 \pm 0.2 ^{ac}	0.8 \pm 0.2 ^{ac}	1.4 \pm 0.3 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 观察组。

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)对照组: 对照组患者口服兰索拉唑肠溶片, 15 mg/次, 2次/d, 4 wk为1个疗程。(2)观察组: 观察组患者给予兰索拉唑肠溶片+氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗。每天早晨和中午各1片, 4 wk为1个疗程。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者治疗前后的临床症状、黏膜糜烂情况、胃黏膜中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)含量、焦虑和抑郁情绪状况。(1)临床症状评分: 0分: 无症状; 1分: 症状较轻, 不影响正常工作和生活; 2分: 症状明显, 对正常生活和工作造成一定影响; 3分: 症状严重, 需要药物治疗才能缓解^[4]。(2)黏膜糜烂评分: 0分: 无糜烂; 1分: 糜烂 \leq 2个; 且局限于一个区域内; 2分: 有3-5个糜烂, 且局限于一个区域内; 3分: 有2个糜烂区域; 4分: 有3个糜烂区域^[5]。(3)MDA、PGE₂含量: 治疗前和治疗后4 wk, 取患者胃黏膜组织进行胃镜检查, 加入蛋白裂解液RIPA后充分匀浆后离心取上清液, 并采用BCA法检测总蛋白含量。使用ELISA法检验MDA、PGE₂含量。将总蛋白含量作为内参, 计算每1 mg胃黏膜组织内MDA和PGE₂含量^[6]。(4)负面情绪情况: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)及抑郁自

评量表(self-rating depression scale, SDS)进行评价, 两个量表均20个题目。判定标准如表1。

统计学处理 SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验。计量结果用mean \pm SD表示, 采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床症状和黏膜糜烂情况评分比较 研究结果显示, 治疗前两组患者的临床症状与黏膜糜烂评分无显著差异, 比较两组间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组患者的临床症状与黏膜糜烂评分显著低于对照组患者, 比较两组间差异显著, 具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者治疗前后胃黏膜中PGE₂和MDA含量比较 研究结果显示, 治疗前, 两组患者胃黏膜中PGE₂和MDA含量差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的胃黏膜中PGE₂含量均高于治疗前, MDA含量均低于治疗前, 且观察组患者的胃黏膜中PGE₂含量显著高于对照组, MDA含量显著低于对照组, 比较两组间差异显著, 具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗前后负面情绪情况比较 研究结果显示, 治疗前两组的SDS、SAS评分差异

表 3 两组患者治疗前后胃黏膜中PGE₂和MDA含量比较 ($n = 54$, mean \pm SD, ng/mg)

分组	PGE ₂	MDA
观察组		
治疗前	1.5 \pm 0.2	3.2 \pm 0.8
治疗后	5.4 \pm 0.9 ^a	0.8 \pm 0.1 ^a
对照组		
治疗前	1.4 \pm 0.2	3.4 \pm 0.7
治疗后	3.2 \pm 0.5 ^{ac}	2.1 \pm 0.9 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 观察组. MDA: 丙二醛; PGE₂: 前列腺素E₂.表 4 两组患者治疗前后负面情绪情况比较 ($n = 54$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62.5 \pm 8.6	53.7 \pm 9.1	56.8 \pm 8.4	45.4 \pm 6.8
对照组	61.3 \pm 8.4	58.9 \pm 11.0	55.4 \pm 8.8	54.6 \pm 7.6
t 值	0.842	4.621	0.726	5.623
P 值	0.536	0.031	0.621	0.017

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后观察组的SDS、SAS评分优于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 观察组和对照组治疗前后SDS、SAS得分均差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

糜烂性胃炎是一种常见的结余胃溃疡和胃炎之间的消化系统疾病, 其主要临床症状为胃黏膜不同程度的糜烂和出血^[7]. 一般情况下, 胃黏膜的糜烂性改变会出现在萎缩性胃炎、浅表性胃炎、消化性溃疡中^[8]. 有研究^[9]指出, 糜烂性胃炎属于慢性胃炎中的第2型, 在内镜下观察, 患者的主要特征主要为胃黏膜糜烂、局部破损浅、呈隆起状或者平坦状. 因此本文选取2012-01/2014-01中国人民解放军154中心医院接受治疗的108例糜烂性胃炎患者为研究对象, 对兰索拉唑单用与兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的临床疗效进行了研究.

有研究^[10]指出, 临床中的某些患者的躯体症状如失眠、疲倦、食欲不振、腹胀腹痛、思维迟钝等与患者的焦虑、抑郁等情绪症状存在叠加现象. 这种叠加现象会引起患者内分泌水平紊乱、胃黏膜损伤、胃酸分泌异常^[11]. 另一方面, 这种现象会对患者的大脑皮层产

生刺激, 进而影响患者的植物神经功能紊乱、局部前列腺素合成减少, 最终造成胃黏膜缺血、胃黏膜下血管痉挛^[12]. 研究结果显示, 治疗前两组患者的临床症状与黏膜糜烂评分无显著差异, 比较两组间差异不具有统计学意义($P > 0.05$). 治疗后观察组患者的临床症状与黏膜糜烂评分显著低于对照组患者, 比较两组间差异显著, 具有统计学意义($P < 0.05$). 治疗前两组的SDS、SAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后观察组的SDS、SAS评分优于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 观察组和对照组治疗前后SDS、SAS得分均差异有统计学意义($P < 0.05$). 这与季洁如等^[13]的研究结果相同, 这是由于在糜烂性胃炎的发展过程中, PGE₂和MDA均发挥了作用. 有研究指出, PGE₂能够保护胃黏膜, 通过扩张胃黏膜下血管来改善胃黏膜的功能, 同时MDA是能够清除氧自由基的防御系统, 当患者机体的氧自由基超过机体的清除能力时就会溢出细胞外, 从而损伤相邻的组织 and 细胞, 因此MDA会造成胃黏膜损伤^[14]. 治疗前, 两组患者胃黏膜中PGE₂和MDA含量差异不具有统计学意义($P > 0.05$). 治疗后, 两组患者的胃黏膜中PGE₂含量均高于治疗前, MDA含量均低于治疗前, 且观察组患者的胃黏膜中PGE₂含量显著高于对照组, MDA含量显著低于

■ 名词解释

血管痉挛: 指动脉因为机体自身因素或外界因素而引起的在一段时间内收缩异常现象. 血管痉挛患者应注意合理膳食、戒烟限酒、适量运动和保持心理平衡.

同行评价

本研究出发点新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义。同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强。

对照组, 比较两组间差异显著, 具有统计学意义 ($P<0.05$)。这在赵红等^[15]的研究中提到过, 这说明观察组患者胃黏膜中含有的保护性因子较高, 损伤性因子的含量较低, 说明观察组患者的胃黏膜的屏障保护作用较强, 损伤程度较弱。

总之, 兰索拉唑+氟哌噻吨美利曲辛联合治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎较单纯使用兰索拉唑疗效更佳, 能够显著改善临床症状和黏膜糜烂, 有效缓解负面情绪。

4 参考文献

- 1 Baracho NC, Ribeiro RV, Pereira RM, Irulegui Rde S. Effects of the administration of aqueous extract of de *Sedum dendroideum* on the histopathology of erosive induced gastritis by means of indomethacin in rats. *Acta Cir Bras* 2014; 29: 24-29 [PMID: 24474174 DOI: 10.1590/S0102-86502014000100004]
- 2 任素芳, 邱服斌. 黛力新联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. *山西医科大学学报* 2011; 42: 905-907
- 3 张雷, 戴一菲. 经内镜氩离子凝固术治疗隆起糜烂性胃炎的价值及安全性. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 520-522
- 4 杨艳果, 杨小军, 张少君, 王琦, 郑立宏. 奥美拉唑联合黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病疗效观察. *医学临床研究* 2010; 27: 127-129
- 5 步晓华, 张静, 李彦飞. 致康胶囊联合硫糖铝治疗糜

- 6 烂性胃炎合并出血51例. *陕西中医* 2014; 35: 173-175
- 7 陆霞娟, 卞鑫. 兰索拉唑结合氟哌噻吨美利曲辛片治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察. *中国医师杂志* 2014; 20: 531-532
- 8 Friedlander J, Shehab S, Harrison M, Zhang Z. Severe erosive hemorrhagic gastritis in a pediatric patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 119 [PMID: 22197945 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318246deca]
- 9 张伦, 黄紫峰, 刘友章, 戈焰, 罗露露, 林传权. 三仁汤干预脾胃湿热型慢性糜烂性胃炎后HSP-70及IL-1 β 的变化. *暨南大学学报(自然科学与医学版)* 2013; 34: 211-215
- 10 孙令军, 苏强, 郎萱. 薄氏腹针治疗慢性糜烂性胃炎140例临床观察. *浙江中医药大学学报* 2012; 36: 312-313
- 11 孙旭, 邱勇, 孙超, 朱泽章, 王斌, 徐磊磊, 丁旗, 钱邦平, 俞杨. 特发性胸椎侧凸选择性融合术后远端叠加现象. *中国脊柱脊髓杂志* 2013; 23: 103-108
- 12 陈于蓝, 张建海, 寿卫青. 黛力新辅助奥美拉唑、莫沙比利治疗老年人胃食管反流病60例. *中国药业* 2012; 21: 104-105
- 13 王立平. 胃黏膜pH值测定对小儿重症肺炎合并胃黏膜损伤的诊断价值. *陕西医学杂志* 2013; 42: 319-321
- 14 季洁如, 陈胜良. 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗非糜烂性食管反流病的Meta分析. *临床消化病杂志* 2012; 24: 262-264
- 15 国丽, 周宇, 叶文桃. 国产兰索拉唑结合黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察. *中国现代医药杂志* 2008; 10: 81-82
- 16 赵红, 宋晓华, 薛莉, 张海英, 张冬, 马学真. 兰索拉唑联合莫沙比利治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. *中国医药* 2012; 7: 979-980

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



慢性萎缩性胃炎复发的危险因素

孔岩君, 魏睦新

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

孔岩君, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040

作者贡献分布: 本试验的数据收集与分析以及论文的写作主要由孔岩君完成; 课题设计与文章修改由魏睦新完成。

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

weimuxin@njmu.edu.cn

电话: 025-68136267 传真: 025-83724440

收稿日期: 2014-08-27 修回日期: 2014-12-05

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Risk factors for recurrence of chronic atrophic gastritis: A comparative study

Yan-Jun Kong, Mu-Xin Wei

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

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

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

Received: 2014-08-27 Revised: 2014-12-05

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for recurrence of chronic atrophic gastritis (CAG).

METHODS: Five hundred and sixty patients who underwent previous treatment for CAG were initially enrolled, including 84 recurrent cases and 476 non-recurrent cases. The 84 recurrent cases served as an experimental group, and 84 cases were selected randomly

from the 476 non-recurrent cases to comprise a control group. A comparative study was performed between the two groups to identify the risk factors for CAG recurrence.

RESULTS: There were significant differences in personal history of gastric ulcer (GU), usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (such as aspirin), mixed meal of rice and soup, daily consumption of fruit, and daily multivitamin tablets between the two groups.

CONCLUSION: Personal history of gastric ulcer, usage of non-steroidal drugs (aspirin), and mixed meal of rice and soup are risk factors for the relapse of CAG; daily consumption of fruit and daily multivitamin tablets are protective factors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Risk factors for recurrence; Comparative study

Kong YJ, Wei MX. Risk factors for recurrence of chronic atrophic gastritis: A comparative study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 623-628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.623>

摘要

目的: 探讨各种可能危险因素与慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)复发风险的关系, 为胃癌癌前病变的个体化预防提供科学依据。

方法: CAG病变经中药治疗后胃镜检查痊愈的患者560例, 其中再次发病的病例84例作

背景资料

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

同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■ 研究前沿

CAG的病因与发病机理十分复杂, 确切的发病因素尚不明确, 一般认为是综合因素所致。目前认为其发病因素主要有烟酒、幽门螺杆菌、胆汁反流等, 但对复发因素的报道却未曾涉及。

为复发组, 在余下的476例未复发的健康患者中用SAS 9.2统计软件生成随机序列号随机抽取84例作为对照组, 即未复发组, 两组共168例; 对两组多种危险因素进行描述性对比分析。

结果: 与未复发组比较, 复发组中的胃溃疡个人史、服用阿司匹林等非甾体药的使用、主食汤泡饭、服用复合维生素(如善存)、每日食用水果差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 胃溃疡个人史、服用阿司匹林等非甾体抗炎药的使用、主食汤泡饭对萎缩性胃炎的复发有一定促进作用, 服用复合维生素(如善存)和每日食用水果对萎缩性胃炎的复发有一定抑制作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 复发危险因素; 对比研究

核心提示: 本文通过Logistic回归分析对可能导致萎缩性胃炎复发的因素进行了综合分析, 得出胃溃疡个人史、服用阿司匹林等非甾体抗炎药的使用、主食汤泡饭对萎缩性胃炎的复发有一定促进作用, 服用复合维生素(如善存)和每日食用水果对萎缩性胃炎的复发有一定抑制作用。

孔岩君, 魏睦新. 慢性萎缩性胃炎复发的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 623-628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.623>

■ 相关报道

个人的不良饮食习惯在多种消化系统疾病的危险因素中出现, 包括吸烟、饮酒、亚硝基化合物饮食、高盐饮食、不吃早餐三餐、不定时、喜干硬食、喜烫食、进食快、经常食用烟熏炙烤肉类食品、经常食用煎炸食品及经常食用辛辣食品等。而健康的饮食习惯又可成为增强免疫力, 从而增强抗病能力的有利因素, 具体读者可参照本文的引用文献。

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎中一种常见于中老年人, 以胃黏膜萎缩变薄、固有腺体减少或者消失为主要特征, 常伴有肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)等疾病的疾病。其病因与发病机理十分复杂, 确切的发病因素尚不明确, 一般认为是综合因素所致^[1]。1978年世界卫生组织将CAG列为胃癌的癌前状态, 在其基础上伴发的不完全型IM和/或中、重度异型增生(dysplasia, Dys)则被视为癌前病变^[2]。目前认为的胃癌的发展模式为: 慢性炎症反应-萎缩-肠化生-异型增生-胃癌^[3]。所以CAG作为胃癌发生的关键环节, 成为目前阻断和逆转胃癌前病变的发展以及降低胃癌发生率的研究重点。目

前认为CAG的发病因素主要有烟酒、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、胆汁反流等^[4,5], 但对复发因素的报道却未曾涉及。CAG的治疗现代医学还没有比较成熟的解决方案, 并且局限在对症治疗, 而对于胃黏膜萎缩的逆转则无明显效果^[6,7]。江苏省人民医院中医科收治的患者以CAG患者为主, 魏睦新教授世代中医, 他以中医药治疗CAG的数十年的经验不断总结, 最终得出可明显改善CAG患者的胃黏膜生长环境、在逆转萎缩方面有着相当高的成功率的中药方剂, 此方以化痰消瘀方为基础进行化裁, 使CAG患者获益^[8], 但是在经胃镜病理检查已经成功逆转的患者中有部分患者重新出现了CAG, 本文正是对这部分患者进行研究, 收集了从2008年开始前来江苏省人民医院中医科以及鼓楼区中医院就诊的CAG患者并加以分类, 整理出治疗痊愈后再次复发的病例, 尝试找出导致这部分患者复发的可能因素, 从而能够干预患者加以预防, 改善预后。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2013-12在江苏省人民医院中医科和鼓楼区中医院就诊并经中药治愈的CAG患者560例, 诊断和治愈的标准均参考2002版《中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则》^[9]和中国中西医结合学会消化系疾病专业委员会制定的《慢性胃炎中西医结合诊治方案(2003年重庆)》^[10], 若胃镜和活检不符者, 以活检结果为准。对每例患者除内镜下可疑病变处定点取材外, 还于胃窦大、小弯、胃角、胃体小弯钳取胃轴膜组织2-4块送病理组织学检查。排除有血缘关系、消化性溃疡(消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见, 2011年天津)^[11]、消化系息肉、消化系肿瘤以及其他重要脏器功能不全者。将患者按照复发和初诊分为两组, 复发患者的定义是患者曾患CAG并且经中药治疗后痊愈, 中药的组成和治疗方法详见引用文献^[8]。此后再次出现胃部不适被确诊为CAG的患者。复发组: 84例, 男39例, 女45例, 年龄26-78岁; 未复发组: 84例, 男41例, 女43例, 年龄29-56岁。两组的性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 数据收集: 本研究通过了南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准, 每个研究对象在签署了知情同意后, 由统一培训合格的调查

员采用结构式调查表进行调查, 包括: 家族史、个人史、生活饮食习惯以及精神心理因素。

1.2.2 观察的危险因素: 本研究列入的危险因素有: 性别、*H. pylori*感染、食管癌家族史、家族胃病史(*H. pylori*感染、胃癌、CAG、胃溃疡、家族性腺瘤性息肉病、胃下垂), 个人史(胃黏膜糜烂、胃息肉、胆汁反流、十二指肠溃疡、糖尿病、胃溃疡、胃下垂、非甾体抗炎药连续服用>3 mo、胃食管反流病、恶性贫血), 吸烟(平均每天>5支且>1年), 饮酒(每周>2次且每次>啤酒500 mL/黄酒250 mL/白酒50 mL)、亚硝基化合物饮食(平均每周>1次), 高盐饮食、不吃早餐、三餐不定时、喜干硬食、常暴饮暴食(>2次/wk)、主食汤泡饭、喜烫食、进食快、常食熏炙烤肉类食品(>2次/wk)、常食煎炸食品(>2次/wk)、常食辛辣食品(>2次/wk)、每天食用水果、服用复合维生素(如善存)、主食米饭、主食面食、焦虑[焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)标准分>50], 抑郁[抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)标准分>50], 失眠(持续时间>1 mo)。

统计学处理 所有数据用Epidata软件建立数据库, 双人录入计算机, 对录入结果进行逻辑检查, 应用SPSS19.0软件进行统计分析。各计量资料用mean±SD表示, 其组间比较采用成组 t 检验分析。计数资料用百分率表示, 其组间比较采用 $R \times C$ 列联表卡方检验。采用Logistic回归分析计算回归系数(B), 危险比(odds ratio, OR), 并计算95%置信区间(confidence interval, CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 导致CAG复发的危险因素相关性分析 所有纳入分析的因素为: 性别(女性人数)、*H. pylori*家族感染史、食管癌家族史、胃溃疡家族史、胃癌家族史、肿瘤息肉病家族史、*H. pylori*个人感染史、胃下垂个人史、胃黏膜糜烂史、胃息肉史、胆汁反流史、十二指肠溃疡史、糖尿病史、胃食管返流病史、胃溃疡史、服用非甾体类药物、恶性贫血、吸烟、饮酒、食用腌制食物、高盐饮食、不吃早饭、主食米饭、主食面食、主食汤泡饭、服用复合维生素(如善存)、常暴饮暴食、常吃干硬食物、喜烫食、进食速度快、常食熏炙肉类食品、常食辛辣食品、常食煎炸食品、

每日食用水果、失眠、焦虑、抑郁。其中*H. pylori*家族感染史、胃食管返流病史、服用非甾体类药物、主食汤泡饭4个因素在复发组和初发组中的差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 影响CAG复发的危险因素 采用Logistic多元回归方法分析, 最终进入回归的变量有胃溃疡个人史、服用非甾体类药物、主食汤泡饭、服用复合维生素(如善存)、每日食用水果5个因素, 即胃溃疡个人史、服用非甾体类药物、主食汤泡饭、服用复合维生素(如善存)、每日食用水果为影响CAG治疗后是否复发的独立因素, 其中胃溃疡个人史、服用非甾体类药物、主食汤泡饭3个因素为CAG复发的危险因素, 服用复合维生素(如善存)、每日食用水果2个因素对CAG的复发有一定抑制作用(表2)。

3 讨论

*H. pylori*感染是触发CAG的重要致病因子, 与胃癌发生密切相关^[12]。大量流行病学研究^[13-15]结果显示*H. pylori*感染与CAG的发生有着密切的关系。但*H. pylori*引起CAG复发的机制尚不确定。Schneller等^[16]报道约70% *H. pylori*感染者可以检测到Cag致病岛(*CagA*)基因, *CagA*基因阳性者胃窦黏膜发生萎缩的概率明显增高, *CagA*蛋白会诱导细胞凋亡, 持续的细胞凋亡最后导致胃上皮细胞的过度增殖DNA合成增加, 最后可能导致胃黏膜萎缩, 进一步肠化生、恶性转化。

家族史的研究主要通过家族聚集性研究、移民流行病学研究以及应用分子生物学技术进行基因水平的研究等。有研究^[17]已报道胃癌患者一级亲属患胃癌的危险性比其他病例的3倍。Kelley等^[18]研究发现遗传基因的作用在胃癌的发生中占有达到了28%(95%CI: 0%-51%)。但本研究未发现一级亲属患食管癌、胃癌、CAG和家族性腺瘤性息肉病与CAG的复发有相关性。

个人史是指使CAG复发的危险性明显增加的一类疾病, 包括胃溃疡、胃下垂、胃食管反流病、阿司匹林等非甾体抗炎药的使用及恶性贫血等。本研究发现, 其中胃溃疡、阿司匹林等非甾体抗炎药的使用与CAG复发的关系密切, 是其危险因素, OR值分别是0.042、0.081。阿司匹林等非甾体抗炎药的使用可引起胃溃疡的发生, 而胃溃疡导致CAG复发的原

创新点

萎缩性胃炎作为癌前病变受到广泛重视, 研究其发病因素的文献较多, 但同时萎缩性胃炎作为一个慢性病, 复发率也相当高, 关于复发的危险因素却很少涉及。

应用要点

本文通过科学分析对影响萎缩性胃炎复发的可能危险因素进行了探讨, 为萎缩性胃炎根治患者后期如何防上复发提供了依据, 对于萎缩性胃炎的根治有重要意义。

表 1 导致CAG复发的危险因素相关性分析 (n = 84)

危险因素	初发组	复发组	χ^2 值	P值
性别(女性人数)	20	27	1.448	0.229
<i>H. pylori</i> 家族感染史	19	31	4.100	0.043
食管癌家族史	1	3	1.024	0.311
胃溃疡家族史	5	4	0.117	0.732
胃癌家族史	0	2	2.024	0.155
肿瘤息肉病家族史	4	7	0.876	0.349
<i>H. pylori</i> 个人感染史	24	34	2.633	0.105
胃下垂个人史	2	4	0.691	0.406
胃黏膜糜烂史	36	40	0.384	0.535
胃息肉史	12	13	0.470	0.828
胆汁反流史	27	26	0.028	0.868
十二指肠溃疡史	22	22	0.000	1.000
糖尿病史	17	25	2.032	0.154
胃食管返流病史	18	30	4.200	0.040
胃溃疡史	1	5	2.765	0.096
服用非甾体类药物	11	34	16.056	0.000
恶性贫血	3	6	1.057	0.304
吸烟	12	22	3.687	0.055
饮酒	12	13	0.047	0.828
食用腌制食物	15	16	0.040	0.842
高盐饮食	34	39	0.606	0.436
不吃早饭	24	32	1.714	0.190
主食米饭	31	38	1.205	0.272
主食面食	29	38	2.011	0.156
主食汤泡饭	19	33	5.459	0.019
服用复合维生素(如善存)	42	36	0.862	0.353
常暴饮暴食	7	9	0.276	0.599
常吃干硬食物	15	19	0.590	0.442
喜烫食	25	27	0.111	0.739
进食速度快	6	8	0.312	0.577
常食烟熏肉类食品	21	26	0.739	0.390
常食辛辣食品	12	14	0.182	0.670
常食煎炸食品	15	18	0.339	0.560
每日食用水果	9	8	0.065	0.798
失眠	23	30	1.351	0.245
焦虑	20	23	0.281	0.596
抑郁	15	18	0.339	0.560

CAG: 慢性萎缩性胃炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

因可能为以下两点: 一是溃疡边缘的轴膜为了抵抗有害因素的刺激及适应环境的改变, 容易发生IM。二是胃溃疡患者常伴有*H. pylori*感染, 而*H. pylori*感染可导致CAG的复发。

不良生活饮食习惯能增加CAG的复发风险, 包括吸烟、饮酒、亚硝基化合物饮食、高盐饮食、不吃早餐、三餐不定时、喜干硬食、喜烫食、进食快、经常食用烟熏炙烤肉类食品、经常食用煎炸食品及经常食用辛辣

食品等^[19]。本研究显示, 主食汤泡饭是CAG复发的比较重要的危险因素, OR值为0.050。而服用复合维生素(如善存)、每日食用水果两个因素经过Logistic多元回归方法分析, 属于CAG复发的保护因素。至于其中的作用机制, 有文章报道维生素C的浓度与胃溃疡的发生有一定相关性^[20], 还有文章报道叶酸和维生素B12及维生素E对CAG的疗效肯定^[21,22]。

精神心理因素是一项重要的CAG发生的

表 2 不同危险因素在CAG复发中的权重

影响因素	B	OR值	95%CI	P值
胃溃疡个人史	-3.177	0.042	0.003-0.690	0.026
服用非甾体类药物	-2.515	0.081	0.022-0.291	0.000
服用复合维生素(如善存)	2.441	11.490	2.739-48.193	0.010
主食汤泡饭	-2.987	0.050	0.011-0.242	0.000
每日食用水果	3.753	42.650	6.186-294.039	0.000

CAG: 慢性萎缩性胃炎.

危险因素: 研究^[23]发现, 不良精神因素与CAG的复发有密切关系. 但本文发现经过Logistic多元回归方法分析该因素对CAG的复发没有独立作用. 故认为精神因素参与引起CAG的发生, 而对CAG是否复发作用不大.

本研究以560例CAG患者为研究对象, 发现CAG的复发是外界环境因素和内在遗传因素共同作用的结果, 最突出的危险因素是胃溃疡个人史, 而每日食用水果为保护因素: 因此预防CAG的复发, 对于有家族史及个人史的人群要定期检查, 无家族史患者要克服不良的饮食习惯, 形成科学合理的饮食结构、并且保持良好的心态和稳定的情绪. 但本试验也有自身的局限性, 第一是地区差异性, 本试验主要涉及的是江苏及其附近几省的患者, 因基因多态性和生活方式等因素地区差异性大, 本试验结论的推广上存在地域局限; 第二是本试验未涉及复发相关因素与萎缩性胃炎的病理分级程度的相关性及其作用机制的研究, 期待进一步的多中心大样本随机双盲试验以及更深入的机制研究.

4 参考文献

- Howlett M, Chalinor HV, Buzzelli JN, Nguyen N, van Driel IR, Bell KM, Fox JG, Dimitriadis E, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL-11 is a parietal cell cytokine that induces atrophic gastritis. *Gut* 2012; 61: 1398-1409 [PMID: 22180059 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300539]
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
- 李达斌. 慢性萎缩性胃炎治疗现状分析. *中国医学创新* 2012; 9: 158-159
- Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 205-209 [PMID: 23771359 DOI: 10.4103/0973-1482.113351]
- 范尧夫, 吴燕敏, 刘皓, 魏睦新. 魏睦新中国华东地

- 区人群胃癌癌前病变发病相关危险因素分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 143-144
- 王平, 魏睦新. 胃癌前病变的研究进展及中西医结合防治现状. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 341-344
- 孔岩君, 李勇, 李文林, 刘皓, 魏睦新. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1982-1986
- 郭亚云, 冷秀梅. 化痰消瘀方用于胃癌癌前病变的疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 3663-3665
- 卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 41
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案. *现代消化及介入治疗* 2005; 10: 181-184
- 张万岱, 李军祥, 陈治水, 危北海, 唐旭东. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天津). *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 733-737
- Marusawa H. [Mechanisms of H. pylori infection-induced gastric carcinogenesis]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 23-27 [PMID: 20087030]
- Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, Ventayol-Garcia T, Green A, Mitchell I, Stoker DL, Preston SL, Bamba S, Yamada E, Kishi Y, Harrison R, Jankowski JA, Wright NA, McDonald SA. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011; 140: 1251-1260.e1-e6 [PMID: 21223968 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.051]
- Lu XL, Qian KD, Tang XQ, Zhu YL. Distribution of H. pylori antigens in gastric mucosa and its significance. *J Zhejiang Univ Sci* 2004; 5: 242-245 [PMID: 14674040]
- Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5903-5911 [PMID: 24914352 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903]
- Schneller J, Gupta R, Mustafa J, Villanueva R, Straus EW, Raffaniello RD. Helicobacter pylori infection is associated with a high incidence of intestinal metaplasia in the gastric mucosa of patients at inner-city hospitals in New York. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1801-1809 [PMID: 16944298 DOI: 10.1007/s10620-006-9167-4]
- Peddanna N, Holt S, Verma RS. Genetics of gastric cancer. *Anticancer Res* 1995; 15: 2055-2064 [PMID: 8572602]
- Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1-9 [PMID: 12589864 DOI: 10.1016/

■名词解释

肠上皮化生(IM): 指胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替, 即胃黏膜中出现类似小肠或大肠肠黏膜的上皮细胞, 可分为完全性或不完全性IM, 常见于CAG, 不完全性IM属于癌前病变的范畴.

■同行评价

本文总体水平高, 对临床具一定指导意义.

- S0895-4356(02)00534-6]
- 19 Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyrén O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 365-369 [PMID: 11535879 DOI: 10.1097/00008469-200108000-00010]
- 20 庾必光, 晏永慧, 龙晓英, 黄发林, 杨春丽, 陈安海. 胃液中维生素C与幽门螺杆菌和胃十二指肠疾病. *胃肠病学和肝病杂志* 1997; 6: 145-147
- 21 宋海连, 周宗骏, 蒋锡琪, 张国瑛. 叶酸及维生素B12 治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. *上海医药* 2000; 21: 27-28
- 22 吴震华, 黄妙珍. 维生素E对萎缩性胃炎TL细胞亚群的影响. *浙江医学* 1994; 16: 249
- 23 Huiping C, Kristjansdottir S, Bergthorsson JT, Jonasson JG, Magnusson J, Egilsson V, Ingvarsson S. High frequency of LOH, MSI and abnormal expression of FHIT in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 728-735 [PMID: 11916557 DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00432-4]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

●消息●

《世界华人消化杂志》正文要求

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

健胃消食口服液对肿瘤化疗患者消化功能的影响

徐建伟, 李灵常, 霍介格

徐建伟, 李灵常, 霍介格, 江苏省中西医结合医院肿瘤科
江苏省南京市 210028

徐建伟, 副主任医师, 主要从事肿瘤学的研究。

作者贡献分布: 研究过程及数据分析由徐建伟完成; 李灵常完成论文写作; 课题设计由霍介格完成。

通讯作者: 霍介格, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山路
十字街100号, 江苏省中西医结合医院肿瘤科。

hjj16688@126.com

电话: 025-85637121

收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2014-12-04

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Effect of Jianwei Xiaoshi oral liquid on digestive function of tumor patients receiving chemotherapy

Jian-Wei Xu, Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo

Jian-Wei Xu, Ling-Chang Li, Jie-Ge Huo, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jie-Ge Huo, Chief Physician, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjj16688@126.com

Received: 2014-11-14 Revised: 2014-12-04

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To assess the impact of Jianwei Xiaoshi oral liquid on digestive function of tumor patients receiving chemotherapy.

METHODS: Fifty-six malignant tumor patients were randomly divided into two groups: a treatment group ($n = 27$) and a control group ($n = 29$). The two groups were comparable in baseline clinical data. The treatment group was taken antiemetic drug 5-hydroxy tryptamine 3 (5-HT₃) receptor antagonist

and Jianwei Xiaoshi oral liquid (10 mL each time, twice a day) routinely from the first day of chemotherapy, while the control group only received 5-HT₃ receptor antagonist. The control rates of nausea, vomiting and loss of appetite were observed and compared from day 1 to day 8.

RESULTS: The total control rates of nausea, vomiting and loss of appetite were significantly higher in the treatment group than in the control group (73.6% vs 63.4%, 76.9% vs 66.8%, 53.7% vs 40.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Jianwei Xiaoshi oral liquid has a preventive effect on nausea, vomiting and anorexia in tumor patients receiving chemotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianwei Xiaoshi oral liquid; Tumor chemotherapy; Digestive function; Factor analysis

Xu JW, Li LC, Huo JG. Effect of Jianwei Xiaoshi oral liquid on digestive function of tumor patients receiving chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 629-632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/629.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.629>

摘要

目的: 评价健胃消食口服液对肿瘤化疗患者消化功能的影响。

方法: 将56例恶性肿瘤化疗患者随机分为两组, 治疗组27例, 对照组29例。两组患者的临床资料比较差异无统计学意义。治疗组自化疗第1天起以常规5-羟色胺3(5-hydroxy

背景资料

中医学认为化疗所致的恶心呕吐, 多因药毒为害, 损伤胃气, 致胃虚失和, 胃气上逆而发生。健胃消食口服液可健脾和胃、补中益气。因此, 本文针对恶性肿瘤化疗患者服用健胃消食口服液缓解一系列反应。

同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

■ 研发前沿

目前该领域中的研究热点、重点主要是减毒增效。亟待研究的问题是在提高化疗效果的基础上如何减轻化疗的不良反应, 从而使得更多的癌症患者从中获益。

tryptamine 3, 5-HT3)受体拮抗剂止吐, 并口服健胃消食口服液, 每次10 mL, 2次/d。对照组自化疗第1天起单纯以常规5-HT3受体拮抗剂止吐。观察并比较d1-8的恶心、呕吐、食欲减退的控制率。

结果: 治疗组与对照组总恶心控制率分别为73.6%与63.4% ($P<0.05$); 治疗组与对照组总呕吐控制率分别为76.9%与66.8% ($P<0.05$); 治疗组与对照组总食欲减退控制率分别为53.7%与40.1% ($P<0.05$)。

结论: 健胃消食口服液对恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐和食欲减退等反应具有预防作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 健胃消食口服液; 肿瘤化疗; 消化功能; 因素分析

核心提示: 健胃消食口服液可健脾和胃、补中益气。本研究针对56例恶性肿瘤化疗患者进行随机对照研究, 结果表明健胃消食口服液明显减轻了恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐和食欲减退等反应。

徐建伟, 李灵常, 霍介格. 健胃消食口服液对肿瘤化疗患者消化功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 629-632
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/629.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.629>

0 引言

随着社会的发展, 我国恶性肿瘤发病率逐年增加, 人们在关注肿瘤治疗效果的同时, 更加关注肿瘤患者的生活质量, 而化疗后恶心、呕吐、食欲减退等反应会严重影响患者生活质量。中医学认为化疗所致的恶心呕吐, 多因药毒为害, 损伤胃气, 致胃虚失和, 胃气上逆而发生。健胃消食口服液可健脾和胃、补中益气。因此, 本文针对于恶性肿瘤化疗患者服用健胃消食口服液缓解一系列反应的临床治疗取得较为满意效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-07/2014-07江苏省中西医结合医院经病理检查明确诊断为恶性肿瘤的患者56例, 其中胃癌16例, 结肠癌11例, 肺癌14例, 乳腺癌11例, 食管癌4例。男29例, 女27例; 年龄47-76岁, 平均年龄67.3岁 \pm 9.5岁; 体质量

42-83 kg, 平均52.4 kg。将56例患者随机分为两组, 治疗组27例, 男13例, 女14例; 年龄47-75岁, 平均年龄68.1岁 \pm 8.9岁; 体质量43-83 kg, 平均52.1 kg; 其中胃癌9例、结肠癌5例、肺癌5例、乳腺癌6例、食管癌2例。对照组29例, 男16例, 女13例; 年龄52-76岁, 平均年龄67.1岁 \pm 8.2岁; 体质量43-83 kg, 平均52.7 kg; 其中胃癌7例、结肠癌6例、肺癌9例、乳腺癌5例、食管癌2例。两组性别、年龄、体质量以及病程等临床资料经比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。健胃消食口服液(济川药业集团有限公司, 10 mL \times 6支, 国药准字: Z20030094)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组自化疗第1天起常规5-羟色胺3(5-hydroxy tryptamine 3, 5-HT3)受体拮抗剂止吐, 并口服健胃消食口服液, 每次10 mL, 每日2次; 对照组自化疗第1天起常规5-HT3受体拮抗剂止吐。

1.2.2 观察指标及疗效评定标准: 根据1990年欧洲临床肿瘤会议推荐的标准^[1]评价恶心或呕吐, 并按照CTCAE version 4.0标准评定食欲减退分级。恶心具体分级: 0级: 无恶心, 不需要再用止吐药解救; I级: 有恶心但不影响进食及日常活; II级: 有恶心并影响进食及日常生活; III级: 因恶心而卧床。呕吐具体分级: 0级: 无呕吐, 不需要再用止吐药解救; I级: 呕吐1-2次/d; II级: 呕吐3-5次/d(呕吐间距5 min); III级: 呕吐 >5 次/d。食欲减退具体分级: 0级: 进食正常; I级: 食量略减少, 可进食正常食量的1/2以上; II级: 食量明显减少, 不到正常食量的1/2; III级: 不能进食。其中, 0级为完全控制(complete response, CR), I级为部分控制(partial response, PR), II-III级为无效控制。以CR+PR为有效控制, (CR+PR)%为控制率。

统计学处理 应用SPSS16.0统计学软件对数据进行分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 差异比较采用 t 检验; 计数资料采用例数或百分率表示, 差异比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 预防恶心的效果 分析结果显示, 在d1-8, 治疗组与对照组的恶心控制率分别为d1: 66.7%与55.2%, d2: 66.7%与62.1%, d3: 70.4%与62.1%, d4: 74.1%与58.6%, d5: 70.4%与62.1%, d6: 77.8%与72.4%, d7: 85.2%与69.0%, d8:

■ 相关报道

许淑贞运用健胃消食口服液联用多潘立酮治疗小儿功能性消化不良疗效显著, 症状缓解在嗳气腹胀、早饱、恶心、呕吐、上腹疼痛等指标上。健胃消食口服液的主要作用为健脾和胃, 可显著改善腹胀、恶心、呕吐、食欲减退等消化系统症状。

表 1 两组恶心控制率比较

分组	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	总计
治疗组									
控制数	18/27	18/27	19/27	20/27	19/27	21/27	23/27	21/27	159/216
控制率(%)	66.7	66.7	70.4	74.1	70.4	77.8	85.2	77.8	73.6
对照组									
控制数	16/29	18/29	18/29	17/29	18/29	21/29	20/29	19/29	147/232
控制率(%)	55.2	62.1	62.1	58.6	62.1	72.4	69.0	65.5	63.4

■创新亮点

目前尚无健胃消食口服液改善化疗所致消化系统不良反应的类似文章。本研究采用中西医结合方法治疗化疗所致消化系统不良反应,取得较好疗效。

表 2 治疗组与对照组呕吐控制率

分组	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	总计
治疗组									
控制数	18/27	20/27	21/27	21/27	20/27	21/27	23/27	22/27	166/216
控制率(%)	66.7	74.1	77.8	77.8	74.1	77.8	85.2	81.5	76.9
对照组									
控制数	19/29	21/29	21/29	18/29	18/29	20/29	19/29	19/29	155/232
控制率(%)	65.5	72.4	72.4	62.1	62.1	69.0	65.5	65.5	66.8

表 3 治疗组与对照组食欲减退控制率

分组	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	总计
治疗组									
控制数	13/27	13/27	15/27	14/27	14/27	16/27	17/27	14/27	116/216
控制率(%)	48.1	48.1	55.6	51.9	51.9	59.3	63.0	51.9	53.7
对照组									
控制数	10/29	11/29	13/29	11/29	10/29	13/29	14/29	11/29	93/232
控制率(%)	34.5	37.9	44.8	37.9	34.5	44.8	48.3	37.9	40.1

77.8%与65.5%; 治疗组与对照组总恶心控制率分别为73.6%与63.4%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.427, P < 0.05$)(表1)。

2.2 预防呕吐的效果 分析结果显示, 在d1-8期间, 治疗组与对照组的呕吐控制率分别为d1: 66.7%与65.5%, d2: 74.1%与72.4%, d3: 77.8%与72.4%, d4: 77.8%与62.1%, d5: 74.1%与62.1%, d6: 77.8%与69.0%, d7: 85.2%与65.5%, d8: 81.5%与65.5%; 治疗组与对照组总呕吐控制率分别为76.9%与66.8%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.553, P < 0.05$)(表2)。

2.3 预防食欲减退的效果 分析结果显示, 在d1-8期间, 治疗组与对照组的食欲减退控制率分别为d1: 48.1%与34.5%, d2: 48.1%与37.9%, d3: 55.6%与44.8%, d4: 51.9%与37.9%, d5: 51.9%与34.5%, d6: 59.3%与44.8%, d7: 63.0%与48.3%, d8: 51.9%与37.9%; 治疗组与对照组

总食欲减退控制率分别为53.7%与40.1%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.334, P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

恶心、呕吐、食欲减退为恶性肿瘤患者化疗后常见的不良反应, 目前有研究认为^[2]其发生机制与化疗药物刺激胃肠道, 导致嗜铬细胞释放神经递质、化疗药物及代谢物刺激化学感受器和感觉、精神因子刺激大脑皮质通路有关, 故减少化疗药物的不良反应是当前研究的热点。西医学认为^[3]胃肠道细胞在受到各种机械或化学刺激后, 释放多种神经递质而产生呕吐。5-HT在呕吐的发生中起着极为重要的作用, 而5-HT受体拮抗剂是目前强有力的镇吐药物, 可使急性呕吐的控制率得到明显提高, 但对迟发性呕吐则无效。中医学认为^[4]化疗所致的恶心呕吐, 多因药毒为害, 损伤胃气, 致胃虚

■应用要点

本研究采用中西医结合方法改善化疗所致恶心、呕吐、食欲不振等消化系统不良反应, 提高了疗效, 增加了肿瘤患者对化疗的耐受性, 具有广泛的应用价值。

■ 名词解释

健脾和胃: 治法。针对脾胃虚弱、脾胃不和之证, 采用补益脾气, 调和脾胃之气, 达到脾升胃降的治法。适用于胃脘痞满, 隐痛绵绵, 食入不化, 便溏等。

失和, 胃气上逆而发生。病因病机当为久病正气不足, 毒邪乘虚侵犯中州之土, 本虚标实, 致使脾气当升不升, 胃气应降不降, 遂见呕吐等症状。恶性肿瘤患者脾胃本虚, 生化之源受损, 化疗后脾气更受伐, 治宜补益脾胃, 和胃降逆。

健胃消食口服液气香, 味酸甜, 其原料是太子参、陈皮、山药、炒麦芽、山楂, 均为药食两用之品, 适合各类人群服用。太子参益气健脾、生津润肺。用于气阴不足, 食欲不振。现代研究^[5]显示: 太子参能促进淋巴细胞增殖, 增强小肠吸收功能, 对大黄所致的脾虚型小鼠症状有明显的改善作用。同时倪峰等^[6]指出, 太子参水、醇提取物可以增强小鼠耐饥渴能力, 明显增加大鼠木糖排出量, 增强小肠吸收功能, 并对脾虚模型有很好的改善、治疗作用。陈皮理气健脾, 燥湿化痰, 用于脘腹胀满、恶心呕吐、腹泻。现代研究^[7]表明陈皮所含挥发油可促进消化液的分泌, 其煎剂对肠管有解痉的作用。陈皮水煎剂显著降低小鼠胃残留率, 并显著提高小肠推进率^[8,9]。山药补脾养胃, 用于消化不良, 其对人体消化系功能有很好的调节作用, 可促进小肠运动、加强肠道内容物的排空, 并能增强小肠的吸收功能^[10]。怀山药对急性酒精性胃黏膜损伤大鼠的胃黏膜具有保护作用, 其机制可能与怀山药上调急性酒精性胃黏膜损伤大鼠的胃黏膜细胞内环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达有关^[11]。麦芽具有行气消食、健脾开胃之功效。治疗食积不消、脘腹胀痛、脾虚食少等证^[12]。现代研究表明, 麦芽中含有 α 、 β 淀粉酶, 分解淀粉为麦芽糊与糊精, 麦芽煎剂可轻度促进胃酸(总酸与游离酸)与胃蛋白酶的分泌^[13]。山楂具有消食健胃、行气散瘀的功效。用于脘腹胀满、噎气吞酸、腹痛便溏。现代研究表明, 山楂口服能增加胃中消化酶的分泌, 增强脂肪酶、蛋白酶的活性, 提高消化功能, 其中所含的脂肪酶能直接帮助消化脂肪类食物^[14]。有研究^[15]表明: 山楂提取液对大鼠胃平滑肌具有双向调节的作用, 可调整为肠道功能紊乱, 从而达到健胃消食的作用。

本研究针对56例恶性肿瘤化疗患者进行随机对照研究, 结果显示恶心控制率从对照组的63.4%提高到治疗组的73.6%, 呕吐控制率从对照组的66.8%提高到治疗组的76.9%, 食欲减退控制率从对照组的40.1%提高到治疗组的53.7%。结果表明健胃消食口服液明显减轻了恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐及食欲减退等反应, 说明健胃消食口服液对恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐及食欲减退等反应具有预防作用。

总之, 健胃消食口服液对恶性肿瘤化疗患者的恶心、呕吐和食欲减退等反应具有预防作用。作为一款纯中药制剂, 健胃消食口服液安全性高, 通过长期的临床用药以及此次临床观察研究均表明, 未发现任何不良反应。

4 参考文献

- 1 The treatment of cytostatic drug-induced emesis. Proceedings of an official satellite symposium to the 5th European Conference on Clinical Oncology (ECCO5). London, September 1989. *Eur J Cancer* 1990; 26 Suppl 1: S1-44 [PMID: 1976326]
- 2 胡永春, 雷秋模, 潘志欣. 中药治疗乳腺癌化疗后恶心呕吐60例. *实用中西医结合临床* 2010; 10: 60-61
- 3 徐伟, 孙维峰, 汪立新. 中药抗化疗呕吐作用机制的实验研究进展. *中国中西医结合消化杂志* 2007; 15: 65-67
- 4 侯桂兰, 芦柏震, 王春雷. 化疗药物所致消化系统毒副反应的中药防治. *中华中医药学刊* 2008; 26: 1799-1801
- 5 程黎晖. 太子参化学成分、药理作用及临床应用研究近况. *浙江中医杂志* 2008; 43: 307-309
- 6 倪峰, 郑光中, 叶华. 太子参药效作用探讨. *福建中医学院学报* 1996; 6: 38-40
- 7 李庆耀, 梁生林. 陈皮的药用研究进展. *中成药* 2008; 30: 246-248
- 8 王贺玲, 李岩, 白鹳, 张健. 理气中药对鼠胃肠动力的影响. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1136-1138
- 9 李伟, 郑天珍, 瞿颂义, 田治峰, 邱小青, 丁光辉, 卫玉玲. 陈皮对小鼠胃排空及肠推进的影响. *中药药理与临床* 2002; 18: 22-23
- 10 白冰, 李明静, 王勇, 刘绣华. 山药化学成分研究. *中国中药杂志* 2008; 33: 1272-1274
- 11 罗鼎天, 朱曙东. 怀山药对急性胃黏膜损伤大鼠组织内环氧化酶-2表达的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 319-322
- 12 王亚红. 麦芽在临床中应用说略. *河南中医* 2003; 23: 60
- 13 于鹰, 平静. 麦芽临床应用之历史沿革探析. *江苏中医药* 2010; 42: 60-61
- 14 沈映君. *中药药理学*. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 574
- 15 王桂芳, 赵保胜, 石宇, 张梅. 山楂饮灌胃联合愈疡生新方灌肠对小鼠UC的治疗作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 193-196

■ 同行评价

本文以中医药理论为依据, 采用健胃消食口服液辅助治疗, 经过对照研究发现可以提高患者化疗消化系反应的控制程度, 有临床借鉴作用。设计合理, 表述清晰, 结论恰当。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



护理路径在胃大部切除术患者护理中的应用效果

洪飞燕, 阎冬霞, 陈平

洪飞燕, 宁波市第二医院手术室 浙江省宁波市 315010
阎冬霞, 陈平, 宁波市第二医院普外科 浙江省宁波市 315010
洪飞燕, 主管护师, 主要从事手术室护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由洪飞燕完成; 此课题由洪飞燕与阎冬霞设计; 研究过程由洪飞燕操作完成; 数据分析由洪飞燕与阎冬霞完成; 本论文写作由洪飞燕、阎冬霞及陈平共同完成。

通讯作者: 洪飞燕, 主管护师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院手术室. feiyanyisheng@126.com
电话: 0574-87106660

收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2014-12-07

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Clinical effects of implementation of nursing pathway in patients undergoing subtotal gastrectomy

Fei-Yan Hong, Dong-Xia Yan, Ping Chen

Fei-Yan Hong, Operation Room, the Second Hospital of Ningbo City, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China
Dong-Xia Yan, Ping Chen, Department of General Surgery, the Second Hospital of Ningbo City, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fei-Yan Hong, Nurse-in-Charge, Operation Room, the Second Hospital of Ningbo City, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. feiyanyisheng@126.com

Received: 2014-11-06 Revised: 2014-12-07

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effect of implementation of nursing pathway in patients undergoing subtotal gastrectomy.

METHODS: From June 2011 to July 2014, 270 patients undergoing subtotal gastrectomy were included in the study. They were divided into two groups: an experimental group ($n = 135$) and a control group ($n = 135$). The control group received routine nursing care, and

clinical nursing pathway was implemented in the experimental group. The visual analogue score (VAS) score, nursing effect, satisfaction to nursing care and the awareness of health knowledge were observed and compared.

RESULTS: VAS score showed no significant difference at 6 h after operation between the two groups ($P > 0.05$), but was significantly lower in the experimental group than in the control group at 12, 24 and 72 h ($P < 0.05$). Near the discharge, VAS score showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The total effective rate of nursing care was significantly higher in the experimental group (127/135, 94.07%) than in the control group (116/135, 85.93%) ($P < 0.05$). The rate of satisfaction to nursing care was significantly higher in the experimental group (127/135, 94.07%) than in the control group (116/135, 85.93%) ($P < 0.05$). The rate of awareness of health knowledge was also significantly higher in the experimental group (116/135, 85.93%) than in the control group (98/135, 72.59%) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing subtotal gastrectomy can effectively relieve postoperative pain, improve nursing efficiency and satisfaction, and make the patients acquire more health knowledge.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Subtotal gastrectomy; Nursing pathway; Nursing care; Effect

Hong FY, Yan DX, Chen P. Clinical effects of implementation of nursing pathway in patients

■背景资料

胃大部切除术是治疗溃疡病的主要手段, 可分为毕罗氏Ⅰ式与毕罗氏Ⅱ式两种手术方式。无论采取任何一种手术方式, 均具有手术创伤大、术后疼痛感强等不良影响, 对患者生活质量、身心康复危害极大。鉴于胃大部切除术在人体疼痛、机体健康等方面的不良影响, 应加强对胃大部切除术患者的临床护理。

■同行评议者

程树群, 教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

■ 研究前沿

临床护理路径主要指根据每日护理计划, 为患者所制定的一套住院护理方案。对胃大部切除术患者实施临床护理路径, 实则是结合患者于各时间段的病情特点, 制定相应的护理计划表、时间表。临床护理路径是护士对患者进行全面、连续、系统及针对性护理的有效依据, 对实现规范化、程序化的临床护理十分有益。

undergoing subtotal gastrectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(4): 633-637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/633.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.633>

摘要

目的: 探讨护理路径在胃大部切除术患者护理中的应用效果。

方法: 选取2011-06/2014-07宁波市第二医院收治的胃大部切除术患者270例为研究对象, 根据护理方案的不同随机将270例患者分为对照组与实验组, 各135例。对照组与实验组的临床护理方法分别为一般护理、护理路径。观察对比两组患者于各时间段的视觉模拟量表(visual analogue score, VAS)评分、护理效果、满意度及健康教育知识知晓情况。

结果: (1)VAS评分: 术毕6 h, 实验组 VAS 评分与对照组无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 术毕12、24及72 h, 实验组VAS评分均比对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 准备出院前, 两组VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$); (2)护理效果: 实验组护理总有效率(127/135, 94.07%)比对照组高(116/135, 85.93%), 差异有统计学意义($P<0.05$); (3)满意度: 实验组护理满意度(128/135, 94.81%)比对照组高(111/135, 82.22%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); (4)健康教育知识知晓情况: 实验组健康教育知识知晓率(116/135, 85.93%)比对照组高(98/135, 72.59%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对胃大部切除术患者实施临床护理路径, 可有效改善术后疼痛, 提升护理有效率及满意度, 使患者掌握健康教育知识, 对术后恢复十分有利。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃大部切除术; 护理路径; 护理; 效果

核心提示: 本研究探讨了护理路径在胃大部切除术患者护理中的具体应用效果, 选择2011-06/2014-07宁波市第二医院收治的胃大部切除术患者270例为研究对象, 根据护理方案的不同进行分组、对照研究, 结果显示行护理路径的一组护理效果更为显著。

洪飞燕, 阎冬霞, 陈平. 护理路径在胃大部切除术患者护理中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 633-637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/633.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.633>

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/633.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.633>

0 引言

护理路径源于美国, 最早以关键路径的概念传入中国, 随着临床护理路径的实施与推广, 护理路径已逐渐成为一种常用的优质护理模式, 对改善术后疼痛、提升护理有效率及满意度具有一定的作用^[1,2]。本文为了探讨护理路径在胃大部切除术患者护理中的具体应用效果, 选择2011-06/2014-07宁波市第二医院收治的胃大部切除术患者270例为研究对象, 根据护理方案的不同进行分组、对照研究, 结果显示行护理路径的一组护理效果更为显著, 详细报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-07宁波市第二医院收治的胃大部切除术患者270例为研究对象, 根据护理方案的不同随机将270例患者分为对照组与实验组, 各135例。在对照组的135例患者中, 男85例, 女50例; 年龄: 29-64岁, 平均年龄: 39.55岁±6.75岁; 疾病类型: 15例胃癌, 45例十二指肠溃疡, 65例胃溃疡, 10例幽门梗阻; 手术方式: 67例毕罗氏 I 式, 68例毕罗氏 II 式。在实验组的135例患者中, 男86例, 女49例; 年龄: 29-63岁, 平均年龄39.53岁±6.80岁; 疾病类型: 16例胃癌, 45例十二指肠溃疡, 64例胃溃疡, 10例幽门梗阻; 手术方式: 70例毕罗氏 I 式, 65例毕罗氏 II 式。对两组患者的性别构成、年龄、手术方式及疾病类型等一般资料进行统计分析, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组135例行一般护理, 同时由护士不定时的进行健康教育。实验组135例行护理路径, 具体如下: 制定护理路径表。待患者办理入院手续后, 告知患者入院注意事项, 并发放护理路径表。同时根据患者的疾病类型、围术期需求, 对临床护理路径表进行调整, 直至实现护理目标; 护理路径内容: (1)入院后护理: 入院后, 向患者介绍病房设施、医护人员、医院环境及相关规章制度、常规检查项目等; (2)入院2 d内的护理: 向患者详细讲解致病因素、处理原则、手术方法等相关疾病知识; 做好心理护理, 改善患者情绪, 以帮助患者增强治疗信心; 指导患者食用高热量、无刺激、高蛋白

表 1 比较两组患者于术后各时间段的VAS评分 ($n = 135$, mean \pm SD, 分)

分组	6 h	12 h	24 h	72 h	离院前
实验组	6.08 \pm 2.07	6.49 \pm 2.28	4.85 \pm 1.48	3.46 \pm 1.02	2.65 \pm 1.31
对照组	6.23 \pm 2.28	7.43 \pm 2.46	5.63 \pm 2.09	4.15 \pm 1.70	2.71 \pm 1.28
t 值	0.256	2.120	2.185	2.487	0.469
P 值	0.788	0.029	0.029	0.013	0.628

VAS: 视觉模拟量表。

白、易消化、维生素含量高的流质食物; 告知患者做好保暖措施, 尽早睡眠^[3]; (3)术前护理: 告知患者具体的手术时间, 同时加强机体监测; 提醒患者术前10 h禁食、5 h禁水; 将手术室环境、手术目的、麻醉意义等告知患者; 积极与患者沟通, 平复患者情绪, 指导患者学习咳嗽排痰、减轻疼痛的技巧; 做好手术准备, 例如: 备皮、标记手术部位、灌肠等^[4]; (4)手术日的护理: 准备好手术需用物品, 包括: 吸氧用物、麻醉床、胃肠减压用物等; 术后, 与手术室护士做好护理交接, 做好围术期护理信息登记; 加强体征监测, 给予吸氧; 观察患者切口是否渗血, 尿管及胃管、引流管是否畅通, 告知患者切勿打折、弯曲引流管; 对患者麻醉苏醒后的疼痛程度进行评估, 适当给予止痛药; 术毕2 d内, 禁止饮食^[5]; 加强体位指导, 帮助患者完成翻身、移动等动作; (5)术后护理: 术毕3 d内, 注意监测患者体征, 有血压或体温异常等情况时, 及时通知主治医师; 静脉滴注止血药, 遵医嘱, 补充能量; 观察、记录引流液性状、颜色与24 h出入量; 对患者的胃肠恢复情况进行评估, 密切监测患者病情, 做好并发症预防, 以避免肺部感染^[6]、吻合口瘘、深静脉血栓等并发症的形成。术后4-7 d, 协助患者下床活动; 注意饮食、自我生活护理指导; 配合医师将患者腹腔引流管、鼻肠管等拔除; 观察病情, 确定是否发生并发症^[7]; (6)出院宣教: 给予饮食指导、活动锻炼、并发症预防等健康宣教, 定期进行随访, 以解答患者内心疑惑、加强健康指导^[8]。

1.2.2 观察指标: 观察患者于各时间段的视觉模拟量表(visual analogue score, VAS)评分、护理效果、满意度及健康教育知识知晓情况。

1.2.3 评价标准: (1)VAS评分: 根据视觉模拟评分标准进行评价, 完全无痛为0分, 剧痛难忍为10分^[9]; (2)护理效果: 显效标准: 体征康复, 病

状消失或显著改善。有效标准: 体征好转, 病状有改善; 无效标准: 体征未康复, 病状未消失或增重^[10]; (3)满意度: 由本科室编制的百分制护理满意度问卷进行评价, 非常满意: 85-100分; 满意: 65-84分; 不满意: 64分及以下^[11]; (4)健康教育知识知晓情况: 结合诊疗计划与护理路径表、患者病情, 自行设计问卷(百分制)进行调查, ≥ 90 分为知晓, < 90 分为不知晓。

统计学处理 使用SPSS14.0数据处理软件进行分析, 计量资料与计数资料分别采用 t 检验、 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组VAS评分比较 术毕6 h, 实验组135例的VAS评分与对照组135例差异无统计学意义($P > 0.05$); 术毕12 h, 全部病例疼痛感加重, 而实验组135例的VAS评分要比对照组135例低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术毕24 h, 全部病例疼痛感缓解, 实验组135例的VAS评分比对照组135例低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术毕72 h, 实验组135例的VAS评分也明显比对照组135例低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 准备出院前, 评估两组VAS评分, 差异无明显统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组护理效果比较 实验组: 54例显效, 73例有效, 8例无效, 总有效127例; 对照组: 48例显效, 68例有效, 19例无效, 总有效116例。比较两组护理总有效率, 实验组135例的护理总有效率(127/135, 94.07%)比对照组135例高(116/135, 85.93%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组满意度比较 实验组: 61例非常满意, 67例满意, 7例不满意, 总满意128例。对照组: 48例非常满意, 63例满意, 24例不满意, 总满意111例。比较两组患者对护理模式的满意度, 实验组135例的护理满意度(128/135, 94.81%)比对照组135例的护理满意度高(111/135,

■ 相关报道

有研究指出, 临床护理路径可有效避免“填鸭式”的护理方法, 使患者充分了解护理内容, 详细掌握健康教育知识。

同行评价
本研究内容实用, 结果可靠, 有一定的借鉴意义。

表 2 比较两组护理效果 [n = 135, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
实验组	54(40.00)	73(54.07)	8(5.93)	127(94.07)
对照组	48(35.56)	68(50.37)	19(14.07)	116(85.93)
χ^2 值	4.024	3.672	5.302	5.291
P值	0.045	0.038	0.033	0.035

表 3 比较两组患者的护理满意度 [n = 135, n(%)]

分组	非常满意	满意	不满意	总满意
实验组	61(45.19)	67(49.63)	7(5.19)	128(94.81)
对照组	48(35.56)	63(46.67)	24(17.78)	111(82.22)
χ^2 值	5.340	3.452	6.004	6.235
P值	0.039	0.062	0.039	0.035

82.22%), 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组健康教育知识知晓情况比较 在实验组中, 116例知晓, 24例不知晓; 在对照组中, 98例知晓, 37例不知晓。比较两组健康教育知晓率, 实验组患者健康教育知识知晓率(116/135, 85.93%)比对照组高(98/135, 72.59%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

胃大部切除术是治疗溃疡病的主要手段, 可分为毕罗氏 I 式与毕罗氏 II 式两种手术方式。无论采取任何一种手术方式, 均具有手术创伤大、术后疼痛感强等不良影响, 对患者生活质量、身心康复危害极大^[12]。鉴于胃大部切除术在人体疼痛、机体健康等方面的不良影响, 应加强对胃大部切除术患者的临床护理。

临床护理路径主要指根据每日护理计划, 为患者所制定的一套住院护理方案。对胃大部切除术患者实施临床护理路径, 实则是结合患者于各时间段的病情特点, 制定相应的护理计划表、时间表^[13]。临床护理路径是护士对患者进行全面、连续、系统及针对性护理的有效依据, 对实现规范化、程序化的临床护理十分有益。有研究^[14]指出, 临床护理路径可有效避免“填鸭式”的护理方法, 使患者充分了解护理内容, 详细掌握健康教育知识。也有研究^[15]指出, 在对胃大部切除术患者进行护理时, 要充分结合胃大部切除术的致病因素, 给予患者合理的饮食指导与心理护理。在本研究中, 实验组所采取的临床护理路径是根据患者围术

期需求、病情特点, 所制定的一套条理清晰、层次分明的护理方案, 包括了患者于术前及术后各时间段的体征监测、饮食指导、心理护理、健康教育等内容。

本研究结果显示, 在术毕12、24及72 h 3个时间段内, 实验组VAS评分均比对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 表示实验组术后疼痛强度要比对照组低。此外, 实验组护理总有效率(127/135, 94.07%)比对照组高(116/135, 85.93%), 实验组护理总有效率(127/135, 94.07%)也比对照组高(116/135, 85.93%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。在健康教育知识知晓情况方面, 实验组健康教育知识知晓率(116/135, 85.93%)比对照组高(98/135, 72.59%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。本结果与俞雪丹^[7]、卓志华^[8]报道内容一致。进一步证实, 对胃大部切除术患者实施临床护理路径, 可有效改善术后疼痛, 提升护理有效率及满意度, 使患者掌握健康教育知识, 对术后恢复十分有利。

4 参考文献

1 罗晓晴, 李玉侠. 护理路径在胃大部切除术患者中的应用. 航空航天医学杂志 2014; 25: 867-868
2 黄雪梅. 临床护理路径在胃大部切除围手术期健康教育中的应用. 白求恩医学院学报 2008; 6: 50-51
3 李蓉, 陈月英. 加速康复外科护理在胃大部切除术患者中的应用. 护理学杂志 2010; 25: 22-24
4 谢芳. 临床护理路径在改善胃大部切除术后疼痛中的作用. 医学信息(中旬刊) 2010; 6: 2093-2094
5 Lee W, Ahn SH, Lee JH, Park do J, Lee HJ, Kim HH, Yang HK. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus. Obes Surg 2012; 22: 1238-1243 [PMID:

- 22179701 DOI: 10.1007/s11695-011-0580-1]
- 6 Kwon Y, Abdemur A, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. The foregut theory as a possible mechanism of action for the remission of type 2 diabetes in low body mass index patients undergoing subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 235-242 [PMID: 24496047 DOI: 10.1016/j.soard.2013.09.013]
- 7 俞雪丹. 临床护理路径缓解胃大部切除术疼痛的应用. *中国中医药现代远程教育* 2012; 10: 79-80
- 8 卓志华. 饮食护理在胃大部切除术后患者的临床价值. *中国保健营养* 2012; 22: 5149-5150
- 9 徐凤杰, 牟晓秋, 徐凤梅. 临床护理路径在消化性溃疡患者中的应用分析. *中外医疗* 2012; 31: 134
- 10 李慧. 临床护理路径在慢性非特异性溃疡性结肠炎病人健康教育中的应用. *全科护理* 2011; 9: 1682-1683
- 11 董春梅. 快速康复外科方法在胃肠道手术中的应用研究. *齐齐哈尔医学院学报* 2010; 31: 192-193
- 12 金丽, 王新颖, 彭南海, 江志伟. 胃癌病人加速康复外科围手术期护理与体质指数的评价. *肠外与肠内营养* 2010; 17: 191-192
- 13 代莉, 雷艳, 汤红玲, 谢珊. 临床护理路径在消化性溃疡病患者护理中的应用. *护理实践与研究* 2011; 8: 30-31
- 14 张蕾, 杨霓芝, 刘旭生, 王立新. 国内外临床路径应用特点分析. *中医药信息* 2010; 27: 1-4
- 15 王刚, 江志伟, 鲍扬, 汪志明, 黎介寿. 加速康复外科理念用于小肠部分切除术的研究(附19例报告). *中国实用外科杂志* 2010; 14: 117-118

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



护理干预措施在胃癌根治术中的应用

陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利

背景资料

胃癌根治术是临床中治疗胃癌的常见手术, 具有较好的应用效果。由于创伤大, 术后并发症多。因此, 手术中加强针对性的护理干预措施是可行的, 尤其在改善胃肠功能和降低并发症具有重要的作用。

陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利, 绍兴市人民医院胃肠外科 浙江省绍兴市 312000

陈江霞, 主管护师, 主要从事胃肠外科的研究。
 作者贡献分布: 此课题由陈江霞、顾建芬及周秋利设计; 研究过程及数据分析由陈江霞、徐关根及叶民峰共同实施完成; 本论文写作由陈江霞完成。

通讯作者: 陈江霞, 主管护师, 312000, 浙江省绍兴市中兴北路568号, 绍兴市人民医院胃肠外科。chenxiaoyisheng@126.com
 电话: 0575-88229453

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-14

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Nursing interventions after radical gastrectomy

Jiang-Xia Chen, Jian-Fen Gu, Guan-Gen Xu, Min-Feng Ye, Qiu-Li Zhou

Jiang-Xia Chen, Jian-Fen Gu, Guan-Gen Xu, Min-Feng Ye, Qiu-Li Zhou, Department of Gastrointestinal Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jiang-Xia Chen, Nurse-in-Charge, Department of Gastrointestinal Surgery, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. cjx3509@163.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-14

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of nursing interventions after radical gastronomy.

METHODS: Ninety patients treated at Shaoxing People's Hospital from June 2013 to June 2014 were divided into either an intervention group or a control group. The control group received routine nursing, while the intervention group received targeted nursing interventions on the basis of routine nursing. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The times to first flatus, defecation,

return of bowel sounds time, and meal were significantly shorter in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was significantly lower in the intervention group than in the control group (6.7% vs 20.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Targeted nursing interventions after radical gastrectomy can improve gastrointestinal function and reduce postoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastronomy; Nursing intervention; Gastrointestinal function; Complication

Chen JX, Gu JF, Xu GG, Ye MF, Zhou QL. Nursing interventions after radical gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 638-641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/638.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.638>

摘要

目的: 观察护理干预措施在胃癌根治术护理中的应用效果。

方法: 选取2013-06/2014-06绍兴市人民医院90例胃癌根治术患者为研究对象, 依据不同护理方法分为干预组与对照组, 对照组实施常规护理, 干预组在常规护理基础上实施针对性的护理干预措施, 观察两组的应用效果。

结果: 干预组患者肛门排气时间、排便时间、肠鸣音恢复时间、进食时间与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预组术后并发症发生率低于对照组(6.7% vs

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

20.0%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 胃癌根治术患者术后实施针对性的护理干预措施改善胃肠功能, 降低术后并发症, 值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌根治术; 护理干预; 胃肠功能; 并发症

核心提示: 护理干预措施在胃癌根治术护理中是可行的, 能够较好的改善胃肠功能, 缩短肠鸣音恢复时间, 并且降低术后并发症. 同时, 对以后胃癌根治术护理具有较好的指导作用.

陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利. 护理干预措施在胃癌根治术中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 638-641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/638.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.638>

0 引言

胃癌是临床中常见疾病之一, 严重的影响患者的身体健康, 甚至危及到患者的生命, 临床中常常采取根治性手术治疗. 但是手术创伤比较大, 且术后并发症多, 加强针对性的护理措施很有必要^[1]. 我们结合自己多年的临床工作经验, 在胃癌根治术中实施针对性的干预措施, 并且取得了较好的效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2014-06绍兴市人民医院90例胃癌根治术患者为研究对象, 依据不同护理方法分为干预组与对照组, 均45例. 干预组男25例, 女20例, 年龄为34-77岁, 平均年龄为55.1岁±5.4岁. 临床分期: I期30例, II期15例. 肿瘤部位: 胃底贲门部20例, 胃窦部12例, 胃体部8例, 胃角部5例. 对照组男24例, 女21例, 年龄为35-78岁, 平均年龄为54.9岁±5.8岁. 临床分期: I期32例, II期13例. 肿瘤部位: 胃底贲门部18例, 胃窦部13例, 胃体部8例, 胃角部6例. 干预组与对照组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法 对照组给予胃癌手术的常规护理, 包括健康宣教和手术前的准备和输液以及饮食指导等, 干预组在常规护理基础上实施针对性的护理干预措施, 具体方法如下.

1.2.1 心理护理干预: 护理人员应全面的向患者介绍胃癌根治术的相关知识和手术注意事项,

从而使得患者做好充分的心理准备, 并且能够积极地面对. 同时, 对于伴有焦虑和抑郁以及睡眠质量差的患者, 应及时的开导, 使其能够正确的对待. 护理人员应注意保护患者的个人隐私, 叮嘱其循环渐进的进行肌肉放松训练, 从而改善患者紧张情绪^[2].

1.2.2 胃肠功能护理干预: 护理人员应加强患者胃肠功能的护理, 宣传做好胃肠减压的重要性, 且患者在实施胃肠减压的过程中加强监测. 同时, 密切地观察鼻胃管引流液性状, 出现异常应及时的给予报告医师. 手术后应依据患者情况给予早期肠内营养支持, 并告诉其早期营养支持的重要性. 另外, 鼓励患者尽早的下床活动, 从而促进胃肠的蠕动, 并在术后1 wk给予半流质食物^[3].

1.2.3 并发症护理干预: 护理人员在患者手术之后应加强深呼吸和咳嗽训练, 尽量避免气管与支气管分泌物滞留. 同时, 应对患者每天进行5-10次翻身拍背, 并减少呼吸道分泌物分泌. 手术后患者的免疫力相对较低, 很容易发生皮肤和切口感染. 护理人员应经常换药, 并且严格的执行无菌操作, 避免感染^[4].

1.2.4 观察指标: (1)肛门排气时间; (2)排便时间; (3)肠鸣音恢复时间; (4)进食时间; (5)并发症.

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肛门排气时间、排便时间、肠鸣音恢复时间、进食时间观察 干预组患者肛门排气时间、排便时间、肠鸣音恢复时间、进食时间明显的低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 术后并发症观察 干预组术后并发症发生率明显的低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

胃癌是消化系恶性肿瘤之一, 在临床中具有较高的发病率, 对患者的生活质量具有重要的影响^[5]. 外科胃癌根治性手术是治疗该病的最主要方法, 且较好的改善患者的临床症状, 提高生活质量^[6,7]. 随着临床中对胃癌的研究, 胃癌

■研究前沿

随着人们对护理要求的不断提高, 胃癌根治术中加强针对性的护理是否有必要. 而针对性的护理干预措施是依据患者自身情况和临床治疗方法采取的一种护理干预方法, 临床应用广泛.

■创新盘点

本研究全面的阐述胃癌根治术中实施针对性的护理干预方法, 并且从主观和客观的指标进行分析, 更好的了解针对性护理干预措施改善胃肠功能的效果.

应用要点

本研究详细的说明了护理干预措施在胃癌根治术中的优越性,对以后临床护理具有较强的指导意义。同时,护理方法可行性强,对改善胃癌术后状况具有明显的优势。

表 1 干预组与对照组肛门排气时间、排便时间、肠鸣音恢复时间、进食时间对比观察 (n = 45, mean ± SD, h)

分组	进食时间	肠鸣音恢复时间	肛门排气时间	排便时间
干预组	8.9 ± 1.9	32.7 ± 4.5	44.8 ± 6.4	51.3 ± 6.2
对照组	9.8 ± 2.1	39.2 ± 5.1	55.8 ± 5.9	118.3 ± 7.2
t值	2.143	6.402	12.472	23.718
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 干预组与对照组术后并发症观察 (n = 45)

分组	切口感染(n)	吻合口瘘(n)	肺部感染(n)	胃肠功能障碍(n)	发生率(%)
干预组	1	1	1	0	3(6.7)
对照组	2	2	2	3	9(20.0)
χ ² 值					5.351
P值					<0.05

根治术后治疗的过程中,实施针对性的护理干预措施对改善患者的不良情绪和促进胃肠功能的恢复具有重要的作用^[8]。

经过此次的临床研究分析,临床中对于胃癌根治术患者实施针对性的护理干预措施是可行的,能够改善患者的胃肠功能,更好的促进其术后的康复。同时,在降低术后并发症方面也具有明显的优势。整个护理的过程主要是经过心理、胃肠功能和术后并发症等方面的护理干预,针对性强,充分的体现“以患者为中心”的护理理念,从而较好地改善患者胃肠功能^[9,10]。临床中实施的针对性护理方法可行性强,让患者更好的得到护理^[11]。数据显示,干预组患者肛门排气时间、排便时间、肠鸣音恢复时间、进食时间均明显的低于对照组,数据比较差异有统计学意义。由此分析,针对性的护理方法在胃癌根治性手术中是可行的。而且护理过程中重点强化了患者胃肠功能的护理,更好的促进患者术后胃肠功能的恢复,从而大大缩短了肛门排气和排便的时间^[12,13]。术后护理人员的针对性护理,使得患者快速进食,较好的促进胃肠功能的恢复,最终缩短肠鸣音恢复时间。数据也显示,干预组术后并发症发生率为6.7%,明显的低于对照组的20.0%,差异有统计学意义。进一步说明,针对性护理干预措施可以较好的降低术后并发症。尤其在降低切口感染、吻合口瘘、肺部感染、胃肠功能障碍等方面具有较好的优势。主要是由于这种针对性的护理措施,对护理人员的要求也高,

使得患者得到更好的护理服务,最终降低相关并发症的发生^[14,15]。

总之,胃癌根治术患者术后实施针对性的护理干预措施可以较好地改善胃肠功能,缩短肠鸣音恢复时间。同时,还能够有效地降低术后并发症,值得临床中应用与推广。

4 参考文献

- 徐向荣. 护理干预在胃癌术后的临床应用. 中国实用医药 2013; 8: 207-208
- 吴星, 李娜, 陈静, 刘清元, 陈燕. 手术室护理干预对肿瘤手术患者应激反应的影响. 中国基层医药 2012; 19: 3179-3180
- 易昌华, 张冰. 胃癌根治术后肺部并发症的危险因素及护理干预分析. 国际护理学杂志 2013; 32: 2272-2274
- 张红霞. 胃癌根治术后胃瘫综合征的护理干预. 中国实用医药 2012; 7: 212-213
- 孔令珍. 手术室护理干预对肿瘤手术患者应激反应的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 732-733
- Verschuur EM, Steyerberg EW, Tilanus HW, Polinder S, Essink-Bot ML, Tran KT, van der Gaast A, Stassen LP, Kuipers EJ, Siersema PD. Nurse-led follow-up of patients after oesophageal or gastric cardia cancer surgery: a randomised trial. Br J Cancer 2009; 100: 70-76 [PMID: 19066612 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604811]
- 周文娟, 孙晓红, 于静, 张宏霞, 孙雨琳. 护理干预与患者手术应激反应的研究进展. 国际护理学杂志 2007; 26: 451-454
- 赵丽娅. 整体护理对剖宫产术患者的心理影响. 中国误诊学杂志 2010; 10: 4066
- Holler EM, Paulsen A. [Case report: the practical use of the self-care deficit nursing theory for a patient with a neuroendocrine cancer of the duodenum]. Pflege 2010; 23: 5-11 [PMID: 20112205 DOI: 10.1024/1012-5302/a000002]
- 曹泳雪. 专项护理干预对胃癌根治术患者术后胃肠功能及并发症的影响. 国际护理学杂志 2012; 31:

名词解释

胃肠道功能紊乱: 又称胃肠神经官能症, 是一组胃肠综合征的总称, 精神因素为本病发生的主要诱因, 如情绪紧张、焦虑、生活与工作上的困难、烦恼、意外不幸等。肠鸣音: 肠蠕动时, 肠管内气体和液体随之流动, 产生一种断续的咕噜声(gurgling sound)或气过水声。

- 2223-2225
- 11 林金华. 胃癌根治术整体护理干预. 中国基层医药 2011; 18: 1856-1857
 - 12 王亚娥. 认知行为干预对宫颈癌术后患者生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 23-24
 - 13 蒋巧红. 持续性护理干预对胃癌根治术患者生存质
 - 量的影响. 中国实用护理杂志 2010; 26: 70-71
 - 14 张娜, 甄莉莉. 综合干预对老年急性冠脉综合征患者生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2011; 17: 3264-3266
 - 15 周菲. 临床护理干预在胃癌根治术后患者中的应用效果. 中国临床研究 2012; 25: 1249-1250

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

■同行评价

本研究对以后的临床具有较好的指导作用. 文章观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高, 文章可读性强, 值得临床中应用推广.



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的411位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果的影响

王盛菊, 朱艳, 王天琼

■背景资料

胃癌患者在围术期会出现多种多样, 时常变化的症状, 如心慌、恶心、抑郁、焦虑等不良情绪, 在临床上, 各种正常的检测指标以及医护人员的解释均无法打消患者的焦虑和疑虑。该种症状的产生被认为是心理冲突以及个性倾向引起, 药物治疗可以有效地改善患者焦虑以及抑郁情绪, 结合心理治疗会起到事半功倍的效果。

王盛菊, 四川省医学科学院·四川省人民医院病案统计科
四川省成都市 610072

朱艳, 四川省医学科学院·四川省人民医院胃肠外科
四川省成都市 610072

王天琼, 四川省医学科学院·四川省人民医院器官移植中心
四川省成都市 610072

王盛菊, 主管护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由王盛菊、朱艳及王天琼共同写作完成。

通讯作者: 王盛菊, 主管护师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院病案统计科。wangshengju72@163.com
电话: 028-87393249

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-16

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Effect of guided healthy exercise on rehabilitation in patients with gastric cancer

Sheng-Ju Wang, Yan Zhu, Tian-Qiong Wang

Sheng-Ju Wang, Department of Medical Record Statistics, the Academy of Medical Sciences in Sichuan Province, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Yan Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, the Academy of Medical Sciences in Sichuan Province, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Tian-Qiong Wang, Organ Transplantation Center, the Academy of Medical Sciences in Sichuan Province, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Sheng-Ju Wang, Charge Nurse, Department of Medical Record Statistics, the Academy of Medical Sciences in Sichuan Province, the People's Hospital of Sichuan Province, 32 Section 2 (West), 1st Ring Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. wangshengju72@163.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-16

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of guided healthy exercise on rehabilitation in patients

with gastric cancer.

METHODS: One hundred patients receiving surgery for gastric cancer were divided into either an observation group or a control group, with 50 cases in each group. The control group received traditional nursing care, and the observation group received guided healthy exercise. After one month of intervention, depression was assessed using the Hamilton depression scale (HAMD), anxiety was assessed using the Hamilton depression scale (HAMA), the awareness of disease condition and attitude to treatment were assessed using the insight treatment attitude questionnaire (ITAQ), and hope levels were assessed using the Herth hope scale (HHS).

RESULTS: After intervention, HAMD and HAMA scores were significantly improved in both groups, and the improvement was more significant in the observation group ($t = 6.852, 5.416, P < 0.05$). The ITAQ score was also significantly improved in both groups, and the improvement was more significant in the observation group ($t = 6.529, P < 0.05$). The scores of positive attitude, positive behavior and relationship as well as the total HHS score were significantly higher in the observation group than in the control group ($t = 8.529, 7.031, 12.947, 23.760, P < 0.05$).

CONCLUSION: Guided healthy exercise in patients with gastric cancer can not only effectively improve depression and anxiety but also improve the patient's insight and hope.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

Key Words: Guided healthy exercise; Gastric cancer; Rehabilitation

Wang SJ, Zhu Y, Wang TQ. Effect of guided healthy exercise on rehabilitation in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 642-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/642.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.642>

摘要

目的: 探讨引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果影响的研究。

方法: 选取胃癌手术患者100例, 根据患者接受的围术期的护理方式不同分为对照组和观察组, 接受传统的护理方式的患者为对照组, 接受引导式教育锻炼护理的患者为观察组, 每组患者为50例, 评价两组患者治疗1 mo后的抑郁情况[采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)], 焦虑情况[采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)], 对自身病情的识别和治疗态度[采用自知力与治疗态度问卷(Insight and treatment attitude questionnaire, ITAQ)], 希望水平(采用Herth希望量表)。

结果: 两组患者在教育后焦虑和抑郁均有显著改善, 且差异具有统计学意义, 观察组患者教育后焦虑和抑郁的评分均低于对照组, 且差异均具有统计学意义($t = 6.852, 5.416$, 均 $P < 0.05$); 教育后, 两组患者的自知力的评分均有显著的提升, 且差异具有统计学意义, 观察组患者的评分明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义($t = 6.529, P < 0.05$); 教育后观察组患者的积极态度, 积极行为以及密切关系以及总体的评分均明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义($t = 8.529, 7.031, 12.947, 23.760$, 均 $P < 0.05$)。

结论: 胃癌患者术后采用引导式健康锻炼, 不仅可以有效地改善患者的抑郁和焦虑情绪, 还可以提升患者的自知力和希望感, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 引导式教育锻炼; 胃癌; 康复

核心提示: 引导式教育锻炼应用于胃癌患者可以有效地改善患者的焦虑和抑郁的情绪, 还可以有效地提升患者的自知力, 引导式教育锻炼后可以有效地提升患者的积极态度, 积极行为以及密切关系以及希望总体的评分, 值得临床推广。

王盛菊, 朱艳, 王天琼. 引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 642-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/642.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.642>

0 引言

目前, 随着医学科技的不断进步以及腹部外科手术技术的发展, 使得胃癌患者的治疗效果在临床上取得了较大程度的改善^[1,2], 在治疗过程中麻醉手术和护理多学科的配合起到至关重要的作用, 胃癌患者围术期护理和锻炼也是必不可少的, 这对促进胃癌患者术后康复效果均起到积极的作用^[3,4]. 因为胃癌患者在围术期会出现多种多样, 时常变化的症状, 如心慌、恶心、抑郁、焦虑等不良情绪, 在临床上, 各种正常的检测指标以及医护人员的解释均无法打消患者的焦虑和疑虑^[5,6]. 在临床上, 该种症状的产生被认为是心理冲突以及个性倾向引起, 药物治疗可以有效地改善患者焦虑以及抑郁情绪, 结合心理治疗会起到事半功倍的效果. 引导式教育锻炼主要是通过他人的引导以及教育, 采用综合手段来改善患者自主运动的积极性, 开发患者运动潜力, 激发患者的兴趣以及参与意识. 本研究通过对胃癌患者进行引导式教育锻炼, 改变其错误理念, 对围术期患者康复效果起到很好的作用, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取四川省医学科学院·四川省人民医院2012-07/2014-07收治的胃癌手术患者100例, 其中, 男64例, 女36例, 平均年龄 53.27 ± 9.28 岁(35-70岁), 临床TNM分期分布为, I期患者11例, II期患者61例, III期患者28例, 75例患者采用全胃切除术, 25例采用远端切除术. 纳入标准: 所有患者均经确诊为胃癌患者且经过手术治疗; 术前无出血、梗阻以及穿孔等症状的患者; 术前营养情况正常, 无严重营养不良的患者; 无合并其他重大疾病的患者, 例如糖尿病、心脏病; 自愿参加本研究, 并对研究内容知情, 且署知情同意书的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 根据患者接受的围术期的护理方式不同分为对照组和观察组, 本研究自2013-07起实施引导式教育锻炼, 2012-07/2013-06接受传统的护理方式的患者为对照组, 将2013-07/2014-07接受引导式教育锻炼护理的

■ 研究前沿

目前, 随着医学科技的不断进步以及腹部外科手术技术的发展, 使得胃癌患者的治疗效果在临床上取得了较大程度的改善, 在治疗过程中麻醉手术和护理多学科的配合起到至关重要的作用, 胃癌患者围术期护理和锻炼也是必不可少的, 这对促进胃癌患者术后康复效果均起到积极的作用。

■ 相关报道

王芳等指出引导式教育锻炼可以有效地改善患者的焦虑、抑郁情绪, 提升躯体形式障碍患者的自知力, 这与本文的观点基本一致。

表 1 两组患者一般资料的比较

分组	性别比例		平均年龄 (岁)	临床TNM分期			术式	
	男	女		I	II	III	全胃切除	远端切除
对照组	30	20	55.03 ± 8.27	6	29	15	35	15
观察组	34	16	52.81 ± 9.18	5	32	13	40	10
t/χ ² 值	0.688		0.946	0.371			1.320	
P值	0.407		0.346	0.542			0.251	

患者为观察组, 每组患者为50例, 且性别比例、年龄分布、临床分期和手术方式的差别均无统计学意义, 具体数据如表1。

1.2.2 对照组护理方式: 对照组患者采用常规的护理, 包括术前的常规宣教, 肠道准备, 禁食禁饮, 留置导尿管等准备, 术后围术期, 给予静脉补液, 镇痛泵镇痛, 术后导尿管留置7 d, 根据病情不同进行床上简单运动, 肠内营养的给予, 以及常规的教育宣讲, 并给予患者小剂量的抗抑郁和焦虑的药物治疗。

1.2.3 观察组护理方式: 观察组患者在对照组的基础上给予引导式教育锻炼, 首先是建立引导式教育锻炼小组, 小组的成员包括1名护理组长, 1名护士以及1名心理咨询医师, 该小组成员均经过相应的培训, 心理咨询师是经过培训的国家三级咨询师, 护理组长的责任是总结患者每次锻炼的效果并及时反馈给心理咨询师, 护士的责任是及时的解决患者在平时遇到的各种心理问题, 心理咨询师主要负责引导式教育锻炼的培训。锻炼的时间的安排是每次50 min, 每组5-6次, 共分4 wk。教育的内容主要包括药物自我处置技能, 临床症状的自我评价和监控能力以及回归社会技能。具体包括药物在什么时间需要持续服用, 持续服用的时间, 如何提醒自己按时给药, 引导患者明确给药的目的和标准; 临床症状识别和评价的训练, 该部分主要是采用医护人员发放宣传资料, 视频教授, 通过小组讨论以及请治疗有所改善的患者给予讲座等途径来完成, 通过这些途径帮助患者认识事实, 告知患者在什么情况下采取怎样的措施和评价是对自己有益的, 告知患者积极的情绪不仅可以提高治疗的配合度, 还会对患者的免疫力有所提升, 引导患者在治疗的过程中要采用积极的心态的应对, 在小组讨论的过程中要积极的引导患者意识到自身的消极情绪, 并逐步通过引导来完成对患者情绪的改变, 并为每1例患者提供适合自身的积极思维

方式和行为。

1.2.4 评价指标: 主要是评价两组患者治疗1 mo后的抑郁情况[采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)], 焦虑情况[采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)], 对自身病情的识别和治疗态度[采用自知力与治疗态度问卷(insight and treatment attitude questionnaire, ITAQ)], 希望水平(采用Herth希望量表)。HAMD量表共包含24条目, HAMA量表含14条目, 在评定的过程中每条目分5个等级, 0-4分, 0分为无症状、1分为轻微症状、2分为中等症状、3分为较重症状、4分为严重症状, 分值越高代表抑郁、焦虑情绪越严重。ITAQ量表包含11条目, 在评定的过程中每条目分3个等级, 0分为无自知力、1分为具有部分自知力、2分为具有全部自知力, 分值越高代表自知力越充分。Herth希望量表包含12条目, 在评定的过程中每条目分4个等级, 总分为48分, 分数越高代表希望感越高, 该量表测信度为0.92。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS19.0统计软件进行处理, 定量数据均采用mean ± SD进行表示; 计量资料采用t检验; 计数资料均采用χ²检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 研究结果显示, 两组患者的性别比例, 年龄分布, 临床TNM分期, 手术方式的分布情况的差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者抑郁和焦虑情况的比较 研究结果显示, 两组患者在教育前的焦虑和忧郁的评分的差异均无统计学意义(P>0.05), 两组患者在教育后焦虑和抑郁均有显著改善, 且差异具有统计学意义(P<0.05), 观察组患者教育后焦虑和抑郁的评分均低于对照组, 且差异均具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

表 2 两组患者抑郁和焦虑情况的比较 ($n = 50$)

分组	HAMA		t 值	P 值	HAMD		t 值	P 值
	教育前	教育后			教育前	教育后		
对照组	26.04 ± 2.54	14.07 ± 2.15	15.492	0.000	24.24 ± 2.58	13.90 ± 2.61	14.675	0.000
观察组	25.31 ± 2.61	9.36 ± 1.87	21.648	0.000	25.46 ± 2.83	9.51 ± 2.09	20.649	0.000
t 值	0.294	6.852			0.318	5.416		
P 值	0.743	0.031			0.712	0.039		

HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

表 3 两组患者自知力的比较

分组	ITAQ		t 值	P 值
	教育前	教育后		
对照组	5.16 ± 1.43	12.64 ± 1.98	10.385	0.000
观察组	5.35 ± 1.28	17.02 ± 1.71	16.243	0.000
t 值	0.164	6.529		
P 值	0.861	0.034		

ITAQ: 自知力与治疗态度问卷.

表 4 两组患者教育后希望水平的比较

分组	Herth量表评分			
	积极态度	积极行为	密切关系	总体评分
对照组	9.68 ± 1.14	10.75 ± 1.62	7.41 ± 1.72	26.93 ± 2.89
观察组	13.27 ± 1.56	13.85 ± 2.31	12.42 ± 1.82	38.86 ± 3.17
t 值	8.529	7.031	12.947	23.760
P 值	0.008	0.021	0.000	0.000

2.3 两组患者自知力的比较 研究结果显示, 两组患者在教育前的自知力的评分的差异无统计学意义($P > 0.05$), 教育后, 两组患者的自知力的评分均有显著的提升, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者的评分明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组患者教育后希望水平的比较 研究结果显示, 教育后观察组患者的积极态度, 积极行为以及密切关系以及总体的评分均明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

目前, 对于胃癌患者的主要治疗手段之一的外科手术切除术, 手术治疗患者的围术期护理对于患者的康复起到至关重要的作用, 因为患者

发病多会受心理因素以及社会因素的不良影响, 以多想, 个性敏感, 会造成严重的焦虑和抑郁的情绪, 对机体的不适会超级敏感, 对未来希望感不高, 治疗的动力不足^[7,8]. 胃癌患者对健康的要求较高, 但是对治疗的依从性较差, 对药物不良反应的担心多于对治疗的信心, 多会出现自行减药和停药的情况, 对治疗不利^[9]. 所以, 胃癌患者围术期健康教育和护理显得尤为重要, 常规的护理不重视健康教育, 缺乏对患者的了解, 缺少针对性, 而且在宣教过程中存在形式单一的问题, 这无法积极了解患者的情绪, 思维和意志的变化. 本研究在胃癌患者围术期采用引导式教育锻炼, 取得了很好的疗效.

研究结果显示, 两组患者在教育前的焦虑和忧郁的评分的差异均无统计学意义, 两组患者在教育后焦虑和抑郁均有显著改善, 且差异

■ 创新盘点

本文的创新点在于引导式教育锻炼应用于胃癌患者的预后护理和教育, 引导式教育锻炼常见于躯体形式障碍患者、腰椎间盘突出患者、脑瘫儿童患者等不同类型的患者, 很少见到引导式教育锻炼的应用对胃癌患者的影响, 本文细致的研究引导式教育锻炼对胃癌患者的积极影响.

应用要点

本文将引导式教育锻炼应用于胃癌患者, 可以有效地改善患者的焦虑和抑郁的情绪, 还可以有效地提升患者的自知力和希望感, 这在临床上具有很高的应用价值, 因为多数的胃癌患者具有消极治疗情绪和不配合的行为, 利用该教育锻炼方式, 可以有效地改善患者的不良情绪, 对治疗具有明显的优势, 很值得临床推广。

具有统计学意义, 观察组患者教育后焦虑和抑郁的评分均低于对照组, 且差异均具有统计学意义。研究结果提示, 观察组患者采用的护理方式对缓解患者的焦虑和抑郁的情绪更加有效。可能的原因是胃癌患者在接受药物治疗的过程中, 其交感神经系统异常兴奋, 使得患者机体内分泌过多的儿茶酚胺, 这可能会进一步致使血管痉挛, 加重患者的不适。因此, 引导式教育锻炼可以有效缓解胃癌患者的负面情绪, 还可以积极有效地帮助胃癌患者进行情绪表达训练和辅助训练, 对于改善胃癌患者的主观能动性起到积极有效的作用, 使患者进入接受治疗, 保持乐观, 积极的态度, 患者的交感神经的正常兴奋和抑制的良性循环, 最终缓解患者的焦虑情绪^[10-12]。

研究结果显示, 两组患者在教育前的自知力的评分的差异无统计学意义, 教育后, 两组患者的自知力的评分均有显著的提升, 且差异具有统计学意义, 观察组患者的评分明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义。研究结果提示, 观察组患者的护理方式对于改善患者的自知力优于对照组, 可能的原因是知识使改变行为的必要条件, 在引导式教育锻炼过程中患者对知识进行积极的思考, 而且会通过多种途径对其讲解, 逐步形成自己的信念, 信念的指导对于改善患者健康行为具有积极的意义^[13,14], 而且邀请恢复较好的胃癌患者来参与教育护理, 使得传达信息者和接受者具有相似经历, 关心的事情相似, 这对于改善患者的自知力具有更加有效。

研究结果显示, 教育后观察组患者的积极态度, 积极行为以及密切关系以及总体的评分均明显地高于对照组, 且差异具有统计学意义。可能的原因是, 根据相关理论, 当人的希望受到严重威胁时, 会采取各种各样的形式重塑希望, 当外界有对重塑希望有利的介绍, 他会努力的整合到自己的信念中, 在本研究中, 引导式教育锻炼可以有效地帮助患者建立希望, 重塑生活的信心, 而且护理小组成员也是专业人员, 患者对疾病信息的了解和治疗信息均会增强患者的希望感^[15,16]。在以上因素共同作用的条件下, 使得胃癌患者的希望水平提升高于对照组。

总之, 胃癌患者术后采用引导式健康锻炼, 不仅可以有效地改善患者的抑郁和焦虑情绪,

还可以提升患者的自知力和希望感, 值得临床推广。

参考文献

- 1 苏琳, 蒯敏, 李楠, 刘宏斌. 加速康复外科护理在老年胃癌患者腹腔镜胃癌D2根治术中的应用. 中华老年多器官疾病杂志 2011; 10: 452-453
- 2 Song JX, Tu XH, Wang B, Lin C, Zhang ZZ, Lin LY, Wang L. "Fast track" rehabilitation after gastric cancer resection: experience with 80 consecutive cases. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 147 [PMID: 25135360 DOI: 10.1186/1471-230X-14-147]
- 3 方国吉, 杜晓辉, 宁宁, 夏绍友, 马冰, 杨华夏, 刘庆, 张鼎. 腹腔镜辅助与开腹远端胃癌D2根治术近期康复的对比研究. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 21-23
- 4 王桂荣, 余新华, 冯晓敏, 杨凤翔. 胃癌术后患者综合康复护理效果. 中华现代护理杂志 2011; 17: 3476-3480
- 5 Song XP, Tian JH, Cui Q, Zhang TT, Yang KH, Ding GW. Could clinical pathways improve the quality of care in patients with gastrointestinal cancer? A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8361-8366 [PMID: 25339029 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.19.8361]
- 6 Chasen MR, Bhargava R. A rehabilitation program for patients with gastroesophageal cancer—a pilot study. *Support Care Cancer* 2010; 18 Suppl 2: S35-S40 [PMID: 20177712 DOI: 10.1007/s00520-010-0828-7]
- 7 张蓓华, 杜青, 杨晓颜, 周璇, 陆佳妮, 沈新佳, 严善钟, 肖震, 李贤文. 引导式教育对痉挛型脑瘫儿童综合能力影响的研究. 中华全科医师杂志 2013; 12: 533-536
- 8 高杰, 李森龙, 郭淑雁, 赵国军. 健康教育模式在全胃切除术后患者院外生活质量改善中的意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3470-3474
- 9 Ahn HS, Yook JH, Park CH, Park YK, Yu W, Lee MS, Sang-Uk H, Ryu KW, Sohn TS, Kim HH, Choi SH, Noh SH, Hiki N, Sano T, Yang HK. General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers. *Gastric Cancer* 2011; 14: 178-182 [PMID: 21373856]
- 10 Fukui S, Ogawa K, Yamagishi A. Effectiveness of communication skills training of nurses on the quality of life and satisfaction with healthcare professionals among newly diagnosed cancer patients: a preliminary study. *Psychooncology* 2011; 20: 1285-1291 [PMID: 20737411 DOI: 10.1002/pon.1840]
- 11 金宝玲, 高建超. 快速康复外科理念在胃癌患者围手术期护理中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 54-55
- 12 谢莉莉, 曾和英. 探讨连续护理措施在胃癌术后围化疗期中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4325-4328
- 13 Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 620-627 [PMID: 20108171 DOI: 10.1007/s11605-009-1139-5]
- 14 何果. 快速康复外科理念在胃癌患者围手术期护理中应用的效果分析. 中外医疗 2014; 33: 151-152

- 15 刘惠芳, 王激扬. 加速康复外科理念在胃癌围手术期应用的效果观察. 中国实用医药 2012; 7: 9-10
- 16 Oh B, Butow P, Mullan B, Hale A, Lee MS, Guo X, Clarke S. A critical review of the effects

of medical Qigong on quality of life, immune function, and survival in cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 101-110 [PMID: 21715370 DOI: 10.1177/1534735411413268]

同行评价

本文有一定的科学性和创新性, 设计合理, 论文条理清晰, 方法先进, 对胃癌患者术后康复效果有一定的价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

肠内营养治疗对高龄非酒精性脂肪肝伴代谢综合征患者的临床意义

宋波, 王玉村, 赵娜

■背景资料

随着生活水平的提高, 糖尿病等与糖代谢有关疾病的发病率随着年龄的增加呈上升趋势, 因此代谢综合征(metabolic syndrome, MS)也呈高发病状态。由脂肪代谢障碍引起的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与其密切相关, NAFLD与MS合并发生, 病死率较高。

宋波, 王玉村, 赵娜, 烟台山医院消化内科 山东省烟台市 264000

宋波, 主治医师, 主要从事消化内科临床的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程及论文写作由宋波完成; 试剂由王玉村提供; 数据分析由赵娜完成。

通讯作者: 王玉村, 主治医师, 264000, 山东省烟台市芝罘区解放路91号, 烟台山医院消化内科。76520442@qq.com
电话: 0535-6602235

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-12-02

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Clinical significance of enteral nutrition therapy for elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome

Bo Song, Yu-Cun Wang, Na Zhao

Bo Song, Yu-Cun Wang, Na Zhao, Department of Gastroenterology, Yantai Hill Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu-Cun Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Yantai Hill Hospital, 91 Jiefang Road, Zhifu District, Yantai 264000, Shandong Province, China. 76520442@qq.com

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-12-02

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To explore the clinical significance of enteral nutrition therapy for elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome.

METHODS: A total of 120 patients diagnosed with nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome between May 2009 and May 2014 were randomly divided into either an enteral nutrition group or a parenteral

nutrition group, with 60 cases in each group. The demographic data, such as age, sex and severity of illness, had no statistical difference ($P > 0.05$).

RESULTS: The body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were significantly in the enteral nutrition group after treatment ($P < 0.05$), although the waist-to-hip ratio, triceps skin fold (TSF), cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) showed no obvious difference ($P > 0.05$) between before and after the treatment. In the parenteral nutrition group, the BMI, FPG and HbA1c significantly increased after therapy ($P > 0.05$), while the 2-h postprandial blood glucose level (2-h FBG), TC, HDL-C, and LDL-C had no significant changes ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Enteral nutrition is more effective than parenteral nutrition in protecting liver functions, lowering the BMI and regulating sugar and fat metabolism in elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty hepatitis; Metabolic syndrome; Enteral nutrition

Song B, Wang YC, Zhao N. Clinical significance of enteral nutrition therapy for elderly patients with nonalcoholic

■同行评议者

郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

fatty liver disease associated with metabolic syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(4): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/648.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.648>

摘要

目的: 本文旨在探索肠内营养治疗对高龄非酒精性脂肪肝伴代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患者的临床意义。

方法: 选取2009-05/2014-05烟台市烟台山医院收治的诊断为非酒精性脂肪肝伴MS的患者共120例。按随机数字表法随机分为肠内营养组和肠外营养组各60例, 两组患者年龄、性别以及患病程度等基础资料差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

结果: 肠内营养组治疗后患者体质量指数(body mass index, BMI)指数下降、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)均有明显下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 而腰臀比、肱三头肌皮褶厚度(triceps skinfold, TSF)、胆固醇(cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。肠外营养组BMI指数、FPG、HbA1c等在治疗前后有所上升($P<0.05$), 而餐后2 h血糖水平(2 hour postprandial blood glucose, 2 h FBG)、TC、HDL-C、LDL-C等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 肠内营养治疗在保护肝功能、BMI降低以及调节糖、脂肪代谢方面均呈现出比肠外营养治疗更为有效的作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 代谢综合征; 肠内营养

核心提示: 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是体内糖、脂肪以及蛋白质等多种营养物质出现代谢异常的临床症候群, 往往与以脂肪代谢异常为代表的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并发生。有关报道

显示NAFLD合并MS患者比单纯发生者病死率高出5倍, 老年人如果得不到合理的营养供给, 则发生MS的几率大大增加。本文通过对相关指标的检测, 说明肠内营养方式在保护肝功能、体质量指数降低以及调节糖、脂肪代谢方面均呈现出比肠外营养方式更为有效的作用。因其更符合人体进行营养物质消化吸收的正常模式而不会对肠道形态以及肝脏、胆道功能造成损伤。

宋波, 王玉村, 赵娜. 肠内营养治疗对高龄非酒精性脂肪肝伴代谢综合征患者的临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/648.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.648>

0 引言

随着生活水平的提高, 糖尿病、脂肪肝、高血压以及高血脂等与糖代谢有关疾病的发病率随着年龄的增加呈上升趋势, 因此与之相关的集多种代谢紊乱于一身的代谢综合征(metabolic syndrome, MS)也呈高发病状态^[1]。MS是指人体内的碳水化合物、脂肪以及蛋白质等多种营养物质代谢紊乱的一种复杂状态, 同时也是导致高龄患者心脑血管疾病的高危因素^[2,3]。由脂肪代谢障碍引起的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与其密切相关, NAFLD与MS合并发生, 病死率较高^[4,5]。因此, 选用一种安全、有效的方法降低其病死率具有重要意义。目前, 对其研究主要集中于药物治疗方面, 而忽略的体内营养代谢对调节MS中脂肪的消化具有重要影响。药物治疗常伴有不良反应, 而安全有效的肠内营养可能影响患者胃肠道的功能而起到良好的调节作用使体内维持平衡状态。因此, 本研究通过对120例NAFLD合并MS的患者分组进行相应的营养治疗, 旨在探索肠内营养治疗对高龄NAFLD伴MS患者的临床意义, 以便为临床治疗提供有力依据, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-05/2014-05烟台市烟台山医院收治的诊断为NAFLD(中华医学会分会脂肪肝和酒精性肝病学会, 2003)伴MS(中华医学会糖尿病分会, 2004)的患者共120例^[6,7]。所有患者均>70岁且均因吞咽功能受损而无法进食, 需通过鼻饲管或静脉进行营养维持。排

■ 研究前沿

目前, 对其研究主要集中于药物治疗方面, 而忽略的体内营养代谢对调节MS中脂肪的消化具有重要影响。药物治疗常伴有不良反应, 而安全有效的肠内营养可能影响患者胃肠道的功能而起到良好的调节作用使体内维持平衡状态。

■ 相关报道

Jeon对脂肪肝的相关机制进行研究, 提出特殊的血清蛋白在脂肪肝发病中作用的应用价值.

表 1 两组患者基础情况差异比较 ($n = 60$, mean \pm SD)

分组	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质量指数 (kg/m ²)	ALT (U/L)	AST (U/L)
肠内营养组	88.2 \pm 5.4	33/27	23.2 \pm 1.7	38.1 \pm 2.7	37.8 \pm 2.5
肠外营养组	87.8 \pm 4.9	35/25	24.7 \pm 2.1	36.9 \pm 3.1	36.4 \pm 1.9
统计值	0.167	0.135	0.217	0.267	1.047
<i>P</i> 值	0.867	0.712	0.828	0.791	0.3

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

除使用肝毒性药物、恶性肿瘤以及胃肠道功能吸收障碍者; 排除吸收不良综合征、氨基酸MS等肠内营养治疗的绝对禁忌证; 排除无法行鼻饲法及静脉进行营养治疗者. 将入选的120例患者按随机数字表法随机分为肠内营养组和肠外营养组各60例, 两组患者年龄、性别以及患病程度等基础资料差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1). 所有患者经我院伦理委员会同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 营养治疗: 两组患者均给予一般治疗, 如积极治疗原发病、纠正电解质紊乱、血糖以及酸碱平衡等. 肠内营养组根据患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)及是否患有糖尿病计算每日所需热量并分别注入瑞先或瑞代肠内营养液(华瑞公司), 一般为20-30 kcal/(kg·d). 经鼻胃管滴注肠内营养液, 首次使用先以40-60 mL/h滴入500 mL, 后续补充需要量^[8]. 肠外营养组行中心静脉插管术, 通过中心静脉注入肠内营养液卡文(华瑞公司)并根据患者血糖水平调节胰岛素比例. 两组患者所注入营养液的营养成分比例相同, 时间为2 mo. 使用过程中密切注意患者不良反应, 如出现明显反流、腹胀等, 立即给予相应处理措施.

1.2.2 疗效评定: 由专业医护人员负责对120患者治疗前及治疗2 mo后的数据进行监测, 记录患者治疗前后的营养状态以及糖、脂肪等代谢改变. 指标包括: 患者BMI、腰臀比、肱三头肌皮褶厚度(triceps skin fold, TSF)等营养指标; 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、餐后2 h血糖水平(2 hour postprandial blood glucose, 2 h FBG)等糖代谢指标; 血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋

白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)等脂肪代谢指标; 总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)等肝脏生化指标.

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0进行处理, 计量数据以mean \pm SD表示, 使用*t*检验, 组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验), 计数资料使用 χ^2 检验或四格表确切概率分析. 所有统计检验均为双侧概率检验, 检验水准为0.05. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后营养状态的改变 对使用不同营养方式的两组患者的营养状态进行比较, 肠内与肠外营养组的患者BMI指数的治疗前基数相同, 在治疗后肠内营养组下降(25.81 kg/m² \pm 1.23 kg/m² vs 23.56 kg/m² \pm 1.09 kg/m²) 而肠外营养组上升(25.23 kg/m² \pm 1.98 kg/m² vs 27.51 kg/m² \pm 2.85 kg/m²), 差异具有统计学意义($t = 3.763, 4.234; P = 0.023, 0.017$). 而在腰臀比和TSF方面, 肠内营养组及肠外营养组治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 两组患者治疗前后糖代谢状态的改变 对使用不同营养方式的两组患者的糖代谢状态进行比较, 肠内营养患者的FPG、HbA1c均有明显下降(7.23 mmol/L \pm 1.75 mmol/L vs 6.04 mmol/L \pm 1.23 mmol/L; 9.65% \pm 2.01% vs 7.23% \pm 1.97%), 而2 h FBG在治疗后有所上升(10.35 mmol/L \pm 2.98 mmol/L vs 15.87 mmol/L \pm 3.56 mmol/L), 差异均具有统计学意义($t = 4.876, 3.457, 7.834; P = 0.019, 0.032, 0.002$); 在肠外营养组, 患者的FPG及HbA1c在治疗后均

表 2 两组患者治疗前后营养指标变化 (mean ± SD)

分组	BMI(kg/m ²)	腰臀比	TSF(L/mm)
肠内营养组			
治疗前	25.81 ± 1.23	0.94 ± 0.17	10.45 ± 2.51
治疗后	23.56 ± 1.09	0.93 ± 0.36	9.34 ± 1.97
<i>t</i> 值	3.763	0.267	1.047
<i>P</i> 值 ¹	0.023	0.791	0.300
肠外营养组			
治疗前	25.23 ± 1.98	0.93 ± 0.25	11.45 ± 2.46
治疗后	27.51 ± 2.85 ^a	0.91 ± 0.55	9.56 ± 2.07
<i>t</i> 值	4.234	0.167	0.217
<i>P</i> 值 ¹	0.017	0.867	0.828

¹为同组治疗前后比较. ^a*P*<0.05 vs 肠内营养治疗后. BMI: 体质指数; TSF: 肱三头肌皮褶厚度.

表 3 两组患者治疗前后糖代谢指标变化 (mean ± SD)

分组	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	2 h FBG(mmol/L)
肠内营养组			
治疗前	7.23 ± 1.75	9.65 ± 2.01	10.35 ± 2.98
治疗后	6.04 ± 1.23	7.23 ± 1.97	15.87 ± 3.56
<i>t</i> 值	4.876	3.457	7.834
<i>P</i> 值 ¹	0.019	0.032	0.002
肠外营养组			
治疗前	7.33 ± 1.78	9.57 ± 1.98	11.56 ± 2.00
治疗后	8.09 ± 2.04 ^a	11.04 ± 1.77 ^a	10.44 ± 2.33 ^a
<i>t</i> 值	5.234	4.986	0.686
<i>P</i> 值 ¹	0.009	0.021	0.669

¹为同组治疗前后比较. ^a*P*<0.05 vs 肠内营养治疗后. FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; 2 h FBG: 餐后2 h血糖水平.

有所升高(*t* = 5.234, 4.986; *P* = 0.009, 0.021), 而2 h FBG差异无统计学意义(*P* = 0.669)(表3).

2.3 两组患者治疗前后脂肪代谢状态的改变 对使用不同营养方式的两组患者的脂肪代谢状态进行比较, 肠内营养患者的TG、LDL-C均有明显下降(2.79 mmol/L ± 0.43 mmol/L vs 1.01 mmol/L ± 0.23 mmol/L; 3.87 mmol/L ± 1.08 mmol/L vs 1.57 mmol/L ± 0.87 mmol/L), 差异均具有统计学意义(*t* = 6.356, 6.967; *P* = 0.013, 0.004), 而TC及HDL-C在治疗前后差异无统计学意义(*P*>0.05); 在肠外营养组, 患者的TG在治疗后均有所升高(*t* = 4.986; *P* = 0.021), 而TC、HDL-C及LDL-C差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表4).

2.4 两组患者治疗前后肝脏功能的改变 对使用不同营养方式的两组患者的肝功能进行比较, 肠内营养患者的TBIL、DBIL、ALT以及AST

均有明显下降(33.19 μmmol/L ± 12.07 μmmol/L vs 24.98 μmmol/L ± 8.78 μmmol/L; 12.07 U/L ± 5.87 U/L vs 7.67 U/L ± 2.09 U/L; 97.76 U/L ± 20.78 U/L vs 70.45 U/L ± 18.56 U/L; 65.89 U/L ± 12.89 U/L vs 43.21 U/L ± 8.97 U/L), 差异均具有统计学意义(*t* = 12.896, 9.678, 11.977, 9.987; 均*P*<0.05); 在肠外营养组, 患者肝脏的各项生化指标在治疗前后差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表5).

3 讨论

MS是体内糖、脂肪以及蛋白质等多种营养物质出现代谢异常的临床症候群, 往往与以脂肪代谢异常为代表的NAFLD合并发生^[9-11]. 有关报道显示NAFLD合并MS患者比单纯发生者病死率高出5倍, 而BMI指数以及糖脂代谢相关

创新亮点
没有从对患者有不良反应的药物入手, 而是从日常营养摄入入手, 希望最大程度地提高患者的生活质量, 而不产生对肝肾等毒性作用.

应用要点

肠内营养方式在保护肝功能、体质量指数降低以及调节糖、脂肪代谢方面均呈现出比肠外营养方式更为有效的作用。在临床应用上, 医师应根据患者的自身情况使用合理的营养供给方式, 尽量以肠内营养作为主要治疗手段。

表 4 两组患者治疗前后脂肪代谢指标变化 (mean ± SD, mmol/L)

分组	TC	TG	HDL-C	LDL-C
肠内营养组				
治疗前	6.23 ± 0.78	2.79 ± 0.43	1.77 ± 0.21	3.87 ± 1.08
治疗后	5.90 ± 1.23	1.01 ± 0.23	1.32 ± 0.31	1.57 ± 0.87
t 值	0.876	7.356	0.346	6.967
P 值 ¹	0.590	0.013	0.882	0.004
肠外营养组				
治疗前	6.13 ± 0.56	2.85 ± 0.56	1.40 ± 0.33	3.76 ± 1.07
治疗后	7.06 ± 0.56 ^a	3.07 ± 1.21 ^a	1.78 ± 0.50	3.88 ± 1.43 ^a
t 值	0.756	4.986	0.686	0.835
P 值 ¹	0.080	0.021	0.669	0.475

¹为同组治疗前后比较。^a $P < 0.05$ vs 肠内营养治疗后。TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

表 5 两组患者治疗前后肝功能生化指标变化 (mean ± SD)

分组	TBL(μ mmol/L)	DBIL(μ mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
肠内营养组				
治疗前	33.19 ± 12.07	12.07 ± 5.87	97.76 ± 20.78	65.89 ± 12.89
治疗后	24.98 ± 8.78	7.67 ± 2.09	70.45 ± 18.56	43.21 ± 8.97
t 值	12.896	9.678	11.977	9.987
P 值 ¹	0.000	0.000	0.000	0.000
肠外营养组				
治疗前	30.56 ± 9.67	10.78 ± 3.78	95.67 ± 18.33	66.98 ± 10.77
治疗后	32.67 ± 8.34 ^a	9.96 ± 2.08	89.45 ± 17.97 ^a	65.90 ± 9.12 ^a
t 值	1.956	1.067	0.486	0.914
P 值 ¹	0.066	0.071	0.803	0.387

¹为同组治疗前后比较。^a $P < 0.05$ vs 肠内营养治疗后。TBL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

指标与NAFLD的发生密切相关。老年人因为心肺功能不全以及免疫力下降, 机会处于应激高代谢状态, 如果得不到合理的营养供给, 则发生MS的几率大大增加^[12,13]。而目前研究多集中于对其药物治疗方面, 多数研究人员忽视营养补充的合理方式对此类疾病的进展具有重大影响^[14-17]。因此, 本文即通过对NAFLD合并MS营养供给方式的研究, 明确肠内营养对NAFLD合MS的老年患者具有重要治疗意义。

相关研究^[18,19]已表明, BMI、腰臀比以及TSF等与NAFLD的发生发展密切相关。在本研究的营养代谢方面, 肠内营养患者的BMI指数在治疗之后下降而肠外营养组上升, 但均不增加患者的腰臀比和TSF, 这说明肠内营养在降低患者BMI方面发挥一定作用。老年人蛋白质分解代谢增强, 若合并NAFLD则更易造成营

养不良, 肠内营养的供给方式符合正常人体吸引过程, 使营养物质更易吸收和消化。而通过静脉补充的肠外营养经静脉重新进入胃肠道, 易刺激胃肠道激素过量分泌, 反而扰乱内分泌代谢平衡, 使脂肪沉积而增加患者BMI^[20]。这提示医务人员在临床选择营养方式时, 若患者的胃肠道功能正常, 无肠内营养禁忌证, 则尽量使用肠内营养方式合理调节高龄患者的体内代谢平衡。

以糖代谢为主导的胰岛素抵抗也是干扰NAFLD合MS患者康复的重要因素, 通过分析肠内营养患者的FBG以及HbA1c在合理治疗后均有所下降, 而肠外营养组患者呈上升趋势。这提示肠内营养组因其合理的营养素配比对糖代谢异常具有一定的调节作用。瑞先及瑞代是一种新型的缓释性肠内营养乳剂, 具有玉

米淀粉以及果糖等可较好控制血糖的高黏度糖类。使用此肠内营养剂的患者不仅对无糖尿病的患者进行合理的糖代谢调控, 还使糖尿病患者的血糖维持在稳定水平, 对体内血糖水平平稳下降为机体康复提供了有力条件。而肠外营养补充的糖类很难被体内完全吸收, 反而滞留在静脉影响其代谢, 因此应将肠内营养作为补充患者能量的最主要方式^[21]。肠内营养组的相关脂肪代谢指标呈现下降趋势, 而在肠外营养方式供给营养的患者中, 其脂代谢在治疗前后基本无明显差异, 此结果说明肠内营养在血脂及能量代谢方面具有明显优势。脂肪代谢异常是NAFLD的最主要发病机制, 而肠内营养的模式更符合人类的生理模式, 可以很好地利用营养底物而进行能量代谢, 将多余的能量转化为脂肪贮存^[22]。老龄患者处于高代谢状态, 如果不及时合理补充营养则会增加其营养不良的机会而扰乱其他代谢物质的平衡, 合理的营养补充方式为对疾病康复具有重要意义^[23-25]。

肝脏是人体最大的消化器官, 其功能同样对体内代谢平衡稳定具有重要代表性。本文对血清肝脏酶学以及胆红素进行分析得出结论, 肠内营养方式可有效降低NAFLD合并MS患者的ALT、AST以及胆红素等, 对肝脏功能起到一定的保护作用, 而在进行肠外营养的患者中均无发现治疗前后的明显差异。这提示早期的肠道营养可以保护肝脏功能, 防止脂肪继续沉积对肝脏的进一步损害。

总之, 肠内营养方式在保护肝功能、BMI指数降低以及调节糖、脂肪代谢方面均呈现出比肠外营养方式更为有效的作用。因其更符合人体进行营养物质消化吸收的正常模式而不会对肠道形态以及肝脏、胆道功能造成损伤。在临床应用上, 医师应根据患者的自身情况使用合理的营养供给方式, 尽量以肠内营养作为主要治疗手段。

4 参考文献

- 1 Jeon WS, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Association of serum adipocyte-specific Fatty Acid binding protein with Fatty liver index as a predictive indicator of nonalcoholic Fatty liver disease. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2013; 28: 283-287 [PMID: 24396693 DOI: 10.3803/EnM.2013.28.4.283]
- 2 Alam S, Noor-E-Alam SM, Chowdhury ZR, Alam M, Kabir J. Nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *World J Hepatol* 2013; 5: 281-287 [PMID: 23717739 DOI: 10.4254/wjh.v5.i5.281]
- 3 周峰, 华春, 李建梅. 非酒精性脂肪肝的发病机制及其饮食干预. *中国老年学杂志* 2013; 33: 5482-5484
- 4 Dai J, Sun S, Cao J, Zhao Y, Cao H, Zheng N, Fang J, Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Hu Y, Cao Z. Similar connotation in chronic hepatitis B and nonalcoholic Fatty liver patients with dampness-heat syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 793820 [PMID: 23690853 DOI: 10.1155/2013/793820]
- 5 Pirola CJ, Gianotti TF, Castaño GO, Sookoian S. Circulating MicroRNA-122 signature in nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a new endocrine system in metabolic syndrome. *Hepatology* 2013; 57: 2545-2547 [PMID: 23111985 DOI: 10.1002/hep.26116]
- 6 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 71
- 7 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中华糖尿病杂志* 2004; 12: 156-161
- 8 Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011; 17: 15-22 [PMID: 21254340 DOI: 10.1002/lt.22198]
- 9 Chitturi S, Wong VW, Farrell G. Nonalcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 163-172 [PMID: 21199528 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06548.x]
- 10 Qu ZY, Shi YH, Zhao DN, Jiang JJ, Ma ZX, Chen ZJ. [Effect of obesity on nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 2036-2039 [PMID: 21029639]
- 11 袁爱力, 刘思德, 张振书. 非酒精性脂肪肝与代谢综合征. *中华消化杂志* 2003; 23: 682-683
- 12 罗瑞华, 李晔, 黄学文. 非酒精性脂肪肝与代谢综合征的关系探讨. *中国临床医学* 2004; 11: 742-744
- 13 Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009; 115: 5651-5661 [PMID: 19834957 DOI: 10.1002/cncr.24687]
- 14 Graham RC, Burke A, Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a nationally representative sample of US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 442-449 [PMID: 19644391 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819f73b4]
- 15 Grattagliano I, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Moschetta A, Palasciano G, Portincasa P. Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 389-394 [PMID: 19104698]
- 16 Rafiq N, Younossi ZM. Interaction of metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 207-215 [PMID: 19072356 DOI: 10.1586/17474124.2.2.207]
- 17 Jeong SK, Kim YK, Park JW, Shin YJ, Kim DS. Impact of visceral fat on the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean*

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 研究结果有一定的参考价值。

- Med Sci* 2008; 23: 789-795 [PMID: 18955783 DOI: 10.3346/jkms.2008.23.5.789]
- 18 Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. *J Gastroenterol* 2008; 43: 509-518 [PMID: 18648737 DOI: 10.1007/s00535-008-2193-6]
- 19 Ercin CN, Dogru T, Tasci I, Erdem G, Sonmez A. Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects. *Obes Surg* 2008; 18: 1357; author reply 1358 [PMID: 18563498 DOI: 10.1007/s11695-008-9585-9]
- 20 Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 1-7 [PMID: 18370830 DOI: 10.1089/met.2007.0026]
- 21 Choi SY, Kim D, Kang JH, Park MJ, Kim YS, Lim SH, Kim CH, Lee HS. [Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis]. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 77-88 [PMID: 18367860 DOI: 10.3350/kjhep.2008.14.1.77]
- 22 Huang HL, Lin WY, Lee LT, Wang HH, Lee WJ, Huang KC. Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects. *Obes Surg* 2007; 17: 1457-1463 [PMID: 18219772]
- 23 Mindikoglu AL, Regev A, Casanova-Romero PY, Bejarano PA, Martinez EJ, Tzakis AG, Schiff ER. The impact of nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome on progression of fibrosis in patients with recurrent HCV after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1440-1444 [PMID: 16797327]
- 24 Marchesini G, Babini M. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54: 229-239 [PMID: 16778754]
- 25 Miele L, Gabrieli ML, Forgione A, Vero V, Gallo A, Capristo E, Gasbarrini G, Grieco A. [Oxidative stress in metabolic syndrome and nonalcoholic steatohepatitis. Is it possible a role for vitamins in clinical practice?]. *Recenti Prog Med* 2006; 97: 1-5 [PMID: 16535923]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



重组人血管内皮抑素注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的Meta分析

林清, 张少言, 黄念, 苏永华

林清, 上海中医药大学 上海市 201210
张少言, 上海中医药大学附属龙华医院急诊科 上海市 200032
林清, 黄念, 苏永华, 第二军医大学长海医院中医系 上海市 200433
林清, 在读硕士, 主要从事肿瘤的研究。
上海市卫生局科研课题计划基金资助项目, No. XBR2011066
作者贡献分布: 林清负责选题的选取、文章的统计及书写; 林清、张少言及黄念完成文献检索、文献质量评价、资料提取与数据分析; 苏永华做统计的指导及对文章的修改与完善提出极大的意见。
通讯作者: 苏永华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 第二军医大学长海医院中医系。suyh2001@126.com
电话: 021-81871569
收稿日期: 2014-11-12 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Intrahepatic arterial infusion of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Qing Lin, Shao-Yan Zhang, Nian Huang, Yong-Hua Su

Qing Lin, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201210, China
Shao-Yan Zhang, Department of Emergency Medicine, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Qing Lin, Nian Huang, Yong-Hua Su, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Supported by: Shanghai Health Bureau Funded Project, No. XBR2011066
Correspondence to: Yong-Hua Su, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. suyh2001@126.com

Received: 2014-11-12 Revised: 2014-12-04
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for advanced primary liver cancer.

METHODS: PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge (CNKI), China Scientific Journal Database by VIP, and WanFang Data were searched from inception to October 2014 to retrieve relevant studies. According to the inclusion criteria, the studies were included. Meta-analysis was performed using RevMan5.2 software.

RESULTS: Seventeen randomized controlled trials (RCTs), involving a total of 907 patients, were eligible for the study. Meta-analysis showed that endostatin combined with TACE was superior to TACE alone in terms of tumor response rate, vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and 1-year survival rate, although there was no significant difference in safety between the two groups.

CONCLUSION: Endostatin combined with TACE can improve the survival of patients with advanced primary liver cancer and prevent tumor progression with acceptable toxicities.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recombinant human endostatin;

■背景资料

经导管肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemotherapy, TACE), 是治疗手术不能切除的肝恶性肿瘤的常用技术, 而术后恶心呕吐、腹痛、发热、股动脉血栓栓塞等是TACE术后常见的不良反应及并发症。近年来, 抗血管生成治疗为肿瘤治疗开辟了新的领域。恩度(RH-endostatin)作为我国自行研制并生产的血管生成抑制类生物制品, 具有广谱的抗血管生成作用。临床上广泛应用恩度联合TACE治疗原发性肝癌, 能有效地抑制肿瘤生长。

■同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 研发前沿

药物有效性和安全性最可靠的依据是临床大样本、多中心的随机对照试验,但往往由于客观条件的限制不能开展,而Meta分析则是一个有效的手段。恩度联合TACE的疗效和安全性有待考证,有必要通过Meta分析评价其疗效和安全性。

Endostar; Transcatheter arterial chemoembolization; Advanced primary liver cancer

Lin Q, Zhang SY, Huang N, Su YH. Intrahepatic arterial infusion of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 655-664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

摘要

目的: 评价重组人血管内皮抑素注射液(恩度)联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中晚期原发性肝癌的疗效和安全性。

方法: 通过计算机全面检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库中恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,检索时间为建库至2014-10,并手工检索相关期刊与会议论文。按照纳入与排除标准选择试验、评价质量和提取有效数据,而后采用RevMan5.2软件进行Meta分析。

结果: 纳入17项随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),共计907例。结果显示,恩度联合TACE在治疗后总有效率、降低术后3、7和28 d肝癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平、1年生存率方面均优于单纯使用TACE。二者安全性差异无统计学意义。

结论: 恩度联合TACE治疗中晚期原发性肝癌是优效的。由于纳入的文献质量评分不高,上述结论仍需要大样本临床随机对照试验进行验证。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重组人血管内皮抑素注射液; 恩度; 肝动脉栓塞化疗; 中晚期原发性肝癌

核心提示: 恩度联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在治疗后总有效率、降低术后3、7和28 d肝癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的水平、1年生存率方面均优于单纯使用TACE。二者安全性差异无统计学意义。

林清, 张少言, 黄念, 苏永华. 重组人血管内皮抑素注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 655-664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

[wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/655.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.655>

0 引言

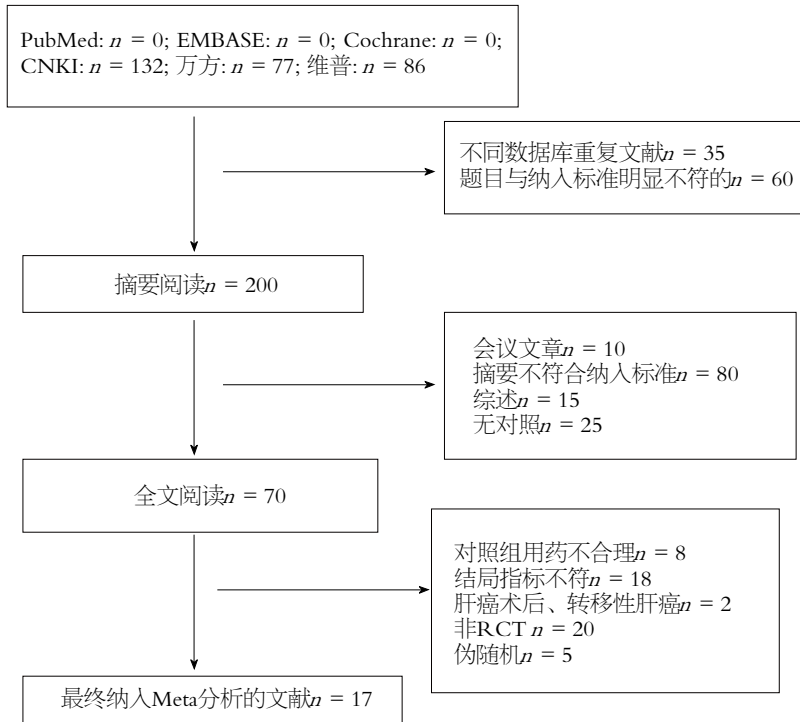
原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一,早期患者治疗以手术切除为主,但由于大部分患者确诊时已属中晚期,多伴有肝硬化或门静脉癌栓,手术切除的机会较少^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞术,是治疗手术不能切除的肝恶性肿瘤的常用技术,而术后恶心呕吐、腹痛、发热、股动脉血栓栓塞、局部出血、骨髓抑制、肝肾功能损害、压疮、尿潴留等是肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后常见的不良反应及并发症^[2,3]。近年来,抗血管生成治疗为肿瘤治疗开辟了新的领域。恩度(RH-endostatin)作为我国自行研制并生产的血管生成抑制类生物制品,具有广谱的抗血管生成作用,能有效地抑制肿瘤生长^[4]。临床上广泛应用恩度联合TACE治疗原发性肝癌,但这些试验结果并不完全一致,对联合治疗尚缺乏疗效和安全性评价。为进一步评价其疗效和安全性,本文就此作一Meta分析,旨在为临床合理用药提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机全面检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库中恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,检索时间为建库至2014-10,并手工检索相关期刊与会议论文。中文检索词为肝动脉化疗栓塞、介入治疗、介入化疗、肝动脉插管化疗栓塞、重组人血管内皮抑素注射液、恩度、肝癌;英文检索词为recombinant rh-endostatin、transcatheter arterial chemoembolization (TACE)、hepatocellular carcinoma、liver cancer。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所有恩度联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验,无论是否采用盲法;(2)研究对象为不能切除或放弃手术治疗的中晚期肝癌患者,均经临床、实验室检查及影像学或计算机断层扫描(computed tomography, CT)、B超定位穿刺活检确诊为原发性肝癌;(3)治疗组与对照组间基线可比性,治疗组为恩度与TACE联合应用,对照组TACE单独使用;(4)文献中有明确的结局指标。主要包括疗效



■ 相关报道

有关临床研究显示恩度联合TACE治疗原发性肝癌的疗效稳定, 安全性好。但各研究样本量不大, 疗程及疗效结果不一, 缺少对其疗效和安全性的系统评价。

图1 文献筛选流程及结果。

判定、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、生存率及药品不良反应等。

1.2.2 排除标准: (1)转移性肝癌; (2)非随机对照试验; (3)非治疗性的临床研究、动物实验及综述类文献; (4)组间均衡性差、两组无法比较的研究; (5)疗效指标不规范或未详细报告治疗结果; (6)重复发表的文献, 数据前后不一致等无法利用的文献; (7)中英文以外的文献; (8)无法获取全文或文献数据不全且联系作者未得到回复。

1.2.3 结局指标测量: (1)实体肿瘤的疗效评价, 计算近期化疗有效率: 完全缓解率(complete remission, CR)+部分缓解率(partial remission, PR); (2)VEGF水平; (3)AFP; (4)1年生存率; (5)不良反应包括白细胞减少、血小板减少、血红蛋白(haematoglobin, HB)下降、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害。

1.2.4 文献筛选: 由2位独立的研究者, 严格地按照纳入和排除标准进行文献筛选。经阅读文题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献, 再进一步阅读全文确定最终纳入的研究, 并进行交叉核对。如遇分歧则进行讨论解决, 或者交由第3位研究者裁定。

1.2.5 数据提取: (1)研究的基本情况: 作者, 发表年限, 研究地点, 研究设计; (2)方法学: 隐藏

分配, 盲法, 撤出与退出, 标准的质量; (3)干预措施: 干预与对照措施的描述, 分配方法, 干预剂量, 干预时间, 干预次数; (4)结局指标包括近期化疗有效率、VEGF水平、AFP水平、1年生存率、不良反应(白细胞减少、血小板减少、HB下降、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害)。

1.2.6 文献的质量评价: 按照Jadad对随机对照试验的质量评价标准对纳入的研究进行评价, 评价内容包括: (1)采用何种随机分配方法, 方法是否正确; (2)是否采用盲法, 盲法是否合适; (3)有无失访或退出相关处理。并采用Jadad质量计分法进行评分。

统计学处理 统计学分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.2软件。数据输入采用交叉核对法, 确保数据输入的准确无误。首先用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性分析, 检验水准为 $\alpha = 0.10$, $I^2 = 50\%$ 。若 $I^2 \leq 50\%$, 提示同质性较好, 研究结果之间的合并分析采用固定效应模型; 若 $I^2 > 50\%$, 提示存在统计学异质性, 研究结果之间的合并分析采用随机效应模型。对其异质性来源进行分析, 根据可能出现的异质性因素进行亚组分析, 必要时采用敏感性分析来分析检验结果的稳定性, 若异质性过大并不能判断其来源, 则放弃Meta分析改为描述性分析。计数资料采用风险比(risk ratio, RR)及其

■ 创新亮点

本研究严格按照Cochrane协作网推荐的系统评价步骤, 纳入了17个恩度联合TACE治疗原发性肝癌的临床随机对照试验, 系统评价和分析了国产恩度治疗原发性肝癌的疗效和安全性。

表 1 纳入文献一般特征表

纳入研究(年)	例数(R/C)	干预措施(R/C)	剂量与疗程
齐秀恒等 ^[5] 2008	30/30	恩度+TACE/TACE	术后化疗泵15 mg/d × 14 d × 2疗程
黄莹等 ^[6] 2008	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
杜海军 ^[7] 2009	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × (1-3)疗程
高炳玉等 ^[8] 2010	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
张宝南等 ^[9] 2010	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
王永中 ^[10] 2011	24/24	恩度+TACE/TACE	术后15 mg/d × 14 d × 2疗程静滴
高峰等 ^[11] 2011	20/20	恩度+TACE/TACE	7.5 mg/(m ² ·d) × 14 d静滴
陈良峰 ^[12] 2011	20/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞+术后15 mg/d × 14 d静滴
徐强等 ^[13] 2012	20/20	恩度+TACE/TACE	(术中30 mg栓塞+术后d2, 15 mg/d × 5 d静滴) × (1-6)疗程
向华等 ^[14] 2012	40/42	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × 2疗程
周荣伟等 ^[15] 2013	21/18	恩度+TACE/TACE	(术中30 mg栓塞+术后d7, 15 mg/d × 14 d静滴) × (>2)疗程
周俭等 ^[16] 2013	20/20	恩度+TACE/TACE	术后15 mg/d × 14 d × 2疗程静滴
梁荣中 ^[17] 2013	26/26	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞 × (2-3)疗程
孙学栋等 ^[18] 2013	15/15	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
江朝娜等 ^[19] 2013	26/20	恩度+TACE/TACE	术中30 mg栓塞
明志兵等 ^[20] 2013	20/20	恩度+TACE/TACE	术前15 mg/d × 2 d静滴+术中30 mg栓塞+术后15 mg/d × 3 d静滴
韩晓磊 ^[21] 2013	85/85	恩度+TACE/TACE	术前d2, 7.5 mg/(m ² ·d) × 7 d × (2-4)疗程

R: 治疗组; C: 对照组. TACE: 肝动脉栓塞化疗.

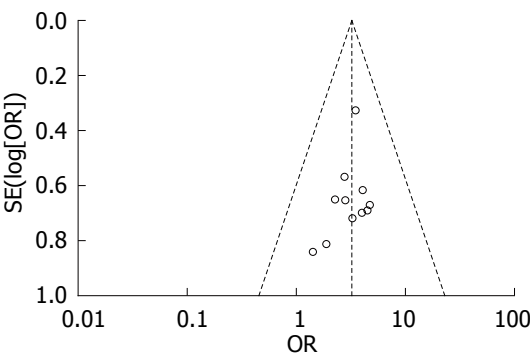


图 2 纳入研究发表偏倚表.

95%CI分析效应量, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI分析效应量. 采用漏斗图分析潜在的发表偏倚.

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 从PubMed、EMBASE、Cochrane、中国知网、万方和维普数据库中共检索文献295篇, 删除重复及题名不符者95篇后, 进行摘要阅读, 而后排除130篇; 剩余70篇进行全文阅读, 排除结局指标不符、肝癌术后、转移性肝癌、伪随机等文献后最终纳入17篇^[5-21]进行Meta分析. 17项研究均比较了两组患者间的基线情况, 具有可比性

($P>0.05$). 各研究基本情况如表1. 文献筛选流程及结果如图1.

2.2 纳入研究的方法学质量评价 对所有纳入研究的文献进行Jadad评分, 均为1-3分的低质量文献. 结果如表2.

2.3 纳入研究的发表偏倚 利用RevMan5.2软件绘制漏斗图来了解文献潜在的发表偏倚情况, 以各个研究的效应量大小(RR)为横轴, 并以各研究效应量的标准误(SE)为纵轴, 此漏斗图(图2)说明纳入的文献尚不存在发表偏倚.

2.4 分析结果

2.4.1 近期疗效有效率: 11项研究比较了恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的有效率(CR+PR), 结果显示两组差异有统计学意义($RR = 3.20$, 95%CI: 2.25-4.54, $Z = 6.50$, $P<0.00001$), 说明恩度联合TACE治疗原发性肝癌患者的近期有效率是单纯使用TACE的3.2倍(图3).

2.4.2 术后3、7、21、28 d VEGF水平改变: 7项研究比较了TACE术后3 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统计学意义[均数差(mean difference, MD) = -25.14, 95%CI: -47.06--3.22, $Z = 2.25$, $P = 0.02$]; 6项研究比较了TACE术后7 d

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	实施盲法	有无随访	是否ITT分析	基线一致	不良反应	质量评分
齐秀恒等 ^[5] 2008	是	否	否	否	否	同质	提及	3
黄莹等 ^[6] 2008	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
杜海军 ^[7] 2009	是	否	否	是	否	同质	未提及	2
高炳玉等 ^[8] 2010	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
张宝南等 ^[9] 2010	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
王永中 ^[10] 2011	是	否	否	否	否	同质	提及	1
高峰等 ^[11] 2011	是	否	否	是	否	同质	提及	2
陈良峰 ^[12] 2011	是	否	否	否	否	同质	提及	1
徐强等 ^[13] 2012	是	否	否	否	否	同质	提及	1
向华等 ^[14] 2012	是	否	否	是	否	同质	提及	3
周荣伟等 ^[15] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	2
周俭等 ^[16] 2013	是	否	否	否	否	同质	提及	1
梁荣中 ^[17] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	2
孙学栋等 ^[18] 2013	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
江朝娜等 ^[19] 2013	是	否	否	否	否	同质	未提及	1
明志兵等 ^[20] 2013	是	否	否	是	否	同质	未提及	2
韩晓磊 ^[21] 2013	是	否	否	是	否	同质	提及	3

应用要点
恩度联合TACE治疗原发性肝癌疗效确切, 通过降低患者血清中VEGF的表达水平可显著提高原发性肝癌患者的近期有效率和1年生存率, 但此Meta分析的结果仅为中国人适宜。

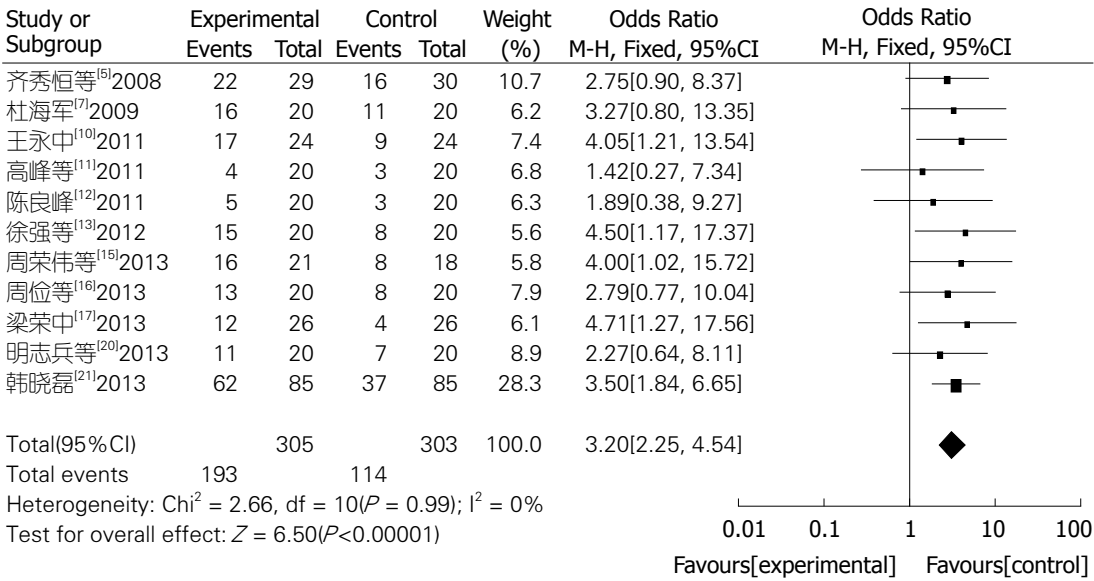


图 3 两组近期疗效有效率Meta分析图。

恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统计学意义($MD = -71.83$, $95\%CI: -128.26--15.40$, $Z = 2.49$, $P = 0.01$); 3项研究比较了TACE术后21 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异无统计学意义($MD = -125.19$, $95\%CI: -322.29-71.90$, $Z = 1.24$, $P = 0.21$), 但研究间存在较大的异质性; 8项研究比较了TACE术后28 d恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的VEGF水平, 结果显示两组差异有统

计学意义($MD = -95.33$, $95\%CI: -146.88--43.77$, $Z = 3.62$, $P = 0.0003$); 综上说明与单用TACE相比, 恩度联合TACE可降低原发性肝癌患者术后3、7和28 d的VEGF水平(图4-7)。
2.4.3 1年生存率: 4项研究比较了恩度联合TACE与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的1年生存率。结果显示两组差异有统计学意义($RR = 2.43$, $95\%CI: 1.13-5.26$, $Z = 2.26$, $P = 0.02$), 说明采取单纯TACE治疗的患者1年内的死亡风险是恩度联合TACE治疗的2.43倍(图8)。
2.4.4 AFP水平: 2项研究比较了恩度联合TACE

同行评价

本文方法合理，
结果可信，具有
一定的临床指导
意义。

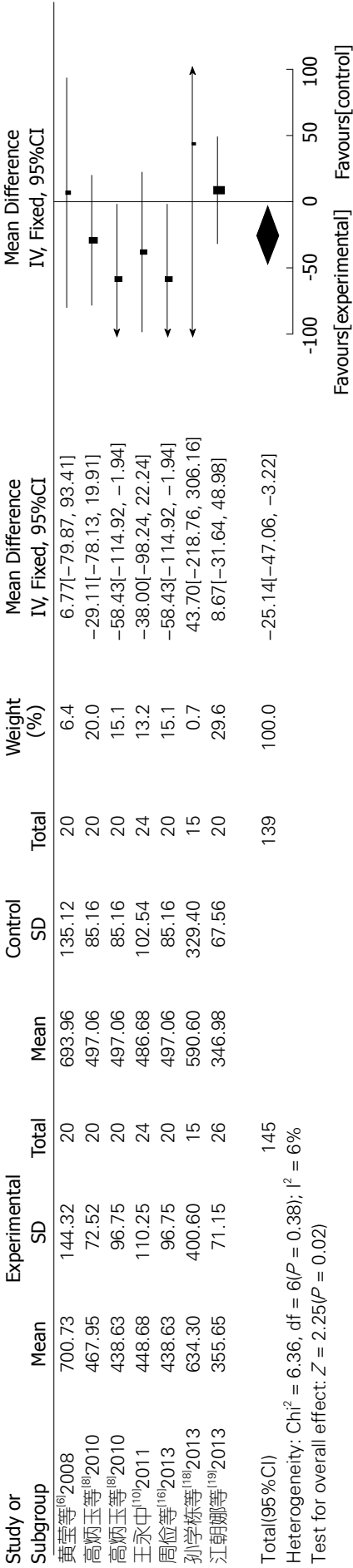


图 4 两组术后3 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

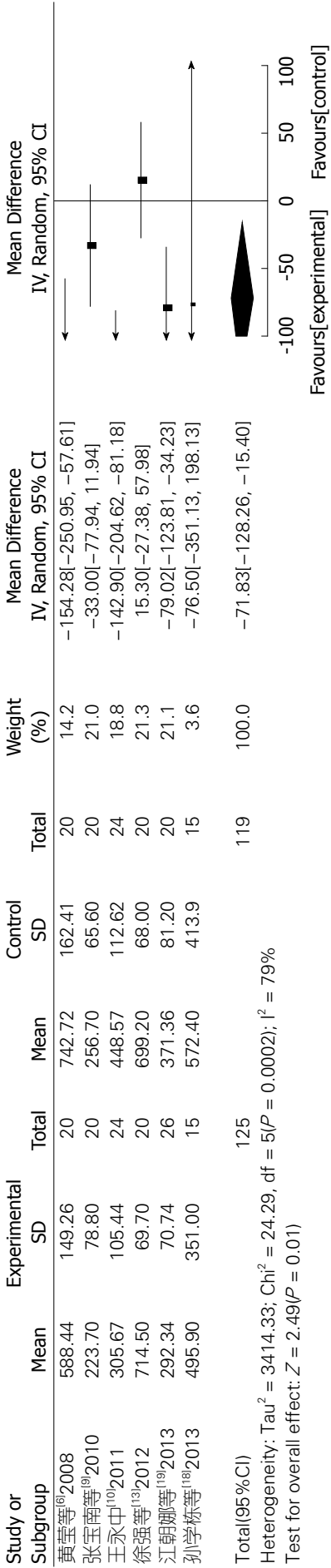


图 5 两组术后7 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

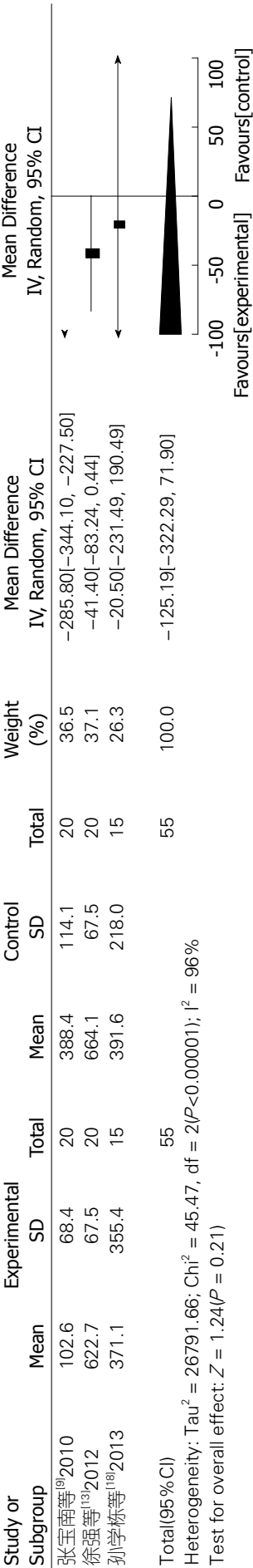


图 6 两组术后21 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

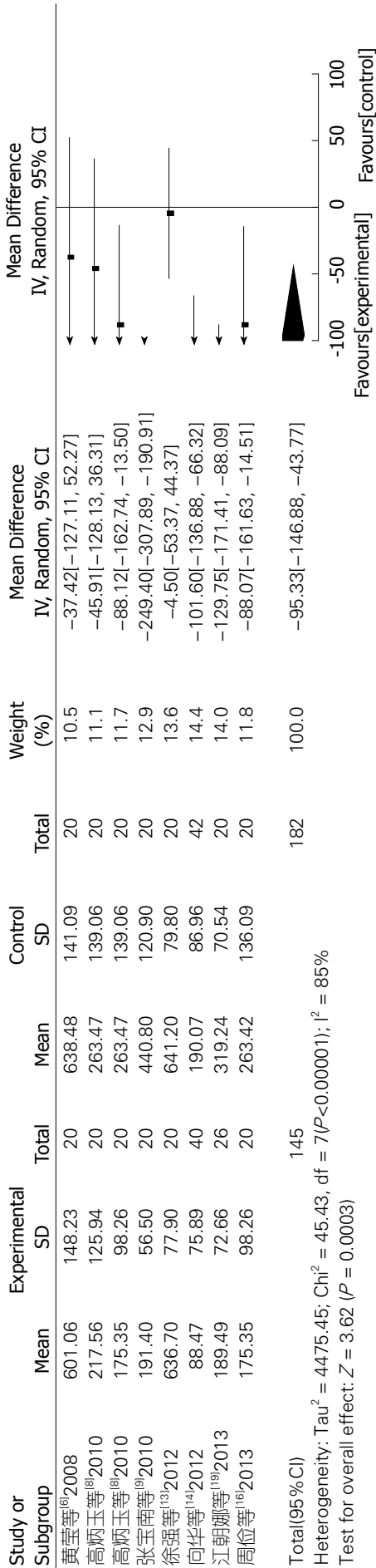


图 7 两组术后28 d VEGF水平改变Meta分析图. VEGF: 血管内皮生长因子.

与单纯TACE治疗中晚期原发性肝癌的AFP水平. 结果显示两组差异无统计学意义($\text{MD} = -50.57$, 95%CI: -155.64-54.51), $Z = 0.94$ ($P = 0.35$), 说明两组治疗后对AFP水平的降低无显著差异(图9).

2.4.5 不良反应: 5个研究比较了白细胞减少发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($\text{RR} = 0.97$, 95%CI: 0.55-1.73, $Z = 0.10$, $P = 0.92$); 4个研究比较了血小板减少发

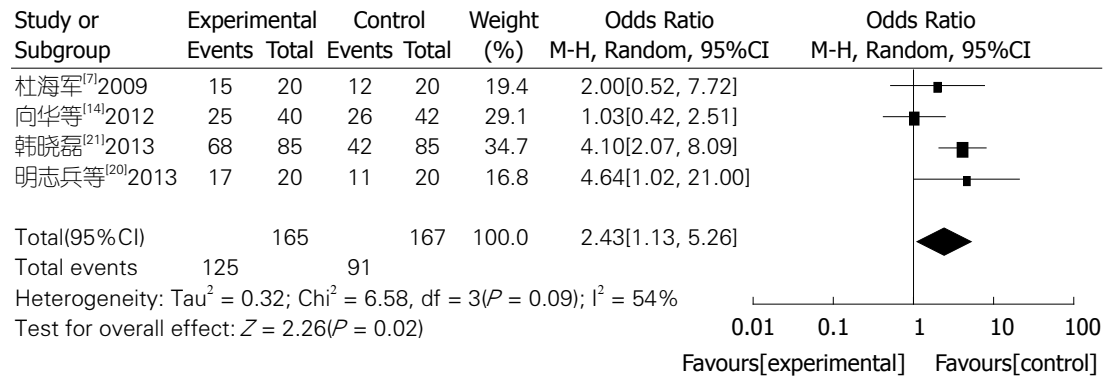


图 8 两组1年生存率Meta分析图.

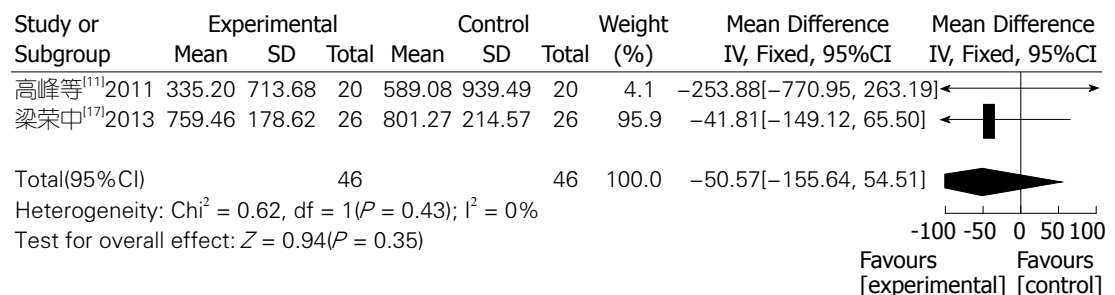


图 9 两组AFP水平Meta分析图. AFP: 甲胎蛋白.

生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.87$, 95%CI: 0.46-1.64, $Z = 0.42$, $P = 0.67$); 4项研究比较了HB下降发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 1.05$, 95%CI: 0.57-1.94, $Z = 0.17$, $P = 0.87$); 4项研究比较了恶心呕吐发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.98$, 95%CI: 0.48-1.97, $Z = 0.07$, $P = 0.95$); 5项研究比较了肝功能损害发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.81$, 95%CI: 0.46-1.43, $Z = 0.73$, $P = 0.46$); 4项研究比较了肾功能损害发生率, 结果显示: 两者差异没有统计学意义($RR = 0.83$, 95%CI: 0.41-1.67, $Z = 0.52$, $P = 0.60$); 总之两组安全性方面差异无统计学意义(图10).

3 讨论

VEGF是目前所知道的最强的诱导肿瘤血管生成的细胞因子, 通过内皮细胞上特异性受体刺激内皮细胞增殖, 有利于血管生成. 恩度可以作用于VEGF的受体KDR, 阻止VEGF与内皮细胞结合, 进而阻断VEGF效应, 发挥抗血管生成的作用^[22]. 研究表明, 抗血管生成与栓塞治疗相结合, 可以增强肿瘤的栓塞疗效^[23]. 而且这一结论, 在本研究中也得到了验证.

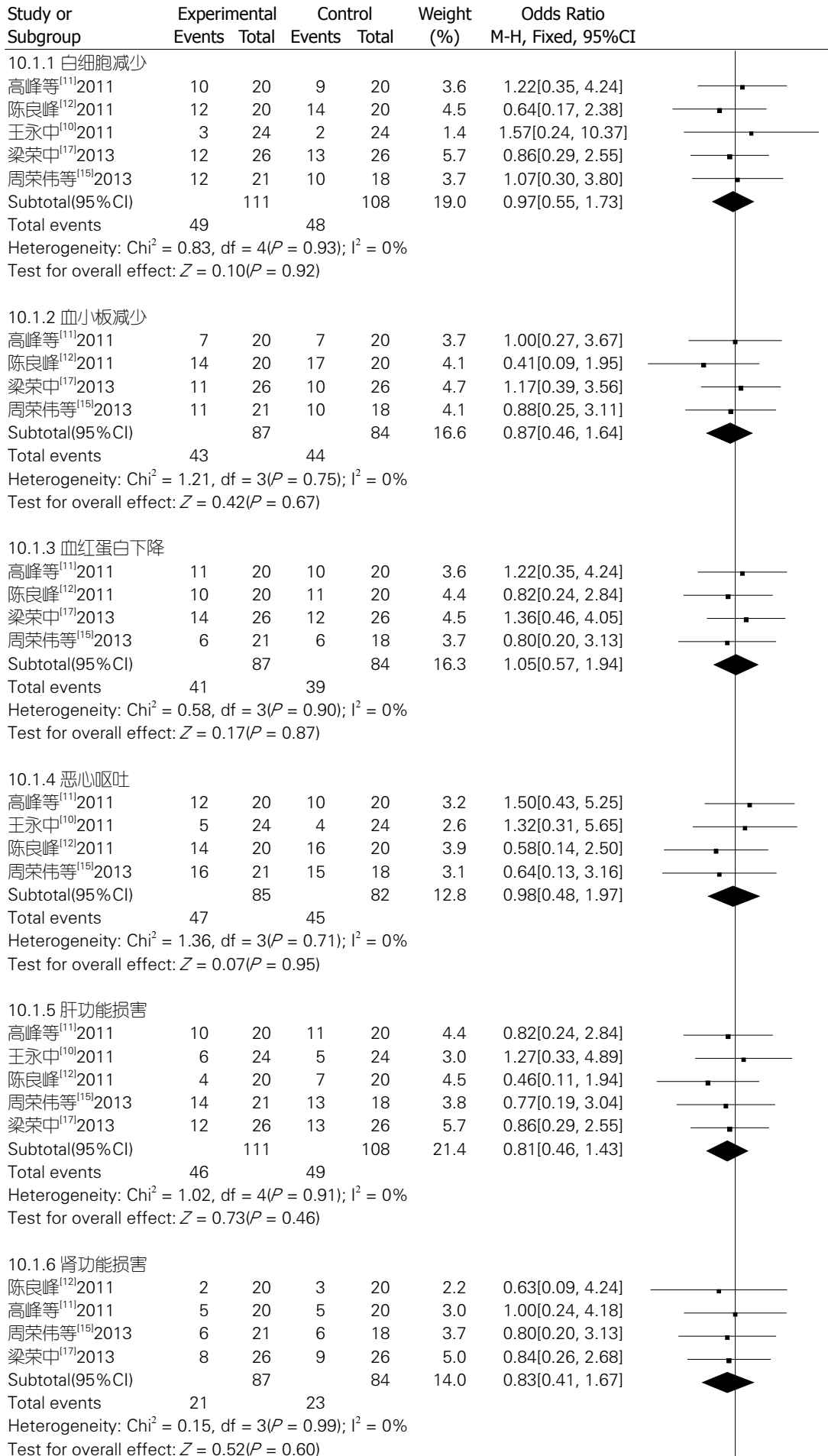
恩度联合TACE与单独使用TACE在原发

性肝癌疗效比较的Meta分析中显示, 其可显著提高原发性肝癌患者近期有效率($P < 0.00001$), 而且还可以显著提高患者的1年生存率($P = 0.02$). 通过比较术后3、7、21和28 d血清中VEGF的表达水平, Meta分析结果显示, 联合治疗组在术后3、7和28 d有低的VEGF表达, 而且和对照组比较具有统计学意义. 这正显示出了恩度可能通过降低VEGF水平而具有抗血管生成的活性. 在比较AFP水平上, 由于仅纳入了两项研究, 虽然没有统计学意义, 但结果有待斟酌. 在不良反应方面, 恩度与对照组安全性方面差异无统计学意义.

本文纳入的17项研究均为中文文献, 故Meta分析的结果仅为中国人适宜. 但本研究尚存在一定的局限性. 纳入的研究均为较低质量的文献, 存在一定的方法学偏倚; 纳入的研究均为小样本研究; 以后的研究应做到完全随机, 并尽量描述随机方法或采用多中心研究的方法; 因此, 作出这些结论前仍需纳入更多的高质量证据, 为临床医师提供决策依据.

4 参考文献

- 1 陈红云, 陈喆. 肝动脉化疗栓塞术联合其他疗法在肝癌治疗中的应用概述. 中西医结合学报 2008; 6: 422-426
- 2 王琨, 王幻, 路英菊. 肝动脉化疗栓塞术后不良反应及并发症的预见性护理. 医学影像学杂志 2009; 19:



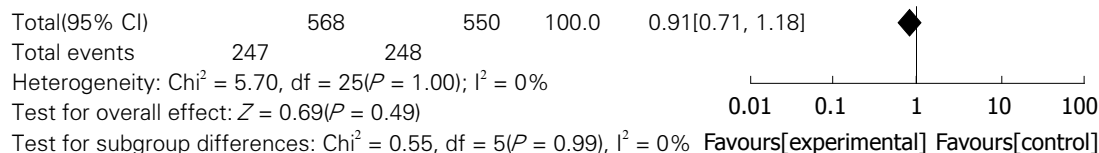


图 10 两组不良反应Meta分析图.

- 1165-1168
- 3 李霄茜, 凌昌全. 中药缓解原发性肝癌患者经动脉栓塞化疗术后副作用的系统综述和meta分析. 中西医结合学报 2012; 12: 1341-1362
 - 4 刘秀峰, 秦叔逵, 王琳, 钱军, 陈映霞, 何泽明, 龚新雷, 杨柳青. 恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2007; 12: 241-245, 250
 - 5 齐秀恒, 武振明, 刘琪, 于士玉. 恩度肝动脉灌注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床观察. 中国肿瘤临床 2008; 35: 5-7
 - 6 黄莹, 邓钢, 郭金和, 何仕诚, 方文, 朱光宇, 李国昭, 丁慧娟, 沈志萍, 滕泉军. 动脉内皮抑制素联合化疗栓塞治疗原发性肝癌后血浆VEGF水平的动态观察. 肿瘤 2008; 28: 357-359
 - 7 杜海军. 重组人血管内皮抑素联合肝动脉灌注化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床应用. 介入放射学杂志 2009; 18: 302-305
 - 8 高炳玉, 刘玉, 夏立平, 郑武平, 陈国平. 重组人血管内皮抑制素联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的临床应用. 海南医学院学报 2010; 16: 1569-1571
 - 9 张宝南, 魏治鹏. 恩度联合肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌血管内皮生长因子表达的影响. 海南医学 2010; 21: 9-11
 - 10 王永中. 恩度静脉滴注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 399-401
 - 11 高峰, 黄祥忠, 沈炜, 任冬青, 韩进. 重组人血管内皮抑制素联合介入治疗肝细胞型肝癌的疗效及安全性. 山东医药 2011; 13: 35-36
 - 12 陈良峰. 重组人血管内皮抑素治疗原发性肝癌的临床观察. 中国医学工程 2011; 19: 144-145
 - 13 徐强, 黄优华, 石红建, 沈涛, 武洪林, 蒋立新, 宋蓓, 徐元丰. 肝动脉栓塞化疗联合恩度治疗原发性肝癌的临床研究. 实用临床医药杂志 2012; 16: 63-65
 - 14 向华, 孙林. 加用重组人血管内皮抑素的TACE治疗对肝癌组织VEGF和MVD的影响. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 744-748
 - 15 周荣伟, 肖永奇, 郭永红. 恩度联合TACE在中晚期原发性肝癌中的应用研究. 中国医药指南 2013; 29: 12-13
 - 16 周俭, 朱应合, 杨迪. 肝动脉化疗栓塞术联合重组血管内皮抑制素治疗原发性肝癌的疗效观察. 中国现代医学杂志 2013; 36: 87-91
 - 17 梁荣中. TACE联合重组人血管内皮抑制素介入治疗肝细胞癌临床分析. 中国热带医学 2013; 13: 484-486
 - 18 孙学栋, 杜玉清, 陈伟建. 恩度对原发性肝癌TACE术后VEGF的影响. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 41-44
 - 19 江朝娜, 范平明. 重组人血管内皮抑制素联合TACE治疗对肝癌血管的影响. 中国热带医学 2013; 13: 1005-1007
 - 20 明志兵, 丁文彬, 袁瑞凡, 金杰. 肝动脉化疗栓塞联合血管内皮抑素治疗肝癌的临床应用. 医学影像学杂志 2013; 23: 302-304, 309
 - 21 韩晓磊. TACE联合恩度与单纯TACE治疗原发性肝癌疗效对比分析. 医药前沿 2013; 3: 80-81
 - 22 Ling Y, Yang Y, Lu N, You QD, Wang S, Gao Y, Chen Y, Guo QL. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 79-84 [PMID: 17644065]
 - 23 Wang Z, Li Z. Antiangiogenic therapy combined with TACE - more beneficial therapeutic effect in HCC. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1153-1154 [PMID: 20518755 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04289.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



β-连环素和血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达及意义

范正军, 杨飞龙, 朱广灿

范正军, 杨飞龙, 朱广灿, 郑州大学第一附属医院肝胆外科
河南省郑州市 450052

范正军, 教授, 主任医师, 主要从事肝脏、胆道肿瘤方面的治疗与研究.

作者贡献分布: 本文选题、审校及指导由范正军完成; 文献检索、实验设计由杨飞龙与朱广灿完成; 实验操作、资料收集与分析、论文撰写由范正军指导, 杨飞龙完成.

通讯作者: 范正军, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆外科. droider@163.com
电话: 0371-67967117

收稿日期: 2014-11-13 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Significance of expression of β-catenin and VEGF in hepatocellular carcinoma

Zheng-Jun Fan, Fei-Long Yang, Guang-Can Zhu

Zheng-Jun Fan, Fei-Long Yang, Guang-Can Zhu, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Zheng-Jun Fan, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. droider@163.com

Received: 2014-11-13 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of β-catenin and vascular endothelial growth factor (VEGF) in hepatocellular carcinoma (HCC) and to analyze their significance.

METHODS: The expression of β-catenin and VEGF was detected in 48 HCC and adjacent HCC tissues and 16 normal liver tissues by immunohistochemical method.

RESULTS: The expression of β-catenin was normal in the 16 cases of normal liver tissues but abnormal in HCC. The expression of VEGF was normal in normal liver tissues but high in HCC tissues ($P < 0.05$). There was a association between the abnormal expression of β-catenin and the high expression of VEGF in HCC tissues ($P < 0.05$, $r = 0.361$). The abnormal expression of β-catenin and VEGF were positively correlated with invasion to adjacent tissues and tumor diameter ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of VEGF was associated with expression of β-catenin in HCC, abnormal expression of β-catenin and high expression of VEGF were related to tumor diameter and invasion of adjacent tissues.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; β-catenin; Vascular endothelial growth factor

Fan ZJ, Yang FL, Zhu GC. Significance of expression of β-catenin and VEGF in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 665-670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/665.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.665>

摘要

目的: 探讨β-连环素(β-catenin)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肝细胞癌中的表达以及相关性的.

方法: 应用免疫组织化学方法检测48例肝细胞癌及16例正常肝组织β-catenin及VEGF的表达情况.

■背景资料

肝细胞癌是人类消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其发生、发展及侵袭转移机制是研究热点问题. β-连环素(β-catenin)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被证实与多种肿瘤的方发生及侵袭相关, 本研究旨在探讨其在肝细胞癌的表达及意义.

■同行评议者

度必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

■ 研发前沿

β -catenin蛋白的致肿瘤作用及其与血管生理病理的作用是近年的研究热点。

结果: β -catenin在正常组织呈正常表达, 在肝细胞癌中异常表达, VEGF在正常细胞呈阴性, 肝细胞癌中高表达($P<0.05$); 在肝细胞癌组织中, VEGF的高表达和 β -catenin异常表达有相关性($P<0.05$, $r = 0.361$); β -catenin和VEGF的异常表达与临近组织侵犯、肿瘤直径相关($P<0.05$).

结论: 在肝癌组织中, β -catenin和VEGF的表达有关联性; β -catenin在肝癌组织的表达和VEGF的高表达与肿瘤直径、临近组织侵犯相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; β -连环素; 血管内皮生长因子

核心提示: 在肝癌组织中, β -连环素(β -catenin)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达有关联性; β -catenin在肝癌组织的表达和VEGF的高表达与肿瘤直径、临近组织侵犯相关。

范正军, 杨飞龙, 朱广灿. β -连环素和血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 665-670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/665.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.665>

0 引言

Wnt信号通路在胚胎发育、成年机体组织再生及多种生理过程中均有重要的作用, 其经典传导通路, 即Wnt/ β -连环素蛋白(β -catenin)的致肿瘤作用及促血管生成作用是近年的研究热点^[1]. β -catenin是Wnt信号通路经典传导模式中的关键蛋白. Wnt信号通路与血管生理关系密切, 有促血管生成的作用. 已有研究^[2]表明, 肿瘤的发生、转移伴随有新生血管的形成. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是强效、特异的促肿瘤血管生长因子. β -catenin和VEGF在多种肿瘤发生、发展的作用, 特别是在结直肠癌等的作用已见报道^[3], 但两者在肝细胞癌中的作用还需更进一步、更加深入的研究. 本研究通过检测 β -catenin和VEGF在肝细胞癌中的表达, 初步探讨二者之间的关联。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2013-04郑州大学第一附属医院肝胆外科手术切除的48例肝细胞癌组织石蜡包

埋标本. 16例石蜡包埋正常肝组织取自郑州大学第一附属医院病理科. 48例肝癌患者术前均未接受针对肿瘤的治疗, 术后病理诊断均证实为肝细胞肝癌, 其中男39例, 女9例, 平均年龄51.63岁 \pm 10.55岁. 主要试剂 β -catenin一抗及VEGF一抗购自Bioworld公司, 工作浓度1:200, SP试剂盒购自康为公公司. 本研究获相关患者知情同意并报郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 标本固定、包埋、切片后65℃烤30 min, 依次脱蜡水化, 加3%的双氧水10 min后蒸馏水洗片3次, 枸橼酸盐缓冲液中水浴修复抗原后PBS洗2次, 5%BSA室温下孵育20 min, 加一抗后4℃冰箱中过夜; PBS洗3次后加滴加辣根过氧化物酶标记的II抗, 37℃孵育30 min, PBS洗3次后加SP液37℃孵育1 h. PBS洗5次, DAB染色、苏木素液复染、脱水、封片、光镜观察。

1.2.2 结果判定: β -catenin染色结果依据Maruyama等^[4]的方法, 从细胞膜、细胞质、细胞核3方面进行综合判断, 细胞膜阳性表达细胞率 $>70\%$ 正常表达, 不足判定为表达减弱或缺失; 胞浆或胞核阳性表达细胞率 $>10\%$ 判定为异位表达. 异常表达包括细胞膜表达减弱或缺失和异位表达. VEGF染色结果依据许良中等^[5]的方法, 从染色强度和染色细胞所占百分比两方面进行综合判断, 染色强度无着色0分, 淡黄色1分, 棕黄色2分, 棕褐色3分; 着色细胞占计数细胞百分比率为0者, 记0分, $<10\%$ 为1分, $10\%-50\%$ 为2分, $51\%-75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分. 染色强度与阳性细胞百分比相乘, <3 分者为阴性, ≥ 3 分者为阳性。

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析. 无序多分类数据使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学方法检测 β -catenin和VEGF在组织中的表达 β -catenin在正常肝细胞的表达定位于细胞膜, 胞浆及细胞核极少见染色(图1B), 在肝癌细胞内可见到胞浆及核内染色(图1D), 肝癌组织与正常肝组织之间的表达差异有统计学意义($P<0.05$)(表1); VEGF在正常肝组织阴性表达(图2B), 在肝癌组织(图2D)高表达, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 β -catenin和VEGF的表达和临床病理特征

■ 相关报道

β -catenin和VEGF在多种肿瘤发生、发展的作用, 特别是在结直肠癌等的作用已见报道, 但两者在肝细胞癌中的作用还需更进一步、更加深入的研究。

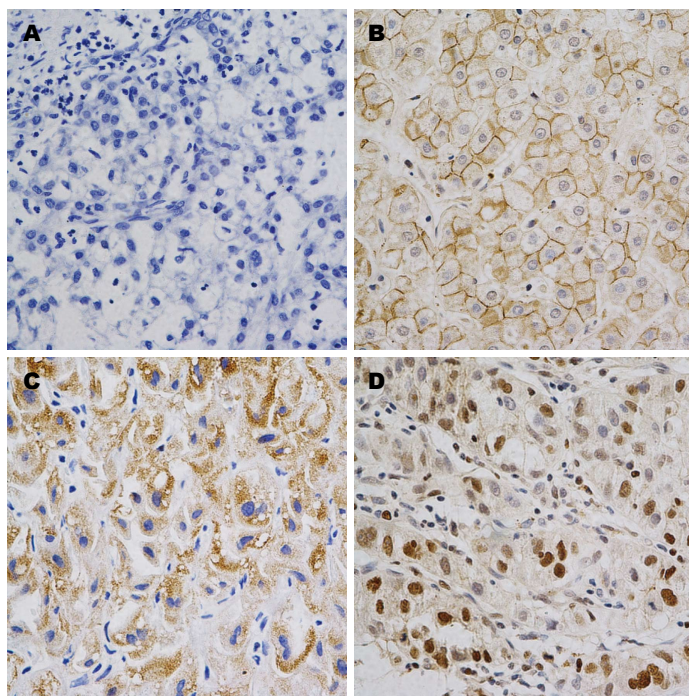


图 1 β -catenin在各组织中的表达($\times 400$). A: 阴性对照; B: 正常肝组织; C: 癌旁组织; D: 肝癌组织. β -catenin: β -连环素.

创新点
检测 β -catenin和VEGF在肝细胞癌中的表达, 并分析其关联性.

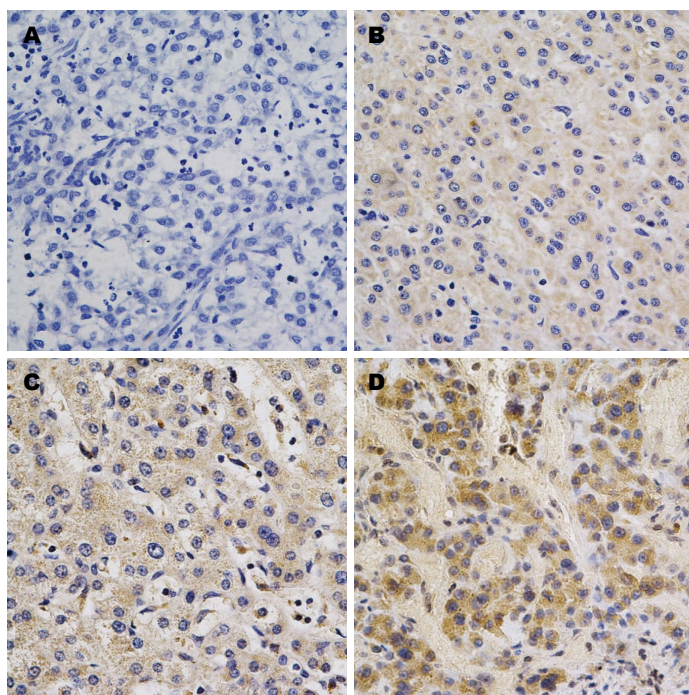


图 2 VEGF在各组织中的表达($\times 400$). A: 阴性对照; B: 正常肝组织; C: 癌旁组织; D: 肝癌组织. VEGF: 血管内皮生长因子.

的关系 从 β -catenin和VEGF的表达和临床病理特征关系的研究中可以看出: β -catenin的异常表达和VEGF的高表达与性别、年龄、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平、乙型肝炎无相关性($P>0.05$), 与周围组织侵犯及肿瘤直径相关($P<0.05$)(表3).

2.3 肝癌组织中 β -catenin异常表达与VEGF表达的关联性分析 β -catenin异常表达和VEGF的表达, 统计学分析有关联性($P<0.05$, $r = 0.361$)(表4).

3 讨论

β -catenin是Wnt信号通路经典传导通路中的关键蛋白, 正常情况下, β -catenin结合于由肠腺瘤息肉蛋白(adenomatous polyosis coli, APC)、酪蛋白激酶(casein kinase, CK)、Axin等组成降解复合体上, 并被糖原合成激酶(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)等磷酸化, 并经 β -TrCP(beta-transducin repeats-containing proteins)作用后被降解, 这一过程使 β -catenin在胞浆内维持在低浓度^[6]. 由此, 正常情况下,

应用要点
 β -catenin和VEGF可能成为临床上肝细胞癌治疗的靶点.

表 1 免疫组织化学方法检测 β -catenin在3种组织中的表达

组织类型	<i>n</i>	β -catenin		<i>P</i> 值
		正常表达	异常表达	
肝癌组织	48	14 ^b	34 ^b	<0.01
癌旁组织	48	21	27	>0.05
正常组织	16	14 ^d	2 ^d	<0.01

^b*P*<0.01 vs 正常组织; ^d*P*<0.01 vs 癌旁组织. β -catenin: β -连环素.

表 2 免疫组织化学方法检测VEGF在3种组织中的表达

组织类型	<i>n</i>	VEGF		<i>P</i> 值
		+	-	
肝癌组织	48	31 ^b	17 ^b	<0.01
癌旁组织	48	26	22	>0.05
正常组织	16	2 ^d	14 ^d	<0.01

^b*P*<0.01 vs 正常组织; ^d*P*<0.01 vs 癌旁组织. VEGF: 血管内皮生长因子.

β -catenin主要定位于细胞膜, 本实验通过组织免疫组织化学方法检测正常肝组织中 β -catenin的表达, 发现其表达主要定位于细胞膜, 胞内少见. 当Wnt通路中某一环节出现异常, 致使降解复合体的稳定性遭到破坏, 就会导致 β -catenin在细胞质内异常积聚, 进而进入细胞核, 激活核内相关因子, 发挥其病理作用及致癌作用^[7].

本研究以免疫组织化学方法检测肝细胞癌组织中 β -catenin表达, 发现细胞膜染色缺失, 以及胞浆与细胞核异常染色(图1), 表明 β -catenin在肝细胞癌组织中呈现异常表达, 且较之正常组织, 这种异常表达有统计学差异(*P*<0.05), 提示 β -catenin的异常表达与肝癌的发生关系密切. β -catenin与人类肿瘤的关系最先在家族性腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)中被发现^[8], FAP最终会发展成大肠癌. 既往有研究^[4,9]表明, β -catenin在大肠癌中呈异常表达, 表现为细胞膜表达缺失, 而在胞浆以及细胞核内呈现异常的高表达. 本实验发现其在肝细胞癌中呈现相似的表达情况. 本实验检测到VEGF在肝癌组织中异常高表达, 且与肿瘤周围组织侵犯及肿瘤大小有关, 提示VEGF可能促进肝癌的生长和侵袭. VEGF是一种高效、特异的促肿瘤血管生成因子. 已有研究^[2]表明, 当恶性肿瘤生长到一定体积时, 就需要新生血管来促进肿瘤进一步生长, 新生

血管的形成也是肿瘤侵袭转移的必要条件^[10].

同时, 本实验中发现, 在肝癌组织中, β -catenin和VEGF的表达具有关联性(*P*<0.05, *r* = 0.361)(表4). 这提示Wnt/ β -catenin信号通路可能通过其促血管生成作用, 影响肝癌的生长和侵袭. 同时, Wnt通路在血管生成中起到重要作用, 动物实验研究发现, Wnt通路的异常, 可以导致毛细血管网络发育的异常^[11,12], 并且, 人类家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)的发病, 直接与Wnt/ β -catenin有关^[13,14]. 这些证据表明, Wnt/ β -catenin通路和血管生理病理密切相关. VEGF可能是Wnt/ β -catenin信号通路的下游靶基因. Easwaran等^[15]研究发现, VEGF基因启动子区含有与 β -catenin/T细胞因子(T-cell factor, TCF)的结合位点, 在正常结肠上皮细胞中转染 β -catenin后能够显著上调VEGF mRNA和蛋白表达. 在肝癌中可能也存在同样的机制.

由此可见, β -catenin和VEGF在肝细胞癌的发生发展及侵袭性中, 发挥重要作用. 由于Wnt/ β -catenin信号通路中的基因突变, 致使细胞膜 β -catenin的表达缺失, 影响细胞间的黏附; 其在胞浆内异常积聚, 激活核内TCF、淋巴增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)等下游靶基因, 进而影响VEGF等的表达, 加快肿瘤发展及侵袭性. 本实验初步探讨 β -catenin和VEGF在肝细胞癌中的表达及其关联性, 而进

表 3 β -catenin和VEGF表达状态与临床相关因素的关系

类别	n	β -catenin		P值	VEGF		P值
		正常表达	异常表达		+	-	
年龄(岁)							
<40	4	2	2	>0.05	3	1	>0.05
<60	37	8	29		26	11	
≥ 60	7	4	3		2	5	
性别							
男	39	9	30	>0.05	28	11	>0.05
女	9	5	4		3	6	
分化程度							
高	8	5	3	>0.05	6	2	>0.05
中	35	8	27		22	13	
低	5	1	4		3	2	
AFP(μ g/mL)							
<400	23	8	15	>0.05	14	9	>0.05
≥ 400	25	6	19		17	8	
乙型肝炎							
有	37	9	28	>0.05	23	14	>0.05
无	11	5	6		8	3	
组织侵犯							
有	11	0	11	<0.05	11	0	<0.05
无	37	14	23		20	17	
肿瘤直径(cm)							
<2	3	3	0	<0.05	0	3	<0.05
<5	21	7	14		12	9	
<10	22	4	18		17	5	
≥ 10	2	0	2		2	0	

AFP: 甲胎蛋白; β -catenin: β -连环素; VEGF: 血管内皮生长因子.

表 4 肝癌组织中 β -catenin表达与VEGF表达的关联性分析

β -catenin表达	VEGF		P值	r值
	+	-		
正常	5	9	<0.05	0.361
异常	26	8		

β -catenin: β -连环素; VEGF: 血管内皮生长因子.

一步明确二者在肝细胞癌中的作用机制, 仍需大样本、多方法深入、细致研究, 应与临床肝癌的治疗紧密结合.

4 参考文献

- Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 387-398 [PMID: 18432252 DOI: 10.1038/nrc2389]
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186 [PMID:

- 4938153 DOI: 10.1056/NEJM197111182852108]
- Calviello G, Resci F, Serini S, Piccioni E, Toesca A, Boninsegna A, Monego G, Ranelletti FO, Palozza P. Docosahexaenoic acid induces proteasome-dependent degradation of beta-catenin, down-regulation of survivin and apoptosis in human colorectal cancer cells not expressing COX-2. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1202-1209 [PMID: 17183061 DOI: 10.1093/carcin/bgl254]
- Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, Nakamura S, Baba S, Moriya Y, Hirohashi S. Cytoplasmic beta-catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 302-309 [PMID: 11096342 DOI: 10.1159/000012187]
- 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. *中国癌症杂志* 1996; 6: 229-231
- Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]
- Jamieson C, Sharma M, Henderson BR. Targeting the β -catenin nuclear transport pathway in cancer. *Semin Cancer Biol* 2014; 27: 20-29 [PMID: 24820952]
- Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes

■名词解释

β -连环素(β -catenin): 是Wnt信号通路经典传导通路中的关键蛋白, 正常情况下定位于细胞膜; 血管内皮生长因子(VEGF): 是强效、特异的促肿瘤血管生长因子.

同行评价

本研究发现 β -catenin和VEGF的异常表达和高表达, 两者之间表达相关, 其结果有重要的临床价值.

- 9 Li VS, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Mahmoudi T, Clevers H. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 2012; 149: 1245-1256 [PMID: 22682247 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.002]
- 10 Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 15-18 [PMID: 12516034 DOI: 10.1053/sonc.2002.37263]
- 11 Monkley SJ, Delaney SJ, Pennisi DJ, Christiansen JH, Wainwright BJ. Targeted disruption of the Wnt2 gene results in placental defects. *Development* 1996; 122: 3343-3353 [PMID: 8951051]
- 12 Jeays-Ward K, Hoyle C, Brennan J, Dandonneau M, Alldus G, Capel B, Swain A. Endothelial and steroidogenic cell migration are regulated by WNT4 in the developing mammalian gonad. *Science* 1991; 253: 665-669 [PMID: 1651563 DOI: 10.1126/science.1651563]
- 13 MacDonald IM, Sasi R. Molecular genetics of inherited eye disorders. *Clin Invest Med* 1994; 17: 474-498 [PMID: 7867253]
- 14 Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, Sheldahl LC, Zeisler J, Dubé MP, Zhang LH, Singaraja RR, Guernsey DL, Zheng B, Siebert LF, Hoskin-Mott A, Trese MT, Pimstone SN, Shastry BS, Moon RT, Hayden MR, Goldberg YP, Samuels ME. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 2002; 32: 326-330 [PMID: 12172548 DOI: 10.1038/ng957]
- 15 Easwaran V, Lee SH, Inge L, Guo L, Goldbeck C, Garrett E, Wiesmann M, Garcia PD, Fuller JH, Chan V, Randazzo F, Gundel R, Warren RS, Escobedo J, Aukerman SL, Taylor RN, Fantl WJ. beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3145-3153 [PMID: 12810642]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



复方阿嗟米特肠溶片对胆囊炎患者外科治疗后消化不良的影响

周建军

周建军, 江山贝林医院药剂科 浙江省江山市 324100
 周建军, 主管药师, 主要从事临床合理用药的研究。
 作者贡献分布: 本文主要由周建军写作完成。
 通讯作者: 周建军, 主管药师, 324100, 浙江省江山市鹿溪北路208号, 江山贝林医院药剂科. 45655838@qq.com
 收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-19
 接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Clinical effects of compound azintamide enteric-coated tablets in treatment of cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia

Jian-Jun Zhou

Jian-Jun Zhou, Department of Pharmacy, Jiangshan Beilin Hospital, Jiangshan 324100, Zhejiang Province, China
 Correspondence to: Jian-Jun Zhou, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Jiangshan Beilin Hospital, 208 Luxi North Road, Jiangshan 324100, Zhejiang Province, China. 45655838@qq.com
 Received: 2014-10-23 Revised: 2014-12-19
 Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of compound azintamide enteric-coated tablets in the treatment of cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia.

METHODS: Sixty cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia treated at our hospital were randomly divided into either a study group or a control group, with 30 cases in each group. The study group was given compound azintamide enteric-coated tablets, 150 mg each time, three times per day for 4 wk, and the

control group was given matched placebo. The overall symptom score, the total rate of dyspepsia relief and the total score of SF-NDI scale were compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS: The overall symptom score and dyspepsia score did not differ significantly between two groups of patients before treatment ($P > 0.05$). After 28 days of treatment, the scores of dyspepsia symptoms such as anorexia, early satiety, belching, abdominal pain or discomfort and the overall symptom were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Although the total rate of dyspepsia relief at one week after treatment showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$), the rates at 2, 3, and 4 wk were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The total score of the SF-NDI scale showed no significant difference between the two groups before treatment, 7 d or 14 d after treatment ($P > 0.05$), but was significantly lower on 21 d and 28 d in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compound azintamide enteric-coated tablets can effectively improve symptoms and life of quality in cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound azintamide enteric-coated tablets; Cholecystitis; Dyspepsia

Zhou JJ. Clinical effects of compound azintamide

背景资料

随着社会老龄化的来临, 老年人急性结石性胆囊炎患者逐年增多。胆结石是引起慢性胆囊炎的主要病因, 慢性胆囊炎、胆结石患者除有胆绞痛发作外, 也可表现有消化不良, 对脂肪餐不耐受, 腹胀等症状。腹痛患者中有3%-10%的是急性胆囊炎, 而急性胆囊炎是胆结石的常见并发症, 也是腹痛的常见病因。

同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 研发前沿

胆囊切除术后常合并有消化不良症状,消化不良症状形成的机制非常复杂,主要的病理生理基础是胃肠运动功能障碍、内脏高敏感性、消化酶缺乏等。

enteric-coated tablets in treatment of cholecystitis patients with post-surgery dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(4): 671-675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/671.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.671>

摘要

目的: 探讨复方阿嗟米特肠溶片对胆囊炎患者外科治疗后消化不良的影响。

方法: 选取在浙江省江山贝林医院就诊的胆囊炎外科手术后消化不良的患者60例,随机分为研究组和对照组,每组30例。研究组口服复方阿嗟米特肠溶片,对照组服用安慰剂,150 mg/次,3次/d,连续服用4 wk。比较治疗前后两组患者消化不良症状积分、消化不良的总疗效率和两组患者的SF-NDI量表总评分。

结果: 两组患者治疗前消化不良积分及症状总积分情况比较,差异不具有统计学意义($P>0.05$),研究组患者在治疗第28天食欲不振、早饱、嗝气、腹痛或腹部不适及症状总积分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者在治疗后1 wk,消化不良的总有效率差异不具有统计学意义($P>0.05$),研究组中患者于治疗后2、3、4 wk消化不良的总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者于治疗前、治疗后第7、14天的SF-NDI量表总评分差异不具有统计学意义($P>0.05$),研究中患者于治疗后第21天及治疗后第28天的SF-NDI量表总评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 复方阿嗟米特肠溶片可有效的改善胆囊炎患者外科手术后消化不良的症状,提高患者的生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 复方阿嗟米特肠溶片; 胆囊炎; 消化不良

核心提示: 本研究结果显示复方阿嗟米特肠溶片对于胆囊炎患者外科治疗后消化不良的治疗作用明显,可有效改善患者的消化不良积分及症状总积分,提高患者生活质量。

周建军. 复方阿嗟米特肠溶片对胆囊炎患者外科治疗后消化不良的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 671-675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/671.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.671>

0 引言

胆囊炎是细菌性感染或化学性刺激(胆汁成分改变)引起的胆囊炎性病变,为胆囊的常见病。约有90%-95%的胆囊炎患者是由胆结石引起的,在美国发病率为8%-10%,在中国发病率为3%-11%^[1]。胆结石的发病率在10%-15%之间,近35%的患者有并发症^[2]。呕吐、右上腹疼及白细胞增多等是胆囊炎的常见症状。发生坏死、化脓、穿孔、嵌顿结石者,应及时外科手术治疗,行胆囊切除或胆囊造瘘。早期胆囊切除术是治疗急性胆囊炎的最佳治疗方法,具体的手术方法可以根据患者的严重程度来选择^[3]。胆囊切除术是胆道外科常用的手术,术后患者常会出现不同程度的消化不良症状,临床表现为上腹不适或疼痛,餐后腹部饱胀、早饱症状,同时伴有烧心(反酸)、嗝气、恶心、呕吐或食欲不振症状^[4],从而使患者的生活质量下降,有研究显示有一小部分患者发生消化性溃疡、胰腺炎等也与术后产生的严重消化不良有关。因此,对胆囊炎患者外科治疗后的消化不良进行积极的治疗是十分有必要的。复方阿嗟米特肠溶片是由阿嗟米特、胰酶、纤维素酶4000和活化二甲基硅油4种药物组成的复方肠溶片。阿嗟米特是一种强效促胆汁分泌药物,可增加胆汁及其固体成分的分泌量,提高胰酶消化能力,抑制肝内胆固醇合成及分泌^[5];本研究采用阿嗟米特肠溶片对胆囊炎患者外科治疗后消化不良进行治疗。现将研究结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-06在浙江省江山贝林医院就诊的胆囊炎外科手术后消化不良的患者共60例。患者年龄为19-76岁,平均年龄56.9岁±18.9岁。随机分为对照组和研究组,两组患者的一般资料如表1。纳入标准:胆囊切除术1 mo后,因胃肠道功能不佳就诊,术后有腹部不适或腹痛、腹胀、食欲不振、早饱、嗝气、恶心等胃肠道不良症状。排除标准:排除心、肝、肺、肾功能异常,合并神经不正常,肿瘤等严重疾病,以及对复方阿嗟米特肠溶片成分过敏的患者。且所有患者近半个月均未服用过消化酶、促胃肠动力药和利胆药。复方阿嗟米特肠溶片扬州一洋制药有限公司生产,生产批号: H20001121,规格75 mg/片。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 研究组患者给予复方阿嗟米特肠溶

表 1 两组患者一般资料的比较 ($n = 30$)

分组	性别(n)		平均年龄 (岁)	文化水平(n)		
	男	女		小学	中学	大专及以上
对照组	13	17	56.8 ± 11.4	5	18	7
研究组	14	16	57.1 ± 10.6	5	16	9
P 值	>0.05		>0.05	>0.05		

■ 相关报道

赵莉等研究表明
复方阿嗝米特
肠溶片与促动
力药联用治疗
功能性消化不
良比单用促动
力药疗效显著。

片每次2片, 每日3次, 餐后立即口服, 连续服用4 wk. 对照组给予安慰剂剂量及服用方法同研究组. 两组患者的疗程均为4 wk. 在患者治疗前、治疗后第7、14、21及28天, 对其胃肠道症状进行检查评估. 所用患者均签署知情同意书.

1.2.2 观察指标: (1)疗效评估: 临床症状积分: 每个症状的积分 = 发生频率 × 症状严重程度计分. 患者症状的严重程度的判定标准: 无症状; 经提醒能回忆起症状出现; 有症状但对日常生活的影响不大; 有症状, 但对日常生活产生影响; 分别计为0、1、2、3分. 每位患者症状出现的频率为每周上述消化不良症状出现的天数. 患者的症状积分改善率 = [(治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分] × 100%. 显效: 症状积分改善率 > 75%; 有效: 50% < 症状积分改善率 < 75%. 有进步: 25% < 症状积分改善率 < 50%; 无效: 症状积分改善率 < 25%; 恶化: 症状积分增高. 总有效率 = [(有效例数 + 显效例数) / 总例数] × 100%; (2)生活质量评估: 简明尼平消化不良指数(short form-Nepean Dyspepsia Index, SF-NDI), 由Nicholas J. Talley等于1998年编制, 该量表提供了消化不良症状量度标准和评价消化不良特异生活质量的重要权重, 能有效地测定消化不良患者的生活质量. 该量表共10项条目, 包括5个维度(日常生活、疾病认知、工作学习、精神压力、饮食), 每项条目采用5分Likert量表计算评分, 总评分为各项条目评分累加分, 患者的生活质量与得分成反比.

统计学处理 本研究中数据处理用SPSS13.0软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者在性别、年龄、文化水平等方面的比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组患者治疗前及治疗第28天消化不良症状积分情况比较 两组患者治疗前消化不良积分及症状总积分情况比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 治疗第28天, 两组患者在腹胀、恶心两项消化不良症状积分情况比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 两组患者在食欲不振、早饱、嗝气、腹痛或腹部不适及症状总积分情况比较, 差异显著, 具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者术后不同时间点功能性消化不良的总有效率比较 两组患者在治疗后1 wk, 消化不良的总有效率差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 于治疗后2、3、4 wk消化不良的总有效率差异显著, 具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组患者治疗前及治疗后各时间点的SF-NDI量表总评分情况比较 两组患者在治疗前、治疗后第7、14天的SF-NDI量表总评分差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 两组患者在治疗后第21天及治疗后第28天的SF-NDI量表总评分差异具有统计学意义($P < 0.05$). 口服安慰剂的对照组治疗前后的SF-NDI量表总评分差异不大, 无统计学意义($P > 0.05$); 口服复方阿嗝米特肠溶片的研究组患者治疗前与治疗后第28天的SF-NDI量表总评分差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

胆囊结石是肝胆外科常见的疾病, 有将近一半的胆囊结石患者无任何临床表现^[6]. 随着社会老龄化的来临, 老年人急性结石性胆囊炎患者逐年增多^[7]. 胆结石是引起慢性胆囊炎的主要病因, 慢性胆囊炎、胆结石患者除有胆绞痛发作外, 也可表现有消化不良, 对脂肪餐不耐受, 腹胀等症状. 3%-10%的腹痛患者是急性胆囊炎^[8], 而急性胆囊炎是胆结石的常见并发症, 也是腹痛的常见病因^[9]. 急性结石性胆囊炎是一种常见的外科疾病^[10], 需外科急诊^[11]. 胆囊切除术后常合并有消化不良症状, 表现为腹胀、

同行评价

本研究设计内容实用, 结果有一定的意义。

表 2 患者治疗前及治疗第28天消化不良症状积分情况比较

消化不良类别	治疗前			治疗第28天		
	对照组	研究组	P值	对照组	研究组	P值
腹胀	9.1 ± 4.7	8.9 ± 5.3	>0.05	2.6 ± 1.9	2.1 ± 1.2	>0.05
食欲不振	2.4 ± 1.3	2.7 ± 1.6	>0.05	2.5 ± 1.7	0.9 ± 0.2	<0.05
早饱	5.2 ± 2.1	4.6 ± 3.4	>0.05	4.3 ± 2.5	1.4 ± 0.8	<0.05
暖气	4.8 ± 1.7	5.3 ± 2.4	>0.05	4.7 ± 1.6	1.7 ± 0.9	<0.05
恶心	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.4	>0.05	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.4	>0.05
腹部不适或腹痛	5.3 ± 3.2	4.5 ± 2.6	>0.05	5.0 ± 2.1	1.2 ± 0.8	<0.05
症状总积分	27.5 ± 4.8	27.2 ± 13.2	>0.05	20.4 ± 8.5	7.6 ± 4.9	<0.05

表 3 两组患者术后不同时间点功能性消化不良的总疗效率比较 (n = 30, %)

分组	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗后3 wk	治疗后4 wk
对照组	35.6	39.3	41.9	44.7
研究组	42.4	78.2	89.1	94.8
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前及治疗后各时间点的SF-NDI量表总评分情况比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第21天	治疗第28天
对照组	10.7 ± 6.1	10.6 ± 5.9	10.4 ± 7.1	9.9 ± 6.3	9.6 ± 5.8
研究组	10.3 ± 6.5	10.1 ± 5.8	9.2 ± 7.5	6.5 ± 6.8	4.4 ± 3.2
P值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

SF-NDI: 简明尼平消化不良指数。

食欲不振、暖气、腹痛等。消化不良症状形成的机制非常复杂, 主要的病理生理基础是胃肠运动功能障碍、内脏高敏感性、消化酶缺乏等^[12]。术后出现腹胀, 恶心、呕吐甚至肠麻痹, 直接影响患者的康复^[13]。目前腹腔镜胆囊切除术已成为治疗胆囊疾病的标准术式^[14,15]。胆囊切除术后有部分患者在术后早期或几个月后, 或术后很长时间又出现上腹或右上腹疼痛、患者用餐后出现腹部不适导致的腹胀、消化功能不佳、有些患者还出现胆道感染或梗阻等症状。出现上述问题的原因有以下几点: (1)胆囊炎患者外科手术后, 其消化酶的分泌量相比手术前减少, 甚至导致消化酶的分泌功能下降。这是胆囊炎患者外科手术后产生消化不良症状主要原因; (2)胆囊炎患者外科手术后, 对其胆囊浓缩胆汁的功能产生了影响, 甚至使其丧失了该功能, 从而使很多原胆汁排入肠道, 原胆汁改变了肠道的正常酸碱环境, 此外还造成患者的肠道生理功能紊乱; (3)胆囊炎患者外

科手术后, 会对患者的胃生理功能如延缓胃排空, 升高胃动素, 干扰了患者的胃窦-幽门-十二指肠协同运动的有序进行, 同时胆汁排入十二指肠, 导致患者产生十二指肠反流, 从而使胆囊炎外科手术后的患者出现消化不良。胆囊切除术后常合并消化不良症状, 表现为腹胀、食欲不振、暖气、腹痛等。

复方阿嗝米特肠溶片因其复合制剂特点, 通过多靶点协同作用, 从而促进高脂肪、高蛋白、高纤维素及碳水化合物消化吸收^[16]。其作用机制不仅仅局限于补充消化酶, 还可能包括改善内脏敏感性、改善胃动力等更为全面的机制。杨静等^[17]研究指出复方阿嗝米特缓解腹胀痛的机制可能是存在肠腔中胰酶抑制胰液分泌的负反馈机制。

本研究中两组患者在性别、年龄、文化水平等方面比较, 差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗前消化不良积分及症状总积分情况比较, 差异不具有统计学意义

($P>0.05$), 治疗第28天, 两组患者在腹胀、恶心两项消化不良症状积分情况比较, 差异不具有统计学意义($P>0.05$), 两组患者在食欲不振、早饱、嗝气、腹痛或腹部不适及症状总积分情况比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 两组患者在治疗后1 wk, 消化不良的总有效率差异不具有统计学意义($P>0.05$), 于治疗后2、3、4 wk消化不良的总有效率差异显著, 具有统计学意义($P<0.05$). 两组患者在治疗前、治疗后第7、14天的SF-NDI量表总评分差异不具有统计学意义($P>0.05$), 两组患者在治疗后第21天及治疗后第28天的SF-NDI量表总评分差异具有统计学意义. 口服安慰剂的对照组治疗前后的SF-NDI量表总评分差异不大, 不具有统计学意义($P>0.05$); 口服复方阿嗟米特肠溶片的研究组患者治疗前与治疗第28天的SF-NDI量表总评分差异具有统计学意义($P<0.05$). 本研究结果显示复方阿嗟米特肠溶片对于胆囊炎患者外科治疗后消化不良的治疗作用明显, 可有效改善患者的消化不良积分及症状总积分, 提高患者生活质量.

4 参考文献

- 1 Dong ZY, Wang GL, Liu X, Liu J, Zhu DZ, Ling CQ. Treatment of cholecystitis with Chinese herbal medicines: a systematic review of the literature. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1689-1694 [PMID: 22529700 DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1689]
- 2 Oymaci E, Ucar AD, Yakan S, Carti EB, Coskun A, Erkan N, Yildirim M. Determination of optimal operation time for the management of acute cholecystitis: a clinical trial. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 147-152 [PMID: 25097711]
- 3 Saber A, Hakkam EN. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minim Invasive Surg* 2014; 2014: 162643 [PMID: 25197568]
- 4 张伟, 李晋平, 杜滨. 复方阿嗟米特联合马来酸曲美布汀治疗胆囊手术后功能性消化不良临床观察. *河北医药* 2013; 19: 40-42
- 5 孟辉. 复方阿嗟米特联合盐酸伊托必利治疗功能性消化不良疗效观察. *安徽医药* 2013; 17: 1374-1375
- 6 韩珊菲. 综合护理干预在腹腔镜治疗胆囊结石中的应用效果. *中华现代护理杂志* 2014; 20: 198-200
- 7 杨洪, 刘永国, 例晓渝. 老年急性结石性胆囊炎外科治疗策略探讨. *检验医学与临床* 2013; 10: 2578-2579
- 8 Pinto A, Reginelli A, Cagini L, Coppolino F, Stabile Ianora AA, Bracale R, Giganti M, Romano L. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute calculous cholecystitis: review of the literature. *Crit Ultrasound J* 2013; 5 Suppl 1: S11 [PMID: 23902680 DOI: 10.1186/2036-7902-5-S1-S11]
- 9 Shinya S, Yamashita Y, Takada T. The impact of the Japanese clinical guidelines on the clinical management of patients with acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 Apr 9. [Epub ahead of print] [PMID: 23564194 DOI: 10.1007/s00534-013-0603-5]
- 10 Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MG, Gouma DJ, Karsten T, Kruij PM, Nieuwenhuijzen GA, Kelder JC, Tromp E, Boerma D. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 7 [PMID: 22236534 DOI: 10.1186/1745-6215-13-7]
- 11 Hwang H, Marsh I, Doyle J. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital. *Can J Surg* 2014; 57: 162-168 [PMID: 24869607 DOI: 10.1503/cjs.027312]
- 12 海霞, 杨郑, 胡海一. 复方阿嗟米特肠溶片联合多潘立酮治疗老年功能性消化不良腹胀临床观察. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 16-17, 19
- 13 朱志杨, 林凌. 腹腔镜胆囊切除术患者围手术期静脉补钾的临床观察. *全科医学临床与教育* 2012; 10: 346-347
- 14 何志勇, 洪秀宇, 张立清. 急性化脓性胆囊炎行腹腔镜胆囊切除的手术技巧探讨. *全科医学临床与教育* 2013; 11: 450-451
- 15 钱贤忠, 俞世安. 急性胆囊炎腹腔镜手术中转开腹的危险因素分析. *全科医学临床与教育* 2012; 10: 308-310
- 16 黄茜, 杨湛南, 田晓鹏, 赵慧敏, 薛敏捷. 复方阿嗟米特肠溶片治疗急性心肌梗死介入术后卧床患者消化不良疗效观察. *河北医药* 2013; 35: 1816-1818
- 17 杨静, 饶慧燕, 范惠珍, 吴裕文, 李川. 复方阿嗟米特联合盐酸依托必利治疗慢性胰腺炎消化不良的疗效观察. *医学综述* 2014; 20: 725-726

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例

罗晓华, 马宇, 姚反修

■背景资料

老年功能性消化不良在临床中属于常见疾病, 其发病的原因受到各个因素的影响, 心理与精神因素是一个重要的原因。临床中加强患者的心理状况评估, 对其临床护理具有重要的作用。

罗晓华, 马宇, 姚反修, 郑州大学第五附属医院老年病科
河南省郑州市 450052

罗晓华, 副主任护师, 主要从事老年护理的研究。

作者贡献分布: 罗晓华、马宇及姚反修对此文所作贡献均等; 此课题由罗晓华设计; 研究过程由罗晓华、马宇及姚反修操作完成; 数据分析由罗晓华完成; 本论文写作由罗晓华完成。

通讯作者: 罗晓华, 副主任护师, 450052, 河南省郑州市康复前街3号, 郑州大学第五附属医院老年病科。

xiaohualuozheng@163.com

电话: 0371-066902482

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-12-07

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Assessment of psychological status in 100 elderly patients with functional dyspepsia

Xiao-Hua Luo, Yu Ma, Fan-Xiu Yao

Xiao-Hua Luo, Yu Ma, Fan-Xiu Yao, Department of Geriatrics, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Xiao-Hua Luo, Associate Chief Nurse, Department of Geriatrics, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfuqian Street, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. xiaohualuozheng@163.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-12-07

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To assess the psychological status in elderly patients with functional dyspepsia, and to analyze their nursing interventions.

METHODS: One hundred elderly patients with functional dyspepsia treated at the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2011 to December 2013 were included in a study group, and 100 healthy volunteers comprised a control group. The

self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) were administered to assess the psychological status.

RESULTS: The SAS and SDS scores were significantly higher in the study group than in the control group (53.1 points \pm 5.4 points *vs* 32.7 points \pm 3.4 points, 57.8 points \pm 4.3 points *vs* 33.5 points \pm 3.2 points, $P < 0.05$). The somatization, depression and anxiety scores were also significantly higher in the study group ($P < 0.05$). After intervention, the SAS and SDS scores decreased significantly in the study group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Elderly patients with functional dyspepsia show varying degrees of anxiety, depression and other negative emotions, and targeted nursing interventions can help improve the patient's negative emotions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Functional dyspepsia; Psychological status; Nursing intervention

Luo XH, Ma Y, Yao FX. Assessment of psychological status in 100 elderly patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 676-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/676.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.676>

摘要

目的: 探讨临床中老年功能性消化不良患者的心理状况, 并分析其护理干预措施。

方法: 选取郑州大学第五附属医院2011-01/

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

2013-12间的100例老年功能性消化不良患者为研究组, 并且选取同期体检健康的100名人员为对照组, 采取问焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、症状自评量表对两组的对象心理进行评估, 了解心理状况。

结果: 研究组SAS评分和SDS评分分别为53.1分±5.4分、57.8分±4.3分; 对照组SAS评分和SDS评分分别为32.7分±3.4分、33.5分±3.2分; 研究组 vs 对照组, SAS评分和SDS评分差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组 vs 对照组, 躯体化、强迫、抑郁、焦虑评分差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组中, 干预后SAS、SDS评分较干预前有明显的降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 临床老年功能性消化不良患者存在不同程度的焦虑和抑郁等不良情绪, 临床中应实施针对性的护理干预措施, 从而改善患者的不良情绪。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年; 功能性消化不良; 心理状况; 护理干预

核心提示: 老年功能性消化不良患者的存现明显的不良情绪, 且高于正常对象。临床中积极的采取针对性的护理干预措施对改善其心理状况具有重要的作用。

罗晓华, 马宇, 姚反修. 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 676-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/676.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.676>

0 引言

功能性消化不良在消化内科中属于常见疾病, 多数发生在老年患者中, 在临床中具有较高的发病率^[1]。由于疾病反复性的发作, 影响因素也比较多, 很容易导致患者产生不良心理情绪^[2,3]。因此, 护理人员加强功能性消化不良患者的心理状况了解, 从而更好的对其实施针对性的护理干预措施, 改善老年患者功能性消化不良, 进一步提高生活质量。因此, 本研究重点探讨老年功能性消化不良患者的心理状况, 从而采取针对性的护理措施, 具体的分析如下。

表 1 研究组和对照组SAS评分和SDS评分比较 ($n = 100$, mean ± SD, 分)

分组	SAS评分	SDS评分
研究组	53.1 ± 5.4	57.8 ± 4.3
对照组	32.7 ± 3.4	33.5 ± 3.2
<i>t</i> 值	11.683	12.033
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

1 材料和方法

1.1 材料 选取郑州大学第五附属医院2011-01/2013-12的100例老年功能性消化不良患者为研究组, 并且选取同期体检健康的100名人员为对照组。研究组男52例, 女48例, 年龄为65-82岁, 平均年龄为75.4岁±4.4岁。文化程度: 高中以下文化45例, 高中及以上文化55例。病史情况: 高血压50例, 冠心病30例, 糖尿病20例。对照组男50例, 女50例, 年龄为65-83岁, 平均年龄为74.8岁±4.9岁。文化程度: 高中以下文化42例, 高中及以上文化58例。病史情况: 高血压48例, 冠心病30例, 糖尿病22例。研究组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 心理状况评分: 心理状况主要包括抑郁与焦虑两种评分, 均依据焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)以及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估, 且量表均包括20小项, 每小项为1-4分。SDS评分临界分数值53分, SAS评分临界分数值50分, 患者自行填写, 且评估的时间为过去的1 wk内。将患者把各个项目的分数相加之后乘以1.25, 将其得分作为最终的评分, <50分表示患者无抑郁或者焦虑的状况, 分数越高则表示患者焦虑与抑郁状况越严重^[4]。患者临床症状采取症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)对其心理与精索状况进行评估^[5]。

1.2.2 护理干预: 心理护理^[6]。护理人员应做好患者心理护理, 与患者建立良好的护患关系, 更好的取得患者的配合。与此同时, 护理人员应及时的向患者介绍健康知识, 进一步的了解其心理状态, 且修复其不良情绪。护理人员应尽可能的采取积极向上的语言进行鼓励患者, 依据不同的文化程度进行沟通与交流。

饮食护理^[7]。老年患者其身体的各项机能

■ 研究前沿

本文采取临床对照的方式分析老年功能性消化不良患者的心理状况, 从而准确的判断其心理状况, 并为临床中实施针对性的护理干预措施提供依据。

■ 相关报道

临床中对于老年功能性消化不良患者的临床护理方法已经有报道, 且均认为患者的心理状况并不佳。本次研究也显示, 老年功能性消化不良患者存在有不同程度的心理状况问题。

■ 创新盘点

此次的研究重点分析老年功能性消化不良患者的不良情绪, 通过抑郁自评量表(self-rating depression scale)和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale)以及症状自评量表(symptom check list-90)指标进行分析, 全面的阐述患者的心理状况. 同时, 制定针对性的护理控制措施.

表 2 研究组与对照组SCL-90评分比较 ($n = 100$, mean \pm SD, 分)

分组	躯体化	强迫	抑郁	焦虑	人际关系	敌对	恐怖	偏执	精神病性
研究组	2.3 \pm 0.8	2.2 \pm 0.6	2.9 \pm 0.6	2.9 \pm 0.5	1.5 \pm 0.5	1.3 \pm 0.6	1.5 \pm 0.6	1.4 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5
对照组	1.4 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4	1.2 \pm 0.3	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.2 \pm 0.4	1.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.4	1.5 \pm 0.4
t 值	4.351	4.135	3.803	5.221	0.562	0.372	0.216	0.166	0.127
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

SCL-90: 症状自评量表.

表 3 研究组干预前后SDS、SAS评分比较

分组	SAS评分	SDS评分
干预前	53.1 \pm 5.4	57.8 \pm 4.3
干预后	35.3 \pm 3.6	34.7 \pm 3.4
t 值	7.055	11.351
P 值	<0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

逐渐下降, 使得消化与吸收功能大大降低. 护理人员应指导患者的饮食状况, 并合理的选取饮食, 饮食上应多食用一些开胃的食物. 每天三餐前应禁用各种甜食和甜饮料, 避免刺激性的食物摄入. 同时, 叮嘱患者应做好定量进餐, 需要细嚼慢咽, 避免粗纤维的食物摄入. 饮食之后不可以及时的躺下, 有效地防止食物反流, 饮食半小时之后给予外出走动. 对于伴有饮酒和吸烟习惯的患者, 告诫其戒烟禁酒的重要性, 对其康复治疗具有重要的作用.

药物护理^[8]. 护理人员应详细地告诉患者病情状况, 对于情况严重的可以采取药物进行治疗. 上腹部的疼痛和上腹部灼烧感比较明显的患者, 可以采取抑酸药物进行治疗. 同时, 还可以选取胃黏膜保护剂进行治疗. 对于餐后出现有饱胀感和早饱的情况突出的患者, 可以给予促动力药物治疗. 伴有精神症状比较明显的对象, 可以酌情采取抗抑郁药物治疗. 护理人员应注意患者在临床用药的过程中出现的不良反应, 应及时的报告医师, 并作出正确的处理.

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 心理不良情绪评估 经过两组患者的不良情

绪变化观察, 研究组SAS评分和SDS评分均明显地高于对照组SAS评分和SDS评分, 且两组的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 SCL-90评分观察 经过两组患者SCL-90评分的对比观察, 研究组躯体化、强迫、抑郁、焦虑评分均明显地高于对照组, 且两组的评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 研究组干预效果观察 研究组中, 干预后SAS、SDS评分较干预前有明显地降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

老年功能性消化不良在临床中比较常见, 由于老年患者的分解代谢会增加, 而合成代谢明显的降低, 使得器官的功能也下降, 进一步影响其消化功能. 临床中对于该病的发病机制尚未完全明确, 与临床中多种因素有关^[9-12]. 临床研究^[13]显示, 功能性消化不良和患者的精神和心理因素以及其他的因素有着紧密的联系, 也受到临床医师的高度关注. 研究^[14]显示, 功能性消化不良患者的精神心理状况较正常人更为突出, 多数表现不同程度的心理情绪.

经过此次的临床研究分析, 老年功能性消化不良患者存现不同程度心理障碍, 表现为焦虑和抑郁等不良情绪. 临床数据显示, 研究组患者SAS、SDS评分均明显地高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 进一步说明, 老年功能性消化不良患者的心理状况低下. 主要是由于老年特有的心理和精神因素, 使得参与社会的活动降低, 很容易产生不良情绪, 甚至出现精神压抑等情况. 同时, 患者的自我控制能力也相对比较差, 加之伴有各种慢性疾病, 长期的临床用药治疗, 进一步影响其心理状况^[15]. 另外, 临床研究数据还显示, 研究组躯体化、强迫、抑郁、焦虑评分均明显地高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 这一结论进一步说明, 老年功能性消化不良患者存在有焦

■ 应用要点

研究全面的了解老年功能性消化不良患者的心理状况, 为临床护理人员制定针对性的护理措施具有重要的帮助.

虑的情况, 心理状况并不是多好. 长期的住院治疗, 很容易降低产生不稳定的情绪, 自我控制能力也逐渐下降. 同时, 加之老年患者合并有多个系统的疾病, 长期用药也会影响心理状况, 最终导致心理不良状况的发生. 因此, 加强老年功能性消化不良患者的临床护理是很有必要的, 且对其康复治疗具有重要的意义. 临床护理的过程中, 应全面的依据患者的临床特点进行指导护理方法. 本次的临床研究显示, 加强患者心理护理和饮食护理以及用药护理是很有必要的, 通过各个方面的针对性干预措施, 从而改善患者身体基本状况, 提高身体的免疫力. 同时, 患者的身体状况良好, 使得其心理状态也发生变化, 改善患者不良心理情绪.

总之, 老年功能性消化不良患者存在有不同程度的不良情绪问题, 临床中应积极的采针对性的护理干预措施, 从而改善其心理状况.

4 参考文献

- 倪忠梅. 护理干预对130例功能性消化不良的疗效影响观察. 中外医学研究 2014; 12: 104-105
- 潘少兰, 王俊. 心理护理对功能性消化不良患者负性情绪的影响及效果观察. 中国现代医生 2014; 52: 117-119
- 张鉴颖. 综合护理干预对消化内科患者焦虑情绪的影响. 中国初级卫生保健 2014; 28: 102-103
- 周丽君. 心理干预对功能性消化不良疗效的影响. 中国实用医刊 2012; 39: 118-119
- 刘芳宜, 朱丽明, 方秀才, 常敏, 陈卫, 王智凤, 史丽丽, 徐涛. 三种不同心理测评量表对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的评估. 胃肠病学 2012; 17: 106-109
- Goss CH. Comparative effectiveness research: what happened to incorporating costs of care? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 973-974 [PMID: 21498822 DOI: 10.1164/rccm.201008-1312ED]
- 侯煜, 李琳, 杨艳. 老年功能性便秘患者的心理评估及护理对策. 中国康复 2011; 26: 142-143
- 胡振宏, 王静. 溃疡结肠炎患者心理状态调查及对策研究. 现代预防医学 2012; 39: 3020-3021, 3027
- 夏传红. 功能性消化不良患者心理健康研究及对策. 山东医学高等专科学校学报 2009; 31: 259-260
- D'Avolio LW, Farwell WR, Fiore LD. Comparative effectiveness research and medical informatics. *Am J Med* 2010; 123: e32-e37 [PMID: 21184865 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.10.006]
- 沈俊松, 张莉莉, 韩德云. 精神心理因素在肠易激综合征和功能性消化不良重叠症中的作用. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 926-928
- 张旭东, 张春玲, 吴天清, 周宇. 抗幽门螺杆菌联合抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效观察. 四川医学 2011; 32: 389-391
- 郭艳. 护理干预对功能性消化不良综合征临床疗效的影响观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3406-3408
- 凌云. 护理干预对功能性消化不良患者情绪的影响. 中国当代医药 2014; 7: 148-150
- 杨卫琴, 曹奇峰. 综合性心理护理干预对功能性消化不良患者情绪障碍和生活质量的影响. 中国医药导报 2014; 8: 129-135

■名词解释

功能性消化不良: 指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等不适症状, 经检查排除引起上述症状的器质性疾病的一组临床综合征;
心理状态: 指人在某一时刻的心理活动水平.

■同行评价

本研究观点鲜明, 了解老年功能性消化不良的心理状况, 为护理人员制定针对性的护理干预措施具有重要的参考价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



肠内营养液对骨科创伤手术后消化功能障碍的治疗效果

任喜颂, 万亚存

■背景资料

随着社会技术的不断发展, 骨科创伤性疾病的发生率逐渐升高, 而外科手术作为其主要的治疗方法, 如骨折、关节置换术、脊柱疾患手术等已被广泛应用于临床。相关研究数据表示, 骨科手术后常伴有不同程度消化功能障碍, 严重影响患者的生活质量。

任喜颂, 南阳市中心医院创伤烧伤科 河南省南阳市 473000

万亚存, 郑州澍青医学高等专科学校临床医学系 河南省郑州市 450064

任喜颂, 主治医师, 主要从事创伤烧伤科的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由任喜颂完成; 此课题由任喜颂设计; 研究过程由任喜颂与万亚存操作完成; 数据分析由任喜颂完成; 本论文写作由任喜颂与万亚存共同完成。

通讯作者: 任喜颂, 主治医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院创伤烧伤科。xdrenren@126.com

电话: 0377-63200089

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-15

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Therapeutic effect of enteral nutrition liquid on digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma

Xi-Song Ren, Ya-Cun Wan

Xi-Song Ren, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Ya-Cun Wan, Department of Clinical Medicine, Zhengzhou Shuang Medical College, Zhengzhou 450064, Henan Province, China

Correspondence to: Xi-Song Ren, Attending Physician, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, Henan Province, China. xdrenren@126.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-15

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effect of enteral nutrition liquid on digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma.

METHODS: One hundred and sixty-seven patients with digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma treated at our hospital from December 2012 to November 2013 were

randomly divided into either an observation group ($n = 85$) or a control group ($n = 82$). The observation group was given enteral nutrition liquid for adjuvant therapy on the basis of conventional treatment, while the control group was only given postoperative care and symptomatic treatment without enteral nutrition liquid. Indexes such as time to ambulation, hospitalization time and time to anal exhaust were compared for the two groups. The total effective rate and complication rate were also compared.

RESULTS: The time to ambulation, hospitalization time and time to anal exhaust in the observation group were significantly shorter than those in the control group. The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group [95.29% (81/85) vs 84.15% (69/82), $P < 0.05$]. The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group [10.59% (9/85) vs 12.20% (10/82), $P > 0.05$].

CONCLUSION: Enteral nutrition liquid use in patients with digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma can effectively shorten hospitalization time and improve therapeutic effect and safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteral nutrition; Orthopedics trauma; Functional dyspepsia; Efficacy; Complications

Ren XS, Wan YC. Therapeutic effect of enteral nutrition liquid on digestive dysfunction after surgery for orthopedics trauma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 680-683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/680.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.680>

■同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

摘要

目的: 探讨并分析肠内营养液对骨科创伤手术后消化功能障碍的临床治疗效果。

方法: 选择南阳市中心医院创伤烧伤科2012-12/2013-11收治的骨科创伤手术后消化功能障碍患者共167例作为研究对象, 按数字表法随机分为观察组($n = 85$)和对照组($n = 82$)。其中, 观察组患者在常规治疗基础上给予肠内营养液辅助治疗, 而对照组患者则仅给予术后常规护理及对症处理, 不予肠内营养液。观察两组患者术后下床活动时间、住院时间、肛门排气时间等一般指标情况, 比较两种治疗方法下的临床治疗总有效率和并发症发生率差异。

结果: 观察组患者的下床活动时间、住院时间、肛门排气时间等指标均显著短于对照组; 并且, 观察组患者的临床治疗总有效率高达95.29%(81/85), 也显著高于对照组的84.15%(69/82), 两组间差异比较均具有统计学意义($P < 0.05$); 另外, 观察组的并发症发生率为10.59%(9/85), 而对照组则为12.20%(10/82), 两组间差异比较无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 肠内营养液应用于辅助治疗骨科创伤手术后消化功能障碍中, 可有效缩短患者的住院时间, 提高临床治疗效果, 并且安全性高, 值得在临床上推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠内营养液; 骨科创伤; 消化功能障碍; 有效率; 并发症

核心提示: 本研究结果也进一步证实, 肠内营养液应用于辅助治疗骨科创伤手术后消化功能障碍中, 可有效缩短患者的住院时间, 提高临床治疗效果, 并且安全性高, 值得在临床上推广使用。

任喜颂, 万亚存. 肠内营养液对骨科创伤手术后消化功能障碍的治疗效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 680-683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/680.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.680>

0 引言

随着社会技术的不断发展, 骨科创伤性疾病的发生率逐渐升高, 而外科手术作为其主要的治疗方法, 如骨折、关节置换术、脊柱疾患手术等已被广泛应用于临床^[1]。相关研究数据表示^[2],

骨科手术后常伴有不同程度消化功能障碍, 严重影响患者的生活质量。临床治疗主要以常规护理及对症处理为主, 往往忽略了对患者的营养支持, 故在骨科创伤手术后及时进行适当的营养支持对提高患者的生存质量, 降低术后并发症发生率具有重要意义^[2,3]。基于肠内营养液在骨科创伤手术后消化功能障碍中的研究报道较少, 因此本研究将对肠内营养液在骨科创伤手术后消化功能障碍中的临床治疗效果进行研究分析, 旨在探讨出一种更有效的治疗方法, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 南阳市中心医院创伤烧伤科2012-12/2013-11收治并且临床资料完整的骨科创伤手术后消化功能障碍患者共167例, 按数字表法随机分为两组, 观察组85例和对照组82例, 所有患者均在医师的告知下自愿签订了知情同意书, 以协助本研究的进行。两组术前均排除内脏器官功能异常、遗传及代谢性疾病患者, 并且所有患者均适合术后给予口服肠内营养液进行营养支持治疗。其中观察组患者男45例, 女40例, 年龄37-88岁, 平均年龄58.5岁 \pm 5.7岁, <50岁15例, 50-70岁51例, >70岁19例; 而对照组患者男43例, 女39例, 年龄38-85岁, 平均年龄59.1岁 \pm 5.5岁, <50岁14例, 50-70岁50例, >70岁18例。可见两组患者在性别、年龄等一般资料方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有较强的可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 观察组患者针对不同骨科原发病, 在常规治疗的基础上给予肠内营养液辅助治疗^[4], 在患者进行手术后的第1天使用短肽型营养液肠内营养制剂, 取80-160 g加水搅拌均匀, 制成300 mL的溶液以便患者进行口服治疗, 具体的用量根据患者的体质量以及疾病的具体情况而定; 而对照组患者则仅给予术后常规护理及对症处理, 不予肠内营养液。观察两组患者术后下床活动时间、住院时间、肛门排气时间等一般指标情况, 比较两种治疗方法下的临床治疗总有效率和并发症发生率差异^[5]。

1.2.2 疗效评价标准: 参照相关文献^[6,7], 本研究对治疗效果的评价分为显效、有效和无效3个层次。若患者相关临床症状明显消失, 各类菌群恢复正常, 并采用积分法评定症状积分减少70%以上者视为显效; 若患者的相关临床症

■研究前沿

临床治疗主要以常规护理及对症处理为主, 往往忽略了对患者的营养支持, 故在骨科创伤手术后及时进行适当的营养支持对提高患者的生存质量, 降低术后并发症发生率具有重要意义。

■ 相关报道

肠内营养主要是指经胃肠道用口服或管饲来提供营养基质及其他各种营养素的临床营养支持方法。

表 1 两组一般指标对比 (mean ± SD, d)

分组	n	下床活动时间	住院时间	肛门排气时间
观察组	85	7.25 ± 1.28	31.75 ± 5.71	2.54 ± 0.85
对照组	82	16.51 ± 2.76	49.62 ± 5.19	4.28 ± 0.73
t值		10.871	9.525	10.114
P值		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组临床疗效对比

分组	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效n(%)
观察组	85	60	21	4	81(95.29)
对照组	82	17	52	13	69(84.15)

表 3 两组并发症发生对比

分组	n	切口感染(n)	肺部感染(n)	恶心呕吐(n)	腹胀腹痛(n)	并发症n(%)
观察组	85	2	1	4	2	9(10.59)
对照组	82	2	2	3	3	10(12.20)

状有所改善, 各类菌群基本恢复正常, 症状积分减少50%以上者视为有效; 若患者的临床症状无改善甚至有所加重, 相关菌群不在正常范围内, 症状积分减少50%以下者视为无效. 总有效 = 显效+有效.

统计学处理 数据分析采用SPSS15.0统计软件进行处理, 计量资料采用t检验, 以mean±SD形式表示, 而计数资料采用χ²检验, 以百分比的形式表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的一般治疗指标比较 观察组患者的下床活动时间、住院时间、肛门排气时间等指标均显著短于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组临床治疗疗效比较 观察组患者的临床治疗总有效率高达95.29%, 也显著高于对照组的84.15%, 两组间比较差异也具统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较 观察组的并发症发生率为10.59%, 而对照组则为12.20%, 两组间比较差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

正常的胃肠道消化功能包括促进营养物质和

液体的消化吸收、调控肠道菌群及其产物的吸收、内分泌和免疫功能, 灌注、分泌、运动和协调的肠道微生物相互作用是足够功能的先决条件^[8]. 而消化功能障碍是继发于创伤、烧伤、休克和其他全身性病变的一种胃肠道急性病理改变, 以胃肠道黏膜损害以及运动和屏障功能障碍为主要特点^[9], 由于消化系受机械因素、化学因素、神经和体液等因素的共同调控, 在任何一方面受到外界的干扰都会使消化系功能产生变化^[10]. 其中, 骨科创伤手术本身及其麻醉等因素均会对患者的消化系功能产生抑制作用, 因而患者在手术后往往会导致其消化系功能障碍, 痛苦感较为明显, 严重影响其生活质量^[11]. 传统的治疗常以常规护理及对症处理为主, 忽略了营养支持治疗的重要性, 因而往往疗效不甚理想, 而本研究将肠内营养液应用于骨科创伤手术后消化功能障碍的治疗中, 取得了明显的效果.

肠内营养主要是指经胃肠道用口服或管饲来提供营养基质及其他各种营养素的临床营养支持方法^[12]. 骨科创伤手术所导致的营养不足, 加之食物营养摄入量有限, 经常需要以口服方式进行营养补充, 而口服肠内营养液保证了患者营养摄入的可能性, 其不但可充分利用有效的肠道功能, 防止肠黏膜萎缩, 维持肠黏膜细胞的正常结构, 还可以维持固有菌群的

正常生长, 促进胃肠蠕动, 降低各类并发症的发生^[13]。骨科创伤手术所造成的创伤较大, 尤其是对一些外伤性骨折, 其手术创伤可导致全身应激反应, 从而引起患者机体代谢紊乱、免疫力低下等状态。因而术后结合适当的营养支持, 可明显提升患者营养及机体免疫状况, 对于提高临床效果、改善患者预后具有重要意义^[14,15]。本研究结果也进一步证实, 肠内营养液应用于辅助治疗骨科创伤手术后消化功能障碍中, 可有效缩短患者的住院时间, 提高临床治疗效果, 并且安全性高, 值得在临床上推广使用。

4 参考文献

- 1 查冬云. 肠胰十二指肠切除术后肠内营养护理. 中国现代药物应用 2010; 4: 188-189
- 2 曹光磊, 沈惠良. 创伤评分及结果预测系统的发展与现状. 中华创伤杂志 2004; 20: 510-512
- 3 马丽红, 曲家珍, 张瑞华. 心脏病术后胃肠功能紊乱的中医辨证思路和疗效. 世界华人消化杂志 2008; 16: 784-786
- 4 方旭琴. 肠内营养液对骨科术后消化功能障碍应用的疗效观察. 海峡药学 2013; 25: 152-155
- 5 陶晔璇, 蔡威, 汤庆娅, 王秀荣. 成人营养素需求量指南. 中国临床营养杂志 2007; 15: 10
- 6 朱万坤, 姜一直. 术后早期肠内营养支持的应用. 西北国防医学杂志 2001; 22: 68
- 7 黎介寿. 围手术期营养支持的需要性. 肠外与肠内营养 2006; 13: 131-134
- 8 蔡斌, 张立, 俞勇, 金治. 固脱清腑汤联合序贯肠内营养治疗在闭合性腹部创伤术后的应用. 中国中医药科技 2011; 11: 109-112
- 9 李丽, 姚志清, 王蓓, 张媛, 武月华, 胡小庆. 两种肠内营养途径在口腔癌患者早期肠内营养的应用比较. 现代临床护理 2009; 12: 4-6
- 10 李明章, 王继军, 郭海峰, 陈颢, 朱建民, 张茂. 早期肠内营养在上消化道手术后的疗效观察. 内蒙古医学杂志 2011; 22: 667-668
- 11 蒋朱明, 王秀荣, 韦军民, 贾振庚, 唐云, 张忠涛, 朱明炜. 低氮低热量肠外营养与传统氮热量肠外营养对术后患者血糖、感染相关并发症、住院时间、费用等影响的比较. 中国临床营养杂志 2003; 11: 179-183
- 12 俞勇, 张虹, 陈云, 金治. 严重闭合性腹部创伤术后中药序贯法肠内营养治疗的初步研究. 中国中西医结合杂志 2009; 15: 99-103
- 13 陈兰英. 早期肠内营养对特发性肺间质纤维化治疗后肠功能障碍的影响. 职业与健康 2014; 32: 152-155
- 14 黄晓华. 消化道外伤术后早期肠内营养与肠外营养效果对比研究. 临床医学 2014; 16: 76-81
- 15 华晨, 刘励军. 早期肠内营养在危重症病人营养支持中的临床价值. 肠外与肠内营养 2011; 8: 22-24

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响

明荷, 谢寒, 何可

■背景资料

目前, 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是临床上常见的消化系统疾病, 具有病程长、反复发作的特点。目前, 普遍认为该疾病是一种炎症性疾病, 有研究显示, 机体对氧自由基清除能力下降是 UC 组织损伤和溃疡形成的一个关键因素。

明荷, 重庆三峡医药高等专科学校 重庆市 404120
 谢寒, 重庆三峡医药高等专科学校附属医院康复科 重庆市 404120
 何可, 湖南中医药大学第二附属医院康复科 湖南省长沙市 410005

明荷, 讲师, 主要从事消化系统疾病中医药治疗的研究。

作者贡献分布: 课题由明荷设计; 研究过程由明荷与谢寒操作完成; 数据分析由何可完成; 论文写作由明荷完成。

通讯作者: 何可, 主治医师, 410005, 湖南省长沙市蔡锷北路 233 号, 湖南中医药大学第二附属医院康复科。

mh19811@163.com

电话: 023-58567086

收稿日期: 2014-11-07 修回日期: 2014-12-08

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Curative efficacy of Kangfuxin solution in combination with mesalazine in treatment of ulcerative colitis: Effects on inflammatory factors and oxidative stress

He Ming, Han Xie, Ke He

He Ming, Chongqing Three Gorges Medical Collage, Chongqing 404120, China

Han Xie, Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chongqing Three Gorges Medical Collage, Chongqing 404120, China

Ke He, Department of Rehabilitation, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan Province, China

Correspondence to: Ke He, Attending Physician, Department of Rehabilitation, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, 233 Caie North Road, Changsha 410005, Hunan Province, China. mh19811@163.com

Received: 2014-11-07 Revised: 2014-12-08

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of

Kangfuxin solution in combination with oral mesalazine in the treatment of ulcerative colitis (UC) and its effects on inflammatory factors and serum superoxide dismutase (SOD), nitric oxide (NO), and lipid peroxidase (LPO).

METHODS: One hundred and sixty UC patients were equally divided into two groups: a control group and an observation group. The control group was treated with oral mesalazine alone, while the observation group was treated with oral mesalazine plus Kangfuxin solution. The curative efficacy, indices of inflammatory factors, and serum levels of SOD, NO and LPO were observed and compared.

RESULTS: The observation group had a total response rate of 96.2%, which was statistically higher than that in the control group (85.0%; $P < 0.05$). After treatment, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-8 were statistically lower than those in the control group ($127.8 \text{ ng/mL} \pm 21.4 \text{ ng/mL}$ vs $190.7 \text{ ng/mL} \pm 22.4 \text{ ng/mL}$, $81.7 \text{ ng/mL} \pm 11.3 \text{ ng/mL}$ vs $125.6 \text{ ng/mL} \pm 10.7 \text{ ng/mL}$, $0.4 \text{ ng/mL} \pm 0.1 \text{ ng/mL}$ vs $0.6 \text{ ng/mL} \pm 0.2 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$ for all). In comparison with the control group, the concentration of SOD was statistically higher ($51.7 \text{ U/mL} \pm 3.9 \text{ U/mL}$ vs $34.4 \text{ U/mL} \pm 3.2 \text{ U/mL}$, $P < 0.05$), and those of NO and LPO were statistically lower in the observation group ($8.2 \text{ U/mL} \pm 1.8 \text{ U/mL}$ vs $12.5 \text{ U/mL} \pm 2.1 \text{ U/mL}$, $5.8 \text{ mol/L} \pm 0.4 \text{ mol/L}$ vs $6.5 \text{ mol/L} \pm 0.3 \text{ mol/L}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Kangfuxin solution in combination with oral mesalazine is effective in the treatment of UC, and can alleviate

inflammatory reaction and promote oxyradical scavenging capacity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kangfuxin solution; Mesalazine; Enema; Ulcerative colitis; Inflammatory factors; Superoxide dismutase; Nitric oxide; Lipid peroxidase

Ming H, Xie H, He K. Curative efficacy of Kangfuxin solution in combination with mesalazine in treatment of ulcerative colitis: Effects on inflammatory factors and oxidative stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 684-688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/684.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.684>

摘要

目的: 探讨康复新液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响。

方法: 160例符合纳入标准的UC患者按治疗方法分为对照组($n = 80$)和观察组($n = 80$)。对照组给予美沙拉嗪口服治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用康复新液灌肠治疗。疗程结束后, 比较两组患者疗效、炎症因子及血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 一氧化氮(nitric oxide, NO), 过氧化脂质(lipid peroxidase, LPO)的水平改变情况。

结果: 观察组的总治疗有效率为96.2%, 明显高于对照组的85.0%($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)和IL-8水平明显下降($127.8 \text{ ng/mL} \pm 21.4 \text{ ng/mL}$ vs $190.7 \text{ ng/mL} \pm 22.4 \text{ ng/mL}$, $81.7 \text{ ng/mL} \pm 11.3 \text{ ng/mL}$ vs $125.6 \text{ ng/mL} \pm 10.7 \text{ ng/mL}$, $0.4 \text{ ng/mL} \pm 0.1 \text{ ng/mL}$ vs $0.6 \text{ ng/mL} \pm 0.2 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$), SOD水平明显升高($51.7 \text{ U/mL} \pm 3.9 \text{ U/mL}$ vs $34.4 \text{ U/mL} \pm 3.2 \text{ U/mL}$, $P < 0.05$), NO和LPO水平明显降低, 比较差异有统计学意义($8.2 \text{ U/mL} \pm 1.8 \text{ U/mL}$ vs $12.5 \text{ U/mL} \pm 2.1 \text{ U/mL}$, $5.8 \text{ mol/L} \pm 0.4 \text{ mol/L}$ vs $6.5 \text{ mol/L} \pm 0.3 \text{ mol/L}$, 均 $P < 0.05$)。

结论: 康复新液灌肠联合美沙拉嗪口服是UC的一种有效治疗方案, 可以提高治疗有效率, 减轻炎症反应, 增强氧自由基清除能

力, 临床上值得进一步研究。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 康复新液; 美沙拉嗪; 灌肠; 溃疡性结肠炎; 炎症因子; 超氧化物歧化酶; 一氧化氮; 过氧化脂质

核心提示: 本文结果表明, 康复新液灌肠联合美沙拉嗪口服是溃疡性结肠炎的一种有效治疗方案, 可以减轻炎症反应, 提高治疗有效率, 这可能与增强了机体的氧自由基清除能力有关。

明荷, 谢寒, 何可. 康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 684-688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/684.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.684>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床上常见的消化系统疾病, 结肠黏膜、黏膜下层慢性炎症反应及多发性溃疡是其主要病理表现, 常表现为腹痛、腹泻及黏液血液便等症状, 具有病程长、反复发作的特点^[1,2]。目前, 该疾病的具体发病机制尚不明确, 普遍认为是一种炎症性疾病, 进一步的研究显示, 机体对氧自由基清除能力下降是UC组织损伤和溃疡形成的一个关键因素^[3]。近年来, 口服联合药物灌肠治疗逐渐应用到了该疾病的治疗中, 但疗效报道不一^[4], 且关于药物治疗对氧自由基清除能力影响的研究较少。本研究旨在探讨康复新液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗UC的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响, 以期进一步提供相关临床证据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-01/2014-06重庆三峡医药高等专科学校消化内科收治160例UC患者, 按治疗方案分为对照组($n = 80$)和观察组($n = 80$)。入选标准: (1)参照世界胃肠组织制订的炎症性肠病全球实践指南中的UC相关诊断标准^[5]; (2)经电子结肠镜检查取组织活检后确诊为UC; (3)无美沙拉嗪、中药制剂及引起凝血功能异常药物治疗史; (4)排除重度、爆发型UC、肠道感染性疾病、肠道器质性疾病、血液系统疾病、严重心肺、肝肾功能不全、消化系统手术史及药物过敏患者; (5)所有患者对治疗

■ 研发前沿

目前常用抗生素治疗UC, 疗效较好, 但会产生耐药性, 探索中西医结合治疗UC, 以达到高效、低耐药性的临床效果是目前研究的热点之一。

■ 相关报道

徐亚君在治疗UC的研究中发现, 与常规治疗相比, 联合康复新液灌肠组的UC患者临床症状及内镜检查的改善更明显。

■ 创新点

抗菌药物治疗UC的研究较多,但少见中西药联合用药对UC患者炎症因子变化及氧自由基清除能力的研究,本文可提供参考。

方案知情同意, 自愿参与本研究. 观察组男38例, 女42例, 年龄43-62岁, 平均58.5岁±8.4岁, 病程2-8年, 平均6.2年±1.7年; 轻度49例, 中度31例; 病变部位: 直肠38例, 乙状结肠24例, 降结肠18例. 对照组男36例, 女44例, 年龄42-65岁, 平均58.9岁±9.1岁, 病程2-9年, 平均6.7年±1.5年; 轻度45例, 中度35例; 病变部位: 直肠36例, 乙状结肠25例, 降结肠19例. 两组患者在基本资料方面比较大体一致(均 $P>0.05$), 具有可比性. 美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字: H19980149); 康复新液(湖南科伦制药有限公司, 国药准字: Z43020995); 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)ELISA试剂盒购自上海基免实业有限公司; 白介素-6(interleukin 6, IL-6)ELISA试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司; IL-8 ELISA试剂盒购自广东安杰生物技术有限公司; 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒购自上海沪峰生物科技有限公司; 一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒购自上海继锦化学科技有限公司; 过氧化脂质(lipid peroxidase, LPO)试剂盒购自上海越研生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予基础治疗, 包括纠正水电解质、酸碱失衡、积极改善营养状态等. 对照组在基础治疗的基础上给予美沙拉嗪1.0 g, 口服, 3次/d. 观察组在对照组的基础上联合应用康复新液灌肠治疗, 具体操作步骤如下: 患者采取舒适左侧卧位, 膝部屈曲, 充分暴露肛门, 然后将已调配好的药液挂至输液架, 先润滑肛管前端, 进行排气后夹紧调节器, 将肛管缓慢插入肛门约7-10 cm, 然后慢慢松开调节器, 采用1%碳酸氢钠溶液进行灌肠, 每次400-600 mL, 温度维持在38℃-39℃之间, 一共进行2-3次, 最后回流洗肠. 洗肠后10 min, 取康复新液30 mL溶解于150 mL生理盐水中. 按照常规静脉输液方法, 剪掉输液皮条下端圆形环, 然后插入吸痰管末端进行排气. 患者再次取舒适左侧卧位, 将臀部垫高10 cm, 吸痰管前端充分润滑后逐渐插入肛门, 当患者病变在直肠和乙状结肠, 插入深度为15-17 cm, 病变在上述位置以上者, 插入深度为20-25 cm. 控制液体在半小时左右匀速滴完, 液体滴完后缓慢拔出管子. 操作结束后嘱患者卧床休息半小时, 使药物至少保留1 h. 两组疗程均为4 wk.

表 1 两组治疗疗效比较 [$n=80$, $n(\%)$]

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	34(42.5)	21(26.2)	13(16.2)	12(15.0)	68(85.0)
观察组	42(52.5)	20(25.0)	15(18.8)	3(3.8)	77(96.2)
χ^2 值					5.96
P 值					0.01

1.2.2 观察指标: 疗效评价标准: 治愈: 腹痛、腹泻、黏液血液便等临床症状消失, 结肠镜复查后提示肠黏膜病变已恢复正常; 显效: 患者症状基本消失, 结肠镜显示仅有轻度的肠黏膜炎症及部分假息肉形成; 有效: 临床症状有所改善, 肠黏膜病变有所好转; 无效: 临床症状和结肠镜复查无改善或恶化. 治愈、显效和有效均为治疗有效. 治疗前后, 采取空腹静脉血, 检测比较两组血清相关指标, 其中TNF- α 、IL-6、IL-8、SOD、LPO均采用ELISA法检测, NO采用硝酸还原酶法检测.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疗效比较 对照组的总有效率为85.0%, 观察组的为96.2%, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前, 两组炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-8水平比较无统计学差异(均 $P>0.05$). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度下降(均 $P<0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF- α 、IL-6和IL-8水平明显降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2).

2.3 两组治疗前后SOD、NO、LPO水平比较 治疗前, 两组SOD、NO、LPO水平比较无统计学差异(均 $P>0.05$). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度改善(均 $P<0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后SOD明显升高, NO、LPO明显降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表3).

3 讨论

UC是一种非特异性肠道炎症性疾病, 病因尚不明确, 其发病机制可能与遗传、环境、免疫、精神因素等多种因素相关. 该疾病具有病程长、反复发作的特点, 且无特效治疗方法, 明

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($n = 80$, mean \pm SD, ng/mL)

分组	TNF- α	IL-6	IL-8
对照组			
治疗前	254.2 \pm 29.7	172.4 \pm 11.4	0.9 \pm 0.4
治疗后	190.7 \pm 22.4 ^a	125.6 \pm 10.7 ^a	0.6 \pm 0.2 ^a
观察组			
治疗前	253.8 \pm 28.1	173.0 \pm 12.1	0.9 \pm 0.2
治疗后	127.8 \pm 21.4 ^{ac}	81.7 \pm 11.3 ^{ac}	0.4 \pm 0.1 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白介素.

表 3 两组治疗前后SOD、NO、LPO水平比较 ($n = 80$, mean \pm SD)

分组	SOD(U/mL)	NO(U/mL)	LPO(mol/L)
对照组			
治疗前	21.7 \pm 2.8	17.7 \pm 12.6	7.8 \pm 0.4
治疗后	34.4 \pm 3.2 ^a	12.5 \pm 2.1 ^a	6.5 \pm 0.3 ^a
观察组			
治疗前	22.1 \pm 2.6	17.4 \pm 2.5	7.9 \pm 0.5
治疗后	51.7 \pm 3.9 ^{ac}	8.2 \pm 1.8 ^{ac}	5.8 \pm 0.4 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. SOD: 超氧化物歧化酶; NO: 一氧化氮; LPO: 过氧化脂质.

应用要点

本文初步探索了康复新液灌肠联合美沙拉嗪治疗UC的疗效,可能与对血清炎症因子变化和机体氧自由基清除能力有关,值得进一步研究.

显影响患者的健康及生活质量^[6]. 目前, 采用药物消除临床症状并尽量保持无症状发作的状态是UC的主要治疗目的^[7]. 与传统的口服给药途径相比, 灌肠给药通过将药物直接送至具体病变部位而避免了口服给药时消化系酸碱度以及多种酶对药物吸收造成的负面影响, 从而使药物吸收更完全, 作用时间延长, 增强疗效^[8]. 因此, 口服联合药物灌肠治疗已经成为了UC的重要治疗手段. 然而, 不同药物治疗方案的疗效报道不一, 还有待进一步探讨^[4].

美沙拉嗪是一种5-氨基水杨酸制剂, 是临床上常用的UC治疗药物, 疗效确切, 不良反应少, 可以明显缓解患者腹泻、腹痛、脓血便等临床症状, 并能显著改善内镜下结肠黏膜病变, 单一应用就能达到较高的疗效^[9]. 康复新液是从美洲大蠊干燥虫体中提取的中药制剂, 其活性成分主要是多元醇类及肽类, 药物学研究证实该药具有改善溃疡创面微循环, 加速肉芽组织生长, 促进毛细血管增生, 提高机体免疫力等多种功能, 对UC患者溃疡的愈合具有积极的临床价值. 而且, 通过灌肠途径给药后, 药物能够直接到达病灶部位, 疗效更佳^[10]. 徐亚君^[11]在治疗UC研究中发现, 与常规治疗相比,

联合康复新液灌肠组的UC临床症状及内镜检查改善更明显. 本研究中, 与单用美沙拉嗪组相比, 联合康复新液灌肠组的治疗总有效率显著提高, 结果表明康复新液灌肠治疗可以显著改善UC的临床症状, 促进溃疡愈合.

研究显示, 炎症因子失衡是UC患者肠道产生炎症反应的核心环节, 促炎因子的升高将导致黏膜损伤, 引起溃疡的发生^[12]. 其中, TNF- α 、IL-6和IL-8发挥着重要作用, 其水平在UC患者中明显升高, 可以促进肠道炎症反应, 不断造成肠道组织破坏, 并且能作为UC病情程度判断及治疗效果的有效评估指标^[13]. 相关研究显示^[14], 美沙拉嗪具有抗炎作用, 可以降低上述炎症因子水平, 减轻UC的炎症反应. 而康复新液可以增强细胞的免疫功能, 分泌类白介素、前列腺素、白三烯等物质, 迅速消除水肿, 减少渗出, 减轻炎症反应^[15]. 本研究中, 与对照组相比, 联合应用康复新液灌肠组的炎症因子水平明显下降, 表明该联合治疗方案可以通过不同途径共同发挥抗炎作用, 增强疗效.

生物体内的物质在进行氧化过程中, 会产生多种活泼和高度化学反应活性的氧自由基,

同行评价

本文探讨了UC治疗采用药物加灌肠联合治疗的效果明显, 立题依据充分, 条理较清楚, 对治疗有一定的指导意义。

将导致肠道组织损伤和溃疡形成, 而UC患者的氧自由基清除能力下降, 从而加重病情^[3]。SOD是机体内清除氧自由基、防止其导致组织损伤的主要酶, 而NO过度生成时, 将导致SOD含量下降, 降低其清除氧自由基的能力, 对UC的治疗极为不利^[16,17]。更严重的是, 当自由基过多时, 将产生一系列连锁反应导致生物膜的脂质过氧化, 不断破坏酶的正常结构及功能。其中LPO是细胞膜上由氧自由基引发的一种产物, 其主要分解产物丙二醛将严重损害肠道黏膜, 引起细胞坏死, 形成溃疡^[18]。因此, 增强氧自由基的清除能力是UC治疗的一个重要方面。有研究报道^[19]美沙拉嗪具有一定的增强UC患者SOD活力的作用, 但目前关于康复新液联合美沙拉嗪治疗对UC氧自由基清除能力的研究甚少。本研究中, 联合康复新液灌肠组患者的SOD水平明显升高, NO及LPO水平明显降低, 表明该联合方案可以更明显地增强机体自由基清除能力, 从而减少氧自由基对肠道黏膜组织的破坏。

总之, 康复新液灌肠联合美沙拉嗪口服是UC的一种有效治疗方案, 可以提高治疗有效率, 减轻炎症反应, 增强氧自由基清除能力, 临床上值得进一步研究。

4 参考文献

- 1 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909]
- 2 Han J, Wang J, Wang JH. Effects of jianpi herbal

suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis. *J Tradit Chin Med* 2014; 34: 155-158 [PMID: 24783925 DOI: 10.1016/S0254-6272(14)60070-4]

- 3 杜艳茹, 李佃贵, 张夙, 朱峰, 刘启泉. 药穴结合对溃疡性结肠炎(UC)患者临床疗效及SOD, NO的影响. *中国中药杂志* 2008; 33: 2404-2406
- 4 陈曦, 田耀州, 夏军权. 溃疡性结肠炎治疗研究进展. *南京中医药大学学报* 2013; 29: 293-296
- 5 薛林云, 欧阳钦. 世界胃肠病组织推荐的IBD全球实践指南. *国际消化病杂志* 2010; 30: 195-199
- 6 樊慧丽, 陈玉梅. 溃疡性结肠炎的发病机制和治疗进展. *中国全科医学* 2012; 15: 228-230
- 7 王承党, 郭晓雄. 溃疡性结肠炎缓解期的肠道黏膜低度炎症反应及其意义. *国际消化病杂志* 2014; 34: 3-5
- 8 黄瑞珍, 马慧萍, 张宝莲. 药物灌肠治疗溃疡性结肠炎的观察及护理. *中国中医急症* 2009; 18: 1562-1563
- 9 陈志辉, 刘阳优, 陈彩秀, 刘胜雄. 美沙拉嗪颗粒和柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究. *临床和实验医学杂志* 2009; 8: 73-74
- 10 潘文. 康复新液灌肠治疗溃疡性结肠炎40例. *陕西中医* 2012; 33: 1125-1127
- 11 徐亚君. 康复新液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *河北医学* 2010; 16: 1323-1325
- 12 刘元山, 陈剑群, 朱炳喜. 生长抑素对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道炎症损伤的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1726-1731
- 13 张红. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子的影响. *中国医师杂志* 2013; 15: 553-554
- 14 柯贤胜. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8及肿瘤坏死因子- α 的影响. *新乡医学院学报* 2012; 29: 950-951, 957
- 15 叶晓露, 郑国荣, 张俊君. 康复新液治疗消化系统疾病的研究进展. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 343-345
- 16 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 王又闻, 胡建鹏, 江爱娟. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响. *中医杂志* 2012; 53: 1764-1767
- 17 刘青梅, 韩辅. 肠康颗粒对溃疡性结肠炎大鼠NO水平及NOS活力的影响. *中国老年学杂志* 2012; 32: 2113-2114
- 18 李军华, 周薇, 于皆平. 抗氧化剂对溃疡性结肠炎患者的治疗作用及其机制. *中国现代医学杂志* 2009; 19: 459-461, 464
- 19 安丽婷, 霍丽娟, 师永盛. 美沙拉嗪颗粒联合双歧三联活菌胶囊对溃疡性结肠炎患者血清SOD、MDA的影响. *山西医科大学学报* 2011; 42: 416-419

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



某三级综合性医院肠道门诊夏季急性腹泻患者疾病谱及病原菌检测的意义

王伟, 李晓光, 胥婕

王伟, 李晓光, 胥婕, 北京大学第三医院感染疾病科 北京市 100191

王伟, 助理研究员, 主要从事感染与免疫的研究。

国家高技术研究发展计划(863计划)基金资助项目, No. 2008AA02Z416

作者贡献分布: 王伟负责课题研究过程、数据分析及论文写作; 李晓光负责数据收集; 胥婕负责课题的设计。

通讯作者: 胥婕, 主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院感染疾病科. xujie1998@126.com

电话: 010-82265539

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-19

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

Causes of acute diarrhea in a tertiary general hospital and significance of detection of pathogenic bacteria

Wei Wang, Xiao-Guang Li, Jie Xu

Wei Wang, Xiao-Guang Li, Jie Xu, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China

Supported by: National High Technology Research and Development Program (863 Program), No. 2008AA02Z416

Correspondence to: Jie Xu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Peking University, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. xujie1998@126.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-19

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To describe the causes and epidemiologic features of acute diarrhea in a tertiary general hospital and to assess the significance of detection of pathogenic bacteria.

METHODS: A total of 7064 patients who presented to the Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Peking University between

April 2009 and October 2009 were analyzed. A retrospective study was performed to analyze the causes and epidemiologic features of acute diarrhea during the summer, as well as the distribution of pathogenic bacteria.

RESULTS: Gastroenteritis diseases were the first leading cause (3967/7064, 56.16%), followed by other causes (1782, 25.23%), gastrointestinal dysfunction (429, 7.63%), and irritable bowel syndrome (3, 0.04%). Infectious diseases included bacillary dysentery (539, 7.63%) and other diseases (306, 4.33%). The percentage of patients who visited the hospital in June, July and August was 58.03%. Intestinal infectious cases were more frequently present in July, August, and September (64.73%). Among intestinal pathogenic bacteria, 28 strains were *Shigella* (71.79%), and 25 were dominant serotype *Shigella sonnei* (64.10%), which was much higher than the reported proportion in 2007 at our hospital.

CONCLUSION: The causes of diarrhea are complex, with non-infectious diseases accounting for the largest proportion. The changes in serotype of *Shigella* that causes bacterial dysentery should attract more attention.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Disease spectrum; Pathogenic bacteria; Significance

Wang W, Li XG, Xu J. Causes of acute diarrhea in a tertiary general hospital and significance of detection of pathogenic bacteria. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

■背景资料

分析三级综合性医院肠道门诊就诊患者疾病谱、流行病学特征, 探讨病原菌检测及分布规律对肠道传染病防控的意义。就诊病例以非传染病为主, 细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型变迁应引起疾病预防控制部门及医务人员的重视。

■同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 相关报道

谢春燕等报道深圳市与张晓宇等报道的西安市感染性腹泻肠道病原菌构成不一致, 中国南北方感染性腹泻肠道病原菌感染谱不同. 腹泻感染菌方面李晓光等报道北京大学第三医院2007年宋内志贺菌占志贺菌比例比我们2009年要低.

2015; 23(4): 689-693 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/689.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.689>

摘要

目的: 分析三级综合性医院肠道门诊就诊患者疾病谱、流行病学特征, 探讨病原菌检测及分布规律对肠道传染病防控的意义.

方法: 采用回顾性分析方法, 对2009-04/2009-10就诊于北京大学第三医院肠道门诊的7064例腹泻患者, 做疾病谱和流行病学特征分析及病原菌检测分布分析.

结果: 腹泻病例的疾病谱中, 以胃肠炎患者最多, 3967例(56.16%), 其次是其他腹泻1782例(25.23%), 还包括胃肠功能紊乱429例(6.07%)、肠易激综合征3例(0.04%); 其中传染病包括细菌性痢疾539例(7.63%), 其他感染性腹泻306例(4.33%), 就诊人数以6、7、8月份占总体比例最大(占58.03%), 肠道传染病例数以7、8、9月份占总体比例最大(占64.73%). 肠道病原菌方面以志贺氏菌属28株为主(占71.79%), 其中优势血清型宋内志贺菌属25例(64.10%), 比2007年北京第三医院报道宋内志贺菌属所占比例明显提高.

结论: 综合医院肠道门诊腹泻病例的疾病谱较为复杂, 夏秋季为就诊高峰, 就诊病例以非传染病为主, 细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型变迁应引起疾病预防控制部门及医务人员的重视.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹泻; 疾病谱; 病原菌; 意义

核心提示: 北京大学第三医院肠道门诊腹泻病例的疾病谱中, 以胃肠炎患者最多, 肠道病原菌方面以优势血清型宋内志贺菌属为主, 志贺氏菌流行菌型变迁应引起疾病预防控制部门及医务人员的重视.

王伟, 李晓光, 胥婕. 某三级综合性医院肠道门诊夏季急性腹泻患者疾病谱及病原菌检测的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 689-693 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/689.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.689>

0 引言

腹泻病是夏季多发病, 严重危害人们的健康,

给人们的日常生活工作带来很大不便, 其从病因上分为感染性腹泻和非感染性腹泻^[1,2]. 感染性腹泻是肠道常见病, 人群普遍易感, 在我国感染性腹泻发病每年约有8亿人次, 发病率之高十分惊人^[3,4]. 感染性腹泻患者往往传染性较强, 早期发现和治疗是控制传染源的关键. 因此综合医院肠道门诊出诊医生有必要掌握就诊腹泻患者的疾病谱, 以便对病情作出迅速而准确的判断, 并给予经验性治疗. 北京大学第三医院肠道门诊通过采用北京市肠道门诊早期监测预警系统, 及时掌握该区域肠道门诊腹泻病例基本情况, 对肠道传染病及其他相关疾病进行实时监测. 现通过回顾性统计分析2009-04-01/2009-10-31该区域内肠道门诊就诊病例情况, 探讨腹泻病例的疾病谱及法定传染病的流行病学特征, 分析细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型变迁, 旨在了解本地区感染性腹泻病的病原菌分布和流行病学特点, 为该病的预防控制工作提供帮助.

1 材料和方法

1.1 材料 利用在北京大学第三医院肠道门诊设立的大型流行病学调查系统, 收集2009-04-01/2009-10-31所有就诊患者的病例数据, 并选取部分标本做在北京市疾病预防控制中心行病原检测, 运用描述性流行病学研究方法对就诊患者的疾病种类、流行病学特征及病原菌分布进行分析.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 腹泻是指粪便水分及大便次数增加, 当大便次数超过每日3次, 粪便量>每日200 g, 且水分超过粪便总量的85%时, 即时腹泻. 腹泻病史短于3 wk者为急性腹泻.

1.2.2 诊断: 对每个腹泻患者均详细登记个人资料, 测体温、脉搏、血压等, 询问临床症状和相关流行病学史, 常规查体, 化验血常规、便常规、便培养、悬滴试验等检测, 做出临床诊断, 选取部分大便异常标本做病原检测.

1.2.3 病原菌检测: 参照中华人民共和国卫生行业标准进行不同菌属病原菌的分离培养和生化鉴定^[5]. 志贺菌: WS287-2008; 沙门菌和副溶血性弧菌: GB17012-1997; 霍乱弧菌: WS289-2008. 挑取可疑菌落涂片染色, 选用相应的API生化板条接种培养, 每次实验均用标准菌株做平行对照进行质控. 血清学试验采用玻片凝集法.

表 1 7064例腹泻患者疾病谱分析

病种	n	构成比(%)
胃肠炎	3967	56.16
其他腹泻	1782	25.23
细菌性痢疾	539	7.63
胃肠功能紊乱	429	6.07
其他感染性腹泻	306	4.33
肠易激综合征	3	0.04
合计	7064	100.00

表 2 腹泻患者职业分布特征

职业	n	构成比(%)
学生	1763	31.30
退休人员	754	13.39
公务员	561	9.96
教师	357	6.34
无业人员	305	5.41
工人	168	2.98
餐饮从业人员	18	0.32
商人	2	0.04
医务人员	52	0.92
农民	8	0.14
其他	1645	29.20
合计	7604	100.00

统计学处理 将病历记录单及时核对并采用EpiData3.0进行录入, 采用Prism3.0软件对数据进行统计学分析, 计算构成比和频率及相关分析。计数资料的显著性检验采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 腹泻病例疾病谱 以普通胃肠炎患者最多, 3967例(56.16%), 其次是其他腹泻(腹泻待查)1782例(25.23%), 还包括细菌性痢疾539例(7.63%)、胃肠功能紊乱429例(6.07%)、其他感染性腹泻306例(4.33%)、肠易激综合征3例(0.04%)(表1)。

2.2 腹泻患者职业分布特征 7064例就诊患者中, 学生1763例(31.30%), 退休人员754例(13.39%), 公务员561例(9.96%), 教师357例(6.34%), 无业人员305例(5.41%), 工人168例(2.98%), 餐饮从业人员18例(0.32%), 商人2例(0.04%), 医务人员52例(0.92%), 农民8例(0.14%), 其他1645例(29.20%), 不同职业分布频数差异有统计学意义($\chi^2 = 92.61, P<0.001$)(表2)。

表 3 腹泻患者年龄分布特征

年龄(岁)	n	构成比(%)
<18	67	2.53
18-44	4830	73.22
45-59	804	12.19
60-74	553	8.38
75-89	230	3.49
90-98	13	0.20
合计	7064	100.00

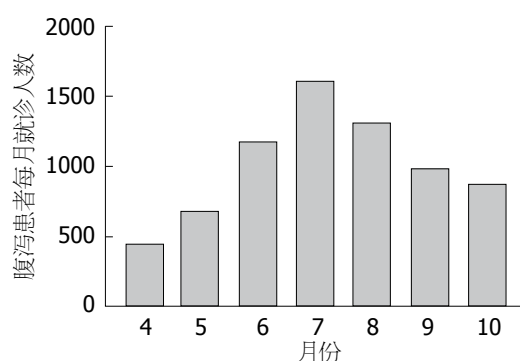


图 1 腹泻患者就诊时间分布。

2.3 腹泻患者年龄分布特征 7064例就诊患者中, 年龄<18岁67例(2.53%), 18-44岁4830例(73.22%), 45-59岁804例(12.19%), 60-74岁553例(8.38%), 75-89岁230例(3.49%), 90-98岁13例(0.20%), 不同年龄分布频数差异无统计学意义(表3)。

2.4 腹泻患者及其传染病的就诊时间分布 7064例腹泻患者就诊时间分布看, 就诊人数呈现明显的季节性高峰(图1), 6、7、8月份的就诊人数占肠道门诊开诊时间就诊病例总数的58.03%。肠道传染病患者就诊时间高峰为7、8、9月份, 这3 mo细菌性痢疾和其他感染性腹泻就诊人数占肠道门诊开诊时间肠道传染病总数的64.73%(图2)。

2.5 肠道传染病 845例患者包括急性细菌性痢疾539例和其他感染性腹泻306例, 其肠道病原菌监测中, 检出各种肠道病原菌阳性率4.62%(39/845), 包含志贺菌、沙门菌、大肠埃希菌、副溶血性弧菌等, 其中以志贺菌(构成比71.79%)为主(表4)。

3 讨论

三级综合性医院以腹泻为主诉的病例病种多样, 以非传染性疾病所占比例较大, 其中胃肠炎约占56.16%, 感染性腹泻包括细菌性痢疾

应用要点

细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型变迁应引起疾病预防控制部门及医务人员的重视。各地区各医院及疾控部门应重视病原微生物的检测, 及时掌握本地区病原菌流行病学资料, 为临床抗菌药物合理使用提供有效的依据。

名词解释

细菌性痢疾: 简称菌痢, 是志贺菌属(痢疾杆菌)引起的肠道传染病; 感染性腹泻: 指各种病原体肠道感染而引起的腹泻, 病原体主要包括细菌、病毒、寄生虫和真菌等。

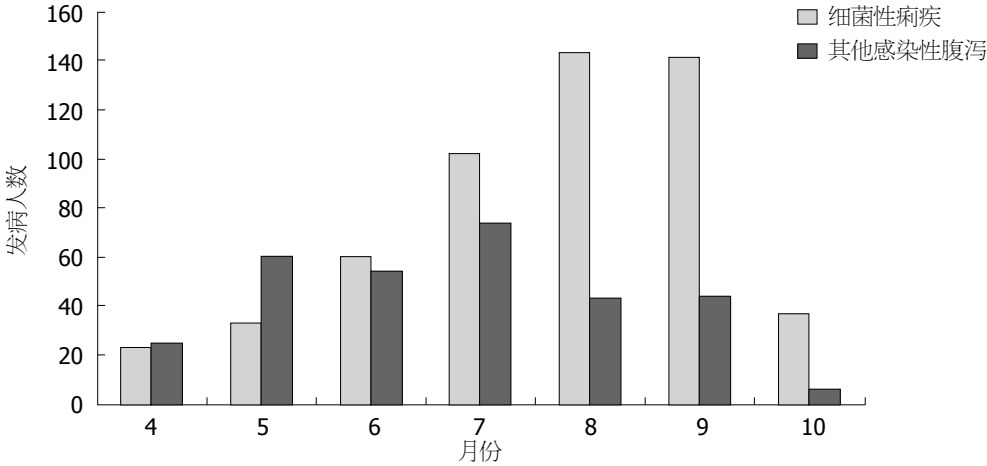


图 2 肠道传染病患者就诊时间分布.

表 4 感染性腹泻患者病原菌分布

病种	n	构成比(%)
志贺氏菌属	28	71.79
宋内志贺菌属	25	64.10
福氏志贺菌2a型	3	7.69
侵袭性大肠埃希菌	2	5.13
副溶血弧菌	4	10.26
类志贺邻单胞菌	1	2.56
奇异变形杆菌	2	5.13
沙门氏菌属	2	5.13
猪霍乱沙门菌	1	2.56
副伤寒沙门菌	1	2.56
合计	39	100.00

和其他感染性腹泻占11.96%, 其他腹泻约占25.23%(表1), 主要原因为缺乏实验室快速检测方法, 肠道门诊目前开展的化验缺乏确切的细菌学、病毒学、真菌学等快速检测方法, 不能满足肠道急诊工作的需要; 腹泻高峰期, 其他腹泻病发病迅速上升与肠道传染病高峰重叠, 在缺乏确凿实验室诊断的基础上, 医生难以把肠道传染病同其他腹泻病从症状上鉴别开来. 我们的研究表明, 北京大学第三医院肠道门诊就诊患者构成主要为青壮年, 而其中又以学生群体居多, 可能医院周围大专院校较多有关; 腹泻病例在不同年龄中的分布相同, 表明人群对感染性腹泻普遍具有易感性. 6-9月份肠道门诊就诊人数及肠道传染病上报人数分别占总的就诊人数及肠道传染病总数的58.03%和64.73%(图1, 2), 因此夏、秋两季为腹泻病发生的季节高峰, 肠道门诊开诊的时间能够保证有效的监测腹泻病高峰时期的疫情, 从而做到对

感染性腹泻的早期发现和隔离治疗.

感染性腹泻患者往往传染性较强, 容易引起人群中播散, 早期发现和治疗是控制传染源的关键^[5-8]. 本研究中感染性腹泻845例患者包括细菌性痢疾539例和其他感染性腹泻306例, 其肠道病原菌监测中, 检出各种肠道病原菌总感染率4.62%(39/845), 明显低于谢春燕等^[6]报道的深圳市龙岗区感染性腹泻病原菌检出率, 肠道病原菌检出率低与2008年奥运会以后北京地区严格的食品检验检疫和全面的卫生监督有关. 我们检出的肠道病原菌包含志贺菌、沙门菌、大肠埃希菌、副溶血性弧菌等, 其中以志贺菌(构成比71.79%)为主, 与谢春燕等报道^[6]病原菌致泻性大肠埃希菌、沙门菌属及副溶血弧菌感染多见也不一致, 但与张晓宇等^[9]报道的西安市感染性腹泻肠道病原菌构成类似. 可见中国南北方感染性腹泻肠道病原菌感染谱是不同的, 更为有趣的是董晓根等^[10]报道北京市丰台区2010-2011年感染性腹泻致病菌检测结果为副溶血性弧菌为首位, 与我们的结果也不一致, 分析其原因北京的大型水产品批发市场分布在丰台区的远远多于海淀区, 副溶血性弧菌的污染多存在于水产品中, 增大了人群的暴露几率.

腹泻感染菌在发达国家以宋内志贺菌占优势, 而发展中国家一直以福氏志贺菌为主. 2007年我国各监测点对志贺菌菌群分布的调查显示福氏志贺菌为最常见的菌种, 占75.5%, 其次为宋内志贺菌(24.4%)^[11]. 本研究中志贺菌属检出以宋内志贺菌为主, 占志贺菌总分离菌的89.3%(25/28), 比张传领等^[12]报道2006-2009年浙江杭州地区宋内志贺菌占志贺菌比例

56.3%还要高出许多, 也比李晓光等^[13]报道北京大学第三医院感染疾病科2007年宋内志贺菌占志贺菌比例72.7%还要高。我们的结果与张娜等^[14]报道2010年天津市宋内志贺菌检出率一致。这表明随着我国经济实力增强和卫生状况改善, 细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型不断发生变迁, 宋内志贺菌感染率有上升趋势。细菌性痢疾志贺氏菌流行菌型变迁应引起疾病预防控制部门及医务人员的重视。各地区各医院及疾控部门应重视病原微生物的检测, 加强细菌耐药性检测^[15,16], 及时掌握本地区病原菌流行病学资料, 为临床抗菌药物合理使用提供有效的依据。

4 参考文献

- 1 刘蕴婷, 刘瑛林, 冠文. 综合性医院4392例法定传染病调查分析. 实用医学杂志 2012; 28: 1891-1893
- 2 陶红英, 刘建云, 郑曦孜. 4235例传染病调查分析. 重庆医学 2012; 41: 1734-1735, 1776
- 3 缪晓辉, 冉陆, 张文宏, 黄祖瑚, 翁心华. 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识. 中华传染病杂志 2013; 31: 705-714
- 4 何长龙. 感染性腹泻常见6种病原体研究进展. 重庆医学 2011; 40: 3511-3513
- 5 胡敏, 叶孟良. 采用圆形分布法分析肠道传染病及消化系统疾病住院季节性分布特点. 重庆医学 2014; 43: 698-700
- 6 谢春燕, 崔海, 燕胡琴, 陈日炳. 2010-2012年深圳市龙岗区感染性腹泻病原菌检测及血清型分析. 现代检验医学杂志 2013; 28: 136-138
- 7 关静, 张燕, 宋静. 北京市西城区2004-2012年肠道传染病流行病学分析. 中国热带医学 2014; 14: 982-990
- 8 邓泗沐, 刘峰, 冯倩宁. 深圳市龙岗区近10年急性肠道传染病流行病学特征分析. 中国热带医学 2012; 12: 841-843
- 9 张晓宇, 吴守芝, 李一航, 王春娟. 2003-2007年西安市感染性腹泻细菌病原学监测结果分析. 疾病监测 2008; 23: 34-36
- 10 董晓根, 耿荣, 赵伟, 余红, 秦萌, 刑洪光, 封会茹. 北京市丰台区2010-2011年感染性腹泻致病菌监测分析. 实用预防医学 2012; 19: 887-889
- 11 钟豪杰, 常昭瑞, 张静. 中国2007年细菌性痢疾监测分析. 中华流行病学杂志 2010; 31: 304-307
- 12 张传领, 张国祥, 王红旗, 郭远瑜. 151株志贺菌菌群分布及耐药性分析. 中国抗生素杂志 2011; 36: 311-314
- 13 李晓光, 魏洁, 林菲, 梁京津, 康永峰, 胥婕. 652例临床诊断细菌性痢疾患者的流行病学特点. 中华医学杂志 2009; 89: 325-327
- 14 张娜, 程玉谦, 梁帆, 郭文学, 梁淑香, 祁伟. 临床诊断成人细菌性痢疾414例的流行病学、临床及病原学特征. 中国感染控制杂志 2012; 11: 29-31
- 15 张昕, 高永军, 冯子健, 王子军, 冉陆. 2008年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3370-3375
- 16 田耕, 王晶, 李全瑞, 王久伶, 刑建刚, 康丽红. 北京市重症感染性腹泻病原学和耐药性分析289例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1137-1139

同行评价

本文是关于三级综合性医院肠道门诊就诊患者疾病谱及志贺氏菌流行菌型变迁的研究, 具有一定的地区代表性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价

侯毅, 李悠然, 王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞

背景资料

白术甘温, 长于健脾益气; 枳实辛苦微寒, 消胀除满, 行气消痞, 两药相伍, 有健脾理气通滞之功, 首见于《金匱要略》中的枳术汤, 并经后世化裁, 衍生《脾胃论》中的枳术丸、《古今医鉴》中的枳术散等等, 是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。随着对白术单味药和复方治疗便秘的研究不断深入, 大量资料证明, 单味生白术通便效果肯定, 配伍枳实等复方制剂效果尤佳。

侯毅, 李悠然, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞, 南京中医药大学附属医院 结直肠外科 江苏省南京市 210029

侯毅, 在读博士, 主要从事中医外科学和肛肠病学研究。

江苏省普通高校研究生科研创新计划项目, No. KYLX_0966

江苏省“十二五”中医重点学科, No. JS1301

作者贡献分布: 本文由谷云飞、侯毅及朱秉宜设计; 病例收集由侯毅、李悠然、王浩及贡钰霞完成; 文献检索由侯毅与贡钰霞完成; 数据分析及论文写作由侯毅与李悠然完成; 谷云飞审校。

通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院结直肠外科。

guyunfei127@126.com

电话: 025-86617141

收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2014-12-08

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in treatment of functional constipation

Yi Hou, You-Ran Li, Hao Wang, Yu-Xia Gong, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu

Yi Hou, You-Ran Li, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hao Wang, Yu-Xia Gong, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Scientific Research Innovation Foundation of Universities Graduate Students in Jiangsu Province, No. KYLX_0966; Jiangsu Provincial Key Subjects of Chinese Medicine, No. JS1301

Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com

Received: 2014-10-03 Revised: 2014-12-08

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in the treatment of functional constipation (FC) by comparing with polyethylene glycol (PEG) 4000.

METHODS: A total of 122 patients were initially screened, of whom 93 received treatment and 82 completed the four-week treatment. In this randomized, vehicle-controlled, parallel group trial, patients with FC received either Chinese decoction or PEG 4000 (10 g), twice daily, for four weeks. The stool character was observed, the symptoms of constipation were assessed using the Cleveland constipation score (CCS) questionnaire, and the quality of life was evaluated using the constipation-quality of life (PAC-QOL) questionnaire.

RESULTS: After four weeks of treatment, all of the associated symptoms were improved in the two groups except abdominal pain. The trial group showed better improvement of clinical symptoms including dry stool, infrequent defecation, straining during bowel movements, poor stool output and defecation time ($P = 0.014, 0.024, 0.026$ and 0.045 , respectively). Chinese decoction could significantly reduce both the scores of three dimensions (including physical discomfort, worries and anxiety, and satisfaction) and the overall score of CCS ($P = 0.030, 0.041, 0.037$ and 0.044 , respectively). The most frequent treatment-associated adverse

同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

events were abdominal pain, abdominal distension, abnormal bowel sounds and diarrhea, which spontaneously resolved after drug withdrawal.

CONCLUSION: The combination of high dose white atractylodes and *Fructus aurantii immaturus* can significantly improve symptoms and quality of life in FC patients over a four-week treatment period.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional constipation; White atractylodes; *Fructus aurantii immaturus*; Clinical trial

Hou Y, Li YR, Wang H, Gong YX, Zhu BY, Gu YF. Efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in treatment of functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 694-700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/694.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.694>

摘要

目的: 评价大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘(functional constipation, FC)的疗效和安全性。

方法: 共筛选患者122例, 其中93例接受治疗, 82例完成研究。将FC患者随机分为治疗组和对照组, 分别予以生白术配伍枳实为君臣的中药水煎剂和聚乙二醇4000散(10 g), 口服2次/d, 连续4 wk。观察大便性状、便秘患者临床评分系统(cleveland constipation score)及便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life)变化。

结果: 在改善大便性状方面, 治疗组优于对照组($P = 0.014$); 除腹痛外, 两组均能改善便秘各项相关症状, 在排便频率、排便费力、排便不尽感及每次如厕时间方面, 治疗组优于对照组($P = 0.024$ 、 0.026 、 0.045 、 0.031)。治疗组在身体不适、担心与焦虑和满意度3个维度及总分均低于对照组($P = 0.030$ 、 0.041 、 0.037 、 0.044)。治疗期间常见的不良反应为腹痛、腹胀、肠鸣及腹泻, 停药后即缓解。

结论: 大剂量生白术配伍枳实能有效改善FC患者的相关症状, 提高患者的生活质量, 值得临床推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性便秘; 生白术; 枳实; 临床研究

核心提示: 本研究用70 g生白术配伍30 g枳实为君臣治疗功能性便秘(functional constipation, FC), 同聚乙二醇4000散治疗FC进行了疗效学与安全性比较观察。通过为期4 wk的治疗, 治疗组在改善大便性状、大便各项相关症状, 以及在便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life)评分方面均优于对照组, 提示大剂量生白术配伍枳实治疗FC更加有效。

侯毅, 李悠然, 王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞. 大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 694-700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/694.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.694>

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的慢性胃肠病^[1], 多见于成年女性和老年人^[2], 治疗效果往往不佳^[3], 严重影响患者的生活质量, 还与多种疾病的发生、发展密切相关^[4]。目前研究^[5-7]表明大剂量生白术治疗便秘有效, 而枳术相伍, 自《金匱要略》中的枳术汤起, 便是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典配对。江苏省中医院谷云飞教授传承名方, 博采众长, 根据多年临床经验, 在枳术汤的基础上进行化裁, 以枳实为臣相须君药大剂量生白术治疗FC中辩证属虚证者, 以增生白术通便之效, 现将治疗情况报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 共筛选出122例患者, 均来源于江苏省中医院2013-04/2014-04门诊, 患者知情同意, 并签署知情同意书。进入随机化病例96例, 运用随机表法分组对照研究, 接受治疗病例93例(图1)。两组患者在例数、性别、年龄、病程方面无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 西医诊断标准参照2006年国际功能性胃肠疾病(International Functional Gastrointestinal Diseases, FGIDS)-Rome III中FC的诊断标准^[8]: (1)必须包括下列2个或2个以上的症状: 至少25%的排便感到费力; 至少25%的排便为干球状便或硬便; 至少25%的排便有

■ 研究前沿

功能性便秘(functional constipation, FC)尚无确切有效的治疗药物和方案, 一般治疗主要是多饮水, 提高膳食纤维摄入, 适当运动, 培养良好排便习惯等, 如疗效不理想, 则考虑药物治疗。后者主要以泻药为主, 虽然有一定效果, 但大多存在停药后便秘复发的情况, 不得不反复用药, 最终导致泻药依赖性顽固性便秘, 严重者需行结肠切除术来缓解症状, 严重影响患者生活质量。因此, 寻找一种安全、可靠、疗效好的治疗方法, 成为FC的研究热点。

■ 相关报道

1978年魏龙骧老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效, 孟景春亦提出以大剂量白术治疗气虚便秘, 轻者亦需30 g, 重者可至120 g, 用生者效果更好, 引起诸多学者关注。

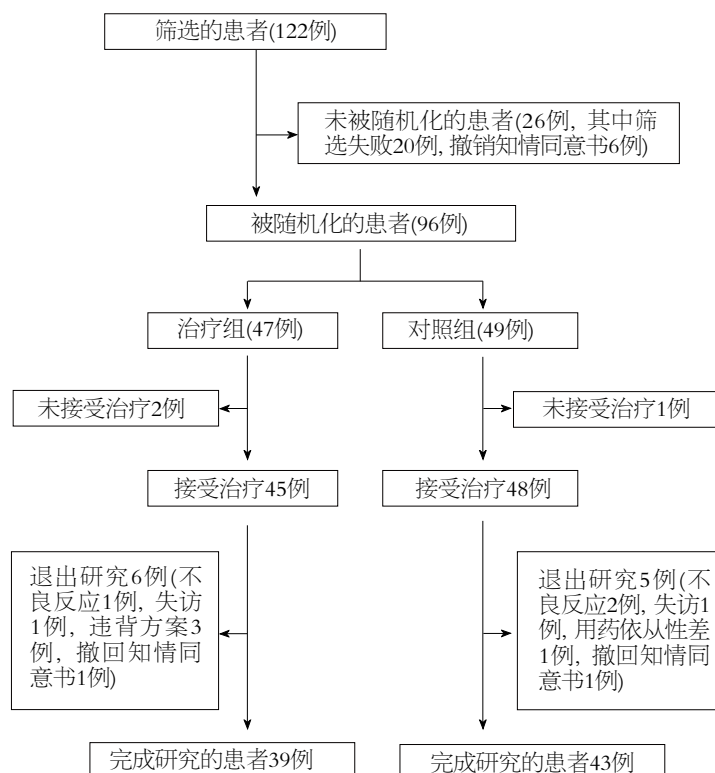


图1 纳入研究的患者分布状况。

不尽感; 至少25%的排便有肛门直肠梗阻感/阻塞感; 至少25%的排便需要手法帮助(如用手指助便、盆底支持); 便次<3次/wk; (2)在不使用泻药时很少出现稀便; (3)诊断之前症状出现至少已有6 mo, 且近3 mo症状符合以上诊断标准。中医诊断标准参照《中药新药治疗便秘的临床研究指导原则》中虚秘的诊断标准^[9]: (1)排便费力, 艰涩难下, 多日一便, 便质不一定干结; (2)面色无华; (3)头晕和/或心悸; (4)失眠和/或健忘; (5)舌淡白或瘀暗, 苔薄; (6)脉沉细或沉涩。符合(1)加(2)-(6)中的任一项即可。

1.2.2 纳入排除标准: (1)病例入选标准: 超过18周岁, 性别不限(育龄期妇女在研究期间需要采取避孕措施); 符合罗马III诊断标准; 符合中医虚秘诊断标准; 签署知情同意书者; (2)病例排除标准: 孕期及哺乳期的女性; 药物、手术、结直肠器质性疾病或内分泌紊乱、代谢障碍、神经障碍等引起的便秘; 合并不能控制的心血管、肺、肝、肾脏疾病者。

1.2.3 治疗: 治疗组服用谷云飞教授亲诊所开的生白术70 g、枳实30 g及随证配伍的中药(气虚明显者, 酌加黄芪、太子参、党参等; 兼血虚者, 可酌加当归、熟地、白芍等; 若兼阴虚者, 可酌加玄参、麦冬、沙参等; 若兼肾阳虚者, 可加肉苁蓉、巴戟天、仙灵脾等), 1剂/d, 每剂

水煎2次, 各取150 mL, 2次/d。对照组服用聚乙二醇4000散[商品名: 福松, 博福-益普生(天津)制药有限公司, 批号: F12485], 每次10 g(1袋), 2次/d, 以一杯水化服。两组疗程均为4 wk。整个研究期间, 如患者连续3 d未排便, 可使用开塞露, 如开塞露治疗无效, 可灌肠。在第1次给药前后48 h内, 不得使用开塞露或灌肠。

1.2.4 观察指标: (1)粪便性状评分, 治疗前及4 wk治疗结束后采用Bristol大便性状分型法计算大便性状积分: 1型为硬块散在(1分); 2型为硬块成条(2分); 3型为成条有裂纹(3分); 4型为成条光软(4分); 5型为软的团块状(5分); 6型为糊状便(6分); 7型为水样便(7分)^[10]。大便性状记录方式是患者根据Bristol大便分型图形自己记录; (2)便秘症状评分, 治疗前及4 wk治疗结束后采用便秘患者临床评分系统(cleveland constipation score, CCS)评价便秘症状, 该系统包括排便频率、排便费力程度、排净程度、腹部疼痛程度、每次大便时间、排便时需要帮助的类型、每24 h不成功的次数、便秘病程8个方面(根据从轻到重的程度积分依次为0-4分)。最低为0分, 最高为30分, 积分越高病情越严重; (3)生存质量评价, 治疗前及4 wk治疗结束后采用便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life, PAC-

表 1 治疗前患者一般情况

项目	治疗	对照	合计
<i>n</i>	45	48	93
性别[<i>n</i> (%)]			
男	11(24.44)	16(33.33)	27(29.03)
女	34(75.56)	32(66.67)	66(70.97)
年龄[范围(mean ± SD), 岁]	35–83(62.47 ± 15.18)	22–84(58.38 ± 19.44)	22–84(60.35 ± 17.34)
<65[<i>n</i> (%)]	12(26.67)	21(43.75)	33(35.48)
≥65[<i>n</i> (%)]	33(73.33)	27(56.25)	60(64.52)
病程[范围[M(QR)], 年]	1–50[7(8)]	2–55[8(12.25)]	1–55[8(11)]
既往用药及效果[<i>n</i> (%)]			
未曾用药	5(11.11)	3(6.25)	8(8.60)
曾用药且有效	6(13.33)	2(4.17)	8(8.60)
曾用药但效果欠佳	34(75.56)	43(89.58)	77(82.79)

■ 创新亮点

枳实、白术是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。现代研究亦发现单味生白术通便效果肯定。旨在前人经验的基础上, 探寻枳实、生白术配伍治疗FC的最佳剂量, 力图研发新型促肠动力中药制剂开辟道路。

表 2 大便性状评分[*n*(%)]

分型	治疗(<i>n</i> = 45)		对照(<i>n</i> = 48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1型	6(13.33)	0(0.00)	5(10.42)	3(6.25)
2型	20(44.44)	6(13.33)	16(33.33)	9(18.75)
3型	15(33.33)	14(31.11)	19(39.58)	21(43.75)
4型	4(8.90)	17(37.78)	8(16.67)	11(22.92)
5型	0(0.00)	6(13.33)	0(0.00)	3(6.25)
6型	0(0.00)	2(4.44)	0(0.00)	1(2.08)
7型	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
mean ± SD	2.38 ± 0.83	3.64 ± 1.03 ^{bc}	2.63 ± 0.89	3.10 ± 1.06 ^a

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

QOL)^[11]对疾病相关的生活质量进行评价, 包括患者生理、心理、便秘对生活的影响及满意度4个部分的内容, 共28条, 采用5(0-4)级评分。得分越高表示生活质量越低; (4)不良事件, 详细记录患者用药过程中出现的任何不良事件, 并按照国家良好药品临床试验规范(Good Clinical Practice)指导原则对不良事件进行评价。

统计学处理 采用意向性原则(intention-to-treat, ITT)分析药物疗效的所有相关数据, ITT分析包括本研究中经随机化并至少服用研究药物(中药水煎剂或福松)1次者。所有服用过的药物者均纳入安全性研究。采用SPSS16.0统计软件分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。患者提前退出时, 若已治疗 ≥ 2 wk, 末次填写粪便性状评分、CCS评分表、PAC-QOL评分表所得分数视为完成研究最终分数纳入

分析; 若 < 2 wk, 则视为无应答。

2 结果

2.1 两组患者大便性状评分比较 治疗后两组均能改善大便性状(治疗组、对照组分别为 $P = 0.001$, $P = 0.026$), 治疗组疗效更显著, 优于对照组($P = 0.014$)(表2)。

2.2 CCS评分比较 治疗后两组除腹痛外, 各项情况均得到改善(排便频率: 治疗组 $P = 0.014$, 对照组 $P = 0.040$; 排便费力: 治疗组 $P = 0.033$, 对照组 $P = 0.032$; 排便不尽感: 治疗组 $P = 0.017$, 对照组 $P = 0.031$; 每次如厕时间: 治疗组 $P = 0.034$, 对照组 $P = 0.047$; 每次去排便但没有排出来的次数: 治疗组 $P = 0.016$, 对照组 $P = 0.024$), 排便辅助方法的使用明显减少(治疗组 $P = 0.002$, 对照组 $P = 0.006$)。在排便频率、排便费力、排便不尽感及每次如厕时间方面, 治疗组优于对照组(P 值分别为0.024、0.026、

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定临床指导价值。

表 3 CCS评分[M(QR)]

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便频率	2(1.00)	0.0(0.50) ^{ac}	2(1.25)	1(1.25) ^a
排便费力	2(1.00)	1.0(2.00) ^{ac}	3(1.00)	2(1.50) ^a
排便不尽感	2(0.75)	1.0(0.75) ^{ac}	3(1.50)	2(2.00) ^a
腹痛	0(1.00)	0.0(0.00)	0(0.00)	0(0.25)
每次如厕时间	1(1.00)	0.5(1.00) ^{ac}	2(1.00)	1(1.00) ^a
排便辅助方法	1(0.00)	0.0(1.00) ^b	1(0.00)	1(1.00) ^b
空排的次数	1(1.00)	0.0(1.00) ^a	1(1.00)	1(1.50) ^a
总分	8(2.50)	2.0(1.50) ^{bd}	11(3.50)	6(3.00) ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组. CCS: 便秘患者临床评分系统.

表 4 PAC-QOL评分 (mean ± SD, 分)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
身体不适(1-4)	5.93 ± 2.97	3.50 ± 1.45 ^{ac}	8.54 ± 3.18	5.77 ± 3.37 ^a
心理社会不适(5-12)	10.07 ± 6.31	5.71 ± 4.25 ^a	11.62 ± 6.91	5.92 ± 4.96 ^a
担心与焦虑(13-23)	17.14 ± 11.78	8.21 ± 6.15 ^{ac}	20.23 ± 7.64	13.31 ± 6.09 ^a
满意度(24-28)	11.00 ± 4.00	7.36 ± 3.52 ^{ac}	13.54 ± 3.67	10.46 ± 3.80 ^a
总分	44.14 ± 20.70	24.79 ± 12.53 ^{bc}	53.92 ± 16.06	35.46 ± 13.44 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组. PAC-QOL: 便秘患者生活质量量表.

0.045、0.031). CCS总分比较, 治疗组及对照组治疗后的分数均明显优于治疗前(*P*值分别为0.004、0.007), 治疗组明显优于对照组(*P* = 0.002)(表3).

2.3 PAC-QOL评分比较 治疗后, 治疗组和对照组的各项评分均得到改善(身体不适: 治疗组*P* = 0.013, 对照组*P* = 0.041; 心理社会不适: 治疗组*P* = 0.042, 对照组*P* = 0.024; 担心与焦虑: 治疗组*P* = 0.018, 对照组*P* = 0.021; 满意度: 治疗组*P* = 0.017, 对照组*P* = 0.046). 身体不适、担心与焦虑、满意度比较, 治疗组均优于对照组(*P*值分别为0.030、0.041、0.037). 经治疗后, 两组的PAC-QOL总分均明显优于治疗前(*P*值分别为0.007、0.003), 治疗组优于对照组(*P* = 0.044)(表4).

2.4 药物安全性 治疗组45例患者中6例出现不良反应, 发生率为13.33%, 主要表现为腹痛(3例)、腹胀(4例)、肠鸣(1例)、稀便(2例)(有患者合并出现多个症状); 其中1例因腹泻症状退出研究. 对照组48例患者中出现不良反应8例, 发生率为16.67%, 主要表现为腹胀(6例)、稀便(1例)、排气多(4例)、恶心(1例); 其中2例因

腹胀严重退出研究. 停药后不良反应均消失. 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P* = 0.653), 2组患者均未见严重不良反应. 治疗终点、心电图及血生化检查较治疗前相比未见明显异常.

3 讨论

本研究为评价以生白术配伍枳实为君臣治疗FC中虚证便秘的有效性和安全性的随机、阳性药物对照研究, 结果显示疗效明显且耐受性良好. 用药4 wk后, 治疗组的大便性状、临床症状及生活质量评分均较用药前明显改善, 并优于对照组, 使用开塞露及灌肠的次数也显著减少. 这与我们前期的研究结果相吻合, 我们曾对白术、枳实组方中药制剂治疗慢性便秘的临床治疗的文献报道进行Meta分析, 共纳入10项研究, 1382例患者, 枳实制剂的痊愈率、总体有效率均优于对照组, 复发率低于对照组, 未发现明显不良反应. 两项研究均提示白术配伍枳实治疗便秘疗效可靠. 本研究为期4 wk, 在一定程度上预示了疗效的持续性, 但考虑纳入的患者大部分为老年人, 病程较长病情顽固,

突然停药症状易反复^[12], 从而导致依从性差, 故未设计停药后的疗效随访, 有待在以后更长期的研究中进一步证实和完善。

本研究中白术的用量高达70 g, 引经于《伤寒论》第174条: “伤寒八九日, ……其人大便硬, 小便自利者, 去桂加白术汤主之。”中首载大剂量白术治疗便秘的用药经验。1978年魏龙骧^[13]老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效, 孟景春^[14]亦提出以大剂量白术治疗气虚便秘, 轻者亦需30 g, 重者可至120 g, 用生者效果更好, 这在后期大量临床研究^[5-7]中得到验证。白术甘温, 长于健脾益气; 枳实辛苦微寒, 消胀除满, 行气消痞, 两药相伍, 有健脾理气通滞之功, 首见于《金匱要略》中的枳术汤, 并经后世化裁, 衍生《脾胃论》中的枳术丸、《古今医鉴》中的枳术散等等, 是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。故谷云飞教授传承名方, 结合多年临床经验, 臣30 g枳实以助白术通便, 温寒并用, 升降合功, 旋转中焦之气, 使之补而不滞, 消而不伤, 相得益彰, 尤善于虚证的便秘。教授亦根据气血阴阳虚辨证的不同, 进行药物随证加减, 以增疗效, 但考虑辨证调药的主观微妙导致临床推广的不易, 我们考虑下一步将生白术、枳实两味中药配伍制成中成药剂, 运用实验室研究进一步明确枳术通便的作用机制, 为开发新型通便中药制剂开辟道路。

本研究提示, 白术枳实中药煎剂与福松均具有较好的安全性和耐受性。两组的不良反应主要为腹痛、腹胀、腹泻、恶心等消化系统症状, 停药后自行消失, 未出现严重不良反应。而实验研究^[15-17]亦表明白术、枳实安全无毒, 为临床大剂量使用提供依据。福松为渗透性缓泻剂, 白术枳实配伍行气消痞, 与胃肠道促动力药物相比较可能更为合适, 但西沙比利、莫沙比利、替加色罗等因缺乏对五羟色胺(serotonin, 5-HT)₄受体的选择性, 还会与心脏的hERG钾通道和5-HT_{1B/D}受体等相互作用, 产生心脏不良反应^[18-20], 临床运用受到限制, 故我们选用中国慢性便秘诊治指南(2013)中公布的A级推荐药物聚乙二醇作为对照^[1]。本研究未提示治疗组与对照组出现心脏不良反应。指南亦同时A级推荐高选择性5-HT₄受体激动剂普芦卡必利治疗慢性便秘。研究^[21]表明, 普芦卡必利可刺激肠道产生高幅推进性收缩, 具有明显促动力作用, 能缩短结肠传输时间, 无心

脏毒性, 安全性和耐受性良好。我们前期也对普芦卡必利治疗慢性便秘的III期临床试验报道进行了Meta分析^[22], 证明普芦卡必利2 mg/d治疗慢性便秘安全有效。但该药于2013-05-29才在中国上市, 使我们的临床设计受到限制, 有待在以后的研究中进一步探讨。

总之, 在平均13年便秘病史的患者中, 83%既往治疗效果不佳, 大剂量生白术配伍枳实可显著改善FC的大便性状和相关临床症状, 也同时提高了便秘患者的生活质量, 且未见对生命体征产生明显不良影响, 在4 wk内疗效持续且耐受性良好。在以后的研究中, 需扩大样本量, 进一步研究其长期有效性及药物安全性。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉). 胃肠病学 2013; 10: 605-612
- 2 Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]
- 3 刘巍, 刘晓红, 方秀才, 周礼鲲, 杨希林, 柯美云, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 北京地区门诊慢性便秘患者多中心流行病学调查. 胃肠病学 2010; 15: 95-98
- 4 孙晓娜, 于金钟, 党中勤. 膳食纤维改善老年冠心病便秘患者症状的疗效观察. 中国老年学杂志 2009; 29: 1368
- 5 高春波. 重用白术治疗气虚性便秘56例. 中国肛肠病杂志 2007; 27: 15
- 6 邹晓华, 查安生. 重用生白术和莱菔子治疗功能性便秘68例. 安徽中医药大学学报 2014; 33: 33-34
- 7 张敏丽, 石小翠. 重用生白术塞因塞用治疗产后便秘36例. 浙江中西医结合杂志 2013; 23: 566-567
- 8 Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006; 130: 657-664 [PMID: 16530506 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.014]
- 9 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第1辑. 北京市卫生局, 1993: 131
- 10 Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672 DOI: 10.3109/00365529709011203]
- 11 Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540-551 [PMID: 16036506 DOI: 10.1080/00365520510012208]
- 12 柯美云. 慢性便秘的药物治疗. 中华消化杂志 2012; 39: 292-294
- 13 魏龙骧. 白术通便秘. 新医药学杂志 1978; 11: 9

- 14 孟景春. 白术为治气虚便秘专药. *江苏中医* 1994; 15: 20
- 15 赵安莎, 孙于兰, 张立实. 白术提取液安全性评价. *中国公共卫生* 2006; 22: 43-45
- 16 王东升, 李锦宇, 罗超应, 郑继方, 张世栋, 胡振英. 白术提取液急性毒性试验. *西北农业学报* 2011; 20: 40-43
- 17 林大都, 成金乐, 陈健文, 徐吉银, 刘培庆, 黄芝瑛. 枳实破壁粉粒对小肠推进及急性毒性作用的研究. *广东药学院学报* 2012; 28: 435-437
- 18 Busti AJ, Murillo JR, Cryer B. Tegaserod-induced myocardial infarction: case report and hypothesis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 526-531 [PMID: 15098809 DOI: 10.1592/phco.24.5.526.33351]
- 19 Tonini M, Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis* 2006; 24: 59-69 [PMID: 16699264 DOI: 10.1159/000090309]
- 20 De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 99-112 [PMID: 18199093 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01059.x]
- 21 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
- 22 侯毅, 谷云飞, 朱秉宜. 普芦卡必利治疗慢性便秘的系统评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 588-595

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



贵州省消化内镜从业人员诊疗的现状

周元昆, 庾必光, 刘模荣

周元昆, 庾必光, 刘模荣, 遵义医学院附属医院消化内镜科(贵州省消化内镜质量控制中心) 贵州省遵义市 563003
周元昆, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床工作和研究。

作者贡献分布: 本次调查由庾必光与刘模荣设计; 周元昆与刘模荣具体实施; 周元昆撰写; 刘模荣与庾必光审阅。

通讯作者: 刘模荣, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内镜科(贵州省消化内镜质量控制中心). zylmr@163.com

电话: 0852-8608155

收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-12-11

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Current status of diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners in Guizhou Province

Yuan-Kun Zhou, Bi-Guang Tuo, Mo-Rong Liu

Yuan-Kun Zhou, Bi-Guang Tuo, Mo-Rong Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College (the Quality Control Center of Digestive Endoscopy of Guizhou Province), Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Mo-Rong Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College (the Quality Control Center of Digestive Endoscopy of Guizhou Province), 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. zylmr@163.com

Received: 2014-11-18 Revised: 2014-12-11

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To investigate the current status of diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners in Guizhou, so as to provide a reference for improving their diagnostic and therapeutic levels and the training modes.

METHODS: We adopted an on-site survey by handing out questionnaires to each subject.

RESULTS: The technical levels of diagnosis and treatment in Guizhou Province were low, and the medical knowledge was lacking. There were obvious differences among different grades of hospitals, and the hospitals in developed provinces were much better than those in Guizhou Province. However, the facilities and implementation of further training were not ideal. The diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners and training situation in Guizhou Province need to be improved.

CONCLUSION: To improve the diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners in Guizhou, endoscopy room should be independently set and associated professionals should be arranged in second-class hospitals. The connections between third- and second-class hospitals should be strengthened, the training facilities should be improved, and standardized training of endoscopists should be reinforced.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Investigation; Practitioners; Digestive endoscopy; Guizhou Province

Zhou YK, Tuo BG, Liu MR. Current status of diagnostic and therapeutic levels of digestive endoscopy practitioners in Guizhou Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 701-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.701>

摘要

目的: 了解贵州省消化内镜从业人员诊疗技术水平状况, 为提高贵州省消化内镜从业人

背景资料

随着消化内镜的发展, 诊断性内镜的“多样化”, 治疗性内镜的“扩大化”已成为消化内镜的发展趋势, 对诊疗技术的要求和知识的掌握越来越高, 对从业人员的要求也越来越严格, 而对消化内镜从业人员诊疗状况的相关研究却较少。

同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

■ 研发前沿

通过调查初步了解目前贵州省消化内镜从业人员的诊疗状况, 为提高贵州省消化内镜从业人员的诊疗水平和规范化培训提供参考。

员诊疗水平及培训模式提供参考依据。

方法: 通过向参会的医师发放调查表, 进行现场问卷调查。

结果: 贵州省消化内镜从业人员诊疗技术力量较为薄弱, 诊疗知识不足, 并存在明显的院级差异, 与发达省份存在较大的差距; 而继续教育项目的设置、开展较不合理, 贵州省消化内镜从业人员的培养状况及诊疗水平有待提高。

结论: 为提高贵州省消化内镜从业人员诊疗水平, 在二级医院应设置独立的消化内镜室和配置专业人员, 同时加强三级和二级医院的联合, 改进继续教育项目的内容及形式, 完善消化内镜从业人员进修制度, 强化从业人员的规范化培训, 加大财政支持, 缩小与发达省份在消化内镜诊疗技术的差距。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 调查; 从业人员; 消化内镜; 贵州省

核心提示: 在本次调查中, 贵州省消化内镜从业人员诊疗水平与发达省份存在较大的差距, 且存在明显的院级差异, 而继续教育项目的设置、开展较不合理; 应改进继续教育项目, 完善消化内镜从业人员进修制度, 强化规范化培训, 同时应加强三级和二级医院的联合, 适当加大财政支持, 缩小与发达省份在消化内镜诊疗技术的差距。

周元昆, 虞必光, 刘模荣: 贵州省消化内镜从业人员诊疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 701-706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.701>

■ 相关报道

以往的报道主要集中在各省消化内镜的数量、使用及消毒等情况, 而随着各种新设备、新技术的出现, 对诊疗人员的要求越来越高, 对消化系统早癌、胆胰疾病的微创治疗, 经自然腔道内镜手术, 小肠镜的内镜诊疗等也日渐成熟, 从业人员对消化内镜的应用也越来越深入。

查方式, 对贵州省部分医院的消化内镜从业人员情况进行了现场问卷调查, 现将相关调查结果总结报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 通过贵州省消化内镜质量控制中心举办的消化内镜诊疗技术进展研讨、演示操作会议, 向参会的各级医院消化内镜医师发放调查问卷表共95张, 回收86张, 回收率90.53%。

1.2 方法

1.2.1 调查方式: 通过自行设计调查表, 向参会的医师进行现场问卷调查。

1.2.2 调查内容: (1)专科工作情况: 职称, 从事消化内镜年限, 进入消化内镜前所从事专业, 内镜操作情况, 诊疗工作中遇到的问题及解决方法; (2)个人继续教育情况: 继续教育方式及有效性, 进修地点及时间, 获得诊疗新信息的途径及诊疗过程中需要的帮助。

统计学处理 用SPSS15.0软件进行计量资料的统计描述和分析。

2 结果

2.1 消化内镜从业人员职称及从业年限 共调查30多家二级医院和10多家三级医院的参会消化内镜医师, 其中高级职称(副高及以上)共22人, 占比25.58%(22/86), 初中级(主治及以下)64人, 占比74.42%(64/86), 从业5年以上共46人, 占比53.49%(46/86), 而统计发现其前从事消化内镜者仅29人, 占比33.72%(29/86); 本次调查中, 在高级职称人员及专业性上三级医院明显优于二级医院, 而从业5年以上者差别不大(表1)。

2.2 消化内镜诊疗技术情况 所有被调查人员中, 胃镜操作者85人, 占比98.84%(85/86), 可常规胃镜治疗者46人, 占比约53.49%(46/86); 肠镜操作者43人, 占比50%(43/86), 可常规肠镜治疗者仅31人, 占比36.05%(31/86); 而会其他操作治疗者仅12人[内镜下黏膜切除术(endoscopic submucosal dissection, ESD)3人、内窥镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)3人、经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS)2人、超声内镜3人、小肠镜2人、胶囊内镜2人], 占比约13.95%(12/86); 且肠镜检查、胃肠镜治疗及其他操作主要集中于三级医院(表2)。

0 引言

自从消化内镜1973年引入我国以来, 其发展经历了从无到有、从小到大的过程^[1], 并且逐渐由单纯的检查诊断工具发展为诊治一体的新方法, 不仅能够做到全消化系的诊断, 而且可通过内镜下观察细胞的形态做出类似病理的诊断^[2]。所以各式操作方法越来越多, 对诊疗技术的要求和知识的掌握也越来越高, 对从业人员的要求也越来越严格, 然而对消化内镜从业人员诊疗水平状况的相关研究却较少, 基本无相关的文献报道。为了解贵州省消化内镜从业人员内镜诊疗技术水平状况, 本文通过问卷调

表 1 消化内镜从业人员职称及年限

院级	职称	消化内镜从业年限				从事消化内镜前专业				总数
		1年	2年	3-5年	5年以上	大内科	消化内科	外科	其他	
二级	高级	1	1	0	7	4	4	0	1	9
	初中级	8	6	14	20	36	11	0	2	49
三级	高级	0	0	1	12	6	7	0	0	13
	初中级	0	3	5	7	7	7	1	0	15

■创新盘点

本文着力于贵州省消化内镜从业人员的诊疗状况进行调查,以初步了解贵州省目前消化内镜的诊疗水平状况。

表 2 消化内镜诊疗情况

院级	职称	胃镜		肠镜		其他治疗
		检查	常规治疗	检查	常规治疗	
二级	高级	9	4	4	4	1
	初中级	48	15	16	4	1
三级	高级	13	12	11	11	7
	初中级	15	15	12	12	3
总数		85	46	43	31	12

2.3 消化内镜诊疗工作中遇到的问题及解决方法 在消化内镜诊疗过程中,遇见最多的问题主要是设备受限和知识不足,在二级及三级医院均有反映,而病员不足则主要反映在二级医院中;诊疗过程中遇到问题无法处理时,基本都采用转诊上级医院的方式(表3),且二级主要转诊三级医院,而三级医院主要转诊发达省份,表明贵州省消化内镜从业医师的诊疗水平和知识相比发达省份身份不足,有待提高。

2.4 继续教育方式 贵州省消化内镜从业人员的继续教育方式主要是参加学术会议为主,其次是脱产进修、自学和学习讲座,其他方式相对较少;而受益最大的是脱产进修,其次是参加学术会议、讲座及参加专科培训,而通过自学受益的相对较少。在二级医院中高级职称主要是通过学术会议、讲座和自学,而中级及以下除了参加学术会议外,主要以脱产进修为主,且感觉受益较为明显;在三级医院中高级职称和中级及以下主要是通过学术会议和讲座参加继续教育,而高级职称还常常自学,但受益较小,而在进修后感觉受益较为明显(表4, 5)。

2.5 进修学习地点及时间 贵州省消化内镜从业医师的进修时间以6 mo为主,二级医院进修以省内三级医院为主,而三级医院则以省外三甲医院为主,这表明了贵州省消化内镜从业医师的诊疗技术水平与发达省份存在着较大差距(表6)。

2.6 获得消化内镜诊疗新信息的途径及最需要

的帮助 在新信息的获取上途径较为单一,主要是通过学术会议,因此限制了新的诊疗技术和知识在贵州省的开展和传播。虽然在二级医院高级职称在阅读学术期刊/专著、浏览专业网站上高于中级及以下职称,在三级医院中差异较不明显,但其对诊疗技术和知识的提高有限;所以在最需要的帮助上,无论二级还是三级医院从业医师,主要都是以操作指导和短期的专题培训为主,而且三级医院在财政支持上的要求高于二级医院(表7)。

3 讨论

在对消化系疾病诊断、治疗的过程中,消化内镜的出现开创了新的先河,已成为胆胰、胃肠道等消化系疾病的最重要的诊疗手段之一^[3]。在过去的10年中,我国消化内镜的发展已进入了国际先进行列,消化内镜从业人员的诊疗水平也得到了巨大的提升,达到了国际先进水平,并逐渐有了自己的特色和优势^[4]。然而,由于地域、经济发展水平的限制,我国消化内镜从业人员诊疗水平也存在明显的地域差异。

贵州省消化内镜发展较晚,并受到历史和相关的管理体制等因素的影响,贵州省消化内镜从业人员诊疗技术不仅与发达省份消化内镜从业人员存在着较大的差距,而且在院级医院之间也存在较大的差距。在本次调查中发现,二级医院参与调查共者58人,高级职称仅9人,统计发现其前从事该专业者仅15人,

应用要点

本文初步了解了贵州省目前的消化内镜诊疗水平和继续教育情况, 为提高贵州省消化内镜诊疗水平, 缩小与发达省份的差距提高一定的理论参考.

表 3 消化内镜诊疗工作中遇见的情况及解决方式

院级	职称	诊疗中遇见的情况					解决方式			
		操作失败	并发症多	病员不足	设备受限	知识不足	院内会诊	转上级医院	求助上级医院	其他
二级	高级	0	0	3	6	3	3	2	4	1
	初中级	1	0	22	29	22	6	33	14	4
三级	高级	0	0	6	11	10	3	10	6	0
	初中级	0	0	2	7	13	5	7	3	5
总数		1	0	33	53	48	17	52	27	10

表 4 消化内镜从业人员继续教育方式

院级	职称	继续教育方式							
		学术会议	学术讲座	自学	脱产进修	学历提升	短期培训	参加专科培训	远程教育
二级	高级	7	5	6	2	3	2	2	1
	初中级	29	16	15	23	8	6	12	0
三级	高级	12	8	11	9	6	6	9	3
	初中级	10	8	5	4	5	3	5	2
总数		58	37	37	38	22	17	28	6

表 5 受益最大的继教方式

院级	职称	受益最大的继续教育方式							
		学术会议	学术讲座	自学	脱产进修	学历提升	短期培训	参加专科培训	远程教育
二级	高级	1	2	2	2	2	2	2	0
	初中级	14	13	6	25	1	4	12	0
三级	高级	10	5	2	8	2	4	5	2
	初中级	6	10	2	3	2	2	3	1
总数		31	30	12	38	7	12	22	3

从事大内科40人, 比例分别为15.52%(9/58)、25.86%(15/58)及68.97%(40/58); 三级医院参与调查者28人, 但是高级职称13人, 其前从事相关专业者14人, 大内科13人, 比例分别为46.43%(13/28)、50%(14/28)及46.43%(13/28), 在高级职称从业人员上三级医院明显优于二级医院. 从业5年以上者, 二级医院27人, 占46.55%(27/58), 三级医院13人, 占46.13%(13/28), 差别不大, 然而在诊疗技术水平上却差异明显, 在肠镜检查、胃肠镜常规治疗及常规治疗外的诊疗技术水平上, 三级医院从业人员的诊疗水平明显高于二级医院. 以上结果表明, 三级医院消化内镜不仅是高级职称从业人员, 而且在诊疗技术水平上, 整体明显优于二级医院, 这可能不仅与医院在科室设置和人员配置上有一定的关系, 而且也与我国优势医疗资源主要集中在三级大医院的历史原

因有关. 三级医院均设置了单独的消化内科和专业的消化内镜室, 配置了专业的消化内镜人员, 掌握了较好的诊疗技术, 而二级医院的从业人员大部分来自于大内科, 对专业熟悉程度不够, 接触消化内镜的时间不足, 而且高级职称人员自身的消化内镜诊疗技术有限, 导致二级医院在消化内镜人员培养上的先天及后天不足. 因此, 医院在科室设置中, 在条件允许的情况下, 应尽可能设置独立的消化内科和消化内镜室, 配备专业的消化内镜人员, 提高对消化内镜的认识, 以弥补先天不足, 并提高高级职称人员的胃肠镜诊疗技术水平以利于梯级人才的培养, 同时应加强三级医院对二级医院的帮扶, 进一步提高二级医院的胃肠镜诊疗技术水平, 通过二级医院从业人员诊疗水平的提高分流患者, 减少患者在三级医院的集聚, 以缓解患者的看病难、看病贵.

表 6 进修地点及时间

院级	职称	进修地点				进修时间(mo)				
		省内三甲	省外三甲	国外	其他	1	2	3	6	12
二级	高级	6	4	0	1	2	0	1	7	1
	初中级	30	14	1	2	2	3	13	18	10
三级	高级	2	12	0	0	0	0	3	9	2
	初中级	9	10	0	0	1	0	1	8	5
总数		47	40	1	3	5	3	18	42	18

表 7 诊疗技术新信息的获得方式及需要的帮助

院级	职称	获得诊疗新信息的途径				最需要得到的帮助			
		学术期刊/专著	专业网站	学术会议	其他	理论指导	操作指导	短期专题培训	财政支持
二级	高级	7	6	8	1	3	7	7	2
	初中级	21	23	33	1	18	34	26	15
三级	高级	10	9	11	1	8	12	11	8
	初中级	9	8	12	1	6	13	9	5
总数		47	46	64	4	35	66	53	30

■名词解释

经口内镜下肌切开术:是指通过经口的内镜,在食管黏膜层与固有肌层之间建立一条隧道,通过该隧道对食管下括约肌进行切开以治疗贲门失弛缓症的手术;
内镜下黏膜剥离术:是在内镜下黏膜切除术的基础上使用内镜下高频电刀及其他辅助设备对早期消化系统肿瘤进行切割、剥离的一项新技术;
早期胃癌:指胃癌仅侵及黏膜或黏膜下层,不论有无淋巴结转移。

在本次调查中还发现,贵州省从业人员在诊疗过程中遇见的问题主要是设备受限和诊疗知识不足,而诊疗过程中遇见无法处理的问题时均选择了转诊上一级医院,二级医院转诊三级医院,三级医院转诊发达省份,说明贵州省消化内镜从业人员的诊疗水平与省外发达省份存在较大的差距。这可能与贵州地区经济发展水平、从业人员的继续教育方式、医疗设备和诊疗知识不足等有关。而为了提高贵州省从业人员诊疗水平,贵州省已开展了多项继续教育项目,以学术会议参与人员较多,其次是脱产进修、自学和学术讲座,而以脱产进修受益最为明显,所需帮助也以操作指导和短期的专题培训较为迫切。目前我国消化内镜医师的培养多采用传统方式,仅有少部分采用了内镜模拟系统^[5],而通过内镜模拟系统可以使得内镜培训人员的操作技能得意提升^[6,7],并且杜奕奇等^[8]进一步通过“五步七评”法对消化内镜医师的培养已取得了很好的效果,并且已逐渐在全国推广,这为贵州省消化内镜医师的培养提供了借鉴和参考。随着消化内镜的不断发展,诊断性内镜的“多样化”,治疗性内镜的“扩大化”已成为消化内镜的发展趋势,对消化系早癌、胆胰疾病的微创治疗,经自然腔道内镜手术,小肠镜的内镜诊疗等也日渐成熟^[9]。而贵州省消化内镜新技术和新项目的发展相对滞后,虽然也开展了一些新技术,

但较为局限,对新技术缺乏了解和知识的不足限制了贵州省消化内镜的发展,如省外已开展的内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)^[10]及小肠镜辅助 ERCP^[11,12]等技术已取得了不错的成绩,但在贵州省还未开展;经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗已成为开展最多的国家之一^[13,14],早期胃癌(early gastric cancer, EGC)成为内镜研究的热点^[15],而贵州省才开始起步。因此,在对贵州地区消化内镜从业人员的培养上,应改进继续教育方式,加强和完善从业人员进修制度,强化从业人员的规范化培训,在适当加大二级医院投入和帮扶的同时,给予三级医院进一步的技术和财政支持,促进贵州地区新技术和新项目的发展,缩小与发达省份的差距,提高贵州地区消化内镜从业人员的诊疗水平;同时加强二三级医院联合,在节约医疗资源的同时,便于患者的转诊和治疗,以缩短患者的就诊时间,减轻诊疗费用。

本次调查参与者均为已开展消化内镜诊疗的二三级医院消化内镜从业人员,虽有一定的局限性,但基本反映了目前贵州省消化内镜从业人员的诊疗技术水平,以及目前的继续教育方式及受益情况。调查结果表明,贵州省消

同行评价

文章具有一定的创新性, 思路清晰, 设计合理, 具有一定的可读性.

化内镜从业人员诊疗技术水平存在着明显的院级差异, 且与省外发达省存在着较大的差距; 而在继续教育方式上, 需进行适当的调整, 强调进修学习和强化培训的作用, 以最有效的方式利于对从业人员诊疗水平的提升; 同时在科室设置上, 应尽量设立单独的消化内镜科室, 配置专业的从业医师和设备. 贵州省消化内镜诊疗水平的发展任重而道远, 通过本次调查, 希望可以对贵州省消化内镜从业人员的培养、继续教育方式提供参考, 提高贵州省消化内镜人员的诊疗水平, 逐步缩小与发达省份的差距, 促进本省消化内镜诊疗技术的发展.

参考文献

- 1 Bai Y, Li ZS. Evolution of gastrointestinal endoscopy in the mainland of China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2220-2223 [PMID: 20079112]
- 2 Classen M. Rise and fall of endoscopy. *J Dig Dis* 2010; 11: 195-200 [PMID: 20649731 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00438.x]
- 3 李兆申. 中国消化内镜的过去、现状与展望. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 81-83
- 4 Li Z, Yu T, Zuo XL, Gu XM, Zhou CJ, Ji R, Li CQ, Wang P, Zhang TG, Ho KY, Li YQ. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1146-1153 [PMID: 21111868 DOI: 10.1061/j.gie.2010.08.031]
- 5 杨均, 陈东风. 提高消化内镜培训质量的综合措施及临床实践. *重庆医学* 2011; 40: 1547-1548
- 6 Lightdale JR, Newburg AR, Mahoney LB, Fredette ME, Fishman LN. Fellow perceptions of training using computer-based endoscopy simulators. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 13-18 [PMID: 20620271 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.041]
- 7 Van Sickle KR, Buck L, Willis R, Mangram A, Truitt MS, Shabahang M, Thomas S, Trombetta L, Dunkin B, Scott D. A multicenter, simulation-based skills training collaborative using shared GI Mentor II systems: results from the Texas Association of Surgical Skills Laboratories (TASSL) flexible endoscopy curriculum. *Surg Endosc* 2011; 25: 2980-2986 [PMID: 21487880 DOI: 10.1007/s00464-011-1656-7]
- 8 杜奕奇, 王宇欣, 王东, 吴仁培, 金震东, 邹多武, 廖专, 刘枫, 王洛伟, 李兆申. 消化内镜培训新模式的建立与探索. *继续医学教育* 2014; 28: 1-3
- 9 李兆申. 消化内镜诊疗新进展. *上海医药* 2014; 35: 4-7
- 10 姚礼庆, 时强, 钟芸诗. 消化道肿瘤内镜微创治疗新进展. *中华消化杂志* 2012; 32: 424-426
- 11 Siddiqui AA, Chaaya A, Shelton C, Marmion J, Kowalski TE, Loren DE, Heller SJ, Haluszka O, Adler DG, Tokar JL. Utility of the short double-balloon enteroscope to perform pancreaticobiliary interventions in patients with surgically altered anatomy in a US multicenter study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 858-864 [PMID: 22975796 DOI: 10.1007/s10620-012-2385-z]
- 12 Moreels TG. Altered anatomy: enteroscopy and ERCP procedure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 347-357 [PMID: 22704576 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.03.003]
- 13 周平红, 李全林, 姚礼庆. 开展经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的要害. *中华消化杂志* 2012; 29: 601-603
- 14 Li QL, Chen WF, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Hu JW, Cai MY, Zhang YQ, Qin WZ, Ren Z. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 442-451 [PMID: 23891074 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.033]
- 15 杨爱明. 应用消化内镜新技术提高我国早期胃癌诊断率. *微创医学技术前沿* 2014; 9: 1-3

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



胰腺肉瘤样癌1例并文献复习

胡琪璐, 李宏奇, 夏廷毅

胡琪璐, 李宏奇, 夏廷毅, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科 北京市 100142

胡琪璐, 医师, 主要从事肿瘤学的基础研究。

作者贡献分布: 资料的收集及论文撰写由胡琪璐完成; 李宏奇与夏廷毅负责论文的修改及审批。

通讯作者: 夏廷毅, 主任医师, 100142, 北京市阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科。xiatingyi1959@21cn

电话: 010-68410099

收稿日期: 2014-10-21 修回日期: 2014-11-27

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-02-08

Key Words: Pancreatic neoplasms; Sarcomatoid carcinoma; Radiotherapy

Hu QL, Li HQ, Xia TY. A case of sarcomatoid carcinoma of the pancreas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(4): 707-710 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/707.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.707>

■背景资料

胰腺肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是极少见的胰腺恶性肿瘤, 早期难发现, 诊断难, 治疗效果及预后均较差。

A case of sarcomatoid carcinoma of the pancreas

Qi-Lu Hu, Hong-Qi Li, Ting-Yi Xia

Qi-Lu Hu, Hong-Qi Li, Ting-Yi Xia, Department of Radiation Oncology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Ting-Yi Xia, Chief Physician, Department of Radiation Oncology, Air Force General Hospital of PLA, 30 Fucheng Road, Beijing 100142, China. xiatingyi1959@21cn

Received: 2014-10-21 Revised: 2014-11-27

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-02-08

摘要

胰腺肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是一种非常罕见的胰腺恶性肿瘤, 临床少见, 早期难以诊断, 治疗效果及预后差。本例患者常规体检发现胰腺占位, 病理活检回报胰腺SC, 给予螺旋断层调强放疗, 1年复查未见复发及转移。螺旋断层调强放疗可作为早期胰腺SC的有效治疗手段之一, 鉴于报告例数较少, 其远期疗效还需进一步验证。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺恶性肿瘤; 肉瘤样癌; 放射治疗

Abstract

Sarcomatoid carcinoma of the pancreas is a rare clinical entity that is often difficult to diagnose early. The therapeutic effect and prognosis of the disease are poor. In the present case, a pancreatic occupying lesion was found in routine physical examination, and histopathological examination revealed sarcomatoid carcinoma. The patient received intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in June 2008. No recurrence or metastasis occurred within one year. Our case suggests that IMRT can be one of the effective treatments for sarcomatoid carcinoma of the pancreas.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

核心提示: 本例早期胰腺肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)采用螺旋断层调强放疗获得了有效控制, 而且不良反应可接受, 鉴于胰腺SC发病率低, 报告例数较少, 本例螺旋断层放射治疗的效果和经验值得借鉴。

胡琪璐, 李宏奇, 夏廷毅. 胰腺肉瘤样癌1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 707-710 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/707.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.707>

0 引言

肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是一种较少的癌和肉瘤样两种形态混合于一个瘤体

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院 消化内科

■ 研究前沿

本例报道的新颖之处在于此患者应用螺旋断层放射治疗取得了较好的疗效及预后。

内的恶性肿瘤, 大部分学者认为SC的本质是一种来源于上皮细胞的分化差的癌, 而不是肉瘤^[1-5], 常发生于呼吸道、肺、乳腺及肾, 但都比较少见。原发于胰腺的SC在临床上更是罕见, 占胰腺肿瘤的1.56%, 占胰腺非内分泌恶性肿瘤的2%-7%, 临床及影像诊断较为困难, 多无特异性临床症状, 可有类似胰腺癌表现^[6-8], 早期难以诊断, 治疗效果及预后很差。针对中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科收治的1例胰腺SC患者的临床表现、病理特征、放射治疗及预后等方面进行报告, 并结合文献进行讨论, 以提高对本病的认识。

1 病例报告

王某, 男, 61岁。因“上腹部胀满不适半月余”入院。查体未见异常。腹部增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示: 胰腺头颈部见类圆形异常信号影, 大小约4.5 cm×7.1 cm, 边界欠清晰(图1)。考虑为胰腺头颈部囊性为主肿块, 其内见多发液平; 考虑胰腺癌可能性大, 不能完全除外胰腺瘤。正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)提示胰头颈部内不规则团块氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢不均匀异常增高软组织密度病灶, 考虑为胰腺癌, 其生物学特点提示胰腺癌可能性大, 肿瘤局限于腺体内, 腹腔及腹膜后未见明显异常高代谢淋巴结转移病灶。行穿刺活检, 病理回报: 穿刺组织示弥漫排列的肿瘤细胞(图2), 结合免疫组织化学符合胰腺SC。免疫组织化学: CK20(-)、CK7(+), CK(+), CD34(-), CD68(+), CAM5.2(+), NapsinA(弱+), P53(++), Ki-67(30%), Her-2(-), 波形蛋白(Vimentin, VIM)(+++), 平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)(-), 赖氨酸(lysine, Lys)(+), 结合蛋白(Desmin)(-)。患者胰腺SC, 定性诊断明确, 分期T₂N₀M₀, I b期。治疗方案: 患者拒绝手术, 我科决定进行立体定向放疗。由于SC恶性程度高, 对放疗敏感性低, 局部放疗需要提高剂量才有可能控制, 为更好地保护相邻胃及十二指肠等正常组织, 选用了TOMO螺旋断层放疗系统, 具体方案为: 从肿瘤外周向中心剂量依次计划靶区体积(planning target volume, PTV)/临床靶区体积(clinical target volume, CTV)/肿瘤体积(gross target volume, GTV)/肿瘤内体积(inter gross target volume, iGTV): 50 Gy/60

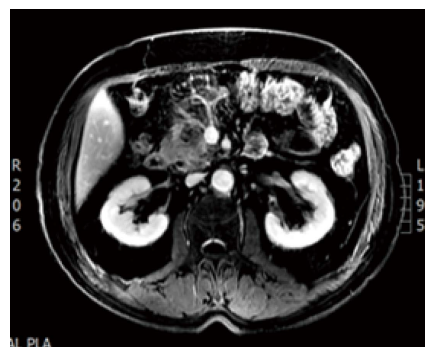


图1 治疗前腹部增强MRI图片. MRI: 核磁共振成像。

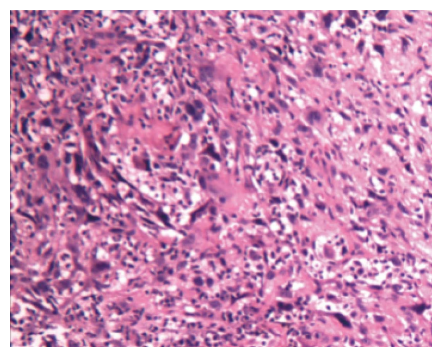


图2 病理检查结果(×400)。

Gy/70 Gy/80 Gy/20 f, 5 f/wk, 放疗靶区图及剂量容积直方图(dose-volume histogram, DVH)如图3。放疗按计划结束后出院并定期随访。结果: (1)随访结果: 患者放疗后定期复查, 提示病灶稳定。13 mo复查腹部增强MRI提示局部肿瘤缩小, 未见肿瘤转移(图4)。放疗不良反应: 患者放疗第18次左右出现左上腹间断性疼痛, 行电子胃镜检查提示: 胃窦多发浅溃疡, 十二指肠球炎。给予对症治疗后好转。出院后1 mo内上腹部持续性疼痛, 复查胃镜仍提示胃溃疡, 体质量下降10 kg, 给予止痛、抑酸及保护胃黏膜等治疗后腹痛开始缓解。6 mo时疼痛较前明显减轻, 体质量上升约5 kg。13 mo复查时疼痛症状已完全缓解, 精神、饮食良好, 体质量78 kg, 较前上升8 kg左右。

2 讨论

2.1 临床特点 胰腺SC是一种非常罕见的胰腺恶性肿瘤, 主要来自胰腺的导管和腺泡^[2,6,8]。发病年龄常在60岁以上, 50岁以下的患者十分罕见。胰腺SC早期一般无症状, 晚期可出现黄疸、恶心、呕吐、消瘦等胆道及消化系梗阻的症状^[9]。因其临床进展快, 生长迅速, 侵袭力强, 与相同部位发生的低分化癌表现相似, 肿

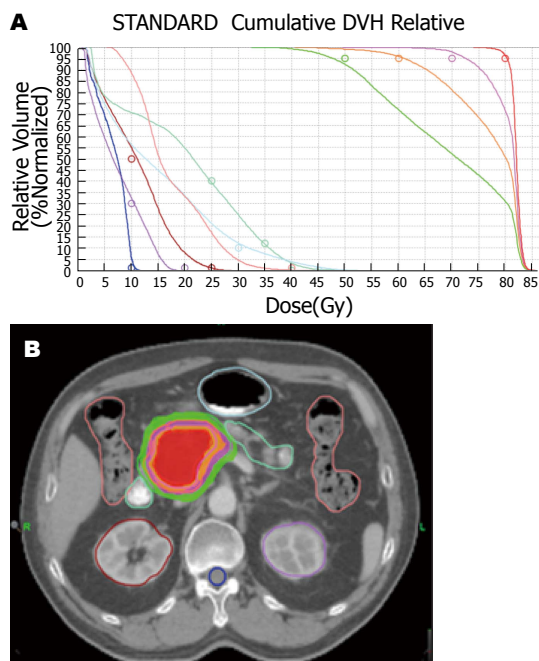


图3 放疗计划图. A: DVH图; B: 放疗计划图. DVH: 剂量容积直方图.

瘤内窥镜下观察其形态呈息肉状, 常常突入到管腔中, 引起梗阻症状, 发现时大多已是晚期^[2]. 其影像学表现与胰腺神经内分泌肿瘤、肿块型胰腺炎等富血供胰腺肿瘤表现相近^[6]. 该患者因“上腹部胀满不适”就诊, 临床分期T₂N₀M₀, I b期, 属于早期, 临床症状不明显. 影像学表现与文献报道相符^[6].

2.2 转移途径、病理及免疫组织化学 SC首先趋向于区域淋巴结转移, 而不是经血道转移至肝脏, 生物学行为与分化差的癌相同^[1,2]. SC的大体形态呈息肉状. 界限相对清楚, 切面可伴有出血、坏死、骨化, 表面可发生溃疡. 镜下癌组织可表现为浸润癌或者是原位癌, 癌在其中的比例低于50%, 一般为5%-20%. 电镜下不仅癌的部分, 而且肉瘤部分的细胞也可具有张力微丝或细胞间连接等上皮细胞超微结构形态特征^[1,2,10]. 胰腺SC的癌细胞可分4型, 分别为多型性巨细胞型、恶性巨细胞型、梭形细胞和圆形细胞未分化型^[11,12]. 免疫组织化学染色表明癌和肉瘤部分的细胞均表达VIM, 表明肿瘤分化很差. 癌组成部分表达上皮性标志物角蛋白(keratin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)^[1,2]. 肉瘤样组织除表达间叶性标记VIM外, 有时肌源性和神经源性标记如SMA、Actin、NSE、S-100可阳性, 并常见灶性或片状上皮性标记CK、EMA表达^[13-15]. 本病例未给予病理分型, 免疫组织化学VIM(+++),

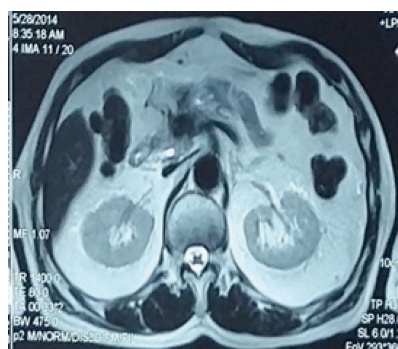


图4 治疗后13 mo腹部增强MRI图像. MRI: 核磁共振成像.

与上述相符, 支持其病理结果.

2.3 诊断标准及鉴别诊断 根据相关文献提示诊断胰腺SC必需满足以下3个条件: (1)原发于胰腺, 而非邻近脏器肿瘤侵袭而来; (2)肿瘤内的组织像要有50%以上具有肉瘤样特征; (3)同时又必须证明组织像中肉瘤样成分具有上皮性标志物而非间叶来源^[16-19], 主要与癌肉瘤进行鉴别^[13]. 与胰腺本身病变的鉴别主要有胰腺神经内分泌肿瘤、部分胰腺实性假乳头状瘤、肿块型胰腺炎以胰头部多见.

2.4 治疗 目前除手术治疗、放疗和化疗外尚缺乏更有效的治疗手段. 临床上对待SC应按低分化癌处理. SC的预后以及对化疗、放疗的反应与分化差的癌相同. 但是近年放疗技术发展迅速, 体部立体定向放疗、调强放疗以及螺旋断层放疗等技术都可提高靶区照射剂量, 减少靶区外正常组织受照射剂量, 从而提高胰腺癌的局部控制率^[20-24]. 因胰腺SC对放疗敏感性低, 需要给予局部高剂量, 加之胰腺离肠管较近, 故选择TOMO螺旋断层放射治疗. 治疗过程顺利, 该治疗方案说明对于肿瘤来说, 放射敏感性只是相对而言的, 只要可以很好地保护好周边危及器官, 提高肿瘤受照剂量达致死剂量即可杀死肿瘤细胞, 取得良好的局控. 而对于放疗不良反应来说, 患者治疗结束后出现胃溃疡, 给予对症治疗后缓解, 属于患者可耐受的范围.

2.5 预后 胰腺SC的预后以及对放疗的反应与分化差的癌相同. 因胰腺SC诊断困难, 加之其异型性明显、侵袭性强, 就诊时多数已经发生转移, 失去手术机会, 故预后极差. SC患者的5年生存率很低, 多数在诊断后半年内死亡. 但其确切死亡率与5年生存率尚无可靠报道. 少数文献中提到未经手术治疗者, 中位存活时间6-9 mo^[1,2,8,19]. 本例报道患者治疗后13 mo复查时疼痛症状完全缓解, 体质量增加, 体力好转,

名词解释

螺旋断层放疗: 螺旋断层放疗是一种依托于螺旋断层放射治疗系统TOMO设备的癌症放射治疗方法, 是当今最先进的肿瘤放射治疗技术. 螺旋断层放疗装置, 集调强适形放疗(intensity modulation radiated therapy, IMRT)、影像引导调强适形放疗(image guide radiation therapy, IGRT)、剂量引导调强适形放疗(dose guide radiation therapy, DGRT)于一体, 其独创性的设计使直线加速器与螺旋CT结合, 突破了传统加速器的诸多限制, 在CT引导下360度聚焦断层照射肿瘤, 对恶性肿瘤患者进行高效、精确的治疗.

■同行评价

本文对胰腺SC及其放疗疗效的分析详尽, 在临床具有很好的指导意义。

糖类抗原与癌胚抗原恢复正常, 腹部增强MRI未见肿瘤复发和转移。预后与文献报道稍有差异。分析原因考虑有两点: (1)及时接受了有效的放疗: 患者常规体检发现, 未有大的不适症状, 临床分期T₂N₀M₀, I b期, 发现较早及时给予局部放射治疗; (2)更有效的剂量分割模式: 因TOMO螺旋断层放疗可更好地保护周围危及器官, 提高靶区照射剂量, 致使在危及器官可耐受的范围内给予肿瘤局部加量, 采用了PTV/CTV/GTV/iGTV: 50 Gy/60 Gy/70 Gy/80 Gy/20次的方案, 提高了局控率。

总之, 胰腺SC虽是一种十分罕见, 诊断困难, 治疗效果及预后极差的肿瘤, 但本例早期胰腺SC采用螺旋断层调强放疗获得了有效控制, 而且不良反应可接受, 鉴于胰腺SC发病率低, 报告例数较少, 本例螺旋断层放射治疗的效果和经验值得借鉴。

3 参考文献

- Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 118-127 [PMID: 8367621]
- 赵海璐, 刘志. 癌肉瘤和肉瘤样癌. 军医进修学院学报 1996; 17: 230-231
- Takubo K, Tsuchiya S, Nakagawa H, Futatsuki K, Ishibashi I, Hirata F. Pseudosarcoma of the esophagus. *Hum Pathol* 1982; 13: 503-505 [PMID: 7076230 DOI: 10.1016/S0046-8177(82)80036-1]
- Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of esophageal and gastric tumours. WHO international histological classification of tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1990
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. WHO international histological classification of tumours. 3rd ed. Berlin: Springer, 1999
- 朱庆强, 朱文荣, 吴晶涛, 陈文新, 王守安. 胰腺肉瘤样癌的多层螺旋CT检查特征. 中华消化外科杂志 2013; 12: 612-615
- Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 507-535 [PMID: 16257126]
- 陈咏莲, 孙景洲. 胰腺肉瘤样癌二例报告. 第三军医大学学报 1995; 16: 97
- Pomianowska E, Gladhaug IP, Grzyb K, Røsok BI, Edwin B, Bergsetuen DS, Mathisen O. Survival following resection of pancreatic endocrine tumors: importance of R-status and the WHO and TNM classification systems. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 971-979 [PMID: 20441530 DOI: 10.3109/0365521003782363]
- 刘筱青, 方铄华. 肉瘤样癌、癌肉瘤的临床与病理. 医学理论与实践 2004; 17: 33-34
- de Juan C, Sanchez M, Miquel R, Pages M, Ayuso JR, Ayuso C. Uncommon tumors and pseudotumoral lesions of the pancreas. *Curr Probl Diagn Radiol* 2008; 37: 145-164 [PMID: 18502323]
- Terada T. Primary sarcomatoid malignant mesothelioma of the pericardium. *Med Oncol* 2012; 29: 1345-1346 [PMID: 21328086]
- 丁华野, 廖松林. 癌肉瘤和肉瘤样癌. 诊断病理学杂志 1999; 6: 56-57
- 方铄华, 倪型灏. 喉部肉瘤样癌11例临床病理分析. 中国肿瘤 2002; 11: 547-548
- 方铄华, 陈波, 吴梅娟. 食管肉瘤样癌. 河南肿瘤学杂志 2002; 15: 237-239
- 谭黄业, 耿协强. 胰腺肉瘤样癌1例. 临床军医杂志 2005; 33: 528
- 侯德法, 孟刚, 郝大海. 肉瘤样癌形态学及免疫组织化学观察. 安徽医科大学学报 2008; 43: 627-630
- 金华, 皋岚湘. 胰腺肉瘤样癌1例. 诊断病理学杂志 2000; 7: 131
- 方铄华. 肉瘤样癌及癌肉瘤的新认识. 肿瘤研究与临床 2005; 17: 138-139
- 夏廷毅. γ(X)-线立体定向放射治疗临床应用规范和治疗进展. 中国癌症杂志 2006; 16: 454-458
- 夏廷毅, 孙庆选, 于涌, 常冬妹, 崔纪青. 体部γ-刀治疗52例胰腺癌的疗效分析. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 86-88
- 常冬妹, 夏廷毅, 李平, 孙庆选, 王颖杰, 李宏奇, 范乃斌, 吴伟章. 全身γ刀治疗局限期胰腺癌临床结果分析. 中华放射肿瘤学杂志 2009; 18: 470-473
- 夏廷毅, 于勇, 孙庆选. 全身γ刀治疗胰腺癌75例临床结果分析. 中国肿瘤 2006; 15: 518-521
- 吴伟章, 李宏奇, 王颖杰, 王进, 王勇, 夏廷毅. 胰腺癌伽玛刀和加速器治疗计划剂量学比较. 中国医学物理学杂志 2010; 27: 1984-1987

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由411位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

■ 《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d。3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17

2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07

欧洲癌症研究协会大会(EACR)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15

2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)

会议地点: 土耳其

联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13

2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)

活动地点: 西班牙

联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21

2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 新加坡

联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28

2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19

2015中国超声医学学术大会(CCUM)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22

2015年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25

第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)

会议地点: 法国

联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26

2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09

2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08

欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19

美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02

2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28

2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)

会议地点: 德国

联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04

第17届世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29

第18届欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29

第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02

世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21

第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28

第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06

亚太消化病周(APDW)

会议地点: 台湾

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

蔡全才 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学
与循证医学中心

崔莲花 教授
青岛大学医学院公共卫生系

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

高国全 教授
中山大学中山医学院生化系

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

英卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

缪应雷 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

沈琳 副教授
北京大学临床肿瘤学院

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院

汤朝晖 副主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王凯 教授
山东大学齐鲁医院

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

徐灿 副教授
上海市长海医院

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张倜 主任医师
天津医科大学肿瘤医院

朱建伟 教授
南通大学附属医院

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 2 月 18 日 第 23 卷 第 5 期 (Volume 23 Number 5)



5/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由442位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市82位、北京市65位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省25位、陕西省21位、黑龙江省20位、山东省15位、湖北省13位、吉林省13位、天津市12位、浙江省12位、福建省10位、四川省10位、贵州省10位、湖南省9位、河北省9位、广西壮族自治区8位、新疆维吾尔自治区8位、江西省7位、安徽省7位、云南省6位、重庆市5位、河南省3位、甘肃省2位、海南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授

陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授

董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授

李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师

张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
鄧敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授

高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师

禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学
杜群研究员
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授

袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员

张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学
成杰副主任护师
丁焕娟副主任护师
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
靳雁副主任护师
李卡副主任护师
李连红主任护师
李秀芬副主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
马燕兰主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
孙丽娟副主任护师
唐碧云主任护师
陶然主管护师
王春英副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
薛海燕副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
周谊霞副教授
朱颖副主任护师

基础研究

- 711 清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响
陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星
- 719 胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响
方兴国, 赵逵, 朱蓉, 付晓霏, 王红

文献综述

- 728 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况
彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建
- 735 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展
周佳, 杨晋辉
- 741 HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制
夏华, 朱明月, 李孟森
- 748 针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展
王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌

研究快报

- 754 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响
黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮
- 761 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响
荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广
- 767 Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响
许进军, 甘宁

临床经验

- 772 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会
李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智
- 777 耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响
王玉芬, 刘冀, 李容
- 782 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响
马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红
- 788 高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析120例
王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智

- 793 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值
王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰
- 800 二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较
王雪峰, 陈海英
- 804 整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果
刘妍, 王靖
- 809 腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效
程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军
- 813 早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系统综述及Meta分析
莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生
- 823 老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素
赵涛, 曲峰, 冯莉莎
- 828 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用
张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅
- 834 树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系
江勇, 吕宗舜, 张志广, 韩涛
- 839 E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义
李龙龙, 赵泽亮, 王海江
- 846 治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响
傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋
- 852 CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系
盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民
- 857 肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用
牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明
- 862 血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用
张桂芬, 邓为民
- 866 潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果
徐娴, 张振玉, 孙为豪
- 871 糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性
赵金河
- 876 脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系
汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园

病例报告

- 881 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例
刘梅, 王红, 李红平

目次

世界华人消化杂志
2015年2月18日 第23卷 第5期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

734 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
753 《世界华人消化杂志》参考文献要求
760 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
799 《世界华人消化杂志》外文字符标准
851 《世界华人消化杂志》栏目设置
861 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
875 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈国凤, 主任医师, 医学博士, 博士研究生导师, 肝纤维化诊疗中心主任, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院肝纤维化诊疗中心. 从事传染病临床工作29年, 对各种类型慢性肝病, 如病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝病等的诊断、鉴别诊断和治疗, 尤其是对于难治性丙型肝炎的抗病毒治疗积累了丰富的经验. 对各种类型慢性肝病无创肝纤维化检测特征及意义的研究具有较深的造诣. 发表论文100篇, 主编专业书籍2部, 参编10部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2015-02-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 5 February 18, 2015

BASIC RESEARCH

- 711 Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection
Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X
- 719 Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823
Fang XG, Zhao K, Zhu R, Fu XF, Wang H

REVIEW

- 728 Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells
Peng Y, Li SM, Li GY, Ma J, Zhao TJ
- 735 Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis
Zhou J, Yang JH
- 741 HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells
Xia H, Zhu MY, Li MS
- 748 Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation
Wang KY, Yu Z, Liang C, Xu B

RAPID COMMUNICATION

- 754 Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury
Huang C, Ren TT, Wang YP, Cheng ML
- 761 Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF- κ B in pancreatic stellate cells
Rong YM, Xia SH, Xiang XH, Chen K, Zhang ZG
- 767 Effect of simultaneous Sirtinol and *K-ras* knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells
Xu JJ, Gan N

CLINICAL PRACTICE

- 772 Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases
Li ZB, Li PY, He L, Zhu HD, Zhao Q, Tian DA, Liao JZ
- 777 Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life
Wang YF, Liu J, Li R
- 782 Itopride combined with α -lipoic acid for patients with diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin
Ma G, Dai WJ, Yan W, Zhang H

- 788 Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases
Wang J, Chen WG, Tian SX, Han YZ
- 793 Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors
Wang YN, Li YM, Lu XF
- 800 Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma
Wang XF, Chen HY
- 804 Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation
Liu Y, Wang J
- 809 Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis
Cheng LM, Zhang GZ, Liu Y, Sun ZD, Zhang XJ
- 813 Early ERCP vs early conservative management in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis
Mo C, Sun G, Zhang L, Lu ML, Wang YZ, Xu MB, Yang YS
- 823 Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease
Zhao T, Qu F, Feng LS
- 828 Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer
Zhang GY, Liu Y, Jie ZG, Li ZR, Cao Y
- 834 Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis
Jiang Y, Lv ZS, Zhang ZG, Han T
- 839 Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang
Li LL, Zhao ZL, Wang HJ
- 846 Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy
Fu XJ, Zhao J, Wang Z, Zhang JF
- 852 Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Sheng X, Liu HS, Shen JY, Feng W, Qin JM
- 857 Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer
Niu WB, Li ZY, Zhou CX, Wang GY, Yu YM
- 862 Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers
Zhang GF, Deng WM
- 866 Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy
Xu X, Zhang ZY, Sun WH
- 871 Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver
Zhao JH
- 876 Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome
Wang XJ, Zeng HY, Zhou QY, Zhao L, Zhang Y

CASE REPORT

- 881 A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease
Liu M, Wang H, Li HP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 5 February 18, 2015

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo-Feng Chen, Chief Physician, Diagnosis and Treatment Center for Hepatic Fibrosis, 302 Military Hospital of China, 100 West 4th Ring Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响

陈智龙, 吕永慧, 王 玓, 涂 星

陈智龙, 广州中医药大学附属广州市中医医院 广东省广州市 510405
吕永慧, 广州市中医医院脾胃科 广东省广州市 510130
王玓, 广州中医药大学中药学院 广东省广州市 510006
涂星, 广州中医药大学第一附属医院药学部 广东省广州市 510405

陈智龙, 在读博士, 主要从事中医内科学消化病研究。

作者贡献分布: 吕永慧主要完成课题的设计与指导, 参与全部研究过程, 提供实验所需经费, 论文的撰写与修改; 陈智龙负责动物造模、取材及数据处理与分析, 论文的撰写; 王玓负责观测指标分析和测定, 论文的修改; 涂星负责实验相关资料收集与论文修改。

通讯作者: 吕永慧, 教授, 主任医师, 510130, 广东省广州市荔湾区珠玑路16号, 广州市中医医院脾胃科。scaltor@163.com
电话: 020-81226141

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection

Zhi-Long Chen, Yong-Hui Lv, Ding Wang, Xing Tu

Zhi-Long Chen, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Yong-Hui Lv, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China

Ding Wang, School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Xing Tu, Pharmaceutical Department, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yong-Hui Lv, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou

Hospital of Traditional Chinese Medicine, 16 Zhuji Road, Liwan District, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China. scaltor@163.com

Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To observe the effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on the content of nitric oxide (NO) in blood and the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: After the successful induction of *H. pylori* infection in mice, the model mice were treated with Qingre Huashi Shuwei Fang, triple therapy (amoxicillin, esomeprazole sodium and clarithromycin), or Qingre Huashi Shuwei Fang combined with triple therapy. Non-treated model rats or normal rats were used as controls. After treatment, the content of NO in blood was determined by the Griess method, and the expression of iNOS in gastric tissue was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: In the model group, chronic inflammation in gastric tissue was observed, and the content of NO in blood and the expression of iNOS in gastric tissue increased significantly. The content of NO in blood and the expression of iNOS were significantly decreased in the Qingre Huashi Shuwei Fang group. The *H. pylori* eradication in the Qingre Huashi Shuwei Fang combined with triple therapy group was better than that in the triple therapy group.

CONCLUSION: Qingre Huashi Shuwei Fang

■背景资料
幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在全世界范围感染率超过50%, 我国平均感染率为55%。目前大量的研究证实*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌的发生、发展有密切关系, 是极其重要的始动因素。

■同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

研发前沿

目前研究多集中于开发清除*H. pylori*更优方案。现临床上主流的采用三联抗生素疗法存在患者依从性差、不良反应大和抗生素耐药等缺点。而中药复方因其具有不良反应小、耐药性少,不会引起肠道菌群失调等优势,正成为辅助根除*H. pylori*的研究热点。

can reduce gastric mucosal injury caused by *H. pylori* infection, and this may have a relationship with its negative effect on the expression and release of iNOS in gastric tissue.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; iNOS; NO; Qingre Huashi Shuwei Fang

Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X. Effects of Qingre Huashi Shuwei Fang on serum nitric oxide and expression of inducible nitric oxide synthase in gastric tissue in mice with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 711-718 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/711.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.711>

摘要

目的: 观察清热化湿舒胃方对KM小鼠感染幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)动物模型血清中一氧化氮(nitric oxide, NO)含量和胃组织中诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达的影响。

方法: 在复制KM小鼠*H. pylori*感染模型的基础上, 分为清热化湿舒胃方组、三联抗生素治疗组、清热化湿舒胃方结合三联抗生素组和模型对照组, 并分别进行干预和治疗。治疗结束后采用硝酸还原酶法测定各组小鼠血清中的NO含量, 采用免疫组织化学法测定各组小鼠胃组织中iNOS的表达量。

结果: 所建立的*H. pylori*感染小鼠模型出现*H. pylori*在胃组织大量定植并造成胃黏膜慢性炎症损伤, 体内NO含量和胃组织iNOS表达显著升高; 清热化湿舒胃方干预后胃黏膜慢性炎症评分、体内NO含量和胃组织iNOS表达显著降低, 其与三联抗生素联用对*H. pylori*的根除效果优于单用三联抗生素。

结论: 清热化湿舒胃方具有修复*H. pylori*感染所致胃黏膜炎症损伤的作用, 其机制可能与降低胃组织iNOS活性表达和体内NO释放有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 诱导性一氧化氮合酶; 一

氧化氮; 清热化湿舒胃方

核心提示: 本实验对比清热化湿舒胃方与三联抗生素及二者联合用药对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染小鼠根除率及其胃黏膜中一氧化氮(nitric oxide)及诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase)水平的影响。进一步揭示了清热化湿舒胃方修复胃黏膜的作用机制, 为清热化湿舒胃方的临床应用与推广提供了实验依据与理论支持。

陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星. 清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO和胃组织iNOS表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 711-718 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/711.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.711>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性萎缩性胃炎、消化性溃疡的重要致病因素之一^[1,2], 其在胃窦部位定植后迅速繁殖并释放各种毒素, 直接引起黏膜上皮细胞的损害并激活炎症细胞使黏膜的炎症反应加重, 导致溃疡的形成^[3,4]。有研究^[5-7]表明, 一氧化氮(nitric oxide, NO)在这一过程中起到不可忽视的作用, 且*H. pylori*感染可引起胃黏膜上皮细胞中诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活性增强。清热化湿舒胃方主要由姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗等11味药物组成, 前期研究^[8]表明其对*H. pylori*感染所致的胃炎具有一定的临床疗效, 但其作用机制尚不明确。本研究拟采用*H. pylori*感染的KM小鼠作为研究对象, 探讨清热化湿舒胃方单用及与三联抗生素合用时对模型小鼠血清中NO的含量和胃组织中iNOS的表达量的影响, 初步探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 66只KM小鼠, SPF级, 体质量35 g±5 g, 6-8周龄, 雌雄各半, 购自广州中医药大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(粤)2013-0020。实验操作在广州中医药大学第一附属医院实验中心SPF级动物实验设施中完成, 许可证号: SYXK(粤)2013-0092。

S II 悉尼*H. pylori*菌株(澳大利亚悉尼大学微生物实验室)。注射用乳糖酸阿奇霉素(批号: B130600812, 哈药集团制药总厂); 克拉霉

素分散片(批号: 0081401003, 宜昌长江药业有限公司); 阿莫西林胶囊(批号: 40300201, 珠海联邦制药股份有限公司); 埃索美拉唑镁肠溶片(批号: 1405127, 阿斯利康制药有限公司). 清热化湿舒胃方水煎液: 取姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗、枳壳、茯苓、白术、熟党参、黄芩、甘草11味药, 加双蒸水清洗3次, 再加水煎煮20 min去渣, 于60℃水浴中浓缩成1 kg/L的流浸膏, 1000 r/min离心5 min, G4过滤, 密封后隔水煮沸消毒, 4℃冰箱保存备用. 一氧化氮试剂盒(南京建成生物工程研究所), 一氧化氮合酶试剂盒(福州迈新生物技术有限公司). 兔抗鼠多克隆抗体(日本株式会社同仁化学研究所).

Leika1900冰冻及石蜡切片机(德国Leika公司), OLYMPUS CHC型光学显微镜(日本OLYMPUS光学工业株式会社), Motic数码显微镜(厦门Motic实业有限公司), Sartorius AA-160型电子读数天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), 雷磁pHST-4A pH计(上海精密科学仪器有限公司).

1.2 方法

1.2.1 试液的配制: 抗生素混合液的配制: 精密称取500 mg氨苄青霉素溶液、100 mg庆大霉素溶液和1250 mg阿奇霉素, 以无菌生理盐水稀释并定容至25 mL, 4℃下保存. 埃索美拉唑镁溶液: 埃索美拉唑镁肠溶片研成细粉, 精密称取20 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至50 mL, 4℃下保存. 克拉霉素溶液: 克拉霉素分散片研成细粉, 精密称取250 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至20 mL, 4℃下保存. 阿莫西林溶液: 精密称取阿莫西林胶囊内容物500 mg, 以无菌生理盐水稀释并定容至25 mL, 4℃下保存.

1.2.2 *H. pylori*菌株及培养: 采用含有VacA和CagA的国际标准菌株SII, 采用布氏肉汤, 改良Skirrow培养基于厌氧箱中37℃微需氧(5%O₂, 10%CO₂, 85%N₂)培养7 d. 并采用革兰氏染色法、尿素酶试验和过氧化氢酶试验进行鉴别. 鉴别后用无菌接种环从培养基上收集*H. pylori*菌落于无菌生理盐水中制成混悬液, 比浊法调整混悬液浓度为1×10⁹ CFU/mL.

1.2.3 *H. pylori*感染小鼠模型的制备和药物干预: 66只KM小鼠随机分为*H. pylori*模型组4组($n = 54$)和正常组($n = 12$), 共5组. 模型组

小鼠第1-3天每天灌胃抗生素混合液0.5 mL/只; 从第4天起, 每天禁食12 h后, 灌胃现配*H. pylori*混悬液0.5 mL/只, 连续7 d. 正常组小鼠每天灌胃无菌生理盐水0.5 mL/只. 造模结束后模型组有两只小鼠死亡, 将剩余52只*H. pylori*感染小鼠随机分为*H. pylori*感染模型组(model group, MG, $n = 12$)、中药组(Chinese medicine group, CG, $n = 12$)、三联抗生素组(triple therapy group, TG, $n = 14$)、中药组+三联抗生素组(CTG, $n = 14$)4组. CG组小鼠每天灌胃清热化湿舒胃方水煎剂0.8 mL; TG组小鼠每天灌胃0.13 mL埃索美拉唑溶液、0.13 mL阿莫西林溶液和0.104 mL克拉霉素溶液; CTG组每天灌胃0.13 mL埃索美拉唑溶液、0.13 mL阿莫西林溶液和0.104 mL克拉霉素溶液, 2 h后再灌胃清热化湿舒胃方水煎剂0.8 mL; MG组和正常组(normal group, NG)每天灌胃无菌生理盐水0.8 mL, 给药周期为14 d. 末次给药后4 h, 各组小鼠腹腔注射10%水合氯醛麻醉, 腹腔主动脉采血, 所采的血液存于Ep管内, 1000 r/min离心5 min后取上清液, 并做好标记, 备用. 取血完毕后的各组小鼠, 取出胃, 沿胃大弯剪开, 用无菌生理盐水冲洗残留物后取完整的胃组织切为2部分, 做好标记, 备用.

药物干预阶段, 小鼠三联抗生素治疗方案参照2012年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[9]中标准三联药物用量, 经成人与小鼠体表面积比例换算得出.

1.2.4 *H. pylori*定植情况的判断和胃黏膜慢性炎症评分: 取一部分胃组织, 采用革兰染色涂片镜检、尿素酶试验和过氧化氢酶试验. 3种检测方法中只要有两种为阳性即认定小鼠胃黏膜有*H. pylori*感染, 只有1种阳性为可疑感染, 但不计算在内, 3项阴性者诊断为无*H. pylori*感染. 剔除可疑感染和无*H. pylori*感染的各组小鼠的血清和胃组织. 将有*H. pylori*感染的小鼠胃组织用40 g/L甲醛固定, 石蜡切片, 进行Giemsa染色, 并于400倍显微镜下观察5个切片视野, 以*H. pylori*数量多少进行计分判断其定植情况, 评分标准如表1^[10]. 并观察黏膜固有层慢性炎症细胞(淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞)和中性粒细胞浸润情况, 对固有层慢性炎症程度进行计分, 标准如表2^[11].

1.2.5 血清中NO的含量测定: 取有*H. pylori*感

□ 相关报道

目前大量研究表明, 清热化湿类中药及成方对*H. pylori*有较强的杀灭作用, 且对于胃黏膜修复作用优于单纯三联抗生素疗法. 然而其促进黏膜修复的机制尚不甚清晰, 有待进一步研究以明确.

■创新点

本研究首次观察了清热化湿舒胃方联合三联抗生素对*H. pylori*感染实验小鼠胃黏膜内一氧化氮(nitric oxide, NO)及诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)含量的影响, 有助于进一步阐明清热化湿类中药方剂对胃黏膜产生修复作用的机制。

表 1 *H. pylori*定植量的评分标准

分数	评分标准
0分	任何胃小凹内均观察不到 <i>H. pylori</i> 定植
1分	少量 <i>H. pylori</i> 定植且不是每个胃小凹内都能观察到(1-2个细菌/胃小凹)
2分	<i>H. pylori</i> 定植量低但在多数胃小凹内可观察到(3-10个细菌/胃小凹)
3分	所有胃小凹内均有中量到多量的 <i>H. pylori</i> (11-20个 <i>H. pylori</i> /胃小凹)
4分	大量定植, 所有胃小凹内均满布 <i>H. pylori</i> (>20个 <i>H. pylori</i> /胃小凹)

H. pylori: 幽门螺旋杆菌。

表 2 胃黏膜病理组织学评分标准

分数	评分标准
0分	未见或偶见炎症细胞
1分	轻度的多灶性分布
2分	轻度的广泛分布或中度的多灶性分布
3分	轻度广泛分布并中度多灶性分布或重度多灶性分布
4分	中度广泛分布
5分	中度广泛分布并重度多灶性分布
6分	重度广泛分布

染的各组小鼠血清, 按照NO试剂盒说明书采用硝酸还原酶法检测血清中NO的含量。

1.2.6 胃组织中iNOS的表达量测定: 取有*H. pylori*感染的各组小鼠的另一部分胃组织放入4%多聚甲醛/PBS中固定24 h后, 脱水、透明、石蜡包埋, 进行免疫组织化学染色。具体操作为制作5 μ m石蜡切片, 贴敷于玻璃载片上, 用3% H_2O_2 去离子水孵育10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性; 蒸馏水冲洗后以PBS浸泡5 min, 滴加正常血清孵育15 min, 倾去, 不洗涤。滴加1:100的一抗(兔抗鼠多克隆抗体), 37 $^{\circ}$ C孵育2 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 滴加二抗(IgG), 室温孵育1 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 滴加SP, 室温孵育1 h, PBS冲洗3次 \times 3 min; 显色剂DAB- H_2O_2 显色; 自来水冲洗, 脱水、透明、封片。同时以PBS代替第一抗体, 作阴性对照试验。反应切片用Olympus显微镜进行形态学观察, 然后用HMIAS-2000高清晰度彩色医学图文分析系统分析, 每组切片在400倍物镜下随机取5个视野, 经灰度调节后, 测定阳性细胞平均光密度。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据处理和分析, 计量资料数据以mean \pm SD表示。若数据符合正态分布, 方差齐性, 多组数据采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比

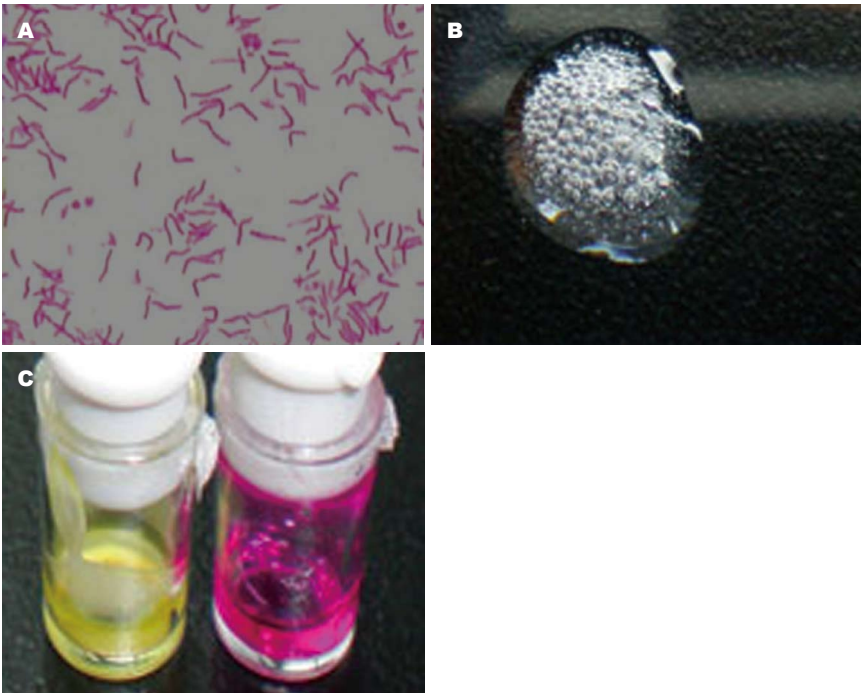
较采用LSD进行分析, 自身的前后对照采用配对*t*检验; 若数据不符合正态分布或方差不齐, 则采用非参数检验中的多个独立样本Kruskal-Wallis *H*检验, 两两比较采用SNK-*q*进行分析。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *H. pylori*培养情况 革兰氏染色后显微镜下可见*H. pylori*呈典型的螺旋状或S状弯曲, 偶见杆状或圆球状, 菌体一端或两端有多根带鞘鞭毛, 染色呈阴性, 运动活泼(图1); 快速尿素酶试验可见与细菌尿素酶比色定性检测试剂接触部分在2 min左右变成紫红色, 而空白培养基无颜色改变; 过氧化氢酶试验发现与过氧化氢接触部位出现大量的气泡, 呈阳性。

2.2 *H. pylori*定植的判断及胃黏膜慢性炎症评分结果 经革兰染色涂片镜检、尿素酶试验和过氧化氢酶试验, 发现有*H. pylori*感染的MG组小鼠12只, CG小鼠11只, CTG组小鼠10只, TG组小鼠10只, 其余9只小鼠未见明显的*H. pylori*感染。对各组小鼠进行*H. pylori*定植判断结果如表3。

由结果可见, 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组、三联抗生素组和联合用药组*H. pylori*定植评分显著下降(*P*<0.05), 表明经上述3种干



应用要点
清热化湿舒胃方联合三联抗生素根除*H. pylori*感染疗效确切。通过对比发现清热化湿舒胃方可进一步降低胃黏膜中NO及iNOS含量, 促进胃黏膜修复。对比单纯三联抗生素治疗不良反应少, 疗效更佳, 有较大的临床应用前景。

图 1 *H. pylori*的显微鉴别和生化鉴别结果。A: 显微观察(×200); B: 过氧化氢酶试验结果; C: 快速尿素酶试验。*H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

表 3 *H. pylori*定值的判断及胃黏膜慢性炎症评分结果 (mean ± SD, 分)

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 定植评分	胃黏膜慢性炎症评分
正常组	12	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
模型组	10	3.600 ± 0.241 ^a	4.000 ± 0.330 ^a
清热化湿舒胃方组	11	2.927 ± 0.326 ^{ac}	2.109 ± 0.274 ^{ac}
三联抗生素组	10	1.800 ± 0.313 ^{ace}	2.820 ± 0.274 ^{ace}
复方+三联抗生素组	10	1.660 ± 0.411 ^{aceg}	1.580 ± 0.371 ^{aceg}

^a*P*<0.05 vs 正常组; ^c*P*<0.05 vs 模型组; ^{ac}*P*<0.05 vs 清热化湿舒胃方组; ^{ace}*P*<0.05 vs 三联抗生素组。*H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

预防治疗后, 小鼠胃组织中*H. pylori*显著减少, 且三联抗生素组对*H. pylori*的根除效率显著高于清热化湿舒胃方组(*P*<0.05), 而三联抗生素组与联合用药组差异无统计学意义。由结果可见, 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组、三联抗生素组和联合用药组胃黏膜慢性炎症评分显著下降(*P*<0.05), 且清热化湿舒胃方组的效果显著高于三联抗生素组(*P*<0.05), 两者联用可显著增强其对胃黏膜慢性炎症的修复作用。结果提示, 清热化湿舒胃方与三联抗生素联用对*H. pylori*感染所致的慢性胃炎的疗效最佳, 其主要机制可能与三联抗生素主要发挥根除*H. pylori*的作用, 而清热化湿舒胃方主要发挥修复胃黏膜炎症的作用有关。

2.3 血清中NO含量测定和iNOS表达量的测定
与正常组比较, 有*H. pylori*感染的模型小鼠胃组织中NO含量显著升高(*P*<0.05); 与模型组比较, 各给药组小鼠胃组织中NO含量均显著下降(*P*<0.05), 且三联抗生素组小鼠胃组织中NO含量显著高于清热化湿舒胃方组和联合用药组(*P*<0.05, *P*<0.05), 但清热化湿舒胃方组和联合用药组差异无统计学意义(*P*>0.05)(表4)。与正常组比较, 有*H. pylori*感染的模型小鼠胃组织中iNOS的表达量显著升高(*P*<0.05); 与模型组比较, 清热化湿舒胃方组和联合用药组小鼠胃组织中iNOS表达量均显著下降(*P*<0.05), 但三联抗生素组差异无统计学意义(*P*>0.05); 小鼠胃组织中iNOS的表达量在清热

名词解释

NO: 是由胃黏膜血管内皮细胞和神经细胞中的iNOS作用于L-精氨酸而产生的。NO具有调节胃黏膜血流量、胃酸分泌和黏液分泌, 保护胃黏膜的作用。炎症刺激可诱导iNOS表达增强, 产生大量的NO与超氧阴离子与过氧化氢等结合从而介导组织细胞脂质过氧化和细胞毒作用, 可杀伤病菌、肿瘤细胞及有机异物等引发炎症。

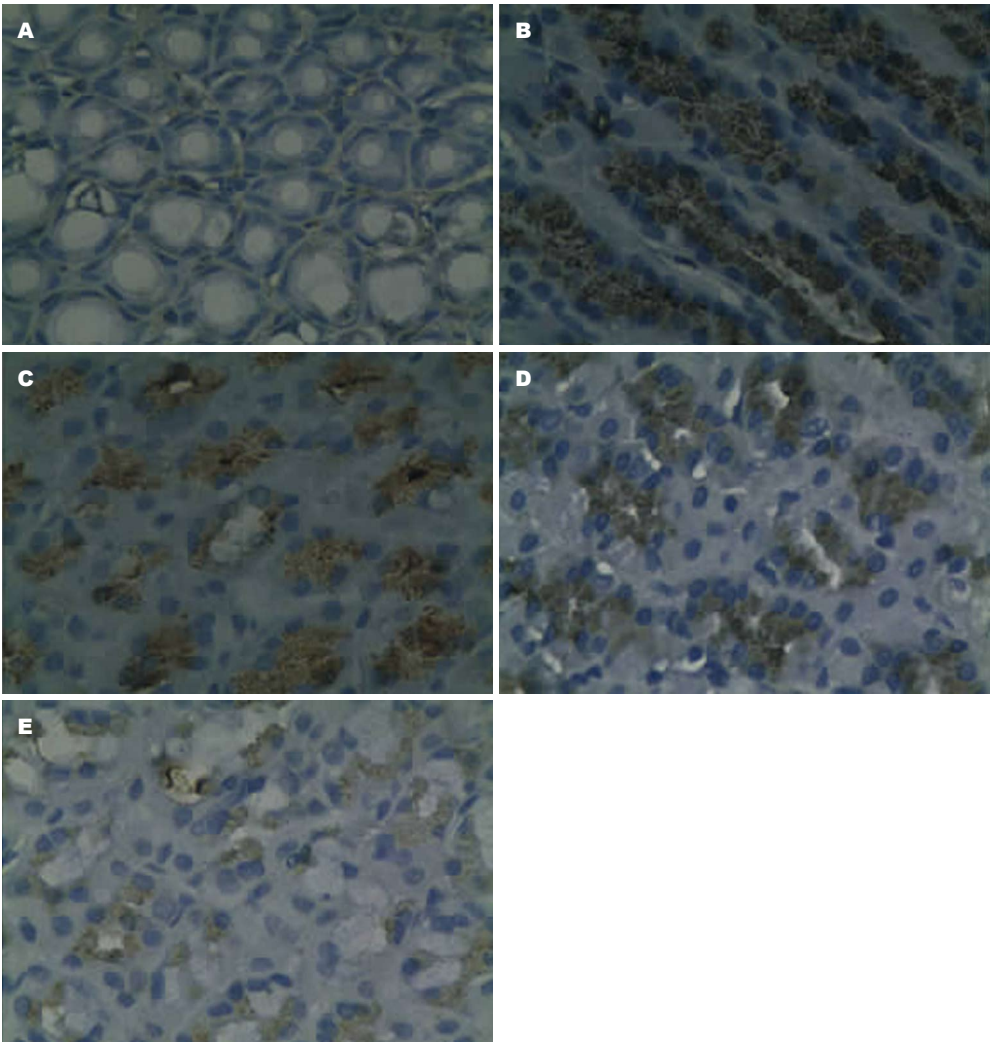


图 2 各组小鼠胃组织中iNOS的表达情况($\times 400$)。A: 正常组; B: 模型组; C: 清热化湿舒胃方组; D: 三联抗生素组; E: 清热化湿舒胃方+三联抗生素组。iNOS: 诱导性一氧化氮合酶。

表 4 血清中NO含量测定和iNOS表达量的测定结果

分组	n	NO含量(ng/mL)	iNOS表达量
正常组	12	16.4927 \pm 1.5462	0.2484 \pm 0.0476
模型组	10	51.4399 \pm 3.0782 ^a	0.6211 \pm 0.0468 ^a
清热化湿舒胃方组	11	29.9099 \pm 3.4624 ^{ac}	0.5031 \pm 0.0538 ^{ac}
三联抗生素组	10	39.8423 \pm 3.8914 ^{ac}	0.5844 \pm 0.0339 ^{ac}
复方+三联抗生素组	10	26.5944 \pm 1.9648 ^{acg}	0.4950 \pm 0.0555 ^{acg}

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^a $P < 0.05$ vs 模型组; ^a $P < 0.05$ vs 清热化湿舒胃方组; ^a $P < 0.05$ vs 三联抗生素组。NO: 一氧化氮; iNOS: 诱导性一氧化氮合酶。

化湿舒胃方组和联合用药组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4, 图2)。

3 讨论

调查研究^[12]表明, *H. pylori*在全世界范围感染率超过50%, 我国平均感染率为55%。目前大

量的研究^[13,14]证实*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌的发生、发展有密切关系, 是极其重要的始动因素。临床上多采用两种抗生素加质子泵抑制剂作为根除*H. pylori*的首选药物。但近年来, 随着抗生素的广泛使用及不规范的治疗, 抗生素的耐药性逐年升高, 三联疗法清除

率已经普遍下降. 且该法存在患者依从性差、不良反应大和抗生素耐药等缺点^[15]. 现今推荐抗生素四联疗法清除*H. pylori*的方案存在重金属铋累积残留的隐患. 而中药复方具有相对安全, 不良反应小, 耐药性少, 不会引起肠道菌群失调等优势, 已被最新的*H. pylori*清除共识意见所推荐^[9], 成为辅助根除*H. pylori*的研究热点^[16,17].

本研究采用的建模方法成功地建立了小鼠胃感染*H. pylori*模型, 方法简便, 效果稳定, 可用于抗*H. pylori*药物的实验研究. 研究表明, 采用清热化湿舒胃方联合三联抗生素有明显的根除*H. pylori*作用, 其作用可能与修复胃黏膜慢性炎症有关, 疗效比三联抗生素效果佳.

在*H. pylori*感染引起慢性胃炎、消化性溃疡的过程中, NO具有重要的作用. 正常情况下, 胃黏膜血管内皮细胞和神经细胞中的iNOS作用于L-精氨酸, 产生生理需要的NO, 调节胃黏膜血流量、胃酸分泌和黏液分泌, 起到保护胃黏膜的作用. 当胃黏膜发生炎症时, 细菌内毒素及炎细胞分泌和释放大量的细胞因子等诱导iNOS表达增强, 产生大量的NO, 过量的NO可与超氧阴离子与过氧化氢等结合从而介导组织细胞脂质过氧化和细胞毒性作用, 可杀伤入侵的细菌、真菌等微生物和肿瘤细胞、有机异物等^[18-20], 一定程度上具有诱发机体产生炎症和免疫反应的作用, 进而导致胃黏膜的损伤^[21,22]. 有学者运用一氧化氮合酶抑制剂氨基胍(AG)发现可明显降低组织器官等相关损伤与炎症反应^[23,24]. 魏房等^[25]研究发现iNOS有促进肿瘤血管生成而促进胃癌的转移的作用. 本研究发现, 感染*H. pylori*小鼠iNOS的表达和NO含量均较正常组显著增加, 提示iNOS活性增高, NO过量释放是*H. pylori*致慢性炎症、消化性溃疡的机制之一. 而以清热化湿舒胃方及清热化湿舒胃方联合三联抗生素治疗后, iNOS表达和NO量均显著降低, 且两者之间差异无统计学意义, 提示清热化湿舒胃方能够修复*H. pylori*所致胃黏膜慢性炎症且该修复作用与三联抗生素无关, 其机制可能与调控iNOS的表达及NO的释放有关.

清热化湿舒胃方是广州中医药大学附属广州市中医医院临床使用10余年的中药复方, 对急慢性胃炎、浅表性胃炎和萎缩性胃炎等有

较好的治疗效果, 主要由姜厚朴、佩兰、蒲公英、广藿香、紫苏梗、枳壳、茯苓、白术、熟党参、黄芩、甘草等11味药组成. 目前研究^[16,26]表明, 黄芩、蒲公英^[27]已证实对*H. pylori*有较强的杀灭作用; 并有相关研究^[28]提示黄芩苷可通过下调iNOS基因转录和蛋白表达, 降低LPS诱导的巨噬细胞NO生成, 抑制炎症反应. 王嫦鹤等^[29]研究发现白术内酯 I 对可抑制NO、iNOS等炎症介质的释放或过强表达, 进而减轻实验小鼠体内免疫反应, 降低组织损伤. 茯苓具有免疫调节作用和较强的抗氧化作用, 能提高动物体内自由基清除酶的活力^[30], 而过量的NO可与超氧阴离子与过氧化氢等结合形成的活性代谢产物是*H. pylori*致病的主要因素之一, 清热化湿舒胃方抗*H. pylori*所致炎症可能与黄芩、白术、茯苓降低组织中NO及iNOS的表达与生成, 进而减轻炎症反应, 起到保护胃黏膜的作用有关. 清热化湿舒胃方既能直接杀灭*H. pylori*, 清除*H. pylori*引起的一些致病因素, 还能调节免疫系统, 增强胃黏膜抵御*H. pylori*的能力, 其根除*H. pylori*效果虽不及西药的三联疗法, 但对胃黏膜慢性炎症的修复作用更佳, 且不存在耐药性、不良反应及致肠道菌群失调等问题, 具有较好的应用前景, 有待进一步开发研究.

同行评价

本研究科学的将清热化湿舒胃方对*H. pylori*感染小鼠体内NO及胃组织内iNOS的影响进行了观察与研究. 发现该中药复方不仅有效辅助三联抗生素治疗方案进行*H. pylori*清除, 同时还可显著降低实验鼠体内NO及iNOS的表达, 从而起到减轻胃黏膜炎症反应, 促进修复的作用. 一定程度上揭示了清热化湿类中药复方治疗*H. pylori*相关性胃炎的作用机制, 具有一定的创新性.

4 参考文献

- 1 Repetto O, Zanussi S, Casarotto M, Canzonieri V, De Paoli P, Cannizzaro R, De Re V. Differential proteomics of *Helicobacter pylori* associated with autoimmune atrophic gastritis. *Mol Med* 2014; 20: 57-71 [PMID: 24395566 DOI: 10.2119/molmed.2013.00076]
- 2 Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 10 [PMID: 22919602 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00010]
- 3 谭璇, 蔡光先. 胃溃疡炎症机制及中医药防治进展. *湖南中医药大学学报* 2009; 29: 72-74
- 4 于阳, 赵顺. 幽门螺旋杆菌与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌的关系探讨. *中国实用医药* 2013; 8: 65-66
- 5 Cherdantseva LA, Potapova OV, Sharkova TV, Belyaeva YY, Shkurupiy VA. Association of *Helicobacter pylori* and iNOS production by macrophages and lymphocytes in the gastric mucosa in chronic gastritis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 762514 [PMID: 25309933 DOI: 10.1155/2014/762514]
- 6 王丽, 周源, 姜德建, 李元建. 一氧化氮合酶抑制物在胃黏膜损伤中的作用与机制. *国际病理科学与临床杂志* 2006; 26: 1-6
- 7 伍参荣, 彭程, 郭春秀, 蔡锐, 白宇乾, 唐小枚. 戊己丸水煎液对幽门螺旋杆菌感染小鼠体内NO含量的

- 影响. 中医药导报 2006; 12: 65-66, 73
- 8 陈芳. 清热化湿法联合西药治疗HP相关性胃炎临床疗效观察. 广州: 广州中医药大学, 2013
- 9 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 358-363
- 10 张维森, 张永宏, 许春杏, 陈峥宏, 杨杰, 谢国文. C57BL/6小鼠幽门螺杆菌感染胃炎模型的复制. 贵州医药 2013; 37: 105-109
- 11 刘翔. 胃内菌群对H. pylori定植的影响和双歧杆菌治疗. 长沙: 中南大学, 2007
- 12 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染相关疾病. 中国医刊 2007; 42: 17-18
- 13 樊慧丽, 陈玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展. 中国全科医学 2011; 14: 577-579
- 14 Wang YZ, Cao YQ, Wu JN, Chen M, Cha XY. Expression of nitric oxide synthase in human gastric carcinoma and its relation to p53, PCNA. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 46-50 [PMID: 15609395 DOI: 10.3748/wjg.v11.i1.46]
- 15 李莉, 冯怀志, 李硕, 卢海波, 李鹏, 孙慧. 胃炎口服液治疗幽门螺杆菌感染小鼠的实验研究. 泸州医学院学报 2014; 37: 357-359
- 16 李瀚旻, 严永祥, 程思思. 幽门螺杆菌的中医治疗与进展. 中华中医药学刊 2014; 32: 2055-2057
- 17 周宁, 吴琼, 孙健, 李琦. 中医药防治幽门螺杆菌相关性胃病的研究进展. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 229-233
- 18 郭昱, 郭霞, 姚希贤. Hp对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究. 世界华人消化杂志 2003; 11: 562-564
- 19 朱启槐, 吴建波, 谭映霞. HP与胃黏膜组织中iNOS-mRNA表达水平的相关性. 浙江中西医结合杂志 2004; 14: 93-95
- 20 雷琳, 黄亚平, 龚文容. 不同胃黏膜病变中iNOS表达与Hp的关系. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1558-1561
- 21 Hsu DZ, Liu MY. Involvement of nitric oxide in gastric protection of epinephrine in endotoxin intoxication in rats. *Toxicology* 2004; 204: 203-208 [PMID: 15388246 DOI: 10.1016/j.tox.2004.06.059]
- 22 Raij L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 30-39 [PMID: 17170604 DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.06025.x]
- 23 李柏峰, 刘永锋, 夏丽萍, 程颖, 成东华, 王晓东, 李铁民, 赵宁. iNOS抑制剂对大鼠胰腺缺血/再灌注损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 44-48
- 24 王凝, 展玉涛, 高福生, 刘宾. 选择性iNOS抑制剂对肝硬化大鼠门脉高压性胃黏膜病变的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 813-816
- 25 魏房, 孙威, 王强, 刘丽, 任庆华. HIF-1 α 与iNOS、COX-2在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3900-3903
- 26 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 喻文强, 苏建伟. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3247-3251
- 27 胡伟, 王红, 程丽, 周曾芬, 李晓燕, 段丽萍, 陈娅蓉, 蒋海燕, 贾友兰. 蒲公英对幽门螺杆菌体外抑菌作用的实验研究. 胃肠病学 2006; 11: 365-366
- 28 李岩, 邝枣园, 李明, 王宏敏, 陈伟强. 黄芩苷对脂多糖诱导巨噬细胞一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响. 广东医学 2010; 31: 675-677
- 29 王嫦鹤, 耿庆光, 王雨轩. 白术内酯 对免疫性肝损伤的保护作用. 中国中药杂志 2012; 37: 1809-1813
- 30 曹颖. 茯苓多糖药理作用的研究. 中国现代药物应用 2013; 7: 217-218

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响

方兴国, 赵 逵, 朱 蓉, 付晓霏, 王 红

方兴国, 赵逵, 朱蓉, 付晓霏, 王红, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563003

方兴国, 副教授, 主要从事胃肠道肿瘤的临床及基础研究。

贵州省科技计划基金资助项目, No. 黔科合S字[2007]103

贵州省科学技术基金资助项目, No. 黔科合J字[2010]11

作者贡献分布: 方兴国与赵逵对此文所作贡献均等; 此课题由方兴国与赵逵设计; 研究过程由方兴国、朱蓉及付晓霏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵逵提供; 数据分析由方兴国与王红完成; 本文写作由方兴国与朱蓉完成。

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。

kuizhao95868@msn.com

电话: 0852-8608155

收稿日期: 2014-11-17 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823

Xing-Guo Fang, Kui Zhao, Rong Zhu, Xiao-Fei Fu, Hong Wang

Xing-Guo Fang, Kui Zhao, Rong Zhu, Xiao-Fei Fu, Hong Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: the Guizhou Provincial Science and Technology Program, No. S-2007-103; the Science and Technology Foundation of Guizhou Province, No. J-2010-11
Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2014-11-17 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of proglumide

(a gastrin receptor antagonist) and celecoxib [a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor] on cell proliferation and COX-2, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) and prostaglandin E2 (PGE2) expression in human gastric cancer cell line BGC-823.

METHODS: BGC-823 cells were treated with proglumide and celecoxib, alone or in combination. MTT assay was used to detect the proliferation of BGC-823 cells. Real-time PCR was used to detect COX-2 and 15-PGDH mRNA expression. Western blot was used to detect COX-2 and 15-PGDH protein expression, and ELISA was used to determine the content of PGE2 in culture medium.

RESULTS: Proglumide and celecoxib inhibited the growth of BGC-823 cells in a dose- and time-dependent manner. Treatment with combined proglumide (6 mmol/L, less than IC_{50}) and celecoxib (50 μ mol/L, less than IC_{50}) for 48 h was associated with a significantly higher inhibition rate than either of the agents alone ($65.1\% \pm 7.7\%$ vs $38.1\% \pm 7.1\%$, $32.6\% \pm 3.3\%$, $P < 0.05$). Proglumide and celecoxib down-regulated the expression of COX-2 mRNA and protein, and up-regulated the expression of 15-PGDH mRNA and protein in BGC-823 cells, and the effects of combined treatment were more significant than treatment with either of the agents alone ($P < 0.05$ vs proglumide; $P < 0.01$ vs celecoxib). Proglumide and celecoxib reduced the secretion of PGE2, and the effects of combined treatment were more significant than either of the agents alone ($P < 0.05$ vs proglumide; $P <$

背景资料

胃癌是人类共同面临的最常见的恶性肿瘤之一。胃泌素(gastrin)及其受体(cholecystokinin-B, CCK-B)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)升高及15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)降低或缺失与胃癌的发生、发展密切相关。但他们在胃癌发生与发展中的相互作用仍不清楚。

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

同行评价

本研究立足临床常见的胃癌, 有体外实验的方法研究药物对胃癌细胞系的影响及其机制, 具有一定的理论意义和潜在的临床价值。

0.01 vs celecoxib).

CONCLUSION: Proglumide and celecoxib inhibit the growth of cultured BGC-823 cells time- and dose-dependently, possibly by down-regulating the expression of COX-2 mRNA and protein, up-regulating the expression of 15-PGDH mRNA and protein, and reducing PGE2 synthesis or secretion. Combined use of proglumide and celecoxib has a synergistic effect.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proglumide; Celecoxib; COX-2; 15-PGDH; PGE2; BGC-823 cells

Fang XG, Zhao K, Zhu R, Fu XF, Wang H. Impact of combined proglumide and celecoxib on cell proliferation and PGE2 secretion in human gastric cancer cell line BGC-823. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 719-727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/719.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.719>

摘要

目的: 探讨胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖的抑制作用及其对COX-2、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的影响。

方法: 采用MTT法分别检测丙谷胺和塞来昔布单独及联合应用对人胃癌细胞株BGC-823增殖的影响; RT-PCR法检测COX-2和15-PGDH mRNA的表达; Western blot检测COX-2和15-PGDH蛋白质的表达; ELISA检测细胞培养液中PGE2含量变化。

结果: 丙谷胺和塞来昔布呈剂量和时间依赖性地抑制胃癌BGC-823细胞的增殖。采用低于细胞增殖半数抑制浓度(the half maximal inhibitory concentration, IC_{50})的丙谷胺(6 mmol/L)和塞来昔布(50 μ mol/L)联合应用, 48 h时对胃癌细胞BGC-823的增殖抑制率为 $65.1\% \pm 7.7\%$, 显著高于单独应用丙谷胺(6 mmol/L, $38.1\% \pm 7.1\%$)和塞来昔布(50 μ mol/L, $32.6\% \pm 3.3\%$)时的抑制率(P 值均 <0.05)。丙谷胺和塞来昔布两药均能下调胃癌BGC-823细胞中COX-2及上调15-PGDH mRNA和蛋白的表达, 联合应用比单独用药

更为显著(P 值分别 <0.05 , <0.01)。同时, 两药也能降低BGC-823细胞分泌PGE2, 联合用药作用更加明显(P 值分别 <0.05 , <0.01)。

结论: 丙谷胺、塞来昔布均呈时间和剂量依赖性抑制胃癌细胞株BGC-823的增殖, 其可能机制之一为通过下调COX-2 mRNA和蛋白的表达, 同时上调15-PGDH mRNA和蛋白的表达, 进而减少PGE2合成与分泌而实现。两药联合应用可能具有协同抗癌作用。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙谷胺; 塞来昔布; 环氧合酶-2; 15-羟基前列腺素脱氢酶; 前列腺素E2; 胃癌细胞株BGC-823

核心提示: 本文探讨胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖的抑制作用及其对COX-2、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)和前列腺素E2(prostaglandin E2)的影响, 结果提示了丙谷胺、塞来昔布均呈时间和剂量依赖性抑制胃癌细胞株BGC-823的增殖, 两药联合应用可能具有协同抗癌作用。

方兴国, 赵遼, 朱蓉, 付晓霏, 王红. 胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 719-727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/719.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.719>

0 引言

胃癌是人类共同面临的最常见的恶性肿瘤之一, 尤其是中晚期胃癌对人们的身心健康造成严重的威胁。如何尽早对胃癌进行必要干预, 是医务工作者目前所面临的挑战。近年来在胃癌研究上虽取得了一些的进展, 但治疗上仍未获得实质性突破。既往的研究表明, 胃泌素(gastrin)及其受体(cholecystokinin-B, CCK-B)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)升高及15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)降低或缺失与胃癌的发生、发展密切相关^[1-4]。但他们在胃癌发生与发展中的相互作用仍不清楚, 我们以前的临床研究发现, 胃泌素和COX-2在胃癌前病变和胃

癌中表达逐渐增强, 并参与了黏膜的增殖^[5,6]. 在本研究采用胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX-2抑制剂塞来昔布通过单独及联合应用对体外培养表达胃泌素基因的胃癌细胞株BGC-823^[7]进行干预, 通过检测COX-2、15-PGDH及PGE2在癌细胞中的表达情况, 探讨他们在胃癌中的相互作用以及可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞株BGC-823(重庆医科大学细胞工程实验室); 丙谷胺钠(proglumide sodium salt)(Sigma公司); 塞来昔布(celecoxib)(辉瑞制药有限公司); RPMI-1640培养(Gibco公司); MTT(Sigma公司); 人PGE2 ELISA试剂盒(上海西唐生物科技有限公司); COX-2引物、15-PGDH引物、 β -actin引物、PCR逆转录、荧光定量PCR试剂盒, 和20 bp DNA Ladder Marker(宝生物工程(大连)有限公司); COX-2多克隆抗体(山羊来源); BCA法蛋白定量试剂盒(上海捷瑞生物工程有限公司); 15-PGDH多克隆抗体(兔来源); β -actin多克隆抗体(小鼠来源)(Santa Cruz公司); 辣根酶标记山羊抗小鼠IgG(H+L)(中杉金桥公司); 辣根酶标记兔抗山羊IgG(H+L); 辣根酶标记山羊抗兔IgG(H+L); Prestained Protein Ladder(Fermentas公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将BGC-823细胞培养于含10%FCS的RPMI 1640培养基中, 放于37 °C, 含50 mL/L CO₂的细胞培养箱中培养到细胞贴壁生长至70%-80%时, 用0.25%胰蛋白酶对培养的细胞消化传代继续培养, 2-3 d传代1次.

1.2.2 MTT法检测丙谷胺、塞来昔布及联合用药对BGC-823细胞的增殖的抑制作用: (1)取对数生长期的BGC-823细胞, 用胰酶消化稀释至 5×10^4 个/mL的单细胞悬液, 以100 μ L/孔接种于96孔培养板置于含50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养; (2)培养24 h后进行分组: 对照组和不同浓度的丙谷胺组(2、4、6、8、10 mmol/L); 对照组和不同浓度的塞来昔布组(10、30、50、80、100 μ mol/L); (3)加药后分别继续培养24、48、72 h, 在每孔中加入0.5%MTT溶液20 μ L再培养4 h, 分别每孔加入DMSO 150 μ L, 放于水平震器上震荡10 min,

使结晶颗粒完全溶解, 于酶标仪测定490 nm波长处的A值. 每组设6个平行孔, 重复3次实验. 细胞的生长抑制率 = $(1 - \text{实验组A值} / \text{对照组A值}) \times 100\%$; (4)根据药物浓度与增殖抑制率进行回归分析, 计算出丙谷胺和塞来昔布在48 h时对BGC-823细胞增殖的半数抑制浓度(the half maximal inhibitory concentration, IC₅₀); (5)再按上述方法接种细胞, 实验分为: 对照组, <IC₅₀丙谷胺组, <IC₅₀塞来昔布组, 联合用药组(<IC₅₀丙谷胺+<IC₅₀塞来昔布). 求得各组48 h细胞的生长抑制率.

1.2.3 收集实验细胞及细胞培养液: 分别将培养满48 h的对照组, <IC₅₀塞来昔布组, <IC₅₀丙谷胺组, 联合用药组(<IC₅₀塞来昔布+<IC₅₀丙谷胺)分别留取各组一部分细胞培养液, 以500 μ L/管放置于-20 °C冰箱保存备用. 各组细胞按实验需要进行相应处理.

1.2.4 RT-PCR检测COX-2和15-PGDH mRNA在BGC-823中的表达: 用TRIzol试剂分别提取各实验组细胞中RNA. 取RNA 6.5 μ L(200 ng), 5 \times PrimeScribe™ Buffer 2 μ L, Prime Oligod T Primer(50 μ mol/L) 0.5 μ L, Scribe™ RT Enzyme Mix I 0.5 μ L, Random 6 mers(100 μ mol/L) 0.5 μ L, 37 °C 15 min 85 °C 5 s逆转录合成cDNA, 逆转录产物再稀释5倍. COX-2、15-PGDH及 β -actin基因引物系列由大连宝生物工程公司合成(表1). RT-PCR反应体系20 μ L, 含稀释后的cDNA 4 μ L, SYBR superMix荧光混合物10 μ L, COX-2、15-PGDH及 β -actin上游引物和下游引物各0.4 μ L, 三蒸水5.2 μ L. 反应条件: 95 °C预变性10 s, 1 cycle, PCR反应95 °C 5 s, 58.5 °C 20 s, 40 cycle, 融解曲线55 °C, 80 cycle. 取PCR产物2 μ L置3%琼脂糖凝胶电泳分离, 紫外线下观察结果, 用全自动凝胶成像分析系统进行拍照. COX-2产物长度为81 bp; 15-PGDH产物长度为91 bp; β -actin产物的长度为186 bp. 以COX-2/ β -actin和15-PGDH/ β -actin比值分别表示COX-2和15-PGDH mRNA相对表达量.

1.2.5 Western blot检测COX-2和15-PGDH蛋白在BGC-823中的表达: 把经PBS洗涤过的BGC-823细胞, 用细胞裂解液充分裂解细胞; 在以4 °C 12000 r/min离心共15 min, BCA法测定离心上清液蛋白含量. 取40 μ g蛋白质常规进行SDS-PAGE电泳后转印至PVDF

表 1 实验中RT-PCR相关引物

基因名称	基因代码	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
<i>COX-2</i>	NM000963	CTGGAACATGGAATTACCCAGTTTG	TGGAACATTCTACCACCAGCA
<i>15-PGDH</i>	NM000860	AAGCATGGCAGTAGTTGGATTACACA	AGCCTGGACAAATGGCATTCA
<i>β-actin</i>	NM001101	TGGCACCCAGCACAAATGAA	CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA

COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

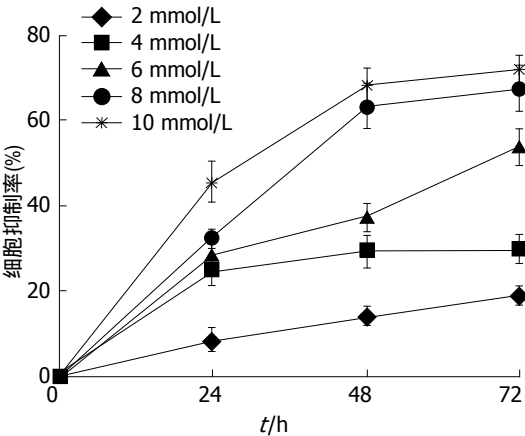


图 1 不同时间和浓度的丙谷胺对BGC-823细胞增殖的影响.

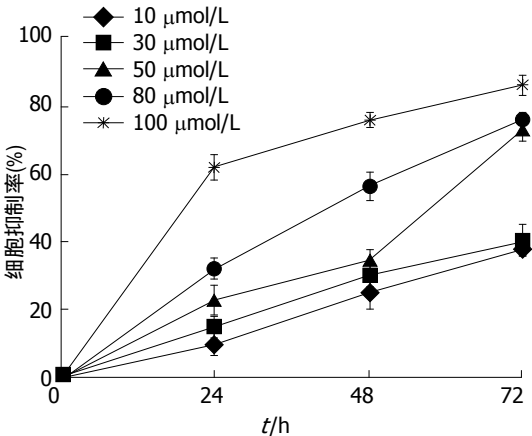


图 2 不同时间和浓度的塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响.

膜, 室温下用5%的脱脂奶粉进行常规封闭2 h, 用TBST洗膜; 分别加入一抗COX-2多克隆抗体(1:200), 15-PGDH多克隆抗体(1:500), β -actin抗体(1:1000), 4℃冰箱中过夜, TBST洗膜; 分别加入兔抗山羊、山羊抗兔IgG(H+L)(均为1:500)和山羊抗小鼠(1:2000)二抗2 h. 充分漂洗后ECL发光, X线胶片感光后洗片; 用全自动凝胶成像分析系统扫描印迹胶片并分别测出各实验组COX-2、15-PGDH及 β -actin蛋白电泳带积分光密度值, 以COX-2/ β -actin、15-PGDH/ β -actin比值分别表示COX-2和15-PGDH蛋白相对表达量, 再进行半定量分析.

1.2.6 ELISA法检测BGC-823培养液中PGE2含量: 将收集的各组细胞培养液, 按照ELISA试剂盒操作说明对各组培养液进行实验, 分别计算出各组标本的PGE2含量(μ g/L). 每组做6个平行孔.

统计学处理 实验数据按完全随机对照设计的要求整理, 所有实验数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 并采用SPSS11.0统计学软件包对各组数据进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 丙谷胺、塞来昔布对胃癌BGC-823细胞增殖的抑制作用 DMSO溶媒组与对照组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 在用药干预的各实验组均随着用药物浓度的增加和作用时间的延长, 对BGC-823增殖的抑制率逐渐增加, 呈时间和剂量依赖性地抑制BGC-823的增殖(图1, 2).

2.2 联合用药对胃癌BGC-823细胞增殖的抑制作用 根据药物浓度与增殖抑制率的回归分析及药物浓度抑制率曲线求出直线回归方程. 计算出丙谷胺和塞来昔布在细胞培养48 h时的 IC_{50} 分别为6.46 mmol/L、53.78 μ mol/L. 取 $< \text{IC}_{50}$ 的药物浓度单独及联合给药. 丙谷胺(6 mmol/L)和塞来昔布(50 μ mol/L)及联合(丙谷胺6 mmol/L+塞来昔布50 μ mol/L)给药干预, 在48 h时对BGC-823细胞增殖抑制率分别为 $38.1\% \pm 7.1\%$, $32.6\% \pm 3.3\%$ 和 $65.1\% \pm 7.7\%$. 与对照组比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 联合用药组明显高于单独用药组(均 $P < 0.05$)(表2, 图3, 4). 根据金正均^[8]的方法, 丙谷胺和塞来昔布联合作用48 h后 q 值为1.167, 提示丙谷胺和塞来昔布联合应用具有协同抑

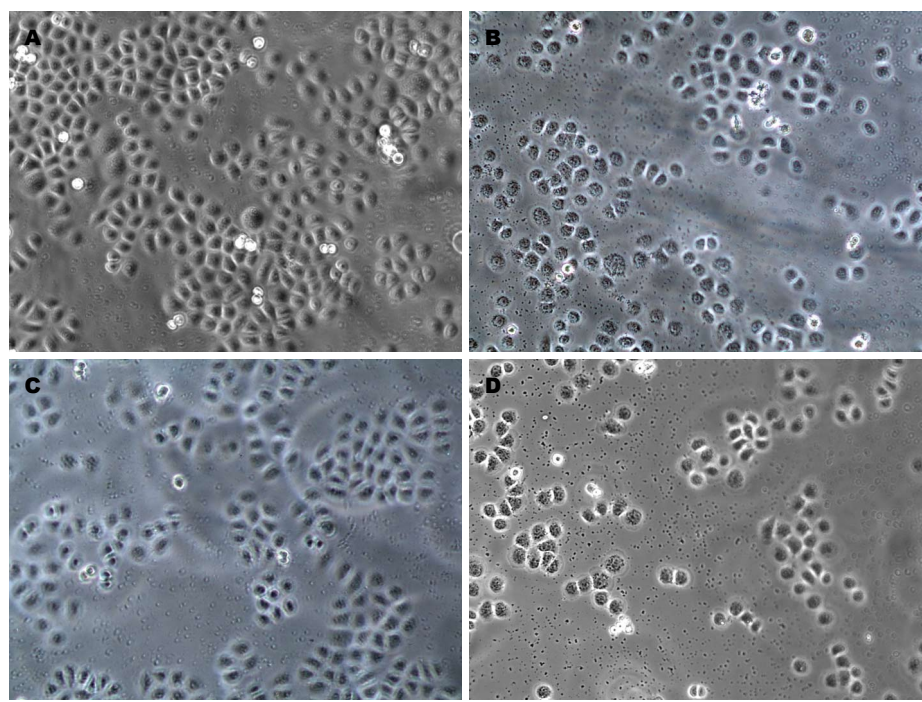


图 3 丙谷胺和塞来昔布对体外培养48 h的BGC-823增殖的影响(× 100). A: 对照; B: 丙谷胺(6 mmol/L); C: 塞来昔布(50 μmol/L); D: 丙谷胺(6 mmol/L)+塞来昔布(50 μmol/L).

表 2 丙谷胺、塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响 (n = 6, mean ± SD)

分组	48 h	
	光密度值(4值)	抑制率(%)
对照组	0.700 ± 0.084	0
丙谷胺组	0.433 ± 0.033 ^{ac}	38.1 ± 7.1 ^{ac}
塞来昔布组	0.472 ± 0.022 ^{ac}	32.6 ± 3.3 ^{ac}
联合用药组	0.244 ± 0.054 ^a	65.1 ± 7.7 ^{ac}

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 联合用药组.

表 3 COX-2和15-PGDH mRNA相对表达量的比较 (n = 6, mean ± SD)

分组	COX-2	15-PGDH
对照组	401.859 ± 47.151	18.260 ± 2.116
丙谷胺组	93.387 ± 15.957 ^{bd}	69.380 ± 8.713 ^{bd}
塞来昔布组	85.732 ± 8.395 ^{bd}	89.030 ± 16.509 ^{bd}
联合用药组	9.184 ± 0.721 ^b	174.410 ± 12.358 ^b

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

制胃癌细胞BGC-823增殖作用.

2.3 对COX-2和15-PGDH mRNA表达的影响 丙谷胺、塞来昔布单独和联合作用于BGC-823细胞48 h后, 各组的COX-2 mRNA和15-PGDH mRNA相对表达量均分别低于、高

于对照组(均P<0.05), 联合用药组作用增强(均P<0.05)(表3). 各组标本的荧光定量扩增曲线呈典型的S型, 熔解曲线为单峰, 排除了非特异性扩增, 凝胶电泳图呈特异性条带, 印证为目的产物(图5).

表 4 细胞培养液中前列腺素E2含量的比较 ($n = 6$, mean \pm SD, $\mu\text{g/L}$)

分组	PGE2
对照组	275.47 \pm 13.46
丙谷胺组	91.99 \pm 9.35 ^{bd}
塞来昔布组	28.27 \pm 1.44 ^{bc}
联药用药组	16.36 \pm 3.02 ^b

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 联药用药组.

2.4 对COX-2和15-PGDH蛋白表达的影响 丙谷胺、塞来昔布单独和联合作用于BGC-823细胞48 h后, 各组中COX-2蛋白和15-PGDH蛋白相对表达量均分别低于和高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 联药用药组较单独用药组作用更为显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)(图6, 7).

2.5 对PGE2分泌的影响 丙谷胺和塞来昔布单独和联合干预48 h后, 各组PGE2的含量均显著低于对照组(均 $P < 0.01$), 联药用药组低于单独用药组($P < 0.05$, $P < 0.01$)(表4).

3 讨论

胃泌素是一种最常见的胃肠激素, 是由胃窦G细胞合成, 其主要的生理功能除了调节胃酸分泌外, 在胃上皮细胞中还调节多种重要的细胞活动, 包括细胞的增殖、凋亡、组织化生及肿瘤的血管形成、浸润和转移. 在我们课题组在结肠癌大鼠动物模型中同样证实了胃泌素参与了结肠癌的发生与发展^[9]. 研究发现, 胃癌细胞(如BGC-823)也能合成和分泌胃泌素, 其作用可通过其受体CCK-B介导细胞内一系列信号传导, 促进细胞分裂和DNA合成, 他在胃癌的发生、发展中起重要作用^[1,10]. 胃泌素受体拮抗剂在过去的实验及临床研究中, 对恶性肿瘤具有预防和一定抗癌疗效^[11,12]. 本实验同样证明, 丙谷胺能抑制BGC-823的增殖, 并随着药物浓度的增加和/或作用时间的延长, 对细胞增殖抑制作用随之增强, 呈时间和剂量依赖性. 这表明BGC-823细胞可通过自身分泌胃泌素并作用于自身受体来促进细胞的增殖, 而丙谷胺能够抑制这一作用. 胃癌细胞除表达胃泌素基因外, 还表达COX-2基因^[13]. 已有研究^[3,5,14]表明, COX-2在癌前病变及组织胃癌中呈现较高的表达. Yao等^[15]用特异性COX-2小干扰RNA转染胃癌细胞后, 当

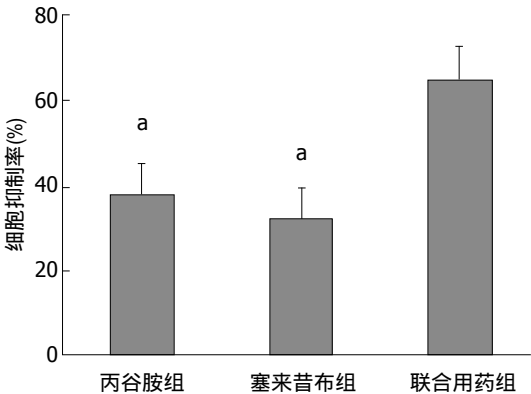


图 4 丙谷胺、塞来昔布对BGC-823细胞增殖的影响. ^b $P < 0.05$ vs 联合用药组.

COX-2的表达下调时可抑制多种肿瘤血管生成因子, 从而提出COX-2可能具有调节肿瘤血管生成与生长的作用, 王涛等^[16]用同样的方法, 在有效抑制COX-2的表达同时能够抑制胃腺癌细胞的增殖和促使癌细胞的凋亡. 选择性COX-2抑制剂可通过抑制COX-2的表达对胃癌具有预防及治疗作用^[17,18]. 本实验结果表明, 塞来昔布同丙谷胺一样, 同样也以时间和剂量依赖的方式抑制BGC-823细胞的增殖, 这与进来的研究^[9]结果一致. 胃泌素能诱导人胃癌细胞株COX-2表达, 给予选择性CCK-B拮抗剂能抑制胃泌素诱导的COX-2表达^[20]. 联合应用丙谷胺和塞来昔布实验结果显示, 胃泌素受体拮抗剂与COX-2抑制剂联合应用可协同抑制胃癌细胞增殖和促进凋亡作用^[21].

15-PGDH是前列腺素生物灭活的关键酶, 在15-羟基前列腺素氧化成为活性较弱的15-酮基前列腺素反应中起催化作用, 同时又对COX-2有天然拮抗作用, 两者具有相互反向的调节作用, 但具体机制不详, 可能与白介素-1 β 、表皮生长因子等上调COX-2表达, 抑制15-PGDH合成有关^[4]. Ryu等^[22]研究也证明在感染幽门螺杆菌的胃癌中15-PGDH表达受到抑制, 其作用是通过TLR4/MyD88路径所介导. 而在胃肠道另一肿瘤结肠癌临床试验中^[23], COX-2为高表达, 15-PGDH表达明显受抑制提供一些理论依据. 我们课题组在以前的研究^[24]中发现, 胃泌素可刺激胃癌细胞合成和分泌EGF, 并可被丙谷胺部分抑制. 国内外研究^[25-27]均表明, 15-PGDH在胃癌中表达降低或缺失并参与胃癌的

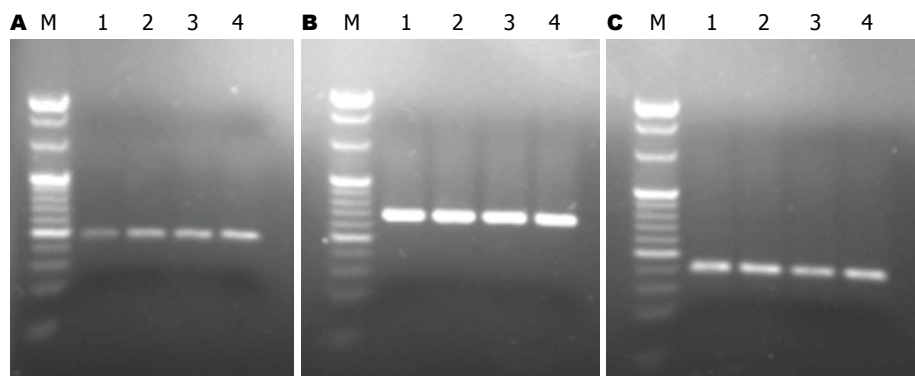


图 5 RT-PCR扩增产物凝胶电泳成像图. A: 15-PGDH(91 bp); B: β -actin(186 bp); C: COX-2(81 bp). M: Marker; 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2; 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

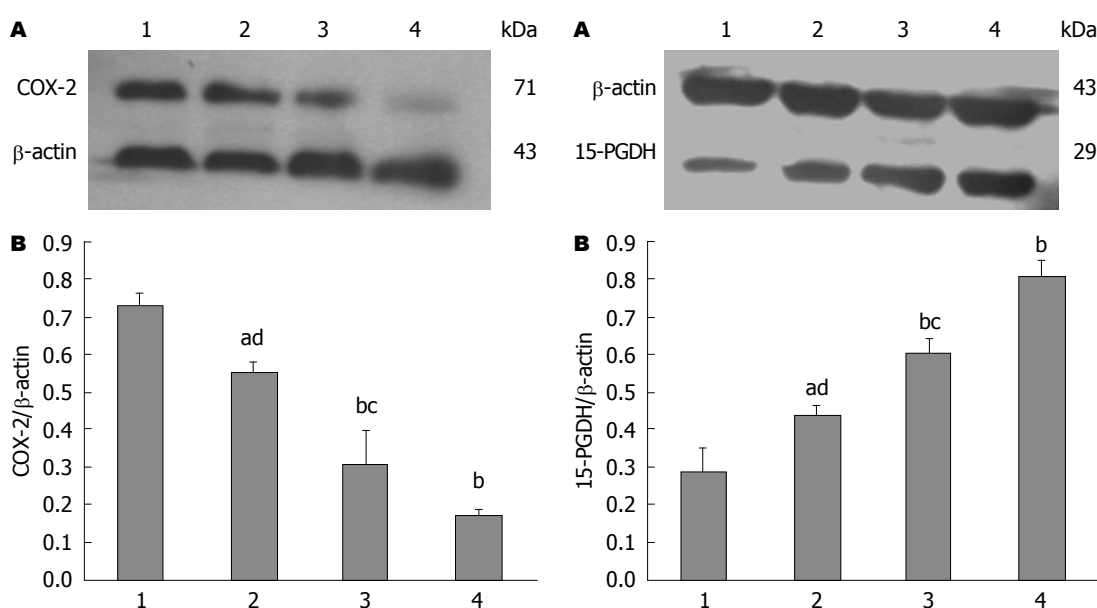


图 6 COX-2蛋白质在不同组别的表达. A: Western blot 检测; B: COX-2/ β -actin的相对量. ^a P <0.05, ^b P <0.01 vs 对照组; ^c P <0.05, ^d P <0.01 vs 联合用药组. 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. COX-2: 环氧合酶-2.

图 7 15-PGDH蛋白质在不同组别的表达. A: Western blot 检测; B: 15-PGDH/ β -actin的相对量. ^a P <0.05, ^b P <0.01 vs 对照组; ^c P <0.05, ^d P <0.01 vs 联合用药组. 1: 对照组; 2: 丙谷胺组; 3: 塞来昔布组; 4: 联合用药组. 15-PGDH: 15-羟基前列腺素脱氢酶.

发生与发展, 而15-PGDH抑制剂Cay1039通过抑制15-PGDH表达可促进人胃癌细胞增殖^[28]. 本实验通过RT-PCR和Western blot检测发现, 胃癌细胞BGC-823 COX-2 mRNA和蛋白质呈高表达, 15-PGDH mRNA和蛋白质均呈低表达; 丙谷胺和塞来昔布均使胃癌BGC-823细胞中的COX-2 mRNA及蛋白表达下调, 15-PGDH mRNA和蛋白质上调, 联合给药时具有协同作用. 结果提示, 丙谷胺和塞来昔布可通过直接或间接途径来抑制COX-2表达. 丙谷胺可通过拮抗胃泌素受体来减少COX-2的表达, 我们认为COX-2可能是胃泌素的下游目标之一. PGE2既是COX-2的下游

产物又是15-PGDH的底物, 他参与机体的多种生理和病理过程^[29]. COX-2的作用主要是通过其产物PGE2来实现的^[30]. 本实验结果表明, 丙谷胺和塞来昔布可单独和协同抑制胃癌细胞PGE2的分泌, 反映了上述两药均可下调COX-2表达, 上调15-PGDH表达的效应.

总之, 丙谷胺和塞来昔布均能抑制胃癌细胞BGC-823的增殖, 两药联合具有协同作用. 其机制可能是通过协同抑制COX-2的表达, 同时上调15-PGDH的表达, 从而减少了PGE2的分泌, 促进了PGE2的分解. 这一研究结果可为联合应用胃泌素受体拮抗剂和环氧合酶抑制剂这两类不同性质的非细胞毒性药物协助治疗

胃癌提供理论支持.

4 参考文献

- Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1-16 [PMID: 19115463]
- Liu XJ, Chen ZF, Li HL, Hu ZN, Liu M, Tian AP, Zhao D, Wu J, Zhou YN, Qiao L. Interaction between cyclooxygenase-2, Snail, and E-cadherin in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6265-6271 [PMID: 24115825 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6265]
- Oshima H, Oshima M. The role of PGE2-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 139-150 [PMID: 23053397 DOI: 10.1007/s00281-012-0353-5]
- Kang JH, Kang SH, Seo SH, Shin JH, An MS, Ha TK, Bae KB, Kim TH, Choi CS, Oh SH, Kang MS, Kim KH. Relationship between 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 302-308 [PMID: 24949321 DOI: 10.4174/astr.2014.86.6.302]
- 石国庆, 赵逵, 王红, 刘模荣. 胃泌素、环氧合酶2在不同胃黏膜病变中的表达及意义. *中国综合临床* 2008; 24: 1191-1194
- 石国庆, 赵逵, 王红, 刘模荣. 胃泌素和Ki-67在胃癌及其癌前病变中的表达. *肿瘤防治研究* 2009; 36: 756-758
- Song J, Ren H, Li Y, Xu J, Kong H, Tong W, Zhou Y, Gao S, Liu Y, Hui Q, Peng Q, Lu S, Liu Z. rG17PE38, a novel immunotoxin target to gastric cancer with overexpressed CCK-2R. *J Drug Target* 2013; 21: 375-382 [PMID: 23311704 DOI: 10.3109/1061186X.2012.757770]
- 金正均. 合并用药中的相加. *中国药理学报* 1980; 1: 70-76
- 张曼曼, 彭涛, 赵逵. 内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE2表达的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1914-1924
- Lee KH, Koh SA, Kim JR. Hepatocyte growth factor-mediated gastrin-releasing peptide induces IL-8 expression through Ets-1 in gastric cancer cells. *Oncol Res* 2013; 20: 393-402 [PMID: 23924923 DOI: 10.3727/096504013X13657689382770]
- Smith JP, Cooper TK, McGovern CO, Gilius EL, Zhong Q, Liao J, Molinolo AA, Gutkind JS, Matters GL. Cholecystokinin receptor antagonist halts progression of pancreatic cancer precursor lesions and fibrosis in mice. *Pancreas* 2014; 43: 1050-1059 [PMID: 25058882 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000194]
- 孙为豪, 苏蕊, 章礼久, 邵耘, 许海尘, 张涛, 薛绮萍, 丁国宪, 程蕴琳. 胃泌素受体拮抗剂与环氧合酶-2抑制剂对胃癌细胞增殖和凋亡的影响. *中华医学杂志* 2006; 86: 250-254
- Shao Y, Sun K, Xu W, Li XL, Shen H, Sun WH. Helicobacter pylori infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12860-12873 [PMID: 25278683 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12860]
- Lazăr D, Tăban S, Ardeleanu C, Simionescu C, Sporea I, Cornianu M, Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival. *Rom J Morphol Embryol* 2008; 49: 371-379 [PMID: 18758643]
- Yao L, Liu F, Hong L, Sun L, Liang S, Wu K, Fan D. The function and mechanism of COX-2 in angiogenesis of gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 13 [PMID: 21266034 DOI: 10.1186/1756-9966-30-13]
- 王涛, 康春生, 王邦茂, 张庆瑜. 小干扰RNA抑制胃癌细胞环氧合酶-2的表达. *中华内科杂志* 2008; 47: 129-132
- Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. *Int J Cancer* 2010; 126: 1467-1473 [PMID: 19711347 DOI: 10.1002/ijc.24862]
- Han X, Li H, Su L, Zhu W, Xu W, Li K, Zhao Q, Yang H, Liu H. Effect of celecoxib plus standard chemotherapy on serum levels of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with gastric cancer. *Biomed Rep* 2014; 2: 183-187 [PMID: 24649093]
- Liu M, Li CM, Chen ZF, Ji R, Guo QH, Li Q, Zhang HL, Zhou YN. Celecoxib regulates apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt signaling pathway in SGC-7901 gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2014; 33: 1451-1458 [PMID: 24676394 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1713]
- Subramaniam D, Ramalingam S, May R, Dieckgraefe BK, Berg DE, Pothoulakis C, Houchen CW, Wang TC, Anant S. Gastrin-mediated interleukin-8 and cyclooxygenase-2 gene expression: differential transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Gastroenterology* 2008; 134: 1070-1082 [PMID: 18395088 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.040]
- Lou LH, Jing DD, Lai YX, Lu YY, Li JK, Wu K. 15-PGDH is reduced and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1028-1037 [PMID: 22416177 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1028]
- Ryu YM, Myung SJ, Park YS, Yang DH, Song HJ, Jeong JY, Lee SM, Song M, Kim do H, Lee HJ, Park SK, Fink SP, Markowitz SD, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Jung HY, Yang SK, Kim JH. Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by Helicobacter pylori in human gastric carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 349-359 [PMID: 23430757 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0389]
- Lim SC, Cho H, Lee TB, Choi CH, Min YD, Kim SS, Kim KJ. Impacts of cytosolic phospholipase A2, 15-prostaglandin dehydrogenase, and cyclooxygenase-2 expressions on tumor progression in colorectal cancer. *Yonsei Med J* 2010; 51: 692-699 [PMID: 20635443 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.692]
- 吴会超, 赵逵, 文国容, 王攀. 胃泌素和丙谷胺对胃

- 癌细胞株MKN45增殖及EGF表达的影响. 陕西医学杂志 2008; 37: 800-803
- 25 Song HJ, Myung SJ, Kim IW, Jeong JY, Park YS, Lee SM, Nam WH, Ryu YM, Fink SP, Yang DH, Jung HY, Kim JH. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is downregulated and exhibits tumor suppressor activity in gastric cancer. *Cancer Invest* 2011; 29: 257-265 [PMID: 21469975 DOI: 10.3109/07357907.2011.568562]
 - 26 楼俐泓, 靖大道, 李继坤, 吴恺, 王兴鹏. 胃癌组织中15-羟基前列腺素脱氢酶的表达研究. 中华医学杂志 2006; 86: 709-711
 - 27 Li L, Yang F, Wang X, Hu J, Yang L, Tang C, Wu Y, Miao K, Liu R, Shou T. Effect of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene on the proliferation of gastric cancer cell murine forestomach carcinoma. *Exp Ther Med* 2014; 7: 290-294 [PMID: 24348808]
 - 28 赖跃兴, 靖大道, 楼俐泓, 申玉翠, 陆颖影. 15-PGDH抑制剂对人胃癌细胞生长和COX-2表达的影响. 胃肠病学 2012; 17: 408-412
 - 29 Piazzuelo E, Santander S, Cebrián C, Jiménez P, Pastor C, García-González MA, Esteva F, Esquivias P, Ortego J, Lanas A. Characterization of the prostaglandin E2 pathway in a rat model of esophageal adenocarcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 132-143 [PMID: 22165968]
 - 30 Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, Kaidi A. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009; 30: 377-386 [PMID: 19136477 DOI: 10.1093/carcin/bgp014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况

彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建

背景资料

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)作为肝脏中非实质细胞的重要组成部分,能够分泌转化生长因子 β ,后者可作用于肝星状细胞(hepatic stellate cells)表面,促进该细胞的活化,达到介导增强肝纤维化反应的结果。

彭岳, 马静, 赵铁建, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530200
李树民, 黎桂玉, 广西中医药大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530200

彭岳, 讲师, 主要从事中药(民族药)逆转肝纤维化机制的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160553, 81460628
广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻13349005

作者贡献分布: 由彭岳综述及论文写作; 由李树民与黎桂玉收集资料; 马静整理文献; 赵铁建审校。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室。
ztj-nanning@163.com

电话: 0771-2214279

收稿日期: 2014-09-25 修回日期: 2014-10-28

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2015-02-18

Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells

Yue Peng, Shu-Min Li, Gui-Yu Li, Jing Ma, Tie-Jian Zhao

Yue Peng, Jing Ma, Tie-Jian Zhao, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Shu-Min Li, Gui-Yu Li, Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160553 and 81460628; Guangxi Scientific and Technological Development Projects, No. 13349005
Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com
Received: 2014-09-25 Revised: 2014-10-28
Accepted: 2014-11-12 Published online: 2015-02-18

an important role in the hepatic physiological and pathological processes, and they have become a hot research topic in recent years. This paper will focus on the isolation, cultivation and identification of LSECs by summarizing and reviewing the latest technologies and methods, with an aim to make a great contribution to the research of LSECs and their roles in the hepatic physiological and pathological processes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver sinusoidal endothelial cells; Cell isolation and Cell cultivation; Identification

Peng Y, Li SM, Li GY, Ma J, Zhao TJ. Overview on isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 728-734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/728.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.728>

摘要

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)在肝脏的生理功能和病理机制的发生中扮演重要的角色,成为近年来肝脏研究的热点。本文通过总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法,重点探讨在该细胞分离、培养与鉴定过程中遇到的研究热点,这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用,及基于该细胞的开发研究具有重要的意义,并为研究者提供借鉴。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝窦内皮细胞; 细胞分离和培养; 鉴定

同行评议者

徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

Abstract

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) play

核心提示: 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)为近年来肝脏研究的热点, 本文通过总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法, 对该细胞的开发研究具有重要的意义, 并为研究者提供借鉴.

彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建. 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 728-734
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/728.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.728>

0 引言

肝脏是人体各种物质代谢的重要场所, 该器官主要由肝细胞(hepatic cells, HC)、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)和枯否细胞(Kupffer cells, KC)等细胞构成, LSEC作为肝脏中非实质细胞的重要组成部分, 成为近年来肝脏研究的热点. 研究^[1-3]发现LSEC组成了肝脏实质细胞与血液之间的半渗透屏障, 并参与肝脏代谢、免疫应答、肝脏内生长因子和细胞因子的分泌和调节过程, 在肝脏的生理功能和病理机制中扮演重要的角色. 近几年来, 通过LSEC与HSC原代细胞共培养发现, LSEC能够预防HSC的活化并促使活化的HSC回归到平静状态, 有效防止肝纤维化的发展^[4,5]; 最新研究^[6,7]发现, LSEC能够分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β), 后者可作用于HSC表面, 促进该细胞的活化, 达到介导增强肝纤维化反应的结果. 由于LSEC在肝纤维化中具有重要的作用, 许多研究肝纤维化的学者都将目光集中于LSEC, 因此系统建立起体外LSEC的分离、培养和鉴定的方法就显得很有必要, 这也是研究、开发和应用LSEC的一项重要的基础工作. 现就近年来LSEC分离、培养与鉴定相关技术和方法的研究进展进行综述, 供读者参考借鉴.

1 LSEC的分离方法

1.1 酶灌注法 世纪70年代, 研究者开始采用胶原酶灌注法进行LSEC的分离, 细胞的活力和得率有了很大提高, 此后这一方法得到了广泛的运用, 肝脏细胞的分离都是应用基于胶原酶灌注消化的方法^[8,9]. Braet等^[10]采用胶原酶灌注结合Percoll密度梯度离心, 选择性贴壁培养

的方法进一步纯化了LSEC. 该方法分离得的LSEC活力 $\geq 95\%$, 细胞纯度为 $73.7\% \pm 5.8\%$, 并且具有操作简单、分离迅速、成本较低等特点.

1.2 免疫磁珠分选法 该方法是将磁性微珠直接或间接偶联在抗体上, 通过抗原抗体特异识别, 使其与带有抗原的细胞相连, 在高强度、梯度磁场中通过分离磁珠进而将目标细胞分离, 其分选效率可随着抗原抗体亲和力大小及可利用表面抗原数量的变化而变化^[11]. 该方法分选出的细胞纯度很高, 因此在细胞分选时得到较广泛的应用^[12].

1.2.1 SE-1免疫磁珠分离法: Tokairin等^[13]应用免疫磁珠法, 用LSEC与其特异性抗体SE-1结合后进行磁性分离, 使分离纯度达到了98%. 该方法具有简单易行、分离纯度高和重复性好等特点, 但是细胞得率相对较低, 且该抗体SE-1的生产目前尚未商业化, 限制了此方法的进一步推广.

1.2.2 CD31免疫磁珠分离法: CD31作为LSEC上一种重要的标记分子, 在LSEC的分离或鉴定中常常具有重要的作用^[14]. 然而DeLeve^[15]曾发现采用免疫磁珠CD31筛选法分离所得的LSEC, 缺少该细胞的标志性结构-窗孔和筛板, 该现象说明CD31可能不再是窗孔化了的LSEC的表面标志分子, 所以该方法可能不能应用于分离窗孔化了的LSEC.

1.2.3 CD45免疫磁珠分离法: 跟其他内皮细胞相比, LSEC是唯一一个表达CD45的内皮细胞, 细胞分离时可作为筛选LSEC的一个辅助条件^[8,16].

1.2.4 CD105免疫磁珠分离法: Katz等^[17]将生物素标记过的CD105抗体与LSEC一同染色, 并用抗生物素的磁珠进行筛选, 将筛选过的细胞培养过夜, 然后检测其中LSEC的细胞纯度, 测得纯度约为91.8%. 然而CD105同样在骨髓细胞和血管内皮上也有表达, 因此用CD105免疫磁珠进行LSEC的筛选时应注意是否有这些细胞的掺杂问题.

1.2.5 CD146免疫磁珠分离法: CD146是一种存在于细胞间或细胞间质的黏附分子, 近几年才开始应用于实验鼠LSEC的分离, 这种磁珠分离相比CD31磁珠分离的特异性更高, 分离出的LSEC纯度 $>90\%$ ^[18,19].

1.3 其他分离法 刘彪等^[20]采用胶原酶灌注

研究前沿 以往LSEC分离、培养与鉴定相关的技术和方法的研究欠缺, 近年来有了长足进步, 目前技术已经能够分离获得高纯度和高活力的LSEC, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义.

□ 相关报道

目前, LSEC较为常用分离方法是先用链酶蛋白酶和胶原酶灌注进行消化, 再结合密度梯度离心法, 离心后淘洗进一步纯化。

方法结合Percoll密度梯度离心加anti-LSEC microbeads免疫磁珠法分离纯化小鼠LSEC, 该实验操作中运用下腔静脉插管的方法进行肝脏灌注, 相比传统的门静脉插管法简单和方便, 成为一种新的LSEC分离方法。王红霞等^[21]采用选择酶消化法结合免疫磁珠分选法分离裸鼠LSEC, 该方法在免疫磁珠分选过程中的操作方法做了调整, 省去了其中Percoll密度梯度离心的繁杂步骤, 同样获得了高纯度和高活力的LSEC。

在对LSEC的功能和作用机制进行研究时, 如何获取大量高纯度和高活力的LSEC尤为重要, 这也是研究中的关键点和热点问题。目前, LSEC较为常用分离方法是先用链酶蛋白酶和胶原酶灌注进行消化, 再结合密度梯度离心法, 离心后淘洗进一步纯化^[22-24]。该方法分离得的LSEC产量、纯度和活力都很高, 但离心淘洗步骤时操作复杂和成本较高, 并且需要在特殊的仪器上进行。总之, 我们认为在以后的研究中, LSEC的分离方法还会不断改进, 可分离得活力和纯度更好的细胞, 同时分离的操作步骤也可变得更加简单和快捷。

2 LSEC的培养

目前, 国外关于LSEC的具体培养方法虽有报道但并不详细, 而国内在该方面的研究报道甚少。从实验鼠肝中分离得到原代LSEC后, 寻找合适的方法进行培养, 是该研究内容的重要组成部分。LSEC在培养时对培养条件要求苛刻并且很难一直保持分化状态, 细胞表型也不稳定, 极易发生去窗孔并向连续型血管内皮细胞转化^[25]。传统的内皮细胞培养技术无法应用于培养LSEC, 而且该细胞在体外培养时几乎不能增殖, 导致他不能进行长期培养, 所以通常情况下体外培养该细胞活力只能维持3 d左右。世纪80年代, Friedman等^[26]率先研究并公布了LSEC的体外培养方法, 此后研究者便不断对LSEC的条件培养基进行改良。

2.1 其他研究者的改良方法 刘彪等^[20]将分离的LSEC放入含有胶原的六孔板内, 用含有15%的胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和10 ng/mL的内皮细胞生长因子(endothelial cell growth factor, ECGF)的培养基培养细胞, 该培养条件能使细胞培养的持续时间延长

至1 wk。王红霞等^[21]往培养瓶中加入含青霉素、链霉素双抗和体积分数10%FBS的M199培养基, 能使该细胞体外原代培养周期达到2-3 wk, 而培养3 wk后绝大部分细胞很快会发生凋亡。Rowe等^[27]应用含10%人血清、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的人血管内皮细胞基础培养基来培养LSEC, 细胞活力得到很大的提高, 并且生长状况良好, 细胞形态和排列非常典型。目前研究者常用含10%以上的FBS和1%双抗的最低必需培养基培养LSEC, 能够使细胞的形态和活性维持较好的状态^[28]。

2.2 基于细胞内相关调控机制的培养方法 Ohi等^[29]研究表明LSEC中细胞蛋白的酪氨酸磷酸化状态对体外培养和体内生存都具有关键性的作用, 往培养基中加入原钒酸(orthovanadate, OV)对LSEC的凋亡现象有一定对抗作用。Martinez等^[30]研究发现, 正常生理条件下肝窦中的氧分压低于空气中的氧分压, 空气中的氧分压对LSEC的培养有不利的影 响, 在低氧环境下更适合LSEC的长期培养。Hang等^[31]研究证明在培养LSEC时往含有VEGF的无血清培养基中加入脂质补充剂, 能够提高细胞活力和保持其分化状态, 表明在无血清培养基中游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)能够调制LSEC的细胞表型、存活率和增殖, 能够保持LSEC的活性和促进其增殖, 并有助于该细胞保持分化状态。

2.3 3D培养方法 Kim等^[32]运用3D培养技术模拟了一个更为真实的细胞生存环境, 然后将从实验鼠中原代分离的HC和LSEC进行共同培养, 细胞层由壳聚糖-透明质酸聚电解质多层膜(chitosan-hyaluronic acid polyelectrolyte multilayer, PEM)组成, 作为模拟的Disse间隙, 培养12 d后, 仍能检测到LSEC内相关因子的表达。表明这种3D培养技术能够使LSEC的表型保持12 d以上, 为基于该细胞的进一步研究奠定了基础。

我们认为讨论LSEC的培养方法, 以往研究主要集中在培养时外部条件对细胞的影响, 而该细胞内的分子、免疫、代谢调控机制对细胞生存和繁殖的作用, 将可能是下一步研究的关键及热点问题。

3 LSEC的鉴定

LSEC在肝脏疾病中的作用是目前的研究热点之一, 精确鉴定LSEC, 在肝脏科研的背景下具有重要意义, 因此就有必要对分离的LSEC做进一步的鉴定^[33-35].

3.1 基于窗孔的鉴定方法 正常LSEC具有大量内皮窗孔并且内皮下无完整基底膜, 这是LSEC区别于其他血管内皮细胞最大的结构特征, 这一特征通常用作LSEC的定性依据^[36,37].

3.2 基于表面标志的鉴定方法 相比其他血管内皮细胞, LSEC还表现出血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)的低水平表达, 以及在大鼠的肝脏组织中存在独特的抗体SE-1识别物等特征^[38,39]. 在LSEC的细胞表面还存在透明质酸结合蛋白-2(stabilin-2), 在LSEC上该蛋白的表达与CD34的表达是相互排斥的, 因此该标记分子可以用于鉴别区分对CD34抗体不敏感的人源性LSEC^[40,41]. 在正常LSEC中, 利用vWF、CD14、CD31等抗体都可作为该细胞的鉴定依据, 但应用这些抗体鉴定LSEC时应根据情况选择合适的抗体, 有些标记分子是否在LSEC上表达还存在争议^[42,43].

3.3 基于基因表达的鉴定方法 研究者^[20,44]曾运用RT-PCR方法检测出*LSECtin*基因在分离的小鼠LSEC上高表达, 推测该基因可能会成为LSEC的一种鉴定标志; 但进一步的研究发现, *LSECtin*基因同样在KC表达, 因此该基因作为LSEC的鉴定标志被否定了^[45,46]. 以前的研究^[47,48]曾发现在LSEC中表达瘦素基因, 但该基因能否作为LSEC的鉴定标志, 目前还没有结果.

3.4 其他 淋巴管内皮透明质酸受体-1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1, LYVE-1)是一个在LSEC表达而在肝脏其他细胞不表达的清道夫受体^[49,50]. 近几年研究^[8,51]表明, 相比于肝细胞, LSEC是凝血因子VIII的主要生产来源, 该因子或许可以成为LSEC区别于肝脏中其他细胞的一种新的鉴定指标.

总之, 对于LSEC的鉴定, 目前研究者依然最常应用细胞的表型标志分子和其独特的形态结构作为鉴定LSEC的依据. 我们认为随着细胞鉴定相关技术的不断提高, 该细胞内更多的特定表达基因将可能会被发现, 鉴定LSEC

也会变地更加简易和可靠.

4 结论

近年来LSEC分离、培养与鉴定相关的技术和方法的研究有了长足进步, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义. 尽管目前技术已经能够分离获得高纯度和高活力的LSEC, 但是这些常用的分离方法成本较高且操作复杂; 而且培养该细胞时, 其内部的分子、免疫、代谢调控机制对细胞的活力和繁殖的影响仍然值得进一步研究; 寻找细胞内更多的特定表达基因对LSEC进行更准确更简易地鉴定也应该成为下一步研究的热点问题. LSEC在肝纤维化和肝脏免疫功能的机制研究中具有重要作用, 随着细胞分离、培养与鉴定相关技术方法的不断革新, LSEC的生理结构和病理机制将会得到更为完善的阐述, 这将为探讨该细胞的功能及其在肝脏病理生理过程中的作用及机制的研究奠定了基础.

5 参考文献

- 1 Fomin ME, Zhou Y, Beyer AI, Publicover J, Baron JL, Muench MO. Production of factor VIII by human liver sinusoidal endothelial cells transplanted in immunodeficient uPA mice. *PLoS One* 2013; 8: e77255 [PMID: 24167566 DOI: 10.1371/journal.pone.0077255]
- 2 Liu J, Jiang M, Ma Z, Dietze KK, Zelinskyy G, Yang D, Dittmer U, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. TLR1/2 ligand-stimulated mouse liver endothelial cells secrete IL-12 and trigger CD8+ T cell immunity in vitro. *J Immunol* 2013; 191: 6178-6190 [PMID: 24227786 DOI: 10.4049/jimmunol.1301262]
- 3 Carambia A, Frenzel C, Bruns OT, Schwinge D, Reimer R, Hohenberg H, Huber S, Tiegs G, Schramm C, Lohse AW, Herkel J. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2013; 58: 112-118 [PMID: 22989568 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.008]
- 4 Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008; 48: 920-930 [PMID: 18613151 DOI: 10.1002/hep.22351]
- 5 Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2012; 142: 918-927.e6 [PMID: 22178212 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017]
- 6 Sakata K, Eda S, Lee ES, Hara M, Imoto M,

创新盘点

本文总结并综述近年来LSEC的分离、培养与鉴定的最新技术和方法, 及其过程中遇到的研究热点, 这对观察和研究LSEC在肝脏生理功能和病理机制中的作用, 及基于该细胞的开发研究具有重要的意义.

应用要点

本文总结并评述LSEC分离、培养与鉴定相关技术方法的革新, 及在该细胞分离、培养与鉴定过程中遇到的研究热点, 这将有利于LSEC的生理结构和病理机制更为完善的阐述, 为探讨该细胞的功能及其在肝脏病理生理过程中作用及机制的研究奠定了基础。

- 7 Carambia A, Freund B, Schwinge D, Heine M, Laschtowitz A, Huber S, Wraith DC, Korn T, Schramm C, Lohse AW, Heeren J, Herkel J. TGF- β -dependent induction of CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2014; 61: 594-599 [PMID: 24798620 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.027]
- 8 Yadav N, Kanjirakkuzhiyil S, Ramakrishnan M, Das TK, Mukhopadhyay A. Factor VIII can be synthesized in hemophilia A mice liver by bone marrow progenitor cell-derived hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 110-120 [PMID: 21480781 DOI: 10.1089/scd.2010.0569]
- 9 Gerlach JC, Zeilinger K, Spatkowski G, Hentschel F, Schnoy N, Kolbeck S, Schindler RK, Neuhaus P. Large-scale isolation of sinusoidal endothelial cells from pig and human liver. *J Surg Res* 2001; 100: 39-45 [PMID: 11516203 DOI: 10.1006/jsre.2001.6224]
- 10 Braet F, De Zanger R, Sasaoki T, Baekeland M, Janssens P, Smedsrød B, Wisse E. Assessment of a method of isolation, purification, and cultivation of rat liver sinusoidal endothelial cells. *Lab Invest* 1994; 70: 944-952 [PMID: 8015298]
- 11 贺亚南, 陈晓丽, 任晓霞, 郝海生, 秦彤, 赵学明, 路永强, 王栋. 免疫磁珠纯化小鼠精原干细胞的研究. *中国生物工程杂志* 2014; 7: 38-43
- 12 Guo J, Xiao B, Zhang X, Jin Z, Chen J, Qin L, Mao X, Shen G, Chen H, Liu Z. Combined use of positive and negative immunomagnetic isolation followed by real-time RT-PCR for detection of the circulating tumor cells in patients with colorectal cancers. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82: 768-774 [PMID: 15490093]
- 13 Tokairin T, Nishikawa Y, Doi Y, Watanabe H, Yoshioka T, Su M, Omori Y, Enomoto K. A highly specific isolation of rat sinusoidal endothelial cells by the immunomagnetic bead method using SE-1 monoclonal antibody. *J Hepatol* 2002; 36: 725-733 [PMID: 12044521 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00048-X]
- 14 Lalor PF, Edwards S, McNab G, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Vascular adhesion protein-1 mediates adhesion and transmigration of lymphocytes on human hepatic endothelial cells. *J Immunol* 2002; 169: 983-992 [PMID: 12097405 DOI: 10.4049/jimmunol.169.2.983]
- 15 DeLeve LD, Wang X, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver endothelial cells isolated by anti-CD31 immunomagnetic separation lack fenestrae and sieve plates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1187-G1189 [PMID: 16782698 DOI: 10.1152/ajpgi.00229.2006]
- 16 Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zonated drug toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1204-G1210 [PMID: 20813915 DOI: 10.1152/ajpgi.00302.2010]
- 17 Kojima S. Neovessel formation promotes liver fibrosis via providing latent transforming growth factor- β . *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 950-956 [PMID: 24361885 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.074]
- 18 Hutchins NA, Chung CS, Borgerding JN, Ayala CA, Ayala A. Kupffer cells protect liver sinusoidal endothelial cells from Fas-dependent apoptosis in sepsis by down-regulating gp130. *Am J Pathol* 2013; 182: 742-754 [PMID: 23306157 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.023]
- 19 Seckert CK, Renzaho A, Tervo HM, Krause C, Deegen P, Kühnapfel B, Reddehase MJ, Grzimek NK. Liver sinusoidal endothelial cells are a site of murine cytomegalovirus latency and reactivation. *J Virol* 2009; 83: 8869-8884 [PMID: 19535440 DOI: 10.1128/JVI.00870-09]
- 20 刘彪, 傅童生, 唐丽, 贺福初. 一种改良的小鼠肝窦内皮细胞的分离、纯化、培养及鉴定方法. *细胞生物学杂志* 2009; 31: 437-442
- 21 王红霞, 邓永健, 蒋强, 唐娜, 胡纯婷, 张江宇, 丁彦青. 裸鼠肝窦内皮细胞的分离、培养及鉴定. *中国组织工程研究* 2012; 16: 2789-2792
- 22 Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print] [PMID: 24906011 DOI: 10.1111/liv.12606]
- 23 Xie G, Choi SS, Syn WK, Michelotti GA, Swiderska M, Karaca G, Chan IS, Chen Y, Diehl AM. Hedgehog signalling regulates liver sinusoidal endothelial cell capillarisation. *Gut* 2013; 62: 299-309 [PMID: 22362915 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301494]
- 24 Sterzer V, Alsamman M, Weiskirchen R, Trautwein C, Scholten D. Optimization purity of isolated primary liver endothelial cells (LSEC) using adenoviral gene transfer. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1-30 [DOI: 10.1055/s-0033-1360874]
- 25 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病理过程的分子机制. *中国生物化学与分子生物学报* 2012; 28: 609-616
- 26 Friedman SL, Roll FJ. Isolation and culture of hepatic lipocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells by density gradient centrifugation with Stractan. *Anal Biochem* 1987; 161: 207-218 [PMID: 3578783 DOI: 10.1016/0003-2697(87)90673-7]
- 27 Rowe IA, Galsinh SK, Wilson GK, Parker R, Durant S, Lazar C, Branza-Nichita N, Bicknell R, Adams DH, Balfe P, McKeating JA. Paracrine signals from liver sinusoidal endothelium regulate hepatitis C virus replication. *Hepatology* 2014; 59: 375-384 [PMID: 23775568 DOI: 10.1002/hep.26571]
- 28 Zhang LJ, Sun MY, Ning BB, Zhang WM, Chen GF, Mu YP, Zhang H, Liu J, Bian YQ, Liu P. Xiayuxue Decoction ([symbols; see text]) attenuates hepatic stellate cell activation and sinusoidal endothelium defenestration in CCl4-induced fibrotic liver of mice. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 516-523 [PMID: 24972579 DOI: 10.1007/s11655-014-1862-y]
- 29 Ohi N, Nishikawa Y, Tokairin T, Yamamoto Y, Doi Y, Omori Y, Enomoto K. Maintenance of Bad

- phosphorylation prevents apoptosis of rat hepatic sinusoidal endothelial cells in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2006; 168: 1097-1106 [PMID: 16565486 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050462]
- 30 Martinez I, Nedredal GI, Øie CI, Warren A, Johansen O, Le Couteur DG, Smedsrød B. The influence of oxygen tension on the structure and function of isolated liver sinusoidal endothelial cells. *Comp Hepatol* 2008; 7: 4 [PMID: 18457588 DOI: 10.1186/1476-5926-7-4]
 - 31 Hang TC, Lauffenburger DA, Griffith LG, Stolz DB. Lipids promote survival, proliferation, and maintenance of differentiation of rat liver sinusoidal endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G375-G388 [PMID: 22075778 DOI: 10.1152/ajpgi.00288.2011]
 - 32 Kim Y, Rajagopalan P. 3D hepatic cultures simultaneously maintain primary hepatocyte and liver sinusoidal endothelial cell phenotypes. *PLoS One* 2010; 5: e15456 [PMID: 21103392 DOI: 10.1371/journal.pone.0015456]
 - 33 Gervaz P, Scholl B, Mainguene C, Poitry S, Gillet M, Wexner S. Angiogenesis of liver metastases: role of sinusoidal endothelial cells. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 980-986 [PMID: 10910247 DOI: 10.1007/BF02237364]
 - 34 Iinuma N, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Arai T, Yoshizawa T, Koyama T, Uetake R, Kawate H, Muto S, Tagawa Y, Miyagawa S, Shindo T. Adrenomedullin in sinusoidal endothelial cells play protective roles against cold injury of liver. *Peptides* 2010; 31: 865-871 [PMID: 20132855 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.01.011]
 - 35 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2007; 47: 220-227 [PMID: 17459512 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.014]
 - 36 李景强, 吴诚, 张园, 王玖恒, 赵铁建. 肝纤维化肝窦内皮细胞免疫功能改变的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志* 2012; 28: 776-777
 - 37 DeLeve LD, Wang X, Hu L, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G757-G763 [PMID: 15191879]
 - 38 March S, Hui EE, Underhill GH, Khetani S, Bhatia SN. Microenvironmental regulation of the sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro. *Hepatology* 2009; 50: 920-928 [PMID: 19585615 DOI: 10.1002/hep.23085]
 - 39 Sellaro TL, Ravindra AK, Stolz DB, Badylak SF. Maintenance of hepatic sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro using organ-specific extracellular matrix scaffolds. *Tissue Eng* 2007; 13: 2301-2310 [PMID: 17561801 DOI: 10.1089/ten.2006.0437]
 - 40 Bioulac-Sage P, Lepreux S, Schledzewski K, Cubel G, Géraud C, Goerdt S, Balabaud C. Identification of liver sinusoidal endothelial cells in the human liver. *Liver Int* 2010; 30: 773-776 [PMID: 20331503 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02222.x]
 - 41 Jung MY, Park SY, Kim IS. Stabilin-2 is involved in lymphocyte adhesion to the hepatic sinusoidal endothelium via the interaction with alphaMbeta2 integrin. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1156-1165 [PMID: 17675564 DOI: 10.1189/jlb.0107052]
 - 42 Zhu J, Chen P, Dong JH, Dong XL, Yang LH, Xiong Y. [Isolation, cultivation and identification of liver sinusoidal endothelial cells in rats]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 633-634 [PMID: 15504304]
 - 43 Lalor PF, Lai WK, Curbishley SM, Shetty S, Adams DH. Human hepatic sinusoidal endothelial cells can be distinguished by expression of phenotypic markers related to their specialised functions in vivo. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5429-5439 [PMID: 17006978]
 - 44 Tang L, Yang J, Liu W, Tang X, Chen J, Zhao D, Wang M, Xu F, Lu Y, Liu B, Sun Q, Zhang L, He F. Liver sinusoidal endothelial cell lectin, LSECTin, negatively regulates hepatic T-cell immune response. *Gastroenterology* 2009; 137: 1498-1508.e1-5 [PMID: 19632227 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.051]
 - 45 Liu B, Wang M, Wang X, Zhao D, Liu D, Liu J, Chen PJ, Yang D, He F, Tang L. Liver sinusoidal endothelial cell lectin inhibits CTL-dependent virus clearance in mouse models of viral hepatitis. *J Immunol* 2013; 190: 4185-4195 [PMID: 23487419 DOI: 10.4049/jimmunol.1203091]
 - 46 Domínguez-Soto A, Aragonese-Fenoll L, Gómez-Aguado F, Corcuera MT, Clària J, García-Monzón C, Bustos M, Corbí AL. The pathogen receptor liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin is expressed in human Kupffer cells and regulated by PU.1. *Hepatology* 2009; 49: 287-296 [PMID: 19111020 DOI: 10.1002/hep.22678]
 - 47 Reyes MR, Lazalde B, Posadas del Rio FA, Escalante B. Identification of leptin gene expression in sinusoidal endothelial rat liver cells. *Endothelium* 2008; 15: 121-125 [PMID: 18568952 DOI: 10.1080/10623320802125185]
 - 48 Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 151-154 [PMID: 16198623 DOI: 10.1016/j.hepres.2005.09.024]
 - 49 Mouta Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, Padera TP, Boucher Y, Tomarev SI, Jain RK. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res* 2001; 61: 8079-8084 [PMID: 11719431]
 - 50 Arai T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma N, Iesato Y, Koyama T, Yoshizawa T, Uetake R, Yamauchi A, Yang L, Kawate H, Ogawa S, Kobayashi A, Miyagawa S, Shindo T. Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling. *Peptides* 2011; 32: 1855-1865 [PMID: 21782867 DOI: 10.1016/j.

名词解释

免疫磁珠分选法: 该方法是将磁性微珠直接或间接偶联在抗体上, 通过抗原抗体特异识别, 使其与带有抗原的细胞相连, 在高强度、梯度磁场中通过分离磁珠进而将目标细胞分离, 其分选效率可随着抗原抗体亲和力和大小及可利用表面抗原数量的变化而变化。

同行评价

本文综述了LSEC分离、培养与鉴定的最新研究进展, 认为其可以为研究者提供借鉴, 对探讨该细胞在肝脏病理生理过程中作用及机制有重要意义。

- 51 peptides.2011.07.005]
Shahani T, Covens K, Lavend'homme R, Jazouli N, Sokal E, Peerlinck K, Jacquemin M. Human liver

sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 36-42 [PMID: 24118899 DOI: 10.1111/jth.12412]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等31位专家组成,分布在14个省市。其中上海市6位,黑龙江省4位,辽宁省4位,河北省3位,北京市2位,山东省2位,陕西省2位,贵州省2位,安徽省1位,湖北省1位,河南省1位、浙江省1位,四川省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师6位,副主任护师18位,副教授3位,主管护师4位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》。(郭鹏)

肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展

周佳, 杨晋辉

周佳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

周佳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由周佳完成; 杨晋辉审核。

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。

1738505628@qq.com

电话: 0871-65351281-2291

收稿日期: 2014-11-28 修回日期: 2012-12-22

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis

Jia Zhou, Jin-Hui Yang

Jia Zhou, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 1738505628@qq.com

Received: 2014-11-28 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is not uncommon in patients with liver cirrhosis, and it increases the risk of gastroesophageal hemorrhage. At present, pharmacological treatment is the preferred selection of management of PVT. Studies have shown that anticoagulation therapy does not increase the risk of gastrointestinal bleeding. Therefore, patients having indications should be given anticoagulation therapy as early as possible. When patients fail to respond to anticoagulation therapy, interventional

therapy or surgery may be considered. This article reviews the recent knowledge about the treatment of PVT and discusses the progress in treatment of nontumoral PVT in liver cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Cirrhosis; Anticoagulation treatment; Interventional therapy

Zhou J, Yang JH. Progress in treatment of nontumoral portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 735-740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/735.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.735>

摘要

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在肝硬化患者中并不是一种罕见的并发症。PVT增加了消化系出血的风险, 目前治疗PVT以药物为主, 研究表明抗凝治疗并不增加消化系出血的风险, 因此, 对于有适应症的患者, 应早期进行抗凝治疗。对于存在食管胃底静脉曲张的患者, 采取预防措施后应及时对PVT进行治疗。抗凝治疗无效时可考虑介入及手术治疗。这篇综述的目的在于, 总结近年来关于PVT的研究, 探讨肝硬化非肿瘤性PVT的治疗进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; 抗凝治疗; 介入治疗

核心提示: 门静脉血栓(portal vein thrombosis)在肝硬化患者增加了消化系出血风险, 对于有适

背景资料

1868年Balfour和Stewart报道了第一例肝硬化门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成。患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症, 肝硬化PVT患者出现上消化道大出血时严重威胁患者的生命。因此, 早期诊断并进行治疗具有重要意义。

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

研发前沿

肝硬化患者凝血功能紊乱, 过去, 抗凝治疗被认为增加上消化道出血风险, 因此肝硬化属于抗凝禁忌。但近期有研究表明抗凝治疗的安全性, 但开始抗凝的最佳时间, 持续时间, 抗凝药物的选择、剂量等仍未解决。由于介入技术的发展, 国内学者Han等对经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shut, TIPS)治疗肝硬化PVT的安全性及有效性进行研究, 但如何筛选不适合抗凝治疗并及时转而进行TIPS的标准仍未确定。

应症患者, 应早期进行抗凝治疗; 对食管胃底静脉曲张患者, 采取内镜下曲张静脉套扎及口服非选择性 β -受体阻滞剂等预防措施后再进行抗凝治疗。抗凝治疗无效或存在抗凝禁忌症时可考虑介入及手术治疗。

周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 735-740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/735.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.735>

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病。PVT起病隐匿, 临床上可造成门静脉阻塞, 引起门静脉压力增高、肠管淤血, 是导致肝前性门脉高压的一个重要病因。急性完全性门脉栓塞的重要特征是肠淤血, 肠壁弥漫性增厚或出现肠梗阻, 当血栓延伸到肠系膜静脉分支时, 可以出现高热、持续性腹部绞痛、腹泻及随后的肠缺血性坏死。慢性门脉栓塞无明显临床表现, 但可表现为肝门处形成海绵状血管瘤及门脉压力进行性升高, 导致曲张静脉破裂出血的风险增加。肝硬化患者, PVT的患病率在0.6%-16%之间^[1-4], 并随肝硬化严重程度的增加而升高^[5,6]。PVT使肝硬化患者的临床表现恶化^[7,8], 而且影响肝硬化脾切除患者的预后^[9]。PVT的发生增加了将来肝移植的难度^[10-13], 并影响移植后的预后^[14]。因为肝硬化是PVT发生的危险因素, 如何对肝硬化合并PVT治疗尤为重要。本文对目前该病治疗方面的研究进展进行综述, 以便指导临床工作。

1 治疗

1.1 治疗目的 PVT的治疗目的是改善微循环, 解除血小板聚集, 防止血栓进一步增大或延续至肠系膜引起威胁生命的肠缺血性坏死等并发症, 并应防治慢性PVT患者门脉高压症所致的并发症^[15,16]。

1.2 治疗方案 肝硬化PVT的治疗要根据血栓的程度决定治疗方案。Luca等^[11]对42例未经治疗的非肿瘤性部分性肝硬化PVT患者进行研究, 证明肝硬化非肿瘤性部分性PVT患者近一半未经治疗可自发溶解。未再通的患者

可行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shut, TIPS)治疗或溶栓治疗。完全性PVT的患者可行手术或其他介入性手术^[17]。但许多学者建议PVT诊断后尽快进行抗凝治疗^[12,18-20]。总之, 对于肝硬化PVT的治疗目前还没有指南或共识意见。

1.2.1 抗凝治疗: 由于肝硬化患者凝血因子合成减少, 门脉高压导致静脉曲张, 出血风险很高, 所以对其治疗要考虑减少其出血风险^[21,22]。目前推荐使用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)对PVT进行治疗, 许多学者的研究^[18-20,23-27]表明, 使用LMWH对肝硬化PVT能达到门静脉一定比例的再通。普通肝素, LMWH抑制凝血酶原Xa、IIa。VKAs抑制维生素K依赖性的凝血酶原II、VII、IX、X。Naeshiro等^[21]对达那肝素治疗肝硬化PVT的有效性安全性分析中得出: LMWH抑制凝血Xa和IIa因子的活性, 但对IIa因子的活性较弱, 因子Xa/IIa活性比值明显增加, 使其抗血栓作用较出血作用强。对于肝硬化患者由于静脉曲张引起出血的高风险, LMWH致出血作用弱, 因而更适合肝硬化PVT患者。当肝硬化失代偿时, 患者对VKA的反应增加^[18]。所以使用VKA较LMWH抗凝, 出血风险增高。并且, 口服VKA时需要根据监测结果不断调整剂量^[28]。因此, LMWH比VKA更安全^[29,30]。

Delgado等^[19]的研究发现, 诊断PVT后早期(<14 d)进行抗凝治疗是血管完全再通的预测因素。血管再通的患者停止抗凝治疗后, 因为导致血栓形成的因素没有改变, 血栓再发的风险很高。因此, Delgado等^[19]提议抗凝治疗应该持续12 mo。当实现完全再通后, 抗凝治疗持续终身防止血栓再形成。Senzolo等^[18]的研究表明, 早期进行抗凝治疗(从诊断到治疗开始<6 mo)大约80%的病例能实现血管完全再通。当诊断后10 mo才进行抗凝治疗时, 没有发现血管再通。对于无应答者, 持续抗凝治疗至12 mo后, 亦能降低血栓蔓延的风险。Amitrano等^[20]的研究表明, 抗凝治疗持续6 mo, 对治疗部分有效的患者, 当抗凝治疗延长至12 mo时将会使这些患者受益。抗凝治疗6 mo之后, 门静脉部分再通的患者, 当治疗平均持续11 mo时, 86%的患者达到完全门脉再通。目前, 何时开始抗凝的一致意见为, 诊断肝硬化PVT后应早期开

始抗凝治疗, 但持续时间无共识意见, 延长抗凝治疗的时间能防止血栓蔓延, 延缓肝脏失代偿进展^[31,32], 对于等待肝移植的患者, 因PVT使手术复杂, 并影响术后的生存率, 为预防血栓复发, 建议延长抗凝时间。

临床上为防止出血并发症的发生, 对于肝硬化PVT仍没有常规抗凝治疗, 以致错过了治疗的最佳时机。然而国外的研究^[16]表明, 非选择性 β -受体阻滞剂和内镜套扎治疗能够显著减少第一次出血的风险。内镜治疗可以预防应用于那些不能耐受或 β -受体阻滞剂禁忌症的患者。对于既往消化系出血或检查存在食管胃底静脉曲张的患者, 在抗凝治疗开始前应该采取预防措施如 β -受体阻滞剂联合内镜下曲张静脉套扎治疗^[20,29], 在风险降低后进行抗凝治疗, 并不增加出血率。Delgando等^[19]对抗凝治疗的有效性安全性进行分析, 行抗凝治疗的55例肝硬化PVT患者, 5例发生抗凝相关的出血事件, 结论为血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 为出血的独立危险因素。Senzolo等^[18]在进行研究时也提到, 当血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 时, LMWH应减少40%的剂量。Villa等^[5]对依诺肝素治疗PVT有效性的评估中发现, 在依诺肝素治疗组中34例, 2例发生上消化道出血, 对照组36例中1例发生上消化道出血, 但差异没有统计学意义。由于目前的研究样本量均较少, 缺乏大样本随机对照试验支持抗凝治疗不增加消化系出血的风险, 建议抗凝治疗前常规内镜检查, 对于存在食管胃底静脉曲张的患者视静脉曲张程度采取套扎或硬化治疗, 并口服 β -受体阻滞剂等预防治疗后再开始抗凝治疗。

1.2.2 存在问题: 抗凝时间。PVT早期抗凝再通率高, 但PVT的临床表现可为无症状到危及生命的症状。对于无症状的患者, 早期发现常较困难, 以至错过最佳治疗时间。对于有食管胃底静脉曲张的患者, 由于抗凝前先进行预防治疗降低出血风险, 也推迟了抗凝治疗开始的时间。建议肝硬化患者定期进行腹部彩超或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 能早期发现PVT, 也能监测是否发生肝癌。发现PVT时, 建议早期开始抗凝治疗。抗凝开始后应持续多长时间, 仍然是未解决的问题。建议有血栓形成高危因素或等待肝移植或既往已有深静脉血栓形成史的肝硬化患者, 应终身抗凝治疗^[33,34]。

凝血监测。应用LMWH进行抗凝治疗时, 建议以抗Xa活性监测其用量, 但肝素是通过抑制抗凝血酶原III而间接抑制Xa, 肝硬化患者抗凝血酶原III合成减少, 可能导致错误低估抗Xa活性, 增加出血风险^[35]。口服VKA时多位学者建议保持国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在2-3之间, 尽量接近2.5。但是, 在肝硬化失代偿期患者, INR不是一个完全可以信赖的监测方法^[36]。因为INR是在正常肝功能、凝血功能稳定的情况下测定的^[37]。目前暂不清楚在抗凝治疗开始前已经异常的INR, 抗凝治疗时INR保持在2-3之间是否合适^[37,38]。

用药剂量。LMWH的用量是根据体质量的。由于腹水和水肿, 肝硬化经常有增加的分布容积, 这使得他难以确定LMWH最佳剂量^[35,39]。如果仍按此时的体质量计算用量, 可能导致出血性事件的发生。

1.2.3 介入治疗: 在肝硬化患者, 如果门静脉完全阻塞, 单用抗凝治疗很难使门脉再通^[40]。在一项肝移植前出现PVT患者采用抗凝治疗的疗效分析中, 24例患者中, 21例为部分性PVT, 3例为完全性PVT。抗凝治疗后, 21例部分性PVT患者15例实现再通, 完全性PVT患者没有一例实现再通^[41]。当抗凝治疗无效时, 或通过抗凝治疗后血栓仍有进展的肝硬化PVT患者应该考虑更激进的治疗^[42]。介入学的发展使局部机械性碎栓及药物性溶栓成为可能。局部溶栓可灌注高浓度溶栓药。目前常用的溶栓药有尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)。尿激酶不具有抗原性, 价格较便宜, 目前已被临床广泛运用; 而rt-PA对血栓的纤溶蛋白具有更高的选择性, 且对全身纤溶系统影响小, 因而具有更好的溶栓效果。机械碎栓(mechanical thrombectomy, MT)包括球囊扩张、血栓切除术、血栓抽吸术、网篮取栓术等。MT的优势包括可以迅速清除血栓而无需长时间溶栓灌注, 从而减小溶栓治疗的并发症, 缺点是造成门静脉系统血管内膜损伤, 从而可能促进血栓的再发生。常用的介入治疗方法包括间接法和直接法。间接法为肠系膜上动脉插管, 灌注溶栓药随血流至门静脉, 达到治疗目的, 操作简单, 安全性较好, 但疗效易受血栓范围及闭塞程度影响, 当门静脉及其分支完全闭塞时, 药物不能随血流进入血栓部位, 血

□ 相关报道
Delgando、Senzolo均报道肝硬化PVT患者诊断后应早期开始进行抗凝治疗, 对于存在由于门脉高压导致曲张静脉出血高风险的患者先进行预防治疗。国内学者Han等提出, 抗凝治疗对于肝硬化部分性PVT和完全性PVT的疗效有争论。对于抗凝治疗后没有反应, 延长抗凝时间后仍无反应的患者, 应转为其他治疗手段, 如行TIPS。

创新点

总结相关文献抗凝治疗药物选择, 开始时间, 持续时间; 抗凝治疗无效时的其他治疗措施及适应症。

栓再通率较低; 直接法为经多种途径在门静脉系统内实施机械性碎栓及药物性溶栓。进入门静脉途径包括经皮肝穿刺、经门腔分流途径。经皮肝穿刺门静脉溶栓治疗操作简单, 成功率高, 但出血风险相对较高。经门腔分流途径近几年研究较多。经颈静脉途径比经皮肝穿刺安全, 对于肝硬化有严重凝血异常、腹水的患者更适合, 并减少出血风险^[36]。Luca等^[43]及Han等^[44]的研究证明了TIPS对于肝硬化PVT治疗的有效性。TIPS治疗肝硬化非肿瘤性PVT的优势在于, 不仅通过建立门体分流缓解了门脉高压, 而且通过介入操作解决了门脉内血栓的梗阻^[45,46]。Han等^[47]对肝硬化失代偿期合并有症状的门脉高压及PVT患者实行TIPS治疗的成功率及患者生存率的研究中发现, 57例患者中, 35例为部分性PVT, 14例为完全性PVT, 另外8例为门脉已经被机化的血栓完全堵塞, 成功实施TIPS术的43例患者, 门脉系统实现再通。证明了TIPS可运用于肝硬化患者, 不论是否合并曲张静脉破裂出血, 不论血栓为急性或慢性, 不论是否合并门脉海绵样变。对于内脏广泛的血栓导致门脉高压的并发症, TIPS也能解决。在所有肝硬化PVT的患者, 如果是肝移植候选人, 当抗凝有禁忌症, 或对抗凝治疗无反应时, 应该考虑行TIPS^[48]。当TIPS导管进入门脉后, 87%-100%的患者能达到门脉再通^[24]。但应该注意, 如果门脉主干已经狭窄到导管无法进入, 并且没有可以进入肝内的较大侧支形成, TIPS就无法实施。

1.2.4 手术治疗: 对于机化的、难治性的、引起门脉狭窄的血栓, 当介入手术无法实现再通时, 可考虑手术治疗。随着外科技术的进步, PVT不再是肝移植的禁忌症^[49]。当肝移植患者术前存在PVT时, 可以进行不同术式的处理如血栓切除术, 静脉血管间置或搭桥术, 静脉旁路手术, 门腔静脉半转位术, 门静脉动脉化和肝小肠联合移植等。国内学者沈丛欢等^[50]报道, 行取栓手术后将硬膜外导管置入大网膜血管行肝素抗凝2 wk, 然后改为华法林口服, 随访无血栓再形成。当临床确有肠梗阻、肠缺血坏死或穿孔、急性腹膜炎、肠道出血的证据, 应积极手术治疗, 以挽救患者的生命^[51]。

2 结论

随着影像学的发展, PVT的发病率呈上升趋势,

治疗方法多样, 技术也日趋成熟。临床医师需要提高对PVT疾病的认识, 对有可能发生PVT的高危人群进行监测, 采取预防措施, 一旦发现PVT, 应立即根据具体情况采取个体化治疗方案, 在实践中总结治疗规范。

3 参考文献

- Debnath CR, Debnath MR, Alam MM, Moshwan MM, Alam MJ, Rana MS, Biswas D, Mahmuduzzaman M, Tarafder AJ. Cirrhosis of liver and portal vein thrombosis - a review article. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 606-608 [PMID: 25178622]
- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010; 123: 111-119 [PMID: 20103016 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.023]
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-741 [PMID: 15094219 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.001]
- Valla DC, Condat B, Lebre C. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S224-S227 [PMID: 12472940]
- Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
- Qi X, Han G, He C, Yin Z, Guo W, Niu J, Fan D. CT features of non-malignant portal vein thrombosis: a pictorial review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 561-568 [PMID: 22883835 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.05.021]
- Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- 吴勤, 楚金东, 金波, 刘博, 吴立兵, 熊小青, 马雪梅, 孟繁平, 陈劲频, 申力军, 王艳玲, 韩军, 张文辉, 李莉, 马威, 王华明, 李志艳, 李捍卫, 韩晶晶. 肝硬化后门静脉血栓形成的临床特点研究. *传染病信息* 2013; 26: 164-167
- Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60081-8]
- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-212 [PMID: 22446690 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.034]

- 11 Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Floridia G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-132 [PMID: 22891357 DOI: 10.1148/radiol.12112236]
- 12 Lisman T. Low molecular weight heparin in management and prevention of portal vein thrombosis. *Thromb Res* 2014; 134: 761-762 [PMID: 25179517 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.08.003]
- 13 Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-1476 [PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x]
- 14 Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, Lynch RJ, Marrero JA, Pelletier SJ. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16: 83-90 [PMID: 20035521 DOI: 10.1002/lt.21941]
- 15 王东琳, 王全楚, 许丽芝. 门静脉血栓形成的机制及诊治研究进展. *实用医药杂志* 2011; 28: 751-754
- 16 Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46-53 [PMID: 19299846]
- 17 Qi X, Wang J, Chen H, Han G, Fan D. Nonmalignant partial portal vein thrombosis in liver cirrhosis: to treat or not to treat? *Radiology* 2013; 266: 994-995 [PMID: 23431230 DOI: 10.1148/radiol.12122259]
- 18 Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-927 [PMID: 22435854 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x]
- 19 Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, Abalde JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-783 [PMID: 22289875 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.012]
- 20 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
- 21 Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Fukuhara T, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2014 Aug 3. [Epub ahead of print] [PMID: 25088236 DOI: 10.1111/hepr.12400]
- 22 Seijo S, Garcia-Pagan JC. Anticoagulation in cirrhosis: ready ... set ... wait! *Hepatology* 2013; 58: 1175-1176 [PMID: 23703896 DOI: 10.1002/hep.26503]
- 23 Cai M, Zhu K, Huang W, Meng X, He K, Zhou B, Guo Y, Chen J, Shan H. Portal vein thrombosis after partial splenic embolization in liver cirrhosis: efficacy of anticoagulation and long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1808-1816 [PMID: 24099787 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.018]
- 24 Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S25-S38 [PMID: 22300463 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60004-X]
- 25 Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 686-691 [PMID: 22472055 DOI: 10.3109/00365521.2012.674972]
- 26 Ponziani FR, Zocco MA, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Anticoagulants in cirrhotic patients: controversies and certainties in PVT management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2011; 9: 183-189 [PMID: 21827387]
- 27 Qi X, Han G, Wu K, Fan D. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am J Med* 2010; 123: e19-20; author reply e21 [PMID: 20800136 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.03.019]
- 28 Martinez M, Tandra A, Vuppalanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology* 2014; 60: 425-426 [PMID: 24395623 DOI: 10.1002/hep.26998]
- 29 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 163-170 [PMID: 19766546 DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.003]
- 30 Northup PG, Intagliata NM. Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int* 2011; 31: 4-6 [PMID: 21092072 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02376.x]
- 31 Lu Y, Xia X, Li X. Reply: To PMID 22922423. *Gastroenterology* 2013; 144: e18-e19 [PMID: 23266378 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.024]
- 32 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358-366 [PMID: 23548197 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.027]
- 33 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143-155 [PMID: 20066733 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.143]
- 34 Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-894 [PMID: 19678814 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x]
- 35 Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, Zerbinati P, Sartori MT, Simioni P. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1823-1829 [PMID: 22712870 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04824.x]

应用要点
学习前人经验,
对临床肝硬化
PVT患者如何治
疗提供参考意见。

同行评价

PVT在肝硬化患者增加了消化系统出血风险, 对于有适应症患者, 应早期进行抗凝治疗; 对食管胃底静脉曲张患者, 采取预防措施后应及时对PVT进行治疗。抗凝治疗无效时可考虑介入及手术治疗。本文综述了近年PVT研究, 探讨肝硬化非肿瘤性PVT的治疗进展。文献较新具有一定参考意义。

- 36 Ponziani FR, Zocco MA, Tortora A, Gasbarrini A. Is there a role for anticoagulants in portal vein thrombosis management in cirrhotic patients? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1479-1487 [PMID: 20446862 DOI: 10.1517/14656561003749264]
- 37 Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 672986 [PMID: 22778970 DOI: 10.1155/2012/672986]
- 38 Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, Hashimoto N, Uehara H, Tomikawa M, Shirabe K, Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 64-71 [PMID: 24575165 DOI: 10.4254/wjh.v6.i2.64]
- 39 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 40 Qi X, Han G, He C, Yin Z, Zhang H, Wang J, Xia J, Cai H, Yang Z, Bai M, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012; 18: HY37-HY41 [PMID: 22847208]
- 41 Villa E, De Maria N. Anticoagulation in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 878-879 [PMID: 22672641 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02825.x]
- 42 Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]
- 43 Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, Vizzini G, Tuzzolino F, Gridelli B, Bosch J. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 846-852 [PMID: 21357252 DOI: 10.1136/gut.2010.228023]
- 44 Han G, Qi X, Guo W, Niu J, Bai M, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Gut* 2012; 61: 326-327 [PMID: 21757449 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300577]
- 45 Qi X, Han G, Fan D. The preferable treatment for cirrhotic portal vein thrombosis: anticoagulation or transjugular intrahepatic portosystemic shunt? *Hepatology* 2010; 51: 713-714 [PMID: 20104582 DOI: 10.1002/hep.23217]
- 46 D'Avola D, Bilbao JI, Zozaya G, Pardo F, Rotellar F, Iñarrairaegui M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JI. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt to prevent total portal vein thrombosis in cirrhotic patients awaiting for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 2603-2605 [PMID: 23146469 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.050]
- 47 Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, Yang Z, Bai M, Meng X, Niu J, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 78-88 [PMID: 20932597 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029]
- 48 Senzolo M, Burra P, Patch D, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis (pvt) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. *J Hepatol* 2011; 55: 945-946; author reply 945-946 [PMID: 21419182 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.027]
- 49 吴刚, 刘永锋, 成东华, 陈旭春, 富大智, 张佳林, 刘树荣. 肝移植围手术期门静脉血栓的处理. *中国实用外科杂志* 2009; 25: 340-342
- 50 沈丛欢, 夏强, 徐宁, 罗毅, 邢天宇, 韩龙志, 王鑫, 李齐根, 张明, 陈小松, 张建军. 肝硬化伴门静脉血栓患者行肝移植术的处理. *肝胆外科杂志* 2011; 19: 254-257
- 51 孙隆慈, 罗蒙. 门静脉高压症中门静脉血栓的发生机制及诊治进展. *肝胆胰外科杂志* 2011; 23: 84-86

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制

夏华, 朱明月, 李孟森

夏华, 李孟森, 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

朱明月, 李孟森, 海南医学院海南省肿瘤发生和干预重点实验室 海南医学院分子生物学重点实验室 海南省海口市 571199

李孟森, 海南医学院肿瘤研究所 海南省海口市 571199

夏华, 主要从事肿瘤分子生物学研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, 30960153

教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET-10-0124

教育部科学技术研究重点基金资助项目, No. 211146

海南省重点科技基金资助项目, No. DZX20110038

海南省自然科学基金资助项目, Nos. 309034, 310044, 814293

作者贡献分布: 夏华与朱明月负责文献资料的收集、查阅及整理; 夏华与朱明月负责论文的撰写; 李孟森负责对论文内容格式的设计、深度阐述与审校。

通讯作者: 李孟森, 教授, 571199, 海南省海口市龙华区学院路3号, 海南医学院海南省肿瘤发生和干预重点实验室. mengsenli@163.com

电话: 0898-66895322

收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2015-01-04

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells

Hua Xia, Ming-Yue Zhu, Meng-Sen Li

Hua Xia, Meng-Sen Li, Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

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

Meng-Sen Li, Institute of Tumor Research, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of

China, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, and 30960153; Program for New Century Excellent Talents in University of China, No. NCET-10-0124; Key Program of Science and Technology, Ministry of Education of China, No. 211146; Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZX20110038; Natural Science Foundation of Hainan Province, Nos. 309034, 310044 and 814293

Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Longhua District, Haikou 571199, Hainan Province, China. mengsenli@163.com

Received: 2014-11-06 Revised: 2015-01-04

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

The development of hepatocellular carcinoma (HCC) is closely related to hepatitis B virus (HBV) infection, and HBV-X protein (HBx) plays a critical role in the malignant transformation of liver cells. HBx stimulates the expression of alpha fetoprotein (AFP) *via* restraining the transcription activity of P53 in the early stage of HCC genesis. Recently, studies have indicated that HBx preferentially promotes AFP expression during the malignant transformation of hepatic cells, and AFP accelerates the expression of malignant behavior related molecules through activating the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase A (AKT) signaling pathway. These results suggest that AFP may be an important factor for HBx driven hepatocarcinogenesis. The discovery of novel function of AFP implicates that AFP can be used not only as a tumor marker for HBV-related HCC but also as a target for HCC therapy.

□背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 在全球范围内肿瘤相关性死亡因素中排名第3位。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致肝细胞恶性转化的重要生物因素, 在肝细胞恶性转化的早期, HBV表达的X蛋白(HBx)激活甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达, AFP表达后能激活细胞生长和恶性转化的信号途径以及基因的表达, 所以AFP表达能预警HCC发生。本文综述了HBx诱导AFP表达在肝癌发生发展过程中的作用及其调控机制研究的最新成果。

□同行评议者

孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院院长办公室

□ 研发前沿

HBx 优先诱导 AFP 及其受体 (AFPR) 的表达, 但 AFP 如何通过 AFPR 发挥其生物学功能是一个尚未阐明的科学问题. 因此, 研究 AFPR 的结构及功能是阐明 AFP 功能的关键环节, 也是探索 AFP 作为治疗肝癌新靶点的核心问题.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus X protein; Alpha fetoprotein; Hepatocarcinogenesis

Xia H, Zhu MY, Li MS. HBx induced expression of alpha fetoprotein drives malignant transformation of liver cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 741-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.741>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生与肝细胞感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)密切相关, HBV在复制时表达的X蛋白(HBx)在肝细胞恶性转化过程中发挥关键性作用. 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是HCC发生早期表达的蛋白质, HBx通过抑制P53对AFP基因的阻遏作用诱导AFP表达. 近期研究发现, 在HBx诱导的肝细胞恶性转化过程, 优先促进AFP表达, AFP通过激活磷酸肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶-A(protein kinase A, AKT)信号途径刺激肝细胞恶性行为分子的表达, 提示AFP的表达可能是HBx驱动肝癌发生的重要因素和先锋分子. AFP新功能的发现, 可以利用AFP的表达预警HBV相关肝癌的发生, AFP可能作为肝癌治疗的新靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒-X蛋白; 甲胎蛋白; 肝癌发生

核心提示: 该文综述了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)-X蛋白(HBV-X protein, HBx)诱导甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达在肝癌发生发展过程中的作用及其调控机制研究的最新成果, 显示在感染HBV过程中, HBx能优先诱导AFP表达, 通过AFP的作用驱动肝癌的发生. 因此研究AFP在肝细胞恶性转化中的调控作用及其对癌基因表达的调节机制是探索AFP发挥促癌作用的生物学功能的关键问题. 肝炎病毒感染后导致AFP表达升高能预警HBV相关肝细胞恶性转化, AFP可能作为生物治疗肝癌的新靶点.

夏华, 朱明月, 李孟森. HBx诱导甲胎蛋白表达对肝细胞恶性转化的影响及其调控机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 741-747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.741>

[org/10.11569/wjcd.v23.i5.741](http://www.wjgnet.com/10.11569/wjcd.v23.i5.741)

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重威胁人类健康的恶性肿瘤. 全世界每年新诊断的HCC患者约60多万例, 其中近50%发生在中国, 而肝癌的发病率仍有不断上升的趋势^[1]. 全世界的总人口中, 有8%的人群感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒, 感染这些肝炎病毒是导致肝癌发生率不断升高的主要原因^[2]. 研究^[3,4]已经证明, HBV感染是导致肝细胞恶性转化的关键生物因素. 但是HBV没有直接诱导肝癌发生的功能^[5,6], HBV通过表达X蛋白(HBx)影响肝细胞内的凋亡信号、生长信号以及转录调节因子的作用, 导致肝细胞的异常增生和其他恶性行为. 在肝细胞恶性转化的早期, HBx激活沉默的甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)基因促进AFP表达, 通过AFP的作用驱动肝癌的发生.

1 HBx诱导AFP表达在肝癌发生、发展过程中的作用

肝细胞感染HBV是诱发肝癌的重要因素. 80%以上的肝癌发生与感染HBV或丙型肝炎病毒有关, HBV等肝炎病毒可诱导肝细胞恶性转化^[7-10], 但是HBV本身并没有直接激发肝细胞癌变的功能^[5,6], 其通过诱导肝细胞内的驱动癌变的基因表达发挥诱癌作用, 而AFP表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件, 暗示AFP基因表达可能与肝细胞恶性转化密切相关. AFP是胚胎时期高表达的蛋白质, 人出生2年后, AFP基因基本处于关闭状态, 但是在HBV相关的肝癌发生过程, AFP基因重新被激活而表达, 所以临床上, 采用血清AFP含量变化监测HCC的发生, 到目前为止, AFP还是诊断肝癌一个重要的指标^[11], 但是AFP为何在肝细胞恶性转化过程中高表达以及表达后发挥怎样的生物学作用并不清楚. AFP是肝癌细胞高表达的特异性蛋白质, 许多肝癌患者(70%-80%)在发病期间都有AFP基因高表达的特征. 以往研究认为, AFP在肝癌发生过程具有免疫抑制作用, AFP通过抑制免疫细胞或细胞因子^[12,13], 导致恶性转化的肝细胞逃避免疫监视得以在体内生存和转移. 但是, 近期研

究^[14,15]发现AFP的高表达与肝癌、胃癌等恶性肿瘤细胞的恶性行为正相关, 而且研究^[16]发现AFP具有促进肝癌细胞增殖相关基因表达的生物学功能. 我们前期研究^[17]发现, 在肝癌细胞膜上存在2种不同亲和常数的AFP受体, AFP与其受体结合后通过cAMP和Ca²⁺传递的信号途径诱导*N-Ras*和*c-myc*等基因的表达, 从而促进肝癌细胞增殖. Ogden等^[18]和Arima等^[19]研究发现, HBx能通过抑制p53对AFP基因启动子的阻遏作用, 导致AFP基因被激活而表达. 近期我们研究显示, HBV在诱导肝癌恶性转化过程中, 优先选择驱动AFP和AFP受体(AFPR)表达, 通过AFP激活磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号途径诱导癌基因*Ras*、*Src*等的表达, 促进肝细胞恶性转化和肝癌细胞增殖^[20,21]. AFP是肝细胞恶性转化的早期高表达的特异性蛋白质, 也就是在肝癌发生的早期, 肝细胞表达的AFP不仅有抑制免疫监视作用, 更为重要的是, AFP还能促进恶性转化的细胞生长. 这些研究结果显示, AFP不仅能抑制机体的免疫监视, 而且也能促进癌细胞增殖, AFP在肝癌的发生、发展中发挥抑制免疫和促进癌细胞生长的双重作用. 提示AFP是驱动肝癌发生、发展的一个重要的“先锋因子”.

2 AFP调控肝癌转移关键因子的表达及其作用

细胞具有转移性是细胞恶性转化的重要标志. 肝癌细胞具有强大的转移能力, 其表达的促进转移相关因子发挥重要作用. 癌细胞转移具有离巢、侵袭和定向迁移的特性, 细胞黏附分子或趋化分子增多是促进癌细胞离巢主要原因, 在诸多细胞黏附分子中, 细胞角蛋白-19(keratin 19, K19)和上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)是两个关键的调控肝癌细胞转移的黏附分子, 这两个因子不仅能促进癌细胞离巢, 而且也能增强癌细胞在原发病灶的侵袭力^[22-24]; 而趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)的表达, 也是决定癌细胞定向转移并植入其他组织器官的一个关键因素^[25,26], 其中CXCR4是一个重要的促进癌细胞转移的分子^[27,28]. 这些分子均能调控癌细胞的恶性行为, 特别是侵袭转移行为. 角蛋白在不同的正

常上皮细胞和皮肤毛发内表达, 发挥着极其重要的生理功能. K19是分子量最小的酸性角蛋白, 在正常肝细胞内不表达, 但在多种肿瘤中表达, 包括乳腺癌、肺癌、肝癌^[22,29,30]. 研究^[31]发现, K19通过促进细胞外基质降解或细胞移动来给肿瘤细胞提供高度的转移潜力, 例如K19重组到层黏连蛋白(一种所有基底膜上的主要蛋白质)可引发免疫反应破坏基底膜, 从而促进肝癌细胞的侵袭. 在肿瘤的发生和发展过程, EpCAM是一个与癌细胞转移密切相关的膜分子, EpCAM的作用能消除E-钙黏素介导的细胞和细胞之间的黏连, 增加了癌细胞离巢能力, 而且EpCAM过表达能激活Wnt信号促进癌细胞的增殖和迁移^[32,33]. 在肝癌细胞的转移过程中, 癌细胞高表达K19、EpCAM和CXCR4的协同作用不仅能破坏正常组织的包围, 而且也能促进癌组织的血管生成以及对正常组织的侵袭, 导致癌细胞离巢和定向转移. Cai等^[34]临床观察发现在肝癌发生和复发过程中, AFP的表达与K19、EpCAM呈正相关性, 我们前期研究结果也发现, HBx诱导AFP表达后能刺激正常肝细胞的CXCR4表达, 显示AFP可能通过调控K19、EpCAM和CXCR4等分子的表达促进肝癌细胞转移. 研究^[35]已经证明, 癌细胞转移不是癌变过程的晚期事件, 在细胞恶变的早期, 癌细胞就开始离巢转移. 因为AFP表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件, 而且我们研究^[20]发现AFP具有激活PI3K/AKT信号传递诱导肝癌发生的功能, 由于PI3K/AKT信号的激活是导致肝癌细胞转移的关键信号^[36-38]. PI3K/AKT信号的激活能促进*K19*、*EpCAM*和*CXCR4*等基因的表达, 在肝细胞恶性转化的早期, 肝细胞表达的AFP不仅具有诱导肝细胞恶变的生物学功能, 而且还能通过激活PI3K/AKT信号驱动肝癌细胞转移.

3 HBx诱导AFP表达调控肝癌细胞恶性行为的作用机制

正常肝细胞在HBV感染后如何转化为恶性肝癌细胞的机制并不清楚. 在HBV复制过程中所表达的HBx能优先诱导AFP表达, 而AFP表达后调控凋亡信号或生长信号的传递可能是HBV诱发肝癌的主要调控原因. 我们研究^[38]结果显示AFP能抑制Caspase信号传

□ 相关报道

目前研究已经证明在HBV感染过程中其X蛋白能通过抑制P53对AFP基因启动子的阻碍作用促进AFP表达, 从而通过AFP激活PI3K/AKT信号途径驱动肝细胞恶性转化和肝癌细胞转移, 提示AFP可能是一个诱导肝癌发生的重要因子.

创新点

HBV诱导肝细胞恶性转化过程中, 其HBx蛋白优先激活AFP, AFP能与PTEN作用, 激活PI3K/AKT信号传递诱导IL-6表达, 也能促进与细胞恶性转化相关因子Ras、Src和CXCR4等表达。本文综合介绍了AFP的这些功能。

递, Zhang等^[39]也发现沉默AFP表达可促进Caspase的表达, 抑制肝癌细胞生长, AFP还能与维甲酸受体- β 结合抑制维甲酸受体传递的信号途径, 导致肝癌细胞耐受维甲酸诱导的分化和凋亡作用^[40-42]。这些研究结果提示, 在肝癌的发生过程, AFP发挥抑制凋亡信号的传递作用, 也就是AFP通过抑制这些信号的传递, 对抗肿瘤坏死因子家族或维甲酸的凋亡诱导作用, 从而导致感染HBV的肝细胞在恶变早期逃避免疫监视作用或抗肿瘤药物的作用。PTEN(phosphate and tension homologue deleted on chromosome 10)是目前研究发现的具有抑制PI3K/AKT信号传递的蛋白质分子, PTEN不仅具有信号调节分子作用, 而且在维持正常细胞基因的稳定性、阻止细胞的恶变和转移发挥至关重要的作用^[43,44]。近期研究^[20,21,45]显示AFP能与PTEN分子相互作用, 通过抑制PTEN的磷酸酶活性激活能够PI3K/AKT信号传递, 促进与细胞恶性转化相关因子Ras、Src和CXCR4等的表达; 近期研究^[5]发现, 肝细胞感染HBV后诱发白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子刺激炎症反应, IL-6的表达与HBV感染呈正相关性, 在化学药物和HBx诱导肝癌发生过程, 肝细胞分泌IL-6, IL-6通过自分泌的作用方式与其受体结合后^[46,47], 诱导肝细胞变为肝癌干细胞, 因此IL-6被认为是诱导肝细胞转化为肝干细胞的关键细胞因子^[48]。IL-6的表达受PI3K/AKT信号的调控^[49,50], 由于肝细胞在感染HBV后通过自然重编程形式逆转为干细胞, 而干细胞的存在是癌变的细胞基础, 所以HBx诱导AFP表达后, 不仅通过激活PI3K/AKT信号途径诱导IL-6表达, 促进肝细胞自然重编程回归到干细胞状态, 而且也能通过PI3K/AKT信号途径诱导Src、Ras和CXCR4等与细胞恶性转化密切相关的基因表达, 促使肝干细胞恶性转化。因此, AFP调控HBV诱导恶性行为的作用机制主要是通过细胞内的信号调节分子样作用发挥生物学效应, 即抑制Caspase信号传递导致感染HBV的肝细胞逃避免疫监控; 激活PI3K/AKT信号途径诱导肝癌干细胞的生成以及促进细胞恶性行为相关基因的表达。

4 结论

目前研究结果基本证实HBV感染肝细胞后通

过自身复制产生HBx, 在保证病毒繁殖的过程中诱发肝细胞恶性转化^[4], HBx调节信号传递和p53等转录因子优先诱导AFP表达, 通过AFP的作用抑制凋亡信号以及激活生长信号传递, 导致感染HBV的肝细胞得以在体内生存; 同时肝细胞感染HBV后诱导AFP表达激发机体产生炎症因子, 特别是IL-6等, 在慢性炎症的刺激过程, IL-6通过自分泌的作用诱发肝细胞重编程返祖回到干细胞状态, 由于AFP能激活PI3K/AKT信号刺激癌基因的表达, 导致干细胞向恶性方向转化。这些结果显示AFP可能是HBV诱导肝细胞恶变、复发和耐药的一个重要分子。但是, AFP为何在胚胎时期是一个诱导胚胎干细胞分化和增殖的分子, 而在肝细胞恶性转化时却发挥促癌作用? 这是非常值得探索的科学问题, 揭开AFP的这些生物学功能, 可利用AFP的表达预警HBV相关肝细胞恶性转化, AFP还可能被利用为生物治疗肝癌的新靶点。

5 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
- 3 Kekulé AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993; 361: 742-745 [PMID: 8441471 DOI: 10.1038/361742a0]
- 4 Rawat S, Bouchard MJ. The Hepatitis B Virus (HBV) HBx Protein Activates AKT To Simultaneously Regulate HBV Replication and Hepatocyte Survival. *J Virol* 2015; 89: 999-1012 [PMID: 25355887 DOI: 10.1128/JVI.02440-14]
- 5 Wang C, Yang W, Yan HX, Luo T, Zhang J, Tang L, Wu FQ, Zhang HL, Yu LX, Zheng LY, Li YQ, Dong W, He YQ, Liu Q, Zou SS, Lin Y, Hu L, Li Z, Wu MC, Wang HY. Hepatitis B virus X (HBx) induces tumorigenicity of hepatic progenitor cells in 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine-treated HBx transgenic mice. *Hepatology* 2012; 55: 108-120 [PMID: 21932402 DOI: 10.1002/hep.24675]
- 6 Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317-320 [PMID: 2034275 DOI: 10.1038/351317a0]
- 7 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 8 Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, Cao G. Associations between hepatitis B virus mutations

- and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1066-1082 [PMID: 19574418 DOI: 10.1093/jnci/djp180]
- 9 Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, Marrone A, Macera M, Rinaldi L, Stanzione M, Durante-Mangoni E, Gentile I, Sagnelli E, Signoriello G, Miraglia Del Giudice E, Adinolfi LE, Coppola N. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration. *Ann Hepatol* 2015; 14: 75-82 [PMID: 25536644]
 - 10 Liu N, Jiao T, Huang Y, Liu W, Li Z, Ye X. HBV regulates apoptosis and tumorigenesis through miR15a-Smad7-TGF- β pathway. *J Virol* 2014 Dec 24. [Epub ahead of print] [PMID: 25540364]
 - 11 El-Serag HB, Kanwal F. α -Fetoprotein in hepatocellular carcinoma surveillance: mend it but do not end it. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 441-443 [PMID: 23376321 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.046]
 - 12 Um SH, Mulhall C, Alisa A, Ives AR, Karani J, Williams R, Bertolotti A, Behboudi S. Alpha-fetoprotein impairs APC function and induces their apoptosis. *J Immunol* 2004; 173: 1772-1778 [PMID: 15265907 DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1772]
 - 13 Yamamoto M, Tatsumi T, Miyagi T, Tsunematsu H, Aketa H, Hosui A, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T. α -Fetoprotein impairs activation of natural killer cells by inhibiting the function of dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 211-219 [PMID: 21592114 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04421.x]
 - 14 Zhang Q, Shang L, Zang Y, Chen X, Zhang L, Wang Y, Wang L, Liu Y, Mao S, Shen Z. α -Fetoprotein is a potential survival predictor in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B selected for liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 544-552 [PMID: 24614696 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000029]
 - 15 Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 299-303 [PMID: 22389029 DOI: 10.1002/jso.23073]
 - 16 Parpart S, Roessler S, Dong F, Rao V, Takai A, Ji J, Qin LX, Ye QH, Jia HL, Tang ZY, Wang XW. Modulation of miR-29 expression by α -fetoprotein is linked to the hepatocellular carcinoma epigenome. *Hepatology* 2014; 60: 872-883 [PMID: 24798303 DOI: 10.1002/hep.27200]
 - 17 Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 469-475 [PMID: 12046072]
 - 18 Ogden SK, Lee KC, Barton MC. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of alpha-fetoprotein gene expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 27806-27814 [PMID: 10842185 DOI: 10.1074/jbc.M004449200]
 - 19 Arima T, Nakao K, Nakata K, Ishikawa H, Ichikawa T, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Transactivation of human alpha-fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Int J Mol Med* 2002; 9: 397-400 [PMID: 11891535 DOI: 10.3892/ijmm.9.4.397]
 - 20 Li M, Zhu M, Li W, Lu Y, Xie X, Wu Y, Zheng S. Alpha-fetoprotein receptor as an early indicator of HBx-driven hepatocarcinogenesis and its applications in tracing cancer cell metastasis. *Cancer Lett* 2013; 330: 170-180 [PMID: 23211536 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.042]
 - 21 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
 - 22 Govaere O, Komuta M, Berkers J, Spee B, Janssen C, de Luca F, Katoonizadeh A, Wouters J, van Kempen LC, Durnez A, Verslype C, De Kock J, Rogiers V, van Grunsven LA, Topal B, Pirenne J, Vankelecom H, Nevens F, van den Oord J, Pinzani M, Roskams T. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas. *Gut* 2014; 63: 674-685 [PMID: 23958557 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304351]
 - 23 Schulze K, Gasch C, Staufer K, Nashan B, Lohse AW, Pantel K, Riethdorf S, Wege H. Presence of EpCAM-positive circulating tumor cells as biomarker for systemic disease strongly correlates to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 2165-2171 [PMID: 23616258 DOI: 10.1002/ijc.28230]
 - 24 Schimanski CC, Bahre R, Gockel I, Müller A, Frerichs K, Hörner V, Teufel A, Simiantonaki N, Biesterfeld S, Wehler T, Schuler M, Achenbach T, Junginger T, Galle PR, Moehler M. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4. *Br J Cancer* 2006; 95: 210-217 [PMID: 16819541 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603251]
 - 25 Xiang ZL, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhuang PY, Liang Y, Tan YS, He J. Chemokine receptor CXCR4 expression in hepatocellular carcinoma patients increases the risk of bone metastases and poor survival. *BMC Cancer* 2009; 9: 176 [PMID: 19508713 DOI: 10.1186/1471-2407-9-176]
 - 26 Bertran E, Crosas-Molist E, Sancho P, Caja L, Lopez-Luque J, Navarro E, Egea G, Lastra R, Serrano T, Ramos E, Fabregat I. Overactivation of the TGF- β pathway confers a mesenchymal-like phenotype and CXCR4-dependent migratory properties to liver tumor cells. *Hepatology* 2013; 58: 2032-2044 [PMID: 23813475 DOI: 10.1002/hep.26597]
 - 27 Drury LJ, Ziarek JJ, Gravel S, Veldkamp CT, Takekoshi T, Hwang ST, Heveker N, Volkman BF, Dwinell MB. Monomeric and dimeric CXCL12 inhibit metastasis through distinct CXCR4 interactions and signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 17655-17660 [PMID: 21990345 DOI: 10.1073/pnas.1101133108]
 - 28 Ma N, Pang H, Shen W, Zhang F, Cui Z, Wang J, Wang J, Liu L, Zhang H. Downregulation of CXCR4 by SDF-KDEL in SBC-5 cells inhibits their

应用要点

HBx诱导AFP表达促进肝细胞的恶性转化,提示AFP具有驱动肝细胞恶性转化的生物学功能,而且研究证明AFP还具有抗凋亡诱导的功能。AFP的这些功能预示其是肝细胞恶性转化的先锋因子及肝癌细胞耐药的新靶点,为肝癌的生物治疗提供了新的思路和策略。

同行评价
本文对指导该领域的科研具有较高的学术价值。

- 29 Meleady P, Clynes M. Bromodeoxyuridine increases keratin 19 protein expression at a posttranscriptional level in two human lung tumor cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2001; 37: 536-542 [PMID: 11669288]
- 30 Mackinder MA, Evans CA, Chowdry J, Staton CA, Corfe BM. Alteration in composition of keratin intermediate filaments in a model of breast cancer progression and the potential to reverse hallmarks of metastasis. *Cancer Biomark* 2012; 12: 49-64 [PMID: 23396250 DOI: 10.3233/CBM-120293]
- 31 van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, Katoonizadeh A, Penning LC, Rothuizen J, Roskams T, Spee B. Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. *Comp Hepatol* 2010; 9: 4 [PMID: 20167095 DOI: 10.1186/1476-5926-9-4]
- 32 Winter MJ, Nagelkerken B, Mertens AE, Rees-Bakker HA, Briare-de Bruijn IH, Litvinov SV. Expression of Ep-CAM shifts the state of cadherin-mediated adhesions from strong to weak. *Exp Cell Res* 2003; 285: 50-58 [PMID: 12681286 DOI: 10.1016/S0014-4827(02)00045-9]
- 33 Maetzel D, Denzel S, Mack B, Canis M, Went P, Benk M, Kieu C, Papior P, Baeuerle PA, Munz M, Gires O. Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 162-171 [PMID: 19136966 DOI: 10.1038/ncb1824]
- 34 Cai X, Zhai J, Kaplan DE, Zhang Y, Zhou L, Chen X, Qian G, Zhao Q, Li Y, Gao L, Cong W, Zhu M, Yan Z, Shi L, Wu D, Wei L, Shen F, Wu M. Background progenitor activation is associated with recurrence after hepatectomy of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1804-1816 [PMID: 22684921 DOI: 10.1002/hep.25874]
- 35 Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008; 321: 1841-1844 [PMID: 18755941 DOI: 10.1126/science.1161621]
- 36 Wang H, Xu L, Zhu X, Wang P, Chi H, Meng Z. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling mediates sorafenib-induced invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 32: 1465-1472 [PMID: 25070581 DOI: 10.3892/or.2014.3352]
- 37 Bai H, Weng Y, Bai S, Jiang Y, Li B, He F, Zhang R, Yan S, Deng F, Wang J, Shi Q. CCL5 secreted from bone marrow stromal cells stimulates the migration and invasion of Huh7 hepatocellular carcinoma cells via the PI3K-Akt pathway. *Int J Oncol* 2014; 45: 333-343 [PMID: 24806733 DOI: 10.3892/ijo.2014.2421]
- 38 Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, Jiang W, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 2845-2854 [PMID: 19267404 DOI: 10.1002/ijc.24272]
- 39 Zhang L, He T, Cui H, Wang Y, Huang C, Han F. Effects of AFP gene silencing on apoptosis and proliferation of a hepatocellular carcinoma cell line. *Discov Med* 2012; 14: 115-124 [PMID: 22935208]
- 40 Wang S, Jiang W, Chen X, Zhang C, Li H, Hou W, Liu Z, McNutt MA, Lu F, Li G. Alpha-fetoprotein acts as a novel signal molecule and mediates transcription of Fn14 in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 322-329 [PMID: 22521346 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.029]
- 41 Li C, Wang S, Jiang W, Li H, Liu Z, Zhang C, McNutt MA, Li G. Impact of intracellular alpha fetoprotein on retinoic acid receptors-mediated expression of GADD153 in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2012; 130: 754-764 [PMID: 21365646 DOI: 10.1002/ijc.26025]
- 42 Li M, Li H, Li C, Guo L, Liu H, Zhou S, Liu X, Chen Z, Shi S, Wei J, McNutt MA, Li G. Cytoplasmic alpha-fetoprotein functions as a co-repressor in RA-RAR signaling to promote the growth of human hepatoma Bel 7402 cells. *Cancer Lett* 2009; 285: 190-199 [PMID: 19501957 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.014]
- 43 Bassi C, Ho J, Srikanth T, Dowling RJ, Gorrini C, Miller SJ, Mak TW, Neel BG, Raught B, Stambolic V. Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress. *Science* 2013; 341: 395-399 [PMID: 23888040 DOI: 10.1126/science.1236188]
- 44 Seton-Rogers S. Tumour suppressors: PTEN surprise. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 520 [PMID: 23822982 DOI: 10.1038/nrc3569]
- 45 Zheng L, Gong W, Liang P, Huang X, You N, Han KQ, Li YM, Li J. Effects of AFP-activated PI3K/Akt signaling pathway on cell proliferation of liver cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 4095-4099 [PMID: 24425104 DOI: 10.1007/s13277-013-1535-z]
- 46 Kao JT, Lai HC, Tsai SM, Lin PC, Chuang PH, Yu CJ, Cheng KS, Su WP, Hsu PN, Peng CY, Wu YY. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naïve hepatitis B infection patients. *Liver Int* 2012; 32: 928-936 [PMID: 22230324 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02742.x]
- 47 Li CH, Xu F, Chow S, Feng L, Yin D, Ng TB, Chen Y. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma transformation through interleukin-6 activation of microRNA-21 expression. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2560-2569 [PMID: 25087183 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.008]
- 48 He G, Dhar D, Nakagawa H, Font-Burgada J, Ogata H, Jiang Y, Shalpour S, Seki E, Yost SE, Jepsen K, Frazer KA, Harismendy O, Hatziaepostolou M, Iliopoulos D, Suetsugu A, Hoffman RM, Tateishi R, Koike K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. *Cell* 2013; 155: 384-396 [PMID: 24120137 DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.031]
- 49 Frampton G, Invernizzi P, Bernuzzi F, Pae HY, Quinn M, Horvat D, Galindo C, Huang L, McMillin M, Cooper B, Rimassa L, DeMorrow

S. Interleukin-6-driven progranulin expression increases cholangiocarcinoma growth by an Akt-dependent mechanism. *Gut* 2012; 61: 268-277 [PMID: 22068162 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300643]

50 Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, Sandor K,

Kjell J, Liu Q, Abrams M, Olson L, Gray NS, Svensson CI, Uhlén P. Interleukin-6 secretion by astrocytes is dynamically regulated by PI3K-mTOR-calcium signaling. *PLoS One* 2014; 9: e92649 [PMID: 24667246 DOI: 10.1371/journal.pone.0092649]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌

背景资料

由于现代人生活节奏、生活习惯、生活压力,特别是饮食习惯的改变,便秘成为了临床多发疾病,其发病率有逐年升高的趋势。临床上常见的便秘多为没有器质性改变,而是肠道受损等原因导致的慢传输型便秘(slow transit constipation, STC),目前,治疗其疾病的方法多为手术和泻剂的使用,但是效果并不理想,于是,作为传统医学的针灸疗法在治疗上显示出优势,其发病机制和针灸治疗起效的机制也越来越引起人们的关注。

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合省部共建教育部重点实验室 江苏省南京市 210023

王凯悦,在读研究生,主要从事针刺效应规律及机制研究。

国家重点基础研究发展计划("973")基金资助项目, No. 2011CB 505206

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202744, 8137349

江苏省高校自然科学研究面上基金资助项目, No. 11KJB360008

江苏省特色优势学科资助项目

江苏省高校青蓝工程优秀科技创新团队资助项目

作者贡献分布: 王凯悦负责思路设计、文献查询及论文写作; 余芝负责写作指导与修改; 梁超课题启发; 徐斌资助课题经费。

通讯作者: 徐斌, 研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合省部共建教育部重点实验室. xuuuux@sina.com

电话: 025-25811552

收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation

Kai-Yue Wang, Zhi Yu, Chao Liang, Bin Xu

Kai-Yue Wang, Zhi Yu, Chao Liang, Bin Xu, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Secondary Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program ("973" program), No. 2011CB 505206; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81202744 and 8137349; Natural Science Research Project of Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. 11KJB360008; the Foundation of Characteristic & Preponderant Discipline of Jiangsu Province; Outstanding Scientific and Technological Innovation Team Projects of Cyanine Engineering in Colleges and Universities in Jiangsu Province

Correspondence to: Bin Xu, Researcher, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly

Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Secondary Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xuuuux@sina.com

Received: 2014-12-03 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

The clinical effects of acupuncture in the treatment of slow transit constipation have been confirmed, and its applications are increasingly widespread. One of the key mechanisms underlying the therapeutic effects of acupuncture is regulation of interstitial cells of Cajal (ICC). Acupuncture can effectively regulate the number of the ICC, alter the expression of their marker protein C-kit, and restore the ICC-smooth muscle cell (SMC) network structure, thus restoring the colon function. This provides the basis for the treatment of slow transit constipation by acupuncture. In this paper, we discuss the mechanism of acupuncture for regulating ICC in slow transit colonic lesions, with an aim to provide the scientific basis for acupuncture treatment of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Interstitial cells of Cajal; C-kit; Interstitial cells of Cajal-smooth muscle cell; Slow transit constipation

Wang KY, Yu Z, Liang C, Xu B. Mechanisms of acupuncture for regulating interstitial cells of Cajal in slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 748-753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.748>

同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

摘要

针刺治疗结肠慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)已得到临床上证实, 应用也越来越广泛, 针刺调节Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)目前讨论的关键机制之一. 针刺可以有效调节ICC的数量, 改变其标志物C-kit蛋白的表达, 有利于ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的恢复, 使结肠功能得到恢复, 这为临床上治疗结肠STC提供了有效的科学依据. 本文对近几年针刺治疗结肠慢传输等相关结肠病变的机制进行梳理, 以期为针灸治疗疾病提供科学化的依据提供参考资料, 为临床制定治疗结肠STC的合理治疗方案做出参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 针刺; Cajal间质细胞; C-kit蛋白; Cajal间质细胞-平滑肌细胞; 结肠慢传输便秘

核心提示: 针刺治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)已得到临床上证实, 应用也越来越广泛. 针刺调节Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是目前讨论的关键机制之一. 针刺可以有效调节ICC的数量, 改变其标志物C-kit蛋白的表达, 有利于ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的恢复, 使结肠功能得到恢复, 目前针灸STC检测ICC-SMC网络结构作为判断结肠功能恢复的实验较少, 今后进一步可以探讨针灸对ICC-SMC网络结构的调整作为突破治疗STC起效的机制研究.

王凯悦, 余芝, 梁超, 徐斌. 针刺调节结肠慢传输便秘ICC相关机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 748-753
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/748.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.748>

0 引言

结肠慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是功能性便秘的一个分型, 是指结肠运动无力, 转运粪便的能力减弱. 临床上以腹胀, 便意较少或长时间无便意, 排便次数减少, 便质较坚硬为主. 是由生活规律的改变、情绪抑郁、饮食因素、排便习惯不良、药物作用等因素所致, 严重影响患者正常生活起居, 降低患者的生活质量, 且随着时间的推移, 症状更加顽固^[1]. 其并且会诱发或加重其他疾病的发

生, 甚至会危及生命. 由于现代人饮食结构和生活习惯的改变, 功能性便秘的发病率有增多的趋势, 目前临床上治疗结肠STC方法比较单一, 主要是药物和手术治疗, 且痛苦较大. 所以积极探索治疗STC的发病机制, 对其积极治疗有着重大的意义.

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是调节胃肠动力的重要细胞, 他是介于肠神经和平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的一种特殊的细胞. ICC的类型可以根据其分布的位置, 可分为黏膜下丛ICC(submucosal ICC, ICC-SM)、深肌丛ICC(deep muscular plexus ICC, ICC-DMP)、肌内ICC(intramuscular ICC, ICC-IM)、肌间ICC(myenteric ICC, ICC-MY)、浆膜下ICC(subserosal ICC, ICC-SS). 其中ICC-MY是起搏细胞, 产生自发性内向电流, 而产生慢波, ICC-IM也能产生持续放电活动, 并将ICC-MY的起搏信号传递给平滑肌, 从而完成自发性收缩过程. 近年的生理学和形态学研究^[2,3]表明, ICC参与了一系列胃肠动力性疾病的发生. 有研究^[4-7]表明, 结肠STC与结肠中ICC的变化有关. 结肠中的ICC表达异常可能是STC重要的发病机制之一.

1 ENS和ICC

支配胃肠道运动神经为内在神经系统和外来神经系统, 即肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和植物神经系统(交感神经和副交感神经). 肠神经由消化管壁内的神经元和神经纤维组成, 包括感觉神经元、运动神经元^[8]. ENS和自主神经在胃肠运动中二者相互协调, 共同参与调节胃肠道的运动.

胃肠道中ENS分布广泛, 包括胃肠道黏膜下神经丛和肠肌神经丛, 按照其神经释放的递质和功能的不同, 又分为胆碱能兴奋神经、非肾上腺素能抑制神经和中间神经元. ICC是由西班牙神经解剖学家发现并命名的^[9]. 其主要分布在胃肠道自主神经末梢和SMC之间, 对参与和控制胃肠道运动有非常重要的作用^[10]. 其主要功能包括3个方面, 一是介导ENS信号; 二是胃肠慢波的起搏细胞; 三是参与胃肠道神经递质的信号转导, 调节神经递质^[11]. C-kit(酪氨酸激酶受体), 不仅决定ICC的发育谱系, 形成和功能, 且维持ICC

□研究前沿

在导致结肠STC的多种可能机制中, Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)对胃肠动力的重要调控近年来广泛受到研究, 并取得了重大进展. 有关ICC结构和数量的改变导致结肠动力作用改变的调控机制是已初步得到确定, 当今乃至今后的研究热点不仅是进一步阐述其具体机制, 而对ICC-平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)网络结构的研究将开始深入探讨.

□相关报道

已有研究表明, 干细胞因子(stem cell factor, SCF)/C-kit信号对ICC的发育和作用的发生至关重要, 针灸治疗慢传输便秘可以有效改变ICC的数量和结构, 但是其具体机制并没有阐明.

创新盘点

本研究通过探讨STC的ICC相关机制, 从而进一步说明针灸治疗STC的可能机制是为SCF/c-kit信号通路, 也为下一步探索针灸对ICC-SMC网络结构的改变提出了新的规划, 为针灸治疗STC提供理论依据。

出生后的细胞表型, 缺失C-kit信号时, ICC会转化为平滑肌表型细胞。转型后的ICC失去正常形态和功能^[12]。自发性C-kit突变W/W^v小鼠小肠内ICC的发育受损, 导致小肠不能产生慢波^[13,14]。C-kit是ICC的特异性标志物, 有学者认为Cl⁻通道参与了慢波的产生^[15], 也有学者认为细胞外Ca²⁺浓度的变化对ICC的电活动有显著的影响^[16], ICC内的Ca²⁺浓度降低时, 胃肠平滑肌不能产生自发性节律性活动或激发不规则的慢波影响了正常的结肠运动从而产生相关的胃肠病变^[17-21]。

2 针刺对STC的影响

2.1 ICC在结肠STC疾病中的变化

在胃肠道正常蠕动时, 胃肠道平滑肌产生自发膜电位^[22]和缓慢的节律性去极化(慢波), 起搏于ICC的慢波通过ICC网络及与之相连的胃肠道SMC传播, 并引起和调节胃肠平滑肌的自发节律收缩。ICC是胃肠道起搏细胞, 对胃肠道运动有重要意义, 而当胃肠道运动功能障碍时也有重要责任。其损伤性机制主要有3种途径: 一是各种因素可能引起ICC组织功能的损伤; 二是各种因素可能引起ICC与胃肠道网状结构连接的损伤; 三是各种因素可能引起ICC数量的减少或功能的降低^[23]。ICC损伤后, ICC细胞活动性降低或增高可激发异常的慢波频率, 胃肠道平滑肌壁异常收缩和舒张, 导致肠道蠕动变慢。结肠中的ICC同样具有控制结肠节律性运动的作用, ICC的损伤或减少会影响结肠慢波的产生和传播, 导致结肠正常的运动功能紊乱, 内容物通过时间变长, 出现排便困难, 这可能是发生STC疾病的结肠病变的作用机制^[24-28]。

现阶段对造成ICC破坏的原因以及如何判断可逆性损伤与不可逆损伤的界限尚不明确, 因此临床上针对调节ICC治疗STC的方法还未明确^[29]。目前治疗STC大多依赖缓泻剂和手术治疗, 但是, 手术治疗慢传输型便秘并不是完美无缺的, 患者表示其症状依然存在, 且会发生小肠梗阻^[30]。这样持续使用缓泻剂会更破坏患者已损伤的胃肠道系统, 而手术的并发症和复发率会加重患者的经济和精神负担。因而对非药物治疗的要求呈现出强大的优势, 传统医学尤其是针灸以其“绿色疗法”的优势更加显著。

2.2 针刺在STC中对ICC数量和C-kit蛋白的影响

针刺作用于人体穴位可以通过多种途径有效地调整机体和内脏的功能。针刺对于胃肠道功能的调节作用更加功不可没。近些年许多针对ICC介导的针刺对于胃肠功能的调节做出了许多研究, 尤其是对于STC, 临床针灸治疗STC已有显著的疗效, 针刺治疗STC具有显著效应与ICC关系密切, 认为ICC是针刺对STC起效多途径、多靶点中极其重要的^[31,32]。

临床试验与动物实验均提示STC结肠肠壁的ICC数量显著减少^[7,33,34]。肠动力减退可能与结肠组织中C-kit配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)/C-kit信号通路的表达下调有关^[35,36]。电针天枢可以调节复方苯乙哌啶造模的STC大鼠结肠c-kit和SCF的基因表达, 使之上调^[37]; 针刺可以从核转录水平调节以ICC减少为基础的结肠STC, 使其结肠SCF/C-kit蛋白表达生理性回升^[38], 提示ICC内C-kit信号是针刺治疗STC的重要通路。

2.3 针刺在STC中对ICC-SMC网络结构的调整作用

ICC作为一种非神经的间质细胞, 他与ENS和SMC密切相关, 在胃肠运动的调控中起重要作用^[39]。目前许多研究^[40,41]已证实胃肠ENS-ICC-SMC为胃肠运动的基本功能单位, 在胃肠运动的调节发挥重要作用。即由缝隙连接(gap junction, GJ)形成的ENS-ICC-SMC网络结构对于维持胃肠道正常运动起非常重要的作用。这种结构对神经元、神经递质与胃肠平滑肌的共同且同步协调胃肠动力起着非常重要的作用。GJ传导连接后电位, 使之超极化或去极化, 使平滑肌产生相应的收缩或舒张作用^[42]。有研究^[43]表明当SMC之间存在良好的GJ形成许多合胞体时, 只需要与ICC形成较少的GJ接收神经信号。而当SMC之间GJ受损时, 可以通过与ICC形成GJ接收神经信号, 这时ICC-SMC的网络结构在接收神经信号时的作用变得十分重要。目前认为形成GJ的主要是蛋白连接, 主要包括缝隙连接蛋白(connexin, Cx)43、Cx45等, 而Cx43在结肠中具有一定量的表达, 是最为重要的一种^[44]。在先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)中发现Cx43 mRNA呈现低表达^[45-47]。STC中相关研究还未见报道, 但是可以看出在相关结肠病中ICC-SMC网络结构有显著有显

著的变化。

在针刺治疗结肠吻合术后大鼠肠道动力异常的机制探讨中,发现针刺可以减轻结肠组织的ICC超微结构损伤和胆碱能神经-ICC-SMC网络结构的破坏,从而增加小肠的推进率,使首次排便时间提前,这表明针刺能改善ICC的超微结构,减轻其线粒体的损伤,促进ICC的再生,有利于网络结构的恢复^[48]。在治疗不全性肠梗阻时,发现电针刺刺激足三里穴也能在一定程度上促进ICC恢复正常的细胞网络结构^[49]。目前针对治疗STC检测ICC-SMC网络结构的研究较少,但是其存在的结肠动力异常现象是和其他结肠病变疾病是相似的,由此可见,观察针刺在治疗STC时,对ICC-SMC网络结构的观察可以作为研究的新开端。

总之,在结肠慢传输发生时,ICC数量减少,C-kit蛋白表达降低,并使ICC的结构破坏,Cx43表达降低,而针刺可以调整ICC数量、标志性蛋白C-kit和ICC-SMC结构的变化,使受损的结肠得到恢复,针刺调整ICC可以成为治疗STC等胃肠功能病的新方向。

3 结论

大量临床及实验研究表明针刺在改善结肠功能的方面有显著的疗效,且与调整ICC关系密切,研究ICC在针刺调节结肠功能的机制不仅为解释针刺显著效应提供了科学依据,还有利于临床制定更加合理的治疗方案。但是,目前研究的设计并不完美,不能排除多种因素的干扰,动物模型的制造多选用药物,不能真实的模拟生理状态下STC的发生,这就要求更加合理的结肠STC模型造模方法的出现。另外,临床实验中疗效的判定还不够明确和统一,动物实验研究样本量较小,从而导致其治疗方法、疗效分析和作用机制的可信度降低。应严格科研设计,制定规范性的诊治方案和疗效评估标准,并扩大样本数量并积极深入病因病机和作用机制的探讨和研究,临床和实验相结合,从而为临床治疗提供疗效确切、不良反应最小、对患者最有帮助的治疗方案。

4 参考文献

1 Müller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: fact and fiction. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1:

- 138-145 [PMID: 8234421]
- 2 Henquell L, Honig CR, Adolph EF. O2 extraction of right and left ventricles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 152: 52-53 [PMID: 1265079]
- 3 Holzer B, Rosen HR, Zaglmaier W, Klug R, Beer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation in patients after rectal resection--preliminary report. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 921-925 [PMID: 18278538]
- 4 Lembach KJ. Induction of human fibroblast proliferation by epidermal growth factor (EGF): enhancement by an EGF-binding arginine esterase and by ascorbate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 183-187 [PMID: 1061114]
- 5 Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, Russwurm M, Allescher HD. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 331-340 [PMID: 11572086 DOI: 10.1007/s004410100410]
- 6 Lee JI, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1292-1298 [PMID: 16048580 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03809.x]
- 7 Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-1467 [PMID: 12404220 DOI: 10.1053/gast.2002.36600]
- 8 杨向东, 贺百林, 贾英田. 慢传输型便秘机理的研究近况. *结直肠肛门外科* 2011; 17: 264-266
- 9 Rich A, Miller SM, Gibbons SJ, Malysz J, Szurszewski JH, Farrugia G. Local presentation of Steel factor increases expression of c-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G313-G320 [PMID: 12388202]
- 10 Sabri M, Barksdale E, Di Lorenzo C. Constipation and lack of colonic interstitial cells of Cajal. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 849-853 [PMID: 12772778 DOI: 10.1023/A:1023074823778]
- 11 李乾元, 杨关英. 慢传输便秘发病机理的研究. *光明中医* 2009; 24: 2394-2395
- 12 Chang IY, Glasgow NJ, Takayama I, Horiguchi K, Sanders KM, Ward SM. Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction in murine small bowel obstruction. *J Physiol* 2001; 536: 555-568 [PMID: 11600689 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0555c.xd]
- 13 Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347-349 [PMID: 7530333 DOI: 10.1038/373347a0]
- 14 Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol* 1994; 480(Pt1): 91-97 [PMID: 7853230 DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020343]
- 15 Stanich JE, Gibbons SJ, Eisenman ST, Bardsley

应用要点

本研究表明, 针灸治疗STC的可能机制是改变结肠组织的ICC数量和结构, 进一步调节SCF/c-kit信号通路的异常, 这为临床选用针灸治疗STC提出了科学依据, 临床上作为治疗STC的新手段针灸疗法的使用有一定指导意义。为临床制定治疗结肠STC的合理治疗方案做出参考。

名词解释

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)-ICC-SMC: 为胃肠运动的基本功能单位, 在胃肠运动的调节发挥重要作用。即由缝隙连接形成的ENS-ICC-SMC网络结构, 对于维持胃肠道正常运动起非常重要的作用。

- MR, Rock JR, Harfe BD, Ordog T, Farrugia G. Anol as a regulator of proliferation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G1044-G1051 [PMID: 21940901 DOI: 10.1152/ajpgi.00196.2011]
- 16 Perrino BA. Regulation of gastrointestinal motility by Ca²⁺/calmodulin-stimulated protein kinase II. *Arch Biochem Biophys* 2011; 510: 174-181 [PMID: 21443856 DOI: 10.1016/j.abb.2011.03.009]
- 17 Shahi PK, Choi S, Jeong YJ, Park CG, So I, Jun JY. Basal cGMP regulates the resting pacemaker potential frequency of cultured mouse colonic interstitial cells of Cajal. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 641-648 [PMID: 24676911 DOI: 10.1007/s00210-014-0976-2]
- 18 Fisher RA, Bu D, Thompson M, Tisnado J, Prasad U, Sterling R, Posner M, Strom S. Defining hepatocellular chimerism in a liver failure patient bridged with hepatocyte infusion. *Transplantation* 2000; 69: 303-307 [PMID: 10670643 DOI: 10.1097/00007890-200001270-00018]
- 19 Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3239-3248 [PMID: 20614479]
- 20 Negreanu LM, Assor P, Mateescu B, Cirstoiu C. Interstitial cells of Cajal in the gut--a gastroenterologist's point of view. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6285-6288 [PMID: 19009640]
- 21 Knowles CH, Nickols CD, Scott SM, Bennett NI, de Oliveira RB, Chimelli L, Feakins R, Williams NS, Martin JE. Smooth muscle inclusion bodies in slow transit constipation. *J Pathol* 2001; 193: 390-397 [PMID: 11241421 DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::AID-PATH797>3.0.CO;2-C]
- 22 Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739 [PMID: 11016458 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1731]
- 23 孔丽霞, 宋建亭, 赵士彭. 慢传输型便秘患者肠壁Cajal间质细胞与突触素表达的研究进展. *现代中西医结合杂志* 2014; 2: 112-114
- 24 李岩红, 张燕, 卞红磊. 慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛变化的研究. *河北医药* 2009; 31: 2384-2386
- 25 周慧芬, 王玲玲, 依运玲, 余芝, 鞠传慧, 马飞翔. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3402-3407
- 26 童卫东, 刘宝华, 张连阳. 慢传输便秘乙状结肠Cajal间质细胞分布的免疫组化观察. *大肠肛门病杂志* 2005; 11: 9-11
- 27 周惠芬, 王玲玲, 依运玲. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2402-2407
- 28 Geramizadeh B, Hayati K, Rahsaz M, Hosseini SV. Assessing the interstitial cells of Cajal, cells of enteric nervous system and neurotransmitters in slow transit constipation, using immunohistochemistry for CD117, PGP9.5 and serotonin. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1670-1674 [PMID: 20214215]
- 29 王艳荣, 秋瓚. Cajal细胞与胃肠疾病的关系. *临床荟萃* 2010; 25: 183-185
- 30 Wang LM, McNally M, Hyland J, Sheahan K. Assessing interstitial cells of Cajal in slow transit constipation using CD117 is a useful diagnostic test. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 980-985 [PMID: 18460978 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318164e469]
- 31 邓晶晶, 袁青. 针刺对术后大鼠Cajal间质细胞和胃肠激素的影响. *中国中医药科技* 2012; 19: 199-201
- 32 高纺, 盛红梅, 张田宁, 吴生兵, 曹健, 周美启. 针刺上巨虚穴对慢传输型便秘小鼠结肠组织Cajal间质细胞数的影响. *安徽中医药大学学报* 2014; 33: 66-69
- 33 Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, Burgart LJ, Young-Fadok T, Szurszewski JH, Farrugia G. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002; 51: 496-501 [PMID: 12235070 DOI: 10.1136/gut.51.4.496]
- 34 Tong WD, Liu BH, Zhang LY, Zhang SB, Lei Y. Decreased interstitial cells of Cajal in the sigmoid colon of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 467-473 [PMID: 15045515]
- 35 郑倩, 徐华, 毕淑英. c-kit基因在慢传输型便秘大鼠胃肠道的表达. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 570-574
- 36 霍明东, 丁曙晴, 丁义江, 江滨, 张波. SCF/c-Kit信号通路在“泻剂结肠”发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 809-813
- 37 孙建华, 郭慧, 裴丽霞, 彭拥军, 陆斌, 吴晓亮, 李浩. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠c-kit、SCF基因表达的调节. *南京中医药大学学报* 2011; 7: 33-35
- 38 衣运玲. 针刺治疗慢传输型便秘的SCF/c-kit信号通路研究. 南京: 南京中医药大学, 2010
- 39 Daniel EE. Communication between interstitial cells of Cajal and gastrointestinal muscle. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 118-122 [PMID: 15066016 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00486.x]
- 40 Faussone-Pellegrini MS, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 248-266 [PMID: 10602286 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991115)47:4<248::AID-JEMT4>3.3.CO;2-N]
- 41 Forrest AS, Ordög T, Sanders KM. Neural regulation of slow-wave frequency in the murine gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G486-G495 [PMID: 16166340 DOI: 10.1152/ajpgi.00349.2005]
- 42 纪云西, 凌江红, 庞黎明, 郑超伟, 黄贵华, 蒋历, 王道刚. 胃肠道Cajal间质细胞、Ca²⁺与胃肠动力. *实用医学杂志* 2013; 29: 1872-1873
- 43 Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576: 653-658 [PMID: 16916909 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.116624]
- 44 Seki K, Zhou DS, Komuro T. Immunohistochemical study of the c-kit expressing cells and connexin 43 in the guinea-pig digestive tract. *J Auton Nerv Syst* 1998; 68: 182-187 [PMID: 9626946 DOI: 10.1016/S0165-1838(97)00134-3]
- 45 张娟, 王维林, 张志波, 王伟. Cajal间质细胞和缝隙连接蛋白43在先天性巨结肠中的表达. *中国医科大学学报* 2008; 37: 227-229
- 46 高红, 张志波, 王维林, 黄英. 先天性巨结肠Pax3和Cx43基因突变及表达. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2254-2256
- 47 李毅, 齐清会, 张栋梁, 周丽. 大承气汤对MODS大

- 鼠小肠深部肌间Cajal间质细胞损伤的作用. 中国中西医结合外科杂志 2008; 14: 230-234
- 48 邓晶晶. 针刺对结肠吻合术后Cajal间质细胞修复与再生的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3863-3868

- 49 彭梅芳, 李昆, 朱晓艳, 王超, 张国虎, 王培红, 王永华, 汤礼军, 张林. 电针足三里穴对不全性肠梗阻模型大鼠小肠Cajal间质细胞数目和网络结构的影响. 北京中医药大学学报 2012; 35: 567-571

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



同行评价
本文以说明STC先关ICC机制从而探讨针灸治疗STC的ICC数量、SCF/C-kit信号通路和ICC-SMC网络结构机制. 内容全面、观点新颖, 具有一定的创新性和科学性.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响

黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮

□背景资料

过量饮酒已成为全球慢性肝病的主要致病因素。由于其发病机制复杂, 临床尚无特效药物。研究发现, 乙醇代谢引起的炎症免疫反应及氧化应激是造成酒精性肝损伤的主要因素。而蓝莓富含花青素、绿原酸、黄酮素等多种活性成分, 具有明确的抗炎、抗氧化作用, 对急性慢性肝损伤均有较好的防治效果。因此, 蓝莓对酒精性肝损伤是否具有防治作用以及通过何种机制值得深入探讨。

黄超, 贵阳医学院感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004
 任婷婷, 王豫萍, 程明亮, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

黄超, 在读硕士, 主要从事肝病防治的研究。

教育部博士点经费基金资助项目, No. M2012-59

作者贡献分布: 此课题由黄超、任婷婷、王豫萍及程明亮共同设计; 研究操作过程由黄超与任婷婷共同完成; 数据统计分析由黄超完成; 本论文写作由黄超、任婷婷及程明亮共同完成。

通讯作者: 程明亮, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院感染科, mlcheng@yeah.com

电话: 0851-6752795 传真: 0851-6741623

收稿日期: 2014-11-28 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury

Chao Huang, Ting-Ting Ren, Yu-Ping Wang, Ming-Liang Cheng

Chao Huang, Department of Infectious Diseases, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Ting-Ting Ren, Yu-Ping Wang, Ming-Liang Cheng, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: the Doctoral Program Foundation of Ministry of Education of China, No. M2012-59

Correspondence to: Ming-Liang Cheng, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. mlcheng@yeah.com

Received: 2014-11-28 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of blueberry in rats with alcoholic hepatic injury and explore the possible mechanism.

METHODS: Forty-eight healthy SD rats

were randomly divided into a control group, a blueberry group, a magnesium isoglycyrrhizinate group and a model group. The rats in the control group were given physiological saline, and other groups were all given 56 mL/L ethanol solution intragastrically. The blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group were, respectively, given blueberry juice and magnesium isoglycyrrhizinate solution 1 h after intragastric alcohol infusion. All SD rats were sacrificed after 4 wk. Pathological changes in the hepatic tissue were assessed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) in serum were detected with automatic biochemical analyzer. The activity of superoxide dismutase (SOD), the contents of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 8 (IL-8) in liver homogenates were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) in liver tissue was detected by reverse transcription-PCR (RT-PCR) and Western blot.

RESULTS: In the control group, hepatocytes were intact, and no vacuoles were observed. In the model group, vacuoles were noted in the cytoplasm of hepatocytes. The degree of cytoplasmic vacuolation was significantly alleviated in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group. The levels of ALT, AST, TG, and TC in the model group were significantly higher than those in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group ($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896, P < 0.01$ for all). Compared with the model group, the activities of SOD

□同行评议者
 陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院肝病科
 维化诊疗中心

in liver homogenates were significantly higher ($F = 33.102, P < 0.01$) and the contents of TNF- α and IL-8 in liver homogenates were significantly lower ($F = 76.250, 37.971, P < 0.01$ for both) in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group. The expression of hepatic TLR4 in the model group was significantly higher than that in the blueberry group and magnesium isoglycyrrhizinate group ($F = 141.932, 62.750, P < 0.01$ for both).

CONCLUSION: Blueberry exerts a protective effect on alcoholic hepatic injury in rats, and the mechanism might be associated with down-regulating the expression of TLR4, reducing the contents of hepatic TNF- α and IL-8, and up-regulating the activity of hepatic SOD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blueberry; Alcoholic liver injury; Anti-inflammation; Anti-oxidant; Toll-like receptor 4

Huang C, Ren TT, Wang YP, Cheng ML. Effect of blueberry on hepatic expression of TLR4 in a rat model of alcoholic liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 754-760 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.754>

摘要

目的: 探讨蓝莓对酒精性肝损伤大鼠的保护作用及可能机制。

方法: 48只健康SD大鼠随机均分为4组: 正常组、蓝莓组、异甘草酸镁组及模型组。除正常组不灌胃乙醇溶液, 给予等体积生理盐水外, 其余各组均使用560 mL/L的乙醇溶液灌胃。蓝莓组与异甘草酸镁组在灌乙醇溶液1 h后分别灌服蓝莓原浆及异甘草酸镁溶液。4 wk后处死所有大鼠。HE染色观察各组肝脏形态变化, 采用自动生化仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量; Elisa法测定肝组织匀浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)及白介素8(interleukin 8, IL-8)的含量; RT-PCR、Western blot检测大鼠肝组织中Toll样受体4(Toll-like

receptor 4, TLR4)的表达。

结果: 正常组大鼠HE染色未见异常, 模型组HE病理切片出现弥漫性空泡, 部分区域出现炎症细胞浸润, 蓝莓组与异甘草酸镁组明显少见。与蓝莓组及异甘草酸镁组比较, 模型组大鼠血清ALT、AST、TG、TC含量明显升高($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896$, 均 $P < 0.01$); 蓝莓组及异甘草酸镁组肝组织中SOD的蛋白活性明显高于模型组($F = 35.390, P < 0.01$), 而TNF- α 、IL-8含量、TLR4 mRNA和蛋白质的表达明显低于模型组($F = 76.250, 37.971, 141.932, 62.750$, 均 $P < 0.01$)。

结论: 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠有较好的保护的作用, 其机制可能与下调肝组织中TLR4的表达, 并降低肝组织中TNF- α 、IL-8的含量, 提高SOD活性相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蓝莓; 酒精性肝损伤; 抗炎; 抗氧化; Toll样受体4

核心提示: 本研究通过观察蓝莓对酒精性肝损伤大鼠干预后的肝组织表现、血清肝功能生化指标、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)活性及相关炎症因子Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的变化, 证明蓝莓可以抑制酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4蛋白的表达, 增强机体抗氧化能力, 起到保护肝脏的作用。

黄超, 任婷婷, 王豫萍, 程明亮. 蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织TLR4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 754-760 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.754>

0 引言

过度饮酒已成为全球肝脏疾病的一个主要致病因素^[1], 不及时防治将发展为肝衰竭甚至肝癌。临床上对酒精所造成的肝损伤治疗尚无特效药物^[2], 因此寻找一种对酒精性肝损伤具有防治作用的物质有重大意义。研究^[3]发现乙醇代谢引起的炎症免疫反应与氧化应激是引起肝脏损害的主要因素。而Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是机体免疫反应的关键因子, 参与多种免疫过程^[4]。已有研究^[5]证实, 乙醇代谢所造成的肝损伤与TLR4表达增加有关。同时乙醇代谢还会产生大量氧自由基, 引

□研究前沿

目前研究表明, Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在肝实质细胞、肝内枯否细胞中均有大量表达, 其介导的炎症免疫反应是各种急性慢性肝损伤的重要发病机制。这意味着TLR4很可能参与了酒精性肝损伤的发生发展, 但其详细机制尚不十分明确。而蓝莓是否能够对酒精性肝损伤起到一定的保护作用以及是否通过调节TLR4的表达来实现, 未见相关报道。

□ 相关报道

Peng等研究发现,乙醇的过量摄入会引起肠源性内毒素在肝脏积累,而内毒素的主要成分脂多糖与肝脏中TLR4特异性结合后将上调TLR4的表达,并最终激活枯否细胞介导炎症免疫反应,提示TLR4可能参与酒精性肝损伤的发生发展。

起脂质过氧化加重肝功能的受损。而蓝莓富含花青素、绿原酸、黄酮素等多种生物活性成分,有明确的抗氧化、抗炎作用,具有极高的营养价值^[6]。本研究以大鼠酒精性肝损伤为模型,探讨蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用及可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀SD大鼠48只,8周龄,体质量150 g ± 20 g;购自贵阳医学院动物实验中心(动物批号SYXK黔2012-0001,伦理学文件批号1403070);蓝莓(贵州省麻江蓝莓种植基地),-20℃储存,使用时榨汁;无水乙醇(川东化剂,GB/678-2002);异甘草酸镁(天晴甘美,H20051942);总RNA提取纯化试剂盒(Biomiga生物有限公司,R6311);SYBR® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)、RT reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(宝生物工程有限公司,RR047A);TLR4、GAPDH引物(宝生物工程有限公司,W12979,W12336);TLR4抗体(Abcam,ab8376);羊抗兔二抗(上海基因工程部,GK500710);GAPDH兔抗鼠抗体(武汉博士德生物技术有限公司,21260-1-ap);BCA蛋白定量试剂购(Biomiga,PW0104);ECL化学发光试剂(百乐公司,WBKLS0100);肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)检测试剂盒(酶联生物,m1002859);白介素-8(interleukin 8, IL-8)检测试剂盒(酶联生物,m1002885);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)蛋白活性检测试剂盒(酶联生物,m1016361);核酸定量仪(Amersham GeneQuant™280);荧光定量PCR仪(达安,DA7600);超高速离心机(TGL-16G);高速低温离心机(Sigma3K15);电子天平(JA10003B);紫外可见分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司,752);MSS全波长酶标仪(BioTec,ELX808);电泳仪(北京市六一仪器厂,1DYCZ-24DN);显微镜图像采集系统(OLYMPUS,Olympus BX41);凝胶成像系统(BIO-RAD,GelDocXR)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理: 48只♀SD大鼠适应性喂养1 wk后,随机分均为正常组(A组),蓝莓组(B组),异甘草酸镁组(C组)及模型组(D组)。除A组不灌服乙醇溶液,给予等体积生理盐水灌胃外,其余各组均使用560 mL/L的乙醇溶液

10 mL/(kg·d)灌胃,连续灌胃4 wk。A组:常规喂养,灌服生理盐水;B组:灌服乙醇同D组,1 h后给予蓝莓原浆15 mL/(kg·d)灌胃;C组:灌服乙醇同D组,灌服乙醇1 h后,异甘草酸镁溶液15 mL/(kg·d)灌胃;D组:灌服乙醇,1 h后灌服同B、C组相同体积的生理盐水。造模结束时,大鼠麻醉后处死。留取血液,常规制备血清于-80℃保存;取相同部位肝组织用40 g/L中性甲醛固定用于制备HE染色切片,剩余肝组织-80℃保存。

1.2.2 生化指标检测: 生化分析仪检测大鼠血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量的变化。

1.2.3 肝组织中IL-8、TNF-α蛋白含量及SOD活性检测: 取各组大鼠肝组织,严格遵照试剂说明书用ELISA法检测肝组织中IL-8、TNF-α蛋白含量,测定SOD活性。

1.2.4 Western blot检测各组大鼠肝组织TLR4蛋白的表达: 依照试剂说明书提取蛋白并测定蛋白含量,取蛋白质样品40 μg,10%SDS-PAGE电泳,转膜,封闭。而后用TLR4抗体(1:1000)、4℃孵育过夜,二抗(1:3000)室温1 h,ECL曝光显影,Gel Doc EQ凝胶成像仪扫描,Quantity One软件分析结果。以GAPDH表达水平作为内参,目标蛋白的表达量以其蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的对比值表示。

1.2.5 RT-PCR检测TLR4 mRNA的表达: 实验过程中总RNA提取、cDNA合成及PCR反应体系严格按照试剂盒说明书中的操作步骤进行。取100 mg肝组织提取RNA并测定浓度。将提取的RNA逆转录合成cDNA后加入引物行RT-PCR检测(引物序列及扩增大小如表1)。实验过程中以GAPDH作为内参对照,进行标准转换得到各组样本的拷贝数(Ct值)。以Ct值均数来得出目的基因的表达量。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件分析,数据资料用mean±SD表示。多组间对比采用单因素方差分析;组间两两对比时,方差齐的情况采用LSD法,方差不齐的情况采用Tamhane's法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肝组织病理学改变 A组肝组织HE

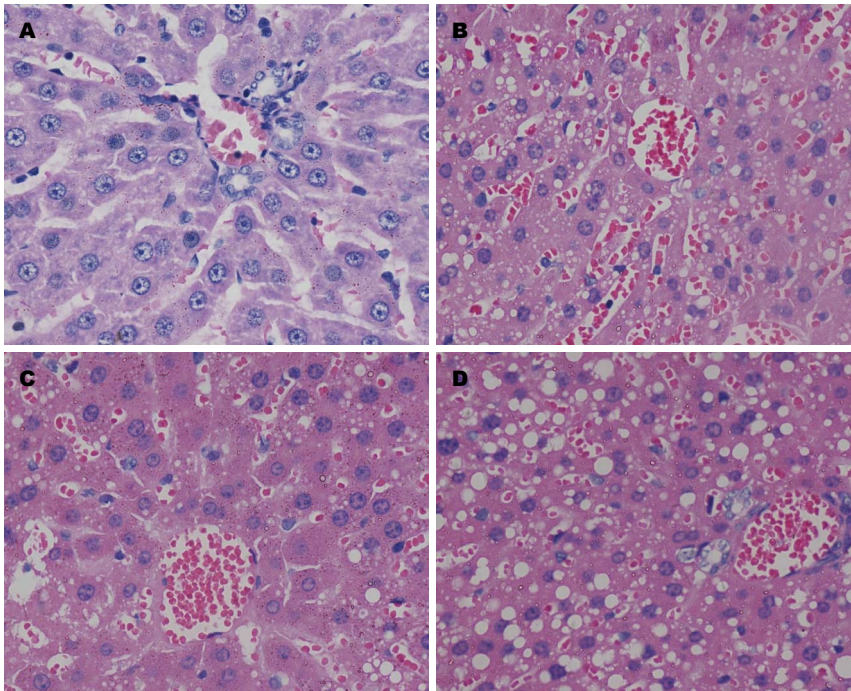


图1 大鼠肝组织HE染色图片($\times 400$). A: 正常组; B: 蓝莓组; C: 异甘草酸镁组; D: 模型组.

创新点
本研究通过RT-PCR、Western blot及ELISA法观察蓝莓对酒精性肝损伤大鼠肝组织中TLR4的表达及SOD活性的影响,从炎症免疫反应和氧化应激两个方面阐述了蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用,为防治酒精性肝损伤提供了新的切入点.

表1 PCR引物列表

引物名称	序列	扩增大小(bp)
<i>TLR4</i>	F: 5'-CAGGTCGAATTGTATCGCCTT-3' R: 5'-CCTGTGAGGTCGTTGAGGTTAG-3'	399
<i>GAPDH</i>	F: 5'-GTTGTCTCCTGCGACTTCA-3' R: 5'-GTTGTCTCCTGCGACTTCA-3'	293

TLR4: Toll样受体4.

染色未见异常. D组肝组织HE染色可见肝细胞弥漫性气球样变、脂肪变性,部分区域可见炎症细胞浸润. B组和C组肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,较D组肝细胞气球样变及脂肪变性明显少见(图1).

2.2 各组大鼠血清ALT、AST、TG、TC比较 与A组对比, B、C、D组血清ALT、AST、TG、TC含量明显增高($F = 47.984, 14.974, 149.338, 94.896$, 均 $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组血清ALT、AST、TG、TC含量明显降低(均 $P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表2).

2.3 各组大鼠肝组织匀浆中IL-8含量、TNF- α 含量 与A组对比, B、C、D组肝组织匀浆中IL-8、TNF- α 蛋白含量明显增高($F = 37.971, 76.250$, 均 $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组肝组织匀浆IL-8、TNF- α 蛋白含量明显降低(均

$P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表3).

2.4 SOD在肝组织匀浆中蛋白活性 与A组对比, 肝组织匀浆中B、C、D组SOD活性明显降低($F = 35.390$, $P < 0.01$); 与D组对比, B、C组肝组织匀浆中SOD活性明显升高($P < 0.01$); 而B组与C组对比差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

2.5 各组大鼠肝组织中TLR4 mRNA、蛋白的表达 与A组比较, B、C、D组肝组织中TLR4 mRNA、蛋白表达明显增高($F = 141.932, 62.750$, 均 $P < 0.01$). 与D组比较, B、C组肝组织中TLR4 mRNA、蛋白表达明显降低(均 $P < 0.01$); 而B组与C组TLR4 mRNA、蛋白表达对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表4, 图2).

3 讨论

世界卫生组织报告^[7]显示, 2012年全球每10 s

应用要点

蓝莓有效地改善乙醇代谢引起的肝脏炎症相关因子TLR4及其下游因子的表达, 并增强了机体的抗氧化应激能力, 对酒精性肝损伤起到了较好的拮抗作用, 为临床治疗酒精性肝病提供了新的思路与方法。

表 2 各组大鼠血清ALT、AST、TG、TC比较 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
A组	71.54 \pm 12.99	60.29 \pm 10.72	0.73 \pm 0.19	0.95 \pm 0.22
B组	90.36 \pm 12.62 ^{bd}	78.55 \pm 15.29 ^{bd}	1.71 \pm 0.27 ^{bd}	1.57 \pm 0.24 ^{bd}
C组	87.84 \pm 9.34 ^{bd}	77.01 \pm 12.94 ^{bd}	1.67 \pm 0.19 ^{bd}	1.44 \pm 0.25 ^{bd}
D组	138.72 \pm 17.57 ^b	102.97 \pm 17.57 ^b	2.73 \pm 0.26 ^b	2.87 \pm 0.33 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇。

表 3 各组大鼠肝组织匀浆中IL-8含量、TNF- α 含量及SOD活性 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	IL-8(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	SOD(U/mg)
A组	37.51 \pm 5.32	28.99 \pm 5.08	27.27 \pm 2.82
B组	52.05 \pm 6.46 ^{bd}	56.64 \pm 9.26 ^{bd}	21.22 \pm 3.79 ^{bd}
C组	51.78 \pm 3.37 ^{bd}	55.79 \pm 11.05 ^{bd}	22.43 \pm 3.71 ^{bd}
D组	70.96 \pm 8.61 ^b	83.66 \pm 5.27 ^b	12.45 \pm 3.16 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-8: 白介素-8; SOD: 超氧化物歧化酶。

表 4 各组大鼠肝组织中TLR4 mRNA与蛋白表达 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	TLR4(mRNA)	TLR4(proTLR4/GAPDH)
A组	0.135 \pm 0.034	0.252 \pm 0.084
B组	0.363 \pm 0.057 ^{bd}	0.477 \pm 0.139 ^{bd}
C组	0.357 \pm 0.062 ^{bd}	0.435 \pm 0.134 ^{bd}
D组	0.816 \pm 0.124 ^b	0.929 \pm 0.091 ^b

A组: 正常组; B组: 蓝莓组; C组: 异甘草酸镁组; D组: 模型组。^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs D组。TLR4: Toll样受体4。

就有1人死于饮酒, 而饮酒所造成的肝损害是主要死亡原因之一。由于酒精性肝损伤的发病机制不十分明确, 临床上尚无特效治疗药物。近年来研究^[8]表明, 乙醇代谢引起的肝脏炎症免疫反应和氧化应激对酒精性肝损伤的发生发展起着主导作用。研究^[9-12]发现, 长期或大量饮酒会导致体内肠道微生态失衡, 造成细菌大量增长, 肠黏膜通透性增加, 致使肠源性内毒素在肝脏积累。而内毒素中的主要成分脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是TLR4特异性识别配体。LPS与TLR4结合后, TLR4表达将增加并激活肝内枯否细胞, 使下游细胞因子和炎症因子如TNF- α 、IL-8等大量释放^[13,14], 引起肝脏炎症反应。另一方面, 乙醇在肝脏中的代谢会

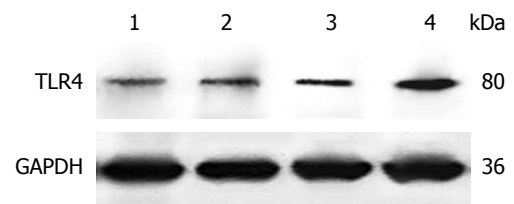


图 2 各组大鼠肝组织中TLR4蛋白表达。1: 正常组; 2: 蓝莓组; 3: 异甘草酸镁组; 4: 模型组。TLR4: Toll样受体4。

使肝细胞积累大量活性氧, 造成细胞内脂质过氧化损伤并抑制SOD等抗氧化酶活性^[15]。同时有研究^[16]发现乙醇代谢引起的氧化应激不仅造成细胞脂质过氧化, 还能增加TLR4在肝组织中的表达, 导致乙醇诱导的肝损伤加重。因此我们推测, 乙醇代谢引起TLR4表达的变化及机体氧化应激与酒精性肝损伤有着密切的关系。

异甘草酸镁, 是中华医学会《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[17]中推荐治疗酒精性肝病药物之一, 能通过增强肝脏的抗氧化、抗炎能力, 保护肝脏的功能。故本研究使用异甘草酸镁作为药物阳性对照组, 来推测蓝莓对酒精性肝损伤的作用机制。

蓝莓, 又被称为越橘。被英国权威营养学家列为“15种健康食品之首”。Ozcelik等^[18]在

动物实验上显示蓝莓能有效防治对乙酰氨基酚诱导的肝脏毒性, 其保护作用可归结为蓝莓的抗氧化和抗炎活性。Gong等^[19]研究发现, 蓝莓提取物花青素明显拮抗氯化镉引起的小鼠肝损伤, 减轻肝脏脂质过氧化和炎症免疫反应。我课题组前期研究^[20,21]也表明, 蓝莓能够通过其所含的抗氧化、抗炎等活性物质对急、慢性肝损伤能够起到较好的保护作用。

本次研究发现, 蓝莓组和异甘草酸镁组大鼠血清中ALT、AST、TG、TC含量无统计学差异(均 $P>0.05$), 但较模型组显著降低(均 $P<0.01$), 且HE染色病理结果也发现蓝莓组、异甘草酸镁组大鼠肝细胞中脂肪沉积、炎细胞浸润程度明显低于模型组。提示蓝莓具有保护乙醇代谢引起的肝功能损害、血脂代谢紊乱的作用, 并能拮抗肝细胞脂肪的沉积和炎症免疫反应。此外, 蓝莓组及异甘草酸镁组大鼠肝组织中TLR4的表达及肝组织匀浆中TNF- α 、IL-8的含量明显低于模型组(均 $P<0.01$), 而蓝莓组与异甘草酸镁组对比无统计学差异(均 $P>0.05$), 表明蓝莓可能通过抑制TLR4的表达进而调节肝组织中TNF- α 及IL-8的释放, 改善乙醇代谢时肝脏炎症的发生。同时, 蓝莓组及异甘草酸镁组大鼠肝组织匀浆中SOD的活性明显高于模型组($P<0.01$), 蓝莓组与异甘草酸镁组对比无统计学差异($P>0.05$), 提示蓝莓还能够通过增强肝细胞的抗氧化能力, 对抗乙醇代谢引起的氧化应激起到对肝脏的保护作用。

总之, 乙醇代谢引起的SOD活性下降及TLR4表达增加可能是酒精性肝损伤的相关机制, 而蓝莓对酒精性肝损伤的保护作用可能与其高含量的抗炎、抗氧化物质调控此机制有关。一方面抑制了TLR4蛋白的信号传导通路避免其过度激活, 减少了下游炎性因子TNF- α 及IL-8的释放; 另一方面提高了机体的抗氧化应激能力, 避免了氧化应激的过度发生。从炎症免疫反应及氧化应激这两个方面的拮抗作用, 对酒精性肝损伤的发生发展起到了较好的保护效果。而蓝莓对酒精性肝损伤保护作用的深入机制有待进一步的研究。

4 参考文献

- 1 Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12934-12944 [PMID: 25278689 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12934]
- 2 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease:

- pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 3 Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD008502 [PMID: 21249712 DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub3]
- 4 欧阳阳阳, 郭津生. Toll样受体4信号传导途径与肝脏疾病. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 120-123
- 5 Zmijewski E, Lu S, Harrison-Findik DD. TLR4 signaling and the inhibition of liver hepcidin expression by alcohol. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12161-12170 [PMID: 25232250 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.1216]
- 6 陈介甫, 李亚东, 徐哲. 蓝莓的主要化学成分及生物活性. *药学报* 2010; 4: 422-429
- 7 World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO, 2014
- 8 邬升, 郑世华, 全巧云. 酒精性肝病发病机制的研究进展. *实用医学杂志* 2013; 12: 2049-2050
- 9 Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47: 136-147 [PMID: 24352680 DOI: 10.1007/s12016-013-8402-y]
- 10 李宏, 杨勤, 程明亮, 陆爽, 吴君. 蓝莓对免疫性肝纤维化大鼠肝组织TLR4, TLR9表达的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1609-1615
- 11 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]
- 12 Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 787-793 [PMID: 21284667 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01399.x]
- 13 Peng JH, Cui T, Sun ZL, Huang F, Chen L, Xu L, Feng Q, Hu YY. Effects of Puerariae Radix Extract on Endotoxin Receptors and TNF- α Expression Induced by Gut-Derived Endotoxin in Chronic Alcoholic Liver Injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 234987 [PMID: 23133491 DOI: 10.1155/2012/234987]
- 14 Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem* 2014; 289: 2457-2468 [PMID: 24307174]
- 15 Liu J, Wang X, Liu R, Liu Y, Zhang T, Fu H, Hai C. Oleanolic acid co-administration alleviates ethanol-induced hepatic injury via Nrf-2 and ethanol-metabolizing modulating in rats. *Chem Biol Interact* 2014; 221: 88-98 [PMID: 25111957]
- 16 Wei J, Huang Q, Huang R, Chen Y, Lv S, Wei L, Liang C, Liang S, Zhuo L, Lin X. Asiatic acid from *Potentilla chinensis* attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and Kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1980-1989 [PMID: 24432383]
- 17 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 167-170
- 18 Ozcelik E, Uslu S, Burukoglu D, Musmul A.

□名词解释

脂多糖(lipopolysaccharides, LPS): 是革兰氏阴性细菌细胞壁成分。细菌死亡溶解或破坏后释放, 其毒性成分主要为类脂质A。能与TLR4特异性结合介导炎症反应; 枯否细胞: 是固定于肝血窦窦壁的巨噬细胞, 具有吞噬和清除肝血窦中细菌、异物和衰老红细胞的作用, 并参与免疫调节。

同行评价

课题设计合理, 结果可信, 结论可靠. 有实用价值, 值得进一步研究.

- Chitosan and blueberry treatment induces arginase activity and inhibits nitric oxide production during acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Pharmacogn Mag* 2014; 10: S217-S224 [PMID: 24991095 DOI: 10.4103/0973-1296.133234]
- 19 Gong P, Chen FX, Wang L, Wang J, Jin S, Ma YM. Protective effects of blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.) extract against cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *Environ Toxicol* 2014; 37: 1015-1027 [PMID: 24751684 DOI: 10.1016/j.etap.2014.03.017]
- 20 Wang Y, Cheng M, Zhang B, Nie F, Jiang H. Dietary supplementation of blueberry juice enhances hepatic expression of metallothionein and attenuates liver fibrosis in rats. *PLoS One* 2013; 8: e58659 [PMID: 23554912 DOI: 10.1371/journal.pone.0058659]
- 21 王豫萍, 程明亮, 张宝方. 蓝莓对急性肝损伤大鼠抗氧化能力的影响. *肝脏* 2012; 9: 633-635

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广

荣亚梅, 张志广, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300121

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 武警后勤学院附属医院消化二科(肝胆胰脾中心) 天津市 300162

荣亚梅, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173393

武警后勤学院创新团队基金资助项目, No. WHTD201310

作者贡献分布: 此课题由夏时海设计; 研究过程由张志广指导, 荣亚梅、向晓辉及陈凯完成; 研究所用试剂及分析工具由夏时海提供; 数据分析由荣亚梅、向晓辉及陈凯完成; 本论文写作由荣亚梅完成。

通讯作者: 张志广, 主任医师, 300121, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科。

zhiguang_zh@sina.com

电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF- κ B in pancreatic stellate cells

Ya-Mei Rong, Shi-Hai Xia, Xiao-Hui Xiang, Kai Chen, Zhi-Guang Zhang

Ya-Mei Rong, Zhi-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China

Ya-Mei Rong, Shi-Hai Xia, Xiao-Hui Xiang, Kai Chen, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; the Innovation Team of Chinese People's Armed Police Forces, No. WHTD201310

Correspondence to: Zhi-Guang Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300121, China. zhiguang_zh@sina.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of oxymatrine (OM) on lipopolysaccharide (LPS) induced expression of nuclear factor κ B (NF- κ B) in pancreatic stellate cells (LTC-14).

METHODS: LTC-14 cells were cultured with suitable concentrations of LPS as well as the corresponding concentrations of OM. Cell proliferation was detected by MTT assay. The expression of cytoplasmic and nuclear NF- κ B was detected by immunohistochemistry. The expression of NF- κ B mRNA was evaluated by Q-PCR. The protein expression of NF- κ B was measured by Western blot.

RESULTS: OM inhibited the proliferation of LTC-14 cells in a time- and dose-dependent manner. The expression of NF- κ B mRNA and protein was significantly increased in LTC-14 cells incubated with LPS (10 μ g/mL), which could be down-regulated by OM. The nuclear translocation of NF- κ B could also be inhibited by OM.

CONCLUSION: The reduction of NF- κ B mRNA and protein as well as the inhibition of NF- κ B nuclear translocation might be involved in the therapeutic effects of OM on pancreatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Pancreatic stellate cells; NF- κ B; Chronic pancreatitis

Rong YM, Xia SH, Xiang XH, Chen K, Zhang ZG.

背景资料

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 胰腺纤维化缺乏有效的治疗药物, 氧化苦参碱 (oxymatrine, OM) 作为传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用。核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 在该疾病进程中的相关作用越来越引起关注, OM 是否可以通过 NF- κ B 来发挥抗纤维化的作用亟待研究证实。

同行评议者

周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

研发前沿

胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰腺纤维化进程中的核心地位已被越来越多的研究者证实, OM治疗胰腺纤维化的作用机制受到越来越多的重视, 其作用靶点及与PSC的相关性成为近年来研究的热点.

Effect of oxymatrine on lipopolysaccharide induced expression of NF- κ B in pancreatic stellate cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 761-766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/761.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.761>

摘要

目的: 观察氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导胰腺星状细胞(LTC-14细胞株)中核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)表达和核易位的影响.

方法: 体外培养LTC-14细胞, 分别用相应浓度的LPS和/或OM刺激后, 检测NF- κ B的表达. 用MTT法检测细胞增殖活性, 免疫细胞化学技术检测LTC-14细胞胞浆和胞核内NF- κ B的表达, 实时荧光定量PCR检测细胞内NF- κ B mRNA的表达, Western blot法检测NF- κ B蛋白含量.

结果: OM呈时间-剂量依赖性地抑制LTC-14细胞增殖, LPS(10 μ g/mL)刺激LTC-14细胞引起NF- κ B mRNA及其蛋白表达量增高, NF- κ B核内易位量明显增加, OM干预后可以下调NF- κ B mRNA和蛋白表达, 抑制NF- κ B核内易位.

结论: 对LPS诱导的LTC-14细胞NF- κ B mRNA、蛋白表达及NF- κ B向核内易位抑制作用可能是OM治疗胰腺纤维化的机制之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 氧化苦参碱; 胰腺星状细胞; NF- κ B; 慢性胰腺炎

核心提示: 氧化苦参碱(oxymatrine)在脂多糖(lipopolysaccharide)诱导的胰腺星状细胞活化、胰腺纤维化中通过减少核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) mRNA和蛋白的表达, 以及抑制NF- κ B向核内易位, 来发挥抗纤维化的作用.

荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 761-766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/761.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.761>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由多

种原因造成胰腺结构和功能持续损害, 临床表现多样, 不易早期诊断, 缺乏有效的治疗方法. 各种理化因素造成的肠黏膜屏障受损, 发生细菌易位, 是CP的重要病因, 其中细菌细胞壁的成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是主要的致病因素. LPS进入体内后, 激活核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B), 启动一系列免疫炎症反应, 激活胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC), 使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成增加, 降解减少, 形成胰腺纤维化. 胰腺纤维化是CP的主要病理特征^[1], 目前尚无特异并有效的治疗手段. 本课题组前期研究证实氧化苦参碱(oxymatrine, OM)具有抗胰腺纤维化的作用^[2], 但其分子机制尚不明确, 本实验通过观察OM对LPS刺激胰腺星状细胞(LTC-14细胞株)NF- κ B的表达和/或向核内易位的影响, 进一步探讨OM减轻胰腺纤维化的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胎牛血清购自Gibco公司; 青链霉素混合液购自Solarbio公司; IMDM培养基购自HyClone公司; LPS购自Sigma公司; OM购自Sigma公司; 胰酶消化液购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; TRIzol购自Invitrogen公司; 750 mL/L乙醇(分析纯)、氯仿(分析纯)、异丙醇(分析纯)、DEPC水均购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; 实时荧光定量PCR扩增试剂盒和逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司; 通用型SP检测试剂盒和DAB显色试剂盒均购自中杉金桥公司. NF- κ B、 β -actin单克隆一抗购自Proteintech公司; DMSO购自Sigma公司; BCA蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: LTC-14细胞株是由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授友情惠赠^[3]. 细胞在含10%胎牛血清的IMDM培养基中, 放置于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂的孵育箱(相对湿度为95%)中培养.

1.2.2 分组: 将细胞随机分为4个组, Control组、LPS组、OM+LPS组、OM组. (1)Control组: 加入无血清无双抗IMDM培养基; (2)LPS组: 加入含浓度为10 μ g/mL LPS(参照Gu等^[4]人大鼠胰腺腺泡细胞AR42J实验中LPS浓度和时间)

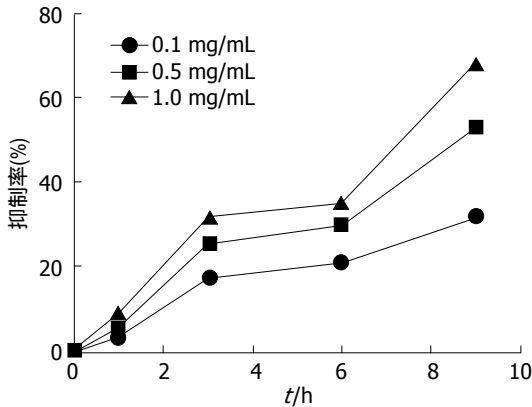


图1 氧化苦参碱对LTC-14细胞增殖的抑制作用。

的培养基刺激3 h; (3)OM+LPS组: 预加入含适量OM(根据MTT试验结果提供)培养基1 mL, 30 min后加入浓度为10 μ g/mL的LPS刺激3 h; (4)OM组: 加入含适量OM(根据MTT结果提供)培养基1 mL。

1.2.3 细胞增殖试验(MTT法): 参考Ling等^[5] PANC-1细胞试验中OM浓度, 按照倍比稀释原则将OM分为3组(0.1、0.5、1.0 mg/mL), 每组按照培养时间分为0、1、3、6、9 h这5个小组, 每组设3个重复孔。将传代培养的LTC-14细胞株用胰酶消化液消化之后, 稀释成 1×10^3 个/L的细胞悬液, 并接种于96孔细胞板, 每孔加入100 μ L, 培养24 h后, 换入100 μ L无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h, 然后各个孔分别加入含相应浓度OM继续培养, 此时计时0 h。分别于相应时间点取出96孔板, 加入含0.5%浓度的MTT(5 mg/mL)的培养基100 μ L, 4 h后终止培养, 弃去培养基, 每个孔中加入150 μ L DMSO, 置于摇床上低速振荡10 min, 在酶联免疫检测仪测定各孔吸光值(A_{570} nm), 通过吸光值计算OM各组的细胞增殖抑制率。

1.2.4 免疫细胞化学技术: 将已消毒的22 mm细胞爬片置于6孔板中, 按照每孔 1×10^4 个的密度将细胞接种于6孔板中进行细胞爬片, 培养24 h之后, 加入无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h, 每个组加入相应浓度的药物, 待刺激时间结束后, 将细胞从孵育箱中取出, 用PBS清洗3次。4%多聚甲醛固定, 再次PBS清洗3次。依照中杉金桥免疫组织化学检测试剂盒说明书进行免疫组织化学染色, 染色结束DAB显色, 自来水充分冲洗, 二甲苯透明, 封片。

1.2.5 NF- κ B mRNA的提取与测定: NF- κ B mRNA的提取及cDNA的合成: 取对数生长期

的LTC-14细胞接种于6孔板中, 24 h后加药刺激, 4组分别为Control组、LPS组、OM+LPS组、OM组, 加药浓度和作用时间同上。作用3 h后, 弃上清, 用PBS清洗1次。每孔中加入1 mL TRIzol, 按照试剂盒说明提取总RNA。之后使用北京全式金公司的反转录试剂盒进行cDNA的合成, 用20 μ L反应体系, 于25 $^{\circ}$ C孵育10 min, 42 $^{\circ}$ C孵育30 min, 85 $^{\circ}$ C加热5 min。所得产物作为荧光实时定量PCR(Q-PCR)的模板。根据NCBI基因库查询到的基因mRNA序列, 用Primer-BLAST设计引物, NF- κ B上游引物: 5'-AACGCGTCCAACCTGAAGAT-3', 下游引物: 5'-TGTCTGTGAACATCCGTGGG-3', 经由NCBI在线BLAST检测其特异性; 使用TransSTART Top Green qPCR SuperMix试剂盒, 采用25 μ L反应体系, β -actin作为内参, 用ABI 7500 Real-Time PCR System进行检测。

1.2.6 NF- κ B蛋白含量测定: 提取各组LTC-14细胞的总蛋白, BCA蛋白定量, 稀释到蛋白浓度为5 g/L, 用聚丙烯酰胺凝胶电泳法进行分离, 积层胶电泳电压为80 V, 持续20 min, 分离胶电泳电压为120 V, 持续40 min, 电泳结束后以90 mA电流在冰浴下将蛋白转至PVDF膜上, 置于含5%脱脂奶粉的TBST中封闭1 h, 加入浓度为1:1000的一抗稀释液, 4 $^{\circ}$ C过夜, TBST洗膜3次, 然后加入HRP标记的二抗稀释液室温中孵育2 h, TBST洗膜3次, 最后用ECL化学发光显影。以 β -actin作为内参。

统计学处理 使用GraphPad Prism 6统计学软件分析处理数据, 数据用mean \pm SD表示, 组间比较用单因素方差分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度OM对LTC-14细胞增殖活性的影响 OM可以抑制LTC-14细胞增殖, 且呈时间和剂量依赖关系。随着OM药物浓度和时间的增加, 对细胞的增殖抑制作用也逐渐增高(图1)。

2.2 OM抑制LTC-14细胞NF- κ B核内易位 细胞免疫化学技术结果显示: Control组(图2A): NF- κ B在LTC-14细胞内均质表达; LPS组(图2B): NF- κ B表达细胞核内明显, 包浆内表达量明显减少; OM+LPS组(图2C): 细胞浆中NF- κ B均质表达, 较Control组差异无统计学意义; OM组(图2D): NF- κ B在细胞核内表达量很少, 仅在胞浆中大量表达。

□ 相关报道
杨华等研究发现, OM组与模型组大鼠比较, 大鼠肝纤维化水平明显减轻(P<0.01), 肝组织NF- κ B表达明显降低(P<0.01)。

创新点

本实验通过研究OM对LPS诱导的胰腺星状细胞(LTC-14)NF- κ B信号通路的影响,来探讨OM治疗CP的分子机制,为OM的进一步开发利用提供理论依据。

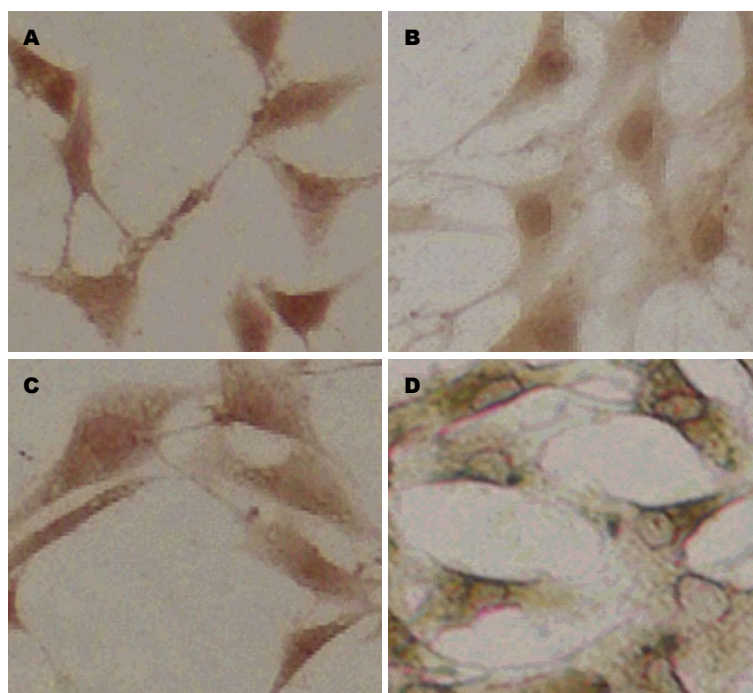


图 2 OM减少LTC-14细胞核因子 κ B核内易位(荧光显微镜 $\times 100$). A: Control组; B: LPS组; C: OM+LPS组; D: OM组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱。

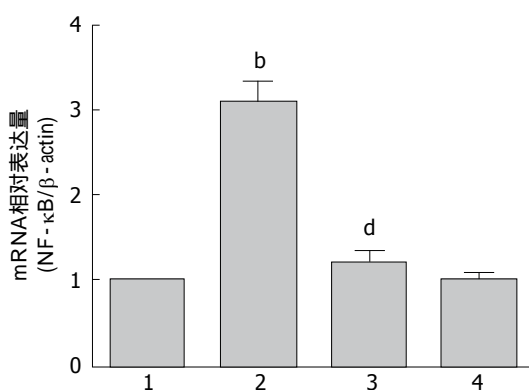


图 3 OM对LTC-14细胞NF- κ B mRNA表达量的影响. 1: Control组; 2: LPS组; 3: OM+LPS组; 4: OM组. ^b $P<0.01$ vs 对照组; ^d $P<0.01$ vs LPS组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱; NF- κ B: 核因子- κ B.

2.3 OM可以下调LTC-14细胞NF- κ B mRNA的表达 Q-PCR结果显示, LPS组较Control组NF- κ B mRNA表达显著升高($P<0.0001$), 而OM+LPS组NF- κ B mRNA的表达量与LPS组相比显著降低($P<0.0001$)(图3). OM组和Control组相比较差异无统计学意义。

2.4 OM可以减少LPS刺激后LTC-14细胞NF- κ B总蛋白的表达 在蛋白水平上, LPS刺激后NF- κ B表达量明显升高, 当加入OM+LPS共同干预后, NF- κ B表达量明显下降($P<0.01$)(图4)。

3 讨论

CP是以胰腺纤维化为主要病理特征。研究^[6]已经证实PSC的活化是胰腺纤维化发生的关键。

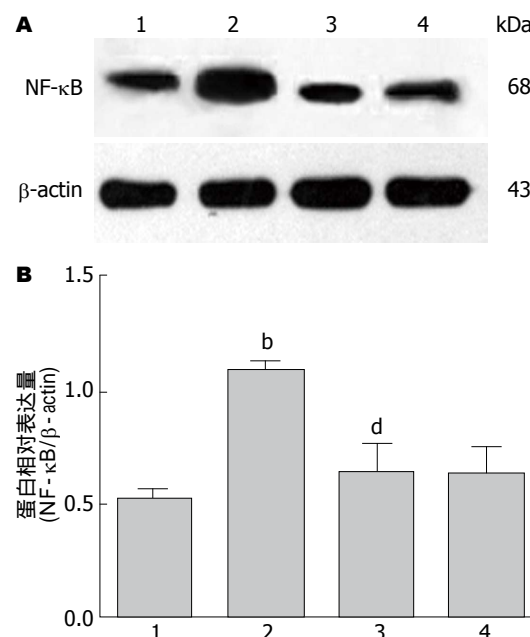


图 4 OM对LPS刺激LTC-14细胞NF- κ B蛋白表达量的影响. A: Western blot结果; B: NF- κ B蛋白的相对表达量. 1: Control组; 2: LPS组; 3: OM+LPS组; 4: OM组. ^b $P<0.01$ vs 对照组; ^d $P<0.01$ vs LPS组. LPS: 脂多糖; OM: 氧化苦参碱; NF- κ B: 核因子- κ B.

当胰腺组织损伤后, 激活处于静止状态的PSC, 大量生成ECM^[7,8], 当ECM的生成大于降解, 就会导致胰腺纤维化, 进而影响胰腺的结构和功能, 出现胰腺内外分泌功能障碍^[9]。

胰腺炎肠道细菌易位学说认为: 肠道黏膜屏障完整性遭到破坏, 使得肠道内细菌内毒素(LPS)易位, 激活NF- κ B表达, 使得炎症因子的

释放增加, 这些炎症信号活化处于静止状态的PSC, 激活的PSC又释放大量炎症因子, 再次作用于NF- κ B信号通路, 形成正反馈, PSC持续激活, ECM的大量生成, 纤维化发生。

NF- κ B是一种多功能核转录因子, 是一组结构类似转录蛋白组成的复合物^[10], 生物活性多样。当受到细胞外信号刺激时, NF- κ B激活, 调控多种趋化因子、细胞因子和黏附因子等的基因表达, 参与机体炎症、肿瘤、免疫的发生发展过程。一般情况下, 大部分的NF- κ B二聚体与细胞质中抑制因子结合以无活性的状态存在^[11]。当受到LPS等刺激时, 可以诱导NF- κ B表达增加, 激活的NF- κ B引起大量炎症介质的释放(如TNF- α 、IL-6等), 这些炎症信号作用于PSC, 导致PSC激活, 释放大量炎症物质, 反过来作用于NF- κ B, 形成正反馈, 导致PSC持续活化状态, 生成ECM增多, 导致胰腺纤维化形成。NF- κ B在胰腺慢性纤维化的发生发展中起重要作用。

OM是我国的一种传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用。多项研究^[12-15]已经证实, 在肝脏、肾脏、肺组织、肠黏膜中, OM可以通过抑制NF- κ B的表达, 来达到减轻器官纤维化的作用。王昱良等^[2]证实OM具有抗胰腺纤维化的作用。基于以上研究, 我们推测通过调控NF- κ B的表达来达到抗胰腺纤维化的作用。在此猜想的基础上, 证实OM抗胰腺纤维化的分子机制, 为该药物的临床应用提供理论基础。

本实验中, 通过免疫细胞化学技术可以明显观察到, LPS组较Control组发生显著的NF- κ B核内易位(图2B)。OM+LPS组较LPS组, 核内易位明显减少(图2C)。单纯OM处理组, 观察到NF- κ B大部分存在于胞浆内, 细胞核内仅少量表达(图2D)。说明OM可以显著抑制NF- κ B在LTC-14细胞核内的易位。通过Q-PCR和Western blot实验结果显示, LPS组NF- κ B mRNA和蛋白表达量明显增加, OM+LPS组较LPS组, NF- κ B mRNA($P<0.0001$)(图3)和蛋白表达量($P<0.01$)(图4)显著下降, 差异有统计学意义。Q-PCR和Western blot检测结果, 表明在基因和蛋白水平上, OM对LPS刺激的LTC-14细胞NF- κ B有显著的抑制作用。通过实验结果, 我们证实OM可以使NF- κ B mRNA量和蛋白表达量下降以及减少NF- κ B核易位, 通过调控NF- κ B通

路的信号转导来减轻胰腺纤维化的作用。

当使用OM干预后, 可以抑制产生炎症关键因子NF- κ B的表达, 使得PSC活化减少, 纤维化得到抑制。张红等^[16]用LPS刺激大鼠星状胶质细胞, TLR4表达迅速增加, 通过激活NF- κ B, 诱导其他炎症因子和细胞因子的转录和表达。由此我们推断, OM可以通过调控NF- κ B表达以及减少NF- κ B核易位, 来减轻胰腺纤维化的作用, 是否也是通过TLR4/NF- κ B信号通路来发挥作用, 需要下一步实验证实。

志谢: 感谢香港浸会大学卞兆祥教授和天津中医药大学商洪才教授对本工作的帮助。

4 参考文献

- Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2009; 44: 249-260 [PMID: 19271115 DOI: 10.1007/s00535-009-0013-2]
- 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中 型胶原及 α -SMA的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1331-1336
- Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, Yang ZJ, Lu A, Yung KK, Bian Z. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8: e82201 [PMID: 24312641 DOI: 10.1371/journal.pone.0082201]
- Gu H, Werner J, Bergmann F, Whitcomb DC, Büchler MW, Fortunato F. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Cell Death Dis* 2013; 4: e816 [PMID: 24091659 DOI: 10.1038/cddis.2013.354]
- Ling Q, Xu X, Wei X, Wang W, Zhou B, Wang B, Zheng S. Oxymatrine induces human pancreatic cancer PANC-1 cells apoptosis via regulating expression of Bcl-2 and IAP families, and releasing of cytochrome c. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 66 [PMID: 21714853 DOI: 10.1186/1756-9966-30-66]
- Marzoq AJ, Giese N, Hoheisel JD, Alhamdani MS. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors. *J Biol Chem* 2013; 288: 32517-32527 [PMID: 24089530 DOI: 10.1074/jbc.M113.488387]
- Means AL. Pancreatic stellate cells: small cells with a big role in tissue homeostasis. *Lab Invest* 2013; 93: 4-7 [PMID: 23269285 DOI: 10.1038/labinvest.2012.161]
- Treiber M, Neuhöfer P, Anetsberger E, Einwächter H, Lesina M, Rickmann M, Liang S, Kehl T, Nakhai H, Schmid RM, Algül H. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1473-1485, 1485.e1-7 [PMID: 21763242 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.087]

应用要点

OM能够减少NF- κ B mRNA和蛋白在PSC中的表达, 抑制NF- κ B核易位。该机制对减轻CP组织的炎症反应, 治疗CP起到积极作用; 并使以NF- κ B作为靶点, 利用OM来延缓胰腺纤维化的发展、治疗CP提供新的思路。

同行评价

本文从细胞角度探讨OM治疗胰腺纤维化的可能机制。立意较新，数据较可靠，图表较规范，具有一定的创新性和临床价值。

- 9 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 34-41 [PMID: 17995943 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x]
- 10 Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol* 2000; 12: 85-98 [PMID: 10723801 DOI: 10.1006/smim.2000.0210]
- 11 Diamant G, Dikstein R. Transcriptional control by NF- κ B: elongation in focus. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829: 937-945 [PMID: 23624258 DOI: 10.1016/j.bbagr.2013.04.007]
- 12 吕建芳, 范恒, 沈霖, 寿折星, 庄雄. 氧化苦参碱对实验性结肠炎大鼠肠黏膜细胞因子和核因子- κ B p65表达的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2289-2294
- 13 陈晨, 金玉. 氧化苦参碱对阿霉素大鼠慢性肾纤维化组织中核因子- κ B表达的影响. *南方医科大学学报* 2007; 27: 345-348
- 14 杨华, 张知贵, 封家福, 杨学诚. 苦参素对肝纤维化大鼠肝组织NF- κ B和CTGF表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 245-246
- 15 袁晓梅, 孙浩杰, 苗润红, 张志强, 赵欣, 郭悦鹏, 李金兰. 苦参碱对肺纤维化大鼠核转录因子- κ B及胶原蛋白的影响. *新乡医学院学报* 2009; 26: 327-330
- 16 张红, 李学忠, 白龙梅, 杨亚萍, 周媛, 刘春风. 脂多糖通过NF- κ B途径调节大鼠星形胶质细胞Toll样受体表达. *基础医学与临床* 2010; 30: 1206-1209

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Sirtinol联合K-ras基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响

许进军, 甘宁

许进军, 甘宁, 湖北省肿瘤医院中西医结合科 湖北省武汉市 430034

许进军, 主治医师, 主要从事晚期肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此课题由许进军设计; 研究过程由许进军与甘宁共同实施完成; 数据分析由甘宁完成; 本论文写作由许进军完成。

通讯作者: 许进军, 主治医师, 430034, 湖北省武汉市卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院中西医结合科。

xujinjunhubei@163.com

电话: 027-87670032

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells

Jin-Jun Xu, Ning Gan

Jin-Jun Xu, Ning Gan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cancer Hospital in Hubei Province, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-Jun Xu, Attending Physician, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cancer Hospital in Hubei Province, 116 Zhuodaoquan South Road, Wuhan 430034, Hubei Province, China. xujinjunhubei@163.com

Received: 2014-10-23 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown on the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells.

METHODS: PANC-1 cells were divided into three groups and treated with 50 μ mol/L

Sirtinol (S), 50 nmol K-ras siRNA (K), and 50 μ mol/L Sirtinol plus 50 nmol K-ras siRNA (K + S) for 48 h, respectively. Non-treated cells were used as a normal control (C). The expression level of SIRT1 protein was measured by Western blot. The expression levels of K-ras and Cyclin D1 mRNAs were measured by Q-PCR. Cell proliferation was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry.

RESULTS: Western blot analysis showed that the expression of SIRT1 decreased significantly in the S group and K + S group, compared with the C group and K group. Q-PCR showed that the K-ras mRNA level in the K group and K + S group was 0.454 ± 0.037 and 0.413 ± 0.032 times of that in the C group. MTT results showed that the A values in the K group, S group and K + S group were significantly decreased compared with the C group, with the K + S group decreasing most obviously. Q-PCR results showed that the Cyclin D1 mRNA level in the K group, S group and K + S group was 0.693 ± 0.046 , 0.634 ± 0.032 , and 0.400 ± 0.034 times of group C and the K + S group had the greatest reduction. Flow cytometry analysis showed that the apoptosis rates in the K group, S group and K + S group increased significantly compared with the C group ($4.290\% \pm 0.246\%$ vs $7.469\% \pm 0.457\%$, $8.206\% \pm 0.490\%$ and $12.272\% \pm 0.675\%$), and the increase was most obvious in the K + S group.

CONCLUSION: Simultaneous Sirtinol and K-ras knockdown could induce cell proliferation inhibition and apoptosis in PANC-1 cells.

背景资料

胰腺癌是目前已知恶性程度最高的肿瘤之一, 寻找新的靶点进行干预是胰腺癌治疗的研究热点。最近研究发现沉默信息调节因子-1(silent information regulator 1, SIRT1)抑制剂可以通过下调SIRT1表达抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡, 另外, 对胰腺癌细胞株瞬时转染特异性siRNA可特异性干扰K-ras突变序列, 使细胞增殖受到抑制, 凋亡增加, 细胞周期停滞。

同行评议者

崔云甫, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外科

□ 研发前沿
分子生物学的发展为肿瘤的治疗提供了新的策略, 相关分子抑制剂和相关基因的RNA干扰是目前研究的热点。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Sirtinol; *K-ras* siRNA; Proliferation and apoptosis

Xu JJ, Gan N. Effect of simultaneous Sirtinol and *K-ras* knockdown on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer PANC-1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 767-771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/767.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.767>

摘要

目的: 探讨Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响。

方法: 用50 $\mu\text{mol/mL}$ 的Sirtinol和50 nmol *K-ras* siRNA处理胰腺癌PANC-1细胞48 h, 分为C组(无加药处理), K组(加*K-ras* siRNA处理), S组(加Sirtinol处理), (K+S)组(加*K-ras* siRNA和Sirtinol处理); Western blot检测SIRT1蛋白的表达情况, Q-PCR检测*K-ras* mRNA水平和周期蛋白Cyclin D1 mRNA水平, MTT检测细胞的增殖活力, 流式细胞仪检测细胞的凋亡情况。

结果: Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的*K-ras* mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计意义; MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是 0.814 ± 0.025 、 0.634 ± 0.038 、 0.613 ± 0.036 、 0.401 ± 0.019 , 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显; Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的 0.693 ± 0.046 倍、 0.634 ± 0.032 倍、 0.400 ± 0.034 倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显; 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是 $4.29\% \pm 0.246\%$ 、 $7.469\% \pm 0.457\%$ 、 $8.206\% \pm 0.490\%$ 、 $12.272\% \pm 0.675\%$, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显。

结论: Sirtinol联合*K-ras* siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖和促进其凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; Sirtinol; *K-ras*基因RNA干扰; 增殖和凋亡

核心提示: 本研究通过Western blot结果显示相对于无加药处理组(C组)和加*K-ras* siRNA处理组(K组), 加Sirtinol处理(S组)和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降, 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的*K-ras* mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 倍、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计意义, 说明*K-ras* siRNA可以明显抑制*K-ras* mRNA的表达。

许进军, 甘宁. Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰对胰腺癌PANC-1细胞增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 767-771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/767.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.767>

0 引言

胰腺癌是目前已知恶性程度最高的肿瘤之一, 他生长迅速, 据统计5年生生存率不到5%, 并且难以早期诊断、早期转移率高, 目前唯一证实有效的治疗方法是手术切除^[1,2]。然而, 由于发现多为晚期, 只有少数患者有手术机会。因此, 化疗是治疗胰腺癌最主要的辅助手段之一, 但不论是单药化疗还是联合化疗, 肿瘤对化疗药物的反应率都不高, 寻找新的靶点进行干预是胰腺癌治疗的研究热点^[3-5]。沉默信息调节因子-1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种依赖于NAD⁺的III型组蛋白去乙酰化酶, 作为代谢应激感受因子, 在细胞对抗衰老及凋亡中发挥重要作用^[6,7]。最近研究^[8]发现SIRT1抑制剂Sirtinol可以通过下调SIRT1表达可抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡。另外, 有报道称*K-ras*基因是胰腺癌发生发展中最为重要的原癌基因, 可以激活下游信号通路, 调控细胞生长、增殖^[9]。对胰腺癌细胞株瞬时转染特异性siRNA可特异性干扰*K-ras*突变序列, 使细胞增殖受到抑制, 凋亡增加, 细胞周期停滞^[10]。那么Sirtinol联合*K-ras*基因RNA干扰是否可以进一步抑制胰腺癌细胞的增殖和促进其凋亡, 目前尚无相关报道。

1 材料和方法

1.1 材料 Sirtinol购自Sigma公司; 胎牛血清、RPMI 1640购自美国Gibco公司; 胰腺细胞系

表 1 各基因实时荧光定量PCR引物

基因	引物(5'-3')	产物大小(bp)
GAPDH	5'-CAACTCCTCAAGTTGTACAA-3'	118
	5'-GGCATGACTGTGGTCATGA-3'	
K-ras	5'-GAGTACAGTGCAATGAGGGAC-3'	208
	5'-CCTGAGCCTGTTTGTGTCTAC-3'	
Cyclin D1	5'-CTGGCCATGAACCTACCTAGA-3'	213
	5'-GTCACACTTGATCACTCTGG-3'	

创新亮点

Sirtinol联合K-ras基因RNA干扰是否可以进一步抑制胰腺癌细胞的增殖和促进其凋亡, 目前尚未相关报道。

PANC-1购自中国科学院上海细胞库; CCK-8细胞增殖检测试剂盒购自日本同仁化学研究所; siRNA Oligo及PCR引物均由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理: 胰腺癌PANC-1细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液, 常规置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中。用50 μmol/mL的Sirtinol和50 nmol K-ras siRNA处理胰腺癌PANC-1细胞48 h, 分为C组(无加药处理)、K组(加K-ras siRNA处理)、S组(加Sirtinol处理)、(K+S)组(加K-ras siRNA和Sirtinol处理)。

1.2.2 Western blot检测SIRT1蛋白的表达情况: 提取总蛋白, 用BCA法进行蛋白定量后, 加入5×SDS凝胶加样缓冲液, 沸水浴5 min, 按照蛋白定量结果进行加样, 行120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 采用半干法将蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 然后, 硝酸纤维素膜用脱脂奶封闭1 h, 加入一抗, 4℃过夜, 二抗于室温下孵育1 h, 用ECL发光, 胶片显色, 分析结果。以β-actin作为内参照, 并设立对照组。

1.2.3 Q-PCR检测K-ras mRNA的表达情况: 用TRIzol提取细胞的总RNA, 逆转录获得cDNA, 荧光定量PCR过程使用SYBR® Premix Ex Taq™ II (Perfect Real Time)试剂盒。各引物序列如表1。

1.2.4 MTT法检测细胞增殖情况: 取对数生长期细胞, 按每孔5×10³个接种于96孔培养板中贴壁生长后, 给予不同处理, 48 h后加入MTT, 37℃孵育4 h后吸除培养液加入DMSO, 混匀后用酶标仪吸收度(A)值。

1.2.5 流式细胞术细胞: 以每孔4×10⁵个接种于6孔板中, 各组处理细胞48 h后, 收集细胞, 用带有荧光素FITC的Annexin V和PI同时染色后, 2 h内用流式细胞仪检测, 根据结合量的变化可反映凋亡细胞的百分率。

统计学处理 用SPSS19.0统计软件进行分

析。数据均采用mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD法)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIRT1蛋白的表达情况 Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降(图1), 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达。

2.2 K-ras mRNA的表达情况 Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的K-ras mRNA水平分别是C组的0.454倍±0.037倍、0.413倍±0.032倍, 差异具有统计意义(图2), 说明K-ras siRNA可以明显抑制K-ras mRNA的表达。

2.3 细胞增殖情况 MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是0.814±0.025、0.634±0.038、0.613±0.036、0.401±0.019, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显(图3), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖。

2.4 Cyclin D1基因表达 Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的0.693倍±0.046倍、0.634倍±0.032倍、0.400倍±0.034倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显(图4), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞进入的增殖周期。

2.5 细胞凋亡情况 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是4.290%±0.246%、7.469%±0.457%、8.206%±0.490%、12.272%±0.675%, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显(图5), 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡。

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 联合Sirtinol和K-ras siRNA为胰腺癌的治疗提供了新的思路.

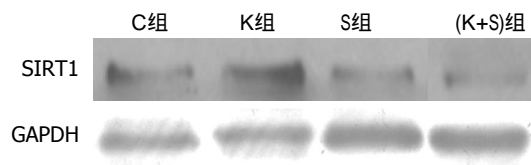


图1 SIRT1蛋白的表达情况. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

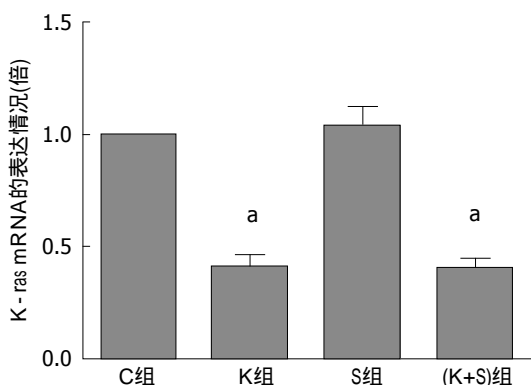


图2 K-ras mRNA的表达情况. $^aP<0.05$ vs C组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

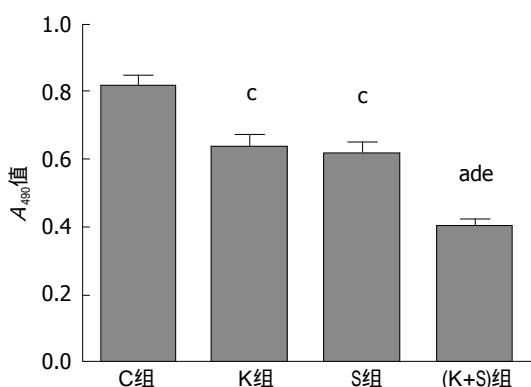


图3 各组的A值. $^aP<0.05$ vs K组; $^cP<0.05$, $^dP<0.01$ vs C组; $^eP<0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

3 讨论

胰腺癌, 作为一个多基因疾病和恶性程度极高的肿瘤, 众多的细胞毒性药物和分子靶向药物单独治疗胰腺癌并没有带来光明的前景^[11]. 值得注意的是, 近来的癌症治疗进展开始致力于多重分子靶向治疗领域的研究^[12]. 最近研究^[8,10]发现SIRT1抑制剂Sirtinol可以通过下调SIRT1表达可抑制胰腺细胞的增殖和促进其凋亡, K-ras siRNA可特异性干扰K-ras mRNA水平从而激活下游信号通路抑制细胞生长和增殖. 本

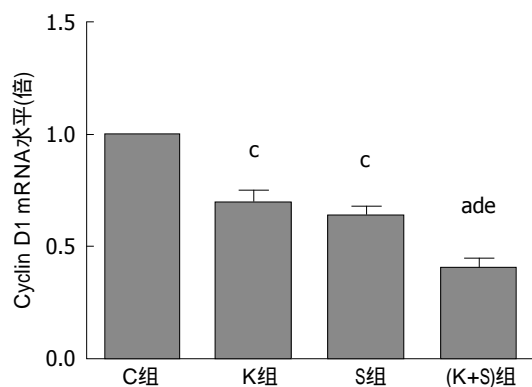


图4 Cyclin D1基因表达情况. $^aP<0.05$ vs K组; $^cP<0.05$, $^dP<0.01$ vs C组; $^eP<0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

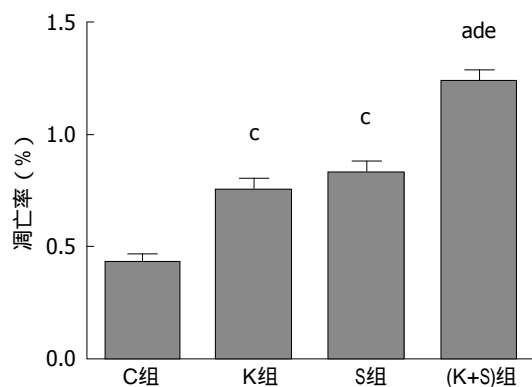


图5 各组细胞的凋亡率. $^aP<0.05$ vs K组; $^cP<0.05$, $^dP<0.01$ vs C组; $^eP<0.05$ vs S组. C组: 无加药处理; K组: 加K-ras siRNA处理; S组: 加Sirtinol处理; (K+S)组: 加K-ras siRNA和Sirtinol处理.

研究发现相对于单纯Sirtinol和K-ras siRNA作用, 联合Sirtinol和K-ras siRNA可以更加明显抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖和促进其凋亡.

在本研究中, 我们通过Western blot结果显示相对于C组和K组, S组和(K+S)组中的SIRT1蛋白的表达明显下降, 说明Sirtinol可以明显抑制SIRT1蛋白的表达; Q-PCR结果显示K组和(K+S)组中的K-ras mRNA水平分别是C组的 0.454 ± 0.037 倍、 0.413 ± 0.032 倍, 差异具有统计学意义, 说明K-ras siRNA可以明显抑制K-ras mRNA的表达; MTT结果显示C组、K组、S组和(K+S)组的A值分别是 0.814 ± 0.025 、 0.634 ± 0.038 、 0.613 ± 0.036 、 0.401 ± 0.019 , 相对于C组和K组、S组和(K+S)组的A值明显下降, 其中(K+S)组最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖; Q-PCR结果显示K组、S组和(K+S)组中的Cyclin D1 mRNA水平分别是C组的 0.693 ± 0.046 倍、

0.634倍 \pm 0.032倍、0.400倍 \pm 0.034倍, 差异具有统计学意义, 其中(K+S)组下降最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的抑制胰腺癌PANC-1细胞进入的增殖周期; 流式细胞仪显示C组、K组、S组和(K+S)组的凋亡率分别是4.290% \pm 0.246%、7.469% \pm 0.457%、8.206% \pm 0.490%、12.272% \pm 0.675%, 相对于C组, K组、S组和(K+S)组的凋亡率明显上升, 其中(K+S)组最明显, 说明Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显的促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡。

先前有研究^[13]表明SIRT1是与酵母菌长寿基因SIR2(silent information regulator 2)同源的基因, 主要分布在细胞核中, SIRT1通过P53的去乙酰化来阻止DNA损伤后P53依赖的CDKN1A(编码P21)和BAX的反式激活, 对调控细胞增殖和凋亡起关键的作用。另外, 在所有的人类恶性肿瘤中, 胰腺癌的K-ras突变率是最高的, 多为12编码子的点突变。K-ras突变往往发生在胰腺癌的早期, 当K-ras突变时, 构型改变, 始终处于被激活的“锁定”状态, 不需外界生长信号就可以持续激活下游信号分子, 导致细胞无节制地异常增殖, 最终发生肿瘤^[14,15]。由此, 人们也希望将该位点作为胰腺癌早期治疗的新的靶点。

总之, 我们的研究结果证实了Sirtinol联合K-ras siRNA可以更明显地促进胰腺癌PANC-1细胞的凋亡、抑制其增殖。这一研究为治疗胰腺癌提供了新的思路。

4 参考文献

- Pierantoni C, Pagliacci A, Scartozzi M, Berardi R, Bianconi M, Cascinu S. Pancreatic cancer: progress in cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 27-38 [PMID: 18356073 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.009]
- Falasca M, Selvaggi F, Buus R, Sulpizio S, Edling CE. Targeting phosphoinositide 3-kinase pathways in pancreatic cancer—from molecular signalling to clinical trials. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 455-463 [PMID: 21521159]
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-5518 [PMID: 19858379 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446]
- Gaglio D, Metallo CM, Gameiro PA, Hiller K, Danna LS, Balestrieri C, Alberghina L, Stephanopoulos G, Chiaradonna F. Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth. *Mol Syst Biol* 2011; 7: 523 [PMID: 21847114 DOI: 10.1038/msb.2011.56]
- Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition? *J Biol Chem* 2009; 284: 3823-3832 [PMID: 19075016 DOI: 10.1074/jbc.M807869200]
- Portmann S, Fahrner R, Lechleiter A, Keogh A, Overney S, Laemmle A, Mikami K, Montani M, Tschan MP, Candinas D, Stroka D. Antitumor effect of SIRT1 inhibition in human HCC tumor models in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 499-508 [PMID: 23339189 DOI: 10.1158/1535-7163]
- Wang J, Kim TH, Ahn MY, Lee J, Jung JH, Choi WS, Lee BM, Yoon KS, Yoon S, Kim HS. Sirtinol, a class III HDAC inhibitor, induces apoptotic and autophagic cell death in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2012; 41: 1101-1109 [PMID: 22751989 DOI: 10.3892/ijo.2012.1534]
- 张军港, 石英, 王知非, 洪德飞. Sirtinol对胰腺癌PANC-1细胞增殖和5-FU敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 86-90
- Fleming JB, Shen GL, Holloway SE, Davis M, Brekken RA. Molecular consequences of silencing mutant K-ras in pancreatic cancer cells: justification for K-ras-directed therapy. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 413-423 [PMID: 16046552]
- Zhao G, Cui J, Zhang JG, Qin Q, Chen Q, Yin T, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Wang GB, Wang CY. SIRT1 RNAi knockdown induces apoptosis and senescence, inhibits invasion and enhances chemosensitivity in pancreatic cancer cells. *Gene Ther* 2011; 18: 920-928 [PMID: 21677689 DOI: 10.1038/gt.2011.81]
- Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, Kim S, Xu X, Zheng Y, Chilton B, Jia R, Zheng ZM, Appella E, Wang XW, Ried T, Deng CX. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 312-323 [PMID: 18835033 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.09.001]
- 王长印, 董振芳, 宋晓斐. RNA干扰技术及其在临床医学中的应用进展. *山东医药* 2005; 45: 69-71
- Aresu L, Giantin M, Morello E, Vascellari M, Castagnaro M, Lopparelli R, Zancanella V, Granato A, Garbisa S, Aricò A, Bradaschia A, Mutinelli F, Dacasto M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in canine mammary tumors. *BMC Vet Res* 2011; 7: 33 [PMID: 21726449 DOI: 10.1186/1746-6148-7-33]
- Ji B, Tsou L, Wang H, Gaiser S, Chang DZ, Daniluk J, Bi Y, Grote T, Longnecker DS, Logsdon CD. Ras activity levels control the development of pancreatic diseases. *Gastroenterology* 2009; 137: 1072-1082, 1082.e1-6 [PMID: 19501586 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.052]
- 王钟喆, 王彩莲, 陈蓉, 周旻, 陈岩. 转录因子ETS1 RNA干扰质粒的构建及其稳定转染胰腺癌细胞株的建立. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2820-2825

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

李征波, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 此课题由廖家智与李征波设计、指导; 胃镜检查由黎培员、廖家智、田德安及赵秋完成; 病例选择、临床资料整理及数据分析由李征波、何理及朱海丹共同完成; 论文写作由黎培员与李征波完成; 廖家智审核。

通讯作者: 廖家智, 副教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。liaojiashi@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663333

收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-12-02

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases

Zheng-Bo Li, Pei-Yuan Li, Li He, Hai-Dan Zhu, Qiu Zhao, De-An Tian, Jia-Zhi Liao

Zheng-Bo Li, Pei-Yuan Li, Li He, Hai-Dan Zhu, Qiu Zhao, De-An Tian, Jia-Zhi Liao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Jia-Zhi Liao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. liaojiashi@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-10-29 Revised: 2014-12-02

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome (MWS).

METHODS: A retrospective analysis was performed of 64 MWS patients treated at our hospital from January 2010 to March 2014. The causes, endoscopic findings, treatment and

prognosis were evaluated according to a new type of clinical classification.

RESULTS: The male to female ratio was 3.3 : 1 and the average age was 50.2 years old. Approximately 53.1% of MWS cases were caused by over-drinking or inappropriate diet occasionally, 37.5% caused by underlying gastric diseases such as peptic ulcer (26.6%), gastric cancer (6.3%) or Dieulafoy's disease (4.7%), and 9.4% by endoscopic examination or treatment. 62.5% of MWS cases developed only one lesion of the cardia and/or lower esophagus and 29.7% developed two to three lesions. The lesions may occur in any location of the wall of the cardia and/or lower esophagus, with the right wall being a relatively common location (32.5%). According to a new type of clinical classification introduced here based on endoscopic examination, 17.2% of MWS cases were found to have active bleeding (type A) such as spouting, pulsating or oozing, 21.9% with a fresh blood clot (type B) and 32.8% with an old blood clot (type C). The rest (28.1%) was found to have linear ulcer or scar (type D). All type A patients were treated by endoscopic clipping, and some patients additionally underwent noradrenalin spraying. Some type B patients were treated by clipping or noradrenalin spraying. Only one type A patient died because of suspected underlying intestinal bleeding, and all other patients were cured.

CONCLUSION: Underlying gastric diseases are important causes of MWS and easy to be ignored, especially Dieulafoy's disease. Endoscopic clipping is the first choice of treatment for MWS, and the new type of

□背景资料

1929年Malloy和Weiss首次报告4例食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS), 均是酗酒或剧烈呕吐, 继以大量呕血致死, 尸检后发现胃食管连接处有非穿孔性线形黏膜撕裂。1955年Whiting与Barron报告了1例, 经临床诊断及手术证实, 并获得痊愈。近年来纤维内镜广泛用于临床, 使其发现率有所提高, 一般认为在上消化道出血患者中, MWS并非罕见, 目前日益受到重视。

□同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

clinical classification is useful for disease evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mallory-Weiss syndrome; Upper gastrointestinal bleeding; Endoscopic therapy; Underlying gastric diseases; Clinical classification

Li ZB, Li PY, He L, Zhu HD, Zhao Q, Tian DA, Liao JZ. Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 772-776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.772>

摘要

目的: 探讨食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)的临床和内镜特点; 对该综合征提出新型临床分类方法, 有助于对病情的了解。

方法: 回顾分析华中科技大学附属同济医院2010-01/2014-03经胃镜检查发现的64例MWS的临床及内镜特点。

结果: 64例MWS患者中, 男女比例约3.3:1, 平均年龄50.2岁。51.6%患者呕吐诱因为不当饮食, 其中绝大部分为饮酒, 39.1%患者是因上消化道基础疾病诱发呕吐, 比如消化性溃疡, 胃癌或胃恒径动脉出血, 少数患者是由内镜操作引起患者呕吐导致MWS。内镜发现食管和/或贲门交界处黏膜有纵行撕裂伤, 平均为1.7处撕裂伤。通过观察内镜下表现, 我们建议将MWS分为4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现。

结论: 对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管贲门黏膜撕裂综合征; 上消化道出血; 内镜治疗; 消化系基础疾病; 临床分级

核心提示: 对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss

syndrome, MWS)引起出血后, 注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的MWS分类方法: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现。这中新型分类方法能较Chung等的分级更有实际意义。

李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智. 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 772-776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/772.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.772>

0 引言

食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是非静脉曲张性上消化道出血的原因之一, 常由剧烈呕吐所致的腹腔或胃内压力急剧升高引起。患者表现为呕血、黑便, 大部分患者有饮酒等诱因, 部分患者由消化性溃疡、胃癌出血等基础疾病诱发, 内镜检查和治疗也可导致MWS。一般通过胃镜即可确诊, 大部分患者内科药物治疗即可, 部分患者需急诊内镜治疗, 预后良好。本文回顾性分析了近年来华中科技大学附属同济医院收治的64例MWS病例, 总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性统计分析华中科技大学附属同济医院2010-01-01/2014-03-31进行的175985例胃镜检查病例, 共检出MWS 64例, 检出率为0.03%。其中男性49例, 女性15例, 男女比例约3.3:1。患者发病年龄为8-81岁, 平均50.2岁, 38例(59.4%)为住院患者。大部分患者有呕血、黑便病史。

1.2 方法

1.2.1 临床资料分析: 分析64例患者相关临床信息, 包括性别、发病年龄、诱因、基础疾病以及内镜下表现等。

1.2.2 治疗: 本组病例中11例有活动性出血者和5例有新鲜血痂估计再出血风险较大者(5/14例)进行了内镜治疗, 13例采取钛夹封闭创面止血, 其中1例加用去甲肾上腺素生理盐水(8 mg:100 mL)喷洒止血, 另外3例仅喷洒去甲肾上腺素生理盐水, 生理盐水冲洗观察无明显活动性出血后退镜。48例患者(75.0%)未行内镜治疗。所有住院患者均予以抑酸、

□ 研发前沿

对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

□ 相关报道

目前已有各类MWS相关文献报道, 尤其在诊治方面, 使其治愈率得到大大提高。但是本文在讲述治疗同时还重点强调了有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 并提出一种新型MWS分类方法, 可能较Chung等的分级更有实际意义。

创新盘点

本文通过比较提出MWS发生率男性可能高于女性, 同时对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视; 新型的分类方法对MWS评估可能具有更好的临床使用价值。

止血和补液等药物治疗, 门诊患者予以口服抑酸治疗。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理数据; 两组差异的比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄与性别 64例MWS中, 男性49例, 女性15例, 男女比例约3.3:1。患者发病年龄为8-81岁, 平均50.2岁。

2.2 诱因 33例患者(51.6%)呕吐诱因为不当饮食, 其中绝大部分为饮酒, 个别患者为不洁饮食诱发剧吐。值得重视的是, 本组病例中25例患者(39.1%)是因上消化道基础疾病诱发呕吐, 其中有17例(26.6%)是消化性溃疡, 4例(6.3%)有胃癌, 4例(6.3%)是胃恒径动脉出血。有基础疾病组内镜下出血表现明显高于无基础疾病组(P<0.05)(表1), 另外, 有6例患者(9.4%)是由内镜操作引起患者呕吐导致MWS。

2.3 内镜表现 本组病例均经胃镜检查确诊。内镜表现为食管和/或贲门交界处黏膜有纵行撕裂伤, 1-6处不等, 62.5%为单处撕裂伤(40/64例), 2-3处者占29.7%(19/64例), 4处及以上者占7.8%(5/64例), 平均为1.7处撕裂伤。黏膜撕裂长度多在0.5-2.0 cm左右, 仅1例患者食管中下段均有撕裂伤, 且合并有血肿。就撕裂伤部位而言, 累及右侧壁者占32.5%(27/64例), 累及后侧壁者占26.5%(22/64例), 累及左侧壁和前壁者分别占24.1%和16.9%(20/64例, 14/64例), 以前壁相对较少累及。本组病例行内镜检查时, 17.2%的患者(11/64例)撕裂灶有活动性出血, 表现为喷射、搏动性出血或持续活动性渗血; 21.9%的患者(14/64例)有新鲜血痂附着, 但无活动性出血表现; 32.8%的患者(21/64例)有陈旧性血痂附着; 28.1%的患者(18/64例)仅有撕裂处溃疡或线状瘢痕, 无出血表现。

2.4 预后 本组病例中, 1例有活动性出血老年患者进行1次内镜钛夹止血后, 仍有活动性出血, 再次钛夹止血和喷洒去甲肾上腺素生理盐水后出血停止(图1)。另1例患者进行了1次急诊内镜钛夹止血, 仍有呕血, 后再次急诊内镜检查, 原食管贲门黏膜撕裂处并未见出血表现, 胃腔内见大量积血, 考虑胃恒径动脉出

血。其余患者均无继续出血或再出血表现, 预后良好。

3 讨论

MWS是由剧烈干呕、呕吐、呃逆等原因引起腹内压力或胃内压力突然增大, 导致胃贲门、食管下端黏膜及黏膜下层纵行撕裂, 进而出现呕血、黑便等上消化系出血临床表现。MWS最早于1929年由Mallory和Weiss首次报告, 国内于1980年由胡晓峰、陈敏章首先报道。国内资料中本病占上消化道出血病因的2.2%-14.2%, 国外报道中占13.2%^[1], 是临床上一个重要的消化系出血原因, 应该引起重视。本综合征男性多发, 好发年龄为40-60岁, 本研究中男女比例为3.3:1, 平均年龄50.2岁, 好发人群与文献一致。患者多表现为呕血和黑便, 但呕吐物常先为胃内容物, 其后为鲜血。而其他原因所致呕血常第一口即有胃内容物和血性物。

饮酒和饮食原因所致呕吐是MWS的主要诱因, 在本研究中占到53.1%。少数情况下, 本综合征发生前并无前驱呕吐, 而是出现严重咳嗽、哮喘持续状态、癫痫发作、呃逆、胸外心脏按摩、大用力以及负重等情况^[2]。需要特别指出的是, 在本研究中, 39.1%的病例是上消化道基础疾病诱发呕吐, 如消化性溃疡、胃癌、胃恒径动脉出血。因此对于上消化道出血患者, 在内镜检查发现MWS引起出血后, 还应特别注意寻找有无其他基础疾病出血引起呕吐导致MWS, 如胃恒径动脉出血, 很容易漏诊, 应特别予以重视。

另外, 本组MWS病例中有9.4%的病例是内镜操作引起患者呕吐所致。文献报道, 虽然内镜检查常可刺激呕吐, 但由此继发MWS却并不常见, 发生率仅0.07%-0.49%^[3,4], 我们发生率似较此更低, 不到0.01%。而且, 内镜检查诱发MWS程度多较轻, 常不需要输血, 甚至不需要干预治疗^[5-7], 而其他原因引起MWS有25%需要输血。但当患者本身有食管裂孔疝或胃黏膜萎缩时, 胃镜检查继发MWS几率将升高^[5]。因此进行胃镜检查前, 应和患者充分沟通, 解除思想顾虑, 对患者咽部充分麻醉, 插镜时操作轻柔, 并取得患者的合作。严重精神紧张者, 可术前使用适量镇静剂。无痛胃镜几乎无MWS发生。

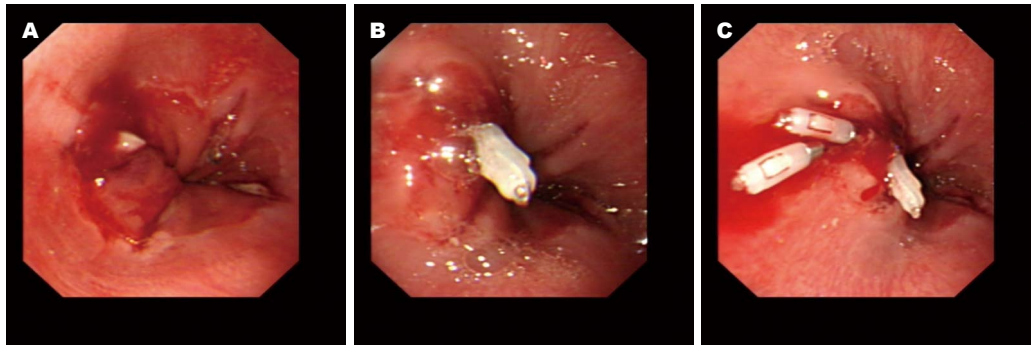


图 1 内镜下表现. A: 齿状线下方可见四条纵行糜烂灶, 表面覆白苔, 其中三条可见少量渗血, 前壁处糜烂灶见活动性出血; B: 进行1次内镜钛夹止血; C: 再次出血患者以钛夹两枚钳闭创面, 观察1 min, 未见活动性出血.

应用要点
本文提出通过观察内镜下表现, 建议将MWS分为4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现. 这中新型分类方法能较Chung等的分级更有实际意义.

表 1 有基础疾病组与无基础疾病组的MWS患者内镜下比较

分组	n	内镜下出现表现	内镜下陈旧性血痂或瘢痕
基础疾病组 ^a	25	13	12
无基础疾病组	39	14	25

^a $P < 0.05$ vs 无基础疾病组. MWS: 食管贲门黏膜撕裂综合征.

胃镜检查为确诊MWS的重要手段, 最好在发病后48 h内进行^[8]. 目前认为发病24 h内急诊内镜检查检出率高, 若超过72 h部分小撕裂口可基本愈合, 且裂口愈合时间长短与撕裂口范围、深浅、位置以及治疗有关^[9]. 本研究发现62.5%的病例为单处撕裂伤, 多可达6处, 平均1.7处. 食管贲门四壁均可累及, 以前壁相对较少. 黏膜撕裂可伴有量多少不等的上消化道出血, 轻度撕裂损伤可无出血或出血量较少, 一般可以自限止血, 胃镜检查时多表现为纵行的黏膜糜烂或者溃疡, 表面可附有黄白色苔或血痂. 撕裂较重时可累及小动脉而导致严重出血, 内镜下可见损伤处鲜血涌出甚至呈喷射状. 本组病例行内镜检查时, 17.2%的患者撕裂灶有活动性出血, 54.7%的患者见新鲜或陈旧性血痂附着, 28.1%的患者已无出血表现. Chung等^[2]按撕裂灶状态将MWS分为4级: I级有喷射性出血, II级有渗出性出血, III级可见突出血管, IV级为血凝块附着与瘢痕, 但并未得到广泛应用. 我们建议将MWS分为本文所描述的4级: A级为撕裂并活动性出血; B级为撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级为撕裂并陈旧性血痂; D级撕裂无出血表现. A级需要急诊内镜治疗, B级根据情况选用, C级和D级一般无需内镜治疗. 这种分类方法可能较Chung等^[2]的分级更有实际意义.

少数MWS还可引起食管水肿, 进而发展为Boerhaave综合征^[10-12], 表现为胸骨后疼痛、吞咽困难、呕血和低血压. 仅有胸痛的食管水肿可被误诊为冠心病, 需要警惕. 胃镜、食管X线造影和CT有助于诊断.

治疗方面, 患者应采取禁食、补液或输血、应用H₂受体阻滞剂或质子泵抑制剂等治疗, 大部分患者出血停止, 本研究中75%的患者未行内镜治疗而痊愈. 25%的患者有活动性出血或有新鲜血痂且再出血风险高, 采取了以钛夹夹闭为主的内镜治疗, 或辅以去甲肾上腺素生理盐水喷洒, 效果可靠. 还有报道采用局部注射硬化剂、电凝止血、套扎等内镜治疗, 相对应用较少. 急诊内镜治疗已取代了过去的剖腹探查及裂伤黏膜修补术, 成为一种安全、简单、经济的诊治方法. 对于内镜治疗后仍出血者, 应注意寻找有无其他基础疾病, 如其他部位出血、凝血功能障碍等, 建议外科手术, 或血管造影介入治疗^[13].

总之, MWS多有饮食诱因, 部分患者存在基础疾病, 应避免漏诊. 大部分患者内科药物治疗有效, 活动性出血患者应及时行急诊内镜治疗. 绝大部分预后良好, 再出血概率小于其他非静脉曲张性上消化道出血^[14]. 高龄、出血量大、PT延长、裸露血管、再出血是MWS患者死亡的高危因素^[15].

同行评价

本文总结64例诊治经验对临床治疗方法的选择有一定帮助。

4 参考文献

- 1 Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 339-351 [PMID: 18656600 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1122]
- 2 Chung IK, Kim EJ, Hwang KY, Kim IH, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002; 34: 474-479 [PMID: 12048631 DOI: 10.1055/s-2002-32000]
- 3 Younes Z, Johnson DA. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: perforations, Mallory-Weiss tears, and hematomas. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 306-317 [PMID: 10599632]
- 4 Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 784-793 [PMID: 12024128]
- 5 Penston JG, Boyd EJ, Wormsley KG. Mallory-Weiss tears occurring during endoscopy: a report of seven cases. *Endoscopy* 1992; 24: 262-265 [PMID: 1366134 DOI: 10.1055/s-2007-1009122]
- 6 Baker RW, Spiro AH, Trnka YM. Mallory-Weiss tear complicating upper endoscopy: case reports and review of the literature. *Gastroenterology* 1982; 82: 140-142 [PMID: 7053325]
- 7 Montalvo RD, Lee M. Retrospective analysis of iatrogenic Mallory-Weiss tears occurring during upper gastrointestinal endoscopy. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 174-177 [PMID: 8682458]
- 8 李基诚, 和为美. Mallory-Weiss综合征20例临床分析. *中华消化内镜杂志* 2002; 19: 20
- 9 林尤冠, 莫青, 王铿. 食管贲门黏膜撕裂综合征的治疗体会. *现代中西医结合杂志* 2010; 19: 3067-3068
- 10 Hajsadeghi S, Agah S, Iranpour A, Chehrehgosha H, Ghanooni AH, Forghani F. Dissecting intramural hematoma of esophagus after thrombolytic therapy: A case report. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014 Feb 10. [Epub ahead of print] [PMID: 24585301 DOI: 10.1177/0218492314522637]
- 11 Jeong ES, Kim MJ, Yoo SH, Kim DH, Jung JS, Koo NH, Chang SH. Intramural hematoma of the esophagus after endoscopic pinch biopsy. *Clin Endosc* 2012; 45: 417-420 [PMID: 23251891 DOI: 10.5946/ce.2012.45.4.417]
- 12 O'Kelly F, Lim KT, Cooke F, Ravi N, Reynolds JV. An unusual presentation of Boerhaave Syndrome: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8000 [PMID: 19830042 DOI: 10.4076/1757-1626-2-8000]
- 13 胡凤丽, 姜爱民, 翟博, 薄挽澜. Mallory-Weiss综合征57例临床分析. *中国误诊学杂志* 2006; 6: 113-114
- 14 Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003; 35: 22-26 [PMID: 12510222 DOI: 10.1055/s-2003-36411]
- 15 Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y, Akimoto K, Iida H, Takahata A, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Akiyama T, Koide T, Tokoro C, Takahashi H, Saito K, Abe Y, Nakamura A, Kubota K, Saito S, Koyama S, Nakajima A. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2014; 58: 417-420 [PMID: 21661406]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响

王玉芬, 刘冀, 李容

王玉芬, 刘冀, 李容, 青海大学附属医院老年内科 青海省西宁市 810001

王玉芬, 主要从事内科老年学的研究。

作者贡献分布: 本文主要由王玉芬、刘冀及李容共同写作完成。

通讯作者: 王玉芬, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院老年内科。yfwang810@126.com

电话: 0971-6261739

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-18

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yu-Fen Wang, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai province, China. yfwang810@126.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-18

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the efficacy of esomeprazole combined with Deanxit in the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) with depression in elderly patients and their impact on quality of life.

METHODS: From January 2012 to December

2013, 82 elderly NERD outpatients with depression treated at our department were randomly assigned into either a control group or an observation group ($n = 41$ for each). Both groups received 20 mg esomeprazole orally before breakfast, and only the observation group received 20 mg Deanxit orally after breakfast for eight consecutive weeks. The gastroesophageal reflux disease (GERD) questionnaire was used to analyze the overall and individual symptom scores before and after treatment. The Hamilton depression scale (HAMD), Zung self-rating depression scale (SDS) and the Chinese version of SF-36 scale were employed to evaluate the improved status of depression and quality of life. Meanwhile, the adverse reactions during medication were recorded.

RESULTS: The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group (92.7% vs 75.6%, $P < 0.05$). No significant difference was observed in symptoms, depression or quality of life before treatment between the two groups, but the above parameters were significantly better after treatment in both groups ($P < 0.05$). In comparison with the control group, the observation group had significantly decreased scores of overall and individual symptoms of the GERD questionnaire and HAMD and SDS scores, but increased scores of body and psychological related quality of life ($P < 0.05$). Adverse reactions were mild, and similar between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Esomeprazole combined with

背景资料

我国老年非糜烂性胃食管反流病 (non-erosive reflux disease, NERD) 发生率升高, 病情易反复, 严重影响了患者的生活质量。目前多项研究指出精神心理因素在NERD的发病中起了一定作用, 故在伴抑郁症状NERD的治疗中应重视对抑郁症状的缓解。

同行评议者

甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

□ 研发前沿

对于伴抑郁症状NERD的治疗中,应重视对抑郁症状的缓解。黛力新是临床常用抑郁治疗药物,在伴抑郁的多种合并症治疗中均有效。故推测埃索美拉唑联合黛力新对老年伴抑郁NERD亦有效,同时观察对其症状、抑郁及生活质量的影响。

Deanxit has a better effect than esomeprazole alone in the treatment of elderly NERD with depression in terms of improved symptoms, quality of life and depression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esomeprazole; Deanxit; Elderly; Non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression; Effect

Wang YF, Liu J, Li R. Esomeprazole combined with Deanxit for treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease with depression in elderly patients: Efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 777-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/777.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.777>

摘要

目的: 探讨埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的疗效及对生活质量的影响。

方法: 将青海大学附属医院老年科门诊2012-01/2013-12收治的82例伴抑郁老年NERD患者随机分为对照组($n = 41$)和观察组($n = 41$),两组均于早餐前给予20 mg埃索美拉唑口服治疗,仅观察组于早餐后口服20 mg黛力新,两组均持续用药8 wk。采用GERD问卷分析两组治疗前后的总体及不同症状得分来评价疗效,分别以治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、Zung抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及中文版SF-36生活质量量表评价抑郁及生活质量改善情况,同时分析两组用药期间的不良反应。

结果: 观察组的总有效率高于对照组(92.7% vs 75.6%, $P < 0.05$);两组治疗前的症状、抑郁及生活质量评分的差异均无统计学意义,但治疗后的以上各指标均优于治疗前($P < 0.05$);与对照组相比,观察组治疗后的GERD问卷总分及不同症状得分和HAMD、SDS评分均降低,生活质量总分及躯体相关、心理相关生活质量得分均升高($P < 0.05$)。两组治疗期间不良反应较轻,发生率较低且差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好,不仅可改善相关症状,同时可缓解抑郁并提高生活质量,患者可耐

受,安全有效,可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 埃索美拉唑;黛力新;老年;伴抑郁非糜烂性胃食管反流病;疗效

核心提示: 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的效果较好,不仅可改善相关症状,同时可缓解抑郁并提高生活质量,患者可耐受,安全有效,可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

王玉芬, 刘冀, 李容. 耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 777-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/777.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.777>

0 引言

近年来,随着生活方式的改变及老龄化进程加快,我国老年非糜烂性胃食管反流病(non-erosive reflux disease, NERD)的发生率升高,尽管NERD为一良性疾病,但由于其易反复,严重影响了患者的生活质量^[1]。故探讨治疗老年NERD的有效方法是目前的当务之急。目前多项研究^[2,3]指出精神心理因素在NERD的发病中起了一定作用,因此对于伴抑郁症状NERD的治疗中,应重视对抑郁症状的缓解。黛力新是临床常用的抑郁治疗药物,在伴抑郁的多种合并症治疗中均有效^[4-6],故本研究给予老年伴抑郁NERD患者埃索美拉唑联合黛力新治疗,同时观察对其症状、抑郁及生活质量的影响,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例为青海大学附属医院老年科门诊2012-01/2013-12收治的82例伴抑郁老年NERD患者,其中男性48例,女性34例,年龄范围为62-85岁,平均年龄为75.58岁±15.24岁,平均病程为2.14年±1.67年,均伴有烧心、反酸及胸痛症状。纳入标准:(1)均伴有抑郁症状;(2)至少4 wk内未使用质子泵抑制剂;(3)胃镜检查无食管黏膜破损;(4)完成规定治疗且签署知情同意书。排除标准:(1)合并上消化道肿瘤、消化性溃疡及糜烂性十二指肠炎症;(2)合并严重

□ 相关报道

近年来,研究显示NERD患者的反流症状不易控制和易反复可能与某些神经心理因素有关,推测可能与下丘脑-垂体及肾上腺素轴活动有关。因此应密切关注NERD患者心理状况,对伴抑郁症状NERD患者,在改善反流症状同时,应针对性治疗其抑郁。

表 1 两组的一般资料比较 ($n = 41$)

分组	性别		年龄(岁)	病程(年)
	男	女		
对照组	25	16	73.52 ± 16.44	1.78 ± 1.26
治疗前	23	18	76.14 ± 17.37	2.25 ± 1.64

肝、胆、胰及心等严重内科疾病; (3)合并严重精神疾病. 依据随机数字表将患者分为对照组和观察组, 两组例数、男女比例、性别、年龄及病程的差异无统计学意义($P > 0.05$), 具可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予埃索美拉唑治疗, 观察组在此基础上加用黛力新. 埃索美拉唑(耐信, 阿斯利康制药有限公司): 早餐前20 mg口服, 1次/d; 黛力新(氟哌噻吨美利曲辛, 丹麦灵北制药有限公司): 早餐后20 mg口服, 1次/d. 两组均连续治疗8 wk, 且于治疗期间观察药物不良反应.

1.2.2 评价指标: 采用胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)问卷分析两组治疗前后的总体及不同症状得分来评价疗效, GERD问卷以烧心、反酸、胸骨后疼痛为主要症状进行评价, 其中根据各症状严重程度分为4级并赋值, 详情: 0分, 无症状; 1分, 轻度, 即有感觉但症状不明显; 2分, 中度, 即稍后症状但可忍受; 3分, 重度, 即症状较重可影响生活质量. GERD问卷总分为3症状得分的代数和^[7]. 分别以治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[8]、Zung抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[9]及中文版SF-36生活质量量表^[10]评价抑郁及生活质量改善情况, 同时分析两组用药期间的不良反应.

1.2.3 生活质量评价: 采用中文版SF-36生活质量量表评价患者的生活质量情况^[6], 量表可分为生理健康和心理健康两大类(共8个因子), 分别为生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康, 前4个因子属于生理健康, 后4个因子属于心理健康, 据各维度的内容设置问题条目, 对每个条目进行编码及计分, 将各个条目得分相加得实际得分, 根据公式将实际得分转换为最终得分. 最终得分越高, 健康状

况越好. 最终得分 = (实际得分 - 该方面可能最低得分) / (该方面可能最高得分 - 最低得分) × 100.

统计学处理 采用Windows SPSS16.0软件包对数据进行分析, 疗效及不良反应以“率”表示并行卡方检验, 其余指标以mean ± SD比较并行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗效果评价 两组所有患者均可评价疗效. 对照组41例中获显效9例, 有效22例和无效10例, 而观察组41例中获显效17例, 有效21例和无效3例, 观察组的总有效率为92.7%, 高于对照组的75.6%, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 两组的症状改善情况 两组治疗前GERD问卷总分及不同症状得分的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 且两组治疗后GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后的以上得分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组的抑郁症状改善情况 两组治疗前HAMD、SDS评分的差异无统计学意义($P > 0.05$), 且两组治疗后的HAMD、SDS评分均低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后HAMD、SDS评分均低于对照组($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组的治疗前后的生活质量比较 两组治疗前生活质量各因子及总体评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 除对照组的生理职能外, 两组治疗后生活质量总分及各因子得分的差异均高于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后生活质量总分和各因子得分均高于治疗前($P < 0.05$)(表4).

2.5 用药期间的不良反应 两组治疗期间出现的不良反应主要为腹泻、皮疹及恶心, 均较轻, 未停药自行缓解. 对照组共有2例腹泻、1例恶心和1例皮疹, 而观察组有1例腹泻和1例恶心, 两组不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$).

3 讨论

GERD是一种常见的胃部疾病, 质子泵抑制剂是治疗该病的手段药物, 但其仅对部分反流症状有效, 尤其对于NERD的效果欠佳^[11]. 近年来, 研究^[12]提示NERD患者的反流症状不易控制和易反复可能与某些神经心理因素有关, 推

创新点

本研究探讨埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果, 在老年患者中为首次报道, 同时进一步观察对其症状、抑郁及生活质量的影响.

应用要点

埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好, 不仅可改善相关症状, 同时可缓解抑郁并提高生活质量, 患者可耐受, 安全有效, 可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

表 2 两组症状总分及各类别得分情况 ($n = 41$, mean \pm SD, 分)

分组	总分	烧心	反酸	胸痛
对照组				
治疗前	8.02 \pm 0.26	2.10 \pm 0.27	2.10 \pm 0.27	2.10 \pm 0.27
治疗后	5.71 \pm 0.14 ^a	1.74 \pm 0.19 ^a	1.34 \pm 0.21 ^a	1.62 \pm 0.20 ^a
观察组				
治疗前	8.11 \pm 0.37	2.18 \pm 0.22	2.18 \pm 0.22	2.18 \pm 0.22
治疗后	4.42 \pm 0.18 ^{ac}	1.02 \pm 0.09 ^{ac}	0.76 \pm 0.18 ^{ac}	1.23 \pm 0.13 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

表 3 两组治疗前后的抑郁症状改善情况 ($n = 41$, mean \pm SD, 分)

分组	HAMD		SDS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.06 \pm 2.28	9.26 \pm 1.41 ^a	56.17 \pm 3.29	48.77 \pm 3.67 ^a
观察组	13.92 \pm 2.75	4.71 \pm 1.26 ^{ac}	58.43 \pm 4.65	42.65 \pm 2.48 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; SDS: 抑郁自评量表。

测可能与下丘脑-垂体及肾上腺素轴活动有关。因此应密切关注NERD患者心理状况, 对伴抑郁症状NERD患者, 在改善反流症状同时, 应针对性治疗其抑郁。黛力新为一种神经阻滞剂, 可抑制突触间隙神经递质的再摄取达到缓解抑郁的效果, 同时该药的依从性及耐受性较好, 小剂量即可缓解抑郁, 同时广泛应用于综合治疗方案^[13,14]。故本研究采用索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD。

本研究发现: 埃索美拉唑联合黛力新方案的疗效较好, 可提高总有效率, 同时在相关症状改善上亦优于埃索美拉唑单药治疗, 如观察组的GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前, 表明在老年伴抑郁NERD治疗中缓解抑郁有重要作用^[15]。本研究的结果也证实了神经心理因素在NERD治疗中的重要性。无论联合用药方案还是埃索美拉唑单药方案, 均对NERD症状有改善作用, 如两组治疗后的GERD问卷总分及不同症状得分均低于治疗前, 提示质子泵抑制剂是治疗GERD的基础用药, 可通过高效快速抑制胃酸分泌, 达到改善反流、烧心及胸痛的症状。

本研究采用了两种经典抑郁评价量表HAMD和SDS来评价对抑郁症状的影响, 结果发现两种治疗方案对意义症状均有缓解作用,

如两组治疗后HAMD和SDS评分均低于治疗前, 但埃索美拉唑联合黛力新对抑郁症状的改善程度强于埃索美拉唑单纯用药, 表明单纯改善NERD症状在一定程度上也可缓解抑郁症状, 可能与患者症状改善后, 心理负担较之前减轻有关, 但为达到更好的改善效果, 应在埃索美拉唑的基础上加用黛力新。老年慢性病对其生活质量会造成一定影响, 本研究采用评价生活质量常用的中文版SF-36生活质量量表调查治疗前后的生活质量^[10], 发现联合用药对生活质量的改善效果强于单独用药, 主要与联合方案较好的改善临床症状和抑郁状态有关。研究^[8]发现患者的情绪状态与GERD的症状有密切相关性, 在NERD的症状产生中起重要的作用, 精神因素可通过包括脑肠反射在内的多种生理反射来改变胃肠道的激素分泌及动力反应, 如抑郁症状可影响食管感知能力。两者联合使用对改善NERD症状较好, 与黛力新改善抑郁症状, 缓解患者对食管内反流事件的过度关注, 因此可增强埃索美拉唑对NERD症状的改善效果。

总之, 埃索美拉唑联合黛力新治疗老年伴抑郁NERD的效果较好, 不仅可改善相关症状, 同时可缓解抑郁并提高生活质量, 患者可耐受, 安全有效, 可在老年伴抑郁NERD治疗中推广。

表 4 两组治疗前后的生活质量改善情况 (mean \pm SD, 分)

因子	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	63.16 \pm 9.47	72.46 \pm 13.62 ^a	65.23 \pm 10.24	84.25 \pm 12.43 ^{ac}
生理职能	73.57 \pm 8.62	72.71 \pm 10.57	74.16 \pm 9.87	83.58 \pm 9.52 ^{ac}
躯体疼痛	54.74 \pm 9.38	66.63 \pm 9.28 ^a	56.83 \pm 7.63	76.81 \pm 12.64 ^{ac}
总体健康	63.46 \pm 10.17	65.72 \pm 10.74 ^a	61.85 \pm 9.84	72.74 \pm 10.43 ^{ac}
活力	51.21 \pm 9.50	61.37 \pm 8.65 ^a	49.47 \pm 10.57	68.57 \pm 9.36 ^{ac}
社会功能	56.33 \pm 11.41	63.26 \pm 10.84	57.14 \pm 9.92	71.69 \pm 12.27 ^{ac}
情感职能	64.24 \pm 9.88	76.12 \pm 11.66 ^a	62.93 \pm 8.45	74.34 \pm 11.49 ^{ac}
精神健康	53.66 \pm 10.37	58.43 \pm 9.50 ^a	51.66 \pm 10.20	67.62 \pm 10.21 ^{ac}
躯体相关生活质量	64.81 \pm 9.55	70.47 \pm 11.24 ^a	67.38 \pm 9.25	78.39 \pm 12.72 ^{ac}
心理相关生活质量	52.72 \pm 11.06	63.54 \pm 10.63 ^a	54.84 \pm 10.43	69.63 \pm 11.82 ^{ac}
总分	119.38 \pm 15.69	134.37 \pm 16.06 ^a	123.87 \pm 13.91	144.78 \pm 15.64 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

4 参考文献

- 王伟伟, 王亚雷, 许建明, 李仁君, 吴军, 张开光, 牛小平. 胃食管反流病患者焦虑抑郁状态及其对治疗的影响. 安徽医科大学学报 2014; 49: 856-858, 859
- 孙振钢. 胃食管反流病老年患者精神心理因素、自主神经功能与疾病症状的关系. 中国老年学杂志 2013; 33: 4448-4449
- 杨德生, 索智敏, 李福春, 胡军红, 余玲, 赵江海, 刘欣, 任争, 康玉华. 氟哌噻吨美利曲辛辅助治疗伴有焦虑抑郁的难治性胃食管反流病140例疗效观察. 中华消化杂志 2013; 33: 98-101
- 姜齐宏, 陈艳, 王爱祥, 骆中华. 铝碳酸镁片联合埃索美拉唑、黛力新治疗胃食管反流病60例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2331-2334
- 毛齐彬, 李成江. 黛力新联合加巴喷丁治疗老年痛性糖尿病周围神经病变的疗效. 中国老年学杂志 2014; 34: 3589-3590
- Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]
- GerdQ研究协作组. 胃食管反流病问卷对胃食管反流病的诊断价值. 中华消化杂志 2009; 29: 793-798
- 黄佳, 彭代辉, 苑成梅, 陈俊, 王勇, 李则攀, 洪武, 吴志国, 易正辉, 胡莺燕, 曹岚, 王凌霄, 方贻儒. 文拉法辛治疗抑郁症伴焦虑症状的疗效及影响因素. 上海交通大学学报(医学版) 2012; 32: 746-750, 760
- 李曦铭, 李婷婷, 丛洪良, 郭志刚, 宋静华, 赵茹, 肖建勇. 抑郁对冠心病行再血管化治疗患者预后的影响. 中华心血管病杂志 2012; 40: 99-103
- 闫莉, 寇长贵, 姚燕, 李轩, 史杰萍, 单广良, 于雅琴. 中文版SF-36量表用于长春市在职人员生命质量的调查. 中华疾病控制杂志 2010; 14: 383-386
- 李军, 李严严, 张丽娟, 朱宇欣. 老年胃食管反流病患者心理健康评估和干预157例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1685-1687
- 侯艳红, 张林, 张琨鹏, 齐秦甲子, 张颖. 老年胃食管反流病患者心理状态及自主神经功能紊乱的研究. 中华保健医学杂志 2012; 14: 433-435
- 申潇竹, 田昌荣, 王新. 黛力新联合恩再适治疗老年痛性糖尿病周围神经病变的临床研究. 中华神经医学杂志 2014; 13: 522-527
- 刘艳, 黄素嫻, 黄妙娟, 陈晓红, 俞红华. 黛力新治疗胆汁反流性胃炎并焦虑抑郁的疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 1107-1109
- 李长城, 石丽楠. 老年胃食管反流病患者心理障碍和疗效分析. 中国医药导报 2012; 9: 158-159, 163

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红

背景资料

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是临床常见的糖尿病慢性并发症之一。糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占50%-76%。说明DGP是不容忽视的问题。DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者, 在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱、肌肉及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致, 治疗的思路也是基于以上病理生理机制。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 南京医科大学附属淮安第一医院消化科 江苏省淮安市 223300

张红, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科 江苏省淮安市 223300

马刚, 主治医师, 主要从事胃肠动力疾病的诊治以及机制的研究。

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81200595

作者贡献分布: 此课题由马刚与张红设计; 研究过程由马刚、戴伟杰、严伟及张红共同完成; 数据分析以及论文写作由马刚与张红完成。

通讯作者: 张红, 副主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科。zh79318@163.com

电话: 0517-84907276

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Itopride combined with α -lipoic acid for diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Hong Zhang

Gang Ma, Wei-Jie Dai, Wei Yan, Department of Gastroenterology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Hong Zhang, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200595

Correspondence to: Hong Zhang, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. zh79318@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To observe the efficacy of itopride

hydrochloride combined with α -lipoic acid in the treatment of diabetic gastroparesis (DGP) and their effect on motilin and gastrin.

METHODS: Sixty patients with DGP who had gastrointestinal symptoms were treated with α -lipoic acid and itopride (α -lipoic acid 0.6 g + 250 mL 0.9% saline intravenously for 14 d + itopride 50 mg orally before meals, three times a day), and 50 patients were treated with itopride alone (itopride 50 mg orally before meals, three times a day). After two weeks of treatment, clinical symptoms including postprandial abdominal fullness, belching, acid reflux, anorexia, nausea and vomiting were observed, the gastric emptying rate was determined, the efficacy was evaluated, and the changes in the levels of motilin and gastrin were detected.

RESULTS: Improvement of clinical symptoms was observed in both groups, and the total effective rate was 91.6% in the combination therapy group and 78.0% in the monotherapy group. Gastric emptying rate was significantly higher in the combination group than in the monotherapy group ($P < 0.05$). Motilin and gastrin levels were reduced after treatment in both groups, and the decrease was more significant in the combination group.

CONCLUSION: For patients with DGP, α -lipoic acid and itopride combination therapy can better improve symptoms of gastroparesis, increase gastric emptying, and decrease the levels of motilin and gastrin compared with

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

treatment with itopride alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastroparesis; Motilin; Gastrin; Gastric emptying; Itopride; α -lipoic acid

Ma G, Dai WJ, Yan W, Zhang H. Itopride combined with α -lipoic acid for patients with diabetic gastroparesis: Curative effect and impact on motilin and gastrin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

摘要

目的: 观察盐酸伊托必利联合 α -硫辛酸治疗糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的疗效以及对胃泌素和胃动素的影响。

方法: 选取有上消化道症状的DGP患者60例, 给予 α -硫辛酸和依托必利联合治疗(α -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静滴注14 d+依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 依托必利组50例(依托必利50 mg饭前口服, 3次/d), 治疗2 wk, 通过餐后上腹饱胀、嗝气反酸、厌食、恶心呕吐等临床症状观察及胃排空率判断疗效, 并检测胃动素和胃泌素水平的变化。

结果: 两组在改善临床症状上均有效, α -硫辛酸和依托必利联合组改善临床症状的总有效率为91.6%, 依托必利组改善临床症状的总有效率为78.0%, 联合用药组有效率明显高于伊托必利组($P<0.05$); α -硫辛酸和依托必利联合组胃排空率的改善较依托必利组显著提高($P<0.05$); 两组治疗后胃动素、胃泌素均有明显下降, 联合用药组下降较伊托必利组更为显著($P<0.05$)。

结论: 对于DGP患者, α -硫辛酸和依托必利联合用药能有效改善胃轻瘫症状, 提高胃排空率, 治疗后胃泌素、胃动素的下降更为显著, 疗效显著优于依托必利单药治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病胃轻瘫; 胃动素; 胃泌素; 胃排空; 依托必利; α -硫辛酸

核心提示: 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)困扰着广大的患者, 传统的治疗在控制血糖的基础上, 通常加用促动力药物, 疗效较为一

般, 我们在传统治疗及基础上加用抗氧化治疗, 并检测患者的胃排空功能和胃肠激素水平, 结果提示联合用药有效的改善患者排空功能和临床症状, 调节了胃肠激素失调的水平, 显著提高了疗效, 为治疗DGP提供了新的参考和思路。

马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红. 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 782-787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/782.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.782>

0 引言

糖尿病是最常见的内分泌代谢性疾病, 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是临床常见的糖尿病慢性并发症之一。有文献[1]报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群为50%-76%, 胃轻瘫作为消化系动力疾病之一, 目前越来越引起人们的关注。DGP的发生机制目前尚不清楚, 目前多认为DGP与胃肠神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱以及微血管病变等有关, 进而导致胃体排空缓慢所致。本研究观察 α -硫辛酸联合盐酸伊托必利治疗对DGP患者的临床症状、排空率及胃动素、胃泌素等指标的影响, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-11/2014-11选取在淮安市第一人民医院住院的有上消化道症状的DGP患者110例。随机分成两组: 联合用药组60例, 男性36例, 女性24例, 年龄42-70岁, 平均56.7岁 \pm 6.8岁, 平均病程6.8岁 \pm 1.6年, 39例患者接受胰岛素注射治疗, 其余21例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.8 mmol/L \pm 0.9 mmol/L, 餐后2 h血糖11.8 mmol/L \pm 3.8 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.7% \pm 0.5%, 对照组50例, 男性32例, 女性18例, 年龄46-72岁, 平均58.4岁 \pm 7.5岁, 平均病程6.3岁 \pm 2.2岁, 21例患者接受胰岛素注射治疗, 其余29例患者接受口服降糖药物治疗, 患者餐前空腹血糖6.9 mmol/L \pm 0.8 mmol/L, 餐后2 h血糖10.9 mmol/L \pm 4.0 mmol/L, 糖化血红蛋白为6.3% \pm 0.6%。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1), 具有可比性。纳入标准: 符合中华医学会糖尿病学分会2010年中国2型糖尿病诊治指南的诊断标

□研究前沿

简要介绍此文研究领域中的研究热点、重点, 以及亟待研究的问题。传统治疗在少吃多餐, 严格控制血糖的同时, 口服促动力药物改善胃排空障碍, 同时使用抗氧化剂治疗, 盐酸依托必利作为具有双重作用的促动力药物, 用于胃轻瘫治疗的研究较少, 目前抗氧化剂可以保护血管内皮以及神经细胞, 增加疗效, 减少血管神经损害和病变, 抗氧化治疗成为DGP研究的新热点。

□相关报道

吴会玲等的研究选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 结果更有说服力。也有报道 α -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 也有研究报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 不利于临床使用推广。

创新盘点

传统的DGP的治疗都是促动力药物的单药或者联合用药研究。在研究治疗DGP的文献中, 盐酸伊托必利的相关研究较少, 而且研究抗氧化剂治疗DGP是目前研究的新热点, 新思路, 对于指导临床、提高疗效、减少不良反应有着重大的实用意义, 取得了肯定的疗效也对研究DGP发病机制的研究提供重要的参考。

表1 两组一般资料

临床资料	联合用药组	对照组
n(男/女)	60(36/24)	50(32/18)
年龄(岁)	56.7 \pm 6.8	58.4 \pm 7.5
病程(年)	6.8 \pm 1.6	6.3 \pm 2.2
空腹血糖(mmol/L)	6.8 \pm 0.9	6.9 \pm 0.8
餐后2 h血糖(mmol/L)	11.8 \pm 3.8	10.9 \pm 4.0
糖化血红蛋白(%)	6.7 \pm 0.5	6.3 \pm 0.6

准;同时符合以下标准:(1)糖尿病病程不少于5年,胃排空迟缓症状持续1 mo及1 mo以上;(2)胃镜及腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查排除消化性溃疡、幽门梗阻、肿瘤及肝、胆、胰、脾等器质性病变;(3)停用胆碱能拮抗剂、镇静剂、钙离子拮抗剂、抑酸剂、止吐剂、前列腺素类药物及其他促动力药15 d以上;(4)愿意接受本方案治疗,能按医嘱坚持治疗者。所有志愿者均自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)糖尿病病程不足5年,妊娠、哺乳期妇女;(2)有消化系器质性病变,如胃炎、消化性溃疡、幽门梗阻、胆囊炎、肝炎、肠梗阻等;(3)伴严重慢性心、肺、肝、肾功能不全;(4)近1 mo内出现糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒、低血糖等;(5)合并其他严重糖尿病慢性并发症者;(6)依从性差者。 α -硫辛酸(重庆药友制药有限公司),盐酸依托必利片(日本Abbott Japan Co., Ltd),北京市福瑞生物工程公司生产的胃动素、胃泌素放免药盒。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者入院后,均给予基础性治疗,积极予以胰岛素控制血糖控制血糖,停止使用二甲双胍及阿卡波糖类降糖药。同时严格控制患者饮食,嘱少食多餐,饮食清淡,不食用过于油腻的食物。餐后适当运动以缓解胃部不适感。为了更好地观察药物疗效,治疗期间禁止服用其他胃动力药物、抗胆碱药物以及H₂受体拮抗剂。使患者空腹血糖控制在7.0 mmol/L且基本稳定后。联合用药组: α -硫辛酸和盐酸伊托必利联合用药, α -硫辛酸0.6 g+0.9%NaCl溶液250 mL避光静脉滴注14 d+盐酸依托必利片50 mg饭前口服,3次/d。对照组:盐酸伊托必利50 mg饭前口服,3次/d。疗程2 wk。

1.2.2 观察指标: DGP的症状,如早饱、腹胀、暖气、恶心呕吐等。显效:自觉症状明显好转或消失;有效:自觉症状好转;无效:自觉症状无好转或加重。总有效例数=显效例数+有效例数。血浆胃动素检测:使用胃动素、胃泌素放免药盒,由检验科人员完成操作血浆胃动素及血清胃泌素水平检测;胃排空检查采用不透X线标志物法检测固体餐胃排空率,患者禁食12 h后,次日清晨进标准试餐(方便面80 g、火腿肠50 g、加水500 mL,10 min内服完),标准试餐总能量为1966 kJ,其中碳水化合物46%,脂肪42%,蛋白质12%,经期妇女应在月经周期的排卵期(约为月经干净后的2 wk内进行检查,以减少激素对胃排空的影响),检查前三天未使用可能影响胃排空功能的药物及其他措施(包括烟酒等),进餐同时分次将20根小钡条(长10 mm,直径1.0 mm,质量25 mg)吞服,餐后禁饮食禁食,5 h后拍摄仰卧位腹部平片,计数胃内残留钡条数目。餐后5 h胃排空率(%)=(20-胃内残留钡条数)/20 \times 100%,排空率 \geq 50%为正常。于服药前1 d及停药7 d后分别进行X线钡餐检查,测定胃排空时间。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件处理数据。计量资料以mean \pm SD表示,两样本均数比较采用 t 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 临床疗效 经过治疗前后对临床症状的观察,两组均可以改善DGP症状,治疗组在改善餐后上腹饱胀、暖气、反酸、早饱、厌食、恶心呕吐等总有效率91.6%,对照组总有效率78.0%,联合用药组有效率要明显好于对照组($\chi^2=4.0982, P<0.05$)(表2)。

2.3 胃排空率比较 两组治疗前胃排空率无明显差异($t=0.24, P>0.05$),治疗后两组胃排空率有明显改善,联合用药组 $t=21.793, P<0.01$,伊托必利组治疗前后比较 $t=9.465, P<0.01$,联合用药组较对照组胃排空改善更为明显, $t=10.221, P<0.01$ (表3)。

2.4 治疗前后胃动素和胃泌素水平变化 两组患者治疗前血浆胃动素和血清胃泌素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗2 wk后,两组

表 2 两组临床治疗有效率的比较

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
联合用药组	60	30	25	5	91.6 ^a
对照组	50	27	12	11	78.0
χ^2 值					4.0982
<i>P</i> 值					<0.05

^a*P*<0.05 vs 对照组.表 3 两组治疗前后5 h胃排空率的比较 (mean \pm SD, %)

分组	<i>n</i>	胃排空率		<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后	
联合用药组	60	37.30 \pm 10.16	76.86 \pm 9.72 ^{bd}	<0.01
对照组	50	36.80 \pm 11.20	57.24 \pm 10.38 ^b	<0.01
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	

^b*P*<0.01 vs 本组治疗前; ^d*P*<0.01 vs 对照组.

患者血浆胃动素和血清胃泌素水平较治疗前明显下降(*t*值分别为7.147、4.039、14.378、8.357, 均 $P<0.01$), 且联合用药组下降程度较对照组更显著($t = 3.100$, $P<0.01$, $t = 5.959$, $P<0.01$)(表4).

3 讨论

DGP是临床常见的糖尿病慢性并发症之一. 有研究^[1]报道, 糖尿病有胃排空延迟症状的人群约占50%-76%, 如此高的发生率说明DGP是不容忽视的大问题. DGP的发生机制目前尚不十分清楚, 目前多认为糖尿病患者在高血糖基础上可致内脏的自主神经病变、胃肠激素异常、迷走神经功能紊乱致胃肌肉收缩和胃排空缓慢及微血管病变等, 使得胃张力减弱和运动减慢所致^[2]. 严格控制血糖可以延缓神经病变、微血管病变等并发症的进展速度. 因此, 在控制血糖的基础上, 临床上多采用综合方案进行治疗, 如积极控制原发疾病, 控制患者的饮食, 建议清淡饮食, 少量多餐等. 还有研究^[3]采用中西医结合的方法改善交感和迷走神经的失衡状态, 还有采用胃肠起搏等电生理方法促进胃排空^[4], 甚至采用胃部手术来治疗难治性的呕吐等^[5]. 但是药物应用还是临床治疗的重要手段. 鉴于可能的发病机制, 临床药物主要包括以吗叮啉为代表的多巴胺受体拮抗剂. 以红霉素为代表的胃动素受体

激动剂以及以或莫沙必利为代表的5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT₄)受体激动剂等. 盐酸伊托必利为新型苯甲酰胺类胃肠促动力药, 为多巴胺D₂受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制乙酰胆碱水解, 增强胃的内源性乙酰胆碱, 增强胃和十二指肠运动, 促进胃排空^[6]. 同时由于高选择性, 心脑血管及椎体外系不良反应较少, 长期使用安全性较高, 在本研究中未发现明显不良反应. α -硫辛酸是强效的抗氧化剂, 可以清除自由基, 螯合金属离子, 促进内源性抗氧化剂谷胱甘肽、维生素C、维生素E的再生. 硫辛酸是已知天然抗氧化剂中效果最强的一种, 兼有脂溶性和水溶性, 能通过抑制脂质过氧化、清除氧自由基和活性氧类、减轻氧化应激反应实现改善神经传导速度, 达到保护血管内皮功能的目的^[7]. 有研究^[8]发现, α -硫辛酸能够改善糖尿病神经病变的传导速度. 而本研究采用 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP, 并与单用依托必利治疗进行对比, 结果显示 α -硫辛酸和依托必利联合组的总有效率显著高于单用依托必利组($P<0.05$); 治疗后两组胃排空率均有显著改善, α -硫辛酸和依托必利联合组的改善效果优于依托必利组($P<0.01$). 说明 α -硫辛酸联合依托必利可以提高DGP的疗效, 其原因可能是 α -硫辛酸改善血液循环促进了依托必利对胃肠蠕动的影

应用要点

本研究显示 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降, α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值, 并为更有效的治疗DGP提供新的思路和方向, 有着广阔的前景.

■名词解释

移行性复合运动(migrating motor complex, MMC): 移行性运动复合波, 空腹状态下由胃至末端回肠存在一种周期性运动形式, 称消化间期移行性复合运动(MMC), 他由4个连续时相组成: 静止期(I相)、低振幅不规则收缩期(II相)、暴发性强收缩期(III相)、恢复期(IV相), 与之相对应, 在III期还伴有胃酸分泌、胰腺和胆汁分泌。在消化间期, 这种特征性运动有规则的重复出现, 每一周期约90 min左右。

表 4 两组患者治疗前后胃动素及胃泌素水平比较 (mean \pm SD, ng/L)

分组	n	胃动素		t值	P值	胃泌素		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合用药组	60	640.19 \pm 64.35	553.96 \pm 67.64 ^{bd}	7.147	<0.01	152.62 \pm 20.29	96.82 \pm 22.18 ^{bd}	14.378	<0.01
对照组	50	636.26 \pm 66.42	589.36 \pm 48.28 ^b	4.039	<0.01	153.48 \pm 19.35	120.87 \pm 19.67 ^b	8.357	<0.01
t值		0.314	3.100			0.226	5.959		
P值		>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

^bP<0.01 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 对照组。

时硫辛酸具有强效的抗氧化应激效果, 增加胃血流量, 改善神经病变, 改善神经传导等多方面治疗DGP。

由于胃肠激素对胃肠运动有非常广泛的调节作用, 特别是胃动素、胃泌素在DGP的发生发展中有非常重要的作用^[9], 越来越受到关注。胃动素是由22个氨基酸组成的直链多肽, 是调节胃肠运动的主要激素, 主要由十二指肠近端空肠黏膜合成及分泌, 他能选择性引起消化间期移行复合运动(migrating motor complex, MMC)III期的强烈收缩, 促进胃排空。胃泌素是胃窦和小肠G细胞分泌的一种重要的胃肠激素, 生理量的胃泌素除可引起胃酸分泌外, 对胃的运动有中等程度的刺激作用, 并提高幽门泵的活动, 而高胃泌素血症则抑制胃的运动。目前, DGP患者血浆胃动素水平变化的机制尚不明确, 可能是因为胃轻瘫患者胃排空延迟, 使胃壁持续扩张, 存在胃潴留, 食物中的脂肪和蛋白质长时间刺激, 使胃动素释放增加, 血浆胃动素水平代偿性升高, 但患者胆碱能神经传递功能障碍, 减弱了胃动素对胃内平滑肌的作用^[10]。有文献^[11]报道发现在糖尿病患者中胃动素水平代偿性升高, 但患者消化间期移行运动复合波III期活动减弱或消失, 导致胃动力障碍, 不能排空食物。有研究发现DGP并幽门螺杆菌感染者胃泌素水平升高^[12]。本研究观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平明显下降(P<0.01), 与朱瑞平等^[13]和吴会玲等^[14]学者报道相一致, 经过单药治疗以及联合治疗都能使胃泌素以及胃动素水平下降, 联合用药组下降更为明显(P<0.01), 可能与硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度, 保护了胃肠道神经以及血管内皮的传导以及运动功能, 改善了胃肠道激素失调的作用。本研究和吴会玲等^[14]

的研究选择药物不同, 检测胃排空的方法也有所不同, 本研究选择新型的苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸伊托必利, 为多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 与莫沙必利的促动力作用机制不同, 目前研究伊托必利治疗胃轻瘫的文献报道较少, 所以选取该新药进行研究, 根据实验结果, 其临床有效率要高于莫沙必利, 此外胃排空检测方法不同, 吴会玲等^[14]在研究中选用的是超声胃排空法, 方法较为复杂、繁琐, 且受主观影响较大, 不易在临床广泛推广, 而且仅检测了液体胃排空, 并不能说明固体胃排空的情况, 本研究采用了不透X线标志物法, 简便易行, 容易推广, 标准试餐包含固体、液体, 可以更准确的模拟日常进食状况, 计算方法更为客观, 结果更有说服力。也有研究^[15]报道 α -硫辛酸联合多潘立酮治疗胃轻瘫也取得了不错的疗效, 但是总体有效率明显低于本研究, 可能与伊托必利具有多巴胺D2受体阻滞药同时具有乙酰胆碱酯酶的双重作用, 效果要强于多潘立酮有关。也有研究^[16]报道红霉素联合莫沙必利治疗DGP, 也取得了一定的疗效, 但是红霉素的临床不良反应较多, 主要有肠道菌群失调、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等, 长期使用容易导致细菌对抗生素耐药, 不利于临床使用推广。

本研究显示 α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以明显地改善患者的临床症状以及胃排空功能, 疗效较单用依托必利显著提高, 可能是 α -硫辛酸改善了糖尿病神经病变传导速度^[17,18], 他的清除氧自由基和活性氧、减轻氧化应激反应的作用保护了血管内皮功能, 改善血液循环从而促进了依托必利对胃肠蠕动的影

疗效; 本研究同时观察到治疗前后血浆胃动素、血清胃泌素水平有明显下降, 可能与联合用药调节了胃肠道激素尤其是胃动素和胃泌素水平, 改变了胃肠道运动有关。总之, α -硫辛酸联合依托必利治疗DGP可以提高疗效, 更有利于胃功能的改善和恢复, 具有临床推广价值。

4 参考文献

- Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279 [PMID: 17883973]
- Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
- Pang B, Zhou Q, Li JL, Zhao LH, Tong XL. Treatment of refractory diabetic gastroparesis: Western medicine and traditional Chinese medicine therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6504-6514 [PMID: 24914371 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6504]
- Jayanthi NV, Dexter SP, Sarela AI. Gastric electrical stimulation for treatment of clinically severe gastroparesis. *J Minim Access Surg* 2013; 9: 163-167 [PMID: 24250062 DOI: 10.4103/0972-9941.118833]
- Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 127-139 [PMID: 23363262 DOI: 10.1586/egh.12.82]
- 李娜, 徐珞. 伊托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺联合用药对FD患者胃肠功能和Ghrelin表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 596-600
- Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 55-63 [PMID: 23905488 DOI: 10.2478/folmed-2013-0006]
- Bertolotto F, Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. *Drugs R D* 2012; 12: 29-34 [PMID: 22329607 DOI: 10.2165/11599200-00000000-00-00000]
- Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 285-287 [PMID: 19049906 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.031]
- 王青青, 张爱珍, 徐端珩, 张楠, 王国兴. 2型糖尿病胃轻瘫与胃肠激素的相关性. *中华内分泌代谢杂志* 2004; 20: 324-325
- Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, O'Donovan DG, Horowitz M, Jones KL. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 333-338 [PMID: 15274670 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02066.x]
- 吴波, 郑长青. 幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1616-1619
- 朱瑞平, 邓长生. 老年2型糖尿病患者胃液体排空与胃泌素、胃动素、生长抑素的关系. *武汉大学学报* 2003; 24: 268-270
- 吴会玲, 姜侠, 王玲玲, 段立志, 尚爱国. α -硫辛酸联合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者血胃肠激素的影响及疗效观察. *临床荟萃* 2014; 29: 581-582
- 李伟, 胡宝春. α -硫辛酸联合多潘立酮改善老年糖尿病性胃轻瘫的疗效. *中国老年医学杂志* 2014; 4: 2228-2229
- 谢乐坤, 孙燚峰. 红霉素联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床观察. *实用医学杂志* 2011; 27: 1864-1865
- 付艳芹, 张东铭, 辛雅萍, 张苏河. α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激的影响. *中国实用神经疾病杂志* 2010; 13: 70-71
- 李延鸿, 朱怀军. 硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的系统评价. *实用药物与临床* 2010; 13: 323-326

同行评价

本研究将苯甲酰胺类胃肠促动力药盐酸依托必利与抗氧化剂 α -硫辛酸联合使用开展DGP的实验性治疗研究, 除明显改善临床症状外, 并观察到联合用药明显降低胃泌素及胃动素的分泌水平, 进一步证实联合用药的确切疗效, 具有一定的临床应用意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析 120例

王 静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智

□背景资料

胃镜检查对上消化道疾病的诊治极其重要。但患者常因有痛苦恐惧而拒绝检查或复查。同时胃镜检查也是一种侵入性、应激性刺激, 可诱发高血压危象、脑血管意外、心律失常或心肌梗死等其他系统疾病, 不利于上消化道疾病的诊断与治疗, 尤其是合并高血压病患者的胃镜检查。

王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
王静, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王静与陈卫刚对此文做出主要贡献; 此课题由王静与陈卫刚共同设计; 陈卫刚提供思路、方法并修改论文; 王静收集资料、统计数据并进行论文写作; 田书信与韩岩智配合内镜操作。

通讯作者: 陈卫刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科。cw_g_sh@126.com

电话: 0993-2859284

收稿日期: 2014-11-07 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases

Jing Wang, Wei-Gang Chen, Shu-Xin Tian, Yan-Zhi Han

Jing Wang, Wei-Gang Chen, Shu-Xin Tian, Yan-Zhi Han, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Gang Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Medical College of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cw_g_sh@126.com

Received: 2014-11-07 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the safety and feasibility of painless gastroscopy in hypertension patients to provide a reference for hypertension patients to choose a safer and more comfortable gastroscopy procedure.

METHODS: One hundred and twenty hypertension patients and 120 non-hypertension patients who were willing to receive gastroscopy were selected. Each of the two groups of patients was further divided into two equal subgroups to undergo painless gastroscopy and ordinary gastroscopy, respectively. Changes in mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and SPO₂, as well as intraoperative and postoperative adverse reactions such as nausea, omit, bucking, dysphoria, and pharyngeal discomfort, were observed and recorded before anesthesia, when introducing the endoscope (t1), when the endoscope went through the entrance of the esophagus (t2), and when the patients woke up after the procedure (t3).

RESULTS: During gastroscopic examination, MAP and HR in hypertension and non-hypertension patients undergoing painless gastroscopy at t2 were significantly lower than those at t1 ($P < 0.01$), while MAP and HR in hypertension and non-hypertension patients undergoing ordinary gastroscopy at t2 were significantly higher than those at t1 ($P < 0.01$). The descending range was significantly smaller than the ascending range. Intraoperative and postoperative adverse reactions such as nausea, omit, bucking, dysphoria, and pharyngeal discomfort in patients undergoing painless gastroscopy were significantly lower than those in patients undergoing ordinary gastroscopy ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Circular fluctuations are smaller during painless gastroscopy for hypertension patients than ordinary gastroscopy. Also,

□同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

painless gastroscopy is associated with less intraoperative and postoperative adverse reactions, and is therefore safer and more comfortable.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertension; Painless gastroscopy; Safety

Wang J, Chen WG, Tian SX, Han YZ. Safety of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in hypertension patients: Analysis of 120 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 788-792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.788>

摘要

目的: 探讨高血压患者行无痛胃镜检查的安全性、可行性, 为高血压患者选择更安全、舒适的胃镜方式提供参考依据。

方法: 选择120例自愿接受胃镜检查的高血压患者和120例无高血压患者, 将有高血压且行无痛胃镜的患者分为组1(60例), 无高血压且行无痛胃镜的患者分为组2(60例), 有高血压且行普通胃镜的患者分为组3(60例), 无高血压且行普通胃镜的患者分为组4(60例), 观察并记录4组患者麻醉前或准备进境前(t1)、胃镜经食道入口平面时(t2)及检查结束患者清醒时(t3)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SPO₂)变化及术中、术后有无发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应。

结果: 组1、组2行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻下降, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 而组3、组4行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻升高, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 前者下降幅度较后者升高幅度明显减小; 高血压无痛胃镜组(组1)、无高血压无痛胃镜组(组2)术中、术后发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应明显低于高血压普通胃镜组(组3)和无高血压普通胃镜组(组4), 差异具有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 术中、术后不良反应较少, 更安全、舒适。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高血压; 无痛胃镜; 安全性

核心提示: 本文对高血压患者在胃镜检查过程中的安全性进行研究评价, 对高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 术中、术后不良反应较少, 更安全、舒适。

王静, 陈卫刚, 田书信, 韩岩智. 高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析120例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 788-792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.788>

0 引言

胃镜检查对上消化道疾病的诊治极其重要, 已经成为消化系统疾病诊治必不可少的手段, 因其快捷、简便、直观为临床疾病特别是消化系统疾病的诊断提供了重要的参考, 随着居民生活水平的提高, 无痛胃镜检查的比例已经大幅度提高. 既往临床研究^[1,2]证明无痛胃镜对一般人群是安全的, 但高血压患者的心脏储备功能低下, 在胃镜检查过程中更易发生心律失常、心肌梗死、脑栓塞、脑梗死等各种意外, 因此, 高血压患者在胃镜检查中的安全性如何把握地更好, 有待进一步研究。

1 材料和方法

1.1 材料 以2014-03/2014-09在石河子大学第一附属医院消化内科中心胃镜室自愿接受常规电子胃镜检查的患者240例为研究对象, 其中高血压患者行无痛胃镜组60例(组1), 男性32例, 女性28例, 年龄55.60岁±6.91岁; 无高血压患者行无痛胃镜组60例(组2), 男性27例, 女性33例, 年龄47.33岁±6.28岁; 高血压患者行普通胃镜组60例(组3), 男性29例, 女性31例, 年龄53.82岁±6.97岁; 无高血压患者行普通胃镜组60例(组4), 男性34例, 女性26例, 年龄45.00岁±6.00岁; 4组患者在性别、年龄上差异无统计学意义($P>0.05$); 高血压患者均为高血压 I 级或 II 患者, 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)分级为 I 级或 II 级。

1.2 方法

1.2.1 一般准备: 术前准备电子胃镜(型号: Olympus GIF-H260)、氧气、多功能心电监护仪等器械, 并准备好吸氧面罩、加压面罩、喉镜、气管导管、吸引器、麻醉机及麻醉药

□研究前沿

随着无痛胃镜技术的开展, 越来越多的患者接受了无痛胃镜检查, 但高血压患者在无痛胃镜检查中的安全性如何把握地更好, 还有待研究。

■ 相关报道

有文献认为瑞芬太尼是一种强效超短效阿片受体激动剂,其独特的药理学特点与丙泊酚更好地产生了协同作用,减少丙泊酚总用量,二者伍用可取长补短,具有镇静、镇痛完善,生命体征平稳,不良反应少等优点,能较好地满足胃镜检查的要求,使高血压患者在受检过程中循环系统的波动降至最小,从而减少了并发症的发生。

表 1 4组受检者胃镜检查过程中MAP、HR、SPO₂变化 (mean ± SD)

分组	检查时段	MAP(mmHg)	HR(次/分)	SPO ₂ (%)
高血压无痛胃镜组(组1)	麻醉前(t1)	105.30 ± 11.39	76.62 ± 10.35	97.67 ± 1.26
	胃镜经食道入口平时(t2)	93.98 ± 9.66 ^{ac}	69.30 ± 7.95 ^{ac}	98.92 ± 0.98
	检查结束后患者清醒时(t3)	97.75 ± 11.03	74.10 ± 7.07	98.82 ± 0.98
无高血压无痛胃镜组(组2)	麻醉前(t1)	87.52 ± 6.80	72.78 ± 7.87	98.47 ± 0.89
	胃镜经食道入口平时(t2)	79.50 ± 7.22 ^a	66.82 ± 7.23 ^a	99.45 ± 0.57
	检查结束后患者清醒时(t3)	82.87 ± 7.15	69.82 ± 7.80	99.43 ± 0.62
高血压普通胃镜组(组3)	准备进境前(t1)	102.92 ± 8.21	77.47 ± 10.62	97.82 ± 1.20
	胃镜经食道入口平时(t2)	121.90 ± 9.94 ^a	106.57 ± 12.00 ^a	96.27 ± 1.30
	检查结束时(t3)	110.18 ± 10.83	93.12 ± 9.38	96.53 ± 1.19
无高血压普通胃镜组(组4)	准备进境前(t1)	83.27 ± 9.37	77.95 ± 10.55	98.28 ± 1.17
	胃镜经食道入口平时(t2)	103.30 ± 10.53 ^a	105.30 ± 10.63 ^a	96.80 ± 1.27
	检查结束时(t3)	93.25 ± 10.74	89.42 ± 10.61	97.18 ± 1.16

^a*P*<0.05 vs t1时间组; ^c*P*<0.05 vs 高血压普通胃镜组(组3)。MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SPO₂: 血氧饱和度。

品、急救药品。

1.2.2 操作: 患者术前禁食8 h禁水6 h, 患者入室前均口服盐酸达克罗宁胶浆(扬子江药业有限公司)用以表面麻醉及去除腔道内泡沫, 建立静脉通道后, 嘱患者静坐休息10-30 min, 同时向患者解释检查方法及过程, 以便消除患者紧张情绪。检查开始前嘱患者左侧卧位, 予以患者吸氧面罩持续给氧, 同时予以心电监护, 组1、组2患者由手术室麻醉医师给予静脉复合麻醉: 先给予瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)0.5 μg/kg, 5-10 s内缓慢静注; 丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司)用0.9%氯化钠注射液稀释至5 mg/mL, 再按照1.5 mg/kg剂量以3 mg/s的速度缓慢静脉推注, 待患者呼之不应、睫毛反射及咽部反射消失、肌肉松弛后, 可行胃镜检查^[3], 术中麻醉维持由专业的麻醉医师负责, 控制镇静评分(ramsay sedation scale, RSS)在4分以上。胃镜操作由具有5-10年以上胃镜操作经验的3位内镜医师完成, 到达十二指肠降部后完成胃镜检查。检查结束后观察15-30 min, 待患者完全清醒后, 由家属陪同离开医院, 嘱患者检查结束2 h后方可清淡流质饮食。组3、组4患者胃镜检查前不行静脉麻醉, 余同组1、组2。

1.2.3 观察指标: 多功能监护仪监测患者麻醉前或准备进境前(t1)、胃镜经食道入口平时(t2)及检查结束后患者清醒时(t3)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxyhemoglobin

saturation, SPO₂)变化; 记录患者术中及术后有无发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反, 调查患者耐受程度。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计数据分析, 年龄、平均动脉压、HR、SPO₂以mean±SD表示。计量资料组内不同观察点数据比较采用方差分析, 两组间各指标比较采用成组设计的*t*检验, 检验水准α = 0.05。 *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者t1、t2、t3的MAP、HR及SPO₂变化情况 所有患者全部安全完成检查, 组1、组2行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻下降, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 而组3、组4行胃镜检查时t2时刻MAP、HR均较t1时刻升高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 前者下降幅度较后者升高幅度明显减小, 可见, 高血压患者行无痛胃镜检查时循环波动较行普通胃镜小, 发生心脑血管意外的可能性较小, 更安全(表1)。

2.2 胃镜检查术中、术后不良反应情况 组1、组2术中、术后发生恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应明显低于组3和组4, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 可见高血压患者行无痛胃镜较普通胃镜术中、术后不良反应较少, 更舒适(表2)。

2.3 患者耐受程度调查情况 组1、组2无不适患者明显高于组3、组4, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

表 2 4组患者术中、术后不良反应 ($n = 60$)

分组	恶心	呕吐	咽部不适	呛咳	躁动
高血压无痛胃镜组(组1)	0	0	2	0	0
无高血压无痛胃镜组(组2)	0	0	1	0	0
高血压普通胃镜组(组3)	60 ^a	43 ^a	60 ^a	48 ^a	25 ^a
无高血压普通胃镜组(组4)	60 ^c	47 ^c	60 ^c	41 ^c	32 ^c

^a $P < 0.05$ vs 高血压无痛胃镜组(组1); ^c $P < 0.05$ vs 无高血压无痛胃镜组(组2).表 3 4组患者耐受情况 ($n = 60$)

分组	难以忍受	明显不适	轻微不适
高血压无痛胃镜组(组1)	0	0	2
无高血压无痛胃镜组(组2)	0	0	1
高血压普通胃镜组(组3)	15 ^a	30 ^a	15 ^a
无高血压普通胃镜组(组4)	12 ^c	27 ^c	21 ^c

^a $P < 0.05$ vs 高血压无痛胃镜组(组1); ^c $P < 0.05$ vs 无高血压无痛胃镜组(组2).

3 讨论

胃镜检查是诊断上消化道疾病如出血、溃疡、肿瘤等疾病不可替代的手段,因其具有侵入性,故存在一定的痛苦和创伤。常规胃镜检查时,镜身通过咽部对患者咽部刺激造成患者出现恶心、呕吐、躁动等不适,同时还促使下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能增强和交感神经-肾上腺髓质兴奋度过高,而这些神经内分泌反应诱导一系列机体生理功能代谢的改变^[4],如心率加快、血压升高、肌肉紧张等,有文献报道胃镜检查可明显影响患者的HR、血压、SPO₂,尤其是高血压患者,易出现心绞痛、心肌梗死、心脏骤停、脑血管意外等并发症,更有甚者可诱发死亡^[5,6]。近年来,随着无痛胃镜检查技术的不断成熟,极大地减少了受检者的痛苦,收到满意效果。石河子大学第一附属医院自2006年引入无痛胃镜检查以来,无痛胃镜技术逐渐成熟,并被广大受检者所接受。

石河子大学第一附属医院胃镜室所用静脉复合麻醉方式为丙泊酚联合瑞芬太尼静脉推注,在给药方法上采用分步给药方法^[7]。丙泊酚为快速短效镇静催眠药,具有起效快、清除快、苏醒快等优点,可抑制恶心、呕吐,但对呼吸、循环有一定抑制作用,可引起血压下降、心率减慢等不良反应,但与应用剂

量有关^[8],瑞芬太尼是一种强效超短效阿片受体激动剂^[9],其独特的药理学特点与丙泊酚更好地产生了协同作用,减少丙泊酚总用量,二者伍用可取长补短,具有镇静、镇痛完善,生命体征平稳,不良反应少等优点,能较好地满足胃镜检查的要求^[10]。

高血压患者中消化系统疾病发生率也较高,对于40-70岁的个体,血压从115/75 mmHg至185/115 mmHg收缩压每增加20 mmHg或舒张压每增加10 mmHg,心血管疾病的危险相应增加2倍(即所谓20/10 mmHg法则)^[11],而高血压患者在接受胃镜检查时短时间内血压急剧发生变化,有可能引起心脑血管意外的发生:(1)如果血压急剧下降,对于动脉狭窄的患者,可导致急性心肌梗死、低灌注性脑梗死或TIA等并发症;(2)如果检查结束后血压急剧升高,有可能引起脑出血等并发症。数据显示,高血压病脑出血约占脑血管疾病的30%-40%,病死率居脑出血疾病的首位^[12],因此高血压患者在接受胃镜检查时的安全性也越来越受到关注,故对于高血压患者在行胃镜前应对患者的心、脑血管情况有充分的了解,例如行心、脑血管造影检查或血管超声检查等,但这些检查无形中又增加了患者的经济负担,难以实行。

本研究中高血压患者均选取Ⅰ级或Ⅱ级高血压患者,平素血压控制平稳,若收缩压≥

应用要点
无痛胃镜检查时患者检查中循环波动较小,术后不良反应发生率低,患者更易接受,尤其更适用于高血压患者。

同行评价

分析了120例高血压患者接受无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性, 采用观察指标合理, 结果明确, 为临床上高血压病患者选用无痛内镜检查提供了有用的客观依据。

159 mmHg和/或舒张压 ≥ 99 mmHg, 建议患者先舌下含服短效降压药物例如卡托普利片后^[13], 待收缩压 < 159 mmHg和舒张压 < 99 mmHg后再行胃镜检查。所有患者入室后均静坐休息10-30 min, 同时向患者解释检查方法及过程, 以便消除患者因情绪紧张引起血压、HR的波动。采用平均动脉压MAP[指一个心动周期中动脉血压的平均值, 计算公式为: 平均动脉压 = (收缩压+2×舒张压)/3]来描述患者血压的变化。本研究结果发现高血压普通胃镜组、无高血压普通胃镜组因镜身对患者的刺激, 引起患者血压、HR升高, 而高血压无痛胃镜组、无高血压无痛胃镜组患者检查时因麻醉本身用药而引起血压下降^[14], 其下降的幅度较高血压普通胃镜组、无高血压普通胃镜组小, 且高血压无痛胃镜组、无高血压无痛胃镜组检查结束后患者感觉舒适, 无明显恶心、呕吐、呛咳、躁动、咽部不适等不良反应, 明显增加了患者胃镜检查的依从性, 与国外文献相符^[15]。

总之, 高血压患者行无痛胃镜检查较普通胃镜检查更安全、舒适、有效, 但应严格掌握其麻醉禁忌症和适应症, 建议检查由技术熟练的胃镜医师及有经验的麻醉医师共同合作完成, 在检查过程中密切观察患者生命体征变化, 随时做好抢救措施, 最大程度地减少术中、术后不良反应及麻醉意外的发生。

4 参考文献

1 成仲琴. 无痛胃镜不良反应994例分析. 四川医学

- 2011; 32: 248-249
- 2 凌志斌, 率翠叶. 无痛性胃镜检查1008例临床应用的体会. 中国内镜杂志 2003; 9: 69-71
- 3 王为军, 戴建军, 杨小磊. 无痛消化内镜诊疗术的临床应用(附5200例报告). 临床消化病杂志 2007; 19: 25-26
- 4 陈建荣, 郭锡明. 胃镜检查中应激反应的影响因素及预防. 中国内镜杂志 2008; 14: 251-253
- 5 Ross R, Newton JL. Heart Rate and Blood Pressure Changes during Gastroscopy in Healthy Older Subjects. *Gerontology* 2004; 50: 182-186 [PMID: 15114041 DOI: 10.1159/000076778]
- 6 曾庆新, 邱峰, 伊振华. 无痛胃镜检查对老年患者血压、心率、血氧饱和度的影响. 心血管康复医学杂志 2011; 20: 62-64
- 7 王晓艳, 肖定华. 一种新的低氧易感人群胃镜检查无痛术 - 分步给药镇静法. 中南大学学报(医学版) 2005; 30: 331-334
- 8 杨希革, 殷曰昊, 王春喜. 瑞芬太尼、异丙酚和阿托品联合应用对老年胃镜检查时心肺功能的影响. 中国老年学杂志 2007; 27: 1189-1190
- 9 高雁, 邢玉英, 李力兵. 人工流产患者瑞芬太尼靶控输注复合异丙酚的效应. 中华麻醉学杂志 2005; 25: 472-473
- 10 Disma N, Astuto M, Rizzo G, Rosano G, Naso P, Aprile G, Bonanno G, Russo A. Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 848-852 [PMID: 16225720 DOI: 10.1017/S0265021505001432]
- 11 刘国仗, 马文君, 王兵. 高血压药物治疗的现状和展望. 中华心血管病杂志 2003; 31: 115
- 12 王连平, 李义荣, 汪丹, 黄萌异, 舒毓高. 高血压脑出血的外科手术治疗. 医学临床研究 2007; 24: 968-970
- 13 朱继德. 卡托普利舌下含服治疗高血压病34例临床观察. 黑龙江医学 2007; 31: 44-45
- 14 徐萍, 何绍明, 黄重发, 朱清, 胡亚琴, 卜全慧, 武陵, 周怿. 2112例单种和4011例两种麻醉剂下胃肠镜诊疗体会. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 72-73
- 15 Amornyotin S, Lertakayamanee N, Wongyingsinn M, Pimukmanuskit P, Chalayonnavin V. The effectiveness of intravenous sedation in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 301-306 [PMID: 17375635]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

王亚楠, 在读硕士, 主要从事内镜下治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由王亚楠与卢雪峰设计; 研究过程由王亚楠、李艳梅及卢雪峰操作完成; 数据分析由王亚楠、李艳梅及卢雪峰完成; 本论文写作由王亚楠完成。

通讯作者: 卢雪峰, 教授, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科。luxfsdu@163.com
电话: 0531-82169385

收稿日期: 2014-11-20 修回日期: 2014-12-22

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors

Ya-Nan Wang, Yan-Mei Li, Xue-Feng Lu

Ya-Nan Wang, Yan-Mei Li, Xue-Feng Lu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China
Correspondence to: Xue-Feng Lu, Professor, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. luxfsdu@163.com

Received: 2014-11-20 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the feasibility and safety of submucosal tunneling endoscopic resection (STER) in the treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors, and the value of endoscopic ultrasonography (EUS) in pretherapy detection of these tumors.

METHODS: All patients with muscularis propria tumors were diagnosed by EUS.

Twenty-four patients were treated by STER, and the other 15 patients treated by surgery were used as controls. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: In the STER group, three patients were found to have tumors located in the muscularis mucosa and converted to other forms of treatment during operation. For the other cases, the average diameter of resected tumors was similar to that in the control group ($P > 0.05$). The treatment time for esophagus tumors had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). However, for stomach tumors, STER was faster than surgery ($P < 0.01$). Patients in the STER group needed shorter hospitalizing time ($P < 0.01$) and less cost ($P < 0.05$) compared with controls. Postoperative pathological examination demonstrated that the rate of correct preoperative diagnosis by EUS was 92.3%.

CONCLUSION: STER is safe and efficient in the treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors. EUS is important in determining the tumor location and treatment manner.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling endoscopic resection; Surgery; Endoscopic ultrasonography; Muscularis propria tumors

Wang YN, Li YM, Lu XF. Value of submucosal tunneling endoscopic resection in treatment of upper gastrointestinal muscularis propria tumors. *Shijie*

背景资料

上消化道固有肌层肿瘤发病率日益增高, 既往需要外科手术治疗, 但其具有创伤大、住院费用高等弊端。随着内镜技术及配件的改进, 国内外学者开始通过内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术治疗源于固有肌层的肿瘤。

同行评议者

黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院消化内科

□ 研发前沿

大量国内外文献对固有肌层肿瘤现有的主要治疗方式做了详细报道与对比研究, 从不同角度讲述各种治疗方式的优缺点. 国内STER逐渐起步, 目前还没有长期随访大宗样本研究.

Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 793-799 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/793.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.793>

摘要

目的: 探讨内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗上消化道固有肌层肿瘤的可行性和安全性, 以及术前超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查的价值.

方法: 对经EUS证实的24例固有肌层肿瘤患者行STER(STER组), 另取15例外科手术患者作为对照(外科手术组), 分析两组的治疗情况.

结果: 术中发现, STER组有3例肿瘤位于黏膜肌层, 改用其他治疗方式; 余21例切除的肿瘤平均直径与外科手术组相比差异无统计学意义($P>0.05$), 食管肿瘤治疗所需手术时长两组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 胃部肿瘤治疗所需手术时长STER组短于外科手术组($P<0.01$), STER组术后平均住院天数短于外科手术组($P<0.01$), 住院花费亦比其少($P<0.05$). 术前EUS的诊断符合率为92.3%.

结论: STER治疗上消化道固有肌层肿瘤安全且高效. 术前EUS检查对肿瘤的层次定位和治疗方式的选择具有重要的提示作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; 外科手术; 超声内镜; 固有肌层肿瘤

核心提示: 本文把经超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)证实的39例固有肌层肿瘤患者按照治疗方式分为内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)组和外科手术组, 分析两组的治疗情况. 研究发现, STER治疗固有肌层肿瘤安全而且高效. 术前进行EUS检查对肿瘤的层次定位和治疗方式的选择具有非常重要的提示作用.

王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 793-799 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/793.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.793>

0 引言

上消化道固有肌层肿瘤以平滑肌瘤、间质瘤居多, 随着瘤体的增大, 会对邻近脏器产生压迫而产生一系列临床症状, 且间质瘤有恶变可能^[1,2], 故需早期切除. 近年来, 胃镜检查 and 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)广泛应用于临床, 使得上消化道固有肌层肿瘤的检出率日益增高^[3]. 固有肌层肿瘤位置较深, 内镜治疗不易切除, 时常出现穿孔等并发症, 以前多采用手术治疗或定期随访等措施, 但手术治疗破坏了消化系管壁的完整性, 且为患者带来极大的创伤和高昂的花费. 近年来, 随着内镜技术的不断进展, 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)被应用于上消化道固有肌层肿瘤的治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入山东大学齐鲁医院2013-01/2014-04经EUS证实为固有肌层肿瘤并同意行STER治疗的患者24例(STER组), 其中食管肿瘤15例, 胃部肿瘤9例. 另取肿瘤直径 <3 cm并同意行手术治疗的15例患者作为对照(外科手术组), 术前亦行EUS证实肿瘤位于固有肌层, 其中食管肿瘤7例, 胃部肿瘤8例. 两组病例治疗前均充分做好各项准备并签署知情同意书. 患者性别、年龄、主诉、肿瘤位置等基本信息如表1.

1.2 方法

1.2.1 操作: 术前完善辅助检查, 签署知情同意书, 常规禁饮食6-8 h, 于手术室全麻下行治疗. STER具体操作方法为: 在瘤体口侧2-4 cm行黏膜下注射, 纵行切开黏膜, 在黏膜下层建立隧道至完全暴露瘤体, 剥离出病灶送病理检查, 钛夹夹闭隧道口, 术中注意止血. 外科手术组食管肿瘤: 取左胸后外侧切口, 探查见食管肿瘤后, 仔细解剖分离, 予以完整切除, 冲洗胸腔, 置闭式引流, 逐层缝合. 外科手术组胃部肿瘤: 取上腹正中切口, 依次切开入腹, 探查肿瘤所在, 行胃部分切除术, 置腹腔引流, 逐层关腹. 其中, STER组有3例肿瘤, 分别为表1编号为7、12、16的病例, 即食管肿瘤2例, 胃部肿瘤1例, 术中发现位于黏膜肌层, 根据具体情况调整为其他治疗方法, 未行STER治疗, 除计算EUS诊断符合率以外, 其

表 1 上消化道固有肌层肿瘤病例基本信息表

分组	编号	性别	年龄(岁)	主诉	肿瘤位置	EUS所示位置	术中位置	手术时长(min)	大小(cm)	病理	并发症	术后住院时间(d)	花费(万)
STER组	1	女	51	胸骨后不适	食管	固有肌层	固有肌层	80	1.6	平滑肌瘤	无	8	3.0
	2	女	49	反酸烧心			固有肌层	75	1.1	平滑肌瘤	无	6	2.8
	3	男	36	无			固有肌层	90	2.2	平滑肌瘤	发热	10	3.2
	4	女	43	无			固有肌层	85	1.7	平滑肌瘤	无	8	2.5
	5	男	42	吞咽困难			固有肌层	80	1.6	平滑肌瘤	无	7	3.1
	6	男	49	无			固有肌层	60	1.1	平滑肌瘤	无	6	2.5
	7	女	38	反酸烧心			黏膜肌层	75	1.3	平滑肌瘤	无	7	3.0
	8	女	37	无			固有肌层	80	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.2
	9	女	59	胸骨后不适			固有肌层	110	2.6	间质瘤	皮下气肿	11	3.9
	10	男	39	吞咽困难			固有肌层	70	1.7	平滑肌瘤	无	7	3.2
	11	男	41	反酸烧心			固有肌层	80	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.0
	12	女	42	无			黏膜肌层	70	2.1	平滑肌瘤	无	8	3.0
	13	男	44	无			固有肌层	80	2.3	平滑肌瘤	无	9	3.2
	14	男	45	胸骨后不适			固有肌层	75	1.6	平滑肌瘤	发热	8	3.3
	15	女	40	反酸烧心			固有肌层	80	2.3	平滑肌瘤	无	8	3.2
	16	男	39	腹痛	胃底		黏膜肌层	120	2.1	平滑肌瘤	无	7	3.0
	17	男	37	无	胃底		固有肌层	120	2.1	间质瘤	无	8	3.3
	18	女	36	腹胀	贲门		固有肌层	100	1.8	平滑肌瘤	发热	9	3.4
	19	女	50	无	胃窦		固有肌层	120	2.1	间质瘤	发热	9	3.5
	20	男	40	嗝气	胃体		固有肌层	130	2.9	间质瘤	皮下气肿	10	4.0
	21	男	42	腹胀恶心	胃体		固有肌层	110	1.9	平滑肌瘤	无	8	3.2
	22	女	47	无	胃体		固有肌层	115	2.2	平滑肌瘤	无	8	3.2
	23	女	52	腹痛	胃窦		固有肌层	110	2.0	间质瘤	发热	9	3.3
	24	男	39	腹痛腹胀	胃体		固有肌层	115	1.9	平滑肌瘤	无	7	3.0
外科手术组	1	女	57	胸骨后不适	食管	固有肌层	固有肌层	100	2.5	平滑肌瘤	无	13	3.7
	2	男	59	反酸烧心			固有肌层	90	2.0	平滑肌瘤	无	11	3.1
	3	男	60	反酸烧心			固有肌层	90	2.2	平滑肌瘤	发热	10	3.0

□相关报道

徐美东等曾报道,应用STER技术治疗26例黏膜下肿瘤,完整切除率为100%,无一例发生迟发性出血、消化系漏和继发感染。STER治疗起源于上消化道较深层次的肿瘤安全、有效。

创新亮点

本文分析了STER组与外科手术组在肿瘤大小、所需手术时长、术后住院天数、住院花费4个方面的统计学差异, 并客观的计算了超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)在本研究中的诊断符合率, 这在其他文献中是比较少见的.

4	女	58	无	固有肌层	80	1.5	平滑	无	9	2.9
5	女	52	吞咽困难	固有肌层	90	2.3	平滑	无	10	3.2
6	男	61	反酸烧心	固有肌层	90	2.2	平滑	无	12	3.5
7	男	48	无	固有肌层	85	1.7	平滑	无	10	3.3
8	女	56	腹痛	胃体固有肌层	170	2.9	间质瘤	发热	14	4.1
9	女	49	腹胀	胃体固有肌层	150	2.1	平滑	无	11	3.5
10	男	60	腹胀嗝气	胃窦固有肌层	165	2.4	间质瘤	无	10	3.7
11	男	59	消化不良	胃底固有肌层	155	2.5	平滑	发热	12	3.5
12	女	56	无	胃底固有肌层	150	1.9	间质瘤	无	11	3.6
13	女	62	腹痛	胃体固有肌层	160	2.1	平滑	无	11	3.8
14	男	60	消化不良	胃窦固有肌层	110	2.3	间质瘤	无	12	3.8
15	女	40	腹痛	胃窦固有肌层	160	2.0	MALT淋巴瘤	无	8	3.2

EUS: 超声内镜; STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; MALT淋巴瘤: 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤.

余结果与统计分析予以剔除.

1.2.2 术后处理: 术后注意监测生命体征, 观察胃肠引流管有无血性引流物, 患者有无发热、呼吸困难、腹痛、皮下气肿等并发症. 常规禁食、补液, 应用抗生素, 并给予抑酸、保护胃黏膜治疗, 逐步过渡到普通饮食.

1.2.3 随访结果: 术后1 mo, 胃镜复查示STER组21例中16例创面完全愈合; 术后3 mo, 21例均创面完全愈合, 且无黏膜下窦道形成, 无复发及残留病例. 为促进手术切口的愈合, 外科手术组一般半年方复查胃镜, 故未对外科手术组进行复查胃镜的随访.

统计学处理 统计术中肿瘤位置、术后病理、并发症等资料. 应用SPSS19.0软件运用独立样本 t 检验比较STER组和外科手术组患者的肿瘤大小、手术时长、术后住院天数、花费等, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 STER组与外科手术组比较与统计学分析

2.1.1 两组切除肿瘤大小的比较与统计学分析: STER组肿瘤大小为 $1.9\text{ cm}\pm 0.4\text{ cm}$, 外科手术组为 $2.2\text{ cm}\pm 0.3\text{ cm}$. 两组差异无统计学意义

($P>0.05$)(图1).

2.1.2 两组所需手术时长的比较与统计学分析: 食管肿瘤所需手术时长在STER组与外科手术组分别是 $80.4\text{ min}\pm 11.4\text{ min}$, $89.3\text{ min}\pm 6.1\text{ min}$, 差异无统计学意义($P>0.05$); 胃部肿瘤所需手术时长在STER组与外科手术组分别是 $115.0\text{ min}\pm 8.9\text{ min}$, $152.5\text{ min}\pm 18.5\text{ min}$, 差异有统计学意义($P<0.01$)(图2).

2.1.3 两组术后住院天数的比较与统计学分析: STER组术后住院天数为 $8.1\text{ d}\pm 1.3\text{ d}$, 外科手术组为 $10.9\text{ d}\pm 1.5\text{ d}$, 差异有统计学意义($P<0.01$)(图3).

2.1.4 两组住院花费的比较与统计学分析: STER组住院花费为 $3.2\text{ 万元}\pm 0.4\text{ 万元}$, 外科手术组为 $3.5\text{ 万元}\pm 0.3\text{ 万元}$, 差异有统计学意义($P<0.05$)(图4).

2.1.5 两组并发症及处理: STER组术后发生皮下气肿2例, 发热5例, 经保守治疗均痊愈; 术后无迟发性出血、胸腔感染等并发症发生. 外科手术组除术后刀口疼痛外, 有3例患者出现发热, 保守治疗后痊愈, 无其他严重并发症发生.

2.2 EUS检查对肿瘤的定位和治疗方式的选择

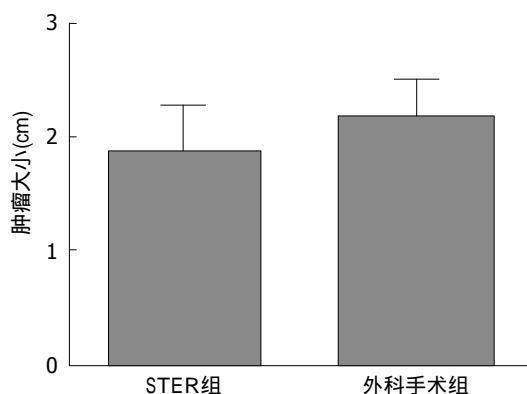


图 1 STER组与外科手术组肿瘤大小比较与统计学分析. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

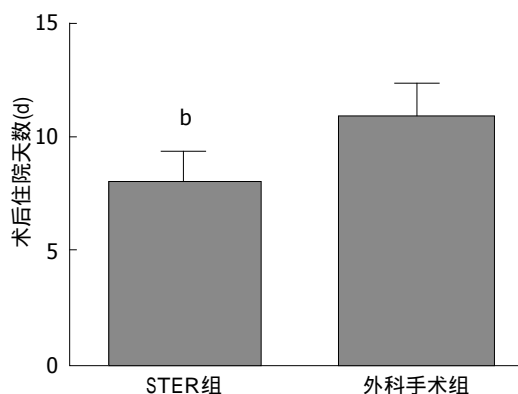


图 3 STER组与外科手术组术后住院天数比较与统计学分析. ^b $P < 0.01$ vs 外科手术组. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

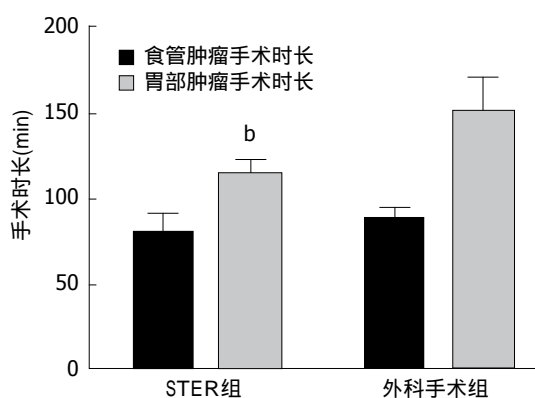


图 2 STER组与外科手术组手术时长比较与统计学分析. ^b $P < 0.01$ vs 外科手术组胃部肿瘤所需手术时长. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

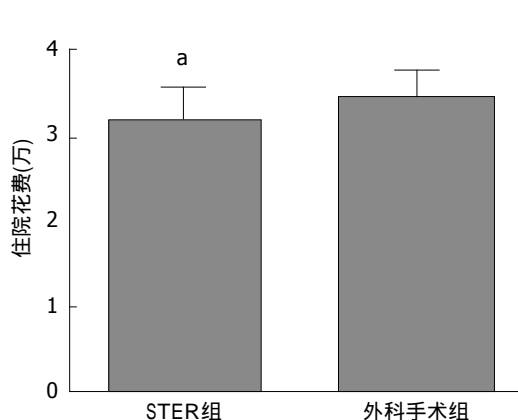


图 4 STER组与外科手术组住院花费比较与统计学分析. ^a $P < 0.05$ vs 外科手术组. STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术.

具有重要的提示作用 STER组与外科手术组共计39例固有肌层肿瘤患者术中显示, 肿瘤位于固有肌层36例, 位于黏膜肌层3例; 与EUS诊断的符合率高达92.3%.

3 讨论

上消化道固有肌层肿瘤虽然病史长、生长缓慢, 但其日益增高的检出率和发病年龄的年轻化, 加上瘤体增大带来的一系列临床症状及间质瘤潜在的恶变倾向, 引起了人们对其治疗方法的探讨和关注^[4]. 传统的内镜治疗方法容易在操作过程中造成穿孔, Xu等^[5]报道的治疗固有肌层肿瘤的新技术无疑提供了新的治疗方案.

我们的实验结果显示, STER组肿瘤治疗所需平均手术时长、术后住院天数、住院花费均少于外科手术组, 且术后并发症少, 患者恢复快, 与外科手术组比较, 具有很大的优势. 徐美东等^[6]在2011年的报道中亦指出, 26

例黏膜下肿瘤完整切除率为100%, 无一例迟发性出血、消化系漏和继发感染. 采用STER治疗上消化道固有肌层肿瘤, 完整切除病灶后还能保护消化系管壁的完整性, 降低了由于管壁完整性的破坏而带来的一系列并发症^[7,8], 使得患者术后恢复快, 并发症少, 远期效果肯定. 隧道的建立是沿着黏膜下层进行的, 而消化系血管网多分布在黏膜层的解剖基础使得STER在操作过程中出血量少^[9], 手术视野清晰, 手术时长缩短. 当然, 并不是所有的肿瘤都可以行STER治疗的, 前提是肿瘤表面黏膜的完整性不受破坏. 只有具备这个条件, 即使病变处造成穿孔, 由于表面黏膜的完整和隧道进出口的异位, 仍可保证术后隧道的封闭^[10].

受隧道空间所限, 应用STER治疗对肿瘤的平均直径有所要求. 有报道称, STER可切除的肿瘤最大直径为3.0 cm左右^[11], 而手术治疗

应用要点
本文研究结果显示, 对于直径<3 cm的固有肌层肿瘤来说, 若EUS示边界清晰、质地均匀, 腔内型生长且无外侵压迫及转移征象, STER是一个安全、经济、高效的选择.

名词解释

内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(STER): 通过内镜技术建立黏膜下隧道, 即将黏膜开口之后使黏膜下层与固有肌层分离, 从而在黏膜下层与固有肌层之间形成一隧道结构, 然后通过隧道将肿瘤挖除。

则不受此限制。消化系固有肌层肿瘤若直径 ≥ 3 cm且以腔外型生长为主, 常规内镜治疗难度较高, 且有脱落入腹腔等风险, 故应选择外科手术^[12]。尽管手术治疗近期观察无严重并发症, 但术后刀口疼痛、感染、肠黏连等潜在的风险令患者生活质量下降。

EUS下可清晰的将消化系管壁分为5层结构, 可以判断病变起源的层次, 并且对于肿瘤大小、边界、生长方式有重要的提示作用^[13], 本研究其92.3%的诊断符合率更是说明对肿瘤的定位和治疗方式的选择非常有效。除此之外, 超声内镜引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)可以帮助获取病理、明确诊断, 界定肿瘤潜在的风险, 弥补了单纯的EUS影像缺乏特异性的不足^[14]。

此外, 通过表1我们可以发现, 食管肿瘤中平滑肌瘤多见, 平滑肌瘤的肌源性免疫标记以平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、结蛋白(Desmin)(+)为主; 胃部肿瘤以间质瘤为主, 干细胞性免疫标记CD117、CD34(+)多见^[15]。由于间质瘤具有潜在恶性可能, 故确定肿瘤的类型对肿瘤的下一步治疗与随访具有重要作用。Kwon^[16]认为, 胃间质瘤直径超过5 cm、核分裂象超过5个/50高倍视野(high-power fields, HPF)等, 是预后不良的指标。

当然, 本研究也有一定的局限性。首先, 为了使得两组之间在手术时长、住院天数、住院花费等方面具有可比性, 入组外科手术病例的肿瘤大小是与STER组相仿的, 并没有对直径 >3 cm的肿瘤进行相应的统计学分析, 从而缺乏大肿瘤的数据。其次, 由于仅随访了术后1、3 mo的情况, 故未对外科手术组进行相应的随访, 使得两组在术后恢复、复发率等方面没有进一步的比较。

总之, 上消化道固有肌层肿瘤术前完善EUS检查, 根据检查反馈的肿瘤信息选择合适的治疗方法。对于直径 <3 cm的固有肌层肿瘤来说, 若EUS示边界清晰、质地均匀, 腔内型生长且无外侵压迫及转移征象, STER无疑是一个安全、经济、高效的选择。

参考文献

- Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the

- treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]
- Poveda A, del Muro XG, López-Guerrero JA, Martínez V, Romero I, Valverde C, Cubedo R, Martín-Broto J. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 883-898 [PMID: 25193432 DOI: 10.1007/s00280-014-2547-0]
- 高玲智, 葛楠, 王晟, 刘香, 王国鑫, 郭瑾陶, 刘文, 孙思予. 超声内镜辅助黏膜下隧道肿瘤切除术临床价值研究. *中国实用内科杂志* 2013; 24: 965-967
- Paral J, Slaninka I, Kalabova H, Hadzi-Nikolov D. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, diagnostics, prognosis and treatment options. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 349-359 [PMID: 21086937]
- Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- Yoshizumi F, Yasuda K, Kawaguchi K, Suzuki K, Shiraishi N, Kitano S. Submucosal tunneling using endoscopic submucosal dissection for peritoneal access and closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery: a porcine survival study. *Endoscopy* 2009; 41: 707-711 [PMID: 19670139 DOI: 10.1055/s-0029-1214959]
- Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 688-694 [PMID: 17324411 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.030]
- 刘莹, 卢雪峰, 王亚楠, 李艳梅, 王亚甜, 李延青. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道黏膜下肿瘤的探讨. *中华消化杂志* 2014; 34: 334-336
- 黄益澄. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤. 山东: 山东大学, 2012
- 时强, 钟芸诗, 姚礼庆. 内镜全层切除术的研究进展. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 595-598
- Walsh RM, Ponsky J, Brody F, Matthews BD, Heniford BT. Combined endoscopic/laparoscopic intragastric resection of gastric stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 386-392 [PMID: 12654564 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00436-5]
- Shen EF, Arnott ID, Plevris J, Penman ID. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 231-235 [PMID: 11856140 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02002.x]
- Pavić T, Hrabar D, Duvnjak M. The role of endoscopic ultrasound in evaluation of gastric subepithelial lesions. *Coll Antropol* 2010; 34:

- 757-762 [PMID: 20698167]
15 侯英勇, 王坚, 朱雄增, 陶琨, 陆孝禹, 杜祥, 孙孟红, 郑爱华. 食管间质瘤与平滑肌肿瘤对照性研究. 中华病理学杂志 2002; 31: 116-119

- 16 Kwon SJ. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg* 2001; 25: 290-295 [PMID: 11343178 DOI: 10.1007/s002680020040]

编辑: 韦元涛 电编: 郁珍珍



同行评价
本文提供了24例病例, 并附有外科对照组, 通过观察其两组之间的疗效、安全性等阐明了STER的优势, 对临床推广STER有一定的指导作用。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较

王雪峰, 陈海英

□背景资料

肝脾闭合性损伤在腹部损伤中属于常见类型, 加强诊断对其治疗具有重要的作用。B超检查是临床中应用比较广泛的检查方法, 且属于无创, 重复性强。因此, 了解B超检查在肝脾闭合性损伤诊断中的应用具有重要意义。

王雪峰, 海口市第三人民医院超声科 海南省海口市 571100

陈海英, 海口市第三人民医院消化科 海南省海口市 571100

王雪峰, 主治医师, 主要从事消化系的超声诊断研究。

作者贡献分布: 此文主要由王雪峰完成; 研究过程由王雪峰与陈海英操作完成; 试剂的提供和数据分析由王雪峰与陈海英完成; 本论文写作由王雪峰完成。

通讯作者: 王雪峰, 主治医师, 571100, 海南省海口市琼山区府城建国路15号, 海口市第三人民医院超声科。

xfengwang1976@yeah.net

电话: 0898-65882829

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma

Xue-Feng Wang, Hai-Ying Chen

Xue-Feng Wang, Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, Hainan Province, China

Hai-Ying Chen, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, Hainan Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Wang, Attending Physician, Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Haikou, 15 Fucheng Jianguo Road, Qionghshan District, Haikou 571100, Hainan Province, China. xfengwang1976@yeah.net

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic value of B-mode ultrasound in the detection of blunt liver and spleen injury.

METHODS: Sixty patients with blunt liver and spleen trauma treated at Haikou City People's Hospital from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed.

Preoperative two-dimensional gray-scale ultrasound and computed tomography (CT) examination were both performed to assess the value of the two-dimensional gray-scale ultrasonography in the diagnosis of blunt liver and spleen trauma.

RESULTS: The detection rate of blunt liver and spleen trauma was 90.0% by B-ultrasound and 86.7% by CT examination, and there was no significant difference between the two modalities ($P > 0.05$). B-ultrasound showed that patients mainly showed capsule rupture, central rupture and subcapsular rupture, and the proportions were 66.7%, 16.7% and 16.7%, respectively, and CT examination showed that the proportions were 70.0%, 15.0%, and 15.0%, respectively, which showed no significant differences between the two modalities.

CONCLUSION: B-mode ultrasound is feasible for diagnosis of blunt liver and spleen trauma, and it is associated with a high detection rate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B-mode ultrasound; Blunt liver and spleen trauma; Diagnostic value

Wang XF, Chen HY. Diagnostic value of B-mode ultrasound in blunt liver and spleen trauma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 800-803 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/800.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.800>

摘要

目的: 探讨二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断及应用价值。

□同行评议者

杨薇, 副主任医师, 副教授, 北京大学肿瘤医院超声科

方法: 采取回顾性方法对2012-01/2013-12海口市第三人民医院60例肝脾闭合性损伤诊治资料进行分析, 术前均进行二维灰阶超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 评估二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤诊断中的价值。

结果: B超检查检出率为90.0%, CT检查的86.7%, 差异无统计学意义($P>0.05$); B超检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为66.7%、16.7%、16.7%。CT检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂三种类型, 所占比例分别为70.0%、15.0%、15.0%。两种检查方法差异均无统计学意义。

结论: 临床中应用二维灰阶超声诊断肝脾闭合性损伤是可行的, 具有较高的检出率, 且在临床中具有较高的应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 二维灰阶超声; 肝脾闭合性损伤; 诊断价值

核心提示: 二维灰阶超声诊断肝脾闭合性损伤效果显著, 且B超检查操作简单, 属于无创检查, 并且更好的明确损伤类型, 对以后的诊断具有重要的指导作用。

王雪峰, 陈海英. 二维灰阶超声与CT检查评估肝脾闭合性损伤的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 800-803
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/800.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.800>

0 引言

肝脾损伤在临床中属于常见急腹症, 在临床中具有较高的发病率。多数的患者是由于严重碰撞所引起, 常常表现为肝脾实质性损伤, 且短期内并无明显的特征, 很容易延误治疗的时机^[1]。因此, 临床中加强肝脾闭合性损伤诊断对其临床治疗具有重要的意义。随着超声技术的不断应用, 二维灰阶超声逐渐的应用相关疾病的诊断, 且属于无创, 在临床中应用效果明显^[2,3]。本研究重点探讨二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤诊断中的应用价值, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12术后病理证实为

肝脾闭合性损伤患者60例为研究对象, 男性36例, 女性24例, 年龄为25-55岁, 平均年龄为36.4岁±5.7岁。损伤原因: 车祸伤30例, 高处坠伤22例, 钝挫伤8例。单纯肝损伤40例, 单纯脾损伤15例, 肝脾损伤5例。受伤到入院治疗时间1-33 h, 平均时间8.5 h±1.6 h。

1.2 方法 本次的对象均在手术前进行二维灰阶超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 二维灰阶超声选取飞利浦HP7型彩色B超诊断仪, 探头频率为3.5 MHz。患者在入院1 h内进行检查, 取仰卧位和侧卧位以及俯卧位进行全面的扫描, 获取多个角度和切面的扫描图像。然后, 依据扫描的结果判定肝脾的形态和大小以及位置与内部结构等, 且密切的观察肝脾包膜是否完整。同时, 检查影像中腹腔是否存在有暗区, 最终确定损伤范围和大小^[4]。

CT检查主要是采取飞利浦Mx8000Dual型双排螺旋CT机检查, 层厚控制为10.0 mm, 层距控制10.0 mm。患者取仰卧位, 实施常规的腹部扫描, 密切的观察肝脾形态和大小以及位置与内部结构等, 详细的记录损伤范围和大小以及部位, 且观察腹腔内是否有暗区^[5]。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床诊断检出率观察 通过两种检查方法的观察比较, B超检查检出率为90.0%, CT检查检出率为86.7%, B超检查检出率高于CT检查, 但数据差异无统计学意义($\chi^2 = 0.371$, $P>0.05$) (表1)。

2.2 检查损伤类型观察 B超检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为66.7%、16.7%、16.7%。CT检查显示患者主要以包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 所占比例分别为70.0%、15.0%、15.0%。两种检查方法差异无统计学意义(表2, 3)。

3 讨论

肝脾闭合性损伤是腹部损伤的常见类型, 在临床中也具有较高的发病率, 对患者的身体健康具有重要的影响^[6,7]。因此, 加强该病的诊断在临床中具有重要的意义。临床中常常采取影像

□ 研发前沿

B超检查是临床诊断过程中的一种重要检查方法, 且应用也相对比较广泛。本研究重点了解B超检查在肝脾闭合性损伤中的应用价值, 并且为以后临床诊断该病提供参考。

□ 相关报道

临床中对于B超诊断腹部损伤已经有较多的报道, 均认为B超的诊断价值高, 能够提高临床诊断有效率, 属于无创检查, 重复性高。而本研究也进一步说明, B超检查可以提高肝脾闭合性损伤, 并对其进行明确分型。

■创新亮点

本研究重点了解二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断及应用价值, 并且通过与计算机断层扫描诊断效果进行对比分析, 全面地了解其应用价值。同时, 二维灰阶超声可以较好地对肝脾闭合性损伤进行分型, 进一步说明B超的应用价值。

表 1 两种检查方法检查肝脾闭合性损伤的结果观察 (n = 60)

检查方法	类型	肝损伤	脾损伤	肝脾损伤	检出率n(%)
B超	确诊	37	13	4	54(90.0)
	漏诊或误诊	3	2	1	6(10.0)
CT	确诊	36	13	3	52(86.7)
	漏诊或误诊	4	2	2	8(13.3)

CT: 计算机断层扫描。

表 2 B超检查损伤类型

损伤类型	n	包膜破裂	中央型破裂	包膜下破裂
单纯肝损伤	40	25	7	8
单纯脾损伤	15	12	2	1
肝脾损伤	5	3	1	1
合计n(%)	60	40(66.7)	10(16.7)	10(16.7)

表 3 计算机断层扫描检查损伤类型

损伤类型	n	包膜破裂	中央型破裂	包膜下破裂
单纯肝损伤	40	27	7	6
单纯脾损伤	15	12	1	2
肝脾损伤	5	3	1	1
合计n(%)	60	42(70.0)	9(15.0)	9(15.0)

学检查方法进行诊断, 常见的有X线和CT以及B超等^[8]。临床中应用X线和CT检查并不是理想, 且对医护人员具有一定的辐射。而B超主要是利用超声波的物理特性进行诊断, 临床中属于无创检查, 且尤其对于闭合性损伤疾病的诊断具有较强的应用效果^[9]。同时, 临床中应用这种方法可避免创伤, 并且为临床治疗还提供有效的影像学依据。

临床研究显示, 对于肝脾闭合性损伤患者应用B超检查是可行的, 可以提高临床检出率, 可以达到90.0%。甚至会高出CT检查的86.7%。临床中应用CT和B超检查在一定的程度上存在有明显的差异。主要是体现在以下几个方面: (1)B超可以较好的观察肝脾部位受损的情况, 且具有连贯性与动态性。同时, 对于脏器的运动与功能变化均具有较好的监测性, 而CT检查对于动态的效果并不是很理想^[10]; (2)B超检查使用比较方便, 且在特殊的情况下不需要等待患者进入特定的检查室进行检查, 且可以移动到床边检查, 使用相对比

较方便, 而CT检查经常需要在特定的CT室进行^[11]; (3)临床中应用B超检查的费用也相对较低, 且在多数医院均可推行使用, 患者也相对比较容易接受^[12]; (4)临床中应用B超可以更好的检测实质性脏器病变, 且更好的观察血液状况, 对脏器受损的程度与性质也可以较好的观察^[13]。但是, 诊断的过程中依然存在有漏诊和误诊的情况, 主要是由于肝脾损伤使得腹腔的气体 and 肠道内容物均会影响检测的结果。同时, B超在检查的过程中很容易受到体位的影响, 使得检查受到影响。临床中一些患者的身体原因, 造成不能够完全的配合, 从而影响整体检查效果^[14]。研究显示, 肝脾闭合性损伤主要包括包膜破裂、中央型破裂和包膜下破裂3种类型, 且包膜破裂占主要。临床中应用B超检查可以更好的对肝脾闭合性损伤患者进行分型观察, 明确其损伤的状况。同时, B超检查也属于无放射性检查, 操作也相对比较简单^[15]。

总之, 临床中应用二维灰阶超声诊断肝脾

■应用要点

此次临床研究分析了二维灰阶超声在肝脾闭合性损伤中的临床诊断应用价值, 为以后肝脾闭合性损伤的诊断提供较好的指导意义, 且检查方法简单, 应用前景广泛。

闭合性损伤是可行的, 能够提高临床诊断检出率。同时, B超检查操作简单, 属于无创检查, 并且更好的明确损伤类型, 在临床诊断过程中具有重要的应用价值。

4 参考文献

- 1 蔡燕敏. B超在急性腹部闭合性损伤的诊断应用分析. 中国现代医生 2010; 48: 95-116
- 2 颜宪书, 宋芄, 顾九妹, 周微霞. 二维灰阶超声波检查对急性腹部闭合性损伤的诊断价值. 中国基层医药 2010; 17: 3266-3267
- 3 钱劲. B超和CT在腹部闭合性损伤诊断中的应用. 中国当代医药 2011; 18: 103-106
- 4 曹国恒. CT对腹部空腔脏器闭合性损伤的诊断价值. 临床和实验医学杂志 2009; 8: 52-53
- 5 郑立敏, 曾帆, 黎玲, 严华. 二维灰阶超声对肝脾闭合性损伤的诊断价值. 河北医药 2013; 35: 50-51
- 6 Li N, Wang JC, Zhu MH, Wang JY, Fu XL, Zhou JR, Zheng SG, Han J, Chan P. Pathologic diagnosis of spontaneous splenic rupture in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 273-280 [PMID: 23330013]
- 7 贾绍卿, 房克华. 基层医院B超诊断腹部闭合性损伤临床应用分析. 中国实用医药 2012; 7: 93-94
- 8 朱金凤, 伍霞芳. 二维灰阶超声诊断腹部闭合性损伤的临床价值. 河北医科大学学报 2012; 33: 90-91
- 9 Carstensen M, Chaudhary N, Leung A, Ng W. Supine digital subtraction myelography for the demonstration of a dorsal cerebrospinal fluid leak in a patient with spontaneous intracranial hypotension: a technical note. *J Radiol Case Rep* 2012; 6: 1-9 [PMID: 23378882 DOI: 10.3941/jrcr.v6i9.1002]
- 10 武先聪. B超在腹部闭合性损伤诊断中的应用价值分析. 西南军医 2011; 13: 205-207
- 11 郭春平. 闭合性腹部损伤121例小肠破裂的诊治体会. 现代医药卫生 2011; 27: 1954-1955
- 12 Gao X, Fan JG. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* 2013; 5: 406-415 [PMID: 23560695 DOI: 10.1111/1753-0407.12056]
- 13 罗健, 田莉, 陈淑媛. B超在急性腹部闭合性损伤诊断中的应用. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 1071-1073
- 14 甘斌. CT与B超在上腹部创伤检查中的价值比较. 中国当代医药 2013; 20: 105-106
- 15 曾瑞兰, 唐建平, 刘延丽. 超声对急性腹部闭合性损伤89例诊断分析. 实用预防医学 2010; 17: 1824-1825

名词解释

检出率: 每一病例中三个甲襞辅助诊断只要有一个出现该临床疾病即计为符合三个诊断的符合例数除以该疾病总数即为该疾病的总符合率;
脾脏损伤: 可分为外伤性脾损伤、医源性脾损伤和自发性脾损伤3类, 其中85%以上的脾脏损伤由外伤引起, 医源性脾损伤和自发性脾脏损伤不足15%。

同行评价

本文有一定临床参考价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果

刘妍, 王靖

□背景资料

肝移植是肝癌晚期的根本治疗方法, 但术后患者出现抑郁焦虑等不良情绪, 使得恢复更加缓慢。我国目前对整合式心理护理研究较少, 本文通过科学的方法证明整合式心理护理在肝移植术后的积极作用。

刘妍, 王靖, 天津市第一中心医院移植科 天津市 300192
刘妍, 护师, 主要从事肝移植的护理研究。

作者贡献分布: 刘妍主要负责数据分析及论文撰写等工作; 王靖主要负责材料的整理等工作。

通讯作者: 刘妍, 护师, 300192, 天津市南开区复康路24号, 天津市第一中心医院移植科。825217403@qq.com

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-17

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation

Yan Liu, Jing Wang

Yan Liu, Jing Wang, Department of Transplantation, the First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China
Correspondence to: Yan Liu, Primary Nurse, Department of Transplantation, the First Central Hospital of Tianjin, 24 Fukang Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. 825217403@qq.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-17

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation.

METHODS: Forty patients who underwent liver transplantation at our hospital from November 2013 to May 2014 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 20 cases in each group. The observation group received integrated psychological treatment, and the control group received telephone follow-up, only once a week, that did not involve any psychological nursing. Before and after the intervention, the self-rating anxiety scale

(SAS), self-rating depression scale (SDS) and quality of life scale were used to measure the mental health status, depression and quality of life, respectively.

RESULTS: The SDS and SAS scores before intervention had no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the depression and anxiety scores in the observation group (36.672 ± 7.532 ; 29.971 ± 9.421) were significantly lower than those in the control group (40.283 ± 7.883 ; 43.612 ± 6.453) ($P < 0.05$). Before nursing intervention, quality of life scores showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the quality of life score in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Integrated psychological intervention can significantly improve the mental health status and quality of life in patients undergoing liver transplantation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Integrated psychological nursing; Liver transplantation; Clinical effects

Liu Y, Wang J. Clinical effects of integrated psychological nursing in patients undergoing liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 804-808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/804.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.804>

摘要

目的: 研究整合式心理护理在肝移植患者中

□同行评议者

何晓顺, 教授, 中山大学附属第一医院

的应用效果。

方法: 选择2013-11/2014-05在天津市第一中心医院接受治疗的肝移植患者40例, 将所有患者随机分为观察组(20例)和对照组(20例)。观察组患者采用整合式心理干预。对照组患者仅给予电话随访, 1次/wk, 随访内容主要督促患者规律用药、定期随诊。用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对两组患者心理护理干预前后的心理健康状况进行测评, 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者心理护理干预前后的抑郁情况进行测评, 采用生活质量量表对两组患者护理干预前后的生活质量进行比较。

结果: 结果显示, 干预前两组患者的SDS、SAS评分差异无统计学意义($P>0.05$), 干预后观察组患者的抑郁、焦虑评分(36.672 ± 7.532 ; 29.971 ± 9.421)明显低于对照组患者(40.283 ± 7.883 ; 43.612 ± 6.453), 差异有统计学意义($P<0.05$)。护理干预前, 两组患者的生活质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。干预后, 观察组患者的生活质量明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 整合式心理干预护理; 肝移植; 应用效果

核心提示: 本文主要研究整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果, 研究结果发现在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。

刘妍, 王靖. 整合式心理护理在肝移植患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 804-808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/804.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.804>

0 引言

肝移植的研究始于20世纪50年代, 是治疗终末期肝癌最根本的方法^[1]。患者治疗时间长、费用高、恢复缓慢, 患者易出现食欲差、抑郁情绪^[2], 因而肝移植患者需要及时的心理干预。整合式心理护理(integrate psychological

treatment, IPT)是目前心理治疗的主要趋势, 我国对IPT的研究较少, 国外相对较多^[3]。本次研究主要以心理干预为切入点, 在对患者进行药物治疗的同时辅以科学的IPT, 研究IPT在肝移植患者中的应用。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-11/2014-05在天津市第一中心医院接受治疗的肝移植患者40例, 将所有患者随机分为观察组(20例)和对照组(20例)。观察组患者平均年龄 41.836 ± 5.742 岁, 其中男性12例, 女性8例, 初中文化4例, 高中文化9例, 专科及以上7例; 对照组患者平均年龄 42.732 ± 5.036 岁, 其中男性13例, 女性7例, 初中文化3例, 高中文化8例, 专科及以上9例。两组患者的男女比例、年龄、文化程度等差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组患者接受常规心理护理, 医护人员对患者的饮食进行相关指导, 关心尊重患者, 主动与患者及家属进行交流, 减轻患者的焦虑和恐惧。患者出院后给予电话随访, 1次/wk, 随访内容主要督促患者规律用药、定期随诊。观察组患者采用IPT方式。

1.2.2 IPT: IPT具体内容如下: 在同对照组患者的1次/wk的电话督促患者规律用药、定期随诊的基础上外加以下内容: (1)行为干预护理: 介绍与肝移植相关的知识, 如肝移植易发并发症、并发症的预防方法等, 根据患者的具体情况, 指导其正确规避并发症, 合理膳食, 适度锻炼; (2)支持心理干预护理: 护士耐心倾听患者的倾诉, 若有患者需要, 护士可以为患者安排小组座谈, 尽量减轻患者的负面情绪对肝移植术后的影响。具体疗程安排: 由医护人员对患者进行心理治疗, 1次/2 wk, 30 min/次, 4 wk一个疗程, 共进行3个疗程的心理干预。与此同时对每一位患者进行1次/wk的电话随访, 随访内容主要包括询问患者的病情、健康指导和心理辅导, 并督促患者将心理治疗中的一些部分融入到日常生活中; (3)放松训练: 在医护人员的专业指导下, 患者安静舒适的仰卧在床上, 在舒缓音乐的指导下进行深呼吸训练和全身分段肌肉放松训练; (4)术后其他护理: 定期监测肝功能各项指标, 对患者的凝血功能、各项生化指标进行观察, 了解患者的移植肝的功能状况, 监测药物的

□研究前沿

国外主要将整合式心理干预应用于异常的心理状态和精神疾病范畴内, 如焦虑、抑郁或者精神病等。研究结果指出, 整合式心理护理可以明显提高患者的神经功能、心理状态、生活质量以及社会认知等情况。

□相关报道

和普通患者不同, 肝移植康复者术后要求终身随访。这是由其自身的特点所决定的。移植术后, 患者面临着排斥反应、感染和其他潜在并发症, 为此患者必需终身服用免疫抑制剂和某些抗感染药物。要延长患者的生命, 提高患者的生活质量, 早期发现和治疗肝移植术后并发症是关键。

■创新亮点

本研究将采用整合式心理干预对肝移植手术的患者进行术后护理, 包括行为干预护理、支持心理干预护理、放松训练及术后其他护理。并用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表对患者心理护理干预前后的心理健康状况、抑郁情况和生活质量进行测评, 从而为整合式心理护理的开展提供更科学的指导。

■应用要点

整合式心理护理干预可以有效缓解肝移植患者术后的焦虑和抑郁情况。在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 以及患者的生活质量。

表 1 两组患者的一般资料比较 ($n = 20$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	41.836 ± 5.742	42.732 ± 5.036	1.292	0.134
男/女(n)	12/8	13/7	0.942	0.291
文化程度(n)				
初中	4	3	1.425	0.105
高中	9	8	2.146	0.093
专科以上	7	9	0.893	0.355

表 2 两组患者干预前后的抑郁自评量表评分比较 ($n = 20$, mean ± SD, 分)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前抑郁评分	45.942 ± 9.247	45.832 ± 9.340	1.142	0.173
干预后抑郁评分	36.672 ± 7.532	40.283 ± 7.883	2.330	0.027

表 3 两组患者干预前后的焦虑自评量表评分比较 ($n = 20$, mean ± SD, 分)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前焦虑评分	46.136 ± 10.144	45.633 ± 9.363	1.054	0.177
干预后焦虑评分	29.971 ± 9.421	43.612 ± 6.453	4.311	0.006

血药浓度。

1.2.3 评价指标: 用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对两组患者心理护理干预前后的心理健康状况进行测评。该量表由Zung编制, 该量表主要用于分析患者主观症状。共含有20个项目, 采用4级评分, 标准分的分界值为50分, 其中50-59分为轻度焦虑, 60-69分为中度焦虑, 70分以上为重度焦虑。采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者心理护理干预前后的抑郁情况进行测评, 该抑郁量表包含20项, 每个项目分为4个等级。抑郁指数 = 各条因素计分/80, 指数范围0.7以上表示患者为重度抑郁, 0.6-0.69为中度抑郁, 0.5-0.59为轻度抑郁, 0.5以下为无抑郁。采用生活质量量表对两组患者护理干预前后的生活质量进行比较, 该量表包含36个条目, 8个维度。得分范围0-100, 得分越高说明患者的生活质量越好。

统计学处理 采用SPSS11.0对本次研究数据进行统计学分析, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干预前后的SDS评分比较 IPT

干预前, 两组患者的SDS评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 干预后观察组患者的抑郁评分明显低于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者干预前后SAS评分比较 IPT干预前, 两组患者的SAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 干预后观察组患者的SAS评分情况明显优于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者干预前后的生活质量比较 IPT干预前, 两组患者的生活质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后, 观察组患者的生活质量明显高于对照组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

整合式心理护理是包括支持性治疗和结构性心理教育的综合性治疗。他主要在心理支持的基础上, 将健康教育、应急处理和应对技巧紧密结合成综合的心理干预法, 根据患者的主要需求选取不同的心理干预。终末期肝病患者病程长, 且极易发生并发症, 患者肝移植手术及术后承受着巨大的压力, 这些压力极易引起患者产生非特异性的心理反应, 如易怒、焦

表 4 两组患者干预前后的生活质量比较 ($n = 20, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

项目	观察组	对照组	t 值	P 值
干预前				
情绪角色	47.263 \pm 5.858	47.832 \pm 6.221	1.652	0.085
躯体角色	41.289 \pm 6.837	42.974 \pm 7.022	1.623	0.089
社会功能	40.321 \pm 4.832	40.933 \pm 4.366	1.290	0.252
心理健康	54.025 \pm 7.022	53.921 \pm 6.834	1.372	0.191
活力	47.388 \pm 5.472	47.401 \pm 4.557	1.413	0.183
躯体疼痛	33.893 \pm 3.181	33.922 \pm 3.200	1.479	0.147
躯体功能	43.862 \pm 8.370	43.832 \pm 8.102	1.652	0.085
总体健康	58.398 \pm 4.301	59.019 \pm 5.336	1.340	0.187
总分	57.394 \pm 6.739	58.018 \pm 7.112	1.716	0.078
干预后				
情绪角色	64.543 \pm 6.792	56.420 \pm 6.628	2.233	0.036
躯体角色	61.463 \pm 5.422	52.673 \pm 6.721	2.017	0.044
社会功能	58.613 \pm 5.354	53.356 \pm 6.694	3.503	0.003
心理健康	75.644 \pm 7.094	60.464 \pm 8.973	2.185	0.039
活力	65.893 \pm 6.711	52.883 \pm 8.831	2.416	0.021
躯体疼痛	48.356 \pm 3.138	41.693 \pm 3.822	2.811	0.007
躯体功能	63.180 \pm 7.148	56.982 \pm 8.460	2.011	0.046
总体健康	77.232 \pm 4.599	63.433 \pm 5.235	2.235	0.035
总分	71.439 \pm 8.201	56.245 \pm 9.712	2.754	0.009

名词解释

整合式心理干预护理: 包括支持性治疗和结构性心理教育的综合性治疗。他主要在心理支持的基础上, 将健康教育、应急处理和应对技巧紧密结合成综合的心理干预法, 根据患者的主要需求选取不同的心理干预。

虑、抑郁等心理压力^[4,5]。因此, 肝移植患者需要更加全面的护理, 护理人员及家属不仅要在生活上给患者更多的关心照顾, 更应该在患者心理上给予更多的支持, 帮助患者树立起战胜病魔的信心和勇气^[6]。

肝移植手术后患者的并发症及心理情况会对患者日后的生活质量和并发症的发生情况产生很大的影响^[7-9]。因此, 医护人员应做好患者术后的心理护理工作。本次研究中, 医护人员对观察组患者进行每周1次的电话随访, 随访内容主要包括询问患者的病情、健康指导和心理辅导, 并督促患者将心理治疗中的一些部分融入到日常生活中。而对照组患者只进行每周1次电话随访, 督促其规律用药, 定期随诊, 随访内容并不涉及心理护理。结果显示, IPT干预后, 观察组患者的SDS评分为36.672分 \pm 7.532分, 而对照组患者的SDS评分为40.283分 \pm 7.883分, 观察组SDS评分明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 结果显示, 观察组患者的SAS评分为29.971分 \pm 9.421分, 而对照组患者的SAS评分为43.612分 \pm 6.453分, 观察组患者SAS评分明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这也说明IPT干预可以有效地缓解肝移植患者术后的焦

虑和抑郁情况。

本次研究中, 通过规范的心理干预和治疗方法的整合, 一方面使患者由被动接受治疗转变为主动接受治疗, 治疗效率得到很大的提高。行为干预和不良情绪的缓解也极大地改善了患者的生活质量, 缓解了患者的身体不适感; 另一方面, 医护人员引导患者正确看待疾病, 科学有效的疏导了患者的负面情绪, 患者的心理健康水平也得到极大地改善。国内^[9]也有整合式心理干预护理对患者心理健康和生活质量的改善情况的研究, 指出整合式心理干预护理可以有效改善患者的心理健康状况并能极大地提高患者的生活质量。国外^[10-15]主要将整合式心理干预应用于异常的心理状态和精神疾病范畴内, 如焦虑、抑郁或者精神病等。研究结果也指出, IPT可以明显提高患者的神经功能、心理状态、生活质量以及社会认知等情况。

总之, 在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。但如何有效提高患者的依从性, 如何将该方法应用到每一位患者身上是后续研究要继续关注的问题。

4 参考文献

- 1 Hackl C, Schlitt HJ, Kirchner GI, Knoppke B, Loss

同行评价

在药物治疗的基础上结合整合式心理干预, 可以明显提高患者的心理健康状况, 提高肝移植患者的生活质量。有一定的临床意义。

- 1 M. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5331-5344 [PMID: 24833863 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5331]
- 2 Teresiak-Mikołajczak E, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 286-292 [PMID: 24353488]
- 3 谷利斌, 徐浩翔, 谭娟, 王挺, 徐德国. 整合式心理治疗对慢性湿疹病人心理健康状况及神经肽的影响. *护理研究* 2014; 8: 2829-2832
- 4 谢炎, 蒋文涛, 郭庆军, 马楠, 王洪涛, 田大治, 潘澄. 血管内皮生长因子的表达对肝癌患者肝移植预后的影响. *中华器官移植杂志* 2014; 3: 149-152
- 5 缪洁, 刘志华, 孟稳利, 曹经林, 赵金彩. 家庭护理干预对肝移植患者生活质量. *山东医药* 2013; 5: 41-43
- 6 Dong X, Wang YS, Dou GR, Hou HY, Shi YY, Zhang R, Ma K, Wu L, Yao LB, Cai Y, Zhang J. Influence of Dll4 via HIF-1 α -VEGF signaling on the angiogenesis of choroidal neovascularization under hypoxic conditions. *PLoS One* 2011; 6: e18481 [PMID: 21526177 DOI: 10.1371/journal.pone.0018481]
- 7 张爱萍, 鲍鹤玫, 吴建中. 肝移植患者随访依从性的研究进展. *中华现代护理杂志* 2012; 18: 235-237
- 8 冯晓梅, 张友琴, 韩金凤, 李祥微. 整合式心理干预对脊髓损伤患者抑郁状态的影响. *医学信息* 2014; 2: 462
- 9 单卫洲. 肝移植手术的护理措施. *中国伤残医学* 2014; 2: 217
- 10 Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and risk factors for obesity after liver transplantation: a single-center experience. *Hepat Mon* 2013; 13: e7569 [PMID: 24098309]
- 11 Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 71-82 [PMID: 24159575 DOI: 10.1159/000342403]
- 12 蔡常洁. 肝移植术后感染时间表与病原学特点. *中华肝胆外科杂志* 2012; 10: 736-739
- 13 Li HY, Wei YG, Yan LN, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2415-2422 [PMID: 22654435 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2415]
- 14 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4377-4393 [PMID: 20845504 DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4377]
- 15 李瑞东, 董家勇, 郭闻洲, 滕飞, 王正昕, 傅志仁. 肝移植后发生严重感染时细胞免疫功能的动态变化与免疫抑制剂的个体化调整. *中华器官移植杂志* 2011; 7: 411-414

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军, 河北联合大学 河北省唐山市 063000

程利民, 讲师, 主要从事肝胆外科的研究。

作者贡献分布: 本文主要由程利民、张国志、刘洋、孙志德及张学军共同写作完成; 数据分析由程利民完成; 张国志、刘洋、孙志德及张学军共同参与完成。

通讯作者: 张国志, 主任医师, 063000, 河北省唐山市新华西道46号, 河北联合大学. zhanggz5136@163.com

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis

Li-Min Cheng, Guo-Zhi Zhang, Yang Liu, Zhi-De Sun, Xue-Jun Zhang

Li-Min Cheng, Guo-Zhi Zhang, Yang Liu, Zhi-De Sun, Xue-Jun Zhang, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Guo Zhang, Chief Physician, Hebei United University, 46 Xinhua West Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zhanggz5136@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of laparoscopic surgery in the treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis.

METHODS: Eighty patients with gallbladder stones complicated with choledocholithiasis were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was treated by laparoscopic surgery, and the control group was treated by conventional surgery. The general status

of patients, complications, and the rates of residual stones, bile leak, and relapse were compared for the two groups.

RESULTS: The operative time, bleeding volume, time to first anus exhaust, time to ambulation, and hospitalization time for the observation group were significantly better than those for the control group (60.28 min \pm 11.64 min *vs* 105.61 min \pm 21.16 min, 38.36 mL \pm 8.31 mL *vs* 148.36 mL \pm 16.20 mL, 1.76 d \pm 0.82 d *vs* 3.10 d \pm 1.12 d, 1.53 d \pm 0.78 d *vs* 2.52 d \pm 1.05 d, 6.62 d \pm 2.13 d *vs* 14.27 d \pm 4.58 d, $P < 0.05$). The rate of complications for the observation group was significantly lower than that for the control group (7.50% *vs* 27.50%, $P < 0.05$). The rates of residual stones, bile leak, and relapse for the observation group were also significantly lower than those for the control group (5.00% *vs* 20.00%, 2.50% *vs* 15.00%, 0.00% *vs* 10.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic surgery is superior to conventional surgery in the treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis with regard to minimal surgical trauma, quicker recovery, and lower rates of complication, residual stones, bile leak, and relapse.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledocholithiasis; Gallbladder stones; Laparoscopic surgery; Laparotomy

Cheng LM, Zhang GZ, Liu Y, Sun ZD, Zhang XJ. Clinical effects of laparoscopic surgery in treatment of gallbladder stones with choledocholithiasis. *Shijie*

背景资料

胆囊结石合并胆总管结石是一种常见的普外科急腹症, 主要表现为高热、黄疸及剧烈腹痛等。手术是临床治疗该病的主要手段, 传统的开腹手术能有效清除结石, 并取得较好的临床效果, 但存在手术创伤大、并发症多及易复发等缺陷。随着近年来腹腔镜手术临床中逐渐得到应用, 为胆道疾病的治疗提供了更多的选择。

同行评议者

崔云南, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外科

■ 研发前沿
胆囊结石合并胆总管结石患者主要表现为发热、腹部疼痛及黄疸等症状, 严重影响患者的生活质量。

Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 809-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/809.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.809>

摘要

目的: 比较腹腔镜手术与传统开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床效果。

方法: 按照收治随机数字表法将河北联合大学附属医院收治80例胆囊结石合并胆总管结石患者均分为观察组与对照组, 分别给予腹腔镜手术和传统开腹手术治疗, 比较两组患者手术一般情况、术后并发症发生情况以及随访期间残石率、胆漏率、复发率。

结果: 观察组患者手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间及出院时间均显著少于对照组($60.28 \text{ min} \pm 11.64 \text{ min}$ vs $105.61 \text{ min} \pm 21.16 \text{ min}$ 、 $38.36 \text{ mL} \pm 8.31 \text{ mL}$ vs $148.36 \text{ mL} \pm 16.20 \text{ mL}$ 、 $1.76 \text{ d} \pm 0.82 \text{ d}$ vs $3.10 \text{ d} \pm 1.12 \text{ d}$ 、 $1.53 \text{ d} \pm 0.78 \text{ d}$ vs $2.52 \text{ d} \pm 1.05 \text{ d}$ 、 $6.62 \text{ d} \pm 2.13 \text{ d}$ vs $14.27 \text{ d} \pm 4.58 \text{ d}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组并发症总发生率显著低于对照组(7.50% vs 27.50%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者残石率、胆漏率及复发率均显著低于对照组(5.00% vs 20.00% 、 2.50% vs 15.00% 、 0.00% vs 10.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 采用腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石, 创伤小, 术后恢复快, 能有效降低并发症发生率、残石和胆漏率, 并减少术后复发, 安全可靠, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆总管结石; 胆囊结石; 腹腔镜手术; 开腹手术

核心提示: 本研究中, 观察组的手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 表明腹腔镜手术的手术时间较短, 创伤小, 出血少, 有利于促进患者的恢复, 通过缩短患者的住院时间, 从而减轻患者的经济负担。

程利民, 张国志, 刘洋, 孙志德, 张学军. 腹腔镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 809-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/809.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.809>

0 引言

胆囊结石合并胆总管结石是一种常见的普外科急腹症, 主要表现为高热、黄疸及剧烈腹痛等^[1]. 手术是临床治疗该病的主要手段, 传统的开腹手术能有效清除结石, 并取得较好的临床效果, 但存在手术创伤大、并发症多及易复发等缺陷, 随着近年来腹腔镜手术临床中逐渐得到应用, 为胆道疾病的治疗提供了更多的选择^[2]. 为了分析对胆囊结石合并胆总管结石患者采用腹腔镜手术治疗的临床价值, 河北联合大学附属医院对80例患者进行分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取河北联合大学附属医院于2012-08/2014-08收治80例胆囊结石合并胆总管结石患者, 所有患者经腹部超声、内镜逆行胰胆管造影等检查确诊. 纳入标准: (1)无既往腹部手术史者; (2)无胆道手术史者; (3)Mirizzi综合征 I 级者; (4)签署知情同意书. 排除标准: (1)胆囊三角及腹腔粘连者; (2)严重性心、肝、肾功能障碍者; (3)急性重症胆管炎患者. 按照随机数字表法将80例患者均分为观察组与对照组, 各40例. 观察组: 男23例, 女17例, 年龄31-68岁, 平均为 $48.4 \text{ 岁} \pm 3.2 \text{ 岁}$; 病程1.0-6.0年, 平均为 $3.2 \text{ 年} \pm 0.5 \text{ 年}$. 对照组: 男21例, 女19例, 年龄32-69岁, 平均为 $50.2 \text{ 岁} \pm 3.3 \text{ 岁}$; 病程1-5年, 平均为 $2.8 \text{ 年} \pm 0.7 \text{ 年}$. 两组患者的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术: 观察组患者给予腹腔镜手术治疗, 行气管插管全麻, 取仰卧位, 采用四孔法建立人工气腹, 注入二氧化碳(CO_2), 使腹腔内的压力维持在 $1.6\text{--}1.8 \text{ kPa}$, 于患者脐下缘分别置入 10 cm 的Trocarr, 同时于右侧肋缘腋前线与下锁骨中线置入 5 cm 的Trocarr, 置入腹腔镜进行探查, 以了解腹腔内情况^[3]. 然后解剖胆囊三角, 暴露胆囊管与胆囊动脉, 同时进行胆囊动脉的夹闭, 并切除胆囊. 最后于镜下切开胆总管取石, 并根据患者的胆汁及出血情况确定是否放置引流管, 退出腹腔镜, 解除气腹并关腹. 对照组患者采用开腹手术治疗, 全麻后切除胆囊, 并进行胆总管切开取石, 然后放置T管引流. 术后3-4 wk行T管造影检查, 若见胆总管下

表 1 两组患者一般情况比较 ($n = 40$, mean \pm SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	肛门排气时间(d)	下床活动时间(d)	出院时间(d)
观察组	60.28 \pm 11.64 ^a	38.36 \pm 8.31 ^a	1.76 \pm 0.82 ^a	1.53 \pm 0.78 ^a	6.62 \pm 2.13 ^a
对照组	105.61 \pm 21.16	148.36 \pm 16.20	3.10 \pm 1.12	2.52 \pm 1.05	14.27 \pm 4.58

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者术后并发症发生情况比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

分组	切口感染	胆道损伤	反流性食管炎	合计
观察组	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	3(7.50) ^a
对照组	5(12.50)	3(7.50)	3(7.50)	11(27.50)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 两组患者术后复发率、残石率、胆漏率比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

分组	残石率	胆漏率	复发率
观察组	2(5.00) ^a	1(2.50) ^a	0(0.00) ^a
对照组	8(20.00)	6(15.00)	4(10.00)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

端无结石、通畅无阻时即可拔管. 两组患者术后均给予抗生素治疗3-7 d.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者手术一般情况(包括手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间和出院时间), 比较两组患者术后并发症发生情况, 两组患者均获得12 mo以上随访, 比较随访期间残石率、胆漏率、复发率.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 观察组患者手术时间、术中出血量、肛门排气时间、下床活动时间及出院时间均显著少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后并发症发生情况比较 观察组并发症总发生率为7.50%, 显著低于对照组的27.50%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者术后残石率、胆漏率、复发率比较 两组患者术后均获得随访12 mo以上随访, 经T管造影、CT或B超复查, 观察组患者残石率、胆漏率及复发率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

胆囊结石是一种常见的普外科疾病, 发病率为10%, 而部分胆囊结石患者可合并有胆总管结石, 约占15%^[4]. 胆囊结石合并胆总管结石是一种主要由多种因素共同引起的疾病, 临床多认为与患者的胆汁成分及理化性质变化等引起胆汁中的胆固醇沉淀析出及结晶有关^[5]. 患者主要表现为发热、腹部疼痛及黄疸等症状, 严重影响患者的生活质量^[6].

手术是临床治疗胆囊结石合并胆总管结石的重要手段, 虽能取得一定的效果, 但存在创伤小、术后并发症多、复发率高及容易出现胆管残石等缺陷, 严重限制了其在临床中的应用^[7]. 随着近年来微创技术的推广, 腹腔镜手术在胆道疾病的临床治疗中开始得到应用^[8]. 本研究中, 观察组患者通过采用腹腔镜手术治疗, 其手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示腹腔镜手术在胆囊结石合并胆总管结石的治疗中具有手术时间短、创伤小、恢复快等优点. 相对于传统的开腹手术, 腹腔镜手术只需建立3-4个孔, 无需切开病变器官及正常组织, 从而能有效减少术中出血量, 对患者无明显的创

□ 相关报道
随着近年来微创技术的推广, 腹腔镜手术在胆道疾病的临床治疗中开始得到应用.

同行评价

本研究内容实用, 结果可靠, 对临床医师有一定的借鉴价值。

伤、疼痛, 能满足“无创”手术的理念, 有利于患者术后的恢复, 故能减少并发症的发生^[9,10]。而且腹腔镜手术还能通过电视屏幕将结石放大, 提高图片清晰度, 有利于提高结石的清除率, 可一次性取净结石, 能有效避免或减少残石, 有利于提高治疗效果及减少术后复发^[11]。与开腹胆道手术相同, 腹腔镜手术也必须要根据先处理好病灶的原则下尽量不改变机体生理功能及解剖功能的原则^[12]。临床研究^[13]表明, 腹腔镜手术不会对患者的Oddi's括约肌造成影响, 能保留胆总管的完整性, 对胆道的内环境影响比较少, 从而能有效减少术后并发症的发生。另外, 腹腔镜手术是在封闭的腹腔、盆腔中完成的, 能有效避免空气、纱布等对腹腔的影响, 能避免对手术部位以外其他部分的干扰, 对患者的创伤比较小, 有利于患者术后的恢复^[14]。

本研究中, 观察组的手术时间、出血量、肛门排气时间、下床活动时间、出院时间均显著少于对照组, 表明腹腔镜手术的手术时间较短, 创伤小, 出血少, 有利于促进患者的恢复, 通过缩短患者的住院时间, 从而减轻患者的经济负担^[15]。观察组的并发症发生率为7.50%, 显著低于对照组的27.50%, 同样说明了腹腔镜手术的无创性, 能有利于保留胆总管的完整性, 从而减少术后并发症的发生。另外, 观察组的残石率、胆漏率、复发率均显著低于对照组, 表明腹腔镜的手术视野更好, 能一次性进行胆道结石的取净, 从而能有效减少残石、胆漏及复发^[16]。

总之, 对胆囊结石合并胆总管结石患者采用腹腔镜手术治疗, 具有创伤小、恢复快、术后并发症少等优点, 且能有效降低术后残石率、胆漏率及复发率, 安全可靠, 值得推广。

4 参考文献

- 1 朱杰高, 韩威, 张忠涛, 李建设. 胆囊结石合并胆总管结石的治疗新进展. 中国全科医学 2013; 16: 1702-1704
- 2 王行雁, 徐智, 王立新, 侯纯升, 凌晓峰, 修典荣. 胆囊结石合并胆总管结石的外伤微创治疗. 中国微创外科杂志 2012; 12: 515-517
- 3 赵春雨, 成丽娅, 沈宏, 张宁. 腹腔镜联合胆道镜治

- 疗胆囊结石合并胆总管结石的临床应用研究. 中国普外基础与临床杂志 2013; 17: 793-796
- 4 Gonzalez FJ, Dominguez E, Lede A, Jose P, Miguel P. Migration of vessel clip into the common bile duct and late formation of choledocholithiasis after laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2011; 202: e41-e43 [PMID: 21943951 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.011]
- 5 蔡治方, 兑丹华, 兰天罡, 刘尧, 黄辉. 腹腔镜胆囊切除术治疗“高危”胆囊结石93例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2734-2738
- 6 Troendle DM, Barth BA. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 655-658 [PMID: 24048163 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000124]
- 7 陈盛, 郑江华, 区应亮, 陈伟, 江寅, 简志祥, 王卫东. 两种微创方式治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效比较. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1213-1217
- 8 李国锋, 吕亚静, 林海龙, 佟建军. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石疗效分析. 海南医学院学报 2012; 16: 66-68
- 9 刘伟, 郑军, 赵延春. 腹腔镜联合胆道镜微创手术与开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的疗效比较. 现代生物医学进展 2012; 25: 2359-2361
- 10 张乐, 白月奎, 欧云松, 张在兴, 孙家邦. 腹腔镜胆囊切除胆道探查术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床观察. 中国普通外科杂志 2014; 20: 1141-1143
- 11 李辉, 朱卓立, 吴堃, 李生伟. 腹腔镜胆囊切除术联合术中内镜下括约肌切开术治疗胆囊结石合并胆总管结石的Meta分析. 重庆医科大学学报 2013; 38: 657-661
- 12 Koc B, Karahan S, Adas G, Tural F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2013; 206: 457-463 [PMID: 23871320 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.004]
- 13 常志恒, 党彤, 孟宪梅, 潘小平, 胡淑清, 田继刚. 内镜治疗胆总管结石复发的危险因素分析及对策. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1157-1161
- 14 王广义, 王英超, 吕国悦. 胆囊结石合并胆总管结石的现代外科治疗模式. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3579-3582
- 15 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
- 16 刘万涛, 吴振华, 李常恩, 金雷, 姚英民. 两种不同微创式治疗胆囊结石合并胆总管结石效果比较的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1313-1320

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系統综述及Meta分析

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生

莫晨, 徐铭宝, 武警总医院干部病房二科 北京市 100039
莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化病中心 北京市 100853
莫晨, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。
作者贡献分布: 此课题由莫晨、孙刚及杨云生设计; 研究过程由莫晨、张丽、路明亮及王艳芝操作完成; 数据分析由莫晨与徐铭宝完成; 本论文写作由莫晨完成。
通讯作者: 杨云生, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院消化病中心。
sunny301ddc@126.com
电话: 010-57976580
收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-12
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Early ERCP vs early conservative management in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis

Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Ming-Bao Xu, Yun-Sheng Yang

Chen Mo, Ming-Bao Xu, Cadre Ward 2, the General Hospital of Armed Force Police, Beijing 100039, China
Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Yun-Sheng Yang, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. sunny301ddc@126.com
Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-12
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the management of severe acute biliary

pancreatitis (SABP).

METHODS: Electronic databases including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, CBM and WanFang Data were searched from inception to June 30, 2014 to retrieve randomized controlled trials (RCTs) comparing early ERCP intervention vs early conservative management in SABP patients. Two reviewers independently screened the articles and extracted relevant information. Study quality was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. Meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software.

RESULTS: A total of 10 RCTs involving 809 patients were included. The results of Meta-analysis showed that early ERCP strategy significantly reduced mortality (RR = 0.22, 95% CI: 0.10-0.47), organ failure rate (RR = 0.45, 95% CI: 0.28-0.71), the time to abdominal pain relief (MD = -4.74, 95% CI: -5.32--4.17) and the hospitalization time (MD = -13.49, 95% CI: -14.64--12.33).

CONCLUSION: Early ERCP strategy is effective and safe and should be considered in patients with SABP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Severe acute biliary pancreatitis; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

Mo C, Sun G, Zhang L, Lu ML, Wang YZ, Xu MB, Yang YS. Early ERCP vs early conservative management

背景资料
重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)病情凶险, 病死率高, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心。早期有效解除梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 可能使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术。早期内镜治疗已成为胆源性胰腺炎的一线治疗手段。

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

研究前沿

内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)操作技术难度大, 并且操作本身可出现术后胰腺炎、出血、穿孔、感染等并发症, 因而早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议。因而本文系统评价早期ERCP治疗SABP的临床疗效及安全性。

in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

摘要

目的: 系统评价早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)的疗效及安全性。

方法: 计算机检索Pubmed、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网(CNKI)、万方和中国生物医学文献数据库(CBM), 查找所有比较早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 检索起止时间均为从建库至2014-06。由两名研究者独立进行文献筛选、资料提取并应用Cochrane偏倚风险工具进行质量评价, 采用Revman5.1软件进行Meta分析。

结果: 最终纳入10个RCT, 共809例患者。Meta分析结果显示: 对于SABP患者, 与保守治疗相比, 早期ERCP治疗可降低病死率($RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.47)及器官衰竭的发生率($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71), 缩短腹痛缓解时间($MD = -4.74$, 95%CI: -5.32--4.17)及住院时间($MD = -13.49$, 95%CI: -14.64--12.33)。

结论: 早期ERCP治疗SABP安全有效, 建议早期ERCP治疗SABP。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜逆行性胰胆管造影术; 重症胆源性胰腺炎; Meta分析; 系统评价; 随机对照试验

核心提示: 本系统综述纳入10项随机对照试验(randomized controlled trial)共809例患者。结果证实, 与早期保守治疗相比, 早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能够显著降低重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间。ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全。因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗。

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生. 早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系统综述及Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胰胆管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎。ABP发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍^[1]。在世界范围内, 胆道疾病均是急性胰腺炎的常见病因^[2]。其中约10%-20%为重症ABP(severe ABP, SABP), 病情凶险, 病死率高, 预后不佳^[3]。

早期有效解除梗阻对缓解ABP的病情发展, 减少机体创伤具有重要的作用。解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术。通过大量的临床研究^[4-7]证实, 早期内镜治疗已成为ABP的一线治疗手段。早期行内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能发现胆道梗阻的原因, 对于SABP的病因诊断和后续治疗都有很大益处。2002年世界胃肠病大会发布急性胰腺炎诊治指南, 建议ABP达到重症标准或伴胆管炎、黄疸、胆总管扩张时, 应急诊ERCP诊治^[8]。但ERCP操作本身可并发术后胰腺炎, 早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议^[9]。van Geenen等^[10]对有关ABP ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识。

本研究拟系统评价早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的疗效及安全性, 为临床实践提供最佳的证据。

1 材料和方法

1.1 材料 本系统综述的报告格式遵照2009年修订的PRISMA声明^[11]。纳入比较早期ERCP与早期保守治疗重症胆源性胰腺炎的随机对照试

验(randomized controlled trial, RCT).

研究对象: 纳入首次入院确诊为SABP的患者。胆源性胰腺炎的诊断标准: (1)胆绞痛病史; (2)上腹痛; (3)血尿淀粉酶明显升高; (4)血清总胆红素 $>50 \mu\text{mol/L}$ 或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $>225 \text{ U/L}$ 或丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT) $>75 \text{ U/L}$; (5)超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示胆系疾病。重症胆源性胰腺炎的诊断及分级标准符合1992年亚特兰大标准: 具备ABP的临床表现和生化改变, 且具下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); 器官衰竭; Ranson评分 ≥ 3 ; APACHE II评分 ≥ 8 ; CT分级为D、E。非随机对照试验、个案报告、临床观察、回顾性研究等作为排除标准。

早期ERCP治疗组(early endoscopic intervention, EEI组)早期(发病72 h内)行ERCP \pm EST治疗及内科保守治疗。早期保守治疗组(early conservative management, ECM)早期行内科保守治疗, 不论是否实施延迟或选择性ERCP治疗。内科保守治疗方案包括禁食、胃肠减压、吸氧、抑制胃酸分泌、抑制胰液分泌及胰酶活性、维持水电解质及酸碱平衡、营养支持、抗生素预防感染等, 如出现胰腺、胰周感染等并发症、急性胆道梗阻或内科治疗无效时转外科手术或内镜治疗。

结局指标: 纳入研究至少报告以下1项或以上结局指标: 2组SABP患者的病死率; 局部并发症(胰腺坏死、胰周脓肿、胰腺假性囊肿等)的发生率; 器官衰竭的发生率; 腹痛缓解时间; 住院时间; ERCP操作相关并发症。

1.2 方法

1.2.1 资料来源: 计算机检索MEDLINE、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、中国知网(CNKI)、万方(WanFang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。文献检索起止时间均为从建库至2014-06。纳入中、英文文献。

1.2.2 检索策略: 检索词选择: 英文检索词为: severe acute biliary pancreatitis、acute severe biliary pancreatitis、severe acute gallstone pancreatitis、acute necrotizing biliary pancreatitis; ERCP、EST、endoscopic retrograde cholangiopancreatography、endoscopic sphincterotomy、randomized controlled trial。中文检索词为: 胆源性重症胰腺炎、重症胆源性

胰腺炎、胆石性重症胰腺炎、重症胆石性胰腺炎; 内镜下逆行胰胆管造影术、内镜下乳头括约肌切开术、内镜、逆行性胰胆管造影、括约肌切开术、保守; 随机对照试验。检索步骤: 以PubMed和CBM数据库为例进行检索(表1)。

研究选择: 2名独立评价员(莫晨、张丽)应用预先定义的相关标准进行检索, 然后获取潜在相关文献的全文, 再进入纳入排查。任何分歧均讨论解决或与第3名评价员(孙刚)讨论。

1.2.3 资料提取: 阅读全文后进行资料提取, 由2名评价员(莫晨、张丽)独立完成, 若有分歧则与第3名评价员(孙刚)讨论解决。内容包括: 研究地区、发表年份、患者的纳入标准和样本量、诊断标准、研究对象的基本资料、ERCP操作时机、结局指标、病例退出/失访率和退出/失访的原因。

1.2.4 文献质量评价: 单个研究的偏倚风险使用Cochrane偏倚风险工具来评估。此工具包括6项: 随机分配序列的产生(判定为低风险、高风险、不清楚), 随机分配方案的隐藏(判定为低风险、高风险、不清楚), 盲法(判定为低风险、高风险、不清楚), 强调资料的不完整性(判定为低风险、高风险、不清楚), 免于选择性报告偏倚(判定为低风险、高风险、不清楚)和其他偏倚的控制(判定为低风险、高风险、不清楚)。由2名评价者(莫晨、张丽)独立评估研究质量, 评价被第3名评价者(孙刚)证实。

统计学处理 统计分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件。二分类变量资料计算RR值并用95%CI推断正常分布, 连续性变量资料计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%CI, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各纳入研究结果间的异质性检验应用 χ^2 检验。若异质性检验结果为 $P \geq 0.10$ 时, 采用固定效应模型进行Meta分析; 如果 $P < 0.10$, 则分析异质性来源, 若无明显临床异质性且无法找到明确的统计学异质性来源时, 则采用随机效应模型进行Meta分析。若临床异质性过大时, 可以放弃资料合并, 而改为单个研究的效应分析。进行敏感性分析和亚组分析探讨异质性产生的原因, 以及去除异质性以后的效应变化情况。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 初检出相关文献579

相关报道

2012年, Cochrane协作组发表1篇Meta分析, 认为在SABP患者中, 无论是否为重症, 尚无证据表明早期ERCP能够显著影响病死率、局部和全身并发症。2013年van Geenen等对有关胆源性胰腺炎患者ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识。

创新点

以往临床试验的研究对象均为所有胆源性胰腺炎患者(包括轻症及重症), 对于SABP治疗的结论均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚. 本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚. 也是迄今为止国内外第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价.

表 1 检索策略

数据库	检索策略
PubMed	#1 severe acute biliary pancreatitis OR acute gallstone pancreatitis OR acute necrotizing pancreatitis #2 ERCP OR endoscopic retrograde cholangiopancreatography OR papillotomy OR EST OR #3 randomized controlled trial #4 #1 AND #2 AND #3
CBM	#1 胆源性重症胰腺炎 OR 重症胆源性胰腺炎 OR 胆石性重症胰腺炎 OR 重症胆石性胰腺炎 #2 ERCP OR EST OR 内镜 OR 逆行胰胆管造影 OR 括约肌切开术 #3 随机 #4 #1 AND #2 AND #3

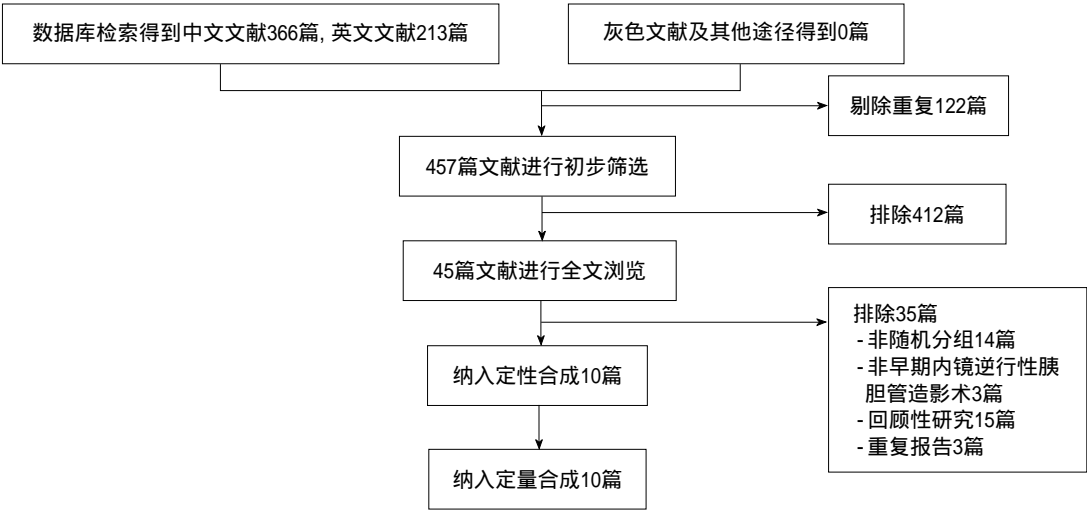


图 1 文献筛选流程及结果.

篇, 其中英文213篇, 中文366篇. 经阅读标题及摘要, 剔除重复及明显不符合纳入标准的文献534篇, 全文浏览45篇. 排除非随机对照临床试验、非早期ERCP研究、回顾性研究及重复报告, 最终10个RCT^[12-21]纳入本研究, 其中英文1篇, 中文9篇. 文献筛选流程如图1.

所有纳入的研究发表于美国或中国, 试验地点均在中国, 均为单中心, 时间2001-2013年. 受试者人数范围23-264. 纳入研究的基本情况如表2. 所有研究EEI组均在发病72 h内行ERCP治疗.

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 纳入研究中仅2篇^[13,19]描述了随机分组的方法, 均未描述分配隐藏. 10个RCT均无失访, 临床资料较为完整(表3, 图2).

2.3 Meta分析结果

2.3.1 比较2组患者的病死率: 10个纳入研究中有9个研究报告了EEI及ECM治疗SABP的

死亡率, 其中EEI组368例, ECM组361例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.97$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗的病死率更低(1.9% vs 10.2%, $RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.45)(图3).

2.3.2 比较2组患者局部并发症的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗局部并发症的发生率, 其中EEI组260例, ECM组268例. 各研究结果间有统计学异质性($I^2 = 58\%$, $P = 0.03$), 故采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗局部并发症的发生率更低, 但无统计学意义(7.3% vs 22.8%, $RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)(图4).

2.3.3 比较2组患者器官衰竭的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发

表 2 纳入研究的基本情况

纳入研究	ERCP时间(h)	n(EEI/ECM)	死亡n(EEI/ECM)	局部并发症n(EEI/ECM)	器官衰竭n(EEI/ECM)	腹痛缓解时间(h)	住院时间(d)	操作相关并发症n(%)
Chen等 ^[12] 2010	<72	21	0(0.0)	1(4.8)	-	-	-	0(0.0)
钟玉川等 ^[13] 2013	<72	32	2(6.3)	6(18.8)	-	-	-	-
易晓彤 ^[14] 2012	24	24	2(8.3)	6(25.0)	9(37.5)	-	-	-
谢子英等 ^[15] 2011	12-48	30	4(13.3)	6(20.0)	13(43.3)	7.5 ± 3.50	14.5 ± 7.50	-
邱昌福等 ^[17] 2010	72	31	0(0.0)	2(6.5)	-	11.5 ± 4.50	26.5 ± 14.50	-
唐悦锋等 ^[18] 2010	24-48	31	2(6.5)	9(29.0)	-	14.3 ± 3.15	15.81 ± 3.67	0(0.0)
杨勇等 ^[20] 2007	<72	37	-	-	-	23.24 ± 4.32	30.13 ± 4.48	2(14.8)
陈国和等 ^[21] 2006	12-48	43	1(7.4)	1(7.4)	1(7.4)	5.6 ± 2.10	24.5 ± 6.70	2(14.8)
李玉民等 ^[15] 2003	24-72	14	6(28.6)	0(0.0)	6(28.6)	10.8 ± 3.40	48.3 ± 11.40	1(3.3)
彭文洪等 ^[16] 2001	24	21	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	9.76 ± 3.46	19.67 ± 5.14	1(3.3)
		30	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	15.68 ± 4.94	28.0 ± 7.78	-
		30	2(1.4)	8(5.7)	-	8.1 ± 3.60	15.0 ± 11.00	-
		140	9(7.3)	37(29.8)	-	11.5 ± 4.80	30.0 ± 7.00	0(0.0)
		124	1(2.6)	0(0.0)	5(13.2)	3.5 ± 1.50	18.5 ± 5.50	0(0.0)
		38	3(7.8)	0(0.0)	13(34.2)	7.5 ± 2.50	28.5 ± 7.50	1(1.7)
		58	1(1.7)	-	4(6.9)	-	-	-
		44	8(18.2)	-	10(22.7)	53.2 ± 14.00	-	0(0.0)
		12	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	85.4 ± 16.10	-	-
		11	1(9.1)	0(0.0)	1(9.1)	-	-	-

EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影术。

生率, 其中EEI组176例, ECM组174例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 7\%$, $P = 0.37$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发生率更低(10.8% vs 26.4% , $RR = 0.45$, $95\%CI: 0.28-0.71$)(图5).

2.3.4 比较2组患者的腹痛缓解时间: 10个纳入研究中有7个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组302例, ECM组298例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 89\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎

应用要点
随着国内ERCP技术的发展及普及, ERCP在胆源性胰腺炎患者中的应用似乎过于宽泛, 本文旨在证实早期ERCP治疗SABP是安全有效的. 对于轻症胆源性胰腺炎则需要更多的临床证据.

■ 名词解释

胆源性胰腺炎: 指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胰胆管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎。其发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍。

表 3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法	资料的不完整性	选择性报告偏倚	其他偏倚来源
Chen等 ^[12] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
钟玉川等 ^[13] 2013	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
谢子英等 ^[19] 2011	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
易晓彤 ^[14] 2012	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
邱昌福等 ^[17] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
唐悦锋等 ^[18] 2010	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨勇等 ^[20] 2007	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈国和等 ^[21] 2006	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
李玉民等 ^[15] 2003	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
彭文洪等 ^[16] 2001	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

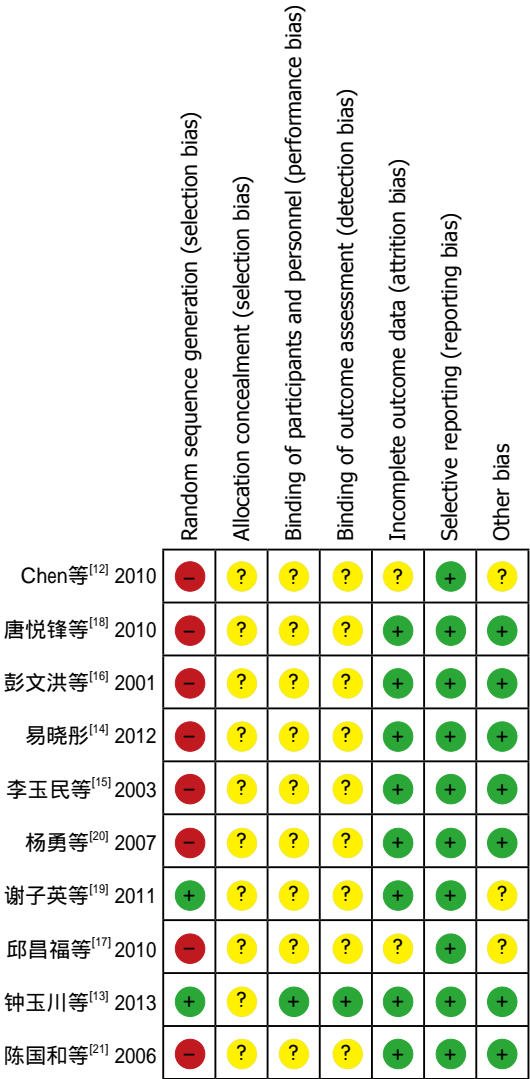


图 2 偏倚风险比例图和偏倚风险汇总表。

的腹痛缓解时间更短(MD = -4.69, 95%CI: -5.24--4.13)(图6)。

2.3.5 比较2组患者的住院时间: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保

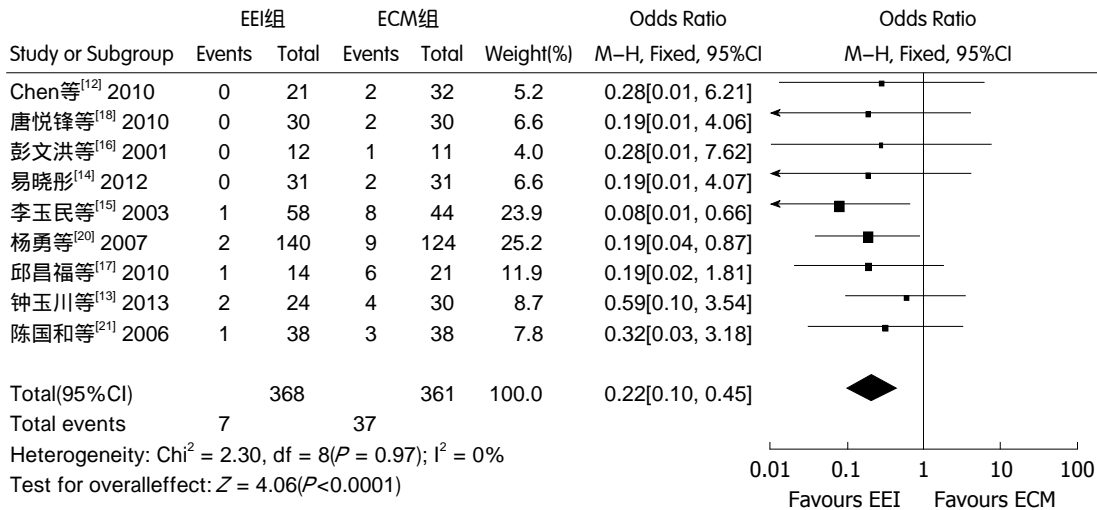
守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组290例, ECM组287例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 83\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎的住院时间更短(MD = -13.43, 95%CI: -14.56--12.30)(图7)。

2.3.6 ERCP操作相关并发症: 10个纳入研究中7个RCT报告了ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究^[12,16,19,21]未发生任何操作相关并发症, 邱昌福等^[17]报告了2例(14.8%)出血, 唐悦锋等^[18]报告了1例(3.3%)出血, 李玉民等^[15]报告了1例(1.7%)网篮嵌顿。

2.4 发表偏倚 纳入比较病死率的9个RCT的漏斗图呈不对称分布, 提示可能存在发表偏倚(图8)。

3 讨论

重症急性胰腺炎的病程大体可以分为以下三期: 急性反应期、全身感染期和残余感染期。其中急性反应期发生于发病2 wk左右, 常有休克、呼衰、肾衰、脑病等并发症^[22]。因此, 如果在急性反应期阻断疾病的进展过程, 能够缩短疾病的病程及相关并发症的发生, 降低死亡率。SABP的治疗经历了手术、非手术以及个体化综合治疗的变迁, 但死亡率仍较高。多种因素导致胆胰管梗阻, 胆汁反流并诱发SABP, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心。解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不仅不能阻断胰腺炎的病理过程, 还使处于应激状态的机体遭受二次打击, 因此现不主张急诊外科手术。早期内镜治疗包括ERCP、EST及ENBD。



同行评价
 本文采用系统综述及Meta分析的方法, 证实早期ERCP治疗SABP较之保守治疗有明显的优势, 再次肯定了早期ERCP的作用及价值, 整篇文章的分析完全符合统计学原理, 结论可靠, 具有很好的临床借鉴价值。

图 3 EEI和ECM治疗SABP病死率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

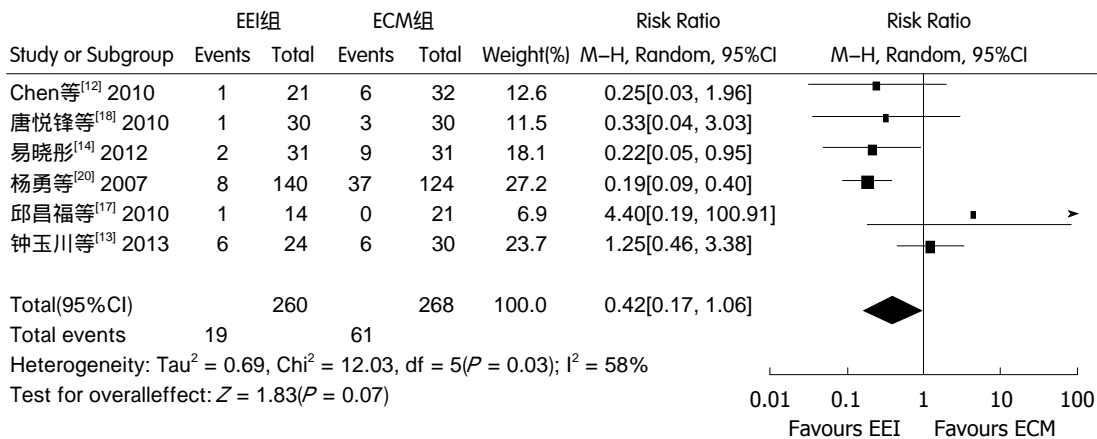


图 4 EEI和ECM治疗SABP局部并发症发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

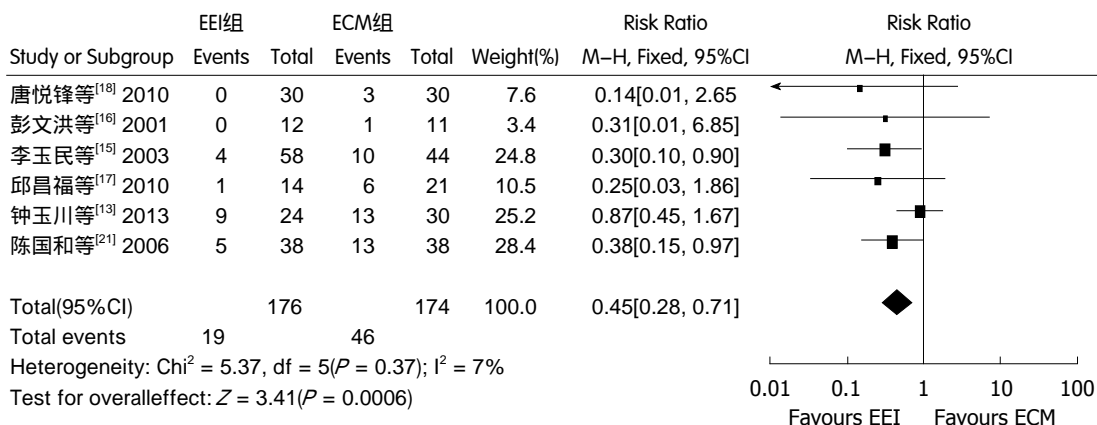


图 5 EEI和ECM治疗SABP器官衰竭发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

早期内镜治疗SABP能够解除胆胰管梗阻, 降低胰管内压, 保持胰液的排放通畅, 迅速阻止胰酶的释放和激活, 阻断胰腺组织的自身消化及全身炎症反应的病理过程^[23]。

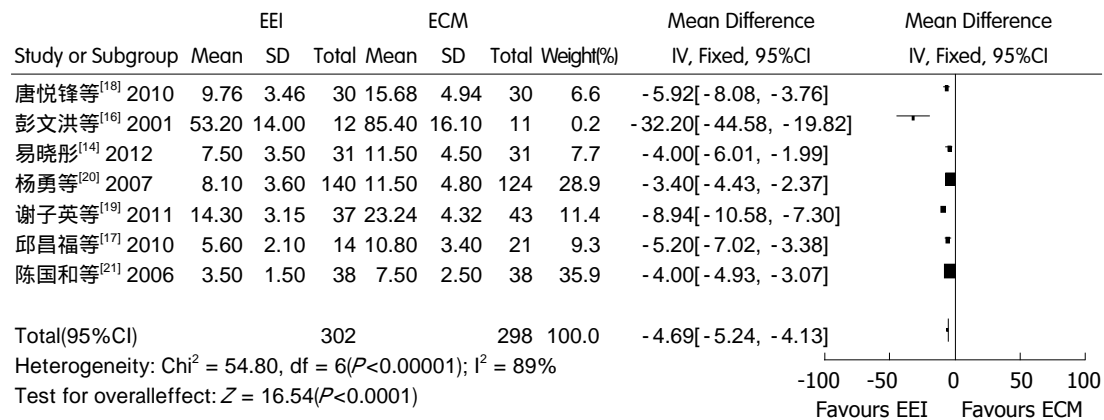


图 6 EEI和ECM治疗SABP腹痛缓解时间的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

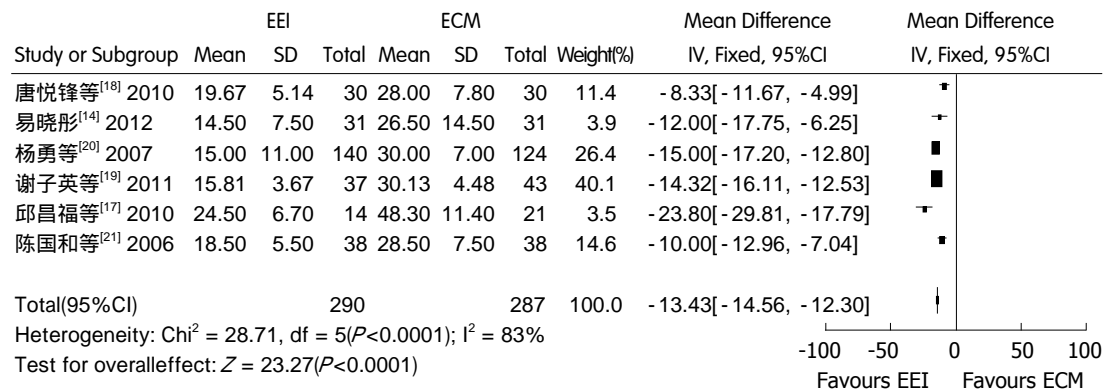


图 7 EEI和ECM治疗SABP住院时间的Meta分析. A: EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

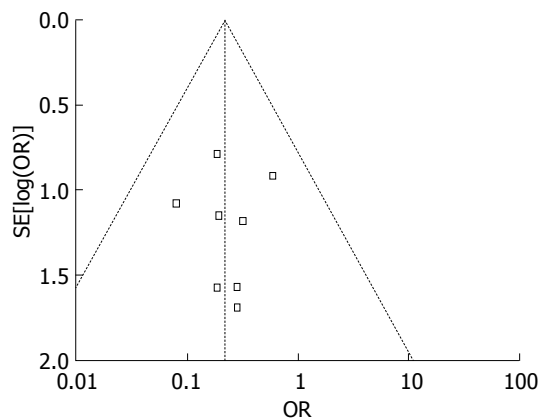


图 8 EEI和ECM治疗SABP病死率的漏斗图分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

目前的临床研究对于早期ERCP治疗SABP的结论不一致, Neoptolemos等^[6]首次提出早期ERCP治疗能够降低SAP患者的并发症和病死率, 缩短住院时间. Fan等^[5]的研究发现SAP患者中, 早期ERCP组较保守治疗组脓

毒症的发生率显著降低, 病死率稍下降, 因而建议行急诊ERCP治疗. Oriá等^[4]的研究提出ERCP/EST在重症胆石性胰腺炎且伴有持续胆道梗阻者有效. 而Fölsch等^[24]的研究发现, 早期ERCP与早期保守治疗2组患者总体并发症发生率相似, 但ERCP组患者发生更多呼吸衰竭等严重并发症. 因此作者得出结论: 非梗阻性黄疸的ABP患者, 早期ERCP是无益的.

但以往的临床试验的研究对象均为胆源性胰腺炎患者, 包括轻症及重症, 对于SABP的试验结果均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚. 本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚. 也是迄今为止第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价.

3.1 证据总结 本研究的主要结局指标是病死率, 次要结局指标是局部并发症、器官衰竭、ERCP操作相关并发症的发生率、腹痛缓解时间及住院时间. 本研究纳入的9个RCT

比较了早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的病死率, Meta分析结果为早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率。本研究纳入了6个RCT比较局部并发症的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的局部并发症的发生, 但差异无统计学意义($RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)。本研究纳入了6个RCT比较器官衰竭的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的器官衰竭的发生, 且差异有统计学意义($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71)。本研究纳入了7个RCT报告ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究中均无操作相关并发症发生, 1项研究报告1例出血, 1项研究报告2例出血, 均止血治疗后治愈; 1项研究报告1例网篮嵌顿, 经手术治疗治愈。7项研究共210例患者行早期ERCP, 均插管成功, 共计发生操作相关并发症4例, 累计发生率1.9%, 无ERCP术后胰腺炎、穿孔、感染等严重并发症。

3.2 局限性 目前对于SABP是否早期ERCP治疗争论的焦点是SABP是否合并胆汁淤积。2009年荷兰的一项多中心的前瞻性研究, 将怀疑为SABP的患者根据是否存在胆汁淤积进行分层分析, 研究表明, 在合并胆汁淤积的患者, ERCP治疗可降低胰腺坏死等并发症($OR = 0.35$, 95%CI: 0.13-0.99)和病死率($OR = 0.44$, 95%CI: 0.08-2.28); 而不合并胆汁淤积的患者, ERCP并未减少并发症($OR = 1.36$, 95%CI: 0.49-3.76)或病死率($OR = 0.78$, 95%CI: 0.19-3.12)。因而认为早期ERCP治疗能够降低合并胆汁淤积的SABP患者的并发症^[7]。因本研究所纳入的RCT均为单中心, 且研究人数较少, 均未根据是否合并胆汁淤积进行分组, 故证据水平仍有欠缺。

由于系统评价为二次研究, 其论证强度受到纳入研究的质量等多种因素影响, 故本研究还存在一定的局限性: (1)所有研究均为单中心的临床试验, 部分纳入研究质量较低, 随机化方法报告欠详细, 缺乏高质量、多中心、标准化的RCT; (2)本研究仅纳入了中英文文献, 而且, 虽然我们检索了未发表文章, 但仍不能包含所有未发表资料。通过漏斗图检测发现存在发表偏倚; (3)本研究检索了中英文文献, 但达到纳入标准的仅有1篇英文, 并且作者为中国人, 试验地点也在中国, 未检索到有关SABP早

期ERCP治疗的RCT的国外文献, 故可能存在报告偏倚。

总之, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间。ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全。因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗。但受纳入研究数量及质量限制, 需要开展更多高质量、多中心、大样本的RCT进一步论证早期内镜治疗的疗效及安全性。

4 参考文献

- 1 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
- 2 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. *胰腺病学* 2006; 6: 321-325
- 3 Shen HN, Lu CL. Incidence, resource use, and outcome of acute pancreatitis with/without intensive care: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pancreas* 2011; 40: 10-15 [PMID: 20938365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e750]
- 4 Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szlagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17 [PMID: 17197959 DOI: 10.1097/01.sla.0000232539.88254.80]
- 5 Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232 [PMID: 8418402 DOI: 10.1056/NEJM199301283280402]
- 6 Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983 [PMID: 2902491 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90740-4]
- 7 van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witterman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; 250: 68-75 [PMID: 19561460 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4]
- 8 Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-S39 [PMID: 12000591 DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.

- s1.2.x]
- 9 孙备, 贾光. 重症急性胰腺炎治疗的争议与共识. 中华消化外科杂志 2012; 11: 314-317
- 10 van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Peet DL, van Erpecum KJ, Fockens P, Mulder CJ, Bruno MJ. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. *Pancreas* 2010; 42: 774-780 [PMID: 23774699 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287d208]
- 11 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535 [PMID: 19622551 DOI: 10.1136/bmj.b2535]
- 12 Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010; 39: 398-402 [PMID: 19940798 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6821]
- 13 钟玉川, 崔乃强. 早期非手术治疗与早期内镜治疗在胆源性重症急性胰腺炎中的疗效比较. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 361-364
- 14 易晓彤. 应用治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的诊治与疗效观察. 贵阳中医学院学报 2012; 34: 150-152
- 15 李玉民, 李汛, 周文策, 曹农, 芦国芳, 张磊, 孟文勃, 李琼. 早期内镜下乳头括约肌切开治疗急性重症胆源性胰腺炎. 中国现代手术学杂志 2003; 1: 20-21
- 16 彭文洪, 费志勇, 陈兴田, 张志刚, 田锋, 沈玉法, 王瑞武. 急诊内镜治疗胆源性重症急性胰腺炎12例. 中华消化杂志 2001; 11: 700-701
- 17 邱昌福, 董家刚, 李生伟, 丁雄. 重症急性胆源性胰腺炎早期内镜治疗的疗效分析. 中华内分泌外科杂志 2010; 4: 213-214
- 18 唐悦锋, 徐杨荣, 廖国庆. 早期内镜治疗在重症急性胆源性胰腺炎治疗中的作用. 中国普通外科杂志 2010; 12: 801-804
- 19 谢子英, 孙大勇, 王卫卫, 宋鸿, 周兰. 内镜治疗急诊高龄急性重症胆源性胰腺炎80例分析. 临床军医杂志 2011; 39: 897-899
- 20 杨勇, 胡兵, 王勇强, 王春晖. 急诊治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的疗效. 中华急诊医学杂志 2007; 16: 383-386
- 21 陈国和, 张放卿. 内镜治疗急性重症胆源性胰腺炎的临床疗效及安全性. 微创医学 2006; 1: 69-71
- 22 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- 23 Pezzilli R. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis: A question of anesthesiological risk. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 17-20 [PMID: 21160646 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.17]
- 24 Fölsch UR, Nitsche R, Lüttke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素

赵涛, 曲峰, 冯莉莎

赵涛, 曲峰, 冯莉莎, 中国人民解放军154中心医院消化科
河南省信阳市 464000

赵涛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由赵涛完成; 研究过程由赵涛、曲峰及冯莉莎操作完成; 试剂提供和数据分析由赵涛完成; 本论文写作由赵涛完成。

通讯作者: 赵涛, 主治医师, 464000, 河南省信阳市南湖路104号, 中国人民解放军154医院消化科。

zhaotaoyisheng@163.com

电话: 0376-6332201

收稿日期: 2014-12-09 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng

Tao Zhao, Feng Qu, Li-Sha Feng, Department of Gastroenterology, the 154th Central Hospital of Chinese PLA, Xinyang 464000, He'nan Province, China

Correspondence to: Tao Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the 154th Central Hospital of Chinese PLA, 104 South Lake Road, Xinyang 464000, He'nan Province, China. zhaotaoyisheng@163.com

Received: 2014-12-09 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the quality of life in elderly patients with inflammatory bowel disease (IBD) and to identify factors influencing the quality of life.

METHODS: Sixty-eight elderly patients with inflammatory bowel disease treated at the 154th Central Hospital of Chinese PLA from January 2012 to January 2014, including 24 ulcerative colitis (UC) patients and 44 Crohn's disease (CD) patients, were included in a study group.

Sixty-eight healthy volunteers comprised a control group. The Chinese version of the SF-36 scale was used to assess the quality of life. IBD-related factors that may affect the quality of life were analyzed by multivariate regression analysis.

RESULTS: The scores of physical, general health, body pain, emotional role, and social functioning were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of mental health and vitality were higher in the study group than in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The scores of all the eight dimensions did not differ significantly between UC and CD patients ($P > 0.05$). The patient's disease activity index, age, and condition had a negative impact on the quality of life, while economic status had a positive effect.

CONCLUSION: The quality of life in elderly patients with inflammatory bowel disease is significantly lower than in healthy people, and strict control of the patient's disease activity index and strengthening the comprehensive intervention can significantly improve the quality of life of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Inflammatory bowel disease; Quality of life; Factors

Zhao T, Qu F, Feng LS. Quality of life and influencing factors in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 823-827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.823>

背景资料

老年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的生存质量显著低于年轻患者人群, 如何提高老年IBD患者的生存质量成为医师们关注的重点。临床中对于老年IBD患者的生存质量已经有较多的报道, 并且临床中采取的护理干预来提高老年IBD患者的生存质量也比较多。而本研究中重点对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析。

同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

研究前沿

本研究以自评法对68例老年IBD患者的生存质量进行调查, 并将调查结果中8个维度得分与健康人群进行比较。通过多元逐步回归分析对影响老年IBD的相关因素进行分析, 以期通了解影响因素来提高老年IBD患者的生存质量。

org/10.11569/wcjd.v23.i5.823

摘要

目的: 分析老年炎症性肠病患者的生存质量及其影响因素。

方法: 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年炎症性肠病患者68例, 其中包括24例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者, 以及44例克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者。同时选取68例健康者为对照组。应用中文版SF-36量表, 以自评法对68例老年炎症性肠病患者的生存质量进行调查, 并将调查结果中8个维度得分与对照组进行比较。通过多元逐步回归分析对影响老年炎症性肠病的相关因素进行分析。

结果: 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 比较两组间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。UC患者与CD患者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义($P > 0.05$)。患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响。

结论: 老年炎症性肠病患者的生存质量显著低于健康人群, 严格控制患者的疾病活动指数, 加强综合干预, 能够显著提高患者的生存质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 老年; 炎症性肠病; 生存质量; 影响因素

核心提示: 临床中严格控制患者的疾病活动指数, 加强综合干预, 能够显著提高患者的生存质量。对以后提高老年炎症性肠病患者的生存质量具有较好的指导意义。

赵涛, 曲峰, 冯莉莎. 老年炎症性肠病患者的生存状况及其影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 823-827 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/823.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.823>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

是一种多发于欧美国家且病因尚未完全明确的慢性肠道炎症性疾病^[1]。IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 随着患者病程的迁延, 病情越来越严重, 并发症发生率显著增高^[2]。近年来随着我国经济的快速发展, IBD的发病率显著增高^[3]。特别是由于服用多种药物、合并多种疾病、认知和运动功能受损等影响因素的存在, 老年人发生IBD后的治疗十分复杂^[4]。因此本文对老年IBD患者的生存质量及其影响因素进行了分析, 以期能更好地帮助老年IBD患者进行治疗。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年IBD患者68例。其中男性41例, 女性27例。年龄为60-87岁, 平均年龄为71.3岁±5.2岁。其中包括24例UC患者, 以及44例CD患者。所有患者均无并发其他严重疾患, 无结肠造瘘, 无肠道癌变, 均有正常的沟通能力。其中23例患者合并高血压, 11例患者合并糖尿病。其中31例患者具有小学及以上文化程度, 能够单独或在其他人的帮助下完成问卷。同时选取68例健康者为对照组, 其中男性39例, 女性29例。年龄为60-82岁, 平均年龄为70.5岁±4.9岁。两组患者的性别、年龄等差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)符合2004年亚太地区消化疾病会议制定的IBD诊断标准者; (2)年龄>60岁者; (3)生命特征稳定, 且能够独立完成问卷; (4)已签署知情书并自愿参加本项研究者。

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)近期使用过抗抑郁、抗焦虑的药物者; (4)严重精神疾病患者。

1.2.3 评定: (1)采用国际上研究IBD患者常用的普适性健康状况diacritics稳健SF-36量表(medical outcomes study short from 36 scales), 其中包含36个条目, 8个维度, 分别涉及到躯体角色、躯体功能、总体健康、机体疼痛、社会功能、活力、心理卫生、情感角色。其中躯体角色、躯体功能、总体健康、机体疼痛归为躯体健康, 社会功能、活力、心理卫生、情感角色归为心理健康。总分为145分, 分值越高表示患者生存质量越好。其中本次研究的

创新盘点

老年IBD患者的生存质量一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析, 以期通过了解影响因素来提高老年IBD患者的生存质量。

表 1 两组患者生存质量比较

项目	观察组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
躯体角色				
干预前	39.21 ± 36.84	37.11 ± 14.28	1.602	0.087
干预后	44.84 ± 41.19	82.22 ± 19.81		
躯体功能				
干预前	77.19 ± 12.81	77.92 ± 14.52	3.827	0.009
干预后	82.28 ± 16.70	82.21 ± 19.82		
总体健康				
干预前	41.24 ± 14.22	51.37 ± 15.28	2.365	0.021
干预后	45.35 ± 19.08	56.73 ± 20.21		
机体疼痛				
干预前	69.47 ± 18.36	76.27 ± 15.28	2.293	0.027
干预后	74.46 ± 23.87	81.53 ± 20.55		
活力				
干预前	51.37 ± 16.46	57.38 ± 15.26	2.175	0.041
干预后	56.58 ± 21.76	52.01 ± 20.91		
情感角色				
干预前	64.24 ± 32.15	79.32 ± 28.36	1.765	0.074
干预后	69.20 ± 37.39	84.42 ± 32.41		
心理卫生				
干预前	66.12 ± 13.25	54.25 ± 17.38	2.281	0.029
干预后	71.74 ± 18.46	59.72 ± 22.71		
社会功能				
干预前	68.26 ± 20.22	78.26 ± 12.14	2.319	0.025
干预后	73.91 ± 25.90	83.02 ± 17.84		

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步对影响老年IBD患者生存质量的因素进行分析, 对以后提高老年IBD患者的生存质量具有较大的指导意义。

量表Cronbach α 系数为0.93, 重测信度系数为0.78^[5]; (2)采用面对面的调查方法. 调查前先向患者说明调查目的和填写方法, 使患者在安静的状态下独立完成量表的填写. 问卷填写完毕后由医生对患者进行CD和UC的疾病活动指数评价^[6].

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验. 采用Stepwise多元逐步回归分析IBD患者的疾病状况、人口学特征等对生存质量的影响. 计量结果用mean \pm SD表示, 采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者生存质量比较 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 两组间差异不具有统计学意义

($P > 0.05$)(表1).

2.2 UC与CD患者SF-36量表维度得分比较 UC患者与CD患者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 影响IBD患者生存质量的因素 将SF-36量表的8个维度作为因变量, 将研究对象的一般资料作为自变量, 对其进行Stepwise多元逐步回归分析, 研究结果显示, 患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响(表3).

3 讨论

相对于年轻人群来说, 老年人群中多发回结肠和小肠疾病, 且结肠CD的发病率也较高, 但是其严重程度较轻, 而在炎症性疾病中比例肩高的肠管狭窄和肠瘘的发生率却较低. 近年来, 随着我国经济的发展, 饮食结构的改变, 我国IBD的发病率不断升高^[7]. 有报道指出, 国内IBD患者的生存质量较健康人群有显著下降. 而老年IBD患者常出现体质量减轻、贫血、腹

■名词解释

Cronbach's α : 克隆巴赫系数 (Cronbach's alpha), 又称为Cronbach's α 或者Cronbach's alpha. 是一种检视信度的方法. 他克服了部分折半法的缺点, 是目前社会科学研究最常使用的信度分析方法.

表 2 UC与CD患者SF-36量表维度得分比较

项目	UC患者	CD患者	t值	P值
躯体角色				
干预前	39.11 ± 35.21	40.14 ± 37.28	1.957	0.052
干预后	44.71 ± 40.63	45.00 ± 42.44		
躯体功能				
干预前	72.74 ± 6.27	72.46 ± 7.36	1.843	0.063
干预后	77.27 ± 11.47	77.94 ± 12.46		
总体健康				
干预前	40.23 ± 15.38	40.37 ± 12.46	1.639	0.083
干预后	45.85 ± 20.08	44.70 ± 17.94		
机体疼痛				
干预前	69.33 ± 19.36	69.37 ± 18.32	1.583	0.091
干预后	74.15 ± 24.06	74.85 ± 23.92		
活力				
干预前	49.26 ± 17.26	54.27 ± 15.25	1.819	0.067
干预后	54.52 ± 22.69	59.25 ± 20.46		
情感角色				
干预前	65.26 ± 32.45	62.58 ± 33.68	1.726	0.081
干预后	70.51 ± 37.14	67.50 ± 38.11		
心理卫生				
干预前	68.43 ± 12.48	64.23 ± 14.38	1.952	0.053
干预后	73.77 ± 17.31	69.10 ± 19.76		
社会功能				
干预前	68.39 ± 22.47	68.39 ± 18.37	1.765	0.074
干预后	73.29 ± 27.59	73.06 ± 23.86		

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

痛等症状的可能性较年轻IBD患者低, 但是老年IBD患者易出现反常性便秘、腹泻、远端UC等症状^[7]. 因此本文选取2012-01/2014-01中国人民解放军154医院接收治疗的老年IBD患者68例, 以及68例健康志愿者为研究对象, 对老年IBD患者的生存质量及其影响因素进行了分析.

有文献报道, 长期反复发作的疾病会对患者的心理健康、生理健康、社会能力、人生观等方面产生影响, 进而影响到他们的生存质量^[8]. 对于IBD患者来说, 患者出现的腹痛、腹泻、胃肠道不适等均会对患者的生存质量产生严重的影响^[9]. 本文研究结果显示, 观察组患者在躯体角色、总体健康、机体疼痛、情感角色、社会功能5个维度的得分显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组患者心理卫生、活力2个维度的得分显著高于对照组患者, 比较两组间差异不具有统计学意义 ($P>0.05$). UC患者与CD患

者的生存质量的8个维度得分均无统计学意义 ($P>0.05$). 这与葛亮等^[10]的研究结果相同, 这说明在对IBD患者的治疗过程中, 给予一定的社会支持是有重要意义的. 护理人员应当与患者多进行沟通, 积极给予患者情绪上的支持, 同时患者家属也应当多于患者沟通, 对其进行关心, 使患者感受到外界的爱护和关心^[11]. 同时本文结果显示不论是UC还是CD患者, 其全身症状与肠道症状均与生存质量有一定的相关性, 而社会功能与情感功能与生存质量的相关性较弱, 因此我们应当在临床干预中重视对各种症状的控制, 增加患者的舒适感, 努力改善其生存质量^[12]. 同时, 表3显示, 患者的疾病活动指数、年龄、病情自评与生存质量得分呈负向影响, 患者的经济状况与生存质量得分呈正向影响. 这与高永健等^[13]的研究结果相同, 这是由于老年患者生理功能下降, 造成其对频繁的大便、便急等症状无法适应, 增大了恢复的难度^[14]. 因此我们应当积极探索护理对策,

表 3 影响炎症性肠病患者生存质量的因素

应变量	自变量	一般回归系数	标注误差	标准回归系数	t值	P值
躯体角色	疾病活动指数	-5.96	2.28	-0.29	2.435	0.013
	病情自评	-12.21	5.07	-0.27	2.319	0.025
躯体功能	病情自评	-7.12	1.59	-0.38	2.263	0.039
	经济状况	7.93	2.85	0.24	2.419	0.018
	年龄	-0.21	0.09	-0.19	3.929	0.007
总体健康	疾病活动指数	-3.34	1.20	-0.35	3.827	0.009
机体疼痛	疾病活动指数	-3.40	1.47	-0.29	2.274	0.035
	病情自评	-7.30	3.26	-0.28	2.175	0.041
活力	疾病活动指数	-5.13	1.20	-0.47	1.997	0.049
	疾病自评	-6.33	2.66	-0.26	2.383	0.019
情感角色	疾病活动指数	-7.64	1.64	-0.41	2.175	0.041
心理卫生	疾病活动指数	-5.35	0.79	-0.58	4.137	0.005
社会功能	疾病活动指数	-3.53	1.48	-0.27	3.827	0.009
	疾病自评	-7.87	3.31	-0.27	4.763	0.003

□同行评价
本研究设计合理,
方法科学,有一
定的可读性。

给予IBD老年患者有针对性的护理,对疾病活动指数较高、经济状况较差、自述症状较多的患者更多的关心,采用有效的护理干预提高IBD老年患者的生存质量^[15]。

总之,老年IBD患者的生存质量显著低于健康人群,严格控制患者的疾病活动指数,加强综合干预,能够显著提高患者的生存质量。

4 参考文献

- 1 Azuma K, Osaki T, Ifuku S, Saimoto H, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, Minami S. α -Chitin nanofibrils improve inflammatory and fibrosis responses in inflammatory bowel disease mice model. *Carbohydr Polym* 2012; 90: 197-200 [PMID: 24751030 DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.023]
- 2 Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, Dernis E, Wendling D, Ansemant T, Berthelot JM, Bader-Meunier B, Kantelip B. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 457-463 [PMID: 22088934 DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.10.001]
- 3 杨晓强. 抗肿瘤坏死因子抗体在炎症性肠病中的应用策略. *医学综述* 2014; 20: 1351-1354
- 4 邹峻, 安藤贵文, 洪繁, 後藤秀実. 炎症性肠病肠道黏膜细菌谱的研究. *老年医学与保健* 2012; 18: 163-166
- 5 周束. 炎症性肠病患者生存质量及相关因素的研究. *河北医科大学学报* 2012; 33: 435-437
- 6 朱凯星, 许美振, 吴天石, 宋叶, 甘标, 郭钜旋. HIV感染者/AIDS病人生存质量现状及相关因素研究. *热带医学杂志* 2012; 12: 884-887
- 7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 8 杨丽萍, 潘淑慧, 颜伟萍, 王飞. 强化护理干预对炎症性肠病病人生存质量及心理状态的影响. *护理研究* 2013; 27: 2108-2109
- 9 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 网络互动式健康教育对炎症性肠病患者生存质量的影响. *中华护理杂志* 2013; 48: 163-165
- 10 葛亮, 林宾, 田瑞. 老年炎症性肠病患者的生存质量及其影响因素. *中国老年学杂志* 2014; 12: 3416-3418
- 11 周有连, 陈烨. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析. *南方医科大学学报* 2013; 12: 1833-1838
- 12 王华芬, 马燕, 吕敏芳, 陈焰, 陈鸣娟, 王冯琴, 吴小玲. 护理干预对炎症性肠病患者疾病知识水平和生存质量的影响. *中华现代护理杂志* 2012; 18: 1777-1780
- 13 高永健, 钱家鸣, 朱峰, 颖赖, 雅敏. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究. *中国全科医学* 2012; 15: 1974-1976
- 14 吕婵, 岑戎. 老年便秘患者350例肠镜结果分析. *中华老年多器官疾病杂志* 2014; 34: 174-177
- 15 涂梦莹, 宋丽君. 炎症性肠病的诊断和治疗进展. *实用儿科临床杂志* 2012; 27: 552-556

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅

背景资料

近年来, 腹腔镜技术广泛应用于结肠直肠外科, 直肠癌是较常见的肿瘤, 其中低位直肠癌占有重要的比重, 目前文献对经腹会阴联合切除并行永久性乙状结肠造口术报道相对较多, 但对吻合器在Miles造口术中的应用报道相对较少。

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

张国阳, 在读硕士, 主要从事胃肠及微创外科的学习与研究。作者贡献分布: 此课题由张国阳与刘逸设计; 临床操作由揭志刚、刘逸及李正荣完成; 资料收集由张国阳与曹毅完成; 论文由张国阳与刘逸完成。

通讯作者: 刘逸, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科。liuyi01913@sina.com
 电话: 0791-88692522

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2015-01-04

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer

Guo-Yang Zhang, Yi Liu, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao

Guo-Yang Zhang, Yi Liu, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi01913@sina.com

Received: 2014-10-10 Revised: 2015-01-04

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the value of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for 38 patients with permanent stoma after laparoscopic Miles operation for rectal cancer from January 2012 to January 2014. All of them received extraperitoneal colostomy using a circular anastomotic stapler. During the operation of colostomy, the sigmoid colon was pulled out, and the stapler pedestal was inserted in the sigmoid colon stump. The purse-string suture was then tied on the abdominal wall to complete extraperitoneal colostomy. The safety of the procedure, postoperative colostomy related complications, and postoperative colostomy function recovery were assessed.

RESULTS: All of the cases were followed for 8 to 32 mo (median 18 mo). Colostomy-related complications occurred in three (7.9%) patients. The majority of patients (31/38, 81.6%) started to have defecation reflex 2-3 mo postoperatively. The rate of satisfaction to the artificial anal function was higher, and the incidence of mental disorders was low.

CONCLUSION: Extraperitoneal colostomy using circular anastomotic stapler in laparoscopic abdominoperineal resection is easy to operate, and the operation is safe and reliable, and has fewer colostomy-related complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular anastomotic stapler;

同行评议者

汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科; 赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科

Laparoscopy; Rectal carcinoma; Miles operation; Colostomy

Zhang GY, Liu Y, Jie ZG, Li ZR, Cao Y. Clinical application of circular anastomotic stapler in colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 828-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.828>

摘要

目的: 探讨管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的临床应用。

方法: 回顾性分析2012-01/2014-01南昌大学第一附属医院38例行腹腔镜辅助直肠癌经腹会阴联合切除术(Miles)中采用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘患者临床资料。术中将造口用乙状结肠从腹膜外拖出, 于断端置入吻合器底钉座, 同时腹壁行荷包缝合, 进行吻合完成乙状结肠腹膜外造瘘。观察并分析本术式的安全性、术中术后的造口相关并发症以及术后造口功能的恢复情况。

结果: 38例均获得随访, 术后中位随访时间18 mo(8-32 mo), 术后1例患者造瘘口轻度凹陷, 1例患者术后早期出现造口结肠黏膜局部缺血坏死, 均未予特殊处理, 1例患者发生梗阻, 经再次手术解除梗阻后治愈, 无脱垂、造瘘口旁疝等其他远期并发症。31例(81.6%)的患者术后2-3 mo起开始出现排便反射, 具有一定的控便功能, 人工肛门功能综合评价较高, 易于护理, 患者心理障碍发生率低。

结论: 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的应用安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 且美观、易于护理, 具有临床应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 管状吻合器; 腹腔镜; 直肠癌; Miles术; 结肠造口术

核心提示: 通过回顾性分析38例行腹腔镜Miles术中采用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘患者临床资料, 结果显示利用吻合器行腹膜外造口, 充分发挥了微创的手术理念。且该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量。

张国阳, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅. 管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 828-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/828.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.828>

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 其中中低位的直肠癌约占我国直肠癌的70%-75%^[1]。虽然手术理念和腹腔镜技术及吻合技术等不断地改进显著提高了低位直肠癌的保肛率, 但据文献报导, 仍有20%-30%的直肠癌患者需进行经腹会阴联合切除并行永久性乙状结肠造口术^[2]。

随着医学模式的转变, 医疗的目的不仅仅只是延长生命, 人们也认识到在延长生命的同时更应重视生活质量。Miles手术作为肛管癌和超低位直肠癌的标准术式, 直肠癌疾病本身就对患者的生理和心理造成双重的打击, 加之行乙状结肠造口, 将打破患者原先的日常生活习性, 影响患者生活质量。因此, 好的造口能够明显提高患者的术后生活质量, 从而最大程度上为患者带来生活便利^[3,4]。自2012-01以来, 南昌大学第一附属医院胃肠外科对38例腹腔镜Miles术中利用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘, 术后造口功能明显改善, 人工肛门功能综合评价较高, 术后并发症显著减少, 且造口美观、易于护理, 患者术后生活质量高, 心理障碍发生率低, 易于被患者所接受, 现对其手术方式及临床效果进行回顾性探讨如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2014-01南昌大学第一附属医院胃肠外科经肠镜及病理证实为低位直肠癌及肛管癌38例患者, 其中直肠癌29例, 肛管癌9例。入选研究对象需满足以下条件: (1)电子肠镜或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查明确肿瘤位于低位直肠或肛管, 同时肿瘤无远处转移; (2)无严重心、肺、脑等疾病, 能耐受手术; (3)同意接受腹腔镜手术治疗, 并签署知情同意书; (4)术前未行放、化疗。38例患者均施行腹腔镜辅助下直肠癌经腹会阴联合切除术, 利用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘。其中男26例, 女12例, 年龄28-80岁, 平均56岁±20岁。肿瘤分期: Dukes分

□研发前沿

管状吻合器进行腹膜外造瘘具有非常明显优势, 其操作简单便捷, 能有效缩短手术时间, 且造口术后并发症少, 安全性高。由于术中减少了缝合等过程, 手术过程更流畅, 大大节约手术时间。

□相关报道

临床研究表明, 腹膜外永久性乙状结肠造口可以有效预防腹腔镜下经腹会阴联合切除术后结肠造口旁疝的发生, 而利用管状吻合器进一步减少手术时间, 符合快速康复理念, 提高手术短期疗效。

创新点

本术式在腹腔镜Miles术中利用管状吻合器行结肠造口, 将以往复杂的造口过程简单化, 造口效果较传统手工造口好, 且操作安全可靠, 减少术中不良损伤及术后并发症。

期A期5例, B期22例, C期11例。

1.2 方法

1.2.1 手术: 采用全身麻醉, 遵循Heald于1982年提出的全直肠系膜切除原则, 按中华医学会外科学分会腔镜与内镜外科学组制定的《腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版)》^[5]腹腔镜直肠癌Miles术常规操作步骤清扫乙状结肠下部系膜、肠系膜下动脉周围淋巴结以及两盆壁脂肪淋巴组织, 距肿瘤上缘10 cm以上切断乙状结肠, 进行至造口时, 于左侧髂前上棘至脐孔连线中点上方与腹直肌鞘外侧交界处, 根据患者乙状结肠肠管直径的大小选用合适的管状吻合器, 用鼠齿钳垂直夹起皮肤, 取一周径与吻合器相同的圆形切口切除皮肤及皮下组织和脂肪。十字形切开腹外斜肌腱膜, 钝性分离腹内斜肌腹横肌直至显露腹膜, 沿此切口利用两个手指或卵圆钳沿着腹壁钝性分离腹壁与腹膜间隙, 注意保护腹膜完整性(图1A), 于腹腔镜下将结肠系膜根部的后腹膜向造口方向钝性分离, 直至与外侧相通, 同时利用腔镜剪或超声刀适当剪开部分腹膜(图1B), 以使乙状结肠肠管拖出时不受压为宜。将乙状结肠肠管从此腹膜外隧道拖出, 于残端置入吻合器底座, 调整乙状结肠残端, 使其高出皮肤表面2 cm为宜(图1C)。沿切口皮缘利用荷包线贯穿皮肤行荷包缝合(图1D), 将置入好底钉座的乙状结肠残端小心置于腹壁下, 将荷包线适当收紧于管状吻合器抵钉座处, 同时注意不要过紧, 以免皮肤皱缩, 从而使造口不平整(图1E)。于腹腔镜下检查肠管无扭转, 无过高张力后予以吻合完成乙状结肠单腔造瘘, 若患者较胖或残余肠管稍短, 必要时需进行结肠脾曲的游离。于乙状结肠与腹膜结合部位间断缝合乙状结肠浆肌层与腹膜2-3针, 防止造口因张力大而引起的回缩(图1F)。造瘘完成后造口平整、美观(图1G)。

1.2.2 随访: 患者术后每3 mo来院复查1次, 2年后每半年复查1次, 复查期间随访患者造口功能(排便反射、控便功能)、造口并发症的发生(造口凹陷、脱垂、造口疝、造口黏膜坏死等), 并定期电话随访, 随访终点为患者死亡或失访。

统计学处理 Excel建立数据库, 采用SPSS17.0统计学软件分析, 计量资料以mean

±SD表示。

2 结果

通过对本组患者术后随访, 中位随访时间18 mo(8-32 mo)。其中1例患者造瘘口轻度凹陷, 1例患者术后早期出现造口结肠黏膜局部缺血坏死, 均未予特殊处理, 1例患者发生梗阻, 经再次手术后治愈, 术中证实为腹膜压迫肠管, 形成机械性梗阻, 术中予切开部分侧腹膜, 减轻肠管压迫后梗阻解除, 无造口脱垂、造瘘口旁疝等其他远期并发症, 并发症发生率低, 仅为7.9%(3/38), 低于国内外报道的结肠造口术后并发症发生率(16.3-53.8%)^[6]。31例(81.6%)的患者术后2-3 mo起开始有排便反射, 具有一定的控便功能, 人工肛门功能综合评价较高。且本组中因为利用管状吻合器行造瘘的造瘘口较平整, 且无造口脱垂、造口疝等发生, 不会影响患者的穿衣和美观, 易于护理, 患者更易于接受, 通过对患者回访, 仅有3例(7.9%)患者觉得造口严重影响了正常的日常生活, 不能适应造口后的生活。因此, 行此术式后患者的心理障碍的发生率较低。

3 讨论

随着理念的转换, 目前直肠癌的治疗也已从单纯根治转变为根治与保留功能、改善生活质量并重^[7]。近年来临床上兴起一种旨在降低围手术期应激反应, 从而降低并发症的发生率的护理理念, 即快速康复外科理念^[8]。Miles手术作为一种较大的永久性的创伤性治疗手段, 不仅对患者造成躯体上的创伤, 同时精神上的创伤不亚于躯体上的创伤^[9]。腹腔镜手术作为一种微创手术, 因其创伤小, 恢复快, 以及对腹腔及机体内环境平衡干扰小等优势成为目前的主流手术方式, 而腹腔镜结直肠手术在临床的应用也日趋成熟^[10]。乙状结肠造口作为Miles术中关键的环节, 造口的好坏对患者术后生活质量有着重大的影响。因此, 探索如何选择一种合适的乙状结肠造口方式, 减少造口并发症的发生具有十分重要的意义。

传统的Miles术造口为腹直肌外腹膜内造口, 但因为此方法易发生造口并发症, 如造口旁疝、内疝、造口凹陷、造口脱垂等。当造口发生并发症时, 会加重患者的焦虑和不安, 严重影响患者适应造口后的生活^[11]。如何减少造

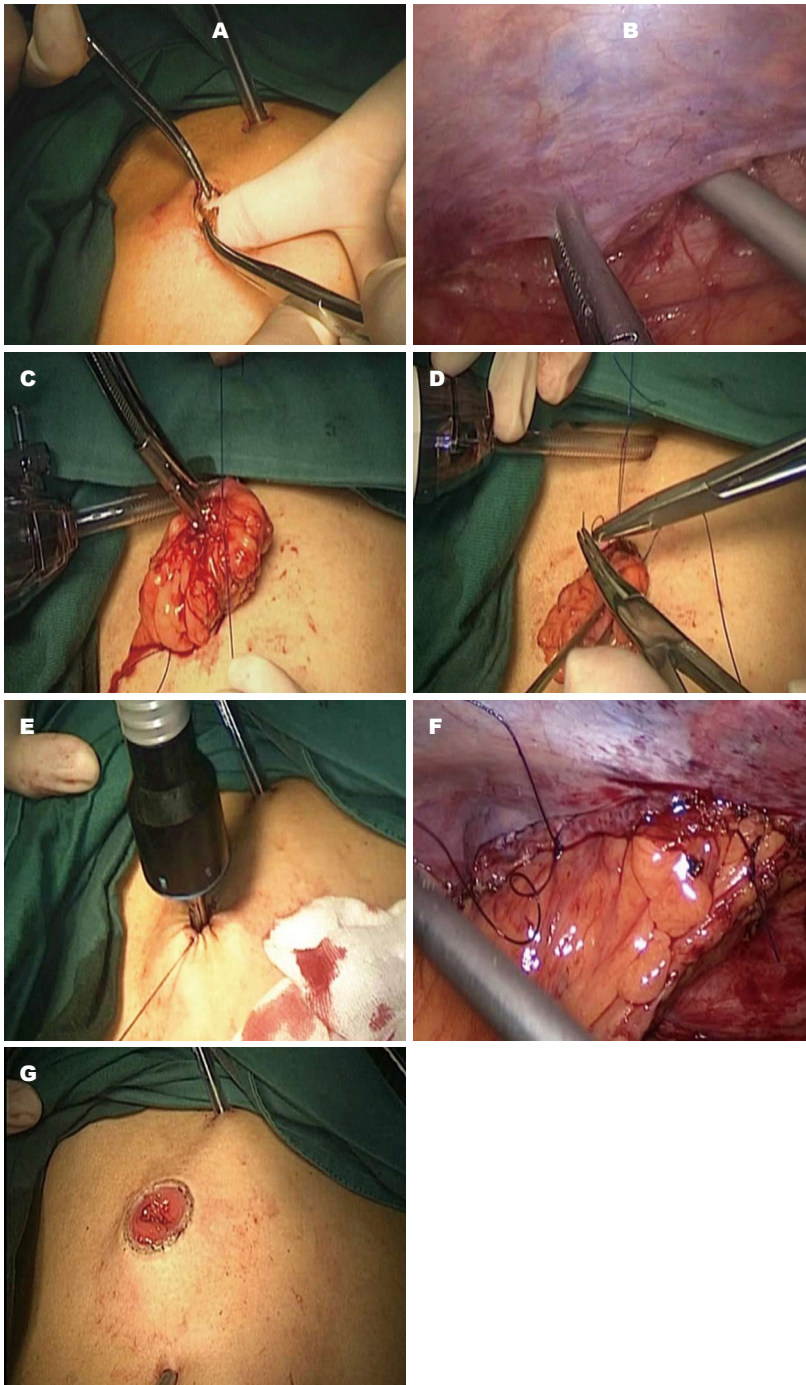


图 1 手术过程. A: 钝性分离腹内斜肌腹横肌与腹膜间隙; B: 向造口方向钝性分离结肠系膜根部的后腹膜; C: 乙状结肠残端置入吻合器底钉座; D: 沿切口皮缘行荷包缝合; E: 乙状结肠残端与腹壁行吻合; F: 检查吻合后肠管, 加固悬吊乙状结肠浆肌层与腹膜; G: 造口完成效果图.

应用要点
应用管状吻合器行结肠造口是安全可行, 可到达微创和快速康复的要求, 由于操作简单, 术后造口功能好, 且美观、易护理, 具有一定推广价值, 远期疗效有待将来多中心大样本的研究.

口并发症的发生有重要临床意义, 于是在1958年Goliger首先将乙状结肠经腹膜外造口法引入临床, 使造口旁疝的发生率低于经腹膜内造口^[12], 而在2008年Hamada等^[13]又首次详细阐述了腹腔镜Miles术中腹膜外乙状结肠造瘘技术. Hamada等^[14]通过研究证实腹膜外永久性乙状结肠造口可以有效预防腹腔镜下经腹会阴联合切除术后结肠造口旁疝的发生. 近年来, Pucciarelli等^[15]的研究证明肠造口排便功能对生存质量影响很小. 以上结果均为本文中腹腔镜Miles术中行乙状结肠腹膜外造瘘提供理论

依据.

本组患者在前者的基础上, 通过改进利用管状吻合器进行腹腔镜Miles术的乙状结肠腹膜外造瘘. 结果证实该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 能有效避免造口疝等并发症的发生. 造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量, 易于被患者所接受, 有着较强的可行性. Koltun等^[16]在2000年就已经报道了利用管状吻合器在Miles术中行乙状结肠永久造瘘, 但国内的应用相对较晚, 且并未完全推广. 本组病例中, 有3例患者

名词解释

管状吻合器: 管状吻合器是根据订书机的原理, 利用推力将吻合部位“Π”形的缝钉穿过胃肠壁组织, 然后弯曲成“B”形, 将组织缝合在一起。目前广泛运用于胃肠外科手术中, 能提高吻合口的质量, 简化手术操作, 减少手术的创伤及手术时间。

术后出现局部造瘘口黏膜缺血、吻合口凹陷及梗阻的情况, 均为在前期行此术式的患者。作者通过反思及此后手术经验, 总结如下: (1) 针对吻合口黏膜局部缺血及凹陷, 考虑行吻合时有张力导致, 因此在此后的本类手术中, 首先充分游离肠管, 必要时游离结肠脾曲, 在行吻合前, 调整置入吻合器底钉座的乙状结肠残端, 使其高出皮肤表面2 cm为宜, 行吻合时, 将此残端小心置于腹壁下, 可于腹壁下形成一个缓冲带, 减少张力, 同时因前期准备行造口时将此处的脂肪组织等清除, 此操作还可避免因腹壁下空虚而引起感染、疝等并发症的出现; (2) 术中行吻合前, 我们将乙状结肠肠管从此腹膜外隧道拖出前, 利用腔镜剪或超声刀适当剪开部分腹膜, 以使乙状结肠肠管拖出时不受压为宜, 使乙状结肠与腹膜形成一个钝角, 从而使肠内容通过乙状结肠时能受到一定压力, 但同时又不至于形成梗阻。本组患者中, 发生梗阻病例, 于术后5 d出现梗阻症状, 通过急诊手术证实, 侧腹膜与乙状结肠角度较小, 从而形成对乙状结肠过度压迫, 通过适当剪开部分侧腹膜, 减轻对乙状结肠压迫后患者梗阻症状解除; (3) 行吻合后, 可于乙状结肠与腹膜结合部位间断缝合乙状结肠浆肌层与腹膜2-3针, 防止造口因张力大而引起的回缩, 同时还能有效预防造口旁疝的发生。

通过利用管状吻合器进行腹膜外造瘘, 操作简单便捷, 减少一些操作过程, 能有效缩短手术时间, 且乙状结肠肠管与腹壁造口之间无缝隙, 与周围组织愈合理想, 减少因粪水渗入导致造口及腹腔感染的几率, 从而也极大地降低了吻合口周围炎的发生。同时此术式对乙状结肠黏膜的刺激及损伤较小, 因此也减少了黏膜水肿、缺血等发生。与此同时, 因为肠管走行于腹膜外, 腹膜与乙状结肠所成的钝角及腹膜与肠管的接触, 能够在大便通过乙状结肠过程中起到缓冲的作用, 同时因为排便肠蠕动长期刺激腹膜腹壁神经末梢, 形成排便反射, 因此有利于造瘘口的护理, 提高术后的生活质量^[17]。同时, 腹膜外造口不易引起肠造口缺血和造口狭窄, 且因为腹膜覆盖肠管, 从而消除结肠旁间隙, 有效避免了腹内疝的发生。直肠癌结肠造口术后患者在心理功能、躯体功能以及社会功能3方面均受

到很大影响^[18], 而利用吻合器行造瘘后的造口平整, 易于术后的护理, 减少粪便的渗漏等情况发生, 减少患者负性情绪的产生, 有效地增强患者战胜疾病的信心以及提高患者术后生活质量。

管状吻合器在腹腔镜Miles术中乙状结肠腹膜外造瘘中的应用, 二者相互结合, 充分发挥了微创的手术理念。且该术式安全、可靠, 操作简单, 术后并发症少, 能有效避免造口疝等并发症的发生。造口美观、易于护理, 有效地提高患者术后生活质量, 易于被患者所接受, 有着较强的可行性, 具有临床应用价值, 值得临床推广。

参考文献

- 郁宝铭. 当前对低位直肠癌的治疗对策. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 87-89
- Stamos MJ, Murrell Z. Management of early rectal T1 and T2 cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6885s-6889s [PMID: 18006794 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1150]
- Coban S, Yilmaz M, Terzi A, Yildiz F, Ozgor D, Ara C, Yologlu S, Kirimlioglu V. Resection and primary anastomosis with or without modified blow-hole colostomy for sigmoid volvulus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5590-5594; discussion 5593 [PMID: 18810779 DOI: 10.3748/wjg.14.5590]
- 曹晖, 陶元生. 腹腔镜Miles术中两种结肠造口方式的疗效报告. 腹部外科 2013; 26: 209-210
- 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜科学组. 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版). 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 310-312
- 万德森, 陈功, 郑美春, 丁惠芳, 周志伟, 潘志忠, 李力人. 永久性乙状结肠造口的手术方法及并发症的防治. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 154-156
- 郁宝铭. 当前直肠癌治疗的策略. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2371-2376
- 江志伟, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科的概念及临床意义. 中国实用外科杂志 2007; 27: 131-133
- 吕澎彪. 直肠癌Miles术两种结肠造口对生活质量的比较. 现代肿瘤医学 2011; 19: 1636-1638
- 刘海光, 张筱骅, 贾新建, 王瓯晨, 杨凯. 腹腔镜与开腹直肠癌Miles术近期疗效对比研究. 实用肿瘤杂志 2007; 22: 76-78
- Sideris L, Zenasni F, Vernerey D, Dauchy S, Lasser P, Pignon JP, Elias D, Di Palma M, Pocard M. Quality of life of patients operated on for low rectal cancer: impact of the type of surgery and patients' characteristics. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2180-2191 [PMID: 16228842 DOI: 10.1007/s10350-005-0155-0]
- Goligher JC. Surgery of Anus, Rectum and Colon. 4th ed. London: Balliere-Tindall, 1980: 542-547
- Hamada M, Nishioka Y, Nishimura T, Goto M, Furukita Y, Ozaki K, Nakamura T, Fukui Y, Taniki T, Horimi T. Laparoscopic permanent sigmoid stoma creation through

- the extraperitoneal route. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 483-485 [PMID: 18936671 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181805729]
- 14 Hamada M, Ozaki K, Muraoka G, Kawakita N, Nishioka Y. Permanent end-sigmoid colostomy through the extraperitoneal route prevents parastomal hernia after laparoscopic abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 963-969 [PMID: 22874603]
- 15 Pucciarelli S, Del Bianco P, Toppan P, Serpentine S, Efficace F, Pasetto LM, Friso ML, De Salvo GL, Nitti D. Health-related quality of life outcomes in disease-free survivors of mid-low rectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1846-1854 [PMID: 18459006 DOI: 10.1245/s10434-008-9923-0]
- 16 Koltun L, Benyamin N, Sayfan J. Abdominal stoma fashioned by a used circular stapler. *Dig Surg* 2000; 17: 118-119 [PMID: 10781972 DOI: 10.1159/000018812]
- 17 邱磊, 谢沛标, 廖健南, 廖一平. 直肠癌腹膜外乙状结肠造口术20例临床分析. *中国医师杂志* 2006; 8: 1674-1675
- 18 宋新明, 李欣欣. 从生存质量角度评估永久性结肠造口对直肠癌患者的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2627-2632

同行评价

本文在以往临床研究基础上使用管状吻合器行乙状结肠腹膜外造瘘具有一定的创新性和实用性.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系

江 勇, 吕宗舜, 张志广, 韩 涛

□背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种非特异性的结直肠炎症性器质性疾病。其发病机制尚不明确, 治疗效果差, 病情迁延反复, 有较高的致残率, 给患者家庭及社会带来沉重的负担。

江勇, 张志广, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300121

吕宗舜, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300070

韩涛, 天津医科大学第三中心医院肝脏与消化科 天津市 300400

江勇, 主治医师, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 本研究由江勇设计; 研究过程由吕宗舜与张志广指导, 由江勇完成; 结果判读由江勇与张志广完成; 数据分析及论文撰写由江勇、韩涛及张志广共同完成。

通讯作者: 张志广, 主任医师, 300121, 天津市河西区平江道 23 号, 天津医科大学第二医院消化内科。

zhiguang_zh@sina.com

电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-11-21 修回日期: 2014-12-19

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis

Yong Jiang, Zong-Shun Lv, Zhi-Guang Zhang, Tao Han

Yong Jiang, Zhi-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China

Zong-Shun Lv, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Tao Han, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300400, China

Correspondence to: Zhi-Guang Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300121, China. zhiguang_zh@sina.com

Received: 2014-11-21 Revised: 2014-12-19

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the expression of dendritic cell (DCs) and interleukin (IL)-23 in ulcerative colitis (UC) to improve the diagnosis and treatment of UC.

METHODS: Sixty UC and 60 irritable bowel syndrome (IBS) colon tissue sections were used to detect the expression of S100⁺ DCs, CD83⁺ DCs and IL-23P19 by immunohistochemistry. The expression of IL-23P19 in the mucosa was compared between acute and chronic stages, between mild and severe type diseases, and between before and after mesalazine treatment in the UC group.

RESULTS: There was a statistical difference in the infiltrated densities of S100⁺ DCs, CD83⁺ DCs and IL-23P19 cells between the UC group and IBS group (27.48 cells/mm² ± 9.23 cells/mm² vs 9.20 cells/mm² ± 3.91 cells/mm², 6.62 cells/mm² ± 2.59 cells/mm² vs 3.20 cells/mm² ± 1.59 cells/mm², 105.97 cells/mm² ± 25.30 cells/mm² vs 32.48 cells/mm² ± 11.61 cells/mm², $P < 0.05$). In the UC group, there was a statistical difference in the expression of IL-23P19 between acute and chronic stages, between mild and severe type diseases, and between before and after mesalazine treatment (113.83 cells/mm² ± 28.83 cells/mm² vs 49.35 cells/mm² ± 8.11 cells/mm², 75.03 cells/mm² ± 21.39 cells/mm² vs 117.38 cells/mm² ± 28.32 cells/mm², 109.89 cells/mm² ± 25.73 cells/mm² vs 47.25 cells/mm² ± 8.67 cells/mm², $P < 0.05$).

CONCLUSION: In UC colon tissue, the production of IL-23P19 increases with the increase in the infiltrated density and activity of DCs. The expression of IL-23P19 may be used as an indicator for evaluation of the disease stage, the degree of pathological changes and treatment efficacy in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

□同行评议者
阴赓宏, 研究员,
首都医科大学附
属北京友谊医院
感染与急救医学

Key Words: Ulcerative colitis; Dendritic cells; Interleukin-23

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/834.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.834>

Jiang Y, Lv ZS, Zhang ZG, Han T. Relationship between dendritic cells, interleukin-23 and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 834-838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.834>

摘要

目的: 探讨树突细胞(dendritic cell, DC)和白介素(interleukin, IL)-23对提高溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诊治水平的价值和意义。

方法: 以UC、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的肠黏膜蜡块标本为研究对象, 应用免疫组织化学SP法检测两种病变肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC及IL-23P19的表达情况, 并分析UC组中急性发作期与慢性迁延期、轻型组与重型组, 美沙拉嗪治疗前后IL-23P19的浸润密度。

结果: UC与IBS患者肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC、IL-23P19的浸润密度(个/mm²)比较, 分别为27.48±9.23 vs 9.20±3.91, 6.62±2.59 vs 3.20±1.59, 105.97±25.30 vs 32.48±11.61, 差异有统计学意义($P<0.05$); UC组中, 急性发作期与慢性迁延期、轻型组与重型组、美沙拉嗪治疗前后IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较, 分别为113.83±28.83 vs 49.35±8.11, 75.03±21.39 vs 117.38±28.32, 109.89±25.73 vs 47.25±8.67, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: UC患者肠黏膜中, 随着DC表达的增多及分化能力增强, IL-23分泌增多; IL-23可作为UC判断疾病发作、病情轻重及疗效的监测指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 树突细胞; 白介素-23

核心提示: 本文详细阐述了不同时期、不同病变程度以及治疗前后溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)肠黏膜中白介素(interleukin)-23的表达的异同, 为UC的病情判断及其疗效判断提供了一种新的可能的指标。

江勇, 吕宗舜, 张志广, 韩涛. 树突细胞、白介素-23与溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 834-838

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性的结直肠炎症性器质性疾病, 病变主要局限在大肠黏膜及黏膜下层。其发病机制尚不明确, 治疗效果差, 病情迁延反复, 有较高的致残率, 给患者家庭及社会带来沉重的负担^[1]。因临床上患者的症状常与肠镜下的表现不一致, 即部分患者临床症状较轻而内镜下表现极重, 且目前对于UC病情的评估主要参照临床症状及多项临床化验指标, 有没有一种指标可以反映UC的病情? 近年来发现, 白介素(interleukin, IL)-23与UC关系密切, 可能给患者的病情评估及治疗带来希望。鉴于腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)与UC临床症状上极为相似, 但其为一种非器质性疾病, 故本实验以腹泻型IBS为对照组, 以IL-23及分泌IL-23的树突细胞(dendritic cell, DC)为研究对象, 观察其在两种疾病中的表达及其意义, 以提高UC的诊治水平。

1 材料和方法

1.1 材料 入选标准: 2004-05/2007-09天津医科大学总医院消化科门诊和病房行结肠镜及病理确诊为UC且病史完整的患者60例, 以其肠黏膜蜡块为研究对象。纳入标准参照2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)组修订的标准^[2]。以天津医科大学总医院同期收治的腹泻型IBS患者60例为对照组。患者均剔除合并恶性肿瘤、慢性肝病、细菌性痢疾、风湿免疫性疾病的患者。同时, 60例患者中选取其中经美沙拉嗪1.0 g tid(艾迪莎, 上海信谊药厂有限公司, 规格: 500 mg/袋)治疗1.5年的UC患者40例(有治疗前治疗后组织蜡块的患者)肠黏膜蜡块为研究对象。Ultrasentive SP免疫组织化学染色试剂盒及小鼠单抗S100购自福州迈新公司, 小鼠CD83及小鼠IL-23P19购自SEROTEC公司。

1.2 方法

1.2.1 实验: 免疫组织化学方法: 4 μm厚组织切片脱蜡水化, PBS冲洗; 热微波法修复10 min,

□研究前沿

因临床上UC患者的症状常与肠镜下的表现不一致, 且目前对于UC病情的评估主要参照临床症状及多项临床化验指标, 临床工作中极其需要一种指标可以反映UC的病情以及判断其疗效。

□相关报道

近年来发现, 白介素(interleukin, IL)-23与UC关系密切, 在UC患者血清及肠黏膜中呈高表达, 与病情的轻重关系密切, 可能给患者的病情评估及治疗带来希望。

创新亮点

本文应用免疫组化化学法检测UC和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)肠黏膜中S100⁺DC、CD83⁺DC及IL-23P19的表达情况, 并分析UC组中不同时期、不同病变程度及治疗前后UC肠黏膜中IL-23的表达情况。

表 1 UC组与IBS组肠黏膜中各细胞浸润密度比较 ($n = 60$, mean \pm SD, 个/mm²)

分组	S100 ⁺ DC	CD83 ⁺ DC	IL-23P19
UC组	27.48 \pm 9.23	6.62 \pm 2.59	105.97 \pm 25.30
IBS组	9.20 \pm 3.91	3.20 \pm 1.59	32.48 \pm 11.61
<i>t</i> 值	5.751	5.026	11.348
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IBS: 肠易激综合征; DC: 树突细胞; IL: 白介素。

表 2 急性发作期、慢性迁延期UC的IL-23P19浸润密度比较 (mean \pm SD, 个/mm²)

分组	<i>n</i>	IL-23P19
急性发作型	41	113.83 \pm 28.83
慢性迁延型	19	49.35 \pm 8.11
<i>t</i> 值		4.030
<i>P</i> 值		<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素。

过氧化物酶阻断溶液, 室温10 min, PBS冲洗; 小牛血清50 μ L, 室温10 min, 去血清, 加单抗体(S100, CD83, IL-23P19)50 μ L, 4 $^{\circ}$ C过夜; 生物素标记的第二抗体, 室温10 min; DAB溶液显色, 苏木素复染1 min封片。

1.2.2 结果的判定: DC的判断标准^[2,3]: 高倍镜($\times 400$)下胞质具有树状突起, S100或CD83蛋白标记阳性细胞为细胞质内或细胞核呈棕色颗粒着色; IL-23P19的阳性结果判断标准: IL-23P19蛋白标记阳性细胞胞质内或细胞核呈棕色颗粒着色。阴性表达的判断标准: 以高倍镜下($\times 400$)浏览整张切片, 均未发现阳性细胞着色者即为阴性。标记阳性细胞的计量: (1) 于阳性表达的病例, 随机选取10个高倍镜($\times 400$)视野观察, 以上述标准, 对每个视野进行阳性细胞计数: 计数不同区域标记阳性细胞数。每高倍镜视野的面积为0.25 mm², 阳性细胞的浸润密度以单位面积下的阳性细胞数计算(个/mm²); (2) 标记阳性细胞的计量结果: 阳性细胞数数据以mean \pm SD表示。标记阳性细胞密度 = 10 \times 高倍镜视野标记阳性细胞计数总和/2.5 mm²(每高倍镜视野的面积为0.25 mm²)。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包对数据进行统计学处理, 计量数据服从正态分布者采用

表 3 轻、中、重度UC的IL-23P19浸润密度比较 (mean \pm SD, 个/mm²)

分组	<i>n</i>	IL-23P19
轻度UC组	30	75.03 \pm 21.39
中度UC组	22	88.46 \pm 25.25
重度UC组	8	117.38 \pm 28.32
<i>F</i> 值		48.700
<i>P</i> 值		<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素。

mean \pm SD表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用*t*检验。 *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 (1)UC组男性24例, 女性36例; 中位年龄43.5(28.3-62.5)岁, 病程4 mo-11年, 平均5.3年 \pm 1.9年。并对UC组进一步分组, 根据疾病所处的时期分为急性缓解期41例、慢性缓解期19例, 根据疾病严重程度又分为轻型30例、中型22例、重型8例; (2)IBS组男性22例, 女性38例; 中位年龄42.7(21.1-59.5)岁。两组患者性别、年龄差异均无统计学意义 (*P*>0.05)。40例UC患者经美沙拉嗪治疗后, 33例(33/40)症状明显缓解; 7例(7/40)部分缓解或症状复发, 其中2例(2/40)于外科行全结肠切除术。

2.2 UC组与IBS组的S100⁺DC、CD83⁺DC、IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度分别为: 27.48 \pm 9.23 vs 9.20 \pm 3.91, 6.62 \pm 2.59 vs 3.20 \pm 1.59, 105.97 \pm 25.30 vs 32.48 \pm 11.61, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.3 UC组中急性发作期、慢性迁延期UC的IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度为113.83 \pm 28.83 vs 49.35 \pm 8.11, *t* = 4.030, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

2.4 UC组中轻、中、重度UC的IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 轻度UC与中度UC比较差异无统计学意义(*F* = 48.7, *P*>0.05); 轻度、中度与重度UC比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

2.5 UC患者治疗前后(共40例)IL-23P19浸润密度(个/mm²)比较 浸润密度为109.89 \pm 25.73 vs 47.25 \pm 8.67, *t* = 4.265, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)(表4)。

应用要点

本文详细阐述了不同时期、不同病变程度及治疗前后UC肠黏膜中IL-23的表达情况, 为UC的病情判断及疗效判断提供了一种新的可能的指标。

表 4 UC患者治疗前后IL-23P19浸润密度比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 个/mm²)

分组	IL-23P19
治疗前	109.89 \pm 25.73
治疗后	47.25 \pm 8.67
<i>t</i> 值	4.265
<i>P</i> 值	<0.05

UC: 溃疡性结肠炎; IL: 白介素.

3 讨论

DC是体内细胞免疫的重要抗原呈递细胞, 在体内发育过程需要经过不成熟和成熟两个阶段. S100几乎表达于所有DC^[3]; CD83是DC的成熟标志性蛋白^[3,4], 在DC培养早期不表达CD83分子, 当成熟时才表达CD83分子; IL-23主要由成熟的DC分泌产生^[5,6]. IL-23是由P19和IL-12的P40亚单位通过二硫键相连组成的异二聚体, P19为IL-23的特异性蛋白^[5,7]. Krajina等^[8]也发现慢性结肠炎小鼠模型结肠黏膜固有层组织内DC可表达大量的IL-23P19, 但所研究的成熟的DC为CD11c⁺DC, 而非CD83⁺DC. 本研究发现, IL-23P19的大量表达与DC的高表达相一致(包括S100及成熟的标志性蛋白CD83), 证实了随着DC的表达增多及分化能力增强, IL-23P19分泌增多; 同时, 还发现IL-23P19在UC、IBS两种疾病肠黏膜中均有表达, 说明IL-23在UC肠黏膜中不具有特异性; 但其在UC组织中的表达明显高于IBS组, 说明IL-23参与了UC的发病过程.

研究^[9]证实, IL-23可以诱导初始CD4⁺T细胞分化为具有致病性的Th17细胞, 并生成IL-17、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 引发UC. Cayatte等^[10]对克罗恩病模型的小鼠给予IL-23抗体药物治疗后, 无论是结肠黏膜还是血清中促炎因子均明显降低. Izcue等^[11]在T细胞移植诱导的慢性结肠炎小鼠模型中, 给予IL-23特有的P19亚单位克隆抗体或利用基因敲除P19可以有效地缓解T细胞依赖型的结肠炎的发生. 这些均提示IL-23在UC的发生、发展中起到了重要的作用, 可能成为UC治疗的一个新的靶点.

本实验发现, UC组中IL-23P19的表达在急性发作期比慢性迁延期要高, 差异有统计

学意义($P < 0.05$), 说明IL-23参与了UC的急性炎症反应, 也为监测UC的急性发作提供了可能. 本实验还发现局部肠黏膜中的IL-23P19的表达量与UC的病变程度存在正相关关系, 为判断UC的严重程度提供了新的可能的方向, 即监测局部肠黏膜中的IL-23P19的表达量以判断UC的严重程度. 这与Uhlig等^[12]相一致, Uhlig等^[12]在IBD肠黏膜内也发现, IL-23P19 mRNA水平比正常黏膜组织有较明显增高, 且IL-23P19 mRNA水平与结肠镜下炎症分级成正相关关系. 也与Mirsattari等^[13]及Mohammadi等^[14]研究基本一致, 他们发现UC患者外周血中的IL-23明显增多, 且与疾病的严重程度密切相关. 对于UC治疗前后IL-23的表达情况如何, 目前尚未见报道, 本实验发现IL-23P19的表达, 随着治疗的好转表达明显减少, 这也印证了在慢性缓解期其表达要明显少于急性发作期, 为判断UC的疗效以及停药的时机提供一种可能的指标.

4 参考文献

- Actis GC, Pellicano R, Rosina F. Inflammatory bowel diseases: Current problems and future tasks. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 169-174 [PMID: 25133045 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.169]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012. 广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- Gulubova MV, Ananiev JR, Vlaykova TI, Yovchev Y, Tsoneva V, Manolova IM. Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 159-169 [PMID: 22065108 DOI: 10.1007/s00384-011-1334-1]
- 詹俊, 孙小娟, 李楚强, 于钟. S100和CD83阳性树突状细胞与大肠肿瘤微环境的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3061-3065
- Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-130 [PMID: 14707118 DOI: 10.1084/jem.20030451]
- Di Sabatino A, Pickard KM, Gordon JN, Salvati V, Mazzearella G, Beattie RM, Vossenaemper A, Rovedatti L, Leakey NA, Croft NM, Troncone R, Corazza GR, Stagg AJ, Monteleone G, MacDonald TT. Evidence for the role of interferon- α production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1175-1187 [PMID: 17919493 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.018]
- Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, Robinson N, Buonocore S, Tlaskalova-Hogenova H, Cua DJ, Powrie F. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune

名词解释

S100: 几乎表达于所有的树突细胞中;
CD83: 是树突细胞的成熟标志性蛋白;
IL-23: 是由P19和IL-12的P40亚单位通过二硫键相连组成的异二聚体, P19为IL-23的特异性蛋白.

同行评价

本文设计合理、思路清晰, 在临床工作中对UC病情的判断及疗效的判断有一定的指导意义。

- 8 Krajina T, Leithäuser F, Möller P, Trobonjaca Z, Reimann J. Colonic lamina propria dendritic cells in mice with CD4⁺ T cell-induced colitis. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1073-1083 [PMID: 12672074 DOI: 10.1002/eji.200323518]
- 9 Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. *Immunol Rev* 2008; 226: 147-159 [PMID: 19161422 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00705.x]
- 10 Cayatte C, Joyce-Shaikh B, Vega F, Boniface K, Grein J, Murphy E, Blumenschein WM, Chen S, Malinao MC, Basham B, Pierce RH, Bowman EP, McKenzie BS, Elson CO, Faubion WA, Malefyt Rde W, Kastelein RA, Cua D, McClanahan TK, Beaumont M. Biomarkers of Therapeutic Response in the IL-23 Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e10 [PMID: 23238132 DOI: 10.1038/ctg.2012.2]
- 11 Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Cárcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y, Maloy KJ, Powrie F. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity* 2008; 28: 559-570 [PMID: 18400195 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.019]
- 12 Uhlig HH, Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses. *J Clin Invest* 2003; 112: 648-651 [PMID: 12952911 DOI: 10.1172/JCI200319545]
- 13 Mirsattari D, Seyyedmajidi M, Zojaji H, Haghighi M, Orimi PG, Shoushtarizadeh T, Almasi S. The relation between the level of interleukin-23 with duration and severity of ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 49-53 [PMID: 24834198]
- 14 Mohammadi M, Hayatbakhsh MM, Zahedi MJ, Jalalpour MR, Pakgohar A. Serum interleukin-23 levels in patients with ulcerative colitis. *Iran J Immunol* 2011; 8: 183-188 [PMID: 21931205]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义

李龙龙, 赵泽亮, 王海江

李龙龙, 赵泽亮, 王海江, 新疆医科大学附属医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

李龙龙, 主要从事胃肠肿瘤的诊治研究。

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 201233146-13

作者贡献分布: 此课题由王海江与李龙龙设计; 研究过程由所有作者共同完成; 论文写作由李龙龙与赵泽亮完成。

通讯作者: 王海江, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属医院胃肠外科。wanghaijiang@medmail.com.cn

电话: 0991-7819106

收稿日期: 2014-11-13 修回日期: 2014-12-12

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang

Long-Long Li, Ze-Liang Zhao, Hai-Jiang Wang

Long-Long Li, Ze-Liang Zhao, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201233146-13

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wanghaijiang@medmail.com.cn

Received: 2014-11-13 Revised: 2014-12-12

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To detect the expression of E-cadherin and Vimentin in colon cancer and to analyze their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was adopted to detect the expression of E-cadherin and Vimentin in colon cancer specimens and tumor-adjacent colonic mucosa tissue specimens from 41 Uygur and 58 Han patients with pathologically diagnosed colon cancer. The relationship between E-cadherin and Vimentin expression and clinicopathological factors was analyzed.

RESULTS: The percentages of patients with young/middle age, poor differentiation, lymph node metastasis, and distant metastasis were significantly different between Uygur and Han patients (68.3% vs 43.1%, 73.2% vs 48.3%, 70.7% vs 48.3%, 36.6% vs 15.5%, $P < 0.05$). The positive rates of E-cadherin and Vimentin expression in colon cancer tissues did not differ significantly between Han and Uygur patients (87.8% vs 86.2%, 9.76% vs 3.45%, $P > 0.05$), although significant differences were noted between colon cancer and normal colon mucosa tissues (100% and 0%) ($P < 0.05$). There was a negative correlation between E-cadherin and Vimentin expression ($r = -0.81$, $P < 0.05$). The expression of E-cadherin was correlated with tumor differentiation, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage ($P < 0.05$). The expression of Vimentin was correlated with lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) occurs in colon cancer. Simultaneous detection of E-cadherin and Vimentin expression may help assess EMT in colon cancer tissue and predict recurrence

背景资料
 结肠直肠癌是消化系中最常见的恶性肿瘤之一, 复发转移是导致患者预后不良及死亡的主要因素, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在复发转移中起到关键性作用, 检测EMT标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达水平可作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标。

同行评议者
 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

研究前沿

上皮标志物E-cadherin常被用来检测结直肠癌EMT状态, 而间质标志物Vimentin近年来在多种恶性肿瘤中亦备受关注, 本文就联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin表达水平作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标进行探讨。

and metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin; Vimentin

Li LL, Zhao ZL, Wang HJ. Clinical significance of E-cadherin and Vimentin expression in Han and Uygur colon cancer patients from Xinjiang. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 839-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.839>

摘要

目的: 探讨上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)在新疆维吾尔族、汉族结肠癌组织中的表达及其与患者临床病理因素之间的关系, 并分析其对术后复发转移的预测价值。

方法: 应用免疫组织化学的方法(SP法)检测经手术切除、术后病理明确诊断的41例维吾尔族、58例汉族结肠癌组织标本及距癌组织5 cm以上的正常结肠黏膜组织中的E-cadherin和Vimentin表达情况并与患者临床病理资料以及术后复发转移进行相关性分析。

结果: 维吾尔族患者中青年、分化差、伴淋巴结转移、远处转移的比值比分别为68.3%(28/41)、73.2%(30/41)、70.7%(29/41)、36.6%(15/41), 汉族分别为43.1%(25/58)、48.3%(28/58)、48.3%(28/58)、15.5%(9/58), 两民族间比值比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌组织中的阳性表达率分别为87.8%(36/41)、86.2%(50/58)($P > 0.05$)和9.76%(4/41)、3.45%(2/58)($P > 0.05$), 癌旁组织中的E-cadherin阳性表达为100%, 而Vimentin未检测到表达, 两者在癌组织与癌旁组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。E-cadherin与Vimentin的表达呈负相关($r = -0.81$, $P < 0.05$)。E-cadherin的表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及术后复发转移相关($P < 0.05$), Vimentin表达与淋巴结转移、远处转移、术后复发转移相关($P < 0.05$)。

结论: 结肠癌组织中可出现一定程度的EMT。联合检测结肠癌患者E-cadherin和

Vimentin的表达水平可作为判断结肠癌组织EMT状态并预测结肠癌病程和复发转移的指标。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 上皮间质转化; E-钙黏蛋白; 波形蛋白

核心提示: 结直肠癌是消化系常见恶性肿瘤之一, 以手术为主的综合治疗是其主要治疗手段, 然而术后复发转移是导致患者预后不良及死亡的主要原因, 本文就联合检测上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition)标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)来预测术后复发转移进行探讨。

李龙龙, 赵泽亮, 王海江. E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 839-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/839.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.839>

0 引言

结直肠癌是消化系中最常见的恶性肿瘤之一, 在西方发达国家其发病率高居恶性肿瘤第2位, 死亡率居恶性肿瘤第3位^[1]。2009年我国结直肠癌发病率为29.44/10万, 占全部恶性肿瘤的10.30%, 死亡病例则占7.88%, 发病率和死亡率均高于世界平均水平且仍在逐年升高, 新疆也因其地域和人口学特征成为我国结直肠癌高发区^[2-4]。目前结直肠癌的主要治疗手段依然是手术联合辅助放疗, 但即使原发灶及转移灶成功切除, 超过一半的患者仍会出现复发及转移^[5]。由此, 发掘潜在的结直肠癌复发转移的生物学机制并在治疗结直肠癌的过程中施加干预措施显得尤为重要。国内外许多研究^[6,7]表明, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在结直肠癌的复发转移中起到关键性作用。上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减弱而间质标志物波形蛋白(Vimentin)表达上调被认为是EMT过程的标志^[8,9]。本文对维吾尔族、汉族结肠癌组织中E-cadherin和Vimentin的表达进行检测, 拟探讨E-cadherin和Vimentin在新疆维吾尔族、汉族结肠癌中的表达及其与结肠癌临床病理因素之间的关系, 分析其对术后复发转移的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科2009-01/2014-01收治的术前未行任何放化疗及其他药物治疗的经外科手术切除及术后病理明确诊断的41例维吾尔族、58例汉族结肠癌组织及癌旁组织标本, 均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋, 厚4 μ m连续切片。维吾尔族患者中男性21例, 女性20例, 年龄28-75岁, 平均年龄53.07岁 \pm 12.93岁, 高分化腺癌5例, 中分化腺癌14例, 低分化腺癌15例, 黏液腺癌5例, 印戒细胞癌2例, 伴淋巴结转移24例, 远处转移10例; 汉族患者中男35例, 女23例, 年龄34-83岁, 平均年龄62.24岁 \pm 11.67岁, 高分化腺癌5例, 中分化腺癌17例, 低分化腺癌20例, 黏液腺癌13例, 印戒细胞癌3例, 伴淋巴结转移32例, 远处转移8例。将高、中分化腺癌划分为分化较好组, 低分化、黏液腺癌、印戒细胞癌划分为分化较差组。所有患者均按美国癌症联合会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)的TNM标准进行分期。

E-cadherin抗体和Vimentin抗体均购自福州迈新生物公司, 免疫组织化学SP试剂盒、免疫组织化学二抗和DAB显色试剂均购自北京中杉金桥生物公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 严格按照试剂盒说明书操作步骤检测E-cadherin和Vimentin在结肠癌组织及癌旁组织中的表达。E-cadherin和Vimentin抗体工作浓度为1:150, 以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。染色强度判定标准: 0分为无色, 1分为淡黄色或黄色; 2分为棕黄色; 3分为棕褐色(染色深浅需与背景着色相对比); 阳性细胞所占百分比判定标准: 0分为阴性, 1分阳性细胞 \leq 10%, 2分为11%-75%, 3分为 \geq 75%。两者积分相乘, 判定0分为阴性(-), 1-6分为阳性(+), 6-9分为强阳性(++).

1.2.2 随访: 患者出院后1年内随访1次/3 mo, 第1年后随访1次/6 mo。本研究随访率88.9%(88/99), 生存时间为3-58 mo, 平均21.45 mo, 中位生存时间为16 mo。随访方式为门诊随访、住院随访、随访信及电话联系等。随访截止日期为2014-05。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据进行统计分析, 率的比较用 χ^2 检验, 相关分析用Spearman检验, Kaplan-Meier法构建生存

曲线, 曲线比较用Log-rank检验, 预后影响因素分析用Cox比例风险模型。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维吾尔族、汉族患者临床病理特征差异 维吾尔族、汉族患者年龄、分化程度、TNM分期和术后复发转移的构成比差异有统计学意义(表1)。

2.2 E-cadherin和Vimentin的表达 E-cadherin表达于癌组织的细胞质, 部分在细胞膜上, 阴性表达为无色或淡黄色(图1A, B), Vimentin表达于癌组织的细胞浆为棕黄色或棕褐色(图1C, D)。99例结肠癌患者癌组织及癌旁组织中E-cadherin和Vimentin阳性表达例数分别为86例(86.87%)和99例(100.00%)($\chi^2 = 13.914$, $P < 0.01$), 6例(6.06%)和0例(0.00%)($\chi^2 = 4.297$, $P < 0.05$); 维吾尔族患者结肠癌组织两者的表达例数分别为36例(87.80%)、4例(9.76%), 汉族患者分别为50例(86.21%)和2例(3.45%)。两民族间表达无明显统计学意义($P > 0.05$)(表2)。结肠癌组织及癌旁组织中E-cadherin和Vimentin表达差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1), E-cadherin阳性86例, 阴性13例, Vimentin阳性6例, 阴性93例, 两者表达呈负相关($r = -0.81$, $P < 0.05$)。

2.3 E-cadherin和Vimentin表达与临床病理因素的关系 结肠癌组织中E-cadherin的阴性表达在肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、远处转移、TNM分期、术后复发转移的构成比差异有统计学意义($P < 0.05$); Vimentin的阳性表达与有无淋巴结转移、远处转移、术后复发转移的构成比差异有统计学意义($P < 0.05$), 而与肿瘤分化程度、TNM分期差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。Cox比例风险模型多因素分析显示, E-cadherin和Vimentin的异常表达情况以及淋巴结转移和远处转移与肿瘤的复发转移相关(表3)。E-cadherin和Vimentin阴性表达与阳性表达的K-M曲线均提示在总生存期(overall survival, OS)及无病生存期(disease-free survival, DFS)存在明显差异(Log-rank, $P < 0.05$)(图2)。

3 讨论

结直肠癌具有明显的区域性分布差异, 其发病率在不同地区可相差数十倍^[10]。近年来, 我

□ 相关报道

相关研究证明, Vimentin在EMT过程中起到重要作用, 阻断表达可以使已经产生EMT的细胞再次上皮化, 且能减弱肿瘤细胞的侵袭能力, 试验中敲除70%的Vimentin即可显著减弱肿瘤细胞的侵袭转移能力, Vimentin可能成为结肠癌治疗的潜在靶点。

创新视点

国内就联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin在结直肠癌中的表达研究不多,而新疆因其地域和人口学特征是我国结直肠癌高发地区,结合地域特征联合检测两者表达,以分析其对术后复发转移的预测价值的研究甚少。

表 1 E-cadherin和Vimentin表达与临床病理因素的关系

患者特征	n	民族		χ^2 值	P值	E-cadherin表达		χ^2 值	P值	Vimentin表达		χ^2 值	P值
		维	汉			+	-			+	-		
年龄(岁)				6.13	<0.05			0.33	>0.05			0.060	>0.05
60	46	13	33			39	7			2	44		
<60	53	28	25			47	6			4	49		
性别				0.81	>0.05			2.52	>0.05			0.000	>0.05
男性	56	21	35			46	10			3	53		
女性	43	20	23			40	3			3	40		
分化程度				6.14	<0.05			4.18	<0.05			0.710	>0.05
分化较好	41	11	30			39	2			1	40		
分化较差	58	30	28			47	11			5	53		
淋巴结转移				1.00	>0.05			4.48	<0.05			3.040	<0.05
无	42	17	25			40	2			0	42		
有	57	24	33			46	11			6	51		
远处转移				1.81	>0.05			20.80	<0.001				<0.05
无	81	31	50			78	3			2	79		
有	18	10	8			10	8			4	14		
TNM分期				4.95	<0.05			4.48	<0.05				>0.05
I - II	42	12	30			40	2			0	42		
III - IV	57	29	28			46	11			6	51		
复发转移				5.81	<0.05			19.43	<0.001			8.676	<0.05
无	75	26	49			72	3			1	74		
有	24	15	9			14	10			5	19		

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

表 2 维、汉民族间E-cadherin和Vimentin表达的相关性

民族	n	E-cadherin		Vimentin	
		+	-	+	-
汉族	58	50	8	2	56
维族	41	36	5	4	37
r值		0.023		0.130	
P值		>0.05		>0.05	

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

国结直肠癌发病率不断攀升,其中又以结肠癌上升为快^[2]。结直肠癌是由环境、饮食以及生活方式与遗传因素协同作用的结果,其危险因素包括饮食因素(高动物脂肪、高动物蛋白、高能量和低纤维素)、遗传因素(家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉病性结直肠癌)和致病因素(结直肠腺瘤、溃疡性结肠炎、息肉病)。地域辽阔的新疆是一个多民族聚居的地区,尤以汉族、维吾尔族人为多,气候干燥,冬季漫长,使得饮食中以高脂肪、高蛋白、高热量、低维生素食物为主,且维吾尔族人

民喜食牛羊肉及奶制品,这种饮食习惯与结直肠癌的发生密切相关^[4],这也可能是导致结直肠癌是新疆地区第三高发恶性肿瘤^[11]的原因。相关调查发现,维吾尔族结直肠癌患者中以青年女性、分化程度低、分期晚、复发转移者居多^[12]。本研究结果亦显示在维吾尔族患者中青年、分化差、分期晚及合并转移者比值比较高,差异有统计学意义,在女性、合并淋巴结转移、远处转移比值比稍高,但差异无统计学意义,与本研究维吾尔族患者样本量较少、病理分期差异较大可能存在一定关系。

E-cadherin是EMT过程中最具特征性的分子标记,其表达缺失被认为是发生EMT的标志^[13]。其表达下调或缺失后使得细胞间黏附能力下降,癌细胞易从原发病灶游离,渗透至血液循环内,在这个过程中还要逃避机体的免疫监视系统,进而渗出血管并在远处器官增殖,最终在远处器官形成了肉眼可见的微小转移灶。相关研究^[14]发现, E-cadherin表达下调或缺失与结直肠癌的不良预后关系密切,高表达时可阻止肿瘤侵袭、转移,延长恶性肿瘤进

表 3 E-cadherin和Vimentin表达与结肠癌患者预后多因素分析

因素	偏回归系数	偏回归系数标准误	统计量(Wald)	自由度	P值	相对危险度
E-cadherin	1.607	0.747	4.626	1	0.031	4.988
Vimentin	2.454	0.676	13.173	1	0.000	11.636
淋巴结转移	-1.603	0.498	10.373	1	0.001	0.201
远处转移	2.201	0.547	16.178	1	0.000	9.032

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白.

应用要点

联合检测两者在结直肠癌组织中的表达,为结直肠癌患者的治疗、疗效观察和预后判断提供思路,后续深入分子水平研究,两者有望成为结直肠癌治疗新策略.

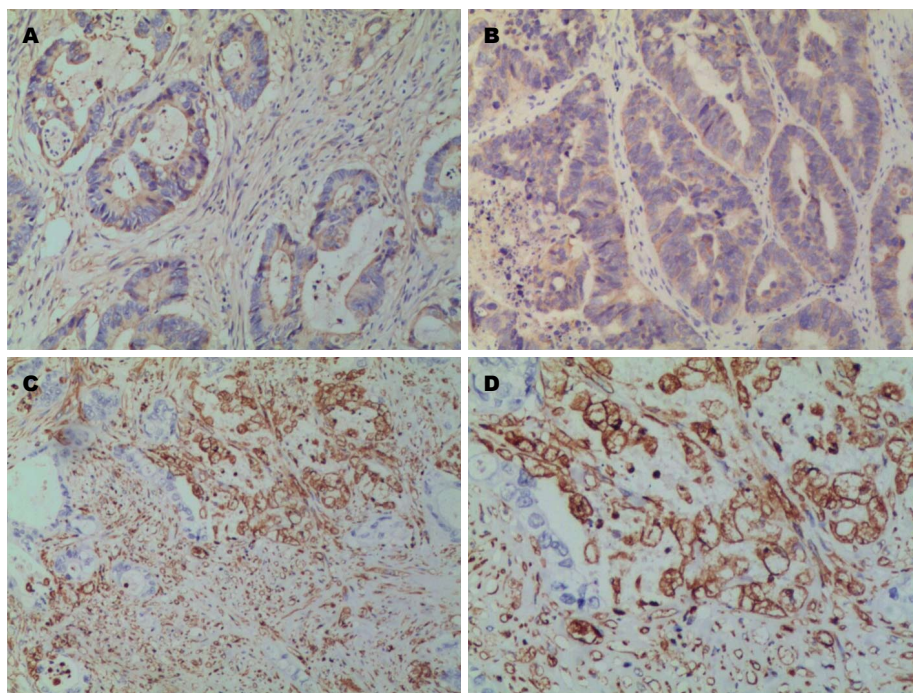


图 1 E-cadherin与Vimentin在结肠癌组织中的表达. A: E-cadherin阴性表达(SP × 100); B: E-cadherin阴性表达(SP × 200); C: Vimentin阳性表达(SP × 100); D: Vimentin阳性表达(SP × 200). E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白.

程. 本实验发现, E-cadherin在结肠癌组织中的表达明显较正常肠黏膜低, 并且分化程度越低、伴淋巴结转移、远处转移及TNM分期较晚的肿瘤组织中表达越低, 差异有统计学意义($P < 0.05$). Cox比例风险模型单因素及多因素分析亦发现其表达缺失与患者术后易复发转移相关, 而两民族间的表达未发现明显差异性, 提示其可作为预测患者术后复发转移的指标, 不受民族因素的影响. E-cadherin表达的具体调节机制与多种机制有关, 包括基因突变和启动子甲基化, 目前已发现包括锌指蛋白Snail、E盒结合锌指蛋白(zinc finger E-box-binding protein, ZEB)以及具有碱性螺旋-环-螺旋结构的Twist在内的多种调节因子通过不同途径调节其表达^[15,16].

Vimentin是蛋白中间纤维家族的重要成

分, 广泛表达于正常细胞间质, 具有维持细胞及细胞器形态、促进细胞黏附及移行、参与细胞有丝分裂及细胞分化、创伤愈合、信号传导、移植免疫及细胞凋亡等重要机械学及生物学功能. 其在胃肠道肿瘤、前列腺癌、中枢神经系统肿瘤、乳腺癌、恶性黑色素瘤以及肺癌等多种上皮来源的恶性肿瘤中呈高表达状态^[8,17]. 相关研究^[18]证明, Vimentin在EMT过程中也起到重要作用, 阻断表达可以使已经产生EMT的细胞再次上皮化, 且能减弱肿瘤细胞的侵袭能力, 试验中敲除70%的Vimentin即可显著减弱肿瘤细胞的侵袭转移能力. 本实验中结肠癌组织中表达明显高于正常肠黏膜, 且阳性表达多出现在E-cadherin表达下调或丢失的肿瘤细胞, 其阳性表达与合并淋巴结转移、远处转移及术后复发转移相关, Cox比例风险

名词解释

上皮-间质转化: 是指上皮细胞失去极性, 失去与基底膜的连接等上皮表型, 通过特定程序转化为具有间质表型的生物学过程, 从而获得了较高的侵袭、迁移、抗凋亡及降解细胞外基质的能力。

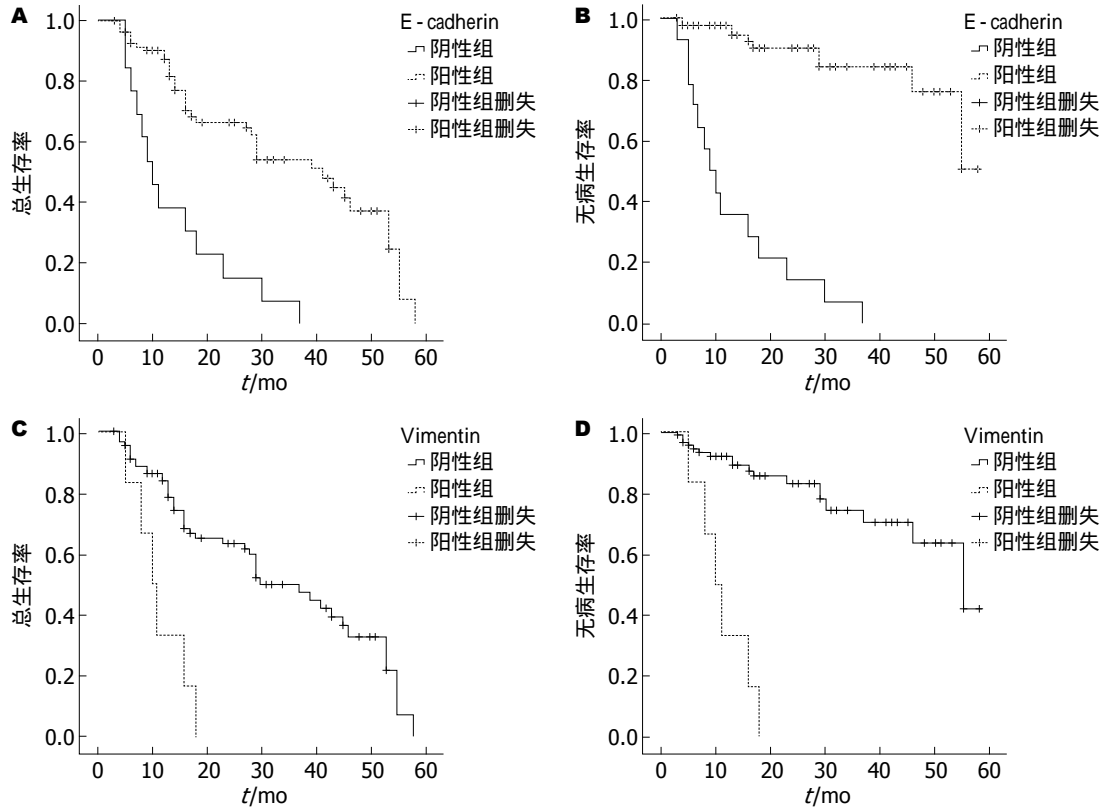


图 2 E-cadherin与Vimentin阳性表达与阴性表达OS及DFS比较. A: E-cadherin表达阳性组与阴性组OS比较; B: E-cadherin表达阳性组与阴性组DFS比较; C: Vimentin表达阳性组与阴性组OS比较; D: Vimentin表达阳性组与阴性组DFS比较. E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期.

模型单因素及多因素分析均显示, 其表达增强是患者术后复发转移的相关因素, 说明检测Vimentin可作为预测结肠癌患者术后复发转移的指标. 但其表达与肿瘤分化程度及TNM分期本研究尚未发现明显相关性, 考虑与本研究样本量较少、肿瘤组织分化程度及病理分期的差异较大有关.

在肿瘤发生发展过程中上皮表达丢失即E-cadherin表达下调或丢失合并间质标志物Vimentin表达升高, 提示肿瘤发生EMT, Loboda等^[19]发现, EMT的发生是导致结肠癌术后复发转移的危险因素. 本研究中E-cadherin和Vimentin表达呈负相关, 且多出现在肿瘤分化程度低, 伴淋巴结转移及远处转移的患者, 说明在结肠癌发生发展过程中出现了EMT, 并且伴随EMT的发生, 肿瘤恶性程度及术后复发转移风险也相应升高. E-cadherin和Vimentin异常表达的患者其OS及DFS均较对照组低, 说明伴有EMT的结肠癌患者预后更差. 以上研究结果均证明联合检测EMT标志物E-cadherin和Vimentin表达可作为预测结肠癌术后复发转移的生物学指标.

通过本研究及结合相关文献报道, 我们推测在结肠癌组织中发生了一定程度的EMT, 使得结肠癌细胞侵袭转移能力增强, 更容易发生复发转移, 而EMT标志物E-cadherin和Vimentin的异常表达为我们提供了一个可检测的靶点, 为结肠癌患者术后继续治疗提供一定参考. 但两者在EMT过程中的具体作用机制仍有待研究证实.

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 万德森. 我国结肠直肠癌的流行趋势及对策. *中华肿瘤杂志* 2011; 33: 481-483
- 3 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 2-12
- 4 邵红梅, 冯瑞, 朱红, 谢娟. 中国人群结肠直肠癌危险因素Meta分析. *中国慢性病预防与控制* 2014; 22: 174-177
- 5 Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 158-169 [PMID: 10100781 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01013.x]
- 6 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-

- mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]
- 7 Deng J, Xu X. Epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Chinese-German J Clinical Oncology* 2011; 10: 125-133 [DOI: 10.1007/s10330-011-0740-8]
- 8 Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3033-3046 [PMID: 21637948 DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1]
- 9 Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Syrigos K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest* 2009; 27: 1023-1037 [PMID: 19909018 DOI: 10.3109/07357900902769749]
- 10 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 11 赵化荣, 刘攀, 包永星. 新疆地区3748例老年恶性肿瘤的疾病谱分析. *实用医学杂志* 2011; 27: 2771-2773
- 12 艾克热木·玉苏甫, 帕尔哈提·沙依木, 王海江. 40岁以下及70岁以上结直肠癌患者临床病理特点及预后对比. *中国老年学杂志* 2014; 34: 4808-4810
- 13 Ye J, Wu D, Shen J, Wu P, Ni C, Chen J, Zhao J, Zhang T, Wang X, Huang J. Enrichment of colorectal cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition via CDH1 knockdown. *Mol Med Rep* 2012; 6: 507-512 [PMID: 22684815 DOI: 10.3892/mmr.2012.938]
- 14 Bruun J, Kolberg M, Nesland JM, Svindland A, Nesbakken A, Lothe RA. Prognostic Significance of β -Catenin, E-Cadherin, and SOX9 in Colorectal Cancer: Results from a Large Population-Representative Series. *Front Oncol* 2014; 4: 118 [PMID: 24904831 DOI: 10.1002/path.2727]
- 15 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 16 Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829 [PMID: 18539112 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009]
- 17 Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Goel A, Kusunoki M. Increased expression of Slug and Vimentin as novel predictive biomarkers for lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 2548-2557 [PMID: 24001454 DOI: 10.1093/carcin/bgt282]
- 18 McInroy L, Määttä A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 109-114 [PMID: 17585878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.036]
- 19 Loboda A, Nebozhyn MV, Watters JW, Buser CA, Shaw PM, Huang PS, Van't Veer L, Tollenaar RA, Jackson DB, Agrawal D, Dai H, Yeatman TJ. EMT is the dominant program in human colon cancer. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 9 [PMID: 21251323 DOI: 10.1186/1755-8794-4-9]

同行评价

本研究目标明确, 设计合理, 实验数据可靠, 具有一定的创新性, 研究有一定的科学意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响

傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋

背景资料

结肠癌造口患者近年来逐年增长和年轻化, 结肠癌造口术虽然可以挽救患者的生命, 但是因为肠造口术为违反生理状况的畸形, 患者承受了巨大的生理、心理和社会压力, 通过对结肠癌患者采取治疗性沟通方案, 旨在缓解结肠癌患者的心理压力, 提升幸福水平及生活质量。

傅晓瑾, 北京大学第一医院整形烧伤科 北京市 100034
赵杰, 王章, 北京大学第一医院普通外科 北京市 100034
张剑锋, 北京大学第一医院泌尿外科 北京市 100034
傅晓瑾, 主管护师, 主要从事伤口、造口、失禁的研究。
作者贡献分布: 本文由傅晓瑾、赵杰、王章及张剑锋共同完成。
通讯作者: 傅晓瑾, 主管护师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院整形烧伤科。
fuxiaojin1969@126.com
电话: 010-83572853
收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-23
接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy

Xiao-Jin Fu, Jie Zhao, Zhang Wang, Jian-Feng Zhang

Xiao-Jin Fu, Department of Plastic Surgery and Burns, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Jie Zhao, Zhang Wang, Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Jian-Feng Zhang, Department of Urological Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Correspondence to: Xiao-Jin Fu, Nurse in charge, Department of Plastic Surgery And Burns, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. fuxiaojin1969@126.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

同行评议者

周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Abstract

AIM: To explore the effect of therapeutic communication scheme on happiness level and

quality of life in patients after colostomy.

METHODS: One hundred and twenty patients who underwent colostomy after Miles operation were randomly divided into either an intervention group or a control group, with 60 cases in each group. The control group was given conventional nursing, and the intervention group implemented therapeutic communication scheme for nursing on the basis of routine nursing. The Memorial University of Newfoundland well-being scale (MUNSH) and Spitzer quality of life scale were used to assess the subjective happiness sense and the quality of life 15 days before and after operation.

RESULTS: The hospitalization time, transfusion time, time to liquid diet, time to ambulation, postoperative hospitalization time and complications were significantly lower in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). Positive factor, negative factor, subjective well-being and quality of life scores were not statistically significant between the two groups before intervention ($P > 0.05$), but differed significantly after intervention ($P < 0.01$). Compared with scores before intervention, subjective well-being and quality of life scores had a significant increase after intervention in the observation group ($P < 0.01$), but the control group had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Therapeutic communication

scheme is helpful to increase the level of happiness and enhance the quality of life in patients following colostomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Therapeutic communication; Colostomy; Level of happiness; Quality of life

Fu XJ, Zhao J, Wang Z, Zhang JF. Effect of therapeutic communication scheme on happiness level and quality of life in patients after colostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.846>

摘要

目的: 探讨治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响。

方法: 120例行Miles'手术的结肠癌造口患者随机分为干预组与对照组, 每组60例。对照组给予结肠癌造口患者常规的护理方案进行护理, 干预组患者在常规护理方案的基础上实施治疗性沟通方案进行护理。于手术前和手术后15 d采用纽芬兰纪念大学幸福感量表(Memorial University of Newfoundland Scale of Happiness, MUNSH)对患者主观幸福感受进行评价, 采用Spitzer生活质量总体评分量表对结肠癌造口患者的生活质量进行评价。

结果: 干预组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和并发症均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分和生活质量之间的差异无统计学意义($P>0.05$); 干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分和生活质量之间的差异均有统计学意义($P<0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的主观幸福评分和生活质量得以显著提升($P<0.01$), 对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 治疗性沟通方案有助于提高结肠癌造口患者幸福水平, 提升生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 治疗性沟通; 结肠癌造口; 幸福水平; 生活质量

核心提示: 治疗性沟通方案运用心理学与护理学方法等知识解决结肠癌造口患者最关心的问题、最需要的信息, 对于结肠癌造口患者实施有效的治疗性沟通方案, 能够使患者的生理和心理状态不断的完善, 有助于提高结肠癌造口患者幸福水平, 提升生活质量。

傅晓瑾, 赵杰, 王章, 张剑锋. 治疗性沟通方案对结肠癌造口患者幸福水平及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 846-851 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.846>

0 引言

结肠癌是一种十分常见的消化系统恶性肿瘤, 居消化系统癌的第2位, 外科治疗方式以手术为主, 其中经腹会阴联合切除术是低位结肠癌常见的手术方式, 以永久性的乙状结肠腹壁造口最常见^[1,2]。结肠癌造口往往会对患者的生理和心理的幸福水平及生活质量造成严重的影响^[3]。治疗性沟通方案通指的是通过护患之间的交流沟通为患者解决一定的生理、心理和社会等相关问题的科学护理方法, 是目前常用的心理治疗方式^[4,5]。本研究自2011年起对结肠癌患者采取治疗性沟通方案, 旨在缓解结肠癌患者的心理压力, 适应新的生活方式, 提升幸福水平及生活质量。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2011-01/2013-12于北京大学第一医院进行Miles'手术的结肠癌造口患者120例, 按照随机数字表法随机分为干预组与对照组, 每组60例。其中, 干预组男性33例, 女性27例, 平均年龄为50.8岁±6.2岁; 对照组男性35例, 女性25例, 平均年龄为51.3岁±6.5岁。两组患者之间的性别、年龄、教育水平等一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。本研究所有患者均知情同意, 而且经过北京大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 护理: 两组患者均给予相同的药物治疗方案。对照组给予结肠癌造口患者常规的护理方案进行护理, 包括适当的康复训练、合理饮食、家属的支持、自我护理的方法等方面。干预组患者在常规护理方案的基础上实施治疗性沟通方案进行护理, 护理人员经过

研究前沿

目前, 随着医学不断发展进步以及外科手术技术的发展, 使得结肠癌造口患者的治疗疗效在临床上取得了很大程度的改善, 在治疗过程中手术和护理配合发挥着至关重要的作用, 若患者无法返回手术之前的社会生活, 则康复的几率将大大降低。结肠癌造口患者在手术前后心理护理对于患者的康复具有积极作用。

■ 相关报道
2014年于志梅等指出治疗性沟通能够提高乳腺癌手术患者的自尊与希望水平, 提高患者的心理健康, 有利于患者的术后康复。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	干预组	对照组	统计量	P值
性别			0.135	0.714
男	33	35		
女	27	25		
年龄	50.8±6.2	51.3±6.5	0.284	0.817
学历			0.392	0.531
本科及以上	4	6		
大专	7	9		
高中	18	16		
初中及以下	31	29		
经济负担 ¹			0.003	0.960
较轻	15	13		
中等	38	42		
较重	7	5		

¹经济负担通过对患者进行调查问卷获得。

专门统一的治疗性沟通相关培训, 合格后加入本次研究中, 护理时间为手术之前2 d, 术后第3、6、9、12、15天, 每次1 h。具体护理方案分为手术前治疗性沟通和手术后治疗性沟通。手术前治疗性沟通方案包括: (1)入院后主动为患者介绍医院环境、责任医师和护士、注意事项等, 为建立好良好的信任感打好基础; (2)根据结肠癌造口患者的临床特征制定手术前和手术后的心理评估表, 于手术前2 d对指导患者填写心理评估表, 对患者的心理状态进行评估, 根据评估结果将患者的心理状态分为4类: 担心手术是否会成功, 担心手术预后, 担心影响性生活, 绝望。针对不同心理状态的患者进行不同的治疗性沟通方案。对于担心手术是否会成功的患者, 讲解目前手术的可靠性和手术完成之后会达到的效果, 使患者了解相关治疗知识和医疗工作者的丰富临床经验; 邀请手术成功者对即将进行手术的患者进行现身说法, 并根据患者的受教育的程度进行沟通, 使患者充分缓解紧张及恐惧情况, 对手术充满信心。对于担心手术预后的患者, 劝解患者尽量不要想象手术后的各种风险, 告诉他们疼痛都是暂时的, 使患者树立信心, 坚信可以攻克难关, 积极面对手术, 并使患者了解医疗工作者会根据实际状况制定个性化手术方案, 将风险降至最低, 使患者放心。对于担心影响性生活的患者, 此类患者一般存在严重的恐惧和焦虑, 对于该类型的患者需要配偶的充分配合, 最大程度

缓解患者的思想负担; 此外使其了解不良的情绪会影响治疗效果, 可能加重病情, 而积极的心态能够提升身体免疫力, 降低并发症的发生。对于绝望的患者, 先建立良好的护患关系, 动员家属给予患者充分的关心与支持, 积极与患者沟通, 增加患者的希望, 尽量满足患者的要求, 增加治疗的信心, 动员手术成功的病友进行现身说法, 多多鼓励患者; (3)手术后第3天指导患者填写心理评估表, 对患者的心理状态进行评估, 根据评估结果将患者的状态分为手术后疼痛不适, 担心存活, 自卑和担心影响生活质量。对于手术后疼痛不适的患者应用止痛泵, 并使患者了解禁食的目的, 定时对患者的嘴部进行擦拭, 鼓励患者积极治疗, 积极面对。对于担心存活的患者, 告知术后的治疗效果, 使患者了解自身的情况, 使患者了解结肠癌的远期存活率可高达数十年, 复发和转移率低。对于自卑和担心影响生活质量的患者, 通过多方面的正性评价, 使患者了解自身的价值, 并帮助患者认清负性的情绪和行为, 并引导患者体验积极和消极情绪对自卑的影响, 让患者正视自己的行为, 掌握自控技巧。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和术后并发症, 并于手术前和手术后15 d采用纽芬兰纪念大学幸福度量表(Memorial University of Newfoundland Scale of Happiness, MUNSH)^[6]对患者主观幸福感进行评价, 采用Spitzer生活质量总体评分量表^[7]对结肠癌造口患者的生活质量进行评价。MUNSH量表总共包含24个条目, 其中有14个体现正性与负性的体验, 10个体现正性与负性的情感, 正性与负性情感体验分别是0-24分, 总分为正性情感体验得分减去负性的情感体验得分, 得分范围为-24分-24分。Spitzer生活质量总体评分量表是目前测量癌症患者生活质量的常用量表, 信度和效度均十分良好, 他主要包括日常活动、健康、精神、支持和活动5个主题, 每个主题得分0-2分, 总分0-10分, 得分越高, 生活质量越好。数据的收集采用调查问卷的方式进行。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理, 对于定量数据采用mean±SD进行表示, 采用t检验; 计数资料均采用 χ^2 检验,

表 2 两组患者的临床观察指标和并发症比较

项目	干预组	对照组	统计量	P值
临床观察指标				
排气时间(d)	2.5 ± 0.7	3.8 ± 1.2	3.832	0.000
输液时间(d)	4.7 ± 1.1	8.3 ± 1.6	9.047	0.000
流质饮食时间(d)	3.3 ± 1.4	5.9 ± 2.0	2.360	0.024
下床活动时间(d)	3.2 ± 1.3	5.2 ± 2.2	2.196	0.037
术后住院时间(d)	5.9 ± 2.8	9.4 ± 3.7	4.285	0.000
并发症			4.577	0.032
造口感染	1	3		
造口回缩	0	1		
造口狭窄	0	0		
造口周围接触性皮炎	3	8		

■ 创新点

本研究将治疗性沟通方案应用于结肠癌造口患者的手术前后, 手术前将患者的心理状态分为四类: 担心手术是否会成功, 担心手术预后, 担心影响性生活, 绝望。手术后将患者的状态分为手术后疼痛不适, 担心存活, 自卑和担心影响生活质量。针对不同心理状态的患者进行不同的治疗性沟通方案。

表 3 两组患者干预后的幸福水平比较

项目	干预组	对照组	t值	P值
干预前				
正性因子	11.2 ± 3.7	10.9 ± 3.2	0.308	0.761
负性因子	6.8 ± 4.2	6.5 ± 3.0	0.352	0.720
主观幸福评分	4.4 ± 1.3	4.4 ± 1.1	0.093	0.947
干预后				
正性因子	18.5 ± 4.2	11.6 ± 3.3	8.065	0.000
负性因子	4.7 ± 2.6	6.5 ± 3.0	2.873	0.006
主观幸福评分	13.8 ± 3.6	5.1 ± 1.6	11.579	0.000

表 4 两组患者干预前后的生活质量比较

项目	干预组	对照组	t值	P值
干预前	5.7 ± 1.6	5.9 ± 2.0	0.326	0.735
干预后	8.2 ± 2.7	5.5 ± 2.2	6.852	0.000
t值	4.027	0.684		
P值	0.000	0.337		

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床观察指标和并发症比较 干预组患者的住院时间、输液时间、流质饮食时间、下床活动时间、术后住院时间和并发症均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者干预前后的幸福水平比较 干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异无统计学意义($P > 0.05$); 干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异均有统计学意

义($P < 0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的主观幸福评分得以显著提升($P < 0.01$), 对照组干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者干预前后的生活质量比较 干预前两组患者之间的生活质量评分之间的差异无统计学意义($P > 0.05$); 干预后两组患者之间的生活质量评分之间的差异均有统计学意义($P < 0.01$); 与干预前相比, 干预后干预组患者的生活质量评分得以显著提升($P < 0.01$), 对照组干预前后差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

结肠癌造口术是目前肠外科最常实施的一种

应用要点

本文将治疗性沟通方案应用于结肠癌造口患者的手术前后,可以有效地改善患者的手术状况和术后并发症的发生,还可以有效的提升患者的幸福水平和生活质量,在临床上具有很高的应用价值,因为多数的结肠癌造口患者具有消极治疗情绪和不配合的行为,利用该方案可以有效地提升患者的幸福水平和生活质量,对治疗具有明显的优势,值得临床推广。

手术,我国每年新增永久性造口患者约10万例,近些年来,结肠癌造口患者呈现逐年增长和年轻化趋势^[8,9]。结肠癌造口术虽然可以挽救患者的生命,但是因为肠造口术为违反生理状况的畸形,因此患者承受了巨大的生理、心理和社会压力^[10]。据报道^[11],结肠癌造口患者若6 mo内无法返回手术之前的社会生活,则康复的几率将大大降低。本研究通过对结肠癌患者采取治疗性沟通方案,旨在缓解结肠癌患者的心理压力,提升幸福水平及生活质量。

治疗性沟通方案是一种基于手术治疗和药物治疗之后的辅助性治疗,以医疗工作者为主,是一种与患者和家属的双向交流,从整体角度运用心理学与护理学方法等知识解决结肠癌造口患者最关心的问题、最需要的信息^[12,13]。根据每个患者在手术前后不同的心理状态制定个性化的护理方案^[14]。本研究对两组患者干预前后的幸福水平比较结果显示,干预前两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异无统计学意义;干预后两组患者之间的正性因子、负性因子、主观幸福评分之间的差异有统计学意义;与干预前相比,干预后干预组患者的主观幸福评分得以显著提升,对照组干预前后差异无统计学意义。该结果表明治疗性沟通方案能够显著提升患者的幸福水平,可能与治疗性沟通方案使患者充分了解了结肠癌造口的相关基础知识,及时调整了负性情绪,家属及时给予患者充分的关心与支持,增加了治疗的信心有密切的关系。

结肠癌造口术后会引发生活质量的下降,可能与以下原因有关^[8]:(1)受传统文化的影响,担心影响自己的形象,引发自卑心理;(2)缺乏造口护理的基本常识,未能及时解决遇到的问题;(3)担心肿瘤的转移或复发,心理状态脆弱;(4)受造口异味、排泄不受控制等生理因素的影响。有效的护理方案能够增加患者应对压力的能力,对于患者的康复发挥推动力的作用^[15,16]。本研究对两组患者干预前后的生活质量比较结果显示,干预前两组患者之间的生活质量评分之间的差异无统计学意义;干预后两组患者之间的生活质量评分之间的差异均有统计学意义;与干预前相比,干预后干预组患者的生活质量评分得以显著提

升,对照组干预前后差异无统计学意义。治疗性沟通能够及时的告知术后的治疗效果,使患者了解自身的情况,使患者了解结肠癌的远期存活率可高达数十年,复发和转移率低,使患者了解不良的情绪会影响治疗效果,加重病情,积极的心态能够提升身体免疫力,降低并发症的发生,通过配偶的配合,缓解了患者的思想负担。

总之,对于结肠癌造口患者实施有效的治疗性沟通方案,使患者的生理和心理状态能够不断的完善,有助于提高结肠癌造口患者幸福水平,提升生活质量。

4 参考文献

- 1 黄雪颖,白雅仙,刘亚景.运用罗伊适应模式对结肠癌造口术后患者的护理.临床合理用药杂志 2014; 7: 166-167
- 2 张春兰,莫佩妙.结肠癌患者围手术期护理体会.吉林医学 2011; 32: 159-160
- 3 李伟,宋晓梅.延续护理在出院永久性肠造口患者中的应用.实用临床医药杂志 2012; 16: 8-10
- 4 Wnuk M, Marcinkowski JT, Fobair P. The relationship of purpose in life and hope in shaping happiness among patients with cancer in Poland. *J Psychosoc Oncol* 2012; 30: 461-483 [PMID: 22747108 DOI: 10.1080/07347332.2012.684988]
- 5 von Blanckenburg P, Schuricht F, Albert US, Rief W, Nestoriuc Y. Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 426 [PMID: 24047450 DOI: 10.1186/1471-2407-13-426]
- 6 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册增订版.北京:中国心理卫生杂志社,1999: 86
- 7 Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993; 2: 369-395 [PMID: 8161975]
- 8 孙媛.永久性结肠造口病人自我效能感与希望水平的调查研究.护理研究 2014; 11: 1335-1337
- 9 李明,于泉波,赵辉.经会阴平面超低位直肠前切除术治疗低位直肠癌39例.世界华人消化杂志 2012; 20: 888-890
- 10 张蓉萍,黄蕾,张薇.健康教育路径在直肠癌结肠造口患者护理中的应用.哈尔滨医药 2011; 31: 309-310
- 11 唐珩,张培俊,李艳华,马庆杰.利多卡因联合帕瑞昔布在老年人腹腔镜结肠癌根治术中的应用.世界华人消化杂志 2014; 22: 2059-2063
- 12 Popa-Velea O, Cernat B, Tambu A. Influence of personalized therapeutic approach on quality of life and psychiatric comorbidity in patients with advanced colonic cancer requiring palliative care. *J Med Life* 2010; 3: 343-347 [PMID: 20945827]
- 13 Rodriguez KL, Bayliss N, Alexander SC, Jeffreys AS, Olsen MK, Pollak KI, Kennifer SL, Tulskey JA, Arnold RM. How oncologists and their patients with advanced cancer communicate about health-related quality of life. *Psychooncology* 2010; 19: 490-499 [PMID: 19449348 DOI: 10.1002/pon.1579]

- 14 于志梅, 田宏, 孙海微. 治疗性沟通方案对乳腺癌手术患者自尊及希望水平的影响. 中华现代护理杂志 2014; 9: 999-1003
- 15 Rawdin B, Evans C, Rabow MW. The relationships among hope, pain, psychological distress, and spiritual well-being in oncology outpatients. *J Palliat Med* 2013; 16: 167-172 [PMID: 23101471 DOI: 10.1089/jpm.2012.0223]
- 16 Sachs E, Kolva E, Pessin H, Rosenfeld B, Breitbart W. On sinking and swimming: the dialectic of hope, hopelessness, and acceptance in terminal cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 121-127 [PMID: 22556280 DOI: 10.1177/1049909112445371]

□同行评价
本研究内容尚可,
有一定的实用性.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系

盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民

□背景资料

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 侵袭和转移是影响患者生命和治疗效果的主要原因, CD151在肿瘤细胞迁移中起重要作用, 是肿瘤转移的重要分子基础。越来越多的证据显示在结直肠癌形成和肿瘤侵袭过程中发生了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

盛霞, 沈晶莹, 上海中医药大学附属普陀医院病理科 上海市 200062
刘红胜, 杭州市萧山区第一人民医院病理科 浙江省杭州市 311200
冯雯, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062
盛霞, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤病理的研究。
上海市教委科研基金资助项目, No. 2011JW59
作者贡献分布: 此课题由盛霞与秦建民设计; 研究过程由盛霞、沈晶莹及冯雯操作完成; 数据分析及论文写作由盛霞与刘红胜完成。
通讯作者: 秦建民, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科。
jianminqin68@hotmail.com
电话: 021-22233219
收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-12-29
接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer

Xia Sheng, Hong-Sheng Liu, Jing-Ying Shen, Wen Feng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Jing-Ying Shen, Department of Pathology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Hong-Sheng Liu, Department of Pathology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China
Wen Feng, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Supported by: Scientific Research Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 2011JW59
Correspondence to: Jian-Min Qin, Chief Physician, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. jianminqin68@hotmail.com
Received: 2014-09-30 Revised: 2014-12-29

□同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院;
刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between CD151 and Integrin $\alpha 6$ expression and clinicopathological parameters in colorectal cancer, and analyze the role of the two proteins in epithelial-mesenchymal transition (EMT).

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect the expression of CD151, Integrin $\alpha 6$, E-cadherin and Vimentin in 132 colorectal cancer specimens using tissue microarray.

RESULTS: The positive rates of CD151 and Integrin $\alpha 6$ in colorectal cancer tissues were 65.9% and 75.7%, respectively, significantly higher than those in tumor-adjacent normal tissues. CD151 and Integrin $\alpha 6$ expression was closely related with the depth of invasion and lymph node metastasis, while the expression of CD151 was closely associated with low E-cadherin expression and high Vimentin expression.

CONCLUSION: CD151 may accelerate the invasion and metastasis of colorectal cancer by promoting EMT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; CD151; Integrin $\alpha 6$; Epithelial-mesenchymal transition

Sheng X, Liu HS, Shen JY, Feng W, Qin JM.

Relationship between expression of CD151 and Integrin $\alpha 6$ and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.852>

摘要

目的: 研究结直肠癌组织中CD151及整合素 $\alpha 6$ 的表达, 探讨他们与结直肠癌临床病理因素及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关系。

方法: 132例结直肠癌制成2张组织芯片, 以30例癌旁组织作对照, 采用免疫组织化学检测其中CD151、整合素 $\alpha 6$ 及E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达, 分析比较前两种蛋白与结直肠癌临床病理因素之间的关系及其与上皮间质表达标志物之间的关系。

结果: 结直肠癌组织中CD151及整合素 $\alpha 6$ 表达阳性率分别为65.9%和75.7%, 均高于癌旁组织; CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均与肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关; CD151在结直肠癌中表达还与E-cadherin的低表达、Vimentin的高表达密切相关。

结论: CD151和整合素 $\alpha 6$ 通过促进EMT促进结直肠癌浸润转移, 为研究结直肠癌EMT发生机制提供新的思路, 同时为CD151作为肠癌的靶向治疗指标提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; CD151; 整合素 $\alpha 6$; 上皮间质转化

核心提示: CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达与肿瘤浸润深度及淋巴结转移密切相关; CD151在结直肠癌中表达还与E-钙黏蛋白(E-cadherin)的低表达、波形蛋白(Vimentin)的高表达密切相关。CD151和整合素 $\alpha 6$ 通过促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进结直肠癌浸润转移, 为研究结直肠癌EMT发生机制提供新的思路。

盛霞, 刘红胜, 沈晶莹, 冯雯, 秦建民. CD151及整合素 $\alpha 6$ 在肠癌中的表达及其与上皮间质转化的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/852.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.852>

0 引言

细胞表面蛋白CD151是四次跨膜家族(transmembrane 4 superfamily, TMSF4)中唯一的癌基因, 我们在前期的研究工作中发现CD151在结直肠癌组织中的表达与肿瘤的分化程度、临床分期及淋巴结转移密切相关, 但其具体作用机制不明^[1]。研究^[2,3]表明, CD151蛋白与整合素的多种亚型结合, 将来自细胞外基质的促细胞迁移和血管形成信号向细胞内转导, 同时又担负着将细胞内信号转导到细胞外的双向调节功能, 有利于癌细胞的浸润和远处转移。有报道CD151在肝细胞肝癌中促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。因此, 本研究通过免疫组织化学检测CD151、整合素 $\alpha 6$ 蛋白及E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达, 分析他们与结直肠癌临床病理因素的关系; 探讨四者之间的相互关系, 初步了解CD151与结直肠癌EMT的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2012-12上海中医药大学附属普陀医院原发性结直肠癌手术切除标本132例, 由两名有经验的病理医师复片分级: 其中高分化腺癌12例, 中分化腺癌50例, 低分化腺癌70例; 结直肠癌中有淋巴结转移44例, 无淋巴结转移88例。132例标本制成组织芯片2张, 每个样片均上样2个有代表性的点, 同时取30例癌旁正常肠黏膜组织作对照。所有标本经4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 分别进行HE和免疫组织化学染色。

试剂: 鼠抗人CD151单克隆抗体抗体购自eBioscience公司(Catalog Number: 16-1519, clone: 50-6), 浓度1:100; 整合素 $\alpha 6$ 单克隆抗体购自Abcam公司, 浓度1:100; 其余抗体及免疫组织化学试剂盒、显色液均购自福州迈新生物技术公司产品。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 免疫组织化学采用Envision二步法, 用已知阳性切片组织作阳性对照, 阴性对照用PBS代替一抗。

1.2.2 结果评定: CD151、整合素 $\alpha 6$ 产物为棕黄色颗粒, 分别位于肿瘤细胞膜和/或胞浆内。综合考虑切片中阳性细胞所占观察同类细胞数的百分比和阳性细胞着色强度, 采用双评分半定

□ 研发前沿

CD151在肝细胞肝癌中促进EMT; CD151在消化系统肿瘤中均有表达并且与肿瘤的转移侵袭成正相关, 有望成为预测消化系统肿瘤预后的肿瘤标志和治疗分子靶标。

□ 相关报道

CD151与多种肿瘤的预后密切相关, 并与整合素形成复合体促进肿瘤的浸润及转移。CD151在肝胆管细胞癌中起到促进EMT的作用。

创新点

通过组织学实验
结直肠癌组织中
CD151、整合素
 $\alpha 6 \beta 1$ 与结直肠癌
分化程度、临床
分期、淋巴结转
移及预后之间的
关系;分析CD151
与上皮性标志
物E-钙黏蛋白
(E-cadherin)及间
质性标志物波形
蛋白(Vimentin)
之间的关系,观
察结直肠癌中
CD151功能状态
与结直肠癌EMT
的关系,揭示
CD151促进结直
肠癌转移的可能
途径。

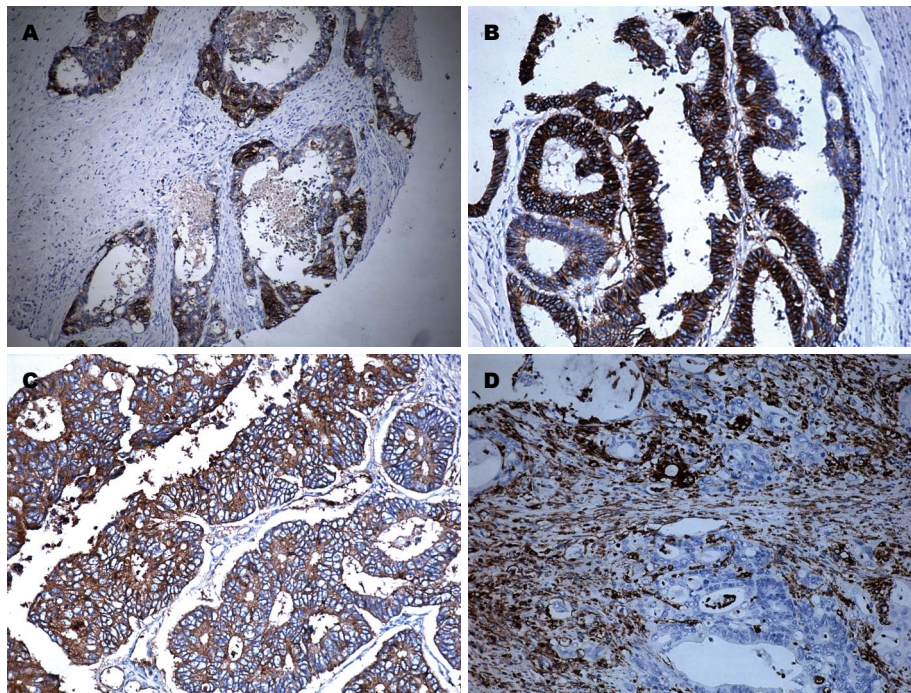


图1 CD151、整合素 $\alpha 6$ 、E-cadherin、Vimentin在结直肠癌组织中的表达($\times 200$)。A: CD151; B: 整合素 $\alpha 6$; C: E-cadherin; D: Vimentin。E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

量法进行评分: 阳性细胞 $<25\%$ 为1分, $26\%-50\%$ 为2分, $51\%-75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分。着色强度按切片中细胞着色有无及深浅计分: 细胞无着色0分, 浅黄色1分, 黄色2分, 棕褐色3分。将两分值相加, <3 分判为阴性, ≥ 3 分判为阳性。E-cadherin和Vimentin阳性信号均定位于肿瘤细胞胞质, E-cadherin在部分肿瘤细胞胞膜有表达。

统计学处理 应用SPSS15.0统计软件, CD151、整合素 $\alpha 6$ 的表达与临床病理因素之间的关系采用 χ^2 检验, 各蛋白之间的相关性采用Spearman等级相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD151、整合素 $\alpha 6$ 和E-cadherin、Vimentin在结直肠癌组织中的表达 免疫组织化学检测结果显示(图1): CD151蛋白阳性信号位于肿瘤细胞的胞质, 部分胞膜见着色(图1A), 阳性率为 $65.9\%(87/132)$; 整合素 $\alpha 6$ 蛋白阳性信号位于肿瘤细胞的胞质(图1B), 阳性率 $75.7\%(100/132)$; 两者在癌旁均阴性或弱阳性。E-cadherin、Vimentin蛋白以肿瘤细胞胞质或部分胞膜出现棕黄色颗粒判定为阳性(图1C, D), 阳性率分别为 $77.3\%(102/132)$ 和 $18.9\%(25/132)$ 。

2.2 CD151和整合素 $\alpha 6$ 在结直肠癌中表达与临

床病理因素的相关性 CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均与肿瘤的浸润深度及淋巴结转移的相关性有统计学意义($P<0.05$), CD151阳性的患者具有较低的肿瘤分化程度, 淋巴结转移。而肿块大小及肿瘤细胞的分化程度与CD151和整合素 $\alpha 6$ 的表达均无相关性(表1)。

2.3 CD151和整合素 $\alpha 6$ 表达与E-cadherin、Vimentin之间的关系 统计学分析结果表明, CD151在结直肠癌中表达与E-cadherin的低表达、Vimentin的高表达密切相关(表2); 而整合素 $\alpha 6$ 与E-cadherin、Vimentin表达之间的相关性无统计学意义(表3)。

3 讨论

EMT是在多细胞生物胚胎发育过程和组织重建中存在的现象, 最近的研究^[4]发现EMT与上皮性恶性肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关, 他是许多肿瘤进展的特性, 与获得侵袭性形态有关。EMT的发生涉及到多个信号转导通路和复杂的分子机制, 目前其具体机制尚未完全阐明, 可能与钙黏蛋白、生长因子、转录因子及微环境有关。上皮细胞发生EMT的重要特征为: 上皮性标志物钙黏蛋白E-cadherin表达的降低或缺失; 间质细胞表型的获得-Vimentin等间叶标志物的上调; 细胞形态间质化; 细胞运动能力增强, 肿瘤细胞也

应用要点

随着对CD151在结
直肠癌浸润转移
中的作用及机制
研究不断深入, 为
靶向抑制CD151等
的治疗方法防治
结直肠癌进展提
供了可能。

表 1 CD151和整合素 $\alpha 6$ 与结直肠癌临床病理因素的关系

临床病理资料	CD151		P值	整合素 $\alpha 6$		P值
	-	+		-	+	
肿块大小(cm)			0.414			0.074
<5	34	71		29	76	
5	11	16		3	24	
分化			0.074			0.106
高-中	26	36		19	43	
低	19	51		13	57	
浸润			0.000			0.000
肌层	33	22		30	25	
浆膜(外)	12	65		2	75	
淋巴结转移			0.002			0.004
有	7	37		4	40	
无	38	50		28	60	

名词解释

上皮细胞间质转化(EMT): 指在生理或病理情况下发生上皮细胞与间质细胞之间的转变, 同时伴随细胞形态与相关基因表达的改变, 在此过程中上皮细胞顶-底极性改变、桥粒等紧密连接结构消失、细胞骨架重组, 波形蛋白表达上调、角蛋白表达下调, 从而使细胞离体、获得迁移能力, 并能抵抗细胞凋亡。

表 2 结直肠癌组织中CD151表达与E-cadherin、Vimentin之间的相关性

CD151	E-cadherin		Vimentin	
	-	+	-	+
-	7	38	39	6
+	29	58	51	36
r值	-0.189		0.285	
P值	0.030		0.001	

表 3 结直肠癌组织中整合素 $\alpha 6$ 表达与E-cadherin、Vimentin之间的相关性

整合素 $\alpha 6$	E-cadherin		Vimentin	
	-	+	-	+
-	8	24	23	9
+	28	72	67	33
r值	0.029		0.645	
P值	0.742		0.610	

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

E-cadherin: E-钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

就具有了更强的侵袭力^[5,6]。在EMT的过程中, E-cadherin表达的减少或丢失是最重要的变化, 也是评估EMT的主要标志。EMT在结直肠癌的发生发展中起着重要的作用, 是肿瘤细胞侵袭转移的重要机制^[7]。

CD151在多种肿瘤组织中过表达, 如前列腺癌、肺癌、胃癌、乳腺癌等, 是TMSF4家族中唯一的癌基因, 与肿瘤的预后密切相关。研究^[8]显示CD151在前列腺癌肿瘤细胞的表达明显高于前列腺增生的细胞, 且分化好的前列腺癌肿瘤细胞CD151的表达明显低于分化差的前列腺癌肿瘤细胞。对非小细胞肺癌的表达与预后的研究^[9]表明, CD151表达的患者预后较不表达的差。CD151的过表达已成为胃癌独立的预后因素, 有望成为进展期胃癌患者靶向治疗的靶点^[10]。CD151过表达与乳腺癌肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期及雌激素孕激素的失表达密切相关, 是乳腺癌潜在的分子靶向治疗的靶点和独立的预后因素^[11]。体外实验发

现, CD151通过与整合素 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 形成复合体, 促进HepG2细胞的转移^[11]。CD151在消化系肿瘤中均有表达并且与肿瘤的转移侵袭成正相关, 其对消化系肿瘤侵袭转移的影响机制与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、整合素(如 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 6$)及其他四跨膜蛋白(如CD9、CD82和CD81)相关; CD151有望成为预测消化系肿瘤预后的肿瘤标志和治疗的分子靶标^[11,12]。

本研究采用免疫组织化学检测了132例结直肠癌组织中CD151、整合素 $\alpha 6$ 的表达情况, 并分析比较他们与肿瘤细胞分化程度、浸润深度及有无淋巴结转移的表达差异。结果发现CD151、整合素 $\alpha 6$ 在结直肠癌灶中的表达高于正常组织, CD151、整合素 $\alpha 6$ 在有淋巴结转移组中的阳性率也明显高于无转移组。这些发现提示CD151与整合素 $\alpha 6$ 可能与结直肠癌的发生有关。这与我们前期研究^[1]结果一致; 同时, CD151-整合素复合体的形成是细

同行评价

本文中重点研究CD151和整合素在结直肠癌中的表达和EMT之间的关系, 文章的设计有一定的科学性和先进性, 并结合临床实际, 有一定的使用性, 通过研究提出了两者与临床病理指标之间的关联性。同时, 作者紧密结合相关文献, 展开了讨论, 对于临床工作有一定的帮助。

胞迁移信号从细胞外向细胞内传递的关键环节。抗CD151抗体和抗整合素 $\alpha 6$ 抗体作用后的白细胞在纤维黏连蛋白上的连接减少, 表明CD151整合素 $\alpha 6$ 复合体在细胞迁移中起关键作用^[13,14]。越来越多的证据显示在人结直肠癌形成和肿瘤侵袭过程中发生了EMT, 在EMT介导结直肠癌发生发展过程中伴随着众多信号通路的激活, 将胞外信号传导入胞内引起E-cadherin、Vimentin等异常、表型改变、基底膜降解、上皮细胞向间质转变和细胞迁移等一系列变化, 最终导致正常结肠上皮细胞转变为肠癌细胞^[15]。本研究中, 在分析CD151和整合素 $\alpha 6$ 与EMT的标志物E-cadherin、Vimentin之间的关系时我们发现, CD151的高表达伴随着E-cadherin的低表达及Vimentin的高表达, 且CD151的表达与肿瘤细胞的低分化、浸润至浆膜层及淋巴结转移密切相关; 这说明CD151可能通过下调E-cadherin的表达促进EMT, 促进结直肠癌的浸润转移。

总之, CD151与结直肠癌的浸润转移密切相关。其主要机制之一可能是通过促进结直肠癌EMT, 除了与文献报道的整合素 $\alpha 6$ 形成复合体, 可能还与其他信号通路有关, 有待进一步研究证实。借助靶向抑制CD151等的治疗方法为防止肿瘤进展提供了可能, 此外, EMT信号传导通路中的关键分子整合素、转化生长因子等将来也有可能成为阻断EMT的重要靶点。

4 参考文献

- 1 盛霞, 张隆, 蔡瑞霞, 沈晶莹. 结直肠癌组织中CD151表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2009; 25: 298-301
- 2 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Wu FZ, Ding ZB, Hu MY, Xu Y, Song ZJ, Wang ZJ, Wu JC, Bai DS, Li JC, Liu KD, Fan J. Role of overexpression of CD151 and/or c-Met in predicting prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 491-503 [PMID: 19065669 DOI: 10.1002/hep.22639]
- 3 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Huang XY, Shi YH, Ding ZB, Wang XY, Devbhandari RP, Fan J. CD151 amplifies signaling by integrin $\alpha 6 \beta 1$ to PI3K and induces the epithelial-mesenchymal transition in HCC cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 1629-1641.e15 [PMID: 21320503 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.008]
- 4 庄铭锴, 陈丰霖. 上皮间质转化相关的生物标志在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3204-3210
- 5 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- 6 Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134 [PMID: 20490631 DOI: 10.1007/s10911]
- 7 朱淑珍, 张红河, 来茂德. 上皮间质转化与结直肠癌转移. 中华病理学杂志 2013; 42: 490-493
- 8 Palmer TD, Martínez CH, Vasquez C, Hebron KE, Jones-Paris C, Arnold SA, Chan SM, Chalasani V, Gomez-Lemus JA, Williams AK, Chin JL, Giannico GA, Ketova T, Lewis JD, Zijlstra A. Integrin-free tetraspanin CD151 can inhibit tumor cell motility upon clustering and is a clinical indicator of prostate cancer progression. *Cancer Res* 2014; 74: 173-187 [PMID: 24220242 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 9 Kwon MJ, Seo J, Kim YJ, Kwon MJ, Choi JY, Kim TE, Lee DH, Park S, Shin YK, Han J, Choi YL. Prognostic significance of CD151 overexpression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 81: 109-116 [PMID: 23570797 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.03.014]
- 10 Ha SY, Do IG, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim KM, Sohn TS. CD151 overexpression is associated with poor prognosis in patients with pT3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1099-1106 [PMID: 24306658 DOI: 10.1245/s10434-013-3339-1]
- 11 Kwon MJ, Park S, Choi JY, Oh E, Kim YJ, Park YH, Cho EY, Kwon MJ, Nam SJ, Im YH, Shin YK, Choi YL. Clinical significance of CD151 overexpression in subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 923-930 [PMID: 22294188 DOI: 10.1038/bjc.2012.11]
- 12 Fei Y, Wang J, Liu W, Zuo H, Qin J, Wang D, Zeng H, Liu Z. CD151 promotes cancer cell metastasis via integrins $\alpha 3 \beta 1$ and $\alpha 6 \beta 1$ in vitro. *Mol Med Rep* 2012; 6: 1226-1230 [PMID: 23007325 DOI: 10.3892/mmr.2012.1095]
- 13 何磊, 郭传勇. CD151与消化系统肿瘤侵袭转移相关性的研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 237-240
- 14 Zevian S, Winterwood NE, Stipp CS. Structure-function analysis of tetraspanin CD151 reveals distinct requirements for tumor cell behaviors mediated by $\alpha 3 \beta 1$ versus $\alpha 6 \beta 4$ integrin. *J Biol Chem* 2011; 286: 7496-7506 [PMID: 21193415 DOI: 10.1074/jbc.M110.173583]
- 15 朱庆超, 秦环龙. 上皮细胞间质转化在大肠癌发生发展中的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1949-1956

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明, 河北医科大学第四医院外二科 河北省石家庄市 050000

牛文博, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤外科方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由牛文博完成; 此课题由牛文博、李志颖、周超熙、王贵英及于跃明等设计; 研究过程由牛文博与李志颖操作完成; 数据分析由牛文博、周超熙及王贵英等完成; 本论文写作由牛文博完成。

通讯作者: 牛文博, 主治医师, 050000, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外二科. 39728149@qq.com
电话: 0311-85095347

收稿日期: 2014-11-29 修回日期: 2014-12-27

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Chao-Xi Zhou, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu

Wen-Bo Niu, Zhi-Ying Li, Chao-Xi Zhou, Gui-Ying Wang, Yue-Ming Yu, Department of Surgery II, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Wen-Bo Niu, Attending Physician, Department of Surgery II, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 12 Health Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. 39728149@qq.com

Received: 2014-11-29 Revised: 2014-12-27

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer.

METHODS: Clinical data for 108 patients who underwent laparoscopic surgery for colorectal cancer at the Fourth Hospital of

Hebei Medical University from January 2012 to January 2014 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into either an observation group or a control group. The observation group was given early postoperative enteral nutrition, and the control group was given parenteral nutrition support. Blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin (TBil), albumin (Alb), alanine aminotransferase (ALT), serum total protein (TP) and pre-albumin before and seven days after surgery, time to anal exhaust, hospital stay, hospital cost and morbidity were compared for the two groups.

RESULTS: The changes in ALT, Alb and TP were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Postoperative BUN and TBil did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The time to anal exhaust and hospital stay were significantly shorter and hospital cost was significantly less in the observation group ($P < 0.05$). The rate of infectious complications did not differ significantly between the two groups (3.70% vs 5.55%, $P > 0.05$). Complications were cured after conservative treatment. There were no deaths.

CONCLUSION: Early enteral nutrition in patients after laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer can significantly improve the nutritional status of patients, accelerate the recovery of bowel function, and reduce hospitalization time and nutritional costs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

腹腔镜结肠癌手术是临床中治疗结肠癌的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是如何降低患者术后营养不良的发生率是医师们关注的重点。

同行评议者

宋军, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

研发前沿

本研究中对术后早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后的影响进行了探究, 了解其可行性与临床效果, 从而为该病提供参考。

Key Words: Laparoscopy; Early enteral nutrition; Colorectal cancer surgery

Niu WB, Li ZY, Zhou CX, Wang GY, Yu YM. Clinical effects of early enteral nutrition in patients after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 857-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.857>

摘要

目的: 探讨早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响。

方法: 采取回顾性方法对河北医科大学第四医院2012-01/2014-01接受治疗的108例结直肠癌患者的临床资料进行分析。所有患者均采用腹腔镜结直肠癌手术治疗。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 观察组患者术后给予早期肠内营养支持, 对照组患者给予肠外营养支持。对比两组患者术前及术后7 d尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总蛋白(total protein, TP)和前白蛋白(pre albumin, Pa)的变化, 术后肛门排气时间、住院时间、住院费用和并发症发生率。

结果: 术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者, 所用营养费用显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组感染性并发症发生率为3.70%, 对照组感染性并发症发生率为5.55%。两组患者感染性并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。并发症均经保守治疗治愈。两组均无死亡病例。

结论: 腹腔镜辅助式结直肠癌手术中早期肠内营养能够显著提高患者术后的营养状态, 加快肠道功能的恢复, 减少住院时间和营养费用, 可以在临床上进一步地推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 早期肠内营养; 结直肠癌手术

核心提示: 临床中早期肠内营养应用到腹腔镜结直肠癌手术治疗是可行的, 术后恢复比较快, 并发症少, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

牛文博, 李志颖, 周超熙, 王贵英, 于跃明. 肠癌手术中行早期肠内营养对患者术后营养状态的提高作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 857-861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/857.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.857>

0 引言

结直肠癌是常见的消化系恶性肿瘤, 多发于60岁以上的老年人, 且近年来发病率逐渐升高^[1]。随着医疗水平的不断提高和新技术的应用, 腹腔镜技术在临床上得到广泛的应用, 腹腔镜手术具有术野更加清晰, 且创伤也小, 术后并发症也比较少, 因此, 目前临床中采用腹腔镜辅助式结直肠癌手术越来越多^[2]。但是术后由于创伤、术前禁食和应激等因素会导致老年人消化和吸收功能降低, 因此有20%-80%的患者术后会发生围手术期营养不良^[3]。有研究^[4]指出, 术后早期肠内营养支持可以改善结直肠癌患者的免疫功能, 因此本文对早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响进行了研究, 具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01河北医科大学第四医院108例结直肠癌手术患者的临床资料, 男性66例, 女性42例, 年龄为42-77岁, 平均年龄为66.65岁 \pm 4.45岁。两组患者的年龄、性别、病情严重程度等差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)经临床诊断为结直肠癌患者; (2)肿瘤可以切除; (3)术前无显著肠梗阻症状患者; (4)术前未发生远处转移; (5)术前3 mo未接受过放疗和化疗者; (6)自愿参加本项研究者。排除指标: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种免疫系统疾病或急慢性疾病者; (3)严重的精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 术后营养: (1)观察组: 观察组患者采用术后早期肠内营养^[5]。观察组患者术后第1天以30 mL/h的速率自胃肠营养管泵入500 mL的5%葡萄糖溶液。术后第2天起自胃肠营养管泵

相关报道

临床中对于腹腔镜结直肠癌术后患者的营养状况的报道已经有许多, 但是并未明确降低患者术后营养不良发生率的有效方法, 因此本文的研究重点为术后早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响。

表 1 两组患者术前术后检测指标的变化 (mean ± SD)

检测项目	观察组		对照组		t值	P值
	术前	术后7 d	术前	术后7 d		
BUN(mmol/L)	4.28 ± 1.39	4.56 ± 1.09	4.57 ± 1.37	4.75 ± 1.25	1.863	0.063
ALT(U/L)	11.05 ± 5.16	21.07 ± 10.16	10.89 ± 6.24	44.56 ± 20.64	2.364	0.016
TBil(μmol/L)	11.56 ± 7.46	11.15 ± 5.64	10.65 ± 5.78	16.67 ± 4.56	1.533	0.077
TP(g/L)	64.73 ± 4.54	65.61 ± 6.52	65.02 ± 4.93	57.04 ± 4.46	2.164	0.029
Alb(g/L)	38.15 ± 2.57	39.21 ± 2.73	38.71 ± 3.12	33.65 ± 1.96	1.996	0.031
Pa(mg/L)	215.4 ± 36.7	239.5 ± 40.3	219.6 ± 40.5	240.7 ± 40.4	1.468	0.082

BUN: 尿素氮; TBil: 总胆红素; Alb: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TP: 血清总蛋白; Pa: 前白蛋白.

表 2 两组患者术后肛门排气时间、住院时间、营养费用 ($n = 54$, mean ± SD)

分组	肛门排气时间(h)	住院时间(d)	营养费用(元)
观察组	53.40 ± 11.30	13.10 ± 1.25	2272.40 ± 213.30
对照组	75.30 ± 12.70	16.80 ± 2.41	3912.30 ± 224.70
t值	2.364	2.273	1.996
P值	0.016	0.025	0.031

入荷兰Nutricia能全力营养制剂(pH 6.6, 蛋白质40 g, 总渗透压250 mOsm/L, 1000 mL可以供能4184 kJ). 术后2-4 d按Hams-Benedict公式计算的1.0-1.2倍机体基础能量消耗(basal energy expenditure, BEE)量的1/3、2/3及全量缓慢持续泵入能全力营养制剂, 总量约1500-2000 mL. 术后4-7 d用法及速度同术后第4天. 术后8 d停止营养制剂的泵入, 患者进食半流饮食; (2)对照组: 对照组患者采用肠外营养支持^[6]. 术后24 h内开始给予葡萄糖、氨基酸、脂肪乳全合一营养制剂, 由静脉补充. 术后7 d患者进食半流饮食.

1.2.2 观察指标: 对比两组患者术前及术后7 d的尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总蛋白(total protein, TP)和前白蛋白(pre albumin, Pa)的变化, 术后肛门排气时间、住院时间、住院费用和并发症发生率.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计量结果用mean ± SD表示, 采用独立样本t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术前术后检测指标的变化 研究结

果显示, 术前两组患者的各项检测指标均无显著差异, 不具有统计学意义($P > 0.05$). 术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后肛门排气时间、住院时间、营养费用 研究结果显示, 观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者, 所用营养费用显著低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者术后并发症发生情况 研究结果显示, 观察组感染性并发症2例, 其中腹腔感染1例, 肺部感染1例, 感染性并发症发生率为3.70%. 对照组发生感染性并发症3例. 其中腹腔感染2例, 肺部感染1例, 感染性并发症发生率为5.55%. 两组患者感染性并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$). 并发症均经保守治疗治愈. 两组均无死亡病例.

3 讨论

由于考虑吻合口的并发症等情况, 因此结直肠癌手术患者在术后会要求延迟进食时间和限制进食量^[7,8]. 部分患者术前就已经存在不同程度的营养不良和免疫功能低下, 手术过程中受到麻醉和创伤等应激后会使患者的分解代谢

创新点

腹腔镜结直肠癌术后患者的营养状况一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述术后早期肠内营养的应用对患者术后的临床效果, 对以后的治疗具有较强的指导作用.

应用要点

本研究是从临床角度出发, 探讨早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响, 进一步探讨其优越性, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

■名词解释

淤胆:即胆汁淤积(cholestasis),是由胆汁生成障碍或胆汁流动障碍所致的一组疾病共同的临床症状,又名胆汁淤积综合征;
内毒素:内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分,叫做脂多糖。其毒性成分主要为类脂质A,位于细胞壁的最外层,覆盖于细胞壁的黏肽上,耐热而稳定,抗原性弱。

显著增加,进一步加重患者的营养不良状况,最终导致患者机体的免疫功能、应激能力和愈合能力显著降低^[9,10]。临床上应对此种并发症的传统方式多为肠外营养,肠外营养虽然能够在一定程度上改善患者的营养状况,但是由于静脉补充大量的脂肪乳和氨基酸,可能会使胃肠道激素受到抑制,造成迷走神经兴奋,最终抑制胃肠动力使患者肠黏膜萎缩的发生率显著增加^[11]。有研究^[12]指出,术后早期肠内营养能够很好地解决肠外营养的不足之处,因此本文对早期肠内营养对腹腔镜结直肠癌术后患者的影响进行了探究。

对两组患者术前及术后7 d的BUN、TBil、Alb、ALT、TP和Pa的变化进行对比,结果显示,术前两组患者的各项指标无显著差异,不具有统计学意义($P>0.05$)。术后观察组患者在ALT、Alb和TP上的改变显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后的BUN、TBil、Pa较对照组患者差异不具有统计学意义($P>0.05$)。这在韩芳等^[13]的研究中提到,这是由于对照组患者相对于观察组患者减少了胃肠道营养抑制剂的刺激从而使患者胆汁排泄功能减弱,更容易产生淤胆,因此使肝功能得到损伤,使ALT相对升高,Alb和TP相对降低。本文研究结果显示,观察组患者术后肛门排气时间、住院时间显著少于对照组患者,所用营养费用显著低于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。这与庄树彤等^[14]的研究结果相同,这是由于当营养物质进入肠腔后能够刺激肠黏膜有关细胞分泌激素,参与肠道适应性的变化,促进肠道的蠕动和肛门排气排便,同时肠内营养能够增加胃肠道血流,改善微循环,有效促进吻合口的愈合^[15,16]。研究结果显示,观察组感染性并发症2例,其中腹腔感染1例,肺部感染1例,感染性并发症发生率为3.70%。对照组发生感染性并发症3例,其中腹腔感染2例,肺部感染1例,感染性并发症发生率为5.55%。两组患者感染性并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这与张德重^[17]的研究结果相同,这是由于早期肠内营养能够刺激肠黏膜细胞的修复和增殖,维持肠道内的生物屏障、机械屏障和局部免疫屏障,从而减少内毒素和肠道细菌的异位,从而降低了内毒素水平,维持了机体免疫功能,减

少了感染性并发症的发生^[18]。

总之,腹腔镜辅助式结直肠癌手术中早期肠内营养能够显著提高患者术后的营养状态,加快肠道功能的恢复,减少住院时间和营养费用^[19,20],可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 阮森林,王茹,陈小燕,吴雅颖,刘清,刘敏,饶翠,邓红. 结直肠癌患者血清FTIR光谱的初步研究. 光谱学与光谱分析 2013; 33: 354-358
- 鞠海星,黄新,朱玉萍,冯海洋,李德川. 手辅助腹腔镜和腹腔镜及开腹直肠癌根治术的近期疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 574-577
- 王天宝,石汉平,麦碧珍,林维浩,冯卫东. 结直肠癌患者营养不良评估及其与术后并发症的相关研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1106-1108
- 王智浩,仲蓓,项金瑜,周岩冰,王东升. 术后早期经口肠内营养对结直肠癌患者临床结局的影响. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 735-738
- 吴恺明,马晋平,王亮. 早期肠内营养在腹腔镜结直肠癌根治术后应用的疗效观察. 消化肿瘤杂志(电子版) 2012; 4: 180-182
- 刘俊,裴正军. 结直肠癌腹腔镜手术的围手术期特殊管理. 中华普通外科文献(电子版) 2013; 7: 4-6
- 潘绪科,张从雨,嵇成祥,张清河. 腹腔镜结直肠癌手术的临床探讨. 中国现代普通外科进展 2012; 15: 146-147
- 王正尧,王长庭,许天文. DNA甲基转移酶3B、 γ -突触核蛋白在结直肠癌中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 865-867
- 胡万胜,凌亚非. 早期肠内营养对胃癌结直肠癌术后临床价值探讨. 当代医学 2013; 19: 116-117
- 张超,孙学军,刘栋,刘微,郑见宝,杜俊凯,凌晓峰,张元福,徐怡庄. 结直肠癌细胞株及细胞核的傅里叶变换红外光谱研究. 光谱学与光谱分析 2013; 33: 1496-1500
- 王培恩,吴仙丹. 结直肠癌术后早期肠内营养联合肠外营养治疗62例临床分析. 医药前沿 2013; 3: 159
- Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 640-646 [PMID: 23508012 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318271bb61]
- 韩芳,李晓迪,宗轶,刘晔,程梦婕. 早期肠内营养对结直肠癌病人术后恢复的影响. 肠外与肠内营养 2014; 21: 80-82
- 庄树彤,李群珍,蔡燕娟,等吴邵豪,陈斌,郑凯,徐敏. ω -3多不饱和脂肪酸早期肠内营养对结直肠癌患者术后营养和免疫功能的影响. 中国医师进修杂志 2013; 36: 27-30
- 吴恺明,马晋平,王亮. 早期肠内营养在腹腔镜结直肠癌术后的应用效果. 求医问药(学术版) 2013; 11: 271-272
- 王强,曹杰,陈熙文. 早期肠内营养在腹腔镜辅助式结直肠癌术后应用的临床研究. 岭南现代临床外科 2011; 11: 168-170
- 张德重. 术前和术后早期肠内营养对老年结直肠癌患者术后免疫功能的影响. 现代预防医学 2012; 39: 2099-2101, 2103
- 杨春,张肇达. 早期应用肠内营养在结直肠癌患者

腹腔镜术后随机对照研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 986-989

- 19 Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in

patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res* 2012; 48: 79-84 [PMID: 22377820 DOI: 10.1159/000336574]

- 20 胡艳杰, 李卡, 蒋理立, 冯金华, 黄明君. 直肠癌术后早期肠内营养患者误吸预防的循证护理. 护理管理杂志 2014; 14: 275-277

同行评价

本文比较了肠内、肠外营养对于直肠癌患者术后营养状况的影响, 有一定的实用价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的442位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用

张桂芬, 邓为民

背景资料

由于环境污染、遗传及不良生活习惯等多种因素影响, 消化系肿瘤的发病率呈现上升和低龄化趋势, 其病死率在我国目前癌症中居首位。如何实现消化系恶性肿瘤的早期诊断具有重要的临床价值。糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化系肿瘤中具有较高的阳性率, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据。

张桂芬, 邓为民, 天津医科大学基础医学院免疫学系 天津市细胞与分子免疫学重点实验室 教育部免疫微环境与疾病重点实验室 天津市 300070

张桂芬, 技师, 主要从事免疫学相关研究。

作者贡献分布: 张桂芬负责论文研究的设计、资料收集和撰写; 邓为民负责文章的审核、核对和论文写作指导。

通讯作者: 邓为民, 教授, 博士生导师, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津市细胞与分子免疫学重点实验室, 教育部免疫微环境与疾病重点实验室, dengweimin@tjmu.edu.cn

电话: 022-83336817

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-12-12

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers

Gui-Fen Zhang, Wei-Min Deng

Gui-Fen Zhang, Wei-Min Deng, Department of Immunology, Basic Medical College of Tianjin Medical University & Key Laboratory of Cellular and Molecular Immunology in Tianjin & Key Laboratory of the Immune Microenvironment and Disease of the Ministry of Education, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Wei-Min Deng, Professor, Department of Immunology, Basic Medical College of Tianjin Medical University & Key Laboratory of Cellular and Molecular Immunology in Tianjin & Key Laboratory of the Immune Microenvironment and Disease of the Ministry of Education, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. dengweimin@tjmu.edu.cn
Received: 2014-10-24 Revised: 2014-12-12
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of serum carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in patients with digestive system cancers.

METHODS: Serum CA72-4 levels were determined in 310 patients with digestive system

cancers (including 52 with liver cancer, 36 with esophageal cancer, 50 with pancreatic cancer, 35 with bile duct carcinoma, 74 with gastric cancer and 63 with colon cancer) and 50 patients with benign lesions by electrochemiluminescence immunoassay.

RESULTS: The positive rate of CA72-4 was 21.15% in the liver cancer group, 27.78% in the esophageal cancer group, 36.00% in the pancreatic cancer group, 37.14% in the bile duct carcinoma group, 51.35% in the gastric cancer group, and 61.90% in the colorectal cancer group. The levels of serum CA72-4 in digestive system cancer patients were significantly higher than those in patients with benign lesions.

CONCLUSION: Serum CA72-4 has a higher positive rate in patients with digestive system cancers, especially in those with gastric cancer and colon cancer, and it has important value to differentiate benign and malignancy digestive tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive system cancers; Tumor markers; Carbohydrate antigen 72-4; Gastric cancer; Colon cancer; Pancreatic cancer

Zhang GF, Deng WM. Clinical significance of serum CA72-4 in patients with digestive system cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 862-865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/862.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.862>

摘要

目的: 探讨血清肿瘤标志物糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化

同行评议者

喻春钊, 教授, 主任医师, 南京医科大学第二附属医院普通外科九区

系癌症中的应用意义和临床价值。

方法: 采用电化学发光法分别测定310例消化系癌症患者(肝癌52例, 食管癌36例, 胰腺癌50例, 胆道癌35例, 胃癌74例, 肠癌63例)及50例对照组消化系良性病变患者的血清CA72-4水平。

结果: CA72-4在肝癌组阳性率为21.15%, 食管癌组27.78%, 胰腺癌组36.00%, 胆道癌组37.14%, 胃癌组51.35%, 肠癌组61.90%。各消化系癌症组血清CA72-4水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义。

结论: 血清CA72-4在消化系癌症中有较高的阳性率, 尤其是胃癌和肠癌, 同时对鉴别消化系良恶性肿瘤有重要的价值, 应加大临床的推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化系癌症; 肿瘤标志物; 糖类抗原72-4; 胃癌; 肠癌; 胰腺癌

核心提示: 血清糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4)在消化系癌症中有较高的阳性率, 尤其是胃癌和肠癌, 同时对鉴别消化系良恶性肿瘤有重要的价值, 应加大临床的推广应用。

张桂芬, 邓为民. 血清CA72-4在消化系癌症中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 862-865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/862.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.862>

0 引言

由于环境污染、遗传及不良的生活习惯等多种因素影响, 消化系肿瘤的发病率在逐年上升, 其病死率在我国目前癌症中居首位。临床调查结果显示, 近年来我国大肠癌、结肠癌和胰腺癌、肝癌等消化系恶性肿瘤在人群中的发病率呈上升趋势, 消化系恶性肿瘤占所有肿瘤发病的60%-70%。肿瘤标志物是细胞癌变过程中产生的在正常细胞中缺乏或含量极微的特异性和相对特异性的物质, 对肿瘤的诊断、治疗和判断预后具有重要的临床价值。糖类抗原作为重要的一类肿瘤标志物在消化系肿瘤诊断中已得到广泛应用^[1,2]。本文旨在探讨糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)在消化系肿瘤中的应用价值和临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2014-01武警后勤学院附属医院肿瘤科收治的消化系肿瘤患者310例, 年龄36-81岁, 男性189例, 女性121例, 经病理确诊, 以往未行放化疗。其中肝癌52例(43-81岁, 中值59岁), 食管癌36例(48-83岁, 中值56岁), 胰腺癌50例(53-82岁, 中值62岁), 胆道癌35例(52-79岁, 中值61岁), 胃癌74例(31-80岁, 中值60岁), 肠癌63例(38-86岁, 中值62岁)。消化系良性病变组50例, 男性28例, 女性22例, 年龄40-65岁, 中值50岁, 其中胃炎15例, 肝硬化10例, 溃疡病9例, 胆囊炎8例, 胰腺炎8例。

雅培i2000全自动电化学发光仪, 试剂由雅培公司提供, 质控品购自美国伯乐公司。

1.2 方法 检测方法: 良性病变组于治疗前, 消化系肿瘤患者于手术和放化疗前清晨空腹采血3 mL, 分离血清。采用雅培i2000全自动电化学发光仪测定所有血清中CA72-4含量, 操作严格按照SOP文件执行, 每次试验加做质控, 以CA72-4>6.9 U/mL为阳性。

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件进行数据处理, 检测结果以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 率比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 310例消化系癌症患者与50例良性病变对照组CA72-4水平 结果显示, 在CA72-4血清含量分析中, 消化系癌症各组血清CA72-4水平均显著高于良性对照组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。消化系癌症各组之间, 胰腺癌组与胆道癌组CA72-4水平比较($P>0.05$), 胰腺癌组与肠癌组比较($P>0.05$), 胆道癌组与胃癌组比较($0.20<P<0.40$), 胆道癌组与肠癌组比较($0.10<P<0.20$), 差异无统计学意义。其余各癌变组之间CA72-4水平比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.2 310例消化系癌症患者CA72-4阳性率 在CA72-4阳性率方面, 消化系癌症组中阳性率最低为肝癌组21.15%, 最高为肠癌组61.90%。经统计学处理, 消化系癌症各组血清CA72-4阳性率均显著高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。肝癌组与胃癌组、肝癌组与肠癌组、食管癌组与胃癌组、食管癌组与肠

□研发前沿

鉴于CA72-4在消化系癌症中的高敏感性, 我们将消化系恶性肿瘤进行分组, 全面评估CA72-4在临床中的应用, 今后还将进一步研究肿瘤标志物联合检测对消化系癌症的诊疗价值, 筛选出经济合理的肿瘤标志物组合应用于临床。

□相关报道

Zou等研究了CA72-4在胃癌治疗、疗效评价中的重要价值, Anastasi等研究了CA72-4及HE4、CA125在良性子宫肌瘤和卵巢恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值。

■创新亮点

消化系癌症组CA72-4含量和阳性率远远高于良性病变组, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据. CA72-4在肝癌组和食管癌组的患者中阳性率偏低, 与以往作者的报道有一定偏差, 在胰腺癌组与肠癌组中的含量比较未见显著性差异.

表 1 310例消化系癌症患者与50例良性病变对照组CA72-4含量

分组	n(男/女)	CA72-4(U/mL)
肝癌组	52(38/14)	15.52 ± 6.91
食管癌组	36(25/11)	10.16 ± 4.95
胰腺癌组	50(24/26)	38.59 ± 32.87
胆道癌组	35(15/20)	53.11 ± 40.96
胃癌组	74(50/24)	64.75 ± 52.27
肠癌组	63(37/26)	40.91 ± 33.80
良性病变组	50(28/22)	3.36 ± 2.12

CA72-4: 糖类抗原72-4.

癌组、胰腺癌组与肠癌组以及胆道癌组与肠癌组相比较, 阳性率差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2).

3 讨论

目前我国恶性肿瘤死亡率高于全球平均水平, 其中消化系恶性肿瘤发病率呈逐年上升、低龄化趋势, 成为我国居民主要死因. 国内外近年来大量文献[3-5]报道证实, 消化系恶性肿瘤的发病与膳食营养和生活方式密切相关. 胃癌、肝癌在我国有较高发病率, 而胰腺癌由于恶性程度高、发展快、预后差, 在所有消化系癌症中生存期最短, 已成为导致人口死亡的十大恶性肿瘤之一^[6]. 以手术为主的综合治疗目前仍是消化系肿瘤首选的治疗手段, 因此, 早期发现、早期诊断是实现早期治疗的重要前提. 将肿瘤标志物筛查应用于临床, 对消化系恶性肿瘤的早期诊断具有重要意义.

CA72-4是一种高分子黏蛋白类癌胚抗原, 1981年由Colcher等^[7]用乳腺癌肝转移细胞的包膜富集成分免疫小鼠所得, 由于对胃癌有相对较高的敏感性, CA72-4被称为胃癌抗原^[8]. 国内有文献[9,10]报道CA72-4在胃癌患者中显著升高, 尤其是在胃腺癌方面, 同时CA72-4的变化可以预测胃癌的复发和转移, 是目前诊断胃癌的最佳肿瘤标志物之一. 国外研究^[11,12]证明, CA72-4异常升高与卵巢癌的发病同样密切相关.

我们在CA72-4的临床应用中发现, 这一检测项目不仅仅是在胃癌组, 在其他消化系癌症组别中同样具有高阳性率. 本文研究显示, 消化系癌症组CA72-4含量和阳性率远

表 2 310例消化系统癌症患者CA72-4阳性率

分组	n(男/女)	阳性n(男/女)	CA72-4阳性率(%)
肝癌组	52(38/14)	11(9/2)	21.15
食管癌组	36(25/11)	10(7/3)	27.78
胰腺癌组	50(24/26)	18(6/12)	36.00
胆道癌组	35(15/20)	13(5/8)	37.14
胃癌组	74(50/24)	38(28/10)	51.35
肠癌组	63(37/26)	39(23/16)	61.90
良性病变组	50(28/22)	2(1/1)	4.00

CA72-4: 糖类抗原72-4.

远高于良性病变组, 为良恶性肿瘤的鉴别提供了重要依据. CA72-4阳性率在胃癌组和肠癌组最高, 分别达到51.35%和61.90%, 与其他学者的研究基本一致^[13,14]. 但本文发现, CA72-4在肝癌组中的阳性率仅21.15%, 在食管癌组中也仅为27.78%, 与以往学者的研究报道有很大偏差. 有学者报道CA72-4在肝癌组中的阳性率接近60%, 食管癌组阳性率为40%^[15]. 造成这一差别的原因, 有可能是用放射免疫法测定CA72-4含量, 试剂稳定性和人为操作对结果影响较大. 本文采用的是电化学发光法, 检测精密度和准确度显著提高. 另外以往有些学者在研究中所选取的癌症患者例数过低, 有的研究组别甚至不超过10例, 这就假性加大了该组的阳性率水平, 造成统计结果失真.

本文针对CA72-4在消化系癌症中的应用做了系统评估, 今后还将进一步研究肿瘤标志物联合检测对消化系癌症的诊疗价值, 筛选出经济合理的肿瘤标志物组合应用于临床.

4 参考文献

- 1 罗文娟, 吴文涛, 曾秀琼. 患者血清CA199, CA72-4联合检测对胃癌的诊断价值. 华西医学 2006; 21: 519
- 2 潘桂梅. 电化学发光法检测胃癌患者血清标志物的临床意义. 黑龙江医学 2008; 32: 506-507
- 3 Jansen RJ, Robinson DP, Frank RD, Anderson KE, Bamlet WR, Oberg AL, Rabe KG, Olson JE, Sinha R, Petersen GM, Stolzenberg-Solomon RZ. Fatty acids found in dairy, protein and unsaturated fatty acids are associated with risk of pancreatic cancer in a case-control study. *Int J Cancer* 2014; 134: 1935-1946 [PMID: 24590454 DOI: 10.1002/ijc.28525]
- 4 Nimptsch K, Malik VS, Fung TT, Pischon T, Hu FB, Willett WC, Fuchs CS, Ogino S, Chan AT, Giovannucci E, Wu K. Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a

■应用要点

CA72-4在胃癌组患者中显著升高, 尤其是在胃腺癌方面, 可预测胃癌的复发和转移, 是目前诊断胃癌的最佳肿瘤标志物之一, 对肠癌、胆道癌等其他消化系恶性肿瘤也具有很大诊断价值.

- cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2014; 134: 2458-2467 [PMID: 24493161 DOI: 10.1002/ijc.28578]
- 5 Ip BC, Wang XD. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: implications for lycopene intervention. *Nutrients* 2014; 6: 124-162 [PMID: 24379011 DOI: 10.3390/nu6010124]
 - 6 王玉梅, 刘皓, 刘嵘, 郭海强. 消化系统癌症患者的生存分析. *山西医药杂志* 2012; 41: 218-221
 - 7 Colcher D, Horan Hand P, Teramoto YA, Wunderlich D, Schlom J. Use of monoclonal antibodies to define the diversity of mammary tumor viral gene products in virions and mammary tumors of the genus Mus. *Cancer Res* 1981; 41: 1451-1459 [PMID: 6163523]
 - 8 Zou L, Qian J. Decline of serum CA724 as a probable predictive factor for tumor response during chemotherapy of advanced gastric carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 404-409 [PMID: 25232212 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.07.02]
 - 9 盛卫忠, 张延伟, 张轶斌. 血清CA72-4、CA19-9及CEA免疫放射量度分析在胃癌诊治中的意义. *上海医科大学学报* 2000; 27: 94-97
 - 10 郭花, 朱金水, 朱励, 王红建, 陈尼维, 陈维雄. 肿瘤标志物对胃癌诊断应用价值的比较. *中国临床医学* 2009; 16: 369-371
 - 11 Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, Panici PB, Porpora MG. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2013; 6: 44 [PMID: 23816286 DOI: 10.1186/1757-2215-6-44]
 - 12 Bian J, Li B, Kou XJ, Liu TZ, Ming L. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6241-6243 [PMID: 24377511 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.11.6241]
 - 13 雷君, 张彤, 谯宏鸣. CA72-4在10种恶性肿瘤患者血清中检测的临床价值. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 1066-1068
 - 14 王修银, 成文利, 赖沛炼, 周伟青. CEA、CA125和CA724联合检测对肠癌的诊断价值研究. *广州医药* 2012; 43: 12-14
 - 15 李丽, 倪全红, 李伟, 潘江龙. 血清CA72-4、CA19-9在消化系统癌的表达. *中国肿瘤* 2004; 13: 595-596

同行评价

本文研究的内容具有一定的重要性, 相关研究提供了有意义的信息, 研究与临床结合紧密, 有一定创新性、新颖性。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果

徐 娴, 张振玉, 孙为豪

□背景资料

含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的标准三联幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除方案耐药率不断上升, 其中阿莫西林和克拉霉素等抗生素的耐药导致*H. pylori*根除率下降。

徐娴, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院消化科 江苏省南京市 210006

孙为豪, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科 江苏省南京市 210029

徐娴, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题为徐娴主要贡献; 张振玉与徐娴共同设计; 研究过程在孙为豪指导下由徐娴操作完成; 数据分析由徐娴完成; 本论文写作由徐娴完成。

通讯作者: 孙为豪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科。
davidlichuanhong@yahoo.com.cn

电话: 025-52271260

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Wei-Hao Sun

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Wei-Hao Sun, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Hao Sun, Professor, Chief Physician, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. davidlichuanhong@yahoo.com.cn

Received: 2014-12-04 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy.

METHODS: Four hundred and eighty enrolled patients with *H. pylori* infection were randomly

divided into four groups: A, B, C and D. Group A received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone for 7 d, and group B received the same triple therapy for 10 d. Group C received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone + bismuth pectin for 7 d, and group D received the same quadruple therapy for 10 d. Intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analyses were used to compare the eradication rates among these groups.

RESULTS: *H. pylori* eradication rate was 71.2% in group A and 80.9% in group B, and there was a significant difference between the two groups ($P > 0.05$). *H. pylori* eradication rate was 83.1% in group C and 85.3% in group D, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The *H. pylori* eradication rate in group D was the highest among the four groups, and there was a significant difference between groups A and D ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Furazolidone-based quadruple therapy can effectively improve the *H. pylori* eradication rate. The therapy can be recommended as first-line choice for *H. pylori* eradication in developing countries.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pantoprazole; Furazolidone; Quadruple therapy

Xu X, Zhang ZY, Sun WH. Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.866>

□同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

摘要

目的: 评估潘妥洛克联合呋喃唑酮在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根治治疗中的作用。

方法: 480例*H. pylori*阳性患者随机分为4组。分别为三联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮)7 d组(A组)、10 d组(B组), 四联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮+果胶铋)7 d组(C组)、10 d组(D组)。根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, 采用治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果: A组及B组的*H. pylori*根除率分别为71.2%及80.9%, 组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。C组及D组的*H. pylori*根除率分别为83.1%及85.3%, 组间比较差异无统计学意义, 所有4组中D组根除率85.3%, 最高, 与A组相比有差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高*H. pylori*的根除率, 在发展中国家可作为一线方案推荐使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 潘妥洛克; 呋喃唑酮; 四联疗法

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是多种消化系统疾病发生的主要致病因子。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是*H. pylori*根除治疗中的关键药物。*H. pylori*根除率与PPI抑酸的程度密切相关。

徐娴, 张振玉, 孙为豪. 潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.866>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃炎、消化性溃疡、胃淋巴瘤以及胃癌的关系密切^[1,2]。世界卫生组织在1994年将*H. pylori*定为 I 类致癌因子。据报道, 全球自然人群感染率在50%以上, 而我国大约56.22%^[3]。根据2012年Maastricht IV共识推荐以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素

的标准的三联疗法作为一线根治方法, 然而由于药物不良反应、细菌耐药率以及患者抗生素的不恰当使用等原因, 标准三联疗法的*H. pylori*根除率逐年下降。基于此, 我们采用以潘妥洛克联合呋喃唑酮为主的三联疗法、四联疗法分别进行标准7 d、10 d疗法进行*H. pylori*的根治, 探讨其根除率、不良反应及治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2014-09南京医科大学附属南京医院消化科门诊就诊患者, 行电子胃镜时快速尿素酶(rapid urease test, RUT)试验、¹³C呼吸试验(urea breath test, UBT)以及*H. pylori*血清抗体检测明确为*H. pylori*现症感染。入选标准: (1)患者疾病谱为Maastricht IV共识强烈推荐根治者, 包括消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎; (2)功能性消化不良者; (3)年龄>18岁, <70岁; (4)患者均为首次接受*H. pylori*的根治治疗; (5)所有入选患者均知情同意并积极配合。排除标准: (1)入选者近1 mo内有服用PPI、H₂受体抑制剂(H₂RA)、抗生素及铋制剂等可能影响*H. pylori*检测结果的患者; (2)有免疫系统疾病及严重血液系统疾病患者; (3)排除严重肝肾功能不全的患者; (4)反流性食管炎; (5)妊娠及哺乳期妇女; (6)有药物过敏史者; (7)患者不能正确表达自己的主诉, 如精神病、严重神经官能症或不能配合治疗者。入选患者共480例, 其中男性283例, 女性197例, 平均年龄56.7岁(18-70岁)。按照随机区组设计进行随机分组, 按病例入选先后顺序分配随机号, 分为7 d方案及10 d方案, 包括标准三联组7 d(A组)、10 d(B组)及四联组7 d(C组)及四联组10 d(D组)。本研究经南京医科大学附属南京医院伦理委员会同意, 所有患者均在入组时签署知情同意并留有随访电话, 提供服药注意事项手册。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三联7 d组疗法采用潘妥洛克(40 mg)+阿莫西林(1000 mg)+呋喃唑酮(100 mg), 2次/d, 治疗周期7 d; 三联10 d组为相同方案使用10 d。四联7 d组、10 d组疗法在上述方案基础上加用果胶铋(200 mg, 2次/d)治疗周期分别为7 d及10 d。疗程结束后停用一切PPI及抗生素等可能影响结果的药物, 4 wk后清晨空腹行¹³C-UBT。阴性者为根除成功, 阳性者为根除失

□研发前沿
含PPI的标准三联*H. pylori*根除方案耐药率不断上升, 根据中国井冈山共识和欧洲Maastricht IV推荐将四联方案用于一线治疗,*H. pylori*的耐药仍然是目前面临的棘手临床问题。

■创新亮点

本文通过分组比较潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高*H. pylori*的根除率, 将呋喃唑酮老药新用, 降低治疗费用, 减少临床不良反应, 值得临床推广使用。

表 1 入组患者基本情况 (*n* = 120)

分组	消化性溃疡	萎缩性胃炎	功能性消化不良
A组	51	38	31
B组	46	38	36
C组	38	43	39
D组	46	38	36

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d.

表 2 4组患者*H. pylori*的根除率的比较

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 根除例数(<i>n</i>)	根除率(%)
A组	111	79	71.20
B组	110	89	80.90
C组	106	88	83.10
D组	109	93	85.30

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

败, 根据Maastricht IV共识行补救治疗.

1.2.2 主要观察指标: 患者服药后第1周及第2周进行电话随访, 如有不适门诊复诊, 记录不良反应, 观察不良反应发生率, 停药4 wk后空腹门诊行¹³C-UBT, 观察*H. pylori*的根除率以及药物经济学分析. 采用治疗方案的C-E分析, 其中C为各组药品总费用, E为根除率. 按照胃肠道三级疗效评估标准^[4], 记录症状缓解及不良反应发生情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 入组患者基本信息比较采用*t*检验, 患者的*H. pylori*的根除率均根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, *H. pylori*的根除率及不良反应发生率采用 χ^2 检验, 当样本量<40时, 采用Fisher确切概率法. *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 三联疗法7 d组(A组)入选患者120例, 其中男性78例, 女性42例, 年龄19-70岁, 平均年龄48岁±12.5岁; 三联疗法10 d组(B组)入选患者120例, 其中男性59例, 女性61例, 年龄23-68岁, 平均年龄46岁±16.3岁; 四联疗法7 d组(C组)入选患者120例, 其中男性70例, 女性50例, 年龄21-70岁, 平均年龄44岁±13.4

表 3 4组患者症状缓解情况比较

分组	<i>n</i>	显效例数	有效(<i>n</i>)	总有效率(%)
A组	111	56	33	80.18
B组	110	69	41	84.55
C组	106	54	37	85.84
D组	109	56	41	88.98

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d.

岁; 四联疗法10 d组(D组)入选患者120例, 其中男性76例, 女性44例, 年龄23-65岁, 平均年龄42岁±16.1岁. 4组患者的一般情况包括性别、饮酒及吸烟情况组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为7.53, 6.26, 6.55; 均*P*>0.05)(表1).

2.2 入组情况 A组入选患者120例, 根除79例, 失访6例, 2例未按规定服药, 1例出现不良反应停药. B组入选患者120例, 根除89例, 失访8例, 2例出现不良反应停药. C组入选患者120例, 根除88例, 失访9例, 3例未按规定服药, 2例出现不良反应停药. D组入选患者120例, 根除93例, 失访7例, 2例未按规定服药, 2例因不良反应停药.

2.3 *H. pylori*的根除率及症状缓解情况 A组、B组*H. pylori*的根除率PP分析分别为71.20%(79/111)、80.90%(89/110), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.87$, *P*>0.05), A组、B组ITT分别为65.80%(79/120)、74.20%(89/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.984$, *P*>0.05); C组、D组*H. pylori*的根除率PP分析分别为83.10%(88/106)、85.30%(93/109), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.214$, *P*>0.05), C组、D组ITT分别为73.30%(88/120)、77.50%(93/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.562$, *P*>0.05). A组与D组*H. pylori*的根除率PP相比, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.46$, *P*<0.05)(表2). 其症状缓解按三级诊疗标准进行评估, 四联10 d组缓解率最高, 为88.98%, 但组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.43$, *P*>0.05)(表3).

2.4 不良反应发生情况 三联疗法7 d组中1例因出现皮疹停药, 10 d组中因1例出现恶心, 另1例因谷丙转氨酶轻度升高(<80 U/L)而停药; 四联疗法7 d组中1例腹泻, 另1例上腹痛停药、10 d组2例均因口腔异味停药. 差异均无统计学意义(*P*>0.05). 不良反应中仅1例出现皮疹, 后服

用西替利嗪1 wk症状消失, 余不良反应均自行消失。

4组均坚持完疗程, 不良反应轻微, 主要为恶心、口干、纳差或转氨酶轻度异常, 其中治疗组3例(7.89%), 对照组4例(10.52%), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 治疗方案的C-E分析 A组、B组、C组及D组的费用(C)分别为211元、310元、241元及369.6元, 根除率(E)分别为76.50%、80.10%、83.00%及85.30%, 相应的C/E为2.76、3.87、2.90及4.22。B组、C组及D组相对A组的标准增量比分别为27.50、4.60、18.00。

3 讨论

近年来, *H. pylori*的根治方案经过临床实践历经反复修订, 最基础的*H. pylori*的根治方案为标准三联疗法, 即奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑/阿莫西林, 但经过长时间使用, *H. pylori*已产生明显抗药性, 出现双重、多重耐药菌株^[5,6], 导致*H. pylori*的根治率多低于80%。*H. pylori*的根除率下降可能与患者服药的依从性差, 用药时间及剂量不规范有关, 其中*H. pylori*的耐药率上升是主要原因。2006年流行病学调查显示*H. pylori*的耐药率为50%-100%(平均75.6%), 克拉霉素0%-40%(平均27.6%), 阿莫西林0%-2.7%^[7]。一旦出现耐药, 则加重患者的痛苦及治疗费用, 因此抗生素的选择是*H. pylori*根治成功的重要因素。

根据Maastricht IV推荐使用高剂量PPI(2次/d)可提高三联疗法的根除率的原则, 有研究^[8]显示, 随着PPI剂量的增加, 胃内pH值明显升高, 差异有统计学意义, *H. pylori*的根除率与PPI的抑酸程度密切相关, PPI的剂量加倍可显著提高*H. pylori*的根除率^[9]。本方案使用潘妥洛克40 mg 2次/d以期提高*H. pylori*的根除率, 在克拉霉素耐药率超过15%-20%时, 其耐药性的形成与23S rRNA V区的点突变A2142G、A2143G和A2142C等密切相关。如未经药敏证实克拉霉素敏感, 不应使用含PPI、克拉霉素的三联疗法的指南精神, 且克拉霉素费用较高, 故抗生素的选择以呋喃唑酮联合阿莫西林, *H. pylori*的阿莫西林耐药率非常低, 平均不到1%, 可分为稳定性耐药和不稳定性耐药, 据报道, 耐药菌株中未检测到β-内酰胺酶的活性, 其耐药性形成可能与青

霉素结合蛋白变化有关^[10], 且不良反应小, 患者极易获得。呋喃唑酮的抗菌机制目前认为其干扰细胞内氧化还原酶体系, 使细菌代谢发生紊乱而具有光谱的抗菌性质, 与甲硝唑没有交叉耐药^[11]。呋喃唑酮无论体内还是体外实验均证明对*H. pylori*敏感, 且不易产生耐药性。低剂量即有显著地抑菌作用, 无论单独应用还是联合治疗均对*H. pylori*有较高的根除率^[12]。如一日剂量超过0.4 g或总量超过3 g时, 可引起精神障碍及多发性神经炎, 且其存在潜在致畸致突变作用, 故采用低剂量使用。Buzás等^[13]的荟萃分析表明, 以呋喃唑酮为基础的三联方案对*H. pylori*的根除率83.5%, 这与我们研究结果相似。呋喃唑酮价格低廉, 不易耐药^[14]。Zullo等^[15]进行了以呋喃唑酮为基础的三联疗法*H. pylori*根除率和安全性的数据汇总, 并ITT和符合方案的根除率进行了计算, 发现*H. pylori*的根除率在75%-79%, 这与我们研究结果一致。不良反应的发生率与时间及剂量呈正相关。因此, 我们建议患者必须要清楚地了解了呋喃唑酮使用可能具有遗传毒性和致癌作用。Felga等^[16]报道采用奥美拉唑(40 mg/d)、呋喃唑酮(400 mg/d), 阿莫西林(2000 mg/d)服用7 d。结果发现*H. pylori*根除率明显提高, 不良反应如恶心、口腔异味是轻微的。研究认为呋喃唑酮, 阿莫西林和PPI的关联是一种有价值的替代, 可以作为补救治疗手段使用。

目前欧洲国家普遍认同以PPI为主的三联疗法, 以7 d为一疗程仍然是有效的, 美国则推荐10-14 d的疗程, 临床实践中, 可根据不同地区耐药情况及经济状况选择个体化方案, 以达到最佳治疗效果。

总之, 在*H. pylori*根治方案中, 抗生素的选择比PPI的选择更为重要。在进行*H. pylori*根治方案选择时, 需充分考虑入选人群的可能依从性, 可能经费以及根除失败后复查、复治几率的因素。以潘妥洛克、阿莫西林、呋喃唑酮联合铋制剂根治*H. pylori*效好, 结合本地高*H. pylori*的感染率, 推荐可作为一线方案使用。当然, 仍需积累大样本、多中心资料进行分析, 并行长期随访。

4 参考文献

- 1 Shallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic

同行评价
文章思路清晰、
分组合理科学、
研究结果具有一定
临床适用价值
及指导意义。

- gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 515-522 [PMID: 2129639 DOI: 10.1002/ijc.25476]
- 2 Adamu MA, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1652-1658 [PMID: 20503273]
- 3 张万岱, 胡伏莲, 萧树东. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 4 张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1069-1073
- 5 Wueppenhors N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 648-653 [PMID: 19190100 DOI: 10.1093/jac/dkp003]
- 6 Miendje Deyi VY, Bontems P, Vanderpas J, De Koster E, Ntounda R, Van den Borre C, Cadranet S, Burette A. Multicenter survey of routine determinations of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2200-2209 [PMID: 21450969 DOI: 10.1128/JCM.02642-10]
- 7 胡伏莲. 关注我国幽门螺杆菌的耐药现状. *中国医学论坛报* 2008-07-30: 3版
- 8 Wilder-Smith C, Backlund A, Eckerwall G, Lind T, Fjellman M, Röhss K. Effect of increasing esomeprazole and pantoprazole doses on acid control in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, dose-response study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 333-343 [PMID: 18479175 DOI: 10.2165/00044011-200828060-00001]
- 9 Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868-877 [PMID: 18644011]
- 10 van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CM, Thijs JC, van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595 [PMID: 9843107 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)00064-6]
- 11 Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 306-308 [PMID: 11120984 DOI: 10.1128/AAC.45.1.306-308.2001]
- 12 Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002; 162: 153-160 [PMID: 11802748 DOI: 10.1001/archinte.162.2.153]
- 13 Buzás GM, Józán J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1571-1581 [PMID: 17845685]
- 14 Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-532 [PMID: 9218077]
- 15 Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 11-17 [PMID: 22249086]
- 16 Felga GE, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. Quadruple therapy with furazolidone for retreatment in patients with peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6224-6227 [PMID: 18985815 DOI: 10.3748/wjg.14.6224]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性

赵金河

赵金河, 湖北医药学院附属人民医院心血管内科 湖北省十堰市 442000

赵金河, 副主任医师, 主要从事冠心病的相关研究。

作者贡献分布: 本文由赵金河独立完成。

通讯作者: 赵金河, 副主任医师, 442000, 湖北省十堰市朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院心血管内科。

zhaojinhe008@163.com

电话: 0719-8637771

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver

Jin-He Zhao

Jin-He Zhao, Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-He Zhao, Associate Chief Physician, Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, 39 Chaoyang Middle Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhaojinhe008@163.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver (NAFL).

METHODS: One hundred and eighty-four diabetic patients were selected and divided into either an observation group or a control group according to the presence of NAFL or

not. The control group contained 105 patients without NAFL, and the observation group contained 81 patients with NAFL. Blood glucose levels, blood pressure, blood lipid levels, carotid artery ultrasound findings, and liver function were compared for the two groups.

RESULTS: Body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2-h plasma glucose (2-h PG), glycosylated hemoglobin type A1C (HbA1c), fasting insulin (FINS), 2-h insulin (2-h INS), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), and intima-media thickness (IMT) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). HDL-C in the observation group was significantly lower than that the control group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between IMT and BMI, FPG, 2 h-PG, HbA1c, FINS, 2 h-INS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, or ICAM-1. A negative correlation was noticed between IMT and HDL-C.

CONCLUSION: Diabetic patients with NAFL often have remarkable lipid-glucose metabolism disorder and insulin resistance, and they tend to develop atherosclerosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Non-alcoholic fatty liver;

背景资料

糖尿病患者多伴有不同程度的血脂改变, 大大增加了动脉粥样硬化的危险性, 可诱发多种心脑血管病而危及患者的生命。非酒精性脂肪肝是无过量饮酒, 以肝实质细胞脂肪变性和贮存为主要特征的临床病理综合征, 可由糖尿病发展而来, 能够恶化患者的病情, 使得血糖更加难以控制, 进而增加心脑血管病的发生风险, 直接影响着患者的预后状况。

同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

研发前沿

非酒精性脂肪性肝病可因糖尿病引起,但现在更多研究表明脂肪肝是2型糖尿病前期表现之一,即在2型糖尿病诊断明确之前若干年就已患病.究竟是由2型糖尿病引起非酒精性脂肪性肝病发生还是由于非酒精性脂肪性肝病引起2型糖尿病发病,目前仍有争议.

Atherosclerosis; Risk factors

Zhao JH. Correlation between risk factors for atherosclerosis and diabetes combined with non-alcoholic fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 871-875 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/871.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.871>

摘要

目的: 探讨糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性.

方法: 选取湖北医药学院附属人民医院诊治的糖尿病患者186例,根据合并症分为两组,无非酒精性脂肪肝的糖尿病患者105例为对照组,合并非酒精性脂肪肝的糖尿病患者81例为观察组,均行血糖检测、血压检测、血脂检测、颈动脉超声检测、肝功能检测.

结果: 观察组身体质量指数(body mass index, BMI)、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1、颈动脉内膜中层厚度均明显高于对照组,而高密度脂蛋白胆固醇明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$).颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性,与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性.

结论: 糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗,动脉粥样硬化危险性较高,二者间存在明显的相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糖尿病; 酒精性脂肪肝; 动脉粥样硬化; 危险因素

核心提示: 当2型糖尿病患者同时合并非酒精性脂肪性肝病时,其血糖水平更高,应用药物及胰岛素控制血糖时更难达标,心脑血管疾病的发病风险也成倍增加.

赵金河. 糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 871-875 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/871.asp>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.871>

0 引言

糖尿病是临床常见的一种内分泌疾病,随着人民生活水平的提高和生活方式的改变,其发病率持续走高,严重影响着公众的身体健康.糖尿病患者多伴有不同程度的血脂改变^[1,2],大大增加了动脉粥样硬化的危险性,可诱发多种心脑血管病而危及患者的生命.非酒精性脂肪肝是无过量饮酒,以肝实质细胞脂肪变性和贮存为主要特征的临床病理综合征^[3,4],可由糖尿病发展而来,能够恶化患者的病情,使得血糖更加难以控制,进而增加心脑血管病的发生风险,直接影响着患者的预后状况.为了探讨糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素的相关性,本研究选取糖尿病患者186例,根据是否合并非酒精性脂肪肝分为两组,通过相关指标的检测及关联分析,探讨二者之间是否存在相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 糖尿病患者186例(湖北医药学院附属人民医院2012-09/2014-09诊治),均符合《中国2型糖尿病防治指南》的诊断标准^[5],根据合并症分为两组,无非酒精性脂肪肝的糖尿病患者105例为对照组,年龄35-69岁,病程2-19年.合并非酒精性脂肪肝的糖尿病患者81例为观察组,均符合2002年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[6],年龄31-70岁,病程3-21年.排除患有其他器质性疾病、免疫性疾病、血液性疾病、精神疾病、感染性疾病的患者.如表1所示,两组患者间基础情况(年龄、性别、病程等),差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性.此次研究已取得患者及家属的同意,且经医院伦理委员会通过.

1.2 方法 相关指标的检测:指导患者进行身高、体质量的检查以计算身体质量指数(body mass index, BMI),使用身高体质量测量仪GL-310测定,严格按照说明进行检查. BMI的计算公式: $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$.

检测患者的血压,包括舒张压和收缩压.采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖、餐后2 h血糖,采用化学发光法测定空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素,同时计算胰岛素抵抗指数,公式:胰岛素抵抗指数 = (空腹胰岛素 × 空腹血

相关报道

Mc Cullough在美国人群中的研究报道,普通人群非酒精性脂肪性肝病的患病率为10%-24%,而在2型糖尿病人群中可高达70%-80%. Trombetta等研究发现2型糖尿病的存在同时可使肝脏损害进一步加重,促进脂肪肝发展为更严重的肝纤维化、肝功能衰竭等.

表 1 两组患者一般资料比较

分组	n	年龄(岁)	病程(年)	性别(男/女)
对照组	105	47.2 ± 10.1	7.6 ± 2.4	58/47
观察组	81	47.5 ± 10.3	7.5 ± 2.6	43/38
t值		0.636	1.302	0.085
P值		0.417	0.296	0.770

糖)/22.5, 因原数据为偏态分布, 结果需取自然对数. 采用高压液相离子交换层析法测定糖化血红蛋白, 采用全自动生化分析仪测定血脂指标, 使用彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉内膜中层厚度, 采用酶联免疫法测定细胞黏附因子-1.

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件进行统计学分析和处理, 计量资料用mean±SD表示和t检验, 相关性采用Pearson相关性分析, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的检测结果比较 观察组BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1、颈动脉内膜中层厚度均明显高于对照组, 而高密度脂蛋白胆固醇明显低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 观察组舒张压、收缩压、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶均高于对照组, 但差异均无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 颈动脉内膜中层厚度与其他指标的相关性分析 颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性, 与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性(表3).

3 讨论

糖尿病已成为我国的常见病症, 其并发症是危及患者生命安全的常见病因. 由于机体糖代谢紊乱可诱发多种相关的生化指标发生改变, 增加了血脂指标异常改变的风险, 增加了动脉粥样硬化的危险, 增加了各种心脑血管病的发生风险, 直接影响着患者的预后状况. 因而研究糖尿病与动脉粥样硬化的关系是非

常关键的^[7,8].

非酒精性脂肪肝是糖尿病的常见并发症^[9,10], 随着糖尿病发生率的持续走高, 非酒精性脂肪肝的发病率也呈现出明显的升高态势, 严重影响着公众的身体健康. 胰岛素抵抗在糖尿病合并非酒精性脂肪肝的发生发展过程中发挥着重要作用, 可加速机体的脂肪分解, 使得游离脂肪酸大幅增加, 超出机体肝脏的代谢能力后, 多余的游离脂肪酸会重新酯化成为甘油三酯, 堆积于肝脏中, 造成肝细胞发生脂肪变性, 在病变过程中, 机体会产生很多的炎症因子, 激发过氧化反应, 产生的活性氧和氧化产物会损伤肝细胞, 能够激活自身的免疫系统, 加速纤维化进程. 糖脂代谢异常是造成非酒精性脂肪肝的常见病因^[11,12].

动脉粥样硬化是一种全身性疾病, 不是单一因素影响的结果, 而是多种因素共同作用的结果, 可造成多个脏器发病, 可直接危及患者的生命. 颈动脉是动脉粥样硬化发生的最常见部位之一, 也是动脉粥样硬化发生的早起部位, 其内膜中层厚度可作为评价动脉粥样硬化程度的有效评定指标. 有研究^[13]表明, 颈动脉内膜中层厚度每增加0.1 mm, 脑卒中的突发风险性将会增加1.8倍.

本次研究的结果表明, 糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内的血糖波动更为严重, 合成糖化血红蛋白的能力更强, 所需分泌胰岛素的量也就更多, 产生的胰岛素抵抗指数也会大幅提升. 且糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内存在着明显的血脂异常, 体内的脂肪含量更高, 动脉粥样硬化的程度更高, 细胞黏附因子-1显著增加, 会增加多种心脑血管病的发生风险.

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的血压较为稳定, 未见明显波动, 而肝功能状况基本良好, 尚未达到肝损伤的程度. 经相关性分析, 颈动脉内膜中层厚度与BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、细胞黏附因子-1均呈明显正相关性, 与高密度脂蛋白胆固醇呈明显负相关性, 说明动脉粥样硬化与糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者体内多项临床指标的改变密切相关. 这与鄢萍等^[14]研究的结果相似, 非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化密切

创新盘点

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗, 动脉粥样硬化危险性较高, 二者间存在明显的相关性.

应用要点

糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的血压较为稳定, 未见明显波动, 而肝功能状况基本良好, 尚未达到肝损伤的程度, 但心脑血管疾病的发病风险成倍增加, 在临床中对这类患者应尽早采取措施, 积极预防动脉粥样硬化及心脑血管等并发症.

■ 名词解释

非酒精性脂肪性肝病：指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征，包括单纯性脂肪性肝病以及由其演变的脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。

表 2 两组患者的检测结果比较 (mean ± SD)

项目	对照组	观察组	t值	P值
舒张压(mmHg)	83.9 ± 1.8	85.3 ± 2.6	1.668	0.203
收缩压(mmHg)	130.7 ± 5.1	132.5 ± 4.2	1.127	0.259
BMI(kg/m ²)	23.8 ± 0.6	26.0 ± 0.7	4.213	0.048
空腹血糖(mmol/L)	8.2 ± 1.0	9.0 ± 1.3	4.359	0.047
糖化血红蛋白(%)	7.6 ± 0.9	8.5 ± 1.2	4.186	0.048
餐后2 h血糖(mmol/L)	13.5 ± 1.4	16.4 ± 1.8	5.293	0.038
空腹胰岛素(mIU/L)	8.1 ± 0.7	9.5 ± 1.0	4.728	0.043
餐后2 h胰岛素(mIU/L)	26.5 ± 3.6	31.7 ± 4.8	4.963	0.041
胰岛素抵抗指数	4.7 ± 0.8	7.2 ± 1.3	8.319	0.008
总胆固醇(mmol/L)	4.3 ± 0.5	4.9 ± 0.7	4.395	0.047
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.8	4.579	0.045
甘油三酯(mmol/L)	2.1 ± 0.4	2.8 ± 0.6	6.341	0.027
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.3	6.452	0.026
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	19.8 ± 2.4	20.5 ± 1.7	1.983	0.152
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	28.7 ± 1.6	29.4 ± 2.0	1.724	0.186
细胞黏附因子-1(ng/mL)	14.3 ± 1.5	16.4 ± 1.6	4.468	0.046
颈动脉内膜中层厚度(mm)	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2	4.236	0.047

BMI: 身体质量指数。

表 3 颈动脉内膜中层厚度与其他指标的相关性分析

项目	r值	P值
舒张压	0.137	0.146
收缩压	0.129	0.167
BMI	0.309	0.033
空腹血糖	0.328	0.029
糖化血红蛋白	0.314	0.032
餐后2 h血糖	0.417	0.016
空腹胰岛素	0.395	0.019
餐后2 h胰岛素	0.408	0.017
胰岛素抵抗指数	0.671	0.000
总胆固醇	0.326	0.029
低密度脂蛋白胆固醇	0.347	0.025
甘油三酯	0.596	0.008
高密度脂蛋白胆固醇	-0.521	0.003
天冬氨酸氨基转移酶	0.168	0.098
丙氨酸氨基转移酶	0.183	0.085
细胞黏附因子-1	0.343	0.027

BMI: 身体质量指数。

相关。血糖越高，血脂异常改变越明显，动脉粥样硬化的风险越大。

总之，糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者存在明显的脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、胰岛素抵抗，动脉粥样硬化危险性较高，二者间存在明显的相关性。

4 参考文献

1 柳红芳, 王皓, 胡照娟. 2型糖尿病中医体质与肥胖、血脂、血凝指标的相关性分析. 北京中医药大学学报 2011; 34: 702-706

2 魏凤江, 蔡春友, 时文涛, 韩鸿玲, 林静娜, 陈莉明, 苏龙, 于萍, 凌超, 吕佳, 焦红肖, 李卫东. 2型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗、血脂及血压相关性的研究. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 97-99

3 郭玫, 李红梅, 刘瑛. 对新诊断2型糖尿病患者合并脂代谢异常及非酒精性脂肪肝的探讨. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 229-231

4 吴景程, 李晓华, 彭永德, 程群. 2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝与微血管病变关系的研究. 中国实用内科杂志 2010; 30: 41-43

5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 中国糖尿病杂志 2012; 20: S1-S37

6 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71

7 周和, 孙宏慧, 张信. 诺和龙治疗2型糖尿病合并动脉粥样硬化患者的临床疗效观察. 当代医学 2012; 18: 149-150

8 杨缙, 邓华聪, 廖璞. 老年2型糖尿病患者血清脂联素和早期动脉粥样硬化的关系. 第三军医大学学报 2010; 32: 372-375

9 杨伟, 王奇志. 游离脂肪酸与老年2型糖尿病合并原发性非酒精性脂肪肝临床研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 25: 88-89

10 张喜婷, 胡玲, 王宁, 陆君, 江芳芳. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究. 中国全科医学 2012; 15: 1332-1334

11 宗湘裕, 杜长海, 刘宝珍, 赵景成, 王万卷, 刘海臻. 非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗、脂质代谢与中医证型的分析. 北京中医药 2012; 31: 493-495

12 李红娟. 非酒精性脂肪肝与糖脂代谢异常的关系. 中

13 国医药指南 2012; 10: 189-190
陈秀华, 汪耀, 韩秀婕, 郭发金, 蒋文莉, 吴明晓, 张征, 唐志毅. 老年2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与相关危险因素分析. 中华糖尿病杂志 2009; 3:

186-190
14 鄢萍, 黄中清, 王丽宁, 黄雪玲, 吕芳, 苏好, 刘明. 非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化危险因素相关性调查. 中国医药导报 2013; 10: 158-162

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



同行评价
本研究探讨了2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与动脉粥样硬化的相关性, 具有一定的学术价值, 为研究血脂对多种脏器及组织的损伤提供了临床依据。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系

汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园

背景资料

现代医学研究发现2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病机制与免疫功能失调有关,而祖国医学中的脾虚、痰湿也均与免疫存在密切联系。脾虚痰湿证是T2DM的重要证型,故研究脾虚痰湿在T2DM发生和发展中的作用,特别是对免疫功能的影响,具有重要的意义。

汪晓娟, 广州中医药大学 广东省广州市 510400
 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园, 广东省中医院内分泌科 广东省广州市 510000
 汪晓娟, 在读博士, 主要从事中医药防治糖尿病及并发症的研究。
 广东省中医药管理局基金资助项目, No. 粤中医20131193号
 广东省自然科学基金资助项目, No. S2013040013379
 作者贡献分布: 此课题由曾慧妍设计; 研究过程由汪晓娟、曾慧妍、周钦云及张园操作完成; 研究用试剂及分析工具由曾慧妍及赵玲提供; 数据分析由汪晓娟、曾慧妍及周钦云完成; 本论文写作由汪晓娟与曾慧妍完成。
 通讯作者: 曾慧妍, 副主任医师, 医学博士, 510000, 广东省广州市番禺区大学城内环西路55号, 广东省中医院内分泌科。13924011881@126.com
 电话: 020-39318881
 收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-12-16
 接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-18

Guangzhou 510000, Guangdong Province, China.
 13924011881@126.com
 Received: 2014-11-18 Revised: 2014-12-16
 Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To explore the relationship between the changes of drift and proportion of Th1/Th2 cell subsets and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome.

METHODS: According to traditional Chinese medicine (TCM) syndrome classification, 45 type 2 diabetic patients were divided into a spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group (23 cases) and a non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group (22 cases). Meanwhile, 20 healthy subjects were recruited as a normal control group (NC group). Glycometabolic indexes such as fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were observed. Th1 and Th2 cell proportions and Th1/Th2 ratio in CD4⁺ T-cell subsets were determined by flow cytometry using monoclonal immunofluorescence method. The relationship between Th1/Th2 ratio and glycometabolic indexes was analyzed.

RESULTS: Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio were both significantly increased in the spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group compared with the non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group and NC group ($P < 0.05$). Th2 cell proportion was significantly

Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome

Xiao-Juan Wang, Hui-Yan Zeng, Qin-Yun Zhou, Ling Zhao, Yuan Zhang

Xiao-Juan Wang, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China
 Hui-Yan Zeng, Qin-Yun Zhou, Ling Zhao, Yuan Zhang, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China
 Supported by: Administration of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, China, No. 20131193; Natural Science Foundation of Guangdong Province, China, No. S2013040013379
 Correspondence to: Hui-Yan Zeng, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 55 Neihuan West Road, University Town, Panyu District,

同行评议者

门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

decreased in the spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group compared with the NC group ($P < 0.05$), although there was no significant difference between the two T2DM groups. Correlation analysis showed that Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio both had a significant correlation with FBG, and HbA1c ($r = 0.898, 0.678; 0.869, 0.630$) in spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome T2DM group, but there was no correlation between Th2 cell proportion and FBG or HbA1c. The similar results were obtained in the non-spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome group. Th1 cell proportion and Th1/Th2 ratio both had a significant correlation with FBG and HbA1c ($r = 0.751, 0.589; 0.658, 0.545$), and there was no correlation between Th2 cell proportion and FBG or HbA1c.

CONCLUSION: There is obvious Th1/Th2 imbalance in T2DM patients, and the imbalance correlates with the severity of glycometabolic disturbance, which is especially significant in T2DM patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome. Altered cell immunological characteristics in T2DM patients may be one of the mechanisms by which spleen deficiency aggravates T2DM.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; Flow cytometry; Glycometabolism; T-lymphocyte subsets; Spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome

Wang XJ, Zeng HY, Zhou QY, Zhao L, Zhang Y. Relationship between Th1/Th2 balance and indexes of glucose metabolism in type 2 diabetes patients with spleen-deficiency and phlegm stagnation syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 876-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/876.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.876>

摘要

目的: 探讨脾虚痰湿型2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化与糖代谢指标的关系。

方法: 共入选45例T2DM患者, 根据中医症候分型分为脾虚痰湿组(23例)与非脾虚痰湿组(22例)2组, 另招募20例健康者作为正常对照组, 观察各组空腹血糖(fasting blood

glucose, FBG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等糖代谢相关指标, 同时采用流式细胞仪单克隆免疫荧光法检测CD4⁺ T细胞亚群Th1、Th2的细胞比率, 并对Th1/Th2比值与糖代谢相关指标进行相关性分析。

结果: 脾虚痰湿型T2DM组的Th1细胞比率、Th1/Th2比值明显高于非脾虚痰湿T2DM组及正常对照组(均 $P < 0.05$); Th2细胞比率明显低于正常对照组($P < 0.05$), 但与非脾虚痰湿型T2DM组相比差异无统计学意义。相关分析结果显示, 脾虚痰湿型T2DM组的Th1细胞比率及Th1/Th2比值均分别与FBG、HbA1c呈显著正相关($r = 0.898, 0.678; 0.869, 0.630$), 而Th2细胞比率与FBG、HbA1c未见明显相关关系。非脾虚痰湿型T2DM组Th1细胞比率及Th1/Th2比值均分别与FBG、HbA1c亦呈正相关($r = 0.751, 0.589; 0.658, 0.545$), 而Th2细胞比率与FBG、HbA1c未见明显相关关系。

结论: T2DM患者体内均存在明显的Th1/Th2细胞比率失衡且与糖代谢紊乱严重程度明显相关, 在脾虚痰湿型患者中这种变化尤为显著。改变T2DM患者的细胞免疫学特点可能是脾虚痰湿加重T2DM的作用机制之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 2型糖尿病; 流式细胞术; 糖代谢; T细胞亚群; 脾虚痰湿

核心提示: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者体内均存在明显的Th1/Th2细胞比率失衡且与糖代谢紊乱严重程度明显相关, 在脾虚痰湿型患者中这种变化尤为显著。改变T2DM患者的细胞免疫学特点可能是脾虚痰湿加重T2DM的作用机制之一。

汪晓娟, 曾慧妍, 周钦云, 赵玲, 张园. 脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23(5): 876-880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/876.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.876>

0 引言

大量临床观察表明^[1,2], 脾虚痰湿人群极易发生糖代谢紊乱。痰湿不仅是消渴病的重要病理产物, 而且可作为一个主要病因导致消渴病的发

□ 研究前沿
动物实验和体外实验已证实1型糖尿病的发病与免疫功能失衡有关, 近期研究发现免疫机制也参与了T2DM的发病过程, 慢性低度炎症、胰岛素抵抗均与免疫功能紊乱密切相关。此外中医研究发现脾虚、痰湿亦与免疫有关, 脾虚痰湿人群的细胞免疫学特点及其与糖代谢之间的关系随之成为研究热点。

□ 相关报道
研究发现痰湿体质与T2DM的发病有关, 且与胰岛素抵抗相关。T2DM的发病机制与炎症和固有免疫激活有关, T2DM的某些危险因素、糖代谢恶化等均与免疫功能紊乱有关, 但具体机制尚未明确。T淋巴细胞如CD4⁺ Th1、Th2亚群与胰岛素抵抗相关。脾虚患者的细胞免疫功能较正常明显降低, 主要表现为T细胞减少、淋巴转化率、T淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞的结合性及杀伤性降低等。T淋巴细胞与脂肪组织炎症有关, 肥胖状态下, Th1/Th2比例失衡, Th1细胞数量明显上升, Th2细胞数量下降。免疫细胞如何参与脂肪组织炎症、胰岛素抵抗和T2DM的具体机制还需进一步研究。

■创新亮点

目前对T2DM与免疫功能失衡的关系研究较少,且主要集中在CD4⁺、CD8⁺与血糖水平、胰岛素抵抗等的关系上,但对Th细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系研究较少。另外,研究脾虚痰湿型T2DM的细胞免疫特点有助于为中医的病机研究提供实验依据,也可以为中医证型量化提供新的思路。

■应用要点

本研究通过对脾虚痰湿型T2DM患者T细胞亚群进行检测,观察该人群的Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化特点,初步探讨其与糖代谢相关指标的关系,为T2DM的中医病因病机深入研究提供实验基础。

表 1 3组一般资料及糖代谢相关指标比较

	<i>n</i>	男/女(<i>n</i>)	年龄(岁)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
脾虚痰湿型T2DM组	23	13/10	42.55 ± 6.90	12.87 ± 4.30 ^a	10.77 ± 2.72 ^a
非脾虚痰湿型T2DM组	22	13/9	44.65 ± 6.79	11.23 ± 3.91 ^a	9.45 ± 2.31 ^a
正常对照组	20	13/7	41.97 ± 6.70	5.20 ± 0.50	5.15 ± 0.41

^a*P*<0.05 vs 正常对照组。T2DM: 2型糖尿病; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

病及多种并发症的产生。然而,脾虚痰湿在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生及发展中的作用机制尚缺乏相应的深入研究。近年来研究发现糖代谢紊乱与免疫细胞功能紊乱密切相关,并逐渐成为一大研究热点^[3-5]。有关脾虚痰湿人群的细胞免疫学特点及其与糖代谢之间的关系研究目前尚未见报道。本研究通过对脾虚痰湿型T2DM患者T细胞亚群进行检测,观察该人群的Th1/Th2细胞亚群漂移及其比例变化特点,初步探讨其与糖代谢相关指标的关系,为T2DM的中医病因病机深入研究提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 45例T2DM[按美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)2010年诊断标准]均取自广东省中医院住院患者根据中医症候分型[参考1995年卫生部《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》诊断标准]分为脾虚痰湿组和非脾虚痰湿组,其中脾虚痰湿组23例,男性13例,女性10例,平均年龄42.55岁±6.90岁;非脾虚痰湿组22例,男性13例,女性9例,平均年龄44.65岁±6.79岁。正常对照组为同期健康体检者20例,男性13例,女性7例,平均年龄41.97岁±6.70岁。排除标准:排除1型糖尿病、糖尿病急性并发症、恶性肿瘤、有严重心、脑、肝及肾病、自身免疫性疾病、血液病、各种感染、妊娠或哺乳妇女、有精神病史或其他不合作情况者、使用糖皮质激素、细胞毒制剂或非选择性免疫抑制剂者等。

1.2 方法 所有研究对象抽取外周血,分离单个核细胞。流式细胞术单克隆免疫荧光法测定外周血Th1、Th2细胞亚群比率,采用FACSCalibur流式细胞仪,winMDI 2.9软件进行数据分析,抗体用FITC标记的CD3、PE-Cyanine5标记的CD8a、PE标记的白介

素-4(interleukin 4, IL-4)、PE-Cyanine7标记的γ-干扰素(interferon γ, IFN-γ)单克隆抗体(eBioscience公司)葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG);单克隆抗体法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

统计学处理 实验数据计量资料以mean±SD表达。采用SPSS17.0软件进行统计分析。年龄、FBG、HbA1c、Th1比率、Th2比率及Th1/Th2比值采用单因素方差分析(One-way ANOVA)以及非独立样本*t*检验。相关性采用Pearson相关性分析。检验标准α定为0.05。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料及糖代谢相关指标比较 3组间例数、年龄及性别构成上差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的FBG及HbA1c水平明显高于正常对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);脾虚痰湿型T2DM组与非脾虚痰湿型T2DM组相比,FBG及HbA1c水平差异均无统计学意义(表1)。

2.2 3组Th1、Th2细胞比率及Th1/Th2比值比较 脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的Th1比率、Th1/Th2比值均明显高于正常对照组,其中以脾虚痰湿型T2DM组最高,非脾虚痰湿型T2DM组次之,3组间两两比较差异均具有统计学意义(均*P*<0.05)。脾虚痰湿型T2DM组及非脾虚痰湿型T2DM组的Th2比率均明显低于正常对照组(均*P*<0.05),但脾虚痰湿型T2DM组与非脾虚痰湿型T2DM组比较差异无统计学意义(表2)。

2.3 3组糖代谢指标与Th1、Th2比率、Th1/Th2比值之间的相关性分析 Pearson相关性分析结果显示,脾虚痰湿型T2DM组的FBG及HbA1c分别与Th1比率、Th1/Th2比值之间均存在

表 2 各组Th1、Th2比率及Th1/Th2比值的比较 (mean ± SD)

	Th1(%) (CD3 ⁺ CD8 ⁺ IFN- γ ⁺)	Th2(%) (CD3 ⁺ CD8 ⁺ IL-4 ⁺)	Th1/Th2 比值
脾虚痰湿型T2DM组	24.30 ± 7.87 ^{ac}	4.48 ± 1.37 ^c	6.30 ± 4.75 ^{ac}
非脾虚痰湿型T2DM组	14.03 ± 4.40 ^c	4.31 ± 1.01 ^c	3.35 ± 1.00 ^c
正常对照组	5.48 ± 1.04	7.95 ± 3.71	0.78 ± 0.25

^a $P < 0.05$ vs 非脾虚痰湿型T2DM组; ^c $P < 0.05$ vs 正常对照组. T2DM: 2型糖尿病; IFN- γ : γ -干扰素; IL-4: 白介素-4.

正相关关系($r = 0.898$ 、 0.678 , 均 $P < 0.05$)($r = 0.869$ 、 0.630 , 均 $P < 0.05$); 而Th2比率与FBG、HbA1c均未见明显相关关系. 非脾虚痰湿型T2DM组的结果与脾虚痰湿型T2DM组相似, FBG及HbA1c分别与Th1比率、Th1/Th2比值之间均呈正相关关系($r = 0.751$ 、 0.589 , 均 $P < 0.05$)($r = 0.658$ 、 0.545 , 均 $P < 0.05$); Th2比率与FBG、HbA1c均无明显相关关系. 正常对照组各T细胞亚群与FBG、HbA1c未见明显相关关系.

3 讨论

现代医学认为, 胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍是T2DM的病理生理基础. 近年来, 无论是T2DM动物模型还是T2DM患者的研究均表明^[5-8], 胰岛素抵抗与CD4⁺辅助性T细胞亚群的极化和动态平衡密切相关. 现代中医研究表明“脾虚”“痰湿”均与免疫存在着密切的联系. 中医“脾”的防卫功能与现代医学的免疫功能有许多相似之处. 既往研究^[7-11]证实脾虚证存在细胞免疫功能异常, 主要表现为T细胞减少、淋巴转化率、T淋巴细胞亚群、自然杀伤(natural killer, NK)细胞的结合性及杀伤性等细胞免疫功能都有不同程度的变化. 故不难看出脾虚痰湿可能导致免疫细胞功能紊乱. 上述研究均提示脾虚痰湿作为T2DM的重要病机之一, 其加重T2DM的作用机制可能与改变机体的免疫细胞功能有关, 但尚未有明确答案.

本研究结果显示无论是脾虚痰湿型还是非脾虚痰湿型T2DM患者, 其体内Th1比率、Th1/Th2比值均比健康成人明显升高, Th2比率则明显降低, 该结果与文献报道相符^[4,12]. CD4⁺辅助性T细胞在适应性免疫应答中发挥调节作用, 按照分化和功能特征可分为Th1、Th2等

多个细胞亚群. Th1细胞主要通过产生IFN- γ 、IL-2等前炎症因子发挥促炎作用, Th2细胞则产生IL-4、IL-10等抗炎因子以发挥抗炎作用^[13]. 一旦Th1/Th2平衡被打破, Th1亚群过度激活就会出现炎症反应瀑布效应, 导致胰岛素抵抗的发生^[14,15]. 该结果提示T2DM患者体内存在明显的细胞免疫异常, 这种异常以Th1细胞比率增多, Th2细胞比率减少为特征, Th1/Th2比例失衡并向Th1方向漂移, 导致机体处于慢性低度炎症状态.

我们的研究还发现在T2DM患者中, 虽然脾虚痰湿型患者的Th2细胞比率变化与非脾虚痰湿型患者相似, 但其Th1细胞比率明显增加, 远远高于非脾虚痰湿型患者, 从而导致Th1/Th2比值失衡明显增加, 说明T2DM患者体内虽普遍存在Th1/Th2比例失衡, 但脾虚痰湿证的患者比非脾虚痰湿证的患者体内的Th1/Th2比例向Th1方向偏移更加明显, 脾虚痰湿可能是T2DM患者这种免疫失衡的加重因素之一. 该结果进一步提示脾虚痰湿可能是通过进一步加重T2DM患者的外周血Th1/Th2细胞比例失衡, 加重其功能紊乱, 使机体CD4⁺ Th细胞向Th1细胞亚群优势漂移介导脂肪组织炎症、胰岛素抵抗, 引发慢性炎症和免疫紊乱, 进而加重糖代谢紊乱.

相关性分析显示T2DM患者的Th1比率、Th1/Th2比例变化均与血糖水平呈正相关关系, 而健康成人则无此相关关系. 该结果进一步说明机体免疫状态与糖代谢紊乱严重程度密切相关, 细胞免疫损伤参与了T2DM的发生和发展.

总之, T2DM患者体内存在明显的T细胞亚群比例失衡, Th1/Th2比例向促炎方向漂移且与糖代谢紊乱的严重程度相关; 而脾虚痰湿型T2DM患者的这种T细胞亚群比例漂移尤为

■名词解释

CD4⁺ Th细胞: 是构成机体免疫系统的主要细胞, 分为Th0、Th1、Th2亚群, Th0是Th1、Th2的前体细胞, Th1亚群细胞主要分泌 γ -干扰素(interferon γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)- α 、白介素(interleukin, IL)-2等, 参与细胞免疫和迟发型超敏性炎症的形成, Th2亚群细胞通过分泌IL-4、IL-5、IL-6, 参与体液免疫应答.

同行评价

本文主要通过流式细胞仪检测患者外周血单个核细胞Th1/Th2细胞亚群, 对临床进一步明确T2DM的发生机制有一定指导意义, 同时可为T2DM的中医病因病机深入研究提供一定实验基础。

显著, 提示进一步加重T细胞亚群比例失衡可能是脾虚痰湿参与T2DM发生发展的作用机制之一。

参考文献

- 1 王震, 崔刚. 痰湿体质糖尿病的发病机理及治疗思路. 现代中医药 2010; 30: 57-58
- 2 范梦男. 痰湿体质与2型糖尿病胰岛素抵抗的相关性. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 69-70
- 3 Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-823 [PMID: 14988310 DOI: 10.2337/diacare.27.3.813]
- 4 Zhao R, Tang D, Yi S, Li W, Wu C, Lu Y, Hou X, Song J, Lin P, Chen L, Sun L. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9: e85770 [PMID: 24465695 DOI: 10.1371/journal.pone.0085770]
- 5 Chen H, Wen F, Zhang X, Su SB. Expression of T-helper-associated cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with retinopathy. *Mol Vis* 2012; 18: 219-226 [PMID: 22312190]
- 6 Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012; 55: 2583-2592 [PMID: 22733483 DOI: 10.1007/s00125-012-2607-0]
- 7 段永强, 成映霞, 程容, 梁玉杰, 朱立鸣. 脾虚证进程中小鼠特异性/非特异性免疫功能变化及中药的干预作用. 中国老年学杂志 2011; 31: 2874-2876
- 8 陈学习, 张英杰, 李美霞, 吴赞. 脾虚证与免疫系统关系研究概况与思考. 中国当代医药 2010; 17: 6-8
- 9 赵荣华, 谢鸣, 李聪, 王旭丹, 张敬升, 张雪庭. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠的免疫功能变化. 北京中医药大学学报 2013; 36: 821-824
- 10 王明明, 郁晓维. 脾虚证免疫学研究. 吉林中医药 2011; 31: 1035-1037
- 11 钱泽南, 钱会南. 脾虚证与神经-内分泌-免疫调节相关机制研究. 辽宁中医杂志 2010; 37: 401-403
- 12 王旭方. 肥胖与免疫炎症. 肾脏病与透析肾移植杂志 2011; 20: 455-460
- 13 Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol* 2009; 21: 489-498 [PMID: 19261692 DOI: 10.1093/intimm/dxp021]
- 14 Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A, Chavakis T, Lutgens E. Immune cell crosstalk in obesity: a key role for costimulation? *Diabetes* 2014; 63: 3982-3991 [PMID: 25414012 DOI: 10.2337/db14-0272]
- 15 Guzmán-Flores JM, López-Briones S. [Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity]. *Gac Med Mex* 2012; 148: 381-389 [PMID: 22976756]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



溃疡性结肠炎合并烟雾病1例

刘梅, 王红, 李红平

刘梅, 王红, 李红平, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563000

作者贡献分布: 本文写作与查阅相关文献由刘梅完成; 诊断思路及指导修改文章由王红完成; 协助诊断及治疗由李红平完成。

通讯作者: 王红, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。wanghong89zy@163.com
收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-24
接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease

Mei Liu, Hong Wang, Hong-Ping Li

Mei Liu, Hong Wang, Hong-Ping Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Hong Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. wanghong89zy@163.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-24
Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease (IBD) of unknown etiology. The causes relate to a combination of multiple factors such as environmental, genetic and infectious factors, as well as the inappropriate gut immune response. The main clinical features include diarrhea, purulent stools and abdominal pain. Besides fever or a loss of weight, the patient may present with extra-intestinal manifestations like peripheral spondyloarthritis, ankylosing spondylitis and dental ulcer. However, neurological manifestations are rare. Here we report a case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease to improve its

awareness by clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Moyamoya disease; Extra-intestinal manifestations

Liu M, Wang H, Li HP. A case of ulcerative colitis complicated with moyamoya disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 881-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.881>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因尚不十分清楚的肠道炎症性疾病, 目前研究表明可能与遗传、感染、环境及肠道免疫系统异常反应等因素综合作用有关。其主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛。UC可出现发热、消瘦等全身表现及外周关节炎、口腔溃疡、强直性脊柱炎等肠外表现, 但累及神经系统者少见。本文报道UC合并烟雾病1例, 旨在提高临床医生对该病罕见肠外表现的认识。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 烟雾病; 肠外表现

核心提示: 本文报道溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)合并烟雾病1例, 通过病史及实验室、影像学、内镜等检查资料结合相关文献进行分析讨论, 以提高对该病罕见肠外表现的认识。

刘梅, 王红, 李红平. 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 881-884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.881>

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见的炎症性肠病, 其肠外表现形式多样, 但累及神经系统者罕见; 烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种以双侧颈内动脉远端、大脑前、中动脉近端进行性狭窄或闭塞, 同时伴随脑底异常增生的侧支血管网为特征的少见脑血管疾病, 临床表现为脑缺血或脑出血, 主要以影像学表现确诊, 手术治疗为首选治疗方式。目前UC合并MMD在国内外均鲜有报道, 其发病机制尚待进一步研究。

同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

研发前沿

有研究表明MMD是一种系统性的血管病变,既可以影响颅内血管,也可以影响颅外血管,故推测系统性血管炎为两者共同机制,但具体发病机制有待进一步研究证实。

org/10.11569/wcjd.v23.i5.881

0 引言

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种进行性脑血管狭窄或闭塞性疾病,可见于儿童和成人,其病因及发病机制尚不十分明确,临床可表现为脑出血、脑缺血及头晕等不典型症状。目前主要以数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)确诊,其内科治疗效果差,手术为首选治疗手段。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)合并MMD这一肠外表现极其罕见,现报道1例。

1 病例报告

患者男性,38岁,因“反复腹泻、脓血便4年,再发加重3 d”入院。4年来无明显诱因出现排糊状或稀水样便,每日10次以上,有黏液脓血,伴有腹痛,多为下腹部阵发性绞痛,偶可波及全腹,多次入行肠镜及肠黏膜活检等检查提示“UC”,予相关治疗好转后出院,但期间仍反复发作。入院3 d前上述症状再发加重,腹泻10-14次/d,有明显黏液脓血便,伴有腹痛,性质同前。无腹胀、恶心呕吐、低热盗汗及关节疼痛等,以“UC”收入遵义医学院附属医院消化内科。患者精神、饮食、睡眠欠佳,自发病以来体质量减轻4 kg,小便正常。否认“肝炎、结核、伤寒”等传染病史,否认“高血压、糖尿病、血脂异常”等病史,个人史及家族史均无特殊。入院查体:体温37℃,脉搏95次/min,血压115/82 mmHg(1 mmHg = 0.133 kpa)意识清楚,语言流利,轻度贫血貌,全身皮肤黏膜干燥;心肺均无阳性体征;腹平软,脐周轻压痛,无反跳痛,肝脾未触及,未扪及包块,肠鸣音5-7次/min,神经系统(-)。入院后行肠镜(图1)及病理活检(图2)等检查诊断为:“UC”。入院后第4天,患者无明显诱因突发左侧肢体无力及不随意运动,左手持物不稳,左下肢行走拖曳,稍有言语模糊,无头痛、恶心呕吐、视物模糊及意识障碍等。查体:神清,生命体征平稳,左上肢肌力Ⅲ级、左下肢Ⅳ级,肌张力减低,巴宾斯基症可疑阳性;右侧肢体肌力及肌张力均无异常。行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及MRA考虑Moyamoya病(图3)。

创新盘点

我们查阅文献发现UC合并脑血管意外病例较多,但行脑血管检查者少,故推测该类病患中可能存在较高的误诊及漏诊率。本文报道UC合并MMD一例,旨在提高临床医生对该疾病罕见肠外表现的认识,重视相关影像学检查的诊断价值。

实验室检查:血常规:白细胞 $12.58 \times 10^9/L$ (上升),中心粒细胞绝对值 $7.93 \times 10^9/L$ (上升),血红蛋白114 g/L(下降),血小板 $328 \times 10^9/L$;大便常规:白细胞30-40/HP、红细胞3-5/HP,3次大便细菌培养(-),大便找虫卵(-);血沉:46 mm/h(上升);C反应蛋白:12 mg/L(上升);小便常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、免疫及结缔组织全套、肿瘤相关抗原癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)均未见明显异常。凝血功能示:活化部分凝血活酶时间(42.6 s)、纤维蛋白原(6.32 g/L),余未见明显异常。

影像学检查:胸部X线、腹部彩超、颈动脉及心脏彩超均未见异常;头颅MRI及MRA考虑MMD(图3)。

诊疗:针对重度UC予美沙拉嗪、康复新液、泼尼松龙,同时予左氧氟沙星抗感染、泮托拉唑预防激素所致胃黏膜出血等不良反应;在患者出现脑梗症状后予以依达拉奉、银杏达莫改善脑循环,拜阿司匹林片口服抗血小板聚集、预防血栓形成。经上述治疗后患者黏液脓血便、腹泻腹痛症状缓解,1 wk后脑梗症状明显改善。继而调整激素使用方案;经治疗20 d后患者无腹痛、腹泻及液黏脓血便,左侧肢体无力症状好转,查体:体温、脉搏及血压正常,腹部体征(-),左上肢Ⅴ级,左下肢Ⅳ级肌张力可,巴宾斯基症阴性。建议患者继续行手术治疗,但其拒绝,故予以出院。

2 讨论

该患者最突出的临床症状为反复发作之腹泻和便血,既往针对UC治疗有效,结肠镜下表现为全结肠病变及息肉形成,活检结果支持UC,结合患者排便次数、体温、脉搏、血沉等化验结果,同时排除感染性肠炎、恶性肿瘤等疾病后诊断为“UC(慢性复发型、重度、全结肠、活动期)”。患者入院后行头颅MRA表现为双侧颈内动脉、大脑前动脉闭塞,左侧大脑中动脉狭窄,右侧闭塞,双侧大脑动脉环周围可见异常血管网,为典型MMD之影像学表现。进一步结合患者年龄、无相关病史、临床表现,并排除动脉硬化、脑肿瘤等可能病因,可诊断为“MMD”。

MMD是一种以双侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)远端、大脑前(middle cerebral artery, MCA)、中动脉(anterior cerebral

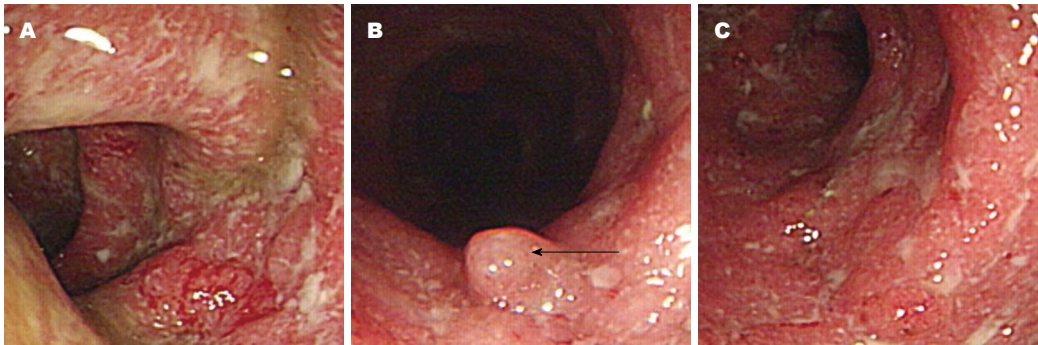


图 1 肠镜下所见。A: 结肠可见广泛的充血水肿、糜烂, 表面覆白苔及分泌物, 质脆, 易出血; B: 距肛门约30 cm见一约0.4 cm × 0.4 cm的半球型息肉; C: 结肠肠壁可见广泛糜烂及浅溃疡。

应用要点
对于无脑血管基础疾病的UC患者出现神经系统症状或体征者, 应高度警惕该病, 结合影像学资料明确诊断, 并予以手术治疗, 以降低脑血管意外再发可能性。

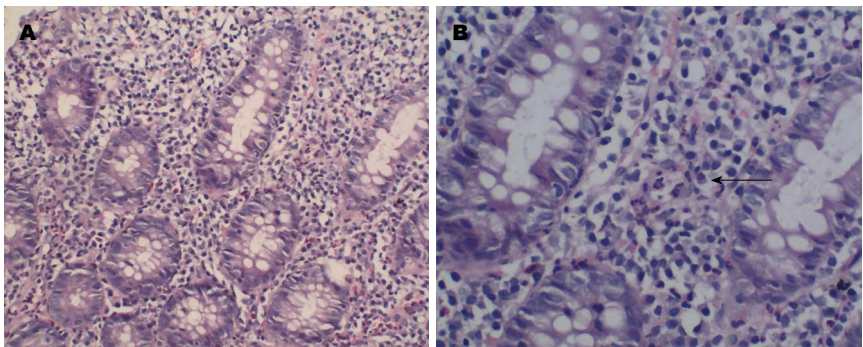


图 2 结肠黏膜病理活检。A: 结肠黏膜呈慢性炎症改变, 伴急性炎症(HE × 20); B: 大量中性粒细胞、淋巴细胞, 少数嗜酸性粒细胞浸润(HE × 40)。

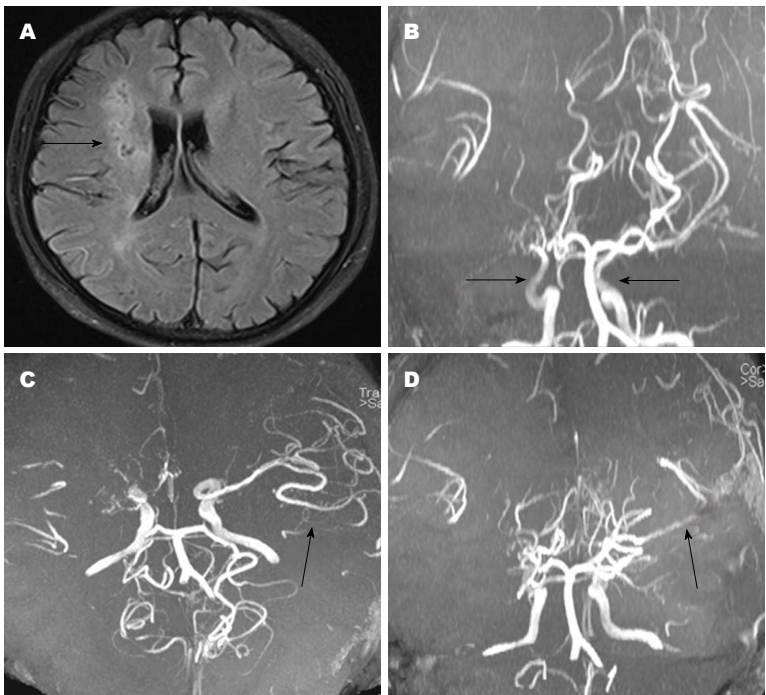


图 3 头颅MRI+MRA。A: 头颅MRI上见右侧额叶、颞叶半卵圆中心区大片脑梗死; B: 头颅MRA上颈内动脉双侧显影较淡, 管腔细小; C: 双侧大脑前动脉闭塞, 基底节出现烟雾状异常血管网; D: 右侧大脑中动脉闭塞, 左侧大脑中动脉见管壁毛糙, 管腔狭窄。MRI: 磁共振成像; MRA: 磁共振血管造影。

artery, ACA)近端进行性狭窄或闭塞, 同时伴随脑底异常增生的侧支血管网为特征的少见脑血管疾病, 日本学Suzuki等^[1]于1969年首次发现并根据其脑血管造影所表现出的形态将其命名为“MMD”。该病在世界各地均有发病的报道, 但以东亚特别是日本多发, 有两个

发病高峰: 5-9岁儿童以脑缺血、痴呆和智力低下为主, 而45-49岁成人以脑出血多见^[2]。但我国研究资料显示两者均以脑缺血多见, 且脑出血主要发生于成年人^[3], 这与日本、韩国等国报道相异。对于MMD的发病机制国内外有相当多的研究, 但目前尚不十分明确, 可

同行评价
UC合并MMD的个案虽已有报道, 但本病例较为完整的影像资料对提高临床医生认识UC的肠外表现有一定价值。

能与遗传、免疫、环境及肠道免疫系统异常反应等多种因素综合作用有关。家族性MMD的遗传方式为伴有不完全外显率的常染色体显性遗传, 近期日本学者Morito等^[4]研究证实了*RNF213*(环指蛋白213)为MMD的易感基因, 这就解释了约10%的MMD患者具有显著的地区高发病率和家族性聚集的流行病学特点。除此之外, 大部分还可能与炎症及免疫因素相关, 目前常见合并MMD的病例包括: 镰状细胞贫血、再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮、抗心磷脂综合征、肾炎综合征及自身免疫性甲状腺疾病等^[5], 其机制与感染、循环免疫复合物沉积、细胞因子(如碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 1、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子)分泌异常相关^[6]。MMD主要以头部MRA、DSA等影像学检查确诊, 其内科治疗效果较差, 首选手术治疗, 主要术式包括直接搭桥术、间接搭桥术及两者结合术式。

UC是一种常见的炎症性肠病, 其主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛。常见的肠外表现包括发热、消瘦、外周关节炎、口腔溃疡、强直性脊柱炎等, 但累及神经系统者少见。截至目前国内外仅有4例UC并发MMD的文献报道^[7-10], 其机制可能与系统性血管炎相关, 具体有待进一步研究。在此病例中, 综合考虑患者先有反复发作的UC病史, 而后出现神经系统症状, 从“一元论”的诊疗思路考虑, 我们更加倾向于MMD为UC之极其罕见肠外表现。另外, 我们查阅相关文献, 发现UC并发脑出血及脑梗死的病例报道较多, 均将其病因归于腹泻及脱水造成的血液高凝状态, 但其中行头部MRA或DSA的病例极少, 即意味着UC合并脑血管意外的患者中可能存在着极高的漏诊率及误诊率, 而若仅

以脑血管意外行保守治疗效果差, 再出血或再发梗塞之风险高。除此之外, 已有的文献报道提及, 此类患者行脑血管手术后UC治疗效果较前要好, 复发率降低。因此我们希望借此病例报道提高临床工作者对该病罕见肠外表现的认识, 对于UC(尤其是重度、活动性)患者需密切注意有无神经系统症状, 一旦出现建议行头部MRA或DSA等检查明确诊断, 如若为MMD则需及时手术治疗以减少复发、提高患者生存率及生活质量。

3 参考文献

- 1 Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969; 20: 288-299 [PMID: 5775283]
- 2 Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000; 20 Suppl: S61-S64 [PMID: 11037190]
- 3 高山, 倪俊, 黄家星, 黄一宁, 汪波. 烟雾病临床特点分析. *中华神经科杂志* 2006; 39: 176-179
- 4 Morito D, Nishikawa K, Hoseki J, Kitamura A, Kotani Y, Kiso K, Kinjo M, Fujiyoshi Y, Nagata K. Moyamoya disease-associated protein myosin/RNF213 is a novel AAA+ ATPase, which dynamically changes its oligomeric state. *Sci Rep* 2014; 4: 4442 [PMID: 24658080 DOI: 10.1038/srep04442]
- 5 Touho H, Yamada Y, Kuroiwa T, Hara Y, Hosoi S, Hara T. [Clinical study of acute brain swelling during operation for moyamoya disease]. *No Shinkei Geka* 2010; 38: 1097-1101 [PMID: 21160101]
- 6 张正善, 段炼, 杨伟中, 关良. 烟雾病的病因研究. *中国卒中杂志* 2008; 3: 488-492
- 7 Shanahan P, Hutchinson M, Bohan A, O'Donoghue D, Sheahan K, Owens A. Hemichorea, moyamoya, and ulcerative colitis. *Mov Disord* 2001; 16: 570-572 [PMID: 11391762]
- 8 Xinmei Z, Yan C. Nephrotic syndrome and Moyamoya syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: E798-E800 [PMID: 21987371 DOI: 10.1002/IBD.21850]
- 9 王继恒, 闫伟, 曹建彪, 韩英. 溃疡性结肠炎合并烟雾病1例报道. *胃肠病学与肝病学杂志* 2010; 19: 184-186
- 10 马振华. 并发肾病综合征及烟雾病的溃疡性结肠炎1例. 杭州: 浙江大学, 2011

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由442位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H. pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H. pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d,3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)
 会议地点: 中国
 联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
 2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
 会议地点: 法国
 联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
 2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
 美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
 会议地点: 澳大利亚
 联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
 亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 台湾
 联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授
长海医院消化内科一病区, 第二军医大学长海医院消化内科

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈积圣 教授
中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

邓安梅 教授
长海医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

侯风刚 副教授
上海市中医医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李华 副教授
中山大学附属第三医院肝脏外科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

万军 教授
中国人民解放军总医院南楼老年消化科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

张侗 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

赵青川 主任医师
西京医院消化外科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 2 月 28 日 第 23 卷 第 6 期 (Volume 23 Number 6)



6/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由442位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市82位、北京市65位、江苏省28位、广东省25位、辽宁省25位、陕西省21位、黑龙江省20位、山东省15位、湖北省13位、吉林省13位、天津市12位、浙江省12位、福建省10位、四川省10位、贵州省10位、湖南省9位、河北省9位、广西壮族自治区8位、新疆维吾尔自治区8位、江西省7位、安徽省7位、云南省6位、重庆市5位、河南省3位、甘肃省2位、海南省2位、山西省2位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授

陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授

董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授

季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授

李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师

张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
鄧敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授

高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师

禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学
杜群研究员
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授

袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员

张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学
成杰副主任护师
丁焕娟副主任护师
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
靳雁副主任护师
李卡副主任护师
李连红主任护师
李秀芬副主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
马燕兰主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
孙丽娟副主任护师
唐碧云主任护师
陶然主管护师
王春英副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
薛海燕副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
周谊霞副教授
朱颖副主任护师



基础研究

- 885 维生素D₃对实验性肝损伤小鼠肝脏超微结构改变的影响
王家健, 谷俊莹, 蒋红梅, 胡朝晖
- 894 硼替佐米对大鼠肝纤维化动物模型NF- κ B和TGF- β 1表达的调控
潘雯, 陈旭平, 苏松, 陶中桦
- 901 硫化氢通过p38MAPK信号通路对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的影响
郑娜娜, 岳雅伦, 郑勇, 刘浩, 张传峰, 陈卫刚

临床研究

- 907 超声造影判断小肝癌的分化程度和病理类型的价值
任卫平, 俞明华, 徐萍

文献综述

- 914 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展
陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊
- 925 胆管上皮细胞免疫功能的研究进展
章权, 于宏, 吴硕东
- 932 JAK-STAT细胞信号转导通路与急性胰腺炎关系的研究进展
陈杏苑, 杨元生, 陈垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王晖
- 938 肠道细菌移位的研究进展
黎源, 吴疆

研究快报

- 944 胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎PCNA、Bcl-2和Bax表达的影响
韦玉娜, 张静, 王文杰, 黄晓燕
- 949 清热化湿舒胃方及其寒热配伍对幽门螺旋杆菌的体外抑菌实验
陈智龙, 吕永慧, 王玘, 涂星

临床经验

- 954 两种用药方案治疗食管反流性咽喉炎的疗效比较
戴润芝, 李谨, 王丽欣

- 959 胃腺癌腹腔灌洗液多巴脱羧酶的表达分析和临床应用
韩曲, 邓子清, 辛林, 曹家庆, 胡小云, 毛盛勋
- 964 不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞的疗效评价
张玉坤, 郜永顺, 张云飞, 刘琪, 吴刚, 李文才, 李振乾
- 970 全程护理干预对胃癌根治术患者生存质量的影响
周丽芳, 李莉
- 974 不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎的临床效果
朱艳萍
- 979 肝外胆管结石对Oddi括约肌功能的影响
刘洪锋, 延学军, 赵付生
- 984 经内镜乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗梗阻性黄疸的临床评价
韩岩智, 朱晓丹, 尚国臣, 郑勇, 陈卫刚
- 990 胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系
尚延生, 邹忠平, 黄加国
- 994 椎管内肠源性囊肿的临床分析及磁共振表现
陈朔, 杨灿洪, 刘轩, 李凯, 康海燕, 陶瑞瑞, 袁凯, 段峰, 王志军, 许乙凯
- 1000 肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果
王柏平, 陈宏才
- 1005 I型干扰素治疗溃疡性结肠炎有效性的荟萃分析
李虎, 冯玉光, 张红梅, 张小茜, 仲华, 葛振宇
- 1011 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查盲肠进镜失败现状及原因
赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达
- 1017 C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值
张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤
- 1022 分级心理护理对结直肠癌手术患者负性情绪和希望水平的影响
唐红梅, 李文美, 孟文霄
- 1028 幽门螺杆菌所致复发性口腔溃疡与消化系溃疡的相关性
陈丹宇, 王铿
- 1032 腹腔镜下胃肠旁路术在2型糖尿病治疗中的应用价值
孙喆, 秦鸣放, 张辰, 钱东, 赵宏志

病例报告

- 1038 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术治疗合并较重肝硬化肝癌1例
刘静, 陈永艺, 曾荣耀, 徐政, 姚志华, 陈艺辉, 柯恩明, 谢宝强, 周水添

附录

- I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志 谢

I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 893 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
924 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
943 《世界华人消化杂志》正文要求
948 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
983 《世界华人消化杂志》修回稿须知
999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1037 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
1044 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委,程树群,教授,主任医师,博士生导师,200000,上海市杨浦区长海路225号,中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院肝外六科。教育部长江学者特聘教授、国家杰出青年基金和国务院特殊津贴获得者。专业特长:肝肿瘤外科及肝癌门静脉癌栓综合治疗。在临床上首次提出门静脉癌栓分型(程氏分型),建立了能模拟癌栓发生的细胞系(CSQT-1、CSQT-2),首次提出早期应用抗病毒药物可降低肝癌术后复发率。已在*J Clin Oncol*、*Gastroenterol*、*Hepatology*、*Cancer Cell*等国内外期刊发表论文100多篇,出版专著《肝癌门静脉癌栓治疗》。获首届国家科技进步奖创新团队奖1项、上海市科技进步奖二等奖1项和上海市医学科技奖二等奖1项。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 6 February 28, 2015

BASIC RESEARCH

- 885 Influence of vitamin D₃ on ultramicrostructural changes of hepatic tissue in rats with experimental hepatic injury
Wang JJ, Gu JY, Jiang HM, Hu CH
- 894 Bortezomib regulates NF- κ B and TGF- β 1 expression in hepatic fibrosis in a rat model
Pan W, Chen XP, Su S, Tao ZH
- 901 Hydrogen sulfide promotes proliferation of hepatocytes from hepatic fibrosis rats via p38MAPK signal pathway
Zheng NN, Yue YL, Zheng Y, Liu H, Zhang CF, Chen WG

CLINICAL RESEARCH

- 907 Value of contrast-enhanced ultrasound in assessing differentiation degree and pathological type of small hepatocellular carcinoma
Ren WP, Yu MH, Xu P

REVIEW

- 914 Molecular pathogenesis and molecular targeted agents for primary liver cancer
Chen YS, Sun ZW, Meng CC, Tang JZ, Li XY, Wang JF, Liu L, Zhang LJ
- 925 Immune function of biliary epithelial cells
Zhang Q, Yu H, Wu SD
- 932 JAK-STAT signaling pathway and acute pancreatitis
Chen XY, Yang YS, Chen K, Chen LS, Xie WR, Wang H
- 938 Advances in research of intestinal bacterial translocation
Li Y, Wu J

RAPID COMMUNICATION

- 944 Effect of Weiyan recipe I on PCNA, Bcl-2 and Bax expression in chronic atrophic gastritis in rats
Wei YN, Zhang J, Wang WJ, Huang XY
- 949 *In vitro* bacteriostatic activity of Qingre Huashi Shuwei formula and its hot-cold drug combinations against *Helicobacter pylori*
Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X

CLINICAL PRACTICE

- 954 Clinical effects of mosapride plus ranitidine vs mosapride plus rabeprazole for treatment of esophageal reflux laryngitis
Dai RZ, Li J, Wang LX

- 959 Clinical significance of dopa decarboxylase expression in gastric peritoneal lavage in patients with gastric adenocarcinoma
Han Q, Deng ZQ, Xin L, Cao JQ, Hu XY, Mao SX
- 964 Preoperative oral S-1 plus regional intra-arterial chemoembolization for patients with unresectable locally advanced gastric cancer
Zhang YK, Gao YS, Zhang YF, Liu Q, Wu G, Li WC, Li ZQ
- 970 Impact of whole course nursing intervention on quality of life in patients undergoing radical surgery for gastric cancer
Zhou LF, Li L
- 974 Clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B
Zhu YP
- 979 Influence of extrahepatic bile duct stones on Oddi sphincter function
Liu HF, Yan XJ, Zhao FS
- 984 Clinical effects of endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilation for treatment of obstructive jaundice
Han YZ, Zhu XD, Shang GC, Zheng Y, Chen WG
- 990 Relationship between gallstones and local invasion of gallbladder carcinoma
Shang YS, Zou ZP, Huang JG
- 994 Clinical features and MRI manifestations of intraspinal enterogenous cysts
Chen S, Yang CH, Liu X, Li K, Kang HY, Tao RR, Yuan K, Duan F, Wang ZJ, Xu YK
- 1000 Mesenteric CT angiography for diagnosis of primary small intestinal space-occupying lesions
Wang BP, Chen HC
- 1005 Meta-analysis of utility of type I interferons in treatment of ulcerative colitis
Li H, Feng YG, Zhang HM, Zhang XQ, Zhong H, Ge ZY
- 1011 Rate and reasons for colonoscopic cecal intubation failure in an average risk population of colorectal cancer
Zhao ZY, Gao JY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Lou Z, Fu CG, Yu ED
- 1017 C-reactive protein is a predictive factor of anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery
Zhang ZB, Shen XF, Wang H, Fu S, Guan WX
- 1022 Effect of hierarchical psychological nursing on negative emotions and hope in colorectal cancer patients undergoing surgery
Tang HM, Li WM, Meng WX
- 1028 Association between recurrent oral ulcers and gastrointestinal ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection
Chen DY, Wang K
- 1032 Effectiveness and safety of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in treating type 2 diabetes mellitus
Sun Z, Qin MF, Zhang C, Qian D, Zhao HZ

CASE REPORT

- 1038 Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in a hepatocellular carcinoma patient with severe liver cirrhosis
Liu J, Chen YY, Zeng RY, Xu Z, Yao ZH, Chen YH, Ke EM, Xie BQ, Zhou ST

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 6 February 28, 2015

APPENDIX

- I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

- I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Qun Chen, Professor, Chief Physician, Department of Liver Surgery VI, Dongfang Hospital of Liver and Gallbladder Surgery, the Second Military Medical University of PLA, 225 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200000, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

维生素D₃对实验性肝损伤小鼠肝脏超微结构改变的影响

王家健, 谷俊莹, 蒋红梅, 胡朝晖

王家健, 谷俊莹, 蒋红梅, 贵阳医学院医学检验学院 贵州省贵阳市 550004

胡朝晖, 广州金域医学检验中心有限公司 广东省广州市 510330

王家健, 在读硕士, 主要从事临床免疫肝病生物学研究。

作者贡献分布: 此课题由谷俊莹与蒋红梅设计; 研究过程由王家健操作完成; 研究所用分析工具由胡朝晖提供; 数据分析由王家健完成; 本论文写作由王家健与谷俊莹共同完成。

通讯作者: 谷俊莹, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵阳医学院医学检验学院。921469044@qq.com

电话: 0851-86773848

收稿日期: 2014-11-27 修回日期: 2015-01-07

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Influence of vitamin D₃ on ultramicrostructural changes of hepatic tissue in rats with experimental hepatic injury

Jia-Jian Wang, Jun-Ying Gu, Hong-Mei Jiang, Chao-Hui Hu

Jia-Jian Wang, Jun-Ying Gu, Hong-Mei Jiang, Department of Laboratory Medicine, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Chao-Hui Hu, Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory, Guangzhou 510330, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jun-Ying Gu, Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Guiyang Medical College, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 921469044@qq.com

Received: 2014-11-27 Revised: 2015-01-07

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of vitamin D₃ (VitD₃) on the ultramicrostructural changes of hepatic tissue in Balb/c mice with CCl₄ induced acute liver injury.

METHODS: Twenty-five Balb/c mice were randomly and equally divided into five groups:

a control group, a vehicle group, and high-, medium- and low-dose VitD₃ groups. Mice in the three VitD₃ groups were intraperitoneally injected daily with VitD₃ 15.0, 7.5, and 1.0 µg/kg, respectively. Mice in the control group and vehicle group were daily intraperitoneally injected with 0.9% NaCl. After 2 wk of treatment, the vehicle group and treatment groups were intraperitoneally injected with 0.1% CCl₄ in olive (0.2 mL/2 d) for 7 d. Meanwhile, the control group was given equal volume of 0.9% NaCl. At the end of administration of CCl₄ solution, eye blood and liver tissue samples were taken from all the mice. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) were detected routinely, and pathological changes in liver tissues were detected by HE staining. The ultramicrostructural changes of hepatic tissue were observed with an electron microscope.

RESULTS: The levels of liver index, ALT, and AST were significantly lower in the high- and medium-dose VitD₃ groups than in the vehicle group (high-dose group: $P = 0.0000$, 0.0000 , 0.0002 ; medium-dose group: $P = 0.0019$, 0.0005 , 0.0012). Compared with the control group, the levels of liver index, ALT, and AST were significantly higher in the vehicle group ($P = 0.0000$ for all). The improvement of histological changes in the treatment groups was significantly superior to that in the control group.

CONCLUSION: VitD₃ has a significant protective effect on hepatic ultramicrostructural damage in mice with experimental hepatic injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D₃; Experimental hepatic injury;

背景资料

近年来更多的研究显示, 维生素D₃ (vitamin D₃, VitD₃)除了具有钙磷调节功能, 还具有更为广泛的生物学效应, 除了参与细胞增殖、分化及凋亡, 还具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物学功能, 因此深入探究VitD₃对实验性肝损伤肝脏超微结构的影响, 为临床治疗提供新的理论依据。

同行评议者

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

■ 研发前沿

越来越多的研究表明, VitD₃在各种肝病的发病机制、抗炎、抗病毒、抗肝纤维化进展等方面均具有重要作用, 但是VitD₃对实验性肝损伤超微结构的改变尚未见报道。

Ultramicrostructure

Wang JJ, Gu JY, Jiang HM, Hu CH. Influence of vitamin D₃ on ultramicrostructural changes of hepatic tissue in rats with experimental hepatic injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 885-893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/885.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.885>

摘要

目的: 探讨维生素D₃(vitamin D₃, VitD₃)对四氯化碳(CCl₄)诱小鼠实验性肝损伤肝组织超微结构的影响。

方法: 将25只SPF级♂ Balb/c小鼠随机分为正常组、模型组、VitD₃低、中、高剂量干预组。干预组使用VitD₃预处理2 wk, VitD₃高、中、低剂量组分别每日给予VitD₃ 15.0、7.5、1.0 μg/kg腹腔注射, 正常组与模型组腹腔注射等量生理盐水, VitD₃预处理1 wk后, 模型组与各干预组每只小鼠隔日腹腔注射0.1%CCl₄橄榄油溶液0.2 mL造模, 正常对照组与模型组同步隔日腹腔注射生理盐水, CCl₄给药1 wk后, 全部小鼠眼眶采血和留取肝脏组织标本, 光镜下观察肝组织HE染色的病理变化; 常规方法测定血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST); 透射电镜观察肝脏超微结构的变化。

结果: VitD₃高剂量组和中剂量组的肝脏指数和血清ALT、AST的水平则显著低于模型组(高剂量组: $P = 0.0000$, $P = 0.0000$, $P = 0.0002$; 中剂量组: $P = 0.0019$, $P = 0.0005$, $P = 0.0012$), 模型组小鼠的肝脏指数和血清ALT、AST的水平较正常组显著性升高($P = 0.0000$, $P = 0.0000$, $P = 0.0000$)。各VitD₃干预组小鼠肝脏HE染色及超微结构的改善情况均明显优于模型组。

结论: VitD₃对CCl₄诱导急性肝损伤小鼠肝脏的超微结构具有一定的保护作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 维生素D₃; 实验性肝损伤; 超微结构

核心提示: 维生素D在肝病的发生、发展中发挥了一定抗炎、抗纤维化的保护作用, 深入研究其对肝脏超微结构的影响, 有助于为临床研究和治疗提供新的思路。

王家健, 谷莹莹, 蒋红梅, 胡朝晖. 维生素D₃对实验性肝损伤小

鼠肝脏超微结构改变的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 885-893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/885.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.885>

0 引言

我国是世界上肝脏疾病高发的国家之一, 病毒性肝炎、肝纤维化、脂肪肝、酒精肝、药物性肝损伤、肝硬化及肝癌等肝病的发病率日益升高, 给国家和人民带来了严重的经济负担, 也是当今社会威胁人类健康的公共卫生难题。近年来, 维生素D在肝脏疾病的作用已经有着很多的关注, 维生素D与各种病因导致肝病的发生发展有一定的关系^[1-8]。维生素D₃(vitamin D₃, VitD₃)是一种具有生物活性脂溶性类固醇衍生物, 最广为认知的是其在钙、磷代谢的调节作用。研究^[9-15]显示, VitD₃还具有更为广泛的生物学效应, 除了参与细胞增殖、分化及凋亡, 还具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物学功能。众多研究^[16-21]表明维生素缺乏在各种肝脏疾病中普遍存在, 且与肝病的严重程度密切相关。研究^[22,23]显示, 乙型肝炎患者普遍存在维生素D缺乏, 25-羟基维生素D₃(25-OH-D₃)的水平与乙型肝炎病毒载量呈一定关系, 高乙型肝炎病毒载量的25-OH-D₃水平低下。Petta等^[24]研究发现, 体内的25-OH-D₃水平可能会影响进行标准抗病毒治疗患者的炎症反应以及纤维化的过程, 低维生素D水平导致严重纤维化以及低水平的持续病毒学应答率^[24-26]。各种肝病皆能引起不同程度组织学和功能上的肝损伤, 可以继发肝纤维化、肝癌等更为严重的肝脏疾病, 而维生素D在肝病的发生、发展中发挥了一定作用。因此, 深入探讨维生素D对肝损伤的病理形态及超微结构的影响, 有助于为肝损伤的临床研究提供新的思路。本实验利用四氯化碳(CCl₄)建立小鼠急性肝损伤模型, 同时给予VitD₃预处理, 观察VitD₃对实验性肝损伤肝组织超微结构病理特点的影响, 探讨其对肝脏超微结构的保护作用。

1 材料和方法

1.1 材料 CCl₄(广东光华科技股份有限公司, 批号: 20131230), VitD₃注射液(上海通用药业股份有限公司, 批号: 12118)。DL-45RC-L低速冷冻大容量离心机。光学显微镜(奥林巴斯)。BSA223S分析天平, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司。JEM1400-透射电镜, 日本电子。Balb/c

小鼠由广东省医学实验动物中心提供, 合格证号: 44007200010966.

1.2 方法

1.2.1 小鼠实验性肝损伤模型的建立: 本次实验使用橄榄油为溶剂, 取0.1%CCl₄溶解于橄榄油中, 混匀备用. VitD₃各干预组与模型组隔日腹腔注射0.1%CCl₄橄榄油溶液(0.1 mL/10 g, *ip*), 分别于VitD₃预处理1 wk后给药. 正常对照组则仅腹腔注射等量的无菌生理盐水.

1.2.2 动物分组及给药: Balb/c小鼠, 购自广东省医学动物中心后, 饲养于广州医科大学实验动物中心. 饲养温度20 ℃-26 ℃, 湿度40%-70%, 12 h光照和黑夜循环, 普通饲料喂养, 自由饮水, 经免疫观察1 wk, 适应新环境后, 随机分为5组, 动物实验给药方法如表1, 2所示, 引用参考文献[27]加以改进. (1)第1组为正常对照组: 腹腔注射等量生理盐水(0.2 mL, *ip*); (2)第2组为模型组: 前7 d给予等量生理盐水(0.2 mL, *ip*), 后7 d给予0.1%CCl₄橄榄油溶液和生理盐水(0.2 mL, *ip*); (3)第3组为VitD₃低剂量组: 前7 d给予等量VitD₃ 1 μg/kg(0.2 mL, *ip*), 后7 d给予0.1%CCl₄橄榄油溶液(隔日)+VitD₃ 1 μg/kg(0.2 mL, *ip*); (4)第4组为VitD₃中剂量组: 前7 d给予VitD₃ 7.5 μg/kg, 后7 d给予0.1%CCl₄橄榄油溶液+VitD₃ 7.5 μg/kg; (5)第5组为VitD₃高剂量组, 前7 d给予VitD₃ 15 μg/kg, 后7 d给予CCl₄橄榄油溶液+VitD₃ 15 μg/kg. 所有组小鼠后7 d给药后禁食不禁水15 h后, 称质量, 在10%水合氯醛麻醉下(0.1 mL/10 g)采集全部血液, 以3000 r/min离心5 min, 分离血清置于冰箱保存; 取出肝脏, 观察肝脏形态并称质量, 取一小部分肝组织浸在40 g/L甲醛中固定, 进行HE染色, 同时, 另取一小部分肝脏于4%戊二醛固定, 4 ℃冰箱保存, 待制备超微病理标本.

1.2.3 肝功能检测: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)用罗氏ModularP+ISE900系统检测.

1.2.4 肝组织的一般形态观察及脏器系数分析: 肉眼观察肝脏的一般形态改变, 同时计算各组肝脏指数: 肝脏指数(%) = 肝脏湿质量/小鼠体质量×100.

1.2.5 肝组织HE染色观察: 将切好的片子烘干, 然后分别进行脱蜡、染色(苏木素-伊红)、脱水、透明、封片, 在光学显微镜观察肝组织形态变化.

表 1 动物实验预处理方法

分组	VitD ₃ (μg/kg)	生理盐水(mL/小鼠)
正常组	—	0.2
模型组	—	0.2
VitD ₃ 低剂量组	1.0	—
VitD ₃ 中剂量组	7.5	—
VitD ₃ 高剂量组	15.0	—

VitD₃: 维生素D₃.

表 2 动物实验方法

分组	0.1%CCl ₄ 橄榄油溶液(隔日)(mL/小鼠)	VitD ₃ (每日)(μg/kg)	生理盐水(mL/小鼠)
正常组	—	—	0.2
模型组	0.2	—	0.2
VitD ₃ 低剂量组	0.2	1.0	—
VitD ₃ 中剂量组	0.2	7.5	—
VitD ₃ 高剂量组	0.2	15.0	—

VitD₃: 维生素D₃.

1.2.6 肝组织超微病理切片制作: 取米粒样大小(约1 mm³)的肝组织, 2.5%中性戊二醛2 h固定, 磷酸缓冲液漂洗, 再经过1%锇酸固定, 磷酸盐缓冲液漂洗, 梯度乙醇、丙酮系列脱水, 树脂渗透, 纯树脂包埋, 固化, 半膜切片定位, 超薄切片, 醋酸双氧铀-柠檬酸铅双重染色, 透射电镜下观察超微结构改变.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 各组间比较用单因素方差分析(ANOVA), 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 血清肝功能指标及肝脏系数的变化 如表3所示, 模型组Balb/c小鼠的肝脏系数和血清ALT、AST均比正常组显著升高(P<0.01). VitD₃高剂量组和中剂量组小鼠的肝脏系数血清ALT、AST均比模型组显著降低(ALT: P<0.01, AST: P<0.01). VitD₃高剂量组Balb/c小鼠血清ALT、AST比低剂量组显著降低(P<0.01).

2.2 肝组织的一般形态及HE染色结果 正常组小鼠肝脏红褐色, 边缘锐利, 表面光滑, 质软有弹性, 颜色正常. 模型组小鼠明显肝脏肿大易

■ 相关报道

维生素D在慢性肝病中的作用受到越来越多的关注, 维生素缺乏在各种肝病中普遍存在, 且与肝病的严重程度密切相关.

创新盘点

本实验通过生化肝功能检测、常规病理形态学及超微病理结构的观察,发现VitD₃可以改善肝功能,可以减缓实验性肝损伤,并对肝脏的超微结构损伤具有一定的保护作用。

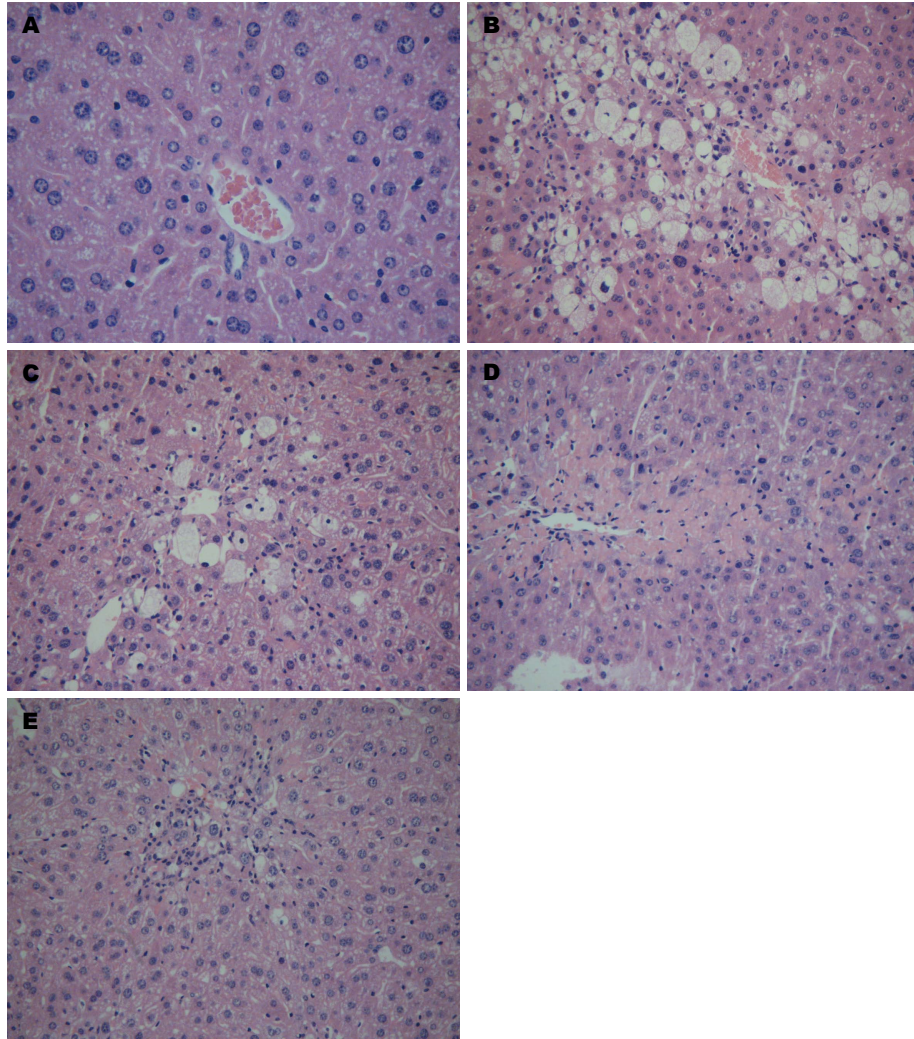


图1 各组小鼠肝组织光镜观察(HE × 200). A: 正常对照组; B: 模型组; C: VitD₃低剂量组; D: VitD₃中剂量组; E: VitD₃高剂量组. VitD₃: 维生素D₃.

碎,边缘圆钝,色呈苍黄、呈结节状,切面有油腻感.经VitD₃预处理的各剂量组虽也呈现不同程度的肿大,但有所改善,表面也稍微光滑,质地呈不同程度较韧,颜色偏黄.

肝组织经HE染色后如图1所示:正常组,肝索排列整齐,肝组织形态结构均正常,肝小叶及汇管区基本正常,无炎症细胞浸润.模型组,肝小叶及汇管区见大量中性粒细胞及淋巴细胞浸润,肝细胞出现严重的脂肪变性,部分肝细胞肿大,胞质内可见大小不均的脂滴空泡,呈现渔网状,片状坏死区域;低剂量组,肝小叶及汇管区可见中性粒细胞,可见脂滴空泡及淋巴细胞浸润,点状坏死.中剂量组,可见少量脂滴空泡,汇管区见少量炎细胞浸润,可见点状坏死区域.高剂量组,HE染色肝小叶基本正常,脂滴空泡明显减少,淋巴基本浸润,纤维组织未见增生,未见坏死区域.

2.3 肝组织超微结构观察

2.3.1 正常组:肝细胞形态正常,核圆形,居中,常染色质为主,核仁易见.线粒体丰富,圆形或椭圆形,结构清晰.粗面内质网丰富,无明显扩张.糖原颗粒及少量小脂滴散在.胞质中未见其他异常形态结构(图2).

2.3.2 模型组:肝细胞核形态不一,部分细胞核染色质凝集成小块,核周间隙增宽.肝细胞胞质内小脂滴明显增多.线粒体肿胀,数量减少,线粒体嵴变短或模糊.粗面内质网数量减少,滑面内质网增生、扩张.区域性肝细胞间及Disse间隙束状胶原纤维沉积.局灶淋巴细胞浸润(图3).

2.3.3 VitD₃低剂量组:肝细胞核形态多不规则.胞质内小脂滴明显增多.线粒体肿胀,数量减少,线粒体嵴变短或模糊.滑面内质网增生、扩张.可见毛细胆管增多、扩张.肝细胞间及

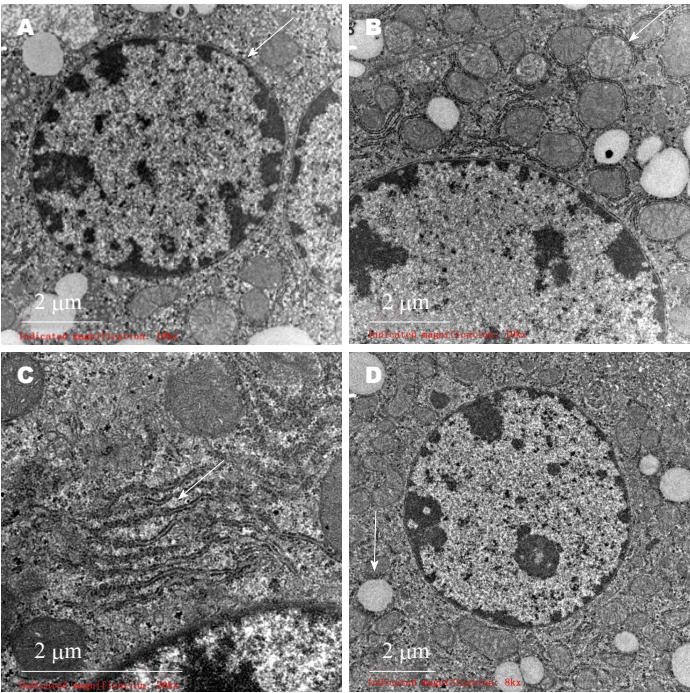


图 2 正常组小鼠肝组织超微结构(TEM bar = 2 μm). A: 肝细胞形态正常, 核圆形, 居中, 常染色质为主; B: 线粒体丰富, 圆形或椭圆形, 结构清晰; C: 粗面内质网丰富, 无明显扩张; D: 糖原颗粒及少量小脂滴散在. VitD₃: 维生素D₃; TEM: 透射电镜.

应用要点
本文较直观地阐述了VitD₃对实验性肝损伤超微结构的一定保护作用, 可能对防治肝病提供了新的思路.

表 3 VitD₃对各组Balb/C肝功能指标及肝脏系数的影响 (n = 5, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	肝脏指数(%)
正常组	80.40 ± 12.381	208.60 ± 26.369	4.7990 ± 0.22485
模型组	180.20 ± 10.616 ^b	293.40 ± 21.995 ^b	5.9232 ± 0.11903 ^b
VitD ₃ 低剂量组	167.20 ± 11.122	283.80 ± 10.450	5.4460 ± 0.26019 ^d
VitD ₃ 中剂量组	154.20 ± 7.294 ^d	251.80 ± 5.805 ^d	5.3784 ± 0.24380 ^d
VitD ₃ 高剂量组	144.20 ± 6.380 ^{df}	243.40 ± 14.276 ^{df}	5.1718 ± 0.31268 ^d

^bP<0.01 vs 正常组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^fP<0.01 vs VitD₃低剂量组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. VitD₃: 维生素D₃.

Disse间隙可见少量胶原纤维沉积(图4).

2.3.4 VitD₃中剂量组: 肝细胞核多呈圆形或卵圆形, 居中, 常染色质为主. 胞质内小脂滴减少, 粗面内质网丰富呈片层状分布, 部分粗面内质网轻度扩张. 线粒体轻度肿胀, 嵴模糊. 可见毛细胆管扩张. 部分肝细胞内糖原聚集分布. 区域性肝细胞间及Disse间隙见少量束状胶原纤维沉积(图5).

2.3.5 VitD₃高剂量组: 肝细胞核多呈圆形或卵圆形, 居中, 常染色质为主. 胞质内小脂滴明显减少, 粗面内质网丰富呈片层状分布, 线粒体轻度肿胀. 部分肝细胞内糖原聚集分布(图6).

3 讨论

CCl₄是一种可引起慢性损伤的化学剧毒物, 广泛应用于保肝药物研究. 本研究通过CCl₄诱导小鼠急性肝损伤, 制备实验性肝损伤动物模

型. CCl₄可造成肝中毒, 致使肝细胞变性、坏死及纤维组织增生, 甚至发生肝硬化. 由于肝小叶结构紊乱, 静脉回流受阻, 肝静脉与门静脉高压, 促进肝内动静脉吻合支形成, 造成肝细胞供血减少, 血清蛋白降低, 血清转氨酶活性升高^[28]. 大量研究表明, CCl₄主要用于肝损伤, 因为其主要代谢高活性三氯甲基自由基, 其产生的自由基代谢紊乱可引起脂质过氧化物的积累, 进而直接作用于肝细胞膜、细胞器膜或大生物分子, 导致膜脂质氧化、膜蛋白变性, 使肝细胞直接死亡.

维生素D是一种人体必需的维生素, 人体循环中的维生素D可通过食物来源以及阳光中紫外线的照射. 经肾脏激活后, 维生素D与维生素D受体在单核细胞和T细胞中结合. 激活后的维生素D受体进入细胞核, 参与抗炎细胞因子的转录调控, 抑制促炎细胞因子, 参与免疫调

名词解释

Disse间隙(Disse's space): 肝细胞与血窦内皮细胞之间的狭窄间隙, 宽约0.4 μm, 窦腔内充满来自血窦的血浆, 肝细胞血窦面上的微绒毛浸于其中, 是肝细胞与血液之间进行物质交换的场所。电镜下, 有的相邻肝细胞间有细胞间通道与窦周间隙相连, 表面也有许多微绒毛, 从而使肝细胞与血液之间有更大的交换面积。

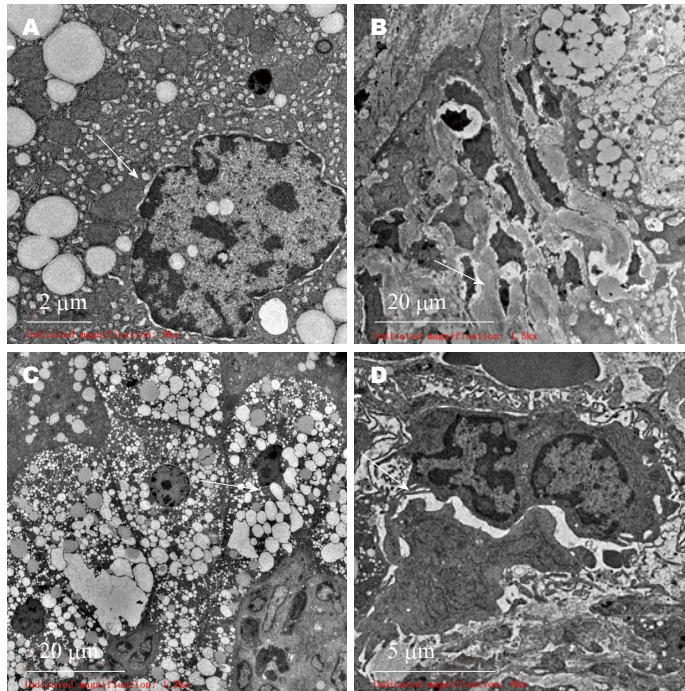


图 3 模型组小鼠肝组织超微结构. A: 肝细胞核形态不一, 部分细胞核染色质凝集成小块, 核周间隙增宽(TEM bar = 2 μm); B: 区域性肝细胞间及Disse间隙束状胶原纤维沉积(TEM bar = 20 μm); C: 肝细胞胞质内小脂滴明显增多(TEM bar = 20 μm); D: 局灶淋巴细胞浸润(TEM bar = 5 μm). VitD₃: 维生素D₃; TEM: 透射电镜.

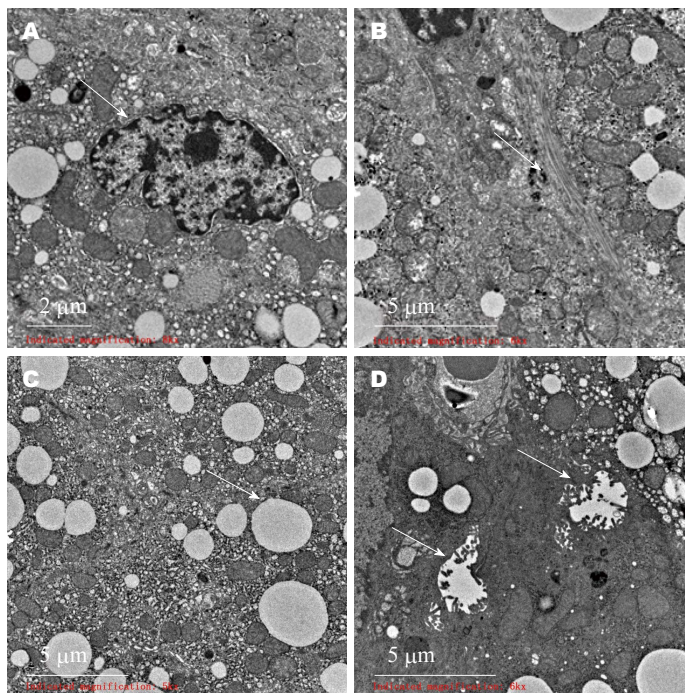


图 4 VitD₃低剂量组小鼠肝组织超微结构. A: 肝细胞核形态多不规则(TEM bar = 2 μm); B: 肝细胞间及Disse间隙可见少量胶原纤维沉积(TEM bar = 5 μm); C: 肝细胞胞质内小脂滴明显增多(TEM bar = 5 μm); D: 可见毛细胆管增多、扩张(TEM bar = 5 μm). VitD₃: 维生素D₃; TEM: 透射电镜.

节、抗炎、抗纤维化、抗肿瘤等免疫调控^[10-15].

近期研究^[29-31]表明, 维生素D的缺乏与慢性肝病患者相关, 且与疾病的严重程度紧密关联. 在本研究中, 模型组Balb/c小鼠的肝脏系数和血清ALT、AST均比正常组显著升高($P < 0.01$), 肝组织HE染色出现严重的脂肪变性, 部分肝细胞肿大, 胞质内可见大小不均一的脂滴空泡, 肝组织电镜结果显示肝细胞浆可见大量小脂滴; 线粒体肿胀, 电子密度增高, 数量减少, 线粒体嵴变短或模糊消失; 粗面内质网数

量也明显减少, 滑面内质网增多、扩张明显等病理特点, 由此表明本次使用CCl₄造模成功. 维生素D预处理的高剂量组和中剂量组小鼠的肝脏系数血清ALT、AST均显著性均比模型组显著降低($P < 0.01$), 肝损伤情况有不同程度地改善, 呈现一定剂量依赖性. 维生素D高剂量组肝细胞形态趋向正常, 小脂滴减少, 线粒体肿胀程度减轻, 胶原沉积减少, 内质网、糖原等细胞器损伤有所减轻. 结果显示, 维生素D对实验性肝损伤, 具有一定的保护作用, 由此提示,

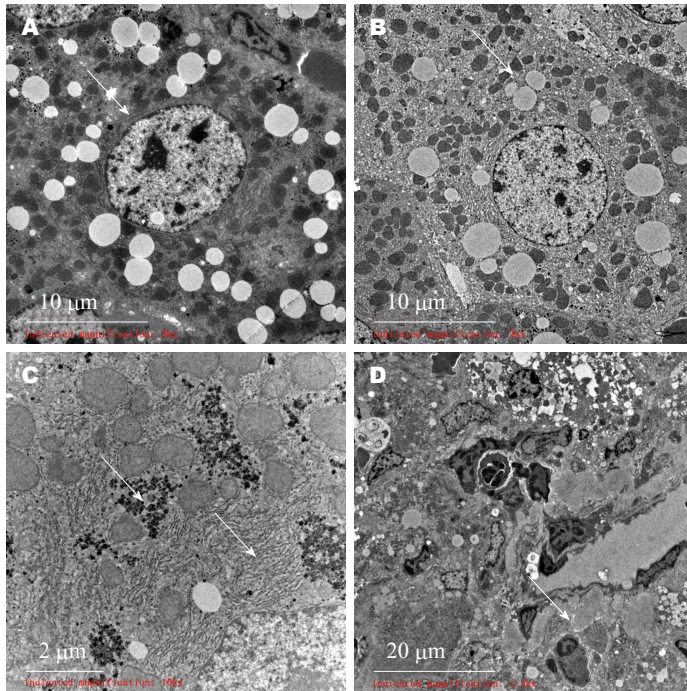


图 5 VitD₃中剂量组小鼠肝组织超微结构. A: 肝细胞核多呈圆形或卵圆形, 居中, 常染色质为主(TEM bar = 10 μm); B: 胞质内小脂滴减少(TEM bar = 10 μm); C: 质网丰富呈片层状分布(左箭头)(TEM bar = 2 μm), 糖原聚集分布(右箭头); D: 区域性肝细胞间及Disse间隙见少量束状胶原纤维沉积(TEM bar = 20 μm). VitD₃: 维生素D₃; TEM: 透射电镜.

同行评价

本文研究设计合理, 统计方法得当, 深入研究了肝脏病理形态学的变化, 具有一定阅读价值.

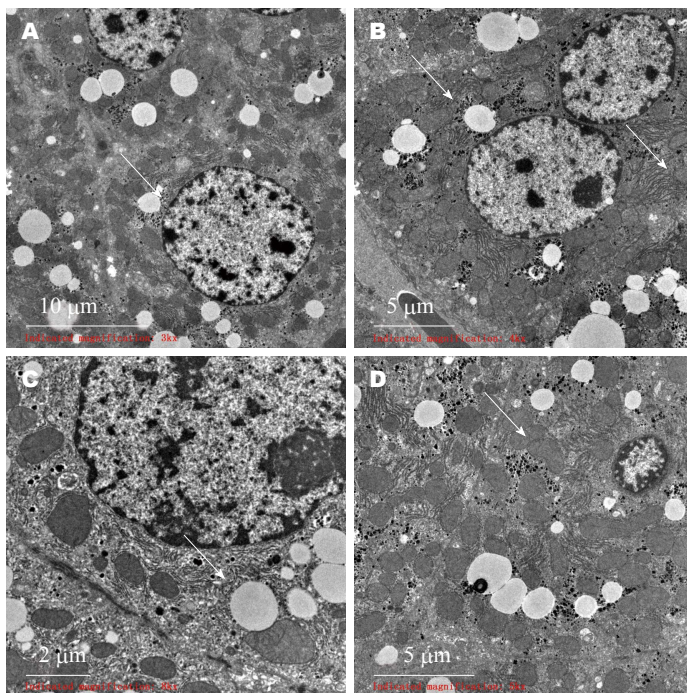


图 6 VitD₃高剂量组小鼠肝组织超微结构. A: 肝细胞核多呈圆形或卵圆形, 居中, 常染色质为主(TEM bar = 10 μm); B: 胞质内小脂滴明显减少(左箭头), 粗面内质网丰富呈片层状分布(右箭头)(TEM bar = 5 μm); C: 胞质内小脂滴明显减少(TEM bar = 2 μm); D: 线粒体轻度肿胀(TEM bar = 5 μm). VitD₃: 维生素D₃; TEM: 透射电镜.

维持体内充足的维生素D水平, 可能与上调肝脏抗炎、抗损伤、抗纤维化等方面的免疫功能调控有关.

志谢: 感谢广州金域医学检验中心王春霞博士、徐炜老师、候晓涛老师在论文选题、实验操作的指导.

4 参考文献

- 1 Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 589-592 [PMID: 23399821 DOI: 10.1038/jid.2012.427]
- 2 Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 338-352 [PMID: 23402606 DOI: 10.1111/liv.12106]
- 3 Petta S, Ferraro D, Cammà C, Cabibi D, Di Cristina A, Di Marco V, Di Stefano R, Grimaudo S, Mazzola A, Levrero M, Scazzone C, Craxi A. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2012; 17: 823-831 [PMID: 22505587 DOI: 10.1007/s12086-012-9281-2]

- 10.3851/IMP2100]
- 4 Malham M, Peter Jørgensen S, Lauridsen AL, Ott P, Glerup H, Dahlerup JF. The effect of a single oral megadose of vitamin D provided as either ergocalciferol (D₂) or cholecalciferol (D₃) in alcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 172-178 [PMID: 22027703 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834d1755]
- 5 Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 67-73 [PMID: 22113744 DOI: 10.1007/s11894-011-0231-7]
- 6 Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, Devesa MJ, Rodrigo M, Estrada V, López-Alonso G, Agúndez JA. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2013; 12: 199-204 [PMID: 23396730]
- 7 Milczarek M, Rosinska S, Psurski M, Maciejewska M, Kutner A, Wietrzyk J. Combined colonic cancer treatment with vitamin D analogs and irinotecan or oxaliplatin. *Anticancer Res* 2013; 33: 433-444 [PMID: 23393334]
- 8 Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 535-545 [PMID: 23845396 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.016]
- 9 Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology* 2013; 58: 1166-1174 [PMID: 23504808 DOI: 10.1002/hep.26390]
- 10 Stratos I, Li Z, Herlyn P, Rotter R, Behrendt AK, Mittlmeier T, Vollmar B. Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats. *Am J Pathol* 2013; 182: 895-904 [PMID: 23260772 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.006]
- 11 Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 256-266 [PMID: 23238772 DOI: 10.1007/s12016-012-8342-y]
- 12 Golden GA, Wyatt TA, Romberger DJ, Reiff D, McCaskill M, Bauer C, Gleason AM, Poole JA. Vitamin D treatment modulates organic dust-induced cellular and airway inflammatory consequences. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27: 77-86 [PMID: 23281135 DOI: 10.1002/jbt.21467]
- 13 Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Kitazawa R, Kitazawa S, Shinohara M, Hirata M, Fukagawa M, Nishi S. Anti-oxidative effect of vitamin D analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats. *Am J Nephrol* 2013; 37: 167-174 [PMID: 23406697 DOI: 10.1159/000346808]
- 14 Chen EQ, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 580-585 [PMID: 25475859]
- 15 Neeman R, Abramovitch S, Sharvit E, Elad-Sfadia G, Haklai R, Kloog Y, Reif S. Vitamin D and S-farnesylthiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2462-2469 [PMID: 24942325 DOI: 10.1007/s10620-014-3207-2]
- 16 赵景, 郑素军. 维生素D在肝病中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1214-1218
- 17 Malham M, Jørgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, Dahlerup JF. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 922-925 [PMID: 21412501 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.922]
- 18 Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1597-1603 [PMID: 21880026 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06892.x]
- 19 Nonaka K, Onizuka S, Ishibashi H, Uto Y, Hori H, Nakayama T, Matsuura N, Kanematsu T, Fujioka H. Vitamin D binding protein-macrophage activating factor inhibits HCC in SCID mice. *J Surg Res* 2012; 172: 116-122 [PMID: 20855083 DOI: 10.1016/j.jss.2010.07.057]
- 20 Hadjittofi C, Coran AG, Mogilner JG, Pollak Y, Matter I, Sukhotnik I. Dietary supplementation with vitamin D stimulates intestinal epithelial cell turnover after massive small bowel resection in rats. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 41-50 [PMID: 23114406 DOI: 10.1007/s00383-012-3205-4]
- 21 Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C1027-C1039 [PMID: 23364265 DOI: 10.1152/ajpcell.00403.2011]
- 22 Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013; 58: 1270-1276 [PMID: 23703797 DOI: 10.1002/hep.26488]
- 23 罗燕玲, 万德胜, 郑和香, 黄丽贞. 慢性乙肝、丙肝病毒感染者外周血25-羟基维生素D水平的对比与分析. *中国医药指南* 2014; 19: 282-283
- 24 Petta S, Cammà C, Scanzzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158-1167 [PMID: 20162613 DOI: 10.1002/hep.23489]
- 25 Amanzada A, Goralczyk AD, Moriconi F, van Thiel DH, Ramadori G, Mihm S. Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *J Med Virol* 2013; 85: 1534-1541 [PMID: 23852677 DOI: 10.1002/jmv.23632]
- 26 Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Iwakiri K, Kawamoto C, Aizawa Y, Sakamoto C. Serum 25(OH)D₃ levels affect treatment outcomes for telaprevir/peg-interferon/ribavirin combination therapy in genotype 1b chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 738-743 [PMID: 24880716 DOI: 10.1016/j.dld.2014.05.004]
- 27 朴美兰. 维生素D₃对四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤的保护作用. 吉林: 延边大学, 2013
- 28 李才, 任立群. 人类疾病动物模型的复制(第1版). 北京: 人民卫生出版社, 2011: 117-118
- 29 何薇, 陈熙, 陶莉, 齐军, 黄家惠, 张程, 徐德祥, 许建

- 明. 维生素D缺乏对四氯化碳急性肝损伤过程肝脏炎症的影响. 中华疾病控制杂志 2014; 18: 405-410
- 30 张艳茹. 维生素D对慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效和预后的影响分析. 广州: 南方医科大学, 2014
- 31 Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren

R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 54: 1570-1579 [PMID: 21793032 DOI: 10.1002/hep.24575]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

硼替佐米对大鼠肝纤维化动物模型NF- κ B和TGF- β 1表达的调控

潘雯, 陈旭平, 苏松, 陶中桦

■背景资料

硼替佐米(bortezomib, Bor)是一类新型的蛋白酶抑制剂; 转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)是已知最强的纤维化诱导因子, 通过阻断TGF- β 1信号通路, 可以达到预防和逆转肝纤维化的作用; 核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)有介导肝纤维化的作用, 阻断NF- κ B激活, 防止发生肝纤维化的有效手段. 硼替佐米对大鼠肝纤维化动物模型NF- κ B-TGF- β 1通路的影响, 是一个极为值得期待的试验研究.

潘雯, 陈旭平, 成都市第六人民医院消化内科 四川省成都市 610051

苏松, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

陶中桦, 泸州医学院基础医学研究中心 四川省泸州市 646000

潘雯, 主治医师, 主要从事消化系统疾病及消化内镜的研究.

2011年四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 110051

作者贡献分布: 潘雯与陈旭平负责课题设计、部分实验研究、数据分析及论文写作; 陈旭平提供主要研究的经费; 苏松参与课题设计、主要试剂(如硼替佐米)的提供、部分试验研究及数据分析; 陶中桦参与部分实验研究与数据分析.

通讯作者: 陈旭平, 主任医师, 610051, 四川省成都市成华区建设南街16号, 成都市第六人民医院消化内科. cxuping1011@163.com
 电话: 028-84332033

收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2014-12-05

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-28

Bortezomib regulates NF- κ B and TGF- β 1 expression in hepatic fibrosis in a rat model

Wen Pan, Xu-Ping Chen, Song Su, Zhong-Hua Tao

Wen Pan, Xu-Ping Chen, Department of Gastroenterology, the 6th People Hospital, Chengdu 610051, Sichuan Province, China

Song Su, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Zhong-Hua Tao, Preclinical Medicine Research Center, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the 2011 Science Foundation of Sichuan Health Department, No. 110051

Correspondence to: Xu-Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 6th People Hospital, 16 Jianshe South Street, Chenghua District, Chengdu 610051, Sichuan Province, China. cxuping1011@163.com
 Received: 2014-11-14 Revised: 2014-12-05

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To assess the protective effect of the proteasome

inhibitor bortezomib on liver fibrosis in rats and to explore the possible mechanism.

METHODS: Thirty SD rats were randomized into three groups: a normal diet group (ND group), a liver fibrosis group (LF group) and a bortezomib group (Bor group). After treatment, the rats in each group were sacrificed. Hepatic fibrosis was assessed by HE and Masson trichrome staining. The expression of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65 was assessed by immunohistochemistry. Real-time PCR was employed to detect the transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) mRNA level in liver samples. The expression of TGF- β 1 protein was determined by Western blot analysis.

RESULTS: The hepatic fibrosis level in the Bor group was significantly lower than that in the LF group as revealed by HE and Masson staining. The positive rate of NF- κ B p65 subunit was significantly lower in the Bor group than in the LF group (4.72 vs 9.05, $P < 0.05$). The expression of TGF- β 1 mRNA was significantly lower in the Bor group than in the LF group (0.96 vs 1.64, $P < 0.05$). The expression of TGF- β 1 protein was also significantly lower in the Bor group than in the LF group (1.34 vs 1.72, $P < 0.05$).

CONCLUSION: These findings suggest that bortezomib reduces hepatocyte injury in rats with hepatic fibrosis possibly by suppression of NF- κ B activation and TGF- β 1 expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bortezomib; Liver fibrosis; Nuclear

■同行评议者

董蕾, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科

factor-kappa B; Transforming growth factor- β 1

Pan W, Chen XP, Su S, Tao ZH. Bortezomib regulates NF- κ B and TGF- β 1 expression in hepatic fibrosis in a rat model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 894-900
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/894.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.894>

摘要

目的: 研究蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib, Bor)对大鼠肝纤维化动物模型肝纤维化肝细胞损害的保护作用, 并探讨其保护机制。

方法: 将30只SD大鼠随机分为正常饮食组(normal diet group, ND组)、肝纤维化对照组(liver fibrosis group, LF组)和Bortezomib干预组(bortezomib group, Bor组), 每组处死大鼠后收集肝脏标本, 分别进行HE和Masson染色了解肝纤维化水平、p65免疫组织化学染色检测核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)活性、实时定量PCR检测转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)mRNA水平、Western blot检测TGF- β 1蛋白表达。

结果: HE和Masson染色发现Bor组的肝纤维化水平较LF组低; Bor组的NF- κ B p65亚基阳性染色率(4.72 ± 1.20)明显低于LF组(9.05 ± 1.33)($P < 0.05$); 实时定量PCR显示Bor组TGF- β 1 mRNA相对表达量(0.96 ± 0.23)明显低于LF组(1.64 ± 0.26)($P < 0.05$); Western blot检测结果显示Bor组(1.34 ± 0.06)明显低于LF组(1.72 ± 0.14)($P < 0.05$)。

结论: Bor可以通过下调TGF- β 1表达、降低核因子NF- κ B的活性, 减少肝细胞凋亡的发生, 减轻肝纤维化程度, 从而降低肝纤维化造成的肝细胞损害程度。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 硼替佐米; 肝纤维化; 核因子 κ B; 转化生长因子 β 1

核心提示: 肝星状细胞的活化是肝纤维化发生的中心环节, 针对肝星状细胞活化和增殖的信号通路及细胞因子都可能有效抑制肝纤维化的发生发展。转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1)可促使肝细胞凋亡, 抑制肝细胞再生及影响肝功能; 核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)在肝脏的急性以及慢性损伤过程起着重要的介导作用。硼替佐米(bortezomib, Bor)

是一类新型的蛋白酶体抑制剂, 其通过抑制NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B)的降解, 阻止NF- κ B的活化。因此, 对于Bor在肝纤维化中的作用, 是一个极为值得期待的试验研究。

潘雯, 陈旭平, 苏松, 陶中桦. 硼替佐米对大鼠肝纤维化动物模型NF- κ B和TGF- β 1表达的调控. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 894-900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.894>

0 引言

肝纤维化(liver fibrosis)是多种慢性肝病进展至肝硬化的中间过程, 对肝纤维化进行早期诊断、早期治疗, 预防肝硬化的发生、发展, 对肝病患者的生命质量具有重要的意义。核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的激活是诱导肝纤维化的重要因素, 而转化生长因子 β 受体(transforming growth factor β receptor, TGF- β R)II可以通过诱导核因子 κ B抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B)的表达来抑制NF- κ B的活性^[1,2]。硼替佐米(bortezomib, Bor)是一类新型的蛋白酶体抑制剂, 可以通过抑制I κ B泛素化来阻止NF- κ B的活化^[3], 因此Bor在肝纤维化中的作用, 是一个极为值得期待的试验研究。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠, 购自泸州医学院动物实验中心, 体质量180-200 g, 10-16 wk; Bor由德国杜伊斯堡-埃森大学赠送; Masson三色染色液购自广州威佳科技有限公司; 兔抗大鼠NF- κ B p65多克隆抗体购自美国Bioworld公司; 羊抗兔二抗及DAB显色剂购自美国DAKO公司; TRIzol RNA分离试剂试剂购自Invitrogen公司; Real-time PCR MasterMix(SYBR Green)购自Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立与分组: 将大鼠随机分成3组, 即正常饮食组(normal diet group, ND组)、肝纤维化对照组(liver fibrosis group, LF组)和Bor干预组(Bor组)。ND组给予正常饮食, LF组参照刘东璞等^[4]报道的方法, 采用CCl₄复合法建立大鼠肝纤维化模型, 即采用高脂低蛋白食物(以玉米面为饲料, 加0.5%胆固醇, 实验第1、2周加20%猪油), 300 mL/L乙醇为唯一饮

■ 研究前沿

Bor通过降低核因子NF- κ B的活性, 下调TGF- β 1的表达, 能减轻肝纤维化程度, 为制定肝纤维化的治疗方案提供了新的思路, 同时也为进一步拓宽该类药物的应用范围, 提供理论支持。

■ 相关报道

Nencioni等报道, 由于对蛋白酶体特异、强效的抑制作用, 该药物也同时在治疗造血组织恶性肿瘤、进展性实体瘤方面获得突破性进展. Lee等通过动物实验表明, 使用Bor可以有效减轻类风湿性关节炎的组织损伤和胶原沉着, 这提示Bor也可以尝试用于治疗炎症性疾病.

料, 皮下注射CCl₄(第1次用0.5 mL/100 g体质量, 以后每隔3 d皮下注射40%油剂CCl₄ 0.3 mL/100 g体质量), 实验第4周形成肝纤维化. Bor组在大鼠肝纤维化模型建立后4、8、12、16 d经腹腔分别注射Bor 1 mg/kg(NS稀释). 每组处死大鼠后收集肝脏标本甲行醛固定保存或-80 ℃冷冻保存, 进行病理学观察和其他实验室检测.

1.2.2 肝脏病理学观察: 所取肝组织标本用40 g/L甲醛固定. 光镜检查的组织块用石蜡包埋, HE染色观察肝脏病理学改变. Masson染色观察肝纤维化改变, 利用MIAS医学图像分析软件分析并计算胶原纤维占视野总面积的百分比, 了解肝纤维化程度.

1.2.3 NF- κ B p65蛋白测定: 采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)连接法检测. 操作按照试剂盒说明书进行. 根据胞核染色程度和核染色细胞百分率进行综合评分^[5]. 染色强度: 无染色0分, 低度染色(黄色) 1分, 中度染色(棕黄色) 2分, 强染色(棕褐色) 3分; 核染色细胞占计数细胞百分率: $\leq 5\%$ 为0分, 5.1%-25.0%为1分, 25.1%-50.0%为2分, $> 50\%$ 为3分. 将每张切片两项得分相乘为其最后得分: < 1 分计为“-”, 1-3分计为“+”, 4-6分计为“++”, 7-9分计为“+++”.

1.2.4 采用Real-time PCR测定各组TGF- β 1 mRNA表达: 将待测组肝组织匀浆后, 按TRIzol说明书抽提总RNA, 取5 μ g RNA逆转录合成cDNA, 进行Real-time PCR. 将逆转录产物用于PCR扩增, 反应条件: 95 ℃预变性3 min, 95 ℃变性10 s, 60 ℃退火30 s, 循环40次. 在Bio-Rad CFX 96TM荧光定量PCR分析系统上进行, 熔解曲线自动生成, 每个样本行3次Real-time PCR, 以 β -actin为内参照, 目的基因相对含量以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示. TGF- β 1引物: 上游5'-GAAAGCCCTGTATTCCGTCTCC-3', 下游为5'-GCAACAATTCCTGGCGTTACCT-3', 扩增片段长度为130 bp, β -actin引物: 上游5'-ACCACCATGTACCCAGGCAT-3', 下游5'-CCGGACTCATCGTACTCCTG-3', 扩增片段长度169 bp.

1.2.5 Western blot检测TGF- β 1蛋白表达: 提取肝脏组织蛋白质样品, BCA法进行蛋白质定量. 每泳道10 μ g蛋白, 8%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳分离后湿转至PVDF膜, 封闭, 加兔抗大鼠TGF- β 1(1:100),

4 ℃孵育过夜, 洗膜. 加HRP标记的二抗IgG室温孵育1 h, ECL试剂发光, X线胶片曝光, 显影, 定影. 扫描测定条带光密度值, 以与GADPH的比值作为其表达强度.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 用SPSS13.0统计软件分析, 两组间采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肝脏病理形态观察

2.1.1 HE染色观察肝脏纤维化改变: 光镜下ND组肝组织结构基本正常; LF组可见肝细胞空泡变性、灶状坏死, 汇管区有明显的炎性细胞浸润; Bor组肝组织结构损害明显改善(图1).

2.1.2 Masson染色观察肝脏纤维化改变: Masson染色较HE染色更易区别胶原纤维与肌纤维, 即胶原纤维成蓝色, 肌纤维呈红色, 且能更直观显示汇管区周边纤维架桥形成情况. 结果显示ND组肝小叶结构正常, 肝细胞索排列有序, 无明显胶原纤维增生. LF组(0.212 ± 0.044)和Bor组(0.165 ± 0.016)较ND组(0.008 ± 0.002)比较, 胶原纤维占视野总面积的百分比均显著性升高($P < 0.01$); 而Bor的胶原纤维面密度明显低于LF组($P < 0.05$)(图2).

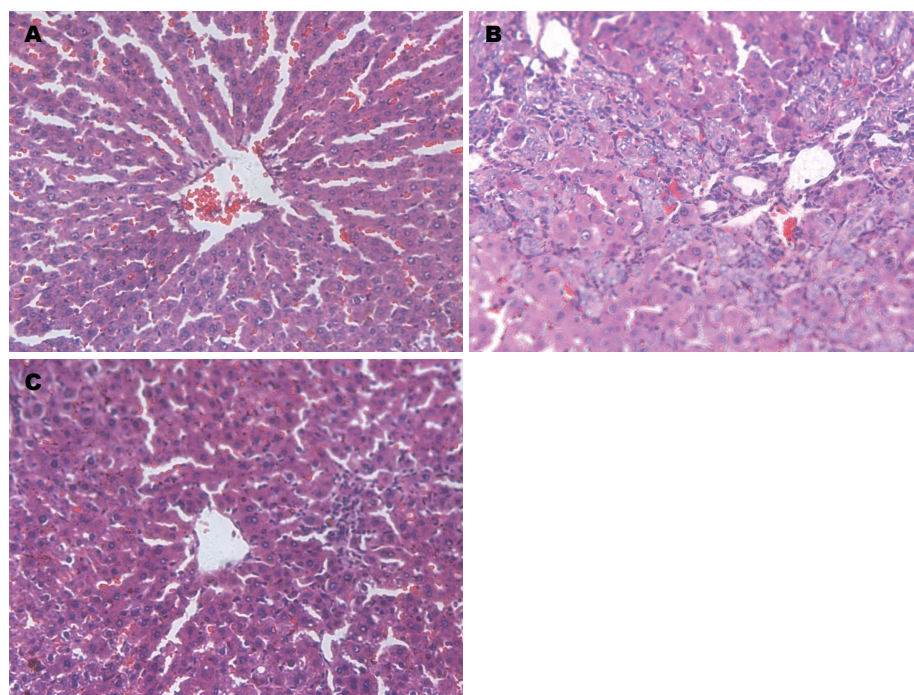
2.2 NF- κ B p65活性表达 免疫组织化学检测NF- κ B p65亚基表达结果显示ND组仅少量胞质内染色, 未见胞核染色. LF组(9.05 ± 1.33)和Bor组(4.72 ± 1.24)均可见成棕黄色的颗粒表达于细胞胞质和胞核内, 其平均染色率于ND组(0.98 ± 0.82)比较, 均显著性升高(均 $P < 0.01$); 而Bor的NF- κ B p65亚基阳性染色率明显低于LF组($P < 0.05$)(图3).

2.3 TGF- β 1 mRNA的表达 Real-time PCR结果显示TGF- β 1 mRNA相对表达水平($2^{-\Delta\Delta C_t}$): LF组(1.64 ± 0.26)和Bor组(0.96 ± 0.23)表达均显著高于ND组(0.63 ± 0.38)(均 $P < 0.01$); 而Bor组明显低于LF组($P < 0.05$).

2.4 TGF- β 1蛋白的表达 结果显示LF组(1.72 ± 0.14)和Bor组(1.34 ± 0.06)表达TGF- β 1蛋白水平均显著高于ND组(1.03 ± 0.08)(均 $P < 0.01$); 而Bor组明显低于LF组($P < 0.05$)(图4).

3 讨论

肝纤维化是肝脏受到多种理化因素作用, 引起肝细胞脂肪变、坏死及炎症等, 并且在坏死区发生胶原纤维, 纤维组织增生形成小的条索但



创新亮点
本文通过分别检测正常饮食组、肝纤维化对照组和Bor组的NF- κ B p65活性、TGF- β 1 mRNA及TGF- β 1蛋白表达水平, 了解Bor对大鼠肝纤维化动物模型NF- κ B-TGF- β 1通路的影响, 并探讨其机制。

图 1 各组大鼠肝组织病理学改变(HE染色 $\times 200$)。A: ND组肝组织结构基本正常; B: LF组可见肝细胞空泡变性、灶状坏死, 汇管区有明显的炎性细胞浸润; C: Bor组肝组织结构损害较LF组明显改善。ND组: 正常饮食组; LF组: 肝纤维化对照组; Bor组: Bor干预组。

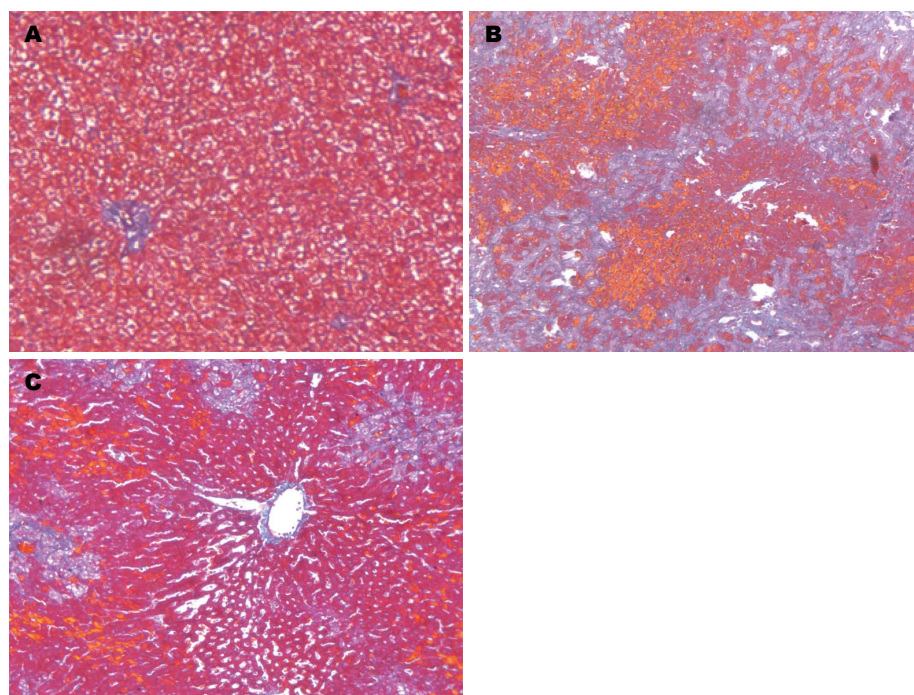


图 2 各组大鼠肝组织纤维化水平(Masson染色 $\times 200$)。A: ND组肝细胞索排列有序, 无明显胶原纤维增生; B: LF组肝细胞索排列紊乱, 局部网状纤维融合形成胶原纤维索(蓝色), 使肝小叶中央区、汇管区的纤维间隔相互连接; C: Bor组较LF组相比, 肝细胞索排列较整齐, 胶原纤维面积减少。ND组: 正常饮食组; LF组: 肝纤维化对照组; Bor组: Bor干预组。

尚未互相连接形成间隔而改建肝小叶结构时, 称为肝纤维化。对多数慢性肝病患者都有不同程度的肝纤维化, 其中25%-40%可发展成肝硬化甚至肝癌而导致死亡, 通过有效的治疗是可

以逆转已经形成的肝纤维化的^[6]。因此, 阻断肝纤维化已成为慢性肝病治疗中的关键问题。目前临床上针对肝纤维化的治疗手段依然非常有限, 治疗效果不甚满意。

应用要点

Bor是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的第一个已供临床应用的蛋白酶体抑制剂, 临床始用于治疗初治或复发性、难治性多发性骨髓瘤。通过本实验研究, 为制定肝纤维化的治疗方案提供了新的思路, 同时也为进一步拓宽该类药物的应用范围, 提供理论支持。

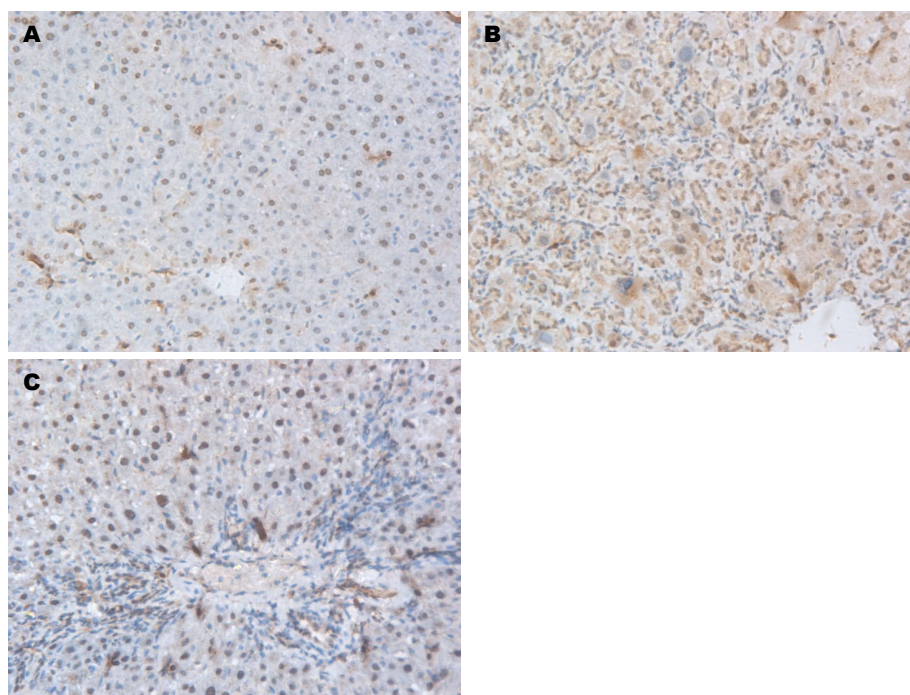


图 3 各组大鼠肝组织NF- κ B p65表达(免疫组织化学染色 $\times 400$)。A: ND组见少量胞质p65染色; B: LF组p65表达明显增强, 可见黄染颗粒多处位于细胞核内; C: Bor组p65表达较LF组明显减少。ND组: 正常饮食组; LF组: 肝纤维化对照组; Bor组: Bor干预组。NF- κ B: 核因子 κ B。

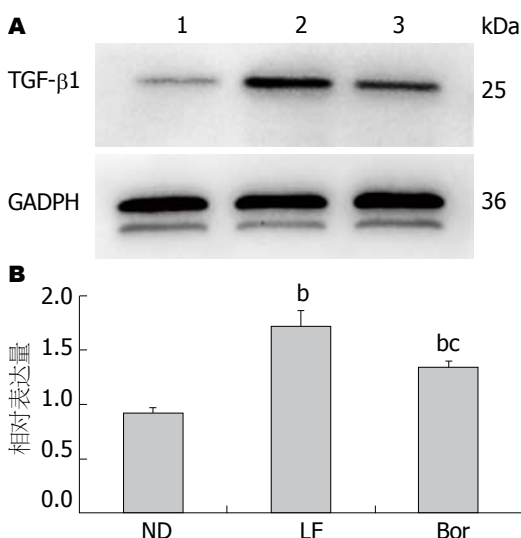


图 4 各组大鼠肝组织TGF- β 1蛋白表达。A: Western blot; B: 各组大鼠肝组织TGF- β 1蛋白表达水平比较。* $P < 0.01$ vs ND组; $^b P < 0.05$ vs LF组。ND组: 正常饮食组; LF组: 肝纤维化对照组; Bor组: Bor干预组。TGF- β 1: 转化生长因子 β 1。

研究^[7-15]表明, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化是肝纤维化发生的中心环节, 针对肝星状细胞活化和增殖的信号通路及细胞因子都可能有效抑制肝纤维化的发生发展。HSCs的激活的早期启动以依赖旁分泌机制为主, 后期的持续还与激活HSCs的自身分泌TGF- β 有关。TGF在肝纤维化发展过程中通过Ras/ERK和STATs途径激活Smads信号, 激活

HSCs, 活化后的HSCs表达TGF- β 受体^[16]。Arias等^[17]报道将TGF- β 反义mRNA的腺病毒载体用于胆管结扎大鼠肝纤维化动物模型, 可在基因转录、翻译水平阻止I型胶原mRNA的表达, 预防肝纤维化。TGF- β 及其受体拮抗剂、TGF- β 1中和抗体、可溶性TGF- β R II型受体及针对TGF- β 的RNAi等在动物实验中均可抑制肝星状细胞活化、降低肝脏胶原等细胞外基质含量、减轻肝纤维化程度, 其中TGF- β R II可以通过诱导I κ B的表达来抑制NF- κ B的活性^[18]。TGF- β 1是已知最强的纤维化诱导因子^[19], 在HSC激活并转化为成肌纤维细胞的过程中发挥重要作用, 可调节HSCs的活化及ECM蛋白的合成。在CCl₄诱导的肝纤维化模型中以及肝纤维化患者中, 都发现TGF- β 1蛋白及mRNA的表达升高。在慢性肝损伤时, 成肌纤维细胞中的TGF- β 和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)能够传递pSmad2L/C和pSmad3L/C的促纤维化效应, 由于pSmad3L缺乏诱导Smad7活化的能力, 因此将导致成肌纤维细胞的纤维化病变, 并最终快速发展为肝纤维化^[20-22]。因此, 通过阻断TGF- β 1信号通路, 可以达到预防和逆转肝纤维化的作用。

NF- κ B是一类具有转录激活功能的蛋白

质, 属于NF- κ B/Rel蛋白家族, 结构中存在Rel蛋白间聚合及与I κ B的结合位点^[23]. Canbay等^[1]和Nanji等^[24]在大鼠酒精性肝损伤模型中发现, 急性肝损伤时伴随着NF- κ B的活化, 其活化可通过NF- κ B依赖性通路激活肝脏内的Kupffer细胞, 从而造成*Fas*、*TNF- α* 、*IL-1*基因的表达上调, 导致肝细胞炎症, 诱发肝细胞凋亡, 造成肝功能损害. Nanji等^[24]、Keto等^[25]及Elsharkawy^[26]等多个研究小组在包括Cs在内的不同慢性肝损伤模型中均发现NF- κ B在肝纤维化组织中的高表达现象, 提示NF- κ B有介导肝纤维化的作用. 通常情况下, NF- κ B与其内源性抑制物I κ B结合, 以复合体的形式存在于细胞质内, 并无生物活性; 受到各种损伤因素刺激时, 如细胞因子、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、氧自由基等, I κ B即被蛋白激酶磷酸化而被蛋白酶体降解, 从而释放NF- κ B并进入细胞核与相应的靶基因相结合, 启动细胞因子、细胞黏附分子、NO合成酶(nitric oxide synthase, NOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等基因转录, 导致前列腺素、促炎细胞因子、氧自由基等炎性介质大量产生, 引发炎症反应^[27-30]. 因此, 抑制蛋白酶体作用, 避免I κ B的降解, 是阻断NF- κ B激活、进而防止发生肝纤维化的有效手段.

Bor是一类新型的蛋白酶体抑制剂, 其通过抑制26S蛋白酶体的作用抑制I κ B的降解, 使NF- κ B仍旧隔离于细胞质中, 而不能与细胞核内的DNA结合产生转录作用. 目前研究表明, Bor可以通过稳定I κ B来阻止肿瘤细胞中NF- κ B的活化, 从而抑制肿瘤细胞的增殖. 该药物为美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的第一个已供临床应用的蛋白酶体抑制剂, 临床始用于治疗初治或复发性、难治性多发性骨髓瘤. 由于对蛋白酶体特异、强效的抑制作用, 该药物也同时在治疗造血组织恶性肿瘤、进展性实体瘤方面获得突破性进展^[30]. Lee等^[31]通过动物实验表明, 使用Bor可以有效减轻类风湿性关节炎的组织损害和胶原沉着, 这提示Bor也可以尝试用于治疗炎症性疾病. NF- κ B、TGF- β 1的活化最终可导致肝纤维化的发生, 通过本实验我们发现, Bor可降低核因子NF- κ B的活性, 下调TGF- β 1表达, 减少肝细胞凋亡的发生, 减轻肝纤维化程度, 为延缓肝纤维化的进程、防止肝硬化的发生发展提供了新的思路.

4 参考文献

- Canbay A, Guicciardi ME, Higuchi H, Feldstein A, Bronk SF, Rydzewski R, Taniai M, Gores GJ. Cathepsin B inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 152-159 [PMID: 12865404 DOI: 10.1172/JCI200317740]
- Anan A, Baskin-Bey ES, Bronk SF, Werneburg NW, Shah VH, Gores GJ. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis. *Hepatology* 2006; 43: 335-344 [PMID: 16440346 DOI: 10.1002/hep.21036]
- Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, Munshi N, Dang L, Castro A, Palombella V, Adams J, Anderson KC. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277: 16639-16647 [PMID: 11872748 DOI: 10.1074/jbc.M200360200]
- 刘东璞, 卢凤美, 张辉, 张春斌. CCl₄诱导大鼠肝纤维化模型的建立. *黑龙江医药科学* 2009; 32: 14-15
- 徐列明, 刘平, 吕刚. I、IV型胶原及板层素在肝纤维化大鼠肝窦周围的变化. *中华消化杂志* 1995; 15: 146-147
- 贾继东, 李海. 肝脏纤维化基础和临床研究进展. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 5-6
- 王宇, 贾继东. 肝星状细胞与肝纤维化. *临床内科杂志* 2010; 11: 725-728
- Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. *Ann Intern Med* 2010; 152: 159-166 [PMID: 20124232 DOI: 10.7326/0003-4819-152-3-201002020-00007]
- 林美屏, 王小众. 肝纤维化相关因子及其作用. *世界华人消化杂志* 2006; 11: 1037-1043
- 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙. 肝纤维化的信号转导通路. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2223-2228
- 龙云, 唐红. 肝纤维化中转录因子的调控作用. *世界华人消化杂志* 2006; 10: 969-972
- 刘萱, 尤红, 贾继东. 肝纤维化重要细胞因子的主要信号转导途径. *肝脏* 2005; 10: 251-252
- 郭顺根, 戴敏, 张玮, 谢艳爽. 肝纤维化发生发展与信号转导途径. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2003; 12: 106-111
- 宋仕玲, 龚作炯, 张全荣. TGF- β 及Smad与肝纤维化. *国外医学·消化系疾病分册* 2003; 23: 206-209
- 李定国, 陈颖伟. 肝纤维化研究现状及展望. *上海第二医科大学学报* 2005; 25: 101-102
- Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y, Greenwel P, Nemoto T, Takehara K, Ten Dijke P, Nakao A. Constitutive phosphorylation and nuclear localization of Smad3 are correlated with increased collagen gene transcription in activated hepatic stellate cells. *J Cell Physiol* 2001; 187: 117-123 [PMID: 11241356 DOI: 10.1002/1097-4652(2001)9999:9999<00>]
- Arias M, Sauer-Lehnen S, Treptau J, Janoschek N, Theuerkauf I, Buettner R, Gressner AM, Weiskirchen R. Adenoviral expression of a transforming growth factor-beta1 antisense mRNA is effective in preventing liver fibrosis in bile-duct ligated rats. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 29 [PMID: 14565855 DOI: 10.1186/1471-230X-3-29]
- Azuma M, Motegi K, Aota K, Yamashita T, Yoshida H, Sato M. TGF-beta1 inhibits NF-kappaB activity through induction of IkappaB-alpha expression in human salivary gland cells:

■同行评价

课题综合设计较为科学、合理, 具有一定新意, 实验方法科学, 结果较为可信.

- a possible mechanism of growth suppression by TGF-beta1. *Exp Cell Res* 1999; 250: 213-222 [PMID: 10388535 DOI: 10.1006/excr.1999.4503]
- 19 马久力, 周语平. TGF- β 和PDGF在肝纤维化进程中的研究进展. *中国医学创新* 2011; 8: 192-193
- 20 Yoshida K, Matsuzaki K. Differential Regulation of TGF- β /Smad Signaling in Hepatic Stellate Cells between Acute and Chronic Liver Injuries. *Front Physiol* 2012; 3: 53 [PMID: 22457652 DOI: 10.3389/fphys.2012.00053]
- 21 张森, 孙妩弋, 吴晶晶, 胡姗姗, 魏伟. TGF- β 信号通路及其为靶点的肝病治疗药物研究进展. *中国药理学通报* 2013; 29: 1489-1493
- 22 党宝宝, 董晋, 秦伟, 褚筱玫. 肝纤维化与TGF- β 的研究进展. *青海医学院学报* 2010; 32: 280-284
- 23 Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D. The IkappaB-NF-kappaB signaling module: temporal control and selective gene activation. *Science* 2002; 298: 1241-1245 [PMID: 12424381 DOI: 10.1126/science.1071914]
- 24 Nanji AA, Jokelainen K, Rahemtulla A, Miao L, Fogt F, Matsumoto H, Tahan SR, Su GL. Activation of nuclear factor kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 934-943 [PMID: 10498645 DOI: 10/S0270913999004437]
- 25 Kato J, Sato Y, Inui N, Nakano Y, Takimoto R, Takada K, Kobune M, Kuroiwa G, Miyake S, Kohgo Y, Niitsu Y. Ethanol induces transforming growth factor-alpha expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 58S-63S [PMID: 12960509 DOI: 10.1097/01.ALC.0000078614.44983.97]
- 26 Elsharkawy AM, Mann DA. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis. *Hepatology* 2007; 46: 590-597 [PMID: 17661407 DOI: 10.1002/hep.21802]
- 27 Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002; 3: 221-227 [PMID: 11875461 DOI: 10.1038/ni0302-221]
- 28 储著凌, 霍中华, 谢敏, 潘一明, 朱海涛. NF- κ B亚单位p65反义脱氧寡核苷酸治疗胰腺癌的实验研究. *中华肝胆外科杂志* 2009; 15: 552-554
- 29 高小玲. IKB激酶的进展. *国外医学·临床生物化学与检验学分册* 2004; 25: 539-541
- 30 Nencioni A, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, Brossart P. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia* 2007; 21: 30-36 [PMID: 17096016 DOI: 10.1038/sj.leu.2404444]
- 31 Lee SW, Kim JH, Park YB, Lee SK. Bortezomib attenuates murine collagen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1761-1767 [PMID: 19054826 DOI: 10.1136/ard.2008.097709]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



硫化氢通过p38MAPK信号通路对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的影响

郑娜娜, 岳雅伦, 郑勇, 刘浩, 张传峰, 陈卫刚

郑娜娜, 岳雅伦, 张传峰, 石河子大学医学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

郑勇, 刘浩, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832008

郑娜娜, 在读硕士, 主要从事慢性肝病及消化系统肿瘤的临床与基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81170402

作者贡献分布: 本课题由郑娜娜、陈卫刚、郑勇及刘浩设计; 研究过程由郑娜娜、岳雅伦及张传峰完成; 研究所用试剂由陈卫刚与郑勇提供; 数据分析由郑娜娜完成; 本论文写作由郑娜娜与陈卫刚完成。

通讯作者: 陈卫刚, 副教授, 主任医师, 832008, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科。cw_g_sh@126.com

电话: 0993-2859284

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-28

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-28

Hydrogen sulfide promotes proliferation of hepatocytes from hepatic fibrosis rats via p38MAPK signal pathway

Na-Na Zheng, Ya-Lun Yue, Yong Zheng, Hao Liu, Chuan-Feng Zhang, Wei-Gang Chen

Na-Na Zheng, Ya-Lun Yue, Chuan-Feng Zhang, College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yong Zheng, Hao Liu, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of College of Medicine of Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170402

Correspondence to: Wei-Gang Chen, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of College of Medicine of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cw_g_sh@126.com

Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-28

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the regulatory effect of

hydrogen sulfide (H_2S) on proliferation and apoptosis of hepatocytes from hepatic fibrosis rats and the underlying mechanism.

METHODS: Carbon tetrachloride was used to induce liver fibrosis in rats. Hepatocytes were isolated from the fibrotic liver rats and divided into a control group, an H_2S group, an SB203580 group, and an SB203580 + H_2S group. MTT assay was used to examine cell proliferation. Annexin V-FITC/PI double staining was used to detect apoptosis of hepatocytes. Western blot was used to measure P-p38MAPK protein expression.

RESULTS: Compared with the control group, H_2S at 50 $\mu\text{mol/L}$ promoted hepatocyte proliferation ($P = 0.000$), but had no significant impact on apoptosis of hepatocytes. SB203580 could inhibit hepatocyte proliferation in a dose-dependent manner ($P = 0.000$), but induce cell apoptosis ($P = 0.000$). The expression of P-p38MAPK was detected in all four groups of cells. H_2S up-regulated the expression of P-p38MAPK protein when compared to the control group ($P = 0.000$). The expression of P-p38MAPK was significantly lower in the SB203580 group and SB203580 + H_2S group than in the control group and H_2S group ($P = 0.000$).

CONCLUSION: H_2S at 50 $\mu\text{mol/L}$ has no apoptosis inducing effect on hepatocytes from hepatic fibrosis rats, but promotes hepatocyte proliferation possibly through activating the p38MAPK signal pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

肝细胞在肝纤维化中的作用一直备受关注。肝细胞作为肝脏的主体细胞, 其增生不良是导致肝纤维化的重要机制之一。通过促进肝纤维化形成时期肝细胞的再生, 恢复正常的肝结构, 保持肝组织的完整性, 可延缓肝纤维化发展进程。

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研发前沿

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)存在于人体多个系统, 近年研究证实 H_2S 在肝纤维化的发生发展过程中有着重要的保护性作用. p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路在MAPK信号通路中占重要地位, 是近年信号传导领域研究的热点之一.

Key Words: Hydrogen sulfide; Hepatic fibrosis; Hepatocytes; Proliferation; Apoptosis; P-p38MAPK protein

Zheng NN, Yue YL, Zheng Y, Liu H, Zhang CF, Chen WG. Hydrogen sulfide promotes proliferation of hepatocytes from hepatic fibrosis rats via p38MAPK signal pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(6): 901-906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.901>

摘要

目的: 探讨硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的调节作用以及P-p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)蛋白的表达的影响.

方法: 用四氯化碳诱导肝纤维化SD大鼠模型, 将提取的肝纤维化大鼠肝细胞分组: 对照组、 H_2S 组(对照组基础上加 H_2S 的供体NaHS至最适浓度)、SB组(对照组基础上加SB203580至最适浓度)、SB+ H_2S 组(对照组基础上加NaHS、SB203580至最适浓度). MTT法检测NaHS及SB203580对肝纤维化大鼠肝细胞的增殖、增殖抑制率的影响; Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率; Western blot技术检测P-p38MAPK蛋白在各组中的表达水平.

结果: 与对照组相比, 低浓度 H_2S (50 $\mu\text{mol/L}$)促进肝纤维化大鼠肝细胞增殖明显($P = 0.000$), 对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡无影响; SB203580可抑制肝纤维化大鼠肝细胞的增殖, 伴随药物浓度的升高细胞存活率降低($P = 0.000$), 并诱导肝纤维化大鼠肝细胞凋亡($P = 0.000$); P-p38MAPK蛋白在各组中均有表达, H_2S 组表达水平高于对照组($P = 0.000$), SB组、SB+ H_2S 组与对照组、 H_2S 组相比, P-p38MAPK蛋白的表达量均减少(均 $P = 0.000$).

结论: 低浓度 H_2S 对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡无诱导作用, 但能通过激活p38MAPK信号转导通路促进其细胞增殖.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 硫化氢; 肝纤维化; 肝细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡; P-p38丝裂原活化蛋白激酶

核心提示: 肝细胞作为肝脏的主体细胞, 其增生

不良是导致肝纤维化的重要机制之一. 本实验拟通过四氯化碳诱导肝纤维化的发生, 用提取的原代肝细胞研究硫化氢(hydrogen sulfide)对肝纤维化肝细胞增殖、凋亡的调节作用, 为肝纤维化的治疗提供理论基础.

郑娜娜, 岳雅伦, 郑勇, 刘浩, 张传峰, 陈卫刚. 硫化氢通过p38MAPK信号通路对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 901-906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.901>

0 引言

肝纤维化是肝组织进行损伤修复的一种病理过程. 肝细胞作为肝脏的主体细胞, 其增生不良是导致肝纤维化的重要机制之一. 硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是继NO、CO之后发现的第三种气体分子, 它具有多种生理功能^[1-3], 本课题组前期研究结果显示, H_2S 具有延缓肝纤维化的作用, 并且证实当 H_2S 缺乏时, 肝硬化大鼠肝细胞的凋亡增加, 进而促进肝纤维化发生^[4]. 由此可见, 肝细胞在肝纤维化的发生中具有重要作用. p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)信号通路在细胞炎症、增殖、应激、凋亡等多种生理和病理过程中起着重要作用^[5,6]. 因此, 本实验拟通过四氯化碳诱导肝纤维化的发生, MTT法、Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡情况, 并用Western blot技术检测肝纤维化大鼠肝细胞中P-p38MAPK蛋白的表达, 研究 H_2S 对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的调节作用, 为肝纤维化的治疗提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 30只SD大鼠, 为新疆医科大学动物实验中心提供的健康♀SD大鼠; 胰蛋白酶、胎牛血清(Hyclone); 青霉素链霉素混合液、0.4%台盼蓝(Solarbio); WME培养基(Gibco); NaHS、地塞米松、胰岛素、MTT(Sigma); DMSO(BIOSHARP); Annexin V-FITC试剂盒(Biovision); SB203580(Merck); P-p38MAPK兔抗鼠单克隆一抗(Cell Signal Technology); HRP标记的山羊抗兔IgG(北京中杉金桥); 其余均为国产分析纯.

1.2 方法

1.2.1 制备肝纤维化模型、提取肝纤维化大鼠

■ 相关报道

H_2S 能通过激活肝组织、肝星状细胞中p38MAPK信号通路产生一系列生物学效应. 本实验通过p38MAPK特异性抑制剂SB203580的干预, 发现 H_2S 同样能激活肝纤维化肝细胞中p38MAPK信号通路, 促进其增殖.

肝细胞及活性鉴定: 复制肝纤维化大鼠模型参照本课题组前期实验经验^[7,8]. 肝细胞分离参照文献^[9-11], 最后加入含10%FBS、青霉素链霉素混合液、地塞米松、胰岛素的WME培养基(以下简称10%FBS的WME培养基), 重悬肝细胞. 取0.5 mL肝细胞悬液与0.4%台盼蓝1:1混合, 在倒置相差显微镜下检测细胞活力, 并用细胞计数板计数. 细胞活率>90%可用于后续实验.

1.2.2 肝纤维化大鼠肝细胞的培养及实验分组: 培养选用10%FBS的WME培养基, 37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养, 4 h常规贴壁, 24-48 h换液1次, 2-3 d当细胞出现岛状连接时给予干预. 实验分组: 对照组给予10%FBS的WME培养基, H₂S组给予NaHS至最适浓度, SB组给予SB203580至最适浓度, SB+H₂S组给予NaHS、SB203580至最适浓度.

1.2.3 MTT法检测肝纤维化大鼠肝细胞增殖: 将新提取的肝细胞按 2×10^4 个/孔接种于96孔板, 当细胞出现大片岛状连接时, 用无血清WME培养基同步化处理12 h, H₂S组将NaHS按照25、50、75、100、200 μmol/L浓度梯度给药, SB组分别按照12.5、25、50、100、200 μmol/L浓度梯度给药, 每组各设6个复孔. 在50 mL/L CO₂培养箱中继续培养48 h后终止实验, 每孔加入5 g/L的MTT 20 μL, 培养箱中继续反应4 h, 吸出培养基, 每孔加入150 μL DMSO, 震荡混匀10 min. 利用酶标仪于波长490 nm处, 测定各孔吸光度(A)值, 计算两种药物对各组细胞的增殖率、增殖抑制率.

1.2.4 流式细胞技术检测肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率: 将新提取的肝细胞按 8×10^5 个/孔接种至6孔板, 在细胞出现大片岛状连接时, 用无血清WME培养基同步化处理12 h, 按照实验分组分别加入相应浓度的NaHS和SB203580, 放入培养箱培养48 h后消化收集各孔细胞, 加入binding buffer和Annexin V-FITC/PI双染色剂, 4℃避光. 1 h内上机检测细胞凋亡率.

1.2.5 Western blot技术检测P-p38MAPK蛋白在肝纤维化大鼠肝细胞中的表达: 提取各实验组蛋白质, 紫外分光光度法测定蛋白浓度, 浓度配平后将蛋白煮沸变性处理. 经SDS-PAGE凝胶电泳分离, 半干转法将蛋白转至PVDF膜(电压23 V, P-p38MAPK、β-actin转43 min), 将膜置于封闭液(P-p38MAPK用含5%BSA的TBST缓冲液, β-actin用含5%脱脂奶粉的

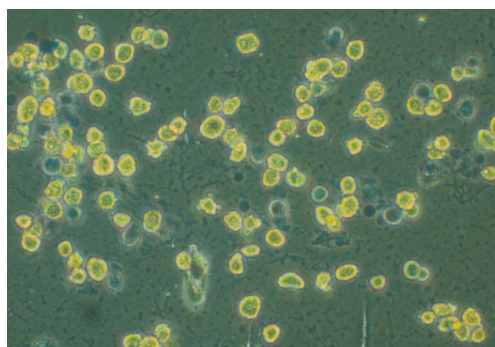


图1 台盼蓝染色的肝纤维化大鼠肝细胞(×40).

TBST缓冲液)室温封闭2 h, 分别加入兔抗鼠P-p38MAPK(1:1000)、鼠抗鼠β-actin(1:1000), 摇床缓慢摇动4℃孵育过夜. TBST洗脱一抗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:30000)室温孵育2 h, TBST洗脱二抗后ECL显色, 曝光. 用Gel-Proanalyzer分析软件进行灰度值分析, 以目的蛋白质条带与内参蛋白质条带的灰度值的比值表示目的蛋白质的相对表达水平.

统计学处理 使用SPSS17.0统计软件进行分析, 所有数据进行正态性及方差齐性检验, 实验数据用mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 进一步组间两两比较采用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝纤维化大鼠肝细胞提取情况 台盼蓝排斥试验结果显示(图1): 新提取的肝细胞呈圆形, 透亮, 有立体感, 细胞核清晰, 胞质内含有脂滴, 肝细胞活率>90%. 终计数, 平均每只肝纤维化SD大鼠获得 $(1-3) \times 10^7$ 个肝细胞, 可满足后续实验.

2.2 H₂S、SB203580对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、增殖抑制结果 经过不同干预处理肝细胞培养48 h后, 25、50 μmol/L NaSH促细胞增殖明显, 与对照组差异有统计学意义(分别 $P = 0.039$ 、 0.000), 50 μmol/L促细胞增殖率相对显著; 其余浓度NaSH(75、100、200 μmol/L)不促进细胞增殖, 与对照组差异无统计学意义. SB组(25、50、100、200 μmol/L)细胞的增殖均受到明显抑制(均 $P = 0.000$), 细胞存活率(%)随SB203580的浓度增加而降低, 高浓度SB203580对细胞增殖抑制率较大, 选择25 μmol/L SB203580为最适浓度(表1).

2.3 Annexin V-FITC/PI双染检测肝纤维化大鼠

■ 创新盘点

本实验中所用的肝细胞均为现提取的肝纤维化大鼠肝细胞, 保证体外培养的肝纤维化大鼠肝细胞短时间内有其在肝纤维化大鼠体内的状态及增殖水平, 能较真实的反映H₂S对肝纤维化肝细胞中p38MAPK信号通路的影响.

应用要点

H₂S、p38MAPK在细胞炎症、增殖、应激、凋亡等多种生理和病理过程中起着重要作用, 目前肝纤维化综合治疗学在临床上难以取得令人满意的疗效, 只有在深入明确其具体机制后, 才能为临床应用提供指导依据。本研究为肝纤维化的基础研究, 仅为肝纤维化研究提供进一步的理论基础。

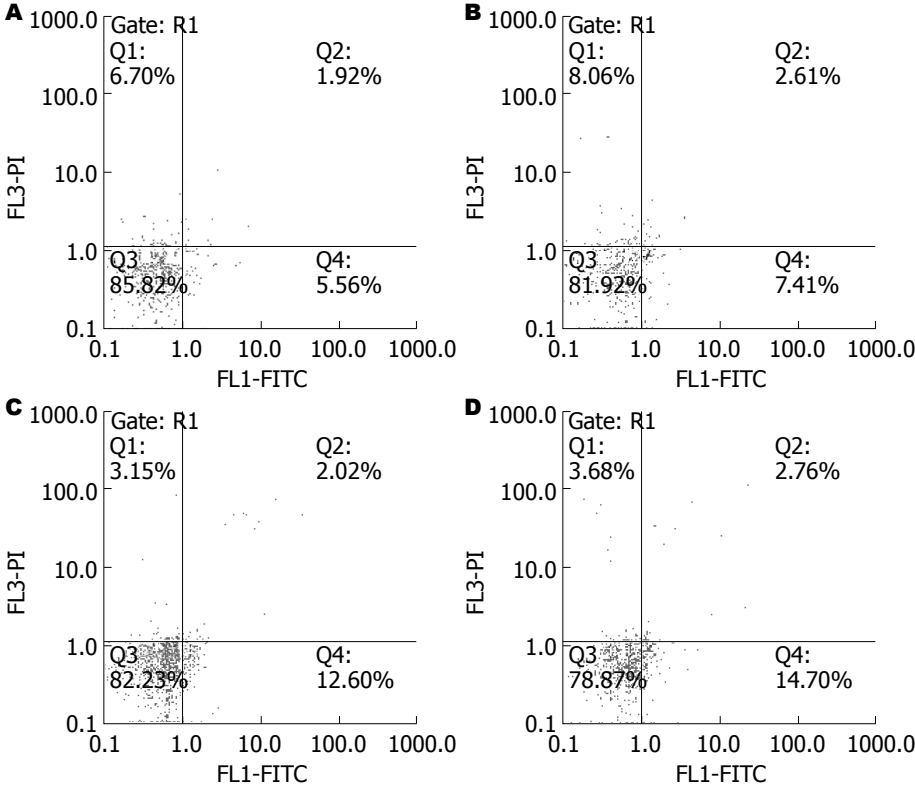


图 2 肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率. A: 对照组; B: H₂S组; C: SB组; D: SB+H₂S组. H₂S: 硫化氢; SB: SB203580.

表 1 两种药物对肝纤维化大鼠肝细胞增殖及增殖抑制作用

分组	药物浓度(μmol/L)	A值	抑制率(%)
对照组	—	0.595 ± 0.031	—
H ₂ S组	25.0	0.636 ± 0.032 ^a	6.8
	50.0	0.694 ± 0.025 ^b	16.6
	75.0	0.627 ± 0.001	5.4
	100.0	0.626 ± 0.001	5.2
	200.0	0.610 ± 0.010	2.4
SB组	12.5	0.549 ± 0.018	7.8
	25.0	0.453 ± 0.025 ^b	23.9
	50.0	0.357 ± 0.049 ^b	40.1
	100.0	0.190 ± 0.017 ^b	68.1
	200.0	0.130 ± 0.010 ^b	97.8

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 对照组. H₂S: 硫化氢; SB: SB203580.

肝细胞凋亡率 按照实验分组处理肝细胞48 h后, H₂S组与对照组细胞凋亡率差异无统计学意义, SB组、SB+H₂S组细胞凋亡率高于对照组(均*P* = 0.000)(表2, 图2).

2.4 各组P-p38MAPK蛋白的表达 P-p38MAPK蛋白在各组中均有表达, 与对照组相比, H₂S组P-p38MAPK蛋白的表达增加, 差异有统计学意义(*P* = 0.000); 给予阻断剂后, SB组、SB+H₂S组P-p38MAPK蛋白表达水平明显降低, 差异具

有统计学意义(均*P* = 0.000)(表3, 图3).

3 讨论

目前, 抑制肝星状细胞激活和增生、诱导和促进肝星状细胞凋亡、增加肝脏细胞外基质降解的肝纤维化综合治疗学在临床上难以取得令人满意的疗效. 肝细胞占肝脏细胞总量的80%, 数量最多, 功能重要. 肝细胞在正常情况下很少分裂, 但在肝损伤时会表现强大的增

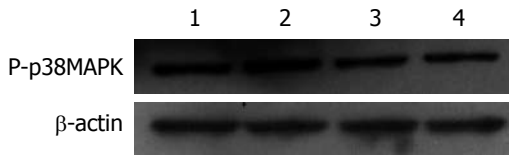


图3 P-p38MAPK蛋白的表达. 1: 对照组; 2: H₂S组; 3: SB组; 4: SB+H₂S组. H₂S: 硫化氢; SB: SB203580; p38MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶.

殖和自我调控能力进行自身代偿调节^[12]. 肝纤维化过程中, 肝细胞的反应性增殖能力受到延迟、减弱, 通过促进肝纤维化形成时期肝细胞的再生, 恢复正常的肝结构, 保持肝组织的完整性, 可延缓肝纤维化发展进程. 肝细胞在肝纤维化中的作用一直备受关注, 促进肝细胞增殖、抑制肝细胞凋亡成为肝纤维化治疗的热点^[13-15].

H₂S存在于人体多个系统, 近年研究^[16-19]证实H₂S在肝纤维化的发生发展过程中有着重要的保护性作用, 外源性H₂S能够保护肝细胞, 减少肝细胞凋亡^[20,21]. Ryazantseva等^[22]发现低剂量NaHS可提高细胞生存率. MAPK与多种细胞的功能有关, p38MAPK通路是MAPK信号转导通路的重要组成部分, Liu等^[23]研究结果表明p38MAPK信号通路介导小胶质细胞的增殖. Toutounchian等^[24]证实抑制p38MAPK可以减少细胞的增殖. 徐霞等^[25]研究证实在肝星状细胞中, H₂S激活p38MAPK信号通路促进肝星状细胞的增殖, 且SB203580特异性阻断p38MAPK信号通路促进肝星状细胞的凋亡. 这些结果表明, 在细胞增殖、凋亡过程中, H₂S、p38MAPK信号通路发挥着重要作用.

本研究将NaSH作用于提取的肝纤维化大鼠肝细胞, 结果显示, H₂S促进肝纤维化大鼠肝细胞增殖, 且上调P-p38MAPK蛋白的表达, 但对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡无影响. 磷酸化有活性的p38MAPK才能够上调某些转录因子的表达及其生物活性, 影响细胞的增殖、凋亡、分化和细胞因子的合成^[26-28], 因此可以通过检测p38MAPK蛋白的磷酸化研究p38MAPK信号通路的变化. 对照组P-p38MAPK有表达, SB组比对照组P-p38MAPK表达量减少, 说明p38MAPK信号通路在肝纤维化大鼠肝细胞中有着一定的基础生物学作用. p38MAPK通路作为一种重要的信号通路, 可以被多种因子激活, 给予NaSH后P-p38MAPK蛋白表达增高, SB203580特异性阻断后, NaSH刺激的

表2 各组肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率

分组	药物浓度(μmol/L)	凋亡率(%)
对照组	—	5.607 ± 0.422
H ₂ S组	50	6.817 ± 0.595
SB组	25	13.600 ± 1.053 ^b
SB+H ₂ S组	25+50	14.227 ± 0.500 ^b

^bP<0.01 vs 对照组. H₂S: 硫化氢; SB: SB203580.

表3 各组肝纤维化大鼠肝细胞P-p38MAPK蛋白的表达

分组	药物浓度(μmol/L)	P-p38MAPK
对照组	—	1.388 ± 0.050
H ₂ S组	50	2.093 ± 0.068 ^b
SB组	25	0.930 ± 0.043 ^{bd}
SB+H ₂ S组	25+50	0.793 ± 0.004 ^{bd}

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs H₂S组. H₂S: 硫化氢; SB: SB203580; p38MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶.

P-p38MAPK蛋白表达量明显减少, 我们推测在细胞水平H₂S激活了p38MAPK信号通路, 增强了P-p38MAPK蛋白的表达. 本课题组前期实验中的肝细胞均为处于肝损伤时期的细胞, 并且本实验过程中均采用现提取的肝纤维化大鼠肝细胞, 与提取的正常大鼠肝细胞不相同^[29], 从而保证体外培养的肝纤维化大鼠肝细胞短时间内有其在肝纤维化大鼠体内的状态及增殖水平, 当给予NaSH处理后, 细胞增殖比对照组明显. 本课题组前期研究结果表明H₂S通过促进肝硬化大鼠肝组织内细胞的增殖, 对肝纤维化的发生发展起到保护作用^[30]. 由此我们分析: H₂S是通过激活p38MAPK信号转导通路促进肝组织内细胞即肝纤维化大鼠肝细胞增殖这一作用来达到其延缓肝纤维化的目的, 这一结论与我们的前期结果相吻合. 本实验中低浓度H₂S对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率无影响, 课题组前期实验证明H₂S能促进肝纤维化肝组织内肝细胞凋亡, 我们考虑是因为H₂S到达活体细胞、离体细胞中的有效浓度不相同^[31], 具体机制还尚未可知. SB203580阻断p38MAPK信号通路后, 肝纤维化大鼠肝细胞凋亡率增高, 这一作用可加速肝纤维化的进程.

总之, H₂S激活p38MAPK信号通路促进肝纤维化肝细胞增殖, 延缓肝纤维化的发生发展, 这为治疗肝纤维化提供了一个新思路. H₂S可

■名词解释

硫化氢(H₂S): 是存在于体内的第3种新型的内源性气体信号分子, 有着广泛的生物学效应. 近年研究证实其在肝纤维化的发生发展过程中起着重要的保护性作用. 对其进一步的研究, 将为肝纤维化及门脉高压的临床治疗提供新的方向; 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK): 是脊椎动物体内广泛存在的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶. MAPKs是一种信号蛋白, 当机体受到各种外界刺激时会使外界应激信号通过信号转导、接替、放大、整合导致基因及生理改变而调控一系列细胞活动, p38MAPK是MAPKs家族中的成员之一, 其激活后所介导的信号转导主要与细胞的应激、损伤、增殖及凋亡有关.

同行评价

本文是动物实验的基础研究, 论文课题立意较新颖, 方法合适, 结论可参考。

以激活多条信号通路, p38MAPK信号通路也可以被多种因子激活, 二者作用机制非常复杂, 在今后的研究工作中, 我们将继续探讨H₂S对肝纤维化肝细胞中p38MAPK信号通路的影响, 进一步揭示H₂S保护肝纤维化的机制。

参考文献

- 杜津. 硫化氢后处理对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用. 天津: 天津医科大学, 2012
- 姜倩倩, 张明. 气体信号分子硫化氢的研究进展. 潍坊学院学报 2013; 13: 50-53
- 冯磊, 李文志. 气体分子信号硫化氢和缺血再灌注损伤. 疑难病杂志 2014; 13: 319-321
- 刘浩, 郑勇, 陈卫刚, 赵瑾, 李睿, 张宁, 刘芳, 阎继攀. 内源性硫化氢对肝硬化大鼠肝细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 670-674
- Yoshinari D, Takeyoshi I, Kobayashi M, Koyama T, Iijima K, Ohwada S, Matsumoto K, Morishita Y. Effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to university of wisconsin solution on reperfusion injury in liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 22-27 [PMID: 11468529 DOI: 10.1097/00007890-200107150-00007]
- Morel C, Ibarz G, Oiry C, Carnazzi E, Bergé G, Gagne D, Galleyrand JC, Martinez J. Cross-interactions of two p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitors and two cholecystokinin (CCK) receptor antagonists with the CCK1 receptor and p38 MAP kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 21384-21393 [PMID: 15772081 DOI: 10.1074/jbc.M408851200]
- 杨新疆, 齐翠花, 郑勇, 曹玉文, 李睿, 宋丽秀, 赵强, 陈卫刚. SB203580对肝纤维化大鼠肝脏 I、III 型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 310-318
- 赵强, 陈卫刚, 赵瑾, 李睿, 宋丽秀, 任婧, 杨新疆, 郑勇. 硫化氢对肝纤维化大鼠肝脏 I、III 型胶原表达的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 300-306
- 张义冉, 王玲玲, 王家晶, 姚路连, 顾建红, 刘学忠, 刘宗平. 原代大鼠肝细胞分离培养方法改良. 中国兽医学报 2013; 33: 292-295
- Seglen PO. Preparation of isolated rat liver cells. *Methods Cell Biol* 1976; 13: 29-83 [PMID: 177845 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)61797-5]
- Ma L, Tsatsos NG, Towle HC. Direct role of ChREBP.Mlx in regulating hepatic glucose-responsive genes. *J Biol Chem* 2005; 280: 12019-12027 [PMID: 15664996 DOI: 10.1074/jbc.M413063200]
- Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 556-562 [PMID: 11379353]
- 周海洋, 郑爱民, 黄蓉蓉, 戴大江, 张海宏, 曹厚军. 肝脏原位注射新生大鼠肝细胞构建的工程化肝组织对大鼠肝纤维化的影响. 空军医学杂志 2013; 29: 149-151
- 周伟, 沈薇. 肝细胞增殖、凋亡与肝纤维化关系的实验研究. 重庆医学 2007; 36: 1062-1064
- 续畅, 刘泽洲, 李志红, 李健, 唐炳华, 牛建昭, 李军祥. 槲芪散抗CCl₄诱导大鼠肝纤维化的药效及对肝细胞增殖与凋亡的影响. 中西医结合肝病杂志 2013;

- 23: 95-97
- 陈卫刚, 郑勇, 宋丽秀, 刘维国, 李文娟, 刘清华, 张宁, 齐翠花. 内源性H₂S对大鼠实验性肝硬化门脉高压的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 467-471
- Zhang N, Zheng Y, Wang YL, Li R, Sun K, Chang XY, Chen WG, Zhao J, Li HA. Role of endogenous hydrogen sulfide in rats with hepatic cirrhosis at different stages. *World Chin J Digestol* 2009; 17: 307-311
- 张宁, 郑勇, 王于理, 李睿, 孙侃, 常向云, 陈卫刚, 赵瑾, 李洪安. 内源性硫化氢在不同时期大鼠肝硬化中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 307-311
- 王艳莎, 李英磊, 吴林琳, 刘夷婧, 谷振勇. 延迟给予外源性硫化氢加剧脂多糖引起的大鼠肝细胞损伤. 南通大学学报(医学版) 2014; 34: 1-4
- 许广鑫, 郑勇, 陈卫刚, 张宁, 宋丽秀, 刘清华. 硫化氢对肝硬化大鼠肝脏survivin表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 846-850
- Jha S, Calvert JW, Duranski MR, Ramachandran A, Lefer DJ. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H801-H806 [PMID: 18567706 DOI: 10.1152/ajpheart.00377.2008]
- Ryazantseva NV, Novitsky VV, Starikova EG, Kleptsova LA, Jakushina VD, Kaigorodova EV. Role of hydrogen sulfide in the regulation of cell apoptosis. *Bull Exp Biol Med* 2011; 151: 702-704 [PMID: 22485212 DOI: 10.1007/s10517-011-1420-y]
- Liu Y, Zhao T, Yang Z, Li Q. CX3CR1 RNAi inhibits hypoxia-induced microglia activation via p38MAPK/PKC pathway. *Int J Exp Pathol* 2014; 95: 153-157 [PMID: 24628787 DOI: 10.1111/iep.12065]
- Toutounchian JJ, Steinle JJ, Makena PS, Waters CM, Wilson MW, Haik BG, Miller DD, Yates CR. Modulation of radiation injury response in retinal endothelial cells by quinic acid derivative KZ-41 involves p38 MAPK. *PLoS One* 2014; 9: e100210 [PMID: 24956278 DOI: 10.1371/journal.pone.0100210]
- 徐霞, 李睿, 任婧, 刘芳, 宁丽秀, 郑勇, 陈卫刚. 硫化氢在SB203580影响肝星状细胞增殖、凋亡中的作用. 天津医药 2013; 41: 1095-1098
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-563 [PMID: 17914389]
- 袁哲, 王哲, 王秋实. 肺癌条件培养液对人脐血来源的间充质干细胞增殖及其磷酸化p38MAPK表达的影响. 肿瘤 2014; 34: 121-127
- 汪纪仓, 刘学忠, 顾建红, 袁燕, 卞建春, 刘宗平. MAPK信号通路在镉致大鼠肝细胞凋亡中的作用. 中国兽医学报 2013; 33: 886-891
- 张晓一, 王灵台. 大鼠肝纤维化肝细胞的原代培养. 中西医结合肝病杂志 1994; 4: 22-23
- 阎继攀, 郑勇, 刘浩, 李睿, 张宁, 齐翠花, 宋丽秀, 陈卫刚. 实验性肝硬化大鼠肝组织中CSE和Ki-67的表达及其意义. 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 232-235
- 杨阳, 杨柳, 樊海宁. 硫化氢对大鼠肝星状细胞增殖及Ca²⁺浓度的影响. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 852-855

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



超声造影判断小肝癌的分化程度和病理类型的价值

任卫平, 俞明华, 徐萍

任卫平, 俞明华, 徐萍, 宁波市鄞州三院超声科 浙江省宁波市 315191

任卫平, 主治医师, 主要从事腹部超声的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由任卫平完成; 俞明华提供试剂; 研究过程由徐萍完成。

通讯作者: 任卫平, 主治医师, 315191, 浙江省宁波市鄞州区人民南路18号, 宁波市鄞州三院超声科. 260817687@qq.com
 电话: 0574-88098993

收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2014-12-28

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-28

Value of contrast-enhanced ultrasound in assessing differentiation degree and pathological type of small hepatocellular carcinoma

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Ren, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital, 18 Renmin South Road, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China. 260817687@qq.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2014-12-28

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in assessing differentiation degree and pathological type of small hepatocellular carcinoma (SHCC).

METHODS: Ninety SHCC lesions examined by CEUS were retrospectively analyzed. The enhancement time and patterns were compared and analyzed according to the differentiation degree and pathological type of SHCC.

RESULTS: Of the 90 lesions, 48 had high

differentiation, 30 had moderate differentiation, and 12 had low differentiation; 56 were trabecular type, 16 glandular type, 11 compact type and 7 cirrhotic type. Compared with patients with moderate or low differentiation lesions, those with high differentiation lesions showed significantly longer washout time ($P = 0.000$, $P = 0.006$). In the portal venous and late phases, the enhancement patterns showed statistically significant differences among lesions with different differentiation degrees ($P = 0.000$): compared with patients with moderate and high differentiation lesions, those with lower differentiation lesions showed a significantly higher rate of hypoechoic nodules and fast wash-in and wash-out enhancement pattern ($P < 0.05$). The difference of washout time was statistically significant among pathological types of SHCC ($P = 0.021$). Compared with the trabecular ($100.12 \text{ s} \pm 33.00 \text{ s}$) and glandular types ($98.98 \text{ s} \pm 30.20 \text{ s}$), the washout time was significantly shorter for the compact type ($66.20 \text{ s} \pm 10.54 \text{ s}$). In the portal venous and late phases, the difference of enhancement patterns was statistically significant among pathological types of SHCC ($P = 0.000$, $P = 0.000$). In the trabecular, glandular and compact types, 77%, 75%, and 100% of lesions exhibited a fast wash-in and wash-out enhancement pattern, respectively. However, for the cirrhotic type, all lesions exhibited a fast wash-in and slow wash-out enhancement pattern.

CONCLUSION: CEUS may provide valuable information for assessing differentiation degree and histopathologic type of SHCC. More studies are needed to provide more evidence.

背景资料

近年来, 原发性肝癌发病率、死亡率逐年增高, 已成为严重危害人类健康的恶性肿瘤之一。其中小肝癌 (small hepatocellular carcinoma, SHCC) 一般被定义为单个结节直径 $\leq 3 \text{ cm}$, 或相邻癌结节直径总和 $< 3 \text{ cm}$ 的肝细胞癌。目前 SHCC 的诊断存在一定的局限, 临床上多采用手术切除或穿刺活检来确定其分化程度及病理类型, 但由于存在操作易导致肿瘤转移、创伤较大、花费较高等缺陷, 限制了其广泛应用。常规彩超常在临床作为肝癌首选筛选检查, 但由于其存在对微血管显示困难、反映血流动力学信息有限等局限, 敏感性较低。

同行评议者

程树群, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

■ 研发前沿

随着新一代超声造影剂及造影相关技术的发展, 克服了常规二维及彩色多普勒超声的局限性, 使实时动态观察肿瘤血管及微循环的灌注时相变化成为可能, 从而为早期诊断SHCC, 并明确其分化程度和病理类型提供了新途径。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasonography; Differentiation degree; Pathological type

Ren WP, Yu MH, Xu P. Value of contrast-enhanced ultrasound in assessing differentiation degree and pathological type of small hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 907-913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.907>

摘要

目的: 探讨小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)特征判断肿瘤分化程度及病理组织学类型的价值。

方法: 对90例经手术病理证实的SHCC病灶CEUS表现进行了回顾性分析, 比较并分析不同分化程度和病理类型SHCC病灶的回声增强模式及CEUS定量参数。

结果: 经病理检查结果显示, 90例SHCC病灶中高分化病灶48例, 中分化病灶30例, 低分化病灶12例; 梁索型56例, 腺管型16例, 实体型11例, 纤维硬化型7例。高分化组的消退时间显著高于中分化组与低分化组($P = 0.000$, $P = 0.006$)。在门脉相、延迟相, 不同分化程度SHCC回声增强模式差异有统计学意义($P = 0.000$)。低分化组的低增强比例与呈现“快进快出”增强模式的比例显著高于中分化组和高分化组(均 $P < 0.05$)。各病理类型SHCC的回声消退时间存在差异($P = 0.021$)。与梁索型(100.12 ± 33.00 s)和假腺管型(98.98 ± 30.20 s)相比, 实体型SHCC消退时间(66.20 ± 10.54 s)显著缩短(均 $P < 0.05$)。在门脉相及延迟相, 梁索型、假腺管型、实体型的SHCC病灶中, 分别有77%、75%、100%病灶呈现“快进快出”增强模式, 而纤维硬化型的病灶中, 100%呈“快进慢出”增强表现, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 初步认为CEUS对判断SHCC分化程度和病理类型具有重要的参考价值, 但仍然需要更多的循证依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 小肝癌; 超声造影; 分化程度; 病理类型

核心提示: 本研究将不同分化程度、病理类

型的小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患者的超声造影(contrast-enhanced ultrasonography)做以回顾性分析, 研究结果提示SHCC的超声回声特征, 为判断肿瘤的分化程度及病理类型提供了客观依据, 有助于其鉴别, 在影像学方面为早期诊断和临床采取合理的治疗方式及治疗评估提供了依据。

任卫平, 俞明华, 徐萍. 超声造影判断小肝癌的分化程度和病理类型的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 907-913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.907>

0 引言

近年来, 原发性肝癌发病率、死亡率逐年增高, 已成为严重危害人类健康的恶性肿瘤之一^[1]。小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)一般被定义为单个结节直径 ≤ 3 cm, 或相邻癌结节直径总和 < 3 cm的肝细胞癌^[2], 及早明确SHCC的分化程度和病理类型对临床治疗方法的选择及评估预后具有重要意义^[3]。目前SHCC的诊断存在一定的局限, 临床上多采用手术切除或穿刺活检来确定其分化程度及病理类型, 但由于存在操作易导致肿瘤转移, 创伤较大、花费较高等缺陷, 限制了其广泛应用^[4,5]。近年来, 新一代超声造影剂的应用, 使实时动态观察肿瘤血管及微循环的灌注时相变化成为可能, 从而为早期明确SHCC的分化程度和病理类型提供了新途径, 但缺乏足够的循证依据, 其临床价值尚存较大争议^[6,7]。基于以上背景, 本研究将不同分化程度、病理类型的SHCC患者的超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)做回顾性分析, 进而探讨CEUS对SHCC分化程度和病理类型有无判断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-05/2013-12在宁波市鄞州三院行CEUS并经手术病理证实为SHCC的85例患者为研究对象, 比较并分析其CEUS表现。纳入标准: (1)经手术病理证实为原发性SHCC患者; (2)无肝外转移者; (3)无肝癌治疗史者。85例患者中男64例, 女21例; 平均年龄 58.4 ± 10.6 岁; 肿瘤平均直径 $19.0 \text{ mm} \pm 10.8 \text{ mm}$; 肿瘤病灶数为90个。本实验所采用的仪器情况详如表1。

表 1 实验所用仪器

仪器/试剂	型号/规格	参数	供应商
彩色多普勒超声诊断仪	Sequoia 512型	探头4C1, 频率1.0–4.0 MHz	德国西门子公司
超声造影剂	SonoVue	造影微泡为磷脂微囊的六氟化硫, 直径为2.5 μm , pH为4.5–7.5	意大利博莱科公司
病理显微镜	CX31	MCX51型镜体203 mm \times 145 mm	日本奥林巴斯

表 2 肝脏超声造影的血管相

时相	注射造影剂后时长(s)
动脉相	5–30
门脉相	31–120
延迟相	121–360

表 3 小肝癌分化程度与病理分型

病理分型	数量(个)	分化程度	数量(个)
梁索型	56	高分化	48
腺管型	16	中分化	30
实体型	11	低分化	12
纤维硬化型	7	—	—

■ 相关报道

既往一些研究提示超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)对SHCC的诊断及其病理分化程度、病理类型判断具有一定价值。但同时有研究结果提示, CEUS特征与病灶的病理组织学类型及分化程度并无严格的对应关系。

1.2 方法

1.2.1 造影: 造影剂冻干粉使用前经5.0 mL 0.9%氯化钠溶液溶解, 随即振荡混匀成悬浊液, 用注射器抽吸2.4 mL, 通过肘部静脉快速注入^[8]。

1.2.2 超声检查: 造影前以二维及彩色多普勒超声观察病灶的数目、位置、形态、大小、边界、内部回声情况。在低机械指数状态(机械指数 <0.1)的造影模式下, 选择病灶显示最佳切面后切换至CEUS显像模式, 实时观察不同时相状态下病灶及周围正常肝组织回声强度^[8], 详如表2。连续记录5 min造影图像并存盘。

1.2.3 CEUS定量参数分析: 造影完成后回放录像, 启动时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)分析软件, 将固定大小的取样框置于病灶区, 同时与病灶周围等面积正常组织行对照, 绘制TIC, 每个病灶均需于TIC曲线获取以下定量参数: 开始增强时间、达峰时间、消退时间^[8]。

1.2.4 SHCC病理分级与分型: 90例病灶均CEUS后10 d内, 进行了手术或穿刺获取组织样本, 获取的样本首先用40 g/L甲醛固定, 之后用石蜡包埋切片, 再进行HE染色, 然后通过镜观察其病理特征, 确定病理学分型及分级^[8,9]。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件。计量资料(CEUS定量参数)以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。采用KruskalWallis H 检验比较不同分化程度的SHCC患者CEUS定量参数之间的差异; 采用 $R \times C$ 表 χ^2 检验比较不同分化程度患者增强模式的差异; 采用CMH χ^2 检验比较不同病理类型患者增强模式的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SHCC分化程度与病理分型 经病理检查结果显示, SHCC分化程度与病理分型详如表3。

2.2 不同分化程度SHCC的CEUS表现 SHCC病灶的回声消退时间随着分化程度的降低, 而逐渐缩短, 差异有统计学意义($P = 0.000$), 高分化SHCC的消退时间显著低于中分化及高分化SHCC($P = 0.000, P = 0.006$)(表4)。

在门脉相、延迟相, 不同分化程度SHCC间的回声增强模式有明显差异($P = 0.000$), 分化程度较低者, 其门脉相及延迟相的低增强比例较高, 同时呈现“快进快出”增强模式的比例亦较高。在高分化SHCC病灶中, 67%病灶于90 s内快速退出, 呈“快进快出”增强模式, 33%病灶呈现“快进慢出”增强模式。在中分化SHCC病灶中, 83%病灶呈现“快进快出”增强模式。在低分化SHCC病灶中, 全部病灶呈现“快进快出”增强模式(表5)。

2.3 不同病理类型SHCC的CEUS表现 各病理类型SHCC的回声消退时间存在差异, 且差异有统计学意义($P = 0.021$)。其中实体型SHCC消退时间($66.20 \text{ s} \pm 10.54 \text{ s}$)显著早于梁索型($100.12 \text{ s} \pm 33.00 \text{ s}$)和假腺管型($98.98 \text{ s} \pm 30.20 \text{ s}$)($P = 0.001, P = 0.002$)(表6)。

在门静脉相及延迟相, 各不同病理类型SHCC间回声增强模式间的差异有统计学意义($P = 0.000, P = 0.000$)。在梁索型、假腺管型、实体型病灶中, 分别有77%、75%、100%病灶造影剂在90 s内快速退出, 呈现“快进快出”增强模式(图1, 2); 而纤维硬化型病灶中, 100%

创新点

本研究将不同分化程度、病理类型的SHCC患者的CEUS做以回顾性分析, 进而探讨CEUS对SHCC分化程度和病理类型有无判断价值。

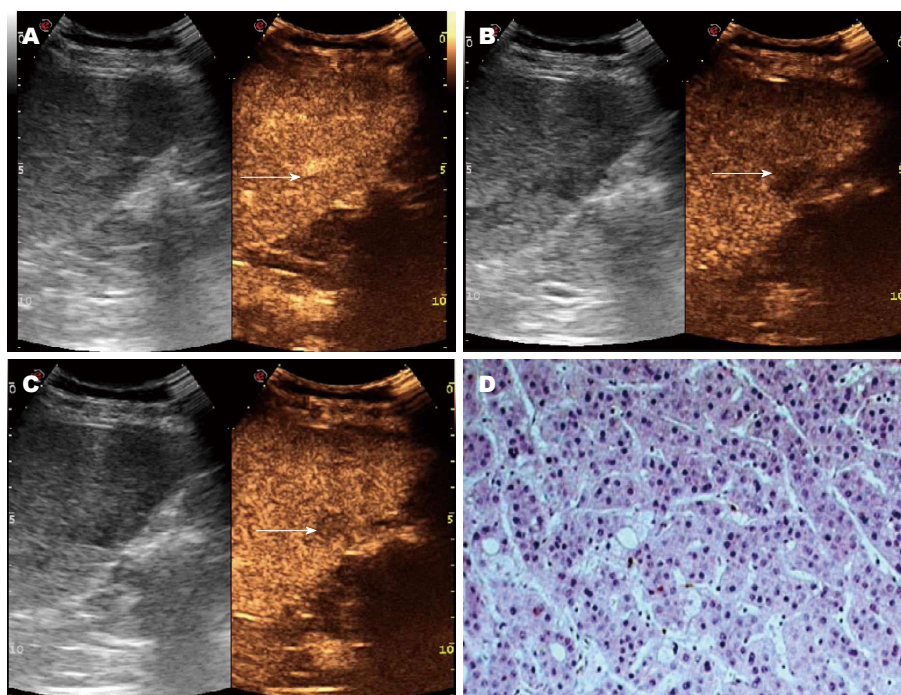


图1 梁索型SHCC病灶超声造影表现及病理图。A: 动脉相22 s, 图像呈高增强(箭头所示); B: 门静脉相69 s, 图像呈低增强(箭头所示); C: 延迟相132 s, 图像呈低增强(箭头所示); D: 病理组织学检查结果(HE染色×100)。SHCC: 小肝癌。

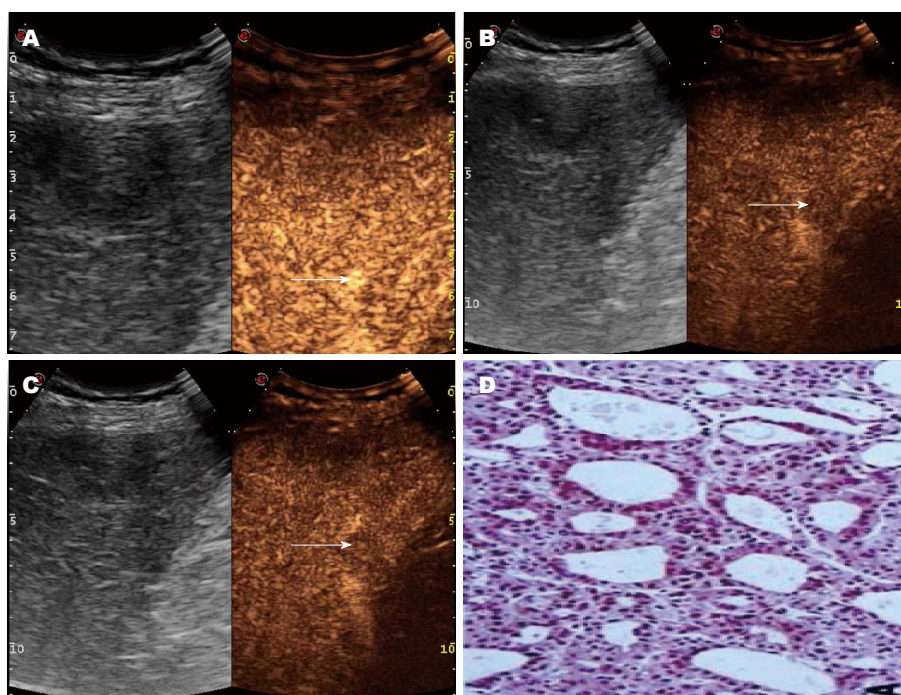


图2 假腺管型SHCC病灶超声造影表现及病理图。A: 动脉相28 s, 图像呈高增强(箭头所示); B: 门静脉相80 s, 图像呈低增强(箭头所示); C: 延迟相140 s, 图像呈低增强(箭头所示); D: 病理组织学检查结果(HE染色×100)。SHCC: 小肝癌。

病灶呈“快进慢出”增强表现。

在门脉相及延迟相, 梁索型与实体型、纤维硬化型、假腺管型与实体型、纤维硬化型、实体型与纤维硬化型间, 增强模式的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表7)。

3 讨论

SHCC常常无明显临床症状和体征, 因而又称为亚临床肝癌或早期肝癌, 其早期诊断与治疗一直是临床研究的热点和难题^[10]。临床上常以手术切除活检或穿刺活检来实现对肝癌明确

表 4 不同分化程度SHCC的CEUS定量参数 (mean ± SD)

分化程度	病灶(n)	始增时间(s)	达峰时间(s)	消退时间(s)
高分化	48	14.40 ± 3.60	29.10 ± 9.84	98.12 ± 33.00
中分化	30	13.40 ± 2.45	28.30 ± 13.80	69.98 ± 30.29
低分化	12	12.90 ± 2.35	26.60 ± 12.45	40.92 ± 9.24
χ^2 值	—	4.015	5.600	64.980
P值	—	0.135	0.058	0.000

SHCC: 小肝癌; CEUS: 超声造影.

应用要点

CEUS的回声特征为判断肿瘤的分化程度及病理类型提供了客观依据, 有助于其鉴别, 在影像学方面为早期诊断和临床采取合理的治疗方式及治疗评估提供了依据.

表 5 不同分化程度SHCC造影剂动脉相、门脉相、延迟相增强模式

分化程度	病灶(n)	动脉相n(%)		门脉相n(%)			延迟相n(%)		
		高增强	等增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
高分化	48	42(88)	6(12)	16(33)	11(23)	21(44)	10(21)	9(19)	29(60)
中分化	30	26(87)	4(13)	5(17)	4(13)	21(70)	0(0)	0(20)	24(80)
低分化	12	12(100)	0(0)	0(0)	3(25)	9(75)	0(0)	0(0)	12(100)
χ^2 值	—	0.128		8.120			14.040		
P值	—	0.990		0.019			0.006		

门脉相高分化与中分化、高分化与低分化、中分化与低分患者造影剂增强模式差异均有统计学意义($P = 0.010$, $P = 0.041$, $P = 0.042$); 延迟相高分化与中分化、高分化与低分化、中分化与低分患者造影剂增强模式差异均有统计学意义($P = 0.006$, $P = 0.034$, $P = 0.049$). SHCC: 小肝癌.

表 6 不同病理类型SHCC的CEUS定量参数

分化程度	病灶(n)	开始增强时间(s)	达峰时间(s)	消退时间(s)
梁索型	56	14.47 ± 2.77	30.45 ± 9.90	100.12 ± 33.00
假腺管型	16	13.70 ± 2.75	29.39 ± 11.03	98.98 ± 30.20
实体型	11	12.99 ± 2.91	27.67 ± 12.75	66.20 ± 10.54
纤维硬化型	7	12.60 ± 2.86	27.90 ± 13.12	80.23 ± 18.98
χ^2 值	—	4.001	5.405	18.390
P值	—	0.149	0.069	0.021

SHCC: 小肝癌; CEUS: 超声造影.

诊断, 但SHCC病灶通常较小, 因而易造成取样误差, 常不能实现对SHCC的早期诊断^[11]. 常规彩超常在临床作为肝癌首选筛选检查, 但由于其存在对微血管显示困难、反映血流动力学信息有限等局限, 敏感性较低^[11]. 近年来CEUS技术得到发展, 可以通过造影剂微气泡的作用, 动态检测肿瘤组织中血流灌注状态, 因而进一步增强了对肝癌病灶内细微血流信号的显示, 对肝癌的早期诊断具有重大意义^[12]. 近年来国内外有学者亦发现肝细胞癌的CEUS特征与其病理类型及分化程度有一定的相关性^[13,14], 但其循证依据尚不充分^[10]. 基于以上背景, 本研

究将不同分化程度、病理类型的SHCC患者的CEUS做回顾性分析, 以探讨CEUS与SHCC分化程度和病理类型有无相关联系, 从而为治疗途径和方法的选择提供早期依据.

在本研究中, SHCC病灶造影剂消退时间随着分化程度的降低而逐渐缩短, 在门脉相、延迟相, 不同分化程度SHCC回声增强模式存在差异, 分化程度越低, 低增强比例越高, 同时呈现“快进快出”增强模式的比例越高. 以上结果提示分化程度低的SHCC造影剂廓清时间越快. 考虑原因为不同分化程度的SHCC, 其病灶血流灌注情况亦不相同, 而CEUS灌注特征

■ 名词解释

小肝癌(SHCC): 一般被定义为单个结节直径≤3 cm, 或相邻癌结节直径总和<3 cm 的肝细胞癌; 动脉相、门脉相、延迟相: CEUS过程分为3个时相, 注射造影剂后5-30 s为动脉相, 31-120 s为门脉相, 121-360 s为延迟相; 开始增强时间: 造影剂开始在病灶内出现的时间; 达峰时间: 病灶TIC达峰后与肝实质TIC交叉时对应的时间。

表 7 不同病理类型SHCC患者造影剂动脉相、门脉相、延迟相增强模式

病理类型	病灶 (n)	动脉相n(%)		门脉相n(%)			延迟相n(%)		
		高增强	等增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
梁索型	56	49(87)	7(13)	13(23)	11(20)	32(57)	5(9)	8(14)	43(77)
假腺管型	16	12(80)	4(20)	4(25)	4(25)	8(50)	0(0)	4(25)	12(75)
实体型	11	11(100)	0(0)	0(0)	0(0)	11(100)	0(0)	0(0)	11(100)
纤维硬化型	7	5(71)	2(29)	7(100)	0(0)	0(0)	5(71)	2(29)	0(0)
χ ² 值	-	2.110		16.690			18.130		
P值	-	0.550		0.000			0.000		

在门脉相, 梁索型与实体型, 梁索型与纤维硬化型, 假腺管型与实体型, 假腺管型与纤维硬化型, 实体型与纤维硬化型SHCC患者造影剂增强模式差异均有统计学意义($P = 0.029, P = 0.006, P = 0.030, P = 0.009$); 在延迟相, 梁索型与实体型, 梁索型与纤维硬化型, 假腺管型与实体型, 假腺管型与纤维硬化型, 实体型与纤维硬化型SHCC患者造影剂增强模式差异均有统计学意义($P = 0.049, P = 0.025, P = 0.000, P = 0.000$). SHCC: 小肝癌。

与肿瘤的血供关系密切, 多数SHCC病灶的血供来源于肝动脉, 少数SHCC病灶由肝动脉和门静脉双重供应, 而低分化肿瘤大多为肝动脉供血, 血供较丰富, 高分化肿瘤常有双重血供^[15,16]。因而分化程度越低的SHCC病灶肝动脉供血越多, 造影剂可通过灌注量大且流速快的动脉迅速进入SHCC病灶, 其CEUS多表现为动脉期迅速增强, 而其门静脉供血较少, 门脉期造影剂迅速廓清, 即“快进快出”增强模式, 且消退时间较短。正常肝组织由于主要由静脉供血, 所以增强较晚, 动脉期增强不显著, 因此当肿瘤病灶的造影剂迅速廓清时, 肿瘤内回声强度明显低于周围肝组织^[16,17]。

另外本研究显示, 各病理类型SHCC的回声消退时间存在差异, 其中实体型SHCC消退时间显著早于梁索型和假腺管型。同时在门静脉相及延迟相, 各不同病理类型SHCC间回声增强模式间的差异有统计学意义。在梁索型、假腺管型、实体型SHCC病灶中, 分别有77%、75%、100%病灶造影剂在90 s内快速退出, 呈现“快进快出”增强模式; 而纤维硬化型病灶中, 100%病灶呈“快进慢出”增强表现。梁索型SHCC病理特征为癌细胞紧密排列的索状结构, 常常以高中分化为主^[18,19]。假腺管型的病理特征为呈腺管状排列的癌组织^[18]。本研究显示, 梁索型和假腺管型SHCC的超声特性与高中分化肿瘤基本类似, 表现出“快进快出”“快进慢出”两种增强模式, 与以往研究结果一致^[10]。实体型SHCC常以低分化为主, 病理特点为癌细胞紧密排列成巢状或片状结构^[19,20]。本研究发现, 11例实体性SHCC全部

表现为“高-低-低”的增强模式, 且与梁索型和假腺管型SHCC相比, 其门静脉相及延迟相消退时间显著缩短。考虑原因为可能是实体型分化程度较低, 血液供应主要来源于肝动脉, 门脉期近乎无血流灌注, 使得造影剂不易滞留而廓清迅速。SHCC病灶通常较小, 其内部无明显变性坏死, 从而表现出上述超声特征^[19,20]。在SHCC中, 纤维硬化型病例较少见, 本研究仅发现7例, 其病理特征为癌组织中弥漫纤维基质^[19,20]。本研究显示, 其主要超声特点为门静脉相呈高增强, 延迟相呈高或等增强, 考虑原因为致密的纤维组织将癌细胞包围, 使造影剂停留在病灶内的时间延长, 因而病灶在门静脉相及延迟相灶持续强化^[18,19]。

总之, 初步认为SHCC的超声回声特征, 为判断肿瘤的分化程度及病理类型提供了客观依据, 有助于其鉴别, 在影像学方面为早期诊断和临床采取合理的治疗方式及治疗评估提供了依据。但本研究由于病例数量较少, 尚存在一定的局限性, 因而SHCC超声回声特征与分化程度及病理分型的联系还需更多循证依据和进一步的研究。

4 参考文献

1 王悦华. 肝癌多学科综合治疗的分级与集合治疗模式的建立. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 270-274
2 江凯. 小肝癌治疗新进展. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 255-257
3 刘俊, 刘志苏. 小肝癌临床治疗. 腹部外科 2006; 19: 313-314
4 殷子, 刘超. 小肝癌的治疗选择. 肝胆外科杂志 2013; 21: 71-72
5 张宁宁, 饶荣生. 原发性肝癌的外科治疗现状. 实用临床医学 2008; 9: 129-130, 133
6 Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault

- S, Roche A, Elias D. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 683-690 [PMID: 18287439 DOI: 10.2214/AJR.07.2295]
- 7 高军喜, 王颖鑫, 杨磊, 姚兰辉. 超声造影与增强CT对肝癌射频消融效果的一致性评价. *中国肿瘤临床* 2013; 40: 1179-1183
 - 8 丁红, 王文平, 黄备建, 李超伦, 魏瑞雪, 何婉媛, 张晖. 肝脏实质性占位病灶的超声造影检测. *中华医学超声杂志(电子版)* 2007; 4: 28-31
 - 9 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324
 - 10 廖继安, 王爱玉, 张化诚, 金夏祥. 不同分化程度、不同病理类型小肝癌患者超声造影表现分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2012; 9: 136-141
 - 11 吴孟超. 应重视小肝癌的诊断与治疗. *中华医学杂志* 2007; 87: 2089-2091
 - 12 虞梅, 梅琪, 倪娟, 钦晨, 徐祥勇, 傅庆印, 沙红芳, 翟凌云, 王钢, 张菁. 肝超声造影监测和早期诊断微小肝癌的应用价值. *中国癌症杂志* 2014; 24: 203-207
 - 13 范智慧, 陈敏华, 戴莹, 王艳滨, 严昆, 吴薇, 杨薇, 尹珊珊, 李吉友. 原发性肝细胞癌不同分化程度超声造影模式分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2006; 3: 152-154
 - 14 Quaia E, Degobbi F, Tona G, Mosconi E, Bertolotto M, Pozzi Mucelli R. [Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue]. *Radiol Med* 2004; 107: 155-165 [PMID: 15031681]
 - 15 司岑, 钱晓莉, 刘绪舜, 黄艳丽, 李增才, 杨璐. 肝癌血灌注特征与个体化介入治疗相关性的超声造影研究. *中华超声影像学杂志* 2010; 19: 948-951
 - 16 Nicolau C, Catalá V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M, Pagés M, Brú C. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092-1099 [PMID: 15007620 DOI: 10.1007/s00330-004-2298-0]
 - 17 赵玉珍, 董超, 刘红磊, 祝晓东, 赵小华, 王瑛. 肝脏恶性肿瘤血流灌注的超声造影定量评价. *中国超声医学杂志* 2007; 23: 360-363
 - 18 谭一清, 余建明, 张晓磷, 谭光喜, 余成新, 谭运海, 亢德洪, 鲁际, 龚捷. 肝总动脉常规造影与长时间低流率造影对肝癌病灶检出的对比分析. *临床放射学杂志* 2006; 25: 959-962
 - 19 丛文铭, 吴孟超. 小肝癌临床病理学研究进展与展望. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 353-356
 - 20 丛文铭, 吴孟超. 关于肝胆肿瘤外科病理学发展的几点思考. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 649-651

同行评价

本研究选题实用, 设计科学, 结果可靠, 有较好的意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊

■背景资料

我国是全球原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)“第一大国”,目前其防治形势十分严峻。近年来,随着对PLC分子生物学机制,尤其是在信号转导通路方面的深入研究,以“索拉非尼”为代表的分子靶向药物异军突起,未来寻找更佳的靶向药物是PLC治疗的热点和发展方向。

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊, 云南省第一人民医院肝胆一科 云南省昆明市 650032
陈业盛, 主治医师, 主要从事肝癌复发与转移的基础和临床研究。

云南省卫生科技基金资助项目, No. 2012WS0076
云南省肿瘤转化医学工程技术研究中心基金资助项目, No. 2011DH013

作者贡献分布: 文献分析与论文写作由陈业盛完成; 文献查阅由唐建中、李星逾、王峻峰、刘林及张丽菊完成; 孙志为与孟春城审核。

通讯作者: 孙志为, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院肝胆一科。2833570686@qq.com

电话: 0871-63625332

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2015-01-13

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-02-28

Molecular pathogenesis and molecular targeted agents for primary liver cancer

Ye-Sheng Chen, Zhi-Wei Sun, Chun-Cheng Meng, Jian-Zhong Tang, Xing-Yu Li, Jun-Feng Wang, Lin Liu, Li-Ju Zhang

Ye-Sheng Chen, Zhi-Wei Sun, Chun-Cheng Meng, Jian-Zhong Tang, Xing-Yu Li, Jun-Feng Wang, Lin Liu, Li-Ju Zhang, First Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Yunnan Health Science Foundation, No. 2012WS0076; Yunnan Engineering Technology Research Center of Tumor Transforming Medicine, No. 2011DH013

Correspondence to: Zhi-Wei Sun, Professor, Chief Physician, First Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. 2833570686@qq.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2015-01-13

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-02-28

Abstract

The treatment of primary liver cancer (PLC)

is still challenging in China nowadays, and it fundamentally depends on the systematic knowledge of hepatocarcinogenesis. In recent years, the gradual clarification of the molecular pathogenesis of PLC has brought new opportunities and challenges to its treatment. Molecular targeted agents, including tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies, have appeared and developed rapidly since the mechanisms were elucidated. These agents have gradually become a preferred choice of treatment of PLC and represents the future trend. In this paper, we will review the molecular pathogenesis of PLC and the targeted agents.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Molecular pathogenesis; Molecular targeted agents; Primary liver cancer

Chen YS, Sun ZW, Meng CC, Tang JZ, Li XY, Wang JF, Liu L, Zhang LJ. Molecular pathogenesis and molecular targeted agents for primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 914-924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.914>

摘要

目前,我国原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的治疗形势十分严峻,其从根本上取决于对PLC发病机制的系统认识。近年来,随着相关分子机制,诸如信号转导通路的不断阐明,PLC的治疗正面临新的机遇和挑战。分子靶向药物(molecular targeted agents),包括酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体等,正是基于这些理论前提才得以出

■同行评议者

王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病肝胆外科

现和得到迅猛发展. 他已逐渐成为PLC治疗的新宠, 也代表了未来的发展方向. 本文就新近出现的分子机制研究及靶向药物的特点及趋势作一综述. 可以预见, 分子机制研究的突破会创造更为有效的靶向药物, 配合规范的综合治疗, 最终可使PLC的治疗获得新成功.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 分子生物学机制; 分子靶向药物; 原发性肝癌

核心提示: 欲战胜原发性肝癌(primary liver cancer, PLC), 从最根本上取决于对其致病分子机制的彻底了解. 随着对分子生物学机制的深入研究直接推动了以索拉菲尼(sorafenib)为代表的分子靶向药物(molecular targeted agents)的出现和蓬勃发展, 其必是明日PLC治疗的新热点和未来的发展方向.

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 914-924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.914>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界范围内的常见肿瘤. 据统计, 在男性, 他居恶性肿瘤发病率第5位, 但却是第2位的癌症死亡原因. 女性发病率居第7位, 癌症死亡原因第6位^[1]. 全球范围内看, PLC新发和死亡的病例估计有一半都在中国^[2], 故我国已成为“肝癌第一大国”. 更为严重的是其发病率和死亡率逐年上升, PLC已经严重威胁了我国人民的健康和生命. 近十年来, 随着对PLC发生、发展的分子生物学机制和过程的不断深入研究, 针对其病程进展的分子靶向药物在PLC治疗中异军突起, 亦是目前治疗领域的新方向和热点之一. 下文将详述近年来PLC相关的分子机制研究进展和常见分子靶向药物的特点和未来发展方向.

1 肝癌相关分子生物学机制

随着科技手段和医学科学理论的进步和发展, 对PLC的病因、发病及其复发和转移的分子生物学机制已经有大量研究. 现已明确PLC的发生和进展是一个复杂的、长期的、多因

素、多步骤形成的逐步演进的过程^[3], 涉及其中的分子机制可能有细胞信号转导通路异常、间质微环境的改变、肿瘤相关基因的失调等, 靶向药物正是随着这些机制的阐明才应运而生. 但是可惜的是, 近年来虽有一些新机制的研究, 但总体上却停滞不前, 罕有重大发现. 而且即使经过多年的研究和发展, 我们仍然发现大部分晚期PLC的生存率不到5%^[4], 可见探明PLC发生、发展的分子机制, 并将之应用于临床实践仍任重而道远.

1.1 表观遗传学(epigenetics)机制 从当前的研究情况来看, 和PLC相关的表观遗传学变化主要集中在三大方面: (1)基因选择性转录表达的调控: DNA甲基化修饰; (2)基因转录后的调控: 非编码RNA(主要是miRNA)的调控作用; (3)蛋白质的翻译后修饰: 组蛋白修饰. 这3个方面各自影响特有的表观遗传学现象, 而且他们还相互作用, 共同决定了复杂的生物学过程.

1.1.1 DNA甲基化(DNA methylation): PLC细胞在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的作用下可出现正常低甲基化区域 CpG岛反常高甲基化现象, 这将导致下游一系列基因的沉默, 包括抑癌基因. 常见出现甲基化的抑癌基因有RAS相关结构家族1A基因(RASSF 1A)、p16基因、清道夫受体成员5(SCARA 5)等^[5,6]. 不仅如此, Heller等^[6]认为检测异常甲基化情况, 对PLC的早期诊断和预后分析具有潜在应用价值. 而据Venturelli等^[7]的报道, 针对DNMTs的抑制剂, 如5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-aza-CdR)具有促进抑癌基因表达的作用, 这也可能会为PLC的治疗指出一条新途径.

1.1.2 MicroRNA(miRNA): 近年来研究发现miRNA在PLC发生、发展过程中发挥重要影响, 虽然其作用机制甚为复杂, 目前尚处于探索阶段, 但不可否认将来他会成为一类新的癌基因及抑癌基因. 有Meta分析^[8]指出: 在肝癌组织中共发现26个高度差异性表达的miRNA. Zhou等^[9]的研究发现miR-363在肝癌细胞中呈现负表达, 他可下调神经鞘氨醇-1-磷酸化受体-1(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1)的表达, 而S1PR1被认为有促肿瘤转移作用, 故miR-363可作为一个潜在的抑癌基因. 何祥火实验室研究^[10]发现miR-151基因在PLC中高表达, 他可抑制下游靶基因RhoGDI α 的表达, 同时可协同黏着斑激酶的作用, 此二者共同活化Rac 1、Cdc 42等蛋白从而促进PLC转移. 近期

■ 研发前沿

近年来, 对PLC的致病、转归和预后中关键分子生物学机制的研究成为热点领域, 更为重要的是, 对PLC信号通路中关键分子的靶向治疗, 已成为当下新的研究方向. 既有对“索拉菲尼”的深入研究, 也加深了对“舒尼替尼”、“布立尼布”等的进一步认识, 这些都是未来攻克PLC防治难题的希望所在.

■ 相关报道

French发现, 转基因小鼠的后代中若敲除FGFR4则他不会演变成PLC, 可见FGFR4对PLC发生是必须的. 该实验还应用了抗FGFR4的单抗-LD1, LD1处理的小鼠肝脏重量显著低于对照组小鼠. Song的研究发现Sorafenib的不良反应可用于监测尚未报告的潜在疗效, 不良反应的出现提示患者的OS会延长.

有报道发现miR-34家族是一类抑癌基因, 相对于邻近的非肿瘤组织, miR-34a和miR-34b在PLC组织中的表达均明显下调($P < 0.05$), 但是PLC组织CpG岛甲基化和miR-34b的表达呈负相关, 和miR-34a却无关系, 亦即表明只有miR-34b的甲基化可能参与了PLC的发生^[11].

1.1.3 染色质重塑(chromatin remodeling): 染色质重塑在细胞增殖、分化过程中起着重要的作用, 其主要机制是组蛋白修饰(histone modification), 如乙酰化、甲基化等. He等^[12]发现高水平的三甲基化组蛋白-4赖氨酸(H3K4me3)与降低PLC的总生存期(overall survival, OS)和预后不良相关. 还有研究^[13]表明, 高水平的H3K27me3则提示更糟糕的预后, 并与肿瘤的恶性特征, 包括血管侵犯等密切相关. Ma等^[14]则提到了PcG蛋白(Polycomb-group proteins), 他可通过形成不同的复合物引起不同的染色质修饰, 其中复合物2(PRC 2)由SUZ 12、EZH 2等组成(SUZ 12是PRC 2的亚基; EZH 2是一种甲基转移酶, 可通过H3K27介导基因沉默), 这二者在PLC发病中却有不同的角色. 晚期PLC中EZH 2总是过表达, 这种高表达与侵袭和转移相关; 但在早期HBV感染者中, 乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B virus x protein, HBx)调节SUZ 12蛋白水平, 从而保持肝细胞的“干性”. 可见在PLC发生的各阶段中, 宿主DNA和染色质重塑这两个危险因素不停博弈, 每个特定的表观遗传修饰组件都发挥着不同的作用.

1.2 PLC相关基因 目前普遍认为PLC的发生是一个受多因素作用, 表现为多阶段、涉及多基因的复杂过程, 他和癌基因的激活和/或抑癌基因的失活有关.

HBx被认为是一种在PLC发生中起重要作用的病毒癌基因. Wang等^[15]认为HBx主要与RMP基因(RMP促进PLC细胞增殖)协同抑制了细胞凋亡因子的表达, 同时也促进了抗凋亡因子的表达, 从而导致或至少部分有助于PLC的发生. Cho等^[16]则认为HBx主要激活了环腺苷酸反应元件结合蛋白H, 后者可促进PLC细胞的增殖, 导致肝癌发生.

第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(*PTEN*)是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 其在肿瘤细胞增殖、凋亡和迁移中发挥重要作用. Zhu等^[17]报道在57%的PLC组织中发现*PTEN*的表达下降, 并且*PTEN*的下调仅与癌组织的组织学分级存

在相关关系(呈明显的负相关, $P = 0.043$, 组织学分级为 I - III期), 而与其他临床病理特征无关. 小鼠的动物实验验证在癌细胞中引入野生型*PTEN*基因可抑制其生长、侵袭及转移^[18]. *PTEN*在细胞质和细胞核均有存在, 但二者特点却不尽相同: PLC中有29%的胞质*PTEN*缺失, 而84%的癌组织和92%的临近正常组织对核*PTEN*的表达却无反应^[17]. 目前认为, PLC主要和胞质*PTEN*相关, 后者可能通过负向调控PI3K/AKT/mTOR信号通路从而抑制PLC细胞的生长^[19].

1.3 细胞信号转导通路 信号转导通路在PLC的发生、发展、转移和预后中均扮演了重要角色, 他也是近年来对PLC致病机制研究的热点领域. 更为重要的是, 对PLC细胞信号通路中关键分子的靶向治疗已成为当下新的研究方向.

1.3.1 Notch信号通路: Notch信号通路是一条影响细胞命运的、高度保守而重要的信号转导通路, 几乎涉及所有细胞的增殖、分化活动和凋亡. 目前研究热点着眼于Notch受体(包括Notch 1-4), 尤其是Notch 1.

Notch受体的表达情况在PLC组织中有明显差异, 细胞质中Notch 1高表达, Notch 2低表达, Notch 3、4无差异; 细胞核中Notch 2、3不表达, Notch 4高表达, Notch 1无差异^[20]. 有研究发现^[21], PLC组织分化程度越高, Notch 1表达越高, 反之亦然, 差异有高度显著性($P < 0.01$). 该文亦指出磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC 3)与Notch 1的表达呈负相关($r = -0.692$, $P = 0.000$), 这说明两者间可能共同影响PLC. 新近有研究^[22]表明, 小鼠肝癌模型中敲除Notch 1后可减少肺转移; 82例PLC患者中, 相对于无肿瘤血管侵犯(A)和TNM分期 I、II 期的患者(B), III、IV 期PLC患者其Notch 1均有高表达($P_A = 0.028$, $P_B = 0.013$). Western blot结果显示, 82例中共有38例(46%)存在Notch 1表达异常, 后者中有67%的患者诱导表达锌指转录因子Snail 1, 抑制表达E钙黏蛋白(E-cadherin). 这些表明异常活化的Notch 1和Notch 1-Snail 1-E-cadherin轴可能与PLC转移密切相关. Zhou等^[23]发现Notch信号通路的抑制剂-DAPT(GSI-IX, 是一种γ分泌酶抑制剂)可能通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的磷酸化过程从而减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2和9和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)的表达, 进一步抑制PLC细胞的侵袭。

1.3.2 和PLC新生血管形成相关的信号通路: PLC组织具有诱导新生血管生成的能力, 肿瘤的生长、浸润、转移都依赖于新生血管的形成, 其侵袭性与新生血管形成能力是平行的, 因此与之相关的信号通路研究甚为重要, 其中尤以血管生长因子受体备受关注, 与PLC的分子靶向治疗均密切相关, 其主要有VEGFR、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、肝细胞生长因子受体(human hepatocyte growth factor receptor, HGFR或c-Met)等。

目前VEGF/VEGFR被认为是最强效的正性调控因子。Rapisarda等^[24]认为对VEGF/VEGFR信号通路在血管生成过程中的重要调节作用的认识引起了大量关于他在肿瘤发病机制中的研究, 如VEGF-A在肿瘤微环境中发挥多种作用, 他促进了肿瘤的生长和转移扩散, 降低治疗的效果。有临床实践表明^[25]VEGF及其下游蛋白P53的高表达可提示PLC预后差, 易复发和转移。PLC两年内发生复发组VEGF、突变型*p53*表达明显高于未复发组($P < 0.05$), PLC中VEGF表达与突变型*p53*表达呈正相关($r = 0.96, P = 0.043$)。Qi等^[26]通过综合分析表明, 相对于未抗VEGF治疗者, 抗VEGF治疗可显著改善OS($P = 0.003$), 无复发生存期(progression-free survival, PFS, $P < 0.001$)和总有效率(overall response rate, ORR, $P = 0.002$)。

EGF是肿瘤血管生成有效的促进因子, 还是体内细胞因子调节网络的启动因子。EGF/EGFR的异常活性已被证明在肿瘤细胞的生长和发展中起着关键作用, 他可促进肿瘤细胞增殖、血管生成、黏附、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡。由于其在肿瘤进展中的多维角色, EGFR家族已成为抗肿瘤治疗的研究热点。EGF/EGFR信号通路的激活能刺激合成和分泌大量的血管生成调节因子, 如VEGF、IL-8等。实验研究^[27]表明, 用EGF刺激肿瘤细胞会导致细胞VEGF的过表达, 这可能与PTEN有关。应用anti-EGFR C225(西妥珠单抗)或PD 15035(EGFR酪氨酸激酶抑制剂)后, VEGF和IL-8水平均显著降低。这些说明了EGF/EGFR信号通路和肿瘤微环境间存在密切关系。

FGF/FGFR信号系统通过调节生长、分化、迁移和血管生成在细胞、组织发育和修

复中起着重要的作用。FGF有多种亚型, FGFR有1-4型。有文献报告在确诊的PLC患者中($n = 34$), 82%的病例显示至少有一个FGF/FGFR家族成员的过表达, 其中59%的患者其FGF 8亚家族(FGF8、FGF17和FGF18)表达上调, 其相应的受体(FGFR2、FGFR3和FGFR4)水平也在绝大多数PLC病例升高。对肿瘤微环境的影响而言, FGF17和FGF18能刺激PLC衍生肌成纤维细胞的生长, FGF8亚家族均可诱导肝血管内皮细胞的增殖和血管形成^[28]。French等^[29]在小鼠实验中发现, FGF19转基因小鼠的后代中若敲除FGFR4则他不会演变成PLC, 可见FGFR4对PLC发生是必须的。该实验还应用了抗FGFR4的单抗-LD1, LD1处理的小鼠肝脏重量显著低于对照组小鼠($P = 0.035$)。故而可见FGF/FGFR的失调对PLC的发生和发展起着重要的作用。

1.3.3 Hedgehog(Hh)信号转导通路: Hh信号通路是经典的胚胎发育和调控的信号通路, 广泛影响细胞分化和再生, 调控细胞增殖、凋亡及迁移。目前研究热点集中在配体和核转录因子。Shh(sonic hedgehog)是由配体基因*Shh*编码的, 在大多数肿瘤组织中Shh的表达水平明显增高, Shh表达沉默后会导致PLC细胞增殖显著减少^[30]。Jeng等^[31]通过动物实验证实Shh信号通路的激活主要发生在肿瘤干细胞, 阻断该通路可成为新的肝癌疗法。核转录因子Gli-1(glioma-associated oncogene homolog 1)与PLC的侵袭和转移密切相关。最新有研究表明^[32]若下调Gli-1的表达可激活MMP-2和MMP-9, E-cadherin出现高表达, 随之Snail则被抑制, 且可阻断上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 故可抑制癌细胞的黏附、迁移及侵袭。更为有趣的是Philips等^[33]报道, 小鼠肝癌模型在应用Hh信号通路选择性拮抗剂GDC-0449后, 肝纤维化和PLC(包括进展期PLC)甚至出现了退化和逆转。这说明针对Hh信号通路的靶向治疗药物, 如环杷明(cyclopamine)等会成为PLC防治的新“武器”。

1.3.4 Hippo信号通路: Hippo信号转导通路在进化上高度保守, 通过调节细胞增殖和凋亡在维持组织器官大小及肿瘤发生方面发挥重要作用。近年来, 越来越多的证据指向这个通路在PLC发生中的作用。

蛋白激酶MST1(Mammalian sterile 20-like kinase 1)是Hippo通路的核心部件。最近的研究

■创新盘点

本文总结了PLC的分子生物学机制和相应的分子靶向药物, 在明确相应的靶分子后, 提出可能参与其中的机制, 尤其注意总结最近的研究成果和突破常规的理念。最终落脚于靶向药物的临床应用, 即明确了适应证, 也不忽视其不良反应。

应用要点

自索拉非尼2005年被食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于晚期PLC患者, 分子靶向药物如雨后春笋般涌现, 他根本上改变了PLC治疗的模式, 靶向药物可使肿瘤细胞生长停滞, 甚至出现逆转, 将来分子靶向药物甚至能成为战胜PLC的“终极武器”。

表 1 分子靶向药物和细胞毒药物的对比

项目	分子靶向药物	细胞毒药物
选择性	特定的Protein或Nucleotide分子	DNA、RNA、Protein分子
特异性	强, 细胞稳定性	弱, 细胞毒性
疗效	某些效果明显	差异性大
不良反应	少有, 如过敏反应、皮疹等	常有, 如胃肠道、骨髓反应, 肝肾损伤, 脱发等

表 2 两类分子靶向药物的比较

项目	TKIs	MAbs
分子特点	小分子, 可通过细胞膜, 可穿过血脑屏障	大分子, 不能通过细胞膜, 不能穿过血脑屏障
特异性	较低, 有多个治疗靶点	较高, 通常只有单一治疗靶点
不良反应	较大, 如腹泻、皮疹、脱发等	较小, 如贫血、疼痛、腹泻等
用法	半衰期短, 可每日给药, 多可口服	半衰期长, 可每周给药, 多需静脉给药
FDA批准率 ^[38]	较低(5%–8%)	较高(18%–29%)
价格	较低廉	较昂贵

FDA: 食品药品监督管理局; TKIs: 酪氨酸激酶抑制剂; MAbs: 单克隆抗体。

表明^[34], MST1转染HepG2细胞后, 其过表达会出现细胞增殖抑制, 促使凋亡发生, 诱导化疗的敏感性。它具有抑癌功能, 该基因的突变或缺失与PLC发生密切相关, 他可能是一个非常具有前途的抗癌靶基因。MST1激活后, 可以磷酸化下游的靶蛋白YAP。转录共激活因子YAP蛋白(Yes-associated protein, YAP)是Hippo通路的关键效应因子。Bai等^[35]发现PLC细胞核内富含YAP。在胆汁酸代谢失衡的小鼠模型上, YAP被激活且过度表达(胆汁酸作为YAP的上游调控因子), 出现肝肿大, 且自发肿瘤几率增大^[36]。更有学者^[37]直接指出YAP在PLC的发生过程中起到了癌基因的作用(病理状态下)。可见, 通过MST 1来抑制YAP的表达可作为抑制PLC发生的一个重要途径。

2 PLC相关分子靶向药物

2.1 分子靶向药物的基本特点 生物学治疗是PLC治疗中除手术、化疗和放疗“三驾马车”外的第四种疗法。分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是一种新兴的生物治疗, 他是利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学特性上的差异(包括基因、酶、信号转导等), 采用封闭受体、抑制血管生成、阻断信号转导通路等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点, 特异

性地抑制肿瘤细胞生长的疗法。分子靶向药物可形象称呼为“分子导弹”, 他与传统的细胞毒药物有很大区别(表1), 他的出现大大丰富了肿瘤治疗的内涵, 也是对经典治疗手段的一个补充。随着对疾病本质的进一步认识和相关分子生物学机制的阐明, PLC的治疗已取得了长足发展。分子靶向药物则从根本上改变了PLC治疗的模式, 靶向药物可寻找到癌症的关键“开关”并闭合他, 从而使肿瘤细胞生长停滞, 甚至出现逆转。自2001年伊马替尼(格列卫®, Imatinib)被美国FDA批准用于白血病后, 新的分子靶向药物和他们的组合不断涌现。对于PLC而言, 当前主流分子靶向药物包括酪氨酸激酶抑制剂(anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors, TKIs)和单克隆抗体(monoclonal antibody, MAbs)两类^[38](表2)。不仅如此, 目前有许多靶向药物正处于不同的临床试验阶段, PLC的靶向治疗研究和临床实践都取得了很大的进展(表3, 4)。

2.2 TKIs

2.2.1 索拉非尼(多吉美®, Nexavar®, Sorafenib): 自1994年开始到2005年, Bayer和Onyx公司仅花了11年完成了Sorafenib自最初的化合物筛选到被FDA批准用于临床。迄今为止, Sorafenib不仅是全球第一个被批准应用于临床的靶向药

表 3 PLC发病分子机制和相关分子靶向药物

相关发病机制		靶向分子	变化	分子靶向药物
细胞信号转导通路				
影响细胞分 化和发育	Notch通路	Notch 1	过表达	DAPT
		Notch 3	过表达	
	Hedgehog通路	Shh	激活、过表达	GDC-0449/Vismodegib
		Smo	激活、过表达	Cyclopomine
		Hhip	LOH或甲基化致下调	
Hippo通路	MST1和2	下调	—	
	YAP	下调	—	
影响细胞增殖	EGF/EGFR通路	EGF/EGFR	上调	Erlotinib, Gefitinib
				Cetuximab, Lapatinib
	HGF/HGFR通路	HGF	上调	SU5416/11274
		HGFR	上调	Cabozantinib(XL184)
	IGF/IGFR通路			Foretinib
		IGF-2	过表达	IMC-A12/Cixutumumab
		IGF-2R	LOH或突变	—
	PI3K/AKT/mTOR通路		致下调	
PIK3CA		突变激活	BKM120	
PTEN		LOH或突变	—	
影响血管生成	FGF		致下调	
		MTORC1	上调	Everolimus, Rapamycin, Sorafenib
		FGF 19	上调	—
	PDGF	FGFR 1/2	上调或突变激活	Brivanib
		PDGFRA	上调	Sorafenib, Sunitinib, Imatinib
		VEGF	上调	Bevacizumab
DNA甲基化 组蛋白修饰	VEGFR2	上调	Sorafenib, Brivanib, Sunitinib	
	DNMTs	过表达	5-aza-CdR	
	HDAC	上调	LBH589/Panobinostat	
			Vorinostat, Romidepsin	

■名词解释

分子靶向药物(molecular targeted agents)可利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学特性的差异,采取针对性阻断,从而影响后续分子调控和信号转导过程,最终抑制肿瘤细胞的生长和增殖。

LOH: 杂合性缺失; PLC: 原发性肝癌; EGFR: 表皮生长因子受体; HGFR: 肝细胞生长因子受体; IGFR: 类胰岛素生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; PDGF: 血小板衍生因子; VEGF: 血管内皮生长因子; DNMTs: DNA甲基转移酶; HDAC: 组蛋白乙酰化酶。

物,也是唯一获批的用于晚期肝癌患者的分子药物。他是一个多靶点的信号转导抑制剂,包括Ras/Raf/MEK/ERK信号通路、VEGFR-2和PDGF- β 、c-KIT、FLT-3等,从而发挥抑制PLC细胞增殖和抗血管生成的双重作用。

已有两项全球性、大规模临床试验证实了Sorafenib对PLC的疗效,分别是SHARP study和Asia-Pacific studies^[39,40],这两个试验说明了Sorafenib可作为晚期PLC首选的靶向治疗药物,但是对中期PLC其作用不甚清楚,而且只有少数Child-Pugh B级的患者包括在试验中,因此这组患者的疗效和安全性难以评估^[41]。

目前的研究多集中于Sorafenib和其他药物的组合治疗。Abou-Alfa^[42]报道Sorafenib联合TACE能明显提高对晚期PLC的疗效。Sansomno

等^[43]报道对Child-Pugh A级PLC患者($n = 31$)行Sorafenib联合TACE治疗,对照组给予安慰剂联合TACE。结果实验组的至疾病进展时间(time to progress, TTP)为9.2 mo,而对照组为4.9 mo。还有报道Sorafenib联合阿霉素、奥曲肽、奥沙利铂、吉西他滨等,所有这些报告都指出联合用药的优势超过单用,但这些研究均存在样本例数过小的问题^[40]。

另外一个不容忽视的问题是Sorafenib的不良反应。在SHARP study中,腹泻(发生率39%)、乏力(22%)和手足皮肤反应(21%)为常见的不良反应^[41],我国解放军总医院的统计^[44]表明Sorafenib联合TACE其不良反应为:手足皮肤反应(84.5%)、腹泻(66.2%)、乏力(71.6%)。此外,还有致死性反应,如出血、心

同行评价

文章覆盖面广, 从肝癌的发生、机制分析以及相关通路, 分子靶点治疗做了一个系统的描述, 具有重要的学术价值。

表 4 部分III期临床试验的分子靶向药物

年份	病例数(试验组和对照组)	总生存期(mo)
2008	Sorafenib: 299 Placebo: 303	Sorafenib: 10.7 Placebo: 7.9
2009	Sorafenib: 150 Placebo: 76	Sorafenib: 6.5 Placebo: 4.2
2012	Sorafenib: 358 Erlotinib: 362	Sorafenib: 8.5 Erlotinib: 9.5
2013	Sorafenib: 544 Sunitinib: 530	Sorafenib: 10.2 Sunitinib: 7.9
2013	Sorafenib: N/A Linifanib: N/A	Sorafenib: 9.8 Linifanib: 9.1
2013	Sorafenib: 578 Brivanib: 577	Sorafenib: 9.9 Brivanib: 9.5
2013	Brivanib: 263 Placebo: 132	Brivanib: 9.4 Placebo: 8.3

衰、脑梗死等。有报道称^[45], 与空白对照组($n = 435$)相比, Sorafenib组($n = 2856$)引起的致死性不良反应的相对危险度为2.68。但是Song等^[46]却认为, Sorafenib的不良反应可用于监测尚未报告的潜在疗效, 不良反应的出现提示患者的OS会延长(风险比为0.345)。

2.2.2 舒尼替尼(索坦, Sunitinib): Sunitinib是一种高选择性、多靶向性的TKIs。Calero等^[47]通过实验证实Sunitinib通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞表现出强大的抗肿瘤活性, 可以显著抑制裸鼠皮下移植瘤的生长, 具有抗血管生成作用。具体地说, Serova证实Sunitinib能抑制VEGF信号通路^[48], Piscazzi发现Sunitinib可作用于PDGF和RAS/RAF/ERK信号通路^[49], Fenton则发现Sunitinib抑制了MEK/ERK和SAPK/JNK通路^[50]。

不仅如此, 更有临床实践表明^[51], 对于中晚期PLC患者($n = 34$)给予Sunitinib治疗后50%的患者病情未进展, 缓解率为2.9%, PFS为3.9 mo, OS为9.8 mo。近来, 国内也有不少报道Sunitinib的疗效和不良反应的文献。可见, 继续深入研究其临床价值亦是PLC将来的研究重点之一。

2.2.3 布立尼布(Brivanib): Brivanib是一种针对VEGFR及FGFR的选择性双重抑制剂, 他对PLC细胞有较强的抗肿瘤生成和血管生成的作用, 此外对存在Sorafenib抗性的PLC移植模型, 他也有一定的抗癌性。Finn等^[52]对晚期PLC患者给予Brivanib作为二线治疗, 结果显示肿瘤反应率为4.3%, DCR为45.7%, 中位OS为9.79 mo, 中位TTP为2.7 mo, 最常见的不良反应是疲劳、食欲下降和消化系反应, 并最终得出结论: Brivanib是安全有效的, 有希望和Sorafenib一样成为晚期PLC的一线药物。另一项研究的结果却有所不同^[53]。Llovet选取了395

例经Sorafenib治疗或治疗后出现进展或无法耐受的晚期PLC患者, 实验组口服Brivanib, 对照组使用安慰剂。研究结果显示, Brivanib组的中位OS为9.4 mo, TTP为4.2 mo; 安慰剂组中位OS为8.2 mo, TTP为2.7 mo。风险比为0.81。该研究表明, Brivanib虽可改善TTP, 并不能显著改善OS, 即表示Brivanib无法延长晚期PLC患者生命。

2.3 MAbs 用于PLC治疗的MAbs种类繁多, 如贝伐单抗(阿瓦斯汀, Bevacizumab, Avastin), 他主要作用于VEGF, 是第一个被FDA批准用于临床的抗血管生成药物, 早期虽有关于其疗效的报道, 但由于不良反应严重, 目前尚无III期试验。西妥昔单抗(爱必妥, Cetuximab, Erbitux)是第一个获准上市的靶向MAbs, 可竞争性阻断EGF和其他配体。Geng等^[54]报道了Cetuximab联合雷帕霉素在体外和体内均可抑制肝癌生长, 对HepG2移植瘤小鼠可明显抑制肝癌的发展进程, 提高其存活率。

这里尤其值得一提的是我国自主生产的美妥昔单抗(利卡汀®, Metuximab, Licartin®), 他是全球第一个批准上市的用于治疗中晚期PLC的RIT靶向药物。Licartin的治疗作用首先基于Metuximab能特异性、高选择性地与HAb18G/CD147结合, 他对MMPs、VEGF等有明显抑制效果。其次Metuximab标记的放射性核素¹³¹I被带至PLC表面, 通过其发射的β射线的电离辐射生物学效应实现了对癌细胞的靶向杀伤。Wu等^[55]采用Licartin联合TACE对晚期肝癌患者($n = 110$)进行治疗, 其6、12、18 mo的生存率分别为92.1%、84.2%、63.8%, 较单纯TACE组有显著提高。Bian等^[56]对比了PLC患者接受RFA后联合应用Licartin($n = 62$)及单纯RFA组($n = 65$)后发现, 术后1年和2年的复发率分别为试验组是31.8%和58.5%, 对照组分别为56.3%和70.9%, TTP分别是17 mo和10 mo, 可

见Licartin能降低RFA术后复发率($P = 0.03$)。孙志为课题组提出了对于PLC术后患者经门静脉泵灌注Licartin防止复发的新思路。初步研究结果表明, 在随访期内Licartin组复发率低于门静脉灌注化疗组, 平均无瘤生存期长于化疗组。经门静脉泵灌注Licartin未见明显的毒性反应, 大部分患者能够耐受, 这是一种比较理想、可重复的治疗方法。

2.4 其他药物 依维莫斯(Everolimus)是雷帕霉素的衍生物, 是mTOR蛋白的抑制剂。有报道对28例晚期PLC患者予以Everolimus治疗, 实验组的PFS是3.8 mo, OS是8.4 mo^[57]。目前正在进行对Sorafenib无效的PLC患者使用Everolimus用于二线治疗的临床试验。

硼替佐米(万珂, Bortezomib, Velcade)主要抑制26S的蛋白酶体(proteasome)。新近有报道^[58] PLC细胞HepG2经过Bortezomib干预后, 促细胞增殖的转录因子E2F家族成员E2F1下降80%以上, 而抗增殖的E2F6水平则明显增加。

3 结论

自Sorafenib被批准用于治疗晚期肝癌患者以来, 随着分子生物学机制和其他基础医学理论的不进展(特别是信号转导通路的新理论), 大规模的临床试验已经或亟待进行, 分子靶向治疗及相关的药物不断闪现亮点, 在改善疗效和提高总生存期等方面均取得了巨大成就, 如前文提及的Sunitinib将来可能和Sorafenib一样大放异彩^[40]。

但是也不可否认靶向药物的发展存在多方面问题。首先是“靶”的问题, 这基于PLC分子机制的复杂性。其次是如何提高靶向性, 避免“非靶向作用”及其引起的不良反应。目前PLC的靶向治疗还难以和乳腺癌、肺癌一样, 在治疗前明确相应的靶向指标。同时由于个体的差异性和反应性不同, 如何从整体水平提高药物治疗的有效率也是当前面临的难题。最后, 靶向药物研发的高投入、高成本及昂贵的售价也将限制他的广泛运用。

未来分子靶向药物的发展趋势如下: (1)强强联合: 靶向药物之间的联用, 起“合力杀敌”的效果。目前已有Sorafenib联用阿霉素的研究^[40]; (2)新老联合: 传统的治疗手段和靶向治疗密切结合, 从不同层面着手, 提高肝癌治疗的效果, 预防复发。如Sorafenib联合TACE治疗^[39]; (3)内外联合: 从学科间的联系着手, 强调

肝癌的多学科联合诊疗(multidisciplinary team, MDT)模式。如靶向治疗可以和基因治疗, 纳米技术等密切结合。

PLC是一个高度异质化的肿瘤, 尽管已有诸多的研究成果和新进展, PLC的发生和发展机制仍然是不明确的, 故而有效防治仍困难重重。但是生物治疗已然成为当前必要的手段之一, 可以预见分子靶向药物治疗必是明日生物治疗的新热点, 也必将成为将来PLC治疗的发展方向。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 3 Moeini A, Cornella H, Villanueva A. Emerging signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 83-93 [PMID: 24159576 DOI: 10.1159/0003424-05]
- 4 Shirahata A, Fan W, Sakuraba K, Yokomizo K, Goto T, Mizukami H, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y, Hibi K. MACC 1 as a marker for vascular invasive hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 777-780 [PMID: 21498695]
- 5 Huang J, Zheng DL, Qin FS, Cheng N, Chen H, Wan BB, Wang YP, Xiao HS, Han ZG. Genetic and epigenetic silencing of SCARA5 may contribute to human hepatocellular carcinoma by activating FAK signaling. *J Clin Invest* 2010; 120: 223-241 [PMID: 20038795 DOI: 10.1172/JCI38012]
- 6 Heller G, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 95-107 [PMID: 20099008 DOI: 10.1007/s10555-010-9203-x]
- 7 Venturelli S, Berger A, Weiland T, Zimmermann M, Häcker S, Peter C, Wesselborg S, Königsrainer A, Weiss TS, Gregor M, Fulda S, Lauer UM, Bitzer M. Dual antitumour effect of 5-azacytidine by inducing a breakdown of resistance-mediating factors and epigenetic modulation. *Gut* 2011; 60: 156-165 [PMID: 21106551]
- 8 ElHefnawi M, Soliman B, Abu-Shahba N, Amer M. An integrative meta-analysis of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2013; 11: 354-367 [PMID: 24287119 DOI: 10.1016/j.gpb.2013.05.007]
- 9 Zhou P, Huang G, Zhao Y, Zhong D, Xu Z, Zeng Y, Zhang Y, Li S, He F. MicroRNA-363-mediated downregulation of S1PR1 suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal* 2014; 26: 1347-1354 [PMID: 24631531 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.02.020]
- 10 Ding J, Huang S, Wu S, Zhao Y, Liang L, Yan M, Ge C, Yao J, Chen T, Wan D, Wang H, Gu J, Yao M, Li J, Tu H, He X. Gain of miR-151 on chromosome 8q24.3 facilitates tumour cell migration and

- spreading through downregulating RhoGDI A. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 390-399 [PMID: 20305651 DOI: 10.1038/ncb2039]
- 11 Xie K, Liu J, Chen J, Dong J, Ma H, Liu Y, Hu Z. Methylation-associated silencing of microRNA-34b in hepatocellular carcinoma cancer. *Gene* 2014; 543: 101-107 [PMID: 24704024 DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.059]
- 12 He C, Xu J, Zhang J, Xie D, Ye H, Xiao Z, Cai M, Xu K, Zeng Y, Li H, Wang J. High expression of trimethylated histone H3 lysine 4 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1425-1435 [PMID: 22406368 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.11.003]
- 13 Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011; 17: 12-20 [PMID: 20844838 DOI: 10.2119/molmed.2010.00103]
- 14 Ma L, Chua MS, Andrisani O, So S. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: an update and future therapy perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 333-345 [PMID: 24574704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.333]
- 15 Wang Q, Xu Y, Zhou W, Zhong L, Wen Z, Yu H, Chen S, Shen J, Chen H, She Q, Jiang J, Miao J, Wei W. The Viral Oncoprotein HBx of Hepatitis B virus Promotes the Growth of Hepatocellular Carcinoma through Cooperating with the Cellular Oncoprotein RMP. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 1181-1192 [PMID: 25516716 DOI: 10.7150/ijbs.10275]
- 16 Cho HK, Kim SY, Kyaw YY, Win AA, Koo SH, Kim HH, Cheong J. HBx induces the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via AP1 overexpressed by ER stress. *Biochem J* 2014 Nov 27. [Epub ahead of print] [PMID: 25428452]
- 17 Zhu X, Qin X, Fei M, Hou W, Greshock J, Bachman KE, Wooster R, Kang J, Qin CY. Combined Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) Loss and Fatty Acid Synthase (FAS) Overexpression Worsens the Prognosis of Chinese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9980-9991 [PMID: 22949843 DOI: 10.3390/ijms13089980]
- 18 Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 289-301 [PMID: 21430697 DOI: 10.1038/nrc3037]
- 19 Ocana A, Vera-Badillo F, Al-Mubarak M, Templeton AJ, Corrales-Sanchez V, Diez-Gonzalez L, Cuenca-Lopez MD, Seruga B, Pandiella A, Amir E. Activation of the PI3K/mTOR/AKT pathway and survival in solid tumors: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95219 [PMID: 24777052 DOI: 10.1371/journal.pone.0095219]
- 20 Gao J, Song Z, Chen Y, Xia L, Wang J, Fan R, Du R, Zhang F, Hong L, Song J, Zou X, Xu H, Zheng G, Liu J, Fan D. Deregulated expression of Notch receptors in human hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 114-121 [PMID: 17920003]
- 21 Zittermann SI, Capurro MI, Shi W, Filmus J. Soluble glypican 3 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2010; 126: 1291-1301 [PMID: 19816934 DOI: 10.1002/ijc.24941]
- 22 Wang XQ, Zhang W, Lui EL, Zhu Y, Lu P, Yu X, Sun J, Yang S, Poon RT, Fan ST. Notch1-Snail1-E-cadherin pathway in metastatic hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2012; 131: E163-E172 [PMID: 22052196 DOI: 10.1002/ijc.27336]
- 23 Zhou L, Wang DS, Li QJ, Sun W, Zhang Y, Dou KF. Downregulation of the Notch signaling pathway inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by inactivation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and vascular endothelial growth factor. *Oncol Rep* 2012; 28: 874-882 [PMID: 22736202 DOI: 10.3892/or.2012.1880]
- 24 Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. *Adv Cancer Res* 2012; 114: 237-267 [PMID: 22588059 DOI: 10.1016/B978-0-12-386503-8.00006-5]
- 25 高建芝, 杜经丽, 李佳, 姬翔, 韦立新. VEGF相关信号通路在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 75-78
- 26 Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. The role of anti-VEGF agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tumour Biol* 2014; 35: 7675-7683 [PMID: 24801910 DOI: 10.1007/s13277-014-2037-3]
- 27 Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 15-31 [PMID: 22239438 DOI: 10.1517/14728222.2011.648617]
- 28 Gauglhofer C, Sagmeister S, Schrottmaier W, Fischer C, Rodgarkia-Dara C, Mohr T, Stättner S, Bichler C, Kandioler D, Wrba F, Schulte-Hermann R, Holzmann K, Grusch M, Marian B, Berger W, Grasl-Kraupp B. Up-regulation of the fibroblast growth factor 8 subfamily in human hepatocellular carcinoma for cell survival and neoangiogenesis. *Hepatology* 2011; 53: 854-864 [PMID: 21319186 DOI: 10.1002/hep.24099]
- 29 French DM, Lin BC, Wang M, Adams C, Shek T, Hötzel K, Bolon B, Ferrando R, Blackmore C, Schroeder K, Rodriguez LA, Hristopoulos M, Venook R, Ashkenazi A, Desnoyers LR. Targeting FGFR4 inhibits hepatocellular carcinoma in preclinical mouse models. *PLoS One* 2012; 7: e36713 [PMID: 22615798 DOI: 10.1371/journal.pone.0036713]
- 30 Efroni S, Meerzaman D, Schaefer CF, Greenblum S, Soo-Lyu M, Hu Y, Cultraro C, Meshorer E, Buetow KH. Systems analysis utilising pathway interactions identifies sonic hedgehog pathway as a primary biomarker and oncogenic target in hepatocellular carcinoma. *IET Syst Biol* 2013; 7: 243-251 [PMID: 24712101]
- 31 Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, Yu MC, Hsiao HI, Chang FY, Tsai HH. Activation of the sonic hedgehog signaling pathway occurs in the CD133 positive cells of mouse liver cancer Hepa 1-6 cells. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1047-1055 [PMID: 23950652 DOI: 10.2147/OTT.S44828]
- 32 Chen JS, Li HS, Huang JQ, Zhang LJ, Chen XL, Wang Q, Lei J, Feng JT, Liu Q, Huang XH. Down-regulation of Gli-1 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion. *Mol Cell Biochem* 2014; 393: 283-291 [PMID: 24792036 DOI: 10.1007/s11010-014-2071-x]

- 33 Philips GM, Chan IS, Swiderska M, Schroder VT, Guy C, Karaca GF, Moylan C, Venkatraman T, Feuerlein S, Syn WK, Jung Y, Witek RP, Choi S, Michelotti GA, Rangwala F, Merkle E, Lascola C, Diehl AM. Hedgehog signaling antagonist promotes regression of both liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in a murine model of primary liver cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23943 [PMID: 21912653 DOI: 10.1371/journal.pone.0023943]
- 34 Xu C, Liu C, Huang W, Tu S, Wan F. Effect of Mst1 overexpression on the growth of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and the sensitivity to cisplatin in vitro. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45: 268-279 [PMID: 23419720 DOI: 10.1093/abbs/gmt006]
- 35 Bai H, Gayyed MF, Lam-Himlin DM, Klein AP, Nayar SK, Xu Y, Khan M, Argani P, Pan D, Anders RA. Expression of Yes-associated protein modulates Survivin expression in primary liver malignancies. *Hum Pathol* 2012; 43: 1376-1385 [PMID: 22436626 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.001]
- 36 Anakk S, Bhosale M, Schmidt VA, Johnson RL, Finegold MJ, Moore DD. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis. *Cell Rep* 2013; 5: 1060-1069 [PMID: 24268772 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.10.030]
- 37 Zhang X, Grusche FA, Harvey KF. Control of tissue growth and cell transformation by the Salvador/Warts/Hippo pathway. *PLoS One* 2012; 7: e31994 [PMID: 22359650 DOI: 10.1371/journal.pone.0031994]
- 38 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426 [PMID: 21406195 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.006]
- 39 Galuppo R, Ramaiah D, Ponte OM, Gedaly R. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma: what can we target? *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1688-1697 [PMID: 24573715 DOI: 10.1007/s10620-014-3058-x]
- 40 Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4115-4127 [PMID: 24764650 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4115]
- 41 Kudo M. Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: clinical practice. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 242-255 [PMID: 20509038 DOI: 10.1007/s10147-010-0089-y]
- 42 Abou-Alfa GK. TACE and sorafenib: a good marriage? *J Clin Oncol* 2011; 29: 3949-3952 [PMID: 21911718 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9651]
- 43 Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17: 359-366 [PMID: 22334456 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0313]
- 44 王燕, 王茂强, 刘凤永, 王志军, 段峰, 宋鹏. 索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白亚组的疗效观察. *中华临床医师杂志* 2012; 6: 1729-1732
- 45 Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 871-877 [PMID: 22312105 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1195]
- 46 Song T, Zhang W, Wu Q, Kong D, Ma W. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1233-1238 [PMID: 21941188 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834bd2d0]
- 47 Calero R, Morchon E, Johnsen JI, Serrano R. Sunitinib suppress neuroblastoma growth through degradation of MYCN and inhibition of angiogenesis. *PLoS One* 2014; 9: e95628 [PMID: 24759734 DOI: 10.1371/journal.pone.0095628]
- 48 Serova M, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, Dos Santos C, Riveiro ME, Slimane K, Faivre S, Raymond E. Benchmarking effects of mTOR, PI3K, and dual PI3K/mTOR inhibitors in hepatocellular and renal cell carcinoma models developing resistance to sunitinib and sorafenib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1297-1307 [PMID: 23479136 DOI: 10.1007/s00280-013-2129-6]
- 49 Piscazzi A, Costantino E, Maddalena F, Natalicchio MI, Gerardi AM, Antonetti R, Cignarelli M, Landriscina M. Activation of the RAS/RAF/ERK signaling pathway contributes to resistance to sunitinib in thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E898-E906 [PMID: 22442268 DOI: 10.1210/jc.2011-3269]
- 50 Fenton MS, Marion KM, Salem AK, Hogen R, Naeim F, Hershman JM. Sunitinib inhibits MEK/ERK and SAPK/JNK pathways and increases sodium/iodide symporter expression in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20: 965-974 [PMID: 20629553 DOI: 10.1089/thy.2010.0008]
- 51 Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, Sindhiani V, Blaszkowsky LS, Yoon SS, Lahdenranta J, Bhargava P, Meyerhardt J, Clark JW, Kwak EL, Hezel AF, Miksad R, Abrams TA, Enzinger PC, Fuchs CS, Ryan DP, Jain RK. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3027-3035 [PMID: 19470923]
- 52 Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudelet C, Manekas D, Park JW. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2090-2098 [PMID: 22238246 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1991]
- 53 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
- 54 Geng J, Li X, Lang X, Qiao C, Hu M, Yang J, Feng J, Lv M. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 377-385 [PMID: 24325131 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500389]

- 55 Wu L, Yang YF, Ge NJ, Shen SQ, Liang J, Wang Y, Zhou WP, Shen F, Wu MC. Hepatic arterial iodine-131-labeled metuximab injection combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data from 110 patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 657-663 [PMID: 21204759 DOI: 10.1089/cbr.2010.0801]
- 56 Bian H, Zheng JS, Nan G, Li R, Chen C, Hu CX, Zhang Y, Sun B, Wang XL, Cui SC, Wu J, Xu J, Wei D, Zhang X, Liu H, Yang W, Ding Y, Li J, Chen ZN. Randomized trial of [131I] metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju239 [PMID: 25210200 DOI: 10.1093/jnci/dju239]
- 57 Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, Jors KR, Fuchs CS, Iafrate AJ, Borger DR, Ryan DP. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5094-5102 [PMID: 21538343 DOI: 10.1002/cncr.26165]
- 58 Baiz D, Dapas B, Farra R, Scaggiante B, Pozzato G, Zanconati F, Fiotti N, Consoloni L, Chiaretti S, Grassi G. Bortezomib effect on E2F and cyclin family members in human hepatocellular carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 795-803 [PMID: 24574752 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.795]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

胆管上皮细胞免疫功能的研究进展

章 权, 于 宏, 吴硕东

章权, 于宏, 吴硕东, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科 辽宁省沈阳市 110004

章权, 在读硕士, 主要从事胆道上皮细胞先天免疫与胆道疾病相关性的研究。

作者贡献分布: 本文综述由章权与于宏完成; 吴硕东审核。

通讯作者: 于宏, 教授, 副主任医师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科。

yuhong1973@163.com

电话: 024-9661531211

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-12-31

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Immune function of biliary epithelial cells

Quan Zhang, Hong Yu, Shuo-Dong Wu

Quan Zhang, Hong Yu, Shuo-Dong Wu, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hong Yu, Professor, Associate Chief Physician, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. yuhong1973@163.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-12-31

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

Biliary epithelial cells (BECs) are the epithelial cells lining the bile duct, constituting the biliary system's first line of defense against pathogenic microorganisms. BECs can express many kinds of pathogen recognition receptors, activate intracellular signal transduction pathways, initiate the internal microbial defense system, including the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines and antibacterial peptide synthesis, and maintain the integrity of the biliary epithelium. By expressing and releasing adhesion molecules and immune mediators, BECs interact with

other cells in the liver, such as lymphocytes and Kupffer's cells. BECs are involved in a complex feedback mechanism of liver cells and thereby regulate the response to microbial infection. BECs actively participate in the biliary duct mucosal immunity and form an important component of liver immunity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary epithelial cells; Immune; Toll-like receptors; Small RNAs

Zhang Q, Yu H, Wu SD. Immune function of biliary epithelial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 925-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.925>

摘要

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC), 是衬复在胆管内的上皮细胞, 他构成胆道系统对病原微生物的第一道防线。最新进展表明, BEC可以表达多种病原体识别受体, 并能激活细胞内的信号转导通路, 启动内在的抗病原微生物的防御系统, 包括释放促炎细胞因子和趋化因子, 合成抗菌肽和维护胆道上皮的完整性。BEC通过表达和释放细胞内的黏附分子和免疫介质与肝脏内的其他细胞(如淋巴细胞和枯否氏细胞)相互作用。他是一个涉及BEC和肝细胞的错综复杂的反馈机制, 并调节BEC在微生物感染中的反应。因此, BEC积极参与胆道系统胆管黏膜免疫, 构成了肝脏整体免疫的一部分。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆管上皮细胞; 免疫; Toll样受体; 小分子RNA

背景资料

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)相关免疫学功能, 包括可以表达多种病原体识别受体, 并能激活细胞内的信号转导通路, 启动内在的抗病原微生物的防御系统, 包括释放促炎细胞因子和趋化因子, 合成抗菌肽和维护胆道上皮的完整性。

同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

研发前沿

细胞因子及趋化因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α)、白介素-6(interleukin-6)及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)如TGF- β 在胆管上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition)及与其他类型细胞Crosstalk中扮演着重要的作用. 这也是目前BEC功能及胆管病研究的热点.

核心提示: 虽然取得了一些进展, 我们对胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)免疫功能的认识仍然存在很多不足. 目前的研究看来, 人类BEC表达大多数类型的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs), 而其他上皮细胞表达TLRs的数量却有限. BEC如何协调这些TLRs的信号衰减过度的免疫反应的同时, 还能立即启动免疫反应, 防止微生物感染, 是了解胆道黏膜动态平衡的关键.

章权, 于宏, 吴硕东. 胆管上皮细胞免疫功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 925-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.925>

0 引言

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)是内覆在肝内外胆管内且具有特异性的分泌和排泄功能的上皮细胞, 约占肝细胞总数的3%-5%^[1]. 在正常条件下人的胆汁是无菌的, 然而一方面胆道开口于十二指肠, 肠道内的细菌可以直接逆行进入胆道^[2]. 另一方面肠道细菌也可能经过肠黏膜屏障通过门静脉进入胆道系统^[3]. 为了防止病原体的感染, 胆道系统对于进入的病原体具有不同的防御机制. 其中先天免疫在其中具有重要作用. 先天免疫最初被认为存在于有限的树突状细胞和巨噬细胞等免疫活性细胞^[4], 然而关于胆道先天免疫的最新研究^[5,6]表明, BEC表达多种病原体识别受体, 如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR), 从而激活病原体模式识别受体相关的细胞内信号转导通路的一些黏附分子的表达, 导致炎症介质(例如上皮细胞的免疫反应, 细胞因子/趋化因子)和抗菌肽的合成和释放, 启动上皮免疫反应对抗微生物的感染^[5,6]. 在这过程中需要上皮细胞保持完整性, 以及胆道与肝脏内其他免疫细胞之间的相互联系, 由此可见BEC在胆道系统的防御反应机制中具有重要作用.

本文总结了目前对于BEC免疫功能的理解, 包括BEC在对抗微生物感染中各种调控机制, 重点在于与TLR相关的BEC的免疫.

1 BEC的免疫作用

进入胆道系统的病原微生物通过结合BEC表面的病原体识别受体激活细胞内的信号级联进而启动一系列BEC的免疫反应, 包括释放促炎细胞因子、趋化因子以及黏附分子, 促进胆

道炎症反应, 并与肝脏中其他免疫细胞相互作用, 从而产生抗微生物肽导致胆道系统直接的抗菌反应. 此外, 很多证据^[7]表明, 相关的BEC中的细胞内信号途径的激活参与维持胆管上皮屏障的完整性.

1.1 细胞因子和趋化因子的分泌 人类BEC可以表达如 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-4、IL-6和IL-17等细胞因子, 在促炎症因子, 如IL-1和TNF- α 的刺激下, 表达和分泌IL-8和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)^[8]是嗜中性粒细胞、单核细胞和T细胞重要的趋化剂. 这些细胞因子和趋化因子通常是BEC在病理条件下产生和分泌的^[9]. 在肝损伤的过程中, BEC可以分泌如人类生长因子、血小板源性生长因子BB、肿瘤生长因子- β 2、结缔组织生长因子和内皮素-1等因子^[10]. TLR信号通路参与诱导BEC细胞因子和趋化因子的产生^[11]. 例如, 内毒(lipopolysaccharide, LPS)通过激活小鼠肝内BEC TLR4, 诱导表达和分泌IL-12和TNF- α ; 培养的人BEC在卡式孢子虫感染条件下分泌细胞因子和趋化因子, 激活T细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞, 也是依赖于TLR2和TLR4的表达以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活^[12].

1.2 表面黏附分子的表达 BEC表面黏附分子的表达可以调节BEC与肝脏中其他类型免疫细胞的相互作用. 正常人体BEC可以表达某些细胞表面黏附分子, 如白细胞功能抗原(leukocyte function-associated antigen, LFA)-3、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-I 和 HLA-II. 在一些炎症性胆管疾病, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎中, BEC的黏附分子的表达会明显增强, 此外, 在胆道系统微生物的感染中通常伴有BEC黏附分子的表达增强. 体外培养的人BEC中HLA-I 在巨细胞病毒感染后表达增加^[13]. BEC表达的黏附分子允许淋巴细胞识别和黏附, 继而激活淋巴细胞的细胞毒性效应, 因此, 在这样的交互调节机制的存在下, 胆道系统的炎症反应才具有一定的强度和定位准确性.

1.3 作为抗原提呈细胞的作用 不同于其他类型的上皮细胞, BEC能表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II类分子, 具有作为抗原提呈细胞的潜力, 这种

表达会在BEC受到损伤或是在IFN- γ 和IL-1的刺激下表达增加^[14]。然而, 抗原提呈细胞与树突状细胞之间高效的相互作用, 需要抗原提呈细胞表达MHC II类共刺激分子, 例如B7家族的成员。MHC II单独表达不足以进行抗原提呈, T细胞通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)作用启动继而增生需要一个共刺激信号, 已证实CD28和淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)受体起着T细胞上的共刺激信号受体的作用, 他们都属于B7家族成员, 其中还包括B7-1(CD80)、B7-2(CD86)。研究^[15]表明, BEC在正常状态下表达低水平的B7家族成员。

事实上, 胆道上皮屏障是由一层单一的、连续的BEC组成, 在抗原的处理和表达上不同于肠上皮及其他上皮细胞。BEC在胆道系统感染过程中, 作为抗原提呈细胞也是合理的。

1.4 抗菌分子的产生和分泌

1.4.1 人类 β -防御素(human beta defenses, HBDs): 防御素是具有抗菌活性的小阳离子肽(2-6 kDa), 通过破坏细胞膜杀灭病原体^[16]。防御素根据其结构被分为两大组, α -防御素和 β -防御素, α -防御素广泛存在于小肠中性粒细胞和潘氏细胞。 β -防御素1到 β -防御素6, 已确定在人体中表达^[17], HBD-1可以持续表达, HBD-2和HBD-3是由细菌和病毒的产物和细胞因子的诱导产生的。HBD-4比HBD-1、HBD-2或HBD-3的表达更有限, 细菌感染可以上调其表达。HBD-5和HBD-6存在于附睾和呼吸道。因此, HBDs在宿主防御细菌感染的上皮屏障中发挥了至关重要的作用。

在一项调查研究^[17]中显示, 培养的人BEC中可以表达HBD-1和HBD-2, 在人类肝脏标本, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎或慢性丙型肝炎, HBD-1蛋白在肝细胞和肝内胆管细胞都有表达。HBD-1蛋白在正常和患病的胆汁中都有表达, 表明HBD-1在肝胆系统防御中起着一般的抗菌作用。相比之下, HBD-2在正常人的胆管或肝细胞没有检测到, HBD-2被确定在胆管胆管炎, 肝内胆管结石患者中表达。在SV40转化人BEC株中HBD1-3表达得到了进一步证实, HBD-1和HBD-3在胆道系统一般的抗菌作用中发挥作用, 这一点类似于其他上皮细胞; 然而, HBD-2在TLR诱导下表达, 可以为BEC在关键时刻的抗微生物感染提供帮助^[18]。

1.4.2 MX蛋白: MX蛋白是在许多物种中干扰素诱导抗病毒免疫的关键组成部分。他们属于GTP酶, 参与胞内囊泡运输和细胞器的动态平衡。对于RNA病毒, 包括流感病毒和布尼亚病毒, 一些MX GTP酶具有广泛的抗病毒活性。MX的GTP酶通过识别核衣壳样结构检测病毒感染, 使这些病毒不能产生新的病毒^[19]。

在枯否细胞、淋巴细胞和肝细胞中表达MX蛋白, 研究^[20-22]表明, BEC在病理条件下也表达MX蛋白。在正常人肝组织中, 只有少量的枯否氏细胞, 能够表达MxA蛋白(人的Mx蛋白分为MxA和MxB, MxA有抗病毒活性, MxB无抗病毒活性)。相比之下, 在慢性肝病患者和暴发性肝衰竭中, 枯否细胞和BEC表达大量的MxA蛋白, BEC表达MxA蛋白与表达干扰素具有相关性。事实上, 在大多数情况下, 在慢性肝病、暴发性肝衰竭患者的BEC上MxA蛋白阳性也表现出干扰素的表达的增加。最近, TLR和干扰素信号诱导BEC表达MxA蛋白, 在体内和体外胆道感染模型中已被证实。早期胆道闭锁的患者与对照组相比^[23,24], 无论是在mRNA和蛋白水平, TLR7和MxA均显著增加。用呼肠孤病毒以及TLR3的配体刺激培养的人BEC, 诱导一种强效的抗病不良反应, 可以使IFN- β 1和MxA蛋白表达增加^[21]。

1.4.3 分泌型免疫球蛋白A(secreted immunoglobulin A, sIgA): sIgA是黏膜免疫系统具有特征性并且起主要作用的免疫球蛋白, 并参与黏膜表面的免疫保护。胆汁中的主要免疫球蛋白是sIgA, 尽管IgM和IgG在胆汁中也有表达, 但表达的水平很低。将sIgA运送进胆道是通过受体介导的分泌组件完成的。一些动物(大鼠、小鼠和兔), 分泌组件在肝细胞表面合成和分泌, 再输送sIgA到胆小管表达。在其他动物(狗、豚鼠、羊等)以及在人类中, 分泌组件未在肝细胞中表达, 他是一个与BEC有关的过程。sIgA通过BEC进入胆汁的运送是人类胆道黏膜免疫中一个重要的组成部分^[7], IgAs可能是BEC的一个保护因素, 通过防止病原体或其毒素在BEC的表面附着发挥作用^[15]。研究^[25]表明, 天然型IgA可以防御胆汁中的多种肠道细菌, 在实验动物的胆汁中, 接种各种抗原后, 可以检测到特异性IgA抗体分泌进入肠腔或肠淋巴组织。IgAs此功能可能归因于他们能与循环抗原形成免疫复合物, 减少病原体引起的全身性反应以及慢性炎症。IgA也与细胞内病原体进入

创新盘点

对Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)特别是TLR在BEC相关免疫学功能中发挥作用的阐述。

应用要点

BEC相关免疫学功能及信号途径在肝胆管结石中的作用得到证实, 则可以为我们寻找预防和治疗肝胆管结石的新的靶点提供重要的理论依据。

BEC的胞吞作用有关。

1.5 胆管上皮屏障的完整性维护

1.5.1 BEC增殖: BEC增殖是维持胆道系统完整性的一个重要机制。他发生在炎症, 再生和肝损伤修复等病理条件下, 从而调节肝损害的进程^[26]。最近的研究^[27]表明, TLR2和TLR5信号途径能引起人呼吸道上皮细胞, 产生包括细胞迁移、修复创面、癌变的上皮细胞增殖等一系列非炎症性上皮反应。使用基因靶向小分子干扰核糖核酸(RNA干扰), 激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通过TLR2/TLR5信号途径介导微生物对上皮细胞增殖的刺激作用也已被证明^[28]。值得注意的是, 所有的表皮生长因子受体家族的4名成员, 包括EGFR1-4, 在刺激上皮TLR诱导激活酪氨酸激酶活性时显示磷酸化增加, 因此, TLR介导的识别微生物与上皮细胞和上皮细胞的动态平衡之间的确实有直接联系。在胆道系统感染的条件下, 炎症细胞和细胞因子, 包括表皮生长因子受体的活化, 可能参与调控上皮细胞的完整性^[29]。

1.5.2 三叶肽家族(trefoil factor family, TFFs)和胆道黏膜修复: TFFs, 包括TFF1、TFF2和TFF3, 是黏蛋白相关蛋白, 参与维护黏膜屏障和恢复上皮细胞层的连续性。TFF蛋白在胃肠道不同部位具有不同调节方式, TFF1和TFF2主要存在于胃, TFF3在小肠和大肠表达比较多^[30]。TFFs在正常人肝组织中表达, 特别是在大胆管中。在胆道疾病中, 损伤可能导致TFFs表达上调, 跟胃肠道上皮损伤所表现的一样。事实上, 肝内胆管结石的胆道黏膜表达TFF1、TFF2和TFF3明显增强。肝内胆管结石的肝胆汁标本也能检测TFF3的表达^[31], 免疫组织化学方法证实TFF1-3在原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性病毒性肝炎、肝外胆道梗阻和正常肝组织也有表达。在大胆管中, TFF1和TFF3在既定形式下表达, 在病理条件下表达会增加; 在小胆管中, TFF2不论病因都会在损坏的胆管中表达。

1.5.3 胆管上皮屏障的紧密连接和维护: 类似于肠道的黏膜上皮细胞和肾脏的肾小管上皮细胞, 在BEC中, 一些特定蛋白包括闭合蛋白、紧密连接蛋白以及黏附分子形成紧密连接, 提供胆道上皮屏障功能, 紧密连接蛋白与每一个紧密连接肌动球蛋白环相互作用。此外, 各种各样的细胞内信号分子, 如C-scr氨酸激酶、磷

脂酰肌醇3-激酶、细胞外信号调节激酶、蛋白激酶C和蛋白磷酸酶2A也参与紧密连接。紧密连接和细胞间通透性是受信号分子, 如细胞内钙、环磷酸腺苷、GTP酶开关蛋白和蛋白激酶的调节^[32]。

TLR信号途径通过激活不同的细胞内信号转导通路可以调节BEC的紧密连接功能, 类似于呼吸道和肠道系统的上皮细胞。然而, TLR信号的激活及与在微生物感染期间胆管上皮屏障紧密连接的破坏之间的关系仍然是颇有争议的。据报道^[33], TLR2通过蛋白激酶C破坏肠黏膜屏障完整性。至于BEC, 在一个强有力的TLR4活化剂—LPS的作用下, 通过蛋白激酶C破坏紧密连接。由TLR4介导LPS诱导的BEC单层紧密连接通过激活酪氨酸激酶使之破坏。通过TLR和细胞内许多信号可以激活多个下游信号通路参与紧密连接的功能调节^[34]。

2 BEC调节免疫反应

BEC免疫反应在维持胆道黏膜动态平衡中至关重要。虽然BEC也与肝脏内其他细胞, 如淋巴细胞和枯否细胞, 通过表达、释放黏附分子和免疫介质在激活肝脏先天和适应性免疫过程中发挥积极作用, BEC也是其他肝细胞释放免疫调节因子以及细胞间交互作用的靶细胞。在细胞水平上, BEC TLR反应的强度和持续时间都严格控制。TLRs的活化可以激活一些内源性的反馈调节途径反向调控TLR信号级联反应, 促进炎症消退。

2.1 BEC对其他肝细胞免疫应答的影响 BEC表达一些细胞因子和趋化因子受体, 包括IL-4、IL-5、IL-6、IFN- γ 和TNF- α 受体, 而且, 其他的肝细胞释放的细胞因子和趋化因子可以作用于BEC以及调节BEC免疫应答。这些炎性细胞因子和趋化因子调节许多BEC活动, 并不限于上皮细胞的免疫反应, 还包括增殖、分泌、细胞凋亡、细胞毒性和黏附分子的表达^[35]。事实上, 黏附分子的表达, 如细胞间黏附分子1、MHC I类和II类, LFA-3, CD40和CD95, 以细胞因子依赖的方式表达, 主要由TNF- α 、IFN- γ 、IL-1和肿瘤生长因子- β 介导的。在TNF- α 、IFN- γ 和IL-1刺激后, 细胞间黏附分子-1、HLA-I类和HLA-II在BEC表达增加。相反, 肿瘤生长因子- β 减少了这些分子的表达, 但上调LFA-3的表达。因此, BEC表达的那些黏

附分子直接介导和其他肝细胞间相互作用, 特别是淋巴细胞。虽然这种直接通过BEC免疫反应的细胞间相互作用的影响还不清楚, 但从病理学观点出发, 具有免疫功能的BEC已经涉及到各种肝胆管疾病的发病机制中, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和肝内外胆管结石、肝移植性疾病等^[36-38]。

2.2 调节TLR表达 TLR是一类模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 通过识别并结合相应的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 可启动、激活信号转导途径, 并诱导某些免疫效应分子表达。TLR通过发挥PRR的作用启动天然免疫系统, 迅速限制各种各样的微生物在体内的迅速扩散; 通过诱导树突状细胞的募集、分化和成熟而影响获得性免疫系统。

TLR信号途径启动适应性免疫, 调节先天免疫系统, 保持黏膜的动态平衡。病原体入侵时, TLRs被相应的PAMP所激活^[39], 除了通过刺激天然免疫细胞分泌大量的细胞因子、趋化因子诱导炎症反应外, 还可直接增强天然免疫系统对病原微生物的清除能力^[40]。胆管上皮TLRs的表达是严格控制的, 反映了上皮细胞在特定类型下的功能。这种特异性是非常重要的, 以确保识别入侵的病原体, 但不会对内源性配体或共生的微生物引起强烈的免疫反应。类似于在肠道、呼吸系统内的上皮细胞微生物感染后, BEC通常展示出TLRs的上调, 可以导致先天免疫增强^[41]。事实上, 培养的人BEC感染C.孢子虫诱导TLR4蛋白表达显著增加, 这个过程可能与HBD-2的产生有关。BEC上调TLRs在原发性胆汁性肝硬化, 原发性硬化性胆管炎, 肝内胆管结石的患者中也被证实^[42,43]。

小调控RNA, 如微小RNA(microRNAs, miRNAs), 有助于微生物诱导TLRs在上皮细胞中的表达, 包括BEC的TLR表达。miRNA是一种新发现的一类内源性21-23个核苷酸的小调控RNA^[44,45]。现在已经很清楚miRNA有不同的表达模式和在生物过程中发挥重要作用, 包括开发、维护基因组的稳定性和调节免疫系统^[46]。研究^[47]表明在体外培养的人BEC, let-7家族通过转录后抑制调控TLR4的表达。在感染细胞中, let-7表达的减少与C.孢子虫引起的TLR4上调有关。因此, 在BEC的免疫反应中, let-7通过调节TLR4表达来对抗C.孢子虫感染。尽管胆管上皮持续暴露于胆汁中的PAMPs中,

BEC在生理上并不引起炎症反应。TLR信号途径被严格控制, 通过对胆汁中肠道内毒素的生理量产生耐受, 以避免BEC的先天免疫功能被不断的激活^[5,48]。

总之, TLR通过引发细胞的信号传导系统最终导致炎症介质的释放, 在天然免疫防御中起重要作用, 并对其后产生的适应性免疫起到至关重要的作用。TLR基因多态性与机体对疾病的遗传易感性密切相关, TLR在识别病原微生物、启动炎症应答中起重要作用。对TLR及天然免疫激活过程的研究, 必然对免疫学的再认识与发展产生深远的影响, 为疾病的诊断和治疗提供新的重要理论依据。

3 结论

虽然取得了一些进展, 我们对BEC免疫功能的认识仍然存在很多不足。目前的研究看来, 人类BEC表达大多数类型的TLRs, 而其他上皮细胞表达TLRs的数量却有限。BEC如何协调这些TLRs的信号衰减过度的免疫反应的同时, 还能立即启动免疫反应, 防止微生物感染, 是了解胆道黏膜动态平衡的关键。抑制分子的激活和表达的miRNA有可能参与调节胆道系统内的炎症反应, 也有待进一步调查。通过进一步的调查上皮细胞先天免疫能力和胆管相关的炎症过程复杂的调控机制将大大提高我们对BEC免疫功能的认识。

4 参考文献

- 1 周斌, 张培建. 胆管上皮细胞的生理及其与胆管疾病的相关性. 中华普通外科杂志 2007; 16: 681-683
- 2 Harada K, Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, Nakanuma Y. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40: 925-932 [PMID: 15382127 DOI: 10.1002/hep.20379]
- 3 Vaishnavi C, Kochhar R, Kaur S, Singh G. Estimation of endotoxin in infected bile from patients with biliary diseases. *Trop Gastroenterol* 2006; 27: 22-25 [PMID: 16910056]
- 4 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511 [PMID: 15229469 DOI: 10.1038/nri1391]
- 5 Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, Limper AH, LaRusso NF. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J Immunol* 2005; 175: 7447-7456 [PMID: 16301652 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7447]
- 6 Sheth P, Delos Santos N, Seth A, LaRusso NF, Rao RK. Lipopolysaccharide disrupts tight junctions in cholangiocyte monolayers by a c-Src-, TLR4-, and LBP-dependent mechanism. *Am J Physiol*

同行评价

本文综述胆管上皮细胞免疫功能的研究进展, 有一定意义。

- Gastrointest Liver Physiol 2007; 293: G308-G318 [PMID: 17446308]
- 7 Tsung A, McCoy SL, Klune JR, Geller DA, Billiar TR, Hefeneider SH. A novel inhibitory peptide of Toll-like receptor signaling limits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory mediators and enhances survival in mice. *Shock* 2007; 27: 364-369 [PMID: 17414417 DOI: 10.1097/01.shk.0000239773.95280.2c]
- 8 Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, Ikeda H. Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol* 2010; 25: 223-235 [PMID: 20017109]
- 9 Harada K, Isse K, Sato Y, Ozaki S, Nakanuma Y. Endotoxin tolerance in human intrahepatic biliary epithelial cells is induced by upregulation of IRAK-M. *Liver Int* 2006; 26: 935-942 [PMID: 16953833 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01325.x]
- 10 Fava G, Glaser S, Francis H, Alpini G. The immunophysiology of biliary epithelium. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 251-264 [PMID: 16143942 DOI: 10.1055/s-2005-916318]
- 11 Fabris L, Strazzabosco M, Crosby HA, Ballardini G, Hubscher SG, Kelly DA, Neuberger JM, Strain AJ, Joplin R. Characterization and isolation of ductular cells coexpressing neural cell adhesion molecule and Bcl-2 from primary cholangiopathies and ductal plate malformations. *Am J Pathol* 2000; 156: 1599-1612 [PMID: 10793072 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65032-8]
- 12 Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1565-1577 [PMID: 15521023 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.006]
- 13 Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Huang SF. Cytomegalovirus infection and proinflammatory cytokine activation modulate the surface immune determinant expression and immunogenicity of cultured murine extrahepatic bile duct epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 84-91 [PMID: 11678903 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01558.x]
- 14 Cruz-Munoz ME, Veillette A. Do NK cells always need a license to kill? *Nat Immunol* 2010; 11: 279-280 [PMID: 20300133 DOI: 10.1038/ni0410-279]
- 15 Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, Okazaki T, Honjo T. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med* 2003; 198: 39-50 [PMID: 12847136 DOI: 10.1084/jem.20022235]
- 16 Yang D, Liu ZH, Tewary P, Chen Q, de la Rosa G, Oppenheim JJ. Defensin participation in innate and adaptive immunity. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3131-3139 [PMID: 17979754 DOI: 10.2174/138161207782110453]
- 17 Menendez A, Brett Finlay B. Defensins in the immunology of bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 385-391 [PMID: 17702560 DOI: 10.1016/j.coi.2007.06.008]
- 18 Nakanuma Y. Tutorial review for understanding of cholangiopathy. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 547840 [PMID: 21994886 DOI: 10.1155/2012/547840]
- 19 Haller O, Kochs G. Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Traffic* 2002; 3: 710-717 [PMID: 12230469 DOI: 10.1034/j.1600-0854.2002.31003.x]
- 20 Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005; 85: 908-920 [PMID: 15856047 DOI: 10.1038/labinvest.3700285]
- 21 Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Ikeda H, Yasoshima M, Zen Y, Matsui A, Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology* 2007; 46: 1146-1154 [PMID: 17661372 DOI: 10.1002/hep.21797]
- 22 Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J Clin Pathol* 2006; 59: 184-190 [PMID: 16443736 DOI: 10.1136/jcp.2004.023507]
- 23 Al-Masri AN, Flemming P, Rodeck B, Melter M, Leonhardt J, Petersen C. Expression of the interferon-induced Mx proteins in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1139-1143 [PMID: 16769349 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.02.022]
- 24 Huang YH, Chou MH, Du YY, Huang CC, Wu CL, Chen CL, Chuang JH. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Lab Invest* 2007; 87: 66-74 [PMID: 17075576 DOI: 10.1038/labinvest.3700490]
- 25 Isse K, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y. Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: numbers of CD4+CD28- intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis. *Pathol Int* 2006; 56: 17-24 [PMID: 16398675 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.01913.x]
- 26 Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marziani M, Francis H, Alpini G. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431 [PMID: 17241889 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.023]
- 27 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]
- 28 Shaykhiyev R, Behr J, Bals R. Microbial patterns signaling via Toll-like receptors 2 and 5 contribute to epithelial repair, growth and survival. *PLoS One* 2008; 3: e1393 [PMID: 18167552 DOI: 10.1371/journal.pone.0001393]
- 29 Berg PA. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. *Liver Int* 2011; 31: 920-931 [PMID: 21733082 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02457.x]
- 30 Nozaki I, Lunz JG, Specht S, Park JL, Giraud AS, Murase N, Demetris AJ. Regulation and function of trefoil factor family 3 expression in the biliary tree. *Am J Pathol* 2004; 165: 1907-1920 [PMID: 15579435 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63243-9]
- 31 Sasaki M, Ikeda H, Ohira S, Ishikawa A,

- Nakanuma Y. Expression of trefoil factor family 1, 2, and 3 peptide is augmented in hepatolithiasis. *Peptides* 2004; 25: 763-770 [PMID: 15177870 DOI: 10.1016/j.peptides.2003.12.023]
- 32 Basuroy S, Sheth P, Kuppuswamy D, Balasubramanian S, Ray RM, Rao RK. Expression of kinase-inactive c-Src delays oxidative stress-induced disassembly and accelerates calcium-mediated reassembly of tight junctions in the Caco-2 cell monolayer. *J Biol Chem* 2003; 278: 11916-11924 [PMID: 12547828 DOI: 10.1074/jbc.M211710200]
- 33 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity: function and modulation. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: pii: 373878 [PMID: 20798866 DOI: 10.1155/2010/373878]
- 34 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology* 2004; 127: 224-238 [PMID: 15236188 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.015]
- 35 Spirli C, Fabris L, Duner E, Fiorotto R, Ballardini G, Roskams T, Larusso NF, Sonzogni A, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes. *Gastroenterology* 2003; 124: 737-753 [PMID: 12612912 DOI: 10.1053/gast.2003.50100]
- 36 Miranda-Díaz AG, Alonso-Martínez H, Hernández-Ojeda J, Arias-Carvajal O, Rodríguez-Carrizalez AD, Román-Pintos LM. Toll-like receptors in secondary obstructive cholangiopathy. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 265093 [PMID: 22114589 DOI: 10.1155/2011/265093]
- 37 费允云, 张文, 高金明, 刘斌, 张奉春. Toll样受体3介导的信号通路在原发性胆汁性肝硬化模型中的作用. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2011; 5: 5-9
- 38 Guo SS. [Determination of blood flow of the lower leg in patients with diabetes mellitus and the effects of treatment with the principle of vitalizing blood and solubilizing thrombus]. *Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1990; 10: 664-666, 644 [PMID: 2268928]
- 39 Harada K, Nakanuma Y. Intrahepatic bile duct loss in immune-mediated ductopenic biliary diseases with an emphasis on biliary epithelial apoptosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003; 49: 41-51 [PMID: 16481970]
- 40 王海坤, 韩代书. TOLL样受体(TLRs)的信号转导与免疫调节. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 820-827
- 41 Shimoda S, Harada K, Niirō H, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakanuma Y, Leung P, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K. Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 1270-1281 [PMID: 21400555 DOI: 10.1002/hep.24194]
- 42 Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005; 25: 85-91 [PMID: 16006099 DOI: 10.1016/j.jaut.2005.05.003]
- 43 Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3: 21 [PMID: 20964825 DOI: 10.1186/1755-1536-3-21]
- 44 Karrar A, Broomé U, Södergren T, Jaksch M, Bergquist A, Björnstedt M, Sumitran-Holgersson S. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1504-1514 [PMID: 17408653 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.039]
- 45 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- 46 Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ. Micromanagement of the immune system by microRNAs. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 120-130 [PMID: 18204468 DOI: 10.1038/nri2252]
- 47 Chen XM, Splinter PL, O'Hara SP, LaRusso NF. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J Biol Chem* 2007; 282: 28929-28938 [PMID: 17660297 DOI: 10.1074/jbc.M702633200]
- 48 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity in the pathogenesis of biliary diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 83-90 [PMID: 20402650 DOI: 10.2174/187152810791292809]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



JAK-STAT细胞信号转导通路与急性胰腺炎关系的研究进展

陈杏苑, 杨元生, 陈 垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王 晖

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的消化系统疾病。具有病情进展快, 并发症多, 治疗棘手等特点。目前有关其发病机制的探索一直是研究的热点。明确AP发生、发展的机制可为治疗提供保障。

陈杏苑, 陈垦, 陈丽舒, 广东药学院临床学院内科学教研室
广东省广州市 510310

杨元生, 广东药学院附属第二医院(新海医院)消化内科 广东省广州市 510300

谢文瑞, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

王晖, 广东药学院中药学院 广东省广州市 510006

陈杏苑, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的发病机制及治疗研究。

广东省科技计划基金资助项目, No. 2012B060300029

广东省医学科研基金资助项目, No. B2012187

作者贡献分布: 本文综述由陈杏苑完成; 杨元生、陈垦、陈丽舒、谢文瑞及王晖审核。

通讯作者: 陈垦, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 510310, 广东省广州市海珠区赤岗南华大道68号, 广东药学院临床学院内科学教研室。chenkenck@126.com

电话: 020-3405585

收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2015-01-03

接受日期: 2015-01-25 在线出版日期: 2015-02-28

Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, 68 Chigang Nanhua Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2014-12-03 Revised: 2015-01-03

Accepted: 2015-01-25 Published online: 2015-02-28

Abstract

The pathogenesis of acute pancreatitis has long been an important research topic. In acute pancreatitis, cytokines and growth factors bind to Janus kinase (JAK) related receptors, and activate JAKs. The activated JAKs phosphorylate the tyrosine residues of the receptor. The downstream signal transducers and activators of transcription (STAT) then bind to the specific site of the phosphorylated JAK receptor complexes, leading to the activation of STATs. The activated STATs detach from the receptor complexes and translocate to the nucleus to regulate the expression of *Bcl-2*, *Bcl-X(L)*, *Mcl-1* and other genes, thereby participating in the pathogenesis of pancreatitis. Such signal transduction can be terminated by the dephosphorylation of STATs. At present, more and more clinical experiments and animal studies have shown that the JAK-STAT pathway is closely related with acute pancreatitis. In this article, we will review the structure, distribution, and function of JAK-STAT signaling pathway as well as the role of JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of acute pancreatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: JAK-STAT signaling pathway; Acute pancreatitis; Pathogenesis

JAK-STAT signaling pathway and acute pancreatitis

Xing-Yuan Chen, Yuan-Sheng Yang, Ken Chen, Li-Shu Chen, Wen-Rui Xie, Hui Wang

Xing-Yuan Chen, Ken Chen, Li-Shu Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Yuan-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Xinhai Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510300, Guangdong Province, China

Wen-Rui Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Hui Wang, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, No. 2012B060300029; Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, No. B2012187

Correspondence to: Ken Chen, Professor, Chief Physician,

■同行评议者

毛恩强, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院EICU

Chen XY, Yang YS, Chen K, Chen LS, Xie WR, Wang H. JAK-STAT signaling pathway and acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 932-937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/932.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.932>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发病机制长期以来是医学界研究的一个重要课题。AP时,细胞因子、生长因子等与酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)相关受体结合而激活JAKs,活化的JAKs使受体链酪氨酸残基磷酸化,而处于下游的信号转导-转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)与受体复合物酪氨酸磷酸化的特异位点结合,此时JAKs接近STATs并使STATs活化,活化的STATs与受体分离,转移到细胞核内,调控调控*Bcl-2*、*Bcl-X(L)*及*Mcl-1*等基因表达,从而参与胰腺炎的发病机制,而通过STATs脱磷酸化可终止信号的转导。目前越来越多临床实验和动物研究表明JAK-STAT通路与AP有密切相关。现就JAK-STAT信号通路的结构、分布、功能及介导AP发病机制作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: JAK-STAT通路; 急性胰腺炎; 发病机制

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)关系密切,其中STAT3是目前在AP分子机制中研究最多通路分子,STAT3对AP有相反的两方面作用,其具体作用机制尚未完全明确。对AP与JAK-STAT通路的研究有助于我们进一步认识AP发病机制。

陈杏苑, 杨元生, 陈垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王晖. JAK-STAT细胞信号转导通路与急性胰腺炎关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 932-937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/932.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.932>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见急腹症,其发病机制尚未完全明确,目前占主导地位的学说有:胰腺自身消化学说、胰腺细胞内钙超载学说、炎症介质学说、细胞凋亡学说、肠道细菌易位学说等^[1,2]。其中炎症-抗炎症因子平衡学说认为AP时机体为

保护自身健康而启动炎症反应,释放促炎细胞因子。这些促炎因子主要包括:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等。经研究证实JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)通路与上述细胞因子有密切关系。JAK-STAT通路被认为是新的快速的经典通路之一,参与多种炎症反应,自1994年Darnell等^[3]发现以来,已证实其参与多种生理病理反应过程。JAK-STAT通路除了在细胞生长、细胞分化、细胞凋亡以及免疫等生理活动中起重要的作用外,近年还发现该通路也参与肿瘤的发生、发展、浸润和转移。目前JAK-STAT通路在AP发病机制中的相关实验研究少见详细阐述。本文就JAK-STAT通路与AP关系作一综述。

1 JAK-STAT结构、分布及功能

1.1 JAKs家族 JAKs家族是一类非受体酪氨酸激酶,分子量约120-140 kDa,主要由C端和N端组成。C端由两个精密联系的酪氨酸激酶活性结构域组成,而N端可能在JAK激酶与其他信号蛋白分子结合过程中起独特作用。JAKs依其结构和调节方式不同分为JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。JAK3主要表达于造血细胞、淋巴细胞、肿瘤细胞,而JAK1、JAK2和TYK2几乎在所有细胞内有表达^[4,5]。当干扰素、白介素等物质作用于效应细胞时,上述配体与相应受体结合而激活JAKs,激活的JAKs使相应STATs磷酸化,磷酸化的STATs二聚化后转位到细胞核,最终启动*Bcl-2*、*Bcl-X(L)*及*Mcl-1*等基因表达。研究显示一个细胞因子能同时激活多个JAK激酶,而同一个JAK酶同时被多个细胞因子激活^[6]。

1.2 STATs家族 STAT是JAKs的靶蛋白,约由750-850个氨基酸组成,可分为7个类型:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。STATs有7个结构域,各个结构域功能概括如下:(1)羧基末端转录活化结构域调控基因表达和转录;(2)螺旋-螺旋结构域、DNA结合结构域参与物质在细胞核和细胞质之间运输;(3)连接结构域涉及STATs与DNA结合,调控STATs在细胞核和细胞质之间进出;(4)酪氨酸磷酸化位点结构域参与STATs与JAKs结合以及STATs结构改变;(5)SH2结构

■研究前沿

至今JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路如何参与AP的发病机制尚未被完全认识。后续展望有更多关于该通路与炎症因子和促炎因子关系、各通路之间联系以及通路与靶基因关系等方面的进一步研究。为了解AP病分子机制奠定基础。

■相关报道

细胞因子激活JAK-STAT通路同时,又可通过STAT途径诱导SOCS蛋白表达,进而使JAK-STAT通路受到特异性抑制。目前研究显示SOCS与JAKs结合后可抑制JAKs活化。另外在癌细胞的研究中发现,SOCS蛋白的过表达,可以抑制STATs的活性,从而诱导细胞凋亡。

■ 创新亮点

目前对JAK-STAT信号通路参与AP的发病机制研究不断增加, 但与有关综述报道较少. 本文从JAK-STAT通路的机构、信号转导途径以及该通路与AP之间存在的联系作一综述, 为明确AP的分子机制为提供了较为全面的理论依据.

域使STATs转化成激活状态; (6)氨基末端结构域参与STATs失活和激活状态相互转换^[7]. 各种配体和靶细胞受体结合导致JAKs磷酸化, 磷酸化JAKs使STATs激活, 活化STATs转移到细胞核内调节基因的表达^[8-10]. JAK-STAT通路影响细胞发育、生长及其存活, 并参与机体免疫和多种肿瘤的发生、发展以及转移^[11-13].

2 JAK-STAT信号转导途径

JAK-STAT是与炎症反应的一组信号分子, 当IL-1、IL-6等配体与JAKs受体结合时, 受体单位会发生同源或异源寡聚化进而激活JAKs, 同时受体胞浆段酪氨酸磷酸化, 形成JAK与STATs的SH2结合位点. JAKs通过SH2结构域与STATs结合, 并使STATs羟基酪氨酸磷酸化, 磷酸化的STATs形成同源或异源二聚体, 进入细胞核内调节基因表达, 影响AP发展^[14]. JAK-STAT通路的负调节因子研究较多, 蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)、细胞因子信号通路抑制因子、转录活性抑制蛋白是其主要的负调控因子. 而JAK-STAT通路正性调节反应有: (1)细胞因子级联反应; (2)通过*IFN-γ3*、*IFN*基因诱导磷酸化可加强JAK-STAT通路传导; 另外下调非特异性抑制因子可使该通路传导加强; (3)STATs分子翻译后修饰可使转录活性加强^[15-17].

3 JAK-STAT信号通路与AP

3.1 JAK-STAT相关的炎症因子 JAK-STAT通路中STAT1主要参与IFNs反应, STAT2参与INF- α/β 和INF- λ s激活, STAT3参与IL-6、IL-10、INF- α/β 活化; STAT4则可被IL-12、IL-23、INF- α 激活; 生长激素、表皮生长因子、IL-2、IL-4及IL-7等都可激活STAT5; IL-4、IL-13、INF- α 可以激活STAT6, 目前STAT1和STAT3与AP的研究较多. 尽管多数AP患者属轻症, 但约22.7%AP患者会并发呼吸窘迫综合征和多器官衰竭, 死亡率较高. 研究认为重症胰腺炎与IL-6、IL-10、NF- κ B和TNF- α 等炎症因子密切相关. 这些炎症因子会募集中性粒细胞、单核巨噬细胞等炎症细胞, 导致胰腺细胞损伤以及各种炎症反应^[18-20]. 随着科技不断进步, 越来越多研究表明JAK-STAT通路激活与AP的发生发展有着密切联系.

3.2 JAK-STAT在AP中的作用

3.2.1 JAK2和STAT1活化加重AP病情: JAK2参

与多种生理过程, 如细胞生长、分化, 肿瘤发生、发展, 以及免疫免疫功能等. JAK2能被胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP)等炎症因子激活, 起加重胰腺炎作用. 而细胞因子信号抑制物3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、还原型辅酶II抑制剂(NADPH oxidase inhibitor diphenyleneiodonium, DPI)和垂盆草提取物(sedum sarmentosum bunge extraction, SSBE)等能抑制JAK2活化, 减少TNF- α 等炎症因子表达, 起到治疗AP作用^[21-23]. Ju等^[21]研究报道雨蛙素刺激AR42J后TGF- β 1表达增加, PSTAT3(phosphorylated STAT3, pSTAT3)、JAK2活性以及STAT3-DNA结合活性增加, 而给予DPI后上述物质活性下降, 推断DPI与AG490作用类似, 能抑制JAK2激活, 并推测TGF- β 1表达受JAK2以及STAT3影响. Fractalkine是胰腺表达的一种趋化因子, 有调节 β 细胞功能, 减少 β 细胞凋亡, 以及减少TNF- α 损伤等作用^[24]. Huang等^[25]研究发现Fractalkine与JAK2有关, 预先给予AG490的AR42J细胞中Jak2磷酸化程度明显减少, 此外STAT1、3磷酸化程度也减少, 推断Fractalkine通过JAK2激活STAT1、3, 参与加重AP机制.

STAT1是在对INF作用研究中发现的, STAT1能JAK-STAT通过信号转导过程, 参与病毒、细菌、寄生虫等病原体感染的炎症反应, 在自然免疫起重要作用. AG490和Ad5/F35-PIAS1分别是JAK2和STAT1特异性抑制剂, 研究发现AP时STAT1和PSTAT1表达随时间推移逐渐上升, 且与金属蛋白酶-9、细胞间黏附分子-1、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B和IL-6变化趋势一致, 加入AG490和Ad5/F35-PIAS1后上述物质活性下降, 胰腺炎炎症程度以及肺损伤程度减轻, 患者生存率增高^[26,27]. Hao等^[28]报告重症胰腺炎小鼠使用罗格列酮后STAT1、血清淀粉酶、TNF- α 等表达降低. 罗格列酮能明显抑制JAK1, 减少TNF- α 表达以及阻止炎症瀑布反应发生, 起到减轻AP作用. 另外单核细胞能影响STAT1活化, 罗格列酮抑制STAT1作用是否与单核细胞有关需待进一步研究^[29]. 目前关于JAK2和STAT1研究较少, 对其作进一步研究有助于了解AP的发病机制.

3.2.2 STAT3活化对AP有双重作用: 目前活化STAT3诱导物研究主要集中在IL-6, 被IL-6激活的STAT3能加重AP以及并发急性肺损伤^[30]. 脂类诱导的AP中扮演着重要的角色. 临床发现

12%-38%的AP患者伴有血脂的异常升高,在反复发作或暴发性AP患者常见有高血脂症。所以,高脂血症既是AP的病因,又是AP代谢紊乱的常见并发症,二者形成恶性循环^[31]。Pini等^[32]发现,1 d时肥胖组野生型小鼠pSTAT3水平比正常体质量野生型小鼠高,而正常体质量野生型小鼠pSTAT3水平明显比敲除IL-6基因小鼠高。7 d时除了肥胖野生型小鼠外,其余各组pSTAT3都恢复到正常水平。另外脂质也能激活STAT3。推断肥胖能通过IL-6诱导STAT3活化, JAK-STAT通路参与脂质AP炎症因子的表达。此外Ramnath等^[33]报告P物质也能活化STAT3、NF- κ B以及活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)。而丝氨酸家族激酶抑制剂(Src family kinases inhibitor, PP2)则能减少P物质对上述物质活化过程。但P物质是否直接诱导STAT3活化仍需进一步研究。

STAT3是一个有争议的蛋白,在炎症时STAT3具有两面性。STAT3能正性调控JAK-STAT通路预防或控制肺损伤发生,但其过度表达又会引起炎症性关节炎的自发发生,同时在炎症性肠病中却起的是促进炎症的作用^[34-36]。STAT3的两面性作用在AP中也有类似的报道。胰腺炎相关蛋白(pancreatitis associated protein, PAP)能减轻AP。PAP是科学家在小鼠胰液内发现的一种新蛋白质,包括3个亚型PAP1、PAP2、PAP3^[37-39]。其中AP早期PAP1有着快速且高表达,恢复期则回到低水平。目前研究显示PAP1与JAK-STAT通路有相互促进作用:细胞因子和JAK-STAT通路能诱导PAP1表达,增加炎症因子表达及炎症细胞浸润等,而PAP1也能同时激活MAPK以及JAK/STAT3通路^[40-42]。Folch-Puy^[43]研究显示PAP1能阻止NF- κ B转移到细胞核,而给予JAK拮抗剂后抑制得以恢复。另外受PAP1刺激的STAT3存在于细胞核,而没有受PAP1刺激的STAT3存在于细胞质。上述结果提示, PAP1能调节STAT3和NF- κ B活性,抑制NF- κ B进入细胞核,在AP过程中起保护作用。T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(T-cell protein tyrosine phosphatase, TCPTP)是JAK-STAT通路作用底物,能加重炎症反应。敲除TCPTP基因的AP小鼠体内脂肪酶、淀粉酶、TNF- α 、IL-6以及IL-1 β 含量减少,而STAT3磷酸化程度明显增高,推测缺少TCPTP能增加STAT3磷酸化,缓解AP病情^[44]。除PAP1和TCPTP外,研究^[29,45,46]发现胰腺炎患者淋巴细胞pSTAT3荧光强度和pSTAT3阳性细胞比例明显比正常人强度高。而单核细胞

NF- κ B和pSTAT3和pSTAT6阳性细胞比例比正常人低, STAT5磷酸化水平正常。由此推断IL-6能激活STAT3以及T淋巴细胞,在AP中起保护作用。单核细胞能影响NF- κ B和STAT3、6激活,增加二重感染可能性,加重胰腺炎病情。其次,在STAT3活化加重AP方面,国外研究报告高迁移率蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)能增加胰腺腺泡细胞JAK2、STAT3、TNF- α 及IL-1的mRNA和蛋白表达。考虑HMGB1通过诱导JAK-STAT通路活化来加重AP以及急性肺损伤^[47]。地塞米松和SSBE对AP有一定治疗作用。徐志红等^[23]和Yubero等^[48]发现地塞米松和SSBE治疗后MAPK、NF- κ B、pJAK2以及pSTAT3蛋白表达较SAP组少,上述改变与病理检测胰腺和肺的结果相一致,推断地塞米松和SSBE对SAP及并发肺损伤起治疗作用,其机制可能通过抑制STAT3激活,降低促炎细胞因子水平有关。

3.2.3 JAK-STAT通路抑制物: 为避免过度刺激,机体会严密控制细胞因子诱导的信号转导。当各种炎症因子刺激后, JAK-STAT途径诱导细胞因子SOCS3基因表达,与此同时不断增多的SOCS3又能特异性地抑制JAK-STAT信号转导通路,构成一负反馈调节环路,从而使机体处于动态平衡^[49,50]。Chen^[51]研究显示, SOCS3主要通过干扰JAK与受体结合,抑制STAT磷酸化,抑制JAK激酶活性以及降解JAK-STAT等信号蛋白而起抑制JAK-STAT通路作用。而刘瑾^[22]研究则具体指出SOCS3能抑制JAK中JAK2和STAT中STAT3活化,起减轻AP作用。IFN- γ 也能抑制胰腺腺泡细胞JAK2和STAT3产生以及TNF- α 、IL-1、IL-6和胰酶释放,减轻胰腺炎炎症反应^[52]。

4 结论

参与AP发病的细胞信号转导通路很多,而JAK-STAT通路是其中一条简洁的炎症反应通路,促炎症因子和抗炎因子通过JAK-TAT通路参与AP发病机制,药物能通过JAK-STAT通路对AP起治疗作用。如果对AP时JAK-STAT通路与抗炎症因子和促炎因子关系、各通路之间联系以及通路与靶基因关系三者作进一步研究,将有助于了解AP的发病机制,为AP的治疗以及开发安全有效的靶向药物提供新的思路。

5 参考文献

- 1 Song JM, Liu HX, Li Y, Zeng YJ, Zhou ZG, Liu HY, Xu B, Wang L, Zhou B, Wang R. Extracellular

应用要点

JAK-STAT信号通路与AP存在着密切的相关性,但其具体作用机制尚未被完全认识,需要我们进一步探索。展望针对该通路治疗新药物的开发,为AP治疗奠定基础。

■名词解释

STAT3: T细胞分化通路上的一个关键因子, 当有炎症发生时, STAT3被活化, 启动Th17细胞的分化。既往研究表明AP大鼠时STAT3表达较对照组增高, 而pSTAT3是胞浆蛋白, 作为转录激活因子在不同类型的免疫和炎症应答中起了重要的调节作用。

- 1 heat-shock protein 70 aggravates cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1420-1425 [PMID: 18959120]
- 2 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689 [PMID: 17468930 DOI: 10.1007/s11605-007-0088-0]
- 3 Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-1421 [PMID: 8197455 DOI: 10.1126/science.8197455]
- 4 Pellegrini S, Dusanter-Fourt I. The structure, regulation and function of the Janus kinases (JAKs) and the signal transducers and activators of transcription (STATs). *Eur J Biochem* 1997; 248: 615-633 [PMID: 9342212 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.00615.x]
- 5 Hornakova T, Springuel L, Devreux J, Dusa A, Constantinescu SN, Knoops L, Renaud JC. Oncogenic JAK1 and JAK2-activating mutations resistant to ATP-competitive inhibitors. *Haematologica* 2011; 96: 845-853 [PMID: 21393331 DOI: 10.3324/haematol.2010.036350]
- 6 Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228: 273-287 [PMID: 19290934 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x]
- 7 Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 311-318 [PMID: 18765289 DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.08.010]
- 8 Makki R, Meister M, Pennetier D, Ubeda JM, Braun A, Daburon V, Krzemień J, Bourbon HM, Zhou R, Vincent A, Crozatier M. A short receptor downregulates JAK/STAT signalling to control the Drosophila cellular immune response. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000441 [PMID: 20689801 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000441]
- 9 Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Haan S, Gores GJ. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2007; 132: 384-396 [PMID: 17241887 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.037]
- 10 Sehgal PB. Paradigm shifts in the cell biology of STAT signaling. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 329-340 [PMID: 18691663]
- 11 Williams JG. STAT signalling in cell proliferation and in development. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 503-507 [PMID: 10980427 DOI: 10.1016/S0959-437X(00)00119-2]
- 12 Abdulghani J, Gu L, Dagvadorj A, Lutz J, Leiby B, Bonuccelli G, Lisanti MP, Zellweger T, Alanen K, Mirtti T, Visakorpi T, Bubendorf L, Nevalainen MT. Stat3 promotes metastatic progression of prostate cancer. *Am J Pathol* 2008; 172: 1717-1728 [PMID: 18483213 DOI: 10.2353/ajpath.2008.071054]
- 13 Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas. *Immunology* 2005; 114: 301-312 [PMID: 15720432]
- 14 Liongue C, Ward AC. Evolution of the JAK-STAT pathway. *JAKSTAT* 2013; 2: e22756 [PMID: 24058787 DOI: 10.4161/jkst.22756]
- 15 Morales JK, Falanga YT, Depczynski A, Fernando J, Ryan JJ. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. *Genes Immun* 2010; 11: 599-608 [PMID: 20535135]
- 16 Ihle JN. The Stat family in cytokine signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 211-217 [PMID: 11248555 DOI: 10.1016/S0955-0674(00)00199-X]
- 17 Espert L, Dusanter-Fourt I, Chelbi-Alix MK. [Negative regulation of the JAK/STAT: pathway implication in tumorigenesis]. *Bull Cancer* 2005; 92: 845-857 [PMID: 16266868]
- 18 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5]
- 19 Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury. *Scand J Surg* 2005; 94: 97-102 [PMID: 16111089]
- 20 Zhang XP, Jiang J, Yu YP, Cheng QH, Chen B. Effect of Danshen on apoptosis and NF- κ B protein expression of the intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis or obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 537-546 [PMID: 20943465]
- 21 Ju KD, Lim JW, Kim KH, Kim H. Potential role of NADPH oxidase-mediated activation of Jak2/Stat3 and mitogen-activated protein kinases and expression of TGF- β 1 in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2011; 60: 791-800 [PMID: 21509626]
- 22 刘瑾. SOCS-3在TAP诱导大鼠胰腺腺泡细胞中对JAK/STAT信号转导通路的负调控作用. 遵义医学院, 2014
- 23 徐志红, 白永愉, 黄新策, 金约朋, 刘乐伟, 孙洪伟, 杨丽红, 陈晓城, 陈必成, 周蒙滔. 垂盆草提取物经JAK2/STAT3信号通路途径改善大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的研究. *肝胆胰外科杂志* 2014; 26: 398-402
- 24 Rutti S, Arous C, Schwartz D, Timper K, Sanchez JC, Dermizakis E, Donath MY, Halban PA, Bouzakri K. Fractalkine (CX3CL1), a new factor protecting β -cells against TNF α . *Mol Metab* 2014; 3: 731-741 [PMID: 25353001]
- 25 Huang LY, Chen P, Xu LX, Zhou YF, Zhang YP, Yuan YZ. Fractalkine upregulates inflammation through CX3CR1 and the Jak-Stat pathway in severe acute pancreatitis rat model. *Inflammation* 2012; 35: 1023-1030 [PMID: 22213034 DOI: 10.1007/s10753-011-9406-5]
- 26 Chen P, Huang L, Zhang Y, Qiao M, Yao W, Yuan Y. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulein-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF- κ B activity. *Int J Mol Med* 2011; 27: 731-738 [PMID: 21369693 DOI: 10.3892/ijmm.2011.632]
- 27 Chen P, Huang L, Sun Y, Yuan Y. Upregulation of PIAS1 protects against sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis associated with acute lung injury. *Cytokine* 2011; 54: 305-314 [PMID: 21419645 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.02.016]
- 28 Hao SX, Wang WX, Chen C, Feng JR, Yan H. [The effect of rosiglitazone on the activity of STAT1 in rats with severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2009; 47: 218-221 [PMID: 19563079]
- 29 Oiva J, Mustonen H, Kylänpää ML, Kyhälä L, Alanärä T, Aittomäki S, Siitonen S, Kempainen E, Puolakkainen P, Repo H. Patients with acute pancreatitis complicated by organ failure show highly aberrant monocyte signaling profiles assessed by phospho-specific flow cytometry. *Crit Care Med* 2010; 38: 1702-1708 [PMID: 20512034]

- DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e7161c]
- 30 Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, Song L, Algül H. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol* 2014; 26: 80-87 [PMID: 24572992 DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.002]
 - 31 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710]
 - 32 Pini M, Rhodes DH, Castellanos KJ, Hall AR, Cabay RJ, Chennuri R, Grady EF, Fantuzzi G. Role of IL-6 in the resolution of pancreatitis in obese mice. *J Leukoc Biol* 2012; 91: 957-966 [PMID: 22427681 DOI: 10.1189/jlb.1211627]
 - 33 Ramnath RD, Sun J, Bhatia M. Involvement of SRC family kinases in substance P-induced chemokine production in mouse pancreatic acinar cells and its significance in acute pancreatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 418-428 [PMID: 19211920 DOI: 10.1124/jpet.108.148684]
 - 34 Ao X, Fang F, Xu F. Vasoactive intestinal peptide protects alveolar epithelial cells against hyperoxia via promoting the activation of STAT3. *Regul Pept* 2011; 168: 1-4 [PMID: 21334383 DOI: 10.1016/j.regpep.2011.02.006]
 - 35 Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, Shurmur R, Singhal AK, Wei N, Rosengren S, Kaplan I, Krishnaswami S, Luo Z, Bradley J, Firestein GS. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014 Nov 14. [Epub ahead of print] [PMID: 25398374 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206028]
 - 36 Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, Morley-Fletcher A, Gras-Mirallas B, Kokkotou E, Baril-Dore M, Pothoulakis C, Winter HS, Iliopoulos D. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 842-852.e2 [PMID: 23856509 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.001]
 - 37 Keim V, Rohr G, Stöckert HG, Haberich FJ. An additional secretory protein in the rat pancreas. *Digestion* 1984; 29: 242-249 [PMID: 6468771 DOI: 10.1159/000199041]
 - 38 Bödeker H, Keim V, Fiedler F, Dagorn JC, Iovanna JL. PAP I interacts with itself, PAP II, PAP III, and lithostathine/regIalpha. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999; 2: 150-154 [PMID: 10662590]
 - 39 Demaugre F, Philippe Y, Sar S, Pileire B, Christa L, Lasserre C, Brechot C. HIP/PAP, a C-type lectin overexpressed in hepatocellular carcinoma, binds the RII alpha regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase and alters the cAMP-dependent protein kinase signalling. *Eur J Biochem* 2004; 271: 3812-3820 [PMID: 15373827]
 - 40 Shigekawa M, Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Uemura A, Miyagi T, Hosui A, Kanto T, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takeda K, Akira S, Takehara T. Pancreatic STAT3 protects mice against caerulein-induced pancreatitis via PAP1 induction. *Am J Pathol* 2012; 181: 2105-2113 [PMID: 23064197 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.038]
 - 41 Vasseur S, Folch-Puy E, Hlouschek V, Garcia S, Fiedler F, Lerch MM, Dagorn JC, Closa D, Iovanna JL. p8 improves pancreatic response to acute pancreatitis by enhancing the expression of the anti-inflammatory protein pancreatitis-associated protein I. *J Biol Chem* 2004; 279: 7199-7207 [PMID: 14660681 DOI: 10.1074/jbc.M309152200]
 - 42 Ferrés-Masó M, Sacilotto N, López-Rodas G, Dagorn JC, Iovanna JL, Closa D, Folch-Puy E. PAP1 signaling involves MAPK signal transduction. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2195-2204 [PMID: 19434369 DOI: 10.1007/s00018-009-0040-4]
 - 43 Folch-Puy E, Granell S, Dagorn JC, Iovanna JL, Closa D. Pancreatitis-associated protein I suppresses NF-kappa B activation through a JAK/STAT-mediated mechanism in epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 3774-3779 [PMID: 16517747]
 - 44 Bettaieb A, Xi Y, Hosein E, Coggins N, Bachaalany S, Wiede F, Perez S, Griffey SM, Sastre J, Tiganis T, Haj FG. Pancreatic T cell protein-tyrosine phosphatase deficiency ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 13 [PMID: 24606867 DOI: 10.1186/1478-811X-12-13]
 - 45 Oiva J, Mustonen H, Kylänpää ML, Kuuliala K, Siitonen S, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Patients with acute pancreatitis complicated by organ dysfunction show abnormal peripheral blood polymorphonuclear leukocyte signaling. *Pancreatol* 2013; 13: 118-124 [PMID: 23561969 DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.010]
 - 46 Oiva J, Mustonen H, Kylänpää ML, Kyhälä L, Kuuliala K, Siitonen S, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study. *Crit Care* 2010; 14: R207 [PMID: 21087472 DOI: 10.1186/cc9329]
 - 47 王国良. HMGB1诱导大鼠胰腺腺泡细胞JAK2-STAT3信号通路活化的研究. 遵义: 遵义医学院, 2013
 - 48 Yubero S, Ramudo L, Manso MA, De Dios I. Mechanisms of dexamethasone-mediated chemokine down-regulation in mild and severe acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 1205-1211 [PMID: 19818401 DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.10.001]
 - 49 Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 414-422 [PMID: 18708154 DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.010]
 - 50 Cooney RN. Suppressors of cytokine signaling (SOCS): inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Shock* 2002; 17: 83-90 [PMID: 11837794]
 - 51 Chen Y, Chong MM, Darwiche R, Thomas HE, Kay TW. Severe pancreatitis with exocrine destruction and increased islet neogenesis in mice with suppressor of cytokine signaling-1 deficiency. *Am J Pathol* 2004; 165: 913-921 [PMID: 15331415 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63353-6]
 - 52 Gallmeier E, Schäfer C, Moubarak P, Tietz A, Plössl I, Huss R, Göke B, Wagner AC. JAK and STAT proteins are expressed and activated by IFN-gamma in rat pancreatic acinar cells. *J Cell Physiol* 2005; 203: 209-216 [PMID: 15493010]

同行评价

JAK-STAT通路是细胞信号转导中及其重要的通道, 其对于多种炎症反应的过程都有影响. 作者从这一角度出发, 有助于阐明AP早期作为一种无菌性的SIRS反应这一本质, 并对疾病的诊治有启发作用, 具有一定的创新性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肠道细菌移位的研究进展

黎源, 吴疆

背景资料

肠道是人体最大的细菌和内毒素贮存场所, 正常肠黏膜屏障及其黏膜分泌功能可有效防止细菌和内毒素移位, 阻止其进入体循环造成肠源性感染。当某些病理状态下, 机体应激反应过度或失调, 可使肠黏膜屏障的完整性遭到破坏, 使原先寄生于肠道内的微生物及其毒素越过受损的肠黏膜屏障, 大量侵入在正常情况下是无菌状态的肠道以外的组织, 及其他远隔脏器或系统, 引起肠道细菌移位(bacterial translocation, BT), 其结果可触发全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 反过来MODS又可加重肠黏膜坏死和BT, 造成恶性循环。

同行评议者

虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

黎源, 吴疆, 成都中医药大学第二临床医学院 四川省成都市 610041

黎源, 主要从事临床医学的研究。

教育部博士点基金资助项目, No. 20115132120004

作者贡献分布: 本文综述由黎源提出并书写完成; 由吴疆指导、审校。

通讯作者: 吴疆, 副教授, 副主任医师, 610041, 四川省成都市人民南路四段15号, 成都中医药大学第二临床医学院。

13518217898@163.com

收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-28

Advances in research of intestinal bacterial translocation

Yuan Li, Jiang Wu

Yuan Li, Jiang Wu, the Second Clinical Medical College, Chengdu University of TCM, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: Doctoral Program of Ministry of Education of China, No. 20115132120004

Correspondence to: Jiang Wu, Associate Professor, Associate Chief Physician, the Second Clinical Medical College, Chengdu University of TCM, 15 Siduan Renmin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. 13518217898@163.com

Received: 2014-11-24 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2015-12-30 Published online: 2015-02-28

Abstract

Intestinal bacterial translocation occurs in a variety of pathological conditions, especially for patients with severe diseases. Intestinal bacterial translocation can cause enterogenic infection and end with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Inflammation often originates from endogenous infection and endotoxemia caused by intestinal bacteria and their endotoxins. In MODS, the intestine is not only the initiating organ but also the target one. More and more studies show that

intestinal bacterial translocation plays an important role in the development of intestinal diseases such as liver disease and acute pancreatitis. Early diagnosis, interference and prevention of bacterial translocation can be a novel way or a crucial step in the treatment of a variety of diseases. This review aims to elucidate the association between intestinal bacterial translocation and parenteral diseases as well as their pathogenesis, prevention, and detection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bacterial translocation; Multiple organ dysfunction syndrome; Pathogenesis; Treatment

Li Y, Wu J. Advances in research of intestinal bacterial translocation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 938-943 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.938>

摘要

肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)在多种病理状态下均存在, 尤其是在危重患者, BT可以引发肠源性感染, 最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。肠道菌群和内毒素移位所致的内源性感染和内毒素血症是激发炎症反应的起源地, 同时肠道也是MODS发生的始动器官, 又是MODS的靶器官。越来越多的研究显示BT在肠道外疾病如肝脏疾病, 急性胰腺炎等的发生中起着重要的作用。早期诊断、干扰或阻止BT可能成为多种疾病治疗的新方向或重要环节。本文就BT与肠道外疾病相互作用关系及发生机制、检测技术、防治作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道细菌移位; 多器官功能障碍综合征; 发病机制; 治疗

核心提示: 肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)常发生在多种病理情况下, 在大面积烧伤、重症胰腺炎、重症监护患者等重症疾病患者病情的发展与预后中起着重要的作用, 如何早期诊断, 预防和治疗是减少BT发生的关键之处, 同时也是内、外科急危重症治疗的重点.

黎源, 吴疆. 肠道细菌移位的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 938-943 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.938>

0 引言

肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)指原存在于肠腔内的细菌和/或其内毒素[即脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)], 通过某种途径越过肠黏膜屏障, 进入肠系膜淋巴结、门静脉系统, 继而进入体循环以及肝、脾、肺等远隔器官的过程^[1]. 在大面积烧伤、重症胰腺炎、重症监护患者等重症患者中, 当其肠屏障功能受损, 原存在于肠腔内的细菌及其内毒素向肠淋巴结、门脉系统及外周血移位, 引起黏膜下层免疫细胞异常激活, 炎症介质释放, 进而引发系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 甚至多脏器功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2-5]. 已有研究^[6]表明细菌和内毒素移位通过肠淋巴通道进而感染组织器官, 同时肠淋巴液中存在多种介导炎症反应的物质, 可对器官造成损伤. 最近, 国外一项随机对照试验^[7]中, 研究者通过诱导MODS的动物模型发现, 139只♂小鼠分为4组, 分别输入不同剂量的LPS与酵母聚糖(zymosan)后成功制作了MODS模型, 同时在肠外组织中分离出肠球菌和肠杆菌, 结果表明在MODS的发生过程中BT可能是其病情发展乃至死亡的一个重要因素.

1 BT的发生机制与检测技术

1.1 BT的发生机制 在1979年Berg等^[8]通过将活微生物注入事先进行了灌胃处理的无菌小鼠体内, 最后发现活微生物及其产物通过肠道黏膜屏障进入固有层, 继而到达肠系

膜淋巴结以及更远处器官的现象, 并提出了“bacterial translocation”这一术语描述这一现象. 在1995年Berg^[9]首次提出BT的发生发展与肠道细菌过度繁殖、肠黏膜屏障损害和机体免疫防御功能低下有关. 目前肠黏膜屏障受损是大家认同的导致BT或内毒素移位的重要原因^[10-12]. 肠黏膜屏障包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障、生物屏障4部分, 任何导致其功能受损的因素均会导致BT或内毒素移位. Meng等^[13]在研究剧烈疼痛时发生BT与感染的原因时, 发现敲除了肠道上皮细胞Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)如TLR2和TLR4基因的野生型动物的移位到肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)和肝脏的肠道细菌显著减少, 而进一步的研究发现肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)抑制阻断吗啡和TLR配体的紧密连接, 表明吗啡引起的肠上皮屏障功能障碍和随后的BT是由TLR信号介导的, 因此TLR可以被利用作为吗啡使用或滥用人群众减轻感染, 甚至败血症潜在的治疗靶点. 目前BT的发生机制还没有明确的结论.

1.2 BT的检测技术 总结已有的研究^[1,14], BT的检测包括体内和体外两种检测方法, 前者包括直接和间接检测, 体内检测法较常用. 直接检测即直接在肠外找到原存在于肠道内的细菌, 最常用的是组织培养法, 取肠系膜淋巴结、肠外组织、肠壁浆膜或腹腔的拭子以及血液、淋巴液等进行细菌培养, 分离出活的细菌在显微镜或电镜下加以计数和分类, 直接检测的意义最大, 但是易受到各种因素的干扰. 目前^[15]基因组学检查法正逐渐替代传统检测方法, 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术, 可迅速确定肠外组织中的细菌DNA来源, 具有高敏感性, 高特异性, 但很难同时检测多种细菌, 提供的有关微生物的数量和分布信息十分有限; 为改善这一缺点, 国内学者提出^[16]实时定量PCR(real-time quantitative PCR, RQ-PCR)快速检测法, 其通过取15份模拟全血标本及26份外科发热患者全血标本, 检测全血中金黄色葡萄球菌DNA, 结论是RQ-PCR可用于定量检测全血标本中的金黄色葡萄球菌DNA含量, 具有快速、灵敏、特异性强、重复性好的优点. 国外学者^[17]在研究食管癌术后切除肠系膜淋巴结后发生细菌移位与菌血症时, 通过反转录-定量PCR(reverse transcription PCR, RT-

■研究前沿

BT在内外科急危重症的发生、发展中起着重要的作用. 早期诊断、干扰或阻止BT可能成为多种疾病治疗的新方向或重要环节. 国内外最新研究显示早期维护肠道黏膜屏障的完整, 预防BT的发生, 可明显降低和减轻大面积烧伤、重症胰腺炎、重症监护患者的继发感染的发生率和严重程度, 可大大增加患者存活率.

■相关报道

2014年Nishigaki等通过相关实验证明在食道癌术后发生感染与肠源性细菌移位有关, 对术后患者应加强管理, 预防感染的发生. 这一研究表明外科手术后应重视肠源性细菌感染的危害性, 早期防治BT的发生, 研究论文发表在*Annals of Surgery*.

■ 创新亮点

本文引用了大量新近的国内外研究, 详细、全面阐述了BT与肠外疾病的相互关系及发生机制、检测技术、防治等方面的最新研究进展, 为内外科急危重症的临床诊治, 提供新思路, 寻求新突破。

qPCR)成功检测到肠源性细菌移位, 找到了食管癌术后发生细菌移位的证据。其他的检测技术^[18]如荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)技术、肠道特异性免疫系统免疫功能检测法, 可直观得到细菌种类与分布信息, 并对细菌进行定量检测。

2 BT与肠外疾病的相互作用关系

人体胃肠道中拟杆菌及双歧杆菌占到其细菌总数的90%以上^[19,20]。胃肠道内的细菌正常情况下呈稳定共生的状态, 共同组建及维护胃肠道黏膜屏障, 以维持肠腔内环境的平衡稳定, 一旦这种平衡打破, 会使肠道内细菌及内毒素经过淋巴管、肠道上皮细胞间隙、门脉系统进入体循环, 可导致一系列并发症^[21,22]。

2.1 BT与急性胰腺炎 急性胰腺炎(*acute pancreatitis*, AP)是临床上常见的急症, 由于其极易发展为重症急性胰腺炎(*severe acute pancreatitis*, SAP), 而使患者由于BT、内毒素血症(*end toxemia*)、继发感染的“二次打击”和MODS引起的脏器功能衰竭而死亡^[23,24]。研究^[25]显示多数SAP患者肠屏障功能的损伤或衰竭, 其感染多由肠源性革兰阴性菌引起, 提示BT在SAP中起着重要作用。感染是SAP最主要也是最严重的并发症, 而肠源性细菌是AP时胰腺及胰周感染的主要细菌来源^[26]。国内研究者^[27]提出肠道菌群、细菌和内毒素(*endotoxin*, ET)通过肠腔移位进入其他组织器官, 激活多种炎症介质的释放而引发炎症级联反应, 对机体构成“二次打击”, 损伤组织器官肠淋巴液中含ET、肿瘤坏死因子 α (*tumor necrosis factor*, TNF- α)、白介素-6(*interleukin-6*, IL-6)等炎症介质介导炎性反应; 肠免疫功能障碍, 致肠淋巴细胞失衡, 从而加重胰腺损伤。Tian等^[28]研究显示, 在SAP中, 炎症因子如TNF- α 的瀑布式释放导致肠黏膜缺血-再灌注损伤, 从而造成了严重的氧化应激和肠黏膜的严重凋亡。

2.2 BT与肝脏疾病 正常情况下, 肝脏凭借其强大的先天免疫系统快速、有效地抵御经正常的肠肝循环转运的肠道细菌产物, 环境毒素和食物抗原等潜在的有毒物质而不引起有害的免疫反应^[29]。当各种原因引起肠道屏障功能受损, 肠道内的细菌及其内毒素大量进入门静脉系统, 激活肝脏内的枯否氏细胞(*Kupffer cells*, KC), 释放出炎症因子, 进而导致肝脏受

损。Fowler等^[30]通过诱导小鼠肠道屏障受损可以见到肠道菌群通过肠-肝轴显著下调核糖体蛋白L29(*ribosomal protein L29*, RPL29)转录而与肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗(*insulin resistance*, IR)的发生有关。新近研究^[31]认为在肝脏疾病代偿期及非硬化阶段, BT也显得极其重要, 其与肝脏疾病的进展如纤维化及可能的癌变密切相关。一项随机对照试验^[32]中, 研究者通过对66例肝硬化患者(48例腹水, 18例无腹水)和74名健康对照者的肠道通透性及肠道细菌产物等有毒物质吸收率的研究后发现, 肝硬化患者胃肠功能障碍可能有助于诸如营养不良和自发性细菌性腹膜炎并发症的发生。大量动物实验^[33-35]表明, 在非酒精性脂肪性肝病(*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD)的治疗中, 通过控制肠道菌群失调后可以大大改善NAFLD和IR的临床症状。一项随机对照试验研究^[36]显示细菌和细菌产物移位进入血液循环后是导致小鼠酒精性肝硬化(*alcoholic liver cirrhosis*, ALC)的发生与发展的重要因素, 在ALC小鼠中常见小肠细菌过度生长。

2.3 BT与其他疾病 Tascilar等^[37]的研究表明, 脑卒中会使肠道化学、机械、免疫屏障受损, 细菌过度生长而致BT放大炎症反应。多项研究表明肠道菌群与免疫性疾病存在密切的联系。国外研究^[38]显示肠道屏障损伤及细菌移位的发生与结肠癌的发生有着重要的联系。同时, Jiang等^[39]发现在晚期胃癌患者中BT是其疾病迅速发展的原因之一。多项动物实验研究^[40-44]表明肠道微生物菌群的紊乱在肥胖、糖尿病等疾病的发生中起着重要的作用。

3 BT的防治措施

BT的防治主要在于维护肠道黏膜屏障的完整性, 对原发疾病进行治疗是关键。目前方法^[45-47]包括选择性消化系去污(*selective gastrointestinal decontamination*, SGD)、营养支持、营养添加剂、细胞因子疗法、补充益生菌、精氨酸、谷氨酰胺等可以有效维护肠道生态平衡, 保护肠道屏障黏膜的完整性。肠道上皮相关受体与蛋白质, TNF- α 抗体与BT的发生有着重要的联系, 阻断肠道上皮相关受体可以减少BT的发生^[48,49]。国外多项随机对照试验发现对肝移植术后患者早期予以含有益生菌的肠内营养治疗后可以显著降低细菌移位和感染的发生^[50,51]。

4 结论

BT在多种病理状态下均存在,与肠外疾病的发生有着十分重要的联系,BT多发生在肠道黏膜屏障损伤后,肠道细菌及其产物进入肠系膜淋巴结、门静脉系统,继而进入体循环以及肝、脾、肺等远隔器官进而可以引发全身炎症反应和多器官功能障碍,反过来MODS又可加重肠黏膜坏死和细菌移位,造成恶性循环.早期诊断,预防和治疗BT有助于重症疾病的预后,BT作为目前研究的热点,正吸引着越来越多的人前去探究.随着对BT理论的深入研究,肠源性感染学说有了极大的发展.但我们可以发现,目前对于BT的相关机制,早期诊断及治疗的问题还未有统一的认识,这些是我们必须重视,也有待进一步研究的地方.

5 参考文献

- 何桂珍. 肠道屏障功能与细菌移位. 协和医学杂志 2012; 3: 260-264
- Gümüs M, Tekin R, Firat U, Onder A, Kapan M, Büyüç A, Aldemir M, Kiliç C. The effects of pomegranate on bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1488-1494 [PMID: 23771537]
- Catalioto RM, Maggi CA, Giuliani S. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Curr Med Chem* 2011; 18: 398-426 [PMID: 21143118 DOI: 10.2174/092986711794839179]
- Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33: 31-39 [PMID: 23121656 DOI: 10.1111/liv.12021]
- Nieuwenhuijzen GA, Goris RJ. The gut: the 'motor' of multiple organ dysfunction syndrome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 399-404 [PMID: 10589382]
- Wohlauer MV, Moore EE, Harr J, Eun J, Fragoso M, Banerjee A, Silliman CC. Cross-transfusion of postshock mesenteric lymph provokes acute lung injury. *J Surg Res* 2011; 170: 314-318 [PMID: 21550053 DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.045]
- Louis K, Netea MG, Carrer DP, Kotsaki A, Mylona V, Pistiki A, Savva A, Roditis K, Alexis A, Van der Meer JW, Giamarellos-Bourboulis EJ. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions. *J Surg Res* 2013; 183: 686-694 [PMID: 23481560 DOI: 10.1016/j.jss.2013.01.064]
- Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-411 [PMID: 154474]
- Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995; 3: 149-154 [PMID: 7613757 DOI: 10.1016/S0966-842X(00)88906-4]
- Jonker MA, Hermesen JL, Sano Y, Heneghan AF, Lan J, Kudsk KA. Small intestine mucosal immune system response to injury and the impact of parenteral nutrition. *Surgery* 2012; 151: 278-286 [PMID: 21145571 DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.013]
- Wlodarska M, Finlay BB. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 100-103 [PMID: 20016473 DOI: 10.1038/mi.2009.135]
- Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
- Meng J, Yu H, Ma J, Wang J, Banerjee S, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner. *PLoS One* 2013; 8: e54040 [PMID: 23349783 DOI: 10.1371/journal.pone.0054040]
- Liu KX, Li C, Li YS, Yuan BL, Xu M, Xia Z, Huang WQ. Proteomic analysis of intestinal ischemia/reperfusion injury and ischemic preconditioning in rats reveals the protective role of aldose reductase. *Proteomics* 2010; 10: 4463-4475 [PMID: 21136599 DOI: 10.1002/prca.201190041]
- Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JL. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 776-788 [PMID: 18794915 DOI: 10.1038/nrmicro1978]
- 康军仁, 马恩陵, 房嘉宾, 崔希增. 实时定量PCR检测人全血中金黄色葡萄球菌DNA方法的建立. 中华临床营养杂志 2014; 22: 101-105
- Nishigaki E, Abe T, Yokoyama Y, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, Nagino M. The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications after esophagectomy. *Ann Surg* 2014; 259: 477-484 [PMID: 23549427 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31828e39e8]
- Brath E, Miko I, Nemeth N, Kovacs J, Peto K, Furka I. Effects of allopurinol and preconditioning on apoptosis due to ischemia-reperfusion on a double jejunum-segment canine model. *Acta Cir Bras* 2011; 26: 186-193 [PMID: 21537520]
- Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5: e10667 [PMID: 20498852 DOI: 10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d]
- Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleva R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 464-471 [PMID: 17376034 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x]
- Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4607-4614 [PMID: 20826446 DOI: 10.1073/

应用要点

本文引用了多篇权威性的文章,特别阐明了BT与肠外疾病的相互作用关系,加深了我们对BT与人体多系统相关性疾病关系理解,使我们能在疾病诊疗过程中,注意早期防治BT的发生,利于疾病的预后.

■ 名词解释

选择性消化系
去污(selective
gastrointestinal
decontamination,
SGD): 即应用口
服抗生素, 主要
包括多黏菌素E
两性霉素B和安
布霉素等, 选择
性去除肠道内致
病细菌, 包括革
兰阴性肠杆菌及
共生的厌氧菌,
研究表明, SGD
可显著减少肠道
致病菌(厌氧菌和
真菌为主)数量,
防治内源性感染,
降低急性坏死性
胰腺炎并发症发
生率和病死率。

- pnas.1000092107]
- 22 Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 1283-1292 [PMID: 22326468 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]
- 23 Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262: 751-764 [PMID: 22357880 DOI: 10.1148/radiol.11110947]
- 24 Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, Valente R, Stigliano S, Piciocchi M, Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S46-S51 [PMID: 22955357 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182652096]
- 25 Meriläinen S, Mäkelä J, Koivukangas V, Jensen HA, Rimpiläinen E, Yannopoulos F, Mäkelä T, Alestalo K, Vakkala M, Koskenkari J, Ohtonen P, Koskela M, Lehenkari P, Karttunen T, Juvonen T. Intestinal bacterial translocation and tight junction structure in acute porcine pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 599-606 [PMID: 22353529 DOI: 10.5754/hge11157]
- 26 Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619-626 [PMID: 11066131]
- 27 刘媛琪, 熊玉霞. 肠淋巴系统在急性胰腺炎中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3211-3216
- 28 Tian R, Tan JT, Wang RL, Xie H, Qian YB, Yu KL. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 349-355 [PMID: 23426538]
- 29 Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-736 [PMID: 18167066 DOI: 10.1002/hep.22034]
- 30 Fowler JC, Zecchini VR, Jones PH. Intestinal activation of Notch signaling induces rapid onset hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One* 2011; 6: e20767 [PMID: 21698231 DOI: 10.1371/journal.Pone.0020767]
- 31 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-458 [PMID: 22124143 DOI: 10.1111/jphysiol.2011.219691]
- 32 Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, Hernandez JA. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 621-626 [PMID: 15185867]
- 33 Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691-701 [PMID: 21045794 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.172]
- 34 Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 699-711 [PMID: 21292470 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.10.002]
- 35 Musso G, Gambino R, Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 76-83 [PMID: 19915460 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb]
- 36 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]
- 37 Tascilar N, Irkorucu O, Tascilar O, Comert F, Eroglu O, Bahadır B, Cakmak GK, Ankarali H, Sayan H. Bacterial translocation in experimental stroke: what happens to the gut barrier? *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 194-199 [PMID: 20586145]
- 38 Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338: 120-123 [PMID: 22903521 DOI: 10.1126/science.1224820]
- 39 Jiang Y, Guo C, Zhang D, Zhang J, Wang X, Geng C. The altered tight junctions: an important gateway of bacterial translocation in cachexia patients with advanced gastric cancer. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34: 518-525 [PMID: 24720758 DOI: 10.1089/jir.2013.0020]
- 40 Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, Groen AK, Hoekstra JB, Stroe ES, Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 112-120 [PMID: 21812894 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x]
- 41 Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* (Silver Spring) 2010; 18: 190-195 [PMID: 19498350 DOI: 10.1038/oby.2009.167]
- 42 Cedernaes J, Universitet U. Intestinal gene expression profiling and fatty acid responses to a high-fat diet. 2013 Available from: <http://www.dissertations.se/dissertation/e701064cab/>
- 43 Saha DC, Reimer RA. Long-term intake of a high prebiotic fiber diet but not high protein reduces metabolic risk after a high fat challenge and uniquely alters gut microbiota and hepatic gene expression. *Nutr Res* 2014; 34: 789-796 [PMID: 25217504 DOI: 10.1016/j.nutres.2014.08.004]
- 44 Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189 [PMID: 25407511 DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7]
- 45 陈文哲, 付宏望, 潘卫东, 刘波. 双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及肠球菌三联活菌对大鼠肝切除术后细菌移位的影响. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2013; 2: 35-38
- 46 Song CH, Liu ZQ, Huang S, Zheng PY, Yang PC. Probiotics promote endocytic allergen degradation in gut epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426: 135-140 [PMID: 22925894 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.051]
- 47 Sahin I, Acar S, Ozaydin I, Ozaydin C, Çalışkan

- E, Yavuz MT, Iskender A. [Investigation of the effects of probiotic bacteria on bacterial translocation that developed during diagnostic laparoscopy: an experimental study]. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 660-670 [PMID: 23188579]
- 48 Baxevasanos N, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pistiki A, Korre M, Droggiti DI, Tsaganos T. Bacterial translocation induces proinflammatory responses and is associated with early death in experimental severe injury. *J Surg Res* 2013; 185: 844-850 [PMID: 23953792 DOI: 10.1016/j.jss.2013.07.026]
- 49 Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S12-S17 [PMID: 22955350 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849]
- 50 Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 123-127 [PMID: 12134110 DOI: 10.1097/00007890-200207150-00021]
- 51 Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-130 [PMID: 15636620 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00649.x]

同行评价

BT存在于多种病理情况下, 临床常见. 该文综述了近年来在BT方面的研究进展, 尤其是与肠外疾病的相互关系. 该文对了解BT对疾病的影响有一定的参考价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎PCNA、Bcl-2和Bax表达的影响

韦玉娜, 张 静, 王文杰, 黄晓燕

■背景资料

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种难治的消化系统疾病, 当前的科学研究认为, CAG伴肠化生或异型增生已经是一种癌前病变, 且具有较高的癌变率。

韦玉娜, 张静, 王文杰, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530000

黄晓燕, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530000

韦玉娜, 讲师, 主要从事中医经典的临床与实验研究。

广西卫生厅课题基金资助项目, No. Z2014129

广西中医药大学校级课题基金资助项目, No. P2012076

广西中医药大学2014年博士研究生教育发展项目, No. 050140002

广西中医药大学中西医基础实验教学示范中心专项教学改革工程基金资助项目, No. J13146-23

作者贡献分布: 研究过程与数据分析由韦玉娜完成; 论文写作张静完成; 试剂提供由王文杰完成; 课题设计由黄晓燕完成。

通讯作者: 黄晓燕, 主治医师, 530000, 广西壮族自治区南宁市东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科。weiyuna000@126.com

电话: 0771-5848505

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-12-14

接受日期: 2015-12-18 在线出版日期: 2015-02-28

Medicine, 89-9 Dongge Road, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. weiyuna000@126.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-12-14

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To observe the effect of Weiyan recipe I on the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), B cell lymphoma 2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein (Bax) in chronic atrophic gastritis (CAG) in rats.

METHODS: Immunohistochemistry was used to assess the effect of Weiyan recipe I on the expression of PCNA, Bcl-2 and Bax in CAG in rats.

RESULTS: The percentage of PCNA positive cells was lower in Weiyan recipe I treated rats than in non-treated CAG rats. The staining density of PCNA was significantly decreased in Weiyan recipe I treated rats compared with non-treated CAG rats, although there was no significant difference between Weiyan recipe I treated rats and normal controls. The product of the percentage of PCNA positive cells and PCNA staining density was significantly higher in non-treated CAG rats than in normal controls, although there was no significant difference between Weiyan recipe I treated rats and normal controls. The expression of Bcl-2 was also significantly lower in Weiyan recipe I treated rats than in non-treated CAG rats, while the expression of Bax was significantly higher in Weiyan recipe I treated rats than in non-treated CAG rats.

CONCLUSION: The therapeutic effect of

Effect of Weiyan recipe I on PCNA, Bcl-2 and Bax expression in chronic atrophic gastritis in rats

Yu-Na Wei, Jing Zhang, Wen-Jie Wang, Xiao-Yan Huang

Yu-Na Wei, Jing Zhang, Wen-Jie Wang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Yan Huang, Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Health Department Fund, No. Z2014129; Fund of Guangxi University of Chinese Traditional Medicine, No. P2012076; 2014 Doctoral Education Development Program of Guangxi University of Chinese Traditional Medicine, No. 050140002; Special Teaching Reform Project of Basic Experiment Teaching Demonstration Center in Guangxi University of TCM, No. J13146-23

Correspondence to: Xiao-Yan Huang, Attending Physician, Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese

■同行评议者

王永党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

Weiyang recipe I on CAG may be related to promoting the expression of Bax and inhibiting PCNA and Bcl-2 expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Weiyang recipe I; Chronic atrophic gastritis; Mechanism

Wei YN, Zhang J, Wang WJ, Huang XY. Effect of Weiyang recipe I on PCNA, Bcl-2 and Bax expression in chronic atrophic gastritis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 944-948 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/944.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.944>

摘要

目的: 以增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)两种蛋白为切入点, 研究胃炎 I 号对大鼠慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)癌前病变治疗的作用机制。

方法: 制备大鼠治疗CAG模型, 分别用免疫组织化学LSAB法(labeled streptavidinbiotin method)染色和链酶亲和素一过氧化物酶复合物(streptavidin peroxidase conjugate, SP conjugate)免疫组织化学法染色检测大鼠PCNA和Bcl-2、Bax两种蛋白的表达。

结果: 所有大鼠胃黏膜的PCNA显色反应均为阳性, 但正常组呈阳性的细胞很少, 规律分布, 且显色弱, 主要分布在增殖带; 而模型组显阳性的细胞则明显增多, 密度与正常组相比, 差异有统计学意义; 胃炎 I 号组呈阳性的细胞面密度(阳性细胞面积与统计场总面积的比值)与自然恢复组相比显著减少, 与正常组相比差异无统计学意义; 阳性对照组与自然恢复组相比差异无统计学意义。而阳性细胞周密度, 即阳性细胞周长与统计场总面积的比值统计结果为: 模型组减小不明显, 较正常组显著增高; 胃炎 I 号组和阳性对照组与正常组差异无统计学意义。胃炎 I 号组PCNA阳性细胞的面密度较自然恢复组显著降低, 但阳性对照组与自然恢复组相比则差异无统计学意义; 治疗组PCNA表达明显减弱, 大鼠胃黏膜Bax阳性表达明显增强, Bcl-2表达则明显减弱。

结论: 抑制胃黏膜PCNA和Bcl-2的表达, 促进Bax的表达是胃炎 I 号治疗CAG癌前病变

的机制之一。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃炎 I 号; 慢性萎缩性胃炎; 机制

核心提示: 本文用免疫组织化学LSAB法染色和链酶亲和素一过氧化物酶复合物免疫组织化学法染色检测大鼠增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)两种蛋白的表达, 实验结果表明胃炎 I 号能够通过抑制胃黏膜PCNA和Bcl-2的表达, 促进Bax表达来治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis)癌前病变。

韦玉娜, 张静, 王文杰, 黄晓燕. 胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎PCNA、Bcl-2和Bax表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 944-948 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/944.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.944>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种难治的消化系统疾病^[1]。当前的科学研究^[2]认为, CAG伴肠化生或异型增生已经是一种癌前病变, 且有较高的癌变率。刘友章教授^[3]把自己三十多年的临床经验进行总结, 研制出了一种治疗CAG的有效方剂胃炎 I 号, 且经过试验和临床研究已经证实, 其对CAG有非常确切的疗效。本文以增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)两种蛋白为切入点, 研究胃炎 I 号对大鼠CAG治疗的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar大鼠(250-270 g)(温度25 ℃, 湿度50%), 维酶素片(北海阳光药业有限公司, 批号: 20120202)。

1.2 方法

1.2.1 试验: 按文献[4]报道方法制作大鼠CAG模型, 即大鼠禁食24 h(给水)后, 腹腔注射3.5%水合氯醛麻醉。开腹后, 先将腺胃距胃幽门环0.2 cm处切开, 把一约2 cm长的金属弹簧一端插入幽门环, 用缝线将弹簧两端固定后缝合所有切口, 手术结束。1 wk以后, 给大鼠灌胃高盐

■研究前沿

刘友章教授把自己三十多年的临床经验进行总结, 研制出了一种治疗CAG的有效方剂胃炎 I 号, 且经过试验和临床研究已经证实, 其对CAG有非常确切的疗效。本文研究胃炎 I 号对大鼠CAG治疗的作用机制。

■相关报道

本文以增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)两种蛋白为切入点, 研究胃炎 I 号对大鼠CAG治疗的作用机制。

■创新亮点

以PCNA和Bcl-2、Bax两种蛋白为切入点,研究胃炎 I 号对大鼠CAG癌前病变治疗的作用机制。

热淀粉糊2次/wk, 计量为2 mL/次, 共16 wk。将大鼠SAP模型分成4组, 分别为模型组、给药组、阳性对照组和自然恢复组, 每组24只, 将每组再分别分成两小组: A组和B组。模型组直接处死, 取材固定。另取24只健康大鼠为正常组, 然后处死正常组, 取材固定。给药组每天灌胃胃炎 I 号煎煮后药液, 共给药12 wk, 处死后取材固定。阳性对照组每天灌胃维霉素混悬液, 共给药12 wk, 处死后取材固定。自然恢复组每天灌胃蒸馏水, 共给药12 wk, 处死后取材固定。实验后将取出的大鼠胃组织在中性甲醛(40 g/L)中固定, 常规取材后, 用石蜡包埋, 最后将包埋组织切成4-5 μm 厚的切片。A组用免疫组织化学LSAB法(labeled streptavidinbiotin method)染色, B组用链酶亲和素一过氧化物酶复合物(streptavidin peroxidase conjugate, SP conjugate)免疫组织化学法染色。

1.2.2 结果判断: PCNA染色阳性的物质大多数都在细胞核上, 为棕黄色细颗粒, 分布均匀, 具有弥散性。计算出PCNA染色阳性细胞的数量、平均直径和面积并且统计场总面积^[5]。Bcl-2蛋白阳性反应的物质大多数都分布在腺上皮细胞的胞浆内, 偶尔在细胞核内, 为棕黄色, 呈颗粒状。Bax蛋白阳性反应的物质大多数都分布胞浆, 细胞核有时也有少量表达, 为棕褐色, 呈颗粒状^[6]。

统计学处理 选用SPSS13.0软件对实验结果进行统计学处理, 全部资料进行 F 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 A组大鼠的PCNA显色反应 所有大鼠胃黏膜的PCNA显色反应均为阳性, 但正常组呈阳性的细胞很少, 规律分布, 且显色弱, 主要分布在增殖带; 而模型组显阳性的细胞则明显增多, 密度与正常组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且分布广泛, 全层都有表达, 显色深; 胃炎 I 号组呈阳性的细胞面密度(阳性细胞面积与统计场总面积的比值)与自然恢复组相比显著减少, 与正常组相比差异无统计学意义($P>0.05$); 阳性对照组与自然恢复组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果如表1。而阳性细胞周密度, 即阳性细胞周长与统计场总面积的比值统计结果为: 模型组减小不明显, 较正常组显著增高($P<0.05$); 胃炎 I 号组和阳性对照组与正常组差异无统计学意义。胃炎 I 号

表 1 胃炎 I 号对细胞PCNA表达的影响 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	面密度	周密度
正常组	2.9822 \pm 2.0223	2.4566 \pm 1.9828
模型组	9.0588 \pm 2.9936	8.9856 \pm 2.6675
自然恢复组	6.3276 \pm 1.8853	5.3655 \pm 2.1137
阳性对照组	4.3485 \pm 1.5748	4.1536 \pm 1.4757
胃炎 I 号组	2.9918 \pm 2.1055	2.4712 \pm 1.6685

PCNA: 增殖细胞核抗原。

组PCNA阳性细胞的面密度较自然恢复组显著降低($P<0.05$), 但阳性对照组与自然恢复组相比则差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 肉眼观察B组大鼠实验结果 在模型组的胃窦黏膜局灶苍白区出现了较多的粟粒状结节, 而胃炎 I 号组该部位的粟粒状结节显著减少, 阳性对照组和自然恢复组则与模型组相似, 变化较小。

2.3 光镜观察B组大鼠实验结果 正常组的胃黏膜厚度适中, 黏膜肌层较薄, 上皮细胞为单层, 形状和大小统一, 呈柱状整齐排列, 胞浆为透明液体, 也有的为小空泡, 腺体排列整齐, 腺管和腺上皮清楚分开, 毛细血管不扩张且无瘀血。模型组与正常组相比有显著不同, 其胃黏膜厚度较薄, 细胞间质内有多种细胞包括单核细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等分布, 存在淋巴滤泡和肠上皮的非典型增生, 细胞大小不一、形态各异, 腺体排列混乱, 甚至出现囊性扩张。胃炎 I 号组则明显改善了模型组的情况, 与正常组相比变化不大, 主要区别在于黏膜层存在少数炎细胞。阳性对照组的情况较模型组轻, 但仍不同程度地出现浅表性胃炎和CAG的征状。

2.4 胃炎 I 号对黏膜Bcl-2表达的影响 Bcl-2蛋白阳性反应的物质大多数都分布在腺上皮细胞的胞浆内, 偶尔在细胞核内, 为棕黄色, 呈颗粒状。Bcl-2蛋白在各组大鼠均有表达, 但在模型组和自然恢复组和阳性对照组的表达显著加强, 与正常组差异有统计学意义($P<0.05$), 而这三组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。Bcl-2蛋白在胃炎 I 号组和正常组的阳性表达减弱, 两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.5 胃炎 I 号对黏膜Bax表达的影响 Bax蛋白阳性反应的物质大多数都分布胞浆, 细胞核有

■应用要点

抑制胃黏膜PCNA和Bcl-2的表达, 促进Bax的表达是胃炎 I 号治疗CAG癌前病变的机制之一。

表 2 胃炎 I 号对黏膜Bcl-2、Bax表达的影响 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	Bcl-2积分	Bax阳性细胞个数
正常组	3.1215 \pm 1.5656	55.45 \pm 5.87
模型组	5.2328 \pm 0.5976	27.18 \pm 6.98
自然恢复组	5.1238 \pm 0.1417	28.32 \pm 4.08
阳性对照组	4.9144 \pm 1.5627	30.23 \pm 4.22
胃炎 I 号组	3.4818 \pm 1.7533	53.18 \pm 5.99

Bcl-2: B细胞淋巴瘤基因-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

时也有少量表达, 为棕褐色, 呈颗粒状. Bax蛋白在各组大鼠也均有表达, 但与Bcl-2蛋白的表达正相反, 在模型组和自然恢复组的表达显著减少, 与正常组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 阳性对照组表达有所增加, 但这3组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$). Bax蛋白在胃炎 I 号组和正常组的阳性表达加强, 两组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表2).

3 讨论

CAG是一种慢性消化系统疾病, 其主要特征为胃黏膜上皮和腺体萎缩, 数目减少, 胃黏膜变薄, 黏膜基层增厚, 或伴幽门腺化生和肠腺化生, 或有不典型增生等, 主要表现为上腹部隐痛、胀满、嗝气, 食欲不振, 或消瘦、贫血等, 无特异性, 是一种多致病因素性疾病及癌前病变^[7-11].

PCNA的相对分子量是为36000, 在细胞分裂的G₁期和S期合成, 在DNA的复制过程中起到非常重要的作用, 是DNA多聚酶delta的辅助蛋白, 属于非组蛋白核内多肽的一种^[7]. PCNA表达的多少可以作为细胞增殖的指标, 可以反映其增殖程度, 有文献[8]报道PCNA表达的增长与胃黏膜肿瘤的增长、转移呈正相关. 在有关胃癌的研究中发现, PCNA表达与胃癌的浸润及转移密切相关. 许多研究认为在组织恶变过程中p53蛋白与PCNA之间存在着密切的正相关, 胃癌亦不例外. 作为核内转入因子的突变型p53基因由于激活了某些细胞增殖相关基因的表达功能, 促进细胞增殖, 从而使PCNA呈现高表达, 使细胞增殖逐渐活跃, 凋亡下降, 胃黏膜内高度增殖不成熟的细胞积聚增加, 最终导致胃癌形成. 本文实验结果表明所有大鼠胃黏膜的PCNA显色反应均为阳性, 但正常组呈阳性的细胞很少, 规律分布, 且显色弱, 主要分布在增殖带, 而模型组显阳性的细

胞则明显增多, 经胃炎 I 号治疗后, 呈阳性的细胞面密度与模型组相比显著减少, 与正常组相比差异无统计学意义.

有研究^[12,13]表明: 细胞凋亡状态与Bcl-2和Bax的比例相关. Bcl-2家族成员可分为抑制凋亡和促进凋亡两类, Bcl-2和Bax为其重要代表. Bcl-2可稳定细胞内质膜系统、抑制线粒体内离子及细胞色素C的释放从而抑制凋亡的发生: 能抑制许多抗肿瘤药物诱导细胞凋亡, 降低其细胞毒性: 还可以与其他癌基因如*c-myc*和抗癌基因*p53*相互作用, 间接地调控细胞程序性死亡. 因此, Bcl-2被看作是细胞凋亡调控的最后共同通路之一. Bcl-2在胃黏膜癌变中的异常表达通过抑制细胞凋亡而延长细胞寿命, 从而增加了肿瘤发生的机会并促进肿瘤发展. Bax则具有对抗Bcl-2蛋白抑制细胞凋亡的作用, 可促进线粒体内细胞色素C的释放, 促进细胞凋亡产生. 本文研究结果为胃炎 I 号组Bcl-2的表达明显减弱, Bax蛋白表达明显增强, 表明胃炎 I 号能够有效的控制CAG的发展, 其机制可能是诱导发生病变的胃黏膜细胞凋亡, 促进Bax基因的表达和抑制Bcl-2基因的表达^[14,15].

近年来中医界在防治胃癌前病变方面做了大量探索, 并在改善临床症状方面展示出优势. 但由于缺乏严谨科学的临床科研设计以及大样本、多中心的临床科研胃炎 I 号对CAG的PCNA、Bcl-2和Bax的表达影响的研究合作, 使一些研究结果可信度下降. 今后在此方面有待进一步加强. 若对胃炎 I 号方进行拆方研究, 有利于进一步明确本方作用的有效成分, 有利于更加明确胃炎 I 号治疗胃癌前病变的机制, 这有待于今后进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 蓝惠玲, 刘友章. 胃炎I号方治疗慢性萎缩性胃炎30例疗效观察. 广州中医药大学学报 2005; 22: 170-171, 178
- 2 ElHefnawi M, Soliman B, Abu-Shahba N, Amer M. An integrative meta-analysis of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2013; 11: 354-367 [PMID: 24287119 DOI: 10.1016/j.gpb.2013.05.007]
- 3 刘友章. 胃炎I号对萎缩性胃炎病人胃黏膜修复作用之研究. 中医杂志 1995; 36: 197
- 4 刘友章, 姬爱冬. 胃炎 I 号对萎缩性胃炎患者胃黏膜影响的电镜观察. 广州中医药大学学报 2006; 23: 461-464
- 5 Asombang AW, Rahman R, Ibdah JA. Gastric cancer in Africa: current management and outcomes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3875-3879 [PMID: 24833842 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3875]

■名词解释

增殖细胞核抗原(PCNA): 由Miyachi等于1978年在系统性红斑狼疮患者的血清中首次发现并命名, 因其只存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内而得名, 以后的研究发现PCNA与细胞DNA合成关系密切, 在细胞增殖的启动上起重要作用, 是反映细胞增殖状态的良好指标, 因此近年来掀起了对PCNA研究的热潮, 尤其在肿瘤方面.

■同行评价

对胃炎 I 号治疗 CAG 癌前病变的机制进行了系统的研究, 对后续的研究有一定的指导意义.

- 6 郑培永, 李凯, 郑丰杰. 胃癌的中医发病机制及研究思路探讨. 辽宁中医杂志 2008; 35: 509-511
- 7 龚占悦, 刘红静. 益胃消痞胶囊治疗慢性萎缩性胃炎 90 例临床观察. 医学研究杂志 2008; 37: 120-121
- 8 谷庆阳, 王德文. MMP1 在放射复合伤口愈合过程中的表达及对伤口愈合和组织改建的影响. 中华放射医学与防护杂志 2001; 21: 342-345
- 9 王彦峰. 张煜治疗慢性萎缩性胃炎经验拾萃. 实用中医内科 2008; 22: 41
- 10 杨文轩. 慢性胃炎与血瘀的关系探析. 实用中医内科杂志 2005; 19: 401-402
- 11 童亚芳, 周语平. 周信有教授治疗慢性萎缩性胃炎经验介绍. 甘肃科技 2007; 23: 207
- 12 危北海, 陈治水, 张万岱. 胃肠疾病中医证候评分表. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2701-2703
- 13 Hoshi T, Sasano H, Kato K, Ohara S, Shimosegawa T, Toyota T, Nagura H. Cell damage and proliferation in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*--a comparison before and after *H pylori* eradication in non-atrophic gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1412-1417 [PMID: 10667417 DOI: 10.1016/S0046-8177(99)90161-2]
- 14 贺兴东, 翁维良, 姚乃礼. 当代名老中医典型医案集. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 488-489
- 15 单崇武. 珍珠舌草胶囊治疗慢性萎缩性胃炎 76 例. 中国中医药科技 2012; 19: 368

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015 年版权归百世登出版集团有限公司所有

●消息●

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号 ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内 29 个省、市、自治区、特别行政区和美国的 442 位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

清热化湿舒胃方及其寒热配伍对幽门螺旋杆菌的体外抑菌实验

陈智龙, 吕永慧, 王 玓, 涂 星

陈智龙, 吕永慧, 广州中医药大学附属广州市中医院脾胃科 广东省广州市 510130
 王玓, 广州中医药大学中药学院 广东省广州市 510006
 涂星, 广州中医药大学第一附属医院临床药学部 广东省广州市 510405

陈智龙, 在读博士, 主要从事中医药治疗内科疾病的临床研究。
 国家科技部“十一五”国家科技支撑计划, No.

2007BAI20B094

作者贡献分布: 吕永慧主要完成课题的设计与指导, 参与全部研究过程, 提供实验所需经费, 论文修改; 陈智龙负责试剂采购, 数据处理与分析及论文的撰写; 王玓负责菌种购买、试剂配制、观测指标测定及汇总, 论文的修改; 涂星负责实验相关资料收集与论文修改。

通讯作者: 吕永慧, 教授, 主任医师, 510130, 广东省广州市荔湾区珠江路16号, 广州中医药大学附属广州市中医院脾胃科。
 scaltor@163.com

电话: 020-81226141

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-31

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, 16 Zhuji Road, Liwan District, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China. scaltor@163.com

Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-31

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To compare the *in vitro* bacteriostatic activity of Qingre Huashi Shuwei formula and its hot-cold drug combinations against *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: The minimal inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of Qingre Huashi Shuwei formula and its hot-cold drug combinations against *H. pylori* were determined using agar diffusion method and dilution method.

RESULTS: The bacterostasis circle diameters of Qingre Huashi Shuwei formula, hot drug group, cold drug group, and antibiotics were 14.30 mm ± 1.12 mm, 3.13 mm ± 0.82 mm, 13.93 mm ± 0.95 mm, and 23.25 mm ± 1.33 mm, respectively. The MIC of Qingre Huashi Shuwei formula was 7.81 mg/mL, and the MBC was 15.63 mg/mL.

CONCLUSION: Qingre Huashi Shuwei formula and its cold drug combination perform better in terms of *in vitro* bacteriostatic activity against *H. pylori*, and the bacteriostatic activity of Qingre Huashi Shuwei formula against *H. pylori* mostly comes from its cold drugs.

背景资料

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染普遍存在于全球范围内, 而其在我国的感染率高达半数以上。现有的研究已经充分证明其为慢性胃炎、胃溃疡、胃癌等疾病的重要诱因。寻求根除 *H. pylori* 感染有效方案成为目前医学研究的热点。

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

In vitro bacteriostatic activity of Qingre Huashi Shuwei formula and its hot-cold drug combinations against *Helicobacter pylori*

Zhi-Long Chen, Yong-Hui Lv, Ding Wang, Xing Tu

Zhi-Long Chen, Yong-Hui Lv, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China
 Ding Wang, School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Xing Tu, Clinical Pharmacy Department, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Supported by: the National 11th "Five-Year" Technology Support Program of the Ministry of Science and Technology of China, No. 2007BAI20B094

Correspondence to: Yong-Hui Lv, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Guangzhou

研发前沿

目前临床主流推荐的质子泵抑制剂联合抗生素根除 *H. pylori* 方案随着抗生素耐药率的增高逐渐出现根除率下降的问题。因此在寻求新的抗生素使用方案的同时已有大量学者开始寻求其他治疗方法, 如益生菌, 中药等, 并取得了一定成果。

Key Words: Qingre Huashi Shuwei formula; *Helicobacter pylori*; Bacteriostatic activity; Minimal inhibitory concentration; Minimum bactericidal concentration

Chen ZL, Lv YH, Wang D, Tu X. *In vitro* bacteriostatic activity of Qingre Huashi Shuwei formula and its hot-cold drug combinations against *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 949-953 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/949.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.949>

摘要

目的: 探讨清热化湿舒胃方及其寒热配伍对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的体外抑制作用。

方法: 运用琼脂扩散法、液体稀释法考察清热化湿舒胃方及其寒热配伍对 *H. pylori* 的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)与最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)。

结果: 清热化湿舒胃方组、热性配伍组、寒性配伍组和抗生素组的抑菌环直径分别为 $14.30 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$ 、 $3.13 \text{ mm} \pm 0.82 \text{ mm}$ 、 $13.93 \text{ mm} \pm 0.95 \text{ mm}$ 、 $23.25 \text{ mm} \pm 1.33 \text{ mm}$, 清热化湿舒胃方的MIC为 7.81 mg/mL , MBC为 15.63 mg/mL 。

结论: 清热化湿舒胃方及其寒性配伍组对 *H. pylori* 具有较好的抑制作用, 且清热化湿舒胃方对 *H. pylori* 的抑制作用可能是由寒性药物黄芩和蒲公英实现的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 清热化湿舒胃方; 幽门螺旋杆菌; 抑菌作用; 最低抑菌浓度; 最低杀菌浓度

核心提示: 本文针临床验方清热化湿舒胃方进行幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外抑菌试验。并将其组成中药按药性寒热进行分组对比。结果提示清热化湿舒胃方及其寒性配伍组对 *H. pylori* 具有较好的抑制作用, 且清热化湿舒胃方对 *H. pylori* 的抑制作用可能是由寒性药物黄芩和蒲公英实现的。

相关报道

目前大量的实验研究及临床观察提示清热燥湿类中药及方剂中药对于 *H. pylori* 有显著的杀灭作用。

陈智龙, 吕永慧, 王玓, 涂星. 清热化湿舒胃方及其寒热配伍对幽门螺旋杆菌的体外抑菌实验. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 949-953 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/949.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.949>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎及消化性溃疡发生和复发的重要因素, 在脾胃湿热和胃络淤血型胃炎患者的体内阳性率较高^[1,2]。清热化湿舒胃方是广州市中医院脾胃科吕永慧主任治疗 *H. pylori* 相关性胃炎的经验方, 由姜厚朴、佩兰、蒲公英等11味药组成, 具有清热化湿, 和中舒胃之功效, 主要用于治疗脾胃湿热型慢性胃炎及胃溃疡。方中寒热并用, 辛开苦降, 清脾胃之湿热, 泻脾胃之湿浊, 攻补兼施, 临床疗效较为肯定^[3]。抗生素对照组的用药选择参考既往相关研究用法^[4]。本研究拟根据药物的寒热属性将全方拆分为寒性组、热性组与全方进行对比, 进行体外抗菌活性实验, 探讨清热化湿舒胃方治疗 *H. pylori* 感染所致的胃肠道疾病的机制, 为进一步研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 S II 悉尼 *H. pylori* 菌株(澳大利亚悉尼大学微生物实验室)。姜厚朴15 g(批号: 32614311)、佩兰10 g(批号: 58514411)、蒲公英15 g(批号: 58814411)、广藿香10 g(批号: 27314111)、紫苏梗15 g(批号: 92463111)、枳壳15 g(批号: 90214411)均购自广东省药材公司中药饮片厂; 茯苓15 g(批号: 140501)、白术15 g(批号: 140601)、熟党参15 g(批号: 140501)、黄芩15 g(批号: 140601)、甘草6 g(批号: 140601)均购自广州至信中药饮片有限公司; 经广州中医药大学第一附属医院药学部鉴定均为符合2010版《中国药典》规定并加工炮制合格的饮片; 庆大霉素(批号: 13082822, 国药集团容生制药有限公司); 氨苄青霉素(批号: 07131105, 北京悦康凯悦制药有限公司); 阿奇霉素(批号: 1311135, 国药集团国瑞药业有限公司); *H. pylori* 培养基(杭州天和微生物有限公司)。隔水式恒温培养箱(上海三发科学仪器有限公司); 立式电热高压蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂)。

1.2 方法

1.2.1 供试液的制备: 清热化湿舒胃方组: 取饮片146 g, 用纱布包裹加蒸馏水浸泡30 min, 煎煮2次, 每次30 min, 将2次药液混合, 纱布醋滤去渣, 旋转蒸发仪减压浓缩至含生药量1 g/mL, 高压灭菌后装入已灭菌的玻璃瓶中4℃冷藏备

用. 寒性组: 取蒲公英、黄芩各30 g按上述处理方法, 同法制备即得. 热性组: 取除蒲公英和黄芩外的其他药物饮片各30 g, 按上述处理方法, 同法制备即得. 抗生素组: 取庆大霉素400 mg、氨苄青霉素2 g和阿奇霉素5 g, 用无菌生理盐水溶解并定容至100 mL, 即得含庆大霉素、氨苄青霉素和阿奇霉素分别为4、20、50 mg/mL的混合抗生素溶液.

1.2.2 *H. pylori*菌液的制备: 取Skirrow平板, 密集划线接种*H. pylori*培养物, 与37 °C、微需氧环境(50 mL/L O₂, 100 mL/L CO₂, 850 mL/L N₂)中培养72 h, 用灭菌生理盐水洗下菌苔, 混匀. 采用快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)^[5]、过氧化氢酶试验和涂片革兰染色后显微镜下观察对菌种进行鉴定^[6-8]. 对鉴定为阳性的菌液以灭菌生理盐水溶液溶解, 酶标仪于550 nm处测定其A值, 使其值在4.8-8.4之间, 即得1×10⁹ CFU/mL的菌液, 4 °C冷藏备用.

1.2.3 琼脂扩散法测定抑菌环直径: 取Skirrow培养基, 将*H. pylori*菌液均匀涂布在其表面, 将无菌牛津杯等距离置于培养基表面, 每种药液做6个平行孔. 用无菌吸管分别吸取清热化湿舒胃方组、寒性组、热性组药液、混合抗生素药液0.2 mL, 注入牛津杯中. 将培养基置于37 °C、微需氧环境中培养72 h, 测定抑菌环直径.

1.2.4 液体稀释法测定最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)、最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC): 根据抑菌环直径, 选取抑菌效果最佳的配伍组合, 采用液体稀释法测定MIC和MBC. 取最佳抑菌配伍组合药液, 用培养基倍比稀释成1:2、1:4、1:8、1:16、1:32、1:64、1:128、1:256、1:512的9个稀释度, 每支试管含药培养基1.00 mL, 分别加入0.05 mL菌液. 另取3支试管, 其中1支加培养基1.00 mL和0.05 mL菌液, 1支加培养基1.00 mL作为对照组, 另1支加1.00 mL培养基、0.05 mL菌液和0.20 mL抗生素混合液. 置于37 °C、微需氧环境中培养72 h, 观察结果, 以液体未变浑浊的最高稀释度作为试验药物的MIC. 依次将未见细菌生长的各管培养物接种于平板上, 置于37 °C、微需氧环境中培养72 h, 以未长菌的最高稀释度作为试验药物的MBC^[9].

统计学处理 所有资料采用SPSS17.0进行统计分析, 均为计量资料, 以mean±SD表

表1 清热化湿舒胃方及其寒热配伍对幽门螺旋杆菌抑菌环直径的影响 (mean±SD, n=5)

分组	抑菌环直径(mm)
清热化湿舒胃方组	14.30±1.12 ^a
热性药物组	3.13±0.82 ^{abc}
寒性药物组	13.93±0.95 ^a
抗生素组	23.25±1.33

^aP<0.05 vs 抗生素组; ^bP<0.05 vs 清热化湿舒胃方组; ^cP<0.05 vs 寒性药物组.

示, 对样本先进行方差齐性检验, 方差齐时用One-way ANOVA检验, 并采用LSD分析比较; 方差不齐, 采用非参数秩和检验, 先用Kruskal-Wallis H test比较总的差异, 再用Mann-Whitney U test进行两组之间比较. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *H. pylori*的鉴定 显微镜下观察可见典型的螺旋状或S状弯曲, 偶见杆状或圆球状, 菌体一端或两端有多根带鞘鞭毛, 革兰氏染色呈阴性, 运动活泼, 均以长度约3-5 μm, 宽度约0.8 μm(图1A, B); 快速尿素酶试验显示与细菌尿素酶比色定性检测试剂盒接触部分在2 min左右变成紫红色, 呈阳性结果(图1C); 过氧化氢酶试验可见平皿上出现大量的气泡, 呈阳性结果(图1D). 结果表明, *H. pylori*培养成活.

2.2 抑菌环直径的测定结果 与抗生素组比较, 其他3组的抑菌环直径均明显降低, 提示抗生素的对*H. pylori*的体外抑制效果最好, 清热化湿舒胃方组和寒性药物组对*H. pylori*有较好的抑制作用. 热性药物组的抑菌环与清热化湿舒胃方组相比显著降低(P<0.05), 清热化湿舒胃方组与寒性药物组的抑菌环差异无统计学意义, 提示寒性药物组对*H. pylori*的体外抑制作用和清热化湿舒胃方组的抑制作用相当, 清热化湿舒胃方对*H. pylori*的体外抑制作用主要是寒性药物发挥作用.

2.3 MIC、MBC测定结果 由表1可知清热化湿舒胃方组和寒性药物组的抑菌环直径差异无统计学意义, 故选取抑菌效果最佳的清热化湿舒胃方作为研究对象, 测定MIC和MBC, 结果如表2. 清热化湿舒胃方对*H. pylori*的MIC为7.81 mg/mL, MBC为15.63 mg/mL, 在试验检测的浓度范围内(0.98 mg/mL-500.00 mg/mL).

■创新亮点

本文针对临床验方清热化湿舒胃方进行*H. pylori*体外抑菌试验, 并首次将其组成中药按其药性的寒热分组, 对比其抑菌效果. 从而进一步了解清热化湿舒胃方杀灭*H. pylori*的作用机制.

■应用要点

清热化湿舒胃方体外抑菌试验证明其对于*H. pylori*具有明显的体外抑菌作用. 为其临床应用提供了实验依据.

名词解释

最低抑菌浓度: 指的是抑制细菌生长所需的最小药物浓度;
最低杀菌浓度: 定义为在一定条件下, 使绝大多数微生物被杀死, 但允许有最少量微生物存活的药物最低浓度。两者是反映药物抑菌能力的指标。

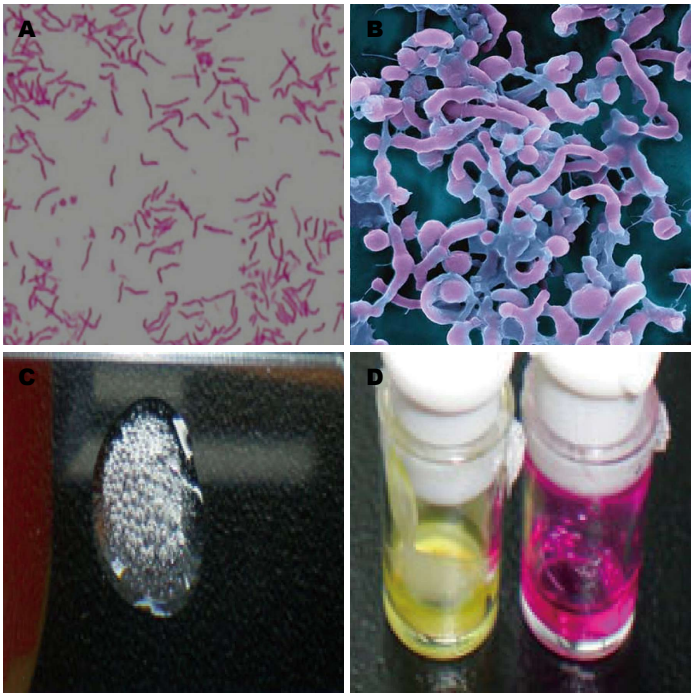


图 1 *H. pylori* 的显微鉴别和生化鉴别结果。A: 显微观察($\times 200$); B: 显微观察($\times 800$); C: 过氧化氢酶试验结果; D: 快速尿素酶试验。*H. pylori*: 幽门螺旋杆菌。

表 2 清热化湿舒胃方对幽门螺旋杆菌的抑菌作用测定结果

试管号	倍比稀释度	药物含量(mg/mL)	试管观察结果	菌落生长情况
1	1 : 2	500.00	透明	—
2	1 : 4	250.00	透明	—
3	1 : 8	125.00	透明	—
4	1 : 16	62.50	透明	—
5	1 : 31	31.25	透明	—
6	1 : 64	15.63	透明	— ²
7	1 : 128	7.81	透明 ¹	6个菌落
8	1 : 512	3.91	浑浊	18个菌落
10	1 : 1024	0.98	浑浊	52个菌落
11	培养基	0.00	透明	—
12	培养基+菌液	0.00	浑浊	380个菌落
13	培养基+菌液+抗生素	0.00	透明	—

¹为液体未变浑浊的最高稀释度, 即试验药物的MIC为7.81 mg/mL; ²为未长菌的最高稀释度, 即试验药物的MBC为15.63 mg/mL。MIC: 最低抑菌浓度; MBC: 最低杀菌浓度。

3 讨论

流行病学调查结果^[10]显示, 我国为*H. pylori*高感染地区, 感染率高达40%-60%。其中, 广东地区的*H. pylori*感染率高达42.01%, 而西藏地区*H. pylori*的感染率更高达84.62%。有报告^[11,12]指出*H. pylori*感染与消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、萎缩性胃炎、胃癌等疾病的发生密切相关。

以往主流的*H. pylori*感染的根除主要采用三联治疗方案, 取得了一定的治疗效果。但近年因出现抗生素耐受、不良反应以及复发等

问题, *H. pylori*的根除率已受到了显著影响^[13]。目前相关研究^[14-16]已经表示其对于*H. pylori*的清除率已开始下降, 并低于甚至远低于理想值。而最新共识意见^[17]所提倡的铋剂四联方案虽清除率较理想, 但伴随而来的不良反应及铋累积引发的潜在不安全因素也不容忽视。已有不少学者开始将*H. pylori*清除方案从单纯的三联根除方案转向配合更为安全、易为患者所接受的中药、微生态制剂等治疗方案, 并取得了一定的疗效^[11,18]。中药作为*H. pylori*清除的辅助方案, 在多项研究中已经证明其确切的治疗价

值^[19,20], 并存在较大的挖掘潜力. 但目前相关研究相对缺乏, 仍需进行大量的实验与临床研究.

在既往研究中, 清热解毒类药物被认为具有抗*H. pylori*作用: 已有研究发现黄连、蒲公英^[21]、黄芩、大黄、金银花、鱼腥草、土茯苓、白花蛇舌草、木香、高良姜、党参、黄芪、甘草等具有一定的抗*H. pylori*作用. 本研究发现清热化湿舒胃方的寒性药物组: 黄芩和蒲公英, 其抑菌环直径与全方组差异无统计学意义, 表明清热化湿舒胃方体外抗*H. pylori*活性可能来自黄芩和蒲公英.

清热化湿舒胃方以清热燥湿, 行气和胃为治则, 选用具有健脾燥湿行气功效的药物和具有清热解毒燥湿功效的药物组方, 全方寒热互用以调和脾胃之阴阳, 补泻兼施以顾脾胃之虚实. 在本研究中发现, 在琼脂扩散法中清热化湿舒胃方对*H. pylori*的抑制作用与寒性配伍组差异无统计学意义, 但均优于热性配伍组, 说明寒性配伍组与清热化湿舒胃方对*H. pylori*的抗菌作用相当, 这也正与黄芩和蒲公英的药理作用相符合, 体现了清热化湿舒胃方清热燥湿, 行气和胃的配伍原则. 方中热性配伍虽无明显的抑菌作用, 但其可能与修复*H. pylori*感染所致胃肠道损伤有关, 还有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 王彦. *H. pylori*相关性慢性胃炎证素研究及中医药治疗的疗效评价研究. 北京: 北京中医药大学, 2013
- 2 陈润花, 刘敏, 陈亮, 师宁, 余求祥, 丁霞. 幽门螺杆菌相关性慢性胃炎中医证候分布特点文献研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 1878-1881
- 3 陈芳. 清热化湿法联合西药治疗HP相关性胃炎临床疗效观察. 广州: 广州中医药大学, 2013
- 4 刘翔. 胃内菌群对*H. pylori*定植的影响和双歧杆菌治疗*H. pylori*感染的有效性研究. 长沙: 中南大学, 2007
- 5 王艳荣, 张秋瓚. 质子泵抑制剂对幽门螺杆菌快速尿素酶法检测的影响. 中国现代医学杂志 2011; 21: 4215-4220
- 6 刘莉, 刘都礼, 李欣, 陈志英. 检测胃幽门螺旋杆菌三种染色方法比较. 华西医学 2010; 25: 80-81
- 7 邢同印, 陈锦凤, 王震. 快速尿素酶试验中反应液配置方法的改良研究. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 299-230
- 8 李植飞, 唐祖年, 戴支凯. 土荆芥果实挥发油GC-MS

- 分析及其生物活性研究. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 265-269
- 9 江滢, 马莹, 茅向军, 沈祥春. 宝铎草提取物体外抗菌活性的研究. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 203-205
- 10 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 11 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 12 甘英辉, 严欢, 程正. 中药治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. 湖南中医杂志 2014; 30: 141-143
- 13 Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887 DOI: 10.1128/CMR.00033-06]
- 14 Yan X, Zhou L, Song Z, Xue Y, Wang Y, Bai P, Hou X, Xu S, Chen M, Xiong L, Li Z, Du Y, Lin S. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in China: a multiple center, Prospective, randomized, controlled trial (abstract). *Helicobacter* 2011; 16: 87
- 15 Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010; 11: 313-318 [PMID: 20883428 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x]
- 16 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 17 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 358-363
- 18 龚芳红, 贺松, 张德纯, 郭亚楠. 国内益生菌制剂清除幽门螺杆菌感染临床疗效的Meta分析. 中国微生态学杂志 2009; 21: 817-821
- 19 张丽颖. 中药联合标准三联疗法提高幽门螺杆菌根除率的临床疗效评价研究. 北京: 中国中医科学院, 2013
- 20 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨. 医学与哲学 2012; 33: 12-13
- 21 刘清华, 林渊, 邱颂平. 单味中药散剂清除幽门螺杆菌的实验研究. 2011; 42: 49-52

同行评价

本实验设计思路清晰. 对临床常用方清热化湿舒胃方及其寒性药、热性药进行*H. pylori*体外抑菌试验, 有一定的创新性. 结果提示该方的体外抑菌能力可能来自寒性药组中的黄芩及蒲公英. 为临床推广应用该方提供了实验依据.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



两种用药方案治疗食管反流性咽喉炎的疗效比较

戴润芝, 李 谨, 王丽欣

■背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是常见的内科疾病, 患者常有食管外症状, 多数学者认为反流性咽喉炎, 是与反流密切相关的慢性咽喉炎, 对患者的生活和工作构成严重的影响, 目前反流性咽喉炎的标准治疗为抑酸剂与促胃肠动力联合应用, 因此比较各种联合治疗方案的治疗效果, 具有重要的临床意义。

戴润芝, 李谨, 王丽欣, 湖北医药学院附属人民医院耳鼻喉科 湖北省十堰市 442000

戴润芝, 主治医师, 主要从事慢性鼻窦炎的治疗研究。

作者贡献分布: 戴润芝与李谨负责课题的设计; 王丽欣负责病例的收集; 戴润芝负责数据分析与论文写作。

通讯作者: 李谨, 副主任医师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路23号, 湖北医药学院附属人民医院耳鼻喉科。doctot2004dai@163.com

电话: 0719-8637028

收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-12-19

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-02-28

Clinical effects of mosapride plus ranitidine vs mosapride plus rabeprazole for treatment of esophageal reflux laryngitis

Run-Zhi Dai, Jin Li, Li-Xin Wang

Run-Zhi Dai, Jin Li, Li-Xin Wang, Department of Otolaryngology, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China
Correspondence to: Jin Li, Associate Chief Physician, Department of Otolaryngology, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, 23 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. doctot2004dai@163.com

Received: 2014-11-18 Revised: 2014-12-19

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of mosapride plus rabeprazole in patients with esophageal reflux laryngitis.

METHODS: One hundred and thirty esophageal reflux laryngitis patients treated at the Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College from July 2011 to July 2014 were randomly divided into either a control group to receive mosapride plus ranitidine

or a study group to receive mosapride and rabeprazole, with 65 cases in each group. The total response rate, percentage of time with $\text{pH} < 4$, and clinical symptom score were compared for the two groups.

RESULTS: The total response rate was significantly higher in the study group than in the control group (95.38% vs 67.69%, $P < 0.05$). After treatment, percentage of time with $\text{pH} < 4$ and clinical symptom score were significantly improved in both groups compared with pretreatment values, and the improvement was more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Mosapride plus rabeprazole has a significant therapeutic effect in treating esophageal reflux laryngitis, and the combination therapy can reduce symptoms and has high safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal reflux laryngitis; Mosapride; Rabeprazole

Dai RZ, Li J, Wang LX. Clinical effects of mosapride plus ranitidine vs mosapride plus rabeprazole for treatment of esophageal reflux laryngitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 954-958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.954>

摘要

目的: 探讨临床上应用莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗食管反流性咽喉炎患者的效果。

■同行评议者

陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院胸外科

方法: 选择在2011-07/2014-07湖北医药学院附属人民医院收治的130例食管反流性咽喉炎患者, 将患者随机分为给予莫沙必利联合雷尼替丁治疗的对照组, 和给予莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗的治疗组, 每组65例, 然后将对照组患者与治疗组患者的治疗总有效率、食管的pH值<4时间百分比和临床症状总分等指标进行比较。

结果: 在治疗组患者中, 治疗的总有效率为95.38%, 给予常规治疗的对照组患者中, 治疗的总有效率为67.69%。治疗组优于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后, 两组患者的第一通道pH<4时间百分比、第二通道pH<4时间百分比以及临床症状总分均较治疗前有改善, 同时, 治疗组改善效果明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者在不良反应发生率上差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 应用莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗食管反流性咽喉炎, 具有显著的治疗效果、减轻临床症状并且安全性高, 有着重要的临床参考意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管反流性咽喉炎; 莫沙必利; 雷贝拉唑

核心提示: 本研究通过随机对照研究, 比较莫沙必利联合雷贝拉唑与莫沙必利联合雷尼替丁两种治疗方案, 发现莫沙必利联合雷贝拉唑治疗食管反流性咽喉炎具有更好的治疗效果。

戴润芝, 李谨, 王丽欣. 两种用药方案治疗食管反流性咽喉炎的疗效比较. 世界华人消化杂志. 2015; 23(6): 954-958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.954>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是常见的内科疾病, 患者常有食管外症状, 包括咳嗽、反复的清嗓、哮喘、喉炎等。多数学者认为反流性咽喉炎, 是与反流密切相关的慢性咽喉炎, 对患者的生活和工作构成严重的影响, 目前反流性咽喉炎的标准治疗是抑酸剂与促胃肠动力联合应用, 临床上促胃肠动力药以莫沙必利为代表, 而抑酸剂种类较多, 有质子泵抑制剂和H₂受体拮抗剂。因此比较各种联合治疗方案的治疗效果, 具有重要

的临床意义^[1]。湖北医药学院附属人民医院在2011-07/2014-07对收治的食管反流性咽喉炎患者给予莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗方案, 取得了理想的治疗效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-07/2014-07于湖北医药学院附属人民医院住院的食管反流性咽喉炎患者, 均符合食管反流性咽喉炎的诊断标准, 均排除上呼吸道感染、肿瘤、糜烂性食管炎、胃十二指肠糜烂或溃疡、Barrett食管等患者。本研究经医院伦理委员会的批准, 上述患者对研究均知情并签署了知情同意书。将这130例食管反流性咽喉炎患者随机分为治疗组和对照组, 每组分别65例患者。在治疗组中, 男39例, 女26例, 年龄31-58岁, 平均年龄44.5岁±6.3岁, 病程1-13 mo, 平均病程7.5 mo±4.3 mo; 在对照组患者中, 男36例, 女29例, 年龄33-60岁, 平均年龄46.2岁±3.5岁, 病程1-12 mo, 平均病程6.5 mo±2.5 mo。治疗组与对照组患者的性别、年龄、病程等情况差异无统计学意义(表1), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组与治疗组患者均给予抗感染、清咽、利喉等常规治疗; 对照组给予莫沙必利, 5 mg/次, 餐前口服, 3次/d, 雷尼替丁, 150 mg/次, 餐前口服, 2次/d; 治疗组患者给予莫沙必利联合雷贝拉唑治疗, 莫沙必利用药方法同上, 雷贝拉唑, 10 mg/次, 餐前口服, 2次/d。治疗2 mo后, 将两组食管反流性咽喉炎患者的治疗总有效率、食管的pH值<4时间百分比和临床症状总分等指标进行比较、分析。

1.2.2 观察指标和疗效判断标准: (1)食管pH值检查, 在治疗前后, 使用喉镜检查法和24 h双通道pH值检测, 观察咽喉部、食管的反流情况以及咽喉部的炎症表现, 记录治疗前后, 两个通道pH<4的时间百分比; (2)治疗后, 记录两组患者的咽喉部疼痛、不适、嗝气、反酸、烧心、声音嘶哑等临床症状, 对其进行临床症状评分: 无上述临床症状, 则记为0分, 轻度的上述症状, 对生活无显著影响, 则记为1分, 中度的上述症状, 影响睡眠, 则记为2分, 重度的上述症状, 不能正常的睡眠和工作, 则记为3分; 症状频率评分: 7 d内无上述临床症状, 记为0分; 7 d内出现1-2 d, 记为1分; 7 d内出现3-4 d, 记为2分; 7 d内出现5-6 d, 记为3分; 每天都出现, 记为4分。临

■研究前沿

本研究通过随机对照研究, 比较莫沙必利联合雷贝拉唑与莫沙必利联合雷尼替丁两种治疗方案的治疗效果和不良反应, 探究其机制, 但研究对象较少, 会在以后的研究中扩大样本量。

■相关报道

据Sataloff等和Pretto等报道, 胆酸等十二指肠反流物对咽喉黏膜的损伤较小, 而胃蛋白酶、胃酸等胃反流物对咽喉黏膜损伤较重, 由于胆酸在酸性环境下才能发挥作用, 因而多数学者认为反流物对咽喉黏膜造成损伤的严重程度与其局部的酸性环境有关。

■ 创新亮点

本研究通过随机对照研究, 比较莫沙必利联合雷贝拉唑与莫沙必利联合雷尼替丁两种治疗方案, 发现莫沙必利联合雷贝拉唑治疗食管反流性咽喉炎具有更好的治疗效果。

床症状总分 = 临床症状评分 + 症状频率评分; 疗效判定标准: 显效: 经过2 mo的治疗后, 上述临床症状消失, 喉镜下咽部未见充血、水肿等炎症表现; 有效: 经过2 mo的治疗后, 上述临床症状有所减轻, 喉镜下咽部充血、水肿等炎症表现减轻; 无效: 经过2 mo的治疗后, 临床表现未见好转。总有效率 = (显效/总例数 + 有效/总例数) × 100%^[2]。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean ± SD表示, 采用t检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗总有效率比较 在给予莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗的治疗组患者中, 治疗的总有效率为95.38%, 给予常规治疗的对照组患者中, 治疗的总有效率为67.69%。治疗组优于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 治疗组与对照组患者治疗前后食管pH检测与临床症状总分的比较 在治疗前, 两组患者的第一通道pH < 4时间百分比、第二通道pH < 4时间百分比以及临床症状总分, 比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗后, 两组患者的第一通道pH < 4时间百分比、第二通道pH < 4时间百分比以及临床症状总分均较治疗前有改善, 同时, 治疗组改善效果明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 不良反应 治疗组患者中有5例患者出现不良反应, 腹胀、食欲不振有2例, 便秘2例, 腹泻1例, 发生率为7.69%, 对照组患者中有4例患者出现不良反应, 腹胀、食欲不振有1例, 便秘1例, 腹泻2例, 发生率为6.15%, 低于治疗组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

在我国, 随着人们饮食结构的改变, GERD的发病率逐年增高, 且常并发咽喉炎等食管外症状。反流性咽喉炎的具体发病机制目前尚没有完全阐明^[3], 多数学者认为该病与胃食管反流物对咽喉部黏膜造成的直接损伤以及酸对食管远端造成刺激所导致的迷走神经反射有密切的关系^[4]。在生理情况下, 人体存在四种抗反流的屏障, 防止反流物对咽喉部黏膜造成损伤, 包括食道下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、食道上括约肌(upper esophageal sphincter,

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 65$)

分组	治疗组	对照组	P值
性别			
男	39	36	>0.05
女	26	29	>0.05
年龄(岁)	44.5 ± 6.3	46.2 ± 3.5	>0.05
病程(mo)	7.5 ± 4.3	7.5 ± 4.3	>0.05

表 2 治疗组与对照组治疗总有效率比较 ($n = 65$)

分组	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	37	25	3	95.38 ^a
对照组	16	28	21	67.69
χ^2 值				16.56
P值				<0.05

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

UES)、食道的清除能力以及消化系黏膜的抗酸能力^[5]。在生理静息状态下, LES和UES为高压区, 在食物经过食道时二者松弛使其能够进入胃中, 而在吞咽后LES与UES恢复为高压状态预防胃中的食糜反流; 在正常情况下, 即使胃内容物有反流, 食道也会在蠕动性收缩的情况下而迅速的将反流物清除; LES、UES以及食道的清除能力发生紊乱与GERD的关系极为密切, 同样在反流性咽喉炎发病和发展中, 也起着极其重要的作用^[6]。据季锋等^[7]研究, 在食道黏膜存在大量的 I - IV型的碳酸酐酶, 可以促进生成更多的碱性HCO₃⁻使黏膜pH值从2.5升高至7.5左右, 在一定程度上能够避免受到胃酸的腐蚀, 而在像声带附近的咽喉部黏膜, 碳酸酐酶多为III型, 并且含量较少, 在酸性反流物的作用下, 会较快的消耗, 因而更易受到胃酸的损伤。另外, 据Sataloff等^[8]和Pretto等^[9]报道, 胆酸等十二指肠反流物对咽喉黏膜的损伤较小, 而胃蛋白酶、胃酸等胃反流物对咽喉黏膜损伤较重, 由于胆酸在酸性环境下才能发挥作用, 因而多数学者认为反流物对咽喉黏膜造成损伤的严重程度与其局部的酸性环境有关。另据李进让等^[10]报道, 由迷走神经所介导的食道气道反射, 在患者的慢性咳嗽起着关键的作用, 因为食道和咽喉存在共同的反射通路, 胃酸刺激远端的食道, 会通过反射刺激支气管分泌黏液和支气管痉挛, 因此患者会有反复的清嗓和咳嗽等临床症状。可见, 通过抑制胃酸分泌减

■ 应用要点

应用莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗食管反流性咽喉炎, 具有显著的治疗效果、减轻临床症状并且安全性高, 有着重要的临床参考意义。

表 3 治疗组与对照组患者治疗前后pH检测与临床症状总分的比较 ($n = 65$, mean \pm SD)

分组	治疗组	对照组	t 值	P 值
第一通道pH<4时间百分比(%)				
治疗前	3.43 \pm 0.83	3.51 \pm 1.03	0.491	>0.05
治疗后	0.69 \pm 0.38 ^a	2.15 \pm 0.95 ^a	11.500	<0.05
第二通道pH<4时间百分比(%)				
治疗前	7.83 \pm 1.29	7.65 \pm 1.03	0.875	>0.05
治疗后	2.61 \pm 0.65 ^a	6.16 \pm 1.19 ^a	21.110	<0.05
临床症状总分(分)				
治疗前	6.60 \pm 0.11	6.58 \pm 0.17	1.469	>0.05
治疗后	3.09 \pm 1.3 ^a	4.91 \pm 0.71 ^a	9.906	<0.05

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前。

轻对咽喉部黏膜的损伤和促进胃肠蠕动防止胃肠反流能够起到很好的治疗效果。

莫沙必利是新型的促进胃肠动力的药物, 通过与5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT4)受体选择性的结合而发挥作用, 能够促进胃肠肌间神经丛5-HT4受体的兴奋, 从而能够使乙酰胆碱大量释放, 提高胃肠道的张力, 改善LES和UES的张力, 促进胃肠蠕动, 抑制胃肠内容物的反流, 因而可以促进食道对反流物的清除能力^[11]; 另外该药对中枢的5-HT4受体不起作用, 因此不会引起锥体外系的临床症状, 不良反应较少^[12]。但是莫沙必利对机体胃酸的分泌无影响, 需要联合抑酸药物来治疗反流性咽喉炎, 雷尼替丁为H₂受体拮抗剂, 仅通过抑制组胺所引起的胃酸分泌, 而对其他通路引起的胃酸分泌, 效果较差。雷贝拉唑属于质子泵阻滞剂, 有效的抑制H⁺/K⁺-ATP酶的活性, 能够使胃黏膜细胞内环磷酸腺苷的含量下降, 从而抑制胃酸的分泌, 抑制胃蛋白酶的激活, 从而减少胃酸对胃黏膜的腐蚀和胃蛋白酶的自身消化, 减少反流物中酸的含量, 抑酸作用直接, 且效果强于雷尼替丁^[13,14], 另外提高咽喉局部的pH值, 能够减轻反流物对其造成的损伤, 减少食道咽喉反射, 从而有效的缓解临床症状^[15-18]。在本次研究中, 在治疗组患者中, 治疗的总有效率为95.38%, 给予常规治疗的对照组患者中, 治疗的总有效率为67.69%。治疗组优于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 在治疗后, 两组患者的第一通道pH<4时间百分比、第二通道pH<4时间百分比以及临床症状总分均较治疗前有改善, 同时, 治疗组改善效果明显优于对照组, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 表明给予莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗的方案治疗反流性咽喉炎, 能够有效地降低食管与咽喉部的酸性环境, 减少胃内容物的反流, 缓解临床症状, 提高治疗效果。在不良反应发生上, 两组患者的发生率均较低, 其在两组患者间差异无统计学意义($P > 0.05$), 表明治疗方案具有较高的安全性。

总之, 应用莫沙必利与雷贝拉唑联合治疗食管反流性咽喉炎, 具有显著的治疗效果、减轻临床症状并且安全性高, 有着重要的临床参考意义。

4 参考文献

- 1 郑宏良, 陈东辉. 咽喉反流疾病的诊治亟待规范. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2013; 48: 441-444
- 2 Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002; 112: 2192-2195 [PMID: 12461340 DOI: 10.1097/00005537-200212000-00013]
- 3 史芸, 江月萍. 铝碳酸镁联合质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咳嗽的临床观察. 中华内科杂志 2014; 53: 403-404
- 4 Carroll TL, Fedore LW, Aldahlawi MM. pH Impedance and high-resolution manometry in laryngopharyngeal reflux disease high-dose proton pump inhibitor failures. *Laryngoscope* 2012; 122: 2473-2481 [PMID: 22965767]
- 5 杨希, 江米足. 胃食管反流性咳嗽发病机制的研究进展. 中华儿科杂志 2014; 52: 156-160
- 6 Nasser-Moghaddam S, Nokhbeh-Zaeem H, Saniee P, Pedramnia S, Sotoudeh M, Malekzadeh R. Oral nitrate reductase activity and erosive gastro-esophageal reflux disease: a nitrate hypothesis for GERD pathogenesis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 413-418 [PMID: 21881975 DOI: 10.1007/s10620-011-1865-x]
- 7 季锋, 汪忠镐, 李震, 王雷永, 高翔, 张成超, 李治全. 埃索美拉唑治疗胃食管反流性咳嗽的临床研究. 中华消化杂志 2012; 32: 852-853

■名词解释

质子泵抑制药(PPIs): 通过阻碍胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶发挥抑制胃酸分泌的作用, 是目前最有效的胃酸分泌抑制剂和抗溃疡药物。被广泛应用于消化性溃疡、根除幽门螺杆菌、卓-艾综合征、GERD和上消化道出血等酸相关性疾病的治疗。

同行评价

作者设计了临床随机对照研究比较莫沙必利联合雷贝拉唑与莫沙必利单药治疗反流性咽喉炎(各65例)的效果, 结果发现在临床症状及客观pH监测前者均有更好的疗效而且未增加明显不良反应。本文立意设计及实施均较好, 有发表价值。

- 8 Sataloff RT, Hawkshaw MJ, 徐文. 咽喉反流性疾病. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2014; 49: 432-436
- 9 Pretto G, Gurski RR, Binato M, Navarini D, Aguiar WW, Meurer L. Increase of epidermal growth factor receptor expression in progression of GERD, Barrett, and adenocarcinoma of esophagus. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 115-122 [PMID: 22875307 DOI: 10.1007/s10620-012-2316-z]
- 10 李进让, 肖水芳. 咽喉反流性疾病诊疗研究中存在的问题. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2014; 49: 353-355
- 11 吴萍, 孙会会, 陈胜芳, 唐吟菡, 顾静岚, 许树长. 高脂饮食与胃食管反流性咳嗽的临床研究. 中华消化杂志 2014; 34: 121-122
- 12 Lee YS, Choi SH, Son YI, Park YH, Kim SY, Nam SY. Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 863-869 [PMID: 21221621 DOI: 10.1007/s00405-010-1475-9]
- 13 Tsutsui H, Manabe N, Uno M, Imamura H, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Hata J, Harada T, Haruma K. Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation--analysis of factors promoting resistance to PPI therapy. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 893-899 [PMID: 22594305 DOI: 10.3109/00365521.2012.685756]
- 14 陈强, 徐怀怀, 余莉, 梁四维, 吕寒静, 邱忠民. 症状相关概率在胃食管反流性咳嗽诊断中的应用价值. 中华结核和呼吸杂志 2013; 36: 746-750
- 15 陆权, 刘恩梅. 中国儿童慢性咳嗽的诊治现状. 中华儿科杂志 2012; 50: 81-82
- 16 Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, Lin JK, Xiao YL, Peng S, Chen J, Wen WP, Chen MH. Predictors of acid suppression success in patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 432-47, e210 [PMID: 22276941 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01873.x]
- 17 Hammer HF. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. *Dig Dis* 2009; 27: 14-17 [PMID: 19439955 DOI: 10.1159/000210098]
- 18 张吉翔, 董卫国, 邱实, 艾明华, 王静. 质子泵抑制剂治疗胃食管反流性咽喉炎的Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 834-840

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



胃腺癌腹腔灌洗液多巴脱羧酶的表达分析和临床应用

韩 曲, 邓子清, 辛 林, 曹家庆, 胡小云, 毛盛勋

韩曲, 邓子清, 辛林, 曹家庆, 胡小云, 毛盛勋, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

韩曲, 在读硕士, 主要从事胃肠外科肿瘤与基础临床研究。

江西省自然科学基金资助项目, No. 20132BAB205113

作者贡献分布: 此课题由毛盛勋与辛林设计; 辛林、曹家庆及胡小云提供技术指导; 实验过程与数据分析主要由韩曲与邓子清共同完成; 论文写作由韩曲完成; 毛盛勋审核。

通讯作者: 毛盛勋, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。

maoshengxun@126.com

电话: 0791-86301536

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2015-01-09

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-02-28

Clinical significance of dopa decarboxylase expression in gastric peritoneal lavage in patients with gastric adenocarcinoma

Qu Han, Zi-Qing Deng, Lin Xin, Jia-Qing Cao, Xiao-Yun Hu, Sheng-Xun Mao

Qu Han, Zi-Qing Deng, Lin Xin, Jia-Qing Cao, Xiao-Yun Hu, Sheng-Xun Mao, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
 Supported by: Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20132BAB205113

Correspondence to: Sheng-Xun Mao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. maoshengxun@126.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2015-01-09

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To detect the mRNA expression of dopa decarboxylase (DDC) in intraperitoneal lavage fluid from patients with gastric adenocarcinoma, and to evaluate the possibility of using DDC expression in intraperitoneal lavage fluid as a new predictor of peritoneal

micrometastasis of gastric adenocarcinoma.

METHODS: Intraperitoneal lavage fluid samples were collected from 87 patients with gastric adenocarcinoma treated in the Second Affiliated Hospital of Nanchang University. Quantitative real-time polymerase chain reaction (QRT-PCR) was used to detect the DDC mRNA expression in intraperitoneal lavage fluid. Intraperitoneal lavage fluid samples from 12 non-cancer patients were used as negative controls.

RESULTS: In the 87 patients with gastric adenocarcinoma, the number of patients with T1, T2, T3 and T4 stage disease was 6, 14, 28 and 39, respectively. The relative expression levels ($\times 10^7$) of DDC mRNA in different T stages (invasion grade) were: T1, 168 ± 21 ; T2, 283 ± 87 ; T3, 31162 ± 4261 ; T4, 35310 ± 6593 ; and 60.28 ± 19.00 in non-cancer group. The expression of DDC was also correlated with the degree of tumor differentiation, pathological type and lymph node metastasis. Conventional intraperitoneal cytology (CY) revealed positive results (CY+) in 11 patients, and the positive rate was 13% (11/87). In 9 of 11 CY+ cases, the DDC mRNA expression was higher than the critical value (classified as DDC+), and the sensitivity of DDC detection was 86% (9/11). In addition, only two DDC+ cases were found in the 10 patients with T1 and 14 with T2 disease, and no DDC+ result was observed in the non-cancer group. The DDC specificity was 92% (22/24). Differential expression of DDC in intraperitoneal lavage fluid was noted in gastric adenocarcinoma with different depth of invasion ($P < 0.05$).

CONCLUSION: QRT-PCR can effectively detect

背景资料

应用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, QRT-PCR) 技术可以敏感地检测出胃腺癌腹腔灌洗液中的转移细胞, 本文选取多巴脱羧酶 (dopa decarboxylase, DDC) 作为检测的目的基因, 探讨DDC成为预测胃腺癌腹膜微转移的新指标的可能性。

同行评议者

赵青川, 教授, 主任医师, 西京医院消化外科

■ 研发前沿

经过简便的方法检测和评估微转移的状态, 从而采取不同的处理措施, 使患者能得到最好的治疗方案。

DDC mRNA expression in intraperitoneal lavage fluid, which may become a new reliable predictor of peritoneal metastasis of gastric adenocarcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dopa decarboxylase; Peritoneal lavage; Quantitative real-time polymerase chain reaction

Han Q, Deng ZQ, Xin L, Cao JQ, Hu XY, Mao SX. Clinical significance of dopa decarboxylase expression in gastric peritoneal lavage in patients with gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 959-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/959.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.959>

摘要

目的: 通过对胃腺癌患者的腹腔灌洗液检测多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC)mRNA表达, 评估DDC成为预测胃腺癌腹膜微转移的新指标的可能性。

方法: 收集南昌大学第二附属医院胃肠外科87例胃腺癌患者的腹腔灌洗液, 应用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, QRT-PCR)方法相对定量检测并比较DDC mRNA的表达。12例非癌症患者腹腔灌洗液作为阴性对照。

结果: 87例胃腺癌患者中, T1有6例, T2有14例, T3有28例, T4有39例, DDC mRNA的表达在不同T分级(浸润深度分级)DDC mRNA的相对表达值($\times 10^7$)分别为: T1, 168 ± 21 ; T2, 283 ± 87 ; T3, 31162 ± 4261 ; T4, 35310 ± 6593 。非癌症组腹腔灌洗液中, DDC mRNA相对表达值($\times 10^7$)为: 60.28 ± 19.00 。此外, DDC的表达还与组织分化程度、病理分化类型、是否有淋巴结转移等有关。胃腺癌腹腔灌洗液应用常规腹腔细胞学检查(conventional intraperitoneal cytology, CY)检查, 11例阳性(CY+), 阳性率为13%(11/87)。11例(CY+)中有9例DDC mRNA表达相对值结果高于临界值, 归类于DDC+, DDC的敏感性为86%(9/11), 此外, 在10例T1患者和14例T2患者中DDC+为2例, 且非癌症组中均未见DDC+, DDC的特异性为92%(22/24)。表明腹腔灌洗液中DDC在胃腺癌不同浸润深度下差异性表达($P < 0.05$), 具有较好的敏感性和特异性。

■ 相关报道

既往微转移的检测主要倾向于腹腔脱落细胞的检测, 但是阳性率低, 结果不能充分反应实际情况。

结论: 应用QRT-PCR技术可以有效检测腹腔灌洗液中DDC mRNA表达, DDC可能成为预测胃癌腹膜转移的可靠指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 多巴脱羧酶; 腹腔灌洗液; 实时荧光定量聚合酶链反应

核心提示: 本文针对胃腺癌患者的腹腔灌洗液检测多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC), 以评估DDC是否可预测胃腺癌腹膜微转移。结果发现有腹膜转移的患者其腹腔灌洗液中DDC mRNA表达显著增高, 并且与胃癌分化程度、病理分化类型、是否有淋巴结转移等有关。灵敏性远远高于腹腔冲洗液中细胞学检查。

韩曲, 邓子清, 辛林, 曹家庆, 胡小云, 毛盛勋. 胃腺癌腹腔灌洗液多巴脱羧酶的表达分析和临床应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 959-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/959.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.959>

0 引言

胃癌的发病率虽然在过去的几十年里有所下降, 但是仍然是全世界癌症死亡的第二大原因^[1]。早期胃癌无特异性临床症状, 容易忽视, 我国大多数胃癌患者就医时已届进展期^[2]。腹膜播散转移是胃癌复发的常见形式之一, 预后较差, 目前转移机制仍不明确, 治疗也没有统一的标准。实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, QRT-PCR)技术^[3]是指在PCR反应体系中加入荧光标记的探针或引物, 通过检测累积的荧光信号实时监测整个反应过程, 并根据标准曲线对待测模板进行定量分析。我们用此技术检测胃癌的腹腔灌洗液, 可以敏感地分析出胃癌腹膜微转移基因, 发现有多种基因在胃癌的腹腔灌洗液中出现高表达^[4]。研究^[5]认为, 多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC)广泛参与细胞的增殖、凋亡和血管生成, 与癌症的发生发展联系密切。DDC在神经母细胞瘤、小细胞肺癌表达升高, 其mRNA表达水平已经可以作为生物标志物的微小残留病变的检测^[6], 但是在胃癌腹膜转移的研究甚少, 本实验检测胃腺癌腹腔灌洗液DDC mRNA的表达情况, 旨在评估DDC成为预测胃腺癌腹膜微转移的新指标的可能性。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-09/2013-06南昌大学第二附属医院胃肠外科87例行腹腔镜胃癌根治术的胃腺癌患者为实验组, 术前收集腹腔灌洗液, 应用QRT-PCR方法定量检测DDC mRNA的表达。选取12例非癌症腹腔镜手术患者为阴性对照组。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参照。为了标准化各样品中的RNA的量, 本文以DDC mRNA表达量与内参GAPDH mRNA表达量的比值(DDC的表达相对值)进行比较分析, 并规定以非癌症组中此比值的上限为临界值, 实验组中高于此值称作DDC+。RNA提取试剂盒(北京金式金生物技术有限公司), 反转录试剂盒(北京普洛麦格生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 腹腔灌洗液的收集和总RNA提取与逆转录: 经腹腔镜探查后, 用一次性吸氧管沿戳卡孔注入生理盐水150 mL至腹腔, 轻轻搅动后吸出, 如已有腹水者直接吸出, 混血者弃用。收集腹腔灌洗液约100 mL, 以1800 r/min离心10 min, 取沉渣细胞做脱落细胞学检查。用RNA提取试剂盒TRIzol法提取细胞总RNA。用反转录试剂盒将总RNA逆转录成cDNA第一链。

1.2.2 引物序列和QRT-PCR: 以下述DDC、GAPDH引物进行PCR扩增。引物及标准品的制备均由Takara宝生物工程(大连)有限公司完成。DDC上游引物序列: 5'-TCTGACAGAGCCCAGACACCA-3'; 下游引物序列: 5'-CGTCCCTCAATGCCTTCCA-3'; 扩增片段为257 bp。用GAPDH作为内参, GAPDH上游引物序列: 5'-GTTGGAGGTCGGAGTCAACGG-3'; 下游引物序列: 5'-GAGGGATCTCGCTCCTGGAGGA-3'; 扩增片段长度: 240 bp。实时荧光定量核酸扩增荧光检测仪购自美国MJ Reserarch公司, 按上述引物序列扩增各分子指标, ABI Prism 7300型实时定量系统分析各基因表达情况。

统计学处理 实验数据应用软件IBM SPSS20.0分析, 采用 t 检验、方差分析对数据结果进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DDC mRNA的表达 为了标准化各样品中的RNA的量, 本文以DDC mRNA表达量与内参GAPDH mRNA表达量的比值(DDC的表达

相对值)进行比较分析, 并规定以非癌症组中此比值的上限为临界值, 实验组中高于此值称作DDC+。87例胃腺癌患者腹腔灌洗液中, 25例DDC+, 表达阳性率为29%(25/87)。不同浸润深度下, DDC的表达相对值是不同的, 不同T分级(浸润深度分级)DDC mRNA表达相对值($\times 10^7$)分别为(图1): T1, 168 ± 21 ; T2, 283 ± 87 ; T3, 31162 ± 4261 ; T4, 35310 ± 6593 。而非癌症组腹腔灌洗液中, DDC mRNA表达相对值($\times 10^7$)为: 60.28 ± 19 。进一步将是否侵犯浆膜层分为浆膜阴性组(T1, T2)和浆膜阳性组(T3, T4), 组间差异有统计学意义($P<0.05$), DDC的表达相对值与是否侵犯浆膜层有关, 即说明DDC的表达相对值与浸润深度有关。

2.2 DDC mRNA表达相对值与细胞分化、浸润深度、淋巴转移和腹膜转移的多因素分析 在非癌症组与胃腺癌组腹腔灌洗液中均可检测到DDC mRNA的表达, 且后者明显高于前者($P<0.05$)。我们将DDC mRNA表达相对值与相关病理特征因素比较后发现(表1): DDC的表达相对值与组织分化程度有关, 组织分化程度越低, DDC的表达相对值越高。此外, DDC mRNA表达相对值还与淋巴转移情况相关, 而与肿瘤的生长方式、浆膜类型无明显关系($P<0.05$)。

2.3 DDC表达的敏感性与特异性 11例脱落细胞学检查呈阳性(CY+)。11例(CY+)中有9例DDC表达相对值结果高于临界值, 归类于DDC+, DDC的敏感性为86%(9/11), 此外, 在10例T1和14例T2患者中DDC-为22例, 且非癌症组中均未见DDC+, DDC的特异性为92%(22/24)。因此, DDC在胃腺癌腹腔灌洗液的表达中具有很好的敏感性与特异性(表2)。

3 讨论

腹腔转移是胃癌患者复发的常见因素之一。RT-PCR技术可以在短时间内使产物扩增百万倍, 敏感地检测特定组织如外周血、骨髓、淋巴结、脑脊液、腹腔灌洗液中mRNA的表达, 已经成为检查微转移的标准之一^[7]。常见的分子标记有癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白、角蛋白19等, Yonemura等^[8]通过使用CY和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)的mRNA的RT-PCR方法的组合增加了检测的灵敏度到62%。目前常用的用于腹腔灌洗液检测标记是CEA, 但是CEA不是所有间皮细胞都会表达, 假阴性率较高, 因而找到一种更加

创新盘点

本文应用QRT-PCR技术, 探索性检测DDC基因, 探索其用于胃腺癌腹膜微转移的新指标的可能性。

应用要点

腹腔脏器的恶性肿瘤转移给患者的预后造成了极大的危害,应用QRT-PCR技术可以有效地增加检测的灵敏度,可以大幅提高临床的检出率。

表 1 DDC mRNA表达相对值与相关病理特征因素比较

变量	DDC mRNA		P值
	阳性	阴性	
性别			0.733237
男	18	43	
女	7	19	
分化程度			0.002314
高分化	8	31	
低分化	17	31	
浸润深度			0.007332
T1, T2	3	31	
T3, T4	22	41	
淋巴结转移			0.037622
阴性	2	17	
阳性	23	45	

DDC: 多巴脱羧酶。

表 2 DDC在胃腺癌腹腔灌洗液的表达中的敏感性与特异性 n(%)

浸润深度	n	DDC QRT-PCR阳性	脱落细胞学
原发性肿瘤			
T1	6	0(0)	0(0)
T2	14	2(14)	1(7)
T3	28	9(32)	4(14)
T4	39	14(36)	6(15)
总计	87	25(29)	11(13)
非癌症	12	0(0)	0(0)

DDC: 多巴脱羧酶; QRT-PCR: 实时荧光定量聚合酶链反应。

敏感的标志物显得尤为重要。

DDC又称色氨酸脱羧酶,是氨基酸脱羧酶的一种,可通过催化L-3,4-二羟基苯丙氨酸和L-5-羟色氨酸脱羧合成具有重要生理活性的神经递质多巴胺和5-羟色胺^[9];同时还可催化部分芳香氨基酸脱羧生成对应的生物胺,广泛参与细胞的增殖、凋亡和血管生成^[10]。见于一些组织和器官,如肾上腺、肾脏、肝脏和胰腺,还见于中枢和外周神经系统中的胺能细胞。DDC在一些神经内分泌性质的肿瘤如小细胞肺癌、前列腺癌、嗜铬细胞瘤中高表达,在低分化的腺癌中表达尤为明显。但近年研究认为,DDC在一些肿瘤如非小细胞肺癌、结直肠癌中也有高表达。在神经母细胞瘤中,DDC mRNA表达水平已经可以作为生物标志物的微小残留病变的检测。研究^[11-14]结果表明,生物胺与真核细胞的L-氨基酸脱羧酶联系密切,可

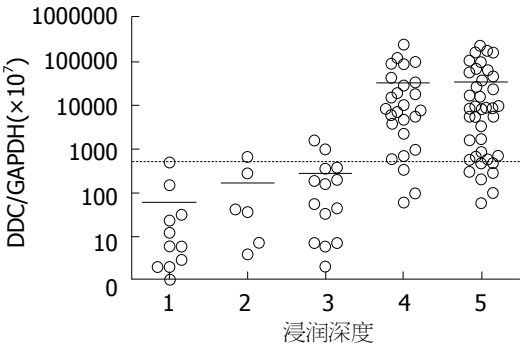


图 1 DDC mRNA表达量与内参GAPDH mRNA表达量的比值(DDC的表达相对值)与胃癌患者浸润深度的关系。1: 非癌症组(n = 12); 2: T1(n = 6); 3: T2(n = 14); 4: T3(n = 28); 5: T4(n = 39)。T1, T2: 浆膜阴性组; T3, T4: 浆膜阳性组。

能参与重要的细胞功能合成过程。例如,鸟氨酸脱羧酶涉及聚胺,他们是细胞增殖的重要调节剂,在肿瘤发生的生物合成中发挥关键作用。此外,神经递质组胺,由L-组氨酸脱羧酶产生,参与生理过程,如胃酸分泌、过敏反应、炎症、平滑肌收缩和细胞增殖。但是,组胺在癌和肿瘤发展的潜在意义尚不明确^[15]。儿茶酚胺和五羟色胺也参与重要的细胞生物过程,因此DDC广泛地参与癌症的发展^[10,16]。

20例未浸润浆膜(T1、T2期)的患者脱落细胞学检查阳性为1例,用QRT-PCR检测DDC+为2例,67例浸润浆膜(T3、T4期)的患者运用脱落细胞学检查10阳性,而用QRT-PCR方法检测DDC+达23例,表明运用QRT-PCR技术检测可以提高阳性率,侵犯浆膜组与未侵犯浆膜组的DDC表达差异有统计学意义(P<0.05),表明DDC的表达与浸润程度有关系。此外,DDC的表达还与细胞分化、局部淋巴转移和腹膜转移有关系。本文结果显示,腹腔冲洗液的DDC应用QRT-PCR检测有着较高的特异性和敏感性,DDC的敏感性为86%(9/11),特异性为92%(22/24)。相对于CEA,这种方法可能成为预测胃癌患者腹膜转移的可靠指标,但是还需更多的实验和大规模,长期的随访研究验证。

总之,应用QRT-PCR技术可以有效检测腹腔灌洗液中DDC mRNA表达,腹腔灌洗液DDC可能成为预测胃癌腹膜转移的可靠指标。DDC虽然在胃癌腹膜播散的过度表达,但DDC在这种传播中的作用目前还不清楚,因此仍需进一步循证医学的验证。

4 参考文献

1 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of

- epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]
- 2 赵青川, 洪流. 胃癌新的手术方式. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 409-411
- 3 Jensen EC. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction to measure mRNA: use, limitations, and presentation of results. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; 295: 1-3 [PMID: 22095866 DOI: 10.1002/ar.21487]
- 4 Sakakura C, Hagiwara A, Nakanishi M, Shimomura K, Takagi T, Yasuoka R, Fujita Y, Abe T, Ichikawa Y, Takahashi S, Ishikawa T, Nishizuka I, Morita T, Shimada H, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Yamagishi H. Differential gene expression profiles of gastric cancer cells established from primary tumour and malignant ascites. *Br J Cancer* 2002; 87: 1153-1161 [PMID: 12402156 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600580]
- 5 Gazdar AF, Helman LJ, Israel MA, Russell EK, Linnoila RI, Mulshine JL, Schuller HM, Park JG. Expression of neuroendocrine cell markers L-dopa decarboxylase, chromogranin A, and dense core granules in human tumors of endocrine and nonendocrine origin. *Cancer Res* 1988; 48: 4078-4082 [PMID: 3383200]
- 6 赵丹懿, 徐惠绵, 关一夫, 安丽文. 胃癌腹腔冲洗液多巴脱羧酶mRNA的检测. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 85-87
- 7 Mori M, Mimori K, Ueo H, Tsuji K, Shiraishi T, Barnard GF, Sugimachi K, Akiyoshi T. Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1998; 16: 128-132 [PMID: 9440733]
- 8 Yonemura Y, Fujimura T, Ninomiya I, Kim BS, Bandou E, Sawa T, Kinoshita K, Endo Y, Sugiyama K, Sasaki T. Prediction of peritoneal micrometastasis by peritoneal lavaged cytology and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for matrix metalloproteinase-7 mRNA. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1647-1653 [PMID: 11410502]
- 9 Florou D, Scorilas A, Vassilacopoulou D, Fragoulis EG. DDC (DOPA decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2011; 15: 942-950
- 10 Berry MD, Juorio AV, Li XM, Boulton AA. Aromatic L-amino acid decarboxylase: a neglected and misunderstood enzyme. *Neurochem Res* 1996; 21: 1075-1087 [PMID: 8897471 DOI: 10.1007/BF02532418]
- 11 Chakroborty D, Sarkar C, Basu B, Dasgupta PS, Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 3727-3730 [PMID: 19383906 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289]
- 12 Rubí B, Maechler P. Minireview: new roles for peripheral dopamine on metabolic control and tumor growth: let's seek the balance. *Endocrinology* 2010; 151: 5570-5581 [PMID: 21047943 DOI: 10.1210/en.2010-0745]
- 13 Ganguly S, Basu B, Shome S, Jadhav T, Roy S, Majumdar J, Dasgupta PS, Basu S. Dopamine, by acting through its D2 receptor, inhibits insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced gastric cancer cell proliferation via up-regulation of Krüppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation. *Am J Pathol* 2010; 177: 2701-2707 [PMID: 21075859 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100617]
- 14 He Q, Yuan LB. Dopamine inhibits proliferation, induces differentiation and apoptosis of K562 leukaemia cells. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 970-974 [PMID: 17624264]
- 15 Medina MA, Quesada AR, Núñez de Castro I, Sánchez-Jiménez F. Histamine, polyamines, and cancer. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1341-1344 [PMID: 10353253 DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00005-2]
- 16 Lang PA, Kempe DS, Akel A, Klarl BA, Eisele K, Podolski M, Hermle T, Niemoeller OM, Attanasio P, Huber SM, Wieder T, Lang F, Duranton C. Inhibition of erythrocyte "apoptosis" by catecholamines. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005; 372: 228-235 [PMID: 16247607 DOI: 10.1007/s00210-005-0009-2]

同行评价

本文语言流畅, 结果对临床诊治具有重要意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞的疗效评价

张玉坤, 郜永顺, 张云飞, 刘琪, 吴刚, 李文才, 李振乾

背景资料

据最新统计, 我国每年新发胃癌的比例占世界的52.1%, 而且绝大多数都是进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC), 有相当一部分病例会因为浸润或转移严重而不可切除。虽然目前很多临床试验证实了术前化疗能够改善可切除胃癌的预后, 但对不可切除的胃癌尚缺乏理想的治疗方法。

张玉坤, 郜永顺, 张云飞, 刘琪, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

吴刚, 郑州大学第一附属医院介入科 河南省郑州市 450052

李文才, 李振乾, 郑州大学第一附属医院病理科 河南省郑州市 450052

张玉坤, 在读硕士, 主要从事胃肠疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由郜永顺与张玉坤设计; 研究过程由张玉坤、郜永顺、张云飞、刘琪、吴刚、李文才及李振乾完成; 数据分析由张玉坤、张云飞及刘琪完成; 文章起草由张玉坤完成。

通讯作者: 郜永顺, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院胃肠外科。gaoy@szzu.edu.cn

电话: 0371-67967132

收稿日期: 2014-11-12 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-02-28

Preoperative oral S-1 plus regional intra-arterial chemoembolization for patients with unresectable locally advanced gastric cancer

Yu-Kun Zhang, Yong-Shun Gao, Yun-Fei Zhang, Qi Liu, Gang Wu, Wen-Cai Li, Zhen-Qian Li

Yu-Kun Zhang, Yong-Shun Gao, Yun-Fei Zhang, Qi Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Gang Wu, Department of Interventional Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Wen-Cai Li, Zhen-Qian Li, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Yong-Shun Gao, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. gaoy@szzu.edu.cn

Received: 2014-11-12 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of preoperative oral gimeracil and oteracil potassium capsules (S-1) chemotherapy combined with regional intra-arterial chemoembolization in the treatment of unresectable locally advanced gastric cancer.

METHODS: Clinical data for 183 patients with unresectable locally advanced gastric cancer who received operation after receiving neoadjuvant chemotherapy from January 2010 to June 2014 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups: those who received preoperative oral S-1 chemotherapy plus regional intra-arterial chemoembolization (group A, $n = 90$) and those who received preoperative systemic chemotherapy (group B, $n = 93$). Radical resection was performed after 3 to 4 weeks for those who had resectable lesions.

RESULTS: The overall satisfactory rate was significantly higher (60%) in group A compared with 43% in group B ($\chi^2 = 5.285$, $P < 0.05$). The incidence rates of toxicities (except nausea) and postoperative complications such as anastomotic leakage, intestinal obstruction, poor wound healing, abdominal infection and pulmonary infection were all significantly lower in group A than in group B ($P < 0.05$ for all), while the incidence rate of nausea was significantly higher in group A than in group B ($\chi^2 = 17.402$, $P < 0.01$). There was no perioperative mortality related to neoadjuvant therapy in the two groups.

CONCLUSION: Preoperative oral S-1 chemotherapy combined with regional intra-arterial

同行评议者

杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

chemoembolization is associated with better efficacy, and fewer toxicities and postoperative complications in the treatment of unresectable locally advanced gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Regional perfusion; Unresectable; Preoperative

Zhang YK, Gao YS, Zhang YF, Liu Q, Wu G, Li WC, Li ZQ. Preoperative oral S-1 plus regional intra-arterial chemoembolization for patients with unresectable locally advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 964-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/964.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.964>

摘要

目的: 探讨不可切除的局部进展期胃癌术前口服替吉奥胶囊(gimeracil and oteracil porassium capsules, S-1)联合区域动脉灌注化疗栓塞的有效性及其安全性。

方法: 回顾性分析郑州大学第一附属医院胃肠外科2010-01/2014-06收治的183例接受新辅助化疗后行手术切除的局部进展期胃癌患者的临床资料, 其中术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞者90例(A组), 术前全身静脉化疗者93例(B组), A组与B组两组患者完成术前化疗后, 于3-4 wk内按照标准D2根治性手术操作要求进行手术。比较两组术后组织病理学疗效、化疗不良反应发生率及术后并发症发生率。

结果: 两组术后标本的组织病理学评估均有效, A组和B组的疗效满意率分别为60%、43%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.285, P < 0.05$); A组组织化学疗不良反应(除外恶心反应)和术后吻合口瘘、肠梗阻、切口愈合不良、腹腔感染及肺部感染等并发症发生率均低于B组, 而恶心反应发生率高于B组; 两组均无新辅助化疗治疗相关死亡病例。

结论: 不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞的疗效确切, 可降低化疗不良反应, 且不增加术后并发症的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; 局部灌注; 不可切除; 术前

核心提示: 口服替吉奥胶囊(gimeracil and oteracil porassium capsules)结合区域动脉灌注化疗栓塞的方案用于不可切除的进展期胃癌(advanced gastric cancer)术前新辅助化疗。在全身给药的基础上强化局部治疗, 使给药区域更为准确, 利用化疗药物灌注栓塞肿瘤的滋养血管, 既提高了局部药物浓度, 又阻断了肿瘤血供, 取得了满意的临床疗效。

张玉坤, 邵永顺, 张云飞, 刘琪, 吴刚, 李文才, 李振乾. 不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 964-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/964.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.964>

0 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤, 据最新的统计, 我国每年新发胃癌的比例占世界的52.1%^[1], 而且临床上早期胃癌所占比例较少, 绝大多数都是进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)。在AGC中, 有相当一部分病例会因为局部浸润或转移严重而不可切除, 治疗效果很不理想。怎样治疗不可切除的AGC, 如何进一步提高其治疗效果是经常需要面对的问题。例如通过改变给药途径、增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性等手段。我们借鉴经验, 总结出口服替吉奥胶囊(gimeracil and oteracil porassium capsules, S-1)结合区域动脉灌注化疗栓塞的方案^[2]用于不可切除的AGC的术前新辅助化疗。

1 材料和方法

1.1 材料 选择郑州大学第一附属医院胃肠外科2010-01/2014-06收治的221例接受新辅助化疗的不可切除的局部进展期胃癌患者的临床资料, 剔除38例未行肿瘤切除手术者, 其余183例作为研究对象。其中90例术前行口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞(A组), 93例术前行全身静脉化疗(B组)。纳入标准: (1)患者同意参加本研究, 具有良好的依从性, 并签署化疗知情同意书; (2)年龄30-70岁, 性别不限; (3)组织病理学证实的胃腺癌、印戒细胞癌; (4)超声胃镜计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查提示: 浸润深度为T₃-T₄且无远处转移, 至少2名外科医生认为不能行R₀切除; (5)所有患者均未经过有效的抗肿瘤治疗。排除标准: (1)对实验药物

■ 研发前沿

术前新辅助化疗的作用已经得到广大临床医师的重视和认可, 但是怎样规范化治疗不可切除的局部进展期胃癌, 如何进一步提高其治疗效果、降低不良反应发生率及减少术后并发症是当今临床工作中迫切需要解决的问题。

■ 相关报道

动静脉结合给药的方法可以提高不可切除的局部进展期胃癌的手术切除率, 降低不良反应发生率及减少术后并发症, 提高患者的远期疗效, 越来越受到临床外科医师的重视和推广。

■ 创新盘点

本研究将细胞周期特异性药物替吉奥胶囊(gimeracil and oteracil potassium capsules, S-1)和细胞周期非特异性药物[奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)、表阿霉素(epirubicin, ADM)]通过口服及动脉给药,在全身给药的基础上强化局部治疗,使给药区域更为准确,局部药物浓度更高,并且在局部动脉灌注化疗中加入碘油栓塞,以阻断肿瘤供血血管,提高局部组织内药物浓度,而且减轻对其他组织器官的影响,以此达到提高临床疗效、降低不良反应发生率、减少术后并发症的效果。

表 1 两组患者一般临床资料比较

分组	n	性别 ⁽¹⁾		年龄 (岁)	T分期 ⁽¹⁾		N分期 ⁽¹⁾				TNM分期 ⁽¹⁾		手术方式 ⁽¹⁾			病理组织学类型 ⁽²⁾				
		男	女		T3	T4	N0	N1	N2	N3	II	III	(1)	(2)	(3)	1	2	3	4	5
A组	90	59	31	56 ± 13	22	68	11	27	30	22	24	66	40	27	23	8	31	29	14	8
B组	93	66	27	56 ± 14	34	59	15	29	26	23	30	63	38	24	32	7	22	37	17	10
统计值		$\chi^2 = 0.619$		$t = 1.078$	$\chi^2 = 3.161$		$\chi^2 = 0.373$				$\chi^2 = 0.687$		$\chi^2 = 1.364$			$\chi^2 = 3.029$				
P值		0.431		0.306	0.075		0.830				0.407		0.506			0.553				

¹(1): 根治性近端胃大部切除术; (2): 根治性远端胃大部切除术; (3): 根治性全胃切除术. ²1: 高分化腺癌; 2: 中分化腺癌; 3: 低分化腺癌; 4: 黏液腺癌; 5: 印戒细胞癌. A组: 术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞; B组: 术前全身静脉化疗. S-1: 替吉奥胶囊.

表 2 两组患者术后组织病理学评估⁽¹⁾

分组	n	0级	I级	I ₂ 级	II级	III级
A组	90	0	10	26	45	9
B组	93	0	21	32	35	5
χ^2 值				5.285		
P值				0.022		

0级: 无效; I₁级: 最轻效; I₂级: 轻效; II级: 轻显效; III级: 显效. A组: 术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞; B组: 术前全身静脉化疗.

或对照药物过敏或过敏体质者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)肝脏、肺、骨、脑转移以及腹腔以外淋巴结转移等远处转移; (4)同时患有其他恶性肿瘤; (5)有影响化疗不良反应评价的疾病. 本研究经郑州大学第一附属医院道德伦理委员会批准并经患者签署化疗知情同意书. 患者一般资料如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组方案: S-1 40 mg, Bid, P.O., d1-14, q3w×3周期; 奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)100 mg/m²、表阿霉素(epirubicin, ADM)30 mg/m², 第14天行区域动脉灌注化疗栓塞, 以Seldinger法经右侧股动脉插管, 超选择至肿瘤供血动脉, 根据肿瘤供血动脉迂曲、紊乱血管团的特点定位后, 将OXA 100 mg/m²、ADM 30 mg/m²各1/2分别溶解于5%葡萄糖注射液中, 泵入肿瘤滋养动脉, 然后将各自剩余1/2与40%碘化油乳化液共10 mL进行栓塞. 每间隔3 wk重复1次该方案. B组方案(mFOLFOX6): OXA 100 mg/m², 静脉点滴2 h, 第1天; 亚叶酸钙(leucovorin, LV) 400 mg/m², 静脉点滴2 h, 第1天; 氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)2400 mg/m², 静脉点滴46 h. 每间隔3 wk重复1次治疗方案. 每3 wk期新辅助治疗结束后复查CT, 按实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,

RECIST)(2009年1.1版)评价其疗效, 以完全缓解+部分缓解为治疗有效. 新辅助治疗结束3-4 wk进行手术治疗.

1.2.2 术后组织病理学评定: 按照胃癌化疗组织学疗效评定标准分0-III级, I级以上为治疗有效, II级以上为疗效满意^[1].

1.2.3 不良反应: 按美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)通用不良反应术语标准v4.0分为1-5级, 低级反应时给予对症处理后继续原治疗方案, 严重反应时立即停止相关治疗.

1.2.4 术后并发症: 吻合口瘘、肠梗阻、切口愈合不良、腹腔感染、肺部感染等.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, 连续性变量资料采用mean±SD表示, 应用Student's *t*检验; 对计数资料应用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 组织病理学评估 两组所有手术标本病理学评估均有效, A组和B组疗效满意率分别为60%、43%, 差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.285$, $P<0.05$)(表2).

2.2 不良反应 A组不良反应均为低级反应(1、2级), 而B组出现较多的严重反应(3、4级), A组的不良反应发生率(除恶心反应)均明显低于

表 3 两组患者急性毒性反应发生情况 (n)

不良反应	A组						B组						χ^2 值	P值
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5		
白细胞减少	34	39	17	0	0	0	14	26	30	21	2	0	34.6260	<0.001
中性粒细胞减少	32	44	14	0	0	0	8	27	35	20	3	0	38.4930	<0.001
贫血	80	8	2	0	0	0	70	11	6	4	2	0	8.7950	0.003
血小板减少	78	10	2	0	0	0	67	12	7	5	2	0	10.7290	0.001
恶心	4	71	15	0	0	0	8	35	43	0	0	0	17.4020	<0.001
呕吐	80	9	1	0	0	0	60	13	10	8	2	0	19.9998	<0.001
腹泻	84	6	0	0	0	0	71	7	8	5	2	0	14.2190	<0.001
皮肤/黏膜	53	30	7	0	0	0	35	20	17	13	8	0	25.9140	<0.001
疲惫	75	15	0	0	0	0	52	41	0	0	0	0	16.1920	<0.001
感觉异常	80	10	0	0	0	0	7	65	21	0	0	0	122.5700	<0.001
浅表静脉炎	79	11	0	0	0	0	8	56	29	0	0	0	117.1490	<0.001

A组: 术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞; B组: 术前全身静脉化疗. S-1: 替吉奥胶囊.

应用要点

通过对比不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞与传统辅助化疗给药途径的组织病理学疗效、不良反应发生率、术后并发症发生率, 得出结论: 不可切除的局部进展期胃癌术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞安全有效, 值得临床推广.

表 4 两组患者术后发生并发症的情况 (n)

分组	n	吻合口瘘	肠梗阻	切口愈合不良	腹腔感染	肺部感染
A组	90	2	2	3	2	3
B组	93	12	10	13	9	14
χ^2 值		7.836	5.432	6.496	4.500	7.456
P值		0.007	0.020	0.011	0.034	0.006

A组: 术前口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞; B组: 术前全身静脉化疗.

B组, 恶心反应高于B组, 两组均无治疗相关死亡病例, 其不良反应发生率相比差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.3 术后并发症 A组发生吻合口瘘、肠梗阻、切口愈合不良、腹腔感染、肺部感染等并发症的发生率均低于B组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表4).

2.4 典型病例 男, 63岁, 纳差6 mo余. 胃镜示: (胃)中分化腺癌, CT示: 胃窦占位, 结合临床考虑胃癌, 并胃周淋巴结肿大(图1A); 行3个周期A组方案治疗后, 复查CT显示原发肿瘤及转移淋巴结较前明显缩小(图1B). 遂行根治性远端胃大部切除术, 术后大体标本见局部给药范围内胃黏膜坏死, 瘢痕皱缩(图2). 术后病理检查示: (胃)溃疡, 胃壁内见较多淋巴细胞、浆细胞、组织细胞浸润, 并见较多成团分布的胞浆透亮的大细胞, 结合免疫组织化学, 考虑为退变的癌细胞(图3).

3 讨论

目前, 胃癌化疗的临床研究迅猛发展, 临床已

广泛应用以各种药物优化组合后形成的联合用药方案, 虽使疗效得到一定程度的提高, 但近些年的临床研究也表明, 这些新药组成的联合用药方案对不可切除的AGC的疗效仍然有限^[3,4]. 胃癌的治疗效果并不是与无限的扩大手术范围成正比的^[5]. 相关研究结果表明胃癌领域应用分子靶向药物的机会还很渺茫^[6-8]. 在对胃癌更理想的化疗药物问世以前, 医务人员迫切需要寻找到能够在现有化疗药物的基础上尽可能地提高新辅助化疗的有效率的方法, 例如通过改变给药途径、增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性等手段. 我们借鉴经验, 总结出口服S-1结合区域动脉灌注化疗栓塞的方案用于不可切除的AGC术前新辅助化疗. 该研究与李国立教授等^[9]的FLEEOX方案类似, 都是在全身给药的基础上强化局部治疗, 使给药区域更为准确, 局部药物浓度更高. 不同的是将全身给药途径由静脉给药改为口服, 并且在局部动脉灌注化疗中加入碘油栓塞, 以阻断肿瘤供血血管, 提高局部组织内药物浓度.

化疗药物大致分为细胞周期特异性药物

名词解释

动脉灌注栓塞化疗: 通过动脉造影选择肿瘤供血动脉, 将化疗药物分别溶解, 部分泵入肿瘤供血动脉, 余化疗药物同碘化油乳液混合栓塞至肿瘤滋养动脉。

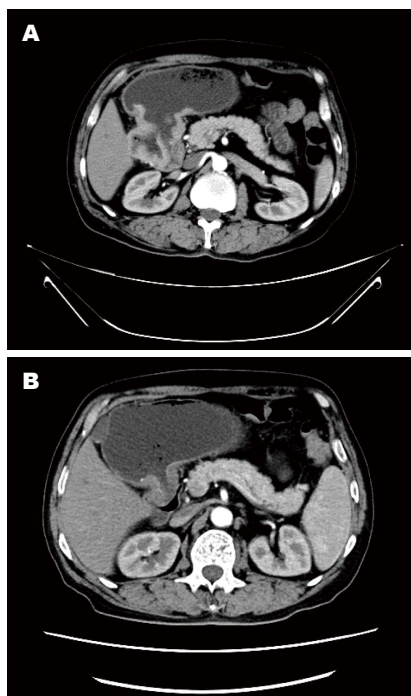


图 1 口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞前后CT变化. A: 化疗前; B: 化疗后. CT: 计算机断层扫描。

和细胞周期非特异性药物^[10], 前者如5-Fu, 给药时间是影响疗效的主要因素, ACTS-GC试验中证实了S-1在胃癌治疗中的价值, 而且具有口服方便, 患者易于接受的优点. 后者如OXA和ADM, 作用强、速度快, 浓度是影响其疗效的主要因素, 浓度增加后, 杀伤癌细胞的数量呈对数增加^[11].

影响化疗能否继续进行的主要因素之一为化疗不良反应的严重程度. A组不良反应发生率(除恶心外)均低于B组, 主要原因可能是: 药物局部注射后经肝脏的“首过效应”后才进入体循环, 对全身的不良反应就相对较轻, 保证了临床应用的安全性^[9,12]. 同时, 利用化疗药物栓塞肿瘤的滋养血管, 既提高了局部药物浓度, 又阻断了肿瘤血供, 虽然该研究在动脉给药中加用了ADM, 但是并未增加心血管等不良反应. 观察手术切除的大体标本可以发现, 动脉给药范围内的胃黏膜坏死, 出现瘢痕改变, 而给药范围以外的胃黏膜却是正常的. 虽然全身静脉给药也能通过肿瘤滋养血管进入肿瘤组织, 但不足之处也非常明显, 静脉给药可分布至全身, 对各组织器官均会产生影响, 从而产生不同程度的消化道、骨髓抑制等化疗不良反应, 而且达不到动脉给药的浓度。

目前, 不可切除的AGC最常用的新辅助化疗方案之一是mFOLFOX6^[13], 但术前全身静脉

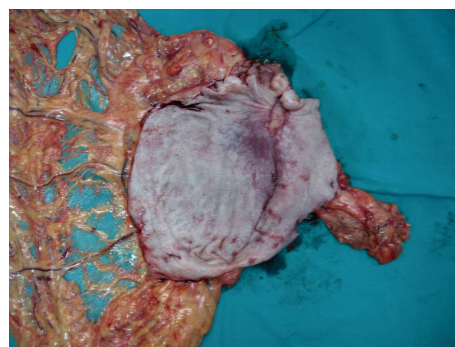


图 2 口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞后手术切除之胃癌标本。

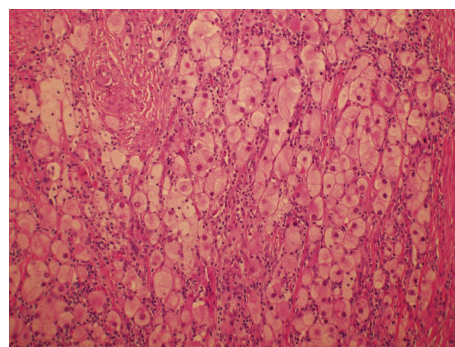


图 3 术后病变组织HE染色下细胞形态(×200)。

化疗的不良反应与术后并发症均较高, 治疗效果不理想^[14], 该研究表明口服S-1联合区域动脉灌注化疗栓塞治疗不可切除的AGC疗效确切, 可有效降低不良反应, 并且不增加术后并发症发生率, 有相关文献报道不可切除的AGC行术前动静脉结合可以提高胃癌患者的预后^[15]. 目前, 临床上对不可切除的AGC还没能够给予足够的重视, 现今的治疗所能取得的疗效仍然无法满足临床上治疗不可切除胃癌的需要^[16]. 本研究取得了满意的临床疗效, 但是, 本研究仅是单中心的研究, 只是初步的结果, 仍需进一步进行大量、深入的研究。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
- 邵永顺, 钱国武, 张云飞, 吴刚, 李甸源, 李文才, 赵武干, 赵阳阳. 局部进展期直肠癌术前全身静脉联合区域动脉灌注化疗栓塞的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 367-372
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone

- for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221 [PMID: 18282805 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4]
- 4 Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 858-859 [PMID: 20200397 DOI: 10.1056/NEJMc0911925]
- 5 Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Katai H, Shimizu T, Furukawa H, Inoue S, Hiratsuka M, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 355-361 [PMID: 17146738 DOI: 10.1245/s10434-006-9209-3]
- 6 Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, Geissler M, Schwarz S, Galle PR, Kanzler S. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1358-1366 [PMID: 21119032 DOI: 10.1093/annonc/mdq591]
- 7 Wöll E, Greil R, Eisterer W, Bechter O, Fridrik MA, Grünberger B, Zubernigg A, Mayrbäurl B, Russ G, Dlaske M, Obrist P, Thaler J. Oxaliplatin, irinotecan and cetuximab in advanced gastric cancer. A multicenter phase II trial (Gastric-2) of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT). *Anticancer Res* 2011; 31: 4439-4443 [PMID: 22199312]
- 8 Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Stella G, Schinzari G, Artale S, Mutri V, Giaquinta S, Giannetta L, Bardelli A, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009; 101: 1261-1268 [PMID: 19773760 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605319]
- 9 李国立, 范朝刚, 鲍扬, 姜军, 李宁, 黎介寿. 动静脉结合给药的FLEEOX方案对以淋巴结转移为主晚期胃癌的新辅助化疗. *中华外科杂志* 2009; 47: 1171-1174
- 10 王革芳, 程永德. 动脉灌注化疗的药物选择原则. *介入放射学杂志* 2009; 18: 797-800
- 11 李国立, 黎介寿. 进展期胃癌动静脉结合的术前化疗. *中国肿瘤临床* 2012; 20: 1481-1483
- 12 陈黎奇, 李国立, 曹建民, 许建, 王绪林, 李宁, 黎介寿. 动静脉结合给药的FLEP法治疗难以切除的晚期胃癌. *外科理论与实践* 2011; 6: 571-575
- 13 Wainberg ZA, Lin LS, DiCarlo B, Dao KM, Patel R, Park DJ, Wang HJ, Elashoff R, Ryba N, Hecht JR. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Br J Cancer* 2011; 105: 760-765 [PMID: 21811258 DOI: 10.1038/bjc.2011.280]
- 14 Fujitani K, Ajani JA, Crane CH, Feig BW, Pisters PW, Janjan N, Walsh GL, Swisher SG, Vaporciyan AA, Rice D, Welch A, Baker J, Faust J, Mansfield PF. Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2010-2017 [PMID: 17342569 DOI: 10.1245/s10434-006-9198-2]
- 15 Li GL, Liu K, Bao Y, Cao JM, Xu J, Wang XL, Wu B, Li JS. Retrospective analysis of 56 patients with advanced gastric cancer treated with combination of intravenous and intra-arterial intensified neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 780-785 [PMID: 22490574 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.05.011]
- 16 李国立, 李宁, 黎介寿. 难以切除的局部进展期胃癌规范化综合治疗. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 633-636

同行评价

本文结合当今不可切除的局部进展期胃癌的治疗这一难点, 选题得当、设计合理、疗效满意, 是一项临床实用性较强的研究, 值得广大临床医师阅读与借鉴。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



全程护理干预对胃癌根治术患者生存质量的影响

周丽芳, 李莉

背景资料

胃癌根治术的护理是临床中护理人员关注的重点, 而全程护理是手术患者中的一种重要护理方法, 针对性强, 提高护理服务质量。因此, 本研究重点分析全程护理在胃癌根治术中的应用。

周丽芳, 余姚市人民医院手术室 浙江省余姚市 315400
李莉, 余姚市人民医院外科病房 浙江省余姚市 315400
周丽芳, 副主任护师, 主要从事外科护理的研究。

作者贡献分布: 此文主要由周丽芳完成; 此课题由周丽芳设计; 研究过程由周丽芳与李莉操作完成; 数据分析由周丽芳与李莉完成; 本论文写作由周丽芳完成。

通讯作者: 周丽芳, 副主任护师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院手术室. ygsdoctor@163.com
电话: 0574-62619402

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

Impact of whole course nursing intervention on quality of life in patients undergoing radical surgery for gastric cancer

Li-Fang Zhou, Li Li

Li-Fang Zhou, Operation Room, People's Hospital of Yuyao City, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Li Li, Surgery Ward, People's Hospital of Yuyao City, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Fang Zhou, Associate Chief Nurse, Operation Room, People's Hospital of Yuyao City, 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. ygsdoctor@163.com

Received: 2014-12-15 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the impact of whole course nursing interventions on quality of life in patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS: One hundred and twenty patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy at the Yaounde City People's Hospital from June 2011 to April 2014 were randomly divided into either an intervention

group or a control group, with 60 cases in each group. The control group was given routine care, and the intervention group was given whole course nursing intervention. Quality of life was compared between the two groups.

RESULTS: After nursing care, quality of life score and care satisfaction score in the intervention group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$), and the self-rating anxiety scale (SAS) and depression rating scale (SDS) scores were significantly higher in the control group than in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Whole course nursing interventions in patients undergoing radical gastrectomy is feasible and can improve the quality of life and bad mood.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy; Whole course nursing intervention; Quality of Life

Zhou LF, Li L. Impact of whole course nursing intervention on quality of life in patients undergoing radical surgery for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 970-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.970>

摘要

目的: 探讨全程护理干预措施对胃癌根治术患者的生存质量影响。

方法: 将余姚市人民医院2011-06/2014-04的120例胃癌根治术患者按照随机数字表法分为干预组与对照组, 均60例。对照组给予常

同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

规护理, 干预组给予全程干预措施, 观察两组的应用效果。

结果: 干预组生活质量(quality of life, QOL)评分、护理满意度评分与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 护理后干预组与对照组焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分均明显地高于护理前, 且组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 胃癌根治术中实施全程护理干预措施是可行的, 能够提高患者的生存质量, 并且改善不良情绪, 值得临床中应用推广。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌根治术; 全程护理; 生存质量

核心提示: 胃癌根治术患者实施全程护理提高患者的生活质量, 并促进术后较快的恢复。同时, 改善患者的不良情绪, 提高临床护理满意度。

周丽芳, 李莉. 全程护理干预对胃癌根治术患者生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 970-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.970>

0 引言

胃癌在临床属于常见疾病之一, 在临床中也具有相对较高的发病率, 且对患者的身体具有重要的影响^[1]。临床中常常采取手术治疗, 而手术治疗的过程中加强针对性的护理是很有必要的, 对促进术后恢复和降低并发症, 改善生活质量具有重要的作用^[2,3]。因此, 本研究重点分析胃癌根治术中实施全程护理干预, 并分析其对患者的生存质量影响, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-04余姚市人民医院120例胃癌根治术患者为研究对象, 并且将其按照随机数字表法分为干预组与对照组, 均60例。干预组男33例, 女27例。患者的年龄为34-77岁, 平均年龄为55.2岁±6.5岁。临床分期: I期40例, II期20例。对照组男34例, 女26例。患者的年龄为35-76岁, 平均年龄为54.8岁±6.9岁。干预组与对照组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 对照组患者实施常规的临床护理, 干预组给予全程干预措施, 具体的分析如下。

1.2.1 术前护理: 护理人员应全面的评估术前的手术指标, 对于合并有疾病的对象应积极的治疗。同时, 加强患者的心理护理, 对于容易出现不良情绪的患者, 应采取针对性的心理支持。让患者明确手术的重要性和手术效果, 降低恐惧感, 使其积极的配合手术^[3]。

1.2.2 术中护理: 护理人员应协助麻醉医师对患者进行麻醉处理, 应依据患者的身体状况和手术的部位以及手术时间进行合理的选择麻醉方法, 且加强操作熟练度, 减轻患者疼痛。同时, 手术中应遵循无菌操作理念, 协助术者进行相关操作。同时, 记录手术的情况, 密切的观察手术中的情况, 顺利的协助术者完成手术。

1.2.3 术后护理: 手术结束之后, 应协助手术室护理做好交接, 密切的观察患者的伤口情况。在手术后的1-3 d内做好基础护理, 预防相关并发症的发生。在手术后的4-7 d内, 若出现有排气, 应合理的指导患者的饮食, 做好引流护理。在手术后的8-12 d应加强针对性的护理, 检查伤口, 定期的复查。另外, 术后加强术后并发症的预防, 若发现问题应及时的给予处理^[4]。

1.2.4 营养支持护理: 护理人员应加强患者营养支持, 手术的当日可以给予肠内营养支持, 并且控制营养液的温度和滴注速度。滴注完之后应防止其返流, 让患者采取半卧位。肠内营养支持的过程中, 应做好胃肠减压工作, 滴注时间应在8-24 h内完成^[5]。

1.2.5 健康指导: 护理人员应加强患者健康指导, 加强胃癌相关知识的宣教, 从而提高认识, 降低并发症的发生。同时, 告诉患者的家属基本护理方法, 从而更好的促进术后的康复, 提高其生活质量^[6]。

1.2.6 观察指标: (1)生命质量评定: 主要依据生活质量(quality of life, QOL), 进行评估, 分值0-60分^[7]; (2)不良情绪评定: 主要包括抑郁和焦虑两项, 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)以及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估, SDS评分临界值53分, SAS评分临界值50分, 分数越高则表示患者焦虑与抑郁状况越严重^[8]; (3)护理满意度评定: 依据百分制进行评估, 分值为0-100分, 分值越高则表示患者的满意度越高, 分值越低则表示满意度越低^[9]。

■研究前沿

临床研究中重点分析全程护理的优越性, 尤其对改善患者生活质量进行探讨, 从而更好的了解胃癌根治术中应用全程护理的效果。

■相关报道

临床中对于胃癌根治术的护理方法也有较多的报道, 实施不同的护理方法可以改善患者的预后。而对于全程护理的报道相对较少, 此次研究中重点突出其优越性。

■ 创新亮点

本研究全面的阐述全程护理的效果, 并且通过观察患者的生活质量和不良情绪以及护理满意度, 更客观的说明胃癌根治术中应用全程护理的价值。

表 1 干预组与对照组QOL评分和护理满意度评分比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	QOL评分	护理满意度评分
干预组	52.5 ± 1.6	92.4 ± 4.2
对照组	41.8 ± 2.2	71.8 ± 4.1
χ^2 值	4.288	6.241
P值	<0.05	<0.05

QOL: 生活质量。

表 2 干预组与对照组护理前后SDS评分和SAS评分比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	时间	SAS评分	SDS评分
干预组	护理前	57.4 ± 5.3	56.3 ± 4.7
	护理后	32.4 ± 3.3 ^a	33.5 ± 3.6 ^a
对照组	护理前	57.1 ± 4.9	56.7 ± 4.5
	护理后	44.2 ± 3.7 ^{ac}	43.1 ± 3.3 ^{ac}

^aP<0.05 vs 护理前; ^cP<0.05 vs 干预组. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

统计学处理 本次研究的数据资料均采取 SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生活质量与护理满意度评分观察 干预组QOL评分和护理满意度评分均明显地高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 护理前后不良情绪变化 护理后干预组与对照组SDS评分和SAS评分均明显地高于护理前, 且组间比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

3 讨论

胃癌在临床中是常见疾病之一, 且在临床中也具有较高的发病率, 对患者的影响也相对较大。临床中常常采取胃癌根治术进行治疗, 也是治疗早期患者的金标准^[10]。但是, 手术后患者需要长时间的禁食, 从而会加重患者的营养不良, 甚至造成其他的并发症发生, 从而影响其整体康复效果, 甚至降低生活质量^[11]。因此, 整个手术的过程中加强针对性的护理是很有必要的, 对提高患者的生活质量具有重要的意义。

全程护理是由临床中多个护士共同所完成的, 且护理人员的角色是合作者, 也是协调者和结合者^[12]。临床中以最少的资源进行满足患者的医疗需求, 从而提高临床护理服务质量^[13]。临床护理的过程中实施全程护理包括术前护

理、术中护理、术后护理和营养支持护理与健康指导等, 使得患者在整个护理的过程中得到服务。护理过程中心理的调节可以有效地减轻患者的心理压力, 从而使得患者在较好的心态下进行治疗。手术的过程中护理, 可以更好的协助医师完成手术, 降低手术中的并发症, 从而确保手术顺利的进行。康复指导可以尽早的对患者进行训练, 从而更好的促进术后的康复^[14]。同时, 围术期加强饮食的指导和营养支持, 确保患者营养补充充足, 更好的配合患者治疗和术后的康复。临床研究数据也显示, 干预组QOL评分和护理满意度评分均明显地高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。进一步说明, 全程护理可以减轻患者的心理压力, 使得患者得到更全面的护理服务, 从而提高临床护理满意度。而且护理的过程中可以较好的提高患者的生活质量, 促进术后的康复。临床研究还显示, 护理后干预组与对照组SDS评分和SAS评分均明显地高于护理前, 且组间比较差异有统计学意义。进一步说明, 全程护理可以改善患者的不良情绪, 使得患者在整个治疗的过程中减轻焦虑和抑郁, 从而更好的促进患者术后的康复, 提高生活质量^[15]。

总之, 临床中对于胃癌根治术患者实施全程护理是可行的, 能够提高患者的生活质量, 并且促进术后较快的恢复。同时, 改善患者的不良情绪, 提高临床护理满意度, 值得临床中应用。

■ 应用要点

本研究在胃癌根治术的护理过程中具有较好的指导意义, 对以后患者的临床护理也具有较好的参考价值。

4 参考文献

- 1 陶海娃, 陈松芳, 林小容, 毛燕舞, 叶敏捷, 付奇平, 李小永. 心理护理对胃癌根治术后患者生存质量及免疫功能的影响. 温州医科大学学报 2014; 44: 610-613
- 2 吴晖. 腹腔镜胃癌根治术对患者综合生存质量、免疫及应激状态的影响. 海南医学院学报 2014; 20: 99-102
- 3 林丽嫚, 杨婷, 李佩, 郑霄月, 黄蓉. 临床护理路径在经内镜逆行胰胆管造影患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 14-16
- 4 易昌华, 张冰. 胃癌根治术后肺部并发症的危险因素及护理干预分析. 国际护理学杂志 2013; 32: 2272-2274
- 5 曾娟. 两种手术方式在胃癌根治术患者围手术期护理中的比较. 护理实践与研究 2012; 9: 15-17
- 6 周艳琼. 护理干预对前列腺癌根治术后患者盆底肌康复锻炼依从性的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 37-38
- 7 Kim H, Suh EE, Lee HJ, Yang HK. The effects of patient participation-based dietary intervention on nutritional and functional status for patients with gastrectomy: a randomized controlled trial. *Cancer Nurs* 2014; 37: E10-E20 [PMID: 23632471 DOI: 10.1097/NCC.0b013e31829193c8]
- 8 张振翼, 秦瑞峰, 袁增江, 孙广新, 霍浩然. 进展期胃癌腹腔镜D2根治术的临床分析. 中国医药导报 2012; 9: 46-47
- 9 周菲. 临床护理干预在胃癌根治术后患者中的应用效果. 中国临床研究 2012; 25: 1249-1250
- 10 Park MO, Park HA. Development of a nursing practice guideline for pre and post-operative care of gastric cancer patients. *Health Inform Res* 2010; 16: 215-223 [PMID: 21818441 DOI: 10.4258/hir.2010.16.4.215]
- 11 张明党. 护理干预对胃癌术后肺部并发症的影响. 实用临床医药杂志 2012; 16: 17-18
- 12 陈德铭. 临床护理干预在阑尾炎手术患者中的应用效果观察. 临床合理用药杂志 2012; 5: 60-61
- 13 林金华. 胃癌根治术整体护理干预. 中国基层医药 2011; 18: 1856-1857
- 14 曹泳雪. 专项护理干预对胃癌根治术患者术后胃肠功能及并发症的影响. 国际护理学杂志 2012; 31: 2223-2225
- 15 易昌华, 张冰, 陈秋菊, 唐梅. 提高胃癌患者围手术期满意度的护理干预. 护士进修杂志 2012; 27: 1990-1991

■名词解释

生活质量: 又被称为生存质量或生命质量, 全面评价生活优劣的概念; 不良情绪: 指一个人对客观刺激进行反映之后所产生的过度体验。

■同行评价

本研究内容尚可, 有一定的实用性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎的临床效果

朱艳萍

■背景资料

核苷(酸)类似物和干扰素类药物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物,其中核苷(酸)类似物由于抗病毒作用强、口服用药方便、患者的依从性好,在临床上应用较为广泛。近几年,拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定等核苷(酸)类似物相继被应用于临床,其中替比夫定为新型核苷(酸)类似物。

朱艳萍, 郑州大学第二附属医院消化科 河南省郑州市 450000

朱艳萍, 护师, 主要从事消化护理的研究。

作者贡献分布: 本文由朱艳萍写作完成。

通讯作者: 朱艳萍, 护师, 450000, 河南省郑州市黄河南路, 郑州大学第二附属医院消化科. zhuyisheng4@163.com

电话: 0371-60996114

收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-28

Clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B

Yan-Ping Zhu

Yan-Ping Zhu, Department of Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan-Ping Zhu, Nurse, Department of Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Huanghe South Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhuyisheng4@163.com
 Received: 2014-12-11 Revised: 2014-12-25
 Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: A total of 266 patients with chronic CHB were included. They all underwent optimized treatment, including 97 patients treated with telbivudine tablets, 92 with entecavir tablets, and 77 with adefovir dipivoxil tablets. The undetectable rates of HBV DNA at 12, 24 and 108 wk, the recovery rate of alanine aminotransferase (ALT), the disappearance rate of hepatitis B e antigen (HBeAg), and the conversion rate of HBeAg were compared. The Child-Pugh stage prior

treatment and at 108 wk posttreatment as well as adverse reactions were also compared.

RESULTS: The undetectable rates of HBV DNA at 12 and 24 wk and the recovery rate of ALT in the telbivudine group and entecavir group were significantly higher than those in the adefovir dipivoxil group (60.82%, 57.61% vs 35.06%; 73.20%, 73.91% vs 45.45%; 50.52%, 51.09% vs 31.17%; 59.79%, 61.96% vs 40.26%; $P < 0.05$). There was no significant difference in the unpredictable rate of HBV DNA at 108 wk and the recovery rate of ALT in the three groups. The disappearance rate of HBeAg at 108 wk and the conversion rate of HBeAg in the telbivudine group were significantly higher than those in the adefovir dipivoxil group (39.18% vs 20.78%, 28.87% vs 9.09%, $P < 0.05$). The proportions of Child-Pugh stage A at 108 wk posttreatment for the three groups were significantly higher than those prior treatment (57.73% vs 28.87%, 51.09% vs 21.74%, 54.55% vs 24.68%, $P < 0.05$), and there was no significant difference for the three groups in the proportions of Child-Pugh stage A at 108 wk posttreatment (57.73% vs 51.09% vs 54.55%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Telbivudine can improve liver function, reduce HBV DNA copies, improve the conversion rate of HBeAg, and reduce the score of Child-Pugh, representing a preferred treatment for patients with CHB.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antiviral; Telbivudine; Entecavir; Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B

Zhu YP. Clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

2015; 23(6): 974-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/974.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.974>

摘要

目的: 比较不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床效果。

方法: 收集266例CHB患者的临床资料, 所有患者均按照我国慢性乙型肝炎防治指南, 根据不同病毒量实施优化治疗, 拟定治疗方案, 其中替比夫定片治疗的97例归为替比夫定组、恩替卡韦片治疗的92例归为恩替卡韦组、阿德福韦酯片治疗的77例归为阿德福韦酯组, 比较3组患者治疗后12、24、108 wk HBV DNA不可测率、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率、乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)消失率、转换率, 治疗前及治疗后108 wk Child-Pugh分级变化情况以及治疗期间不良反应发生情况。

结果: 替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组(60.82% vs 35.06%、73.20% vs 45.45%, 57.61% vs 35.06%、73.91% vs 45.45%, 50.52% vs 31.17%、59.79% vs 40.26%, 51.09% vs 31.17%、61.96% vs 40.26%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 3组患者治疗后第108周HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, (88.66% vs 97.83% vs 85.71%)、(96.91% vs 94.57% vs 92.21%), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 显著高于阿德福韦酯组, (39.18% vs 20.78%、28.87% vs 9.09%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 3组患者治疗后第108周Child-Pugh分级均有不同程度改善, 3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 与治疗前比较(57.73% vs 28.87%、51.09% vs 21.74%、54.55% vs 24.68%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 但3组间比较(57.73% vs 51.09% vs 54.55%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 替比夫定能够有效改善CHB患者肝功能, 强效、快速抑制HBV DNA复制, 提高HBeAg血清转换率, 降低患者Child-Pugh评分, 临床疗效显著, 可作为抗病毒治疗的优选药物。

关键词: 抗病毒; 替比夫定; 恩替卡韦; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎

核心提示: 本研究结果显示替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA不可测率及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率均显著高于阿德福韦酯组, 但在抗病毒治疗持续至第108周时3组患者HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义。

朱艳萍. 不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 974-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/974.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.974>

0 引言

目前, 核苷(酸)类似物和干扰素类药物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物^[1], 其中核苷(酸)类似物由于抗病毒作用强、口服用药方便、患者的依从性好, 在临床上应用较为广泛^[2]. 近几年, 拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定等核苷(酸)类似物相继被应用于临床, 其中替比夫定为新型核苷(酸)类似物^[3]. 现回顾性分析郑州大学第二附属医院使用不同核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的临床效果, 探讨最佳抗病毒治疗方案, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-04/2012-04郑州大学第二附属医院收治的266例慢性乙型肝炎患者作为研究对象. 所有患者均符合中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[4]中慢性乙型肝炎相关诊断标准, 均为核苷(酸)类似物初治患者, Child-Pugh评分均 > 2 分, 排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及HIV感染, 并排除嗜酒等因素. 所有患者均按照我国慢性乙型肝炎防治指南, 根据不同病毒量实施优化治疗, 拟定治疗方案. 统计266例患者的治疗方案: 替比夫定片治疗的97例归为替比夫定组、恩替卡韦片治疗的92例归为恩替卡韦组、阿德福韦酯片治疗的77例归为阿德福韦酯组. 替比夫定片(商品名: 素比伏, 北京诺华制药有限公司, 国药准字H20070028, 600 mg/片); 恩替卡韦片(商品名: 博路定, 中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字H20052237, 0.5 mg/片); 阿德福韦酯片

■研究前沿

目前国外肝病领域已经开始重视对抗病毒治疗后患者应答情况和远期疗效的关系研究. 国内也开始尝试实施个体化治疗方案, 以提高慢性乙型肝炎的治疗效果。

■ 相关报道

赵攀等研究数据表明, 替比夫定对HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者均由良好的临床效果, 对HBV抑制作用较强.

表 1 3组患者临床资料比较

分组	n	性别		年龄 (岁)	ALT (U/L)	HBV DNA (log10 copies/mL)	HBeAg	
		男	女				阳性	阴性
替比夫定组	97	73	24	39.82 ± 10.13	121.35 ± 142.53	6.12 ± 1.52	62	35
恩替卡韦组	92	69	23	38.57 ± 10.76	123.74 ± 128.15	6.05 ± 1.46	60	32
阿德福韦酯组	77	61	16	39.03 ± 11.12	118.88 ± 130.38	6.09 ± 1.45	50	27

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

表 2 3组患者12、24、108 wk HBV DNA不可测率及ALT复常率比较n(%)

分组	HBV DNA不可测率			ALT复常率		
	12 wk	24 wk	108 wk	12 wk	24 wk	108 wk
替比夫定组	59(60.82) ^a	71(73.20) ^a	86(88.66)	49(50.52) ^a	58(59.79) ^a	94(96.91)
恩替卡韦组	53(57.61) ^a	68(73.91) ^a	90(97.83)	47(51.09) ^a	57(61.96) ^a	87(94.57)
阿德福韦酯组	27(35.06)	35(45.45)	66(85.71)	24(31.17)	31(40.26)	71(92.21)

^a*P*<0.05 vs 阿德福韦酯组. ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒.

(商品名: 亿来芬, 齐鲁制药有限公司, 国药准字H20080032, 10 mg/片); Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪(美国贝克曼公司), 试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 替比夫定组患者给予替比夫定片600 mg/次, 1次/d, 睡前口服; 恩替卡韦组患者给予恩替卡韦片0.5 mg/次, 1次/d, 睡前口服; 阿德福韦酯组患者给予阿德福韦酯片10 mg/次, 1次/d, 睡前口服^[5].

1.2.2 检测指标: 所有患者治疗第4周及第12周分别检测血清乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA)水平、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平和乙型肝炎E抗原(hepatitis B e Antigen, HBeAg). 之后每隔12 wk检测1次. 血清HBV DNA水平定量检测采用实时荧光定量聚合酶链反应法^[6]; 血清ALT使用全自动生化分析仪检测; HBeAg采用酶联免疫法.

1.2.3 观察指标: 所有患者均获得25 mo随访, 比较3组患者治疗后12、24、108 wk HBV DNA不可测率、ALT复常率、HBeAg消失率、转换率, 治疗前及治疗后108 wk Child-Pugh分级变化情况以及治疗期间不良反应发生情况. Child-Pugh分级标准: A级: Child-Pugh评分5-6分; B级: Child-Pugh评分7-9分; C级: Child-Pugh评分≥10分^[7].

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用

表 3 3组患者108 wk时HBeAg消失率及转换率比较n(%)

分组	HBeAg消失率	HBeAg转换率
替比夫定组	38(39.18) ^a	28(28.87) ^a
恩替卡韦组	30(32.61)	15(16.30)
阿德福韦酯组	16(20.78)	7(9.09)

^a*P*<0.05 vs 阿德福韦酯组. HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

mean±SD表示计量资料, 采用*t*检验, 用百分比表示计数资料, 采用 χ^2 检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较 3组患者在性别、年龄、ALT水平、HBV DNA水平以及HBeAg阳性等上差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1), 具有可比性.

2.2 3组患者12、24、108 wk HBV DNA不可测率及ALT复常率比较 替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 3组患者治疗后第108周HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 3组患者108 wk时HBeAg消失率及转换率比较 替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 显著高于阿德福韦酯组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 3组患者治疗前及治疗后108 wk Child-

表 4 3组患者治疗前及治疗后108周Child-Pugh分级变化情况比较 $n(\%)$

分组	治疗前			治疗后108 wk		
	A级	B级	C级	A级	B级	C级
替比夫定组	28(28.87)	47(48.45)	22(22.68)	56(57.73) ^a	30(30.93)	11(11.34)
恩替卡韦组	20(21.74)	50(54.35)	22(23.91)	47(51.09) ^a	35(38.04)	10(10.87)
阿德福韦酯组	19(24.68)	39(50.65)	19(24.68)	42(54.55) ^a	24(31.17)	11(14.29)

^a $P<0.05$ vs 同组治疗前。

Pugh分级变化情况比较 3组患者治疗后第108周Child-Pugh分级均有不同程度改善, 3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 但3组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

核苷(酸)类似物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的常用药物, 拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定均为核苷(酸)类似物, 其中替比夫定为近几年上市的新型药物^[8]。赵攀等^[9]研究数据表明, 替比夫定对HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者均由良好的临床效果, 对HBV抑制作用较强。为进一步了解不同核苷(酸)类似物的临床疗效, 本研究对同期服用替比夫定、恩替卡韦和阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者的108 wk疗效进行了比较分析。

本研究结果显示替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组, 但在抗病毒治疗持续至第108周时3组患者HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义。表明三种药物均能够有效抑制HBV DNA的复制, 对肝炎和肝硬化患者均有良好效果, 对保护肝功能具有重要意义^[10]。但替比夫定与恩替卡韦见效更快。

慢性乙型肝炎患者经有效抗病毒治疗或自发性HBeAg血清学转换可改善预后, 降低肝硬化和肝癌发生率^[11]。本研究中替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 其次为恩替卡韦组, 最低为阿德福韦酯组, 分析原因可能为替比夫定同时具有抗病毒和免疫调节双重作用, 能够提高患者HBeAg血清学转换率, 仍需进一步研究证实^[12]。但也提示替比夫定对治疗慢性乙型肝炎有更好的临床效果。

慢性乙型肝炎的主要治疗原则为尽可能

长期抑制或消除HBV, 改善患者肝细胞炎症坏死和肝硬化, 延缓病情进展, 延长生存期^[13]。本研究中三种药物治疗后均可显著改善慢性乙型肝炎患者Child-Pugh分级治疗后第108周3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 但3组间比较, 差异无统计学意义。且Child-Pugh A级的患者在接受抗病毒治疗后未出现病情进展, 也进一步证实了早期抗病毒治疗能够显著改善患者Child-Pugh评分, 对延缓病情进展和降低并发症发生率具有积极意义。

临床研究^[14]表明, 具有相同治疗适应证的患者由于性别、年龄、感染途径、感染病毒的基因型、肝功能等因素的差异, 采取相同抗病毒治疗方案后临床效果也存在较大差异。目前国外肝病领域已经开始重视对抗病毒治疗后患者应答情况和远期疗效的关系研究^[15]。国内也开始尝试实施个体化治疗方案, 以提高慢性乙型肝炎的治疗效果^[16]。本研究结果也显示12 wk时HBV DNA定量检测结果可作为慢性乙型肝炎临床疗效的早期预测指标, 对指导抗病毒治疗方案适时调整, 提高患者依从性, 降低耐药性发生具有重要指导意义。

总之, 新型核苷(酸)类抗病毒药物替比夫定对慢性乙型肝炎具有良好的临床疗效, 在强效、快速抑制HBV DNA复制, 提高HBeAg血清转换率, 降低Child-Pugh评分上具有显著临床优势, 可作为抗病毒治疗的优选药物。

4 参考文献

- 1 金友国. 慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗进展. 中国临床药理学杂志 2011; 20: 125-128
- 2 王文欢, 曹建彪. 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状. 世界华人消化杂志 2013; 21: 415-420
- 3 万谟彬. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物选择. 内科理论与实践 2009; 4: 85-88
- 4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 5: 40-56
- 5 Qu LS, Jin F, Huang XW, Shen XZ. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small

同行评价

本研究选题实用, 符合当前研究热点, 有一定意义。

- hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1111-1120 [PMID: 20422305 DOI: 10.1007/s11605-010-1211-1]
- 6 叶儒军, 郑培锐, 区宇洁, 魏威. 两种方法检测乙型肝炎患者血清HBV-DNA的应用价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2109-2112
- 7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 8 陈宇, 邱隆敏, 姚新生, 庄勤建, 吕红. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3521-3528
- 9 赵攀, 徐东平, 管群. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者效果的比较. *热带医学杂志* 2011; 11: 63-65
- 10 Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 217-223 [PMID: 21423004 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834595b5]
- 11 毛惠国. 替比夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者疗效比较. *中国微生物生态学杂志* 2012; 24: 829-831
- 12 Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-495 [PMID: 19027013 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.026]
- 13 张武英, 龙列明, 冯冰, 郑春梅. 拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者1年对比分析. *实用临床医药杂志* 2010; 14: 71-73
- 14 杨声坪, 李婧媛, 张鹏, 袁金秋, 刘雅莉. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2777-2785
- 15 Honda K, Seike M, Maehara S, Tahara K, Anai H, Moriuchi A, Muro T. Lamivudine treatment enabling right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2586-2590 [PMID: 22654459 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2586]
- 16 阎丽, 王战会, 杨洁, 周彬, 郭亚兵, 彭劫, 孙剑, 侯金林. 恩替卡韦联合阿德福韦酯对既往核苷类似物治疗失败的慢性乙型肝炎患者疗效分析. *南方医科大学学报* 2011; 31: 1009-1013

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝外胆管结石对Oddi括约肌功能的影响

刘洪锋, 延学军, 赵付生

刘洪锋, 延学军, 赵付生, 南阳医学高等专科学校第一附属医院普外三科 河南省南阳市 473000

刘洪锋, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科的研究.

作者贡献分布: 刘洪锋负责课题设计实施、研究过程、数据统计及论文撰写; 延学军与赵付生参与课题设计及论文撰写的指导.

通讯作者: 刘洪锋, 主治医师, 473000, 河南省南阳市卧龙区车站南路47号, 南阳医学高等专科学校第一附属医院普外三科. qq188717020@163.com

电话: 0377-63328036

收稿日期: 2014-12-08 修回日期: 2015-01-11

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-02-28

Influence of extrahepatic bile duct stones on Oddi sphincter function

Hong-Feng Liu, Xue-Jun Yan, Fu-Sheng Zhao

Hong-Feng Liu, Xue-Jun Yan, Fu-Sheng Zhao, Department of General Surgery 3, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Hong-Feng Liu, Attending physician, Department of General Surgery 3, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, 47 Chezhan South Road, Wolong District, Nanyang 473000, Henan Province, China. qq188717020@163.com

Received: 2014-12-08 Revised: 2015-01-11

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between extrahepatic bile duct stones and the pressure of the sphincter of Oddi (SO).

METHODS: Forty five patients with extrahepatic bile duct stones treated from January 2013 to June 2014 were retrospectively analyzed. According to the intraoperative situation, they were divided into relaxation and non-relaxation groups; according to the number of times of operation, they were

divided into primary and recurrent groups. All of the patients underwent choledocholithotomy and T tube drainage operation, and had intraoperative choledochoscope exploration and SO pressure measurement.

RESULTS: The incidence of SO relaxation was 40% (18/27). Sphincter of Oddi basal pressure (SOBP), sphincter of Oddi amplitude (SOAP), frequency of sphincter of Oddi phasic contraction (SOF) and duration of sphincter of Oddi contraction (SOD) differed significantly between the relaxation and non-relaxation groups ($P < 0.05$). SO relaxation rate was 25% (8/32) in the primary group and 76.92% (10/13) in the recurrent group, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Patients with extrahepatic bile duct stones have a high incidence of SO relaxation, and multiple biliary surgeries may be one of the important factors for the development of SO relaxation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Extrahepatic bile duct stones; Sphincter of Oddi relaxation; Sphincter of Oddi pressure

Liu HF, Yan XJ, Zhao FS. Influence of extrahepatic bile duct stones on Oddi sphincter function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 979-983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/979.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.979>

摘要

目的: 探讨肝外胆管结石与Oddi括约肌

■背景资料

肝外胆管结石术后复发率较高,一旦结石复发,往往会给患者身心造成巨大的影响。目前有关肝外胆管结石与Oddi括约肌(sphincter of Oddi, SO)压力关系的研究较多,但研究重点多集中于SO高张力的研究,而SO松弛常被忽视。本研究以此为切入点,探讨SO松弛与肝外胆管结石的关系,为临床诊治肝外胆管结石提供参考。

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

■ 研发前沿

Oddi括约肌测压作为诊断Oddi括约肌功能障碍的金标准已得到广泛认可。SO测压能够直观地反映SO的运动情况,是评价SO功能的可靠方法和重要手段。有关胆管结石与SO功能的相关性研究是目前肝胆外科研究的重点和热点。然而胆管结石成因复杂,SO功能的异常是否是胆管结石的主要始动因素还有待于进一步研究。

(sphincter of Oddi, SO)压力的关系。

方法: 采用前瞻性研究方法,选取2013-01/2014-06南阳医学高等专科学校第一附属医院45例肝外胆管结石患者作为研究对象,根据术中情况,分为松弛组和不松弛组,根据手术次数,分为初发组和复发组。所有患者均采用胆总管切开取石T管引流术,术中进行胆道镜探查并进行SO测压。

结果: SO松弛的发生率为40%(18/27)。松弛组和不松弛组SO基础压(sphincter of Oddi basal pressure, SOBP)、SO峰压(sphincter of Oddi amplitude, SOAP)、SO收缩频率(frequency of sphincter of Oddi phasic contraction, SOF)、SO收缩持续时间(duration of sphincter of Oddi contraction, SOD)分别进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。初发组SO松弛的发生率为25%(8/32),复发组为76.92%(10/13),两组进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$);初发组与复发组胆道镜相关指标进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 肝外胆管结石患者SO松弛的发生率较高,多次进行胆道手术可能是SO松弛的重要因素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝外胆管结石; Oddi括约肌松弛; Oddi括约肌压力

核心提示: 本研究采用术中胆道镜探查并进行Oddi括约肌(sphincter of Oddi, SO)测压的方法对肝外胆管结石与SO压力的相关性进行探讨,根据术中情况并结合SO测压对入选患者进行SO松弛判定,结果显示,肝外胆管结石患者SO松弛的发生率较高,多次进行胆道手术可能是SO松弛的重要因素。

刘洪锋, 延学军, 赵付生. 肝外胆管结石对Oddi括约肌功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 979-983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/979.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.979>

0 引言

肝外胆管结石是普外科较为常见的疾病之一,通常将左右肝管汇合处以下的肝胆管和胆总管发生的结石称肝外胆管结石。肝外胆管结石术后复发率较高,研究^[1,2]显示,胆道感染、胆

管狭窄、结石残留、Oddi括约肌(sphincter of Oddi, SO)功能障碍、饮食不当等多种因素是造成结石复发的重要因素。已知SO在调节胆汁排泄、维持胆道压力及防止十二指肠胆道反流方面发挥着重要作用。一旦SO发生功能或器质性改变,胆道系统会引起一系列病理生理的变化^[3]。目前,有关SO高动力的相关研究较多,而SO松弛的研究相对较少。为此,本研究选取南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的45例肝外胆管结石患者作为研究对象,探讨肝外胆管结石与SO压力的关系,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻性研究方法,选取2013-01/2014-06南阳医学高等专科学校第一附属医院45例肝外胆管结石患者作为研究对象,其中男15例,女30例,平均年龄 56.5 ± 4.3 岁,病程在6 d-3年,平均病程 $3.2 \text{ mo} \pm 0.5 \text{ mo}$,其中初发胆道结石患者32例(初发组),二次以上胆道手术者13例(复发组),所有患者术前均经影像学(腹部彩超、上腹部CT及磁共振胰胆管成像等)证实,术中并予以确诊。所有患者均进行胆囊切除术+胆总管切开取石冲洗T管引流术。根据SO是否松弛,分为松弛组(18例)和不松弛组(27例)。SO松弛的判定标准是以术中16 F尿管是否能通过Oddi括约肌为判定标准^[4]。排除标准:合并急性胰腺炎;胆管炎急性发作;既往行胆肠吻合术者或者做过胃十二指肠手术者;合并肝内胆管结石患者;近期使用过胆碱能药物、生长抑素及麻醉性镇痛药者。

1.2 方法 所有入选患者均采用全麻下经腹胆总管切开取石T管引流术,术中常规进行胆道镜(Olympu纤维胆道镜,日本产)胆道探查,观察有无残留结石,有无胆道狭窄,乳头是否蠕动良好,将残留结石取净后,由胆道镜侧孔插入三通道测压导管,该导管由美国WILLSON COOK公司生产,其末端有3个侧孔,每个侧孔间相隔2.0 mm,直径1.7 mm,设置电脑测压系统参数(PC polygram HR多通道胃肠功能测定仪,由瑞典CTD-Synetics Medical公司生产),采用灌注式测压,直视下直达十二指肠,设十二指肠内压力为零,当显示器出现稳定的基线后开始操作,导管移至Oddi括约肌部,监测SO的基础压(sphincter of Oddi basal pressure, SOBP)、峰压(sphincter of Oddi amplitude, SOAP)、收缩频率(frequency of sphincter of

■ 相关报道

相关研究显示肝外胆管结石与SO的功能关系密切,两者相互促进,相互影响,且互为因果。SO结构与功能的异常是胆管结石形成的重要原因之一。通过对SO动力学进行深入研究,有助于阐明胆石症的发病机制,并为胆石症的防治及手术方式的选择提供可靠的理论依据。

表 1 松弛组和不松弛组胆道测压相关检测指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	SOBP(mmHg)	SOAP(mmHg)	SOF(freq/min)	SOD(s)
不松弛组	27	18.2 ± 4.5	45.8 ± 7.5	4.8 ± 1.6	4.5 ± 1.1
松弛组	18	11.6 ± 4.1	21.6 ± 8.1	3.2 ± 1.5	3.2 ± 0.9
t值		4.9905	10.2714	3.3679	4.1615
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

SOBP: SO的基础压; SOAP: SO的峰压; SOF: SO的收缩频率; SOD: SO收缩持续时间; SO: Oddi括约肌.

表 2 初发组和复发组胆道测压相关检测指标的比较 (mean ± SD)

分组	n	SO松弛的发生率n(%)	SOBP(mmHg)	SOAP(mmHg)	SOF(freq/min)	SOD(s)
初发组	32	25.00(8/32)	16.8 ± 3.5	39.6 ± 6.2	4.4 ± 1.3	3.9 ± 0.6
复发组	13	76.92(10/13)	11.1 ± 4.3	20.5 ± 7.8	3.1 ± 1.1	3.0 ± 0.7
χ ² /t值		10.3846	4.6332	8.6869	3.1686	4.3469
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

SOBP: SO的基础压; SOAP: SO的峰压; SOF: SO的收缩频率; SOD: SO收缩持续时间; SO: Oddi括约肌.

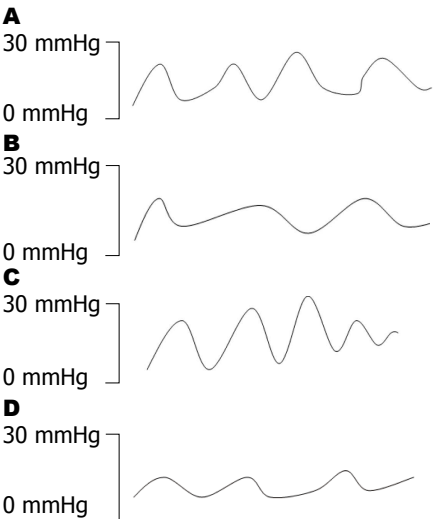


图 1 各组SOBP变化图示. A: 不松弛组; B: 松弛组; C: 初发组; D: 复发组. SOBP: SO的基础压.

Oddi phasic contraction, SOF)、SO收缩持续时间(duration of sphincter of Oddi contraction, SOD).

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析, 计量资料用mean ± SD表示, 两样本均数的比较采用t检验, 两样本率的比较采用χ²检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 松弛组和不松弛组胆道测压相关检测指标的比较 45例入选患者, SO松弛的发生率

为40%(18/27). 松弛组和不松弛组SOBP、SOAP、SOF、SOD分别进行比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 初发组和复发组胆道测压相关检测指标的比较 初发组SO松弛的发生率为25%(8/32), 复发组为76.92%(10/13), 两组进行比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 初发组与复发组胆道测压相关指标进行比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 SOBP变化情况 松弛组、不松弛组、初发组及复发组的SOBP变化如图1所示.

3 讨论

SO由胆总管括约肌、胰胆管括约肌和壶腹括约肌三部分组成. SO的周期性舒缩运动, 对胆系起到总“阀门”的作用. 近年来, 随着窥镜技术、灌注测压等相关检查手段的不断出现, 一些不明原因的发热、腹痛、黄疸被查明是由于Oddi括约肌功能障碍引起的. 导致Oddi括约肌功能障碍成因比较复杂, 受炎症因子、体液、精神因素、饮食及神经反应等多个因素影响^[5,6]. 一方面, 长期的胆道慢性炎症刺激可引起Oddi括约肌炎性狭窄; 另一方面, 导致括约肌基础压升高的各种因素如括约肌痉挛、肥厚等也会引起患者出现功能性胆道梗阻表现^[7,8]. 在胆石症患者中, Oddi括约肌功能障碍比较常见, 其中SO的高张力目前研究较多, 在

■ 创新亮点

本研究采用术中胆道镜探查并进行SO测压, 目前还未见有相关文献报道, 术中胆道镜探查, 不仅有助于取净残石, 还有助于观察SO的形态结构, 能够避免不必要的机械损伤. 术中胆道镜探查, 不仅有助于取净残石, 还有助于观察SO的形态结构, 能够避免不必要的机械损伤. 术中胆道镜探查, 不仅有助于取净残石, 还有助于观察SO的形态结构, 能够避免不必要的机械损伤. 术中胆道镜探查, 不仅有助于取净残石, 还有助于观察SO的形态结构, 能够避免不必要的机械损伤.

■ 应用要点

单纯由术者根据术中情况对SO是否松弛进行判断, 并不能准确地反映SO的真实状况, 本研究采用术中胆道镜探查、胆道镜探查及SO测压的方法对SO松弛进行综合判定, 对准确判断SO的功能具有重要的临床意义.

■名词解释

Oddi括约肌功能障碍(SOD): Oddi括约肌收缩功能异常, 是一种良性的、非结石性的胆汁或胰液流出阻塞, 可导致胆管、胰管内压升高。临床表现为反复发作的腹痛、伴或不伴胰腺炎症状、肝功能异常或胰酶学改变。

SO的高张力下, 必然导致胆汁排出受阻, 造成胆汁淤积, 而胆汁淤滞则是胆石形成的必要条件^[7]。而SO松弛常被临床忽视, 长期以来, 外科临床医师普遍认为, SO的低张力有利于胆汁的排泄, 同时胆囊的排空也有助于降低胆囊结石的发生。但临床实践中发现, 肝外胆管结石伴有SO松弛的患者术后结石的复发率更高, 因此推测当十二指肠腔内压高于SO压力时, 肠内容物很容易反流至胆管引起胆道感染, 胆道感染可引起胆汁成分析出而形成结石^[9,10]。

目前普遍认为, 在胆道动力学的研究方面, 进行SO测压是研究Oddi括约肌功能的金标准, 对SO功能的判断具有重要的临床意义^[11,12]。本研究对入选的45例肝外胆管结石术中进行了测压, 结果显示, SO松弛的发生率为40%(18/27), 松弛组SOBP、SOAP、SOF、SOD等指标明显低于不松弛组, 提示对于肝外胆管结石患者, 术者根据术中情况并结合SO测压进行SO松弛判定, 对准确判断SO的功能具有重要的临床意义。但目前有关SO松弛的界定暂时尚缺乏统一的标准, 通常由术者根据术中探查情况进行判定, 并不能准确地反映SO的真实状况, 术中进行测压, 同样存在胆道压力环境受到破坏, 监测的数据可能不符合生理等缺陷。

本研究进一步研究显示, 结石复发组SO松弛的发生率明显高于初发组, 提示, 肝外胆管结石复发与SO松弛存在密切关系。在某种条件下, 结石复发、胆道感染、SO松弛三者之间可能互为因果关系, SO松弛患者存在更高结石复发率和手术率, 本研究也证实, 复发组SOBP、SOAP、SOF、SOD等指标明显低于初发组。分析SO松弛可能存在的原因: (1) 结石的机械性损伤和胆道反复感染削弱的SO收缩功能, 导致SO张力下降可能是导致SO松弛的重要原因之一; (2) 医源性损伤, 对于复发性肝外胆管结石患者, 往往存在术中反复胆道冲洗, 胆道器械进行探查取石及术中术后胆道镜刺激等因素; (3) SO也存在先天发育异常的可能, 还需要进一步进行深入研究^[13]。在肝外胆管治疗的过程中, 尽量保护和保留SO的功能, 尽量避免SO松弛的发生具有重要的临床意义^[14,15]。

总之, 肝外胆管结石患者SO松弛的发生率较高, 值得临床医师关注, 多次进行胆道手术可能是SO松弛的重要因素。根据术中情况并结

合SO测压对SO的功能判断具有重要的临床指导价值。

4 参考文献

- 1 Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 713-722 [PMID: 24161134 DOI: 10.1586/17474124.2013.849197]
- 2 Poincloux L, Rouquette O, Privat J, Gorce D, Abergel A, Dapigny M, Bommelaer G. Large-balloon dilation of the sphincter of Oddi after sphincterotomy or infundibulotomy to extract large calculi or multiple common bile duct stones without using mechanical lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 246-251 [PMID: 22229762 DOI: 10.3109/00365521.2011.647064]
- 3 韩文秀, 刘虎, 徐阿曼, 梦翔凌. 胆管结石与Oddi括约肌压力关系的研究. *中国医师进修杂志* 2011; 34: 4-6
- 4 袁通立, 肖群, 杨毅, 唐华勇, 江细民, 刘培. Oddi括约肌松弛症76例临床分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 546-549
- 5 Kakuyama S, Nobutani K, Masuda A, Shiomi H, Sanuki T, Sugimoto M, Yoshida M, Arisaka Y, Fujita T, Hayakumo T, Azuma T, Kutsumi H. Sphincter of Oddi manometry using guide-wire-type manometer is feasible for examination of sphincter of Oddi motility. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1144-1150 [PMID: 23179609 DOI: 10.1007/s00535-012-0710-0]
- 6 白亦焘, 李江, 蔡晓蓓, 武芳芳, 刘斌. 胆道流体力学改变对肝内胆管结石成因的影响. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 398-400
- 7 司丽娟, 任建林, 董菁, 任旭, 迟宝荣. Oddi括约肌运动功能障碍的诊断和治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 192-198
- 8 Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, Gasmi M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1610-1615 [PMID: 22529689 DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610]
- 9 孙韶龙, 崔东旭, 戴显伟, 吴硕东, 许永庆. 肠胆反流与Oddi括约肌压力之间的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 446-449
- 10 苏洋, 吴硕东, 田雨, 范莹, 于宏. Oddi括约肌异常在胆石形成中的作用. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 959-961
- 11 Micucci M, Ioan P, Aldini R, Cevenini M, Alvisi V, Ruffilli C, Chiarini A, Budriesi R. Castanea sativa Mill. extract contracts gallbladder and relaxes sphincter of Oddi in guinea pig: a natural approach to biliary tract motility disorders. *J Med Food* 2014; 17: 795-803 [PMID: 24654975 DOI: 10.1089/jmf.2013.0090]
- 12 赵佳佳, 王拥军. Oddi括约肌测压. *首都医科大学学报* 2014; 35: 516-520
- 13 Romagnuolo J, Cotton PB, Durkalski V, Pauls Q, Brawman-Mintzer O, Drossman DA, Mauldin P, Orrell K, Williams AW, Fogel EL, Tarnasky PR, Aliperti G, Freeman ML, Kozarek RA, Jamidar PA, Wilcox CM, Serrano J, Elta GH. Can patient and pain characteristics predict manometric sphincter of Oddi dysfunction in patients with clinically suspected sphincter of Oddi

dysfunction? *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 765-772
[PMID: 24472759 DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.037]
14 许兆龙, 陈飞, 刘永康, 李智华. 肝胆管结石患者胆
总管切开取石术后Oddi括约肌肌电的研究. *中华消*

化外科杂志 2011; 10: 203-205
15 刘虎, 韩文秀, 汪正广, 梦翔凌, 徐阿曼. 胆石症患者
Oddi括约肌压力表现及其意义. *中华消化内镜杂志*
2011; 28: 361-364

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价
SO在调节胆汁排
泄、维持胆道压
力及防止十二指
肠胆道反流方面
发挥着重要作用。
一旦SO发生功
能或器质性改变,
胆道系统会引起
一系列病理生理
的变化, 包括胆
管结石的发生。
文中采用术中胆
道测压的方法对
45例肝外胆管结
石的患者进行了
SO的测压研究,
有一定的意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版
集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其
他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同
意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通
讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单
位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版
和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

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

经内镜乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗梗阻性黄疸的临床评价

韩岩智, 朱晓丹, 尚国臣, 郑勇, 陈卫刚

背景资料

各种原因引起的胆道阻塞时导致胆汁排泄受到阻碍而使胆红素返流到血液引起的黄疸, 称为梗阻性黄疸。内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)作为引流胆汁的方式可快速有效的缓解黄疸、腹痛等症状, 纠正胆汁淤积、反流等因素所引起的肝脏功能的损害。并且ERCP下行胆管取石、碎石等方法可作为胆道结石的治疗手段, 具有微创、安全、有效等特点。通过操作方法的的不同分为内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、内镜下球囊扩张术(endoscopic balloon dilatation, EPBD)以及内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilatation, sEST+EPBD)。

同行评议者

虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

韩岩智, 朱晓丹, 尚国臣, 郑勇, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

韩岩智, 主治医师, 主要从事消化肝胆胰肿瘤的研究。

作者贡献分布: 韩岩智与陈卫刚对此文所作贡献均等; 此课题由韩岩智、朱晓丹、尚国臣及郑勇设计; 技术操作由郑勇、陈卫刚、韩岩智及尚国臣操作完成; 数据分析及论文写作由韩岩智与朱晓丹完成。

通讯作者: 陈卫刚, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科。cw_g_sh@126.com

电话: 0993-2859284

收稿日期: 2014-12-13 修回日期: 2015-01-10

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-02-28

Clinical effects of endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilation for treatment of obstructive jaundice

Yan-Zhi Han, Xiao-Dan Zhu, Guo-Chen Shang, Yong Zheng, Wei-Gang Chen

Yan-Zhi Han, Xiao-Dan Zhu, Guo-Chen Shang, Yong Zheng, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Gang Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cw_g_sh@126.com

Received: 2014-12-13 Revised: 2015-01-10

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of endoscopic sphincterotomy (EST) and endoscopic papillary balloon dilation (EPBD), alone or in combination, in the management of obstructive jaundice.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data of 97 patients with obstructive jaundice treated at the First Affiliated Hospital of Shihezi University from January 2013 to August 2014.

RESULTS: The 97 patients were divided into three groups: an EST group ($n = 55$), an EPBD group ($n = 8$) and a small EST plus balloon dilatation (sEST + EPBD) group ($n = 34$). The clinical symptoms such as abdominal pain and jaundice were relieved obviously after these treatments. The success rate of first stone removal was significantly higher in the sEST + EPBD group than in the other two groups ($P < 0.05$). For choledocholithiasis with duodenal diverticula, the sEST + EPBD group also had a significantly higher success rate of stone removal than the EST group ($P < 0.05$). The EST group had a significantly lower rate of hyperamylasemia compared with the EPBD group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: EST, EPBD, and sEST + EPBD are all effective for palliative treatment of biliary obstruction. sEST + EPBD is associated with a higher rate of stone removal and a lower incidence rate of postoperative complications, especially for patients with biliary anatomical changes such as duodenal diverticulum.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: EST; EPBD; sEST+EPBD; Obstructive jaundice

Han YZ, Zhu XD, Shang GC, Zheng Y, Chen WG. Clinical effects of endoscopic sphincterotomy and papillary

balloon dilation for treatment of obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.984>

摘要

目的: 探讨内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与内镜下球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)及两者联合治疗梗阻性黄疸的疗效。

方法: 回顾性分析石河子大学医学院第一附属医院消化内科2013-01-2014-08 97例行内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术的梗阻性黄疸患者的临床资料。

结果: EST组55例、EPBD组8例以及内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilatation, sEST+EPBD)组34例。术后患者腹痛、黄疸等症状明显缓解。sEST+EPBD组一次取石成功率明显高于单纯EST及单纯EPBD组, 具有统计学意义($P<0.05$); 合并十二指肠憩室的胆管结石, sEST+EPBD组较EST组有更高的取石成功率($P<0.05$); 高淀粉酶血症的发生率组间差异有统计学意义($P<0.05$), 其中EPBD组高淀粉酶血症发生率明显高于EST组($P<0.05$)。

结论: sEST+EPBD、EST、EPBD三种术式均为治疗梗阻性黄疸有效减黄措施, 而sEST+EPBD术较单纯EST术及EPBD术有较高的取石成功率, 尤其适用于十二指肠憩室等胆道解剖结构改变的患者。其术后并发症少, 弥补了单纯EPBD术不足, 且安全有效, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; 内镜下球囊扩张术; 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术; 梗阻性黄疸

核心提示: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilatation)较单纯内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy)及内镜下球囊扩张术(endoscopic balloon dilatation)有较高的取石成功率; 对于恶性梗阻性黄疸、胆管难取性结石及不能耐受长时间手术操作的

患者行内镜下支架置入十分必要。

韩岩智, 朱晓丹, 尚国臣, 郑勇, 陈卫刚. 经内镜乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗梗阻性黄疸的临床评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.984>

0 引言

各种原因引起的胆道阻塞时导致胆汁排泄受到阻碍而使胆红素返流到血液引起的黄疸, 称为梗阻性黄疸。胆道梗阻的原因以胆道系统结石最多见, 约占90%, 但以胆管癌、壶腹周围癌、胰腺癌等恶性肿瘤引起胆道梗阻的发病率也在逐渐上升^[1], 另外胆管炎或手术后造成之狭窄以及某些解剖结构异常而影响胆汁正常排泄均可引起梗阻性黄疸。经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)作为引流胆汁的方式可快速有效的缓解黄疸、腹痛等症状, 纠正胆汁淤积、反流等因素所引起的肝脏功能的损害。并且ERCP下行胆管取石、碎石等方法可作为胆道结石的治疗手段, 具有微创、安全、有效等特点。通过操作方法的的不同分为内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、内镜下球囊扩张术(endoscopic balloon dilatation, EPBD)以及内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilatation, sEST+EPBD)。本文就石河子大学医学院第一附属医院2013-01/2014-08经上述不同方法行ERCP术治疗梗阻性黄疸进行总结分析, 旨在探讨不同方法的有效性、安全性, 为梗阻性黄疸治疗方案的选择提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 统计2013-01/2014-08石河子大学医学院第一附属医院97例梗阻性黄疸并行ERCP术患者的病例资料, 其中胆总管结石74例, 胆总管结石合并肝门区胆管结石3例, 胆管癌10例, 胆总管结石合并胆管癌2例, 胆总管结石合并十二指肠乳头癌1例, 其他原因引起胆管扩张7例; 另外胆管结石合并十二指肠憩室38例。将以上患者随机分为3组: EST组、EPBD组以及sEST+EPBD组。3组患者的性别、年龄、结石数目及大小、诊断比较差异无统计学意义。

■研究前沿

不同操作方法的
有效性及安全性
可能存在差异,
如何合理选择合
理的手术方式是
临床医师较为关
注的问题和研究
方向。

■相关报道

ERCP是诊治梗阻性黄疸的一种既准确又安全的方法。其诊断的价值在于确定梗阻的性质、部位和范围, 并且临床研究均表明ERCP对胆胰疾病的诊断优于B超、计算机断层扫描等。ERCP术下逾越梗阻置入支架以及胆管取石、碎石等方法亦是解除胆道梗阻有效的方法, 其特点是创伤小、可恢复胆汁的生理引流、恢复快、并发症发生率低, 目前已为治疗胆道梗阻的首选方法之一。

■ 创新亮点

对ERCP不同手术方式进行分组、比较证实了sEST+EPBD术较单纯EST术及EPBD术有较高的取石成功率, 尤其适用于十二指肠憩室等胆道解剖结构改变的患者, 效果尤其明显。

表 1 一般资料比较

分组	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 <i>n</i> (%)	
			男	女
EST	55	66.69 ± 13.78	30(54.54)	25(45.46)
EPBD	8	67.88 ± 13.45	5(62.50)	3(37.50)
sEST+EPBD	34	66.06 ± 14.55	14(41.18)	20(58.82)
<i>F/χ²</i> 值		0.059	2.003	
<i>P</i> 值		0.943	0.367	

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 内镜下球囊扩张术; sEST+EPBD: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术。

表 2 3组患者疾病分布情况 (*n*)

疾病分布	EST	EPBD	sEST+EPBD
胆总管结石	43	6	25
胆总管合并肝门区胆管结石	2	0	1
胆管癌	5	1	4
胆总管结石合并胆管癌	1	0	1
胆总管结石合并十二指肠乳头癌	1	0	0
其他	3	1	3
合计	55	8	34

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 内镜下球囊扩张术; sEST+EPBD: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术。

表 3 结石情况比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	结石数目(枚)	结石大小(mm)
EST	40	1.0 ± 1.0	1.10 ± 0.524
EPBD	7	1.0 ± 2.5	1.16 ± 0.364
sEST+EPBD	33	1.0 ± 1.0	0.93 ± 0.322
<i>F/χ²</i> 值		0.324	1.935
<i>P</i> 值		0.85	0.151

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 内镜下球囊扩张术; sEST+EPBD: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术。

(*P*>0.05), 具有可比性(表1-3)。

1.2 方法

1.2.1 手术操作: 内镜采用Olympus JF-260V型或TJF-260V型电子十二指肠镜及相关治疗设备, 常规术前准备, 进镜达十二指肠降段。EST组采用推拉式乳头切开刀, 根据结石大小等行乳头切开, 一般为行中切开; EPBD组采用波士顿扩张球囊根据结石大小及胆总管扩张程度逐级扩张乳头括约肌(最大外径8 mm), 在X线监视下调整气囊, 使“腰部”位于扩张球囊中

间附近, 加压泵逐渐加压到“腰部”消失并持续60 s。sEST+EPBD组行乳头括约肌小切开, 切开长度<0.5 cm, 再联合气囊扩张, 扩张操作方法同上述EPBD组。3组均根据结石大小, 在乳头治疗后进行取石网篮取石, 部分患者应用碎石网篮碎石后取石。对于部分取石困难、恶性肿瘤及其他原因引起的胆道狭窄的行胆道造影了解阻塞部位及胆管狭窄、扩张程度及范围, 根据具体情况选择置入支架行胆汁引流。

1.2.2 临床观察及术后处理: 监测生命体征, 观

表 4 3组患者治疗效果的比较

分组	总胆红素下降程度 ($\mu\text{mol/L}$)	ERCP成功率 $n(\%)$	一次取石成功率 $n(\%)$
EST	27.40 \pm 33.1	52(94.5)	25(62.5) ^a
EPBD	28.28 \pm 16.78	8(100.0)	4(57.1) ^a
sEST+EPBD	32.35 \pm 37.87	33(97.1)	28(87.5)
χ^2 值	0.879	0.461	6.391
P 值	0.644	1.000	0.041

^a $P<0.05$ vs sEST+EPBD组. EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 内镜下球囊扩张术; sEST+EPBD: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术。

表 5 3组患者近期并发症发生的比较 $n(\%)$

分组	n	总并发症	胰腺炎	高淀粉酶血症	胆道感染
EST	55	14(25.5)	3(5.5)	9(16.4) ^a	2(3.6)
EPBD	8	5(62.5)	0(0.0)	5(62.5)	0(0.0)
sEST+EPBD	34	15(41.2)	4(11.8)	8(23.5)	2(5.9)
χ^2 值		5.223	1.407	8.499	0.597
P 值		0.073	0.472	0.014	0.743

^a $P<0.05$ vs EPBD组. EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 内镜下球囊扩张术; sEST+EPBD: 内镜下乳头小切开联合球囊扩张术。

察有无腹痛、发热、寒战、便血及呕血症状。术后常规予以禁食水、抑酸、抑酶、补液治疗, 术后常规查4、12 h查血尿淀粉酶, 根据临床症状及淀粉酶情况决定是否进食水。

1.2.3 评价标准和指标: (1)取石成功标准和评价: 根据取石结束时, 再次造影检查, 确认无结石存在, 术后鼻胆管引流通畅, 以完成取石例数占总取石例数的百分数计算各取石成功率; (2)ERCP术后胰腺炎、胆管炎、高淀粉酶血症、出血、穿孔等并发症定义及分级采用国际通用的COTTON标准^[2]。高淀粉酶血症定义: 血液淀粉酶高于正常指标, 无胰腺炎相关性疼痛的症状。

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料采用mean \pm SD或M \pm Q来描述, 采用方差分析或Wilcoxon秩和检验; 率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗效果的比较 3组患者术后患者腹痛、皮肤及巩膜黄染、大便发白、小便深黄等体征减弱或消失。3组患者血清总胆红素水平术后7 d较术前明显降低, 下降程度3组

间比较差异无统计学意义($P>0.05$); 在EST、EPBD及sEST+EPBD 3组中, ERCP术操作成功率分别为94.5%、100.0%、97.1%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 3组患者中一次取石成功率分别为62.5%、57.1%、87.5%, sEST+EPBD组取石成功率明显高于单纯EST及单纯EPBD组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。对于一次未成功取石及恶性肿瘤的患者均进行内镜下胆管支架植入术。胆总管结石合并十二指肠憩室病例sEST+EPBD组取石成功率为19例(95%), EST组成功率为10例(62.5%), EPBD组成功率为2例(100.0%), sEST+EPBD组较EST组有更高的取石成功率($P<0.05$)。

2.2 3组患者近期并发症发生的比较 在EST、EPBD及sEST+EPBD 3组中总并发症发生例数分别为14例(25.5%)、5例(62.5%)、14例(41.2%), 差异无统计学意义。3组术后高淀粉酶血症的发生率分别为9例(16.4%)、5例(62.5%)、8例(23.5%), 组间差异有统计学意义($P<0.05$), 其中EPBD组高淀粉酶血症发生率明显高于EST组($P<0.05$)。另外在EST及sEST+EPBD组中见并发胰腺炎、胆道感染, 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)(表5)。

应用要点

了解ERCP不同操作方法对治疗梗阻性黄疸患者的疗效及安全性, 从而指导临床更合理、个体化治疗梗阻性黄疸。

■ 名词解释

高淀粉酶血症: 血液淀粉酶高于正常指标, 无胰腺炎相关性疼痛的症状; 梗阻性黄疸: 各种原因引起的胆道阻塞时导致胆汁排泄受到阻碍而使胆红素返流到血液引起的黄疸。

3 讨论

ERCP是诊治梗阻性黄疸的一种既准确又安全的方法。其诊断的价值在于确定梗阻的性质、部位和范围^[3], 并且临床研究均表明ERCP对胆胰疾病的诊断优于B超、计算机断层扫描等^[4,5]。ERCP术下逾越梗阻置入支架以及胆管取石、碎石等方法亦是解除胆道梗阻有效的方法, 其特点是创伤小、可恢复胆汁的生理引流、恢复快、并发症发生率低, 目前已为治疗胆道梗阻的首选方法之一^[6-8]。但ERCP手术技术难度较高, 据相关文献统计即使是最有经验的内镜专家也会因无法行胆道插管而有5%-10%的ERCP失败率^[9], 手术的关键在于内镜下十二指肠乳头插管能否成功, 其中诸多影响因素, 如十二指肠乳头解剖变异、壁外肿物的压迫使十二指肠变形、肿瘤完全梗阻、高位胆管癌(肝门区胆管癌)都可能导致手术失败。本研究中4例手术失败, 其中EST组3例, sEST+EPBD组1例, 所有患者均因导丝无法顺利进入胆总管而失败, 其中3例患者存在十二指肠乳头旁憩室, 考虑手术失败可能与此所导致十二指肠乳头挤压变形有关, 这与上述Westwood等^[9]的看法一致。3组患者ERCP术成功率比较差异无统计学意义, 考虑胆道插管成功与否与ERCP术式的选择无明显关系。目前, ERCP是公认的治疗胆总管结石的首选方法, ERCP诊治指南^[10]指出, 90%以上的胆总管结石可通过ERCP取石网篮和气囊导管完全取出。本研究中三组均存在一次取石失败病例, 分析其原因可归为以下几点: (1)结石过大充满肝外胆管使取石网篮无法张开或强行拖拽考虑出现并发症的风险较大; (2)胆总管合并左右肝管多发结石, 结石无法完全取出, 考虑肝门区高位结石取石难度较大技术要求及风险较高; (3)患者年龄较大或基础病重难以耐受手术及长时间的内镜治疗。

近年来由学者提出先行EST后再行ESBD可提高清除大结石的便利性和成功率, 同时降低术后感染、出血等并发症的风险^[11,12]。乳头小切开后胆管和胰管开口相互分离, 同时胆管留置导丝后气囊扩张可以相对避开胰管方向扩张, 可以减少胰管开口的损伤、水肿, 减少术后胰腺炎的发生。本研究结果显示, sEST+EPBD组较单纯EST组及单纯EPBD组显著提高了一次取石成功率。研究表明合并乳头旁憩室或憩室内乳头的患者因胆管走行

方向改变较大, EST术中即使插管成功, 准确地切开Oddi括约肌难度也很大^[13], 而本研究亦证明对于胆总管结石合并十二指肠憩室病例sEST+EPBD组较EST组取石率高($P<0.05$), 与上述观点相符合。故认为对于此类型的手术病例更适宜行sEST+EPBD术。

观察所有病例近期出现的并发症有胰腺炎、高淀粉酶血症、胆道感染, 其中以胰腺炎、高淀粉酶血症居多, 考虑与插管等操作刺激致十二指肠乳头水肿或注射造影剂压力过高等引起^[14]。虽然3组患者中总体并发症发生率差异无统计学意义, 但本研究发现行EPBD术与EST术相比较, 前者虽没有增加胰腺炎的发生率, 但术后具有较高的高淀粉酶血症的发生率, 这与郑侃等^[15]报道相似。另外研究^[16]证明EST术后出血、穿孔等并发症较多, 但本研究中患者均无穿孔、术后迟发型出血及死亡的病例, 且所有并发胰腺炎、高淀粉酶血症、胆道感染经对症治疗后迅速恢复, 考虑合理的选择手术方式及术后积极治疗至关重要。本资料中22例难取性胆系结石、11例恶性肿瘤以及1例高龄合并基础心肺疾病不能耐受长时间手术操作的病例均进行内镜下胆管支架置入术, 从而保证了胆汁正常排泄、缓解临床症状、提高生活质量, 同时避免了强行取石带来的一系列风险, 为择期进一步治疗创造条件。本研究中有7例一次取石不完全或失败而置入胆管支架的病例术后1-7 mo(平均4 mo)再次行ERCP术而成功取石, 取石过程中发现结石较前体积变小, 考虑可能与患者呼吸、肠蠕动使支架与结石之间进行不断摩擦、敲打使结石逐渐变小或碎裂而易于取石。一些报道同样亦证明内镜下胆道支架置入术是ERCP重要的补救措施, 且是一种有效的替代方法, 可为择期手术赢得时间^[17-19]。

总之, sEST+EPBD术较单纯EST术及EPBD术有较高的取石成功率, 同时在术后并发症方面, 差异无统计学意义, 尤其适用于十二指肠憩室等胆道解剖结构改变的患者, 效果尤其明显。弥补了单纯EPBD术不足, 且安全有效, 值得临床推广。另外对于恶性梗阻性黄疸、胆管难取性结石及不能耐受长时间手术操作的患者行内镜下支架置入十分必要。

4 参考文献

- 1 焦月, 张澍田. 胆道感染的病因、诊断与治疗. 现代

- 消化及介入诊疗 2005; 10: 27-30
- 2 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2]
- 3 Ross AS. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the surgically modified gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19: 497-507 [PMID: 19647654 DOI: 10.1016/j.giec.2009.04.009]
- 4 刘运祥, 黄留业. 实用消化内镜治疗学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 126
- 5 林国伟, 李剑英. ERCP对胰胆疾病的诊断价值. 中国内镜杂志 1999; 5: 27-30
- 6 刘运祥, 黄留业. 实用消化内镜治疗学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 184
- 7 孙广伟, 李华章, 王本峰, 彭克学, 易应良, 蔡逊. 68例恶性梗阻性黄疸患者ERCP诊治的分析. 局解手术学杂志 2013; 22: 173-175
- 8 耿静明. ERCP在胆道疾病诊断及治疗中的应用. 中华现代外科学杂志 2009; 6: 106-107
- 9 Westwood DA, Fernando C, Connor SJ. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: a retrospective analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54: 108-110 [PMID: 20518872 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2010.02147.x]
- 10 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 169-172
- 11 Kim HG, Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Park do H, Lee TH, Choi HJ, Park SH, Lee JS, Lee MS. Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation versus sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4298-4304 [PMID: 19750573 DOI: 10.3748/wjg.15.4298]
- 12 Lee JH, Kang DH, Park JH, Kim MD, Yoon KT, Choi CW, Kim HW, Cho M. Endoscopic removal of a bile-duct stone using sphincterotomy and a large-balloon dilator in a patient with situs inversus totalis. *Gut Liver* 2010; 4: 110-113 [PMID: 20479922 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.110]
- 13 Donatelli G, Dhumane P, Dallemagne B, Ludovic M, Delvaux M, Gay G, Marescuax J. Double-cannulation and large papillary balloon dilation: key to successful endoscopic treatment of mirizzi syndrome in low insertion of cystic duct. *Dig Endosc* 2012; 24: 466-469 [PMID: 23078442 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01312.x]
- 14 葛均波, 徐永健. 内科学. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 439-442
- 15 郑侃, 李炜, 张计训, 陈亚峰, 倪雷, 曹亦军. 内镜下乳头括约肌小切开联合气囊扩张术对胆总管结石患者的疗效观察. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 195-197
- 16 单深良, 梁华钦, 欧希, 熊沛, 叶建宇. 内镜下乳头球囊扩张术在胆总管结石治疗中的应用. 医学综述 2012; 18: 2863-2865
- 17 邹传鑫, 谢明, 王朝霞, 戴绍军, 陈海燕, 姚永刚, 范志宁. 内镜下胆管塑料支架内引流治疗难取性胆总管结石. 中国内镜杂志 2011; 17: 619-621
- 18 林秀英, 张啸, 张筱凤. 塑料内支架在难取性胆总管结石中的应用. 中国内镜杂志 2008; 14: 61-63
- 19 吴基洲, 刁占林. 塑料胆管支架治疗高龄胆总管结石的体会. 中国医药指南 2014; 12: 60-61

同行评价

本文通过ERCP不同操作方式进行分组, 比较手术成功率、术后并发症等指标, 认为sEST+EPBD术较单纯EST术及EPBD术有较高的取石成功率, 尤其适用于十二指肠憩室等胆道解剖结构改变的患者, 效果尤其明显, 这对梗阻性黄疸患者的治疗具有一定的指导作用。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系

尚延生, 邹忠平, 黄加国

■背景资料

广泛证实, 胆囊结石是胆囊癌发生的重要因素。许多学者提倡保胆手术治疗胆囊结石。然而, 本研究从胆囊结石与胆囊癌局部进展的角度, 论证了预防性胆囊切除的必要性。

尚延生, 邹忠平, 莱芜钢铁集团有限公司医院消化内科 山东省莱芜市 271126

黄加国, 莱芜市人民医院消化内科 山东省莱芜市 271199

尚延生, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由尚延生设计; 研究过程由尚延生、邹忠平及黄加国操作完成; 数据分析及写作由尚延生完成。

通讯作者: 尚延生, 住院医师, 271126, 山东省莱芜市钢城区新兴路68号, 莱芜钢铁集团有限公司医院消化内科。

40215164@qq.com

电话: 0634-6825546

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

Relationship between gallstones and local invasion of gallbladder carcinoma

Yan-Sheng Shang, Zhong-Ping Zou, Jia-Guo Huang

Yan-Sheng Shang, Zhong-Ping Zou, Department of Gastroenterology, Laiwu Steel Group Hospital, Laiwu 271126, Shandong Province, China

Jia-Guo Huang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Laiwu, Laiwu 271199, Shandong Province, China

Correspondence to: Yan-Sheng Shang, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Laiwu Steel Group Hospital, 68 Xinxing Road, Gangcheng District, Laiwu 271126, Shandong Province, China. 40215164@qq.com

Received: 2014-12-04 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between the local invasion of gallbladder carcinoma and the features of gallstones, such as quantity and diameter.

METHODS: One hundred fifty patients with pathologically confirmed gallbladder carcinoma were analyzed. The relationship between gallstones and the Nevin stage of gallbladder

carcinoma was analyzed.

RESULTS: Stages IV and V gallbladder carcinoma was more commonly seen in patients with gallbladder stones ($\chi^2 = 6.15, P < 0.05$), especially those with stones greater than 2 cm in diameter ($\chi^2 = 5.79, P < 0.05$). However, the number of stones (single or multiple) showed no significant correlation with the Nevin stage of gallbladder carcinoma ($\chi^2 = 0.13, P > 0.05$).

CONCLUSION: Gallbladder carcinoma patients with gallbladder stones, especially those greater than 2 cm in diameter, tend to have a more serious disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder carcinoma; Gallstones; Diameter; Invasion; Nevin stage

Shang YS, Zou ZP, Huang JG. Relationship between gallstones and local invasion of gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 990-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.990>

摘要

目的: 探讨胆囊结石数量、直径、性质与胆囊癌局部进展的关系。

方法: 对经病理证实的150例胆囊癌进行回顾性分析, 研究胆囊结石与胆囊癌Nevin分期的关系, 并采用SPSS19.0统计软件处理, 以 χ^2 检验验证研究结果的统计学意义。

结果: Nevin分期IV-V期在结石组、多发结

■同行评议者

张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科;
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

石组中、直径>2 cm组所占比例显著高于其对照组, 统计学证实, 在结石组与无结石组、直径>2 cm组与<2 cm组2个对照组中的差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.15, 5.79, P < 0.05$), 在多发结石组与单发结石组之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.13, P > 0.05$)。目前资料对胆囊结石具体数量、性质的统计较少, 无法判断其与胆囊癌Nevin分期之间的关系, 需进行更多的研究。

结论: 胆囊结石尤其直径>2 cm可导致胆囊癌局部进展更明显。提倡预防性胆囊切除术。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆囊癌; 胆囊结石; 直径; 进展; Nevin分期

核心提示: 本研究重点探讨胆囊结石数量、性质、直径与胆囊癌局部进展的关系, 发现伴有胆囊结石、胆囊结石直径>2 cm与胆囊癌的局部浸润呈正相关。进一步证实了预防性胆囊切除术的必要性, 对完善预防性胆囊切除术的适应证, 判断胆囊癌患者的预后具有重要意义。

尚延生, 邹忠平, 黄加国. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 990-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.990>

0 引言

胆囊癌是消化系较为常见的恶性肿瘤, 早期诊断困难, 死亡率高^[1]。鉴于此, 国内外学者进行了大量的研究, 证实胆囊结石是胆囊癌的重要发病因素^[2], 结石多发、直径较大、合并胆囊炎等, 均与胆囊癌的发病呈正相关^[3]。因此, 预防性胆囊切除术成为目前降低其死亡率的有效途径^[4]。然而, 因胆囊切除后的并发症影响了患者的生活质量, 近年来众多学者提倡保胆手术治疗胆囊结石^[5]。是否进行预防性胆囊切除术、如何掌握其适应证成为临床医师和广大大学者关注的焦点。因此, 我们重点研究了胆囊结石与胆囊癌进展之间的关系, 发现胆囊结石与胆囊癌的局部浸润呈正相关^[6]。进而, 我们深入探讨了胆囊结石具体数量、性质、直径大小与胆囊癌局部进展之间关系。目的在于, 继续证实胆囊结石与胆囊癌局部进展之间的关系, 论证预防性胆囊切除术的必要性, 为进一步完善预防性胆囊切除术的适应证提供理论支持和临床依据, 并指导判断胆囊癌患者的预

后^[7]。现详细报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集兰州大学第一医院、泰山医学院附属莱钢医院(莱芜钢铁集团有限公司医院)及莱芜市人民医院2007-12/2014-11经病理证实的胆囊癌患者的临床资料。其中男40例, 女110例, 50岁以下42例, 50岁以上108例。所纳入的病例均进行了腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)检查, 结合手术及腹腔镜下所见, 以判断其浸润转移程度。其中腹腔镜下单纯胆囊切除术5例, 腹腔镜下活检4例, 开腹手术141例, 其中姑息手术40例, 根治术37例, 扩大根治术48例, 单纯胆囊切除40例, 打开腹腔后无法切除、单纯活检6例。对结石的具体数量进行描述者10例。对结石性质描述者30例, 其中伴胆固醇结石20例, 胆色素结石10例。余病例未对结石数量、性质进行描述。

1.2 方法 根据胆囊结石的有无、结石是否多发、直径是否>2 cm分为结石组与无结石组、单发结石组与多发结石组、结石直径>2 cm组与≤2 cm组3个对照组, 观察Nevin分期IV-V期在各组中的差异。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行处理, 予以 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结石组、结石直径>2 cm组、多发结石组中IV-V期的病例数分别为65、19、37例, 在各分组中的比例依次为43%、48%、37%, 均大于其对照组23例(15%)、6例(15%)、28例(28%)(表1)。 χ^2 值分别为6.15、5.79、0.13, IV-V期在前两组中的差异有统计学意义, 在单发结石组与多发结石组之间的差异无统计学意义(表1)。

3 讨论

众所周知, 胆囊结石是导致胆囊癌的重要原因^[8]。目前, 国内外少有研究探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系。我们不仅证实了胆囊结石为胆囊癌的发病因素。同时发现伴有胆囊结石、胆囊结石直径>2 cm与胆囊癌的局部进展呈正相关, 进一步证实了预防性胆囊切除术的必要性。同时, 这对预防性胆囊切除术适应证的完

■研究前沿

胆囊结石的特点与胆囊癌的关系、保胆手术治疗胆囊结石为近年来的研究热点。但是, 少有研究证实胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 保胆手术治疗的胆囊结石的科学性亦需要深入探讨。本课题对此进行了研究和分析。

■相关报道

我们在胆囊结石与胆囊癌局部浸润相关性的临床研究中报道中初步证实胆囊结石与胆囊癌的局部浸润呈正相关。这证实了预防性胆囊切除术的必要性, 对判断胆囊癌患者的预后具有重要意义。

■ 创新亮点

本文创新点在于发现合并胆囊结石、结石直径>2 cm的胆囊癌局部进展更快, 预后更差, 论证了预防性胆囊切除术的必要性, 有助于判断胆囊癌患者的预后, 并为预防性胆囊切除术适应证的完善提供了一个很好的研究方向。

表 1 Nevin分期 I-III期、IV-V 期在各组中的分布

分组	I-III期[n(%)]	IV-V 期[n(%)]	合计(n)	χ^2 值	P值
有无结石				6.15	<0.05
无	28(19)	23(15)	51		
有	34(23)	65(43)	99		
结石单发或多发				0.13	>0.05
单发	16(16)	28(28)	44		
多发	18(18)	37(37)	56		
直径(cm)				5.79	<0.05
≤2	9(23)	6(15)	15		
>2	6(15)	19(48)	25		

善以及胆囊癌预后的判断有重要指导意义。现进行详细的阐述。

3.1 胆囊结石与胆囊癌的局部进展 胆囊癌以周围侵犯和淋巴转移为主, 少有血行转移^[9], Nevin分期 I-III期局限于胆囊内, IV-V 期以周围组织器官侵犯为主, 或伴有淋巴转移。因此, 研究Nevin分期IV-V 期在各组中的比例, 可以明确结石的有无、是否多发、直径是否>2 cm与胆囊癌局部浸润的关系。数据分析证实, IV-V 期在结石组、结石直径>2 cm组与多发结石组的比例高于其相应的对照组。统计学处理显示, 前两组与其对照组的差异具有统计学意义, 在单发结石组、多发结石组之间的差异无统计学意义。由此可见, 胆囊结石的有无及结石直径是否>2 cm同胆囊癌的局部进展呈正相关。总结胆囊结石与胆囊癌的研究进展, 可能的机制有以下方面。首先, 存在某些易感基因, 使两种情况下的胆囊癌易发生浸润和转移, 这一观点需要更深入、广泛的研究来证实; 其次, 胆囊结石不断的刺激胆囊癌变, 从而加快了胆囊癌的局部进展的速度和程度, 其机制总结如下: (1)基因突变: 胆囊癌相关基因、基因突变、癌基因-抑癌基因失衡等^[10]。胆囊结石的不断刺激导致癌基因-抑癌基因出现平衡失调、甚至基因突变^[11], 引起细胞恶变; 胆囊癌及胆囊结石相关基因^[12], 虽不直接引起胆囊癌的发生, 却促进胆囊结石的形成, 间接地促使细胞癌变; (2)增生-凋亡失衡: 黏膜通过增生修复损伤的同时, 激活了细胞凋亡系统和细胞周期调控系统^[13], 当增生或凋亡失调时, 便可出现单纯增生-不典型增生-重度不典型增生-癌变这一改变。广泛研究^[14]证实, 周期素依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)相关基因失调、细胞周期素D1(human Cyclin-D1 elisa kit,

CyclinD1)相关基因等均为导致这一改变的因素; (3)损伤累积: 包括时间积累、程度积累, 机械损伤或炎症程度越重、病程越长, 就越容易发生不典型增生, 从而增加胆囊癌变的几率; (4)胆汁淤积: 胆囊结石特别是体积大的结石影响了胆汁排泄。胆汁的刺激作用、胆汁中的促癌成分、胆汁中胆固醇的成石作用, 均可加剧细胞癌变^[15]。

3.2 临床意义 并发胆囊结石或结石直径>2 cm, 导致胆囊癌的局部进展更快, 使患者病情更重、发展更快, 预后更差。这一发现对指导判断胆囊癌患者的预后有着十分重要的意义。同时, 明确胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 有助于制定胆囊结石的治疗方案, 以及完善预防性胆囊切除术的适应证。作为治疗胆囊结石的传统方法, 众多学者认为胆囊切除术后有消化不良、腹胀、腹泻等诸多不良反应^[16], 主张保胆取石术。我们认为胆囊癌并发胆囊结石或结石直径>2 cm时, 更容易出现局部进展。故而不可把降低胆囊切除后综合征作为是否行预防性胆囊切除术的唯一根据, 应同时结合胆囊结石的数量、直径等因素, 结石的具体数量及直径, 我们将继续研究探讨。

此外, 为排除其他因素的影响, 本研究选取了单发结石组探讨结石直径与胆囊癌局部浸润之间的关系, 其总量仅40例, 其中38例来源于兰州大学第一附属医院, 结果存在地域限制及偶然性的可能。搜集资料中对胆囊结石具体数量、性质的描述也较少, 尚无法完全证实胆囊结石数量、性质与胆囊癌局部进展的关系。因此, 需要多个地区搜集更多的病例进一步探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展之间的关系。

总之, 并发胆囊结石的与胆囊癌的局部进展呈正相关, 结石具体数量、直径大小、性质

■ 应用要点

结合胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 可以在临床中更好的判断胆囊癌患者的预后, 制定胆囊癌患者的治疗方案, 如: 是否行预防性胆囊切除术、是否予以更积极的药物治疗等。

与胆囊癌局部进展的关系, 以及是否存在相关基因直接导致胆囊癌局部进展更明显, 需继续深入研究. 继续探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 可以判断胆囊癌的预后、指导制定胆囊结石的手术治疗方案、完善预防性胆囊切除术的适应证.

4 参考文献

- 1 Wan X, Zhang H, Chen C, Yang X, Wang A, Zhu C, Fu L, Miao R, He L, Yang H, Zhao H, Sang X. Clinicopathological features of gallbladder papillary adenocarcinoma. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e131 [PMID: 25501049 DOI: 10.1097/MD.0000000000000131]
- 2 Genç V, Onur Kırınker E, Akyol C, Kocaay AF, Karabörk A, Tüzünler A, Erden E, Karayalçın K. Incidental gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy in members of the Turkish population with gallstone disease. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 513-516 [PMID: 22234759]
- 3 Heemskerk J, Nienhuijs SW. Gallstone ileus as first presentation of a gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 253-254 [PMID: 19565065]
- 4 Garg PK, Pandey D, Sachdeva S. Preventive cholecystectomy for gallbladder cancer in high-risk groups: primary or secondary prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1439 [PMID: 25357220]
- 5 Iakimova LV, Kharitonova LA, Kuramshin RR. [Risk factors and mechanisms of the postcholecystectomy syndrome development in children]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (1): 48-54 [PMID: 23951899]
- 6 黄加国, 尚延生. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润相关性的临床研究. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 81-82
- 7 Wang RT, Xu XS, Liu J, Liu C. Gallbladder carcinoma: analysis of prognostic factors in 132 cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2511-2514 [PMID: 22938413]
- 8 Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, Bhartia VK, Chaudhuri S, Debakshi S, Baig SJ, Pal NK. Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5613-5617 [PMID: 23317226]
- 9 Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 675-682 [PMID: 24713738 DOI: 10.1309/AJCPQT3ELN2BBCKA]
- 10 Báez S, Tsuchiya Y, Calvo A, Pruyas M, Nakamura K, Kiyohara C, Oyama M, Yamamoto M. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 372-378 [PMID: 20082485]
- 11 Nigam J, Chandra A, Kazmi HR, Parmar D, Singh D, Gupta V, M N. Expression of survivin mRNA in gallbladder cancer: a diagnostic and prognostic marker? *Tumour Biol* 2014; 35: 9241-9246 [PMID: 24935470 DOI: 10.1007/s13277-014-2200-x]
- 12 Winter J, Hiort O, Hermanns P, Thiele S, Pohlenz J. A new heterozygous mutation (D196N) in the Gs alpha gene as a cause for pseudohypoparathyroidism type IA in a boy who had gallstones. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 297-301 [PMID: 21823526]
- 13 Jain K, Mohapatra T, Das P, Misra MC, Gupta SD, Ghosh M, Kabra M, Bansal VK, Kumar S, Sreenivas V, Garg PK. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 1073-1080 [PMID: 24827397 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000495]
- 14 Srivastava K, Srivastava A, Sharma KL, Mittal B. Candidate gene studies in gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mutat Res* 2011; 728: 67-79 [PMID: 21708280 DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.002]
- 15 Martins PN, Sheiner P, Facciuto M. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking gallbladder cancer and causing obstructive cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 549-552 [PMID: 23060404]
- 16 Iakimova LV. [Postcholecystectomy syndrome in children (case report)]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (1): 64-67 [PMID: 23951902]

同行评价

科学结论较明确, 实验证据较充足, 文章具有一定的科学性、创新性和可读性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



椎管内肠源性囊肿的临床分析及磁共振表现

陈 朔, 杨灿洪, 刘 轩, 李 凯, 康海燕, 陶瑞瑞, 袁 凯, 段 峰, 王志军, 许乙凯

背景资料

肠源性囊肿是一种少见的先天性疾病。1934年Pussep报道了首例病例, 1958年Harriman首次正式命名为肠源性囊肿。其发病机制尚不清楚, 一般认为与内胚层发育障碍有关: 多数学者认为由于胚胎发育早期神经管与原肠分离障碍, 残存或异位组织嵌入脊索和外胚层之间演变而来; 也有学者认为是在内胚层发育时期, 由于部分内胚层组织向后移位嵌入神经管形成。

陈朔, 刘轩, 李凯, 康海燕, 陶瑞瑞, 袁凯, 段峰, 王志军, 中国人民解放军总医院介入放射科 北京市 100853
 陈朔, 许乙凯, 南方医科大学南方医院影像中心 广东省广州市 510515
 杨灿洪, 南方医科大学第一临床医学院 广东省广州市 510515

陈朔, 在职博士, 医师, 主要从事影像医学与核医学研究。
 作者贡献分布: 本研究由陈朔、杨灿洪、刘轩、李凯、康海燕、陶瑞瑞及袁凯共同完成; 段峰、王志军及许乙凯指导。

通讯作者: 许乙凯, 教授, 主任医师, 510515, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院影像中心。
 yikaivip@163.com
 电话: 020-61641114

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-28

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-02-28

Clinical features and MRI manifestations of intraspinal enterogenous cysts

Shuo Chen, Can-Hong Yang, Xuan Liu, Kai Li, Hai-Yan Kang, Rui-Rui Tao, Kai Yuan, Feng Duan, Zhi-Jun Wang, Yi-Kai Xu

Shuo Chen, Xuan Liu, Kai Li, Hai-Yan Kang, Rui-Rui Tao, Kai Yuan, Feng Duan, Zhi-Jun Wang, Department of Interventional Radiology, the General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Shuo Chen, Yi-Kai Xu, Nanfang Hospital Medical Image Center, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Can-Hong Yang, the First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yi-Kai Xu, Professor, Chief Physician, Nanfang Hospital Medical Image Center, Southern Medical University, 1838 Guangzhou North Road, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. yikaivip@163.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-28

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the clinical features and magnetic

resonance imaging (MRI) manifestations of intraspinal enterogenous cysts.

METHODS: Case reports concerning intraspinal enterogenous cysts were retrieved from CNKI and WanFang Data and screened according to the inclusion and exclusion criteria. The clinical features and MRI manifestations of intraspinal enterogenous cysts were analyzed.

RESULTS: A total of 60 case reports with 80 patients were included. The male to female ratio was 46:33. The mean age was 19.9 years \pm 14.6 years. The mean course of disease was 2.87 years \pm 5.00 years. There were 37.50% of patients with chief complaint or first symptom of neck-shoulder-back pain or discomfort. Most of the patients (82.50%) had motor dysfunction, and 13 patients had complications. The lesions were mostly located in the cervical (45.00%), ventral (83.33%) and subdural (94.87%) spinal cord. The signal was mostly hypointensity (67.35%) on T1 weighted imaging and hyperintensity (91.84%) on T2 weighted imaging in MRI examination. No enhancement was observed in most post-contrast images. Thinning and displacement can be observed in the corresponding spinal segments due to compression of cysts. All patients underwent surgery, and 95.74% of them recovered well. There were three cases of recurrence.

CONCLUSION: Intraspinal enterogenous cyst is a rare congenital disease. It can be diagnosed early and treated timely based on the clinical features and MRI manifestations. MRI examination provides an important tool for preoperative diagnosis, surgical planning and prognosis evaluation of intraspinal enterogenous cysts.

同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraspinal enterogenous cyst; Vertebral canal; Clinical feature; Magnetic resonance imaging

Chen S, Yang CH, Liu X, Li K, Kang HY, Tao RR, Yuan K, Duan F, Wang ZJ, Xu YK. Clinical features and MRI manifestations of intraspinal enterogenous cysts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 994-999 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/994.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.994>

摘要

目的: 探讨椎管内肠源性囊肿的临床特点和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)特征, 提高对本病的认识及诊断水平。

方法: 检索中国知网数据库和万方数据资源系统有关椎管内肠源性囊肿的个案报道, 根据纳入排除标准进行筛选和纳入, 总结分析椎管内肠源性囊肿的临床及MRI特点。

结果: 共纳入60篇文献80例患者, 男女比为46:33, 平均年龄19.9岁±14.6岁, 平均病程2.87岁±5.00年; 37.50%患者以颈肩背部疼痛或不适为主诉或首发症状, 82.50%患者出现运动功能障碍, 13例患者有合并症; 部位多位于颈髓(45.00%)、脊髓腹侧(83.33%)、硬膜下(94.87%), MRI检查T1加权像(T1 weighted imaging, T1WI)信号多为低信号(67.35%), T2加权像(T2 weighted imaging, T2WI)信号多为高信号(91.84%), 增强多无强化, 相应脊髓段受压变细、变薄及移位; 所有患者行手术治疗, 95.74%患者术后恢复良好, 3例复发。

结论: 肠源性囊肿是一种少见的先天性病, 根据临床表现结合MRI特点可及时进行早期诊断及治疗。MRI检查为其术前定位定性诊断、制定手术方案及判断预后等提供重要依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 椎管内肠源性囊肿; 椎管; 临床特点; 磁共振成像

核心提示: 椎管内肠源性囊肿是一种少见的先天性发育畸形疾病, 多数无典型临床表现, 易造成误诊。其发现和术前诊断多根据影像学检查, 特别是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。本文通过检索及纳入国内椎管内肠

源性囊肿的个案报道, 总结分析其临床特点及MRI特征, 以提高对本病的认识及诊断水平。

陈朔, 杨灿洪, 刘轩, 李凯, 康海燕, 陶瑞瑞, 袁凯, 段峰, 王志军, 许乙凯. 椎管内肠源性囊肿的临床分析及磁共振表现. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 994-999 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/994.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.994>

0 引言

椎管内肠源性囊肿是一种少见的先天性发育畸形疾病, 多数无典型临床表现, 易造成误诊。其发现和术前诊断多根据影像学检查, 特别是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。本文通过检索及纳入国内椎管内肠源性囊肿的个案报道, 总结分析其临床特点及MRI特征, 以提高对本病的认识及诊断水平。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 以“肠源性囊肿”或“肠源性囊肿”为检索词, 检索字段限定为“篇名”或“题名”, 检索中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)数据库和万方数据资源系统中有关椎管内肠源性囊肿的个案报道, 数据检索时间均为建库以来至2013-09-30。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: (1)文献类型: 个案报道; (2)文献研究对象: 椎管内肠源性囊肿; (3)诊断标准: 必须经病理诊断为肠源性囊肿; (4)文献内容: 文献需包含患者的基本信息、临床表现及MRI表现。

1.2.2 文献排除标准: (1)文献类型为非个案报道, 如综述、论著、动物实验、经验介绍和评论等; (2)文献研究对象为非椎管内肠源性囊肿, 如颅内、腹腔及纵膈肠源性囊肿等; (3)文献内容不涉及患者MRI表现, 如仅有X线、B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现等; (4)重复发表的文献, 保留内容最详尽的1篇, 其余排除; (5)无法获取全文的文献。

1.2.3 文献资料处理: 提取纳入文献中患者一般资料(性别、年龄、病程)、临床表现、MRI表现、治疗及预后等, 输入Excel电子表格中进行保存, 对上述资料进行整理、数据分析及总结等。

■研究前沿

肠源性囊肿临床少见, 占椎管内肿瘤的0.3%-0.5%, 本病可见于任何年龄, 但多发于青少年, 男性多见, 男女比例约为3:2, 平均病程为3.4年。纳入的80例患者一般情况基本符合上述规律。

应用要点

手术切除是治疗椎管内肠源性囊肿的最佳方法。对已有神经功能障碍者或在出现并发症前, 应及时诊断和治疗。

表 1 椎管内肠源性囊肿的主诉或首发症状

主诉或首发症状	n	百分比(%)
颈背部疼痛或不适	30	37.50
运动功能障碍	12	15.00
腰背部疼痛	9	11.25
胸背部疼痛	7	8.75
感觉功能障碍	7	8.75
运动及感觉功能障碍	5	6.25
腹痛	5	6.25
腰骶部疼痛	2	2.50
呼吸困难	1	1.25
尿床	1	1.25
先天发育异常	1	1.25
合计	80	100.00

表 2 椎管肠源性囊肿合并症

合并症	n
椎体裂	3
椎体融合畸形	2
蝴蝶椎	1
脂肪瘤	1
无菌性脑膜炎	1
室管膜囊肿	1
皮下窦道	1
脐尿管瘘	1
椎间盘突出	1
全系综合征	1

2 结果

2.1 文献检索及筛选 初步检索共得到文献413篇, 根据纳入和排除标准, 通过阅读标题及全文进行文献筛选, 最终纳入文献60篇。

2.2 椎管内肠源性囊肿的临床分析及MRI表现

2.2.1 一般资料: 纳入60篇文献共有80例椎管内肠源性囊肿。其中, 男46例, 女33例, 未提及性别1例。80例患者年龄3-55岁, 平均年龄19.9岁±14.6岁。共有76例患者描述病程, 从1 d-20年不等, 平均病程2.87年±5.00年。

2.2.2 临床表现: 80例患者以“颈肩背部疼痛或不适”为主诉或首发症状最多, 共有30例占37.50%; 其次诉“运动功能障碍”和“腰背部疼痛”各有12例和9例, 分别占15.00%和11.25%, 其他主诉或首发症状如表1。

纳入患者的临床表现主要以神经系统症状和体征为主。其中, 有66例(82.50%)出现运动功能障碍(肌力减退、行动不便及肌肉萎缩

表 3 椎管内肠源性囊肿的发病部位

发病部位	n	百分比(%)
颈髓	36	45.00
胸髓	20	25.00
颈髓及胸髓	12	15.00
腰髓	7	8.75
胸髓及腰髓	2	2.50
骶髓	1	1.25
腰髓及骶髓	1	1.25
圆锥	1	1.25
合计	80	100.00

等), 57例(71.25%)存在感觉功能障碍(痛温觉减退、深感觉异常等), 49例(61.25%)出现反射异常(腱反射亢进或减弱、病理征阳性及阵挛), 22例(27.50%)有自主神经功能障碍(大便困难、失禁及性功能减退), 而存在颅神经(IX、X、XI)功能障碍和脑膜刺激征的分别有2例和1例, 共占3.75%。患者常同时出现多种神经系统表现, 其中同时累及运动、感觉和反射功能的患者最多, 共有18例占22.50%。在非神经系统表现中, 主要是腹痛(5例)、呼吸困难(3例)及发热(1例)。合并症方面, 80例患者中共有13例患者有合并症(表2)。

2.2.3 MRI表现: 纳入患者发病部位最多在颈髓, 占45.00%(36例), 其他发病部位为胸髓、腰髓、骶髓及圆锥等(表3)。其中60例描述了病灶在椎管内的位置: 50例位于脊髓腹侧(包括位于左前方和右前方), 占83.33%, 而位于脊髓背侧的有6例, 位于脊髓左侧、脊髓右侧各有1例, 横贯脊髓的有2例。此外, 有39例描述了病灶与硬脊膜的位置关系, 其中位于硬脊膜下占94.87%(37例), 而位于硬脊膜外的只占5.13%(2例)。

MRI成像中, 共有54例描述了病灶的形态。形态为类圆形或类椭圆形的有37例, 占68.52%; 形态为梭形、条形、不规则形和哑铃形的各有6例、5例、4例和2例。纳入患者有33例描述了病灶边界情况, 其中边界清楚有31例(93.94%); 而边界不清的有2例(6.06%)。80例患者有49例描述了MRI表现: T1加权像(T1 weighted imaging, T1WI)信号多数为低信号, 共有33例占67.35%; 其次为高信号, 有8例占16.33%; 而表现为等信号和其他混合信号的各有4例, 各占8.16%。T2加权像(T2 weighted imaging, T2WI)信号多数是高信号, 共有45例

占91.84%; 而表现为等信号或其他混合信号的有4例, 只占8.16%。增强扫描方面, 共有23例患者进行了增强扫描, 其中16例病灶无强化, 占69.57%, 其余7例为病灶壁轻度强化(4例)、病灶周围强化(2例)及病灶部分强化(1例)。

纳入患者有34例描述了相应脊髓段受压变细、变薄及移位情况; 有1例患者病灶沿两侧椎间孔向外膨凸, 两侧腰大肌受压; 1例患者邻近神经根受压呈半圆形围绕在病灶两侧和后部; 还有1例囊肿经椎管右前方突入胸腔。

在影像学诊断方面, 27例患者有详细诊断, 其中51.85%(14例)患者被诊断为“囊肿病变”; 诊断为“肠源性囊肿”的有5例(18.52%); 其他诊断还有“神经鞘瘤”、“囊性畸胎瘤”、“神经纤维瘤”、“室管膜瘤”及“硬膜外血肿”等。

2.2.4 治疗及预后: 所有80例患者均进行了手术切除治疗, 其中有47例提及预后: 手术后1 mo内症状有所改善或消失出院有35例, 占87.18%, 但是在术后有2例出现了发热, 1例曾出现呼吸停止; 在2 mo和3 mo恢复良好出院的分别有2例和1例; 有1例术后恢复效果不佳; 还有7例和1例仅提及“术后恢复良好”和“术后症状改善不明显”。47例患者中有21例患者进行了随访, 随访2 mo(6例)、3 mo(3例)、6 mo(3例)及9 mo(1例)的患者均恢复良好或正常生活工作; 随访满1年或以上的8例患者中, 5例恢复良好, 3例复发, 其中1例患者复发2次。

3 讨论

3.1 发病机制 肠源性囊肿是一种少见的先天性疾病。1934年Pussepp报道了首例病例, 1958年Harriman首次正式命名为肠源性囊肿^[1]。其发病机制尚不清楚, 一般认为与内胚层发育障碍有关: 多数学者认为由于胚胎发育早期(第3周)神经管与原肠分离障碍, 残存或异位组织嵌入脊索和外胚层之间演变而来^[2,3]; 也有学者认为是在内胚层发育时期, 由于部分内胚层组织向后移位嵌入神经管形成^[4]。部分患者的脊索在发育成椎体的过程中, 因囊肿压迫导致发育不良, 从而形成先天的脊柱畸形, 如椎体融合、蝴蝶椎、脊柱裂、皮肤瘻及脊柱侧弯等, 上述畸形基本可见于我们纳入患者中。

3.2 病理特点 肠源性囊肿仅含有内胚层成分, 因具有与消化系类似的上皮组织而得名^[5]。根据囊肿的组织来源将肠源性囊肿分为3型: I

型指囊肿壁基膜上为单层或假复层柱状或立方上皮细胞, 类似胃肠上皮和呼吸道上皮; II型基本类似于I型, 有黏液腺、平滑肌、脂肪等组织; III型, 基本类似于I型, 还可见室管膜和其他胶质组织^[6]。80%以上的囊肿为I型, 合并畸形的囊肿壁上常有中胚层或外胚层的衍生组织。囊壁的成分是肠源性囊肿的确诊依据。**3.3 临床特点** 本病临床少见, 占椎管内肿瘤的0.3%-0.5%^[1]。本病可见于任何年龄, 但多发于青少年, 男性多见, 男女比例约为3:2^[5], 平均病程为3.4年^[7]。纳入的80例患者一般情况基本符合上述规律。

椎管内肠源性囊肿90%以上位于髓外硬膜下, 多位于脊髓腹侧, 少数位于硬膜外或髓内, 多累及颈段及上胸段, 腰骶段少见, 我们的研究结果和上述规律一致。肠源性囊肿病情发展缓慢, 其临床症状与囊肿所在的部位和性质相关, 主要表现为相应部位受压症状和囊液刺激所致的神经根性疼痛, 进而出现运动、感觉及自主神经功能障碍等。最常见的症状为持续数月至数年的局限性疼痛, 纳入患者多以此为主诉, 其中又以颈肩背部疼痛为主, 这和60%病变累及颈髓相一致。80例患者有82.50%出现了运动功能障碍, 这可能是由于囊肿多位于脊髓腹侧最先压迫锥体束所致。另外, 有5例患者以腹痛为主要首发症状, 这可能与囊肿刺激侧角细胞或脊髓后根的内脏感觉纤维, 引起内脏器官平滑肌痉挛有关^[8], 有学者认为这是自主神经功能障碍的表现^[9]。本病临床病程通常较长、呈间歇性发病、加重与缓解交替, 这与囊肿的周期性破裂、富含蛋白的囊液进入蛛网膜下腔或中央管以及囊壁杯状细胞黏蛋白分泌和吸收速度的波动相关^[10]。囊肿的周期性破裂和囊液吸收可导致间歇性发热^[11], 这可能是唯一1例患者发病前出现发热的原因。

3.4 MRI特点 CT虽能显示椎管内肠源性囊肿的病变部位及囊性特征, 但难以做出定性诊断, MRI在确定其病变部位和定性方面有一定的优越性, 已成为椎管内肠源性囊肿术前检查的首选。

本病在MRI上囊肿多呈类圆形或长椭圆形, 长轴与脊髓长轴一致, 形态也可呈梭形或不规则形。T1WI信号为强度类似于脑脊液信号或高于脑脊液的低信号, T2WI上信号为强度等于或低于脑脊液信号的高信号, 囊肿壁薄、均匀, 边缘光滑, 边界清楚。囊内信号强度

与囊内容物有关, 若囊肿含较多蛋白质成分或囊内出血, 可在T1WI上呈高信号或T2WI上呈低信号. 我们纳入患者中有8例T1WI呈高信号而T2WI呈高信号或等信号, 这可能与囊壁上皮内含有分泌黏液的杯状细胞有关^[4]. 邻近脊髓多数受压、变形和移位, 在横断位或矢状位上囊肿部分或大部分镶嵌于脊髓内, 形成特征性的“脊髓镶入征”, 这可能是脊髓生长过程中而把囊肿包绕在其中形成的, 进一步论证本病为先天发育异常疾病, 这明显有别于其他髓外囊性病变. 此外, 肠源性囊肿对脊髓推压还可形成弧形压迹, 而不会镶嵌入脊髓内, 受压迫的脊髓上下端可出现脊髓空洞. 增强扫描时, 病灶多数无强化, 少数囊壁可见轻度强化, 可能与囊壁内含有纤维等成分及感染有关^[4].

3.5 诊断及鉴别诊断 病理学检查是确诊肠源性囊肿的最可靠方法. 根据临床表现进行术前诊断误诊为脊髓炎或脊髓空洞症^[12,13], 而仅仅依靠MRI检查也难以确诊: 纳入的80例患者中, 仅有5例根据MRI表现诊断为肠源性囊肿, 其余均误诊或诊断不明确.

根据病变有较特定的发病部位、发病年龄、临床特点, 并结合MRI表现, 典型的椎管内肠源性囊肿一般不难作出正确诊断. 不典型者应与以下疾病进行鉴别: (1)蛛网膜囊肿: 多位于脊髓背侧, MRI信号与脑脊液一致, 信号均匀, 边缘光滑, 增强无强化, 无脊髓嵌入征, 很少伴有其他先天畸形; (2)神经源性肿瘤: 多沿神经根走行生长, 可通过扩大的椎间孔向硬膜外生长, 呈哑铃状. 病变信号不均, T1WI上呈低或等信号, T2WI上呈高信号, 增强扫描囊壁及实性成分强化; (3)皮样囊肿及表皮样囊肿: 在T1WI上多表现为低信号或以低信号为主的混杂信号, 囊肿内可出现脂肪信号; T2WI上表现为高信号, 边缘可呈等信号. 增强扫描内部无强化, 边缘有时可出现轻微强化, 无脊髓镶入征; (4)脂肪瘤: 可发生于椎管内任何节段, 多位于脊髓背侧中线, T1WI及T2WI上均呈高信号, 脂肪抑制序列病灶高信号明显抑制. 而肠源性囊肿因蛋白含量高, 信号强度不受脂肪抑制序列影响; (5)脊髓空洞: 脊髓空洞主要由于脊髓肿瘤、Chiari畸形、创伤、脊柱侧弯、自发性脊髓空洞等引起, 空洞的MRI表现因病因而异, 空洞多位于颈脑段及全脊髓, 可呈长圆柱状, 短的呈梭状, 部分空洞内有“瓣膜”, 部分分隔为多个空洞, 典型的脊髓

空洞在T1WI上表现为脊髓中央低信号的管状扩张, 在T2WI上空洞内呈高信号, 无论是T1WI和T2WI空洞内信号均匀一致^[14]; (6)持续终室: 终室是位于脊髓圆锥内为室管膜包绕并充填以脑脊液的一个腔隙, 假如其持续存在, 上下径一般不超过2 cm, 前后径一般不超过2 mm. MRI表现为脊髓圆锥内均匀的无强化的囊性病变, 在所有序列上信号强度与脑脊液一致.

3.6 治疗及预后 手术切除是治疗椎管内肠源性囊肿的最佳方法. 对已有神经功能障碍者或在出现并发症前, 应及早诊断和治疗. 多采用显微外科手术仔细分离病灶及黏连, 保护好脊髓和脊神经, 尽可能全切除病灶, 避免内容物流入蛛网膜下腔以减少刺激. 本病治疗效果良好, 有报道术后复发率可达37%, 复发间期为14-40年^[15]. 我们有预后信息的47例患者仅有2例术后恢复欠佳, 大部分患者治疗效果良好. 21例随访患者仅有3例复发, 复发率远低于上述文献报道, 这可能受访样本量不足及随访时间短影响.

4 参考文献

- 1 Tucker A, Miyake H, Tsuji M, Ukita T, Ito S, Matsuda N, Ohmura T. Neurenteric cyst of the lower clivus. *Neurosurgery* 2010; 66: E224-E225 [PMID: 20023530 DOI: 10.1227/01.NEU.0000361998.93841.C3]
- 2 Kadhim H, Proaño PG, Saint Martin C, Boscherini D, Clapuyt P, Godfraind C, Duprez T, Raftopoulos C, Sébire G. Spinal neurenteric cyst presenting in infancy with chronic fever and acute myelopathy. *Neurology* 2000; 54: 2011-2015 [PMID: 10822448 DOI: 10.1212/WNL.54.10.2011]
- 3 Paleologos TS, Thom M, Thomas DG. Spinal neurenteric cysts without associated malformations. Are they the same as those presenting in spinal dysraphism? *Br J Neurosurg* 2000; 14: 185-194 [PMID: 10912193 DOI: 10.1080/026886900408342]
- 4 陈静, 张云亭, 李威, 张敬, 张静, 何雅娜. 椎管内肠源性囊肿的MRI诊断与鉴别诊断. *临床放射学杂志* 2009; 28: 154-157
- 5 Sharma RR, Ravi RR, Gurusinghe NT, Coutinho C, Mahapatra AK, Sousa J, Pawar SJ. Cranio-spinal enterogenous cysts: clinico-radiological analysis in a series of ten cases. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 133-139 [PMID: 11484663 DOI: 10.1054/jocn.2000.0792]
- 6 Nalm-ur-Rahman A, al-Rajeh SM, al-Sohaibani MO. Spinal intradural extramedullary enterogenous cysts. Report of two cases and review of literature. *J Neuroradiol* 1994; 21: 262-266 [PMID: 7884488]
- 7 许燕凯, 杨应明, 郑少钦, 赖润龙, 蔡楚伟, 陈伟强. 成人椎管内肠源性囊肿16例临床分析. *实用医学杂志* 2003; 19: 1014-1015
- 8 陈皆兵. 以腹痛为首发症状的椎管内肠源性囊肿1例. *中国实用儿科杂志* 2004; 19: 601
- 9 陶胜忠, 陈劲草, 万锋, 于加省, 张洪涛. 以间断腹痛为首发症状的椎管内肠源性囊肿1例报告. *中国神经*

- 精神疾病杂志 2005; 31: 72
- 10 Rao MB, Rout D, Misra BK, Radhakrishnan VV. Craniospinal and spinal enterogenous cysts--report of three cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 32-36 [PMID: 8681476 DOI: 10.1016/0303-8467(95)00076-3]
 - 11 Caroli M, Arienta C, Cappricci E, Masini B. Enterogenous cyst of the cervical canal: report of a case in a 68-year-old woman and review of the literature. *J Neurosurg Sci* 1995; 39: 181-186 [PMID: 8965127]
 - 12 方伯言, 袁静, 闵连秋. 先天性肠源性囊肿误诊1例. 中国误诊学杂志 2003; 3: 157-158
 - 13 王亚明, 杨志敏, 马以骝, 李向新. 椎管内肠源性囊肿误诊1例分析. 中国微侵袭神经外科杂志 1998; 3: 279-280
 - 14 匡勇, 袁明远. 脊髓空洞MRI表现与病因分析. 中华神经医学杂志 2007; 5: 1034-1036
 - 15 周良辅. 现代神经外科学(第1版). 上海: 复旦大学出版社, 2001: 484-485

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果

王柏平, 陈宏才

■背景资料

原发性小肠占位性疾病无显著特异性, 术前诊断比较困难, 经常容易发生误诊和漏诊。近些年来, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)血管成像逐步应用于小肠占位性病变的检查目前, 对于小肠CT血管成像的研究主要是关于小肠的血管的解剖结构以及诊断血管性病变方面, 而关于肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果的研究价值尚不明确。

王柏平, 陈宏才, 海南省农垦总医院放射科 海南省海口市 570311

王柏平, 主治医师, 主要从事腹部及神经系统CT、MR诊断的研究。

作者贡献分布: 本文主要由王柏平与陈宏才写作完成。

通讯作者: 王柏平, 主治医师, 570311, 海南省海口市龙华区白水塘路48号, 海南省农垦总医院放射科。wangboping570@163.com
电话: 0898-66825555

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

Mesenteric CT angiography for diagnosis of primary small intestinal space-occupying lesions

Bo-Ping Wang, Hong-Cai Chen

Bo-Ping Wang, Hong-Cai Chen, Department of Radiology, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Bo-Ping Wang, Attending Physician, Department of Radiology, Hainan Provincial Nongken General Hospital, 48 White Pond Road, Longhua District, Haikou 570311, Hainan Province, China. wangboping570@163.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic value of mesenteric computed tomography (CT) angiography in elderly patients with primary small intestinal space-occupying lesions.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 100 elderly patients with primary small intestinal lesions who underwent mesenteric CT angiography. Two radiologists localized and diagnosed the lesions using artery location method and Cole's method. The diagnostic accuracy was compared between

different methods and radiologists.

RESULTS: Of the 100 cases of small intestinal lesions detected by CT angiography, 28 showed arterial enlargement, 21 showed venous enlargement and tortuosity, 29 produced tumor vessels, and 47 had enlargement and thickening of the vasa recta on the mesenteric side. The accuracy of artery location method and Cole's method was 99% and 85%, respectively, and both were accurate in venous localization in the duodenum and ileocecal regions. The accuracy of the artery location method was relatively low in the ileum and jejunum (76.6% and 55.6%). Two radiologists had high consistency ($Kappa = 1.00$, $P = 0.000$) when using the artery location method, and moderate consistency ($Kappa = 0.54$, $P = 0.000$) when using the Coles method. There was no significant difference in localization accuracy between the two physicians ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Mesenteric CT angiography can clearly show the blood supplying vessels of primary small intestinal lesions and therefore contribute to the localization and qualitative diagnosis of these lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesentery; Angiography; Small intestinal lesions

Wang BP, Chen HC. Mesenteric CT angiography for diagnosis of primary small intestinal space-occupying lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1000-1004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1000.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1000>

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

摘要

目的: 探讨肠系膜计算机断层扫描(computed tomography, CT)血管成像对老年患者原发性小肠占位性病变的诊断效果。

方法: 回顾性分析100例老年原发性小肠占位病变患者的临床资料, 观察不同类型的病变的肠系膜CT血管成像表现。2名医师采用供血动脉定位法和Coles分组定位法分别进行病变定位诊断, 对比不同方法和医师的诊断准确性。

结果: 100例小肠占位性病变患者的CT血管成像结果显示, 28例出现供血动脉变粗, 21例出现引流静脉增粗、迂回, 29例产生肿瘤血管, 47例发生肠系膜侧直小血管增多和变粗。供血动脉定位法和Coles分组定位法的定位准确率分布为99.0%和85.0%, 在十二指肠和回盲部均准确定位。Coles分组定位法在回肠和空肠的定位准确率相对较低(76.6%和55.6%)。2名医师采用供血动脉定位法进行老年小肠占位性病变具有高度一致性($Kappa = 1.00, P = 0.000$), 采用Coles分组定位法具有中度一致性($Kappa = 0.54, P = 0.000$), 2名医师采用供血动脉定位法和Coles分组定位法的定位准确性差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 采用肠系膜CT血管成像技术能够明显显示出原发性小肠占位性病变的供血动脉等血管情况, 有助于定位和定性诊断。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠系膜; 血管成像; 小肠占位性病变

核心提示: 肠系膜计算机断层扫描(computed tomography, CT)血管成像可能清楚地显示出病变部位和周围组织的实际情况而逐步应用于小肠病变的检测。本研究将肠系膜CT血管成像应用于回顾性分析老年患者原发性小肠占位病变的供血动脉的CT成像状况分析, 取得了较好的诊断效果。

王柏平, 陈宏才. 肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 1000-1004
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1000.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1000>

0 引言

原发性小肠占位性病变约占消化系肿瘤的

1%-3%, 尤其高发于老年人, 发病率与死亡率均较高^[1,2]。由于小肠的冗长和疾病的多样性, 已成为目前消化系检查中最困难的一个部位^[3]。小肠病变的传统诊断方法为内镜和消化道钡餐, 但是这些方法仅仅可以对肠腔内的病变变化进行监测, 无法对肠壁、肠系膜和腹壁等的情况进行探查^[4]。肠系膜计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)可以清楚地显示出病变部位和周围组织的实际情况而逐步应用于小肠病变的检测^[5]。目前, 对于小肠CT血管成像的研究主要是关于小肠的血管的解剖结构以及诊断血管性病变方面, 而关于肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果的研究价值尚不明确^[6]。本研究回顾性分析老年患者原发性小肠占位性病变的供血动脉的CT成像状况, 探讨肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2010-01/2014-06于海南省农垦总医院进行治疗的患有原发性小肠占位性病变的100例老年患者的临床资料, 其中, 男63例, 女37例, 平均年龄 69.4 ± 6.2 岁。患者的主要临床症状为不同程度的腹胀、腹痛、腹泻、便血、肠梗、消瘦、恶心、呕吐、发烧等。病理诊断中包括腺癌41例、恶性淋巴瘤26例、间质瘤19例、平滑肌瘤4例、炎性息肉4例、脂肪瘤4例、畸胎瘤2例。患者纳入标准: (1)经病理诊断确诊为原发性小肠占位性病变; (2)患者年龄 ≥ 60 岁; (3)手术前2 wk之内进行肠系膜CT血管成像检查; (4)检查图像比较清楚, 能够用于疾病诊断。患者排除标准: (1)非原发性小肠占位性病变的患者; (2)伴有严重系统性免疫疾病的患者; (3)伴有其他重大器质性病变的患者。

1.2 方法

1.2.1 检查: 采用美国GE 64层CT扫描仪, 要求所有患者检查前禁食4-6 h, 扫描范围由肝膈面到耻骨联合。检查前45 min口服2000 mL浓度为2.5%的等渗甘露醇溶液, 分4次服用, 每次500 mL。检查前15 min, 采用5 mg山莨菪碱肌内注射以降低肠蠕动(心律不齐、前列腺肥大、青光眼患者除外)。以4.0 mL/s的速度经肘前静脉注射80 mL对比剂碘帕醇。人工智能启动扫描, 阈值为100 HU, 注射对比剂后动脉期延时30 s, 扫描准直器宽度为64 mm \times 0.600 mm, 重

■研究前沿

肠系膜CT血管成像能够很好的显示肠系膜动脉情况, 为小肠占位性病变的定位和定性诊断提供了有效的依据。本研究采用供血动脉定位法和Coles分组定位法分别经2位医师进行病变定位诊断, 对比不同方法和医师的诊断准确性, 进而使得诊断更加准确。

■相关报道

2012年, 郑楠楠等将MSCT薄层轴位图像结合MSCTA, 有助于提高小肠疾病的定性定位诊断正确率, 并能与腹腔盆腔其他部位病变相鉴别, 有助于临床制定合适的治疗方案。

创新盘点

本研究对100例小肠占位性病变患者的CT血管成像采用供血动脉定位法和Coles分组定位法分别经2位医师进行病变定位诊断, 对比不同方法和医师的诊断准确性, 不同医师和方法的检查准确性和一致性均较好, 采用肠系膜CT血管成像技术能够明显显示出原发性小肠占位性病变的供血动脉等血管情况, 有助于定位和定性诊断。

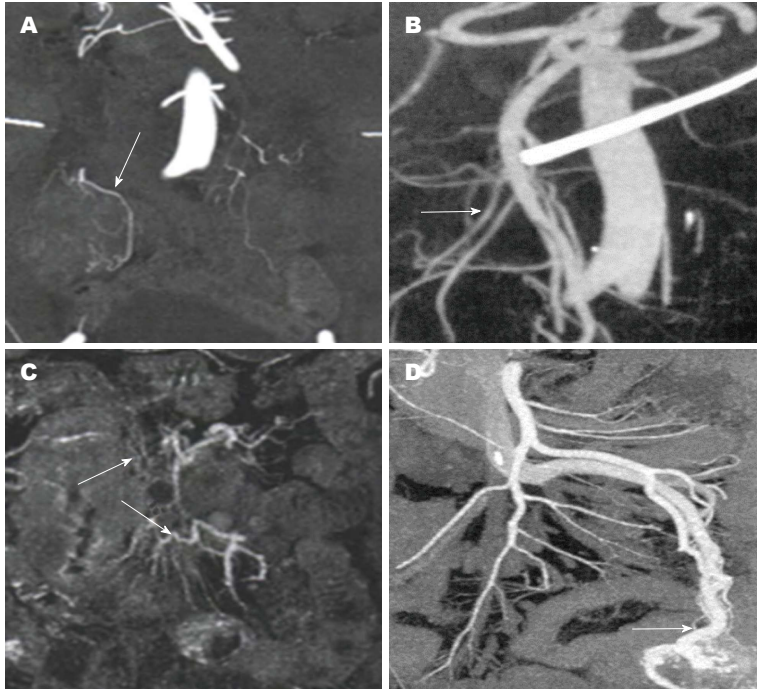


图1 老年原发性小肠占位性病变的肠系膜CT血管成像图. A: 回盲部腺瘤, 斜冠状面MIP图像, 供血动脉变粗; B: 空肠腺瘤, MIP图像显示空肠动脉供应病变; C: 恶性淋巴瘤, MIP图像显示小血管增粗, 病变周围有血管包绕; D: 空肠间质瘤, 肿块由空肠动脉供血, 出现供血动脉变粗. 箭头示动脉变粗。

建厚层1.0 mm, 层间距0.7 mm.

1.2.2 图像分析: 由2名放射科资深医师共同对肠系膜CT血管成像表现进行探讨分析, 并达成一致意见. 具体表现包含: (1)与邻近动脉远侧的分支进行比较, 看是否存在病变供血动脉变粗的现象; (2)与邻近静脉管径比较, 观察引流静脉有无增粗和迂回现象; (3)病灶的数目和大小状况; (4)病灶周围是否存在肿瘤血管; (5)肠系膜侧直小血管是否出现增多和变粗。

1.2.3 病变位置的确定: 病变位置的确定采用两种方法: (1)根据小肠占位性病变的供血动脉定位; (2)采用Coles分组^[7]进行定位, 左上腹小肠定位上段空肠; 中上腹小肠定位十二指肠; 左中腹小肠定位下段空肠; 右中下腹定位中段回肠; 右中腹的小肠定位上段回肠; 盆腔内小肠定位下段回肠; 向后止于回盲瓣. 同样由2位放射科资深医师分别确诊。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理, 采用一致性检验评价2位放射科资深医师诊断的一致性. 定量数据均采用mean±SD进行表示, 采用 t 检验; 计数资料均采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 老年原发性小肠占位性病变的肠系膜CT血管成像的特征图像 不同小肠占位性病变的特征如表1所示, 7例腺瘤出现供血动脉变粗现象(图1A, B), 5例恶性淋巴瘤周围出现肿瘤血管

(图1C), 19例间质瘤出现供血动脉变粗并出现肿瘤血管(图1D)。

2.2 病变位置定位的准确性 100例老年小肠占位性病变的患者的分布和定位准确性如表2所示, 其中, 回肠47例, 回盲部26例, 十二指肠18例, 空肠9例. 供血动脉定位法和Coles分组定位法的定位准确率分布为99.0%和85.0%, 在十二指肠和回盲部均准确定位. Coles分组定位法在回肠和空肠的定位准确率相对较低(76.6%和55.6%). 2名医师对2种定位方法的判断情况如表3所示, 2名医师采用供血动脉定位法进行老年小肠占位性病变具有高度一致性($Kappa = 1.00, P = 0.000$), 采用Coles分组定位法具有中度一致性($Kappa = 0.54, P = 0.000$), 2名医师采用供血动脉定位法和Coles分组定位法的定位准确性差异无统计学意义($P>0.05$).

3 讨论

原发性小肠占位性病变约占消化系统肿瘤的1%-3%, 发病率与死亡率均较高, 由于原发性小肠占位性病变无显著特异性, 术前诊断比较困难, 经常容易发生误诊和漏诊^[1]. 当出现长期的腹痛、出血、慢性贫血、梗阻等情况时, 应考虑小肠占位性病变的可能^[8]. 近些年来, CT血管成像逐步应用于小肠占位性病变的检查^[9]. 但是目前对于小肠占位性病变的定位和定性仍存在很大的困难^[10,11]. 本研究回顾性分析老年患者原发性小肠占位性病变的供血动脉的CT

应用要点

采用肠系膜CT血管成像技术能够明显显示出原发性小肠占位性病变的供血动脉等血管情况, 有助于定位和定性诊断, 具有重要的应用价值。

表 1 不同老年小肠占位性病变的CT血管成像特征

病变	n	病灶最大直径(cm)		供血动脉变粗	引流静脉增粗、迂回	存在肿瘤血管	肠系膜侧直小血管增多和变粗
		≥5	<5				
腺癌	41	36	5	7	2	5	2
恶性淋巴瘤	26	26	0	2	0	5	26
间质瘤	19	6	13	19	19	19	19
平滑肌瘤	4	1	3	0	0	0	0
炎性息肉	4	3	1	0	0	0	0
脂肪瘤	4	0	4	0	0	0	0
畸胎瘤	2	1	1	0	0	0	0
共计		73	27	28	21	29	47

■名词解释

CT血管成像是指从被检者的静脉中快速注入一种对比剂,通过人体血液循环,在血管(动脉及静脉)中对比剂浓度达到最高峰值的时间内进行扫描,经工作站的后处理重建出血管的三维立体影像。CT血管成像可以同时显示血管腔内、腔外和血管管壁病变,既可实现大范围血管成像又可实现小血管小分支的精细显像。

表 2 老年小肠占位性病变的患者分布和定位准确性 n(%)

分布与准确性	回肠	回盲部	十二指肠	空肠	共计
n	47	26	18	9	100
供血动脉定位准确率	46(97.9)	26(100.0)	18(100.0)	9(100.0)	99(99.0)
Coles分组定位准确率	36(76.6)	26(100.0)	18(100.0)	5(55.6)	85(85.0)

表 3 2名医师对2种定位方法的判断情况

定位情况		B医师	
		准确	错误
血动脉定位法	A医师 准确	99	0
	错误	0	1
Coles分组定位法	A医师 准确	85	4
	错误	5	6

成像状况,探讨肠系膜CT血管成像对原发性小肠占位性病变的诊断效果。

本研究结果显示,100例老年小肠占位性病变的患者的分布为回肠47例,回盲部26例,十二指肠18例,空肠9例,表明小肠病变分布以回肠位置较为常见。老年原发性小肠占位性病变的肠系膜CT血管成像的特征显示,部分腺癌、恶性淋巴瘤、间质瘤出现了供血动脉变粗及肿瘤血管包绕的现象。其发生的主要原因可能与黏膜肿瘤组织可以促进新血管的生成有关系,新血管的形成反过来又会促进病变的迅速增长,并且容易发生转移^[12]。因而较大供血动脉的变粗和肿瘤血管的形成均提示了病变组织侵袭性的增加^[13]。

肠系膜CT血管成像能够很好地显示肠系膜动脉情况,为小肠占位性病变的定位和定

性诊断提供了有效的依据^[14]。本研究采用供血动脉定位法和Coles分组定位法分别进行病变定位诊断,结果显示供血动脉定位法和Coles分组定位法的定位准确率分布为99.0%和85.0%,供血动脉定位法的精确性显著优于Coles分组定位法。Coles分组定位法对于十二指肠和回盲部均可以准确定位,但是对于回肠和空肠部位的定位精确性较差。当因为小肠病变、先天发育障碍等原因引发小肠状态发生改变时,其供血的动脉不会发生相应的改变,因而利用供血动脉进行占位性病变的定位准确性较高^[15]。

当患者出现肿瘤侵犯或结肠移位等情况时,会对观察医师的定位判断产生很大的影响,很容易将回肠中的病变,尤其是回肠中的淋巴瘤误诊为升结肠^[4]。本研究中2例发生于回肠中的淋巴瘤因为供血动脉出现增粗现象而得以准确定位。此外,肠系膜CT血管成像所显示的供血动脉的变化也对于盆腔和后腹膜的病变诊断有很大的帮助,明确供血动脉的来源有助于其病变部位的诊断。

总之,肠系膜CT血管成像不仅有助于老年原发性小肠占位性比改变位置的确定,还可以掌握供血动脉的实际情况,对于回肠和空肠疾病的治疗提供了更有效的依据,具有定位和定性的诊断价值。

同行评价

本研究选题实用, 设计科学, 结果可靠, 有一定的学术意义。

4 参考文献

- 1 辛向红. 小肠恶性肿瘤患者癌组织Bcl-2和Bax基因表达及其作用机制. 中国老年学杂志 2012; 32: 2488-2490
- 2 Yoo BR, Han HY, Cho YK, Park SJ. Spontaneous rupture of a middle colic artery aneurysm arising from superior mesenteric artery dissection: Diagnosis by color Doppler ultrasonography and CT angiography. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 255-259 [PMID: 22457222 DOI: 10.1002/jcu.21906]
- 3 李晨霞, 张蕴, 张月浪, 杨健. 64层螺旋CT血管成像在肠系膜血管缺血性疾病中的临床价值. 实用放射学杂志 2014; 30: 250-253, 282
- 4 盛美红, 龚沈初, 何伯圣, 何书, 唐军华, 杨红, 李小龙. 肠系膜CT血管成像在小肠肿瘤诊断中的价值. 中华放射学杂志 2014; 48: 559-562
- 5 何其舟. 多层螺旋CT肠系膜血管成像研究与临床应用. 国际医学放射学杂志 2011; 34: 153-156
- 6 Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R, Khandelwal N. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2011; 80: e582-e587 [PMID: 21993179 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.09.015]
- 7 田国才, 崔磊, 何伯圣, 崔海燕, 张杏, 季军, 龚沈初. 多层螺旋CT局限性小气泡征在消化道穿孔中的定位诊断价值. 中国医学影像学杂志 2012; 20: 81-83, 87
- 8 王建立, 吴仁昌, 卢贺峰, 于金海. 64层螺旋CT对粪石性小肠梗阻的诊断价值. 中国老年学杂志 2013; 33: 3187-3189
- 9 Ketwaroo GA, Tewani S K, Kheraj R, Raptopoulos V, Leffler DA. Mo1048 mesenteric CT angiography in the evaluation and management of acute lower GI bleeding. *Gastroenterology* 2012; 142: S-581 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)62230-6]
- 10 Zhang W, Liu J, Yao J, Louie A, Nguyen TB, Wank S, Nowinski WL, Summers RM. Mesenteric vasculature-guided small bowel segmentation on 3-D CT. *IEEE Trans Med Imaging* 2013; 32: 2006-2021 [PMID: 23807437 DOI: 10.1109/TMI.2013.2271487]
- 11 杨东, 巩若箴, 全勇, 巩武贤, 包洪靖, 牟晓飞. 肠系膜上动脉狭窄的双源CT血管成像. 实用放射学杂志 2011; 27: 721-723
- 12 Mari FS, Nigri G, Pancaldi A, De Cecco CN, Gasparrini M, Dall'Oglio A, Pindozi F, Laghi A, Brescia A. Role of CT angiography with three-dimensional reconstruction of mesenteric vessels in laparoscopic colorectal resections: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 2058-2067 [PMID: 23292563 DOI: 10.1007/s00464-012-2710-9]
- 13 郭芸, 付玉存, 魏里, 秦雷, 贾慧娟. 256层CT肠系膜血管成像的临床应用价值探讨. 中国中西医结合影像学杂志 2012; 10: 64-65
- 14 Holalkere NS, Matthes K, Kalva SP, Brugge WR, Sahani DV. 64-Slice multidetector row CT angiography of the abdomen: comparison of low versus high concentration iodinated contrast media in a porcine model. *Br J Radiol* 2011; 84: 221-228 [PMID: 21081582 DOI: 10.1259/bjr/14535110]
- 15 钱家新. 64排螺旋CT血管成像诊断肠系膜上动脉病变. 实用医学杂志 2012; 28: 2046-2047

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



I 型干扰素治疗溃疡性结肠炎有效性的荟萃分析

李虎, 冯玉光, 张红梅, 张小茜, 仲华, 葛振宇

李虎, 潍坊医学院 山东省潍坊市 261042
冯玉光, 张红梅, 张小茜, 仲华, 葛振宇, 潍坊医学院附属医院消化内科 山东省潍坊市 261042
作者贡献分布: 本课题由冯玉光与李虎设计; 数据分析由李虎、冯玉光及张红梅完成; 研究过程由李虎、冯玉光、张红梅、张小茜、仲华及葛振宇共同完成; 本论文写作由李虎与冯玉光完成。

通讯作者: 冯玉光, 副教授, 261042, 山东省潍坊市虞河路465号, 潍坊医学院附属医院消化内科. f-yg2008@163.com
电话: 0536-8068912

收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2014-12-17

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-28

Meta-analysis of utility of type I interferons in treatment of ulcerative colitis

Hu Li, Yu-Guang Feng, Hong-Mei Zhang, Xiao-Qian Zhang, Hua Zhong, Zhen-Yu Ge

Hu Li, Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China

Yu-Guang Feng, Hong-Mei Zhang, Xiao-Qian Zhang, Hua Zhong, Zhen-Yu Ge, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu-Guang Feng, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical College, 465 Yuhe Road, Weifang 261042, Shandong Province, China. f-yg2008@163.com

Received: 2014-11-24 Revised: 2014-12-17

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of type I interferons in the treatment of patients with ulcerative colitis (UC).

METHODS: Randomized controlled trials investigating type I interferons for treatment of UC were identified by searching PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, and WanFang Data.

Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was calculated using RevMan 5.1. Primary outcomes were remission rate and the incidence of serious adverse events.

RESULTS: Four studies met the inclusion criteria. The results showed that there was no significant difference between interferons and placebo in the remission rate or the incidence of serious adverse events (OR = 1.23, 95% CI: 0.76-2.01, $P = 0.40$; OR = 1.44, 95% CI: 0.21-9.82, $P = 0.71$).

CONCLUSION: Administration of type I interferons in patients with UC is not superior to placebo therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Interferons; Treatment; Meta-analysis

Li H, Feng YG, Zhang HM, Zhang XQ, Zhong H, Ge ZY. Meta-analysis of utility of type I interferons in treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1005-1010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1005>

摘要

目的: 采用荟萃分析的方法对 I 型干扰素治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的有效性进行系统评价。

方法: 检索 PubMed、EMBASE、CNKI 中国期刊全文数据库、CBM 中国生物医学文献数据库、万方数据库中所有关于 I 型干扰素治疗 UC 的随机对照研究。应用比值比

背景资料

干扰素具有免疫调节方面作用, 目前已被成功用来治疗一些慢性炎症性疾病, 而溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 涉及肠道炎症及免疫反应综合作用多个方面, 因而干扰素作为 UC 辅助治疗手段成为可能。

同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■研究前沿

多项研究表明, 干扰素治疗 UC 患者可提高有效缓解率, 但是也有结果不一致的报道, 本研究对 I 型干扰素治疗 UC 的安慰剂随机对照试验进行荟萃分析, 系统评价干扰素治疗 UC 的有效性和不良反应情况, 为临床应用提供依据。

(odds ratio, OR)及其95%CI为疗效分析统计量, 采用RevMan5.1进行荟萃分析, 比较干扰素与安慰剂治疗UC的有效缓解率及严重不良反应发生率。

结果: 共4篇文献纳入荟萃分析。结果显示, I 型干扰素治疗UC与安慰剂相比, 有效缓解率无明显差异(OR = 1.23, 95%CI: 0.76-2.01, $P = 0.40$), 严重不良反应发生率无明显差异(OR = 1.44, 95%CI: 0.21-9.82, $P = 0.71$)。

结论: 应用 I 型干扰素治疗 UC 患者, 其疗效不优于安慰剂。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键字: 溃疡性结肠炎; 干扰素; 治疗; 荟萃分析

核心提示: 本文通过荟萃分析的方法对 I 型干扰素治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的有效性进行系统评价, 结果显示, I 型干扰素与安慰剂治疗UC在有效缓解率、严重不良反应发生率方面无明显差异。因此可得知, I 型干扰素治疗UC患者, 其疗效不优于安慰剂。

李虎, 冯玉光, 张红梅, 张小茜, 仲华, 葛振宇. I 型干扰素治疗溃疡性结肠炎有效性的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 1005-1010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1005.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1005>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因及发病机制尚未完全明确的慢性炎症性肠道疾病, 病程迁延, 反复发作, 近年来发病率逐渐上升, 并有癌变趋势^[1]。许多患者因对传统治疗如水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂无反应而不得不接受手术治疗^[2]。干扰素(interferon, IFN)具有免疫调节、抗病毒和抗癌特性。目前已被成功用来治疗一些慢性炎症性疾病, 如多发性硬化^[3,4]和慢性病毒性肝炎^[5]。在一些开放性研究中, 显示干扰素可以使UC患者获得临床缓解^[6], 但在一部分随机对照研究中, 结论并不一致。因此, 本文旨在通过荟萃分析方法, 系统评价 I 型干扰素对UC治疗的有效性和不良反应情况, 以便指导临床用药。

1 材料和方法

1.1 材料 检索PubMed、EMBASE、CNKI 中国期刊全文数据库、CBM中国生物医

学文献数据库、万方数据库, 截止日期为2014-09。英文检索词为“ulcerative colitis”、“interferons”和“random controlled trial”, 中文检索词为“溃疡性结肠炎”、“干扰素”和“随机对照试验”。筛选国内外有关干扰素对UC治疗疗效的随机对照试验, 并追溯参考文献进行全面检索。两名研究者独立评阅, 根据纳入标准进行筛选, 若有异议咨询第3名研究者。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究设计为前瞻性或回顾性的随机对照试验, 语言限中文、英文; (2)试验组治疗措施为干扰素治疗; (3)UC患者年龄不受限制; (4)全文或摘要均纳入。

1.2.2 排除标准: (1)基础性研究、观察性研究; (2)综述或者系统评价; (3)无法获得全文且无法提取数据的研究; (4)研究药物非干扰素。

1.2.3 数据提取及质量评价: 根据预先绘制的表格, 对主要数据进行整理, 包括第一作者、发表年份、国家、试验设计、试验方法、纳入人数、疗程及试验质量。由两名研究者独立提取, 如有异议向第3名研究者咨询后定论。质量评价采用Jadad评分量表^[7]进行评分, 主要由随机分配方法、盲法和随访三部分组成, 总分为0-5分, 0-2分为低质量研究, 3-5分为高质量研究。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1统计软件进行Meta分析。I 型干扰素治疗UC的有效性及不良反应发生率以比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)为效应指标。用Chi-square检验评估各项研究间是否存在统计学异质性, I^2 检验评估异质性大小。当 $I^2 > 50\%$, 说明研究间存在显著异质性, 采用随机效应模型计算合并统计量; 反之, 采用固定效应模型计算结果。并采用敏感性分析检验结果的稳定性, 采用倒漏斗图法评价发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献 通过计算机检索相关数据库, 严格按照纳入和排除标准, 最后共有5项随机对照试验符合入选要求而被采用。其中4项研究^[8-11]比较了 I 型干扰素与安慰剂在UC治疗中有效性及不良反应情况, 1项^[12]研究比较的是 I 型干扰素与强的松灌肠剂在UC治疗中的区别。荟萃分析基于以上4项针对 I 型干扰素与安慰

■相关报道

Madsen等的研究显示干扰素与强的松灌肠剂治疗UC在临床活动指数与生活质量改善方面有显著意义, 从一定角度反映干扰素治疗UC的有效性。

表 1 纳入研究的特征

第一作者	发表年份	国家	试验设计	试验方法	试验例数	疗程(wk)	Jadad评分
Musch等 ^[8]	2005	德国、 捷克共和国	多中心RCT	试验组1: 3 MIU IFN-β-1a, 皮下注射, 3次/wk	32	8	4
				试验组2: 1 MIU IFN-β-1a, 皮下注射, 3次/wk	30	8	
				对照组: 安慰剂对照	29	8	
Nikolaus等 ^[9]	2003	比利时、 加拿大、 德国	多中心RCT	试验组: IFN-β-1a皮下注射, 3次/wk	10	4-8	4
				对照组: 安慰剂对照	7	4-8	
Pena-Rossi等 ^[10]	2008	欧洲多国家	多中心RCT	试验组1: 44 μg IFN-β-1a, 皮下注射, 3次/wk	65	8	5
				试验组2: 66 μg IFN-β-1a, 皮下注射, 3次/wk	65	8	
				对照组: 安慰剂对照	64	8	
Tilg等 ^[11]	2003	奥地利、 比利时、 德国、 法国	多中心RCT	试验组1: Peg-IFN 0.5 mg/kg, 皮下注射, 1次/wk	19	12	3
				试验组2: Peg-IFN 1.0 mg/kg, 皮下注射, 1次/wk	21	12	
				对照组: 安慰剂对照	20	12	

创新点
本文通过荟萃分析对I型干扰素和安慰剂治疗UC的缓解率和不良反应方面的多个独立研究的结果进行系统的定性或定量评价, 能将以往的研究结果更为客观地反映出来, 得出更为真实的科学结论。

MIU: 百万国际单位; IFN-β-1a: I 型干扰素(β亚型); Peg-IFN: 聚乙二醇干扰素。

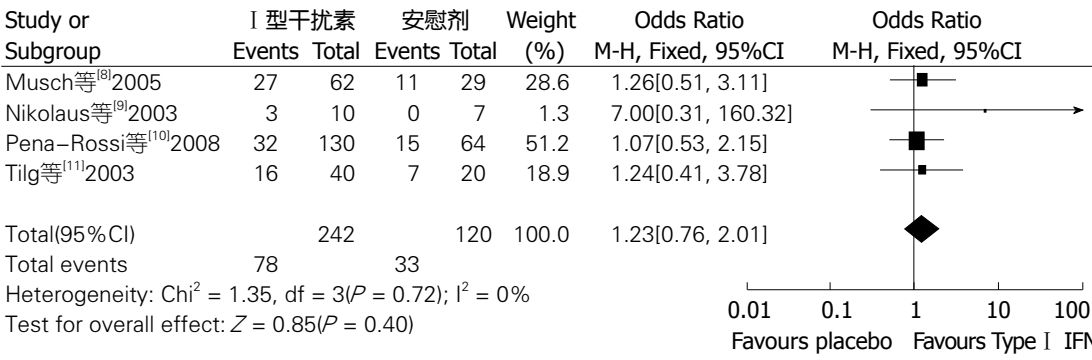


图 1 I 型干扰素与安慰剂对UC治疗有效缓解率的比较. UC: 溃疡性结肠炎。

剂对照的研究, 各研究数据提取特征及质量评分如表1。
2.2 合并效应分析 (1)4项^[8-11]研究比较了 I 型干扰素与安慰剂对照组在UC治疗中有效缓解率, 各研究间不存在显著异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.72$), 采用固定效应模型, 计算得出, OR值为1.23(95%CI: 0.76-2.01, $P = 0.40$), 此荟萃分析结果提示, 两组之间在UC治疗有效缓解率方面无明显差异(图1); (2)4项研究^[8-11]比较了两组严重不良反应发生率, 各研究间存在显著异质性($I^2 = 61\%$, $P = 0.05$), 采用随机效应模型, 计算得出, OR值为1.44(95%CI: 0.21-9.82, $P = 0.71$), 此荟萃分析结果提示, 两组之间严重不良反应发生率差异无统计学意义(图2); (3)3项

研究^[9-11]比较了两组在UC治疗中因不良反应退出治疗的患者例数, 各研究间不存在显著异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.70$), 采用固定效应模型, 计算得出, OR值为5.62(95%CI: 1.00-31.54, $P = 0.05$), 此荟萃分析结果提示, I 型干扰素与安慰剂相比, 在UC治疗中, 更易因不良反应退出治疗, 两者差异有统计学意义(图3)。
2.3 敏感性分析 在以上4项研究中, 因3项^[8-10]研究采用普通干扰素与安慰剂对照, 而1项研究^[11]采用长效干扰素(聚乙二醇干扰素)与安慰剂对照, 故将其剔除后进行敏感性分析。经卡方检验得各研究间不存在显著异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.51$), 采用固定效应模型, 计算得出, OR值为1.23(95%CI: 0.72-2.12, $P = 0.45$), 结果提示两

应用要点

本研究系统评价了 I 型干扰素治疗 UC 的有效性和不良反应情况, 分析得出 I 型干扰素治疗 UC 患者, 其疗效不优于安慰剂, 为临床用药提供科学可靠的参考依据。

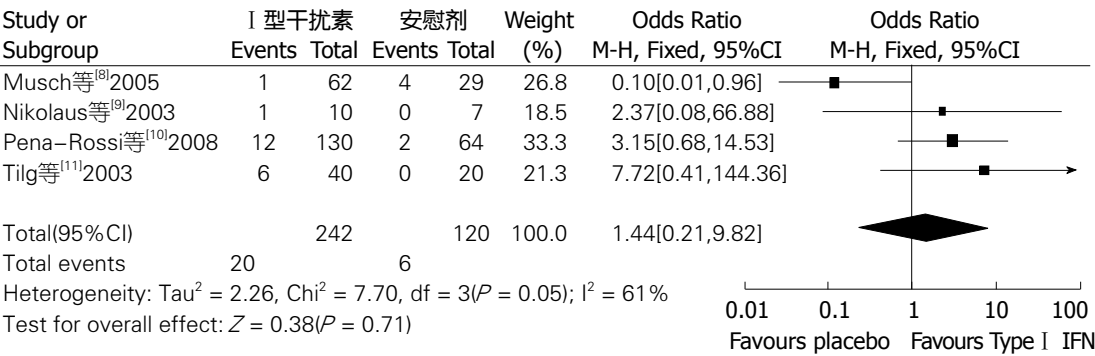


图 2 I 型干扰素与安慰剂对 UC 治疗严重不良反应发生率的比较. UC: 溃疡性结肠炎.

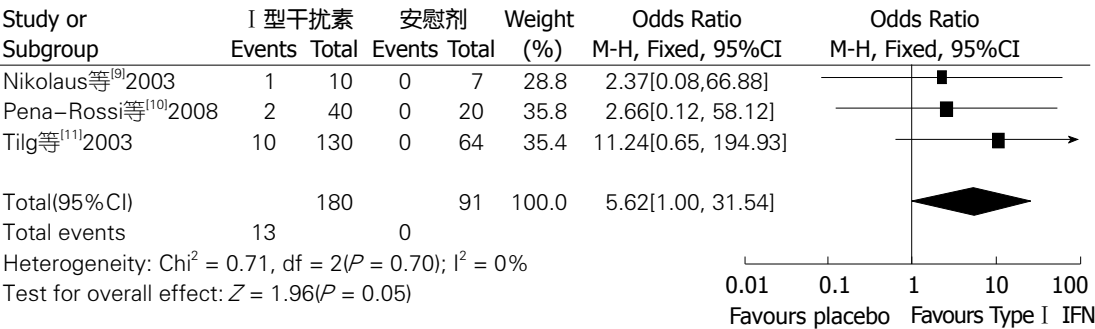


图 3 I 型干扰素与安慰剂相比因不良反应退出治疗例数的比较. UC: 溃疡性结肠炎.

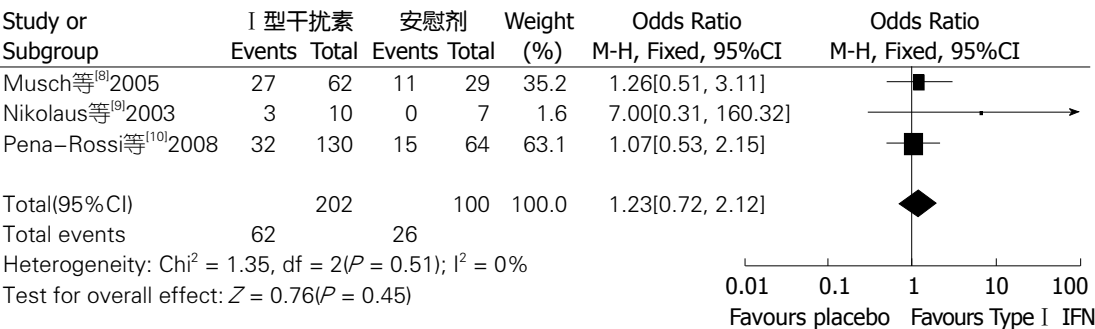


图 4 I 型干扰素与安慰剂对 UC 治疗有效缓解率的比较(敏感性分析). UC: 溃疡性结肠炎.

组之间在 UC 治疗中有效缓解率方面无明显差异, 与原结果一致, 在一定程度上反映合并结果的可靠性(图4).

2.4 发表偏倚 以倒漏斗图法评价潜在的发表性偏倚(图5), 显示不对称有偏向, 表明存在潜在的发表偏倚. 可能是由以下原因造成: Nikolaus等^[9]研究的受试者数量过少, 且本评价资料以欧洲多国研究为主, 缺乏亚洲等其他地区研究资料.

3 讨论

截止目前, UC 的病理生理机制仍不清楚, 发作期与缓解期交替变更, 缺乏特异且有效的治疗方法^[13]. 各种治疗手段并无明确标准, 临床上如何选择相应治疗手段仍不明确.

干扰素具有较强的免疫调节功能, 有两种主要类型: I 型干扰素(interferons, IFNs)(α , β 亚型)和 II 型(γ 亚型)^[14]. I 型干扰素可以通过增加抗炎因子的表达, 增强 T 淋巴细胞和 NK 细胞的功能, 并且抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IFN- γ 、促炎因子的释放来发挥免疫调节作用^[15-17]. 而 UC 涉及肠道炎症及免疫反应综合作用的多个方面, 因而 IFN 作为 UC 辅助治疗的手段成为可能.

本文通过检索相关数据库, 系统评价了 I 型干扰素治疗 UC 的疗效及不良反应情况. 结果显示, 与安慰剂相比, I 型干扰素在 UC 治疗中有效缓解率、严重不良反应发生率均无明显差异性. 同时, Musch等^[8]和 Tilg等^[11]研究发

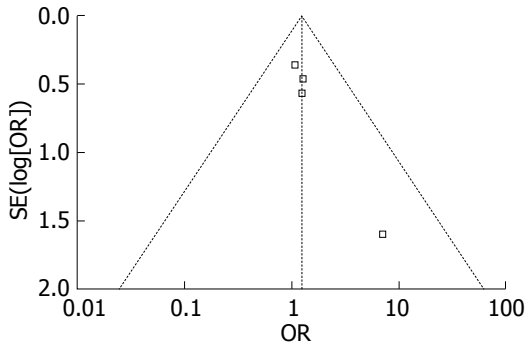


图 5 有效缓解率的倒漏斗图(显示95%CI).

现, 两组在内镜活动指数分数方面无明显差异, Musch等^[8]研究发现两组在达到缓解所需时间亦无明显差异.

虽然随机对照试验结果显示干扰素治疗UC无更好地疗效, 但在一些开放性的临床试验中, I 型干扰素对UC患者治疗具有较好疗效. Sümer等^[6]的研究给予28例水杨酸、激素治疗无效的患者IFN- α -2a治疗, 23例患者达到临床、内镜下缓解. Musch等^[18]的研究给予25例激素抵抗的患者IFN- β -1b治疗, 88%的患者达到缓解. 但仍有少数报道显示干扰素治疗可能会加剧UC的恶化^[19-22]. 干扰素在UC治疗过程中会出现不良反应, 如类似流感样症状(发热、头痛不适)、脱发、关节痛、肌痛, 也会引起自身免疫性疾病如甲状腺疾病、糖尿病^[23,24]及静脉血栓形成、癫痫发作^[11]等严重不良反应. 干扰素治疗的不良反应, 也提示了在UC治疗中不能得到广泛应用.

本系统评价纳入的研究同质性较好, 涉及欧洲多国家多中心的随机对照试验, 所有研究均严格按照明确的纳入和排除标准纳入分析, 根据Jadad评分, 各研究质量评分均较高, 因此产生的偏倚较少. 但仍存在一定的局限性, 缺乏亚洲等其他国家的研究数据, 且纳入研究的总人数相对较少(试验组为242例, 对照组为120例), 均可提示本研究存在潜在的异质性和可能的偏倚.

总之, 现有文献资料显示, I 型干扰素在UC治疗方面, 其疗效并不优于安慰剂. 在一些开放性的非随机对照研究中, 干扰素治疗UC已取得一定疗效, 但也有使UC病情恶化的报道, 这可能有赖于干扰素的种类、剂量、治疗方式、疗程等多方面因素. 如何降低干扰素治疗过程中引起的不良反应是未来研究需密切关注的问题. 因本荟萃分析纳入研究数量不多,

样本量偏小, 更为准确的结论还需大样本多中心随机对照试验来加以验证.

4 参考文献

- Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, Baron JA. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 265-273.e1 [PMID: 23602821 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.034]
- Dwarakanath AD, Yu LG, Brookes C, Pryce D, Rhodes JM. 'Sticky' neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37: 585-588 [PMID: 7489951 DOI: 10.1136/gut.37.4.585]
- Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 451-456 [PMID: 10486390 DOI: 10.1136/jnnp.67.4.451]
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-1636 [PMID: 11425926]
- Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444-2451 [PMID: 17151366 DOI: 10.1056/NEJMct061675]
- Sümer N, Palabiyikoglu M. Induction of remission by interferon-alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 597-602 [PMID: 8590152]
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
- Musch E, Andus T, Kruis W, Raedler A, Spehlmann M, Schreiber S, Krakamp B, Malek M, Malchow H, Zavada F, Engelberg Feurle G. Interferon-beta-1a for the treatment of steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 581-586 [PMID: 15952100 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00208-9]
- Nikolaus S, Rutgeerts P, Fedorak R, Steinhart AH, Wild GE, Theuer D, Möhrle J, Schreiber S. Interferon beta-1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study. *Gut* 2003; 52: 1286-1290 [PMID: 12912859]
- Pena-Rossi C, Schreiber S, Golubovic G, Mertz-Nielsen A, Panes J, Rachmilewitz D, Shieh MJ, Simanekov VI, Stanton D, Graffner H. Clinical trial: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase II study of subcutaneous interferon-beta-1a in moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 758-767 [PMID: 19145731 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03778.x]
- Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H,

■名词解释

漏斗图(funnel plots): 以研究的效应估计值为横坐标, 研究精度(如研究的标准误、标本含量等)为纵坐标画出的散点图. 根据图形的不对称程度判断荟萃分析中发表偏倚的有无.

■同行评价

本文通过荟萃分析, 系统评价I型干扰素治疗溃疡性结肠炎的有效性, 分析严谨, 结论可靠, 对指导临床用药有一定价值。

- Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Krüger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728-1733 [PMID: 14633951]
- 12 Madsen SM, Schlichting P, Davidsen B, Nielsen OH, Federspiel B, Riis P, Munkholm P. An open-labeled, randomized study comparing systemic interferon-alpha-2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1807-1815 [PMID: 11419834 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03875.x]
- 13 Taba Taba Vakili S, Taher M, Ebrahimi Daryani N. Update on the management of ulcerative colitis. *Acta Med Iran* 2012; 50: 363-372 [PMID: 22837114]
- 14 Ghosh S, Chaudhary R, Carpani M, Playford R. Interfering with interferons in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1071-1073 [PMID: 16849343 DOI: 10.1136/gut.2005.090134]
- 15 Shibuya H, Hirohata S. Differential effects of IFN-alpha on the expression of various TH2 cytokines in human CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 205-212 [PMID: 15990796 DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.016]
- 16 Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 565-581 [PMID: 11927642]
- 17 Graber JJ, Ford D, Zhan M, Francis G, Panitch H, Dhib-Jalbut S. Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: correlations with interferon dose and MRI response. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 168-174 [PMID: 17328965 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.01.011]
- 18 Musch E, Andus T, Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1233-1239 [PMID: 12144572 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01264.x]
- 19 Tursi A. Rapid onset of ulcerative colitis after treatment with PEG-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1189-1190 [PMID: 17427238 DOI: 10.1002/ibd.20152]
- 20 Watanabe T, Inoue M, Harada K, Homma N, Uchida M, Ogata N, Funada R, Hasegawa K, Soga K, Shibasaki K. A case of exacerbation of ulcerative colitis induced by combination therapy with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin. *Gut* 2006; 55: 1682-1683 [PMID: 17047132]
- 21 Sprenger R, Sagmeister M, Offner F. Acute ulcerative colitis during successful interferon/ribavirin treatment for chronic hepatitis. *Gut* 2005; 54: 438-439; author reply 439 [PMID: 15710996]
- 22 Mavrogiannis C, Papanikolaou IS, Elefsiniotis IS, Psilopoulos DI, Karameris A, Karvountzis G. Ulcerative colitis associated with interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 964-965 [PMID: 11451187 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00022-8]
- 23 Borg FA, Isenberg DA. Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 61-66 [PMID: 17143098 DOI: 10.1097/BOR.0b013e328010c547]
- 24 Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y, Mizuno M, Kagawa K, Kashima K. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 283-291 [PMID: 8895006 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80113-9]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



结直肠癌平均风险人群结肠镜检查盲肠进镜失败现状及原因

赵子夜, 高永俊, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王 颢, 楼 征, 傅传刚, 于恩达

赵子夜, 高永俊, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科 上海市 200433
赵子夜, 中国人民解放军第二七三医院外一科 新疆维吾尔自治区库尔勒市 841000

李白容, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

单永琪, 中国人民解放军沈阳军区沈阳总医院 辽宁省沈阳市 110016

赵子夜, 主治医师, 主要从事结肠癌外科治疗和早期防治研究, 尤其是结直肠癌、腺瘤的内镜干预方面有一定的研究, 首次报道中国大陆地区结直肠癌平均风险人群的腺瘤检出率。长海医院“1255”学科建设基金资助项目, No. CH125530800

作者贡献分布: 此课题由于恩达与赵子夜设计; 内镜操作由于恩达、傅传刚、王颢、楼征、单永琪、闫飞虎完成; 数据整理由高永俊完成; 统计分析由赵子夜与李白容完成; 论文撰写由赵子夜完成。

通讯作者: 于恩达, 教授, 主任医师, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科。

endayu@yeah.net

电话: 021-3111369

收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2014-01-08

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-02-28

PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: Discipline Construction Project-1255 of Changhai Hospital, No. CH125530800

Correspondence to: En-Da Yu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. endayu@yeah.net

Received: 2014-12-10 Revised: 2015-01-08

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To get the knowledge regarding the rate of colonoscopic cecal intubation failure in an average risk population of colorectal cancer and analyze the reasons for failed intubation.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the data for patients who underwent colonoscopy at Changhai Hospital from January 2008 to September 2010. Average risk patients were selected according to their indications and divided into either a successful intubation group or a failed intubation group according to whether cecal intubation was achieved. Total cecal intubation rate (CIR) was calculated. The *t* test and χ^2 test were used to compare age, gender composition, bowel preparation status and polyp detection rate (PDR) between the two groups.

RESULTS: A total of 10164 subjects received colonoscopy, of which 613 (6.0%) did not complete the colonic examination. Compared with the success group, the failure group had greater mean age, poorer bowel preparation and higher PDR ($P < 0.05$), although gender composition was similar. The main reasons for intubation failure was stricture due to occupying lesions, followed by poor bowel preparation. A

背景资料

结肠镜质量控制对发挥结肠镜检查的防癌功能至关重要, 本领域研究以腺瘤检出率为核心并辅以盲肠进镜率、息肉检出率等, 并成为国际研究热点。在我国开展相关研究对提升我国结肠镜检查整体效果意义重大。

Rate and reasons for colonoscopic cecal intubation failure in an average risk population of colorectal cancer

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Bai-Rong Li, Yong-Qi Shan, Fei-Hu Yan, Hao Wang, Zheng Lou, Chuan-Gang Fu, En-Da Yu

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Fei-Hu Yan, Hao Wang, Zheng Lou, Chuan-Gang Fu, En-Da Yu, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Zi-Ye Zhao, First Department of Surgery, the 273rd Hospital of PLA, Korla 841000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Bai-Rong Li, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Yong-Qi Shan, Department of General Surgery, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Region of

同行评议者

周建英, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

■ 研发前沿

结肠镜质控研究现实意义重大, 是一类贴近临床实践并指导临床实践的研究类型。本研究意在阐释相关领域基本概念、研究现状及国内现实, 后续研究则可在在此基础上向深层次挖掘并进一步干预相关质量影响因素最终可达到提升结肠镜检查质量的目的。

total of 253 (41.27%) cases of infiltrative cancer were found in the failure group.

CONCLUSION: Advanced age, poor bowel preparation and suffering from infiltrative cancer are associated with failed cecal intubation. The detection rate of advanced colorectal cancer is high in the Chinese average risk populations.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Colorectal cancer; Colorectal polyp; Polyp detection rate; Cecal intubation failure

Zhao ZY, Gao YJY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Lou Z, Fu CG, Yu ED. Rate and reasons for colonoscopic cecal intubation failure in an average risk population of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1011-1016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1011>

摘要

目的: 获得我国结直肠癌平均风险人群结肠镜检查中盲肠进镜失败比例, 分析失败病例特点并探讨导致进镜失败的原因。

方法: 采用回顾性分析方法, 调取2008-01/2010-09于上海长海医院结肠镜检查室进行结肠镜检查的患者资料, 接受检原因筛选平均风险人群, 按照是否完成盲肠进镜分为两组, 组间性别、年龄、肠道准备质量和息肉检出率差异应用 χ^2 检验。对盲肠进镜失败原因进行描述性分析。

结果: 共有10164名平均风险受检者接受了结肠镜检查, 其中盲肠进镜失败组613人, 占6.0%。与盲肠进镜成功组患者相比, 盲肠进镜失败组患者平均年龄和息肉检出率更高、肠道准备质量较差($P<0.05$), 性别比例无显著差别。导致狭窄的占位性病变是盲肠进镜失败的首要原因, 肠道准备欠佳次之。盲肠进镜失败组中共检出浸润癌253例, 浸润癌检出率为41.27%。

结论: 高龄、肠道准备欠佳是盲肠进镜失败的相关因素。盲肠进镜失败时腺瘤检出率偏高的现象与浸润癌的检出关系密切。我国平均风险人群结直肠进展期肿瘤检出率偏高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠镜检查; 结直肠癌; 结直肠息肉; 息肉

肉检出率; 盲肠进镜率

核心提示: 结肠镜质控研究对提升结肠镜检查质量意义重大。国内此类研究开展尚显不足且较之国际水平存在差距, 这对提升我国结直肠癌的预防效果阻碍明显。本研究选取上海三甲医院样本, 着重关注息肉检出率和盲肠进镜率这两个质控指标, 揭示国内目前结肠镜检查质量现状, 为进一步研究提供参考, 并为筛查指南制定提供依据。

赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颖, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查盲肠进镜失败现状及原因. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 1011-1016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1011>

0 引言

以结肠镜为核心的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)筛查计划的实施成为预防CRC的有效手段, 可将CRC死亡率较之预期降低53%^[1]。全结肠镜检查已经成为美国50岁以上白人平均风险人群(average risk population, ARP)筛查结直肠癌的首选工具, 获得多家学术机构的认可和推荐并可由保险公司提供的医疗保险覆盖^[2-4]。我国目前虽无明确的CRC筛查指南, 但随着临床医生和百姓对CRC认识的提高和相关知识的普及, 以结肠镜结合粪隐血检查为手段的CRC预防工作已经在很多地区得到了开展。在制定临床实践指南的道路上中国学者也正在做出努力, 最新颁布的《中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案)》便是很好的例证^[5,6]。美中不足在于新指南多引用欧美数据, 国内相关研究还显不足, 尚需国内学者作出进一步努力。

由于缺乏指南指导和严格质控, 我国目前CRC预防工作效果如何尚无确切结论。结肠镜检查质量控制, 尤其是针对ARP进行的筛查性结肠镜检查进行质控直接影响到CRC预防效果和医疗投入等问题^[2]。根据国际经验, 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)作为核心质控指标可以对内镜中心或个人的结肠镜检查病变检出效能做出很好的质量判断。另一方面, 盲肠进镜率(cecal intubation rate, CIR)则可以从全结肠镜检查完成程度上对结肠镜质量进行判断。这两项指标是目前最为常用的质控指标。由于国内医生对结肠镜检查质控相关问题了解不够深入, 目前所见国内报道中对上述问题

■ 相关报道

既往文献报道的盲肠进镜失败率从4%-25%不等, 年龄为首要影响因素。Brahmania等曾报道了加拿大三级医院接受首次进镜失败者复检的盲肠进镜情况, 90例检查的盲肠进镜率达到97%。由此可见虽然文献报道的整体盲肠进镜率不尽相同, 然而我们的本土数据相较之国际先进水平尚存差距。

大多未能做出完善的说明, 这同时也阻碍了对国内结肠镜检查现状的了解和质量改进。

息肉检出率(polyp detection rate, PDR)是最为常用的ADR替代指标, 因其将研究对象替换为息肉检出阳性的检查数从而可以在病理信息不完善的情况下进行计算进而进行结肠镜质控, 在国内临床应用具有现实意义。为了解我国结肠镜检查CIR具体情况并探讨导致进镜失败的原因以及进镜失败与PDR之间的关系, 我们利用长海医院结肠镜检查室数据进行回顾性分析, 具有一定代表性, 以期为国内结肠镜检查质控的进一步规范化开展及相关指南制定提供循证依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-01/2010-09连续于中国人民解放军第二军医大学长海医院结肠镜检查室行结肠镜的平均风险人群。纳入标准: (1)全院各科室及门诊收诊的行结肠镜检查者; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)无症状或有非特异性症状如轻度腹痛、腹泻、便秘等。排除标准: (1)有结直肠息肉、肿瘤相关症状如黑便、里急后重等; (2)有家族史: 一、二级亲属中有结、直肠肿瘤史, 60岁以下的一级亲属中有腺瘤性息肉病史和家族遗传性综合征史, 主要包括家族性腺瘤性息肉病、遗传性非息肉性结直肠癌及青少年性息肉病等; (3)有以下疾病史: 包括结直肠癌在内的各类消化系统肿瘤或盆腔肿瘤、息肉病、炎症性肠病等; (4)有以下情况: 6 mo内贫血; 6 mo内粪隐血阳性; 12 mo内直肠出血或便血; 非减肥原因体质量在6 mo内减轻5 kg以上; 近5年结肠镜检查史; 消化系统手术史。

1.2 方法 采用回顾性设计。从结肠镜检查室电子病历系统中提取符合条件患者的结肠镜检查相关资料, 检查前信息包括性别、年龄、现病史、手术史、家族史等。结肠镜检查由第二军医大学长海医院肛肠外科中级以上职称医师操作完成。所有结肠镜标本由第二军医大学长海医院病理科医师处理、分析、出具病理诊断。结肠镜检查报告由检查医师完成, 提取主要内容包括息肉的数目、大小、位置和病理类型, 肠道准备情况, 并记录并发症情况、检查医师姓名、检查时间。

按是否完成盲肠进镜分为盲肠进镜成功组和盲肠进镜失败组。组间平均年龄、性别比例、肠道准备质量和PDR进行比较。年龄从

40-69岁每10岁一组, <40 岁者归入一组, ≥ 70 岁归为一组, 共5组。肠道准备质量粗略分为两组: 检查中未出现明显影响观察的肠内容物, 归为“肠道准备优良”; 检查中出现影响观察的肠内容物, 肠镜报告中描述为粪水、糊样粪便、粪渣、成形便, 归为“肠道准备较差”。对组间不同年龄段的PDR进行比较。盲肠进镜失败原因采用描述性分析。

统计学处理 应用SPSS18.0软件(芝加哥, 伊利诺伊州SPSS软件公司)进行统计分析。计数资料差异应用 χ^2 检验, 计量资料差异应用Student-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况 2008-01/2010-09共行结肠镜检查27149人次, 排除有相关症状、既往病史、家族史及重复检查等情况后, 共有10164名受检者纳入研究, 无严重的并发症, 其中男5382例(53%), 女4782例(47%)。平均年龄51.2岁, 最小年龄18岁, 最大年龄97岁。完成全结肠镜检查9551例(94.0%), 平均年龄50.7岁; 未达到盲肠进镜613例(6.0%), 平均年龄58.8岁(表1)。组间平均年龄差异存在统计学意义($P<0.05$)。

2.2 组间特征比较 盲肠进镜成功组和盲肠进镜失败组受检者平均年龄、性别比例、肠道准备质量和检出息肉情况的比较如表1所示。盲肠进镜失败组受检者年龄显著低高于结肠检查组, 这与两组在年龄分布上体现出的差异相符合。两组在性别比例上无显著性差异。盲肠进镜成功组肠道准备质量显著优于盲肠进镜组。息肉检出率方面, 盲肠进镜失败组PDR显著高于盲肠进镜成功组, 相关原因将进一步分析。

2.3 盲肠进镜成功组、盲肠进镜失败组不同年龄段PDR比较 盲肠进镜成功组、盲肠进镜失败组各年龄组PDR情况如表2所示。完成全结肠镜检查PDR随年龄增长而升高, 盲肠进镜失败组PDR在各个年龄段均高于盲肠进镜成功组($P<0.05$), 而盲肠进镜失败组在60-69岁年龄组的PDR超出整体增长趋势。

2.4 盲肠进镜失败原因分析 导致盲肠进镜失败的原因如表3所示。占位性病变导致管腔狭窄(浸润癌)为最主要原因, 占比甚至超过肠道准备不佳(41.3% vs 24.0%), 这成为该组PDR显著高于盲肠进镜成功组的重要原因。这种情况下在有限的观察范围内(结肠远段)肠道准备质量往往较好, 故多按照肠道准备优良计算。盲肠

■创新亮点

国内的结肠镜研究整体上缺乏规范性, 由此导致研究间的可比性不佳。本研究着力应用国际上通行的概念, 定义研究人群, 较为规范地进行筛查类结肠镜研究, 数据量较大, 为此类研究在国内的规范开展提供了很好的借鉴。

应用要点

本研究结果显示国内的结肠镜检查在盲肠进镜率上还有提升空间, 而较高的进展期肿瘤检出则说明我国整体结直肠癌筛查开展状况较之国际水平差距明显, 需引起相关人士加以重视。

表 1 不同检查范围组间特征比较

各项特征	盲肠进镜		统计量	P值
	完成	未完成		
n	9551	613		
年龄(岁, mean ± SD)	50.73 ± 12.99	58.81 ± 15.94	14.71 ¹	0.00
性别(n)			1.48	0.22
男	5072	310		
女	4479	303		
肠道准备质量(n)			18.56	0.00
优良	7913	466		
欠佳	1638	147		
息肉(n)			181.39	0.00
有	2868	344		
无	6683	269		

¹年龄为t值, 其余为 χ^2 值。

表 2 不同检查范围、不同年龄组PDR比较 (%)

年龄组(岁)	盲肠进镜		χ^2 值	P值
	完成	未完成		
≤39	12.1	34.7	31.16	0.00
40-49	29.0	42.4	7.07	0.00
50-59	34.0	51.9	21.38	0.00
60-69	37.4	72.4	54.84	0.00
≥70	44.5	64.4	23.67	0.00

PDR: 息肉检出率。

表 3 盲肠进镜失败原因

原因	频率(n)	构成比(%)
占位	253	41.3
肠道准备欠佳	147	24.0
疼痛	109	17.8
结袢	33	5.4
屈曲	19	3.1
外压	17	2.8
不明	14	2.3
炎症	13	2.1
冗长	6	1.0
疝	2	0.3
合计	466	100.0

进镜失败但肠道准备良好时的相关原因如表4所示。其他原因还包括疼痛、肠镜结袢、肠道屈曲、肠腔受到外部压迫等。

3 讨论

3.1 盲肠进镜率在结肠镜质控中的价值 ADR作

表 4 肠道准备优良时盲肠进镜失败原因

原因	频率(n)	构成比(%)
占位	253	54.3
疼痛	109	23.4
结袢	33	7.1
屈曲	19	4.1
外压	17	3.6
不明	14	3.0
炎症	13	2.8
冗长	6	1.3
疝	2	0.4
合计	466	100.0

为结肠镜指控核心指标的意义和价值是结肠镜研究的热点之一, 保证ADR达到一定的标准能够有效控制间期癌(interval CRC)的发生^[7]。国内研究显示我国ARP进展期腺瘤发生率较欧美低而较亚洲其他国家高, 据此建议将筛查年龄定位55岁(美国为50岁)^[8]。

然而在ADR之前, CIR则是结肠镜质控更加基础的前提条件, 正如所有的ADR计算都是在完成全结肠检查的基础上进行的。盲肠进镜是进行全结肠检查的前提, 否则计算ADR和PDR都将是不准确的, 未能进行检查的近段结肠将存在遗留病变的可能。加之近期文献报道锯齿状腺瘤多见于结肠近段且结肠近段遗漏病变的几率高于远端, 盲肠进镜失败则必然成为间期癌发生的极大隐患^[9]。欧美指南都对CIR进行了明确的要求^[2,10]。Brahmania等^[11]研究指出三级医学中心对首次盲肠进镜失败病

例进行二次检查时可以达到97%的CIR, 这是在具有高级医师及其辅助团队、丰富设备配置的条件下完成的. 做好CIR质控是国内内镜中心当前应引起重视的问题.

3.2 导致盲肠进镜失败的常见原因及其意义
盲肠进镜不能达成使内镜医师面临一个棘手的问题, 即无法预测的漏检可能导致间期癌的发生. 既往文献报道的盲肠进镜失败率从4%-25%不等^[12-15], 且随着年龄增长这一比例从22%增长为33%^[16,17]. 引起盲肠进镜失败的主要原因包括结肠扭曲(尤乙状结肠)、严重的憩室病、阻塞性肿块和狭窄、肠袢固定或成角、术后黏连、痉挛、肠道准备不佳、女性、高龄和BMI过低^[18-20].

Brahmania等^[11]报道了加拿大圣保罗医院(三级医疗中心)对首次检查盲肠进镜失败的90例检查的检查情况, 二次检查的CIR达到了97%, 与其整体CIR相仿. 导致失败的主要原因包括结肠扭曲(30%)、疼痛(16%)、肠道准备欠佳(11%)、狭窄性疾病(10%), 而占位性病变导致的盲肠进镜失败仅占6%, 尚且是在包含了一定诊断性结肠镜检查的基础上得到的数据. 与之相比, 本研究CIR为94%稍显偏低, 样本人群中占位性病变比例过高(41.3%), 甚至超过了肠道准备欠佳的比例. 这种情况首先导致了盲肠进镜失败组的PDR偏高, 然而这并非常规情形. 很多导致盲肠进镜失败的原因同时也是息肉漏检的危险因素(结肠扭曲、疼痛、结肠镜结袢、肠道准备欠佳等), 尤其肠道准备欠佳与小息肉漏检明确相关^[21,22]. 样本中占位性病变(浸润癌)的大量检出还反映国内结肠镜筛查和CRC预防工作的不足之处. 样本中尚不包含受检原因为便血之类的肿瘤相关症状, 而是按照平均风险人群进行筛选, 按照国际文献报道平均风险人群PDR及CRC检出率均低于本研究. 由于欧美发达国家CRC筛查指南要求风险人群在一定年龄应该接受筛查肠镜(美国白人50岁), 病变检出率则相对较低且CRC预防效果较好, 国内由于无相关标准, 筛查肠镜(体检)因地域差异很大, 带有很大的随意性, 受检患者年龄偏高, 这都促使病变检出率尤其是浸润癌的检出率严重偏高.

3.3 研究局限性 本研究纳入了内镜数据库3年近10000例检查的资料进行回顾分析, 样本量较大, 代表性较好. 然而回顾性研究具有其天然缺陷, 回忆偏倚是无法避免的. 受检原因和

盲肠进镜失败原因的描述在部分记录中可能有失准确, 这将直接导致病变筛选失准. 本研究计划纳入ARP, 但就检查结果来看却并非如此. 仅浸润癌发病率便达到2.49%, 远远大于CRC在一般人群中的发病率. 这可能因为本组患者中实际上既包含有进行健康体检的无症状ARP和带有某些非特异性症状的ARP, 即包括有筛查肠镜和诊断性肠镜检查两大部分. 本课题组曾针对体检人群进行息肉/腺瘤检出率分析, 其研究对象均质性更好, 更加接近理论上的平均风险^[23]. 然而体检人群相对局限, 数量也十分有限, 难以进行大样本的分析. 本研究可能由于受检原因记录失准导致纳入了部分高风险人群, 然而这一点却更加接近临床实际情况, 结果具有一定的参考意义. 后续研究如能克服上述问题则有望得出更具价值的的数据以供临床参考.

■名词解释

平均风险人群(ARP): 无结直肠癌相关症状或预警症状、无结直肠癌和结直肠腺瘤性息肉病史及家族史、无遗传性结直肠癌和炎症性肠病病史的人群. 包括无任何消化系统症状的体检人群和出现非特异性症状或患有其他不增加结直肠息肉、肿瘤发病风险的其他疾病而进行结肠镜检查的受检者.

4 参考文献

- 1 Zuber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 2 Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Leighton JA, Lichtenstein D, Qureshi WA, Shen B, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546-557 [PMID: 16564851 DOI: 10.1016/j.gie.2006.02.002]
- 3 Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750 [PMID: 19240699 DOI: 10.1038/ajg.2009.104]
- 4 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-637 [PMID: 18838716]
- 5 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 481-483
- 6 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 541-549
- 7 Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-1308 [PMID: 12094842 DOI: 10.1053/j.gie.2002.03.010]

同行评价

本研究有一定的新颖性和科学性, 符合伦理要求, 本量较大, 其内容和结果有较大的实用价值。

- 10.1111/j.1572-0241.2002.05812.x]
- 8 梁荣, 于恩达, 朱伟, 高杰, 李兆申, 蔡全才. 大肠癌平均风险人群进展期肿瘤的年龄分布分析. 第二军医大学学报 2012; 33: 368-373
- 9 Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 760-777; quiz e54-e55 [PMID: 23267866 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.004]
- 10 European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar L, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo Cancela M, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Faulds Wood L, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lyng E, Mádaí S, Marinho J, Maučec Zakotnik J, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtui L, Peris Tuser M, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45: 51-59 [PMID: 23212726 DOI: 10.1055/s-0032-1325997]
- 11 Brahmania M, Park J, Svarta S, Tong J, Kwok R, Enns R. Incomplete colonoscopy: maximizing completion rates of gastroenterologists. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 589-592 [PMID: 22993727]
- 12 Anderson ML, Heigh RI, McCoy GA, Parent K, Muhm JR, McKee GS, Eversman WG, Collins JM. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 560-563 [PMID: 1397910]
- 13 Marshall JB, Barthel JS. The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 518-520 [PMID: 8365599]
- 14 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642 [PMID: 9024315]
- 15 Burtin P, Bour B, Charlois T, Ruget O, Calès P, Dauver A, Boyer J. Colonic investigations in the elderly: colonoscopy or barium enema? *Aging (Milano)* 1995; 7: 190-194 [PMID: 8541370]
- 16 Cady B, Persson AV, Monson DO, Maunz DL. Proceedings: Changing patterns of colorectal carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 422-426 [PMID: 4812761]
- 17 Sariego J, Byrd ME, Kerstein M, Sano C, Matsumoto T. Changing patterns in colorectal carcinoma: a 25-year experience. *Am Surg* 1992; 58: 686-691 [PMID: 1485701]
- 18 Cirocco WC, Rusin LC. Factors that predict incomplete colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 964-968 [PMID: 7656745]
- 19 Dafnis G, Granath F, Pählman L, Ekblom A, Blomqvist P. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 113-118 [PMID: 15733524 DOI: 10.1016/j.dld.2004.09.015]
- 20 Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR, Pollack BJ. Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2784-2787 [PMID: 11051348 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03186.x]
- 21 Lebowitz B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
- 22 Sherer EA, Imler TD, Imperiale TF. The effect of colonoscopy preparation quality on adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 545-553 [PMID: 22138085 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.022]
- 23 赵子夜, 李骏强, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉发现率与腺瘤发现率及其年龄分布情况: 三甲医院单中心回顾分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 64-68

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值

张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤

张正宝, 江苏联合职业技术学院南京卫生分院(南京卫生学校)护理系 江苏省南京市 210038

沈晓菲, 汪灏, 管文贤, 南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科 江苏省南京市 210008

傅双, 南京大学医学院附属鼓楼医院手术麻醉科 江苏省南京市 210008

张正宝, 副教授, 主要从事护理教育以及消化系统肿瘤术后并发症的诊疗及护理研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81372364

作者贡献分布: 张正宝主要负责课题的设计、数据的搜集整理和分析以及论文的撰写; 沈晓菲主要负责论文的撰写及数据的分析; 汪灏主要负责手术的实施及数据的搜集工作; 傅双主要负责参与手术的实施、数据的归纳总结; 管文贤负责手术的实施、整个课题的设计以及数据的分析工作, 并对论文的撰写提供指导。

通讯作者: 管文贤, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科。

guan-wx@163.com

电话: 025-68182098

收稿日期: 2014-12-13 修回日期: 2015-01-05

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

C-reactive protein is a predictive factor of anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery

Zheng-Bao Zhang, Xiao-Fei Shen, Hao Wang, Shuang Fu, Wen-Xian Guan

Zheng-Bao Zhang, Nursing Faculty, Nanjing Health Branch of Jiangsu Union Technical Institute, Nanjing 210038, Jiangsu Province, China

Xiao-Fei Shen, Hao Wang, Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Shuang Fu, Department of Anesthesia Operation, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
 Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372364

Correspondence to: Wen-Xian Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province,

China. guan-wx@163.com

Received: 2014-12-13 Revised: 2015-01-05

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the potential predictive role of C-reactive protein (CRP) in assessing anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery.

METHODS: We reviewed pre- and postoperative serum CRP in 124 patients who underwent laparoscopic surgery for colorectal cancer between January 2013 and January 2014. Patients with anastomotic leakage (group A, $n = 17$) were compared to those without (group B, $n = 107$). Patients with ongoing infections before surgery or with acquired infections other than leakage were excluded. Mean pre- and postoperative values of CRP were compared.

RESULTS: The average values of serum CRP were significantly higher in group A than in group B starting from the 2nd postoperative day (POD) until the diagnosis of leakage ($P < 0.001$). The cut-off value of 80 mg/L on the 3rd POD maximized the sensitivity (77%) and specificity (98%) of serum CRP in assessing the risk of leakage.

CONCLUSION: According to these results, an early and persistent elevation of CRP after laparoscopic surgery for colorectal cancer is a marker of anastomotic leakage. A cut-off value > 80 mg/L on POD3 maximizes sensitivity and specificity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

腹腔镜手术已取代传统开放手术, 成为目前治疗结肠直肠癌最为常用的手术方式。术后吻合口瘘是腹腔镜手术后最为严重的并发症之一, 早期的发现并进行干预往往能使患者受益, 然而目前尚缺乏行之有效的早期监测手段。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为急性炎症反应蛋白, 半衰期短, 且对于炎症较为敏感, 因此可能对于早期预测术后吻合口瘘有一定的价值。

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

■ 研发前沿

如何早期监测腹腔镜结直肠癌手术后吻合口瘘的发生, 一直是各位外科医生关注的热点。传统的诊断手段主要包括CT、血象、体温及腹部体征, 但明确诊断都需要较长的时间, 因此阻碍了早期的干预治疗。国外已经有文献报道, CRP在预测术后吻合口瘘方面的价值; 但在国内, 这一领域的研究尚属空白。

Key Words: C-reactive protein; Laparoscopic surgery; Colorectal surgery; Anastomotic leakage

Zhang ZB, Shen XF, Wang H, Fu S, Guan WX. C-reactive protein is a predictive factor of anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1017-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1017>

摘要

目的: 评估C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在预测腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘方面的价值。

方法: 本实验通过统计南京大学医学院附属南京鼓楼医院2013-01/2014-01行腹腔镜结直肠癌手术患者术前及术后不同时间点(术后第1、2、3、5、7天)血CRP水平, 对比分析术后吻合口瘘组与对照组患者CRP水平的差异。所有纳入统计的患者术前均无感染且术后未出现其他感染性并发症包括肺部感染、切口感染等, CRP的数值采用均值进行比较。

结果: 术后吻合口瘘组患者CRP水平在术后第1天开始上升, 在术后第2天显著高于对照组未出现吻合口瘘组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并且持续维持在较高水平直到明确诊断出术后吻合口瘘。进一步的分析术后不同时间点、不同水平CRP值, 我们发现术后第3天, 当CRP水平高于80 mg/L时, 其在预测术后吻合口瘘的敏感性(77%)及特异性(98%)上均有较好的体现(在排除其他炎症状态包括切口感染、肺部感染等后)。

结论: 本研究提示, 通过评估术后血CRP水平, 能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生。当患者术后第3天CRP值 > 80 mg/L时, 且在排除切口感染或肺部感染等其他感染性并发症后, 其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: C反应蛋白; 腹腔镜; 结直肠癌; 吻合口瘘

核心提示: 本文通过统计腹腔镜结直肠癌手术患者术前及术后不同时间点(术后第1、2、3、5、7天)血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 发现在排除其他感染性因素的前提下, 术后第3天CRP水平高于80 mg/L, 可预测吻合口瘘的发生, 相应的敏感性为77%, 特异性为98%。

张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤. C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 1017-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1017>

0 引言

结直肠癌是目前比较高发的一类恶性肿瘤, 随着人类生活质量的提高, 结直肠癌的发病率逐年上升^[1]。截至目前, 结直肠癌的发病机制仍不清楚, 可能与社会环境、高脂高蛋白饮食及遗传因素等相关。结直肠癌的治疗主要包括手术治疗及化疗^[2], 随着腔镜技术的日益成熟, 结直肠癌的手术方式由传统的开腹手术向腹腔镜手术转变^[3]。无论是开腹手术还是腔镜手术, 术后吻合口瘘是影响患者预后及生活质量的重要因素, 也是医务人员在术后所需要面对和处理的主要并发症, 早期发现和干预治疗吻合口瘘, 都能大大提高患者生活质量、减轻患者住院期间经济负担、缩短住院时间, 但是目前为止, 尚缺乏有效地监测手段来预测术后吻合口瘘的发生^[4,5]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为临床工作中能反映急性炎症的指标, 半衰期短, 检测简单, 因此对于术后吻合口瘘的监测, 或许能提供一定的帮助^[6,7]。本研究, 拟通过评估南京大学医学院附属南京鼓楼医院腹腔镜结直肠癌手术患者术后不同天数CRP值, 来推断其在预测术后吻合口瘘方面的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 以2013-01/2014-01在南京大学医学院附属鼓楼医院胃肠外科行腹腔镜结直肠癌手术患者124例作为研究对象(不包括中转开放的患者)。男74例, 女50例, 年龄34-79岁。患者均行术前检查, 并且病理证实为结直肠癌。术中均以吻合器吻合肠管, 且术后病理证实未见癌组织残留。患者均无严重肝、脑、心脏、肾、肺等疾病, 无远处转移, 严格把握腔镜手术适应证。术前患者均无感染, 血象[白细胞计数(white blood count, WBC) $< 10 \times 10^9/L$]、体温及CRP(< 4 mg/L)均未见异常。术后出现肺部感染、切口感染者也未纳入研究对象。

1.2 方法

1.2.1 基本情况 124例患者中, 共17例发生吻合口瘘, 发生率为13.71%。将发生吻合口瘘的17例患者分为吻合口瘘组(A组, $n = 17$), 其余107

■ 相关报道

国外的文献报道CRP水平在术后第3天高于148 mg/L时, 能较好的预测术后感染性并发症包括肺炎、盆腔脓肿及吻合口瘘等的发生; 更进一步的研究则提示CRP水平在术后第3天高于140 mg/L时, 预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘方面的价值最大。然而, 也有一些学者认为, 早期CRP水平的上升虽然在预测术后感染性并发症方面有重要的价值, 但是对于吻合口瘘的预测特异性较低。

表 1 吻合口瘘组与对照组基本信息对比

基本信息	吻合口瘘组	对照组
平均年龄(岁)	59.0	58.1
性别 n (%)		
男	10(58.8)	64(59.8)
女	7(41.2)	43(40.2)
切除肠段 n (%)		
左半结肠	6(35.3)	46(42.3)
右半结肠	2(11.8)	16(5.6)
横结肠	1(5.9)	3(2.8)
直肠	8(47.1)	51(47.7)

表 2 腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘组与对照组在术前、术后第1、2、3、5、7天血CRP水平均值差异对比 (mg/L)

分组	Pre	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
吻合口瘘组	2.5	37.9	75.2	113.8	107.7	114.5
对照组	2.4	33.1	39.6	52.0	41.1	22.8
P 值	0.4	0.06	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Pre: 术前; POD: 术后天数.

例作为对照组(B组, $n = 107$). 两组年龄、性别、发病至就诊时间上差异均无统计学意义, 具有可比性. 两组患者分别在术后1、2、3、5、7 d 检测血液中CRP值, 并进行比较分析.

1.2.2 吻合口瘘的诊断标准: 按照文献标准, 满足一下任何一条即可确诊为术后吻合口瘘: (1) 从骶前引流管甚至腹部切口处引流出肠内容物, 或肛门指诊触及瘘口; (2) 辅助检查有以下任何一项: 消化系造影可见造影剂从瘘口外渗或从引流管流出; CT见吻合口周围积气及肠壁不连续; (3) 再次手术证实为吻合口裂开.

统计学处理 使用SPSS18.0进行统计学分析, 组间比较采用 t 检验, 数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示; 评估CRP水平在预测术后吻合口瘘方面的价值通过敏感性及特异性来对比: 采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况对比 术后吻合口瘘组与对照组在年龄、性别、切除肠段上并差异没有统计学意义(表1), 具有可比性.

2.2 CRP水平对比 两组患者术前CRP水平没有显著性差异(表2); 术后第1天, 两组患者CRP水平都高于正常水平, 对照组患者血CRP水平在

术后第3天达到高值, 之后逐渐下降; 而吻合口瘘组患者CRP水平自术后第2天起显著上升, 在第3天达到高峰, 并且维持在相对较高水平直至明确诊断出术后吻合口瘘. 两组患者CRP水平间差异在术后第2、3、5、7天均具有统计学意义(表2).

2.3 CRP在预测术后吻合口瘘的敏感性 & 特异性比较 通过ROC曲线(图1), 我们发现术后第3天CRP水平在预测术后吻合口瘘的敏感性 & 特异性较术后第2天有一定的优势; 其中, 当患者在术后第3天CRP水平高于80 mg/L时, 在排除了切口感染、肺部感染等炎症状态后, 其在预测吻合口瘘方面的敏感性达到77%、特异性达到98%(表3).

3 讨论

腹腔镜结直肠癌手术患者, 术后出现吻合口瘘的发生率一般在20%左右. 吻合口瘘的发生, 一方面会影响患者术后生活质量, 另一方面也会增加患者经济负担、延长住院时间^[8,9]. 虽然随着医疗技术的发展, 术后吻合口瘘诊治水平越来越高^[10], 死亡率逐年下降, 但是在对术后监测吻合口瘘的发生方面, 仍然缺乏有效地手段, 这主要是由于在术后早期(尤其是术后4 d内), 吻合口瘘往往缺乏特异性地临床表现; 而

■ 创新盘点

国外的文献对于CRP在预测腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘方面的价值尚有争议, 并且国外的患者术前及术后CRP水平均高于国内患者(可能与国外高脂饮食有关), 因此即使CRP能早期预测术后吻合口瘘, 单纯的借鉴国外的数据结果, 可能并不适用于我国医务人员对于术后吻合口瘘方面的早期诊疗; 此外, 值得注意的是国内对于此领域的研究亦尚属空白. 因此, 本文针对国内患者、进行单中心的统计分析, 评估患者术后CRP水平在预测吻合口瘘方面的价值, 从而为国内同行针对腹腔镜结直肠癌手术术后吻合口瘘的诊疗, 提供一定的理论依据与帮助.

■ 应用要点

本研究提示, 通过评估术后血CRP水平, 能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生. 当患者术后第3天CRP值 $> 80 \text{ mg/L}$ 时, 且在排除切口感染、肺部感染及盆腔脓肿等其他感染性并发症后, 其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大, 敏感性 & 特异性均较高.

■ 名词解释

C反应蛋白(CRP): 是一种急性时相反应蛋白, 半衰期约为19 h, 由肝细胞在炎症细胞因子的刺激下产生。在机体急性感染状态下, 血液内的CRP水平会迅速上升, 而当感染得到一定程度的控制后, CRP又会迅速下降, 此外其不受年龄、性别、妊娠、高球蛋白血症等因素的影响, 并且先于血象、体温等出现改变, 因此CRP是反应机体组织感染、炎症状态较为敏感的指标。

表 3 腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘组患者, 不同水平CRP在预测吻合口瘘的敏感性 & 特异性比较(%)

CRP(mg/L)	术后第2天		术后第3天	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
30	100	30	100	23
40	94	34	100	40
60	53	75	94	58
80	47	99	77	98
100	30	100	71	99
110	11	100	59	99

CRP: C反应蛋白。

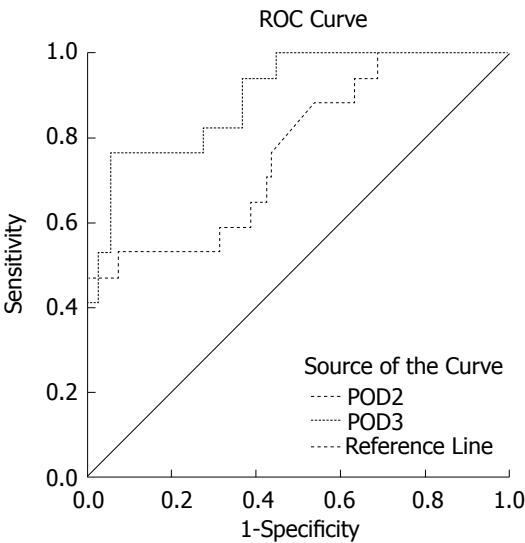


图 1 吻合口瘘组患者在术后第2、3天, CRP水平预测吻合口瘘的敏感性 & 特异性曲线. POD: 术后天数。

早期发现术后吻合口瘘并进行干预, 往往又能对吻合口瘘的治疗提供极大地帮助, 因此, 如何通过早期检测发现术后吻合口瘘, 一直是目前学者们关注的热点^[4,11,12]。

CRP作为一种急性时相反应蛋白, 半衰期相对较短, 约为19 h, 由肝细胞在炎症细胞因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的刺激下产生^[13]。在机体急性感染状态下, 血液内的CRP水平会迅速上升, 而当感染得到一定程度的控制后, CRP又会迅速下降, 此外其不受年龄、性别、妊娠、高球蛋白血症等因素的影响, 并且先于血象、体温等出现改变, 因此CRP是反映机体组织感染、炎症状态较为敏感的指标。文献报道^[14]提示, 吻合口瘘的发生与吻合口处缺血、组织再灌注不足密切相关, 而缺血、再灌注不足这一过程本身会引起全

身性的炎症反应, 此外, 肠道内存在多种病原微生物, 在吻合口处缺血过程中, 黏膜屏障的缺损更会促进全身炎症反应^[15], 因此运用CRP这一炎症指标早期预测吻合口瘘, 可能有着重要的价值。

我们的研究发现, 术后吻合口瘘组患者的CRP水平逐渐上升, 一般在术后第3天达到高峰, 在术后第5天略有下降, 而在术后第7天, 又再次出现高峰, 持续维持在较高水平。因此, CRP水平在早期即呈现上升状态, 并且一直延续直到明确诊断出术后吻合口瘘。进一步的分析指出, 根据术后第3天患者CRP水平, 能够相对有效、便捷的预测吻合口瘘的发生: 在术后第3天, 患者CRP值达到80 mg/L时, 预测术后吻合口瘘的敏感性达到77%、特异性达到98%。因此, 本研究结果提示, 通过早期监测CRP水平, 能对发现术后吻合口瘘提供重要的价值。

本研究提示, 通过评估术后血CRP水平, 能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生。当患者术后第3天CRP值>80 mg/L时, 且在排除切口感染或肺部感染等其他感染性并发症后, 其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大。

4 参考文献

- 1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409ott-7-1817]
- 2 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312 [PMID: 23177514 DOI: S0140-6736(12)61900-X]
- 3 Baek JH, Lee GJ, Lee WS. Comparison of long-term oncologic outcomes of stage III colorectal cancer following laparoscopic versus open surgery. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 8-14 [PMID: 25553319 DOI: 10.4174/astr.2015.88.1.8]
 - 4 Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 95-109 [PMID: 23992097 DOI: 10.1111/codi.12411]
 - 5 Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH, Bollen TL, van Ramshorst B, Boerma D. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 437-445 [PMID: 23239374 DOI: 10.1007/s00384-012-1623-3]
 - 6 Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4168-4177 [PMID: 22805866 DOI: 10.1245/s10434-012-2498-9]
 - 7 Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. [Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections]. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45: 1488-1494 [PMID: 22241211 DOI: S0080-62342011000600030]
 - 8 Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 14-26 [PMID: 24600507 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i2.14]
 - 9 Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg* 2014; 259: 930-938 [PMID: 24045445 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f2fc]
 - 10 Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan Med J* 2012; 59: B4420 [PMID: 22381097]
 - 11 Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athys P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 808-814 [PMID: 20049435 DOI: 10.1007/s00268-009-0367-x]
 - 12 Pedersen T, Roikjær O, Jess P. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J* 2012; 59: A4552 [PMID: 23290288]
 - 13 Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1499-1507 [PMID: 17639424 DOI: 10.1007/s00384-007-0354-3]
 - 14 Scepanovic MS, Kovacevic B, Cijan V, Antic A, Petrovic Z, Asceric R, Krdzic I, Cuk V. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 541-547 [PMID: 23619713 DOI: 10.1007/s10151-013-1013-z]
 - 15 Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1405-1413 [PMID: 21701807 DOI: 10.1007/s00384-011-1262-0]

■同行评价
研究有一定的新
颖性和科学性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



分级心理护理对结直肠癌手术患者负性情绪和希望水平的影响

唐红梅, 李文美, 孟文霄

■背景资料

随着传统生物学模式向生物-心理-社会医学模式的转变, 人的心理因素对疾病预后的影响越来越受到重视, 心理护理已经成为护理工作中的一个必不可少的部分。分级心理护理模式是参照临床分级护理而制定的一种根据患者的心理状态给予不同级别的心理护理模式, 可减少心理护理的盲目性, 提高护理效率与质量。

唐红梅, 孟文霄, 潍坊医学院附属医院医疗保险处 山东省潍坊市 261031

李文美, 潍坊医学院附属医院肛肠外科 山东省潍坊市 261031
唐红梅, 主管护师, 主要从事护理的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由唐红梅与李文美设计; 研究过程由唐红梅、李文美及孟文霄操作完成; 所用新试剂及分析工具由李文美提供; 数据分析由唐红梅、李文美及孟文霄完成; 本文写作由唐红梅、李文美及孟文霄完成。

通讯作者: 唐红梅, 主管护师, 261031, 山东省潍坊市奎文区虞河路2428号, 潍坊医学院附属医院医疗保险处。

tzm1965@qq.com

电话: 0536-3081321

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-08

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Effect of hierarchical psychological nursing on negative emotions and hope in colorectal cancer patients undergoing surgery

Hong-Mei Tang, Wen-Mei Li, Wen-Xiao Meng

Hong-Mei Tang, Wen-Xiao Meng, Division of Medical Insurance, the Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, Shandong Province, China
Wen-Mei Li, Department of Anal & Intestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Mei Tang, Nurse-in-Charge, Division of Medical Insurance, the Affiliated Hospital of Weifang Medical University, 2428 Yuhe Road, Kuiwen District, Weifang 261031, Shandong Province, China. tzm1965@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-08

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the effect of hierarchical psychological nursing on negative emotions and hope in colorectal cancer patients undergoing surgery.

METHODS: Eighty colorectal cancer patients undergoing surgery from June 2012 to June 2014 were selected as an observation group, and 80 colorectal cancer patients undergoing operation from June 2010 and May 2012 comprised a control group. Patients in the control group were given conventional nursing, while the observation group was given hierarchical psychological nursing on the basis of conventional nursing. The scores of self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), the Herth hope index (HHI), and nursing job satisfaction scale were compared between the two groups at admission and discharge. The length of hospital stay and total medical costs were also compared.

RESULTS: At the time of discharge, the scores of SAS and SDS in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.001$). The total score and scores of every dimension of HHI and the score of nursing job satisfaction scale in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The length of hospital stay and total medical costs in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.001$).

CONCLUSION: Hierarchical psychological nursing could significantly reduce the negative emotions and improve hope levels in colorectal cancer patients undergoing surgery, thereby promoting rehabilitation and improving the quality of nursing.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

Key Words: Hierarchical psychological nursing; Colorectal cancer; Negative emotions; Hope

1022-1027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1022.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1022>

Tang HM, Li WM, Meng WX. Effect of hierarchical psychological nursing on negative emotions and hope in colorectal cancer patients undergoing surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1022-1027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1022.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1022>

摘要

目的: 探讨分级心理护理对结直肠癌手术患者负性情绪和希望水平的影响。

方法: 选取2012-06/2014-06于潍坊医学院附属医院行手术治疗的结直肠癌患者80例, 归为观察组, 并选取2010-06/2012-06期间于潍坊医学院附属医院行手术治疗的结直肠癌患者80例, 归为对照组。对照组给予常规护理, 观察组在此基础上给予分级心理护理。比较两组患者入院时与出院时的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、Herth希望量表(Herth hope index, HHI)、护理工作满意度量表的评分, 并比较两组的住院时间以及住院总费用。

结果: 出院时, 观察组的SAS、SDS评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), HHI各维度评分及总分、护理工作满意度量表评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的住院时间与总费用明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$)。

结论: 分级心理护理可明显降低结直肠癌手术患者的负性情绪, 提高希望水平, 最终达到促进患者康复、提高护理质量的目的, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 分级心理护理; 结直肠癌; 负性情绪; 希望水平

核心提示: 本研究将症状自评量表(symptom check list-90)的评分结果作为分级依据, 根据对患者心理状况给予一级、二级、三级心理干预, 减少护士在实施过程中的盲目性, 提高了护理效率, 显著消除了患者的负性情绪, 提高希望水平及护理质量, 达到促进康复的目的。

唐红梅, 李文美, 孟文霄. 分级心理护理对结直肠癌手术患者负性情绪和希望水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6):

0 引言

随着传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变, 人的心理因素对疾病预后的影响越来越受到重视, 心理护理已经成为护理工作中的一个必不可少的部分, 但相对于患者的心理需求而言, 我国的心理护理发展仍然较慢, 常规的心理护理千篇一律, 缺乏针对性, 不论心理问题的轻重缓急, 均采用泛泛而谈的心理疏导。分级心理护理模式是参照临床分级护理而制定的一种根据患者的心理状态给予不同级别的心理护理模式, 可减少心理护理的盲目性, 提高护理效率与质量。随着生活方式的改变, 结直肠癌的发病率呈逐渐上升的趋势^[1,2], 虽然以手术为主的综合治疗已大大改善患者的预后^[3], 但对癌症的恐惧感还是常引起患者的焦虑、抑郁等负面情绪, 威胁患者的希望并使其对未来失去信心。潍坊医学院附属医院肛肠外科自2012-06起在常规护理基础上给予结直肠癌手术患者分级心理护理, 效果令人满意, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-06/2014-06于潍坊医学院附属医院行手术治疗的结直肠癌患者80例, 归为观察组, 并选取2010-06/2012-05于潍坊医学院附属医院行手术治疗的结直肠癌患者80例, 归为对照组。入选标准: (1)根据病理结果确诊为结直肠癌, 均为首发患者; (2)既往无恶性肿瘤史及腹部手术史。排除标准: (1)存在视听功能障碍或有精神疾病史, 无法进行沟通交流; (2)合并严重的心、肺、肝、肾等器官功能不全; (3)急性出血、穿孔或肠梗阻等急诊手术者。观察组中男50例, 女30例, 年龄25-68岁, 平均51.2岁±19.6岁, 文化程度: 小学及以下23例, 初中或高中37例, 大学及以上20例, 结肠癌36例, 直肠癌44例, 肿瘤分期: Dukes A期17例, B期30例, C期29例, D期4例, 手术方式: 开腹手术41例, 腹腔镜手术35例, 中转开腹4例; 对照组中男52例, 女28例, 年龄24-69岁, 平均52.3岁±20.2岁, 文化程度: 小学及以下25例、初中或高中36例、大学及以上19例, 结肠癌34例、直肠癌46例, 肿瘤分期: Dukes A期15例、B期31例、C期29例、D期5例, 手术方式: 开腹手术55例、

■ 研究前沿

随着生活方式的改变, 结直肠癌的发病率呈逐渐上升的趋势, 虽然以手术为主的综合治疗已大大改善患者的预后, 但患者常因对癌症及手术的担忧或恐惧、身体形象发生改变引起焦虑、抑郁等负面情绪, 威胁患者的希望并使其对未来失去信心, 故有必要对术后患者进行心理干预。

■ 相关报道

刘鑫等人的研究提示分级心理护理能显著心胸外科手术患者术后的焦虑、抑郁等负面心理, 提高患者的术后睡眠质量。

■ 创新亮点

本研究在国内首次对结直肠癌术后患者应用分级心理护理干预方法, 根据对患者心理状况及相关症状的轻重缓急的评估结果, 给予不同级别的心理干预, 显著降低了患者的负性情绪, 提高希望水平, 最终达到促进患者康复、提高护理质量的目的。

腹腔镜手术20例、中转开腹5例。两组的性别、年龄、文化程度、病情、手术方式等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组给予常规的围手术期护理, 包括术前胃肠道准备、术后饮食护理、造口护理、心理护理等, 与患者进行交流并进行心理疏导。观察组在此基础上给予分级心理护理, 在参考以往的文献[4], 并结合我科的实际情况后, 本研究决定采用症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)作为心理状况的评估工具, SCL-90量表包括躯体化、强迫症状、人际关系等9个分量表, 共90个项目, 每个项目采用1-5分评分制, 1分代表“自觉无该项问题”, 5分代表“自觉该症状十分严重, 对被试者影响严重”, 评分越高, 症状越重。根据患者入院时的评分结果分别给予三级、二级或一级心理护理。

三级心理护理: 对SCL-90总得分 ≤ 159 分, 各项目评分均 ≤ 2 分, 且无明显焦虑、抑郁等负性情绪的患者进行三级心理护理。此级患者的心理状况较稳定, 以共性心理护理为主, 即采用适用于大多数患者的心理护理措施, 包括为患者提供一个适宜的治疗环境, 亲切与患者及其家属交谈, 建立一个良好的护患关系, 理解其心态, 采用鼓励性、安慰性、暗示性语言等帮助患者树立治疗信心, 提高其希望水平。虽然此级患者入院时无心理问题, 个体心理护理不是重点, 但心理是动态变化的, 责任护士在护理过程中也及时了解其心理变化, 必要时采取相应的护理干预措施。

二级心理护理: 对SCL-90总得分160-250分, 各项目评分均 ≤ 3 分, 且至少有一个项目评分为3分, 但数量 ≤ 7 个, 有较明显的焦虑、抑郁等负性情绪的患者进行二级心理护理。此级患者有一定的心理障碍, 在共性心理护理的基础上需要进行个性心理护理, 首先根据SCL-90量表的评分结果了解患者主要发生哪些负性情绪, 并与患者多进行沟通, 每天至少保持20-30 min的交流时间, 了解其负性情绪的原因, 并相应地进行健康教育。并且对患者家属进行健康教育, 鼓励患者的家属参与到患者的护理中, 协助护士给患者进行心理支持, 同时促进同类患者之间的良性交流, 进一步增强患者的社会支持。

一级心理护理: 对SCL-90总得分 ≥ 251 分, 至少有一个项目评分 >3 分, 有7个以上的项目的评分 >2 分, 有非常明显的焦虑、抑郁等负性情绪, 甚至出现自伤或伤人的想法或行为的患者进行二级心理护理。此级患者具有严重的心理障碍, 责任护士应紧急处理患者的当前问题, 重点进行护理干预, 特别是对于有自杀企图的患者应尽可能陪伴在其身旁, 防止发生意外, 耐心与其进行交流, 了解其负性情绪的原由, 及时给予心理支持, 并尽快了解患者的各种社会关系, 调动一切可以利用的社会支持资源来给予关心与帮助, 例如部分患者因其配偶或子女不在其身边, 甚至远离患者本人, 导致其有自杀念头, 此时护士因积极联系其亲友来院探视, 陪伴在其身边, 以此消除其自杀企图。此外, 责任护士应采用各种帮助患者正确认识病情, 用通俗易懂的语言想向患者解释结直肠癌的基本知识及诊治进展, 采用视频资料、专家讲座、病友交流等方式帮助患者建立正确认识, 逐渐消除负性情绪, 使患者产生战胜病魔的希望, 提高希望水平。

1.2.2 评价指标: 负性情绪: 所有患者分别于入院时、出院后分别采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)与抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行评价患者的焦虑、抑郁状况。SAS和SDS两个量表均有20个条目, 每项1-4分, 20个条目的分数相加为总分, 总分乘以1.25后取整为标准分, 标准分 >50 分分别表示有焦虑和抑郁倾向, 分数越高, 倾向越重^[5]。

希望水平: 采用Herth希望量表(Herth hope index, HHI)的中文版评价患者的希望水平, HHI包括对现实与未来的积极态度(T)、采取的积极行动(P)、与他人保持亲密的关系(I)三个维度, 每个部分各有4个条目, 共12个条目, 每个条目采取4级评分法, 1-4分分别代表非常不同意、不同意、同意、非常同意, 总分越高, 希望水平越高^[6]。

住院情况及护理质量: 比较两组患者的住院时间及住院总费用。出院前, 采用艾瑞克森制定的护理工作满意度量表评价患者住院期间的护理质量, 该量表包括12个条目和1个整体满意度评价两部分, 每个条目采取7级评分法, 0分代表与期望值相差极大, 6分代表高出期望值极多, 总分越高提示护理质量越好^[7]。

表 1 两组入院时与出院时负性情绪的比较 ($n = 80$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	入院时	出院时	入院时	出院时
观察组	62.1 \pm 6.7	41.7 \pm 8.0	63.4 \pm 7.1	42.6 \pm 7.3
对照组	63.5 \pm 7.2	47.8 \pm 9.6	65.2 \pm 8.0	48.6 \pm 9.2
t 值	1.273	4.366	1.505	4.569
P 值	0.205	<0.001	0.134	<0.001

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 2 两组入院时与出院时HHI各维度评分及总分比较 ($n = 80$, mean \pm SD, 分)

分组	入院时				出院时			
	T	P	I	总分	T	P	I	总分
观察组	8.4 \pm 1.7	8.1 \pm 1.8	8.3 \pm 2.0	24.8 \pm 2.4	12.5 \pm 1.4	12.1 \pm 1.5	12.3 \pm 1.5	36.9 \pm 2.0
对照组	8.2 \pm 1.9	8.0 \pm 2.0	8.1 \pm 1.8	24.3 \pm 2.5	12.0 \pm 1.6	11.5 \pm 1.8	11.8 \pm 1.6	35.3 \pm 2.3
t 值	0.702	0.332	0.665	1.290	2.104	2.290	2.039	4.695
P 值	0.484	0.740	0.507	0.199	0.037	0.023	0.043	<0.001

HHI: Herth希望量表; T: 现实与未来的积极态度; P: 采取的积极行动; I: 与他人保持亲密的关系。

表 3 两组的住院情况与护理质量比较 ($n = 80$, mean \pm SD)

分组	住院时间(d)	住院总费用(元)	护理工作满意度量表评分(分)
观察组	7.54 \pm 3.10	3982.4 \pm 516.2	60.1 \pm 6.9
对照组	9.67 \pm 3.68	4368.9 \pm 563.7	54.7 \pm 7.8
t 值	3.959	4.523	4.638
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

统计学处理 所有资料均采用SPSS16.0统计学软件进行统计分析, 计量资料若呈正态分布, 则以mean \pm SD表示, 用 t 检验, 否则以中位数(四分位数间距), 用非参数检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入院时与出院时负性情绪的比较 结果表明, 入院时, 两组的SAS与SDS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。出院时, 观察组的SAS与SDS评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$)(表1)。

2.2 两组入院时与出院时希望水平的比较 结果表明, 入院时, 两组的HHI各维度评分及总分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。出院时, 观察组的HHI各维度评分及总分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义

($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组的住院情况与护理质量比较 结果表明, 观察组的住院时间与总费用明显低于对照组, 护理工作满意度量表评分明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.001$)(表3)。

3 讨论

3.1 分级心理护理通过个体化的心理护理帮助患者降低负性情绪 结直肠癌不仅可以影响患者的生理功能, 排便习惯发生改变, 并且对心理功能产生影响, 患者常因对癌症及手术的担忧或恐惧、身体形象发生改变引起焦虑、抑郁等负性情绪, 心理负担较重, 影响了患者的医疗决策, 从而影响了疾病的预后^[8-10]。常规的心理护理模式的缺乏针对性, 大多千篇一律, 不能根据患者的具体情况进行个体化的干预, 且无实施过程缺乏规范性, 护士常不知如

应用要点

本研究具有一定的临床实用价值, 近年来结直肠癌的发病率逐年升高, 虽然外科手术可大大改善患者的预后, 但患者常因对癌症及手术的担忧或恐惧, 患者的希望水平较低, 容易对未来失去信心, 对患者进行心理干预是十分必要的, 但是患者的心理障碍程度有轻重之分, 为了提高护理效率及质量, 有必要进行针对性的心理护理。

■ 名词解释

分级心理护理: 指参照临床分级护理而制定的一种根据患者的心理状态给予不同级别的心理护理模式, 可减少心理护理的盲目性, 提高护理效率与质量。

何开展有效的心理护理, 只能泛泛而谈地进行劝慰, 使心理护理常流于形式^[11]。分级心理护理是近年来提出的一个心理护理模式, 他最大的特点就是可根据对患者心理状况及相关症状的轻重缓急的评估结果, 给予不同级别的心理干预, 本研究将SCL-90的评分结果作为分级依据, 对心理状态较稳定、无或仅有轻度心理问题的患者给予三级心理护理, 对心理状态不稳、存在一定心理问题的患者给予二级心理护理, 对心理状态极差、存在严重心理问题的患者给予一级心理护理, 通过这种个体化心理干预方案可减少护士在实施过程中的盲目性, 提高了护理效率, 帮助患者消除负性情绪, 并且在干预过程中根据心理评估结果制定相应的对策, 有所侧重, 逐渐降低负性情绪。如患者因对手术过程不了解, 误以为手术风险极高, 拒绝进行手术, 此时护士应该通过讲解成功案例或请手术成功的患者现身说法等方式逐渐消除患者对手术的恐惧感。结果表明, 出院时, 观察组的SAS与SDS评分均显著低于对照组($P<0.001$)。可见, 与常规心理护理相比, 分级心理护理通过个体化的心理干预能更有效地降低负性情绪。

3.2 分级心理护理通过改变患者的应对方式, 增强其社会支持, 提高希望水平 随着诊治技术的不断发展, 结直肠癌的早期诊断率逐渐提高, 以手术为主的综合治疗可明显改善患者的预后, 但多数人们依然对癌症的预后持悲观态度, “谈癌色变”, 希望水平普遍较低。希望是影响患者的心理健康的一个重要的内部源泉, 尤其是对于癌症患者而言, 希望影响了患者的心理及行为, 强烈的希望能提高患者的治疗依从性, 减轻其痛苦, 缓解应激状态, 影响其预后。目前国内的希望研究仍处于起步阶段, 常规心理护理模式也不关注患者的希望水平, 针对性较差, 护士也常常不知如何去提高患者的希望水平。以往的研究^[12]结果表明, 希望水平与患者的应对方式及社会支持密切相关。本研究采取分级心理护理模式进行心理干预, 根据心理评估结果给予不同级别的心理护理, 给予三级心理护理的患者的希望水平一般较高, 以共性心理护理为主, 重点进行健康教育即可继续提高其希望水平; 给予二级心理护理的患者的希望水平较低, 此时应改变患者的应对方式(内部源泉)及社会支持(外部支持), 从内外两种途径共同提高希望水平, 如通过健康手册、视频

资料、专家讲座等方式给患者进行健康宣教, 也可以请手术成功的病友现身说法, 鼓励患者采取以解决问题为主的应对方式, 积极参与治疗, 而不能逃避癌症, 并且通过对患者的亲友进行健康宣教, 鼓励亲友来探视、鼓励患者, 增强患者的社会支持; 给予一级心理护理的患者的希望水平非常低, 甚至出现自杀倾向, 此时护士应尽可能在其身旁, 了解其心理问题的原因, 尽可能争取患者所能得到的一切社会支持来帮助患者消除错误观念, 增强希望水平。结果表明, 出院时观察组的HHI各维度评分及总分均显著高于对照组($P<0.05$)。可见与常规心理护理相比, 分级心理护理进行针对性的心理干预, 改变患者的应对方式与社会支持, 提高希望水平。

3.3 分级心理护理通过改变负性情绪与希望水平, 促进患者的康复, 提高护理质量 随着医学模式的转变, 心理因素对人的生理功能的影响越来越受到重视, 尤其是对于癌症患者而言, 心理状况可影响患者的治疗与康复, 改善患者的心理健康对癌症的康复具有重要意义^[13]。但长期以来, 开展心理护理的重要性与盲目性的冲突始终困扰着护士, 国内缺乏一个操作性强的心理护理模式, 由于国内多数医院的护患比例均较低, 护士的工作量大, 常规的心理护理缺乏针对性, 心理干预常流于形式。分级心理护理近年来越来越受到重视, 其临床效果均较满意^[14,15]。本研究根据患者的心理问题给予不同级别的心理干预, 轻者仅给予共性心理护理, 重者在此基础上给予针对性的心理干预, 心理障碍越重, 给予心理护理的时间越长, 追根溯源, 从根本上改善患者的负性情绪, 并通过内外途径提高希望水平, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高治疗的依从性, 促进患者术后的康复, 提高护理质量。结果表明, 观察组的住院时间与总费用明显低于对照组, 护理工作满意度量表评分明显高于对照组($P<0.001$)。

总之, 分级心理护理根据结直肠癌手术患者的心理状况给予不同级别的心理干预方案, 明显改善患者的负性情绪, 提高希望水平, 最终达到促进患者康复、提高护理质量的目的, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 Chen HM, Weng YR, Jiang B, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Fang JY. Epidemiological study of colorectal adenoma and cancer in symptomatic

- patients in China between 1990 and 2009. *J Dig Dis* 2011; 12: 371-378 [PMID: 21955430 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00531.x]
- 2 Saif MW, Chu E. Biology of colorectal cancer. *Cancer J* 2010; 16: 196-201 [PMID: 20526096 DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181e076af]
 - 3 Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD003432 [PMID: 18425886 DOI: 10.1002/14651858.CD003432.pub2]
 - 4 杨敏. 心胸外科成年择期大手术患者分级心理护理模式的探讨. 长沙: 中南大学, 2009: 1-108
 - 5 韩阳. 术前集中护理管理对择期大手术患者负性情绪的影响. *现代医学* 2014; 42: 1254-1256
 - 6 王佳. 糖尿病患者家庭功能、希望水平与授权能力的量性与质性研究. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013: 1-78
 - 7 曹艳君, 李文玉, 谢强丽, 周润. 冠状动脉旁路移植患者围术期分级心理护理的实施与效果. *解放军护理杂志* 2013; 30: 9-11, 20
 - 8 Simmons LA. Self-perceived burden in cancer patients: validation of the Self-perceived Burden Scale. *Cancer Nurs* 2007; 30: 405-411 [PMID: 17876187 DOI: 10.1097/01.NCC.0000290816.37442.af]
 - 9 Baillie L. Mixed-sex wards and patient dignity: nurses and patients perspectives. *Br J Nurs* 2008; 17: 1220-1225 [PMID: 18974690 DOI: 10.12968/bjon.2008.17.19.31461]
 - 10 Zhang MF, Zheng MC, Liu WY, Wen YS, Wu XD, Liu QW. The influence of demographics, psychological factors and self-efficacy on symptom distress in colorectal cancer patients undergoing post-surgical adjuvant chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 89-96 [PMID: 25227458 DOI: 10.1016/j.ejon.2014.08.002]
 - 11 刘鑫. 分级心理护理对心胸外科手术患者术后焦虑、抑郁及睡眠质量的影响. *中华现代护理杂志* 2014; 20: 2368-2370
 - 12 张静. 癌症化疗患者希望水平与应对方式、社会支持关系的研究. 北京: 中国协和医科大学, 2006: 1-72
 - 13 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 885-889
 - 14 牛星. 分级心理行为干预对中晚期癌症患者疼痛的影响. *护理学杂志* 2013; 28: 71-72
 - 15 任秀芹, 吴贤翠, 沈新梅. 分级心理干预对肿瘤患者PICC置管成功率和疼痛的影响. *护理学报* 2012; 19: 74-76

同行评价

分级心理护理根据结直肠癌手术患者的心理状况给予不同级别的心理干预方案, 明显降低患者的负性情绪, 提高希望水平, 最终达到促进患者康复、提高护理质量的目的, 值得临床推广. 本文结合临床, 也为进一步研究其机制提出了一定的方向.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



幽门螺杆菌所致复发性口腔溃疡与消化系溃疡的相关性

陈丹宇, 王 铿

■背景资料

幽 门 螺 杆 菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是导致复发性口腔溃疡的主要原因, 但是对于 *H. pylori* 导致的复发性口腔溃疡和消化系溃疡的关系一直是临床医师研究的重点。因此, 加强二者的相关性研究在临床中具有重要的意义。

陈丹宇, 海南医学院附属医院口腔科 海南省海口市 570102

王 铿, 海南医学院附属医院消化内科 海南省海口市 570102

陈丹宇, 副主任技师, 主要从事口腔内科方面工作及研究。

作者贡献分布: 此文主要由陈丹宇完成; 研究过程由陈丹宇与王铿操作完成; 试剂的提供与数据分析由陈丹宇与王铿完成; 本论文写作由陈丹宇完成。

通讯作者: 陈丹宇, 副主任技师, 570102, 海南省海口市龙华路33号海医广场二楼, 海南医学院附属医院口腔科。

chendanyuyoux@163.com

电话: 0898-66772248

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-08

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Association between recurrent oral ulcers and gastrointestinal ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection

Dan-Yu Chen, Keng Wang

Dan-Yu Chen, Department of Stomatology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Keng Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Correspondence to: Dan-Yu Chen, Associate Chief Technician, Department of Stomatology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, the Second Floor, Sea Medical Plaza, 33 Longhua Road, Haikou 570102, Hainan Province, China. chendanyuyoux@163.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-08

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To investigate the relevance among *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, recurrent oral ulcers and peptic ulcers.

METHODS: One hundred and ten patients with recurrent oral ulcers (group A) and 120 patients

with peptic ulcers treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were included. *H. pylori* status in the saliva and gastric mucosa was detected, and association among *H. pylori* infection, recurrent oral ulcers and peptic ulcers was then analyzed.

RESULTS: The rate of *H. pylori* infection in the gastric mucosa was 45.5% in group A and 94.2% in group B ($P < 0.05$). The rates of *H. pylori* infection in the gastric mucosa in patients with superficial or erosive gastritis, gastric ulcers, duodenal ulcers and complex ulcers were 93.3%, 100.0%, 90.0%, and 95.6%, respectively, and the corresponding rates in the saliva were 51.7%, 60.0%, 60.0%, and 20.0% ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a possible link between *H. pylori* infection in the mouse and in the gastrointestinal tract, and whether recurrent oral ulcers caused by *H. pylori* infection causes gastrointestinal ulcers needs to be further studied.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Recurrent oral ulcers; Peptic ulcer; Association

Chen DY, Wang K. Association between recurrent oral ulcers and gastrointestinal ulcers caused by *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1028-1031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1028.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1028>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与复发性口腔溃疡、消化系

■同行评议者

吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

溃疡的临床相关性.

方法: 选取2012-01/2013-12海南医学院附属医院110例复发性口腔溃疡患者为A组, 120例消化系溃疡患者为B组, 检测两组唾液与胃黏膜*H. pylori*的情况, 分析其相关性.

结果: A组 vs B组胃黏膜中的*H. pylori*检出率(45.5% vs 94.2%), 差异有统计学意义; 浅表或者糜烂胃炎、复合溃疡和胃溃疡以及十二指肠溃疡胃内 vs 口腔*H. pylori*检出率(93.3%、100.0%、90.0%、95.6% vs 51.7%、60.0%、60.0%、20.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 口腔、消化系之间的*H. pylori*具有相互转移的情况, 而复发性口腔溃疡口腔*H. pylori*感染是否导致消化系溃疡的发生与再感染需要临床中进一步的试验研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 复发性口腔溃疡; 消化系溃疡; 相关性

核心提示: 口腔、消化系之间的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)存在相互转移状况, 对于*H. pylori*导致的复发性口腔溃疡是否导致消化系溃疡的发生发展和再感染依然需要临床中进一步的试验研究.

陈丹宇, 王铿. 幽门螺杆菌所致复发性口腔溃疡与消化系溃疡的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 1028-1031
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1028.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1028>

0 引言

复发性口腔溃疡是口腔科的常见疾病之一, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致该病发生的最主要原因, 该病菌先在人体口腔内细胞发生突变, 很容易改变局部细胞抗原性, 最终引起身体的自身免疫^[1]. 研究^[2,3]显示, *H. pylori*感染之后所产生的代谢物质和酶均会加重局部的炎症反应, 并且诱发胃肠轴膜病变. 虽然临床中有相关的研究提示复发性口腔溃疡与消化系溃疡之间具有一定的联系, 但是具体的作用机制尚未完全明确^[4]. 因此, 本研究对*H. pylori*感染与复发性口腔溃疡、消化系溃疡的相关性进行分析, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12海南医学院附属医院110例复发性口腔溃疡患者为A组, 120例消化系溃疡患者为B组. A组男60例, 女50例, 年龄为20-64岁, 平均年龄为35.2岁±5.5岁. 病程时间为1-14年, 平均病程时间4.3年±1.2年. B组男65例, 女55例, 年龄为21-65岁, 平均年龄为35.9岁±5.3岁. 病程时间为2-15年, 平均病程时间4.5年±1.0年. A组与B组患者的基本临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法 本次研究的两组对象均知情同意, 并且测定溃疡的面积, 对于合并有龋病患者应取牙龈下菌斑进行PCR检测, 测定*H. pylori*的情况. 同时, 采取相同的方法检测唾液和胃黏膜*H. pylori*的情况. 然后, 对比两组患者唾液和胃黏膜中的*H. pylori*检出情况, 以及不同龋病*H. pylori*的检出状况, 认真做好记录^[5].

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组不同龋病中的*H. pylori*检出率观察 A组中浅龋、中龋、深龋中*H. pylori*检出率分别为8.2%、12.7%、14.5%, B组中浅龋、中龋、深龋中*H. pylori*检出率分别为9.2%、13.3%、15.0%, 两组的数据比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组唾液与胃黏膜中的*H. pylori*检出率观察 A组唾液与胃黏膜中的*H. pylori*检出率分别为34.5%、45.5%, B组唾液与胃黏膜中的*H. pylori*检出率分别为50.0%、94.2%, A组胃黏膜中明显的低于B组($P < 0.05$), 差异有统计学意义(表2).

2.3 不同消化系溃疡中胃内与口腔中的*H. pylori*检出率观察 浅表或者糜烂胃炎、复合溃疡和胃溃疡以及十二指肠溃疡胃内*H. pylori*检出率高于口腔*H. pylori*检出率, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

复发性口腔溃疡与消化系溃疡在临床中是常见的疾病, 且对患者的身体健康具有重要的影响. 前者多数患者是由于*H. pylori*所导致, 而*H.*

■研究前沿

此次的临床研究对*H. pylori*导致的复发性口腔溃疡和消化系溃疡的相关性进行探究分析, 并且分析胃黏膜和唾液中*H. pylori*的检出情况, 说明二者具有一定的联系.

■相关报道

临床中对于*H. pylori*与复发性口腔溃疡的相关性和*H. pylori*与消化系溃疡的相关性均有一定的报道, 且存在紧密的联系. 本研究中对*H. pylori*导致的复发性口腔溃疡与消化系溃疡的关系进行分析, 更全面的了解相关性.

■ 创新亮点

本次的研究是分析*H. pylori*导致的复发性口腔溃疡与消化系溃疡的相关性, 且进一步明确二者的特征和内在的联系, 说明口腔、消化系之间的*H. pylori*存在有相互转移的状况.

表 1 两组不同龋病中的幽门螺杆菌检出率对比观察 *n*(%)

分组	<i>n</i>	浅龋	中龋	深龋
A组	110	9(8.2)	14(12.7)	16(14.5)
B组	120	11(9.2)	16(13.3)	18(15.0)
χ^2 值	—	0.173	0.202	0.218
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05

A组: 复发性口腔溃疡组; B组: 消化系溃疡组.

表 2 A组和B组唾液与胃黏膜中的幽门螺杆菌检出率对比 *n*(%)

分组	<i>n</i>	唾液幽门螺杆菌检出率	胃黏膜幽门螺杆菌检出率
A组	110	38(34.5)	50(45.5)
B组	120	60(50.0)	113(94.2)
χ^2 值	—	0.548	11.527
<i>P</i> 值	—	>0.05	<0.05

A组: 复发性口腔溃疡组; B组: 消化系溃疡组.

表 3 不同消化道溃疡中胃内与口腔中的幽门螺杆菌检出率对比 *n*(%)

检查方法	浅表或者糜烂胃炎	复合溃疡	胃溃疡	十二指肠溃疡
<i>n</i>	60	5	10	45
胃内幽门螺杆菌检出率	56(93.3)	5(100.0)	9(90.0)	43(95.6)
口腔幽门螺杆菌检出率	31(51.7)	3(60.0)	6(60.0)	9(20.0)
χ^2 值	4.184	5.297	5.701	6.145
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

A组: 复发性口腔溃疡组; B组: 消化系溃疡组.

*pylori*所导致复发性口腔溃疡与消化系溃疡是否存在必然的联系一直是临床医师关注的重点^[6,7]. *H. pylori*主要是定植在人体的胃部, 且不同地区和不同民族的人群中其胃部*H. pylori*的检出率也不相同, 一般在30.0%-80.0%之间. 临床研究^[8,9]显示, 正常人群有50.0%能够检查*H. pylori*的存在, 而绝大部分的消化系溃疡患者均可以检查出*H. pylori*的存在. 同时, 人的口腔内菌斑和唾液也能够检查出*H. pylori*的存在, 且与人胃部*H. pylori*具有相同的形态与免疫学特征^[10]. 临床中为了进一步了解*H. pylori*所导致复发性口腔溃疡与消化系溃疡的相关性, 本研究对其进行全面的分析.

研究中选取伴有不同程度龋病的消化系溃疡和复发性口腔溃疡患者进行分析, 对二者*H. pylori*进行分析, 且数据显示二者的检出率并无明显的差异. 数据还显示, 唾液中*H. pylori*

的检出率在复发性口腔溃疡与消化系溃疡患者并无明显的差异. 进一步说明, *H. pylori*感染和复发性口腔溃疡之间存在着较大的联系. 研究^[11,12]显示, 复发性口腔溃疡患者的发病常常和*H. pylori*酯多糖以及空泡毒素与尿素酶的作用有直接的关系, 且患者在经过*H. pylori*感染之后, 口腔的局部炎症反应也会导致炎症性细胞因子和氧自由基的大量释放, 最终很容易导致口腔黏膜内的局部炎症反应. 一般的情况下, 口腔是*H. pylori*的寄生重要地方之一, 患者一旦出现有*H. pylori*的感染, 并且将会随着食物的进入而到其胃部, 很容易导致胃肠疾病的发生^[13]. 数据也显示, 浅表或者糜烂胃炎、复合溃疡和胃溃疡以及十二指肠溃疡胃内*H. pylori*检出率高于口腔*H. pylori*检出率, 差异有统计学意义($P<0.05$). 进一步说明, 口腔、消化系之间的*H. pylori*具有相互转移的情况. 临床

■ 应用要点

此次的研究针对性强, 为临床中进一步的了解*H. pylori*导致的复发性口腔溃疡与消化系溃疡的关系提供参考依据, 且在将来的临床研究中具有一定的意义.

研究显示, *H. pylori* 属于条件致病菌, 正常的情况下主要是存在口腔和胃部, 一旦环境的变化将会导致身体的机体免疫能力降低, 很容易引发相关疾病的发生^[14]。但是, 临床中对于复发性消化溃疡伴 *H. pylori* 感染是否产生消化系溃疡并未见报道。同时, 依然需要大量的研究进一步探究, 从而更全面的了解二者的关系。

总之, 口腔、消化系之间的 *H. pylori* 具有相互转移的情况, 而对于 *H. pylori* 导致的复发性口腔溃疡是否导致消化系溃疡的发生发展和再感染需要临床中进一步的试验研究, 更全面地了解其相关性。

4 参考文献

- 1 洪滔, 李晓玲, 高永博. 幽门螺杆菌感染与复发性口腔溃疡的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 1440-1442
- 2 俞莉. 复发性口腔溃疡与幽门螺杆菌所致消化性溃疡的相关性研究. 西部医学 2010; 22: 2059-2061
- 3 李友云, Huang A, 程燕飞, 韩晓东. 口腔幽门螺杆菌与复发性口腔溃疡及消化道疾病相关性研究. 实用预防医学 2008; 15: 1069-1070
- 4 龙宝军, 陈柯, 邓利琴. 复发性口腔溃疡与胃肠道疾病相关性的流行病学研究. 广东牙病防治 2012; 20:

141-143

- 5 徐捷, 黄炳新. 口腔幽门螺杆菌与复发性口腔溃疡的相关性研究. 现代中西医结合杂志 2009; 18: 1380-1381
- 6 陈悦, Zhong LJ. 口腔幽门螺杆菌与牙周炎相关性研究进展. 中国实用口腔科杂志 2011; 4: 752-754
- 7 李友云. 口腔幽门螺杆菌与复发性口腔溃疡及消化道疾病相关性研究. 实用预防医学 2008; 15: 1069-1070
- 8 胡玲, 周建红, 韩棉梅, 劳绍贤. 脾胃湿热、Hp感染与复发性口腔溃疡发病的关系. 广州中医药大学学报 2009; 26: 78-80
- 9 Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 89-94 [PMID: 22827585 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x]
- 10 施春梅, 罗和生, 张法灿, 农兵, 陈燕. 复发性口腔溃疡与幽门螺杆菌感染相关性初探. 广西医学 2007; 29: 331-332
- 11 邹林焘, 胡运莲. 幽门螺杆菌与复发性口腔溃疡相关性的Meta分析. 感染、炎症、修复 2013; 14: 102-106
- 12 郭映泉, 唐明武, 万恒. 幽门螺杆菌相关性消化道溃疡合并出血的危险因素分析. 海南医学 2013; 24: 3047-3048
- 13 彭倩, 刘一平. 复发性口腔溃疡与幽门螺杆菌相关性的研究进展. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2962-2964
- 14 何静. 幽门螺杆菌感染与复发性口腔溃疡相关性的研究进展. 医学综述 2012; 18: 1683-1685

■名词解释

龋病: 称虫牙、蛀牙, 是细菌性疾病, 可以继发牙髓炎和根尖周炎, 甚至能引起牙槽骨和颌骨炎症; 消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一多发病、常见病。

■同行评价

本研究对以后的临床具有较好的指导作用。文章观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高, 文章可读性强, 值得临床中应用推广。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



腹腔镜下胃肠旁路术在2型糖尿病治疗中的应用价值

孙 喆, 秦鸣放, 张 辰, 钱 东, 赵宏志

背景资料

全球糖尿病与肥胖的发病率日渐增高, 其中以2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最为普遍, 内科治疗方面虽然降糖药物治疗有效, 但T2DM治愈率不到50%(糖化血红蛋白<7%), 因此, 需要寻找更有效的治疗方案以控制糖尿病的发生、发展。越来越多的病案报道了T2DM伴有肥胖的患者行腹腔镜胃肠旁路术(laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, LRYGB), 在术后1 wk开始即出现血糖的下降, 胰岛素抵抗指数以及糖化血红蛋白的降低, 并且可以永久降低血糖以及与其相关的死亡率。

孙喆, 天津市医科大学研究生院 天津市 300071
秦鸣放, 张辰, 钱东, 赵宏志, 天津市中西医结合医院微创外科 天津市 300100
孙喆, 在读硕士, 主要从事中西医结合临床外科的研究。
天津市卫生局科技基金资助项目, No. 2014KZ051
作者贡献分布: 孙喆为此文第一作者; 秦鸣放、张辰、钱东及赵宏志对此文所作献均等, 此课题由孙喆与秦鸣放设计; 研究过程由孙喆、秦鸣放、张辰、钱东及赵宏志操作完成; 数据分析由孙喆、张辰、钱东及赵宏志完成; 本论文写作由孙喆与秦鸣放完成。
通讯作者: 秦鸣放, 教授, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市中西医结合医院微创外科。achesondare@126.com
电话: 022-27435267
收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-07
接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

Effectiveness and safety of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in treating type 2 diabetes mellitus

Zhe Sun, Ming-Fang Qin, Chen Zhang, Dong Qian, Hong-Zhi Zhao

Zhe Sun, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300071, China
Ming-Fang Qin, Chen Zhang, Dong Qian, Hong-Zhi Zhao, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300100, China
Supported by: the Science and Technology Project of Tianjin Health Bureau, No. 2014KZ051
Correspondence to: Ming-Fang Qin, Professor, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. achesondare@126.com
Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-07
Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the effectiveness and safety of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) for treating type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: Forty patients with T2DM who underwent LRYGB between February 2011 and May 2012 at Tianjin Nankai Hospital were analyzed, and clinical records including preoperative and postoperative body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2-h PG) after oral glucose challenge, hemoglobin A1c levels (HbA1c), fasting C-peptide (C-P), blood lipid levels, and prognostic factors were analyzed.

RESULTS: LRYGB procedures were successfully performed in all the 40 patients with no conversion to open surgery. All the patients were followed for 24 months. Two (5.0%) patients developed abdominal distension. After 24 mo, 27 (67.5%) patients showed complete remission, 7 (17.5%) showed partial remission and 6 (15%) showed improvement. The overall effective rate was 100%. The group achieving complete remission had a shorter disease duration ($P = 0.002$) and higher BMI ($P = 0.002$) compared with the partial remission and improvement groups.

CONCLUSION: LRYGB is efficient and safe in treating T2DM patients. Early intervention in patients who had a shorter disease duration and higher BMI may yield better outcomes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass; Type 2 diabetes mellitus

Sun Z, Qin MF, Zhang C, Qian D, Zhao HZ. Effectiveness and safety of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in treating type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1032-1037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1032.asp> DOI:

同行评议者

于 珮, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1032>

摘要

目的: 研究腹腔镜胃肠旁路术(laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, LRYGB)在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)治疗中的应用价值。

方法: 对2011-02/2012-05天津中西医结合医院40例T2DM患者接受LRYGB治疗, 术后停止降糖药物治疗1年, 检测患者术前围手术期以及术后1、3、6、12、18、24 mo的体质指数(body mass index, BMI)、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平, 空腹C肽胰岛素、血脂水平并从中分析与手术预后的相关因素。

结果: 40例患者均在腹腔镜下成功完成手术, 无中转开腹手术, 所有患者均完成24 mo的术后随访, 术后2例患者(5%)出现早期并发症为腹胀。术后24 mo, T2DM完全缓解为27例(67.5%), 部分缓解7例(17.5%), 临床改善6例(15%), 无复发病例, 40例治疗全部有效。与术后血糖部分缓解或改善组患者相比, T2DM完全缓解组患者术前的BMI较高($P<0.05$)、糖尿病病程较短($P<0.05$), 而与年龄、性别、家族史、空腹血糖、糖化血红蛋白、C肽胰岛素、血脂水平无关。

结论: LRYGB治疗T2DM安全有效, 近期效果明显。患病时间较短、BMI较高的T2DM患者宜早期行干预治疗。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜胃肠旁路术; 2型糖尿病

核心提示: 40例患者均完成腹腔镜胃肠旁路术(laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass), 无中转开腹手术, 所有患者均完成24 mo的术后随访, 术后2例患者(5%)出现早期并发症为腹胀。术后24 mo, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)完全缓解为27例(67.5%), 部分缓解7例(17.5%), 临床改善6例(15.0%), 无复发病例, 40例治疗全部有效。与术后血糖部分缓解或改善组患者相比, T2DM完全缓解组患者术前的体质指数(body mass index)较高($P<0.05$)、糖尿病病程较短($P<0.05$), 而与年龄、性别、家族史、空腹血糖、糖化血红蛋白、C肽胰岛素、血脂水平无关。

孙喆, 秦鸣放, 张辰, 钱东, 赵宏志. 腹腔镜下胃肠旁路术在2型

糖尿病治疗中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 1032-1037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1032.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1032>

0 引言

糖尿病是危害人类健康的慢性疾病之一, 根据世界卫生组织的统计, 到2025年, 全世界糖尿病患者数将达到3.34亿^[1], 2011年, 国际糖尿病联盟专家共识, 确定外科手术是治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的方法之一, 腹腔镜胃肠旁路术(laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, LRYGB)在缓解T2DM方面的疗效已经得到证实^[2], 因其具有住院时间短、创伤小、恢复快的优点, 很快应用于T2DM患者的治疗当中。本研究旨在观察LRYGB对肥胖患者T2DM患者的临床疗效及安全性, 为今后的临床治疗提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-02/2012-05共40例已确诊T2DM并接受LRYGB的患者术前及术后2年的一般资料、临床及实验室指标。T2DM的诊断标准: 典型的糖尿病症状, 空腹血糖 >7.0 mmol/L, 随机血糖或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)后2 h ≥ 11.1 mmol/L[美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊断标准2007年]。纳入标准如下: (1)年龄16-65岁; (2)体质指数(body mass index, BMI) >25 kg/m²; (3)糖化血红蛋白 $\geq 6\%$ 。排除标准^[3]: (1)明确诊断为非肥胖型1型糖尿病; (2)胰岛B细胞功能已基本丧失, 血清C肽水平低或糖负荷下C肽释放曲线低平; (3)BMI <25 kg/m²; (4)妊娠糖尿病及某些特殊类型糖尿病患者; (5)滥用药物或酒精成瘾或患有难以控制的精神疾病; (6)智力障碍或智力不成熟, 行为不能自控者; (7)对手术预期不符合实际者; (8)不能配合术后饮食及生活习惯的改变, 依从性差者; (9)全身状况差, 难以耐受全身麻醉或手术者。40例患者术前围手术期资料如下: 男23例, 女17例; 平均年龄39.3岁 ± 15 岁(24-58岁); 平均病程8.0年 ± 3.5 年(0.5-18年); BMI 31.9 kg/m² ± 5.8 kg/m²(27-45 kg/m²); 空腹血糖9.6 mmol/L ± 1.9 mmol/L(7.2-14.2 mmol/L); OGTT后2 h血糖14.4 mmol/L ± 3.1 mmol/L(12.1-19.4 mmol/L); 糖化血红蛋白8.6% $\pm 1.7\%$ (6.7%-11.1%); C肽胰岛素空腹2.1 ng/mL \pm

■ 研发前沿

全球T2DM与肥胖发病率的升高, 严重危害人类的健康。腹腔镜胃肠旁路术的出现不仅可以缓解病态肥胖T2DM, 降低因T2DM相关的死亡率, 而且微创技术创伤小、恢复快、远期减少腹腔黏连的优势得以最大程度的发挥。

■ 相关报道

减重代谢外科学是门新型的学科, 从原始的腹腔镜胃束带到胃袖状切除术Sleeve、LRYGB, 由于受减重手术开设时间以及临床病例相关文献病例基数较少的限制, 样本随访时间短, 减重代谢手术(现在临床介入普遍的两种术式Sleeve和Bypass)治疗T2DM的疗效、安全性和确切的机制进行更加深入的研究。

■创新亮点

对腹腔镜胃肠旁路术治疗T2DM的疗效、安全性、相关并发症有详细的记载,对T2DM术后空腹血糖、糖化血红蛋白、C肽胰岛素、血脂水平有系统明了的记录,并从中分析与手术预后的相关因素.

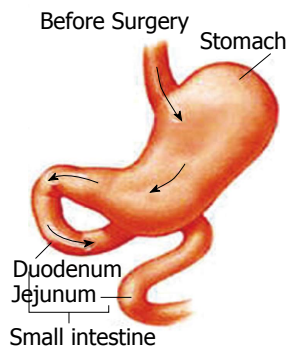


图 1 胃旁路术前.

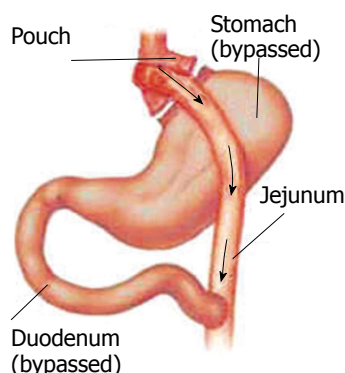


图 2 胃旁路术后.

0.6 ng/mL(0.66-3.12 ng/mL). 术前并发症情况: 高血压22例, 高脂血症20例, 脂肪肝18例, 睡眠呼吸暂停综合征14例, 关节炎6例, 糖尿病肾病1例; 糖尿病眼底病变1例. 术前糖尿病治疗方法: 6例口服降糖药物, 24例皮下注射胰岛素, 10例未予正规治疗. 全部40例患者围手术期间停止服用降糖药物, 改为胰岛素治疗, 术后1年停用任何降糖药物治疗. 本研究经中西医结合医院伦理委员会批准, 所有患者及家属在了解T2DM现有治疗规程和术中术后的诊疗裨益后签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 手术: 气管插管, 全身麻醉, 采用腹腔镜五孔法, 保留小胃囊的容量约为30 mL, 胆胰肢与消化肢各绕道100 cm长度^[4](图1, 2).

1.2.2 观察指标: (1)手术时间、住院时间、术后并发症; (2)术后临床及实验室指标: 术后1、3、6、12、18、24 mo的BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平、空腹C肽胰岛素以及降糖药物使用情况.

1.2.3 疗效判定: 参照ADA制定的标准: (1)完全缓解: 停止药物治疗1年, 空腹血糖低于5.6 mmol/L, 以及糖化血红蛋白不高于6%; (2)部分缓解: 停止药物治疗1年, 空腹血糖5.6-6.9 mmol/L以及糖

化血红蛋白不高于6.5%; (3)改善: 在至少1年时间里, 糖化血红蛋白下降超过>1%或空腹血糖下降超过>25 mg/dL明显降低; 或糖化血红蛋白或空腹血糖降低的同时对降糖药物的需求降低(停止使用胰岛素或1种口服降糖药; 或药物的使用剂量减少一半); (4)无变化: 未出现如前面所描述的缓解或改善情况; (5)复发: 在初次完全或部分缓解后, 空腹血糖或糖化血红蛋白仍在糖尿病水平或有需要使用降糖药.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料以百分率表示; 计量资料组内不同时间的比较采用配对t检验, 组间比较采用独立样本t检验; 计数资料组间比较采用Fisher's确切检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 40例患者全部在腹腔镜下完成手术, 无死亡病例. 平均手术时间120 min±23 min(170-221 min), 平均住院时间3.75 d±0.48 d(3-5 d), 术后2例患者出现腹胀, 经内科保守治疗后好转; 术后2例患者出现轻度反流, 给予抑酸药物、胃黏膜保护剂治疗后好转; 1例患者术后出现胃出血, 经过止血、抑酸、禁食后缓解, 40例患者术后均未出现吻合口狭窄、梗阻、溃疡等并发症.

2.2 LRYGB术后实验室指标情况

2.2.1 BMI改变: 与术前围手术期相比, 术后1、3、6 mo BMI有明显降低($P<0.05$), 术后6-24 mo, 患者BMI趋于稳定, 差异无统计学意义. 术后24 mo, 32例患者BMI恢复正常, 3例BMI降至26 kg/m², 1例BMI降至25 kg/m², 1例由45 kg/m²降至33 kg/m², 1例由45 kg/m²降至31 kg/m²(表1).

2.2.2 血糖、糖化血红蛋白改变: 与术前围手术期相比, 血糖、餐后2 h血糖下降明显, 在术后1、3 mo均有下降($P<0.01$), 术后6、12、24 mo下降平稳($P<0.05$). 糖化血红蛋白在术后3 mo开始明显下降($P<0.01$), 至12 mo到达部分缓解, 24 mo逐渐平稳(表1).

2.2.3 术后用药以及缓解率: 40例患者, 术后12 mo, 完全缓解27例(67.5%), 部分缓解7例(17.5%), 临床改善6例(15%), 40例治疗全部有效. 34例(85%)停用胰岛素或降糖药, 6例(15%)口服降糖药且均停用胰岛素, 其中5例(12.5%)口服药物减半, 1例(2.5%)仅口服阿卡波糖. 40

表 1 腹腔镜胃肠旁路术后糖代谢指标变化 ($n = 40$, mean \pm SD)

时间	BMI (kg/m ²)	FBG (mmol/L)	2 h PBG (mmol/L)	HbA1C (%)	空腹C肽 (ng/mL)
术前围手术期	31.9 \pm 5.8	9.6 \pm 1.9	14.4 \pm 3.1	8.6 \pm 1.7	2.1 \pm 1.2
术后1 mo	28.5 \pm 6.3 ^a	8.3 \pm 1.4 ^b	12.7 \pm 2.8 ^b	8.1 \pm 1.2 ^a	2.3 \pm 1.0
术后3 mo	26.4 \pm 6.2 ^a	7.3 \pm 1.5 ^b	11.1 \pm 2.7 ^b	7.2 \pm 0.8 ^b	2.4 \pm 0.8
术后6 mo	24.9 \pm 5.1 ^b	6.6 \pm 1.4 ^a	10.1 \pm 2.7 ^a	6.8 \pm 0.6 ^a	2.5 \pm 0.7
术后12 mo	24.2 \pm 3.8	6.0 \pm 1.4 ^a	9.3 \pm 2.5	6.4 \pm 0.5 ^a	2.5 \pm 0.5
术后18 mo	24.1 \pm 2.5	5.6 \pm 1.2	9.2 \pm 2.5	6.2 \pm 0.4	2.6 \pm 0.4
术后24 mo	24.1 \pm 2.4	5.5 \pm 1.2	9.2 \pm 2.4	6.1 \pm 0.3	2.6 \pm 0.4

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 术前围手术期. BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; 2 h PBG: 餐后2 h血糖.

表 2 预后相关因素分析

分组	完全缓解组	部分缓解及改善组	P 值
n	27	13	—
年龄(岁)	38.4 \pm 16.0	41.8 \pm 15.0	0.218
男/女(n)	13/14	6/7	—
糖尿病病程(年)	4.1 \pm 3.5	7.8 \pm 3.5	0.002
BMI(kg/m ²)	32.9 \pm 4.8	30.8 \pm 3.1	0.002
FBG(mmol/L)	9.4 \pm 1.7	9.2 \pm 1.1	0.879
2 h PBG(mmol/L)	14.9 \pm 2.1	14.6 \pm 2.8	0.766
HbA1c(%)	8.8 \pm 1.7	8.4 \pm 1.5	0.649
空腹C肽(ng/mL)	2.0 \pm 1	2.1 \pm 0.8	0.901
TC(mmol/L)	5.5 \pm 2.5	5.2 \pm 1.8	0.674
TG(mmol/L)	4.7 \pm 1.3	4.8 \pm 1.4	0.837
HDL-C(mmol/L)	1.3 \pm 0.2	1.3 \pm 0.4	0.741
LDL-C(mmol/L)	3.4 \pm 1.7	3.2 \pm 0.9	0.667

BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; 2 h PBG: 餐后2 h血糖; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

例患者均无复发. 与部分缓解以及改善组相比, T2DM完全缓解组的患者术前BMI较高($P < 0.05$)、糖尿病病程较短($P < 0.05$), 而与年龄、性别、家族史、空腹血糖、糖化血红蛋白、C肽胰岛素、血脂水平无关(表2).

3 讨论

全球糖尿病与肥胖的发病率日渐增高, 其中以T2DM最为普遍, 内科治疗方面虽然降糖药物治疗有效, 但T2DM治愈率不到50%(糖化血红蛋白 $< 7\%$)^[5], 因此, 需要寻找更有效的治疗方案以控制糖尿病的发生、发展. 越来越多的病案报道了T2DM伴有肥胖的患者行腹腔镜胃旁路手术, 在术后1 wk开始即出现血糖的下降, 胰岛素抵抗指数以及糖化血红蛋白的降低, 并且可以永久降低血糖以及与其相关的死亡率^[6-9].

LRYGB治疗T2DM的关键, 一方面是重建胃肠道, 使得近端空肠以及十二指肠旷置, 从而减少了食物对其的刺激, 降低了胰岛素抵抗. 另一方面是未消化或者消化不充分的食糜快速通过远端小肠, 引起胃肠激素的分泌, 通过肠-胰岛素轴的调节, 减少了抑胃肽的分泌, 减轻或消除了胰岛素抵抗, 而且胃旁路术后患者食物提前进入末端回肠, 刺激分泌胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1), 引起 β 细胞分泌增加, 达到降低血糖的目的^[10-12]. 本组40例患者, 全部在腹腔镜下完成手术, 无死亡病例, 术后2例患者出现腹胀, 经内科保守治疗后好转; 术后2例患者出现轻度反流, 给予抑酸药物、胃黏膜保护剂治疗后好转; 1例患者术后出现胃出血, 经过止血、抑酸、禁食后缓解, 40例患者术后均未出现吻合口狭窄、梗阻等

应用要点

对于LRYGB的术前准备、观察指标、手术方式、疗效的判定、并发症的发生、处理, 试验设计方法, 有着详细的记载, 对于减重代谢手术的开展以及术后血糖的调控随访有着重要意义.

■名词解释

C肽: 又称连接肽, 是胰岛β细胞的分泌产物, 他与胰岛素有一个共同的前体-胰岛素原。一个分子的胰岛素原经酶切后, 裂解成一个分子的胰岛素和一个分子的C肽。

并发症。其腹腔镜的优势在于, 患者术后恢复较快, 很早便有了下床活动、排气、缩短了患者开始进食的时间、充分显示了微创手术的安全性。本研究术后第1、3 mo起, 空腹血糖、餐后2 h血糖便有了明显下降($P<0.01$), 在其后的6、12 mo持续保持稳定降低($P<0.05$), 18 mo后达到正常水平, 糖化血红蛋白在术后3 mo开始明显下降($P<0.01$), 至12 mo到达部分缓解, 24 mo逐渐平稳。证实了LRYGB对于T2DM治疗有效, 其有效性的关键在于近端空肠及十二指肠的旷置^[13]。

胰岛素抵抗和胰岛功能减退是T2DM的两大病因^[14], 本组40例T2DM患者中, 临床改善占6例(15%), 此6例患者(15%)口服降糖药且均停用胰岛素, 其中5例(12.5%)口服药物减半, 1例(2.5%)仅口服阿卡波糖, 且此例患者术后6 mo BMI接近稳定, 我们分析其原因, 考虑在胰岛素抵抗消失后, 还与胰岛素的缺乏相关联。针对临床改善组患者, 术后的定期随访, 调整口服降糖药物剂量尤为关键。

本研究中, 还有2例(5%)患者出现缺铁性贫血的患者, 我们分析原因, 与十二指肠与空肠上段被旷置, 影响食糜中铁离子的吸收有关, 与患者术后未能遵嘱坚持预防性口服铁剂、维生素、叶酸等微量元素^[15]。

在预后因素的研究中发现, 与血糖控制或改善组患者相比, T2DM完全缓解组患者术前的BMI较高($P = 0.002$)、糖尿病病程较短($P = 0.002$), 而与年龄、性别、家族史、空腹血糖、糖化血红蛋白、C肽胰岛素、血脂水平无关。提示对BMI较高的T2DM肥胖患者, 应尽早进行手术干预, 但对BMI较低的T2DM肥胖患者, 尚需更多资料来证明手术是否有效。

总之, LRYGB安全有效, 术后减重效果显著, 2年随访疗效较稳定, 能有效改善T2DM。患病时间较短、BMI较高的T2DM患者宜早期行干预治疗。

4 参考文献

- 1 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053 [PMID: 15111519 DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047]
- 2 Health Quality Ontario. Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1-23 [PMID: 23074527 DOI: 10.2337/diacare.9.22.01]

- 3 刘金刚, 郑成竹, 王勇. 中国肥胖和2型糖尿病外科治疗指南(2014). 中国实用外科杂志 2014; 34: 1005-1010
- 4 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. 中华糖尿病杂志 2011; 3: 205-208
- 5 Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D, He Y, Yang H. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75: 171-175 [PMID: 24997770 DOI: 10.1016/j.jando.2014.04.013]
- 6 Goyal A, Singh S, Tandon N, Gupta N, Gupta YK. Effect of atorvastatin on pancreatic Beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized pilot study. *Can J Diabetes* 2014; 38: 466-472 [PMID: 24933106 DOI: 10.1016/j.jcjd.2014.01.006]
- 7 Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, Tannus LR, Gonçalves PR, da Silva PC, Carneiro JR, Matheus AS, Dib SA, Azevedo MJ, Nery M, Rodacki M, Zajdenverg L, Montenegro Junior RM, Sepulveda J, Calliari LE, Jezini D, Braga N, Luescher JL, Berardo RS, Arruda-Marques MC, Noronha RM, Manna TD, Salvodelli R, Penha FG, Foss MC, Foss-Freitas MC, Pires AC, Robles FC, Guedes Mde F, Dualib P, Silva SC, Sampaio E, Rea R, Faria AC, Tschiedel B, Lavigne S, Canani LH, Zucatti AT, Coral MH, Pereira DA, Araujo LA, Tolentino M, Pedrosa HC, Prado FA, Rassi N, Araujo LB, Fonseca RM, Guedes AD, Matos OS, Palma CC, Azulay R, Forti AC, Façanha C, Montenegro AP, Melo NH, Rezende KF, Ramos A, Felicio JS, Santos FM. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 67 [PMID: 24920963 DOI: 10.1186/1758-5996-6-67]
- 8 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642 [PMID: 21480973 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x]
- 9 Rasmussen JB, Nordin LS, Rasmussen NS, Thomsen JA, Street LA, Bygbjerg IC, Christensen DL. Random blood glucose may be used to assess long-term glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in a rural African clinical setting. *Trop Med Int Health* 2014; 19: 1515-1519 [PMID: 25294180 DOI: 10.1111/tmi.12391]
- 10 Shokouhi S, Haghighi K, Borji P, Bakhtiyari S. Association Between PGC-1Alpha Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes Risk: A Case-Control Study of an Iranian Population. *Can J Diabetes* 2015; 39: 65-72 [PMID: 25282005 DOI: 10.1016/j.jcjd.2014.05.003]
- 11 Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 328-334 [PMID: 24209875 DOI: 10.1016/j.soard.2013.07.015]
- 12 Purnell JQ, Selzer F, Smith MD, Berk PD, Courcoulas AP, Inabnet WB, King WC, Pender J, Pomp A, Raum WJ, Schroppe B, Steffen KJ, Wolfe BM, Patterson EJ. Metabolic syndrome prevalence

- and associations in a bariatric surgery cohort from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 study. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 86-94 [PMID: 24380645 DOI: 10.1089/met.2013.0116]
- 13 Immonen H, Hannukainen JC, Iozzo P, Soinio M, Salminen P, Saunavaara V, Borra R, Parkkola R, Mari A, Lehtimäki T, Pham T, Laine J, Kärjä V, Pihlajamäki J, Nelimarkka L, Nuutila P. Effect

- of bariatric surgery on liver glucose metabolism in morbidly obese diabetic and non-diabetic patients. *J Hepatol* 2014; 60: 377-383 [PMID: 24060855 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.012]
- 14 黄致银. 腹腔镜下Roux-en-Y胃旁路术在非病态肥胖患者2型糖尿病治疗中的应用价值. 中国医学科学院学报 2011; 33: 272-276
- 15 王勇, 刘金钢. 2型糖尿病手术治疗的新认识. 中国实用外科杂志 2013; 33: 10-12

■同行评价

本文设计合理, 创新性可, 有较好的基础, 结果可信, 具有一定的临床指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术治疗合并较重肝硬化肝癌1例

刘 静, 陈永艺, 曾荣耀, 徐 政, 姚志华, 陈艺辉, 柯恩明, 谢宝强, 周水添

■背景资料

我国80%的原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者合并不同程度的肝硬化, 大范围肝切除术后剩余肝脏体积不足, 肝功能无法代偿从而引起致命的肝衰竭, 致使根治性切除率不足30%。

刘静, 陈永艺, 曾荣耀, 徐政, 姚志华, 陈艺辉, 柯恩明, 谢宝强, 中国人民解放军第175医院(厦门大学附属东南医院)普外科 福建省漳州市 363000
 周水添, 中国人民解放军第175医院(厦门大学附属东南医院)放射科 福建省漳州市 363000
 刘静, 副教授, 副主任医师, 主要从事中晚期肝癌的抗血管生成治疗的研究。

2011年度南京军区医学科技创新基金资助项目, No. 11MA082

作者贡献分布: 刘静总负责治疗方案的设计、手术操作及论文的撰写; 陈永艺、姚志华、柯恩明及谢宝强参与手术操作及围手术期管理、治疗及随访; 曾荣耀、徐政及陈艺辉参与文献调研、资料收集; 周水添负责影像资料处理, 肝体积的计算。

通讯作者: 刘静, 副教授, 副主任医师, 363000, 福建省漳州市漳华中路269号, 中国人民解放军第175医院(厦门大学附属东南医院)普外科. liujdoctor@126.com
 电话: 0596-2936361

收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-28

Surgery, the 175th Hospital of PLA (Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), 269 Zhanghua Middle Road, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China. liujdoctor@126.com

Received: 2014-11-14 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-28

Abstract

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) is a novel method for treating metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) with tremendous or multiple tumors without liver cirrhosis. Here we report that ALPPS was used successfully in a man with huge HCC in the left lobe of the liver complicated with severe liver cirrhosis. Absorbable antistick film around remnant liver was inserted and drug delivery systems (DDS) to proper hepatic artery and portal vein were respectively embedded in the second step to reduce HCC relapse by chemoembolization with emulsion including Endostar through the two DDS. Relapse of HCC was not found three months after surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cirrhosis; Associating liver partition and portal vein ligation for stage hepatectomy; Portal vein; Split; Antistick film

Liu J, Chen YY, Zeng RY, Xu Z, Yao ZH, Chen YH, Ke EM, Xie BQ, Zhou ST. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in a hepatocellular carcinoma patient with severe liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1038-1044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1038>

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in a hepatocellular carcinoma patient with severe liver cirrhosis

Jing Liu, Yong-Yi Chen, Rong-Yao Zeng, Zheng Xu, Zhi-Hua Yao, Yi-Hui Chen, En-Ming Ke, Bao-Qiang Xie, Shui-Tian Zhou

Jing Liu, Yong-Yi Chen, Rong-Yao Zeng, Zheng Xu, Zhi-Hua Yao, Yi-Hui Chen, En-Ming Ke, Bao-Qiang Xie, Department of General Surgery, the 175th Hospital of PLA (Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, Fujian Province, China
 Shui-Tian Zhou, Department of Radiology, the 175th Hospital of PLA (Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, Fujian Province, China
 Supported by: the Medical Science and Technology Innovation Project of Nanjing Military Region, No. 11MA082

Correspondence to: Jing Liu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General

■同行评议者

金山, 主任医师, 内蒙古医学院附属医院普通外科

摘要

我国肝癌患者就诊时多数处于中晚期。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)是当前的创新手术方式, 国外多用于治疗无肝病基础的巨大或多发的转移性肝癌的治疗。本例用ALPPS成功地治疗合并较重肝硬化的巨大肝细胞癌。介绍了术中联合防粘连膜肝周隔绝和肝动脉和门静脉放置治疗泵, 经治疗泵注射含血管内皮抑素化疗栓塞乳剂防治肿瘤复发的方法。随访3 mo未见复发。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞肝癌; 肝硬化; 二步肝切除术; 门静脉; 离断; 防粘连膜

核心提示: 本例用联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy)成功地治疗合并较重肝硬化的巨大肝细胞癌。介绍了术中联合防粘连膜肝周隔绝和肝动脉和门静脉放置治疗泵, 经治疗泵注射含血管内皮抑素化疗栓塞乳剂防治肿瘤复发的方法。随访3 mo未见复发。

刘静, 陈永艺, 曾荣耀, 徐政, 姚志华, 陈艺辉, 柯恩明, 谢宝强, 周水添. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术治疗合并较重肝硬化肝癌1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 1038–1044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.1038>

0 引言

肝切除术仍是目前治疗原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选方法, 我国80%的HCC患者合并不同程度的肝硬化, 大范围肝切除术后剩余肝脏体积不足, 肝功能无法代偿而引起致命的肝衰竭, 致使根治性切除率不足30%。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)是一个非常新的外科手术^[1], 被誉为肝胆外科领域革命性突破, 可用于治疗巨大或多发性HCC。第1步手术后剩余肝脏体积可在第7天左右迅速增大74%-99%, 继而可安全切除肿瘤^[1,2]。ALPPS为既往不具有安全手术条件的患者获得短期根治性切除的机会。解放军第175医院普通外科于2014-07对1例合并较重的乙型病毒性肝

炎后较重肝硬化左肝巨大HCC患者成功施行ALPPS取得了良好的疗效, 现报道如下。

1 病例报告

男, 52岁, 因发现HCC 2 d于2014-07-28入院, 无腹痛、腹胀、恶心等不适, 1995年始发现“乙型病毒性肝炎”, 2004年出现前胸蜘蛛痣, 未抗病毒等治疗, 1年前被诊断为高血压。查体见一般情况好, 身高: 172 cm, 体质量70 kg, 前胸6个胸蜘蛛痣, 上腹部稍隆起, 剑突下5 cm触及质地硬包块, 全腹无压痛, 反跳痛, 无肝掌, 血甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)3409 ng/mL, 乙型肝炎“小三阳”, 抗-丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)阴性, HBV<500拷贝/mL, 凝血五项纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)5.85 g/L稍高外, 肝功能仅白蛋白(albumin, ALB)35.2 g/L稍低, 肾功能, 心肺功能正常, 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示肝左叶巨大HCC, 肝中静脉部分显影, 肝左叶及肿瘤体积1166 mL, 右叶体积816 mL, 脾脏增大至9肋单元(图1), 左胸腔积液并左肺不张。经鼓励患者咳嗽促进肺复张, 莫西沙星输注抗感染, 用恩替卡韦抗病毒性3 d, 标准肝体积为1445.9 mL, 术前CT测量右肝残肝体积为816 mL, 仅占标准肝体积的56%。于2014-07-31行手术。

第1步手术: 麻醉成功后, 患者取仰卧, 右侧抬高30度, 右上腹反“L”形切口进腹。肿瘤主要位于肝左叶, 呈球形, 直径大小约16 cm, 肝脏呈中结节肝硬化表现, 肝左叶仅剩III段部分未受侵犯(图2, 3A)。未见腹水和肿瘤转移, 肿瘤与周围无明显粘连, 切断肝圆韧带、镰状韧带、左、右三角韧带、左、右冠状韧带、肝结肠韧带和肝肾韧带。经肝组织行肿瘤细针穿刺细胞学检查可见癌细胞, 游离肝门部, 找到门脉左支并结扎; 在距肿物右侧边缘约1 cm处肝表面作一预切线, 沿肝中静脉的左侧壁, 用超声刀和彭氏多功能切割器(Peng's multifunction operative dissector, PMOD)离断肝, 注意保护肝动脉、左肝管及肝中静脉、肝左静脉, 结扎、切断所遇之的小血管及胆管, 直到近腔静脉前方2 cm, 由于肝中静脉近心段紧贴肿瘤包膜, 担心继续分离, 肿瘤巨大, 万一肝中静脉破裂, 不能显露被迫结扎肝中静脉, 从而影响右叶肝功能, 因此未继续分离。肝断面完全止血后, 用温盐水冲洗肝断面和右膈下,

■ 研发前沿

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)是一个非常新的外科手术, 被誉为肝胆外科领域革命性突破, 可用于治疗巨大或多发性HCC第1步手术后剩余肝脏体积可在第7天左右迅速增大74%-99%, 继而可安全切除肿瘤。

■ 相关报道

目前欧美报道的ALPPS主要用于治疗结肠转移性肝癌,肝门部胆管癌,神经内分泌肿瘤或小肠肿瘤伴肝转移或侵犯,左侧ALPPS,右侧ALPPS,腹腔镜下ALPPS。上述ALPPS的主要并发症为第1步术后胆漏,而联合门静脉支结扎肝组织捆绑二步肝切除术避免了肝组织离断后引起的胆漏,目前我国用于合并乙型肝炎后肝硬化的肝癌切除,但是未见报道ALPPS应用于合并严重肝硬化的肝癌切除。

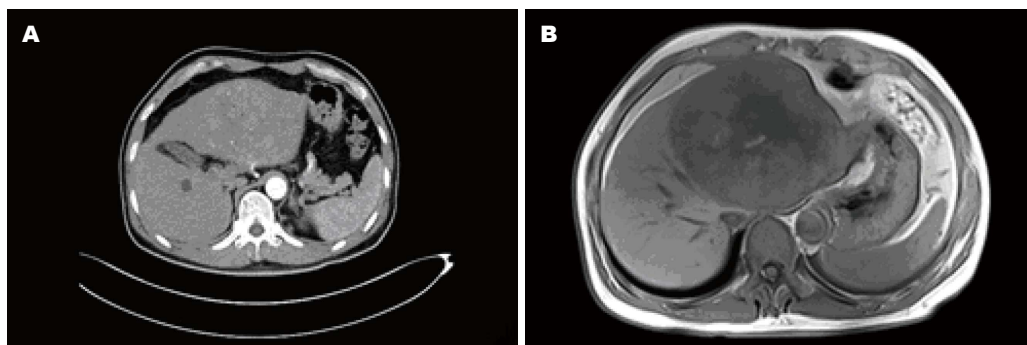


图 1 术前影像资料显示肝左叶巨大HCC伴肝硬化。A: 术前3 d的CT; B: 术前1 d MRI。CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像。

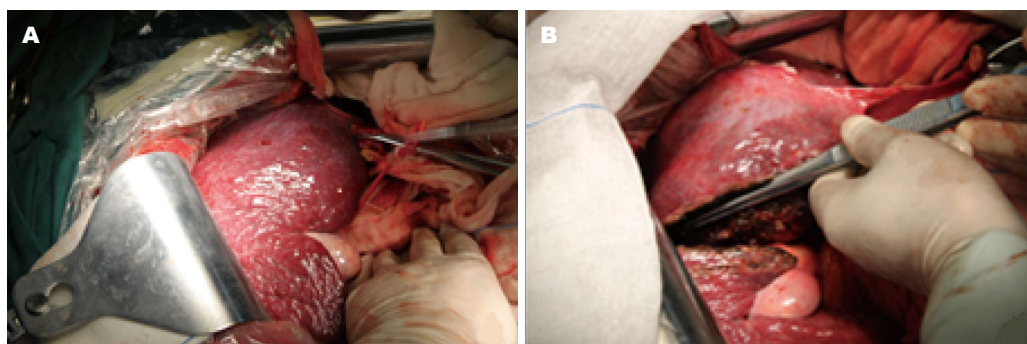


图 2 第1步手术术中见肝癌块大小及肝硬化的结节。A: 术中离断肝前将右肝向左旋转, 见明显结节肝硬化; B: 术中离断肝, 见明显结节肝硬化。

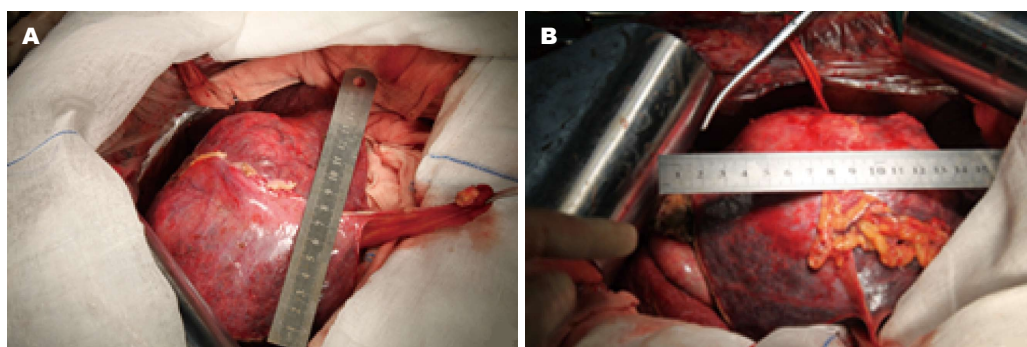


图 3 两次手术中的肝癌块大小。A: 第1步术中左叶肿瘤直径为15 cm; B: 第2步术中肿瘤的直径为16 cm。



图 4 第1步术后第10天CT肝右叶增大明显, 左叶肿瘤稍增大。

吸净血块和冲洗液, 电刀喷凝止血肝断面, 检查无出血点和胆汁外漏。分出门静脉左支并双重结扎。用医用可吸收防黏连膜将肝断面及肿瘤与周隔绝, 以防止黏连形成新生血管。文氏孔及膈下各放置一引流管引出。第1步手术时间为190 min, 术中出血量约为200 mL, 术中未输血。术后患者一般情况良好, 术后10 d剩余肝脏体积增加至896 mL(图4), 增加了9.8%, 残肝体积占标准肝脏体积占标准肝体积的62%。

第2步手术: 于2014-08-12, 第1步手术后第12天行第2步手术, 麻醉成功后, 右侧抬高

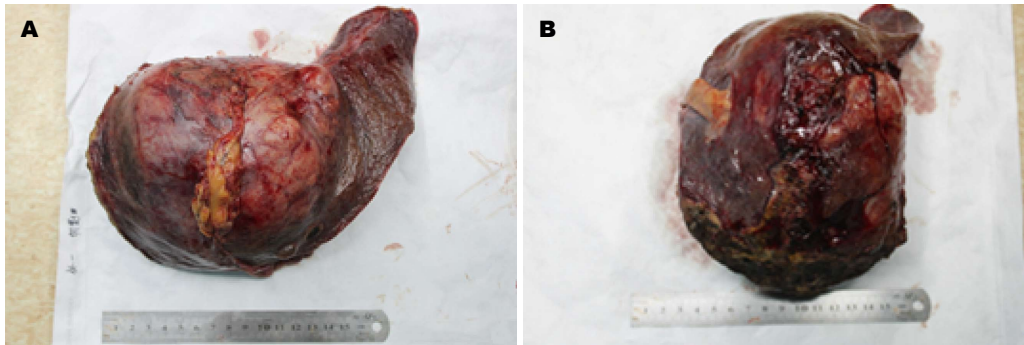


图 5 切除肝癌肿瘤及肝标本. A: 由上下观; B: 由右向左观.

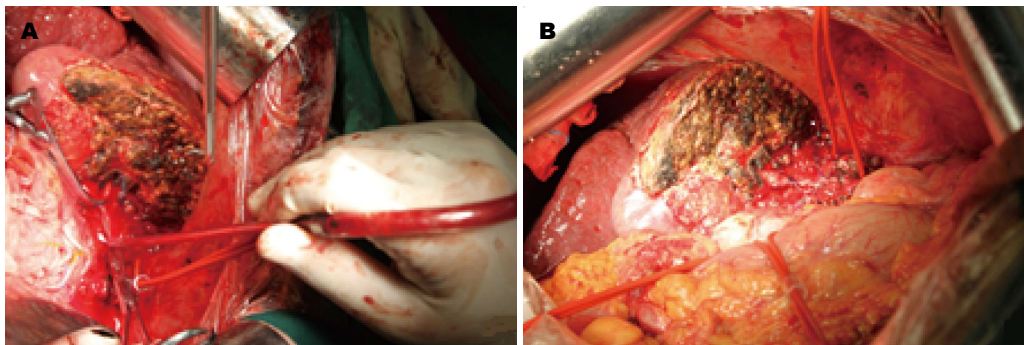


图 6 第2步术示左半肝已切除, 正在肝断面上修补肝中静脉近下腔静脉段破口. A: 正在肝断面上修补近下腔静脉肝中静脉破口; B: 肝断面显示近下腔静脉肝中静脉段已修补完毕.

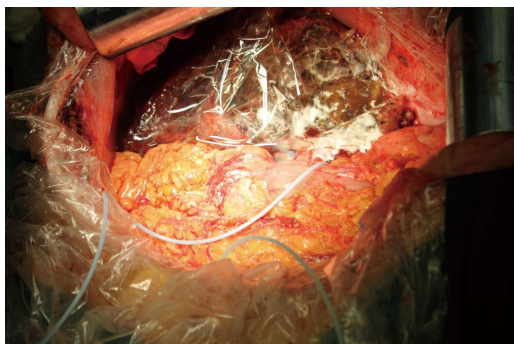


图 7 第2步术中, 肝动脉、门静脉的DDS已放置, 肝周围已用可吸收膜隔绝. DDS: 动脉治疗泵.

20度, 经原切口进腹见: 腹腔内少量淡黄色清亮渗液, 右叶体积明显增大, 肿瘤直径增大1 cm(图3B). 原放置可吸收膜处肝组织处及肿瘤处与周围无黏连. 分离显露第一肝门、肝下腔静脉, 肝上下腔静脉, 并在预置阻断带后. 分别结扎, 切断源于胃左动脉粗大变异的肝左动脉, 左胆管支, 门静脉左支后, 分离肝中静脉与肝肿瘤包膜的黏连, 保留肝中静脉, 结扎切断肝左静脉, 左侧的肝短静脉, 完整切除肿瘤(图5). 5/0 Prolen线缝合肝左静脉断端和修补肝中静脉长约4 cm破口(图6). 游离胃十二指肠动脉3 cm, 经其放置动脉治疗泵(drug

delivery system, DDS)导管至肝固有动脉, 经泵注射美兰, 见肝脏右叶均匀蓝染, 肝素盐水充盈DDS. 同法经结肠中静脉置入静脉治疗泵至门静脉主干. 热蒸馏水反复冲洗腹腔. 检查未见出血和胆漏后, 用可吸收防黏连膜将残肝包绕, 以防止肝脏与周围组织黏连形成新生血管(图7), 大网膜包埋放置中人氟胺后. 肝断面及文氏空各放置一引流管引出. 第2步手术时间为205 min, 术中出血量为1890 mL, 输血1500 mL, 其中浓缩红细胞4个单位. 患者第1、2步手术后实验室检查结果如图8, 9. 二步术后第7天、第10天CT检查示剩余肝脏体积继续增大(图10), 术后病理检查结果: 中分化肝细胞HCC(腺瘤型), 癌旁组织呈结节状肝硬化(图11).

随访: 术后腹腔引流管引出液体少, 无胆漏、出血, CT未见腹腔积液后拔去腹腔引流管, 术后稍有肺不张, 经咳嗽后好转, 体温、血常规、肝功能已正常4 d, 精神, 睡眠, 胃口好, 切口无红肿, 第2次手术后第12天出院. 随后二次返院, 经DDS的肝动脉和门静脉预防性注射含血管内皮抑素栓塞化疗乳剂2次, 随访3 mo, 术后间隔1 wk经DDS栓塞化疗2次, 2014-09-16血AFP 23 ng/mL, 2014-10-23血AFP 4 ng/mL,

创新点

本文将ALPPS应用于合并严重肝硬化的肝癌切除, 证明其可行性. 并且在第1步手术时于肝断面及肿瘤周放置可吸收防黏连膜减少黏连, 便于第2步手术分离. 在第2步手术时用防黏连膜残肝周隔绝, 经肝动脉、门静脉置管连接治疗泵, 经DDS注射栓塞化疗药物减少和治疗癌症的复发. 用血管内皮抑素经肝动脉和门静脉的DDS注射进一步抑制肿瘤因栓塞后缺氧引起的血管生成, 进而加强抗肿瘤治疗的效果.

同行评价

ALPPS术后尚没有明确的长远肿瘤效果的研究, 并且手术死亡率和并发症发生率仍然较高. 该方法在肝硬化肝癌患者中能否安全施行尚有疑问. 抛开病例选择, 作者们探索该方法值得鼓励.

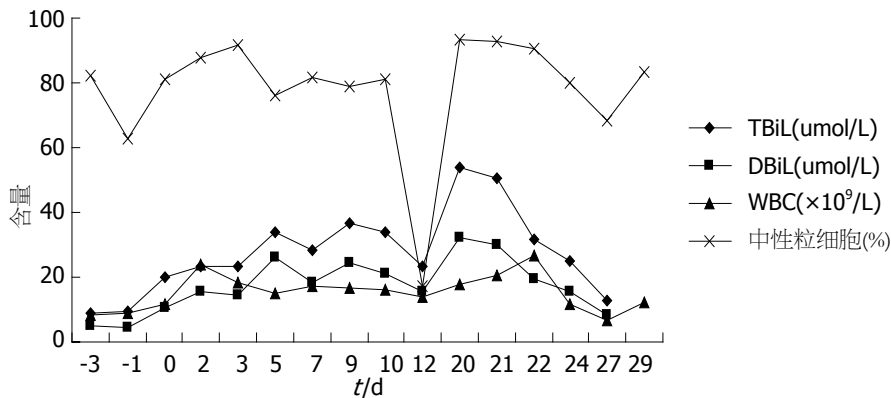


图 8 ALPPS治疗合并较重肝硬化HCC后血胆红素和白细胞的变化. TBil: 间接胆红素; DBil: 直接胆红素; WBC: 白细胞; ALPPS: 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术.

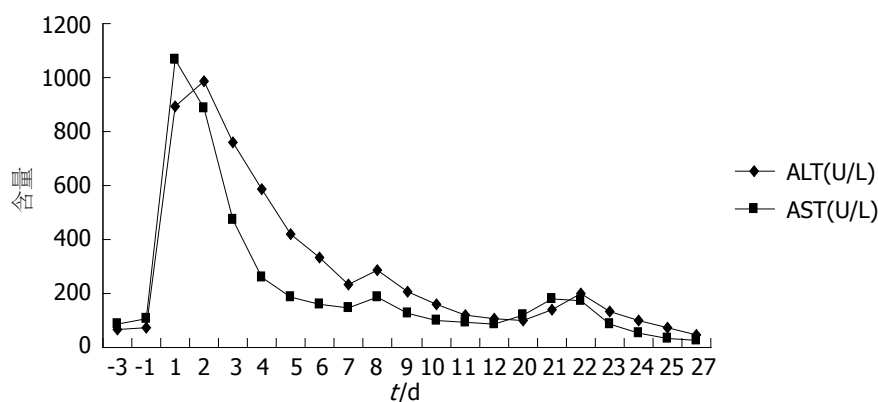


图 9 ALPPS治疗合并较重肝硬化HCC后血转氨酶的变化. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALPPS: 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术; HCC: 原发性肝癌.

术后随访3 mo, 至今未见HCC复发.

2 讨论

ALPPS被誉为肝胆外科领域革命性突破, 对中国的意义重大, 因为中国为HCC大国, 全球半数以上的HCC在中国, 且中国的HCC多数合并乙型病毒性肝炎后肝硬化, 尽管手术切除HCC是首选的治疗方法, 肝脏切除的手术无禁区, 但是肝切除后肝功能不全, 甚至肝功能衰竭的可能性普遍存在, 一旦肝功能衰竭, 只有行肝移植才能挽救患者的生命, 然而, 肝脏供体的短缺依然是全球性的问题, 中国肝脏供体短缺的问题更加突出. 因此, 中国的HCC手术切除率不超过30%. ALPPS的出现, 可以使部分原来不能切除的HCC, 得以切除, 提高切除率.

本例患者由于合并较重的肝硬化, 尽管术前的肝功能处于Child A级, 但是其肝硬化的时间已10年, 又没有抗病毒治疗, 术前胸部较多的蜘蛛痣, 脾脏增大明显, 术前白蛋白偏低, 尽管右肝体积仅为标准肝体积的56%, 一次切除

左半肝, 势必导致肝功能衰竭, 因此用ALPPS技术成功切除巨大HCC, 在第2步术后, 患者总胆红素一度达到54 $\mu\text{mol/L}$. 进一步证明右肝体积和功能的不全.

文献报道^[2]门静脉一侧分支结扎后, 对侧肝会在1-2 wk增大100%, 本例在门静脉左支结扎后第10天, 右肝体积仅仅增大9.8%, 可能与本例患者肝硬化较重, 增生的纤维组织较多, 影响其增生. 但是本病例支持用此技术使肝硬化肝部分增生, 最终切除肿瘤.

到2013-11为止, 全球56家中心已应用ALPPS 246例^[4], 且多用于切除肝右叶巨大肿瘤^[2,3], 在我国有零星报道应用此技术, 多数为成人无肝硬化的肝脏切除肝右叶巨大肿瘤, 最近, 也有用ALPPS成功治疗6岁患儿^[5], 较少为切除合并肝硬化的肝左叶HCC, 本例用ALPPS成功切除了较重的肝硬化合并左叶巨大HCC, 术后恢复好, 未见复发, 证明ALPPS可为合并肝硬化巨大HCC的手术治疗提供了一种可行的手术选择. 至于第1步手术后, 肝硬化残肝增

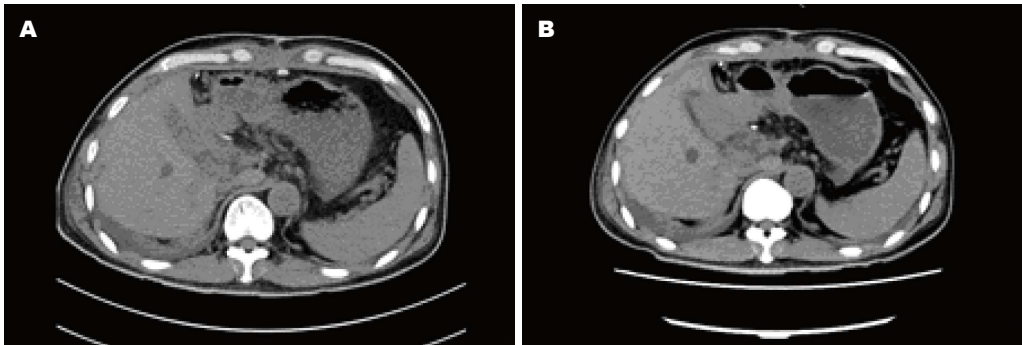


图 10 第2步术后肝右叶继续增大. A: 第2步术后第7天; B: 第2步术后第10天.

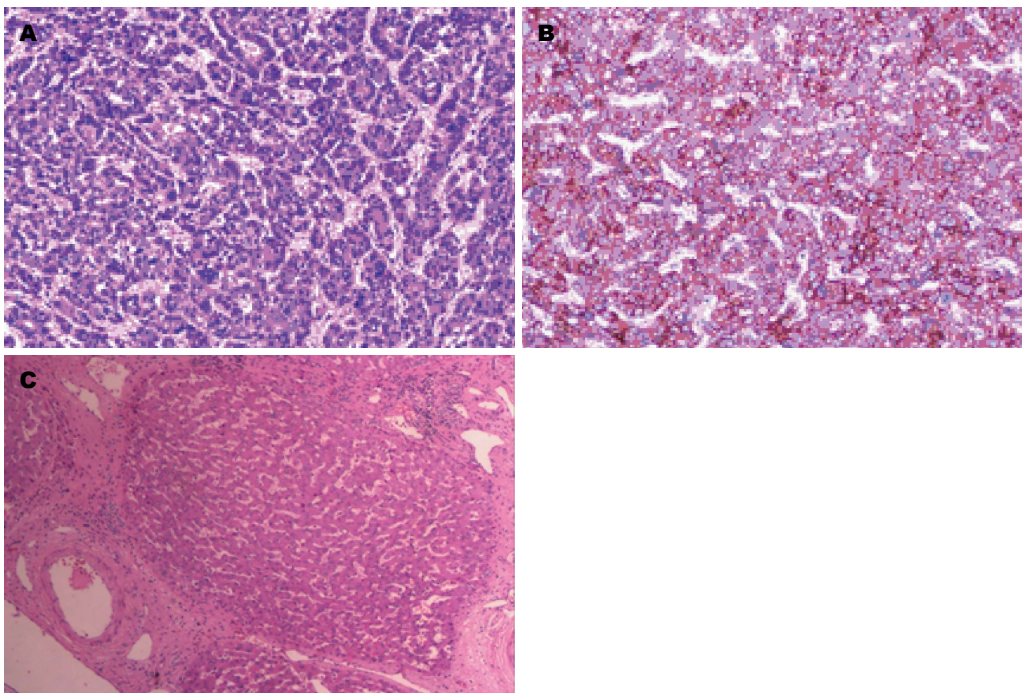


图 11 术后病理结果中分化肝细胞肝癌及肝硬化. A: 显示中分化肝细胞HCC(腺泡型)($\times 100$); B: 术后包块免疫组织化学结果($\times 100$): HCC. 肿瘤细胞CK19(-), AFP(-), CD34(间质血管+), Ki-67约60%, P53(++), C-erbB-2(-); CK(+); CK8/18(+), Hep(+), Vim(-); C: 显示肝硬化伴假小叶形成($\times 40$).

生情况如何, 第1步手术后多久进行第2步手术及是否能安全地进行第2步手术, 可能与肝硬化的病因, 程度, 肿瘤的位置等因素有关, 还需进行深入研究.

本例在第1步手术时应用可吸收防黏连膜将肝断面及肿瘤与周隔绝, 以防止其与周围组织黏连形成新生血管, 防治肝断面间黏连, 可能有减少肝右叶的血液向左侧通过肝断面向左侧分流, 从而促进残肝的增生, 减轻左叶肿瘤的增长.

本例ALPPS术后用可吸收防黏连膜隔绝残肝, 并在门静脉、肝动脉放置DDS, 术后1 wk行经DDS向肝动脉和门静脉注射含血管内皮抑素化疗栓塞乳剂2次, 目的是为了减少左

肝肿瘤切除后残肝肿瘤复发. 且通过用可吸收膜防黏连膜隔绝残肝, 减少因术后预防性肝动脉门静脉的栓塞化疗引起肿瘤缺氧, 从而减少因栓塞缺氧刺激缺氧诱导因子产生引起的残肝与周围血管生成. 用血管内皮抑素进一步抑制肿瘤因栓塞后缺氧引起的血管生成, 进而加强抗肿瘤治疗的效果. 同时第2步手术时放置DDS, 为残肝肿瘤的复发提供经肝动脉和门静脉栓塞化疗的经济有效良好途径.

ALPPS是一个困难的手术^[2], 因此应该正确对待, 正确使用此技术, 他有明显优点, 但他仍然有其不足^[1], 应该慎重选择, 防治将ALPPS运用到可以一次安全切除的病例上. ALPPS用在乙型病毒性肝炎, 尤其在慢性肝炎或肝硬

化HCC患者后, 其生存时间是否延长, 尚需更多病例多中心对比研究的循证医学证据; 至于ALPPS是否优于“门静脉和肝动脉结扎序贯2步法肝切除术治疗巨大HCC”^[6]的技术, 也有待进行严格的临床对比研究.

3 参考文献

- 1 de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012; 255: 415-417 [PMID: 22330039 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318248577d]
- 2 刘允怡, 刘晓欣. 对“联合肝脏离断和门静脉结扎

- 的二步肝切除术”的述评. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 481-484
- 3 周俭, 王征, 孙健, 孙健, 肖永胜, 樊嘉, 汤钊猷. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 485-489
- 4 彭淑牖, 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣, 蔡秀军, 虞洪. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术在肝癌治疗中应用. *中国实用外科杂志* 2014; 8: 726-731
- 5 Chan A, Chung PH, Poon RT. Little girl who conquered the "ALPPS". *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10208-10211 [PMID: 25110450 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10208]
- 6 李秀东, 王双佳, 李志民, 周彦明, 苏旭, 许东辉, 陈景熙, 李滨. 门静脉和肝动脉结扎序贯二步法肝切除术治疗巨大HCC. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 436-440

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由442位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d。3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过 submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893 寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学上海东方肝胆外科医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

邓安梅 教授
长海医院

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

田文静 副教授
哈尔滨医科大学

侯风刚 副教授
上海市中医医院

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

黄成 副主任医师
复旦大学附属中山医院

许玲 教授
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

朱建伟 教授
南通大学附属医院胃肠外科

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 3 月 8 日 第 23 卷 第 7 期 (Volume 23 Number 7)



7/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由493位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王宛本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师

刘亮明副教授

吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授

王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学
杜群研究员
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师

伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
管樑主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授

刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赓宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学
陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李慧副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
侯发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭巧珍主管护师

赫玲玲主任护师
黄视萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琰主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱颖副主任护师



述评

- 1045 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永

基础研究

- 1052 去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建

- 1059 白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建

- 1068 姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用

侯洪涛, 姜慧卿, 裘艳梅

文献综述

- 1076 胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展

孙美玲, 刘冰熔

- 1083 幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才

- 1090 利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展

叶江锋, 琚坚

- 1097 脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷

研究快报

- 1104 济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀

- 1110 吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元

- 1115 miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷

临床经验

- 1121 面罩吸氧对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的改善效果

黄芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁

- 1125 网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值
林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳
- 1130 参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响
许国彩, 赞梅
- 1136 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响
刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琍
- 1141 急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性
杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞
- 1145 泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值
任喜颂, 陈燕芳
- 1149 比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果
任卫平, 俞明华, 徐萍
- 1154 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果
吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿
- 1159 血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析
冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平
- 1165 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性
刘英华, 范志毅, 金云玉
- 1170 临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效
李金英, 黄丽美, 方珍
- 1174 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响
付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴
- 1180 乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果
苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷
- 1184 陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性
李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐
- 1191 大连地区大肠癌临床流行病学特征
王朝晖, 金玉书, 陈智颖
- 1196 团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响
杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹
- 1202 抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响
孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟

病例报告

- 1208 胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例
何帅, 赵卫, 石滢, 易根发

目次

世界华人消化杂志
2015年3月8日 第23卷 第7期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

1075 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1109 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
1169 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 郑培永, 研究员, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所。上海市中西医结合学会消化病专业委员会副主任委员、上海市中医药学会肝病分会委员兼青年委员会副主任委员、上海市中医药学会脾胃病专业委员会委员、国际生存质量研究协会会员、中国中西医结合学会循证医学专业委员会委员、《药物流行病学杂志》编委。主要从事中医药防治肝病的临床及实验研究, 以及中医临床疗效评价体系及中医证候规范化研究。主持国家自然科学基金、中国博士后基金等7项, 作为骨干参与国家科技部“973”计划、“863”计划等项目的研究工作。作为主要完成人先后获得上海市科技进步奖等各类奖项7项。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2015-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部

郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 7 March 8, 2015

EDITORIAL

- 1045 Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Li M, Wu T, Ji G, Zheng PY

BASIC RESEARCH

- 1052 Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells
Liu N, Mu H, Liang CD, Zheng JM, Zhang J
- 1059 Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L decoction on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats
Duan XL, Wei YF, Liao D, Peng Y, Liu XM, Zhao TJ
- 1068 Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice
Hou HT, Jiang HQ, Qiu YM

REVIEW

- 1076 Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach
Sun ML, Liu BR
- 1083 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer
Li B, Li YM, Guo JW, Wei YC
- 1090 Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy
Ye JF, Ju J
- 1097 Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease
Li MJ, Niu JK, Miao YL

RAPID COMMUNICATION

- 1104 Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats
Liu Y, Zhou XL, Xie S, Li ZP, Hou QK, Chen Q, Li C, Wei JX
- 1110 Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats
Xu JY, Bai WF, Tu P, Liu XY, Yu SY, Luo SY
- 1115 miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells
Liu Y, Zhou HL, Hou YF, Zhang J

CLINICAL PRACTICE

- 1121 Effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients
Huang Q, Le HE, Mu GL, Lu HS, Dai N

- 1125 Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma
Lin LQ, Cao Y, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Zhang GY
- 1130 Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life
Xu GC, Zan M
- 1136 Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9
Liu YP, Li GQ, Chen HH, Xie J, Qu XY, Wang ZG, Zhu LH, Feng YJ, Zhang L
- 1141 Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding
Yang HQ, Zhang RH, Li H, Li YL, Qin J, Bao HX
- 1145 Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer
Ren XS, Chen YF
- 1149 Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis
Ren WP, Yu MH, Xu P
- 1154 Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites
Wu SX, He XC, Chen M, Yan XQ
- 1159 Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk
Feng J, Halida•Xiaerfuhazi, Fan XT, Chen L, He FP
- 1165 Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma
Liu YH, Fan ZY, Jin YY
- 1170 Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Li JY, Huang LM, Fang Z
- 1174 Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis
Fu YH, Wen JB, Wang GL, Wen P, Gong M, Han M, Li X
- 1180 Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation
Su YB, Tang JG, Liao RB, Xu T
- 1184 Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi
Li HX, Li YY, Song ZJ, He SX, Guo QY
- 1191 Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian
Wang ZH, Jin YS, Chen ZY
- 1196 Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer
Yang R, Yang HR, Cai WD
- 1202 Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease
Sun YH, Yang XL, Li F, Song LJ, Li J

CASE REPORT

- 1208 Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case
He S, Zhao W, Shi Y, Yi GF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 7 March 8, 2015

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Pei-Yong Zheng, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永

李萌, 季光, 郑培永, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
吴涛, 上海中医药大学中医方证和系统生物学研究中心 上海市 201203

郑培永, 研究员, 研究生导师, 主要从事中医药防治代谢性疾病的基础与临床研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划重大基金资助项目, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析及撰写由李萌完成; 文章修改由吴涛完成; 选题、指导、审校由季光与郑培永完成。

通讯作者: 郑培永, 研究员, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所. zpychina@sina.com

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-08

Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Meng Li, Tao Wu, Guang Ji, Pei-Yong Zheng

Meng Li, Guang Ji, Pei-Yong Zheng, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Tao Wu, Center of Chinese Medicine Therapy and Systems Biology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: the Major Project of Plan of Three Years Action for Development of Traditional Chinese Medicine Project in Shanghai, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

Correspondence to: Pei-Yong Zheng, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zpychina@sina.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has

become the most common chronic liver disease and is related to many insulin resistance-related diseases such as obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and hypertensive disease, seriously threatening human health. Metabolomics focuses on understanding functional activities from an integrated perspective; it is similar to the holistic thinking of traditional Chinese medicine (TCM). Metabolomics in TCM is mainly applied to the prevention and diagnosis of diseases, classification of syndromes and evaluation of therapeutic efficacy. In this article, we will review the applications of metabolomics technology in disease diagnosis, pathogenesis research, risk evaluation, syndrome classification and therapy of NAFLD based on TCM theory. Furthermore, we suggest that metabolomics could be used to provide a basis for TCM treatment of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolomics; Non-alcoholic fatty liver disease; Syndrome differentiation

Li M, Wu T, Ji G, Zheng PY. Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1045-1051
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见的慢性肝脏疾病之一, 往往与肥胖、糖尿病、高脂血症、高血压病等胰岛素抵抗相关性疾病并存, 严

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性紧密相关的代谢应激性肝损伤。中医药在治疗NAFLD上有着独特的理论和方法。代谢组学作为一门揭示机体生命活动代谢本质的科学, 已逐渐在中医药治疗NAFLD的研究中展现出优势。

同行评议者

陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

研发前沿

代谢组学在NAFLD现代研究中的运用可涉及证候分类、中药药理、整体疗效、药物安全性、药物质量控制与个性化治疗等方面。如果能用整体性思路的代谢组学技术与中医整体观念进行有效组合, 将会进一步加快中医药对NAFLD研究现代化进程。

重威胁着人类的健康。代谢组学从整个生物学系统的角度理解其功能活动, 被认为与中医学的整体思维具有高度一致性, 已广泛应用于健康监测、疾病诊断、证候分类、疗效评价等各个方面。本文以NAFLD为例, 综述了代谢组学在疾病诊断、发病机制、风险评估、证候分类、药物治疗效果评价等各个方面, 旨在推动中医药治疗NAFLD的进展。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢组学; 非酒精性脂肪性肝病; 证候分类

核心提示: 本文对近年来代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的研究应用进行了综述, 重点强调了代谢组学应用于NAFLD的证候分类及中医药治疗机制研究方面的可行性。

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永. 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1045-1051 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

0 引言

中医是研究人体生理、病理, 以及疾病的诊断和防治等的一门学科。如今中医药在世界各地越来越受欢迎, 特别是在早期干预、联合治疗、疾病控制、个性化用药方面显示了巨大的优势^[1]。中医治疗的有效性在于辩证的准确性, 辨证以“四诊法”(望、闻、问、切)为基础^[2], 具有主观性、多变性的特点^[3]。由于辨证法缺乏有据可依的理论解释和可靠的证据, 不可避免的需要探索中医辩证的生物学基础。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种临床综合征, 与许多疾病密切相关, 现已经普遍被认为是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的主要组成部分, 是MS在肝脏中的表现^[4]。从整体上把握NAFLD的病理变化以及相关细胞信号通路的变化情况, 研究NAFLD发生时的单一作用机制以及多方面作用机制以及相互的关系, 成为亟待解决的问题。

1999年Nicholson博士首次提出代谢组学概念^[5,6], 代谢组学对生物体内所有代谢物进行定量分析, 以定量描述生物体内代谢物动

态多参数变化为目标, 并寻找代谢物波动与生理病理变化的相关关系, 进而寻找用于疾病早期预测的生物标志物(biomarkers), 这与中医学的整体思维具有高度一致性, 科学家们也渐渐意识到基于代谢组学技术的诊断原则可以作为中医和传统疗法之间的桥梁^[7]。代谢组学已经在某些中医病症中找到了差异物: 如血瘀型冠心病^[8,9], 阳虚型原发性肝癌^[10], 肝阳上亢型、阴虚阳亢型和阴阳两虚型高血压等^[11,12]。目前代谢组学应用于中医药治疗NAFLD的研究并不多。

1 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的诊断、发病机制和风险评估研究

目前广泛应用于医学诊断的标准为存在肝细胞脂肪变的影像学或组织学。肝活检是临床诊断的决定性诊断, 至今仍是NAFLD的诊断和分型的金标准, 但他是一种有创技术, 患者难以接受, 况且因为采样误差和标本穿刺偏移等原因, 他仍存在假阳性的可能^[13]。影像学诊断脂肪肝价格昂贵、非特异性且存在一定程度的假阴性, 无法区分单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[14,15]。代谢组学作为一个新的学科领域, 在NAFLD领域中的应用已具雏形。现有报道运用多种技术, 色谱^[16]、质谱^[17]、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)^[18]等为分离分析手段及其组合都出现在针对NAFLD的代谢组学研究中。目前代谢组学在NAFLD中的应用主要包括疾病诊断、疾病的发病机制和疾病的风险评估3个方面, 从而帮助理解NAFLD的发展进程, 帮助阐明疾病的发生机制, 预测和防止其进一步发展。

1.1 用于NAFLD的诊断 Barr等^[19]对人和小鼠NAFLD血液进行非靶标测定, 发现NAFLD小鼠中有6种饱和甘油磷脂显著增加, 而在人类NASH患者中也发现两种类似的卵磷脂显著增加, 另外还发现NAFLD机体中胆汁酸的含量也显著上升。Yang等^[20]对肝炎、肝硬化和肝癌患者尿液的代谢指纹图谱进行分析, 能够有效地将肝炎、肝硬化患者从肝癌患者中区分开, 在肝癌诊断方面显示出比传统的肿瘤标志物(甲胎蛋白)更好的相关性。Ariz等^[21]建立了NT(nash test), 运用结合了血清中甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇等13个参数的水平来诊断NAFLD。Li等^[22]采用胆碱和蛋氨

酸缺乏饲料(methionine and choline deficient, MCD)诱导小鼠NAFLD, 取血清样本分析, 选定了血糖、乳酸、谷氨酸/谷氨酰胺、牛磺酸4个潜在的脂肪肝生物标志物. 其不同组合的上升可以区分单纯性脂肪肝、脂肪肝合并坏死性炎症和NASH. Kalhan等^[23]通过分析提出了可用于诊断NAFLD/NASH患者的血浆标志物: 谷胱甘肽代谢物、胆酸和氨基酸, 但他们不能有效区分单纯性脂肪肝和NASH. 这些研究对NAFLD的诊断、监护和治疗提供了新思路.

1.2 用于NAFLD发病机制 García-Cañaveras等^[24]在描述人体组织的NAFLD代谢轮廓, 发现了能量代谢、脂质代谢、胆酸和氨基酸内稳态调节异常, 肝脏的抗氧化能力受损. Dumas等^[25]对易患脂肪肝的129S6小鼠进行血清和尿液代谢表型分析, 显示高脂饮食的129S6小鼠NAFLD的形成与体内胆碱代谢紊乱是相伴随的. 129S6小鼠体内微生物群使得胆碱向甲胺转变, 并且降低了胆碱的生物利用度, 进而引起NAFLD. van Ginneken等^[26]研究了24 h禁食后引起的肝脏脂肪变性大鼠模型发现, 模型组血浆游离胆固醇(free cholesterol, FC)较正常组增长至192%, TG增长至456%, 胆固醇脂类(cholesterol esters, CE)至268%; 同时发现肝组织匀浆中的磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)较正常组降低至90%, CE增长至157%和TG增长至331%. 说明哺乳动物中肝脏脂质是一个动态系统, 容易被如饥饿等环境因素所调节. Debois等^[27]分析了少数NAFLD患者肝组织中的脂质的变化情况, 结果发现TG、甘油二酯、一酰甘油、脂肪酸和豆蔻酸大量积聚, Vitamin-E丢失和选择性的大空泡性胆固醇出现在脂肪肝的脂肪变性区域. Barr等^[28]发现NAFLD患者和小鼠血浆中的有机酸、游离脂肪酸、卵磷脂、溶血卵磷脂、鞘磷脂、胆酸升高, 这些改变可能由肝功能障碍及肝细胞炎症所致.

1.3 用于NAFLD风险评估 Kim等^[16]对高脂和普通饲料喂养的小鼠肝脏和血清进行研究, 发现高脂饮食增加了脂质代谢产物, 但减少了脂类代谢中间体, 降低了NAD/NADH率, 表明高脂饮食引起的血脂和能量代谢异常通过降低 β 氧化从而造成了脂肪堆积. Shi等^[17]检测不同脂肪含量和不同暴露因素组别的小鼠的代谢物峰值, 证实了多氯联苯153(polychlorinated

biphenyl 153, PCB153)致肝脂肪变的作用需要在高脂饮食协同下才可实现. Vinaixa等^[18]研究发现, 饮食中胆固醇能够增加TG、胆固醇和十八烯酸在低密度脂蛋白基因敲除(low density lipoprotein receptor gene knock out, LDLr^{-/-})小鼠肝脏中的浓度, 降低了多不饱和脂肪酸/单不饱和脂肪酸在肝脏中的比例. 他们报道了一些在LDLr^{-/-}小鼠肝脏中浓度具有显著性变化的氨基酸及其衍生物, 如牛磺酸、谷胱甘肽、蛋氨酸和左旋肉碱.

2 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的证候分类研究

辨证法基于中医理论识别和诊断疾病或患者的身体失调, 而证候的发生与发展反映了其在某些阶段的病理变化, 不可避免地影响人类的新陈代谢和改变体液的化学物质. 从系统生物学的角度来看, 一个综合症可能是一个蛋白质网络和基因调控网络被扰乱的特定状态, 这种扰乱可能反映在内源性成分的变化上, 而这些成分可以分泌到血液和尿液中去^[29]. 在传统医学中没有NAFLD的记载, 但根据其临床表现, 众多学者将其归属于中医学的“积证”、“痞满”、“胁痛”、“痰癖”、“眩晕”、“瘀血”、“痰湿”等范畴^[30], 并初步提出辨证分型为: 肝郁脾虚、痰湿阻滞、肝胆湿热、肝阴不足等证^[31]. 代谢组学技术可用于判断NAFLD的不同证型, 为从生物代谢的视角认识中医药在治疗NAFLD领域及其证候特点的现代内涵提供可靠依据.

董姝^[32]发现肝郁脾虚型患者其核酸代谢物、糖代谢物、氨基酸代谢物、脂肪代谢物以及维生素代谢物与正常人的尿代谢组学存在显著差异. 并发现核酸代谢和维生素代谢中的次黄嘌呤和乳清酸含量变化显著, 次黄嘌呤的代谢会导致脂质过氧化^[33], 乳清酸可以引起肝脏内TG积累^[34], 进而导致NAFLD的发生; 而肝胆湿热组患者尿液中的羟谷氨酸、乳清酸和核酸类物质的含量均成下降趋势, 氨基酸代谢中间物含量均升高. 另外还检测到一种磷酸盐的含量升高, Tanaka等^[35]已有研究发现患有NASH的小鼠体内, 磷脂和胆汁酸平衡被打破, 认为可能与肝细胞炎症有一定联系.

袁洋^[36]发现与NAFLD组以及各主要证型

□ 相关报道
NAFLD生物标本的代谢组学分析表明, 不同证型或不同中药治疗的NAFLD患者之间小分子代谢物存在差异, 提示这些差异物可作为NAFLD证候分类的潜在标志物, 从而更有效地指导NAFLD中医药基础和临床研究.

创新盘点

本文总结了近几年有关代谢组学运用于NAFLD的中医药治疗进展及相关机制的研究报道,同时归纳了代谢组学在NAFLD的诊断、发病机制和风险评估研究中的应用。代谢组学技术将可能为NAFLD的中医药研究提供更广阔的平台和更强有力的支持。

相比,正常人肌酸酐含量较高,而肌酸酐是肌酸的代谢产物,肌酸是一种氨基酸,是磷酸肌酸的前体物质,通过人体的肝脏来实现他的功能,主要存在于肝脏中,两者均与能量代谢密切相关。肌酸酐等物质的改变可能与NAFLD中线粒体能量产生和储备障碍明显异常引起肝脏能量代谢障碍有关,他可能既是NAFLD的结果,也是导致进一步损伤的重要环节。

董姝^[32]发现与肝胆湿热组相比,肝郁脾虚组患者的尿液中吡啶-3-醋酸、尿酸的含量下降。研究^[34]表明,尿酸为氧自由基的清除剂,一定量的尿酸对肝脏细胞具有保护作用。此外,Zalokar等^[37]研究表明,尿酸与TG的代谢有相关性。NAFLD患者中肝郁脾虚型与肝胆湿热型之间存在着显著的代谢差异,主要表现为氨基酸类物质的代谢失衡,可进一步研究,有望找出用于鉴别此两证型的特异性生物标志物。

Dai等^[38]通过采用血液和尿液代谢组学方法研究湿热型NAFLD和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病的分子机制的共性,研究发现湿热型与非湿热型NAFLD患者的代谢物谱有着明显的差别,湿热型NAFLD主要影响了次生代谢物的生物合成、能量代谢、核苷酸代谢和外源性物质的降解与代谢等的通路。湿热型NAFLD和CHB患者的血清合并尿代谢物谱显示了硫酸代谢、氮代谢、氨基氨基酸代谢和丁酸甲酯代谢受到抑制,代谢物水平下调,揭示了两者的相通之处,这与中医理论中的“异病同治”相吻合,提示了可以通过探测两种或两种以上具有相同证候的不同疾病的不同点找到潜在的证候标志物。

3 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的中医药治疗机制研究

目前还没有找到有效治疗NAFLD的方法^[39],中药治疗为中医理论指导下的辩证施治。在对中药单味药及复方的研究中,发现许多单味药如刺五加^[40]、泽泻^[41]、五味子^[42]、银杏叶^[43]、山楂叶^[44]、葛根^[45]、黄连^[46]、三七^[47]等及复方药如调脂养肝汤^[48]、强肝胶囊^[49]、茵陈蒿汤^[50]等具有防治非酒精性脂肪肝的作用,从这些治疗作用确切的中药中提取活性成分,并进行NAFLD代谢机制的干预研究有较为广阔的前景。代谢组学能够帮助考察这

些单味药或复方药如荷叶生物碱、五味子提取物、祛湿化痰方及血府逐瘀汤对NAFLD的作用机制,以从中找出更有效治疗疾病的药物。

禹志领等^[51]从五味子中分离出了五味子乙素,并通过代谢组学技术合并分子生物学研究发现五味子乙素在游离脂肪酸诱导的脂肪性变肝细胞模型上能抑制脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation related protein, ADRP)与固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)的表达,而在高脂饲料引起的脂肪肝小鼠模型上能通过 α 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)依赖性地抑制SREBP-1的表达而降低脂肪酸合成酶的表达,提示他对非酒精性脂肪肝的治疗有潜在价值。

袁洋^[36]借助代谢组学技术发现荷叶生物碱主要通过调节极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的合成和分泌而减少TG在肝内大量堆积,并能降低外周血中TG,总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的含量,同时降低尿液中丙酮、肌酸和肌酸酐等代谢产物含量从而调节脂质和能量代谢紊乱,缓解氧化应激、脂质过氧化损伤并抑制大鼠肝脏脂肪性病变、炎症反应以及肝脏胶原沉积,对大鼠NAFLD具有一定治疗作用。

冯琴等^[52]对祛湿化痰方(虎杖、田基黄、姜黄、茵陈、栀子等)干预前后NAFLD患者的尿代谢组学进行研究,检测到代谢物丁酸、腐胺、甘氨酸在用药后均已恢复正常,从而表明祛湿化痰方对脂肪肝大鼠尿代谢物谱紊乱有纠偏作用,并可能与调节脂肪酸代谢、氨基酸代谢有关。

Song等^[53]在研究血府逐瘀汤治疗高脂饮食诱导的高脂血症的血清代谢组学时发现,多不饱和脂肪酸在高脂血症组中的含量显著下降,这可能是由于氧化应激使得多不饱和脂肪酸的过氧化反应增多,氧化应激是NAFLD患者重要的发病机制。血府逐瘀汤能够增加多不饱和脂肪酸的含量,提示了他有治疗NAFLD的潜能。

这些研究为中医理论指导下的中医药治疗NAFLD提供了依据,从生物代谢的视角认识中医药治疗NAFLD的本质,表明代谢组学

技术是从系统生物学角度全面考察中医药治疗NAFLD效果, 开发高效、安全的治疗型药物的科学依据。

4 结论

在探索不同方法评价中医治疗效果的过程中存在一些问题。首先中医辨证研究需要对证型诊断标准化。由于中医主观性的特点, 不同的医生诊断同一患者结果会有较大的变异性, 因此需要保证诊断的一致性。其次由于中医症状动态变化的特点, 尤其是在中医治疗时需要对整个治疗过程进行评价, 发展和应用高通量方法, 如代谢组学技术, 在中医治疗疾病过程的动态研究上很有必要。最后应用代谢组学技术的中医治疗应该更加关注临床实践。以往的大多数研究都是动物实验, 并不能很好的反映人的状况, 而且中医治疗的动物模型并不成熟。

代谢组学技术在之前的中医研究中也存在着问题, 首先, 代谢组学技术还处在发展中, 能检测到的代谢物远少于整个代谢组; 其次, 之前的研究更多的在于定性研究, 缺乏定量研究, 这很难为中医辨证的科学性和准确性提供证据; 再次, NAFLD时, 由于胰岛素抵抗、激素和细胞因子的变化, 脂肪组织、骨骼肌肉系统都可能受影响^[23], 血浆代谢物则代表了不同组织和器官的总变化水平, 无法较好的反映肝脏靶向的特异性变化, 因此其生物标志物的特异性尚有待商榷; 最后, 体液代谢表型易受年龄、性别、昼夜变化等多种混杂因素的潜在影响。而且, 血浆标本相比于肝脏组织学标本易受干扰, 凝固时间、储存时间、温度都可以影响检测结果, 所以需要对标本的处理进行严格的质量控制。

尽管如此, 应用代谢组学技术对中医证候进行研究还是显示出了巨大的优势, 当人体某些生化指标还处于正常范围时, 代谢组学就已经可以检测到代谢异常的物质, 并能对患者与正常人群, 证型之间进行良好的判别。这对于早期预测疾病的发生发展、判断疾病的转归、辅助诊断治疗等方面都具有重要的意义。相信随着技术的进一步革新, 其在中医药治疗NAFLD乃至肝脏疾病领域必有广阔的应用前景, 从而找出新的各阶段肝脏疾病的早期特征性标志, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。因此, 代谢组学技术在中医诊断

和中医治疗上有广阔的应用前景。

5 参考文献

- Zhang A, Sun H, Wang Z, Sun W, Wang P, Wang X. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2026-2035 [PMID: 21058239 DOI: 10.1055/s-0030-1250542]
- Ryu H, Lee H, Kim H, Kim J. Reliability and validity of a cold-heat pattern questionnaire for traditional Chinese medicine. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 663-667 [PMID: 20569034 DOI: 10.1089/acm.2009.0331]
- Hogeboom CJ, Sherman KJ, Cherkin DC. Variation in diagnosis and treatment of chronic low back pain by traditional Chinese medicine acupuncturists. *Complement Ther Med* 2001; 9: 154-166 [PMID: 11926429 DOI: 10.1054/ctim.2001.0457]
- de Wit NJ, Afman LA, Mensink M, Müller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1370-1373 [PMID: 22796155 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.003]
- Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999; 29: 1181-1189 [PMID: 10598751 DOI: 10.1080/004982599238047]
- Goodacre R. Making sense of the metabolome using evolutionary computation: seeing the wood with the trees. *J Exp Bot* 2005; 56: 245-254 [PMID: 15596480 DOI: 10.1093/jxb/eri043]
- van der Greef J, van Wietmarschen H, Schroën J, Wang M, Hankemeier T, Xu G. Systems biology-based diagnostic principles as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2036-2047 [PMID: 20979015 DOI: 10.1055/s-0030-1250450]
- Jian WX, Yuan ZK, Huang XP. [Detection and analysis on plasma metabolomics in patient with coronary heart disease of Xin-blood stasis syndrome pattern]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2010; 30: 579-584 [PMID: 20815270]
- Wang J, Li ZF, Zhao HH, Chen JX, Chan C, Chai XL, Wang W. Characteristics of urine metabonomics in patients with blood stasis syndrome of CHN unstable angina. *J Univ Sci Technol B* 2012; 35: 284-288
- 陈群伟, 黄雪强, 杨根金, 戴卫星, 郎庆波, 严诗楷, 周俊, 张卫东, 凌昌全. 原发性肝癌阳虚证患者血清代谢组特征初步研究. *中华中医药学刊* 2012; 30: 526-529
- Lu YH, Hao HP, Wang GJ, Chen XH, Zhu XX, Xiang BR, Huang Q, A JY. Metabolomics approach to the biochemical differentiation of Traditional Chinese Medicine syndrome types of hypertension. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology Therapy* 2007; 12: 1144-1150
- Yang CH, Lin JM, Xie J. [Study on the metabolin difference of hypertension patients of gan-yang hyperactivity syndrome and yin-yang deficiency syndrome]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2012; 32: 1204-1207 [PMID: 23185759]
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling

应用要点

以代谢组学作为NAFLD现代中医药研究的平台和支撑点, 将有可能对NAFLD的中医内涵和实质进行科学的诠释, 探索出中医学循证研究的新方法、新思维和新途径, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。

同行评价

该综述题目准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色。摘要明确指出了研究的背景与目的和重点科学问题。文章的科学性、可读性能较好, 能够反映代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用情况。论文书写条理分明, 文章指出了代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的未来方向, 对读者具有较好的参考价值。

- C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- 14 Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
- 15 Mato JM, Lu SC. Where are we in the search for noninvasive nonalcoholic steatohepatitis biomarkers? *Hepatology* 2011; 54: 1115-1117 [PMID: 21898494 DOI: 10.1002/hep.24642]
- 16 Kim HJ, Kim JH, Noh S, Hur HJ, Sung MJ, Hwang JT, Park JH, Yang HJ, Kim MS, Kwon DY, Yoon SH. Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice. *J Proteome Res* 2011; 10: 722-731 [PMID: 21047143 DOI: 10.1021/pr100892r]
- 17 Shi X, Wahlang B, Wei X, Yin X, Falkner KC, Prough RA, Kim SH, Mueller EG, McClain CJ, Cave M, Zhang X. Metabolomic analysis of the effects of polychlorinated biphenyls in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2012; 11: 3805-3815 [PMID: 22686559 DOI: 10.1021/pr300297z]
- 18 Vinaixa M, Rodríguez MA, Rull A, Beltrán R, Bladé C, Brezmes J, Cañellas N, Joven J, Correig X. Metabolomic assessment of the effect of dietary cholesterol in the progressive development of fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 2527-2538 [PMID: 20402505 DOI: 10.1021/pr901203w]
- 19 Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, Pérez-Cormenzana M, García-Monzón C, Mayo R, Martín-Duce A, Romero-Gómez M, Lo Iacono O, Tordjman J, Andrade RJ, Pérez-Carreras M, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Fernández-Escalante C, Arévalo E, García-Unzueta M, Clement K, Crespo J, Gual P, Gómez-Fleitas M, Martínez-Chantar ML, Castro A, Lu SC, Vázquez-Chantada M, Mato JM. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res* 2012; 11: 2521-2532 [PMID: 22364559 DOI: 10.1021/pr201223p]
- 20 Yang J, Xu G, Zheng Y, Kong H, Pang T, Lv S, Yang Q. Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabolomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 813: 59-65 [PMID: 15556516 DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.09.032]
- 21 Ariz U, Mato JM, Lu SC, Martínez Chantar ML. Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new? *Methods Mol Biol* 2010; 593: 109-136 [PMID: 19957147 DOI: 10.1007/978-1-60327-194-3_6]
- 22 Li H, Wang L, Yan X, Liu Q, Yu C, Wei H, Li Y, Zhang X, He F, Jiang Y. A proton nuclear magnetic resonance metabolomics approach for biomarker discovery in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2011; 10: 2797-2806 [PMID: 21563774 DOI: 10.1021/pr200047c]
- 23 Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW, Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 404-413 [PMID: 20423748 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006]
- 24 García-Cañaveras JC, Donato MT, Castell JV, Lahoz A. A comprehensive untargeted metabolomic analysis of human steatotic liver tissue by RP and HILIC chromatography coupled to mass spectrometry reveals important metabolic alterations. *J Proteome Res* 2011; 10: 4825-4834 [PMID: 21830829 DOI: 10.1021/pr200629p]
- 25 Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 12511-12516 [PMID: 16895997 DOI: 10.1073/pnas.0601056103]
- 26 van Ginneken V, Verhey E, Poelmann R, Ramakers R, van Dijk KW, Ham L, Voshol P, Havekes L, Van Eck M, van der Greef J. Metabolomics (liver and blood profiling) in a mouse model in response to fasting: a study of hepatic steatosis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 1263-1270 [PMID: 17904417 DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.07.007]
- 27 Debois D, Bralet MP, Le Naour F, Brunelle A, Laprévotte O. In situ lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver by cluster TOF-SIMS imaging. *Anal Chem* 2009; 81: 2823-2831 [PMID: 19296690 DOI: 10.1021/ac9000045m]
- 28 Barr J, Vázquez-Chantada M, Alonso C, Pérez-Cormenzana M, Mayo R, Galán A, Caballería J, Martín-Duce A, Tran A, Wagner C, Luka Z, Lu SC, Castro A, Le Marchand-Brustel Y, Martínez-Chantar ML, Veyrie N, Clément K, Tordjman J, Gual P, Mato JM. Liquid chromatography-mass spectrometry-based parallel metabolic profiling of human and mouse model serum reveals putative biomarkers associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 4501-4512 [PMID: 20684516 DOI: 10.1021/pr1002593]
- 29 Wang X, Sun H, Zhang A, Sun W, Wang P, Wang Z. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55: 859-868 [PMID: 21353755 DOI: 10.1016/j.jpba.2011.01.042]
- 30 谢晶日, 齐妍. 非酒精性脂肪肝病中医药研究进展. *辽宁中医药大学学报* 2010; 12: 5-7
- 31 王灵台. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝现状的思考. *中国中西医结合杂志* 2009; 29: 1061-1063
- 32 董姝. 基于尿代谢组学对非酒精性脂肪肝中医证候的研究. 上海: 上海中医药大学 2013
- 33 钟沚, 周炯亮. 脂质过氧化在再灌注性肝损伤中的作用. *中国药理学与毒理学杂志* 1992; 6: 113-117
- 34 Griffin JL, Bonney SA, Mann C, Hebbachi AM, Gibbons GF, Nicholson JK, Shoulders CC, Scott J. An integrated reverse functional genomic and metabolic approach to understanding orotic acid-induced fatty liver. *Physiol Genomics* 2004; 17: 140-149 [PMID: 14747661]
- 35 Tanaka N, Matsubara T, Krausz KW, Patterson

- AD, Gonzalez FJ. Disruption of phospholipid and bile acid homeostasis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 118-129 [PMID: 22290395 DOI: 10.1002/hep.25630]
- 36 袁洋. 非酒精性脂肪性肝病的代谢组学及荷叶生物碱干预机制研究. 扬州: 扬州大学, 2008
- 37 Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chronic Dis* 1974; 27: 59-75 [PMID: 4815072]
- 38 Dai J, Sun S, Cao J, Zhao Y, Cao H, Zheng N, Fang J, Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Hu Y, Cao Z. Similar connotation in chronic hepatitis B and nonalcoholic Fatty liver patients with dampness-heat syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 793820 [PMID: 23690853 DOI: 10.1155/2013/793820]
- 39 Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149 [PMID: 19262374 DOI: 10.1097/MED.0b013e3283293015]
- 40 Park SH, Lee SG, Kang SK, Chung SH. *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 768-776 [PMID: 17024851]
- 41 Hong X, Tang H, Wu L, Li L. Protective effects of the *Alisma orientalis* extract on the experimental nonalcoholic fatty liver disease. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1391-1398 [PMID: 17034663 DOI: 10.1211/jpp.57.10.0013]
- 42 Pan SY, Dong H, Zhao XY, Xiang CJ, Fang HY, Fong WF, Yu ZL, Ko KM. *Schisandrin B* from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 399-403 [PMID: 18284822 DOI: 10.1211/jpp.60.3.0017]
- 43 Gu X, Xie Z, Wang Q, Liu G, Qu Y, Zhang L, Pan J, Zhao G, Zhang Q. Transcriptome profiling analysis reveals multiple modulatory effects of *Ginkgo biloba* extract in the liver of rats on a high-fat diet. *FEBS J* 2009; 276: 1450-1458 [PMID: 19187224 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06886.x]
- 44 Yan MX, Chen ZY, He BH. Effect of total flavonoids of Chinese hawthorn leaf on expression of NF- κ B and its inhibitor in rat liver with non-alcoholic steato-hepatitis. *J Tradit Chin Med* 2009; 24: 139-143
- 45 Zheng P, Ji G, Ma Z, Liu T, Xin L, Wu H, Liang X, Liu J. Therapeutic effect of puerarin on non-alcoholic rat fatty liver by improving leptin signal transduction through JAK2/STAT3 pathways. *Am J Chin Med* 2009; 37: 69-83 [PMID: 19222113 DOI: 10.1142/S0192415X09006692]
- 46 Xing LJ, Zhang L, Liu T, Hua YQ, Zheng PY, Ji G. Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver. *Eur J Pharmacol* 2011; 668: 467-471 [PMID: 21839075 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.036]
- 47 纳青青, 谢华. 三七总甙对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织细胞色素P450 2E1表达的影响. *实用肝脏病杂志* 2008; 11: 233-235
- 48 Gu CL, Zhang YK, Fu YX, Yang SF, Li XQ. Effect of tiaozhi yanggan decoction in treating patients with non-alcoholic fatty liver. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 275-279 [PMID: 18180892 DOI: 10.1007/s11655-007-0275-6]
- 49 Li L, Zhang XJ, Lan Y, Xu L, Zhang XZ, Wang HH. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule. *Chin J Integr Med* 2010; 16: 23-27 [PMID: 20131032 DOI: 10.1007/s11655-010-0023-1]
- 50 Liang HQ, Chen SD, Zhang QQ, Huang JF. Study intervening effect of Yinchenhao decoction on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) model in rats. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2009; 24: 212
- 51 禹志领, 关晓仪, 潘思源, 方宏勋. 五味子与非酒精性脂肪肝. *中国化学会第9届天然有机化学学术会议论文集*, 2012
- 52 冯琴, 张慧, 胡义扬, 陆雄, 刘成海, 刘平. 祛湿化痰方对单纯高脂饮食诱导的大鼠脂肪肝的防治作用. *中西医结合肝病杂志* 2006; 16: 26-29
- 53 Song X, Wang J, Wang P, Tian N, Yang M, Kong L. ^1H NMR-based metabolomics approach to evaluate the effect of Xue-Fu-Zhu-Yu decoction on hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 78-79: 202-210 [PMID: 23501440 DOI: 10.1016/j.jpba.2013.02.014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建

背景资料

瘦素是一种新型的脂肪因子, 已经被广泛认为参与了肝纤维化的进程。瘦素可以促进肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 有丝分裂, 并抑制其凋亡。交感神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 也能增加HSC数目, 促进纤维化的形成。瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节。

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 张建, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

梁传栋, 河北省人民医院功能神经外科 河北省石家庄市 050051

刘娜, 主治医师, 主要从事慢性肝病的研究。

河北省卫生厅基金资助项目, No. ZL20140250

作者贡献分布: 课题设计以及论文撰写由刘娜完成; 细胞培养以及购买试剂由穆华完成; Western blot、免疫组织化学实验、Real-time PCR实验由梁传栋与张建完成; 数据分析及统计由郑吉敏完成。

通讯作者: 刘娜, 主治医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科。1093961170@qq.com

电话: 0311-85989910

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells

Na Liu, Hua Mu, Chuan-Dong Liang, Ji-Min Zheng, Jian Zhang

Na Liu, Hua Mu, Ji-Min Zheng, Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Chuan-Dong Liang, Department of Functional Neurosurgery, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Supported by: the Hebei Province Health Department Foundation, No. ZL20140250

Correspondence to: Na Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Hebei Provincial People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 1093961170@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of sympathetic

neurotransmitter norepinephrine (NE) on the expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells (HSCs) *in vitro*.

METHODS: Different concentrations of NE were applied on HSCs for 24, 48 or 72 h. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) in activated HSCs. Western blot was used to detect the expression of leptin and soluble leptin receptor (sOB-R) proteins. Real-time PCR was used to examine the effect of NE on mRNA expression of leptin and sOB-R in HSCs.

RESULTS: Immunohistochemistry results showed that after 1, 10, or 100 $\mu\text{mol/L}$ NE was used on HSCs, the expression of α -SMA increased significantly at 24 h (14.1 ± 4.4 , 17.5 ± 5.2 , 19.8 ± 4.1 vs 11.3 ± 4.5 ; $P < 0.05$), suggesting that NE could activate HSCs and promote their proliferation. When 10 $\mu\text{mol/L}$ NE was applied for 24, 48 or 72 h, α -SMA expression gradually increased (17.5 ± 5.2 ; 18.5 ± 5.4 ; 19.2 ± 6.2 , $P < 0.05$), indicating that NE induced HSC proliferation in a time-dependent manner. Western blot analysis showed that leptin protein expression was significantly higher in HSCs after treatment with 1, 10 and 100 $\mu\text{mol/L}$ NE for 24 h compared with the control group (1.54 ± 0.08 , 2.72 ± 0.09 , 2.84 ± 0.18 vs 0.85 ± 0.12 , $P < 0.05$); the expression of leptin receptor protein was also significantly higher than that in the control group (1.57 ± 0.18 , 2.51 ± 0.17 , 2.89 ± 0.19 vs 0.98 ± 0.15 , $P < 0.05$). Real-time PCR was used to detect mRNA expression of leptin and leptin receptor, and the results showed that leptin mRNA expression was significantly

同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

higher than that in the control group (1.51 ± 0.08 , 2.58 ± 0.09 , 3.63 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.07 , $P < 0.05$); the expression of leptin receptor mRNA was also significantly higher than that in the control group (1.71 ± 0.08 , 2.87 ± 0.10 , 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The sympathetic neurotransmitter NE plays a role in the process of liver fibrosis possibly by promoting leptin and sOB-R expression in activated HSCs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stellate cells; Hepatic fibrosis; Norepinephrine; Leptin; sOB-R

Liu N, Mu H, Liang CD, Zheng JM, Zhang J. Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1052-1058 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1052.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1052>

摘要

目的: 探讨交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)对体外培养肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)系表达瘦素以及瘦素受体的影响。

方法: 用不同浓度的NE作用于HSC, 分别于24、48及72 h收集细胞, 免疫组织化学方法检测活化HSC表达 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)情况; Western blot法检测其表达瘦素以及瘦素受体蛋白的影响; real-time PCR检测NE对HSC瘦素以及瘦素受体mRNA的影响。

结果: (1)免疫组织化学结果显示, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度NE作用于HSC 24 h, α -SMA表达明显增加(14.1 ± 4.4 , 17.5 ± 5.2 , 19.8 ± 4.1 vs 11.3 ± 4.5 ; $P < 0.05$); 提示NE可以活化HSC, 并促进HSC增殖。10 $\mu\text{mol/L}$ NE作用HSC 24、48、72 h后, α -SMA表达逐渐增强(17.5 ± 5.2 ; 18.5 ± 5.4 ; 19.2 ± 6.2 , $P < 0.05$); 提示NE对HSC的促增殖作用具有时间依赖性; (2)Western blot结果显示, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素蛋白表达明显高于对照组(1.54 ± 0.08 , 2.72 ± 0.09 , 2.84 ± 0.18 vs 0.85 ± 0.12 , $P < 0.05$); 瘦素受体蛋白表达亦明显高于对照组(1.57 ± 0.18 , 2.51 ± 0.17 , 2.89 ± 0.19 vs 0.98 ± 0.15 , $P < 0.05$); (3)Real-time PCR检

测HSC瘦素以及瘦素受体mRNA的表达增加, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素mRNA表达明显高于对照组(1.51 ± 0.08 , 2.58 ± 0.09 , 3.63 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.07 , $P < 0.05$); 瘦素受体mRNA表达亦明显高于对照组(1.71 ± 0.08 , 2.87 ± 0.10 , 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$).

结论: 交感神经递质NE对体外活化的HSC瘦素以及瘦素受体的表达均有促进作用, 从而参与了肝纤维化的进程。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 去甲肾上腺素; 瘦素; 可溶性瘦素受体

核心提示: 本研究首次检测了交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)对肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)瘦素以及瘦素受体表达的影响。结果证实NE作用于HSC之后, 瘦素以及可溶性瘦素受体蛋白以及mRNA表达均明显增高, 提示NE确实介导了HSC瘦素以及瘦素受体的表达, 从而参与了肝纤维化的过程。

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建. 去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1052-1058 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1052.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1052>

0 引言

瘦素(leptin)是一种新型的脂肪因子, 已经被广泛认为参与了肝纤维化的进程^[1]。研究^[2]发现在非酒精性脂肪肝患者中血清瘦素水平增高, 而瘦素是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的强有力促有丝分裂因子, 并抑制HSC的细胞凋亡。交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)也能增加HSC数目, 并使其活化, 促进纤维化的形成。瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节。本文旨在探讨NE对活化HSC表达瘦素及其受体表达的影响, 为肝纤维化的临床治疗提供新的理论依据及治疗途径。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI-1640培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自杭州四季青公司; α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)

研究前沿
已经证实交感神经系统参与了肝纤维化的进展, 交感神经递质NE对于肝脏的主要纤维生成细胞HSC有促增殖作用, 并抑制其凋亡, 但具体机制仍不清楚, 对于瘦素以及瘦素受体的表达情况仍不明确。

□ 相关报道

交感神经递质NE能增加HSC数目, 并使其活化, 促进纤维化的形成. 而表达低儿茶酚胺水平或低交感活性的瘦素缺陷性ob/ob小鼠可以产生肝纤维化抵抗, 认为NE可以直接作用于HSC, 以调节并削弱瘦素对HSC的活化作用.

兔抗人单抗购自美国Abcam公司; β -actin兔抗人单抗购自北京博奥森公司; 兔抗人瘦素抗体、兔抗人瘦素受体抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; ABC免疫组织化学试剂盒为Zymed公司产品; 逆转录反应体系、SYBR Green Real Master Mix、TRIzol试剂盒购自中国北京天根公司; PCR扩增用引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成; NE购自美国Sigma公司; 其他试剂为分析纯. 主要仪器有超净工作台、二氧化碳培养箱(Precision Co, 美国), 倒置相差显微镜(Olympus, 日本).

1.2 方法

1.2.1 细胞系及细胞培养: 肝星状细胞系CFSC由美国Greenwel教授建系并惠赠, 其表型为活化的HSC, 从CCl₄诱发的肝硬化大鼠中分离并通过培养使细胞自发获得永生性, 冷冻保存于液氮中. 将冷冻保存的肝星状细胞系复苏后接种于含10%胎牛血清、100 IU/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素和4 mmol/mL谷氨酰胺的RPMI-1640培养液中, 于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂的培养箱内培养. 细胞随机分为4组: (1)空白对照组, 为单纯HSC培养; (2)低浓度NE组(1 μ mol/L); (3)中浓度NE组(10 μ mol/L); (4)高浓度NE组(100 μ mol/L).

1.2.2 免疫组织化学法测定 α -SMA表达情况: (1)细胞爬片: 取HSC细胞, 制成细胞悬液, 调整细胞密度为 $(1-5) \times 10^5$ /mL. 吸取细胞悬液500 μ L, 分别接种于盖玻片上. 培养箱孵育4 h, 移去培养液, 对照组加1 mL培养液, 实验组分别加入1 mL含1、10、100 μ mol/L NE的培养液, 培养箱内继续孵育; (2)免疫细胞化学染色: 40 g/L多聚甲醛固定30 min, PBS洗3遍, H₂O₂封闭10 min, PBS洗3遍, 山羊血清封闭(室温下1 h), 加入 α -SMA一抗, 4 $^{\circ}$ C冰箱过夜. 加ABC复合物, 室温下30 min, DAB显色, 苏木素复染, 中性树胶封固. 显微镜下观察 α -SMA表达情况, 并于400倍镜下选取6个视野进行计分. 按照阳性细胞占有细胞的比例计分, 0、<25%、25%-49%、50%-74%、 \geq 75%分别为0、1、2、3、4分. 着色强度计分: 细胞无着色, 0分; 浅黄色, 1分; 棕黄色, 2分; 棕褐色, 3分. 2项评分结果相加, 各组分别设置4个复孔.

1.2.3 Western blot检测瘦素以及瘦素受体蛋

白的变化: 取对数生长期细胞, 加1、10、100 μ mol/L NE继续培养24、48及72 h后收集细胞, 提取细胞总蛋白, 考马斯亮蓝比色法测定蛋白含量. 以8%的SDS-PAGE凝胶作为分离胶电泳, 转膜, 封闭, 分别以兔抗人瘦素抗体、兔抗人瘦素受体抗体(1:200)和兔抗人 β -actin多克隆抗体(1:200)作为第一抗体反应; 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(1:5000)作为第二抗体反应. 采用ECL发光剂, 进一步显影、定影, 结果以目的蛋白与 β -actin的积分光密度值的比值表示. 密度扫描分析采用美国Kodak公司ID数码成像分析系统软件对Western印迹结果进行定量分析, 灰度值以积分光密度值(OD)表示.

1.2.4 Real-time Q-PCR检测NE对HSC表达瘦素以及瘦素受体的影响: (1)采用TRIzol试剂盒, 提取HSC总RNA, 逆转录合成cDNA; leptin、可溶性瘦素受体(soluble leptin receptor, sOB-R)及内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物参照Genbank基因序列自行设计, 由北京赛百盛基因有限公司合成. 引物设计与合成如下: leptin(正义: 5'-CAATGACATTTTCACACACGCAG-3', 反义: 5'-AGATGGAGGAGGTCTCGCAG-3', 扩增产物大小为204 bp). sOB-R(正义: 5'-GTGTCCTTCCTGACTCCGTAG-3', 反义: 5'-GTTATTCTCTGGAAAGACTGGCT-3', 扩增产物大小为119 bp). GAPDH(正义: 5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3', 反义: 5'-AGATCCACAACGGATACATT-3', 扩增产物大小为259 bp); (2)在PE5700实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司)上进行实时定量扩增. SYBR反应体系25 μ L. 反应条件: 93 $^{\circ}$ C 5 min, 1个循环; 93 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 1 min, 10个循环; 93 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 30个循环. 利用实时荧光定量PCR仪自带软件进行分析, 获得产物的Ct值. 采用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法比较leptin、sOB-R基因在各组中的表达差异, 即以对照组leptin、sOB-R mRNA表达量为标准, 各实验组leptin、sOB-R的表达量相对于对照组的表达用以下公式计算: $\Delta Ct_{\text{实验组}} = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{GAPDH}}$, $\Delta Ct_{\text{对照组}} = Ct_{\text{对照基因}} - Ct_{\text{GAPDH}}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$, 目的基因的相对表达量folds = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算瘦素、瘦素受体mRNA相对表达量.

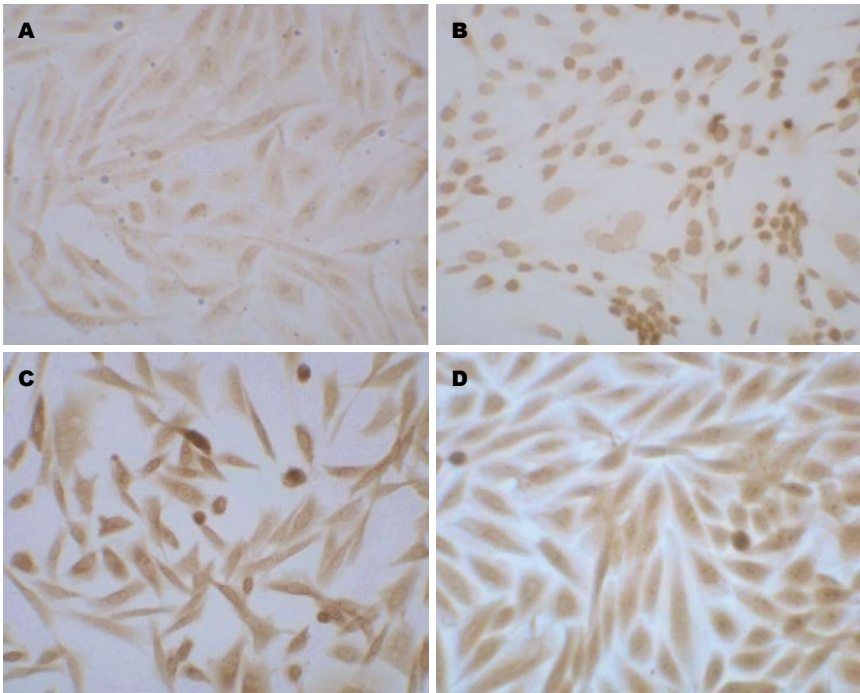


图 1 NE作用HSC 24 h后细胞 α -SMA表达情况(SABC $\times 100$). A: 对照组; B: 1 $\mu\text{mol/L}$ 组; C: 10 $\mu\text{mol/L}$ 组; D: 100 $\mu\text{mol/L}$ 组. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞; α -SMA: α -肌动蛋白.

创新点
本研究首次检测了交感神经递质NE对HSC瘦素以及瘦素受体表达的影响. 从而证实交感神经系统参与了肝纤维化的进程, 可以作为治疗肝纤维化的新靶点.

表 1 各组HSC 24 h表达 α -SMA情况 ($n = 24$, mean \pm SD)

分组	24 h	48 h	72 h
对照组	11.3 \pm 4.5	13.5 \pm 4.8	14.2 \pm 5.6
1 $\mu\text{mol/L}$ NE组	14.1 \pm 4.4	15.2 \pm 3.6	12.2 \pm 5.1
10 $\mu\text{mol/L}$ NE组	17.5 \pm 5.2 ^a	18.5 \pm 5.4 ^b	19.2 \pm 6.2 ^a
100 $\mu\text{mol/L}$ NE组	19.8 \pm 4.1 ^b	17.8 \pm 4.2 ^a	15.1 \pm 4.9

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. HSC: 肝星状细胞; α -SMA: α -肌动蛋白.

统计学处理 受试样品数据以mean \pm SD表示. 用SPSS12.0软件进行统计分析, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间比较采用 q 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NE对HSC作用后的 α -SMA表达情况 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度NE作用于HSC 24 h, α -SMA表达明显增加(14.1 \pm 4.4, 17.5 \pm 5.2, 19.8 \pm 4.1 vs 11.3 \pm 4.5; $P < 0.05$); 提示NE可以活化HSC, 并促进HSC增殖. 10 $\mu\text{mol/L}$ NE作用HSC 24、48、72 h后, α -SMA表达逐渐增强(17.5 \pm 5.2, 18.5 \pm 5.4, 19.2 \pm 6.2, $P < 0.05$)(表1, 图1).

2.2 NE对HSC作用后的瘦素以及瘦素受体蛋白表达的影响 Western blot分析显示, 分别在大约16.0、5.1 kDa位置出现leptin、sOB-R特

异性条带, 在43 kDa位置可见 β -actin条带. 结果证实, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素蛋白表达明显高于对照组(1.54 \pm 0.08, 2.72 \pm 0.09, 2.84 \pm 0.18 vs 0.85 \pm 0.12, F 值为499.733, $P < 0.05$); 瘦素受体蛋白表达亦明显高于对照组(1.57 \pm 0.18, 2.51 \pm 0.17, 2.89 \pm 0.19 vs 0.98 \pm 0.15, F 值为196.334, $P < 0.05$)(图2).

2.3 NE对HSC作用后的瘦素以及瘦素受体mRNA表达的影响 在实时荧光定量PCR过程中, 以荧光值和循环数作图, 自动得到mRNA水平扩增曲线, 可见各样品的重复性较好, 扩增效率基本一致. 应用相对定量 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法比较leptin、sOB-R基因在各组HSC中的表达. 结果证实, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素mRNA表达明显高于对照组(1.51 \pm 0.08, 2.58 \pm 0.09, 3.63 \pm 0.12 vs 1.00 \pm 0.07, F 值为1394.213, $P < 0.05$); 瘦素受体mRNA表达亦明显高于对照

应用要点

本研究发现, NE 作用于HSC后, 瘦素以及可溶性瘦素受体表达均明显增高, 提示 NE 确实介导了HSC瘦素以及瘦素受体的表达, 参与了肝纤维化的过程. 从而为临床上肝纤维化的治疗提供新策略和新途径.

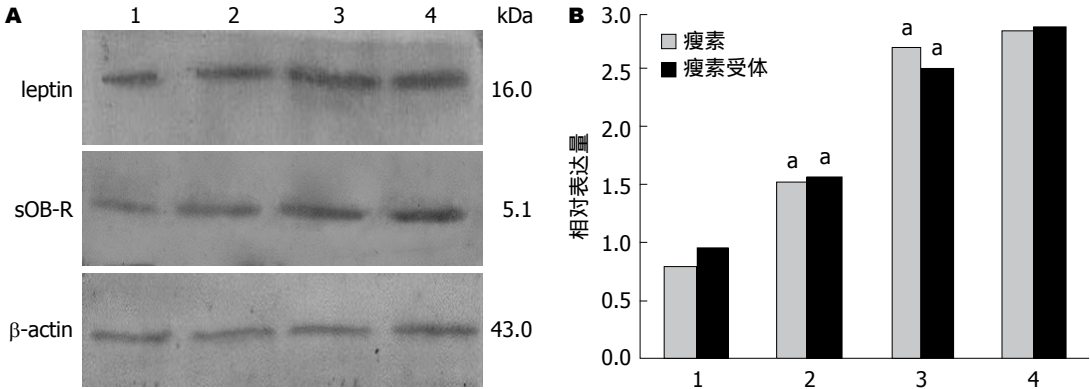


图 2 Western blot检测NE作用24 h后HSC表达瘦素以及瘦素受体情况. 1: 对照组; 2: 1 μ mol/L组; 3: 10 μ mol/L组; 4: 100 μ mol/L组. ^a $P < 0.05$ vs 对照组. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞; leptin: 瘦素; sOB-R: 可溶性瘦素受体.

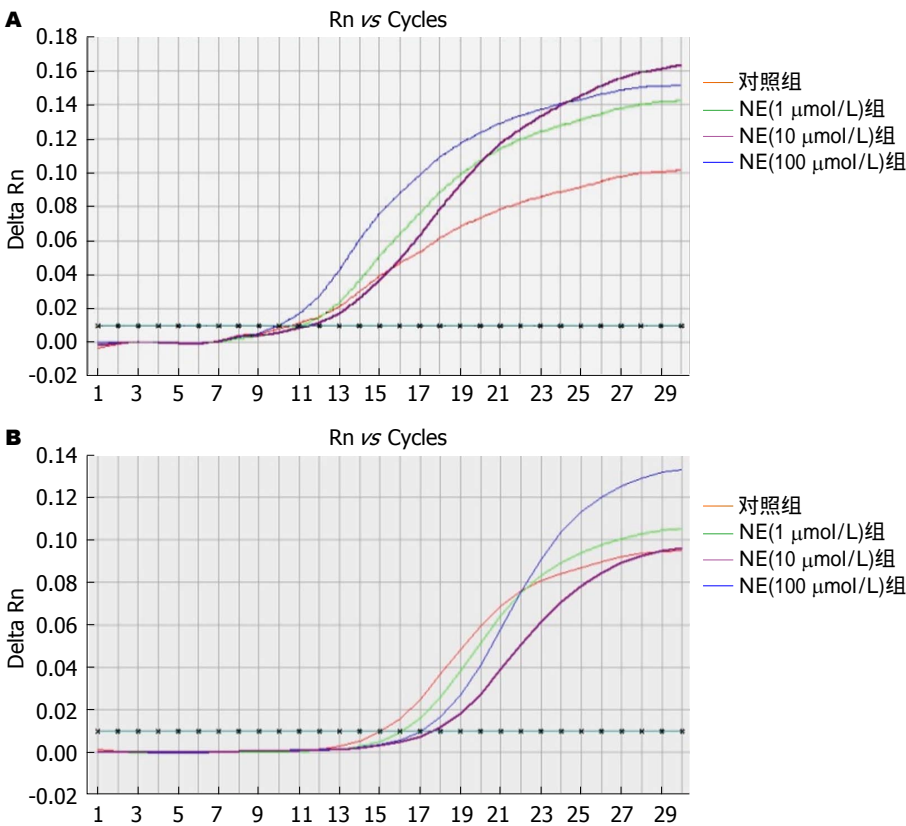


图 3 NE对HSC表达瘦素以及瘦素受体mRNA的影响. A: 瘦素; B: 瘦素受体. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞.

表 2 NE对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体mRNA的影响 ($n = 4$)

分组	瘦素	瘦素受体
对照组	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.08
NE(1 μmol/L)组	1.51 ± 0.08	1.71 ± 0.08
NE(10 μmol/L)组	2.58 ± 0.09 ^a	2.87 ± 0.10 ^a
NE(100 μmol/L)组	3.63 ± 0.12 ^b	4.01 ± 0.14 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. NE: 去甲肾上腺素.

组(1.71 ± 0.08, 2.87 ± 0.10, 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08, F 值为904.241, $P < 0.05$)(表2, 图3).

3 讨论

瘦素是新发现的重要脂肪因子^[3-5]. 近年来瘦素在非酒精性脂肪肝、丙型肝炎及肝硬化等慢性肝病中的作用已引起众多学者的关注^[6-9]. 而HSC作为肝脏主要的纤维生成细胞, 在肝损伤时活化转变为肌纤维母细胞并导致多种胶原的表达和细胞外基质的过度堆积是肝纤维化的重要机制^[10-12]. 研究^[13-16]发现在非酒精性脂肪肝患者中血清瘦素水平增高, 而瘦素是HSC的强有力促有丝分裂因子, 并抑制HSC的细胞凋亡, 从而在肝病的进展中扮演了重要角色. Oben等^[17]通过动物实验发现瘦素缺

陷性ob/ob大鼠形成肝损伤, 但HSC数目却减少, 如补充瘦素可增加HSC数目, 肝纤维化加重; 但对于对照大鼠注射同样剂量的瘦素却不能增加HSC数量, 说明依赖瘦素且与损伤关联的因素可使HSC增加^[18]. 近年来, 交感神经系统与肝脏疾病的关系受到越来越多的关注^[19]. 交感神经系统过度活化参与了肝脏损伤后修复和纤维化的调节^[20,21]. 交感神经递质NE能增加HSC数目, 并使其活化, 从而促进纤维化的形成^[22,23]. 表达低儿茶酚胺水平或低交感活性的瘦素缺陷性ob/ob小鼠经研究显示可以产生肝纤维化抵抗, 当给予动物肝细胞毒性饮食, NE缺乏的大鼠不能出现活化HSC的积累, 纤维化形成过程减慢, 当给予补充促肾上腺素释放物质时, 这种现象消失, 认为NE直接作用于HSC, 以调节并削弱瘦素对HSC的活化作用^[24]. 由此可见, 瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节^[25]. 在我们的前期研究中发现, HSC可以合成和释放NE, 还表达 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 等肾上腺素受体, HSC表达肾上腺素受体各亚型随着肝纤维化的进展而增加^[26]. NE还可以抑制活化HSC的凋亡, 并促进其增殖^[27,28]. 而瘦素对于HSC的作用是否需要NE的介导仍不明确. 本研究首次检测了交感神经递质NE对HSC瘦素以及瘦素受体表达的影响. 研究发现, NE作用于HSC之后, 瘦素以及可溶性瘦素受体蛋白以及mRNA表达均明显增高, 提示NE确实介导了HSC瘦素的表达, 从而参与了肝纤维化的过程.

但是NE调节肝纤维化的具体机制仍需要进一步的探讨, 以期临床为肝纤维化的治疗提供新策略和新途径^[29,30].

4 参考文献

- 1 Yamamoto-Kataoka S, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Nishio M, Kusakabe T, Yamamoto Y, Aotani D, Sakai T, Zhao M, Ebihara C, Gumbilal VM, Hosoda K, Suzuki A, Nakao K. Leptin Improves Fatty Liver Independently of Insulin Sensitization and Appetite Suppression in Hepatocyte-Specific Pten-Deficient Mice with Insulin Hypersensitivity. *Horm Metab Res* 2014 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 25415231]
- 2 Mehta R, Bireddi A, Wang L, Younoszai Z, Moazzez A, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Baranova A, Younoszai ZM. Expression of energy metabolism related genes in the gastric tissue of obese individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 72 [PMID: 24716593 DOI: 10.1186/1471-230X-14-72]
- 3 Rachakonda V, Gabbert C, Raina A, Li H, Malik S, DeLany JP, Behari J. Stratification of risk of death in severe acute alcoholic hepatitis using a panel of adipokines and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2712-2721 [PMID: 25421508 DOI: 10.1111/acer.12558]
- 4 Goldenberg D, Santos JL, Hodgson MI, Cortés VA. [Novel physiological and therapeutic implications of leptin]. *Rev Med Chil* 2014; 142: 738-747 [PMID: 25327319 DOI: 10.4067/S0034-98872014000600008]
- 5 Paz-Filho G, Mastrorandi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* 2015; 64: 146-156 [PMID: 25156686 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.014]
- 6 Abenavoli L, Peta V. Role of Adipokines and Cytokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 134-140 [PMID: 25514909]
- 7 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
- 8 Wójcik K, Jabłonowska E, Omulecka A, Piekarska A. Insulin resistance, adipokine profile and hepatic expression of SOCS-3 gene in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10449-10456 [PMID: 25132761 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10449]
- 9 Liu Y, Brymora J, Zhang H, Smith B, Ramezani-Moghadam M, George J, Wang J. Leptin and acetaldehyde synergistically promotes α SMA expression in hepatic stellate cells by an interleukin 6-dependent mechanism. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 921-928 [PMID: 21294755 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01422.x]
- 10 Oh S, Shida T, Sawai A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Arai E, Tozawa A, Shoda J. Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 925-936 [PMID: 25404857 DOI: 10.2147/TCRM.S68322]
- 11 Zhou Q, Guan W, Qiao H, Cheng Y, Li Z, Zhai X, Zhou Y. GATA binding protein 2 mediates leptin inhibition of PPAR γ 1 expression in hepatic stellate cells and contributes to hepatic stellate cell activation. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 2367-2377 [PMID: 25305367 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.10.001]
- 12 Weiskirchen R, Tacke F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 344-363 [PMID: 25568859 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.03]
- 13 Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579 [PMID: 25232450 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570]
- 14 Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18070-18091 [PMID: 25561778]
- 15 Tang Y, Zheng S, Chen A. Curcumin eliminates leptin's effects on hepatic stellate cell activation

名词解释

瘦素: 瘦素由肥胖基因编码, 主要由脂肪组织合成, 通过受体介导, 作用于靶组织, 抑制食欲并参与调节能量代谢、神经内分泌和免疫反应等; 可溶性瘦素受体: 是主要的瘦素结合蛋白, 影响游离瘦素指数, 调节瘦素的生物活性, 并参与瘦素的自分泌调节。

同行评价

本研究结果可信, 具有一定的科学价值.

- via interrupting leptin signaling. *Endocrinology* 2009; 150: 3011-3020 [PMID: 19299451 DOI: 10.1210/en.2008-1601]
- 16 Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560 [PMID: 20843817 DOI: 10.1074/jbc.M110.168542]
- 17 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531]
- 18 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine induces hepatic fibrogenesis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 284-292 [PMID: 12901866]
- 19 Bruinstroop E, Fliers E, Kalsbeek A. Hypothalamic control of hepatic lipid metabolism via the autonomic nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 673-684 [PMID: 25256763 DOI: 10.1016/j.beem.2014.05.001]
- 20 刘娜, 张晓岚. 交感神经系统与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 389-391
- 21 Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 874-883 [PMID: 15382023]
- 22 Sigala B, McKee C, Soeda J, Pazienza V, Morgan M, Lin CI, Selden C, Vander Borgh S, Mazzocchi G, Roskams T, Vinciguerra M, Oben JA. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e72928 [PMID: 24019886 DOI: 10.1371/journal.pone.0072928]
- 23 McKee C, Soeda J, Asilmaz E, Sigalla B, Morgan M, Sinelli N, Roskams T, Oben JA. Propranolol, a β -adrenoceptor antagonist, worsens liver injury in a model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437: 597-602 [PMID: 23850676 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.005]
- 24 Mazzocchi G, Vinciguerra M, Oben J, Tarquini R, De Cosmo S. Non-alcoholic fatty liver disease: the role of nuclear receptors and circadian rhythmicity. *Liver Int* 2014; 34: 1133-1152 [PMID: 24649929 DOI: 10.1111/liv.12534]
- 25 Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 345-352 [PMID: 22617751 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283541cf]
- 26 刘娜, 张晓岚, 梁传栋, 姚冬梅, 刘蕾, 赵东强, 田晓鹏. 肝纤维化过程中去甲肾上腺素各受体亚型表达的动态变化. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 653-656
- 27 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. *基础医学与临床* 2008; 28: 64-69
- 28 刘娜, 张晓岚, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对肝星状细胞增殖和凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 746-748
- 29 刘娜, 张晓岚. 肝纤维化的基因治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 284-288
- 30 Bartneck M, Warzecha KT, Tacke F. Therapeutic targeting of liver inflammation and fibrosis by nanomedicine. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 364-376 [PMID: 25568860 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.02]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建, 广西中医药大学基础医学院生理教研室 广西壮族自治区南宁市 530001

段雪琳, 讲师, 主要从事中医药防治肝纤维化的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160553, 81260675

广西科技开发课题基金资助项目, No. [桂科攻]133490005

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019154

广西教育厅研究生教育教学专项基金资助项目,

No. 2014082

作者贡献分布: 此课题由赵铁建与韦燕飞设计主持; 由段雪琳、刘雪梅及廖丹操作完成并撰写论文; 由彭岳完成数据分析。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 硕士研究生导师, 530001, 广西壮族自治区南宁市青秀区五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理教研室. ztj-nanning@163.com

电话: 0771-4733794

收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2014-12-15

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-03-08

Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats

Xue-Lin Duan, Yan-Fei Wei, Dan Liao, Yue Peng, Xue-Mei Liu, Tie-Jian Zhao

Xue-Lin Duan, Yan-Fei Wei, Dan Liao, Yue Peng, Xue-Mei Liu, Tie-Jian Zhao, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160553 and 81260675; the Scientific and Technical Development Project of Guangxi, No. 133490005; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China, No. 2013GXNSFAA019154; and the Postgraduate Education Research Project of Guangxi, No. 2014082

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Chinese Medicine University, 13 Wuhe Avenue, Qingxiu District, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2014-11-24 Revised: 2014-12-15

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the intervention effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction (PZL) on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatic fibrosis in rats.

METHODS: A model of hepatic fibrosis was established by subcutaneous injection of 40% CCl₄ in rats. SD rats were randomly divided into five groups (10 rats in each group): a model group, a positive control group (colchicines 0.25 mg/kg), high-, medium- and low-dose PZL groups. A blank control group was also established. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were tested using a ultraviolet-visible spectrophotometer (UV). Serum levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were detected by the method of vanadate oxidation. The contents of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (P3NP), and type IV collagen (CIV) were detected by radioimmunoassay. HE staining was used to examine the degree of hepatic fibrosis, and the expression of collagen type I and III and α -SMA in hepatic tissues was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with the model group, the levels of ALT, AST, TBIL, DBIL and IBIL were significantly decreased in the PZL groups. PZL could also significantly reduce the contents of HA, LN, P3NP, and CIV. HE staining showed that PZL could significantly reduce the degree of hepatic fibrosis. Immunohistochemistry showed that the expression of collagen type I and III and α -SMA in hepatic tissues was decreased by

□背景资料

肝纤维化发生过程中, 肝脏中胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增生与降解失去平衡, 以I型胶原和III型胶原最为显著。另外, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)被激活转化为肌成纤维样细胞后, 可发生大量增殖并表达平滑肌 α -肌动蛋白, 该蛋白成为肝纤维化形成的另一重要因素。

□同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

□ 研发前沿

白花丹具有祛风、散瘀、解毒等功效, 用于治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤等, 研究表明白花丹对化学性肝损伤的动物模型有一定的保护作用, 具有抑制四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致慢性肝损伤小鼠的肝组织脂质过氧化的作用, 然而白花丹抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少ECM的沉积和促进ECM的降解是亟需解决的问题。

PZL ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the effect was dose-dependent.

CONCLUSION: PZL has a protective effect against CCl₄-induced liver fibrosis in rats possibly by improving the liver function, inhibiting liver cell degeneration and necrosis, reducing secretion of collagen by hepatic stellate cells and promoting extracellular matrix degradation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Plumbago zeylanica* L. decoction; Hepatic fibrosis; CCl₄; Interventional effects

Duan XL, Wei YF, Liao D, Peng Y, Liu XM, Zhao TJ. Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1059-1067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1059.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1059>

摘要

目的: 观察白花丹水煎液对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导肝纤维化大鼠的干预作用。

方法: 采用CCl₄花生油溶液皮下注射诱导SD大鼠肝纤维化造模, 随机分成6组, 分别为空白对照组, 模型对照组, 秋水仙碱阳性对照组(0.25 mg/kg), 白花丹水煎液高、中、低剂量组(8、4、2 g/kg)。用紫外-乳酸脱氢酶法及紫外-苹果酸脱氢酶法分别测定血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的含量, 用钒酸盐氧化法测定血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)的含量; 用放射免疫法观察血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen type III, P3NP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)的含量。HE染色法检测肝组织纤维化程度。用免疫组织化学法染色观察肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达。

结果: 与模型组比较, 白花丹水煎液能显著降低血清ALT、AST、TBIL、DBIL及IBIL含量, 同时也能显著降低血清HA、P3NP、LN、CIV的含量; HE染色病理结果显示白花丹水煎液能显著减轻大鼠肝纤维化程度;

免疫组织化学结果显示白花丹水煎液能明显降低大鼠肝脏内I型、III型胶原蛋白和 α -SMA的含量。

结论: 白花丹水煎液具有很好的抗肝纤维化作用, 其机制可能与改善肝功能, 抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积和促进ECM的降解有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白花丹水煎液; 肝纤维化; 四氯化碳; 干预作用

核心提示: 白花丹水煎液具有很好的抗肝纤维化作用, 其机制与改善肝功能, 抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积和促进ECM的降解有关。

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建. 白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1059-1067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1059.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1059>

0 引言

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉淀的病理过程, 是多种慢性肝病发展的共同病理基础, 进一步恶化将会演变为肝硬化、肝癌等, 其发生发展的机制目前尚未完全明确, 因此研究和寻找各种有效途径阻止肝纤维化的发生发展进而防治肝硬化和肝癌具有重要的临床意义^[1]。

目前研究^[2,3]证实肝纤维化发生的中心环节肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)增生和激活, 激活后的HSC进一步转化为肌成纤维细胞, 后者可大量合成ECM蛋白, 而ECM的大量沉积最终导致了肝纤维化形成。肝纤维化产生的共同的机制包括坏死、凋亡、可溶性生长因子、转录因子及其信号转导途径在调节HSC行为和促纤维化形成的反应中均发挥着重要作用^[4]。近年来, 有证据^[5,6]表明还存在其他不同的ECM生成细胞, 他们都有独特的肝内定位、免疫组织化学和电镜下的表型, 如门静脉

区的成纤维细胞和肌成纤维细胞, 位于血管的平滑肌细胞和中央静脉周围的肌成纤维细胞等, 这些细胞在肝纤维化的发生机制中也起了重要作用^[7]. 可见肝纤维化的发展是一个有多种细胞因子、多种细胞信号传导通路参与的复杂的全身性病理过程.

我国中草药资源丰富, 在治疗肝纤维化方面具有特色和优势, 白花丹(*Plumbago zeylanica* L.)具有祛风、散瘀、解毒等功效, 用于治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤等, 本课题组前期实验表明白花丹对化学性肝损伤的动物模型有一定的保护作用^[8], 具有抑制四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致慢性肝损伤小鼠的肝组织脂质过氧化的作用^[9], 体外实验证实白花丹含药血清可以抑制HSC-T6增殖, 诱导其凋亡^[10]. 本实验通过CCl₄诱导大鼠建立肝纤维化模型, 检测大鼠肝功能、肝纤维化指标以及肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达, 为阐明白花丹抗肝纤维化的机制提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 白花丹全草, 购自广西中医药大学国医药店, 经鉴定为白花丹科植物白花丹(*Plumbago zeylanica* L.); 秋水仙碱, 西双版纳药业有限公司产品, 批号: 090205; CCl₄, 广东汕头达濠精细化学品公司生产, 批号: 20090513; 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)试剂盒, 上海科华东菱诊断用品有限公司产品, 批号: 20100318; 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen type III, P3NP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)放射免疫分析药盒, 北京北方生物技术研究所产品, 批号: 100320; 胶原I第一抗体(Collagen I, Ab-2), 美国Santa Cruz公司生产, 批号: 20090315; 胶原III第一抗体(Collagen III), 武汉博士德生物工程有限公司生产, 批号: 20090505; α -SMA, 福建迈新生物工程有限公司生产, 批号: 20090323. Sprague Dawley(SD)大鼠, SPF级, 雌雄各半, 体质量150-180 g, 2月龄. 由广西中医学院动物实验中心繁殖生产

(实验动物使用许可证: SYXK桂2003-0001). BeckmanSJ-21型冷冻离心机, 北京光明医疗仪器厂; 7180型全自动生化分析仪, 日本日立公司; SN-697型全自动双探头放射免疫 γ 计数器, 上海核所日环光电仪器有限公司; Cx31-12L02型生物显微镜, 日本Olympus公司; AG135型精密电子天平仪, 瑞士Nikon公司; Z-7803型全自动组织包埋机, 上海跃进医疗器械厂.

1.2 方法

1.2.1 动物模型复制及分组给药: SD大鼠, 雌雄各半, 随机分为正常对照组和肝纤维化模型组, 正常对照组皮下注射生理盐水, 余下皮下注射40 g/L CCl₄花生油溶液造模, 用量0.3 mL/100 g, 首剂加倍, 2次/wk, 连续4 wk. 4 wk后, 随机抽取大鼠进行肝组织病理学检查, 证实肝纤维化模型已经建立成功. 将造模成功的SD大鼠50只随机分为5组, 即: 模型对照组, 秋水仙碱阳性对照组(0.25 mg/kg), 白花丹水煎液高、中、低剂量组(8、4、2 g/kg). 另外设正常对照组10只, 实验期间各组动物标准饲料, 在同样条件下饲养, 空腹灌胃给药1次/d, 连续灌胃给药5 wk, 空白组和模型组给予等剂量的生理盐水. 末次给药后, 禁食不禁水, 24 h后戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉采血, 分离得血清, 并迅速取出肝组织放入液氮中迅速冷冻后, 转移放置于-80 °C超低温冰箱保存, 用于相关指标检测.

1.2.2 肝功能指标的测定: 在日立7180全自动生化分析仪(波长340 nm), 分别用紫外-乳酸脱氢酶法及紫外-苹果酸脱氢酶法, 严格按照使用说明要求, 测定血清ALT、AST的含量. 采用钒酸盐氧化法, 测定TBIL及DBIL含量. 并计算间接胆红素. IBIL含量 = TBIL含量-DBIL含量.

1.2.3 肝纤维化指标的测定: 在SN-697全自动双探头放射免疫 γ 计数器上, 采用放射免疫法测定各组血清HA、LN、P3NP、CIV的含量.

1.2.4 肝组织病理学检查: 处死大鼠后迅速取肝组织, 取距离肝门2 cm处肝组织0.5 cm×1.0 cm大小, 用4%多聚甲醛溶液中固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 经石蜡包埋后切片, HE染色, 光镜下观察肝组织纤维化程度.

1.2.5 免疫组织化学方法检测肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -SMA的表达: 采用SABC法严格按试剂盒说明书依次操作, 用PBS代替一抗

□ 相关报道

李荣华等通过体外实验证实白花丹能抑制大鼠HSC增殖、促进活化的HSC-LX2凋亡. Srinivas等研究表明其能明显抑制ME-180细胞增殖, 诱导子宫癌细胞凋亡.

创新亮点

白花丹能否通过抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积,减少ECM的沉积和促进ECM的降解目前未见报道,而本文通过CCl₄诱导大鼠建立肝纤维化模型,探讨了白花丹抗肝纤维化的作用机制。

表 1 白花丹水煎液对大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mol/L)	DBIL(mol/L)	IBIL(mol/L)
空白组	43.36 ± 6.82	150.05 ± 12.41	2.56 ± 1.42	1.02 ± 0.72	1.54 ± 0.60
模型组	116.25 ± 9.62 ^d	416.07 ± 18.67 ^d	9.78 ± 1.42 ^d	4.27 ± 0.76 ^d	5.26 ± 1.56 ^d
阳性组	67.83 ± 18.27 ^a	215.06 ± 16.82 ^a	5.07 ± 1.37 ^a	2.38 ± 1.48 ^a	2.77 ± 1.14 ^a
白花丹水煎液(g/kg)					
8	45.68 ± 10.55 ^a	154.39 ± 20.06 ^a	2.86 ± 0.81 ^a	1.51 ± 0.77 ^a	1.44 ± 0.91 ^a
4	56.14 ± 18.11 ^a	181.57 ± 21.53 ^a	4.34 ± 1.54 ^a	2.51 ± 1.71 ^a	2.92 ± 1.02 ^a
2	78.46 ± 15.74 ^a	257.67 ± 10.87 ^a	5.09 ± 0.92 ^a	2.54 ± 1.41 ^a	2.67 ± 0.71 ^a

^aP<0.05 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 空白组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素.

表 2 白花丹水煎液对大鼠血清HA、LN、P3NP、CIV的影响 (n = 10, mean ± SD, ng/mL)

分组	HA	P3NP	LN	CIV
空白组	50.17 ± 16.25	5.67 ± 2.01	18.41 ± 1.63	8.59 ± 1.68
模型组	310.05 ± 24.52 ^d	39.17 ± 0.98 ^d	92.68 ± 3.57 ^d	51.68 ± 3.82 ^d
阳性组	125.19 ± 5.13 ^b	12.11 ± 1.61 ^b	29.98 ± 4.11 ^b	16.27 ± 1.81 ^b
白花丹水煎液(g/kg)				
8	54.61 ± 12.39 ^b	5.12 ± 1.04 ^b	16.97 ± 2.26 ^b	7.65 ± 1.51 ^b
4	105.21 ± 14.61 ^b	9.83 ± 0.88 ^b	28.41 ± 1.75 ^b	14.16 ± 1.68 ^b
2	138.77 ± 16.25 ^a	13.14 ± 1.81 ^a	32.92 ± 1.63 ^a	17.12 ± 3.76 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 空白组. HA: 透明质酸; P3NP: III型前胶原; LN: 层黏连蛋白; CIV: IV型胶原.

作为阴性对照. 采用Motic Med 6.0 CMIAS彩色图像分析软件, 以细胞浆染成棕黄色细胞为阳性, 选取阳性部位明显的区域采图, 通过显微摄像系统测定其平均光密度值, 计算阳性面积百分比(%).

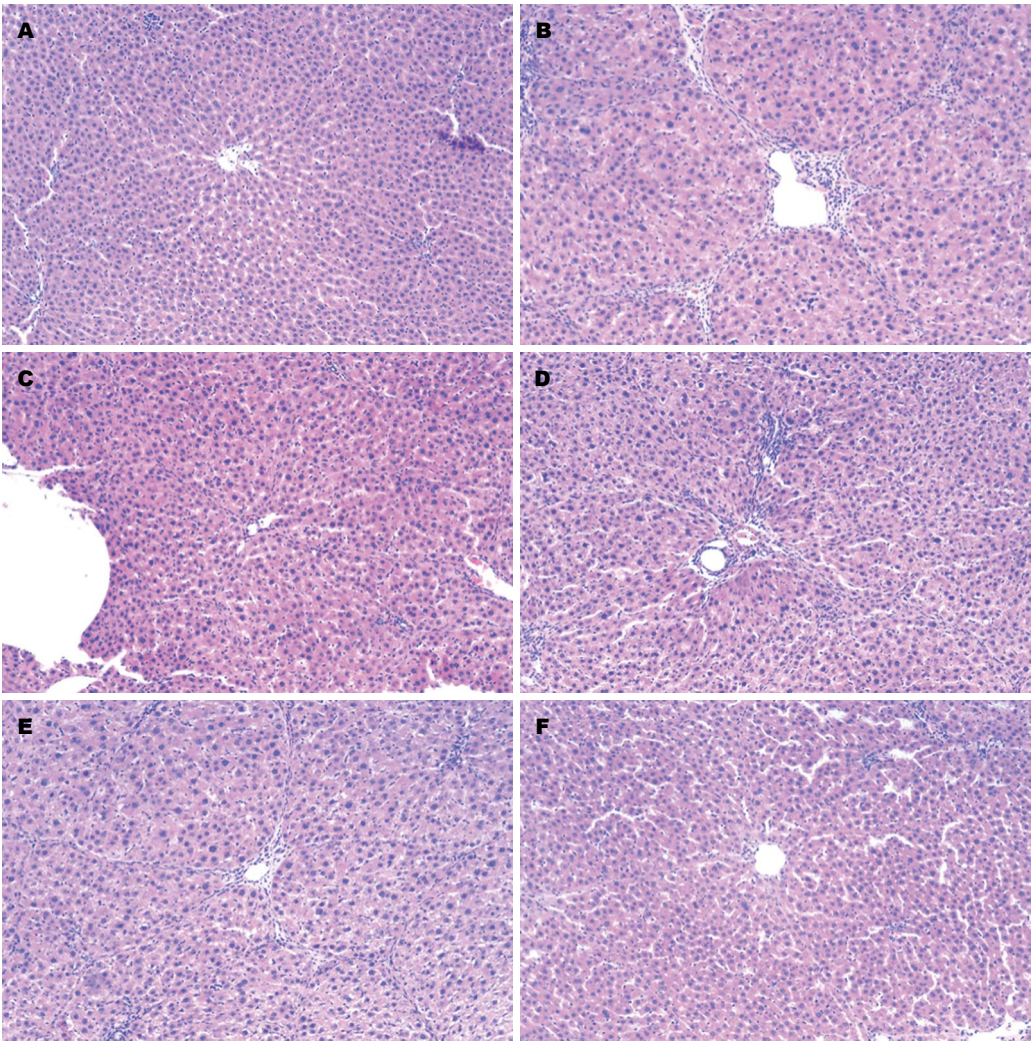
统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计学处理, 计量资料均采用mean±SD表示, 多组均数比较采用方差分析, 组间差异的显著性采用t检验. 计数资料采用秩和检验, α = 0.05为显著性检验水准. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 白花丹水煎液对大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的影响 与空白组比较, 模型组ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的含量显著升高(P<0.01), 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组均能显著降低大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的含量(P<0.05), 表明白花丹可以通过抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生来逆转肝纤维化过程(表1).

2.2 白花丹水煎液对大鼠血清HA、LN、P3NP、CIV的影响 结果显示模型组大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量显著高于空白组(P<0.01), 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组均能显著降低大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量, 差异有统计学意义(P<0.05或P<0.01). 表明白花丹水煎液能通过降低HSC细胞的胶原蛋白分泌功能、促进ECM降解等途径逆转肝纤维化过程(表2).

2.3 白花丹水煎液对肝纤维化大鼠肝组织病理学变化的影响 空白组大鼠肝组织肝小叶与汇管区结构正常, 肝细胞呈索状排列, 无明显肝细胞坏死, 无间质扩增, 纤维主要分布于汇管区和中央静脉周围. 模型组肝小叶正常结构严重破坏, 肝索排列紊乱, 可见肝细胞点状坏死, 有少量炎性细胞浸润, 肝细胞空泡变性散在分布, 间质增生明显, 纤维间隔形成明显, 其界板破坏严重, 分割、包绕肝小叶, 有半数以上样本形成较完整的假小叶. 使用白花丹干预后, 肝小叶结构明显改善, 肝小叶多呈放射状分布, 纤维间隔较少, 肝细胞坏死、炎性细胞浸润少



应用要点
本文从改善肝功能、抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积、减少ECM的沉积和促进ECM的降解等方面阐明了白花丹的抗肝纤维化的作用及机制, 为防治肝纤维化提供了参考。

图 1 大鼠肝组织病理学检测结果(H&E × 10). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组.

表 3 白花丹水煎液对大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	I 型胶原	III型胶原	α -SMA
空白组	6.02 \pm 1.07	7.81 \pm 0.91	3.95 \pm 0.87
模型组	17.27 \pm 1.61 ^d	16.71 \pm 1.84 ^d	12.11 \pm 1.40 ^d
阳性组	9.06 \pm 1.28 ^a	10.02 \pm 1.21 ^a	5.99 \pm 0.86 ^b
白花丹水煎液(g/kg)			
8	5.85 \pm 1.30 ^b	7.58 \pm 0.93 ^b	3.84 \pm 1.04 ^b
4	8.24 \pm 1.13 ^b	9.49 \pm 1.07 ^a	5.72 \pm 1.01 ^b
2	9.67 \pm 1.47 ^b	10.65 \pm 1.51 ^a	6.50 \pm 1.28 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 空白组. α -SMA: α -肌动蛋白.

见, 汇管区结缔组织增生不明显, 仅少数低浓度组样本有不完全性假小叶(图1).

2.4 白花丹水煎液对大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达的影响 免疫组织化学结果表明, 模型组大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋

白、 α -SMA表达呈强阳性, 与空白组比较差异有统计学意义($P < 0.01$). 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达水平显著下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表3, 图2-4).

名词解释

细胞外基质: 是由动物细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子, 主要是一些多糖和蛋白, 或蛋白聚糖。

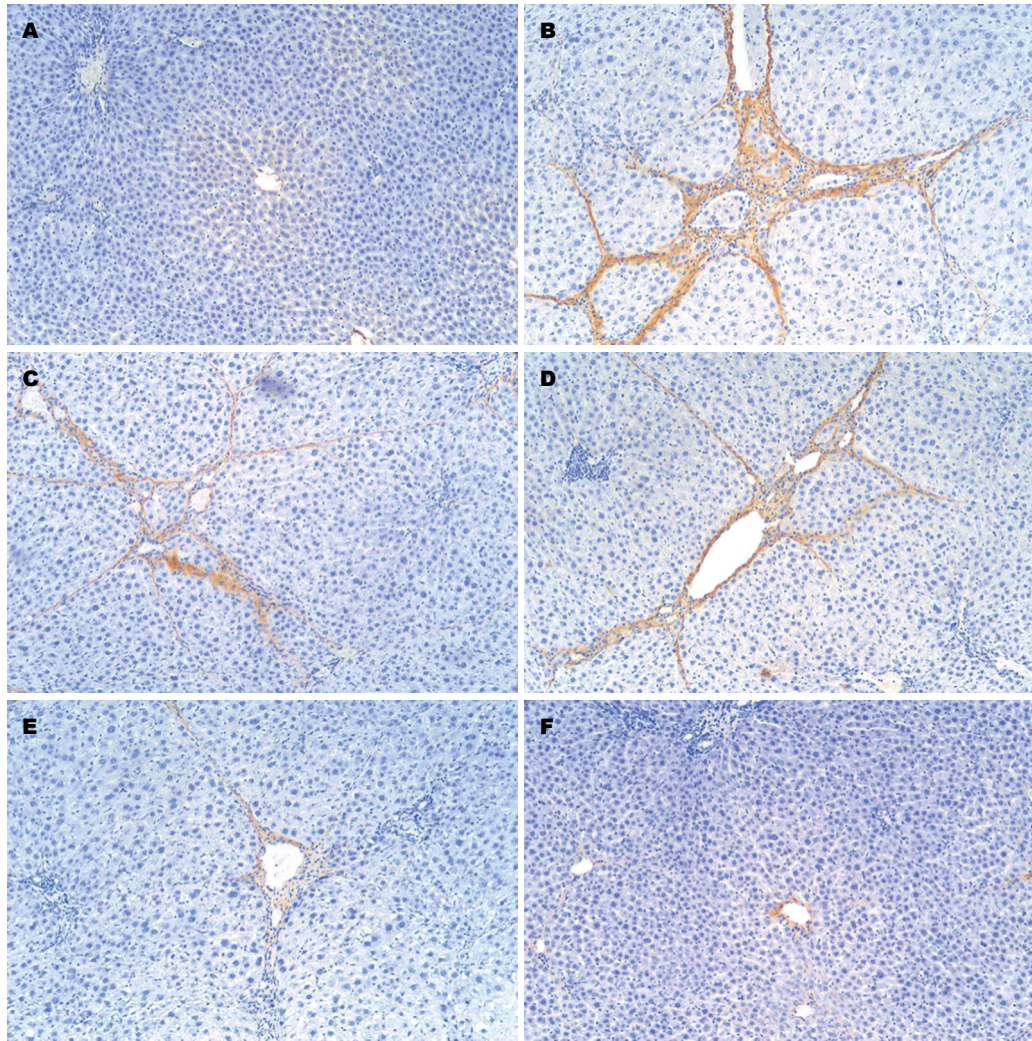


图 2 大鼠肝组织中 I 型胶原表达的改变(SABC法 × 10). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组。

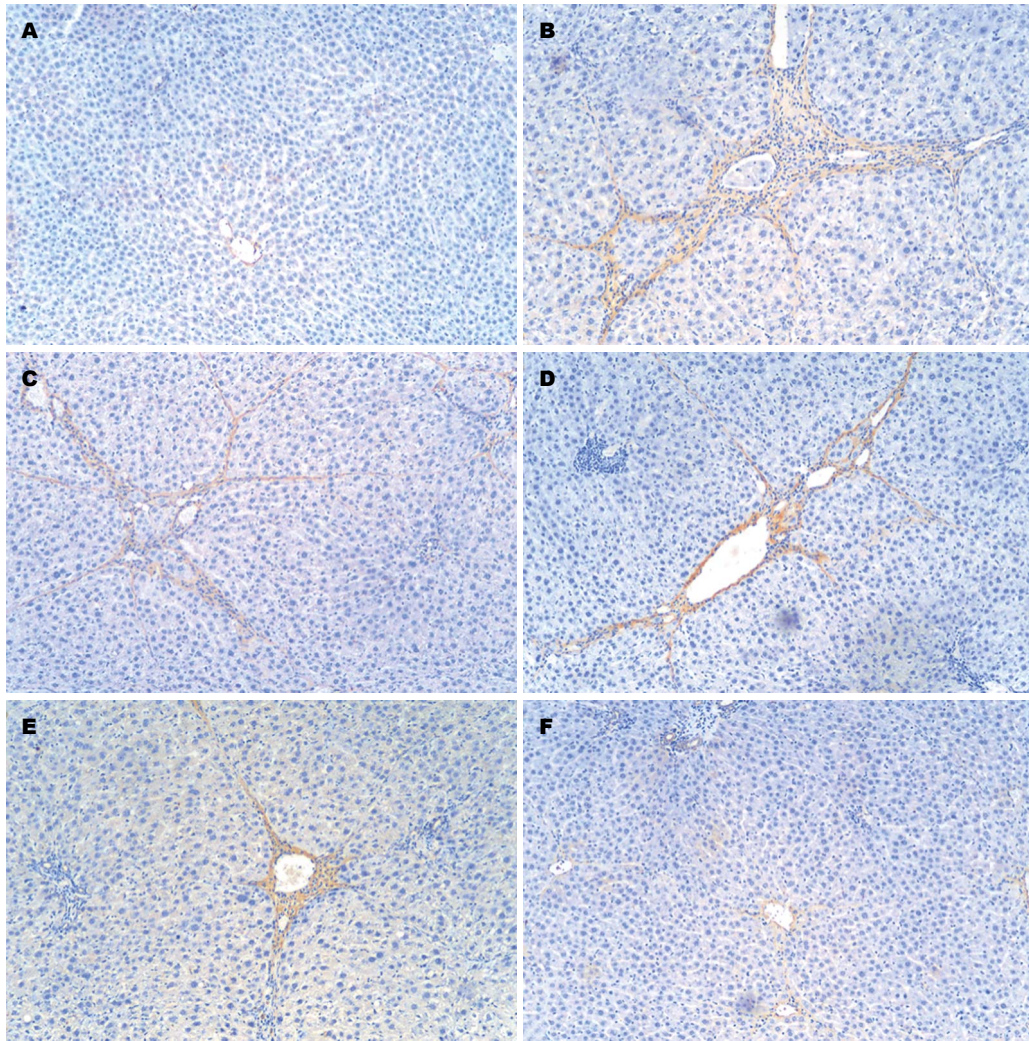
3 讨论

肝纤维化, 是指肝脏受到炎症等损伤因素的持续刺激肝细胞发生坏死, 肝脏中胶原蛋白等 ECM 的增生与降解失去平衡, 导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程^[11]。目前, 其形成的机制普遍认为是由于某些致病因子(如病毒、酒精、胆汁淤积、血吸虫、Wilson 病、亲肝毒性物质、脂肪肝及心衰等)引起肝枯否氏细胞的激活, 进而分泌多种细胞因子, 并与血小板、肝窦内皮细胞和肝细胞等分泌多种细胞因子共同作用于 HSC, 使其激活, 转化为肌纤维细胞(myofibroblast, MFB), 并通过旁分泌与自分泌作用方式, 使 HSC 增殖, 随之合成产生大量的 ECM, 最终导致其在肝内大量沉积, 逐渐形成肝纤维化^[12-14]。

化学损伤模型是最为常用的肝纤维化动物模型, 而 CCl₄ 是最常用、最可靠的诱导动

物形成化学损伤肝纤维化模型的药物。该药诱导的模型具有方法简便、易操作、模型稳定、容易重复等优点^[15,16]。CCl₄ 腹腔注射后, 可以直接进入肝细胞, 破坏肝细胞膜及其结构, 使肝细胞变性坏死^[17]。CCl₄ 也是诱导大鼠肝纤维化模型的最经典和最广泛的应用的肝毒性物质^[18], 经肝细胞细胞色素 P450 依赖性混合功能氧化酶的代谢, 生成活性的三氯甲基自由基及氯甲基自由基, 启动脂质过氧化作用, 导致肝细胞损伤、变性、坏死。长期反复刺激可以诱导肝纤维化形成。CCl₄ 诱导的肝纤维化动物模型在形态学、生物化学、细胞和分子改变等方面与人肝纤维化相似^[19]。故本实验选择 CCl₄ 成功复制了肝纤维化的动物造模。

目前肝纤维化的血清标志物主要有 HA、LN、CIV、P3NP^[20,21]。HA 是一种广泛存在于



同行评价
本文研究设计合理, 方法正确, 结果可信, 具有一定的创新性和学术价值, 为开发利用白花丹治疗肝纤维化作出理论和实验依据。

图 3 大鼠肝组织中Ⅲ型胶原表达的改变(SABC法×10)。A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组。

细胞外基质中的高分子多糖, 肝纤维化时HSC合成HA增加, 而肝内皮细胞对HA降解能力下降, 导致血清中HA水平明显增高, 其增高程度与肝组织炎症和纤维化程度呈正相关, 可作为抗肝纤维化药物治疗动态观察指标^[22]。LN是一种糖蛋白, 主要存在于基底膜, 反映基底膜的更新率。星状细胞可大量分泌LN和CIV, 随着肝纤维化进展而合成增加, 血清中LN明显增高。CIV在肝内合成和代谢, 在肝纤维化发展过程中, 肝组织CIV过量合成, 出现肝窦毛细血管瘤化, 使血液中CIV异常增加, 可能是最早增生的纤维, CIV被认为是反映胶原蛋白生成出现最早的重要指标^[23]。LN及CIV是血管胆管基底膜骨架的主要胶原成分, 肝窦内无明显沉着。PCⅢ反映肝内Ⅲ型胶原的合成情况, 其血清含量与肝纤维化程度一致, 并与血清T-球蛋白水平明显相关。所以测定HA、LN、CIV、P3NP的

含量是观察白花丹提取物对肝纤维化治疗的直接指标。

在肝纤维化时, ECM的量 and 质均发生显著变化, 以Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原为主的ECM成分可较正常肝脏增加3-8倍^[24,25]。另外, 肝脏在受损时, HSC被激活转化为肌成纤维样细胞(myofibroblast-like cells, MFBLC)后, 可发生大量增殖并表达平滑肌 α -SMA, 该蛋白具有收缩功能, 成为肝纤维化形成的另一重要因素。所以测定Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原、 α -SMA的表达水平是观察白花丹提取物对肝纤维化治疗的最直接指标^[26,27]。

白花丹来源于蓝雪科蓝雪属, 主要分布于我国西南省份, 是广西特产的药用植物^[28]。性味: 辛苦涩、温有毒。功能: 祛风、散瘀、解毒。广西壮医称其为“颠邦”(dien bang)或“裸端”(godon), 民间用于散疮, 消肿, 通经

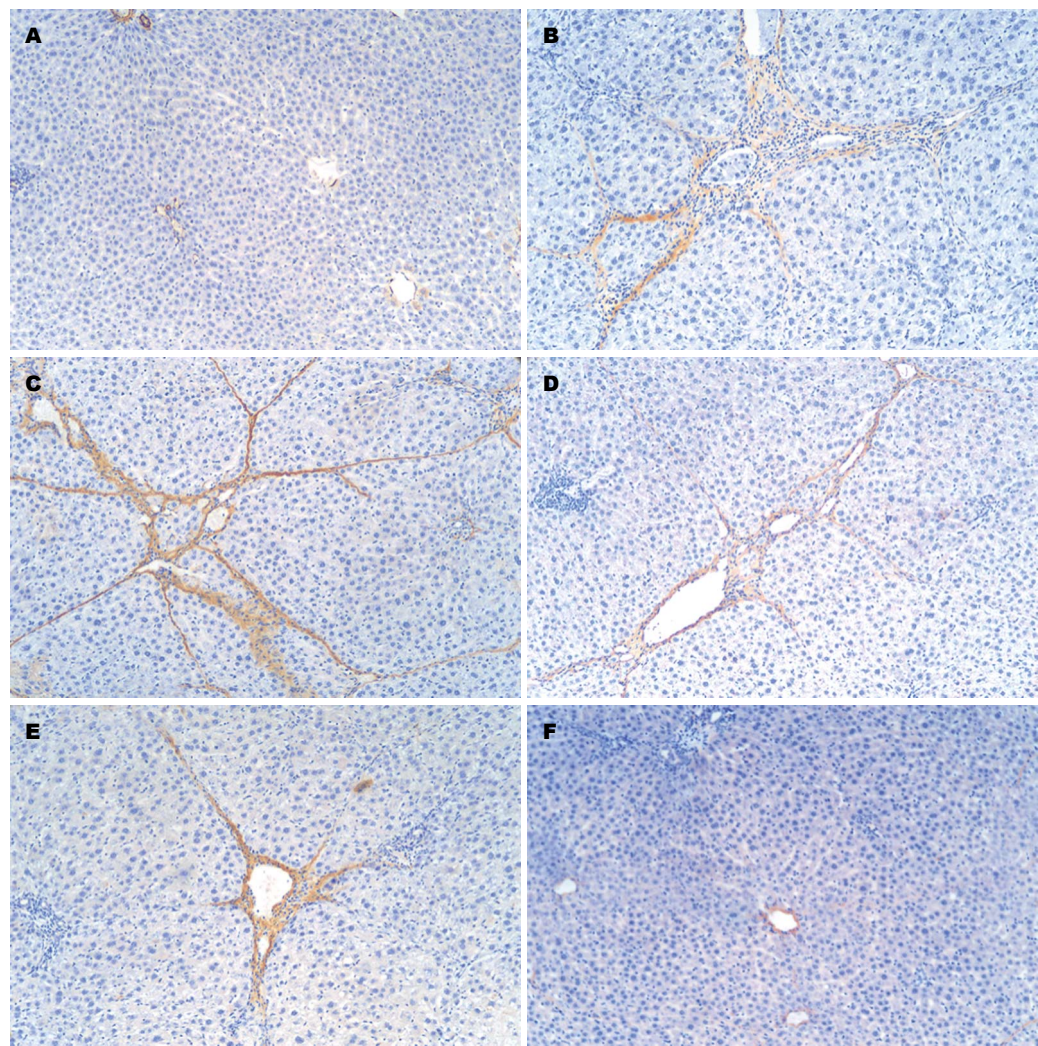


图 4 大鼠肝组织中 α -SMA表达的改变(SABC法 $\times 10$). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组. α -SMA: α -肌动蛋白.

活络, 治疗蛇伤, 风湿乳腺炎以及慢性气管炎等症^[29]. 现代药理学研究^[10,30]表明, 白花丹具有治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤的功效, 对肝癌细胞生长呈现明显抑制作用; 本实验研究发现, 能显著降低大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL及IBIL的含量, 提示其具有很好的保肝作用, 可能与抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生来逆转肝纤维化过程有关. 同时白花丹水煎液也能显著降低大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量, 降低大鼠肝脏内I型、III型胶原蛋白和 α -SMA的含量, 表明其抗肝纤维化的作用可能与抑制胶原合成与沉积, 减少ECM的沉积和促进ECM的降解有关.

4 参考文献

1 张园, 王玖恒, 李景强, 彭岳, 赵铁建. 八桂民族药防治肝纤维化研究的进展. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1881-1883

2 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 268-274

3 杨新疆, 齐翠花, 郑勇, 曹玉文, 李睿, 宋丽秀, 赵强, 陈卫刚. SB203580对肝纤维化大鼠肝脏I、III型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 310-318

4 王心蕊, 鲁玉辉. Wnt/ β -catenin通路与肝星状细胞的活化、增殖. 世界华人消化杂志 2014; 22: 609-614

5 张贵彪, 孙明瑜, 宋雅楠, 陆奕宇, 刘平, 苏式兵. 基于基因表达谱分析黄芪汤改善大鼠肝纤维化的分子机制研究. 中华中医药杂志 2014; 29: 1634-1639

6 丁彦光, 郑如恒, 肖祥之. 硫化氢对大鼠肝纤维化的抑制作用及机制探讨. 山东医药 2014; 54: 31-34

7 王宝恩. 当前肝纤维化研究的若干动向. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 167-168

8 赵铁建, 钟振国, 方卓, 覃玉智, 段雪琳, 付杰军, 廖丹. 白花丹水煎液对小鼠四氯化碳肝损害的影响. 广西中医学院学报 2004; 7: 43-45

9 赵铁建, 钟振国, 方卓, 付杰军, 覃玉智, 段雪琳, 廖丹. 白花丹水煎液对四氯化碳慢性肝损伤小鼠肝组织脂质过氧化的影响. 广西医科大学学报 2006; 23: 725-726

10 李荣华, 彭岳, 赵铁建, 韦燕飞, 谢海源, 廖丹, 方卓, 刘雪梅. 白花丹对大鼠肝星状细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17:

- 1171-1177
- 11 Perez Aguilar RC, Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. Hepatic fibrogenesis and transforming growth factor/Smad signaling activation in rats chronically exposed to low doses of lead. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 1320-1331 [PMID: 25493318 DOI: 10.1002/jat.2955]
- 12 Hintermann E, Ehser J, Bayer M, Pfeilschifter JM, Christen U. Mechanism of autoimmune hepatic fibrogenesis induced by an adenovirus encoding the human liver autoantigen cytochrome P450 2D6. *J Autoimmun* 2013; 44: 49-60 [PMID: 23809878 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.001]
- 13 Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S79-S84 [PMID: 17567474 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04659.x]
- 14 Friedman SL. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis. *Hepatology* 2004; 40: 1041-1043 [PMID: 15486918 DOI: 10.1002/hep.20476]
- 15 陈玮, 陈维雄, 陆允敏, 陈金联, 姚惠香. 川芎嗪干预大鼠实验性肝纤维化的研究. *世界临床药物* 2007; 28: 522-525
- 16 黄小丽, 郭晓云, 姜海行, 覃山羽, 罗薇, 马诗家, 卢东红, 陈梅, 王家旭, 杨显文. Th17及Th1细胞在四氯化碳致肝纤维化小鼠模型中的表达及关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1826-1833
- 17 马周旺, 杨俊杰, 程卫东, 耿文. 强肝丸预防CCl4诱导的大鼠肝纤维化的实验研究. *陕西中医* 2007; 28: 1561-1563
- 18 Lee HS, Huang GT, Chen CH, Chiou LL, Lee CC, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1312-1315 [PMID: 11677953]
- 19 Constandinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250 [PMID: 16118456 DOI: 10.1385/1-59259-940-0: 237]
- 20 王颖, 陈立宇, 冯萍. 肝纤维化的无创诊断技术研究进展. *华西医学* 2014; 29: 1783-1786
- 21 Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, Voiculescu M, Bourliere M, Alberti A. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1202-1216 [PMID: 21981787 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04861.x]
- 22 Qu W, Huang H, Li K, Qin C. Danshensu-mediated protective effect against hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Pathol Biol (Paris)* 2014; 62: 348-353 [PMID: 25201143 DOI: 10.1016/j.patbio.2014.07.008]
- 23 程红春. 血清 -C水平检测对肝病患者肝纤维化的诊断价值. *实用医药杂志* 2014; 31: 618
- 24 Lu J, Chen B, Li S, Sun Q. Tryptase inhibitor APC 366 prevents hepatic fibrosis by inhibiting collagen synthesis induced by tryptase/protease-activated receptor 2 interactions in hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2014; 20: 352-357 [PMID: 24735816 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.04.001]
- 25 苑同业, 刘国凤, 张立营. 血清 型前胶原测定在肝纤维化诊断中的应用. *中国疗养医学* 2014; 23: 830-831
- 26 郑亚江, 周振华, 杜艳芹, 吴樱, 任朦, 祝峻峰. 补肾柔肝方对肝纤维化大鼠肝组织纤维化的影响及机制研究. *上海中医药大学学报* 2014; 28: 70-73
- 27 杨娟, 徐胜南, 王敏, 彭丽萍, 周琦. 阿魏酸钠对大鼠肝纤维化的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1676-1681
- 28 缪剑华. 广西药用植物资源的保护与开发利用. *广西科学院学报* 2007; 23: 113-116
- 29 秦贻强, 蔡小玲. 白花丹的研究近况. *中国民族民间医药* 2011; 4: 30-31
- 30 徐东伟, 刘同祥, 东珍, 路畅. 民族药白花丹化学成分及抗肿瘤作用的研究进展. *中央民族大学学报(自然科学版)* 2014; 23: 63-66

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用

侯洪涛, 姜慧卿, 裘艳梅

□背景资料

梗阻性黄疸是临床上常见的胆道疾病, 其并发症发生率和病死率较高。肠黏膜屏障功能障碍是导致其发生的重要因素。近年来危重患者的肠屏障功能已成为研究热点问题。细胞因子和炎症介质是导致肠黏膜屏障损伤的重要机制。姜黄素具有抗炎、抗氧化等多种生物学作用。本研究通过观察姜黄素对梗阻性黄疸大鼠小肠黏膜屏障的保护作用, 为临床防治梗阻性黄疸引起的小肠黏膜屏障损伤提供了理论依据。

侯洪涛, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

侯洪涛, 河北省人民医院消化科 河北省石家庄市 050051
裘艳梅, 河北医科大学第二医院儿科 河北省石家庄市 050000

侯洪涛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。
作者贡献分布: 侯洪涛与姜慧卿对此论文的贡献均等; 此课题由侯洪涛与姜慧卿设计; 研究过程由侯洪涛与裘艳梅操作完成; 数据分析和论文撰写由侯洪涛完成; 姜慧卿审阅。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215号, 河北医科大学第二医院消化科。jianghq@aliyun.com
电话: 0311-66002955

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice

Hong-Tao Hou, Hui-Qing Jiang, Yan-Mei Qiu

Hong-Tao Hou, Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Hong-Tao Hou, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Yan-Mei Qiu, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianghq@aliyun.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the protective action of curcumin on small intestinal mucosal barrier

in rats with obstructive jaundice.

METHODS: Thirty-six male SD rats were randomly divided into a sham operated group (SO), an obstructive jaundice group (OJ) and a curcumin treatment group (Cur). Using a light microscope, small intestinal tissue morphological changes were observed, the intestinal villus height and mucosal thickness were measured, the levels of plasma endotoxin were determined by limulus reagent method, the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were determined by radioimmunoassay, intestinal diamine oxidase (DAO) activity was determined by spectrophotometric method, and the expression of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) was detected by immunohistochemical method.

RESULTS: In the OJ group, intestinal villi were disordered, sparse and showed fracture and edema, and intestinal mucosal atrophy, epithelial cell necrosis and shedding, and inflammatory cell infiltration were observed. Intestinal mucosal changes in the Cur group were significantly reduced compared with the OJ group: intestinal villi were neatly arranged, intestinal mucosa was thickened, villous edema was mild, there was no obvious epithelial cell loss, and inflammatory cell infiltration was reduced. Compared with the SO group, the levels of endotoxin, TNF- α and IL-6 in the OJ group were significantly increased ($P < 0.01$), and the intestinal DAO activity, intestinal villus height and mucosal thickness were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the OJ group, the levels of endotoxin, TNF- α and IL-6 in the

□同行评议者

黎观红, 教授, 江西农业大学动物科技学院

Cur group were significantly decreased ($P < 0.05$ or 0.01), and the intestinal DAO activity, intestinal villus height and mucosal thickness were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the SO group, the expression of NF- κ B and ICAM-1 in the OJ group was significantly up-regulated ($P < 0.01$); however, the expression of NF- κ B and ICAM-1 in the Cur group was significantly down-regulated compared with the OJ group ($P < 0.05$ or 0.01).

CONCLUSION: Curcumin protects against intestinal mucosal barrier injury in rats with obstructive jaundice possibly by inhibiting expression of NF- κ B, TNF- α , IL-6 and ICAM-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive jaundice; Curcumin; Intestinal mucosa; Intestinal mucosal barrier; Nuclear factor kappa B

Hou HT, Jiang HQ, Qiu YM. Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1068-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1068>

摘要

目的: 探讨姜黄素对梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)大鼠小肠黏膜屏障的保护作用。

方法: 将♂SD大鼠随机分为3组: 假手术对照(sham operation, SO)组、OJ组、姜黄素治疗(curcumin treatment, Cur)组。光镜下观察小肠组织形态学改变, 测量肠绒毛高度和黏膜厚度, 采用鲎试剂法检测血浆内毒素水平, 采用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 应用分光光度法测定肠组织二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性, 采用免疫组织化学方法检测小肠组织中核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达。

结果: OJ组肠黏膜绒毛排列紊乱, 绒毛稀疏、断裂, 肠黏膜萎缩, 绒毛水肿, 部分上皮细胞坏死脱落, 并可见炎性细胞浸润; Cur组肠黏膜病变较OJ组明显减轻, 肠黏膜绒毛

排列整齐, 肠黏膜增厚, 绒毛轻度水肿, 未见明显上皮细胞脱落, 炎性细胞浸润减少; 与SO组比较, OJ组内毒素、TNF- α 、IL-6明显增高($P < 0.01$), DAO活性、肠绒毛高度及黏膜厚度明显降低($P < 0.01$); Cur组较OJ组内毒素、TNF- α 、IL-6明显下降($P < 0.05$ 或 0.01), DAO活性、肠绒毛高度及黏膜厚度明显升高($P < 0.05$)。OJ组回肠黏膜NF- κ B及ICAM-1表达明显高于SO组($P < 0.01$); Cur组NF- κ B及ICAM-1表达明显低于OJ组($P < 0.05$ 或 0.01)。

结论: 姜黄素通过抑制NF- κ B、TNF- α 、IL-6和ICAM-1等炎症介质, 对小肠黏膜屏障具有保护作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 梗阻性黄疸; 姜黄素; 肠黏膜; 肠黏膜屏障; 核因子- κ B

核心提示: 本研究通过观察梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)大鼠应用姜黄素前后肠组织病理学变化, 应用免疫组织化学方法观察肠组织中核因子- κ B(nuclear factor kappa B)、细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1)的表达情况, 检测血浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、白介素-6(interleukin-6)含量, 证明了姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用。

侯洪涛, 姜慧卿, 袁艳梅. 姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1068-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1068>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是临床上常见的胆道系统疾病, OJ患者可产生脓毒血症、多器官功能障碍等严重并发症, 近年来, 尽管其诊治技术不断革新, 但并发症发生率和病死率仍然较高, 肠源性内毒素血症及革兰氏阴性细菌败血症是其发生的重要因素^[1,2]。人们已经认识到危重患者肠屏障功能是判断预后的重要条件。近年来危重患者的肠屏障功能已成为研究热点问题, OJ导致肠黏膜屏障功能障碍的机制尚不十分明确, 氧化损伤、胆汁缺乏及肝脏受损等因素参与其中^[3-5], 细胞因子和炎症介质是导致肠黏膜屏

□ 相关报道
梗阻性黄疸时常伴有肠道菌群失调, 补充益生菌后可改善肠道菌群, 还可减轻肠黏膜损伤, 降低病菌移位。

障功能损伤的重要机制之一^[6]。姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种生物学作用^[7,8]。本研究采用OJ大鼠模型, 观察姜黄素对OJ小肠黏膜屏障的保护作用, 并探讨其可能的机制, 为临床防治OJ引起的小肠黏膜屏障破坏提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠36只, 体质量 $250\text{ g} \pm 25\text{ g}$, 由河北医科大学实验动物中心提供。随机分为3组。I: 假手术对照(sham operation, SO)组(10只): 开腹后游离胆总管, 但不结扎; II: OJ组(13只): 开腹后双重结扎胆总管, 造成肝内外胆管完全梗阻; III: 姜黄素治疗(curcumin treatment, Cur)组(13只): 动物模型同OJ组, 自造模当天起用姜黄素灌胃 $100\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 连续14 d。姜黄素购自美国Sigma公司; 内毒素试剂盒购自湛江安度斯公司, 血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)放免试剂盒购自北京普尔伟业公司, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)放免试剂盒购自天津九鼎医学公司; 核因子- κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)p65多克隆抗体、细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)多克隆抗体均购自北京中山生物公司; O-dianisidine、Gadaverine Dihydrochloride、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)购自美国Sigma公司。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及标本采集: 实验动物术前12 h禁食, 自由饮水。用10%水合氯醛($0.3\text{ g}/\text{kg}$)腹腔注射麻醉后, 于上腹正中作3 cm切口进入腹腔, 显露第一肝门, 钝性游离并用3-0号丝线双重结扎胆总管, 然后在两结扎线间横断, 分2层缝合腹壁。术后第15天, 分别自门静脉、下腔静脉抽血1、2 mL, 于4℃下3000 r/min离心15 min, 得待测血浆及血清, 置-20℃冰箱保存备用。处死动物后, 迅速切取距回盲瓣约10 cm的小肠数段, 每段2 cm, 一部分用生理盐水漂洗后, 迅速放入40 g/L甲醛液中固定, 石蜡包埋; 另一部分小肠经PBS处理后, 立即投入液氮中, 后保存于-70℃冰箱内备用。

1.2.2 检测指标: 组织病理学: 将回肠末段组织固定于中性甲醛溶液中, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片, HE染色后光镜下观察并摄像。在单盲情

况下用图像分析仪分别测量切片肠黏膜厚度和绒毛高度各10次, 取其均数。

血浆内毒素、血清TNF- α 和IL-6测定: 于术后15 d从门静脉抽血1 mL, 采用鲎试剂终点显色法测定血浆内毒素; 自下腔静脉抽2 mL, 采用放射免疫法测定血清TNF- α 、IL-6。

小肠组织DAO活性测定: 取肠组织制成组织匀浆, 采用分光光度法, 检测肠组织匀浆DAO活性。

小肠组织NF- κB 、ICAM-1蛋白表达的测定: 采用免疫组织化学SP法。光镜下400倍随机选取5个视野, 采集图像, 应用Image pro plus 6.0专业图像分析软件进行测量, 以阳性细胞染色的平均光密度值来表示抗原的相对表达量。

统计学处理 实验数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用SPSS13.0软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA), 两组之间比较用SNK- q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状态 胆总管结扎48 h后大鼠尿液颜色开始变黄, 4-5 d时全身皮毛开始转黄, 进食量逐渐减少。术后1 wk及2 wk, OJ大鼠近肝侧胆总管囊状扩张, 肝脏弥漫性肿大, 呈黄褐色。SO组大鼠无死亡, OJ组及Cur组大鼠因黄疸、腹腔感染等原因各死亡3只。

2.2 回肠黏膜组织病理学检查 肉眼观察, 大体标本见OJ大鼠小肠黏膜暗褐色色素沉着。光镜下观察, SO组肠黏膜绒毛排列整齐, 高度一致, 绒毛黏膜完整; OJ组肠黏膜绒毛排列紊乱, 绒毛稀疏、断裂, 肠黏膜萎缩, 绒毛水肿, 部分上皮细胞坏死脱落, 并可见炎性细胞浸润; 与SO组相比, OJ组大鼠回肠黏膜高度及厚度, 变小、变薄, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。Cur组肠黏膜病变较OJ组明显减轻, 肠黏膜绒毛排列整齐, 肠黏膜增厚, 绒毛轻度水肿, 未见明显上皮细胞脱落, 炎性细胞浸润减少; 应用姜黄素后肠黏膜高度及厚度情况明显好转, 与OJ组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1, 图1)。

2.3 血清内毒素的测定 OJ组内毒素浓度比SO组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组内毒素浓度与OJ组比较明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表2)。

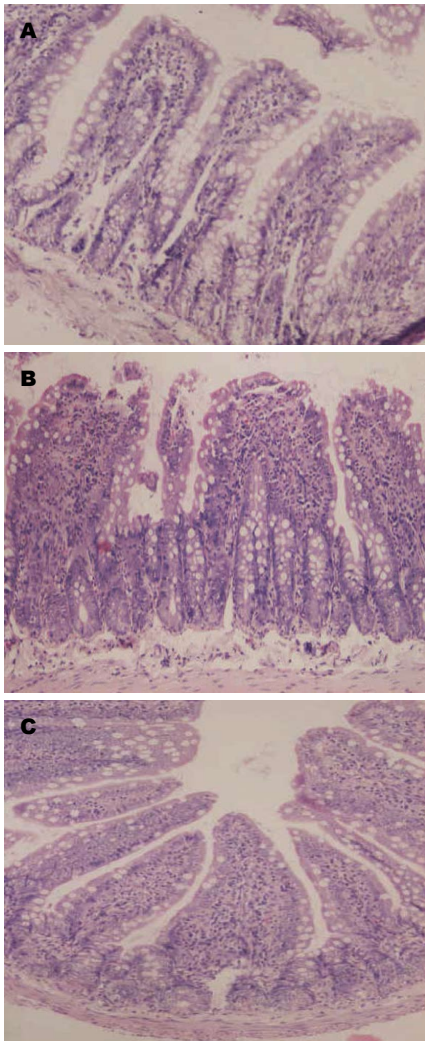


图 1 光镜下回肠黏膜组织病理学表现(HE × 100). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组.

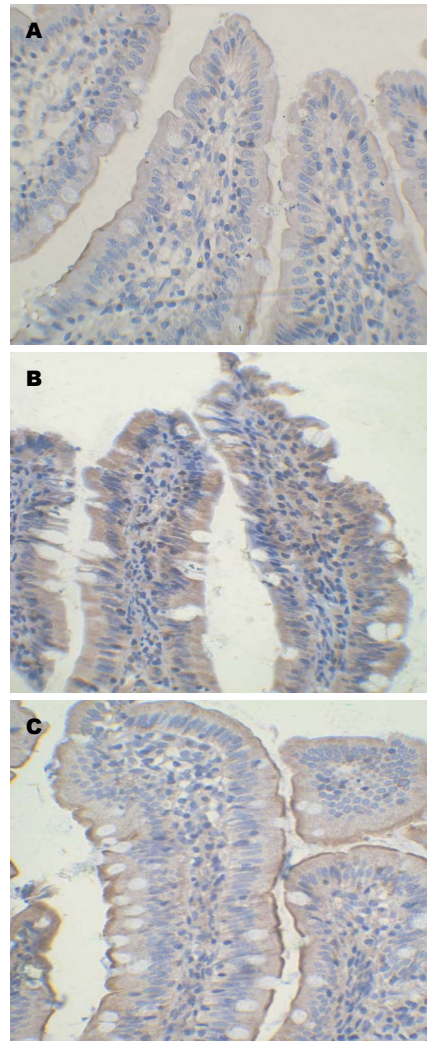


图 2 NF-κB在肠组织中的表达(HE × 400). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组. NF-κB: 核因子-κB.

创新点
姜黄素对溃疡性结肠炎及肠炎大鼠肠黏膜屏障保护作用的研究较多, 本研究采用梗阻性黄疸大鼠模型, 相关研究鲜有报道.

2.4 血浆TNF- α 、IL-6的测定 OJ组TNF- α 、IL-6浓度比SO组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组比OJ组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.5 小肠组织DAO活性测定 OJ组、Cur组肠组织DAO活性较SO组明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组较OJ组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.6 NF-κB在肠组织中的表达 SO组少见NF-κB阳性表达细胞, OJ组中可见大量肠上皮细胞及炎性细胞胞浆及胞核表达NF-κB, 差异有统计学意义($P < 0.01$), Cur组NF-κB表达低于OJ组($P < 0.01$), Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表3, 图2).

2.7 ICAM-1在肠组织中的表达 ICAM-1主要表达于腺体细胞及炎性细胞胞浆, 以细胞浆呈

棕黄色为阳性表达. OJ组表达明显高于SO组($P < 0.01$), Cur处理后, ICAM-1表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3, 图3).

3 讨论

OJ时肠道的机械屏障和功能屏障会受到不同程度的损伤^[9,10]. 肠道是机体最大的细菌和病毒库, 肠道屏障是多器官功能障碍发生发展的动力器官. NF-κB作为参与炎症反应的重要转录调节因子, 在许多炎症反应中发挥枢纽作用^[11,12]. 在OJ中, NF-κB对炎症反应的发生、发展以及调控起着重要作用. 当细胞受到细菌产物、细胞因子、氧化应激等胞外信号刺激时, 可激活NF-κB, 活化后的NF-κB, 可增强TNF- α 和IL-1 β 的基因转录, TNF- α 和IL-1 β 进而再激活NF-κB, 还使得IL-6、IL-8产生释放增多, 通过活化NF-κB触发炎症介

应用要点
姜黄素为纯天然植物提取物, 安全性高, 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肝损伤、免疫调节等多种生物学作用, 姜黄素对梗阻性黄疸肠黏膜保护作用的具体机制还有待进一步研究。

表 1 大鼠肠组织中DAO活性、肠黏膜厚度、绒毛高度 (mean ± SD)

分组	DAO(U/mg)	黏膜厚度(μm)	绒毛高度(μm)
假手术组	0.91 ± 0.15	363.71 ± 35.74	268.22 ± 39.17
梗阻性黄疸组	0.56 ± 0.15 ^b	261.28 ± 30.57 ^b	176.01 ± 21.70 ^b
姜黄素组	0.72 ± 0.14 ^{bc}	297.73 ± 29.79 ^{bc}	211.10 ± 30.85 ^{bc}

^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05 vs 梗阻性黄疸组. DAO: 二胺氧化酶.

表 2 大鼠血液中内毒素、TNF-α、IL-6含量的变化 (mean ± SD)

分组	内毒素(EU/L)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)
假手术组	58.90 ± 22.67	0.86 ± 0.21	165.64 ± 48.10
梗阻性黄疸组	155.04 ± 34.99 ^b	1.55 ± 0.40 ^b	275.62 ± 49.86 ^b
姜黄素组	100.57 ± 24.28 ^{bd}	1.19 ± 0.33 ^{bc}	217.62 ± 52.74 ^{bc}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 梗阻性黄疸组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

表 3 肠组织NF-κB、ICAM-1阳性表达细胞平均光密度值 (mean ± SD)

分组	NF-κB平均光密度值	ICAM-1平均光密度值
假手术组	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.01
梗阻性黄疸组	0.17 ± 0.01 ^b	0.19 ± 0.02 ^b
姜黄素组	0.15 ± 0.01 ^d	0.17 ± 0.02 ^c

^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 梗阻性黄疸组. NF-κB: 核因子-κB; ICAM-1: 细胞黏附分子-1.

质的瀑布样反应, 从而使炎症不断扩大、恶化^[13,14]. 这些炎性细胞因子均具有细胞毒性作用, 可直接引起肠黏膜组织的水肿及破坏, 还会诱导肠上皮细胞的凋亡并破坏紧密连接的结构和功能, 减弱肠黏膜屏障的功能^[15-17]. 姜黄素能够明显抑制NF-κB的激活, 是NF-κB的非特异性抑制剂^[18]. 有研究^[19]表明OJ时肠黏膜机械屏障的损伤与肠黏膜细胞中NF-κB的表达增加有关. 本实验研究结果显示, 姜黄素能够抑制肠上皮细胞及炎性细胞NF-κB的活化.

TNF-α可激活多形核细胞, 所释放的多种致损伤物质进入血液可造成脏器损伤^[20]. 在体外肠上皮细胞株的实验表明, TNF-α可破坏单层细胞的完整性, 减少occludin启动子的活性^[21]. TNF-α可诱导肠上皮细胞间紧密连接蛋白分解和功能改变^[22], 从而导致肠上皮通透性增加. 此外, TNF-α可上调

claudin-2^[23], 并诱导上皮细胞凋亡^[24], 造成肠上皮通透性增加. 也有研究^[25]显示, 在老鼠体内TNF-α的水平升高可导致肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)磷酸化, 从而增加肠上皮的通透性. IL-6是启动炎症反应的关键细胞因子, 可间接地反映机体各器官组织损伤的严重程度. 很多致炎因素和炎症介质如TNF-α、IL-1等均可诱导单核细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞产生并释放IL-6, 进一步趋化中性粒细胞, 导致组织细胞浸润, 促进肠黏膜炎性损伤. IL-6可使claudin-2的表达增加, 增加了肠上皮通透性^[26]. DAO存在于哺乳类动物小肠黏膜绒毛上层, 其活性与黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关, 其活性变化反映了小肠黏膜的完整性和损伤程度. 本实验结果表明, 姜黄素可以使OJ大鼠TNF-α、IL-6水平降低, 姜黄素可能通过抑制促进TNF-α转录的过氧化物酶

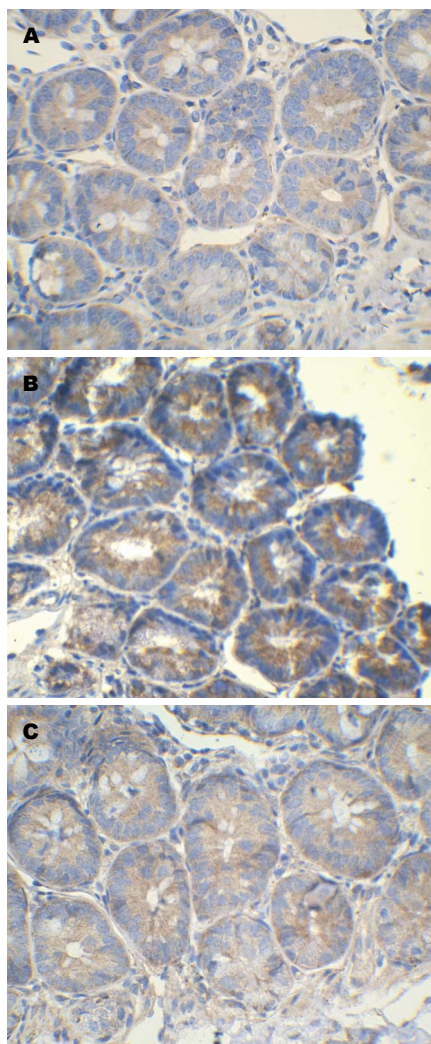


图 3 ICAM-1在肠组织中的表达(HE × 400). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组. ICAM-1: 细胞黏附分子-1.

体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)、NF- κ B的活性,从而减少TNF- α 基因的转录^[27],并进一步减少了IL-6表达. OJ大鼠小肠绒毛高度降低,黏膜厚度变薄,与既往研究^[28]结果一致,且血浆内毒素水平升高,小肠DAO活性下降,小肠黏膜结构和功能受到了严重破坏,姜黄素干预后小肠黏膜厚度、绒毛高度均得到改善,内毒素水平下降,DAO活性上升,说明姜黄素能够减轻肠组织结构损害,改善肠道黏膜屏障的损伤.

ICAM-1属于免疫球蛋白超家族,作为免疫调节因子,通过与受配体的相互作用,介导白细胞不同亚群间的接触和黏附,调节白细胞的功能活性和免疫反应. 有研究^[29]发现,组织ICAM-1在OJ引起的小肠黏膜损伤中发

挥重要作用,在OJ时小肠形态和功能的变化与肠组织ICAM-1变化相一致,肠黏膜上皮细胞的ICAM-1上调,可促使多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)与上皮细胞黏附和激活,产生大量炎症介质和溶蛋白酶造成小肠黏膜的直接损伤,从而增高肠黏膜的通透性,导致肠道屏障功能失调. 本试验结果显示,应用姜黄素后, OJ大鼠ICAM-1表达明显降低,这提示了姜黄素抑制了ICAM-1的表达,从而降低了PMN的黏附,阻断了PMN的激活途径,从而保护小肠的黏膜屏障. 有研究^[30]表明NF- κ B是ICAM-1的上游调控因子, NF- κ B可能从基因转录水平上调调控着ICAM-1的表达.

总之,不同的细胞因子和炎症介质在OJ发展的不同阶段中相互重叠、相互联系、相互影响,细胞因子和炎症介质是导致OJ肠黏膜屏障损伤的重要机制之一. 小肠形态结构和DAO活性变化表明姜黄素能够保护肠黏膜屏障功能,减少肠源性内毒素血症的发生. 姜黄素通过抑制NF- κ B及TNF- α 表达,减轻了炎症因子引起的肠道损伤作用,降低了肠黏膜的通透性,减轻了肠道黏膜屏障的损伤.

4 参考文献

- 1 Bedirli A, Kerem M, Ofluoglu E, Salman B, Katircioglu H, Bedirli N, Yilmazer D, Alper M, Pasaoglu H. Administration of *Chlorella* sp. microalgae reduces endotoxemia, intestinal oxidative stress and bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *Clin Nutr* 2009; 28: 674-678 [PMID: 19589628 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.06.001]
- 2 Gencay C, Kilicoglu SS, Kismet K, Kilicoglu B, Erel S, Muratoglu S, Sunay AE, Erdemli E, Akkus MA. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3410-3415 [PMID: 18528939 DOI: 10.3748/wjg.14.3410]
- 3 Assimakopoulos SF, Maroulis I, Patsoukis N, Vagenas K, Scopa CD, Georgiou CD, Vagianos CE. Effect of antioxidant treatments on the gut-liver axis oxidative status and function in bile duct-ligated rats. *World J Surg* 2007; 31: 2023-2032 [PMID: 17665241 DOI: 10.1007/s00268-007-9191-3]
- 4 Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikolopoulou V, Scopa CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 2004; 180: 177-185 [PMID: 14738476 DOI: 10.1046/j.0001-6772.2003.01229.x]
- 5 Keating N, Keely SJ. Bile acids in regulation of intestinal physiology. *Curr Gastroenterol Rep*

名词解释

肠黏膜屏障: 包括机械屏障、生物屏障、免疫屏障、化学屏障.

同行评价

本研究为临床防治梗阻性黄疸引起的肠黏膜屏障损伤提供了理论依据。论文写作简洁、流畅, 数据分析合理正确, 结果可靠。

- 6 Badger SA, Jones C, McCaigue M, Clements BW, Parks RW, Diamond T, McCallion K, Taylor MA. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 25-32 [PMID: 22027701 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834b0d d3]
- 7 Schaffer M, Schaffer PM, Zidan J, Bar Sela G. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 588-597 [PMID: 21986478 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834bfe94]
- 8 Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altioek M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4313-4320 [PMID: 20818815 DOI: 10.3748/wjg.v16.i34.4313]
- 9 Gümüş M, Tekin R, Firat U, Onder A, Kapan M, Büyük A, Aldemir M, Kiliç C. The effects of pomegranate on bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1488-1494 [PMID: 23771537]
- 10 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6458-6464 [PMID: 18161914 DOI: 10.3748/wjg.13.6458]
- 11 Rodrigues CE, Sanches TR, Volpini RA, Shimizu MH, Kuriki PS, Camara NO, Seguro AC, Andrade L. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. *PLoS One* 2012; 7: e29893 [PMID: 22235348 DOI: 10.1371/journal.pone.0029893]
- 12 Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002; 122: 448-457 [PMID: 11832459 DOI: 10.1053/gast.2002.31060]
- 13 Sun Z, Andersson R. NF-kappaB activation and inhibition: a review. *Shock* 2002; 18: 99-106 [PMID: 12166787 DOI: 10.1097/00024382-200208000-0000 1]
- 14 Fujishima Y, Nishiumi S, Masuda A, Inoue J, Nguyen NM, Irino Y, Komatsu M, Tanaka K, Kutsumi H, Azuma T, Yoshida M. Autophagy in the intestinal epithelium reduces endotoxin-induced inflammatory responses by inhibiting NF-kB activation. *Arch Biochem Biophys* 2011; 506: 223-235 [PMID: 21156154 DOI: 10.1016/j.ab.2010.12.009]
- 15 Shen ZY, Zhang J, Song HL, Zheng WP. Bone-marrow mesenchymal stem cells reduce rat intestinal ischemia-reperfusion injury, ZO-1 downregulation and tight junction disruption via a TNF- α -regulated mechanism. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3583-3595 [PMID: 23801859 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3583]
- 16 Pijls KE, Jonkers DM, Elamin EE, Masclee AA, Koek GH. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature. *Liver Int* 2013; 33: 1457-1469 [PMID: 23879434 DOI: 10.1111/liv.12271]
- 17 Zhang Y, Li J. Carbachol ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction damage by down-regulating NF- κ B and myosin light-chain kinase pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428: 321-326 [PMID: 23098909 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.10.056]
- 18 Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, Sartor RB. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol* 1999; 163: 3474-3483 [PMID: 10477620]
- 19 Xiping Z, Ke W, Yaping Y, Hongchan Z, Qihui C. Protective effect and mechanisms of radix astragali injection on the intestinal mucosa of rats with obstructive jaundice. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 757191 [PMID: 20300591 DOI: 10.1155/2010/757191]
- 20 Mole DJ, Taylor MA, McFerran NV, Diamond T. The isolated perfused liver response to a 'second hit' of portal endotoxin during severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 475-485 [PMID: 15985775 DOI: 10.1159/000086614]
- 21 Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000; 113: 2085-2090 [PMID: 10806119]
- 22 Schmitz H, Fromm M, Bentzel CJ, Scholz P, Detjen K, Mankertz J, Bode H, Eppler HJ, Riecken EO, Schulzke JD. Tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) regulates the epithelial barrier in the human intestinal cell line HT-29/B6. *J Cell Sci* 1999; 112: 137-146 [PMID: 9841910]
- 23 Mankertz J, Amasheh M, Krug SM, Fromm A, Amasheh S, Hillenbrand B, Tavalali S, Fromm M, Schulzke JD. TNFalpha up-regulates claudin-2 expression in epithelial HT-29/B6 cells via phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Cell Tissue Res* 2009; 336: 67-77 [PMID: 19214581 DOI: 10.1007/s00441-009-0751-8]
- 24 Gitter AH, Bendfeldt K, Schulzke JD, Fromm M. Leaks in the epithelial barrier caused by spontaneous and TNF-alpha-induced single-cell apoptosis. *FASEB J* 2000; 14: 1749-1753 [PMID: 10973924 DOI: 10.1096/fj.99-0898com]
- 25 Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, Clarke LL, Mersny RJ, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 2702-2715 [PMID: 16184195 DOI: 10.1172/JCI24970]
- 26 Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem* 2011; 286: 31263-31271 [PMID: 21771795 DOI: 10.1074/jbc.M111.238147]
- 27 Yu WG, Xu G, Ren GJ, Xu X, Yuan HQ, Qi XL, Tian KL. Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse. *Indian J Med Res* 2011; 134: 717-724 [PMID: 22199113 DOI: 10.4103/0971-5916.91009]
- 28 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, Mylonas PG, Georgiou C, Nikolopoulou V,

- Vagianos CE. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg* 2005; 241: 159-167 [PMID: 15622004]
- 29 林木生, 缪辉来, 包仕廷, 陈明, 伊新, 魏洪吉. 组织细胞间黏附分子-1在阻塞性黄疸小肠黏膜损伤中的作用及丹参防治机制的研究. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 130-131
- 30 Tian XF, Yao JH, Li YH, Zhang XS, Feng BA, Yang CM, Zheng SS. Effect of nuclear factor kappa B on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 388-392 [PMID: 16489637]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展

孙美玲, 刘冰熔

背景资料

黏膜下肿瘤分为恶性肿瘤及良性肿瘤。最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤。间质瘤的大小、部位及高倍镜视野下有丝分裂像影响切除的预后。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。

孙美玲, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150000

孙美玲, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由孙美玲完成; 刘冰熔审校。

通讯作者: 刘冰熔, 教授, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。liubingrong@medmail.com.cn

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-01-13

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach

Mei-Ling Sun, Bing-Rong Liu

Mei-Ling Sun, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn

Received: 2015-01-03 Revised: 2015-01-13

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

Submucosal tumors (SMTs) of the gastrointestinal tract, which may be an occasional finding on routine upper gastrointestinal (GI) endoscopy, represent a diagnostic and therapeutic challenge. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract and have the potential to progress to malignancy. The primary treatment goal for localized GISTs is surgical resection with achievement of a negative margin (R0 resection). This is the effective way to achieve complete

treatment. Minimally invasive surgery has become common in the surgical resection of gastrointestinal SMTs. Recent advances in endoscopic technology provide various treatment modalities for gastric SMTs. Moreover, investigators have developed laparoscopic and endoscopic cooperative procedures. In addition, robotic surgery for SMTs is another choice. The purpose of this article is to review recent trends in minimally invasive surgery for gastric SMTs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimally invasive surgery; Submucosal tumor; Endoscopic procedure; Robot; Laparoscopic and endoscopic cooperative procedure

Sun ML, Liu BR. Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1076-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1076>

摘要

胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战。最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面。随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案。有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗。除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能。本文主要介绍微

同行评议者

程树群, 教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

创治疗胃黏膜下肿瘤的进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微创治疗; 黏膜下肿瘤; 内镜切除; 机器人; 腹腔镜和内镜联合治疗

核心提示: 胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战. 胃黏膜下肿瘤为间质瘤因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤且存在潜在恶性的可能. 治疗的主要目标是达到边缘阴性的切除. 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案.

孙美玲, 刘冰熔. 胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1076-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1076>

0 引言

胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战. 黏膜下肿瘤分为恶性肿瘤及良性肿瘤. 恶性肿瘤如胃肠道间质瘤、恶性淋巴瘤、类癌及胃癌, 良性肿瘤如平滑肌瘤、异位胰腺及脂肪瘤等^[1]. 最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤^[2]. 胃肠道间质瘤起源于间质中的Cajal细胞^[2], 最常见于胃, 约占55%-60%, 小肠约占30%, 十二指肠约占5%, 结直肠约占5%^[3]. 间质瘤的大小、部位及高倍镜视野下有丝分裂像影响切除的预后^[4]. 由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法^[5]. 这主要是因为其不侵及胃壁, 不需要广泛切除, 而且较少累计淋巴结, 不需要淋巴结清扫^[2]. 目前为止, 诊断及治疗黏膜下肿瘤最主要的方式是完全切除, 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案. 有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗. 除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能. 本文主要介绍微创治疗胃黏膜下肿瘤的进展.

1 内镜下治疗

最近随着内镜进展, 出现了多种形式的内镜

切除术(endoscopic resection, ER), 包括标准圈套器息肉切除术^[6]、用生理盐水和圈套器的剥离活检术^[7]、用结扎装置的内镜黏膜下切除术(endoscopic submucosal resection with ligation device, ESMR-L)^[8]、用透明帽的内镜黏膜下肿瘤切除术(endoscopic submucosal tumor resection with a transparent cap, ESMR-C)^[9]、去顶术^[10]、用圈套器或切割器的内镜摘除术^[6]、用IT电凝刀的内镜摘除术^[11]、内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[12]、内镜下固有肌层剥离术(endoscopic muscularis dissection, EMD)^[13]、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)^[14]、黏膜下内镜肿瘤切除术(submucosal endoscopic tumor resection, SET)^[15]、内镜黏膜下隧道切除术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)^[16]、经隧道内镜固有肌层剥离术(tunneling endoscopic muscularis dissection, tEMD)^[17]、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)^[18].

1.1 早期ER 标准圈套器息肉切除术、用生理盐水和圈套器的剥离活检、ESMR-L、ESMR-C、去顶术仅适用于小的黏膜下肿瘤(直径<2 cm)^[19]. 需要指出的是去顶术经常用于黏膜下肿瘤的活检^[20]. 针对其治疗目的, 去顶术仅用于治疗脂肪瘤及囊性淋巴管瘤, 这是因为他们是良性肿瘤且能自行溶解. 虽然Fukuda等^[10]报道去顶术成功地切除胃体后壁大的脂肪瘤(5 cm×3 cm), 但我们仍需要仔细评估是否该术式适合黏膜下肿瘤的治疗. ESMR-C中提及的透明帽在内镜中得到广泛应用. 刘素芹等^[21]提出透明帽不仅可以用于内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)中, 也可以用于ESD中. 透明帽可以起到支撑作用, 使得黏膜与黏膜下层之间留有一定空隙, 从而保持整个操作过程视野清晰^[22], 然后将电刀放置于该空隙进行操作, 可以更好的剥离病变组织, 减少并发症的发生.

1.2 ESD ESD作为一种新型的内镜治疗方法从EMR发展而来, 被广泛认可用于表浅胃肠道肿瘤的治疗^[23]. 近几年随着ESD技术进一步提高, 已用于深及黏膜下层病变的治疗, 如胃黏膜下肿瘤及胃癌. 标准ESD技术涉及病变周围环形切除及黏膜下层的剥离. 直视下直接剥离肿瘤

□ 研究前沿

本文主要介绍微创治疗胃黏膜下肿瘤的进展. 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案. 有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗. 除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能.

□ 相关报道
 黏膜下内镜肿瘤切除术(submucosal endoscopic tumor resection, SET)、内镜黏膜下隧道切除术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)及经隧道内镜固有肌层剥离术(tunneling endoscopic muscularis dissection, tEMD)最大的优点是在完整切除黏膜下肿瘤的同时保证消化系黏膜的完整性,降低了术后消化系发生渗漏及继发感染的风险。对于食管及贲门<3 cm黏膜下肿瘤,可考虑应用tEMD,尽管术后患者可能会出现皮下气肿、气胸等并发症,但均在保守治疗后得到改善。

以下的黏膜下层可以达到完整的切除并保证样本的完整性^[24]。不仅如此,还可以得到准确的组织病理分型^[25],尤其对于有症状且起源于黏膜下层的黏膜下肿瘤,ESD是较好的治疗方案^[1]。对于起源于或侵及固有肌层的胃黏膜下肿瘤,用标准ESD术完整安全的切除似乎并不可能。考虑到后续的剥离深及固有肌层,故应该仔细剥离肿瘤下的固有肌层。有研究^[26,27]报道ESD用于起源于固有肌层的黏膜下肿瘤的切除,完整切除率为64%-74.3%。但是最近有个关于143例黏膜下肿瘤切除的报道,肿瘤均在胃食管交界处且起源于固有肌层的,完整切除率为94.4%^[12]。其中有126例患者接受标准ESD术,并达到完整切除。考虑到上述报道的安全性及有效性,即使对于起源于固有肌层胃黏膜下肿瘤,标准ESD术也可以作为可考虑的治疗方案。而对于有较高风险穿孔的肿瘤,如肿瘤较大、广基或突出于腔外,均不考虑行标准ESD术^[12]。

1.3 EMD 正如上述描述的那样,对于起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤,内镜下切除需要剥离肿瘤周围的固有肌层。因此这个治疗过程不再称为ESD, Liu等^[13]命名为EMD,不同于ESD的情况如下: (1)用圈套器切除覆盖在病变上的黏膜层或者用纵型切口代替环形切口; (2)用电切结合钝性分离的方法将病变从黏膜下层及固有肌层完整剥离; (3)用钛夹闭合黏膜层^[13]。在31例起源于固有肌层的黏膜下肿瘤中,其中有30例肿瘤被完整切除,有4例发生穿孔,完整切除率达97%,穿孔率达13%^[13]。穿孔的患者均在保守治疗的情况下成功闭合。尽管穿孔率相对较高,但是其纵型切口省时且减少黏膜损伤,同时有利于钛夹闭合黏膜层。

1.4 黏膜下隧道术 在2010年, Inoue等^[28]报道了经口内镜下环形肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM),即内镜下形成黏膜下隧道并切开食管环形肌治疗贲门失弛缓。在POEM术基础上,2011年徐美东等^[14]首次报道STER治疗上消化道黏膜下肿瘤。STER治疗方法如下: (1)内镜寻找到肿瘤,并准确定位; (2)选择距离黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)近口侧直线距离5 cm处食管或胃黏膜作为切口建立黏膜下隧道,显露肿瘤; (3)胃镜直视下完整切除肿瘤; (4)缝合黏膜切口。STER成功切除26例来源于固有肌层的上消化道SMTs,完

整切除率达100%。Inoue等^[15]又报道了SET用于食管及贲门的黏膜下肿瘤。除此以外, Gong等^[16]行ESTD切除起源于固有肌层的食管及贲门黏膜下肿瘤。SET和ESTD过程与STER类似。以上3种术式最大的优点是在完整切除黏膜下肿瘤的同时保证消化系黏膜的完整性,降低了术后消化系发生渗漏及继发感染的风险^[12]。对于食管及贲门起源于固有肌层的黏膜下肿瘤,可优先考虑SET及ESTD术式。此后, Liu等^[17]提出tEMD切除起源于固有肌层的食管及贲门上皮下肿瘤。当病变侵及固有肌层深层时应用EMD会伴随有高风险的穿孔、慢性瘘管形成及继发感染^[17],于是在此基础上Liu等^[17]提出tEMD。尽管术后患者可能会出现皮下气肿、气胸等并发症,但均在保守治疗后得到改善。对于食管及贲门<3 cm黏膜下肿瘤,可考虑应用tEMD。

1.5 EFTR Suzuki等^[29]在2001年首次报道用圈套器内镜下全层切除胃壁^[29],但此种方法不能用于完整切除>15 mm的病变。Ikeda等^[30]已经报道了用ESD的EFTR。此种术式扩大经自然腔道的内镜下治疗(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)的潜在适应症。2011年, Zhou等^[18]用EFTR切除26例起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤。EFTR起源于ESD并包括4步: (1)深及固有肌层环形切除病变周围组织; (2)切入病变周围浆膜层造成活动性穿孔; (3)用圈套器切除病变及其周围的固有肌层和浆膜层; (4)用金属夹闭合胃壁缺口^[16]。EFTR虽为胃黏膜下肿瘤提供有效、安全、微创的治疗,但这需要先进的胃镜技术,尤其是胃镜下应用金属夹闭合穿孔创面。而且为证明此种术式切除肿瘤的可行性及有效性,仍需要来自多中心机构的进一步研究。2014年, Schmidt等^[31]报道了用缝合装置的EFTR。在黏膜下肿瘤底部用缝合装置形成浆膜层与浆膜层的缝合,然后用圈套器切除缝合处以上的肿瘤。此种术式有如下优点: (1)可用于接近4 cm的肿瘤切除; (2)可用于胃任意部位的黏膜下肿瘤切除; (3)对于潜在恶性的肿瘤,与浅层切除及ESD相比,此术式能够提供更充分的治疗^[31]。然而对于4 cm以上的黏膜下肿瘤或腔外生长的病变,无法内镜下切除。因为无法于肿瘤底部形成安全缝合,同时穿孔及不完全切除的风险也较高。

2 腹腔镜手术

很多研究^[32,33]对比腹腔镜治疗与开放手术治疗黏膜下肿瘤, 提出腹腔镜治疗的优点: 疼痛轻、炎症反应小, 失血量少, 术后进食早, 住院时间短。然而, 用腹腔镜治疗黏膜下肿瘤仍有许多问题需要考虑。2011年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[34]及日本胃肠道间质瘤临床操作指南^[35]建议 ≤ 5 cm肿瘤腹腔镜切除是安全的, 对于 >5 cm胃肠道间质瘤腹腔镜切除的可行性及安全性仍不明确。但是仍有一些研究人员报道了腹腔镜切除较大的肿瘤(>5 cm, <10 cm)也是可行的^[32,36]。Hirano等^[37]报道了首例单孔腹腔镜术切除胃间质瘤, 需在脐部形成一个25 mm切口, 同时还需要一个2 mm的额外切口, 此种方法的优点是达到美观效果, 同时降低了出血、切口疝及器官损害的风险, 缺点是影响操作及操作角度变小增加了技术的复杂性。Sasaki等^[38]报道了用单孔腹腔镜术切除胃黏膜下肿瘤的临床经验, 但是用的仅仅是传统的腹腔镜器械, 所以为了更好地应用此技术需要改进器械。Henckens等^[39]报道了用双曲仪器采用单孔腹腔镜技术切除胃后壁的肿瘤, 双曲仪器有两个固定的弯曲, 使术者操作起来更加自然, 对于切除位于贲门或者幽门的病变仍较困难。目前仍需要发明更创新的仪器克服减孔治疗带来的困难。

3 内镜与腹腔镜联合治疗

Izumi等^[40]首次报道了用内镜及腹腔镜移除食管黏膜下肿瘤, 用内镜将肿瘤推出并用腹腔镜将其摘除。最近, Hiki等^[41]也报道了运用ESD成功协助腹腔镜局部切除胃间质瘤。这项技术被称作腹腔镜与内镜联合术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS), 即内镜下行ESD并用腹腔镜将肿瘤剥离后用缝合装置切除肿瘤的同时闭合创面。Tsujimoto等^[42]也证实了LECS治疗胃黏膜下肿瘤的可行性并达到令人满意的预后。与传统腹腔镜用线性缝合器的楔形切除相比, LECS的主要优势是减少了胃壁切除面积。腹腔镜辅助的内镜下全层切除术(laparoscopic assisted endoscopic full-thickness resection, LAEFR), 作为腹腔镜与内镜联合术的改进术式, 也可用于胃黏膜下肿瘤的治疗^[43]。包括4个主要过程: (1)用ESD环形切至病变周围的黏膜下层; (2)在腹腔镜的辅助下, 用EFTR从肌层全层切至浆膜层3/4或

2/3周; (3)用腹腔镜于腹腔侧将剩下的1/4或1/3全层切除; (4)用间断缝合或连续缝合闭合创面。与LECS相比, LAEFR包括EFTR以及代替线性缝合器的腹腔镜下缝合。对于LECS和LAEFR, 起源于固有肌层的腔内生长型胃黏膜下肿瘤是最好的适应症。

4 机器人治疗

最初用于胸心外科微血管切开的达芬奇手术系统目前一直用于腹腔手术, 有文章报道了其用于黏膜下肿瘤切除的疗效^[44,45]。Moriyama等^[45]表明达芬奇手术系统为外科医生的手及器械提供更自然的界面, 这些特点能更精确的切除肿瘤, 保证合适的切缘并准确缝合。此外, 对于位于贲门或者幽门较大的黏膜下肿瘤, 机器人治疗可以完成楔形切除并保留贲门或幽门^[44]。但是此种优势并不十分明确^[2], 有经验的外科医生亦可以通过传统腹腔镜达到准确的切除^[46]。此外, 联合治疗也可以达到以上效果。可见评定机器人治疗准确的效果仍需要长期随访观察以及结合其他手术中心的经验, 并将其与传统术式进行比较。

5 结论

胃黏膜下肿瘤的患者无特殊临床表现, 经常于常规胃镜检查中被发现, 但其来源性质很难确定^[47]。超声胃镜可以了解病变起源及大小, 但无法准确判断其良恶性。对于高度怀疑的胃肠道间质瘤, 并不常规推荐应用超声引导活检术, 但仍有一些专家倾向于用此种方式获得样本行组织病理学诊断^[48]。一旦获取足够的样本, 免疫组织化学分析的准确率可高达80%-91%^[49-51]。但是用超声引导活检术获取样本, 不充分率高达33.3%^[52,53]。故行微创切除不仅可以得到完整的样本行组织病理分析明确诊断, 同时可以达到治疗的目的。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。随着微创技术的发展, 黏膜下肿瘤的切除不仅保留胃正常的容积及功能, 而且大大提高患者生活质量。尤其是ESD、EMD、ESTD、STER、SET、tEMD、EFTR等内镜下治疗的发展, 即使对于较大的黏膜下肿瘤, 也可将其完整切除。对于手中及术后出现的出血、穿孔等并发症, 均可用内镜下电凝止血及金属夹夹闭创面等保守

创新盘点

本文着重列举了微创治疗黏膜下肿瘤的术式, 包括早期内镜切除术(endoscopic resection, ER), 内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 内镜下固有肌层剥离术(endoscopic muscularis dissection, EMD), 黏膜下隧道术, 内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 腹腔镜手术, 内镜与腹腔镜联合治疗及机器人治疗。尤其是随着内镜技术的进展, 各种各样的内镜治疗为消化系统黏膜下肿瘤的患者提供了微创的治疗。

应用要点

微创治疗为消化系统黏膜下肿瘤的患者带来了福音, 在明确诊断及达到治疗目的的同时, 使得患者术后恢复快、疼痛轻、炎症反应小、失血量少、术后进食早、住院时间短。但是微创治疗黏膜下肿瘤的报道仅限于个案报道或小样本量、单中心的回顾性分析。因此, 仍需要进一步研究证实以上微创治疗黏膜下肿瘤的可行性, 尤其在安全、完全切除方面予以重视。

治疗的方法予以处理。除此以外对于 ≤ 5 cm肿瘤腹腔镜切除是安全的, 也有一些研究人员报道了腹腔镜切除较大的肿瘤(>5 cm, <10 cm)也是可行的。内镜与腹腔镜联合治疗及机器人治疗也用于胃黏膜下肿瘤。但是微创治疗黏膜下肿瘤的报道仅限于个案报道或小样本量、单中心的回顾性分析。因此, 仍需要进一步研究证实以上微创治疗黏膜下肿瘤的可行性, 尤其在安全、完全切除方面予以重视。

6 参考文献

- Kobara H, Mori H, Rafiq K, Fujihara S, Nishiyama N, Ayaki M, Yachida T, Tani J, Miyoshi H, Kamada H, Morishita A, Oryu M, Tsutsui K, Haba R, Masaki T. Indications of endoscopic submucosal dissection for symptomatic benign gastrointestinal subepithelial or carcinoid tumors originating in the submucosa. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 1002-1008 [PMID: 24649284 DOI: 10.3892/mco.2013.177]
- Kong SH, Yang HK. Surgical treatment of gastric gastrointestinal stromal tumor. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 3-18 [PMID: 23610714 DOI: 10.5230/jgc.2013.13.1.3]
- Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH, Jung JS, Jung ES, Jin SY, Kang DY, Park JB, Park HS, Choi YD, Sung SH, Kim YB, Kim H, Bae YK, Kang M, Chang HJ, Chae YS, Lee HE, Park do Y, Lee YS, Kang YK, Kim HK, Chang HK, Hong SW, Choi YH, Shin O, Gu M, Kim YW, Kim GI, Chang SJ. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 853-862 [PMID: 20514305]
- Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608-615 [PMID: 18076015]
- Honda M, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Kiyokawa T, Sano T, Yamaguchi T. Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2014; 28: 2317-2322 [PMID: 24566748]
- Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Song CW, Choi JH, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy* 1997; 29: 165-170 [PMID: 9201464]
- Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 44-49 [PMID: 11756913]
- Kajiyama T, Hajiro K, Sakai M, Inoue K, Konishi Y, Takakuwa H, Ueda S, Okuma M. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal lesions: a comparison between strip biopsy and aspiration lumpectomy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 404-410 [PMID: 8905358]
- Matsuzaki K, Nagao S, Kawaguchi A, Miyazaki J, Yoshida Y, Kitagawa Y, Nakajima H, Kato S, Hokari R, Tsuzuki Y, Itoh K, Niwa H, Miura S. Newly designed soft prelooped cap for endoscopic mucosal resection of gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 242-246 [PMID: 12556795]
- Fukuda S, Yamagata R, Mikami T, T Shimoyama, M Sawaya, Y Uno, M Tanaka, A Munakata. Gastric lipoma successfully treated by endoscopic unroofing. *Dig Endosc* 2003; 15: 228-231 [DOI: 10.1046/j.1443-1661.2003.00252.x]
- Park YS, Park SW, Kim TI, Song SY, Choi EH, Chung JB, Kang JK. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electrosurgical knife. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 409-415 [PMID: 14997145]
- Li QL, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Ma LL, Qin WZ. Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1153-1158 [PMID: 22459663 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.037]
- Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin JB, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2012; 26: 3141-3148 [PMID: 22580875 DOI: 10.1007/s00464-012-2305-5]
- 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
- Gong W, Xiong Y, Zhi F, Liu S, Wang A, Jiang B. Preliminary experience of endoscopic submucosal tunnel dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2012; 44: 231-235 [PMID: 22354823 DOI: 10.1055/s-0031-129172]
- Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- Shim CS, Jung IS. Endoscopic removal of submucosal tumors: preprocedure diagnosis, technical options, and results. *Endoscopy* 2005; 37: 646-654 [PMID: 16010609]
- Lee CK, Chung IK, Lee SH, Lee SH, Lee TH, Park SH, Kim HS, Kim SJ, Cho HD. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors

- originating from the muscularis propria on EUS (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 188-194 [PMID: 19879567 DOI: 10.1016/j.gie.2009.07.029]
- 21 刘素芹, 刘冰熔. 透明帽在消化内镜诊疗中的应用进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 121-123
 - 22 Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3585-3590 [PMID: 21987604 DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3585]
 - 23 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
 - 24 Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Endoscopic submucosal dissection for gastric submucosal tumor, endoscopic sub-tumoral dissection. *Dig Endosc* 2009; 21: 266-269 [PMID: 19961528 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00905.x]
 - 25 Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Polkowski M, Milkiewicz P, Karpińska K, Ławniczak M, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286 [PMID: 22032850 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.029]
 - 26 Hwang JC, Kim JH, Kim JH, Shin SJ, Cheong JY, Lee KM, Yoo BM, Lee KJ, Cho SW. Endoscopic resection for the treatment of gastric subepithelial tumors originated from the muscularis propria layer. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1281-1286 [PMID: 19950778]
 - 27 Chun SY, Kim KO, Park DS, Lee IJ, Park JW, Moon SH, Baek IH, Kim JH, Park CK, Kwon MJ. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc* 2013; 27: 3271-3279 [PMID: 23519491 DOI: 10.1007/s00464-013-2904-9]
 - 28 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
 - 29 Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001; 33: 437-439 [PMID: 11396763]
 - 30 Ikeda K, Mosse CA, Park PO, Fritscher-Ravens A, Bergström M, Mills T, Tajiri H, Swain CP. Endoscopic full-thickness resection: circumferential cutting method. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 82-89 [PMID: 16813808]
 - 31 Schmidt A, Bauder M, Riecken B, von Renteln D, Muehleisen H, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors: a single-center series. *Endoscopy* 2015; 47: 154-158 [PMID: 25380509 DOI: 10.1055/s-0034-1390786]
 - 32 Karakousis GC, Singer S, Zheng J, Gonen M, Coit D, DeMatteo RP, Strong VE. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1599-1605 [PMID: 21207158 DOI: 10.1245/s10434-010-1517-y]
 - 33 De Vogelaere K, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2013; 27: 1546-1554 [PMID: 23233005 DOI: 10.1007/s00464-012-2622-8]
 - 34 National Comprehensive Cancer Network. The NCCN soft tissue sarcoma clinical practice guidelines in oncology (version 1, 2011). Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
 - 35 Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, Otani Y, Shimada Y, Takahashi F, Kubota T. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 416-430 [PMID: 18946752 DOI: 10.1007/s10147-008-0798-7]
 - 36 Thakkar DV, Wani SV, Shetty V, Patankar RV. Laparoscopic sleeve gastrectomy for a large gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e61-e62 [PMID: 22487640 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318244ec34]
 - 37 Hirano Y, Watanabe T, Uchida T, Yoshida S, Kato H, Hosokawa O. Laparoendoscopic single site partial resection of the stomach for gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 262-264 [PMID: 20729698 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181e36a5b]
 - 38 Sasaki A, Koeda K, Nakajima J, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. Single-incision laparoscopic gastric resection for submucosal tumors: report of three cases. *Surg Today* 2011; 41: 133-136 [PMID: 21191706 DOI: 10.1007/s00595-009-4204]
 - 39 Henckens T, Van de Putte D, Van Renterghem K, Ceelen W, Pattyn P, Van Nieuwenhove Y. Laparoendoscopic single-site gastrectomy for a gastric GIST using double-bended instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20: 469-471 [PMID: 20565304 DOI: 10.1089/lap.2009.0391]
 - 40 Izumi Y, Inoue H, Endo M. Combined endoluminal-intracavitary thoracoscopic enucleation of leiomyoma of the esophagus. A new method. *Surg Endosc* 1996; 10: 457-458 [PMID: 8661804]
 - 41 Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miaki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; 22: 1729-1735 [PMID: 18074180]
 - 42 Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg* 2012; 36: 327-330 [PMID: 22187132 DOI: 10.1007/s00268-011-1387-x]
 - 43 Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23: 1908-1913 [PMID: 19184206 DOI: 10.1007/s00464-008-0317-y]
 - 44 Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Hagen ME, Morel P. Robot-assisted oncologic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor: a preliminary case series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;

■名词解释

黏膜下肿瘤: 分为恶性肿瘤及良性肿瘤。恶性肿瘤如胃肠道间质瘤、恶性淋巴瘤、类癌及胃癌。良性肿瘤如平滑肌瘤、异位胰腺及脂肪瘤等。胃肠道间质瘤起源于间质中的Cajal细胞, 最常见于胃, 约占55%-60%, 小肠约占30%, 十二指肠约占5%, 结肠约占5%。胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能。

同行评价

这是一篇有关胃黏膜下肿瘤微创治疗进展的综述, 总结了各种微创方法治疗黏膜下肿瘤, 有一定的前沿性, 内容全面丰富, 对临床有一定的指导意义。

- 20: 411-415 [PMID: 20459328 DOI: 10.1089/lap.2009.0385]
- 45 Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G. Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e155-e156 [PMID: 22678340 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182491ff6]
- 46 Hwang SH, Park do J, Kim YH, Lee KH, Lee HS, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Laparoscopic surgery for submucosal tumors located at the esophagogastric junction and the prepylorus. *Surg Endosc* 2009; 23: 1980-1987 [PMID: 18470554 DOI: 10.1007/s00464-008-9955-3]
- 47 Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3311-3315 [PMID: 17659669]
- 48 Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, Swallow CJ, Verma S. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 157-163 [PMID: 16550259]
- 49 Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43 [PMID: 11756912]
- 50 Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala D, Jhala N, Syed S, Chhieng DC. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004; 102: 157-163 [PMID: 15211474]
- 51 Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC, Jhala D, Chhieng DC, Eltoun IE. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy--a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 294-301 [PMID: 12376922]
- 52 Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 539-543 [PMID: 17762560]
- 53 Wiersema MJ, Wiersema LM, Khusro Q, Cramer HM, Tao LC. Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 199-206 [PMID: 8013822]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展

李 斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才, 兰州大学第二医院 甘肃省兰州市 730030

李斌, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 31270532

中央高校基本科研业务费专项基金资助项目,

No. lzujbky-2013-m04

作者贡献分布: 本文综述由李斌、郭继武及魏育才完成; 李玉民审核。

通讯作者: 李玉民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院。

liym@lzu.edu.cn

电话: 0931-8942279

收稿日期: 2014-11-09 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer

Bin Li, Yu-Min Li, Ji-Wu Guo, Yu-Cai Wei

Bin Li, Yu-Min Li, Ji-Wu Guo, Yu-Cai Wei, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31270532; the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. lzujbky-2013-m04

Correspondence to: Yu-Min Li, Professor, Chief Physician, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. liym@lzu.edu.cn

Received: 2014-11-09 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the most important risk factor. More than 50% of the world population is infected by *H. pylori*, but less than 2% develop gastric cancer. Other risk factors like host and environmental factors also play a role in the occurrence of gastric cancer. The pathogenesis of gastric cancer is a

multi-factorial and multi-step process, and its outcome is influenced by a combination of host, bacterial, and environmental factors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; MicroRNA; Environment

Li B, Li YM, Guo JW, Wei YC. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1083-1089 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1083.aspx> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1083>

摘要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是最重要的危险因素。全球超过50%的人口感染*H. pylori*, 但只有不到2%最终患胃癌。宿主因素, 环境因素也起着非常重要的作用, 因此胃癌的发生是一个多因素、多步骤的过程, 是*H. pylori*、宿主、环境因素共同作用的结果。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; MicroRNA; 环境

核心提示: 胃癌的发生是一个长期的, 多阶段及多因素的过程, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是最重要的病因学因素。但只有很少一部分感染*H. pylori*的患者最终发展为胃癌。胃癌的肿瘤风险是*H. pylori*自然多态性, 宿主基因型, 环境暴露因素综合作用的结果。

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才. 幽门螺杆菌与胃癌相关机制

背景资料

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤, 发病率位于第5位, 在肿瘤相关性死亡中排名第3位。每年大约有100万胃癌新发病例, 男女比例大约为2:1, 每年大约有70万人死于胃癌。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌最重要的致病因子, 在每年新发的胃癌病例中, 至少75%与*H. pylori*有密切关系。

同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学第一附属医院消化内科

研发前沿

*H. pylori*是胃癌最重要的致病因子,但感染*H. pylori*的患者只有很少一部分最终发展为胃癌。*H. pylori*自然多态性,以及*H. pylori*与宿主、环境因素的相互作用对胃癌发生的影响需进一步深入研究。

的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1083-1089
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1083.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1083>

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤,发病率位于第5位,在肿瘤相关性死亡中排名第3位. 每年大约有100万胃癌新发病例,男女比例大约为2:1,每年大约有70万人死于胃癌. >70%的新发病例及胃癌相关的死亡发生在发展中国家,尤其是在东亚^[1,2]. 在每年新发的胃癌病例中,至少75%与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)有密切关系^[3]. 胃癌是一个多步骤过程,最开始*H. pylori*使正常胃黏膜变为慢性浅表性胃炎,慢性浅表性胃炎进展为慢性萎缩性胃炎,肠上皮化生,不典型增生,最终发展为胃癌^[4]. 胃癌的发生是受宿主、细菌和环境因素综合影响的结果^[5]. 现将从*H. pylori*毒力因子、microRNA(miRNA)及环境因素3个方面将近年来*H. pylori*与胃癌相关机制研究进展做一简要综述.

1 *H. pylori*毒力因子

1.1 细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA) CagA是目前研究最广泛的*H. pylori*毒力因子,大约有60%-70%的西方*H. pylori*菌株和几乎100%的东亚菌株表达CagA^[6-8]. CagA干扰多种宿主信号通路. 一方面,被CagA异常上调的信号被整合直接致癌;而另一方面因为他们所造成遗传的不稳定性. 尽管在胃癌的发展过程起决定性作用, CagA不需要在癌细胞中维持一个肿瘤表型. 因此, CagA在诱导胃癌发生过程中通过一种“打了就跑”的机制,在CagA⁺ *H. pylori*长期的感染过程中,通过遗传或表观遗传改变编译肿瘤易感细胞使之癌变^[9]. Chaturvedi等^[10]证实CagA⁺菌株能导致精胺氧化酶(spermine oxidase, SMO)、细胞凋亡、胃上皮细胞DNA损伤的水平增加;而敲除或抑制SMO可以阻碍细胞凋亡和DNA损伤. 在*H. pylori* CagA⁺菌株感染的人类胃组织中观察到同样的情况. CagA能通过诱导SMO生成导致细胞的氧化性DNA损伤,使这些细胞亚群抗细胞凋亡,发生胃恶性肿瘤风险增高. 在CagA⁺ *H. pylori*感染的人胃癌组织中磷脂酶D1的表达异常上调,其可能通过上调磷脂酶D1的表达诱导核因子-κB

(nuclear factor-κB, NF-κB)激活,导致胃癌的发生^[11]. CagA能促进细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路下游信号级联细胞功能异常,导致胃癌的发生, CagA与细胞的相互作用激活ERK信号通路可能是胃癌发展一个起点^[12]. 烯醇酶-1(enolase-1, ENO1)是一种新近发现的癌蛋白,在许多肿瘤呈高表达. CagA通过激活Src家族激酶和MEK/ERK信号通路上调ENO1的表达,是*H. pylori*介导胃疾病发生的一种新的机制^[13]. 一旦进入细胞, CagA将位于细胞膜,通过Src家族激酶和非受体酪氨酸激酶(cellular-abelson gene, C-Abl)进行酪氨酸磷酸化^[14], CagA的酪氨酸磷酸化具有特异的5个氨基酸序列,称为EPIYA基序,位于CagA C-端可变区域^[15]. 迄今为止已经描述出4种不同的EPIYA基序(A, B, C和D)^[16]. Batista等^[17]的研究结果表明, *H. pylori*菌株携带一个以上的CagA EPIYA C基序与胃癌的发生明显相关,有较多EPIYA C片段也与胃癌癌前病变密切相关. *H. pylori*菌株含有越多的CagA EPIYA C基序,发生胃萎缩和胃癌的风险明显增大,而那些不含有EPIYA C基序的*H. pylori* CagA⁺菌株同CagA⁻菌株相比并没有显著增加胃癌风险^[18].

1.2 空泡毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA) VacA是*H. pylori*另一个重要的毒力因子,能被几乎所有的菌株产生和分泌. VacA通过V型自转运蛋白通路到细胞外,并且一部分黏附到细胞表面^[19]. 分泌的VacA蛋白在细胞平面脂双层形成阴离子选择性膜通路^[20]. 因此VacA被认为是一种成孔毒素,目前已经有3个VacA多态性区域被确认,分别为s、i和m区域. 每一个多态性区域进一步分为1型和2型(s1, s2; i1, i2; m1, m2)^[21,22]. s区域编码N端信号序列, s区域的多态性影响阴离子通路形成毒素的效力^[23]. m区域的多态性影响毒素的细胞趋向性^[24]. Rahimian等^[25]认为感染*H. pylori* VacA s1和s1 m1基因型的菌株能诱导转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β) mRNA表达水平显著提高,从而抑制T细胞的增殖和免疫反应,有助于*H. pylori*长期感染. VacA通过引起胃黏膜细胞程序化坏死,并且以释放促炎症蛋白高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)的方式促进*H. pylori*诱导的人胃黏膜炎症. 可能是胃癌和消化性溃疡的发病机制之一^[26]. VacA能

激活启动相关蛋白1(dynamin-related protein 1, drp1)介导线粒体分裂导致其形态动力学改变, 从而使胃黏膜细胞发生凋亡^[27]. Winter等^[28]证实小鼠的胃中VacA s1/i1菌株相比s2/i2菌株产生更高活性的毒素, 诱导更严重的化生和炎症. 同样在人胃黏膜内镜标本中VacA i1等位基因同肠上皮化生明显相关, 而感染VacA i2型菌株几乎完全没有发生肠上皮化生, 甚至在VacA s1和CagA⁺的背景下. González等^[29]随访研究了西班牙一个胃癌高发省份的312例患者, 认为*H. pylori* CagA⁺菌株以及VacA s1和m1基因型的菌株与胃癌癌前病变的关系更为密切. Memon等^[30]研究发现在比利时人中VacA s1和i1基因型是更好的胃癌相关标记, 认为VacA s和i区域是其活性决定区域. Ferreira等^[31]认为葡萄牙人感染VacA i1菌株发生萎缩性胃炎和胃癌的风险会增加.

1.3 其他毒力因子 外膜炎性蛋白A(outer inflammatory protein, OipA)是一种*H. pylori*的外膜蛋白(outer membrane protein, OMP), 与*H. pylori*黏附和定植胃黏膜细胞有关, 并且与CagA关系密切, 有助于CagA⁺菌株在体内的适应性^[32]. OipA和血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesin, BabA)能导致更严重的*H. pylori*感染并增加白介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-11的表达水平, 导致更严重的炎症和细胞浸润, 增加*H. pylori*引起胃肠道疾病的危险^[33]. BabA也是*H. pylori*外膜蛋白, 其在胃上皮细胞的表面结合岩藻糖基聚糖, 如路易斯乙血型抗原(Leb), 影响宿主黏膜的糖基化方式, 使*H. pylori*适应并长久定植于宿主^[34]. BabA-Leb相互作用不仅对*H. pylori*黏附于宿主细胞表面非常重要, 而且有助于在细胞表面锚定细菌分泌系统, 使细菌毒力因子有效的注入细胞中. 因此, *H. pylori*能通过BabA-Leb结合触发IV型分泌系统依赖的宿主细胞信号诱导基因转录, 增加炎症, 肠化生的发展以及癌前病变的转化^[35]. 十二指肠溃疡促进因子(duodenal ulcer promoting gene, dupA)位于*H. pylori*的“可塑性区域”, dupA作为一个标记能增加十二指肠溃疡的危险, 并减少胃黏膜萎缩和胃癌的风险^[36]. *H. pylori* dupA⁺菌株有更好的胃酸耐受性, 更容易定植于胃酸更强部位, 比如胃窦部. 从而与十二指肠溃疡的发生呈正相关, 同胃溃疡和胃癌的发生呈负相关^[37].

毒力因子似乎在*H. pylori*感染的结果中的起着决定性的作用, 不同的毒力因子在疾病进程中发挥不同的作用, 其基因多态性有助于适应宿主环境并长期定植感染. 感染*H. pylori* CagA⁺菌株, 特别是含有高数量的EPIYA C基序, 发生胃癌的风险明显增高, 而相对于VacA s2, i2, m2基因型, s1, i1, m1基因型与*H. pylori*诱导的胃十二指肠疾病关系更为密切.

2 miRNA

miRNA是很小的非编码RNA, 通过翻译抑制和信使RNA降解调节目标基因的表达^[38]. miRNA参与很多重要的生物学过程, 包括细胞生长, 凋亡, 分化以及组织器官生长等^[39]. 在人胃黏膜中*H. pylori*感染可以通过免疫和炎症反应影响miRNA的表达模式^[40]. *H. pylori* CagA能上调miRNA-584和miRNA-1290表达, 而过表达的miRNA-584和miRNA-1290诱导小鼠胃上皮细胞发生肠上皮化生. 并且证实CagA能通过上调miRNA-584和miRNA-1290表达促进上皮细胞间质转化和干扰干细胞分化. 认为miRNA是CagA导致胃癌新的致病机制^[41]. *H. pylori*在胃上皮细胞及胃黏膜组织中上调miRNA-146a表达, 而miRNA-146a下调目的基因白介素1受体相关激酶1(interleukin 1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)表达. 此外, miRNA-146a通过减少NF-κB活性负调控*H. pylori*引起的IL-8, 生长相关癌基因1(growth-regulated oncogene 1, GRO1), 巨噬细胞炎性蛋白-3α(macrophage inflammatory protein, MIP)表达. 总之, *H. pylori*诱导的miRNA-146a表达通过目的基因IRAK1和TRAF6调节炎症反应, 起着一个负反馈回路的作用^[42]. Wu等^[43]发现通过转染使miRNA-146a过表达可以显著上调胃癌的细胞凋亡, 而这是通过抑制环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达引起的. 他们发现miRNA-146a的密度同*H. pylori*感染阳性的胃癌组织的凋亡率呈正相关, 位于肿瘤内的miRNA-146a的密度与*H. pylori*感染阳性的胃癌患者淋巴结转移呈负相关. Kiga等^[44]证实*H. pylori*感染可引miRNA-210表观遗传沉默并促进胃上皮细胞增殖, 认为在*H. pylori*感染过程中炎症诱导miRNA-210沉默是慢性胃疾病包括肿瘤发展的风险因素. Li等^[45]发现在*H. pylori*感染的

□ 相关报道

近年来有研究表明, 高盐饮食对于*H. pylori*增殖、黏附以及毒力因子表达均有影响, 对*H. pylori*感染患者患胃癌有促进作用; 多个前瞻性病例对照研究证实吸烟能增加*H. pylori*感染者患胃癌的风险.

创新点

该文从*H. pylori*毒力因子, *H. pylori*与宿主miRNA以及*H. pylori*与环境因素3个方面较系统的总结了*H. pylori*与胃癌发生的相关机制。

胃癌黏膜中miRNA-222表达上调, 并且认为*RECK*基因是miRNA-222的目标基因, RNA干扰技术沉默*RECK*基因可以模仿miRNA-222的致癌作用. 从而证实*H. pylori*可以作为启动因子使miR-222表达上调, 进一步通过促进细胞增殖和抑制*RECK*基因表达参与肿瘤进程。

miRNA在细胞分化, 生物发育及肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, 这些miRNA所起的作用类似于抑癌基因或致癌基因, 多重调控肿瘤发展过程. *H. pylori*相关性胃炎和胃癌中miRNA常常表达异常, 这或许说明干扰miRNA途径是*H. pylori*导致胃癌发生的致病机制之一。

3 环境因素

3.1 高盐 Gaddy等^[46]将蒙古沙鼠分别感染*H. pylori*野生型CagA⁺菌株和同基因CagA突变菌株, 持续给沙鼠喂养高盐饮食或正常饮食. 4 mo后高盐饮食喂养的野生型CagA⁺菌株感染沙鼠100%发生胃腺癌, 正常饮食喂养的野生型CagA⁺菌株感染沙鼠58%发生胃腺癌, 而同基因CagA突变菌株感染沙鼠没有发生胃腺癌. 那些高盐饮食喂养的沙鼠同正常喂食的相比发生更严重的胃炎, 更高的胃酸pH值, 失去更多的壁细胞, IL-1 β 表达更高, H⁺-K⁺ ATP酶表达更低. 证实高盐饮食可以增加*H. pylori* CagA⁺菌株致癌的能力. Gamboa-Dominguez等^[47]研究指出*H. pylori*感染的长爪沙鼠喂食高盐饮食相比普通饮食能引起更严重的胃窦炎和更高水平的胃黏膜上皮细胞增殖. Sun等^[48]报道在*H. pylori*感染的长爪沙鼠喂食高盐饮食相比普通饮食3种促炎细胞因子IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的表达水平更高. 而Lee等^[49]分别给感染*H. pylori* SS1菌株的C57BL/6小鼠喂养普通饮食及高盐饮食, 他们发现4 wk后高盐饮食组小鼠的胃黏膜细菌密度明显增加, 但两组小鼠的胃黏膜炎症程度没有明显差异, 高盐饮食组小鼠的胃黏膜髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及TNF- α 水平并没有增加. Peleteiro等^[50]在葡萄牙问卷调查了422例胃癌患者及649名社区对照人群, 认为盐摄入是胃癌重要的饮食危险因素, 但和*H. pylori*感染及其毒力因子, 吸烟, 肿瘤位置及组织分型无关。

3.2 吸烟 吸烟可增加*H. pylori*相关胃癌的风险. Kim等^[51]认为在韩国感染*H. pylori*的吸烟者携

带IL-10-1082G或IL-10-592C等位基因相对于未感染*H. pylori*的非吸烟者携带纯合子IL-10-1082A和IL-10-592A能明显增加肠型胃癌的患病风险. 日本以人群为基础的前瞻性研究^[52]认为, 男性吸烟和*H. pylori*是胃癌的风险因素, 两者的结合进一步增加了患胃癌的风险. 在中国西安的一个病例对照研究^[53]表明吸烟和*H. pylori* CagA⁺菌株感染被认为是非贲门胃癌重要的危险因素. 当这两个风险因素存在时, 非贲门胃癌的风险协同增高, 表明吸烟可能以某种方式影响*H. pylori* CagA⁺菌株的致癌过程, 从而增加了胃癌的风险. 在德国一个病例对照研究^[54]发现, 吸烟增加感染*H. pylori* CagA⁺菌株者患胃癌的风险. 然而在日本一项病例对照研究^[55]报道,*H. pylori*和吸烟与胃癌相关联是个别现象,*H. pylori*及吸烟之间的没有显著相关性。

高盐饮食以及吸烟是胃癌常见的两种环境风险因素. 对于患胃癌的风险,*H. pylori*感染与高盐饮食以及吸烟之间似乎是呈正相关, 并且可能是所有的环境因素的综合作用。

4 结论

胃癌仍然是目前世界上发生率和死亡率最高的恶性肿瘤之一. 而*H. pylori*作为其中最重要的致癌因子已经被广泛研究几十年, *H. pylori*感染十分普遍, 但只有很少一部分人最终发展为胃癌. 感染*H. pylori* CagA⁺菌株, 特别是有高数量的EPIYA C基序; 以及VacA的s1, m1和i1菌株, 被认为增加患胃癌的风险. 这些因素可以用于识别高风险患者, 进行紧密的随访, 并及时行根除*H. pylori*治疗, 以期能降低胃癌的发病率. 另外, 宿主因素和环境因素同样在*H. pylori*相关的胃癌发生中起到重要作用. *H. pylori*感染阳性的胃癌患者中miRNA可能表达异常, 这或许说明干扰miRNA途径是*H. pylori*导致胃癌发生的致病机制之一. 肿瘤风险应该是*H. pylori*自然多态性, 宿主基因型, 环境暴露因素的综合. 在*H. pylori*诱导胃癌的发病机制方面能有更多深入研究, 不仅能提供更有效的治疗措施, 而且能在预防胃癌方面给予更多的帮助。

5 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014
- 3 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70137-7]
- 4 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
- 5 Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009; 119: 2475-2487 [PMID: 19729845 DOI: 10.1172/JCI38605]
- 6 Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-180 [PMID: 9923682 DOI: 10.1038/16495]
- 7 Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648-14653 [PMID: 8962108]
- 8 Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547 [PMID: 9252185 DOI: 10.1038/41483]
- 9 Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 306-316 [PMID: 24629337 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008]
- 10 Chaturvedi R, Asim M, Romero-Gallo J, Barry DP, Hoge S, de Sablet T, Delgado AG, Wroblewski LE, Piazzuelo MB, Yan F, Israel DA, Casero RA, Correa P, Gobert AP, Polk DB, Peek RM, Wilson KT. Spermine oxidase mediates the gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* 2011; 141: 1696-1708.e1-2 [PMID: 21839041 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.045]
- 11 Kang DW, Hwang WC, Park MH, Ko GH, Ha WS, Kim KS, Lee YC, Choi KY, Min DS. Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NFκB and suppresses invasion of gastric cancer cells. *Oncogene* 2013; 32: 3531-3542 [PMID: 22890316 DOI: 10.1038/onc.2012.358]
- 12 Yang JJ, Cho LY, Ma SH, Ko KP, Shin A, Choi BY, Han DS, Song KS, Kim YS, Chang SH, Shin HR, Kang D, Yoo KY, Park SK. Oncogenic CagA promotes gastric cancer risk via activating ERK signaling pathways: a nested case-control study. *PLoS One* 2011; 6: e21155 [PMID: 21698158 DOI: 10.1371/journal.pone.0021155]
- 13 Chen S, Duan G, Zhang R, Fan Q. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein upregulates α-enolase expression via Src/MEK/ERK pathway: implication for progression of gastric cancer. *Int J Oncol* 2014; 45: 764-770 [PMID: 24841372 DOI: 10.3892/ijo.2014.2444]
- 14 Backert S, Selbach M. Tyrosine-phosphorylated bacterial effector proteins: the enemies within. *Trends Microbiol* 2005; 13: 476-484 [PMID: 16099656 DOI: 10.1016/j.tim.2005.08.002]
- 15 Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002; 295: 683-686 [PMID: 11743164 DOI: 10.1126/science.1067147]
- 16 Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci* 2011; 102: 36-43 [PMID: 20942897 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01743.x]
- 17 Batista SA, Rocha GA, Rocha AM, Saraiva IE, Cabral MM, Oliveira RC, Queiroz DM. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol* 2011; 11: 61 [PMID: 21435255 DOI: 10.1186/1471-2180-11-61]
- 18 Ferreira RM, Machado JC, Leite M, Carneiro F, Figueiredo C. The number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C tyrosine phosphorylation motifs influences the pattern of gastritis and the development of gastric carcinoma. *Histopathology* 2012; 60: 992-998 [PMID: 22348604 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04190.x]
- 19 Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320-332 [PMID: 15759043 DOI: 10.1038/nrmicro1095]
- 20 Szabó I, Brutsche S, Tombola F, Moschioni M, Satin B, Telford JL, Rappuoli R, Montecucco C, Papini E, Zoratti M. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of *Helicobacter pylori* is required for its biological activity. *EMBO J* 1999; 18: 5517-5527 [PMID: 10523296 DOI: 10.1093/emboj/18.20.5517]
- 21 Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936 [PMID: 17854597 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056]
- 22 Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating

应用要点

*H. pylori*感染十分普遍,但只有很少一部分人最终发展为胃癌。感染*H. pylori* CagA⁺菌株,特别是有高数量的EPIYA C基序;以及VacA的s1, m1和i1菌株,被认为增加患胃癌的风险。这些因素可以用于识别高风险患者,进行紧密的随访,并及时行根除*H. pylori*治疗,以期能降低胃癌的发病率。另外,宿主因素和环境因素同样在*H. pylori*相关的胃癌发生中起到重要作用。

■ 名词解释

MicroRNAs(miRNAs): 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA, 其大小长约20-25个核苷酸。成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进RNA诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译。

- cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777 [PMID: 7629077 DOI: 10.1074/jbc.270.30.17771]
- 23 McClain MS, Cao P, Iwamoto H, Vinion-Dubiel AD, Szabo G, Shao Z, Cover TL. A 12-amino-acid segment, present in type s2 but not type s1 *Helicobacter pylori* VacA proteins, abolishes cytotoxin activity and alters membrane channel formation. *J Bacteriol* 2001; 183: 6499-6508 [PMID: 11673417 DOI: 10.1128/JB.183.22.6499-6508.2001]
- 24 Ji X, Fernandez T, Burrone D, Pagliaccia C, Atherton JC, Reyrat JM, Rappuoli R, Telford JL. Cell specificity of *Helicobacter pylori* cytotoxin is determined by a short region in the polymorphic midregion. *Infect Immun* 2000; 68: 3754-3757 [PMID: 10816542 DOI: 10.1128/IAI.68.6.3754-3757.2000]
- 25 Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N. Virulence factors of *Helicobacter pylori* vacA increase markedly gastric mucosal TGF- β 1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog* 2014; 67-68: 1-7 [PMID: 24462401 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.12.006]
- 26 Radin JN, González-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79: 2535-2543 [PMID: 21482684 DOI: 10.1128/IAI.01370-10]
- 27 Jain P, Luo ZQ, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16032-16037 [PMID: 21903925 DOI: 10.1073/pnas.1105175108]
- 28 Winter JA, Letley DP, Cook KW, Rhead JL, Zaitoun AA, Ingram RJ, Amilon KR, Croxall NJ, Kaye PV, Robinson K, Atherton JC. A role for the vacuolating cytotoxin, VacA, in colonization and *Helicobacter pylori*-induced metaplasia in the stomach. *J Infect Dis* 2014; 210: 954-963 [PMID: 24625807 DOI: 10.1093/infdis/jiu154]
- 29 González CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, Alonso P, Sala N, Capella G, Sanz-Anquela JM. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 867-874 [PMID: 21285949 DOI: 10.1038/ajg.2011.1]
- 30 Memon AA, Hussein NR, Miendje Deyi VY, Burette A, Atherton JC. Vacuolating cytotoxin genotypes are strong markers of gastric cancer and duodenal ulcer-associated *Helicobacter pylori* strains: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2984-2989 [PMID: 24920772 DOI: 10.1128/JCM.00551-14]
- 31 Ferreira RM, Machado JC, Letley D, Atherton JC, Pardo ML, Gonzalez CA, Carneiro F, Figueiredo C. A novel method for genotyping the *Helicobacter pylori* vacA intermediate region directly in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3983-3989 [PMID: 23035185 DOI: 10.1128/JCM.02087-12]
- 32 Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Van Vliet AH, Reindl W, Backert S, Saur D, Schmid RM, Rad R. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194: 1346-1355 [PMID: 17054063 DOI: 10.1086/508426]
- 33 Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins on gastric mucosal interleukin 6 and 11 expression in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1677-1684 [PMID: 21679252 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06817.x]
- 34 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377 [PMID: 9430586 DOI: 10.1126/science.279.5349.373]
- 35 Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, Borén T, Haas R, Sasakawa C, Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *J Biol Chem* 2011; 286: 25256-25264 [PMID: 21596743 DOI: 10.1074/jbc.M111.233601]
- 36 Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848 [PMID: 15825067 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.009]
- 37 Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. Infection with *Helicobacter pylori* strains lacking dupA is associated with an increased risk of gastric ulcer and gastric cancer development. *J Med Microbiol* 2012; 61: 23-30 [PMID: 21903829 DOI: 10.1099/jmm.0.027052-0]
- 38 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 39 Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11: 441-450 [PMID: 17011485 DOI: 10.1016/j.devcel.2006.09.009]
- 40 Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, Nakayama T, Hayashi T, Nakayama M, Nakao K, Hirayama T, Kohno S. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int J Cancer* 2011; 128: 361-370 [PMID: 20333682 DOI: 10.1002/ijc.25348]
- 41 Zhu Y, Jiang Q, Lou X, Ji X, Wen Z, Wu J, Tao H, Jiang T, He W, Wang C, Du Q, Zheng S, Mao J, Huang J. MicroRNAs up-regulated by CagA of *Helicobacter pylori* induce intestinal metaplasia of gastric epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e35147 [PMID: 22536353 DOI: 10.1371/journal.pone.0035147]
- 42 Liu Z, Xiao B, Tang B, Li B, Li N, Zhu E, Guo G, Gu J, Zhuang Y, Liu X, Ding H, Zhao X, Guo H, Mao X, Zou Q. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes Infect* 2010; 12: 854-863 [PMID: 20542134 DOI: 10.1016/j.micinf.2010.06.002]
- 43 Wu K, Yang L, Li C, Zhu CH, Wang X, Yao Y, Jia YJ. MicroRNA-146a enhances *Helicobacter pylori*

- induced cell apoptosis in human gastric cancer epithelial cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5583-5586 [PMID: 25081668 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5583]
- 44 Kiga K, Mimuro H, Suzuki M, Shinozaki-Ushiku A, Kobayashi T, Sanada T, Kim M, Ogawa M, Iwasaki YW, Kayo H, Fukuda-Yuzawa Y, Yashiro M, Fukayama M, Fukao T, Sasakawa C. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Nat Commun* 2014; 5: 4497 [PMID: 25187177 DOI: 10.1038/ncomms5497]
 - 45 Li N, Tang B, Zhu ED, Li BS, Zhuang Y, Yu S, Lu DS, Zou QM, Xiao B, Mao XH. Increased miR-222 in *H. pylori*-associated gastric cancer correlated with tumor progression by promoting cancer cell proliferation and targeting RECK. *FEBS Lett* 2012; 586: 722-728 [PMID: 22321642 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.01.025]
 - 46 Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM, Algood HM, Cover TL. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun* 2013; 81: 2258-2267 [PMID: 23569116 DOI: 10.1128/IAI.01271-12]
 - 47 Gamboa-Dominguez A, Ubbelohde T, Saqui-Salces M, Romano-Mazzoti L, Cervantes M, Domínguez-Fonseca C, de la Luz Estreber M, Ruiz-Palacios GM. Salt and stress synergize *H. pylori*-induced gastric lesions, cell proliferation, and p21 expression in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1517-1526 [PMID: 17404882 DOI: 10.1007/s10620-006-9524-3]
 - 48 Sun J, Aoki K, Zheng JX, Su BZ, Ouyang XH, Misumi J. Effect of NaCl and *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin on cytokine expression and viability. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2174-2180 [PMID: 16610017 DOI: 10.3748/wjg.v12.i14.2174]
 - 49 Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi YJ, Seo JH, Lee HS, Oh JC, Lee DH. No Correlation of Inflammation With Colonization of *Helicobacter pylori* in the Stomach of Mice Fed High-salt Diet. *J Cancer Prev* 2014; 19: 144-151 [PMID: 25337583 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.2.144]
 - 50 Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104: 198-207 [PMID: 21081930 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605993]
 - 51 Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, Cho SJ, Kook MC, Nam JH, Ryu KW, Lee JH, Kim YW. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e29643 [PMID: 22235320 DOI: 10.1371/journal.pone.0029643]
 - 52 Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, Arima H, Ninomiya T, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1409-1415 [PMID: 18945691 DOI: 10.1093/aje/kwn276]
 - 53 Wang XQ, Yan H, Terry PD, Wang JS, Cheng L, Wu WA, Hu SK. Interactions between CagA and smoking in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3330-3334 [PMID: 21876621 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3330]
 - 54 Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stümer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2002; 98: 446-449 [PMID: 11920598 DOI: 10.1002/ijc.10201]
 - 55 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7: 46-53 [PMID: 15052440 DOI: 10.1007/s10120-004-0268-5]

同行评价

本文从*H. pylori*、miRNA、环境因素较系统阐述了*H. pylori*与胃癌的相关机制, 信息量较大, 结构较清晰, 具有一定的科学意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展

叶江锋, 琚坚

背景资料
肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病机制尚不明确, 其中氨中毒学说占主要地位, 因此, 减少和降低氨的产生和吸收一直是治疗的关键。本文旨在讨论利福昔明作为口服抗生素预防和治疗HE疗效的分析。

叶江锋, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101
叶江锋, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
作者贡献分布: 本文综述由叶江锋完成; 琚坚负责修改与审校。
通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281
收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-06
接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy

Jiang-Feng Ye, Jian Ju

Jiang-Feng Ye, Jian Ju, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com
Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-06
Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a serious neuropsychiatric syndrome of the central nervous system caused by liver failure or portosystemic shunt, seriously affecting patients' physical and mental well being. Although the pathogenesis of HE is still unclear at present, ammonia poisoning is believed to play a dominant role. Thus, reduction of ammonia is an important treatment for HE. This paper discusses the role of rifaximin in the prevention and treatment of HE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Rifaximin; Prevention; Treatment

Ye JF, Ju J. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是肝脏功能衰竭或门体分流引起的严重中枢神经系统神经精神综合症, 严重影响着人们的身心健康。其发病机制目前尚不明确, 但是氨中毒学说占主要地位, 那么围绕着降氨的治疗是治疗HE的重要方法之一。本文旨在讨论利福昔明预防和治疗HE疗效的进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝性脑病; 利福昔明; 预防; 治疗

核心提示: 本文较为系统地结合国内外最新进展, 综述了利福昔明预防和治疗肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的应用, 比较了其优缺点。目前利福昔明作为口服抗生素治疗HE的疗效尚无统一的意见, 绝大多数研究显示利福昔明有效, 但也有少部分提示无效, 说明可以在以后的治疗过程中进一步探讨其疗效。

叶江锋, 琚坚. 利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

同行评议者
郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)主要的临床表现可以从注意力下降、人格改变、行为失常、扑翼样震颤到出现意识障碍、昏迷和死亡, 最常见于终末期肝硬化. HE是肝硬化第2个最常见的主要并发症, 而且显著影响患者的生活质量^[1]. 肝硬化和腹水患者中有15%的在1年内发展成为HE, 一旦HE形成1年内的死亡率超过60%^[2]. HE危害性极大, 在美国报道的由于HE引起的住院死亡率在15%左右^[3]. 如果肝脏功能衰竭和门体分流得以纠正, 则HE常可以逆转, 但是容易反复发作^[4].

HE的发病机制迄今为止尚不清楚. 目前认为HE不是单一学说基础上发生的, 而是多种因素共同作用的结果. 主要涉及3个环节: 肝功能损伤和/或门体侧支分流的病理生理基础存在; 循环毒素与炎症介质的产生; 突破血-脑屏障的循环毒素和炎症介质在不同水平对脑功能的损害. 围绕氨代谢紊乱提出的氨中毒学说在HE的发病机制中仍占最主要的地位, 因此治疗HE在及早识别并纠正或去除诱因的基础上, 减少肠道氨的生成和吸收在治疗中就显得尤为重要.

基于现有的证据, 非吸收性双糖(乳果糖和乳糖)应作为一线药物治疗临床显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)和轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)^[5]. 然而近期发表的一项系统综述提示乳果糖或乳梨醇虽然能有效地改善HE症状, 但是对生存率并无明显改善, 与抗生素相比, 口服不吸收双糖并不优于抗生素, 这使口服不吸收双糖的防治价值受到了一定的质疑; 其次是口服肠道不宜吸收的抗生素, 常用的有新霉素、甲硝唑、万古霉素等, 但是长期使用这类抗生素存在潜在的毒性和导致耐药株产生的风险, 故这些药物多作为对口服不吸收的双糖不能耐受或有抵抗患者的替代治疗, 不作为首选, 更不主张长期应用^[4].

因此, 近年来, 另外一种肠道选择性的口服抗菌素利福昔明(rifaximin)的应用受到了广泛关注, 在2005年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准利福昔明用于HE的治疗. 利福昔明的作用机制: 利福昔明是从利福霉素钠得到的非氨基糖苷类半合成抗菌药, 他通过与细菌DNA-依赖RNA

聚合酶的 β -亚单位不可逆地结合而抑制细菌RNA的合成, 最终抑制细菌蛋白质的合成^[6]. 肠道菌群参与了许多器质性和功能性胃肠道疾病, 这表明利福昔明可以应用在不同的疾病, 如感染性腹泻、HE、小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结肠憩室病(colonic diverticular disease, DD)^[7]. Odena等^[8]在2012年进行的一项动物试验中研究发现利福昔明通过减少肠道细菌的过度生长, 使血氨和脑氨正常, 从而改善脑水肿和HE的变化.

近年来, 国内外进行了一系列关于利福昔明治疗HE的试验, 但是试验结果却不相同. 从试验的结果来分析, 大部分试验结果都显示利福昔明对HE的预防和治疗是有效的, 且不良事件的发生率较低.

1 利福昔明预防和治疗HE疗效的研究

1.1 利福昔明治疗MHE Sidhu等^[9]在2011年对94例(49例给予利福昔明1200 mg/d, 45例给予安慰剂)患者研究后发现相对于安慰剂组, 利福昔明组有更多的患者MHE明显好转[75.5%(37/49) vs 20.0%(9/45), $P < 0.0001$]; 利福昔明组也显示异常神经心理学测试(neuropsychological test, NP测试)的平均次数显著减少; 同时Bajaj等^[10]也于2011年对42例患者进行随机对照试验, 8 wk的研究期间, 利福昔明组在模拟驾驶时明显比安慰剂组减少驾驶错误总数(76% vs 31%; $P = 0.013$)、超速(81% vs 33%; $P = 0.005$)和非法转弯(62% vs 19%; $P = 0.01$); 利福昔明组91%的患者与安慰剂组61%的患者相比, 提高了其认知的表现($P = 0.01$); 后Bajaj等^[11]又于2013年对20例患者进行研究后也发现利福昔明改善了MHE患者的认知能力. 此外, 另一项关于MHE随机对照试验还显示: 使用利福昔明、L-鸟氨酸-L-门冬氨酸、益生菌分别与安慰剂组相比, 肝硬化患者临界视觉闪烁频率分数(critical flicker-fusion frequency, CFF)和治疗后心理测试均改善($P < 0.05$)^[12]. MHE患者虽然看似正常, 但操作能力和应急反应能力减低, 从事高空作业或驾驶时非常容易发生意外, 由此可见对于MHE的诊断和早期治疗显得十分关键, 上述研究表明利福昔明对MHE患者的注意力、行为能力、神经运动功能和心理智能测试等有

研发前沿
对于降低和减少氨的生成和吸收, 不吸收双糖和口服抗生素是研究的重点和热点.

□ 相关报道

Bass等的研究相对于其他研究来说, 样本量较大, 同时采取了随机、双盲、安慰剂的对照试验, 具有较大的临床意义。

良好的改善作用, 因此可以减少MHE患者发生意外的风险。

1.2 利福昔明和乳果糖治疗HE同样有效 Paik等^[13]2005年对54例韩国慢性肝病和HE患者进行的一项前瞻性研究发现, 利福昔明和乳果糖在治疗韩国患者时被证明同样有效; Eltawil等^[14]和Jiang等^[15]发表的两个Meta分析比较了口服非吸收性双糖与利福昔明在HE治疗的结果表明: 乳果糖和利福昔明都同样有效, 利福昔明有更好耐受性, 与Wu等^[16]的研究结果—利福昔明与不可吸收的二糖至少是一样有效的[根据统计数据, 利福昔明的疗效等同于不可吸收的双糖(RR = 1.06, 95%CI: 0.94-1.19; $P = 0.34$)]基本类似, 同时安全性更好。利福昔明和乳果糖作为目前有效治疗HE的药物, 其主要机制都在于减少肠道氨的形成, 减少血氨和脑氨, 从而缓解HE的症状。

1.3 利福昔明联合乳果糖治疗降低HE的发作的风险 Bass等^[17]在2010年对299例(包括美国、加拿大和俄罗斯)的慢性肝病反复发作HE的患者采取为期6 mo的随机、双盲、安慰剂的对照试验, 其中超过90%的患者同时给予乳果糖口服。试验对患者进行随机分组, 接受利福昔明治疗者140例(550 mg, 2次/d), 接受安慰剂者为159例, 试验结果表明: 利福昔联合乳果糖治疗显著降低HE发作的风险(RR = 0.42, 95%CI: 0.28-0.64; $P < 0.001$); HE发生后住院的患者在利福昔明组中为22.1%, 安慰剂组患者为45.9%; 同时, 2组发生不良反应的发生率也相似。而Patel等^[18]在2014年进行了一项多中心(四所医院)共计170例患者[最常见的病因是酒精性肝硬化90/170(53%)与25(28%)过度饮酒]的试验, 74%的患者联合乳果糖治疗, 23.5%的患者利福昔明单药治疗。英国多中心的经验是, 利福昔明有很好的耐受性和二级预防HE的有效治疗方法, 利福昔明显著减少3 mo治疗后的再住院率和英国全民健康服务体系(National Health Service System, NHS)关于HE的财力负担的影响, 而且还减少了整体肝脏疾病严重性提高的可能性, 其治疗的效果可能超过减少肠道氨的产生的疗效。利福昔明联合乳果糖治疗增强了降氨的效果, 对HE发作的风险有较强的预防作用, 但是不良反应并没有随着联合用药而明显增加。

1.4 利福昔明联合乳果糖治疗HE 高志明^[19]在2012年对62例肝硬化合并HE患者分为2组, 2组患者均给予乳果糖治疗(能口服者口服每次20 mL, 3次/d; 不能口服者保留灌肠, 每次60-120 mL, 1-2次/d), 治疗组在上述基础上给予利福昔明550 mg/次, 2次/d, 疗程10-15 d。结果显示: 治疗组丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(serum total bilirubin, TBIL)、血氨指标明显优于对照组($P < 0.05$), 神经精神、运动状态以及扑翼样症状也明显优于对照组($P < 0.05$); 治疗组总有效率为93%, 对照组为76%, 且两组不良反应差异无统计学意义。Sharma等^[20]对2013年印度120例[利福昔+乳果糖组63例, 其中40例(63.4%)是酒精性肝硬化; 乳果糖+安慰剂组57例, 其中32例(56.1%)是酒精性肝硬化]OHE患者的进行双盲随机对照试验研究, 研究表明: 利福昔明联合乳果糖组相对于乳果糖+安慰剂组更有效地治疗OHE(76% vs 50.8%, $P = 0.007$); 类似地, 利福昔明联合乳果糖的治疗后死亡率相对于乳果糖+安慰剂组显著下降(49.1% vs 23.8%, $P < 0.05$); 在利福昔明+乳果糖组的患者住院日短于乳果糖+安慰剂组(5.8 d ± 3.4 d vs 8.2 d ± 4.6 d, $P = 0.001$)。上述两项研究的结果显示: 联合利福昔明和乳果糖治疗HE效果良好, 且可以降低住院率和减少住院日与Mantry等^[21]的研究所提示的利福昔明联合乳果糖治疗显著降低HE风险和住院治疗持续时间基本一致。以往的研究表明利福昔明和乳果糖都可以单独作为HE的治疗药物, 但是通过上述研究发现联合用药可以增强疗效, 对HE无论在症状缓解还是在实验室检查方面都优于对照组。

1.5 利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的对比 Neff等^[22]对203例患者使用利福昔明治疗HE 1年的疗效进行研究, 其中给予149例患者单独利福昔明治疗(400-1600 mg), 给予54例患者利福昔明(600-1600 mg)联合乳果糖(90 mL/d)治疗。这项试验相比于以上试验设计的优点在于研究时间相对较长(1年), 并且对比了利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的疗效, 研究提示: 利福昔明单独治疗组HE维持缓解率(81%)高于联合组(67%), 由此是否可以做出推断: 利福昔明对HE的治疗效果类似于乳果糖甚至优于乳果糖, 需要进

一步的研究来证实。

上述研究基本上都表明利福昔明可以有效地预防HE发作和维持HE的缓解以及治疗,但也有人对此提出了质疑。

2 质疑

Guslandi等^[23]等指出利福昔明和非吸收双糖两种治疗方法对HE的疗效差异无统计学意义。而Ridola等^[24]在阅读了由Bleibel等^[25]2012年发表的文献,文献中提示治疗HE,口服不吸收抗生素利福昔明的疗效优于口服不吸收双糖,然而Ridola等^[24]却发现明确支持利福昔明优于双糖的文献没有令人信服的数据;同时肝硬化患者长期使用利福昔明的安全性仍然是一个令人关注的问题,肝硬化增加了利福昔明的吸收显著升高了这些患者血药浓度,并导致潜在的全身不良反应^[1]。此外,利福昔明治疗未能防止肝硬化患者高风险的发展,例如经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPS)后HE^[26]。

Ali等^[27]对巴基斯坦拉合尔谢赫·扎耶德医院,消化肝病内科从2012-10/2013-04的126例患者进行了三盲,随机,安慰剂对照试验。患者随机分为2组,每组各63例,多数患有慢性丙型肝炎所致的肝硬化,患者的基本特征是相似的(年龄:对照组40.21岁±2.33岁,治疗组42.87岁±4.54岁;MELD评分范围:对照组16.34分±2.87分,治疗组15.45分±3.45分),HE首次发作的报道,治疗组16/63例,安慰剂组14/63例,两组的差异无统计学意义($P = 0.023$)。在研究过程中的不良事件的发生率在两组相似。研究结果显示:这项为期6 mo的研究没有发现利福昔明对肝硬化患者反复发作HE有保护作用。到目前为止,类似于Ali等^[27]的研究结果的报道还比较少,但是并不代表Ali等^[27]的研究没有意义,恰好说明关于利福昔明治疗HE疗效的研究还需要更进一步的进行。

3 利福昔明的不良反应和耐药性

利福昔明通过减少肠道中生成氨的细菌而减少氨的生成且全身不良反应较少^[28],其作为一种口服吸收极少的广谱抗生素^[29,30],抗炎作用对肠道菌群的整体构成影响很小^[31],常见的不良反应包括外周性水肿、恶心、腹水、疲劳和头晕;其他不利影响是腹部疼痛和压痛、胸

部疼痛、流感样症状、电解质紊乱^[32]。两项研究显示使用利福昔明不良事件的风险类似于安慰剂组,并没有在6 mo的治疗中增加^[10,17]且长期治疗具有良好的耐受性,不会产生耐药^[33]。一项包括211例患者的研究提示在接受利福昔明超过6 mo的治疗中没有发现艰难梭菌的感染^[34]。另外两项研究^[1,17]显示该药物是相对安全的,不良反应只要停药就会消失,这一发现类似于其他的随机对照试验。但是,长期使用利福昔明治疗导致了艰难梭菌结肠炎的报道和其他细菌耐药的可能并建议谨慎地长期使用利福昔明^[1]。Valentin等^[35]也指出利福昔明应该避免使用在有感染风险的患者;同时Patel等^[36]报道一例62岁的女性患者发生中毒性表皮坏死松解症可能与接受利福昔明治疗HE有关。

4 结论

自2005年美国FDA批准利福昔明用于HE的治疗以来,国内外很多学者进行了关于利福昔明治疗HE(包括OHE、MHE)的研究,其大部分结果倾向于利福昔明可以减少肝硬化患者门脉高压并发症发展的风险^[37],显著改善肝硬化和复发性HE患者的健康相关的生活质量(health-related quality of life, HRQL)^[38],有效地维持HE的缓解减少复发^[39-41]和治疗^[42-44],并可以降低住院率和住院时间^[45],但是也存在一些不同的观点^[46]。综合上述文献总结影响试验结果的原因可能有:(1)HE的基础病因不同,所纳入研究的患者的HE等级有差异;(2)患者种族不同,肠道菌群的构成不同,对利福昔明的反应也不同;(3)患者的依从性不相同。

HE的基础病因,在西方国家,肝硬化多继发于酒精性肝病,而在我国肝硬化多继发于病毒性肝炎(特别是乙型肝炎后肝硬化),在Ali等^[27]进行的研究中多数患者是丙型肝炎后肝硬化,Bass等^[17]和Kalambokis等^[47]进行的研究中患者更多的来自于酒精性肝硬化,因此研究的结果不同是否与病因的不同相关需要进一步的研究;同时患者被纳入研究时的疾病程度也可能会影响研究结果。

关于患者种族的问题,在东方人群肠道微生物菌群有别于西方人群。肠道菌群变化与遗传基因、饮食和环境因素相关^[48]。因此,一个族裔群体肠道菌群的组成不同于另一个族裔群体。就有一种可能性—利福昔明作为口服抗

创新盘点

本文通过对利福昔明预防和治疗轻、中、重度肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)和显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy)的大量文献研究,总结了目前这方面最新研究的结果,对利福昔明疗效的评价作出了客观的总结和分析。

应用要点

自2005年美国食品和药物管理局批准利福昔明用于HE以来, 利福昔明虽然广泛应用于HE, 且疗效较为肯定, 但是仍然需要大量研究来确定其预防和治疗HE的效果。

生素无法作用于被研究人群中的肠道菌群或利福昔明对肠道菌群的作用弱于其他族裔从而导致无效或者疗效欠佳。同时还发现高剂量2400 mg/d的利福昔明有更好的治疗效果的趋势^[49], 在治疗小肠细菌过度生长需要较高的剂量(1600 mg/d)^[50], 那么就存在一种可能性, 即较高的剂量将会对这个群体更有效。

最后是患者的依从性, 由于患者的年龄、受教育程度、个人及家庭对疾病的认知度、疾病的发展程度(如一期或二期HE轻度行为异常)、治疗费用都可能会导致患者的依从性下降从而导致药物疗效的下降。因此, 依从性也可能会影响试验结果。

鉴于以上可能影响研究结果的因素, 需要以后在设计科研的时候综合考虑病因学、种族、依从性等全面而可靠的设计研究方案, 并积极预防在试验中可能会出现各种偏倚, 从而获得科学而真实的研究结果用于指导临床; 另一方面, 以上涉及的研究还普遍存在一个共性—纳入研究的患者数量普遍偏低, 有必要进行大样本、多中心、随机化对照研究。

总之, HE是一种严重的疾病, 致死率和致残率都比较高, 且容易反复发作, 给患者及其家属带来沉重的经济负担和心理负担, 甚至对社会造成影响。利福昔明作为目前用于HE的主要药物之一, 预防和治疗HE的疗效究竟如何; 小剂量的利福昔明是否安全有效; 单独用药还是联合用药更有效; 对持续性MHE可否间断用药; 是否存在耐药或潜在的致癌性均需要广大医务工作者和科研人员进一步的研究。

5 参考文献

- Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62-67 [PMID: 22966484 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62]
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682 [PMID: 20186844 DOI: 10.1002/hep.23500]
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1034-1041.e1 [PMID: 22642955 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.016]
- 谢渭芬, 陈岳群. 临床肝脏病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 277-285
- Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Aagaard NK, Vilstrup H. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013; 28: 221-225 [PMID: 23275147 DOI: 10.1007/s11011-012-9372-0]
- 苏芳华. 预防肝性脑病复发药-利福昔明. *齐鲁药事* 2010; 29: 572
- Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, Gabrielli M, Gasbarrini A. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 675-682 [PMID: 19442033 DOI: 10.1517/17425250902973695]
- Odena G, Miquel M, Serafin A, Galan A, Morillas R, Planas R, Bartoli R. Rifaximin, but not growth factor 1, reduces brain edema in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2084-2091 [PMID: 22563196 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2084]
- Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316 [PMID: 21157444 DOI: 10.1038/ajg.2010.455]
- Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.e1 [PMID: 20849805 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.061]
- Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 225-232 [PMID: 25038208 DOI: 10.4103/1319-3767.136975]
- Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005; 46: 399-407 [PMID: 15988813]
- Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 767-777 [PMID: 22371636 DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767]
- Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064-1070 [PMID: 19047837 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328302f470]

- 16 Wu D, Wu SM, Lu J, Zhou YQ, Xu L, Guo CY. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 236963 [PMID: 23653636 DOI: 10.1155/2013/236963]
- 17 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 18 Patel V, Orr J, Sturgeon J, Habtemariam Z, Preedy H, Richardson P, Aspinall R, Hudson M, Shawcross D. OC-029 Rifaximin is efficacious in the treatment of chronic overt hepatic encephalopathy: a uk liver multi-centre experience. *Gut* 2014; 63: A14-A15 [DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307263.29]
- 19 高志明. 利福昔明联合乳果糖用于肝性脑病的疗效观察. *中国中医药咨讯* 2012; 4: 381
- 20 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463 [PMID: 23877348 DOI: 10.1038/ajg.2013.219]
- 21 Mantry PS, Munsaf S. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2010; 42: 4543-4547 [PMID: 21168733 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.173]
- 22 Neff GW, Jones M, Broda T, Jonas M, Ravi R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 168-171 [PMID: 22011586 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318231faae]
- 23 Guslandi M, Cella A. Rifaximin and nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 376 [PMID: 20134260 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328320009e]
- 24 Ridola L, Zullo A, Hassan C. Rifaximin as treatment for hepatic encephalopathy: some considerations. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 56 [PMID: 23319040 DOI: 10.4103/1319-3767.105930]
- 25 Bleibel W, Al-Osaimi AM. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 301-309 [PMID: 23006457 DOI: 10.4103/1319-3767.101123]
- 26 Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-679 [PMID: 15826716 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.028]
- 27 Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 269-273 [PMID: 24709242 DOI: 10.4103/JCPSP.269273]
- 28 Anonymous. Improving treatments for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 291-292 [PMID: 22847290 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31825ad583]
- 29 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 30 Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 36-66 [PMID: 15855748 DOI: 10.1159/000081990]
- 31 Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67: 667-670 [PMID: 25095806 DOI: 10.1038/ja.2014.106]
- 32 Belavic JM. A new use for Xifaxan. *Nurse Pract* 2011; 36: 8-9 [PMID: 21685772 DOI: 10.1097/01.NPR.0000398828.65237.db]
- 33 Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1317-1327 [PMID: 20384539 DOI: 10.1517/14656561003724721]
- 34 Neff GW, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Lack of Clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 188-192 [PMID: 23314671 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318276be13]
- 35 Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJ, Krause R. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* 2011; 62: 34-38 [PMID: 21073894 DOI: 10.1016/j.jinf.2010.11.004]
- 36 Patel AS, Supan EM, Ali SN. Toxic epidermal necrolysis associated with rifaximin. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 874-876 [PMID: 23640348 DOI: 10.2146/ajhp120137]
- 37 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455 [PMID: 23216382 DOI: 10.1111/jgh.12070]
- 38 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 853-861 [PMID: 21848797 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x]
- 39 Flamm SL. Rifaximin treatment for reduction of risk of overt hepatic encephalopathy recurrence. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 199-206 [PMID: 21694804 DOI: 10.1177/1756283X11401774]
- 40 Deltente P, Moradpour D. [Hepatic encephalopathy: recent developments]. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 1612, 1614-1616 [PMID: 25277000]
- 41 Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45 [PMID: 25339518 DOI: 10.1111/apt.12993]
- 42 Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy.

同行评价

本文作者对于利福昔明在HE中的治疗作用做了综述, 有一定临床意义。

- Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123-132 [PMID: 24849268 DOI: 10.1111/apt.12803]
- 43 Welliver M. Rifaximin: a nonsystemic antibiotic for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 140-142 [PMID: 23549218 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31828a02a0]
- 44 Kok B, Foxton MR, Clough C, Shawcross DL. Rifaximin is an efficacious treatment for the Parkinsonian phenotype of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58: 1516-1517 [PMID: 23471844 DOI: 10.1002/hep.26364]
- 45 Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241-253 [PMID: 24411831 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009]
- 46 Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 25320105 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308521]
- 47 Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815-818 [PMID: 22391344 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.025]
- 48 Marathe N, Shetty S, Lanjekar V, Ranade D, Shouche Y. Changes in human gut flora with age: an Indian familial study. *BMC Microbiol* 2012; 12: 222 [PMID: 23013146 DOI: 10.1186/1471-2180-12-222]
- 49 Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203-208 [PMID: 10741936]
- 50 Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 781-786 [PMID: 17373916 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
李茂涓, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074
云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215
云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021
作者贡献分布: 本文综述由李茂涓与牛俊坤完成; 缪应雷审校。
通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-5324888-2532
收稿日期: 2015-01-01 修回日期: 2015-01-20
接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Medical Academic Leader of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development of Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2015-01-01 Revised: 2015-01-20

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic relapsing inflammatory disease affecting the gastrointestinal tract. The

incidence of IBD has increased dramatically year by year in China. Currently, the IBD research is focused on genetically predisposed factors, immune response, environmental triggers and infections. However, the etiology of IBD is still unclear. Recently, more attention has been paid to the research of neural regulation affecting the progression of IBD. Previous research has revealed that psycho-neuro-endocrine-immune modulation through the brain-gut axis plays a crucial role in the pathogenesis of IBD. It is important to explore other psychotherapies applied to adjunct therapy in IBD. This review reviews the recent advances in understanding the relationship between the brain-gut axis and inflammatory bowel disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Brain-gut axis; Enteric nervous system; Progression

Li MJ, Niu JK, Miao YL. Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1097>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种慢性、复发性肠道炎症性疾病。在我国, IBD发病率逐年上升。现阶段对于IBD发病机制的研究, 焦点多集中于遗传易感性、免疫调节、环境、感染等方面, 但其病因仍未完全明确。近期IBD神经调节机制的研究

■背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)病因及发病机制迄今尚不明确, 部分患者传统治疗效果不佳, 常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良等。近期IBD神经调节机制的研究提示脑-肠轴可能成为IBD治疗的又一突破口。

■同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿

探索新的脑-肠轴功能检测指标, 研发特异性的神经刺激药物, 观察迷走神经刺激及药物刺激对于IBD患者的治疗效果都是今后研究中亟待解决的问题。

也逐渐引起学者的关注。目前, 诸多研究发现脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发病中起着重要的作用, 探讨其他心理治疗方法可能会成为IBD重要的辅助治疗方案。本文就近年来关于脑-肠轴与IBD的研究进展进行阐述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 脑-肠轴; 肠神经系统; 研究进展

核心提示: 脑-肠轴可通过心理-神经-内分泌-免疫调节在炎症性肠病发生、发展中发挥重要作用。通过神经刺激、药物刺激等方法可有效减轻肠道炎症。

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷. 脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1097>

0 引言

脑-肠轴即指中枢神经系统(central nervous system, CNS)与肠道通过神经递质、化学或者电信号相互影响和控制的生理及病理生理现象, 其在功能、动力性及免疫相关性等多种胃肠道疾病中均发挥作用^[1]。精神、心理因素及肠道菌群通过脑-肠轴参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疾病过程。IBD患者常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良以及肠道菌群失调。而保持良好的情绪、给患者心理疏导及肠道菌群调节则可减少疾病复发频率、提高活动期诱导缓解效率。这些证据提示脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发生、发展中起着重要作用^[2]。脑-肠轴功能失调可能参与IBD的发病、病情进展及复发各个环节, 维持脑-肠轴平衡有望成为IBD一个新的治疗靶点。

1 脑-肠轴的神经解剖学基础

在脑-肠轴中, CNS释放神经递质到达食管、胃及肠道, 影响后者的分泌及运动功能。同样, 胃肠道也可通过化学或者电信号反馈于大脑, 继而出现饥饿、疼痛及不适等感觉^[3]。脑-肠轴除了受中枢、副交感神经、交感神经及肠神经系统调节外, 也受肾上腺髓质和皮质产生的神经内分泌因子的调节。脑肠之间的交流在健康或

疾病状态都持续进行着。通常情况下, 消化系统的大多数信息传递至CNS尚未达到能让人所感知的水平, 但内脏信息仍持续不断的传送至大脑。在病理状态下, 肠道信号传至大脑皮质可让人们感知, 引起不适感、腹泻或疼痛等感觉。在传统的观点认为脑-肠轴通过3个主要途径实现脑肠间的信息传递: (1)迷走神经及脊髓传入神经元传递神经信号; (2)细胞因子传递免疫信号; (3)肠道激素传递内分泌信号。胃肠道因此也被认为是一个神经、内分泌及免疫器官。近来越来越多的观点认为, 肠道微生物通过第四条通路将肠道与包括大脑在内的远隔器官联系起来, 其除可调节肠免疫系统细胞因子的产生, 也可释放脂多糖和肽聚糖等信号分子, 直接作用于CNS^[4]。

2 脑-肠轴与IBD相互作用机制

2.1 交感神经系统与IBD 交感神经纤维不仅位于肠神经丛, 还分布于肠黏膜和肠相关淋巴组织^[5], 交感神经通过释放去甲肾上腺素、神经肽Y、ATP及相关嘌呤等递质与相应配体结合, 调节胃肠道的运动、分泌、感觉及免疫活动等^[5]。而肠道炎症可干扰上述递质的释放、配体结合及递质代谢等过程。在关节炎和糖尿病的研究中发现炎症区域交感神经纤维的消失^[6-8], 在克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者中也发现肠黏膜及黏膜下层交感神经纤维消失, 同样的现象也在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠中发现^[9,10], 并伴有去甲肾上腺素和儿茶酚胺等交感神经递质分泌减少^[11]。这一现象与在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中所观察到的相反, 在UC患者结肠黏膜中发现交感神经纤维增加, 交感神经活性增强, 运用可乐宁降低交感神经活性后可改善患者病情, 降低疾病的活动指数^[12], 提示CD和UC的交感神经支配可能存在显著的不同^[5]。目前对于交感神经在肠道炎症中作用, 不同疾病模型研究结果尚存在矛盾之处。如6-羟多巴胺阻断交感神经功能后, 可加重DSS诱导的小鼠慢性结肠炎及白介素-10(interleukin-10, *IL-10*)基因敲出小鼠IBD模型的肠道炎症, 却可以减轻DSS和三硝基苯磺酸诱导大鼠IBD模型的肠道炎症^[13]。因此, 交感神经可能兼具促炎与抗炎的双重作用, 相关机制尚需进一步研究。

2.2 迷走神经 Tracey^[14]在脓毒症动物模型中发现, 通过迷走神经刺激可抑制细胞因子的产

生, 这一发现也使人们开始认识到胆碱能抗炎通路这一概念^[14,15]. 即系统性炎症存在时, 可通过环脑室器官及迷走神经传入纤维激活CNS, 这些信息经过整合后, 触发CNS的传出端活动, 通过腹腔肠系膜上神经节调节脾脏免疫反应, 脾脏胆碱能神经激活后可刺激去甲肾上腺素的释放, 继而使乙酰胆碱释放增加, 后者与表达于巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)相互作用, 引起 α -肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-1、IL-18及其他炎症因子的表达量减少. 肠道炎症时可经迷走神经传入神经激活CNS, 使迷走神经传出神经激活, 继而激活与其相连的肠肌层神经元, 使乙酰胆碱及其他神经递质释放增加, 从而减少炎症因子的释放、控制肠道炎症、恢复肠道稳态. O'Mahony等^[16]在动物模型中发现, 迷走神经切断后, 用DSS可诱导出更为严重的UC, 而这一现象可被提前运用烟碱所逆转. 而运用乙酰胆碱酯酶抑制剂新斯的明及毒扁豆碱则可减轻二硝基苯磺酸诱导的结肠炎^[17]. $\alpha 7$ nAChR基因敲出小鼠运用DSS可诱导出较野生型小鼠更为严重的结肠炎, 而运用 $\alpha 7$ nAChR激动剂可减轻小鼠的肠道炎症^[18]. 在临床实践中, 不难发现许多重症UC患者均存在抑郁症状或精神压力. 抑郁症动物模型发现其肠道内乙酰胆碱量减少, 更为有趣的是, 这一模型更易诱导出UC, 而这一现象又可被抗抑郁药所逆转^[19]. 因此, 迷走神经可能成为一个新的治疗靶点. Ingram等^[20]基于此开展了一项药物试验, 运用烟碱灌肠评估对UC患者治疗作用, 但试验的结果却存在争议. 主要原因在于烟碱可作用于所有亚型的烟碱能受体, 使治疗中产生不良反应. $\alpha 7$ nAChR特异性的激动剂已经研发, 其作用也尚需进一步试验及临床研究.

2.3 肠道微生态 肠道菌群可影响肠道消化、吸收、黏膜功能及局部免疫活动, 还参与了代谢平衡、系统免疫、大脑情感及认知的调节. 胃肠道早已被证实对应激敏感, 溃疡和胃肠动力异常是较早被认识到的应激相关胃肠道表现, 但随后的研究表明应激同样也能影响肠道黏膜及其表面的菌群分布, 甚至引起肠炎^[21]. Goehler等^[22]研究发现, 给小鼠口服空肠弯曲菌后c-Fos(神经激活标志物)表达显著升高, 这一表现早于循环中促炎因子水平的升高, 并可经迷走神经介导孤束核活化, 而不引起肠道炎症.

在无菌小鼠中观察到应激时可引起HPA轴过度反应, 这一现象可在重建肠道菌群后逆转^[23], 运用益生菌可减轻大鼠面对急性心理应激时HPA轴的过度反应^[24], 运用抗生素可消除应激引起的循环细胞因子的增加^[25]. 此外, 肠道菌群影响中枢脑源性神经生长因子的水平, 该因子又可调节自主神经系统的独立行为、胃肠道特异的神经递质及炎症^[26].

IBD患者粪便和肠道黏膜菌群组成与正常人相比存在差异, 在疾病不同时期其组成也存在差异, IBD患者存在着微生态失衡这一观点已得到公认^[27]. 肠道微生物在脑肠交流中可能扮演着介质的作用, 在整合肠与CNS活动中起着十分重要的作用. 中枢可通过调节食欲控制食物摄入的种类, 影响肠道微生物的营养摄入, 继而影响菌群分布. 此外, CNS还可通过神经及内分泌途径直接或间接的影响肠道微生态. 同样地, 肠道菌群也可对CNS起到调节作用, 外源致病菌的感染可促进大脑功能预调, 抗生素对菌群的调节可影响神经递质的功能. CNS通过肠道菌群调节肠道神经、内分泌、代谢及免疫活动^[28], 中枢神经系统、肠道菌群及肠道三者相互作用形成了微生态-脑-肠轴^[29]. 在IBD中所出现的病态的压力反应是肠道炎症及肠道菌群共同改变的结果, 许多研究证实肠道菌群与IBD有关, 而这一改变是疾病的原因还是疾病的结果仍未完全阐明^[30].

2.4 促肾上腺皮质激素释放因子系统(CRFergic system) CRFergic系统包括外周CRFergic系统和下丘脑CRFergic系统, 在外周CRFergic系统, 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)配体和受体在胃肠道炎症细胞中均有表达, 外周CRF能系统是一个相互影响而保持平衡的系统, 其在肠道炎症中充当抗炎或促炎作用在不同研究中尚存在分歧. Sakai等^[31]认为CRF的促炎与抗炎的双重作用与其受体上调或者下调有关, Cantarella等^[32]认为研究中所观察到得CRF矛盾的作用可能与其受体CRH-R1和CRH-R2表达的不同有关, 而有学者认为CRF在炎症中的作用分为两个阶段: 在低组织浓度时其充当抗炎物质, 当其浓度持续增加达一定水平时就发挥促炎作用^[33].

IBD中HPA轴倾向于低反应性, 抑制了中枢对慢性应激的反应. 在避水应激实验中, 大鼠慢性结肠炎减弱下丘脑CRF基因的活性, 减

□ 相关报道
大脑功能运作的载体神经递质, 在胃肠道发挥调控运动、分泌和感觉作用, 脑肠肽和肠道菌群也同样参与了中枢神经功能调控. 通过迷走神经刺激等方法可抑制炎症因子的产生, 减轻IBD患者肠道炎症.

创新盘点

本文阐述了MRI和心率变异性可作为脑-肠轴功能监测指标, 调节脑肠肽治疗IBD的迷走神经刺激和药物治疗, 以及探讨其他心理治疗方法可为今后IBD治疗开辟新思路。

少血浆皮质激素的水平, 减弱负反馈的抗炎机制^[34]。通常Lewis大鼠HPA轴作用减弱, 而Fischer大鼠则表现为HPA轴活性增强, 对比应激对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠结肠炎的严重程度的影响时, 可发现与Fischer大鼠相比, 慢性应激更容易引起Lewis/N大鼠结肠炎病情加重。予Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠每日经侧脑室注射CRF均可抑制结肠炎的发生, 而经侧脑室注射CRF拮抗剂时, 会加重结肠炎, 甚至引起小鼠死亡^[35]。这说明在结肠炎中, 中枢CRF抑制了应激引起的促炎活动。

2.5 精神因素 神经胃肠病学研究, 采用PET-CT、功能性磁共振等检查方法发现, 功能性消化不良出现的功能异常几乎与掌管情绪的大脑区域完全重叠^[36]。多巴胺和五羟色胺等影响和参与中枢神经功能调控的神经递质也直接参与胃肠运动、分泌和感觉功能。抑郁和压力等精神因素在IBD患者中也可能充当触发或者放大症状的角色。IBD患者的疼痛、疲劳等症状会被患者的心理健康状况所影响, 肠道炎症消除后有时仍不能消除这些症状。此外, 早期生活事件也会对结肠炎产生影响, 新生大鼠经G⁻细菌内毒素感染后, 可引起HPA轴活动、免疫调节发生长期改变^[37]。母婴过早分离的大鼠动物模型(早期生活应激模型), 可长期引起HPA轴对应激过度反应及中枢CRF能系统异常, 继而引起肠道菌群改变及肠上皮屏障功能失调, 使肠固有层细菌渗透、黏膜肥大细胞及肠道细胞因子表达增加等^[38,39]。因此, 心理疏导及必要时适当的精神药物干预可能使IBD患者获益。

3 脑-肠轴功能监测指标

3.1 影像学研究 目前对于脑-肠轴的影像学研究多集中于大脑MRI的研究。Agostini等^[40]通过对比缓解期CD患者与正常对照组功能性磁共振成像发现, 在CD患者中, 与痛觉过敏、情绪、认知相关的大脑皮质及皮质下层出现形态改变。研究还发现CD患者对应激存在适应不良, 杏仁核、海马、小脑区域等部位的神经活性在CD中与正常人间存在差异, 而这些结构恰好可通过调节神经内分泌及自主应激反应来控制炎症反应^[41]。IBD等慢性炎症性疾病可引起局部皮质厚度发生改变, Hong等^[42]研究表明UC患者眼窝前额皮质和中后岛叶皮质

厚度较健康对照组减低, 且中央后回和眼窝前额皮质的厚度与UC症状持续时间有明显的相关性。

3.2 心率变异性(heart rate variability, HRV) HRV是指心率节奏快慢随时间所发生的变化, 主要反映中枢通过自主神经系统对心脏节律的调节, 目前胃肠道生理研究中, HRV是广泛用于评价自主神经失衡的一种无创性检查方法。HRV大体分为高频(high frequency, HF)成分和低频(low frequency, LF)成分, HF成分反映了副交感功能, 而LF成分和HF成分的比值(LF/HF)反映交感活动。反应副交感神经系统功能的HRV与促炎标志物之间存在反比关系, 迷走神经功能及HRV减低后会出现夜尿皮质醇、促炎因子及急性期蛋白的增加^[2]。Pellissier等^[43]通过HRV反应交感迷走神经的研究表明, UC患者中, 消极情绪状态的患者存在副交感神经迟钝, 而积极情绪状态的患者交感神经与副交感神经间保持平衡。因此, HRV可成为IBD患者一项疾病活动情况的检测指标。

4 辅助治疗

4.1 迷走神经刺激 HF(20-30 Hz)迷走神经刺激已用于药物依赖性癫痫和抑郁症的治疗, 而LF(5 Hz)迷走神经刺激用于激活胆碱能抗炎通路而发挥其抗炎作用^[44]。迷走神经刺激主要是通过调节迷走神经末梢乙酰胆碱的释放, 继而激活巨噬细胞而发挥作用, 动物实验研究表明迷走神经刺激可减轻大鼠结肠炎的症状、肠道炎症及组织学评分等指标^[45], 还可减轻炎症细胞的聚集及大鼠结肠炎病死率^[46]。这也提示迷走神经刺激可能是IBD一个潜在的治疗措施。目前运用的迷走神经刺激术是一个有创性的操作, 由外科手术将线圈置于左颈部内的迷走神经上, 并且将刺激装置埋在胸前, 透过仪器来调整刺激装置中的参数与模式, 机器会依照预设模式, 自动刺激迷走神经。一项CD患者迷走神经刺激治疗研究正在进行中。此外, 营养加强胆碱能抗炎通路, 即摄入高脂饮食刺激CCK受体, 也可经迷走神经传出神经及烟碱样受体减轻炎症反应^[47]。

4.2 药物刺激 Galantamine: 是运用于治疗阿尔茨海默病的药物, 为乙酰胆碱酯酶抑制剂及包括 $\alpha 7$ nAChR在内的烟碱能受体变构调节剂, 能通过刺激迷走神经活性, 抑制TNF- α 和IL-6释

放,可抑制炎症反应^[48]。

CNI-1493: 一种被称为CNI-1493的四价丙脒脲,可抑制p38 MAPK磷酸化而减少巨噬细胞炎症因子的释放,其可在炎症因子翻译过程中起抑制作用, Hommes等^[49]临床研究发现,CD患者经CNI-1493治疗12 d,在第4周和第8周,分别有25%和42%的患者达到临床缓解,除1例外内镜下表现均有改善。

GTS-21: 为nAChRs激动剂,在志愿者中,GTS-21予150 mg的剂量,3次/d,治疗3 d,经静脉予小剂量(2 ng/kg)LPS注射,可发现GTS-21血清浓度与TNF- α 、IL-6及IL-1ra血清浓度呈反比^[50,51],提示GTS-21可抑制炎症因子产生,有望成为IBD可能的治疗药物,但尚需进一步研究结果证实。

此外抗抑郁药在小样本的临床研究中发现,其具有改善IBD患者症状的作用^[52]。抗抑郁药用于IBD患者,不仅可以改善、疼痛、抑郁、焦虑、失眠等症状,还可以减轻炎症反应^[53],但其一定的不良反应及患者的接受程度不同限制其在临床上的使用。

5 结论

脑-肠轴可调节胃肠道免疫系统、黏膜炎症和肠道菌群对应激、情绪、环境影响的反应,从而调节胃肠道功能。脑-肠轴中任何环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,尽管还缺乏大样本的人体研究证据,但脑-肠轴仍然被认为是IBD治疗的一个潜在的突破点,保持和重建脑-肠轴平衡可能成为治疗IBD及其他相关肠道炎症的又一革新性的治疗措施。

6 参考文献

- Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays* 2014; 36: 933-939 [PMID: 25145752 DOI: 10.1002/bies.201400075]
- Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 19-30 [PMID: 23123053 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.027]
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]

- Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* 2006; 55: 1640-1649 [PMID: 17047110 DOI: 10.1136/gut.2006.091322]
- Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2000; 14: 2097-2107 [PMID: 11023994 DOI: 10.1096/fj.99-1082com]
- Weidler C, Holzer C, Harbuz M, Hofbauer R, Angele P, Schölmerich J, Straub RH. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 13-20 [PMID: 15608299 DOI: 10.1136/ard.2003.016154]
- Mei Q, Mundinger TO, Lernmark A, Taborsky GJ. Early, selective, and marked loss of sympathetic nerves from the islets of BioBreeder diabetic rats. *Diabetes* 2002; 51: 2997-3002 [PMID: 12351439 DOI: 10.2337/diabetes.51.10.2997]
- Straub RH, Grum F, Strauch U, Capellino S, Bataille F, Bleich A, Falk W, Schölmerich J, Obermeier F. Anti-inflammatory role of sympathetic nerves in chronic intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 911-921 [PMID: 18308830 DOI: 10.1136/gut.2007.125401]
- Straub RH, Stebner K, Härle P, Kees F, Falk W, Schölmerich J. Key role of the sympathetic microenvironment for the interplay of tumour necrosis factor and interleukin 6 in normal but not in inflamed mouse colon mucosa. *Gut* 2005; 54: 1098-1106 [PMID: 15845563 DOI: 10.1136/gut.2004.062877]
- Magro F, Vieira-Coelho MA, Fraga S, Serrão MP, Veloso FT, Ribeiro T, Soares-da-Silva P. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 216-224 [PMID: 11837726]
- Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Bianchi Porro G, Malliani A. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R224-R232 [PMID: 16123227 DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2005]
- Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, Lomax AE. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 1026-1033 [PMID: 19566829 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05242.x]
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-859 [PMID: 12490958 DOI: 10.1038/nature01321]
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
- O'Mahony C, van der Kleij H, Bienenstock J, Shanahan F, O'Mahony L. Loss of vagal anti-

应用要点

实验研究表明脑-肠轴中任一环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,使得将保持和重建脑-肠轴平衡,用于治疗IBD成为可能。

同行评价

本研究立题有依据, 综述内容集中, 观点明确, 阐述了脑-肠轴是IBD治疗的一个潜在的突破点, 对IBD的临床防治有参考意义。

- inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1118-R1126 [PMID: 19675277 DOI: 10.1152/ajpregu.90904.2008]
- 17 Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24 [PMID: 12742187 DOI: 10.1016/S1566-0702(03)00023-7]
- 18 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288.e1-4 [PMID: 19272381 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.069]
- 19 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/JCI32849]
- 20 Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Hawkes ND, Swift JL, Srivastava ED, Evans BK, Williams GT, Newcombe RG, Courtney E, Pillai S. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1107-1114 [PMID: 16271342 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00849-9]
- 21 Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2017-2028 [PMID: 12452934 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01359.x]
- 22 Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-344 [PMID: 15944073 DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002]
- 23 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- 24 Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1885-1895 [PMID: 22541937 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024]
- 25 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 397-407 [PMID: 21040780 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023]
- 26 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- 27 钱家鸣, 沈冰冰. 肠道菌群与炎症性肠病. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 161-162
- 28 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 29 Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5212-5225 [PMID: 24833851 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5212]
- 30 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 31 Sakai Y, Horiba N, Sakai K, Tozawa F, Kuwayama A, Demura H, Suda T. Corticotropin-releasing factor up-regulates its own receptor gene expression in corticotropic adenoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1229-1234 [PMID: 9100600 DOI: 10.1210/jcem.82.4.3883]
- 32 Cantarella G, Lempereur L, Lombardo G, Chiarenza A, Pafumi C, Zappalà G, Bernardini R. Divergent effects of corticotropin releasing hormone on endothelial cell nitric oxide synthase are associated with different expression of CRH type 1 and 2 receptors. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 837-844 [PMID: 11606324 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704322]
- 33 Correa SG, Riera CM, Spiess J, Bianco ID. Modulation of the inflammatory response by corticotropin-releasing factor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 85-90 [PMID: 9030902 DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00824-2]
- 34 Kresse AE, Million M, Saperas E, Taché Y. Colitis induces CRF expression in hypothalamic magnocellular neurons and blunts CRF gene response to stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1203-G1213 [PMID: 11668029]
- 35 Million M, Taché Y, Anton P. Susceptibility of Lewis and Fischer rats to stress-induced worsening of TNB-colitis: protective role of brain CRF. *Am J Physiol* 1999; 276: G1027-G1036 [PMID: 10198347]
- 36 Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407-411.e1 [PMID: 21167161 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.014]
- 37 Shanks N, Windle RJ, Perks PA, Harbuz MS, Jessop DS, Ingram CD, Lightman SL. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5645-5650 [PMID: 10779563 DOI: 10.1073/pnas.090571897]
- 38 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- 39 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004; 53: 501-506 [PMID: 15016743 DOI: 10.1136/gut.2003.024174]
- 40 Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, Bertani A, Scarcelli A, Farinelli V, Marchetta C, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Campieri M, Nichelli P. New insights into the

- brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 147-e82 [PMID: 22998431 DOI: 10.1111/nmo.12017]
- 41 Agostini A, Filippini N, Benuzzi F, Bertani A, Scarcelli A, Leoni C, Farinelli V, Riso D, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med* 2013; 36: 477-487 [PMID: 22752251 DOI: 10.1007/s10865-012-9441-1]
 - 42 Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Dinov I, Gupta A, Shi Y, Stains J, Heendeniya N, Smith SR, Tillisch K, Mayer EA. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PLoS One* 2014; 9: e84564 [PMID: 24416245 DOI: 10.1371/journal.pone.0084564]
 - 43 Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653-662 [PMID: 19910123 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004]
 - 44 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208-221 [PMID: 23360102 DOI: 10.1111/nmo.12076]
 - 45 Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]
 - 46 de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, Berthoud HR, Uematsu S, Akira S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005; 6: 844-851 [PMID: 16025117 DOI: 10.1038/ni1229]
 - 47 Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029 [PMID: 16216887 DOI: 10.1084/jem.20042397]
 - 48 Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al-Abed Y, Tracey KJ. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 41-45 [PMID: 18639629 DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.011]
 - 49 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14 [PMID: 11781274]
 - 50 Kox M, Pompe JC, Gordinou de Gouberville MC, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW, Pickkers P. Effects of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on the innate immune response in humans. *Shock* 2011; 36: 5-11 [PMID: 21368716 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182168d56]
 - 51 The FO, Boeckxstaens GE, Snoek SA, Cash JL, Bennink R, Larosa GJ, van den Wijngaard RM, Greaves DR, de Jonge WJ. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2007; 133: 1219-1228 [PMID: 17919496 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.022]
 - 52 Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 93 [PMID: 22816728 DOI: 10.1186/1471-230X-12-93]
 - 53 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. "It doesn't do any harm, but patients feel better": a qualitative exploratory study on gastroenterologists' perspectives on the role of antidepressants in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 38 [PMID: 17892587 DOI: 10.1186/1471-230X-7-38]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀

背景资料

近些年关于干细胞移植临床治疗肝硬化的研究报道越来越多, 其临床疗效逐渐得到证实, 但仍有一些问题尚未解决, 比如如何促进干细胞向肝脏归巢定植。

刘莹, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

周晓玲, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀, 柳州市中医医院脾胃病科 广西壮族自治区柳州市 545001

谢胜, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530023

刘莹, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肝病的研究。

广西科学研究与技术开发计划基金资助项目,

No. 桂科攻1298003-2-10

作者贡献分布: 刘莹与周晓玲对此文所作贡献均等; 周晓玲为课题总负责人; 此课题由周晓玲与谢胜设计; 实验过程由刘莹、李泽鹏、侯秋科、陈峭、李灿及韦金秀操作完成; 周晓玲、谢胜及侯秋科进行实验指导; 数据分析由刘莹与李泽鹏完成; 本论文写作由刘莹、周晓玲及李泽鹏完成。

通讯作者: 周晓玲, 副主任医师, 硕士生导师, 545001, 广西壮族自治区柳州市解放北路32号, 柳州市中医医院脾胃病科。
zxl_lz@163.com

电话: 0772-5357201

收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2015-01-10

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 1298003-2-10

Correspondence to: Xiao-Ling Zhou, Associate Chief Physician, Department of Spleen and Stomach Diseases, TCM Hospital of Liuzhou City, 32 Jiefang North Road, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zxl_lz@163.com

Received: 2014-12-11 Revised: 2015-01-10

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) in cirrhotic rats.

METHODS: BMSCs were labeled with DAPI. Forty cirrhotic rats were randomly divided into four groups (15 cirrhotic rats in each group): A, B, C and D. Group A underwent BMSC transplantation, group B was given Jisheng Shenqi decoction combined with BMSC transplantation, group C received injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) combined with BMSC transplantation, and group D was treated with Jisheng Shenqi decoction. After 4 wk of treatment, liver tissues of rats in each group were taken to observe pathological changes, and cells labeled with DAPI were counted under a fluorescence microscope.

RESULTS: After treatment, two rats were dead in each of groups A and B. In group C, 4 rats were dead. Under the fluorescence microscope ($\times 100$), the counts of cells labeled with DAPI in the four groups were 7.31 ± 1.55 , 20.85 ± 3.21 , 15.82 ± 1.89 , and 0.00 ± 0.00 ,

Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats

Ying Liu, Xiao-Ling Zhou, Sheng Xie, Ze-Peng Li, Qiu-Ke Hou, Qiao Chen, Can Li, Jin-Xiu Wei

Ying Liu, Postgraduate Research Institute, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Ling Zhou, Ze-Peng Li, Qiu-Ke Hou, Qiao Chen, Can Li, Jin-Xiu Wei, Department of Spleen and Stomach Diseases, TCM Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Sheng Xie, Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Science and Technology Development

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

respectively. The numbers of cells labeled with DAPI in groups B and C were significantly higher than that in group A ($P < 0.01$), and the number in group B was significantly higher than that in group C ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Jisheng Shenqi decoction can effectively promote BMSC homing to the liver after BMSC transplantation, and is safe and feasible.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jisheng Shenqi decoction; Stem cell transplantation; Liver cirrhosis; Homing; Animal experiment

Liu Y, Zhou XL, Xie S, Li ZP, Hou QK, Chen Q, Li C, Wei JX. Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1104-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1104>

摘要

目的: 探究济生肾气汤对移植后的干细胞在肝硬化大鼠肝脏中归巢定植能力的影响。

方法: 将分离培养得到的大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)采用DAPI荧光标记, 然后将造模成功的肝硬化大鼠随机分为A、B、C、D 4组, 每组各15只。A组大鼠单纯采用BMSCs移植治疗; B组采用济生肾气汤中药灌胃联合BMSCs移植治疗; C组采用注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)联合BMSCs移植治疗; D组单纯采用济生肾气汤中药灌胃作为对照。4 wk后分别取4组大鼠肝组织做冰冻切片, 并于荧光显微镜下观察肝组织中DAPI标记的细胞计数。

结果: 治疗后, A、B、C、D组大鼠死亡数量分别为2、2、4、0只。A、B、C、D 4组大鼠荧光显微镜(100倍视野)下观察到细胞计数分别为 7.31 ± 1.55 个、 20.85 ± 3.21 个、 15.82 ± 1.89 个、 0.00 ± 0.00 个。组间比较显示: B组、C组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于A组($P < 0.01$); B组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于C组($P < 0.01$)。

结论: 济生肾气汤可有效促进移植后的干细

胞向肝脏归巢定植且安全性良好。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 济生肾气汤; 干细胞移植; 肝硬化; 归巢; 动物实验

核心提示: 本研究通过观察联合不同干预条件下骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells)移植后大鼠肝组织内DAPI标记的细胞计数, 证实了济生肾气汤可有效促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植且安全性良好。

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀. 济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1104-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1104>

0 引言

肝硬化(liver cirrhosis)是由一种或多种病因引起肝脏慢性、进行性、弥漫性病变。其主要病理变化是在肝细胞广泛变性坏死的基础上产生肝脏纤维组织大量增生, 并形成再生结节和假小叶, 导致正常肝小叶结构和血管解剖的破坏。该病早期可无明显临床症状, 逐渐发展则可出现肝功能损害和门静脉高压的相应表现, 晚期可出现上消化道出血、肝性脑病等多种并发症。肝硬化是一种全球性疾病, 每年全世界有数十万人死于肝硬化。对于肝硬化的治疗, 除了肝移植之外, 迄今没有令人满意的治疗方法, 而肝移植由于存在供肝短缺、手术损伤、免疫排斥、高额费用等缺点, 其临床应用严重受限。

近些年来多项研究^[1-5]均表明, 干细胞移植对于改善终末期肝病患者的症状、肝脏炎症以及纤维化评分、肝功能指标等方面具有良好的临床疗效。但干细胞移植治疗仍存在一些问题的待解决, 其中如何促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植即是亟待解决的问题之一。我们进行的前期研究^[6]表明, 联合济生肾气汤的干细胞移植较单纯的干细胞移植能够更好的改善肝硬化患者的生化指标及肝脏的病理状态。因此我们提出假设, 济生肾气汤提高干细胞移植疗效的机制是否与改善移植后的干细胞向肝脏定植归巢能力相关, 并设计此次研究予以验证。

□ 研发前沿

多项临床研究表明: 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)可以有效的促进骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠的肝脏迁移。但其临床有效性及安全性尚未得以验证。近些年逐渐涌现一些关于中药在干细胞移植过程中协同增效的临床报道, 但机制尚未明确。

□ 相关报道

临床研究表明, 联合济生肾气汤的干细胞移植较单纯的干细胞移植能够更好的改善肝硬化患者的生化指标及肝脏的病理状态。

创新点

本研究通过与疗效得到认可的G-CSF相对比, 证实济生肾气汤改善干细胞归巢的有效性和安全性, 同时验证了济生肾气汤在干细胞移植当中协同增效的机制之一。

1 材料和方法

1.1 材料 4周龄大鼠10只, 雌雄不限, 质量为70-92 g[提取骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)用]; 健康成年SD大鼠68只, 雌雄不限, 体质量为192-236 g. 所有动物均由广西中医药大学实验动物中心提供. 动物合格证号: 桂医动字第11004号. 分离干细胞采用的低糖DMEM培养基、胎牛血清及胰蛋白酶均购自美国Gibico公司; 抗大鼠CD29-PE、抗大鼠CD45-PE、抗大鼠CD90.1-PE、CD34-PE均购自美国BioLegend公司; 4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)购自美国Roche公司; 荧光显微镜购自日本Olympus公司; 流式细胞仪购自美国BD公司. 济生肾气汤的制备: 熟地黄80 g、山茱萸40 g、山药40 g、泽泻30 g、茯苓30 g、丹皮30 g、肉桂10 g、附子10 g、车前子20 g、牛膝20 g(以上药物由天津三延公司生产的三延牌中药煎煮机进行煎煮). 以上中药以大火煎开, 文火水煎2次过滤去渣, 合并水煎液后在中药液体包装机中浓缩成后放入4℃冰箱保存备用.

1.2 方法

1.2.1 肝硬化大鼠造模: 参照文献[7,8], 对健康成年SD大鼠腹腔注射50%的橄榄油CCl₄溶液(橄榄油与CCl₄的体积比为1:1), 剂量以1 mL/kg大鼠腹部皮下注射起始, 1次/3 d, 逐渐增加到3 mL/kg, 根据大鼠体质量变化调整剂量, 以体质量不增加或者轻度降低为准, 注射2 mo后取肝组织活检, 通过肝脏组织病理学证实模型成功.

1.2.2 BMSCs分离、培养和鉴定: 将4周龄大鼠, 用异氟烷腹腔注射深度麻醉处死后, 于无菌条件下分离出大鼠的股骨和胫骨, 取其骨髓细胞制成单细胞悬液, 用加10%胎牛血清DMEM/F12细胞培养液, 接种于75 cm²的培养瓶中, 置于37℃, 50 mL/L CO₂饱和湿度的恒温培养箱中培养, 3 d后首次换液, 以后每2-3 d换液1次, 7-10 d细胞生长融合, 经0.25%胰酶消化, 1:2传代, 其后一般3 d传代1次, 选取生长良好的P3代细胞进行实验. 之后分别加入PE标记的CD29、CD34、CD45和CD90单克隆荧光抗体, 同型对照, 室温避光孵育, 应用流式细胞仪检测BMSCs的表面标志.

1.2.3 BMSCs的标记: 取P3代BMSCs, 待细胞60%-70%融合时, 培养液中加入浓度为1 μg/

mL DAPI溶液, 孵育12 h后用PBS洗涤至少6次, 去除未与细胞结合的DAPI, 在荧光显微镜下观察细胞标记情况.

1.2.4 BMSCs移植: 分别将分离、培养、鉴定并标记好的P3代BMSCs悬液1.5 mL, 经大鼠的鼠尾静脉缓慢的注入大鼠体内中. 移植数量为2×10⁶/只.

1.2.5 分组处理及观察: 将造模成功的肝硬化大鼠随机分为A、B、C、D 4组. (1)A组大鼠单纯采用BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; (2)B组采用济生肾气汤中药灌胃联合BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; 灌胃: 分别于干细胞移植前后各1 wk, 采用浓煎保存的济生肾气汤中药灌胃, 3 mL/次, 1次/d(上午9点), 共灌胃14次; (3)C组采用注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)联合BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; G-CSF注射方法: 于干细胞移植后1 wk内采用G-CSF皮下注射, 1次/d(上午9点), 共注射7次, 每次注射10 μg/(kg·d); (4)D组采用济生肾气汤中药灌胃治疗, 1次/d. 治疗4 wk后分别取4组大鼠肝组织做冰冻切片, 并于荧光显微镜下观察肝组织中DAPI标记的细胞计数.

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件进行相关统计分析. 观察到的荧光干细胞数以mean±SD表示, 组间均数比较采用单因素方差分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验动物情况 肝硬化造模过程中共死亡大鼠8只, 存活60只. 造模成功的肝硬化大鼠肝组织病理学可见假小叶的形成(图1), 日常表现为精神差, 食欲差, 喜卧少动. 将造模成功的60只大鼠随机分为A、B、C、D 4组, 每组各15例. 在治疗过程中, A组大鼠死亡2只, 均发生在干细胞移植后第2天; B组大鼠死亡2只, 1只发生在干细胞移植后第2天, 1只发生在干细胞移植后第3天; C组死亡4只, 1只死亡在干细胞移植后第2天, 2只发生在干细胞移植后第3天, 1只发生在干细胞移植后第4天. D组死亡0只.

2.2 BMSCs分离、培养和鉴定结果 原代培养的BMSCs, 多为不规则形状, 胞核较大, 此后贴壁生长的细胞呈集落样生长, 悬浮的细胞随着换液逐渐被去掉, 生长良好的P3代细胞呈梭状,

表 1 4 wk后4组大鼠肝组织中DAPI标记的细胞计数情况

分组	大鼠数量(n)	DAPI标记的细胞计数(个/100倍视野)
A组	13	7.31 ± 1.55
B组	13	20.85 ± 3.21 ^b
C组	11	15.82 ± 1.89 ^{bd}
D组	15	0.00 ± 0.00

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 单纯骨髓间充质干细胞移植组; B组: 济生肾气汤中药灌胃联合骨髓间充质干细胞移植; C组: 注射G-CSF联合骨髓间充质干细胞移植; D组: 济生肾气汤灌胃对照组.

应用要点

本研究通过小样本研究证实了济生肾气汤可以有效改善干细胞的归巢, 而且安全可行, 对于其进一步的临床研究以及联合中药治疗的干细胞移植治疗肝硬化的中西医结合方案的初定提供了一定的依据.

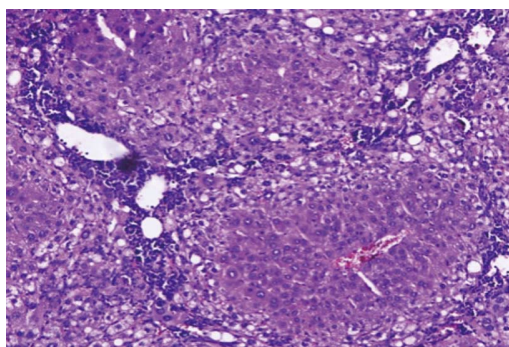


图 1 造模成功的肝硬化大鼠肝脏病理情况.

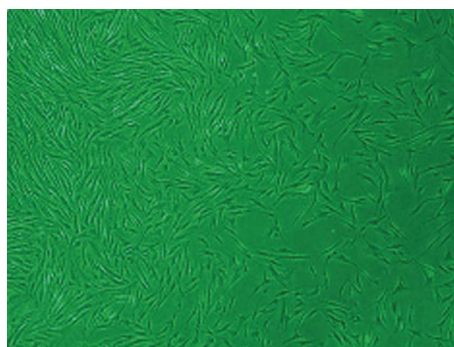


图 2 生长良好的P3代细胞呈形态一致的梭状.

且细胞形态更趋于一致(图2). 流式细胞仪检测表面抗原特性, 结果显示CD34、CD45的阳性率分别为0.38%、0.62%, CD29、CD90的阳性率分别为97.30%、98.50%, 说明传代贴壁生长的梭形细胞是骨髓中区别于造血干细胞的另一群处于未分化状态的非定向干细胞-BMSCs.

2.3 DAPI标记的干细胞计数情况 干细胞移植4 wk后, A、B、C、D 4组大鼠荧光显微镜(100倍视野)下观察到肝组织中DAPI标记的细胞计数分别为7.31个±1.55个、20.85个±3.21个、15.82个±1.89个、0.00个±0.00个. 组间比较显示: B组、C组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于A组($P < 0.01$); 且B组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于C组($P < 0.01$)(表1).

3 讨论

干细胞是指具有无限增殖和自我更新能力, 并能产生至少一种高度分化子代细胞的细胞群体. 目前用于疾病治疗的干细胞主要包括骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)及未分类的混合细胞. MSCs来源广泛, 可由多种组织(如骨髓、脐血、胎

肝、肺及脂肪等) 中分离得到, 并具有分化为多种组织(如骨、脂肪、心肌、肝等)的能力^[9-13], 已成为组织修复工程的研究热点. 研究^[14]证实: MSCs经静脉注射到体内后, 可迁移定植到很多组织当中, 如肝脏、脾脏、肌肉、骨髓、肾脏以及肺脏. 我国是一个肝炎大国, 而肝硬化是大多数肝病患者疾病进展的终末阶段, 患者疾病进展至肝功能失代偿, 出现腹水、黄疸、消化系出血、感染、肝肾综合征和肝性脑病等严重并发症, 进而危及患者生命. 迄今为止, 肝移植被认为是肝硬化唯一有效的治疗方法, 但存在肝源短缺、费用昂贵和手术风险大等问题, 难以推广应用. 干细胞在一定条件下能够分化为肝样细胞, 替代和补充损伤肝细胞的作用, 为肝硬化患者的细胞治疗提供了新思路. 目前干细胞移植治疗肝硬化已在国内多家医院开展, 并展现出良好的临床疗效^[2-5].

移植后的干细胞定植于肝脏, 并分化为肝组织细胞, 从而代替损伤及死亡的肝细胞, 恢复肝脏的功能, 这是我们预期的目标. 但如何促进移植后的干细胞有效的向损伤的肝组织中归巢定植仍是一个需要解决的问题. G-CSF能与粒细胞及单核巨噬细胞系的前体细胞表

名词解释

DAPI: 是一种荧光染料, 脂溶性, 能够穿透细胞膜深入细胞核, 染色较牢固, 是观测细胞在体内分布和存在的重要手段, 缺点是不能观测细胞动态; 干细胞的归巢能力: 指移植后的BMSCs向肝脏组织迁移和定植的能力。

面特异性受体结合, 促进其增殖分化, 产生中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及单核巨噬细胞。有研究^[15,16]显示了G-CSF可以促进骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠的肝脏迁移。其机制被认为是: G-CSF可以改变细胞因子的水平, 而肝脏是多种细胞因子的靶器官, 故可能通过细胞因子对肝脏产生直接或间接的影响; 同时, G-CSF可以动员干细胞入血, 故动员的肝系相关的干细胞可能归巢入肝脏, 参与肝再生^[17]。在本研究中, 我们可以看出联合注射G-CSF组的BMSCs移植组较单纯采用BMSCs移植组, 在移植后2 wk观察到的DAPI标记的细胞计数明显增多, 也证实了G-CSF有促进干细胞向肝脏定植归巢的能力。

肝硬化在祖国医学中称为积聚、痞块、水臌、单臌胀等。通过临床实践, 观察到肝硬化的患者久病以“正虚”为特点, 可表现为肝、脾、肾的亏虚。济生肾气丸源于宋代严用和的《济生方》, 是在张仲景创制的经方金匱肾气丸基础上加用车前子、牛膝化裁而成, 该方组方严谨, 配伍精当, 方药组成包括: 熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、丹皮、肉桂、附子、车前子、牛膝。本方有填精补肾、温阳利水的功效, 对于临床上肝硬化有肝肾不足兼水湿不化者尤其合适。本方通过填补肾水以滋养肝木, 温通肾阳以助肝气升发, 虽以补为主, 但补中有泻无壅滞之嫌; 虽可利水, 但利中有补无伤阴之弊。我们多年临床观察发现, 济生肾气汤治疗肝硬化安全有效, 前期研究^[6]表明, 联合济生肾气丸能够明显提高干细胞移植的临床治疗效果, 包括肝功能、肝Child-Pugh评分以及肝脏病理的改善。但作用机制尚不明确, 我们考虑是否与促进干细胞向肝脏定位移植有关。本研究中, 联合济生肾气汤中药灌胃组的大鼠肝组织中观察到的DAPI标记的细胞计数较单纯采用干细胞移植及联合注射G-CSF组明显增多, 可以证实济生肾气汤可以促进移植后的干细胞向肝脏定植归巢。

在安全性方面, 4组当中C组(联合注射G-CSF组)大鼠死亡最多, 死亡4只; A、B组均为死亡2只, 大鼠死亡均发生在干细胞移植后2-3天内(考虑与干细胞移植相关); D组无大鼠死亡。由此可以看出联合济生肾气汤灌胃的干细胞移植较联合注射G-CSF的干细胞移植更加安全。

尽管如此, 本研究仍为小样本量的研究,

对于济生肾气汤改善移植后干细胞肝脏归巢定植能力的机制, 也需进一步深化研究。且出于伦理学考虑, 目前关于干细胞归巢的研究尚停留在动物试验层面, 其在人体内的情况是否相同或类似, 仍有待将来的研究不断的完善和证实。

参考文献

- 1 张在祺, 姚鹏, 杨大伟, 张成平. Fibroscan对自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效评估. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1630-1637
- 2 乔飞, 张馨, 盛云峰, 耿家宝, 陈小军, 钟晶, 赵颖, 隋云华, 何长伦, 高蕾, 汪茂荣. 脐带血干细胞治疗肝硬化失代偿期疗效观察. 中国肝脏病杂志 2011; 3: 10-13
- 3 梁丽, 顾福嘉, 黄国美, 杨大平, 张玲玲, 袁军. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化效果观察. 郑州大学学报(医学版) 2014; 49: 552-555
- 4 郭健, 陈洪, 王智. 干细胞移植治疗肝硬化Meta分析. 东南大学学报(医学版) 2013; 32: 429-436
- 5 周晓玲, 谢胜, 侯秋科, 李灿. 脐血干细胞移植治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究. 成都医学院学报 2013; 8: 571-574
- 6 周晓玲, 谢胜, 陈峭, 侯秋科. 脐血干细胞移植结合补益肾气利湿法治疗ChildA、B级肝硬化的疗效及机制探讨. 实用临床医药杂志 2014; 18: 25-28
- 7 高琳琳, 关方霞, 郑鹏远, 杨波, 迟连凯, 梁硕, 邹润钦, 刘志强. 人羊膜脐带源性间充质干细胞对大鼠肝硬化的治疗作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 916-922
- 8 张贵阳, 杨卫平, 陈皓. 肝硬化动物模型构建的研究进展. 外科理论与实践 2008; 3: 26-29
- 9 Battiwalla M, Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2009; 11: 503-515 [PMID: 19728189 DOI: 10.1080/14653240903193806]
- 10 Ni WF, Yin LH, Lu J, Xu HZ, Chi YL, Wu JB, Zhang N. In vitro neural differentiation of bone marrow stromal cells induced by cocultured olfactory ensheathing cells. *Neurosci Lett* 2010; 475: 99-103 [PMID: 20347932 DOI: 10.1016/j.neulet.2010.03.056]
- 11 Gang EJ, Hong SH, Jeong JA, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H. In vitro mesengenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 102-108 [PMID: 15358221 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.06.111]
- 12 Goodwin HS, Bicknese AR, Chien SN, Bogucki BD, Quinn CO, Wall DA. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 581-588 [PMID: 11760145 DOI: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11760145]
- 13 Gang EJ, Jeong JA, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H. Skeletal myogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004; 22: 617-624 [PMID: 15277707 DOI: 10.1634/stemcells.22-4-617]
- 14 Rochefort GY, Delorme B, Lopez A, Hérault O, Bonnet P, Charbord P, Eder V, Domenech J. Multipotential mesenchymal stem cells are

- mobilized into peripheral blood by hypoxia. *Stem Cells* 2006; 24: 2202-2208 [PMID: 16778152 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0164]
- 15 金世柱, 韩明子, 王新红. 分泌型与包涵体型G-CSF促进骨髓单个核细胞向肝脏迁移比较. *胃肠病学与肝脏病学杂志* 2008; 17: 639-641
- 16 金世柱, 韩明子, 孙立影, 耿莹, 洪钰. 粒细胞集落刺激因子促进自体骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠肝脏迁移的实验研究. *胃肠病学与肝脏病学杂志* 2008; 17: 230-233
- 17 金世柱, 韩明子. 骨髓间充质干细胞免疫调节作用的研究进展. *胃肠病学* 2007; 12: 308-310

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价
本文就济生肾气汤提高干细胞移植疗效的机制展开研究, 创新性较好。本文发现济生肾气汤可有效促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植且安全性良好, 对进一步的临床研究提供了实验依据, 学术价值较好。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元

背景资料

鉴于阿片类依赖胃肠道的损伤得不到及时纠正, 可影响阿片类依赖患者的整体戒毒治疗水平, 因此, 非常有必要全面揭示阿片类依赖(包括躯体依赖和精神依赖)状态下消化系统损伤的机制, 又特别因为溃疡性上消化道出血已成为吸毒者临床致死原因之一, 而多巴胺(dopamine, DA)作为胃肠道的一种重要神经递质通过与其受体结合, 在消化系统多种功能中发挥着重要的作用, 同时胃肠多巴胺系统(递质及其受体)的改变亦与消化系统多种疾病如溃疡、出血等密切相关, 但目前在阿片类依赖消化系统损害中, 关于DA递质及其受体变化的研究尚未见文献报道。

徐靖宇, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元, 遵义医学院细胞生物学与遗传学教研室 贵州省遵义市 563003

徐靖宇, 讲师, 主要从事消化系统癌症及阿片类药物成瘾的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 30860373

作者贡献分布: 本课题由徐靖宇、余守洋及罗素元设计; 研究过程由徐靖宇、白威峰、涂平及刘兴宇完成; 研究所用试剂由罗素元提供; 数据分析由徐靖宇与白威峰完成; 本论文写作由徐靖宇与罗素元完成。

通讯作者: 罗素元, 教授, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路201路, 遵义医学院细胞生物学与遗传学教研室。swx_100@163.com

电话: 0851-28609552

收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats

Jing-Yu Xu, Wei-Feng Bai, Ping Tu, Xing-Yu Liu, Shou-Yang Yu, Su-Yuan Luo

Jing-Yu Xu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Wei-Feng Bai, Ping Tu, Xing-Yu Liu, Shou-Yang Yu, Su-Yuan Luo, Department of Cell Biology and Genetics, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30860373

Correspondence to: Su-Yuan Luo, Professor, Department of Cell Biology and Genetics, Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. swx_100@163.com

Received: 2014-12-10 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of action of dopamine in gastrointestinal injury in morphine-dependent rats.

METHODS: A conditioned place preference (CPP) model was established by injecting rats with increasing doses of morphine. The rats were divided into two groups: a model group (M) and a saline group (N). Ten rats in each group were killed to detect the DA contents in the stomach and duodenum with a fluorescence spectrophotometer. The other 10 rats were used to test the expression levels of D2 receptor in the gastric cardia, body, pylorus and duodenum by Western blot.

RESULTS: The expression of DA in the stomach and duodenum was significantly lower in the model group than in the control group ($18.41 \text{ ng/g} \pm 0.62 \text{ ng/g}$ vs $32.01 \text{ ng/g} \pm 0.61 \text{ ng/g}$, $9.01 \text{ ng/g} \pm 2.37 \text{ ng/g}$ vs $17.31 \text{ ng/g} \pm 2.58 \text{ ng/g}$, $P < 0.01$). The expression of D2R in the gastric cardia, gastric body and duodenum was significantly higher in the morphine dependent group than in the control group (0.67 ± 0.05 vs 0.43 ± 0.08 , 0.53 ± 0.08 vs 0.33 ± 0.07 , 0.61 ± 0.07 vs 0.44 ± 0.05 , $P < 0.01$).

CONCLUSION: There is an obvious link between the pathological injury in gastrointestinal tissue and the DA system change in morphine-dependent rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Morphine dependence; Stomach; Duodenum; Dopamine; Dopamine D2 receptor

Xu JY, Bai WF, Tu P, Liu XY, Yu SY, Luo SY. Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1110-1114
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1110.asp>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1110>

同行评议者
 吴云飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

摘要

目的: 探讨吗啡依赖胃肠损伤的多巴胺(dopamine, DA)能作用机制。

方法: 吗啡剂量递增皮下注射训练10 d, 建立大鼠吗啡条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)模型, 生理盐水对照组(normal saline, NS)组和吗啡模型组(模型组)各取10只断头处死, 取胃和十二指肠黏膜, 荧光分光光度法检测其DA含量; 另再取10只, 采用Western blot检测其胃(胃贲门、胃体和幽门)和十二指肠组织多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R)蛋白的表达。两组计量资料比较采用 t 检验。

结果: 模型组大鼠胃、十二指肠DA含量($18.41 \text{ ng/g} \pm 0.62 \text{ ng/g}$ 、 $9.01 \text{ ng/g} \pm 2.37 \text{ ng/g}$)较NS组($32.01 \text{ ng/g} \pm 0.61 \text{ ng/g}$ 、 $17.31 \text{ ng/g} \pm 2.58 \text{ ng/g}$)显著减少(胃: $t = 49.765$, $P = 0.000$; 十二指肠: $t = 7.485$, $P = 0.000$); 而模型组胃贲门、胃体和十二指肠的D2R平均光密度值(0.67 ± 0.05 、 0.53 ± 0.08 和 0.61 ± 0.07)较NS组(0.43 ± 0.08 、 0.33 ± 0.07 和 0.44 ± 0.05)明显升高(胃贲门: $t = 7.557$, $P = 0.001$; 胃体: $t = 6.859$, $P = 0.000$; 十二指肠: $t = 6.188$, $P = 0.001$); 胃幽门变化差异无统计学意义($t = 0.84$, $P = 0.43$)。

结论: 吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变(递质和D2R受体)具有一定的相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吗啡依赖; 胃; 十二指肠; 多巴胺; 多巴胺D2受体

核心提示: 既往研究数据显示, 阿片类(海洛因、吗啡、鸦片等)依赖者脱(戒)毒期间上消化道疾病检出率明显增高, 而胃肠道多巴胺及其受体的改变与消化系统多种疾病的发生密切相关。据此, 推测吗啡依赖胃肠损伤与胃肠多巴胺系统的改变具有一定的相关性。

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元. 吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1110-1114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1110>

0 引言

阿片类(鸦片、海洛因、吗啡等)滥用对人体

的危害涉及机体的多个系统, 虽然神经系统首当其冲, 但消化系统的损害也相当严重及普遍。阿片类依赖者脱(戒)毒期间上消化道疾病(胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等)检出率明显增高^[1], 溃疡性上消化道出血已成为吸毒者临床致死原因之一^[2]。因此, 非常有必要全面揭示阿片类依赖(包括躯体依赖和精神依赖)状态下消化系统损伤的机制, 但目前相关的研究主要集中在消化系统的细胞因子、神经肽以及个别胃肠激素等。多巴胺(dopamine, DA)作为胃肠道的一种重要神经递质通过与其受体结合, 在消化系统多种功能中发挥着重要的作用^[3], 同时胃肠多巴胺系统(递质和其受体)的改变亦与消化系疾病密切相关^[4], 但目前在阿片类依赖消化系统损害中, 关于DA递质及其受体变化的研究尚未见文献报道。本文通过观察吗啡诱导条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)(一种精神依赖动物模型)大鼠胃和十二指肠DA递质和多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R)的变化(说明: 选取D2R是因为已发现在吗啡依赖大鼠脑的多个部位有改变), 探讨吗啡依赖胃肠损伤的DA能作用机制, 旨在为阿片类依赖消化系统功能紊乱的临床治疗提供相应的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 8周龄♂SD大鼠(Sprague-Dawley rats, SD)(120-140 g), 购自第三军医大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(渝)20007-0005。盐酸吗啡注射液, 规格10 mg/mL, 沈阳第一制药厂, 批号: TD2006-0028; D2受体一抗(Chemicon公司)。荧光分光光度计(HITACHI公司); 条件性位置偏爱装置(上海吉量软件科技有限公司); 通用型电泳仪(Bio-Rad, USA); JY92-II 超声波细胞粉碎机(上海新芝生物技术研究所)。

1.2 方法

1.2.1 建立大鼠吗啡CPP模型: 大鼠在动物房适应性饲养1 wk后, 首先进行天然偏爱测试(d1-3): 打开CPP箱隔板, 将数十只大鼠放入其中每天自由穿梭15 min, 连续3 d, 每天记录大鼠在黑白箱中的时间, 剔除对白箱或黑箱有明显偏爱的大鼠, 确定大鼠自然偏爱黑箱, 故将白箱作为伴药箱。取40只筛选合格的大鼠按随机数字表法分为2组, 即生理盐水对照组(NS组)和吗啡模型组(模型组), 每组20只。条件训练(d4-13): 插上隔板使黑白箱分隔, 模型组大

■研究前沿

阿片类依赖的机制及其治疗一直是国内外戒毒领域研究的重点和热点, 尤其是脱(戒)毒后复吸的原因和机制。然而, 如何减轻阿片类戒断后精神依赖并防止复吸仍是目前亟待解决的难题。吗啡作为临床常用的一种镇痛药, 虽然有相当的医疗价值, 但其成瘾性及其脱毒后的复吸阻碍了其在临床的广泛应用。

■相关报道

DA及其一系列类似物能防止大鼠实验性胃溃疡和十二指肠溃疡的产生, 而多巴胺受体拮抗剂则能诱发大鼠产生胃溃疡和十二指肠溃疡; 十二指肠溃疡患者的十二指肠黏膜DA含量减少, 而受体结合部位却明显增加。

■创新亮点

本实验观察到正常大鼠胃和十二指肠含有一定量的DA递质和多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R),但在吗啡精神依赖模型大鼠胃和十二指肠黏膜组织中的DA含量均减少;而胃贲门、胃体和十二指肠组织中D2R的表达量上调,再结合在模型组大鼠胃和十二指肠出血明显多于NS对照组的肉眼所见,提示吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变具有一定的相关性。

表 1 各时间点两组大鼠白箱停留时间 ($n = 20$, mean \pm SD, min)

分组	训练前	训练后	t 值	P 值
生理盐水对照组	453 \pm 54	464 \pm 43		
模型组	448 \pm 47	530 \pm 36	3.305	0.004
t 值		2.579		
P 值		0.020		

鼠采用吗啡剂量递增法颈背部皮下注射,连续10 d(起始剂量为10 mg/kg,至d13为100 mg/kg),每天注射吗啡20 min后放入白箱训练40 min,NS组注射等量NS同法训练。测试(d15):在末次训练后48 h,两组大鼠行CPP测试,以确认吗啡CPP模型建立成功。

1.2.2 多巴胺递质含量检测: CPP测试确认模型建立成功后各组取10只大鼠麻醉剖腹,首先肉眼观察两组大鼠胃和十二指肠出血情况后,置冰盒取胃和十二指肠(近幽门1.5 cm长),用生理盐水冲洗其内容物,滤纸擦干,再取胃和十二指肠黏膜组织,称其质量,采用荧光分光光度法测定^[5]:加入3 mL酸化正丁醇,冰水中超声粉碎匀浆,震荡5 min后离心5 min (3000 r/min);取上清液2.5 mL,加3 mL正庚烷、1.2 mL 0.1 mol/L盐酸,震荡5 min后离心5 min(3000 r/min);取水相0.5 mL,加入1/15 mol/L, pH 7.2 PBS 1.7 mL、碘试剂0.1 mL,再静置2 min;加0.5 mL碱性亚硫酸钠,再静置2 min;加入0.6 mL的6 mol/L醋酸,在沸水中2 min,在冷水中冷却;最后加入0.1 mL 45%磷酸并沸水浴15 min,在荧光计上以325 nm激发,在375 nm处测量荧光强度,比照DA标准品,计算各样品中DA的含量。

1.2.3 Western blot检测D2R的表达: 各组剩余之10只大鼠麻醉剖腹,在冰盒上取其胃贲门、胃体和幽门各约0.5 cm²(每只大鼠所取部位相同)和十二指肠(近幽门1.0 cm长),用生理盐水冲洗,滤纸擦干,按100:1加入SDS蛋白裂解液和蛋白质抑制剂的混合液,超声粉碎,4℃ 15000 r/min离心5 min,取上清液,用BCA法测定蛋白浓度。蛋白标本以4:1加入5×上样缓冲液,95℃灭活5 min。行SDS-PAGE电泳,转膜到PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h,加一抗(1:1000)4℃过夜。用TBST洗膜3次,加二抗(1:2000)1 h, TBST洗膜3次。加上ECL发光剂进行曝光,显影。应用Quantity One软件进行分析并检测其光密

表 2 两组大鼠胃、十二指肠多巴胺递质含量 ($n = 10$, mean \pm SD, ng/g)

分组	胃	十二指肠
生理盐水对照组	32.01 \pm 0.61	17.31 \pm 2.58
模型组	18.41 \pm 0.62	9.01 \pm 2.37
t 值	49.765	7.485
P 值	0.000	0.000

度值。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件对数据进行处理,以mean \pm SD表示,组间比较采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPP测试情况 如表1所示,与NS对照组以及训练前比较,训练后模型组大鼠在白箱停留时间明显延长($P<0.05$),表明吗啡CPP模型建立成功。

2.2 两组大鼠胃和十二指肠DA递质测定 与生理盐水对照组比较,模型组大鼠胃和十二指肠多巴胺递质含量显著减少($P<0.01$)(表2)。

2.3 各组大鼠胃和十二指肠D2R的表达 与生理盐水对照组比较,模型组大鼠胃贲门、胃体和十二指肠D2R平均光密度值明显升高($P\leq 0.001$),说明表达量增多;而胃幽门无改变($P>0.05$)(表3,图1)。

3 讨论

自1965年Hankanson在胃黏膜中发现DA以来,研究者们后续又在胃和十二指肠黏膜发现并证实是一种重要的胃肠道神经递质,不仅如此,胃肠道还存在有多巴胺受体(DR)^[6],DA通过作用于DR,在胃肠运动、胃肠胰分泌、胃肠黏膜保护、胃肠黏膜下血流调节等多方面发挥重要的生理功能。病理情况下,也参与胃肠道动力疾病、消化性溃疡、胰腺疾病及消化系统肿瘤等的发生和发展。本实验结果显示,正常大鼠胃和十二指肠含有一定量的DA递质D2R,与邓小英等^[7,8]的报道一致,但在吗啡精神依赖模型大鼠胃和十二指肠黏膜组织中的DA含量均减少;而胃贲门、胃体和十二指肠组织中D2R的表达量上调,再结合在模型组大鼠胃和十二指肠出血明显多于NS对照组的肉眼所见(模型组:8/20只;NS对照组:3/20只),提示:吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变(递质

表 3 胃不同部位和十二指肠D2R平均光密度值 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	平均光密度值			
	贲门	胃体	幽门	十二指肠
生理盐水对照组	0.43 \pm 0.08	0.33 \pm 0.07	0.85 \pm 0.06	0.44 \pm 0.05
模型组	0.67 \pm 0.05	0.53 \pm 0.08	0.83 \pm 0.09	0.61 \pm 0.07
<i>t</i> 值	7.557	6.859	0.840	6.188
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.430	0.001

D2R: 多巴胺受体亚型2.

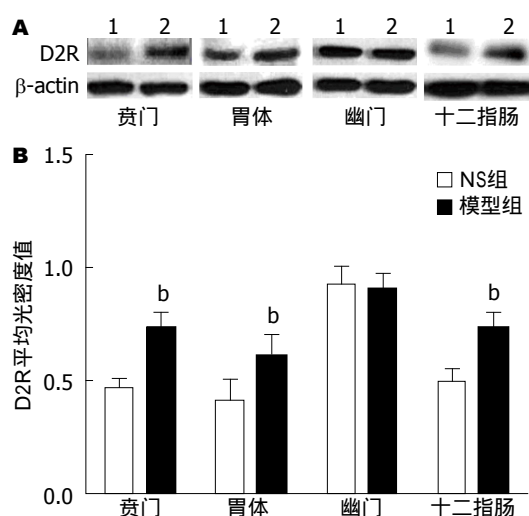


图 1 各组大鼠胃和十二指肠D2R表达变化。A: Western blot检测贲门、胃体、幽门和十二指肠D2R蛋白表达水平; B: D2R平均光密度值。* $P < 0.01$ vs NS组。NS: 生理盐水对照组; D2R: 多巴胺受体亚型2。1: NS组; 2: 模型组。

和D2R受体)具有一定的相关性。

正常胃肠道组织中阿片受体分布广泛^[9], 他们对消化功能起着重要调节作用, 当长期大量摄取外源性阿片物质, 可使整个阿片肽系统功能受到抑制, 一旦外源阿片物质戒断(自然戒断、或用纳洛酮等竞争性的拮抗各类阿片受体), 而内源性阿片肽又不能及时补充, 则导致阿片肽系统效能降低, 从而出现胃肠功能紊乱, 明显的临床表现就是胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等的发生较正常增加^[10]。本实验大鼠的取材时间是在末次吗啡训练后48 h(即吗啡停药自然戒断49 h左右), 此时间点正处于胃肠功能紊乱期间, 虽然临床是以胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等病变呈现, 但其发生则涉及到诸多生理生化指标的异常改变, 而胃肠道DA系统就是其中之一。因为对于胃和十二指肠出血或溃疡, 不管何种原因导致, 都表现为黏膜的完整性受到损害, 而胃肠黏膜完整性的维护又与黏液/碳酸氢盐屏

障、黏膜屏障、黏膜血流量、细胞更新、前列腺素、胃黏膜保护作用因子(如生长抑素、表皮生长因子)等因素有关。根据既往研究所证实, DA通过作用于胃肠道DR, 具有增加胃肠黏膜血液供应的作用^[11]、能减少胃酸的分泌^[12]、能刺激胃肠道前列腺素合成(前列腺素则具有确定的细胞保护作用, 特别是对胃肠黏膜)^[13], 表明胃肠道DA系统对胃肠黏膜具有保护作用; 而且, 早年就有研究^[14]发现, 多巴胺及其一系列类似物能防止大鼠实验性胃溃疡和十二指肠溃疡的产生, 而DR拮抗剂则能诱发大鼠产生胃溃疡和十二指肠溃疡; 十二指肠溃疡患者的十二指肠黏膜DA含量减少, 而受体结合部位却明显增加^[15], 此则表明胃肠道DA递质减少及其受体表达量增多, 是胃肠损伤的因素之一。因此, 在吗啡依赖(包括躯体依赖和精神依赖)胃肠损伤过程中, 胃肠道可呈现出DA递质减少, 以及D2R受体表达量上调的改变, 这也是在阿片类依赖消化系统损害机制研究中的首次发现。本文从胃和十二指肠DA递质和受体调控角度所揭示的阿片类依赖消化系统功能紊乱的机制, 可为阿片类依赖消化系统损害的临床治疗用药提供新的思路, 这对于提高阿片类依赖患者的整体戒毒治疗水平, 降低复吸率具有一定的意义。

4 参考文献

- 张文林, 叶士生. 1115例海洛因依赖者脱毒期上消化道出血情况调查. 中国药物滥用防治杂志 2000; 6: 20-22
- 杨良. 海洛因的毒性及危害. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 107-108
- Mezey E, Eisenhofer G, Hansson S, Hunyady B, Hoffman BJ. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 336-348 [PMID: 9641616]
- Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installé E. Effect of dopamine on gastrointestinal motility

应用要点

本文以胃和十二指肠DA递质及其D2受体为切入点, 从胃肠生化和受体角度所揭示的阿片类依赖消化系统功能紊乱的机制, 为临床通过利用调控多巴胺系统功能紊乱所引起的消化系统功能异常提供了相应的理论依据, 并为其临床用药提供了新的思路。

同行评价

DA作为胃肠道的
一种重要神经递
质通过与其受体
结合, 在消化系
统多种功能中发
挥着重要的作用,
并与消化系统疾
病密切相关。探
讨吗啡依赖胃肠
损伤的DA能作用
机制, 为阿片类
依赖消化系统功
能紊乱的临床治
疗提供相应的依
据, 有一定的应
用价值。本文总
体研究内容清晰,
思路明确, 结果
可信。

- 5 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 459-464
- 6 王静, 侯晓华. 多巴胺和多巴胺受体与胃黏膜保护. 临床消化病杂志 2004; 16: 231-233
- 7 邓小英, 耿秋明, 郑芝田. 实验性溃疡大鼠胃肠道单胺类物质含量的变化. 中国医学科学院学报 1996; 18: 229-233
- 8 邓小英, 郑芝田, 叶嗣懋, 张黎. 多巴胺受体在大鼠胃和十二指肠的定位及表达. 中华医学杂志 1997; 77: 103-105
- 9 Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11-17 [PMID: 19345246 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.03.012]
- 10 Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 103-113 [PMID: 17981003 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.01.017]
- 11 Kaise M, Echizen H, Ishizaki T. Dopaminergic control of gastric mucosal blood flow in humans. A study with endoscopic laser Doppler flowmetry coupled with gastric submucosal drug injection. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1169-1174 [PMID: 8325178]
- 12 Costall B, Naylor RJ, Tan CC. A central site of dopamine agonist action to modify gastric secretion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 117: 61-69 [PMID: 2867911 DOI: 0014-2999(85)90472-8]
- 13 Nagahata Y, Urakawa T, Saitoh Y. Effect of dopamine on prostaglandin E2 content in gastric mucosa. *Gastroenterol Jpn* 1990; 25: 681-684 [PMID: 2279628]
- 14 Wegner IC, Dawirs RR, Grond C, Teuchert-Noodt G. Dopamine and the regulation of cell proliferation in gerbil (*Meriones unguiculatus*) pyloric mucosa. *Life Sci* 1997; 60: 2005-2011 [PMID: 9180354 DOI: S0024320597001653]
- 15 陈新, 张国亮, 栾建革, 高立平, 温士旺, 刘俊峰. 多巴胺受体的分子生物学及相关胃肠疾病研究. 河北医药 2008; 30: 364-365

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷

刘洋, 周红林, 侯友芳, 昆明医科大学第二附属医院妇科
云南省昆明市 650101

张捷, 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科 云南省昆明市 650101

刘洋, 主治医师, 在读博士, 主要从事妇科肿瘤与生殖内分泌的研究。

2014云南省教育厅科研基金重点资助项目, No. 2014Z075
作者贡献分布: 刘洋、周红林及侯友芳对此文所作贡献均等;
此课题由刘洋、周红林、侯友芳及张捷设计; 研究过程由刘洋、周红林及侯友芳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张捷提供; 数据分析由刘洋、周红林及侯友芳共同完成; 本论文写作由刘洋、周红林、侯友芳及张捷共同完成。

通讯作者: 张捷, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市滇滇大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科。

24069343@qq.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-02-02

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-08

miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells

Yang Liu, Hong-Lin Zhou, You-Fang Hou, Jie Zhang

Yang Liu, Hong-Lin Zhou, You-Fang Hou, Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Jie Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Key Project of Research Fund of Department of Education of Yunnan Province, No. 2014Z075

Correspondence to: Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 24069343@qq.com

Received: 2015-01-08 Revised: 2015-02-02

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To observe the effect of miR-214 on

Sema4D expression in human colon cancer cell line LoVo.

METHODS: miR-214 mimic, miR-214 inhibitor, and two control sequences (mi-control, in-control) were designed, synthesized and transfected into LoVo cells, respectively. RT-PCR was used to detect the expression changes of miR-214 and Sema4D mRNA in transfected cells, and the expression change of Sema4D protein was detected by Western blot.

RESULTS: The relative expression levels of miR-214 in LoVo cells transfected with miR-214 mimic, mi-control, miR-214 inhibitor, and in-control were 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , 0.740 ± 0.088 , and 2.620 ± 0.166 , respectively. The expression of miR-214 increased significantly in the mimic group compared with the control group, but was significantly lower in the inhibitor group than in the control group ($P < 0.05$). The relative expression levels of Sema4D mRNA in LoVo cells transfected with miR-214 mimic, mi-control, miR-214 inhibitor, and in-control were 0.420 ± 0.027 , 0.851 ± 0.062 , 1.243 ± 0.087 , and 0.660 ± 0.042 , respectively, and the relative expression levels of Sema4D protein were 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , and 0.457 ± 0.046 , respectively. Sema4D mRNA and protein expression in the mimic group was decreased significantly compared with the control group, but was significantly increased in the inhibitor group compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Sema4D expression is regulated by miR-214 in human colon cancer cell line LoVo, and miR-214 can down-regulate

□背景资料
轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)最初的研究是集中在神经系统功能方面, 但近年的研究发现Sema4D在肿瘤的发生、肿瘤细胞的运动、转移、肿瘤血管生成中也发挥着重要的作用。Sema4D在多种恶性肿瘤包括结肠癌中已被证明高表达, 并且能通过结合其受体Plexin-B1而发挥促进血管生成的作用, 致肿瘤的发生、发展。miR-214是microRNAs中重要的一员, 在许多生理病理过程中发挥重要作用, miR-214调控的靶基因及相关信号途径众多, 通过对不同靶基因发挥不同的调控作用, 发挥癌基因或抑癌基因的作用。

□同行评议者
王良静, 研究员, 副主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科

□ 研发前沿

在恶性肿瘤中, miRNAs是通过调控不同的基因而发挥作用的, 寻找并完善miRNAs的调控的基因, 对阐明miRNAs的作用机制有重要意义. 在LoVo中, 明确miR-214对Sema4D的调控作用, 为结肠癌的临床治疗提供有价值的理论依据.

the expression of Sema4D mRNA and thereby influence the protein expression. miR-214 could be used as a new target for treatment of colon carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-214; Semaphorin 4D; Colon cancer; LoVo

Liu Y, Zhou HL, Hou YF, Zhang J. miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1115-1120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1115.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1115>

摘要

目的: 观察miR-214对人结肠癌细胞株LoVo中轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)表达水平的影响, 探讨miR-214对Sema4D的调控作用.

方法: 设计并合成miR-214模拟物(miR-214 mimics), miR-214抑制剂(miR-214 inhibitor), 二者对照序列(mi-control, in-control), 分别与以脂质体lipofectamine 2000包裹后转染人结肠癌细胞株LoVo. RT-PCR检测转染24 h后各细胞株内miR-214的表达及Sema4D mRNA的表达变化, 并用Western blot检测Sema4D蛋白的表达变化.

结果: LoVo细胞株转染miR-214 mimics、mi-control, inhibitor、in-control 24 h后miR-214的相对表达量为 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , 0.740 ± 0.088 , 2.620 ± 0.166 , mimics组miR-214表达较其对照组升高, inhibitor组表达较其对照组降低($P < 0.05$). Sema4D mRNA的相对表达量为: 0.420 ± 0.027 , 0.851 ± 0.062 , 1.243 ± 0.087 , 0.660 ± 0.042 ; Sema4D蛋白/ β -actin分别为: 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , 0.457 ± 0.046 . Sema4D mRNA及蛋白mimics组表达较其对照组降低, inhibitor组较其对照组升高($P < 0.05$).

结论: 人结肠癌细胞株LoVo中, Sema4D受miR-214的调控, miR-214可负向调控Sema4D mRNA的表达水平进而影响其蛋白的表达. miR-214可能作为结肠癌治疗的新靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: miR-214; 轴突导向因子4D; 结肠癌; LoVo

核心提示: 探讨了在结肠癌细胞株LoVo中, miR-214对轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)的负性调控作用, 证明了Sema4D能被miR-214负性调控. 对阐明miR-214的作用机制以及结肠癌的治疗提供重要的理论依据.

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷. miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1115-1120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1115.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1115>

0 引言

调查^[1]显示, 我国结直肠癌发病率为20.9/10万, 是第六大常见的癌症, 已成为严重影响人类健康的疾病之一. 近年的研究^[2]发现, 轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)在肿瘤的发生、肿瘤细胞的运动、转移、肿瘤血管生成中发挥着重要的作用. Mu等^[3]研究表明Sema4D在结直肠癌中的表达明显高于正常组织, 并与患者的预后相关. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类新近发现的具有调控基因作用的内源性非编码短序列RNA, miRNA表达谱的变化与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、浸润、转移密切相关^[4]. miR-214属于miRNAs的一员, Shih等^[5]研究发现在肝癌中下调的miR-214与肝癌的转移、复发和不良预后有关, 并参与调控细胞凋亡, 影响细胞周期, 并能抑制肿瘤血管生成, 并有研究^[6]发现miR-214能抑制肿瘤细胞的迁徙及侵袭能力.

miR-214与Sema4D是否存在相关性, 在结肠癌中miR-214对Sema4D所起的调控作用如何? 本研究采用脂质体包裹的方法将miR-214模拟物及空白对照物转染至人结肠上皮性癌细胞株LoVo, 通过上调和下调胞内miR-214表达水平的方法, 探讨miR-214与Sema4D作用关系, 为该病的发病机制和治疗开辟新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠腺癌细胞株LoVo购自长沙赢润生物技术有限公司; RPMI 1640培养基购自美国Hyclone公司; OPTI-MEM培养基购自美国Gibco公司; 转染脂质体Lipofectamine 2000

□ 相关报道

Qiang等研究报道, 在宫颈癌细胞株Hela中, miR-214能够靶定Plexin-B1的表达而抑制肿瘤细胞的运动及增殖能力. Tamagnone研究表明Plexin-B1是Sema4D的主要受体, Sema4D通过结合Plexin-B1在很多方面参与了肿瘤的发生、发展, 包括促进肿瘤血管生成, 调控肿瘤相关巨噬细胞进而促进肿瘤侵袭等.

购自美国Invitrogen公司; miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control序列委托广州复能公司合成。TRIzol购自美国MRC公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天(beyotime)生物技术有限公司; Sema4D兔抗人抗体购英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 mg/mL链霉素的RPMI 1640细胞培养液, 置于37 °C, 50 mL/L CO₂的恒温细胞培养箱。待细胞密度达80%-90%时, 用胰酶消化细胞, 传代培养。

1.2.2 细胞转染: 转染前1 d, 接种适当数量的细胞至6孔培养板中, 每孔中加入不含抗生素的培养基, 使转染时的细胞密度能够达到30%-50%。按Lipofectamine 2000说明书转染细胞。用250 μL不含血清培养基Opti-MEM稀释100 pmol miRNA mimics、mi-control、inhibitor、in-control(加入细胞中的终浓度50 nmol/L, 轻轻混匀, 室温孵育5 min; 用250 μL不含血清培养基Opti-MEM稀释5 μL Lipofectamine 2000, 轻轻混匀并室温孵育5 min; 将以上2者混匀室温孵育20 min。将混合液加入含有细胞以及培养液的培养孔中, 轻轻混匀; 将培养板置于37 °C的CO₂培养箱中培养24 h做相关检测。

1.2.3 实时荧光定量(RT-PCR)法检测miR-214及Sema4D mRNA的表达: 转染24 h后, 采用TRIzol试剂盒提取细胞总RNA的A值测定, 电泳检测, 逆转录反应, 定量PCR检测LoVo mimics组、mi-control组, inhibitor组、in-control组中miR-214及Sema4D mRNA表达。并以公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算出最后数值。

1.2.4 Western blot检测各组细胞内Sema4D蛋白的表达: 细胞总蛋白的提取与变性, 用BCA蛋白定量试剂盒测定样品中蛋白含量, 电泳、转膜、孵育抗体及显影一抗孵育60 min后, 用TBST洗至无脱脂奶粉。随后, 室温孵育二抗60 min。二抗均使用通用二抗, 二抗浓度使用1:5000, 二抗孵育完后, TBST洗3次, 每次5 min。随后, 即可进行显影。将化学发光底物A液和B液各500 μL混合好, 置于避光的盒子中。3 min后, 将要显影的PVDF膜用纸吸干多余的TBST后置于裁剪好的保鲜膜上, 滴加混合好的化学发光底物, 2 min后, 用保鲜膜将

PVDF膜包好置于暗盒中用透明胶固定好, 关灯, 根据肉眼看到的荧光效果确定压片时间, 时间到后, 将片子置于显影液中, 待显出条带后, 置于蒸馏水中洗片, 洗好后再置于定影液中定影, 最后再置于蒸馏水中洗片, 晾干, 做好相应的标记。检测各组细胞中Sema4D蛋白质的表达。

统计学处理 统计学处理采用SPSS19.0软件进行处理, 实验数据以mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR法检测转染前后的结肠癌细胞株LoVo中miR-214表达情况 LoVo转染miR-214 mimics及其对照mi-control 24 h后, miR-214的相对表达量为: 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , $P = 0.003$ 。转染miR-214 inhibitor及in-control 24 h后miR-214的相对表达量为: 0.740 ± 0.088 , 2.620 ± 0.166 , $P = 0.0006$ 。与对照组相比, 成功上调LoVo mimics组内miR-214的表达, 下调LoVo inhibitor组miR-214的表达(图1)。

2.2 RT-PCR检测转染后Sema4D mRNA表达的变化 转染24 h后, LoVo mimics组及mi-control组Sema4D mRNA相对表达量分别为 0.420 ± 0.027 和 0.851 ± 0.062 , mimics组较mi-control组表达明显下降, $P = 0.003$ 。LoVo inhibitor组及in-control组Sema4D mRNA相对表达量分别为 1.243 ± 0.087 和 0.660 ± 0.042 , inhibitor组较in-control组表达明显升高($P = 0.003$)(图2)。

2.3 Western blot检测转染后Sema4D蛋白表达的变化 Western blot结果显示, LoVo转染miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control 24 h后, Sema4D/β-actin的表达分别为 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , 0.457 ± 0.046 。Sema4D蛋白mimics组较mi-control组明显下降($P = 0.0019$), inhibitor组较in-control组明显升高($P = 0.005$)(图3)。

3 讨论

1993年Lee等^[7]及其研究小组成员第1次发现miRNAs, 目前其家族成员近3000种。其能够识别特定的目标基因, 通过与目标mRNA互补配对导致mRNA降解或抑制转录后翻译诱

创新盘点

近年来, 关于肿瘤机制的研究热点多集中在表观遗传学方面, miRNA是表观遗传学中一种新颖的基因表达调控机制, miR-214是其家族重要成员之一。同时Sema4D已被多个研究证明在癌症发生发展过程中有重要作用, 而其被调控的机制鲜有说明。探讨miR-214对Sema4D的调控作用, 结合了当下肿瘤调控机制的热点, 并能够开启探讨Sema4D被调控机制的新篇章。

应用要点

Sema4D作为已被证明促进肿瘤发生发展的重要因子, 在本研究中验证了其表达受miR-214的负向调控. 这为探讨Sema4D在肿瘤中表达升高的机制提供思路. miR-214对Sema4D的负向调控作用也可能使其成为将来治疗结肠癌的新靶点.

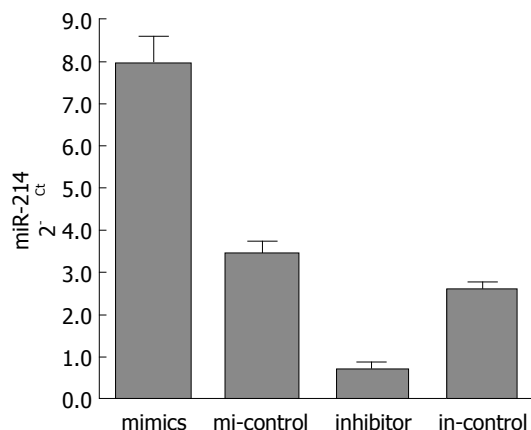


图1 LoVo转染miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control 24 h后各组细胞miR-214的表达.

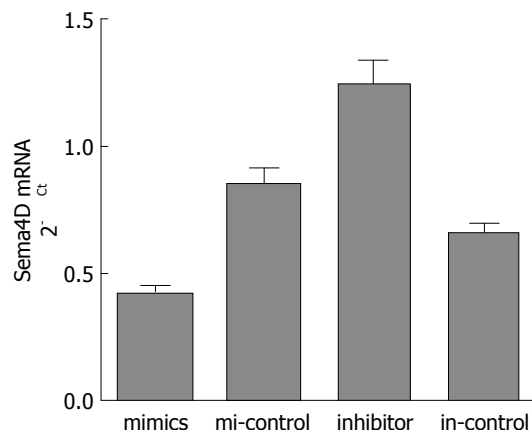


图2 LoVo转染mimics、mi-control、inhibitor、in-control后各组细胞Sema4D mRNA的表达.

导基因沉默, 从而调控靶基因的表达^[8]. 在这数千种已知的miRNAs中发现miR-214是一个有多种功能的miRNA, 在许多生理病理过程中发挥重要作用^[9]. miR-214调控的靶基因及相关信号途径众多, Misiewicz-Krzeminska等^[10]研究发现骨髓瘤细胞内, miR-214通过靶定调节P53, 抑制DNA复制而发挥抑制骨髓瘤细胞生长的作用. Chen等^[11]的研究发现, 较结肠正常组织相比, 结肠癌组织内miR-214表达明显下调. 增加的结肠癌细胞LoVo内miR-214的表达能够明显抑制癌细胞的增殖, 并且能负向调控靶基因*FGFR1*的表达. Qiang等^[12]的研究显示miR-214通过靶定Plexin-B1抑制肿瘤细胞的运动和增殖能力. 研究^[13]表明Plexin-B1是Sema4D的主要受体, Sema4D通过结合Plexin-B1在很多方面参与了肿瘤的发生、发展, 包括促进肿瘤血管生成, 调控肿瘤相关巨噬细胞进而促进肿瘤侵袭等. 由于, 一个miRNA通常可以调控下游多个靶基因的表达^[14], 我们考虑除了上述研究表明的靶基因以外, 是否还存在着其他靶基因被miR-214调控.

Sema4D是一种跨膜同源二聚体糖蛋白, 由Stone等^[15]在1992年于免疫系统首先发现. 在多种疾病的组织和细胞中*Sema4D*基因常出现表达异常. Binmadi等^[16]的研究发现在肿瘤血管新生方面, Sema4D可以借助神经丛素Plexin-B1, 激活Rho蛋白/Rho激酶信号传导途径, 诱导血管内皮细胞迁移, 促进细胞管样结构形成, 进而促进血管的再生, 被认为是重要的促血管新生因子. 有研究^[17]发现肿瘤微环境中的肿瘤相关性巨噬细胞是分泌

Sema4D的主要来源, Sema4D的表达对肿瘤的血管发生和脉管的成熟起关键作用, 并增加肿瘤细胞的成瘤性; 但缺乏Sema4D的环境中, 肿瘤的成瘤性及转移能力被严重的削弱. 牟林军等^[18]发现结肠癌组织中Sema4D阳性表达率显著高于正常组织, M型巨噬细胞显著促进LoVo细胞分泌Sema4D, 进而诱导人脐静脉血管内皮细胞成管, 发挥血管的发生功能.

本研究选择了已被Donnard等^[19]证明Sema4D表达的结肠癌上皮性腺癌LoVo细胞株, 首先我们同样检测到了在LoVo细胞株中Sema4D的表达阳性, 并成功上调及下调了LoVo细胞中miR-214表达水平, 检测到在高表达miR-214的细胞中, Sema4D mRNA的表达较对照组明显降低, 而低表达miR-214的细胞中, Sema4D mRNA的表达较其对照组明显升高. 验证了在结肠癌细胞系LoVo中, Sema4D受miR-214调控, miR-214能够负向调控Sema4D mRNA的表达. 为了验证Sema4D mRNA表达变化后其蛋白表达水平是否受影响, 我们同时检测了miR-214表达改变后的各细胞株的Sema4D的蛋白水平, 发现蛋白表达水平的变化结果同mRNA改变一致.

总之, 本研究发现在结肠癌细胞株LoVo中, miR-214能调控Sema4D mRNA的表达, 进而影响其蛋白的表达. 表明Sema4D是受miR-214负向调控的靶基因之一. 临床上可能能够通过miR-214的调控, 间接抑制Sema4D的表达, 从而抑制Sema4D对肿瘤发生发展的促进作用, 对恶性肿瘤的治疗提供新的思路.

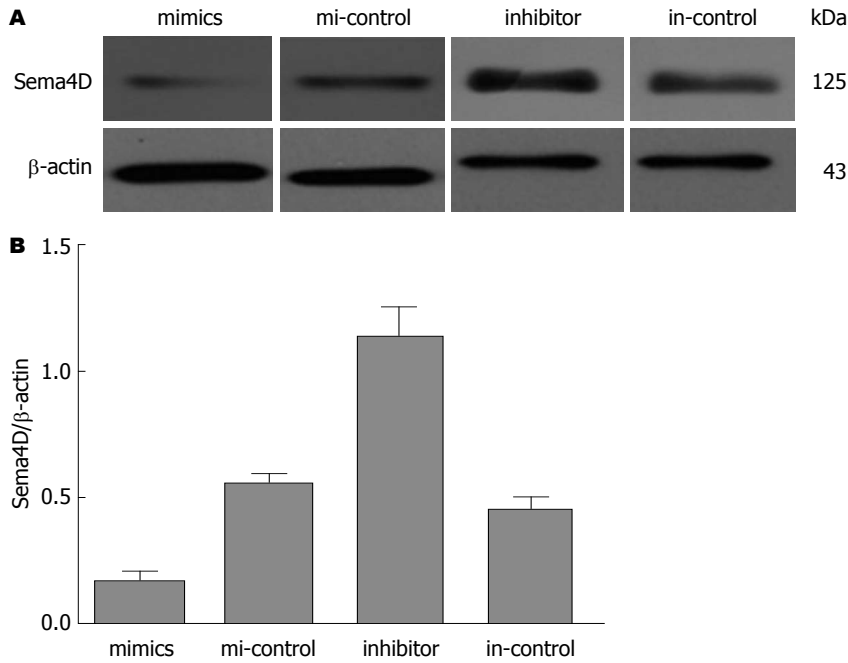


图 3 LoVo细胞转染mimics、mi-control、inhibitor、in-control后各细胞内Sema4D蛋白的表达。A: Western blot检测; B: Sema4D蛋白的相对表达量。

名词解释

轴突导向因子4D(Sema4D): 是一个150 kDa的跨膜糖蛋白, 由862个氨基酸构成, 1992年于免疫系统首先发现, 最初发现他可以诱导轴突长锥的定向生长, 对神经发育影响重大, 近年来研究发现, 其在肿瘤的发生、发展中起重要作用。Sema4D通过结合其主要受体Plexin-B1促进肿瘤侵袭性生长, 促进肿瘤血管生成。

4 参考文献

- Zheng ZX, Zheng RS, Zhang SW, Chen WQ. Colorectal cancer incidence and mortality in China, 2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8455-8460 [PMID: 25339046 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.19.8455]
- Zhou H, Yang YH, Binmadi NO, Proia P, Basile JR. The hypoxia-inducible factor-responsive proteins semaphorin 4D and vascular endothelial growth factor promote tumor growth and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1685-1698 [PMID: 22652457 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.04.019]
- Mu L, Wang J, Guo X, Zheng S, Shan K, Jing C, Li L. [Correlation and clinical significance of expressions of HIF-1α and Sema4D in colorectal carcinoma tissues]. *Zhonghua WeiChang WaiKe ZaZhi* 2014; 17: 388-392 [PMID: 24760652]
- Xuan Y, Yang H, Zhao L, Lau WB, Lau B, Ren N, Hu Y, Yi T, Zhao X, Zhou S, Wei Y. MicroRNAs in colorectal cancer: Small molecules with big functions. *Cancer Lett* 2014 Dec 15. [Epub ahead of print] [PMID: 25524553 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.051]
- Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, Yeh TS, Yu MC, Huang CH, Lee YS, Yen TC, Hsieh SY. MicroRNA-214 downregulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma. *J Hepatol* 2012; 57: 584-591 [PMID: 22613005 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.031]
- Sa N, Yu L, Mu Y, Sun G, Xu W. [Expression and effect of microRNA-214 in advanced hypopharyngeal carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Waike Zazhi* 2014; 49: 990-994 [PMID: 25623865]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Miles GD, Seiler M, Rodriguez L, Rajagopal G, Bhanot G. Identifying microRNA/mRNA dysregulations in ovarian cancer. *BMC Res Notes* 2012; 5: 164 [PMID: 22452920 DOI: 10.1186/1756-0500-5-164]
- Sharma T, Hamilton R, Mandal CC. miR-214: a potential biomarker and therapeutic for different cancers. *Future Oncol* 2015; 11: 349-363 [PMID: 25591843 DOI: 10.2217/fon.14.193]
- Misiewicz-Krzeminska I, Sarasquete ME, Quwaider D, Krzeminski P, Ticona FV, Paño T, Delgado M, Aires A, Ocio EM, García-Sanz R, San Miguel JF, Gutiérrez NC. Restoration of microRNA-214 expression reduces growth of myeloma cells through positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication. *Haematologica* 2013; 98: 640-648 [PMID: 23100276 DOI: 10.3324/haematol.2012.070011]
- Chen DL, Wang ZQ, Zeng ZL, Wu WJ, Zhang DS, Luo HY, Wang F, Qiu MZ, Wang DS, Ren C, Wang FH, Chiao LJ, Pelicano H, Huang P, Li YH, Xu RH. Identification of microRNA-214 as a negative regulator of colorectal cancer liver metastasis by way of regulation of fibroblast growth factor receptor 1 expression. *Hepatology* 2014; 60: 598-609 [PMID: 24616020 DOI: 10.1002/hep.27118]
- Qiang R, Wang F, Shi LY, Liu M, Chen S, Wan HY, Li YX, Li X, Gao SY, Sun BC, Tang H. Plexin-B1 is a target of miR-214 in cervical cancer and promotes the growth and invasion of HeLa cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 632-641 [PMID: 21216304 DOI: 10.1016/j.biocel.2011.01.002]
- Tamagnone L. Emerging role of semaphorins as major regulatory signals and potential therapeutic targets in cancer. *Cancer Cell* 2012; 22: 145-152

同行评价

本文探讨了结肠癌细胞株LoVo中miR-214对Sema4D表达的负向调控作用。通过转染miR-214类似物或抑制剂从正反两方面验证了Sema4D的mRNA和蛋白质水平随miR-214表达的变化而变化,具有一定的价值。

- 14 Xue J, Niu J, Wu J, Wu ZH. MicroRNAs in cancer therapeutic response: Friend and foe. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 730-743 [PMID: 25302173 DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.730]
- 15 Stone RG, Pedersen BM, Harvey CC, Canu P, Cornilleau-Wehrin N, Desch MD, de Villedary C, Fainberg J, Farrell WM, Goetz K, Hess RA, Hoang S, Kaiser ML, Kellogg PJ, Lecacheux A, Lin N, Macdowall RJ, Manning R, Meetre CA, Meyer-Vernet N, Moncuquet M, Osherovich V, Reiner MJ, Tekle A, Thiessen J, Zarka P. Ulysses radio and plasma wave observations in the jupiter environment. *Science* 1992; 257: 1524-1531 [PMID: 17776162 DOI: 10.1126/science.257.5076.1524]
- 16 Binmadi NO, Yang YH, Zhou H, Proia P, Lin YL, De Paula AM, Guimarães AL, Poswar FO, Sundararajan D, Basile JR. Plexin-B1 and semaphorin 4D cooperate to promote perineural invasion in a RhoA/ROK-dependent manner. *Am J Pathol* 2012; 180: 1232-1242 [PMID: 22252234 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.009]
- 17 Mu L, Wang J, Chen Y, Li L, Guo X, Zheng S, Jing C. Hypoxia-inducible factor-1 α and semaphorin4D genes involved with tumor-associated macrophage-induced metastatic behavior and clinical significance in colon cancer. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3568-3575 [PMID: 25316231]
- 18 牟林军, 王金申, 郭晓波, 靖昌庆, 李乐平. Sema4D蛋白高表达与结直肠癌血管形成和临床进展的相关性. *中国现代普通外科进展* 2013; 16: 942-946
- 19 Donnard E, Asprino PF, Correa BR, Bettoni F, Koyama FC, Navarro FC, Perez RO, Mariadason J, Sieber OM, Strausberg RL, Simpson AJ, Jardim DL, Reis LF, Parmigiani RB, Galante PA, Camargo AA. Mutational analysis of genes coding for cell surface proteins in colorectal cancer cell lines reveal novel altered pathways, druggable mutations and mutated epitopes for targeted therapy. *Oncotarget* 2014; 5: 9199-9213 [PMID: 25193853]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



面罩吸氧对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的改善效果

黄芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁

黄芹, 武汉市普爱医院外科门诊 湖北省武汉市 430000
乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁, 武汉市普爱医院护理部 湖北省武汉市 430000

黄芹, 主要从事急诊外科护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由黄芹、乐汉娥、穆桂玲、鲁海晟及戴宁共同写作完成。

通讯作者: 乐汉娥, 430000, 湖北省武汉市桥口区解放大道古田三路, 武汉市普爱医院护理部。108547912@qq.com
电话: 027-68831442

收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients

Qin Huang, Han-E Le, Gui-Ling Mu, Hai-Sheng Lu, Ning Dai

Qin Huang, Department of Outpatient Surgery, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Han-E Le, Gui-Ling Mu, Hai-Sheng Lu, Ning Dai, Department of Nursing, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Han-E Le, Department of Nursing, Puai Hospital of Wuhan City, Gutian San Road, Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 108547912@qq.com

Received: 2014-11-06 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To explore the effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients.

METHODS: Ninety-eight esophageal cancer

patients who were treated at our hospital were randomly divided into two groups to receive either face mask oxygen inhalation (observation group) or unilateral nasal catheter oxygen inhalation (control group), with 49 cases in each group. Postoperative changes of $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ and oxygen saturation levels at T1, T2, and T3 time points, rate of postoperative complications and hospital stay were compared for the two groups. The SF-36 scale was used to evaluate quality of life after discharge.

RESULTS: Compared with the control group, PO_2 at T1 and T2 significantly increased ($P < 0.05$), and $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ at other time times and oxygen saturation did not show significant differences ($P > 0.05$) in the observation group. Hospital stay was significantly shorter for the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). All patients in the two group survived and were followed. Compared with the control group, the life quality indexes PF, RP, and RE scores all significantly increased at 6 and 12 mo after discharge ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Face mask oxygen inhalation can better decrease the incidence of postoperative hypoxemia, reduce hospital stay, and improve quality of life in esophageal cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxygen inhalation; Hypoxemia; Esophageal cancer; Quality of life

Huang Q, Le HE, Mu GL, Lu HS, Dai N. Effect of

背景资料

食管癌属于消化科常见恶性肿瘤之一, 临床多采用手术进行治疗, 然风险较大, 且术后出现各种并发症的几率较高, 多与胸部手术操作对于患者的呼吸机循环功能影响显著有关, 患者多由于该症而继发其他脏器衰竭以及肺部急性感染等, 进而危及生命, 食管癌术后吸氧对于预后意义较大。

同行评议者

陈洪, 副教授, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科

□ 研发前沿

临床常采用吸氧疗法来进行动脉血氧含量以及血氧饱和度的提升, 达到使患者吸入的氧气高于大气氧浓度, 从而提高肺泡内的氧分压, 以纠正低氧血症从而在一定程度上降低危重患者的致死率。

different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1121-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1121>

摘要

目的: 探索吸氧方式对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的影响。

方法: 将武汉市普爱医院收治的98例食管癌术后患者作为研究对象, 随机分为面罩吸氧组(简称观察组)以及单侧鼻导管给氧组(简称对照组), 每组各49例。观察两组患者术后T1、T2、T3不同时间段血液中二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、氧分压($p\text{O}_2$)氧饱和度水平的变化; 比较两组患者术后并发症发生率、住院时间。出院后, 采用SF-36评价生活质量。

结果: 与对照组比较, 在T1、T2时间段观察组患者的 $p\text{O}_2$ 升高明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。其余各时间段 $p\text{CO}_2$ 、 $p\text{O}_2$ 以及氧饱和度差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, 观察组患者的住院时间明显延长, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均存活, 且无失访现象, 与对照组比较, 观察组患者随访6、12 mo的生活质量指标PF、RP、RE得分均升高明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 提高生活质量, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吸氧; 低氧血症; 食管癌; 生活质量

核心提示: 本研究通过两种吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 发现, 采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式, 但随着现今生活水平的不断提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故我们在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表, 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响。

黄芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁. 面罩吸氧对食管癌患

者术后低氧血症及生活质量的改善效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1121-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1121>

0 引言

食管癌属于消化科常见恶性肿瘤之一, 临床多采用手术进行治疗, 然风险较大, 且术后出现各种并发症的几率较高, 甚或达到60.00%^[1,2], 多与胸部手术操作对于患者的呼吸机循环功能影响显著有关, 尤以低氧血症较为多见, 患者多由于该症而继发其他脏器衰竭以及肺部急性感染等, 进而危及生命^[3], 可见, 食管癌术后吸氧对于预后意义较大, 但就目前而言, 何种吸氧方式对于食管癌患者更为适宜, 尚无定论, 有鉴于此, 武汉市普爱医院外科门诊将鼻导管给氧以及面罩给氧两种吸氧方式分别作用于食管癌术后患者之中, 对其效果进行评价, 进而探索最佳吸氧方式。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)年龄: 40-75岁; (2)确诊为食管癌, 且择期行根治性切除术者; (3)患者意识清醒, 签署知情同意书。排除标准: (1)有其他恶性肿瘤者; (2)有其他诸如脏器功能衰竭、肝癌、胃癌等恶性肿瘤等严重躯体及抑郁症、精神分裂症等精神疾患者; (3)患者要求退出者。2012-07/2013-07, 根据上述标准将武汉市普爱医院收治的98例食管癌术后患者作为研究对象, 纳入本项目之中。

1.2 方法

1.2.1 研究分组: 根据临床前瞻性原则, 将所有患者随机分为2组, 即: 面罩吸氧组(简称观察组)以及单侧鼻导管给氧组(简称对照组), 每组各49例。所有患者中男58例, 女40例; 年龄: 41-75岁, 平均59.6岁 \pm 2.2岁。两组患者在性别、年龄上比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有较好可比性。

1.2.2 吸氧: 观察组: 予以面罩吸氧, 其中设置氧流量为5 L/min, 并根据患者病情予以对症治疗。对照组: 予以患者单侧鼻导管给氧, 氧流量设置及其他治疗措施均同观察组。

1.2.3 观察指标: 术后低氧血症情况: 观察两组患者术后不同时间段, 如T1 = 术后24 h、T2 = 术后48 h、T3 = 术后72 h, 患者血液中二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、氧分压($p\text{O}_2$)水平、氧

□ 相关报道

既往研究证实, 氧疗的疗效多与氧流量、吸氧方式以及患者的缺氧情况、类型有关, 因此, 在患者情况及类型既定的情况下, 选择适宜的吸氧方式进而改善其低氧血症尤为重要。

表 1 两组患者低氧血症情况比较 ($n = 49$)

分组	pCO ₂			pO ₂			氧饱和度		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
观察组	34.89 ± 2.56 ^a	35.78 ± 2.69 ^a	35.92 ± 2.11 ^a	86.11 ± 4.23 ^a	94.24 ± 2.57 ^a	83.18 ± 1.68 ^a	95.25 ± 5.06 ^a	95.35 ± 2.17 ^a	95.68 ± 3.15 ^a
对照组	31.93 ± 2.77	34.82 ± 3.12	35.13 ± 2.45	72.89 ± 4.18 ^a	79.38 ± 2.55 ^a	82.17 ± 1.47	96.13 ± 5.14	96.41 ± 4.79	96.47 ± 4.47

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 两组患者生活质量比较 (mean ± SD, 分)

分组	随访6 mo			随访12 mo		
	PF	RP	RE	PF	RP	RE
观察组	61.6 ± 11.0 ^a	64.1 ± 13.6 ^a	66.3 ± 16.3 ^a	75.4 ± 12.7 ^a	77.5 ± 11.5 ^a	74.2 ± 13.4 ^a
对照组	53.5 ± 11.6	54.9 ± 15.6	55.4 ± 15.1	61.3 ± 12.8	66.8 ± 11.6	65.2 ± 13.1

^a $P < 0.05$ vs 对照组. PF: 生理机能; RP: 生理职能; RE: 情感职能.

饱和度水平的变化. 术后相关指标: 主要通过观察与比较两组患者术后并发症发生率、住院时间.

1.2.4 随访情况: 患者出院后, 对其进行随访观察半年, 1次/6 mo, 主要通过电话以及门诊随访进行, 采用健康测量量表(Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36)进行生理机能(physical functioning, PF)、生理职能(role physical, RP)、情感职能(role emotional, RE)的评定.

统计学处理 本研究中所有数据均采用SPSS17.0统计学软件进行, 设定 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者低氧血症情况比较 与对照组比较, 在T1、T2时间段观察组患者的pO₂升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 其余各时间段pCO₂、pO₂以及氧饱和度差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后相关指标比较 观察组未发现并发症, 住院时间16.34 d ± 3.23 d, 对照组术后发生并发症1例(2.04%), 住院时间24.05 d ± 4.07 d. 与对照组比较, 观察组患者的住院时间明显延长, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 随访期间两组患者生活质量评价 两组患者均存活, 且无失访现象, 与对照组比较, 观

察组患者随访6、12 mo的生活质量指标PF、RP、RE得分均升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

食管癌患者术后多出现低氧血症, 究其成因多与手术过程中将膈肌进行打开, 以致其术后受损而导致活动受限, 从而出现肺活量减少而引发; 以及该手术时间较长, 开胸后容易出现换气功能障碍, 同时, 加之食管中段手术易于损伤对侧胸膜, 处理不及时则容易影响健侧血气胸, 从而损失呼吸功能, 导致肺膨胀, 在一定程度上加重了肺限制性通气障碍有关^[4-6], 故而, 临床常采用吸氧疗法来进行动脉血氧含量以及血氧饱和度的提升, 达到使患者吸入的氧气高于大气氧浓度, 从而提高肺泡内的氧分压, 以纠正低氧血症^[7,8], 从而在一定程度上降低危重患者的致死率.

既往研究^[9]证实, 氧疗的疗效多与氧流量、吸氧方式以及患者的缺氧情况、类型有关, 因此, 在患者情况及类型既定的情况下, 选择适宜的吸氧方式进而改善其低氧血症尤为重要. 目前, 临床吸氧措施多包括鼻导管法、面罩法两类, 其中前者较为常用, 多以一根长约8-9 cm导管导入鼻腔顶端进行吸氧, 该措施虽具有简单易行、价格低廉的优点, 但是其氧流量一般只能低于6 mL/min, 故而氧

创新点

本研究通过对于两种不同吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 从而探寻安全、适宜的吸氧方式, 同时, 随着现今生活水平的提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故而我们在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表, 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响.

应用要点

采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式.

名词解释

低氧血症: 指血液中含氧不足, 动脉血氧分压(pO_2)低于同龄人的正常下限, 主要表现为血氧分压与血氧饱和度下降; 成人正常动脉血氧分压(pO_2): 83-108 mmHg. 各种原因如中枢神经系统疾患, 支气管、肺病变等引起通气和/或换气功能障碍都可导致缺氧的发生。

浓度仅为40%-50%^[10,11], 且需护士对患者的耳部、鼻翼的皮肤黏膜情况经常观察, 以防止由于导管太紧而导致的皮肤溃烂; 后者则多通过面罩而进行口鼻部给氧, 氧气由下段进行输入, 则面罩侧孔排出废气, 其由于对呼吸道黏膜刺激较小, 故而更适宜张口呼吸的患者^[12], 且就现今关于食管癌术后恢复的研究文献而言, 大多集中于对并发症防治以及规范化治疗之中, 对于低氧血症患者的吸氧方式未见定论^[13]。

鉴于此, 我科通过对于上述两种吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 发现, 采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式, 但随着现今生活水平的不断提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故而在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表^[14,15], 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响, 结果发现, 面罩吸氧组的生活质量的改善较为明显, 由于生活质量受社会因素、躯体因素以及心理等多种因素影响, 此种吸氧方式下生活质量改善较为明显, 究竟机制为何, 目前尚不清楚, 但我们推测可能与该吸氧方式可降低并发症, 缩短患者的住院时间, 从而可较好的降低患者的经济及心理压力, 可在一定程度上改善患者的生理与情感机能有关, 但其确切机制尚待深入探讨。

4 参考文献

- 1 黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆. 食管癌术后肺部并发症的危险因素分析859例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1703-1708
- 2 Haverkort EB, Binnekade JM, de Haan RJ, Busch OR, van Berge Henegouwen MI, Gouma DJ. Suboptimal intake of nutrients after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 1080-1087 [PMID: 22889637 DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.032]
- 3 Touvier M, Druet-Pecollo N, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Fezeu L, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P. Dual association between polyphenol intake and breast cancer risk according to alcohol consumption level: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*

- 2013; 137: 225-236 [PMID: 23132534 DOI: 10.1007/s10549-012-2323-y]
- 4 Schmidt KN, Olson K, Kubrak C, Parliament M, Ghosh S. Validation of the Head and Neck Patient Symptom Checklist as a nutrition impact symptom assessment tool for head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 27-34 [PMID: 22588710 DOI: 10.1007/s00520-012-1483-y]
- 5 肖越英, 赵京莲. 吸氧方式的等效性比较和选择. 护士进修杂志 2009; 24: 1740-1741
- 6 Bassett JK, Severi G, Hodge AM, Baglietto L, Hopper JL, English DR, Giles GG. Dietary intake of B vitamins and methionine and prostate cancer incidence and mortality. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 855-863 [PMID: 22527163 DOI: 10.1007/s10552-012-9954-5]
- 7 Khanna R, Wachsberg K, Marouni A, Feinglass J, Williams MV, Wayne DB. The association between night or weekend admission and hospitalization-relevant patient outcomes. *J Hosp Med* 2011; 6: 10-14 [PMID: 21241035 DOI: 10.1002/jhm.833]
- 8 Roswall N, Larsen SB, Friis S, Outzen M, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Tjønneland A. Micronutrient intake and risk of prostate cancer in a cohort of middle-aged, Danish men. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1129-1135 [PMID: 23519640 DOI: 10.1007/s10552-013-0190-4]
- 9 靳雁, 蔡磊. 不同吸氧方式对食管癌患者术后低氧血症的影响. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2274-2276
- 10 Wright JL, Neuhauser ML, Lin DW, Kwon EM, Feng Z, Ostrander EA, Stanford JL. AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate* 2011; 71: 498-506 [PMID: 20945498 DOI: 10.1002/pros.21267]
- 11 张伟丽, 邓昌丽, 姜景盛. 不同吸氧法预防肺切除术后患者转运途中低氧血症的临床观察. 解放军医学院学报 2014; 35: 840-842
- 12 Crespi EJ, Denver RJ. Roles of stress hormones in food intake regulation in anuran amphibians throughout the life cycle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005; 141: 381-390 [PMID: 16140236 DOI: 10.1016/j.cbpb.2004.12.007]
- 13 Dong YM, Li Y, Ning H, Wang C, Liu JR, Sun CH. High dietary intake of medium-chain fatty acids during pregnancy in rats prevents later-life obesity in their offspring. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 791-797 [PMID: 21111594 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.006]
- 14 段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲. Ivor-Lewis治疗对中下段食管癌的近期疗效及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3821-3825
- 15 Umur AS, Selcuki M, Bursali A, Umur N, Kara B, Vatansever HS, Duransoy YK. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neuroregulating nervous system. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 729-737 [PMID: 22246336 DOI: 10.1007/s00381-011-1673-9]

同行评价

本研究选题实用, 面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 提高生活质量, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

林良庆, 张国阳, 南昌大学研究生院 江西省南昌市 330006

林良庆, 江西省人民医院 江西省南昌市 330006

林良庆, 硕士, 主要从事胃肠外科疾病的研究。

江西省科技厅支撑计划基金资助项目,

No. 20132BBG70054

作者贡献分布: 此课题由揭志刚、曹毅及林良庆设计; 临床操作由揭志刚、刘逸及李正荣完成; 资料收集由林良庆、曹毅及张国阳完成; 论文由林良庆与曹毅完成。

通讯作者: 揭志刚, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科。jiezg123@126.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2014-12-27 修回日期: 2015-01-27

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma

Liang-Qing Lin, Yi Cao, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Guo-Yang Zhang

Liang-Qing Lin, Yi Cao, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Liang-Qing Lin, Guo-Yang Zhang, Graduate School of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Liang-Qing Lin, the People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Science-Technology Foundation of Jiangxi Provincial Department of Science and Technology, No. 20132BBG70054

Correspondence to: Zhi-Gang Jie, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jiezg123@126.com

Received: 2014-12-27 Revised: 2015-01-27

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the application value of omental bursa wash detection in gastric

carcinoma.

METHODS: Omental bursa washes from 78 patients with gastric carcinoma were collected. The expression of carcino-embryonic antigen (CEA) in omental bursa washes was detected by flow cytometry (FCM). Peritoneal lavage cytology (PLC) examinations were also carried out.

RESULTS: The FCM and PLC positive rates of omental bursa washes were 37.1% (29/78) and 11.5% (9/78), respectively, which had a significant difference ($P = 0.001$). The positive rate of omental bursa washes correlated well with the width of tumor, location of lesion, and depth of invasion ($P < 0.05$). The age, gender, differentiation, vessel carcinoma embolus, and area of invasion were not relevant to omental bursa wash detection.

CONCLUSION: FCM can be well used to detect omental bursa washes. The best use of omental bursa wash detection is to assess tumor progression and to predict the emergence of gastric carcinoma micrometastases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasm; Omental bursa washes; Flow cytometry; Peritoneal lavage cytology

Lin LQ, Cao Y, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Zhang GY. Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1125-1129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1125>

背景资料

手术是当前治疗进展期胃癌最有效的手段, 而腹膜微转移则是影响胃癌术后预后的一个重要因素, 准确评估胃癌的腹膜微转移具有重要意义。

同行评议者

王振军, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京朝阳医院普外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

研发前沿

如何及时、准确、快捷地证实胃癌患者已存在腹膜微转移是当前研究的热点。大多数学者主要关注于大腹膜腔的冲洗液检测, 而对小腹膜腔即网膜囊内的研究却较少。

摘要

目的: 初步评估胃癌患者术中网膜囊冲洗液检测的应用价值。

方法: 分析78例胃癌患者的临床资料, 分别收集术中网膜囊冲洗液, 采用流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测网膜囊冲洗液中游离细胞的癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)表达情况, 同时行腹腔冲洗液细胞学(peritoneal lavage cytology, PLC)检查。

结果: 网膜囊冲洗液FCM和PLC的检测阳性率分别为37.1%(29/78)、11.5%(9/78), 两者差异有统计学意义($P = 0.001$)。胃癌网膜囊冲洗液阳性与肿瘤大小、肿瘤部位以及浸润深度密切相关($P < 0.05$), 而与年龄、性别、分化程度、脉管癌栓、侵犯面积无关($P > 0.05$)。

结论: FCM可作为网膜囊冲洗液的快速检测手段, 网膜囊冲洗液检测可评估肿瘤的进展情况, 对预测腹膜微转移有一定的价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肿瘤; 网膜囊冲洗液; 流式细胞术; 腹腔冲洗液细胞学

核心提示: 本研究通过78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液的检测了解其冲洗液游离细胞癌胚抗原表达情况, 同时行冲洗液细胞学检查, 总结其与临床病理资料的关系, 以协助临床诊断及指导治疗。

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳. 网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1125-1129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1125>

相关报道

我国学者张贤坤等对流式细胞术(flow cytometry, FCM)在胃癌腹腔冲洗液作了深入研究, 将FCM应用到胃癌腹腔灌洗液中检测腹腔游离癌细胞(exfoliated cancer cell, ECC), 阳性率可达到40%以上, 说明了FCM检测网膜囊冲洗液癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)是可行的。

网膜囊内的研究却较少。本研究通过78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液的检测了解其冲洗液游离细胞癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)表达情况, 同时行冲洗液细胞学检查, 总结其与临床病理资料的关系, 以协助临床诊断及指导治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 选2012-03/2013-09收治于南昌大学第一附属医院普外科拟行手术的胃癌患者78例, 其中男36例, 女42例, 年龄29-79岁, 所有患者均需符合以下标准: (1)术前经病理证实是胃癌, 并经腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)定位肿瘤位置, 临床分期为II-III期(AJCC胃癌TNM分期第七版)的可切除肿瘤; (2)无严重器质性疾病, 能耐受整个手术; (3)术前未行新辅助治疗, 如放、化疗或免疫治疗; (4)无其他恶性肿瘤病史或手术史; (5)手术采用传统开腹方式或手辅助腹腔镜技术进行, 均按D2淋巴结清扫施行胃癌根治术。

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 在开腹后, 将横结肠提起, 于横结肠中部打开胃结肠韧带进入网膜囊, 往里面注入无菌生理盐水250 mL, 轻轻搅动后, 立即抽吸网膜囊内的冲洗液, 平均分成两份, 一份送至细胞室行腹水脱落细胞学检查, 另一份立刻离心(1500 r/min), 离心5 min后取沉淀, 6 h内进行流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测。

1.2.2 脱落细胞检测: 网膜囊冲洗液经离心(1600 r/min)10 min后, 取其沉渣制作薄片, Papanicolau法染色后由经验丰富的细胞学医师阅片查找癌细胞, 运用显微摄影扫描制图报告。

1.2.3 FCM检测: 细胞悬液于300目滤网过滤, 调整细胞浓度至 1×10^6 个/mL, 分别加入单克隆抗体CEA-FITC(ab106739)和同型对照IgG1-FITC(ab91356)(均购自Abcam公司)。详细操作按说明书进行, 并按张贤坤等^[3]操作流程判定检测结果。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用连续性校正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

78例胃癌网膜囊冲洗液中, 腹腔冲洗液细胞学

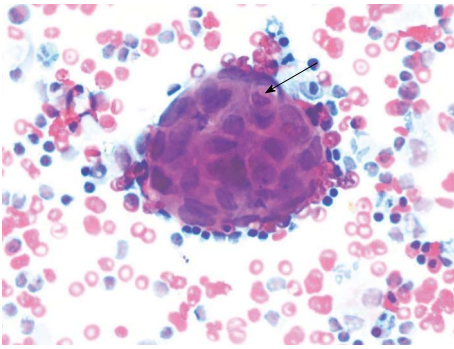


图 1 网膜囊冲洗液PLC检测结果阳性(+). PLC: 腹腔冲洗液细胞学. 箭头指向处为癌细胞.

(peritoneal lavage cytology, PLC)(图1)检测阳性率为11.5%(9/78), FCM检测阳性率为37.1%(29/78)(图2), 两种检测方法比较差异有统计学意义($P<0.05$). 网膜囊冲洗液阳性与胃癌临床病理特点对比如表1. 从表1看出, 两种检测方法均提示网膜囊冲洗液阳性与肿瘤大小、肿瘤部位以及浸润深度有关($P<0.05$), 而与年龄、性别、分化程度、脉管癌栓、侵犯面积等因素无关($P>0.05$). 另外, 网膜囊冲洗液运用FCM法检测阳性率与肿瘤分期、淋巴结转移有关联($P<0.05$), 而PLC法检测却提示无关联($P>0.05$), 可能是检测手段的系统误差所导致.

3 讨论

胃癌恶性程度极高, 是全球第二大导致患者死亡的恶性肿瘤, 其早期诊断及治疗是提高疗效的关键, 腹膜转移或复发是胃癌术后治疗失败的主要原因.

根据“种子-土壤”学说^[4], 腹腔游离癌细胞(exfoliated cancer cell, ECC)是形成腹膜转移或复发的先决条件, 是影响胃癌预后的重要因素之一, 所以, 对ECC的检测意义重大. 由于网膜囊是一个半封闭的潜在小间隙, 受游离腹腔的影响较小, 同时与原发灶距离较近, ECC相对浓度较高, 有利于检测, 这样我们选择网膜囊冲洗液检测是合理并有效的. 目前, ECC检测方法较多, 其中PLC一直被认为是检测ECC的金标准, 但其对微量癌细胞检测敏感性较低, 一般在21%-30%^[5], 且有较高的漏诊率. 近年来, 由于分子生物学技术的不断发展, 采用RT-PCR方法检测ECC水平, 是当前较好的方法, Koder等^[6]运用定量RT-PCR方法检测胃癌患者腹腔冲洗液

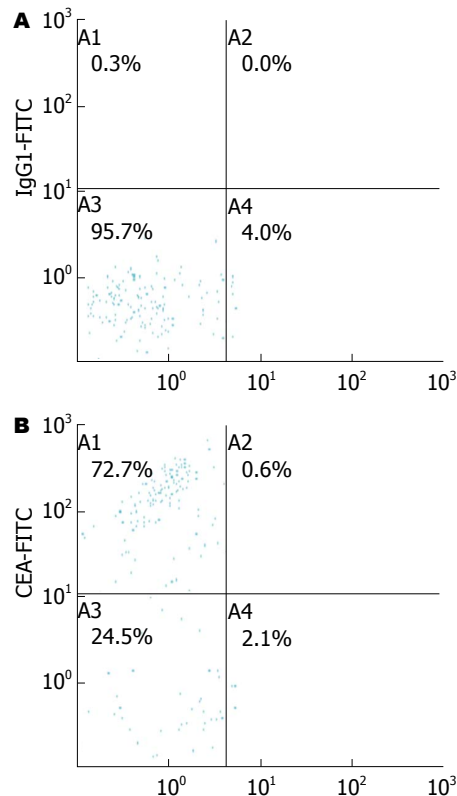


图 2 网膜囊冲洗液FCM检测结果阳性. A: 标记同型对照 IgG1-FITC; B: 标记CEA-FITC. FCM: 流式细胞术; CEA: 癌胚抗原.

的CEA mRNA水平, 证实其敏感度及特异度(80%, 94%)均高于PLC(56%, 91%). 但由于其操作步骤复杂、费时、费用高等不利因素, RT-PCR在临床推广方面存在一定的局限性. 而应用FCM检测ECC, 则可回避以上两种方法的不足, 临床应用也较容易开展. 因此, 我们选择用FCM检测胃癌患者网膜囊冲洗液的CEA表达. FCM在疾病诊断及质量控制方面已经非常成熟, 尤其在血液疾病诊断方面. 在20世纪90年代, Tamai等^[7,8]对于FCM在胃癌的诊疗方面的应用作了大量的研究, 证实FCM可以检测新鲜胃癌细胞表达CEA, 同时CEA可作为判定胃癌预后的一个重要指标. 我国学者张贤坤等^[3,9]对此也作了深入研究, 他们将FCM应用到胃癌腹腔灌洗液中检测ECC, 阳性率可达到40%以上, 这也说明了FCM检测网膜囊冲洗液CEA是可行的.

本研究中胃癌网膜囊冲洗液采用FCM方法检测阳性率为37.1%(29/78), PLC检测阳性率为11.5%(9/78), 两种检测方法比较差异有统计学意义($P<0.05$), 证实检测胃癌网膜囊冲洗液中FCM优于PLC. 另外, 研究中PLC检测

创新点

本文比较网膜囊冲洗液应用流式细胞仪检查CEA阳性表达细胞与肿瘤脱落细胞学检查的效果与临床病理的相关, 提示流式细胞仪CEA阳性表达细胞检查有较高的检出率与临床病理相关性, 为指导选择性网膜囊切除提供理论依据.

应用要点

FCM可作为网膜囊冲洗液的快速检测手段, 网膜囊冲洗液检测可评估肿瘤的进展情况, 对预测腹膜微转移有一定的价值.

■名词解释

流式细胞术 (FCM): 是一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行定量分析和分选的检测手段, 他可以高速分析上万个细胞, 并能同时从一个细胞中测得多个参数, 与传统的荧光镜检查相比, 具有速度快、精度高、准确性好等优点, 成为当代最先进的细胞定量分析技术。

表 1 78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液使用FCM和PLC两种方法检测的阳性数分别与胃癌临床病理结果的关系

项目	<i>n</i>	FCM(+)	<i>P</i> ¹ 值	PLC(+)	<i>P</i> ² 值
<i>n</i>	-	29	-	9	-
性别			0.320		0.494
男	36	16		3	
女	42	13		6	
年龄(岁)			0.753		0.469
60	30	10		2	
>60	48	19		7	
肿瘤大小(cm)			0.002		0.027
5	41	8		1	
>5	37	21		8	
肿瘤部位 ³			0.000		0.011
胃前壁	44	6		1	
胃后壁	34	23		8	
分化程度			0.449		0.076
低分化	27	8		6	
中高分化	51	21		3	
Lauren's分类			0.332		0.504
肠型	47	20		4	
弥漫型/混合型	31	9		5	
Borrmann分型			0.081		0.814
I + II	11	1		2	
III+IV	67	28		7	
浸润深度			0.000		0.000
T1	18	0		0	
T2	10	1		0	
T3	36	18		2	
T4	14	10		7	
淋巴结转移			0.037		0.108
N0+N1	23	4		0	
N2+N3	55	25		9	
临床分期			0.023		0.461
I + II 2	21	3		1	
III3+IV4	57	26		8	
脉管癌栓及癌结节			0.082		0.112
有	15	9		4	
无	63	20		5	
侵犯面积(cm ²)			0.809		0.079
10	43	17		2	
>10	35	12		7	

¹采用FCM方法检测的*P*值; ²采用PLC方法检测的*P*值; ³肿瘤位于胃大、小弯处时则以占胃前、后壁所占面积较大者为准。PLC: 腹腔冲洗液细胞学; FCM: 流式细胞术。

的阳性率仅为11.5%, 与Bonenkamp等^[10]对胃癌腹腔冲洗液脱落细胞检测阳性率为28.6%相差较大, 可能是由于本研究只探讨网膜囊冲洗液的检测价值, 而未对左上腹、Douglas窝等部位的脱落癌细胞进行研究, Homma等^[11]关于多个部位的腹腔灌洗可增加胃癌脱落细

胞检测的阳性率的研究正好说明了上述差异的原因。

我们发现胃后壁肿瘤网膜囊冲洗液阳性率明显高于胃前壁肿瘤($P<0.05$), 特别是肿瘤浸润至浆、肌层者(与浸润深度有关), 主要是胃后壁更接近于网膜囊前壁, 按照“种子-土

壤”学说观点,胃后壁肿瘤癌细胞更容易种植于网膜囊内,这也为在胃癌根治性切除术中行网膜囊切除提供了事实依据。目前对是否行网膜囊完整切除尚存在争议^[12-15],我们认为对网膜囊冲洗液阳性者有必要行网膜囊完整切除,网膜囊切除了费时、增加出血外,其短期效果与未行网膜囊切除者无明显差异,至于其远期疗效还需进一步观察,Fujita等^[16]用临床研究的中期数据说明了在缺乏确凿的循证医学证据之前,我们不能忽视网膜囊切除的应用价值。

对于网膜囊冲洗液阳性者,临床工作者有必要对其进行干预治疗,目前临床上较常用的方法是行术中或术后腹腔内化疗,这对提高胃癌患者的生存率及治愈率具有重要的意义。由于本研究样本量相对较少,随访数据尚在完善中,远期应用价值尚需多中心的随机对照研究加以论证。同时,网膜囊冲洗液的检测手段还有待于进一步提高,更快捷、更准确、更经济的检测方法一直是我们研究追求的目标。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 刘振芳, 韩晓鹏, 刘宏斌, 朱万坤, 苏琳. 胃癌术中腹腔游离癌细胞检测方法的对比研究. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 803-807
- 3 张贤坤, 刘宏斌, 苏琳, 朱万坤, 韩晓鹏. 流式细胞术检测胃癌术中腹腔冲洗液CEA的临床意义. *临床军医杂志* 2011; 39: 1069-1072
- 4 Sugarbaker PH, Averbach AM. Krukenberg syndrome as a natural manifestation of tumor cell entrapment. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 163-191 [PMID: 8849950 DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_11]
- 5 Ribeiro U. Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma (Br J Surg 2006; 93: 325-331). *Br J Surg* 2006; 93: 1304-1305; author reply 1305 [PMID: 16983745 DOI: 10.1002/bjs.5613]
- 6 Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Kato T, Tatematsu M. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2002; 235: 499-506 [PMID: 11923605 DOI: 10.1097/00000658-200204000-00007]
- 7 Tamai M, Tanimura H, Yamaue H, Iwahashi M, Tsunoda T, Tani M, Noguchi K, Hotta T, Arii K. Expression of carcinoembryonic antigen in fresh human gastric cancer cells assessed by flow cytometry. *J Surg Oncol* 1993; 52: 176-180 [PMID: 8441276 DOI: 10.1002/jso.2930520312]
- 8 Tamai M, Tanimura H, Yamaue H, Iwahashi M, Tsunoda T, Tani M, Noguchi K, Mizobata S, Hotta T, Arii K. Clinical significance of quantitative analysis of carcinoembryonic antigen assessed by flow cytometry in fresh human gastric cancer cells. *Cancer Lett* 1995; 90: 111-117 [PMID: 7736445 DOI: 10.1016/0304-3835(95)03695-5]
- 9 张贤坤, 刘宏斌, 苏琳, 赵宏伟. 流式细胞术检测胃癌患者腹腔冲洗液游离癌细胞的变化. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 2368-2371
- 10 Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674 [PMID: 8689216 DOI: 10.1002/bjs.1800830526]
- 11 Homma Y, Ushida S, Yamada M, Kobayashi H, Suzuki K. Positive peritoneal washing cytology in multiple cavities can predict poor prognosis of advanced gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 455-460 [PMID: 19847567 DOI: 10.1245/s10434-009-0764-2]
- 12 Yamamura Y, Ito S, Mochizuki Y, Nakanishi H, Tatematsu M, Kodera Y. Distribution of free cancer cells in the abdominal cavity suggests limitations of bursectomy as an essential component of radical surgery for gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2007; 10: 24-28 [PMID: 17334714 DOI: 10.1007/s10120-006-0404-5]
- 13 Eom BW, Joo J, Kim YW, Bae JM, Park KB, Lee JH, Ryu KW, Kook MC. Role of bursectomy for advanced gastric cancer: result of a case-control study from a large volume hospital. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1407-1414 [PMID: 24119717 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.013]
- 14 Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Kaiga T, Mihara Y, Funada T, Tamegai H, Takayama Y, Yoshida N, Takayama T. D2 gastrectomy with versus without bursectomy for gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 222-226 [PMID: 22892432 DOI: 10.1097/COC.0b013e31825eb734]
- 15 Hundahl SA. The potential value of bursectomy in operations for trans-serosal gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2012; 15: 3-4 [PMID: 22160297 DOI: 10.1007/s10120-011-0121-6]
- 16 Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, Miyashiro I, Iijima S, Kimura Y, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2012; 15: 42-48 [PMID: 21573917 DOI: 10.1007/s10120-011-0058-9]

同行评价

该研究提示网膜囊内脱落细胞学检查阳性高与标准根治手术的重要性,资料较完整可靠,提出的问题可供临床医师参考使用,具有一定价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响

许国彩, 赞梅

□背景资料

胃癌作为最常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 对人类的健康构成重大威胁。目前, 胃癌早期诊断较为困难, 发现时患者多已至晚期, 失去最佳手术时机, 化疗成为最为重要的治疗手段之一, 然而化疗方案各异, 疗效区别较大, 值得进一步深入研究。

许国彩, 青海省人民医院消化科 青海省西宁市 810000
赞梅, 青海省人民医院肿瘤科 青海省西宁市 810000
许国彩, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。
作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作
许国彩与赞梅共同完成。

通讯作者: 许国彩, 主治医师, 810000, 青海省西宁市共和路2号, 青海省人民医院消化科. xuguocai123@yeah.net
电话: 0971-8177911

收稿日期: 2014-12-09 修回日期: 2015-01-07

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life

Guo-Cai Xu, Mei Zan

Guo-Cai Xu, Department of Gastroenterology, Qinghai Province People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Mei Zan, Department of Oncology, Qinghai Province People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Guo-Cai Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Qinghai Province People's Hospital, 2 Gonghe Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. xuguocai123@yeah.net

Received: 2014-12-09 Revised: 2015-01-07

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the curative efficacy of Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar in the treatment of patients with advanced gastric cancer (AGC) as well as the effect on the immune function and quality of life.

METHODS: One hundred and fifty AGC patients were randomly and equally divided into two groups: a control group and an observation group. The control group was treated with Endostar in combination with FOLFOX regimen, and the observation group was treated with Shenqi Fuzheng injection on the basis of treatment in the control group. The curative efficacy, toxic side effects, immune function and quality of life were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy between the observation group and the control group had no significant difference (62.7% vs 56.0%, $P > 0.05$). Serum levels of tumor supplied group of factor (TSGF), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and carcino-embryonic antigen (CEA) in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($49.37 \text{ U/mL} \pm 3.24 \text{ U/mL}$ vs $54.46 \text{ U/mL} \pm 4.33 \text{ U/mL}$, $3.27 \text{ U/mL} \pm 2.36 \text{ U/mL}$ vs $8.34 \text{ U/mL} \pm 2.12 \text{ U/mL}$, $0.41 \text{ ng/mL} \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ vs $0.48 \text{ ng/mL} \pm 0.17 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$). Compared to the control group, the incidences of myelosuppression and neutropenia in the observation group were significantly decreased, and the immune function and quality of life were significantly improved after treatment (24.0% vs 44.0%, 21.3% vs 44.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for AGC is effective, and can significantly improve the immune function and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

□同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科

reserved.

Key Words: Shenqi Fuzheng injection; Endostar; Advanced gastric cancer; Immune function; Quality of life

Xu GC, Zan M. Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1130-1135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1130>

摘要

目的: 探讨参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)治疗中晚期胃癌疗效、不良反应及对患者免疫功能和生活质量的影响, 为临床治疗中晚期胃癌提供临床依据。

方法: 收集青海省人民医院2009-10/2013-10收治的150例中晚期胃癌患者, 随机将其分为对照组与观察组各75例。对照组给予恩度和FOLFOX方案治疗, 观察组在对照组基础上给予参芪扶正注射液治疗, 观察并比较两组患者疗效、不良反应及对患者免疫功能和生活质量的影响。

结果: 观察组与对照组的治療有效率分別比較无统计学差异(62.7% vs 56.0%, $P>0.05$), 观察组治疗后肿瘤相关物质群(tumor supplied group of factors, TSGF)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)血清水平均显著低于对照组患者, 差异均具有统计学意义($49.37 \text{ U/mL} \pm 3.24 \text{ U/mL}$ vs $54.46 \text{ U/mL} \pm 4.33 \text{ U/mL}$, $3.27 \text{ U/mL} \pm 2.36 \text{ U/mL}$ vs $8.34 \text{ U/mL} \pm 2.12 \text{ U/mL}$, $0.41 \text{ ng/mL} \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ vs $0.48 \text{ ng/mL} \pm 0.17 \text{ ng/mL}$, 均 $P<0.05$)。观察组患者在骨髓抑制及中性粒细胞减少方面显著低于对照组患者, 差异具有统计学意义(24.0% vs 44.0%, 21.3% vs 44.0%, 均 $P<0.05$), 两组患者其他方面不良反应无显著统计学差异。观察组患者免疫功能与生活质量均显著提高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

结论: 参芪扶正注射液联合恩度治疗晚期胃癌疗效确切, 不良反应降低, 患者免疫功能与生活质量得到显著提高, 值得临床上进一步研究。

关键词: 参芪扶正注射液; 恩度; 晚期胃癌; 免疫功能; 生活质量

核心提示: 参芪扶正注射液与重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)联合治疗晚期胃癌患者, 疗效可靠, 患者血清肿瘤标志物水平显著降低, 免疫功能显著改善, 生活质量显著提高, 在临床上具有较大的应用价值, 值得进一步深入研究。

许国彩, 赞梅. 参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1130-1135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1130>

0 引言

近年来, 胃癌作为最常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率有逐渐升高的趋势, 给人类生命健康带来重大威胁^[1]。此外, 早期胃癌患者无典型症状, 其初诊时多已发展至中晚期, 患者失去最佳的根治手术时机, 化疗成为最主要的临床治疗手段之一^[2]。然而, 临床上常用的化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时会给机体带来十分复杂的不良反应。近年来, 重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)作为一种新的肿瘤靶向治疗药物, 其疗效显著、不良反应较小, 在胃癌治疗领域逐渐得到应用, 但相关研究较少^[3]。此外, 参芪扶正注射液有改善患者免疫力, 增强其对肿瘤杀伤作用的功能。本研究旨在通过研究参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效及其对患者免疫功能和生活质量的影响, 为临床治疗提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青海省人民医院2009-10/2013-10收治的150例胃癌患者, 所有患者均经病理学与细胞学检查证实, 均处于中晚期胃癌。排除伴有胃穿孔、消化系出血及梗阻性黄疸等严重并发症的患者; 排除颅内转移或严重心、肝、肺等疾病患者。将患者随机分为对照组75例和观察组75例。对照组患者男性38例, 女37例, 年龄43-77岁, 平均年龄 $57.9 \text{ 岁} \pm 17.9 \text{ 岁}$; 病理类型, 低分化腺癌35例, 高分化腺癌20例, 印戒细胞癌12例, 黏液腺癌8例; 观察组患者男性36例, 女性39例, 年龄45-78岁, 平均年龄 $57.3 \pm 15.4 \text{ 岁}$, 病理类型, 低分化腺癌33例, 高分化腺癌18例, 印戒细胞癌14例, 黏液腺癌10例。两组患者

研究背景 胃癌发病率与死亡率均较高, 疗效显著并且不良反应较少的治疗手段一直是胃癌研究的热点问题之一。对于大部分晚期胃癌患者而言, 化疗是最为有效的治疗手段, 然而, 其疗效及不良反应因化疗方案不同而呈现出巨大差异。因此, 化疗方案的制定与选择对于提高胃癌疗效与降低不良反应具有重要意义。

■ 相关报道

目前, FOLFOX 方案治疗晚期胃癌疗效较好并逐渐推广应用。重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)是一种血管内皮抑素, 可以通过抑制血管生成而抑制肿瘤生长, 联合应用在多种肿瘤治疗中显著提高了化疗疗效。参芪扶正注射液是一种中药制剂, 在提高患者免疫力与肿瘤治疗疗效及降低化疗不良反应方面具有重要意义。

表 1 两组患者近期疗效比较 (n = 75)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
对照组	8	34	16	10	56.0
观察组	10	37	21	7	62.7
χ^2 值					0.69
P值					0.41

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 恶化。

在性别、年龄、病理类型及病情发展方面的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。患者均知情同意。研究中所用药品如下: 奥沙利铂(南京制药厂有限公司, 国药准字H20000686); 亚叶酸钙(悦康药业集团有限公司, 国药准字H20044159); 5-氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司, 国药准字H20050511); 重组人血管内皮抑制素(商品名为恩度, 山东先声麦得津生物制药有限公司, 国药准字080S52008); 参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂, 国药准字90960Z195)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规FOLFOX化疗方案治疗, 奥沙利铂注射用量为 85 mg/m^2 , 静脉滴注, 1次/d, 亚叶酸钙注射用量 200 mg/m^2 , 静脉滴注, 1次/d; 5-氟尿嘧啶注射用量为 400 mg/m^2 , 1次/d, 静脉推注, 用药第3天注射量增加至 600 mg/m^2 , 治疗3 wk为1个疗程。对照组在常规化疗基础上给予重组人血管内皮抑制素同时治疗, 7.5 mg/m^2 静脉滴注, 1次/d, 2 wk为一个疗程。观察组在对照组治疗基础上给予联合参芪扶正注射液治疗, 静脉滴注250 mL, 1次/d, 2 wk为一个疗程。

1.2.2 疗效判定: 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价两组患者近期疗效^[4]: 肿瘤病变完全消失, 并至少维持4 wk以上为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶最大直径总和减少达50%以上, 并至少维持4 wk上, 无新发病灶出现为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $<50\%$, 无新病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增大25%以上或出现新病灶为恶化(progressive disease, PD)。治疗总有效 = CR+PR。

1.2.3 观察指标: 两组患者治疗前后, 使用酶联免疫吸附试验检测患者血清中肿瘤相关物质

群(tumor supplied group of factors, TSGF)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)及电化学发光法检测糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)等相关肿瘤标志物血清水平, 试剂盒均购自上海研卉生物科技有限公司。依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准, 进行NSCLC患者的不良反应评估, III度与IV度为严重不良反应。流式细胞术检测T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)和B淋巴细胞亚群($CD3^+CD19^+$)。采用健康测量量表(Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36量表)进行生活质量评价, 评分越高, 生活质量越高, 比较两组患者生活质量。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 对照组与观察组患者近期治疗有效率分别为56.0%与62.7%, 两组相比, 治疗有效率差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 两组患者治疗前TSGF、CA72-4及CEA水平相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组与观察组患者治疗后TSGF、CA72-4及CEA水平相对治疗前均有所下降, 均 $P<0.05$, 差异均具有统计学意义。两组患者治疗后肿瘤标志物水平比较, 观察组相对于对照组下降程度更为显著, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者不良反应比较 两组患者在血红蛋白减少、血小板减少、胃肠道反应、手足综合征以及肝功能损害等不良反应方面无统计学差异($P>0.05$); 观察组患者 I - II度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著低于对照

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	TSGF(U/mL)	CA72-4(U/mL)	CEA(ng/mL)
对照组			
治疗前	87.62 \pm 5.14	38.87 \pm 10.23	9.97 \pm 2.17
治疗后	54.46 \pm 4.33 ^a	8.34 \pm 2.12 ^a	0.48 \pm 0.17 ^a
观察组			
治疗前	86.75 \pm 6.36	37.96 \pm 11.37	9.39 \pm 2.88
治疗后	49.37 \pm 3.24 ^{ac}	3.27 \pm 2.36 ^{ac}	0.41 \pm 0.24 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. TSGF: 肿瘤相关物质群; CEA: 癌胚抗原. CA72-4: 糖链抗原72-4.

表 3 两组患者不良反应比较 (n)

不良反应	对照组		观察组	
	I - II度	III-IV度	I - II度	III-IV度
中性粒细胞减少	33	10	16 ^a	7
血红蛋白减少	32	8	28	9
血小板减少	30	14	33	12
骨髓抑制	33	9	18 ^a	6
胃肠道反应	30	6	33	8
手足综合征	21	8	19	4
肝功能损害	11	6	9	7

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 4 两组患者免疫功能比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD19 ⁺ (%)
对照组				
治疗前	43.7 \pm 8.6	27.6 \pm 8.8	1.27 \pm 0.36	20.7 \pm 6.6
治疗后	30.2 \pm 7.3 ^a	18.8 \pm 5.3 ^a	0.82 \pm 0.31 ^a	17.2 \pm 5.3 ^a
观察组				
治疗前	44.2 \pm 7.9	28.2 \pm 7.9	1.24 \pm 0.39	20.2 \pm 5.9
治疗后	39.6 \pm 7.3 ^{ac}	24.6 \pm 4.7 ^{ac}	1.06 \pm 0.33 ^{ac}	18.1 \pm 5.1 ^a

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组患者免疫功能比较 两组患者T淋巴细胞与B淋巴细胞亚群较用药前均显著降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组用药后其T淋巴细胞亚群显著高于对照组患者用药后水平, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$). 两组患者用药后B淋巴细胞亚群差异无显著统计学意义(表4).

2.5 两组患者生活质量比较 观察组患者治疗前后在躯体功能、总的健康、活力、社会功能

机心理卫生方面的评分均显著高于对照组患者, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$). 两组患者治疗后在躯体角色方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5).

3 讨论

近年来, 我国胃癌患病率呈现高发态势, 并且因为其症状不明显, 早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者胃癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机^[5]. 此外, 患者接受手

■创新点

恩度作为一种良好的抑制血管生成药物, 在肿瘤治疗中具有重要作用, 联合应用可以显著提高化疗疗效. 目前, 关于恩度在胃癌治疗中的报道较少. 参芪扶正注射液可以有效提高患者免疫力, 不但可以提高肿瘤治疗疗效, 还可以显著降低化疗对患者的不良反应. 参芪扶正注射液联合恩度应用在胃癌治疗中尚未见报道. 本研究则研究了二者治疗胃癌疗效及对患者免疫功能与生活质量的影响, 为临床提供一定依据.

应用要点
参芪扶正注射液联合恩度治疗晚期胃癌疗效确切, 不良反应降低, 患者免疫功能与生活质量得到显著提高, 值得临床上进一步研究。

表 5 两组患者生活质量比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	躯体功能	躯体角色	机体疼痛	总的健康	活力	社会功能	情绪角色	心理卫生
对照组								
治疗前	65.1 \pm 12.1	58.3 \pm 10.2	66.2 \pm 12.3	65.4 \pm 7.3	65.4 \pm 12.3	60.4 \pm 17.3	66.5 \pm 12.3	63.1 \pm 14.3
治疗后	54.3 \pm 11.5 ^a	57.2 \pm 12.1	51.7 \pm 11.3 ^a	52.9 \pm 8.4 ^a	51.4 \pm 11.3 ^a	53.1 \pm 14.1 ^a	50.3 \pm 11.9 ^a	51.4 \pm 13.2 ^a
观察组								
治疗前	66.2 \pm 11.3	59.1 \pm 11.3	67.5 \pm 13.1	65.7 \pm 8.2	65.1 \pm 13.1	60.5 \pm 19.8	66.7 \pm 12.9	63.3 \pm 13.6
治疗后	58.6 \pm 10.2 ^{ac}	57.3 \pm 12.4	52.2 \pm 10.4 ^a	59.3 \pm 8.4 ^{ac}	57.2 \pm 10.5 ^{ac}	54.4 \pm 15.1 ^{ac}	57.2 \pm 11.4 ^{ac}	59.5 \pm 12.1 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。

术治疗后, 仍然有50%出现复发并发展为中晚期胃癌, 出现转移。目前, 临床上针对晚期胃癌尚无十分有效治疗方法, 主要以化疗为主。然而, 化疗往往具有较大的不良作用, 尤其是给患者的免疫功能带来较大的损害, 使患者生活质量显著下降^[6]。因此选择疗效确切、不良作用小并且提高患者免疫功能的治疗方案成为当前胃癌治疗关注的重点问题。

FOLFOX作为常规治疗方案应用于胃癌治疗已经在临床上得到广泛应用, 杨子鑫等^[7]报道, FOLFOX方案治疗胃癌疗效优于FLP方案, 并且患者可以耐受其不良作用。然而, 赵丽莉等^[8]研究发现, FOLFOX方案疗效仍然有待提高, 并且不良反应仍然较大, 需要进一步优化。恩度作为我国自主开发的一种新的抗肿瘤药物, 其可以结合于内皮细胞上, 不但抑制内皮细胞迁移还能促进内皮细胞凋亡, 从而达到抑制肿瘤血管生成并治疗肿瘤的目的^[9]。相关研究^[10]表明, 恩度联合常规化疗疗效显著升高, 患者血清肿瘤抗原显著降低, 是一种新的值得推广的中晚期胃癌治疗方案。本研究中, 对照组患者采用恩度联合FOLFOX方案治疗, 其治疗有效率高达56.0%, 与文献报道较为一致^[11]。然而, 恩度联合治疗也带来了较大的不良反应, 尤其在骨髓抑制方面更为显著^[10], 本研究中也得到了相似结果。

参芪扶正注射液, 参芪扶正注射液的主要成分为党参、黄芪, 与化疗药物合用时具有一定的增效作用, 还能增强机体免疫力, 近年来, 在多种实体瘤的辅助治疗中取得了良好的效果^[12]。研究^[13]显示, 参芪扶正注射液能够调节在肿瘤免疫中发挥重要作用的细胞因子白介素(interleukin, IL)-12和目前发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor α , TNF- α), 从而调节机体的免疫功能。然而, 到目前为止, 尚未见参芪扶正注射液联合恩度治疗胃癌的报道。因此, 本研究中采用二者联合FOLFOX方案治疗中晚期胃癌患者, 结果表明, 相比恩度联合FOLFOX方案, 其治疗有效率高达62.7%, 但差异无统计学意义; 其血清肿瘤标志物却显著降低。表明参芪扶正注射液联合恩度治疗在治疗中晚期胃癌时疗效有一定程度的提高, 这可能与参芪扶正注射液对化疗有一定的增效作用相关。此外, 张燕等^[14]报道, 参芪扶正注射液治疗结直肠癌时可以显著降低化疗不良反应。本研究中发现, 二者联合治疗后患者中性粒细胞减少症及骨髓抑制等不良反应降低显著, 患者T细胞亚群显著升高, B细胞亚群无显著变化, 免疫功能得到显著升高, 这可能与参芪扶正注射液减少化疗对患者造血和免疫功能的损伤相关^[15]。

除了遭受病症本身的折磨, 癌症患者同样还在遭受化疗不良反应所带来的痛苦, 如肝功能损害、胃肠道反应及骨髓抑制等, 可能导致其生活质量显著下降。随着现代医学的发展, 临床上不但追求疗效的提高, 同样追求患者生活质量的改善, 尤其是癌症并不能被完全治愈的情况下, 患者生活质量成为评价临床治疗方案的重要指标之一。按中医辨证分型, 化疗不良反应造成的机体损害多属于脾胃亏损, 因此健脾益胃成为降低不良反应并改善生活质量的重要手段。参芪扶正注射液补脾、补气并且益肺, 刘怀民等^[16]报道参芪扶正注射液可以有效改善恶性肿瘤患者生活质量。本研究还发现, 相比恩度与化疗方案, 参芪扶正注射液联合治疗可以使患者生活质量显著提高。这可能与其降低患者化疗不良反应并且改善其免疫功能

相关。

总之, 参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效显著、并且在一定程度上降低患者化疗不良反应、改善患者免疫功能和生活质量, 具有较好的应用前景, 值得进一步深入探讨。

4 参考文献

- 1 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
- 2 沈婕, 何胜利, 孙贤俊, 朱晓娟, 高勇. 老年晚期胃癌患者卡培他滨节律化疗的临床疗效. 肿瘤 2010; 30: 788-790
- 3 黄莉. 重组人血管内皮抑制素注射液对中、晚期胃癌的疗效及对血清基质金属蛋白酶-14水平的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 4280-4281
- 4 侯毅斌, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 张晖, 杨薇, 吴薇. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性. 中国医学科学院学报 2008; 30: 448-454
- 5 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
- 6 邓建良, 谈华阳, 王维民, 周炎, 许春妮, 张国强. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂体外干预人胃癌细胞生长的研究. 实用临床医药杂志 2014; 18: 42-45
- 7 杨子鑫, 王龙, 王玉栋, 左静, 刘巍, 王淑琴, 王玉华, 刘风玲, 魏素菊. FOLFOX4与FLP方案用于食管胃

结合部癌和远端胃癌辅助化疗的比较. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 719-724

- 8 赵丽莉, 张彤, 付培德, 王瑞峰, 陶娜, 刘累, 庄丽维. 胎盘多肽注射液联合化疗改善胃癌患者生活质量的临床研究. 哈尔滨医科大学学报 2014; 48: 310-313
- 9 范强, 赵涤非, 张福正. 重组血管内皮抑素对晚期胃癌患者血清MMP-7和MMP-14的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 1541-1542
- 10 张治国, 薛慧婧, 宋仕茂, 骆志国. 恩度联合FOLFOX4方案对中晚期胃癌的临床疗效及血清肿瘤抗原变化水平分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1021-1023
- 11 余飞龙. 恩度联合FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响. 浙江中西医结合杂志 2014; 24: 391-392, 403
- 12 郑永法, 徐慧琳, 戈伟. 参芪扶正注射液联合Fo1Fox4方案与Fo1Fox4方案对晚期胃癌患者疗效影响分析. 中国医药导报 2014; 11: 79-82
- 13 刘莉, 丁乾, 戴小芳, 赵燕霞, 柯阳, 伍钢. 参芪扶正注射液对胸部肿瘤放疗患者血浆细胞因子网络调控作用. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 1082-1085
- 14 张燕, 郭伶俐, 赵士鹏, 蔡建辉. 参芪扶正注射液联合手术后化疗治疗结肠癌疗效观察. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 280-282
- 15 朱小玉, 张祥忠, 钟雪云, 林旭滨, 陈运贤. 参芪扶正注射液对血液恶性肿瘤化疗患者造血功能和免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 205-207
- 16 刘怀民, 杨峰, 刘晓莉, 裴俊文. 参芪扶正注射液联合化疗治疗恶性肿瘤临床研究. 中医学报 2011; 26: 1284-1286

同行评价

论文具有一定创新性, 参芪扶正注射液与恩度联合治疗晚期胃癌取得较好疗效, 并且不良反应较少, 为临床治疗胃癌提供了新的治疗方案与思路, 值得临床推广应用或者进一步研究。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰

背景资料

目前, 胃癌作为最为常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期, 已失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量。卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低。肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 相关研究表明, 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子。

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

谢娟, 南华大学医学院诊断学教研室 湖南省衡阳市 421001

刘艳萍, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤化疗治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81071965

作者贡献分布: 此课题由刘艳萍与李国庆设计; 研究过程由刘艳萍、陈宏辉、谢娟、屈小勇及王正根操作完成; 数据测定和分析由朱理辉、封英娟及张琰完成; 论文写作由刘艳萍完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院消化内科。ligq1970@163.com
 电话: 0734-8899681

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-15

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Juan Xie, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Juan Xie, Department of Diagnostics, Medical College of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071965

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-15

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the curative efficacy of capecitabine in the treatment of patients with advanced gastric cancer (AGC) as well as its effect on serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9.

METHODS: One hundred and twenty AGC patients were randomly divided into either a control group ($n = 57$) or an observation group ($n = 63$). The control group was treated with docetaxel in combination with cisplatin, and the observation group was treated with capecitabine on the basis of docetaxel plus cisplatin. The curative efficacy, survival rates at 6 mo and 1 year, toxic side effects and serum levels of MMP-2 and MMP-9 were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy between the observation group and the control group had no significant difference ($P > 0.05$). The 6-mo and 1-year survival rates were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Except for myelosuppression and gastrointestinal reactions, the two groups had no significant difference in toxic side effects. Compared with those before treatment, serum MMP-2 and MMP-9 levels both decreased significantly, and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Treatment with capecitabine in combination with docetaxel and cisplatin for AGC therapy is effective and safe, and can significantly decrease serum levels of MMP-2 and MMP-9.

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capecitabine; Advanced gastric cancer; MMP-2; MMP-9

Liu YP, Li GQ, Chen HH, Xie J, Qu XY, Wang ZG, Zhu LH, Feng YJ, Zhang L. Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1136>

摘要

目的: 探讨卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效、不良反应及对血清基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)及MMP-9的影响, 为临床治疗晚期胃癌提供临床依据。

方法: 收集南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 随机将其分为对照组57例与观察组63例。对照组给予常规多西紫杉醇和顺铂治疗, 观察组在常规治疗基础上给予卡培他滨治疗, 观察并比较两组患者疗效、生存率、不良反应及对血清MMP-2和MMP-9水平的影响。

结果: 两组患者治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但观察组6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者(73.7% vs 59.6%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者在骨髓抑制及胃肠道反应方面显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 两组患者其他方面不良反应差异无统计学意义。两组治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效确切, 安全性较好, 并且可显著降低MMP-2与MMP-9的血清水平, 值得临床上进一步深入研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 卡培他滨; 晚期胃癌; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9

核心提示: 本文结果表明, 卡培他滨治疗晚期胃

癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与降低患者血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)水平有关, 值得进一步探讨。

□**研发前沿**
目前晚期胃癌化疗的疗效有限, 探索高效、低毒的化疗组合是目前研究的热点之一。

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琍. 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1136>

0 引言

近年来, 癌症发病率有逐年升高的趋势, 其中, 胃癌作为最为常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 给人类生命健康带来重大威胁^[1]。此外, 据报道, 胃癌患者初诊时多已发展至晚期, 胃癌晚期诊断率高达75%, 患者失去最佳的根治手术时机, 化疗成为最主要的临床治疗手段之一^[2]。然而, 不同的化疗药物以及化疗方案治疗胃癌具有不同的疗效, 选择疗效确切并且不良作用小的药物以及合理的用药方案对于提高胃癌疗效和胃癌患者的生活质量具有重要意义^[3]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可分解细胞外基质, 使肿瘤细胞突破屏障并向外播散, 导致病情进一步加重。近年来, 卡培他滨疗效显著、不良反应较小, 在临床上广泛应用, 但其对MMPs的影响的报道尚少。本研究旨在通过研究卡培他滨联合常规化疗方案治疗胃癌疗效及其对MMPs的影响, 为临床治疗提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 所有患者均经病理学检查证实并为晚期胃癌, 即癌组织浸润至黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜者, 且患者全身状况良好、主要脏器功能基本正常, 但存在远处淋巴结转移、腹膜广泛播散等远处转移确切证据, 无手术治疗指征。采用分层随机法将患者分为对照组57例和观察组63例。对照组患者男性28例, 女29例, 年龄46-75岁, 平均年龄58.9岁±15.9岁; 病理类型, 低分化腺癌33例, 高分化腺癌10例, 印戒细胞癌8例, 黏液腺癌6例; 观察组患者男性31例, 女性32例, 年龄介于45-78岁, 平均年

□**相关报道**
李晓琴等报道采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 患者依从性高, 且患者不良反应发生率较少, 值得推广使用。

■ 创新亮点

国内已开展卡培他滨针对晚期胃癌的治疗, 但少见联合用药对患者血清MMP-2与MMP-9的影响观察, 本文可提供数据参考。

表 1 两组患者瘤体大小治疗效果比较

分组	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	有效率(%)
对照组	57	3	21	15	18	42.1
观察组	63	5	27	17	14	50.8
χ^2 值						0.908
<i>P</i> 值						0.341

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展。

龄57.8岁±13.4岁, 病理类型: 低分化腺癌33例, 高分化腺癌13例, 印戒细胞癌10例, 黏液腺癌7例; 两组患者在性别、年龄及病理类型的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。患者均知情同意。顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20023460)、多西紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20030561)和卡培他滨(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H20073023)。MMP-2及MMP-9检测试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予顺铂联合多西紫杉醇常规化疗, 具体给药方法: 于第1-5天给予顺铂避光静脉滴注, 滴注量为15-20 mg/m², 滴注时间为2 h; 第1天时给予静脉滴注多西紫杉醇, 滴注量为65-75 mg/m², 治疗21 d为1个周期。观察组在对照组化疗给药基础上给予卡培他滨联合治疗, 具体给药方法: 第1-14天口服卡培他滨1000 mg/m², 2次/d, 治疗21 d为1个周期。两组均治疗3个周期。

1.2.2 瘤体大小治疗效果: 治疗前、治疗结束时及治疗结束后4 wk通过CT测量患者靶病灶大小, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[3]评价两组患者近期疗效: 肿瘤的病变完全消失, 且至少维持4 wk以上的为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶的直径总和减少≥30%, 并至少维持4 wk以上, 无新发病灶出现为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤目标病灶直径总和减少<30%, 无新发病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增大≥20%或出现新的病灶为恶化(progressive disease, PD)。CR、PR均为瘤体大小治疗有效。

1.2.3 MMP-2、MMP-9水平、生存率及不良反应观察: 两组患者治疗前和末次治疗后, 使用酶联免疫吸附法检测患者血清中MMP-2及MMP-9水平。随访记录患者6 mo与1年的

生存率, 并依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准, 进行NSCLC患者的不良反应评估, III度与IV度为严重不良反应。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者瘤体大小治疗效果比较 对照组与观察组患者的瘤体大小治疗有效率分别为42.1%与50.8%, 两组患者治疗有效率之间相比无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组患者生存率比较 对照组6 mo与1年生存率分别为73.7%与59.6%, 观察组患者6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 两组患者治疗前血清MMP-2与MMP-9水平相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组与观察组患者治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组患者不良反应情况比较 两组患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害等不良反应方面差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者观察组患者I-II度骨髓抑制及胃肠道反应发生率显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

近年来, 我国胃癌患病率呈现高发态势, 并且

表 2 两组患者生存率比较 $n(\%)$

分组	n	6 mo生存率	1年生存率
对照组	57	42(73.7)	34(59.6)
观察组	63	56(88.9)	49(77.8)
χ^2 值		4.62	4.61
P 值		0.032	0.032

表 3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 (mean \pm SD, ng/L)

分组	n	MMP-2	MMP-9
对照组	57		
治疗前		4987 \pm 1734	2562 \pm 1267
治疗后		4672 \pm 1637 ^a	2312 \pm 1137 ^a
观察组	63		
治疗前		4832 \pm 1963	2487 \pm 1348
治疗后		4176 \pm 1428 ^{ab}	2011 \pm 999 ^{ab}

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗前; ^b $P < 0.05$ vs 观察组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. MMP: 基质金属蛋白酶.

因为早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者胃癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机^[4]. 此外, 患者接受手术治疗后, 仍然有50%出现复发并发展为晚期胃癌, 出现转移. 目前, 临床上针对晚期胃癌尚无十分有效治疗方法, 主要以化疗为主. 研究^[5]表明, 通过积极而有效的化疗不但可以延长患者的生存时间, 还可以改善患者生存质量, 使患者有较高获益. 因此选择有效并且不良反应小的化疗药物以及合理的治疗方案成为当前胃癌治疗关注的重点问题.

顺铂联合多西紫杉醇治疗胃癌取得较好疗效, 并且作为常规治疗方案应用于多种癌症治疗^[6]. 然而, 相关研究^[7-10]表明, 该治疗方案仍然不能满足患者需要, 其疗效仍需要进一步提高. 卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 可通过TP酶使药物在机体内最终转化为5-氟尿嘧啶而达到抑制肿瘤的目的. TP酶在胃癌中的表达水平较高, 而在正常组织的表达较低, 因此卡培他滨治疗胃癌时, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低. 此外, 该药经口服用药, 吸收迅速, 患者用药依从性较好. 本研究中, 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期胃癌, 瘤体大小治疗效果有效率为43.3%, 联合卡培他滨治疗后, 其治疗有效率提

表 4 两组患者不良反应情况比较

不良反应	对照组($n = 57$)		观察组($n = 63$)	
	I-II度	III-IV度	I-II度	III-IV度
中性粒细胞减少	26	11	22	9
血红蛋白减少	32	8	28	9
血小板减少	30	14	33	17
骨髓抑制	26	7	39 ^a	13
胃肠道反应	30	6	50 ^a	8
手足综合征	21	8	19	4
肝功能损害	11	6	9	7

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

高至50%, 但两组相比, 差异无统计学意义. 表明卡培他滨联合治疗并不能显著提高常规化疗治疗晚期胃癌有效率, 这与李晓琴等^[11]的报道较为一致. 然而, 本研究发现, 联合卡培他滨治疗可以显著提高患者6 mo及1年的生存率, 差异均具有统计学意义. 此外, 联合卡培他滨治疗并未显著增加患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害方面的不良反应, 但是其骨髓移植及胃肠道反应方面的不良反应有所增加. 这些结果表明, 卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌, 不但可以延长患者生存, 安全性也较好.

肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 是胃癌研究的热点问题之一. 肿瘤侵袭与转移的重要前提是脱落的肿瘤细胞必须具备穿透细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力^[12]. MMPs是一类可以分解ECM成分的蛋白酶, 通过破坏ECM而使肿瘤细胞能够穿透ECM并向正常组织侵袭与扩散, 导致病情进一步加剧^[13]. 研究^[14-16]发现, MMP-2与MMP-9是与肿瘤侵袭和转移最为密切的MMPs. 相关研究表明, 胃癌细胞与组织具备较强的分泌MMP-2和MMP-9的能力, 其已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子. 然而, 到目前为止尚未见卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌时对患者血清MMP-2与MMP-9的影响的报道. 本研究中发现, 多西紫杉醇联合顺铂治疗胃癌可以使患者MMP-2与MMP-9水平均显著降低, 加用卡培他滨治疗可使MMPs下降更为显著. 这些结果表明, 联合卡培他滨进行治疗可在一定程度上抑制细

应用要点

本文初步探索了卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌的疗效和不良反应情况, 可能与对患者血清MMP-2与MMP-9的影响有关, 有待进一步的研究和观察.

同行评价

本文探讨了卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及其对血清MMP-2、MMP-9水平的影响, 立题依据充分, 条理清楚, 研究结果对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义。

胞侵袭与转移, 这可能也是患者6 mo及1年生存率提高的重要原因。

总之, 卡培他滨治疗晚期胃癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与它能在一定程度上降低患者血清MMPs水平有关, 值得进一步深入探讨。

参考文献

- 1 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
- 2 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]
- 3 黄和, 孙维建, 卢明东, 李丕宏, 倪仲琳, 张伟, 郑志强. 静脉化疗联合肝动脉化疗栓塞治疗胃癌伴肝转移. 中华普通外科杂志 2014; 29: 693-696
- 4 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
- 5 李海伟, 魏宏, 罗娅红, 刘静, 赵滢. 奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服治疗胃癌术后肝转移的近期疗效. 山东医药 2014; 50: 64-65
- 6 冯龙, 郭武华, 李凌, 魏建平, 吴建兵, 蒋为民. 多西紫杉醇联合顺铂和5-Fu化疗栓塞联合CF/5-Fu静脉化疗治疗胃癌肝转移的临床观察. 重庆医学 2012; 41: 3428-3429
- 7 胡欣, 文世民, 李爽, 李德智, 孙永红, 潘荣强. 卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌效果观察. 山东医药 2012; 52: 70-72
- 8 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]
- 9 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]
- 10 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]
- 11 李晓琴, 姬发祥, 林民哲, 李豪. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗进展期老年胃癌的临床观察. 重庆医学 2013; 42: 795-796
- 12 王庆, 张长乐. E-选择素在胃癌大网膜转移中的作用及意义. 广东医学 2014; 35: 570-573
- 13 李莉, 张声, 林华, 林建银. 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂表达失衡与胃癌浸润转移的关系. 癌症 2002; 21: 305-310
- 14 葛尔树, 刘弋. 胃癌血清和组织中Her-2/neu、MMP-2和Leptin的表达情况及临床意义. 安徽医科大学学报 2014; 7: 76-80
- 15 王世东. 胃癌患者血清VEGF、MMP-9、内皮抑素水平变化及意义. 山东医药 2011; 51: 67-68
- 16 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性

杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞

杨华强, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞, 湖北医药学院附属人民医院血液科 湖北省十堰市 442000
张荣环, 十堰市妇幼保健院妇保科 湖北省十堰市 442000
杨华强, 副主任医师, 主要从事血液病的诊断和治疗研究。
湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目基金资助项目, No. D20142104
作者贡献分布: 杨华强与张荣环负责课题的设计、研究过程和论文的写作; 李红与李玉玲负责研究中数据的分析; 覃骏与鲍红霞负责试剂的提供。
通讯作者: 张荣环, 主管护师, 442000, 湖北省十堰市人民北路33号, 十堰市妇幼保健院妇保科. yanghuaqiang2004@126.com
电话: 0719-8663002
收稿日期: 2014-10-16 修回日期: 2014-12-22
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding

Hua-Qiang Yang, Rong-Huan Zhang, Hong Li, Yu-Ling Li, Jun Qin, Hong-Xia Bao

Hua-Qiang Yang, Hong Li, Yu-Ling Li, Jun Qin, Hong-Xia Bao, Department of Hematology, People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Rong-Huan Zhang, Department of Health Care, Maternal and Child Health Hospital of Shiyan, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: the Key Project of Hubei Province Science and Technology Research Plan, No. D20142104

Correspondence to: Rong-Huan Zhang, Nurse-in-Charge, Department of Health Care, Maternal and Child Health Hospital of Shiyan, 33 Renmin North Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. yanghuaqiang2004@126.com

Received: 2014-10-16 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the changes of erythropoietin (EPO) in patients with anemia caused by acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) in

different time periods, as well as the association between the degree of anemia and EPO.

METHODS: Seventy patients with anemia caused by AUGIB treated from June 2012 to June 2014 at Affiliated Hospital of University of Medicine served as an observation group, and 70 healthy people served as a control group. The levels of EPO in patients in the observation group were measured at the first, third and seventh day after the onset and compared with those in the healthy controls. The levels of EPO in patients with different degrees of anemia were compared.

RESULTS: The levels of EPO in the observation group patients showed an initial rising and then a downward trend from the first to the third and seventh day after the onset. The value of EPO peaked on the third day. Compared with the control group, the level of EPO on day 3 was significantly higher ($P < 0.05$). EPO values were higher than those in the control group on days 1 and 7, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The values of EPO in patients with severe anemia were significantly higher than those in patients with moderate or mild disease on days 1, 3 and 7 ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with AUGIB, EPO levels change over time. The degree of anemia in patients with AUGIB is closely related to the level of EPO. In patients with mild to moderate anemia, EPO levels do not change significantly, but EPO levels significantly increase in severe anemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
重症上消化道出血患者可因失血过多, 出现休克的症状。促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 与贫血的关系极为密切。

同行评议者
吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头医学院附二院; 许玲, 主任医师, 教授, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

□ 研发前沿

EPO与贫血的关系极为密切, 本文研究急性上消化道出血时, 贫血程度与EPO的关系。

Key Words: Erythropoietin; Anemia; Upper gastrointestinal bleeding

Yang HQ, Zhang RH, Li H, Li YL, Qin J, Bao HX. Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1141>

摘要

目的: 探讨、分析急性上消化道出血所致的贫血患者促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在不同时间段的变化以及贫血程度与EPO之间的关联。

方法: 选择在2012-06/2014-06湖北医药学院附属人民医院收治的70例急性上消化道出血所致的贫血患者作为研究对象, 将其作为观察组, 选择同期70例健康体检人群作为对照组, 在发病后第1、3、7天测定观察组患者的EPO水平, 与健康人群相比较, 比较不同程度贫血患者的EPO水平。

结果: 观察组患者的EPO水平在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达峰值, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 发病后第1、7天的EPO值均高于对照组, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$); 在发病后第1、3、7天, 不同程度贫血组中, 重度贫血组患者的EPO值最高, 明显高于其他两组的贫血患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 急性上消化道出血后, 患者的EPO水平增高, 且随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高, 有着重要的临床参考意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 促红细胞生成素; 贫血; 上消化道出血

核心提示: 在急性上消化道出血后, 患者的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding)后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高。

□ 相关报道

刘小颖等通过ELISA法测定术后患者的EPO水平, 发现患者术中失血量是导致EPO升高的原因, 并且和时间相关。

杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞. 急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1141>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB), 起病急, 病情发展迅速, 短时间内可大量失血, 对患者的生命构成严重威胁, 是消化科常见的急症, 病因包括消化性溃疡、食管静脉曲张、胃癌等^[1]。常有呕血、便血、贫血等临床表现, 重症患者可因失血过多, 出现休克的症状。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 与贫血的关系极为密切^[2-4]。本次研究通过测定AUGIB后贫血患者的EPO水平, 与正常健康人群作比较, 并且比较不同程度贫血患者的EPO水平, 总结其变化趋势, 以期能为临床治疗提供参考依据, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 AUGIB后贫血患者来源于在2012-06/2014-06的住院患者, 共有70例, 所选患者均经消化内镜及血常规等检查确诊, 符合急性上消化道出血后贫血的诊断标准, 将其作为观察组, 轻度贫血为: 血红蛋白 >90 g/L, 有23例; 中度贫血: 60 g/L \leq 血红蛋白 ≤ 90 g/L, 有25例; 重度贫血: 血红蛋白 <60 g/L, 有22例。上述患者均在发病1 d内入院, 入院后均未再次发生大出血, 肝肾功能均无异常, 血清铁以及血清铁蛋白均无异常; 患者既往无肝肾疾病、无血液系统疾病、近期无重大外伤以及手术史。其中有男性38例, 女性32例, 患者年龄在19-78岁之间, 患者平均年龄 46.5 岁 ± 6.3 岁; 身高 $151-182$ cm, 平均 169.3 cm ± 5.4 cm; 体质量 $37-80$ kg, 平均 52.5 kg ± 11.2 kg; 选择同时期的健康体检人群70例作为对照组, 其中男性有39例, 女性有31例, 年龄21-81岁, 患者平均年龄为 43.9 岁 ± 7.0 岁, 身高 $153-180$ cm, 平均 170.3 cm ± 5.2 cm; 体质量 $40-79$ kg, 平均 52.6 kg ± 10.5 kg。两组患者的性别、年龄、身高、体质量等情况差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

1.2 方法 EPO、血常规的采集以及测定: 观察

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 70$, mean \pm SD)

分组	性别		年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
	男	女			
观察组	38	32	46.5 \pm 6.3	169.3 \pm 5.4	52.5 \pm 11.2
对照组	39	31	43.9 \pm 7.0	170.3 \pm 5.2	52.6 \pm 10.5
P 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

表 2 观察组患者不同时间段EPO水平的变化及与对照组患者的比较 ($n = 70$, mean \pm SD, mIU/L)

分组	时间	EPO水平
观察组	发病后第1天	8.91 \pm 2.38
	发病后第3天	11.16 \pm 3.03 ^a
	发病后第7天	8.75 \pm 2.23
对照组	-	7.01 \pm 1.35

^a $P < 0.05$ vs 对照组. EPO: 促红细胞生成素.

组患者在入院后第1、3、7天早晨, 采取外周空腹静脉血6 mL, 3 mL用于测定患者的血常规(使用美国贝克曼库尔特公司生产的全自动血细胞分析仪检测), 另外3 mL用于检测其EPO水平(使用广东科润达公司生产ELISA试剂盒检测); 对照组患者检测方法与上述一致, 但只采血1次.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 观察组患者不同时间段EPO水平的变化及与对照组患者的比较 观察组患者的EPO水平, 在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达最大值, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 发病后第1、7天的EPO值均高于对照组, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 观察组患者不同贫血程度在不同时间段EPO水平的比较 在发病后第1、3、7天, 不同程度贫血组中, 重度贫血组患者的EPO值最高, 明显高于其他两组的贫血患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

AUGIB指的是在8 h以内, 屈氏韧带以上的消

化系(胃、食管、十二指肠、空肠上段、胆管以及胰管)的出血量超过800 mL以上, 患者常有贫血的临床表现^[5,6]. EPO作为调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 可以促进血红蛋白的生成以及红细胞的增殖, 加速网织红细胞的成熟, 并且促使其释放, 有研究^[7,8]表明, EPO还能够促进红系祖细胞的增殖和分化. 刘小颖等^[9]及文建国等^[10]通过ELISA法测定术后患者的EPO水平, 发现患者术中失血量是导致EPO升高的原因, 并且和时间相关. 在上消化道发生急性大量出血时, 肾脏的血流灌注减少, 在缺血缺氧的情况下, 肾脏产生的EPO的会成倍的上升, 刺激机体产生更多的红细胞以及血红蛋白, 随着缺氧的被纠正, EPO水平便会下降, 这是调节红细胞生成的经典反馈体系, 因此, EPO的含量与血红蛋白的含量负相关^[11-13]. 在本次研究中, 观察组患者的EPO水平, 在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达高峰, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 可见在AUGIB后, 患者的EPO水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化. 我们同时还发现, EPO的水平和AUGIB后患者的贫血程度密切相关, 轻度贫血与中度贫血组的EPO水平与对照组相比, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 但是重度贫血组患者的EPO却明显增高, 可见轻中度的贫血并不能引起EPO的明显增高, 只有贫血达到重度时, 机体才能生成更多的EPO调节血红蛋白的生成^[14,15]. 邹永根等^[16]通过在全膝关节置换术前给予轻度贫血患者 α -红细胞生成素治疗, 与未使用 α -红细胞生成素的对照组相比, 血红蛋白含量明显提高, 并且手术中的输血量大大降低, 还能够有效的预防术后贫血的发生. 说明在轻度贫血早期, EPO的调节机制还未及时、敏感的变化, 以升高血红蛋白含量, 此时给予一定量的EPO可以有效地治疗

创新点

本研究动态观察了上消化道出血患者EPO与贫血程度的相关性, 并以健康人作为对照组.

应用要点

在急性上消化道出血后, 患者的EPO水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)后患者的贫血程度密切相关, 轻度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高.

■名词解释

EPO: 是一种由肾脏产生的糖蛋白。EPO可能是刺激造血多能干细胞使形成红细胞祖细胞, 但也有认为他作用于红系祖细胞及其以后细胞。

表 3 观察组患者不同贫血程度在不同时间段EPO水平的比较 (mIU/L)

分组	n	发病后第1天	发病后第3天	发病后第7天
轻度贫血组	23	7.32 ± 1.21	7.31 ± 2.38	7.19 ± 1.89
中度贫血组	25	7.41 ± 1.55	7.95 ± 2.13	7.11 ± 1.38
重度贫血组	22	10.41 ± 4.35 ^{abc}	17.16 ± 3.83 ^{abc}	10.40 ± 2.95 ^{abc}
对照组	70	7.01 ± 1.35	7.01 ± 1.35	7.01 ± 1.35

^aP<0.05 vs 轻度贫血组; ^bP<0.05 vs 中度贫血组; ^cP<0.05 vs 对照组。

贫血^[17,18]。

总之, 在AUGIB后, 患者的EPO水平平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和AUGIB后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高, 有着重要的临床参考意义。

4 参考文献

- Palazzuoli A, Quatrini I, Calabrò A, Antonelli G, Caputo M, Campagna MS, Franci B, Nuti R. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate, and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med* 2011; 11: 43-48 [PMID: 20512394 DOI: 10.1007/s10238-010-0100-y]
- 王德河, 李咏梅, 吴彤华, 李晶, 苏丹惠, 项诺巍, 职心乐. 红细胞生成素水平与多发性硬化合并贫血的相关性. *中国医学科学院学报* 2013; 35: 84-87
- Tsiakalos A, Routsias JG, Kordossis T, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Sipsas NV. Fine epitope specificity of anti-erythropoietin antibodies reveals molecular mimicry with HIV-1 p17 protein: a pathogenetic mechanism for HIV-1-related anemia. *J Infect Dis* 2011; 204: 902-911 [PMID: 21849287 DOI: 10.1093/infdis/jir433]
- Rayjada N, Barton L, Chan LS, Plasencia S, Biniwale M, Bui KC. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study. *Neonatology* 2012; 102: 287-292 [PMID: 22922736 DOI: 10.1159/000341615]
- 谢战杰, 王子鸿, 邬弋. 老年人上消化道出血的病因构成及相关因素研究. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 27-29
- 王素琴, 潘以娟, 童亚丽. 维持性血液透析患者血红蛋白浓度影响因素分析. *中华现代护理杂志* 2014; 49: 1755-1757
- 张胜叶, 黄晏, 张锦, 牛欢, 赵乾, 李一佳. 冠心病患者治疗前后促红细胞生成素和血液流变学的动态变化及对血黏度的影响. *中华老年心脑血管病杂志* 2011; 13: 870-873
- 宋作艳, 袁莉, 王世端, 刘陕岭, 张晓. 铁剂和促红细

- 胞生成素联合应用对妇科贫血患者围术期异体血需求的影响. *解放军医学院学报* 2014; 35: 316-318
- 刘小颖, 张文颖, 吴新民. 重组人类红细胞生成素纠正心脏直视手术后贫血的可行性研究. *临床麻醉学杂志* 2000; 16: 599-601
- 文建国, 任川川, 吕宇涛, 邢璐, 杨黎, 李真珍, 王焱, 苏志强, 夏明亮. 促红细胞生成素对单侧输尿管部分梗阻幼鼠肾脏水通道蛋白2表达的影响. *中华实用儿科临床杂志* 2013; 28: 337-340
- 李光照, 杭春华, 张阳, 赵金兵, 吴国建. 促红细胞生成素对颅脑创伤后炎症反应和细胞凋亡的影响. *中华神经外科杂志* 2011; 27: 635-639
- 孙剑瑞, 殷德涛, 周金桥. 促红细胞生成素和羊膜间充质干细胞协同治疗促进脊髓损伤再生. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 1087-1089
- Wang L, Li HG, Xia ZS, Wen JM, Lv J. Prognostic significance of erythropoietin and erythropoietin receptor in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3933-3940 [PMID: 22025882 DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3933]
- Martinez-Vea A, Marcas L, Bardají A, Romeu M, Gutierrez C, García C, Compte T, Nogues R, Peralta C, Giralt M. Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2012; 77: 171-181 [PMID: 22377247]
- 陈楠, 钱家麒, 梅长林, 张爱华, 邢昌赢, 王莉, 刘文虎, 王梅, 陈江华, 刘必成, 侯凡凡, 陈香美, 左力, 史伟, 于凌博, 张怡. 持续性促红细胞生成素受体激活剂治疗慢性肾脏病透析患者肾性贫血的疗效和安全性的开放、随机、对照、多中心研究. *中华内科杂志* 2012; 51: 502-507
- 邹永根, 张箭, 杨杰翔. 轻度贫血患者全膝关节置换术前使用α-红细胞生成素的作用研究. *实用医学杂志* 2014; 30: 566-568
- Yang SH, Yang SI, Chung YK. A long-acting erythropoietin fused with noncytolytic human Fc for the treatment of anemia. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 757-759 [PMID: 22644842 DOI: 10.1007/s12272-012-0500-5]
- Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci* 2011; 122: 198-210 [PMID: 21540277 DOI: 10.1093/toxsci/kfr100]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值

任喜颂, 陈燕芳

任喜颂, 南阳市中心医院创伤烧伤科 河南省南阳市 473000

陈燕芳, 郑州澍青医学高等专科学校附属医院内科 河南省郑州市 450064

任喜颂, 主治医师, 主要从事创伤烧伤科的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由任喜颂完成; 此课题由任喜颂设计; 研究过程由任喜颂与陈燕芳操作完成; 数据分析由任喜颂完成; 本论文写作由任喜颂与陈燕芳共同完成。

通讯作者: 任喜颂, 主治医师, 473000, 河南省南阳市工农路 312号, 南阳市中心医院创伤烧伤科. xdrenren@126.com
电话: 0377-63200089

收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer

Xi-Song Ren, Yan-Fang Chen

Xi-Song Ren, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Yan-Fang Chen, Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China

Correspondence to: Xi-Song Ren, Attending Physician, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. xdrenren@126.com

Received: 2014-12-25 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the value of pantoprazole in the prevention of post-traumatic stress ulcer.

METHODS: One hundred and eight patients who underwent major surgery or surgical critical patients treated from January 2012 to January 2014 at Nanyang Central Hospital were randomly divided into either an observation group or a control group, with 54 cases in each group. The observation group

was given pantoprazole, and the control group was given cimetidine. After two weeks of therapy, the incidence of stress ulcer and gastric pH were compared for the two groups.

RESULTS: Two cases of stress ulcer developed in the observation group, and the rate was 3.71%. Eleven cases of stress ulcer were observed in the control group, and the rate was 20.38%. The rate of stress ulcer differed significantly between the two ($P < 0.05$). Preoperative gastric pH values in the observation group and control group were 2.00 ± 0.22 and 2.00 ± 0.23 , respectively, and corresponding postoperative values were 2.00 ± 0.23 and 7.20 ± 1.10 . Gastric pH values both before and after surgery in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Pantoprazole compared with cimetidine is effective in the prevention of traumatic stress ulcer and can significantly reduce the incidence of stress ulcer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pantoprazole; Post-traumatic; Stress ulcer

Ren XS, Chen YF. Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1145-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1145.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1145>

摘要

目的: 分析泮托拉唑应用于预防创伤后应激

■背景资料
外科重症及大手术临床中的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种方式预防创伤后应激性溃疡成为医师们关注的重点。

■同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

研究前沿

本研究中对采用何种药物预防创伤后应激性溃疡进行了探究, 就临床中常用的泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效进行了探究。

性溃疡的临床价值.

方法: 选取2012-01/2014-01南阳市中心医院接收治疗的外科重症及大手术患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 每组54例. 给予观察组患者泮托拉唑, 给予对照组患者西咪替丁. 对比治疗2 wk后两组患者的发生率和手术前后的胃液pH值.

结果: 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%. 对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%. 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$). 术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为 2.00 ± 0.22 和 2.00 ± 0.23 , 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为 2.00 ± 0.23 和 7.20 ± 1.10 . 手术前后观察组患者的胃液pH值均高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 泮托拉唑较西咪替丁预防创伤后应激性溃疡的临床疗效较好, 能够显著降低应激性溃疡的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 泮托拉唑; 创伤后; 应激性溃疡

核心提示: 临床中采用泮托拉唑预防创伤后应激性溃疡是可行的, 具有较好的临床疗效, 对以后该病的预防具有较好的指导意义.

任喜颂, 陈燕芳. 泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1145-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1145.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1145>

0 引言

应激性溃疡是指机体在各种应激状态下, 包括外科重症及大手术, 胃、十二指肠发生急性或多发性黏膜浅表糜烂和溃疡, 是常见的临床重症危症疾病的严重并发症, 发病率约为60%, 死亡率较高^[1]. 临床上主要表现为上消化道大出血、呕血, 严重的患者会发生穿孔^[2]. 临床上认为应激性溃疡的发生机制涉及到机体神经内分泌失调、胃黏膜损伤因素作用增强和胃黏膜保护功能的削弱等方面, 是由多种因素综合作用的结果^[3]. 泮托拉唑是一种质子泵抑制剂, 有研究^[4]指出其能预防创伤后应激性溃疡

的发生, 因此本文对泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值进行了分析, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01南阳市中心医院期间接收治疗的外科重症及大手术患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 每组54例. 其中男72例, 女36例. 年龄为20-86岁, 平均年龄为 52.5 ± 19.4 岁. 其中重症脑外伤患者有68例, 多发外伤骨折患者有42例. 两组患者的年龄、体质量等差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性. 两组患者的一般资料如表1. 纳入标准: (1)经胃镜检查存在多点出血灶, 且病灶以溃烂为主, 已经深达浆膜层或黏膜固有层; (2)患者胃液为咖啡色, 且存在血液动力学极不稳定的症状; (3)患者呕吐物、胃液存在血液阳性, 但是其他部位没有出现出血症状; (4)合并休克或者持续低血压患者; (5)合并多器官功能障碍综合征患者; (6)有严重的全身感染者; (7)重度黄疸患者; (8)1年内有溃疡病史的患者; (9)已签署知情书并自愿参加本项研究者. 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)严重精神疾病患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 根据两组患者的不同疾病类型进行对症治疗, 并积极给予患者抗休克和抗感染治疗, 同时给予患者水、电解质和酸碱平衡的调节. 并对患者的各个器官进行保护. 手术后给予患者制酸剂并留置胃管. 观察组患者将40 mg泮托拉唑溶于100 mL的生理盐水中, 并静脉滴注给药, 2次/d. 对照组患者将400 mg西咪替丁溶于100 mL的生理盐水中, 并通过静脉滴注给药, 2次/d. 两组患者均连续治疗2 wk.

1.2.2 观察指标: 应激性溃疡的诊断标准: 创伤后应激性溃疡多发生在创伤发生后的2-6 d, 少数患者可以延续至2 wk. 患者自入院2 wk内, 预防应激性溃疡治疗期间, 如发生: (1)呕吐物、胃液或者大便隐血阳性, 并排除其他原因引起的出血; (2)血液动力学不稳定, 并在胃管中抽出咖啡色胃液; (3)胃镜检查下符合应激性溃疡的特点: 发现多发性出血点或出血斑、病变形态以溃疡或糜烂为主, 溃疡深达黏膜下、固有肌层及浆膜层者. 患者的临床症状符合上述任何1条的即定位应激性溃疡^[5].

1.2.3 观察指标及疗效判定: 每隔24 h观察两组

相关报道

临床中对于采用何种药物预防创伤后应激性溃疡的临床效果已经有较多的报道, 并且临床中采取的预防方式也必将多. 而本研究中对重点对泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效进行了探究.

表 1 两组患者的一般资料 ($n = 54$)

分组	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(h)	出血量[mL/(kg·h)]
观察组	41.22 ± 11.10	58.22 ± 7.87	5.30 ± 1.13	2.52 ± 0.90
对照组	42.52 ± 0.90	58.13 ± 8.06	4.92 ± 1.11	2.46 ± 0.75
t 值	1.756	1.726	1.783	1.819
P 值	0.074	0.081	0.071	0.067

表 2 两组患者应激性溃疡发生率比较 ($n = 54$)

分组	未发生(n)	发生(n)	发生率(%)
观察组	52	2	3.71
对照组	43	11	20.38
χ^2 值	7.835	5.281	6.936
P 值	0.021	0.044	0.036

表 3 两组患者手术前后胃液pH值 ($n = 54$)

分组	术前	术后
观察组	2.00 ± 0.22	2.00 ± 0.23
对照组	2.00 ± 0.23	7.20 ± 1.10
t 值	2.365	2.293
P 值	0.021	0.027

创新点

采用何种药物预防创伤后应激性溃疡一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效, 且这种方式具有较好的临床疗效。

患者胃内pH值, 制酸剂的不良反应。观察患者有无血性或咖啡色胃液、有无黑便, 对呕吐物、胃液、粪便潜血进行实验室检查, 结果是否呈阳性, 并注意排除由于其他原因导致的出血。对比治疗2 wk后两组患者应激性溃疡的发生率和手术前后的胃液pH值。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验。计量结果用mean ± SD表示, 采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者应激性溃疡发生率比较 研究结果显示, 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%。对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%。比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者手术前后胃液pH值 研究结果显示, 术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.22和2.00 ± 0.23, 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.23和7.20 ± 1.10。手术前后观察组患者的胃液pH值均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

大多数发生应激性溃疡的患者创伤比较严重, 如果不采取相应的预防措施, 患者一旦发展为应激性溃疡, 导致消化系大出血或者穿孔, 死

亡率极高^[6]。急性应激性溃疡与消化性溃疡不同, 患者发病前常常没有消化系溃疡病史, 因此出血前没有丝毫症状, 导致人们的警惕性放松, 通常在突发黑便、呕血时才会引起警惕, 很容易发生意外^[7]。通常胸腹联合创伤、头颅创伤患者在发生创伤后较易发生应激性溃疡大出血。通常认为应激性溃疡的发生主要是由于黏膜缺血、胃酸分泌升高黏膜屏障受损3个因素引起的^[8]。因此为了更好地预防创伤后应激性溃疡的发生, 本文选取2012-01/2014-01接收治疗的外科重症及大手术患者108例为研究对象, 对泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值进行了研究。

本文研究结果显示, 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%。对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%。比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.22和2.00 ± 0.23, 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.23和7.20 ± 1.10。手术前后观察组患者的胃液pH值均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这与林金锋^[9]的研究结果相同。这是由于泮托拉唑是质子泵抑制剂的一种, 能够特异性的作用于胃黏膜壁细胞, 降低壁细胞中 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶活性, 从而达到抑制基础胃酸和刺激引起的胃酸ATP的目的^[10]。由于泮托拉唑不会受到其他抗酸药和食物的影响, 且其不会抑制或者诱导肝细胞色素P₄₅₀酶的活性, 不会对其他药

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明了泮托拉唑和西咪替丁在预防创伤后应激性溃疡中的应用, 对以后该病的预防具有较大的指导意义。

名词解释

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs): 是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物。他通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌达到快速治愈溃疡。主要用于治疗酸相关性疾病, 是近十几年来临床应用广泛、疗效最好的药物。

同行评价

研究中阐述采用泮托拉唑预防创伤后应激性溃疡的可行性和临床疗效, 且对以后的预防具有较好的指导作用。同时, 立意新颖, 可行性强, 可以在临床中推广。

物的体内代谢产生影响, 对于肝肾功能不全的老年患者也不需要调整剂量^[11]。对患者给予静脉滴注40 mg的泮托拉唑后, 能够使胃内的pH值升高至 7.20 ± 1.10 , 并且增加约50%的血清胃泌素^[12]。而血清胃泌素增加会可以对胃黏膜下血流量产生促进作用, 进而改善微循环, 消除攻击因子对黏膜的损害, 加速黏膜的修复和再生^[13]。并且泮托拉唑能够降低消化系出血停止后在此出血的发生率, 是目前临床上最有效的抗胃酸分泌药物, 对于防治应激性溃疡具有较好的临床疗效^[14]。而对照组患者所使用的西咪替丁是一种H2受体阻滞剂, 能够通过对壁细胞的H2受体产生抑制作用, 进而减少胃酸的分泌, 对应激性溃疡产生预防作用, 但是由于这种制酸的作用有限, 特别是对于餐后和五肽胃泌素刺激的胃酸不能抑制其分泌, 因而达不到理想的胃内pH值, 且作用时间也不持久, 也会产生耐药性^[15]。因此本文中对照组患者应激性溃疡的发生率显著高于观察组患者。

总之, 泮托拉唑较西咪替丁预防创伤后应激性溃疡的临床疗效较好, 能够显著降低应激性溃疡的发生率。

参考文献

- 1 Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer

- prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705 [PMID: 23318494 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182758734]
- 2 Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health* 2013; 16: 14-22 [PMID: 23337211 DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.2213]
- 3 黄灵巧. 骨折患者手术后并发应激性溃疡的预防及护理. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 37-38
- 4 杨兆宇, 李仕同. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗老年消化性溃疡疗效对比. *中国老年学杂志* 2012; 32: 4263-4264
- 5 范存尧. 奥美拉唑预防和治疗手术应激性溃疡的系统性评价. *安徽医药* 2013; 17: 300-302
- 6 陈劲松, 倪恒祥, 王军, 许丹芸. 急性脑卒中合并应激性溃疡的危险因素分析. *中国医科大学学报* 2012; 41: 850-852
- 7 林金锋, 杨志洲, 邵旦兵, 刘红梅, 张伟, 任艺, 孙兆瑞, 唐文杰, 聂时南. MODS评分与应激性溃疡的相关性研究. *中华急诊医学杂志* 2014; 23: 847-851
- 8 唐莉, 张蓉, 李沛, 朱志勇. 奥美拉唑治疗急性重型脑出血合并应激性溃疡的疗效. *中国老年学杂志* 2013; 33: 2883-2884
- 9 林金锋. 应激性溃疡预防性治疗的研究进展. *中国急救医学* 2014; 34: 468-472
- 10 王玉涛. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效比较. *中国药师* 2012; 15: 693-694
- 11 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较. *现代中西医结合杂志* 2014; 23: 2461-2463
- 12 叶泽辉, 温晓雯. 泮托拉唑治疗消化性溃疡合并出血48例疗效观察. *当代医学* 2012; 18: 9-10
- 13 申鸿俊. 奥美拉唑与泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效分析. *当代医学* 2012; 18: 145-146
- 14 倪扬. 国产泮托拉唑和奥美拉唑治疗消化性溃疡出血疗效比较和药物经济学评价. *中国药业* 2012; 21: 66-67
- 15 李邦权. 奥美拉唑与西咪替丁防治胃溃疡复发的临床观察. *中国医药科学* 2012; 2: 78, 96

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果

任卫平, 俞明华, 徐萍

任卫平, 俞明华, 徐萍, 宁波市鄞州三院超声科 浙江省宁波市 315191

任卫平, 主治医师, 主要从事腹部超声研究.

作者贡献分布: 本研究设计由任卫平完成; 操作过程由任卫平、俞明华及徐萍共同完成.

通讯作者: 任卫平, 主治医师, 315191, 浙江省宁波市鄞州区人民南路18号, 宁波市鄞州三院超声科. 260817687@qq.com
电话: 0574-88098993-2209

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-28

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-03-08

Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital of Ningbo, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Ren, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital of Ningbo, 18 Renmin South Road, Yinzhou District, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China. 260817687@qq.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-28

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To compare the diagnostic yield of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) vs contrast-enhanced computed tomography (CECT) in the detection of small lesions in the liver of patients with liver cirrhosis.

METHODS: One hundred and five small hepatic nodular lesions in 88 patients with

cirrhosis were examined by CEUS and CECT. Based on the biopsy or pathological results, the diagnostic performance of the two modalities was compared.

RESULTS: Of the 105 small lesions, 54 were small hepatocellular carcinoma (SHCC) (high differentiation 25, low differentiation 29), 51 were benign nodules (regeneration nodules 36, highly dysplastic nodules 10), 3 were focal inflammatory lesions, 1 was hemangioma, and 1 was focal nodular hyperplasia. The ability to judge the nature of small lesions between CEUS and CECT was not different.

CONCLUSION: There is no obvious difference in diagnostic efficiency between CEUS and CECT. Both CEUS and CECT can be used as effective methods for screening of small nodules.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Contrast-enhanced computed tomography; Liver cirrhosis; Intrahepatic nodules

Ren WP, Yu MH, Xu P. Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1149-1153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1149>

摘要

目的: 使用超声造影(contrast-enhanced

背景资料

小肝癌 (small hepatocellular carcinoma, SHCC) 手术切除后可获得长期生存, 因而在肝硬化患者中早期检出肝癌, 以及对小结节的良恶性鉴别非常重要. 但 SHCC 起病隐匿、进展快, 使许多患者失去手术治疗机会, 因此 SHCC 的早期诊断及治疗是提高肝癌患者生存率的关键.

同行评议者

张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿

随着超声造影剂的应用、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术的发展,对组织血流的检测能力显著提高了,CEUS对肝硬化基础上的肝内结节样病灶诊断准确性有了很大提高,为肝脏疾病的超声诊断提供了全新手段.CEUS与增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)在鉴别肝硬化基础上结节良恶性的准确性方面,目前报道较少且没有定论.

ultrasound, CEUS)和增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)观察肝硬化背景下结节样小病灶(<3 cm)造影增强模式的差异,比较CEUS和CECT 2种检查方法对肝内小结节病变的诊断效果.

方法:对88名肝硬化患者合并105个肝脏小结节病灶(<3 cm)进行SonoVue CEUS和CECT检查,并以穿刺活检结果或病理结果为对照,评估2种检查方法的诊断效能.

结果:105个肝内小结节病灶中,经病理证实有54个小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC),其中高分化25个,中低分化29个;51个良性结节,其中肝硬化再生结节36个,增生不良结节10个(2个为高度增生不良结节),局灶性炎症灶3个,血管瘤1个,局灶性结节增生1个.CEUS诊断出SHCC 50个,良性结节49个;CECT诊断出SHCC 46个,良性结节49个.有6个结节被CEUS与CECT同时误诊,包括4个SHCC,1个高度增生不良结节和1个局灶性炎症灶.CEUS和CECT的敏感性($P = 0.221$)、特异性($P = 1.000$)和准确性($P = 0.435$)差异均无统计学意义.

结论:CEUS和CECT对肝硬化相关局灶性小结节性质的诊断效能差异无统计学意义,二者均可作为肝硬化患者合并小结节病变的有效筛选手段,能明显提高检出率.CEUS实时动态的特点,可以完整、动态地观察整个增强时相表现,为客观评价病变性质提供了更准确的依据,但对位置较深的病灶显影效果欠佳,需注意结合其他检查方法进行诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 超声造影; 增强CT; 肝硬化; 肝内小结节病灶

相关报道

近年已有报道使用造影剂SonoVue对肝肿瘤CEUS,并提出了肝恶性肿瘤的增强模式.SonoVue作为新一代的超声造影剂,显著提高了CEUS的检测技术.CEUS在肝脏占位性病变的诊断、鉴别诊断等方面的优越性是当前超声医学领域热门的研究课题.

核心提示: 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)和增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)都能较准确判断肝硬化背景下小结节样病灶的良恶性,诊断效能没有明显差异.CEUS实时动态的特点较之CECT的瞬间图像可以更完整动态地观察整个增强时相表现,为客观评价病变性质提供了更准确的依据.但对位置较深的病灶CEUS显影效果欠佳,需结合其他检查方法进行诊断.

任卫平, 俞明华, 徐萍. 比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1149-1153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1149>

0 引言

肝细胞性肝癌(hepatic cellular cancer, HCC)是原发性肝癌的主要类型,占恶性肿瘤的第2位.HCC常在肝硬化的基础上发生,其发展过程是由肝硬化再生结节逐渐发展为不典型再生结节,进而发展为肝癌结节^[1,2].在肝癌病程的不同阶段,临床治疗方式及效果大不相同,小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)手术切除后可获得长期生存^[3],因而在肝硬化患者中早期检出肝癌,以及对小结节的良恶性鉴别非常重要.SHCC起病隐匿、进展快,往往使许多患者失去手术治疗机会^[4],因此SHCC的早期诊断及治疗是提高肝癌患者生存率的关键.临床上,增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)是定性诊断的主要手段之一^[5].常规超声由于缺乏增强信息,在鉴别肝内结节良恶性方面具有局限性,诊断的准确性不如CECT.然而近几年来,随着超声造影剂的应用、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术的发展,显著提高了对组织血流的检测能力,CEUS对肝硬化基础上的肝内结节样病灶诊断准确性有了很大提高^[6],为肝脏疾病的超声诊断提供了全新手段.CEUS与CECT在鉴别肝硬化基础上结节良恶性的准确性方面,目前报道较少且没有定论.基于以上背景,本研究通过分析CEUS和CECT对肝硬化相关小结节病灶(<3 cm)的显像特征,对比不同检查方法对肝硬化患者肝内小结节病灶的诊断效果,探讨其应用价值.旨在为临床诊断提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取宁波市鄞州三院2012-03/2013-01收治的肝硬化合并肝内结节样病灶(最大直径<3 cm)患者88例,共105个病灶.其中男性57例,女性31例,年龄27-77岁,平均年龄55.41岁±10.26岁,入选患者均由临床确诊为肝硬化.所有病灶均行CEUS和CECT检查(2种检查间隔时间<2 wk).病灶直径0.82-3.00

表 1 CEUS与CECT不同时期结节强化程度对比

病理诊断	检查方法	病灶数	动脉期			门脉期			延迟期		
			高	等	低	高	等	低	高	等	低
小肝癌	CEUS	54	52	3	0	3	26	26	0	5	49
	CECT	54	45	4	5	4	28	22	0	4	50
良性结节	CEUS	51	13	27	11	4	46	1	0	43	8
	CECT	51	6	32	13	1	37	13	1	31	20

CEUS: 超声造影; CECT: 增强螺旋CT.

表 2 CEUS和CECT对结节诊断性能比较 % (n1/n)

检查方法	敏感性	特异性	准确性
CEUS	92.6(50/54)	96.1(49/51)	94.3(99/105)
CECT	85.2(46/54)	96.1(49/51)	90.5(95/105)
P值	0.221	1.000	0.435

CEUS: 超声造影; CECT: 增强螺旋CT.

cm, 平均 $1.82 \text{ cm} \pm 0.55 \text{ cm}$. 其中 $0.82\text{--}2.00 \text{ cm}$ 者56个, $2.00\text{--}3.00 \text{ cm}$ 者49个. 105个病灶均经超声引导下穿刺活检或手术切除后病理证实, 将CEUS和CECT诊断结果与临床最终诊断进行比较. 本研究经宁波市鄞州三院伦理会同意, 研究取得患者及家属理解并签署知情同意书.

CECT仪器使用西门子Sequoia-512型超声诊断仪, 凸振探头, 机械指数(MI) $0.04\text{--}0.08$. 应用反向脉冲谐波成像模式. 超声造影剂使用SonoVue(意大利, Bracco公司). 使用前向瓶内注入无菌生理盐水5 mL, 振荡混匀直至冻干粉完全溶解. 每次造影抽取2.4 mL经肘前静脉以团注方式快速注射. 采用飞利浦Brilliance16排螺旋CT扫描机. 扫描参数: 管电压120 KV; 管电流80-160 mA; 视野35 cm; 矩阵 512×512 ; 扫描层厚10 mm、层距10 mm、pitch 1.375: 1. 用高压注射器经前臂浅静脉以4 mL/s的注射速率进行非离子型造影剂(370 mg/mL)80 mL注射.

1.2 方法 造影前先用常规超声扫描肝脏, 根据病灶的位置、大小、数目和回声特征, 作出造影前诊断. 选择最佳切面后进入CECT模式. 调节声功率输出, 达低机械指数(MI <0.06)状态. 在注射造影剂同时启动内置计时器, 实时不间断观察病灶动脉期(0-30 s)、门静脉期(31-100 s)、延迟期(101-300 s)的造影增强变化. 采用

高清晰度录像带记录造影过程约6-8 min. 根据肝动脉期、门静脉期及延迟期病灶和肝实质的显像对比, 将增强程度分为高增强, 等增强和低增强. CECT操作符合CT扫描技术规范指南^[7]. 全部图像由2名影像学医师共同读片分析作出诊断.

统计学处理 统计软件采用SPSS10.0, 定性诊断比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CEUS及CECT诊断结果与病理结果比较 105个肝内小结节病灶中, 经病理证实有54个SHCC, 其中高分化25个, 中低分化29个; 51个良性结节, 其中肝硬化再生结节36个, 增生不良结节10个(2个高度增生不良结节), 局灶性炎症灶3个, 血管瘤1个, 局灶性结节增生1个.

CEUS诊断出SHCC 50个(误诊4个); 良性结节49个(误诊2个). CECT诊断出SHCC 46个(误诊8个); 良性结节49个(误诊2个). 其中CEUS与CECT均误诊的结节病灶有6个, 包括4个SHCC, 1个高度增生不良结节和1个局灶性炎症灶.

2.2 CEUS和CECT的增强表现 CEUS和CECT在各期相结节的增强程度如表1.

2.3 CEUS和CECT诊断效能比较 CEUS和CECT对结节性病灶诊断性能比较如表2.

3 讨论

肝硬化背景下的小结节病灶声像图多不典型^[8], 常规超声很难定性诊断. 目前临床多采用CECT鉴别诊断, 但对一些小病变易发生漏诊或诊断不明. 近年已有报道使用造影剂SonoVue对肝肿瘤CEUS, 并提出了肝恶性肿瘤的增强模式^[9,10]. SonoVue是新一代的超声造影剂, 大小与红细胞相似, 不进入血管外间隙, 属

创新点

CEUS和CECT是肝脏小结节病变主要的诊断方法, 本文重点对比了两种诊断方法的诊断效能, 也剖析了2种方法的不足之处: CEUS对于位置较深的病灶显影欠佳, CECT是以固定的时间间隔进行扫描, 难以确定到达峰值时间及持续时间, 因此CECT可能错过增强过程中一些动态变化特征. 建议结合其他检查方法进行诊断.

应用要点

本研究通过分析CEUS和CECT对肝硬化相关小结节病灶($<3 \text{ cm}$)的显像特征, 对比不同检查方法对肝硬化患者肝内小结节病灶的诊断效果, 探讨其应用价值. 旨在为临床诊断提供指导.

名词解释

超声造影(CEUS): 是利用造影剂使后散射回声增强, 明显提高超声诊断的分辨力、敏感性和特异性的技术;
增强螺旋CT (CECT): 造影剂增强性计算机断层X线照相术. 经静脉注入造影剂, 使血中造影剂含量维持一定水平, 器官和病灶形成密度差, 影像增强而显影更清楚.

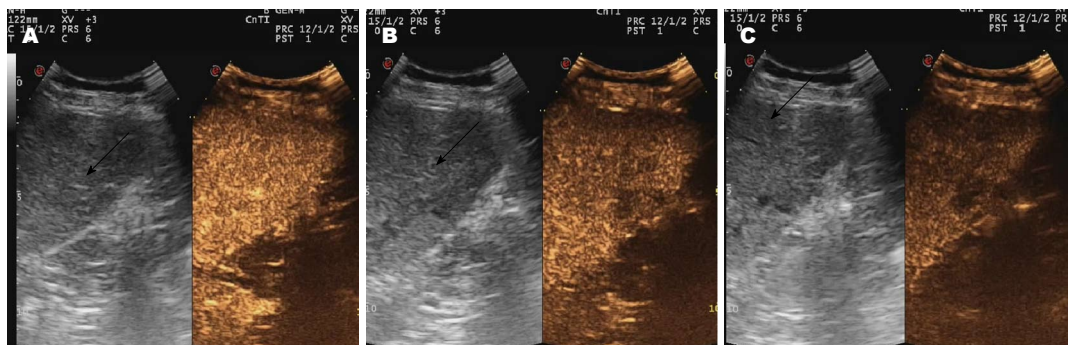


图 1 肝右前叶低回声病灶(0.5 cm × 0.7 cm)超声造影图. A: CEUS显示注射造影剂后30 s(动脉期)病灶增强明显(↑); B: 该病灶87 s(门脉期)消退为低增强(↑); C: 210 s(延迟期)病灶呈无增强(↑). CEUS: 超声造影.

血池性造影剂. 相对于CT, CEUS可实时动态显示整个造影灌注的过程, 更直观有效地反映病灶的血供或灌注特征. 本研究探讨比较CEUS和CECT在肝内小结节病灶诊断中的效能, 以提高恶性病变的检出率.

由于多数SHCC为动脉供血, 新生血管形成而表现出丰富的动脉血供, 门脉血供较少或没有, 因此典型的CEUS及CECT表现为动脉期高增强, 门静脉期或延迟期消退呈低增强或无增强, 即“快进快出”^[11,12]. 典型图像如图1所示. 本研究中以“快进快出”为诊断恶性结节标准, CEUS诊断出50个SHCC, 敏感性达到了92.6%(50/54); CECT诊断46个SHCC, 敏感性为85.2%(46/54), 差异无统计学意义($P = 0.221$), 两者的特异性($P = 1.000$)、准确性($P = 0.435$)差异也没有统计学意义, 与既往研究^[13]结果一致.

本研究中6个结节被CEUS与CECT同时误诊, 其中有4个SHCC, 1个高度增生不良结节, 1个局灶性炎症灶. 4个结节病灶在CECT与CEUS中均显像为动脉期高增强后不消退, 诊断为血管瘤, 但经病理证实为高分化SHCC. 误诊原因分析为高分化SHCC存在门静脉和肝动脉双重血供, 造影剂在动脉相由肝动脉快速灌注, 门脉相时由门静脉持续注入, 因此造影呈持续增强^[14]. 1个高度增生不良结节在CECT与CEUS中表现为不同程度增强及退出, 被两者误诊为SHCC. 一般增生结节内部无明显异常血供, 故造影后在动脉期无增强, 与同期肝实质回声相同甚至稍低. 但高度增生不良结节属于癌前病变, 与高分化肝癌在病理上没有绝对的分界线. 随着结节异型性增加, 结节内的肝动脉血供会相应增加, 致使其增强模式与高分化肝癌较难鉴别.

另1个病灶CEUS与CECT均表现为血供丰富, 诊断为SHCC. 病理显示纤维组织增生伴炎细胞浸润, 考虑为炎细胞的浸润导致病灶血供较周围肝组织增加^[15,16], 显示动脉相造影增强.

2个SHCC只被CEUS误诊. 1个SHCC在CEUS动脉期高增强后未消退被诊断为血管瘤. 此病灶位置较深, 显影增强效果不理想, 干扰了判断, 需再次造影或结合其他影像技术进行诊断. 说明对于位置较深的病灶CEUS显影欠佳, 需再次显影或结合其他诊断方式进行判断. 另1个SHCC动脉期呈等增强, CEUS诊断为增生结节. 部分的肝癌早期为等增强, 可能是由于新生动脉血管尚未充分形成, 因此无明显的动脉期增强, 导致误诊.

4个SHCC只被CECT误诊. CECT显示3个病灶为各期相均低增强, 1个病灶为延迟期低增强, 诊断为增生结节, 后经病理证实4个病灶均为高分化癌. 考虑为高分化SHCC新生动脉血管未充分形成^[17], 肝动脉供血相对较少, 且持续时间短. CEUS可实时动态显示造影剂进入肝肿瘤及肝实质的完整过程, CECT只是以固定的时间间隔进行扫描, 由于对比剂循环存在个体差异难以确定到达峰值时间及持续时间, 因此CECT可能错过增强过程中一些动态变化特征. 提示对于CECT检查阴性的病例不能排除高分化SHCC存在的可能.

总之, CEUS和CECT都能较准确判断肝硬化背景下小结节样病灶的良恶性, 诊断效能没有明显差异. CEUS实时动态的特点较之CECT的瞬间图像可以更完整动态地观察整个增强时相表现, 为客观评价病变性质提供了更准确的依据. 但对位置较深的病灶CEUS显影效果欠佳, 需结合其他检查方法进行诊断.

4 参考文献

- 1 Stefaniuk P, Cianiara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418]
- 2 Chen X, Liu HP, Li M, Qiao L. Advances in non-surgical management of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16630-16638 [PMID: 25469032 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16630]
- 3 陈珏, 肖建军. 114例小肝癌预后因素分析. *肿瘤学杂志* 2014; 20: 746-750
- 4 骆敏, 谢裕安. 肝癌早期诊断研究新进展. *内科* 2012; 7: 299-300
- 5 赵玉珍, 孟洁, 张凤娟, 纪晓惠, 杨漪, 韩若凌. 肝肿瘤超声造影与增强CT的对比研究. *中国医学影像技术* 2006; 22: 183-185
- 6 张黎军. 超声和CT诊断肝硬化再生结节和小肝癌分析. *中国城乡企业卫生* 2014; 29: 81-83
- 7 中华医学会放射学分会腹部学组. 腹部CT扫描规范指南(试用稿). *中华放射学杂志* 2007; 41: 999-1004
- 8 程晓宏, 缪进. 肝癌早期诊断研究进展. *江苏预防医学* 2011; 22: 69-70
- 9 侯丽坤, 李海鸣. 肝硬化超声造影对常规超声不显像小肝癌的检出价值. *山西医药杂志* 2012; 41: 143-145
- 10 侯山平, 臧国礼, 金成益, 周鑫, 吴应虬, 姚秀敏. SonoVue超声造影在肝硬化局灶性小病变中的诊断价值. *中国现代医生* 2010; 48: 22-23, 31
- 11 周素芬, 尹家保, 杨浩, 吕瑾玉, 钟静, 安鹏. 超声造影对肝硬化背景下肝细胞性肝癌和血管瘤的诊断及鉴别. *武汉大学学报(医学版)* 2012; 33: 833-837
- 12 廖继安, 王爱玉, 张化诚, 金夏祥. 不同分化程度、不同病理类型小肝癌患者超声造影表现分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2012; 9: 136-141
- 13 武翊纶, 翁蔚, 杨琳. 超声与CT诊断肝硬化再生结节和小肝癌的对照分析. *陕西医学杂志* 2012; 41: 1339, 1348
- 14 曹成, 刘利平, 冯婷华, 张敏, 张炎晶, 鲁琴. 原发性肝癌超声造影与增强CT增强特征的对比研究. *中国现代医生* 2012; 50: 96-97, 100
- 15 邢卫红, 刘春堂, 邢丽, 牛敬莲, 李若旭, 霍秀英, 杜瑞清, 刘彦华. 增强CT与超声造影对不典型增生结节的联合诊断价值. *河北医药* 2013; 17: 2607-2608
- 16 李建聪, 周丽欢. 超声造影在肝硬化基础上低度和高度不典型增生结节的显像观察. *中国当代医药* 2012; 19: 93-94
- 17 何伟, 朱文晖, 周平, 罗卓琼, 李瑞珍. 超声造影对肝硬化癌变相关局灶性小结节的诊断研究. *中国超声医学杂志* 2008; 24: 919-922

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有较好的学术价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿

□背景资料

肝硬化腹水是一种常见的消化内科疾病, 大部分为肝硬化失代偿期患者。肝硬化腹水是肝硬化最明显的临床表现, 如治疗或护理不当易出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染等并发症, 顽固性腹水是晚期肝硬化患者最严重的并发症。

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿, 贵阳市第二人民医院护理部 贵州省贵阳市 550081

吴世馨, 副主任护师, 主要从事临床护理、护理管理工作与研究。

作者贡献分布: 此课题由吴世馨设计; 研究过程由吴世馨与闫晓卿完成; 数据分析由陈梅与何行春完成; 写作由吴世馨、闫晓卿、陈梅及何行春共同完成。

通讯作者: 吴世馨, 副主任护师, 550081, 贵州省贵阳市金阳新区金阳南路547号, 贵阳市第二人民医院护理部。

2490104739@qq.com

电话: 0851-7993845

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites

Shi-Xin Wu, Xing-Chun He, Mei Chen, Xiao-Qing Yan

Shi-Xin Wu, Xing-Chun He, Mei Chen, Xiao-Qing Yan, Department of Nursing, the Second People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550081, Guizhou Province, China
Correspondence to: Shi-Xin Wu, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, the Second People's Hospital of Guiyang City, 547 Jinyang South Road, Jinyang New District, Guiyang 550081, Guizhou Province, China. 2490104739@qq.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and

abdominal puncture in the treatment of liver cirrhosis with refractory ascites.

METHODS: One hundred and twenty patients with cirrhosis and ascites were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups of patients were given comprehensive treatment including limited water sodium restriction, diuretics, and infusing albumin injection. After one week of treatment, abdominal paracentesis was performed in cases whose ascites did not regress obviously. On the basis of the above treatment, the observation group received comprehensive nursing intervention, and the control group was given conventional nursing. Clinical effects, satisfaction to nursing, complications, and improvements of psychological function, social function and life ability were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (95% vs 75%, $P < 0.05$). The percentages of patients who were satisfied with nursing was also significantly higher in the observation group (98.3% vs 85%, $P < 0.05$). The incidence of complications was significantly lower than that the control group (10% vs 25%, $P < 0.05$). The psychological function score, life ability score, and social function score were significantly better than those the control group (38.32 ± 6.85 vs 30.85 ± 8.86 ; 39.75 ± 5.85 vs 32.86 ± 6.46 ; 39.83 ± 3.46 vs 14.74 ± 3.45 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive

□同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

treatment and abdominal puncture in the treatment of intractable ascites due to cirrhosis can effectively improve clinical effects, patients' psychological function, social function and life ability, reduce the incidence of complications, improve prognosis, and promote rehabilitation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Intractable ascites; Cirrhosis; Comprehensive treatment; Abdominal puncture

Wu SX, He XC, Chen M, Yan XQ. Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1154-1158
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1154.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1154>

摘要

目的: 探讨综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果。

方法: 收集贵阳市第二人民医院消化内科2012-01/2014-04收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料, 随机分为观察组和对照组。两组患者均给予限水限钠、应用利尿剂、输注白蛋白等内科综合治疗。治疗1 wk后腹水消退不明显者行腹腔穿刺放腹水。观察组在此基础上给予综合护理干预, 对照组给予常规护理。观察比较两组患者临床治疗效果、护理满意度、患者心理功能、生活能力和社交功能改善情况以及并发症发生情况。

结果: 观察组患者临床治疗总有效率显著高于对照组(95.0% vs 75.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者护理满意度显著优于对照组(98.3% vs 85.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者并发症发生率显著低于对照组(10.0% vs 25.0%), 差异有统计学意义; 观察组患者心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著优于对照组(38.32分 \pm 6.85分 vs 30.85分 \pm 8.86分; 39.75分 \pm 5.85分 vs 32.86分 \pm 6.46分; 39.83分 \pm 3.46分 vs 14.74分 \pm 3.45分), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 综合护理干预配合内科综合治疗和腹

腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水能有效改善患者心理功能、生活能力和社交功能, 提高临床治疗和护理效果, 降低并发症发生率, 充分改善患者预后情况, 促进患者康复。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 综合护理干预; 顽固性腹水; 肝硬化; 内科综合治疗; 腹腔穿刺

核心提示: 本组研究采用综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水。在综合护理中, 综合分析评估患者具体情况, 严格遵循以患者需求为导向, 以患者满意为目标, 为患者制定个性化的临床护理方案, 改善患者预后情况, 切实提高护理质量。

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿. 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1154-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1154.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1154>

0 引言

肝硬化腹水是一种常见的消化内科疾病, 大部分为肝硬化失代偿期患者。肝硬化腹水是肝硬化最明显的临床表现, 如治疗或护理不当易出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染等并发症, 顽固性腹水是晚期肝硬化患者最严重的并发症^[1]。因此, 肝硬化腹水的治疗及护理是影响患者预后的重要部分^[2]。为探讨综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果, 本研究对贵阳市第二人民医院消化内科收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料进行回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 收集贵阳市第二人民医院消化内科2012-01/2014-04收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料, 随机分为观察组($n = 60$)和对照组($n = 60$)。观察组, 男性33例, 女性27例, 年龄31-68岁, 平均43.85岁 \pm 2.55岁。其中, 乙型肝炎肝硬化42例、丙型肝炎肝硬化18例; 对照组, 男性36例, 女性24例, 年龄33-69岁, 平均43.53岁 \pm 2.76岁。其中, 乙型肝炎肝硬化39例、丙型肝炎肝硬化21例。所有病例入院后均经腹部B超、肝功能检查及肝炎病毒标志物检查, 均符合《新编实用肝胆病学》顽固性腹水

□研究前沿

肝硬化顽固性腹水是肝硬化发展晚期最为常见的并发症, 患者肝脏功能减退或者丧失, 出现门静脉高压、低蛋白血症等现象, 临床治疗主要有限水限钠、补充白蛋白、大剂量应用利尿剂、放腹水等方法。

□ 相关报道

任平对84例肝硬化腹水患者实施护理,发现患者未出现消化系出血、肝性脑病等并发症。综合护理过程中,及时给予患者心理护理、饮食护理、腹腔穿刺护理、生活护理以及并发症预防护理干预。

诊断标准^[3],肝功能Child-Pugh分级均为B、C级。排除入院前2周存在严重心肺功能障碍、严重肝性脑病、消化系出血、凝血酶原活动度 $<30\%$ 者。两组患者性别、年龄、病程、肝功能Child-Pugh分级等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予限水限钠、护肝护胃、利尿消肿、输注白蛋白等内科综合治疗。具体方法为: (1)静脉输注20%人血白蛋白50 mL, 3次/wk; (2)利尿剂呋塞米、螺内酯各40 mg口服, 2次/d, 另加氢氯噻嗪25-50 mg口服, 1次/d(根据尿量调整); (3)前列腺素E1 100 mg静滴, 1次/d, 4 wk为一个疗程。治疗1 wk后腹水消退不明显者行腹腔穿刺放腹水, 无菌操作下每次4000-6000 mL, 同时静脉滴注白蛋白10 g, 并继续使用适量的利尿剂。

1.2.2 护理: 对照组给予常规护理, 密切观察患者病情, 并加强健康教育; 观察组给予综合护理干预, 具体如下:

心理护理干预: 肝硬化腹水患者难免会产生孤独、恐惧、不安等负面情绪, 可能会对心理状态造成直接的影响, 降低治疗配合程度, 延长病情康复时间^[3]。因此, 护理人员必须加强与患者之间的交流, 通过举办知识讲座等手段, 向患者介绍疾病相关知识, 告知其如何保护肝脏、控制病情, 消除患者对治疗的恐惧感, 保持心情愉悦, 增强治疗依从性^[4]。护理人员可结合患者实际病情, 为其提供抒情欢乐的音乐, 5-6次/wk, 每次1-2 h。在病情许可下鼓励患者增加室外活动, 多接触自然, 陶冶情操, 以增强生活信心, 促进康复。

饮食护理干预: 烟酒会对肝损害造成不同程度的损害, 护理中必须告知患者戒烟酒。按病情给予患者高蛋白、高维生素、低脂肪、低盐饮食, 同时忌干、硬、粗糙、生冷刺激性食物, 防止消化系出血; 患者宜少食多餐, 进食次数以4-5次/d为宜, 避免进食过饱或食物太热^[5]; 限制钠、水的摄入量, 钠的摄入量在800-1590 mg/d, 避免进食酱油、海产品、方便食品及含钠味精等; 水摄入量一般在1000 mL左右, 不食芋仔、洋葱、韭菜、黄豆等易胀气食物^[6]; 应用利尿剂及放置腹腔引流管后, 对肾功能正常者可增加钾的摄入, 多吃香蕉、橘子, 以避免出现低钾血症。

腹腔穿刺护理干预: 做好腹腔穿刺术前、术中、术后的护理。术前做好解释工作, 向患者及家属讲解腹腔穿刺术的目的、方法及效果等, 以取得配合, 嘱患者排空膀胱, 防止穿刺中误伤; 术中协助医生抽取腹水, 严密观察患者神志、生命体征以及腹水的颜色、性状、量, 如有异常立即配合医生进行处理; 术毕立即用腹带包扎腹部, 注意观察穿刺部位是否溢液及其他不适, 如溢液不止, 则可用明胶海绵制止^[7]。大量放腹水可导致患者电解质紊乱、蛋白质丢失, 继发感染, 甚至诱发肝性脑病, 因此护士应及时观察和发现, 以便及时处理; 如果腹腔留置置管放腹水, 需保持管道固定通畅, 观察敷料有无渗血、渗液; 嘱患者卧床休息24 h。

生活护理干预: 严格卧床休息, 以增加水钠排泄, 肝脏血液回流; 良好的作息安排, 三餐定时, 腹胀及恶心呕吐明显患者少食多餐为主; 为患者创建安静清洁的病房, 病室每隔1 d消毒1次, 冬天保暖, 室温18-20℃, 湿度50%-60%, 确保患者良好的睡眠质量, 注意保暖和个人卫生, 预防感染; 禁止用硬毛牙刷刷牙、牙签剔牙, 进食宜慢, 避免口腔黏膜及牙龈受损^[8]; 鼓励患者勤翻身、拍背, 用温水擦身2次/d, 保持床单位和皮肤的清洁、干燥, 防止静脉栓塞; 对臀部等长期受压部位, 可使用柔软的被褥铺于身下; 对长期受压部位进行按摩, 改善局部的血液循环; 每天进行腹部的顺时针按摩, 保持大便通畅。

并发症预防护理干预: 腹水的大量排放, 容易引发低钠、低钾血症等并发症。因此, 在临床护理中必须留意患者是否出现乏力现象、电解质紊乱情况, 全面观察患者的精神状态, 记录1次/30 min, 以便调节腹水排放及回输的速度。如果出现头昏、心慌、面色苍白、心率 ≥ 100 次/min, 收缩压 ≤ 10.7 kPa, 脉压差 ≤ 2.67 kPa, 提示血压量不足, 必须争取在第一时间向医师反映患者的病情^[9]。患者肝硬化后大多会出现皮肤瘙痒、褥疮等症状, 可为患者提供必要的止痒药物, 提醒其穿衣宽松, 避免触碰伤口, 彻底止血。完成腹腔穿刺后, 患者穿刺伤口处理不当可出现腹腔液渗出, 嘱患者不要过分牵拉引流管, 对于渗漏严重者, 予蝶型棉纱加压包扎, 腹带加压包扎时间约为7 d^[10]。所有患者定时换药, 预防感染。

表 1 两组患者临床治疗效果与护理满意度比较 ($n = 60, n(\%)$)

分组	临床治疗效果				护理满意度			
	显效	有效	无效	总有效率	满意	一般满意	不满意	总满意度
观察组	51(85.0)	6(10.0)	3(5.0)	57(95.0) ^a	56(93.3)	3(5.0)	1(1.7)	59(98.3) ^a
对照组	27(45.0)	18(30.0)	15(25.0)	45(75.0)	35(58.3)	16(26.7)	9(15.0)	51(85.0)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者并发症发生情况 ($n = 60, n(\%)$)

分组	并发症发生情况				
	消化系出血	电解质紊乱	肝性脑病	腹腔感染	总发生率
观察组	2(3.3)	2(3.3)	1(1.7)	1(1.7)	6(10.0) ^a
对照组	4(6.7)	3(5.0)	5(8.3)	3(5.0)	15(25.0)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 两组患者心理功能、生活能力以及社交功能评分比较 ($n = 60, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	心理功能评分	生活能力评分	社交功能评分
观察组	38.32 \pm 6.85 ^a	39.75 \pm 5.85 ^a	39.83 \pm 3.46 ^a
对照组	30.85 \pm 8.86	32.86 \pm 6.46	14.74 \pm 3.45

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

1.2.3 观察指标: 观察两组临床治疗效果和护理满意度, 两组患者心理功能、生活能力和社交功能改善情况以及并发症发生情况。

1.2.4 疗效判定标准: 显效: 腹胀等症状消失, 胃纳改善, 未出现并发症; 有效: 腹胀等症状减轻, 可出现并发症; 无效: 腹胀等症状未减轻或进一步加重, 出现并发症^[11]。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS17.0进行统计学处理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料以数(n)与率(%)表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果与护理满意度比较 观察组患者临床治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者护理满意度明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者并发症发生情况比较 观察组患者

并发症发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者心理功能、生活能力以及社交功能评分比较 观察组患者心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

肝脏作为重要的人体器官, 直接影响到人体的健康水平。肝硬化顽固性腹水是肝硬化发展晚期最为常见的并发症, 患者肝脏功能减退或者丧失, 出现门静脉高压、低蛋白血症等现象, 临床治疗主要有限水限钠、补充白蛋白、大剂量应用利尿剂、放腹水等方法^[11]。输注白蛋白能有效提高血浆胶体渗透压, 还能改善轻度电解质紊乱, 有助于腹水消退。常规治疗一般采用2种利尿剂联合使用(呋塞米+螺内酯), 当出现利尿剂抵抗时, 采用3种利尿剂联合应用更有效(呋塞米+螺内酯+氢氯噻嗪)^[12]。此外, 前列腺素E1可通过舒张血管, 改善肝肾组织的微

应用要点

输注白蛋白能有效提高血浆胶体渗透压, 还能改善轻度电解质紊乱, 有助于腹水消退。

同行评价
本文写作规范, 语言流畅, 统计正确, 有一定的参考意义。

循环, 促进利尿排钠。在临床治疗中, 腹腔穿刺放腹水成为减轻腹腔内压力预防腹腔内感染的有效治疗方法^[13]。同时, 患者病情危重且易变化, 必须加强对患者血压、心率、呼吸等生命体征的监测, 每日进行测量腹围, 留意患者腹水消退情况^[14], 缩短患者拔管时间, 争取早日康复出院。

本组研究采用综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水。在综合护理中, 综合分析评估患者具体情况, 严格遵循以患者需求为导向, 以患者满意为目标, 为患者制定个性化的临床护理方案, 改善患者预后情况, 切实提高护理质量。任平^[15]对84例肝硬化腹水患者实施护理, 发现患者未出现消化系出血、肝性脑病等并发症。综合护理过程中, 及时给予患者心理护理、饮食护理、腹腔穿刺护理、生活护理以及并发症预防护理干预; 饮食护理是整个护理的重要部分, 为患者提供合理的饮食方案; 心理护理也发挥着重要的作用, 采用心理干预的方式有助于患者了解疾病知识, 掌握相关注意事项, 缓解心理压力, 从而更好地配合治疗。本组研究结果显示, 观察组患者临床治疗总有效率、护理满意度以及心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著高于对照组, 并发症发生率也显著低于对照组, 表明护理干预的不同对患者的预后有一定影响, 及时提供全方位的护理干预能够促进患者康复, 提高患者生活质量。

总之, 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水能有效改善患者心理功能、生活能力和社交功能, 提高临床治疗和护理效果, 降低并发症发生率, 充分

改善患者预后情况, 促进患者康复, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 尼梅玲. 50例肝硬化腹水病人的护理体会. 中国伤残医学 2014; 22: 249-250
- 2 邹丽娟, 张红艳, 孙桂贤. 56例肝硬化腹水患者的临床护理体会. 中国医药指南 2013; 28: 240-241
- 3 李欣. 循证护理干预在肝硬化腹水患者临床治疗中的作用. 中国城乡企业卫生 2014; 29: 142-143
- 4 刘桂秀. 临床路径在肝硬化腹水患者中应用的效果评价. 工企医刊 2013; 26: 1-3
- 5 梁亚平. 肝硬化时顽固性腹水患者的临床护理体会. 中国现代药物应用 2014; 12: 176-177
- 6 曾丽红, 谢燕娴, 张丽仙, 葛庆红. 护理干预对肝硬化腹水患者预后的影响. 中外医学研究 2012; 22: 70-71
- 7 郭红, 李东晓, 苏晓津, 金玲, 张永久. 循证护理对肝硬化腹水患者的疗效分析. 现代生物医学进展 2014; 21: 4153-4155
- 8 Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrech D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022 [PMID: 20583214 DOI: 10.1002/hep.23775]
- 9 Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Ginès P. Satoravaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012; 61: 108-116 [PMID: 21836029 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300157]
- 10 薛润梅, 常海霞. 浅谈肝硬化腹水的护理体会. 中国实用医药 2011; 36: 213-214
- 11 殷伟. 优质护理用于肝硬化腹水的临床效果观察. 西南军医 2012; 14: 438-440
- 12 曾丽娟, 陈燕, 吴格怡, 黄壮伟. 腹腔穿刺术治疗肝硬化腹水的临床护理. 中国现代药物应用 2014; 8: 200-201
- 13 任广红. 对肝硬化腹水患者的护理体会. 实用临床医学杂志 2010; 16: 55-56
- 14 赵吉荣. 老年肝炎后肝硬化腹水55例观察护理. 中国现代医生 2009; 47: 117, 120
- 15 任平. 循证护理在84例肝硬化腹水患者饮食指导中的应用. 内科 2010; 5: 211-213

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

冯娟, 住院医师, 主要从事各种肝病的基础与临床研究。

新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137

国家自然科学基金资助项目, No. 81360138

作者贡献分布: 此课题由何方平设计; 冯娟与哈丽达·夏尔甫哈孜负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 范晓棠与陈兰负责论文的数据分析与文献审核; 何方平负责论文的审阅与修改。

通讯作者: 何方平, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com

电话: 0991-4311273

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-03-08

Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Support Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk.

METHODS: Taking into account the possibility of heterogeneity test, a random effects model was used to calculate mean \pm standard deviation of association strength between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. Publication bias was also evaluated.

RESULTS: A total of 646 cases and 457 controls from 335 studies were included. There was heterogeneity in these studies after test of heterogeneity ($q = 556.71$, $P < 0.00001$). The combined odds ratio (OR) values of radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were 2.28 (95%CI: 0.89-3.67) and 2.41 (95%CI: 0.36-4.46), respectively, and the OR values were consistent.

CONCLUSION: Serum leptin is higher in hepatocellular carcinoma patients, and it may increase the risk of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Hepatocellular carcinoma; Meta-analysis

Feng J, Halida·Xiaerfuhazi, Fan XT, Chen L, He FP. Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1159>

摘要

目的: 采用Meta分析法探讨血清瘦素水平与肝癌发病的相关性。

方法: 以肝癌组和对照组人群血清瘦素水平

背景资料

瘦素与肿瘤的关系最近越来越受到重视。近年来的研究资料表明: 人体内的瘦素水平与乳腺癌、肺癌、前列腺癌、白血病、宫颈癌、结肠癌、脑瘤、脂肪瘤及脂肪肉瘤等的发生都有一定的关系。瘦素与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

同行评议者

禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 博士, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

□ 研究前沿

许多研究试图阐明瘦素在HCC发展中的作用, 已经完成的研究结果是相互矛盾的。提示瘦素可能参与了HCC的发生和发展, 其特殊的作用和机制需要更深入的研究。

mean±SD为效应指标, 根据异质性检验的结果, 选择随机效应模型对mean±SD进行合并并进行偏倚评估。

结果: 共查到符合要求的国内外文献335篇, 病例和对照数分别为646例、457例。经异质性检验, 10项研究结果存在异质性($q = 556.71, P < 0.00001$), 经过随机效应模型估计, 肝癌患者血清瘦素水平的合并OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38)。按放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)2种检测方法分层分析后合并OR值为(2.28, 95%CI: 0.89-3.67)和(2.41, 95%CI: 0.36-4.46), OR值较一致。

结论: 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瘦素; 原发性肝癌; Meta分析

核心提示: 通过Meta分析, 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险, 有助于临床锁定肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平. 血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1159>

□ 相关报道

肝癌细胞中的瘦素沿着HepG2有丝分裂, 包括蛋氨酸腺苷转移酶2A和2B, 通过JAK2(janus kinase 2)相关的信号通路上调细胞周期蛋白D1和下调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein)实现肝癌细胞的增生和抗凋亡; 瘦素通过人类端粒反转录酶和他在致癌微环境中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)相互作用对HCC的发展发挥重要的调整作用。

将肝硬化人群作为肝癌的筛查目标, 半年1次的肝脏超声检查使得超过80%的肝癌在早期获得诊断, 该项举措显著延长了HCC患者5年生存率。然而, 该方法必须由有经验超声专家进行筛查。甲胎蛋白是临床上诊断肝癌最常用的肿瘤标志物之一, 但敏感性较低(70%左右), 特异性也较低(64%)^[3], 因此单独应用甲胎蛋白诊断HCC容易造成漏诊和误诊。因此, 寻找HCC早期血清检测标志物, 一直是肝癌的热点研究领域。

瘦素是一个与代谢相关的细胞因子, 由肥胖基因编码, 相对分子质量为16, 自从1994年被首次报导以来, 一直受到广泛关注^[4]。瘦素具有抑制食欲、调节能量代谢、神经内分泌、生长、生殖和免疫反应等多种功能^[5,6], 由位于细胞膜上的瘦素受体接受信号通路(JAK/STAT, Ras/ERK1/2, PI-3/Akt等), 之后促成核基因转录和翻译, 形成生物功能^[7,8]。

近些年, 关于血清瘦素水平与肝癌相关性的报道有所增多, 多篇研究试图阐明瘦素在HCC发生发展中的作用^[9]。与代谢领域作为胰岛素抵抗拮抗因子的结论不同, 瘦素与HCC的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论^[10-23]。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

本研究收集1990-2014年国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中英文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为我国最常见的恶性肿瘤之一, 年死亡率居恶性肿瘤第2位, 我国是HCC高发国家, 约占全球肝癌病例死亡人数的45%-54%^[1]。现有的统计资料^[2]表明: 肝癌的发生率呈现上升趋势, 我国肝癌的死亡率有增长趋势。HCC的病因存在差异, 慢性乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、酒精性因素、某些毒素, 近年来报道的非酒精性脂肪性肝病等代谢性因素, 都是HCC的危险因素, 但是, 肝硬化人群属于HCC的高危人群, 实际上, 约80%-85%的HCC是在肝硬化基础上发生。因此, 临床指南

1 材料和方法

1.1 材料 确定检索策略和收集文献: 检索PubMed、超星Medalink、CNKI数据库、中国生物医学文献服务系统、维普期刊资源整合服务平台、万方数据知识服务平台, 英文数据库以(“leptin” or “ob gene product” or “ob protein” or “obese gene product” or “obese protein”) and (“liver cancer” or “liver carcinoma” or “liver tumor” or “liver neoplasm” or “liver tumors” or “liver neoplasms” or “hepatocellular carcinoma” or “hepatoma” or “hepatic carcinoma”)为检索

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	研究方法	病例/对照数	国家地区	对照来源	瘦素水平(ng/mL)		P值
						病例组	对照组	
罗南萍等 ^[24]	2008	RIA	30/30	中国济南	健康体检	5.68 ± 1.88	4.18 ± 0.51	<0.050
叶明新等 ^[25]	2008	RIA	70/30	中国泸州	健康体检	7.67 ± 2.28	5.25 ± 1.70	<0.050
逆冬冬等 ^[26]	2010	RIA	104/100	中国北京	健康体检	13.89 ± 3.35	2.48 ± 0.67	<0.050
李建高等 ^[27]	2012	RIA	27/30	中国丽水	健康体检	13.30 ± 3.90	6.03 ± 3.40	<0.050
侯振江等 ^[28]	2006	ELISA	146/30	中国河北	健康体检	19.00 ± 9.00	27.00 ± 12.00	<0.050
戴锴等 ^[29]	2010	ELISA	82/102	中国武汉	健康体检	3.42 ± 1.25	1.26 ± 0.42	<0.010
程晴等 ^[30]	2010	ELISA	42/30	中国上海	健康体检	3.59 ± 1.17	7.36 ± 2.07	<0.001
陶明玲等 ^[31]	2008	ELISA	64/59	中国北京	健康体检	10.96 ± 8.81	7.39 ± 4.78	>0.050
Sadik等 ^[10]	2012	ELISA	50/21	埃及开罗	健康体检	20.00 ± 1.13	3.95 ± 0.57	<0.001
Wang等 ^[11]	2003	RIA	31/25	中国台湾	健康体检	6.00 ± 1.10	3.80 ± 0.30	<0.050

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

式; 中文数据库以“瘦素”, “肝癌”为检索词。检索年限1990-2014年。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选标准: 纳入标准为: 1990-01/2014-08国内外公开发表的文献; 包括全文的一次文献; 研究设计是病例对照研究; 患者均明确诊断为肝癌; 患者未经过治疗。

1.2.2 排除标准: 同一样本的重复文献; 未明确给出瘦素均数和标准差; 无对照组的文献; 综述性文献; 设计方法不准确, 可靠性低, 质量较差的文献。

根据以上文献筛选标准, 进入Meta分析的文献共有10篇, 累计病例646例, 对照457例。

1.2.3 提取数据: 提取出研究作者、发表年份、检测方法、样本含量、病因、病例和对照人群来源、瘦素水平、平均年龄、性别构成、肝癌分期、甲胎蛋白水平。

统计学处理 用Review manager 5.2进行Meta分析, 根据异质性检验结果选择模型; 分别根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 给出Meta分析的森林图和漏斗图, 评价发表偏倚, 进行敏感性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征及质量

2.1.1 文献筛选和资料提取: 将题目、摘要、全文按纳入、排除标准进行筛选。从CMCC中检出46篇文献, 从CBMdisc中检出45篇, 从VIP中检出19篇, 从万方中检出62篇, 从超星

Medalink中检出163篇, 合并重复文献, 剔除无用文献, 最终纳入10篇文献^[10,11,24-31]。各研究基本特征如表1。

2.1.2 纳入文献质量评价: 文献质量评价有两位作者完成, 有争议时协商解决。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 全部纳入文献的Meta分析结果: 肝癌患者共646例, 对照共457例。异质性检验结果的 $q = 556.71$, 自由度为9, $P < 0.00001$ 。全部文献不具有同质性, 故采用随机效应模型进行分析。由研究中提供的原始数据合并的OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38), 合并效应量的检验统计量 $Z = 3.26$, $P = 0.001$, 表明瘦素与肝癌的联系有统计学意义(图1)。

2.2.2 分层分析结果: 根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 分层中两种测量方法的OR值较为接近, 且合并效应量均具有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.02$), 表明血清瘦素水平与肝癌的联系有统计学意义(表2)。

2.2.3 敏感性分析结果: 将纳入的10个研究逐一去掉, 其余的9篇研究合并效应量与总合并效应量差异不大, 因此说明研究结果较稳定(表3)。

3 讨论

血清瘦素水平, 归根到底并不是一个肿瘤标志物而是一个代谢相关的细胞因子。近年来, 胰岛素抵抗作为HCC的独立危险因素, 获得了越来越多的研究证据。血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者

创新点

国内外关于瘦素与肝癌发病相关性的研究结论不一, 本研究收集1990-2014年间国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

应用要点

血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 有助于临床的早癌筛查。

表 2 分层分析法Meta分析结果

检测方法	研究个数	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
				χ^2 值	P值	Z值	P值
RIA	5	2.28	0.89 - 3.67	121.09	<0.00001	3.21	0.001
ELISA	5	2.41	0.36 - 4.46	341.80	<0.00001	2.30	0.020

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

表 3 敏感性分析Meta分析结果

逐一去除	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
			χ^2 值	P值	Z值	P值
Sadik等 ^[10] 2012	1.24	0.01 - 2.46	460.37	<0.00001	1.98	0.0400
Wang等 ^[11] 2003	2.27	0.86 - 3.68	556.91	<0.00001	3.16	0.0020
罗南萍等 ^[24] 2008	2.47	1.01 - 3.93	571.74	<0.00001	3.31	0.0009
叶明新等 ^[25] 2008	2.47	0.98 - 3.96	571.83	<0.00001	3.25	0.0010
遆冬冬等 ^[26] 2010	1.92	0.71 - 3.14	390.49	<0.00001	3.10	0.0020
李建高等 ^[27] 2012	2.35	0.92 - 3.78	565.48	<0.00001	3.22	0.0010
侯振江等 ^[28] 2006	2.64	1.28 - 4.01	459.60	<0.00001	3.79	0.0001
戴锴等 ^[29] 2010	2.32	0.85 - 3.78	522.61	<0.00001	3.09	0.0020
程晴等 ^[30] 2010	2.76	1.49 - 4.03	436.84	<0.00001	4.27	0.0001
陶明玲等 ^[31] 2008	2.56	1.03 - 4.09	555.15	<0.00001	3.29	0.0010

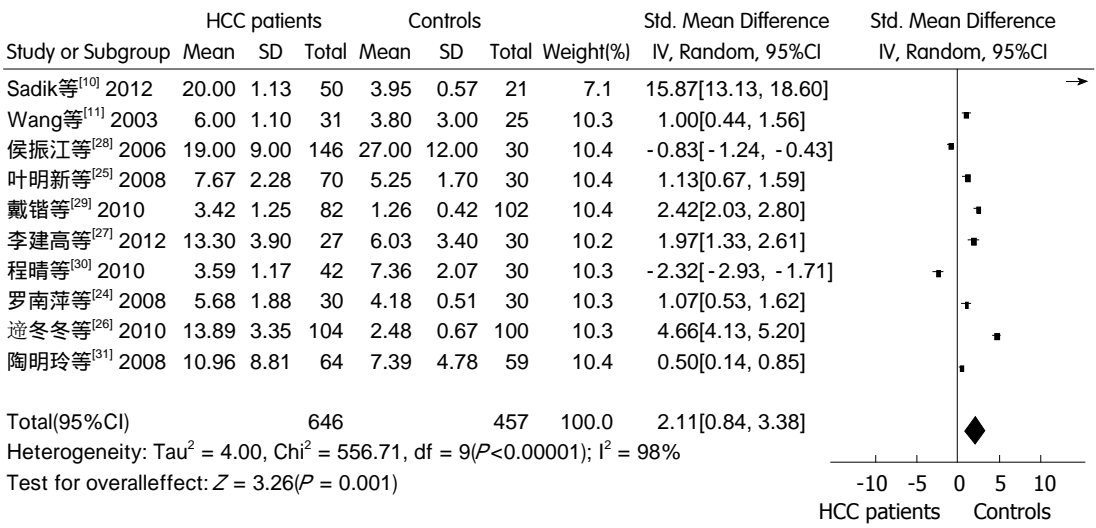


图 1 血清瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析森林图。

极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

此次Meta分析纳入的10项研究中, 在国内, 戴锴等^[29]选择当地医院乙型肝炎病毒感染后肝癌患者为病例组(82例); Wang等^[11]选择病毒性肝炎后肝癌及隐源性肝癌为病例组(其中12例乙型肝炎病毒感染, 11例丙型肝炎

病毒感染, 4例为乙型重叠丙型肝炎病毒感染, 4例为隐源性); 在国外, Sadik等^[10]以丙型肝炎病毒感染后肝癌为病例组(50例), 上述研究的对照组均为健康体检人群。其余研究未能对肝癌的病因学作出说明, 由此可能加大了此次Meta分析的异质性, 未能进一步将肝癌的病因学进行分层分析, 从而未能计算不同病因肝癌患者血清瘦素水平的合并效应量, 预测更深

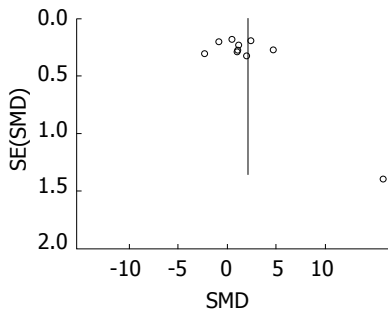


图2 瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析漏斗图。

层次瘦素水平与肝癌的关系。3项研究^[11,30,31]未能说明肝癌患者与对照组的性别构成,性别因素也可能加大Meta分析的异质性,因此未能就性别进行分层分析,进一步计算其合并效应量,预测不同性别肝癌患者血清瘦素水平与肝癌有无关联。另外,肝硬化与肝癌患者血清瘦素水平可能有差异^[10,11],此次纳入的大部分研究未能将肝硬化基础上的肝癌和无肝硬化基础上的肝癌加以说明并分开研究,也可能造成此次Meta分析的异质性。纳入的10项研究均未涉及肝癌的分期,除Sadik等^[10]外,未测定甲胎蛋白的含量,不利于更深入地研究血清瘦素水平与肝癌分期及甲胎蛋白含量之间的联系。

本次研究综合分析了近25年间瘦素与肝癌发生关联性的研究结果,共10项研究,样本量较大,筛选条件严格。经过Meta分析,肝癌患者血清瘦素水平偏高,瘦素可能增加了肝癌发病的风险。分层分析中不同检测方法OR值与总体合并OR值较接近,同样支持血清瘦素水平高与肝癌发病相关。

为了保证结果的稳定性,对Meta分析结果进行了敏感性分析。该分析是在排除单个研究对总体结果的影响后,重新进行Meta分析,观察同质性和合成结果是否发生变化,从而判断结果的稳定性。各个敏感性分析结果的OR值均>1且具有统计学意义,表明本次研究结果是稳定可靠的。

同既往的Meta分析一样,本次研究也存在一定的局限性:研究人群的平均年龄、性别、体质量指数、肝癌分期、病因、有无肝硬化基础等混杂因素可能影响研究结果,需要国内外更加深入细致的研究;本次研究纳入的文献仅限于中英文文献,有可能使一些研究不能被纳入;本研究的偏倚评估结果

提示,可能存在发表性偏倚(图2)。但经过分层分析,结果较为一致,可以认为本次研究的结果可信,支持血清高瘦素水平与肝癌的发病相关。

4 参考文献

- 1 汤钊猷. 肝癌研究进展. 中国肿瘤 2001; 10: 37-40
- 2 杨玲, 李连弟, 陈育德. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计 2005; 22: 218-221
- 3 Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753 [PMID: 12820452]
- 4 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]
- 5 Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100 [PMID: 20083828 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008]
- 6 La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-379 [PMID: 15122202 DOI: 10.1038/nri1350]
- 7 Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-32695 [PMID: 9405487 DOI: 10.1074/jbc.272.51.32686]
- 8 Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-241 [PMID: 15159169]
- 9 Duan XF, Tang P, Li Q, Yu ZT. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 1776-1783 [PMID: 23404222 DOI: 10.1002/ijc.28105]
- 10 Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 311-321 [PMID: 22249387 DOI: 10.1177/0960327111431091]
- 11 Wang YY, Lin SY. Leptin in relation to hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Horm Res* 2003; 60: 185-190 [PMID: 14530607 DOI: 10.1159/000073231]
- 12 Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Asada K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Uemura M, Fukui H. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology* 2006; 44: 983-991 [PMID: 17006938 DOI: 10.1002/hep.21338]
- 13 Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 2497-2507

名词解释

瘦素: 具有广泛的生理功能。一方面瘦素作用于下丘脑、胰腺、甲状腺、肾上腺和性腺; 另一方面, 又接受这些神经内分泌器官的负反馈调节, 发挥调节机体能量代谢等生理功能。动物实验证明, 瘦素能降低动物的食欲, 增加能量的消耗, 从而减轻体质量。而在人类许多研究表明, 肥胖者血浆瘦素浓度比非肥胖者明显升高, 不论男性还是女性, 瘦素水平均与肥胖程度成正比。

同行评价

该文章总体学术水平比较好, 有一定的临床指导意义.

- [PMID: 17363567 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3075]
- 14 Ramani K, Yang H, Xia M, Ara AI, Mato JM, Lu SC. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2beta. *Hepatology* 2008; 47: 521-531 [PMID: 18041713 DOI: 10.1002/hep.22064]
 - 15 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/ERC-06-0027]
 - 16 Ribatti D, Belloni AS, Nico B, Di Comite M, Crivellato E, Vacca A. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides* 2008; 29: 1596-1602 [PMID: 18573568 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.011]
 - 17 Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer* 2010; 10: 442 [PMID: 20723213]
 - 18 Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1604-1611 [PMID: 22011296 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06887.x]
 - 19 Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, Moriwaki H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 153-158 [PMID: 22128212 DOI: 10.3164/jcbs.10-149]
 - 20 Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O, Bernstein I, Klein A, Engelhardt D, Rabbani E, Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006; 44: 529-536 [PMID: 16310278 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.08.013]
 - 21 Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, Kuo KK, Chen JS, Lee KT. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1267-1271 [PMID: 16565226 DOI: 10.1136/jcp.2005.033464]
 - 22 Wang SN, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Lee KT. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 930-934 [PMID: 16565221 DOI: 10.1136/jcp.2005.035477]
 - 23 Wang XJ, Yuan SL, Lu Q, Lu YR, Zhang J, Liu Y, Wang WD. Potential involvement of leptin in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2478-2481 [PMID: 15300888]
 - 24 罗南萍, 刘恒国, 孙晓明. 不同肿瘤患者leptin与NPY关系的研究. *放射免疫学杂志* 2008; 21: 197-199
 - 25 叶明新, 雷正明, 邓腾刚. 肝癌患者血清瘦素、胰岛素的水平测定及相关性分析. *肝胆胰外科杂志* 2008; 20: 33-35
 - 26 逄冬冬, 颜光涛, 林季. 肝癌患者血清瘦素表达及其临床意义. *军医进修学院学报* 2010; 31: 12-47
 - 27 李建高, 樊必夫, 管丽华. 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者血清IL-8、IL-10和leptin水平变化及其临床意义. *放射免疫学杂志* 2012; 25: 127-130
 - 28 侯振江, 王秀文, 张丽华. 原发性肝癌患者血清Leptin、VEGF和AFP表达的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3195-3200
 - 29 戴锴, 陈静, 杨丽华. 瘦素水平及其受体基因多态性与原发性肝癌的相关性研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 722-724
 - 30 程晴, 刘苏, 唐丹. 晚期肝癌患者血清左旋卡尼汀与恶病质相关性的分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 78-80
 - 31 陶明玲, 金瑞. 原发性肝癌患者血清瘦素及血脂水平的研究. *临床消化病杂志* 2008; 20: 131-142

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性

刘英华, 范志毅, 金云玉

刘英华, 范志毅, 金云玉, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所麻醉科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

刘英华, 主治医师, 主要从事临床麻醉和疼痛治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘英华与范志毅设计; 研究过程由刘英华与金云玉完成; 数据分析由刘英华与金云玉完成; 写作由刘英华完成。

通讯作者: 范志毅, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所麻醉科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室。

lyhuabj@163.com

电话: 010-88196409

收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-02-07

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-03-08

Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma

Ying-Hua Liu, Zhi-Yi Fan, Yun-Yu Jin

Ying-Hua Liu, Zhi-Yi Fan, Yun-Yu Jin, Department of Anesthesiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Correspondence to: Zhi-Yi Fan, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. lyhuabj@163.com

Received: 2015-01-23 Revised: 2015-02-07

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of dezocine in radiofrequency ablation (RFA) for hepatic carcinoma.

METHODS: Forty hepatic carcinoma patients undergoing RFA were randomly

divided into two groups: D and F, which were intravenously given dezocine (0.100 mg/kg) and fentanyl (0.001 mg/kg) before the operation started, respectively. After the operator completed the puncture, the two groups were intermittently given intravenous infusion of propofol. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), saturation of pulse oximetry (SPO₂) and the dosage of propofol for a single lesion were recorded. The anesthetic effect and adverse events such as glossocoma and respiratory depression during the anesthesia were assessed. Visual analogue scale (VAS) score and adverse events such as nausea and vomiting during the postoperative period were also evaluated.

RESULTS: MAP, HR, and SPO₂ at each time point, the dosage of propofol for a single lesion, anesthetic effect, glossocoma, nausea, vomiting and VAS score at 5 min after the operation showed no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The rate of respiratory depression was significantly lower in group D ($P < 0.05$). VAS scores at 30 min and 2 h after the operation were also significantly lower in group D (1.6 ± 1.7 vs 3.3 ± 1.5 , 1.2 ± 1.0 vs 3.1 ± 1.2 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: During the operation of RFA, dezocine can achieve similar clinical effects to fentanyl with a lower rate of respiratory depression and better postoperative analgesia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dezocine; Fentanyl; Hepatic

背景资料

肝癌射频消融术是一种治疗小肝癌的微创手术, 具有疗效好、创伤小、操作简便等优点。麻醉是实施肝癌射频消融术的重要环节, 选择安全有效、不良反应少的麻醉药物是麻醉的关键。

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

□ 研发前沿

地佐辛注射液是一种新型强效阿片受体激动-拮抗剂, 对各种疼痛的镇痛作用显著, 与芬太尼相比, 患者血流动力学稳定, 镇痛效果更好。

carcinoma; Radiofrequency ablation

Liu YH, Fan ZY, Jin YY. Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1165-1169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1165.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1165>

摘要

目的: 观察地佐辛在肝癌射频消融手术中的临床疗效。

方法: 40例肝癌射频消融术患者随机分为地佐辛(D组)和芬太尼组(F组), 每组20例, D组术前静注地佐辛0.100 mg/kg, F组术前静注芬太尼0.001 mg/kg, 待术者完成穿刺后给予丙泊酚维持麻醉; 记录各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SPO₂); 单个病灶丙泊酚用量; 观察麻醉期间及术后不良反应, 评估麻醉效果及术后各时间点的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)。

结果: 各时段的血压、HR、脉搏SPO₂, 单个病灶丙泊酚用量, 麻醉效果, 麻醉期间舌后坠及术后恶心、呕吐, 两组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); D组麻醉期间呼吸抑制显著少于F组, 差异具有统计学意义($0\text{ vs }4, P<0.05$); 术后5 min的疼痛视觉模拟评分两组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), D组术后30 min、2 h的疼痛视觉模拟评分显著低于F组, 差异具有统计学意义($1.6\text{分} \pm 1.7\text{分 vs }3.3\text{分} \pm 1.5\text{分}, 1.2\text{分} \pm 1.0\text{分 vs }3.1\text{分} \pm 1.2\text{分}, P<0.05$)。

结论: 地佐辛在肝癌射频消融手术中可以达到与芬太尼同等的临床疗效, 呼吸抑制发生率更低, 在术后镇痛方面更有优势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 地佐辛; 芬太尼; 肝癌; 射频消融术

核心提示: 在肝癌射频消融手术中, 地佐辛复合丙泊酚可以达到与芬太尼复合丙泊酚同等的麻醉效果, 呼吸抑制发生率更低, 术后镇痛时间更长。

刘英华, 范志毅, 金云玉. 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1165-1169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1165.asp>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1165>

0 引言

肝癌射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是治疗小肝癌有效的微创手术, 手术的麻醉方式多为清醒镇静和全凭静脉麻醉。地佐辛注射液是一种新型强效阿片受体激动-拮抗剂, 对各种疼痛的镇痛作用显著, 并有较高的安全性^[1,2]。本研究通过对比在肝癌RFA中注射地佐辛或芬太尼, 拟观察地佐辛的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 40例原发性肝癌或转移性肝癌患者, 择期行肝脏RFA, ASA I - II级, 年龄 ≤ 65 岁, 无重大心肺疾患及明显肝肾功能障碍, 无中枢神经系统疾病, 无药物过敏史。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用Olympus射频消融治疗仪CelonPOWER系统, 使用CelonProSurge电极针, 术者根据肿瘤大小决定电极针型号, 在穿刺点给予局麻, 在B超引导下完成穿刺布针后开始消融治疗。

1.2.2 分组和麻醉: 40例患者随机分为地佐辛组(D组)和芬太尼组(F组), 每组20例。术前禁食8 h、禁饮4 h, 均不给予术前用药。入室后开放左上肢静脉, 面罩吸氧(5 L/min)。监测血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SPO₂)。D组术前15 min静注地佐辛0.100 mg/kg, F组术前5 min静注芬太尼0.001 mg/kg^[3,4], 待术者完成布针后, 少量多次给予丙泊酚, 使镇静深度达到IV级。术中若出现HR <50 次/min静脉注射阿托品0.5 mg; 若SBP较基础值降低30%或SBP <80 mmHg静注麻黄碱5 mg; 若出现舌后坠呼吸暂停或SPO₂ $<90\%$, 面罩加压辅助呼吸。

1.2.3 观察指标: 分别记录入室(T1)、手术开始时(T2)、手术至8 min时(T3)、患者苏醒时(T4)各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、HR、SPO₂; 记录治疗单个病灶的时间以及丙泊酚用量; 麻醉效果评估(优: 术中安静无肢动; 良: 术中偶有呻吟或轻微肢动; 差: 术中表情痛苦, 肢动明显, 影响手术); 并发症: 麻醉期间舌后坠、呼吸抑制(面罩吸氧

□ 相关报道

目前, 肝癌射频消融术麻醉多采用小剂量芬太尼复合丙泊酚, 但是芬太尼可引起迟发性呼吸抑制、胸壁僵直、血压下降等, 尤其是复合丙泊酚时, 两者对呼吸系统和心血管系统有协同抑制作用。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 20$, mean \pm SD)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	手术时间(min)
F组	16/4	53.4 \pm 5.9	169.8 \pm 8.0	72.0 \pm 14.7	19.5 \pm 2.9
D组	17/3	50.5 \pm 6.6	169.6 \pm 6.0	72.9 \pm 15.6	19.6 \pm 3.6

D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组。

表 2 两组患者各时间点MAP、HR、SPO₂的比较 (mean \pm SD)

指标	入室(T1)	手术开始(T2)	手术至10 min(T3)	手术结束(T4)
MAP(mmHg)				
F组	96.9 \pm 17.6	86.9 \pm 12.9	96.9 \pm 12.8	94.5 \pm 12.7
D组	94.3 \pm 13.8	89.9 \pm 10.9	93.2 \pm 16.5	92.3 \pm 11.9
HR(次/min)				
F组	74.4 \pm 11.7	67.7 \pm 10.6	68.1 \pm 9.3	69.2 \pm 8.9
D组	72.7 \pm 15.7	70.9 \pm 7.6	70.5 \pm 9.2	70.8 \pm 10.2
SPO ₂ (%)				
F组	97.3 \pm 1.5	99.5 \pm 0.5	99.2 \pm 0.7	99.4 \pm 0.6
D组	97.7 \pm 1.4	99.7 \pm 0.5	99.4 \pm 0.8	99.4 \pm 1.0

D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组。MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SPO₂: 氧饱和度。

条件下SPO₂进行性下降低于90%或呼吸频率低于6次), 术后2 h内恶心、呕吐; 评估清醒后5 min、30 min、2 h术后疼痛的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS), 0分为无痛, 10分为无法忍受的剧烈疼痛。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用ANOVA方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 两组患者性别、年龄、身高、体质量及手术时间等一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者各时间点MAP、HR、SPO₂比较 两组患者入室(T1)、手术开始(T2)、手术至10 min(T3)、患者苏醒(T4)的MAP、HR、SPO₂比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组间治疗单个病灶丙泊酚用量、术后可唤醒时间及术后VAS评分比较 两组间治疗单个病灶丙泊酚用量差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。术后疼痛VAS评分: 清醒后5 min两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。清醒后30 min、2 h, F组高于D组, 差异有统计

学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 麻醉并发症情况 舌后坠两组间比较差异有统计学意义, 呼吸抑制F组高于D组($P < 0.05$)(表4); 术后恶心、呕吐, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。两组麻醉效果比较: 术中麻醉效果评定为优、良、差的例数, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

肝癌RFA是一种治疗小肝癌及肝转移癌的微创手术, 具有疗效好、周期短、创伤小、操作简便、安全有效等优点^[5,6]。因术中不要求肌松, 且需患者吸气配合, 穿刺电极针时多采用局部麻醉, 消融时患者多有肝区胀痛而不能耐受, 需辅以镇痛镇静药物。消融术后疼痛发生普遍, 多数为肝区钝痛或胀痛, 有些患者需在术后给予镇痛药物。

麻醉是实施肝癌RFA的重要环节, 选择安全、可靠、起效快、苏醒快、不良反应少的麻醉药物是提高麻醉效果的关键。目前临床上常采用小剂量芬太尼复合丙泊酚^[4], 可增强麻醉效果, 减少丙泊酚的使用量。芬太尼通过激动中枢 μ 受体而产生镇痛作用, 效果确切, 但是具有一定不良反应, 包括迟发性呼吸抑制、头晕、嗜睡等, 可引起胸壁僵直、BP

创新点

关于地佐辛的研究很多, 但将地佐辛应用于肝癌射频消融术的研究相对很少, 本研究结果为肝癌射频消融术的麻醉提供了参考。

应用要点

地佐辛复合丙泊酚用于肝癌射频消融术, 获得了满意的临床疗效, 呼吸抑制发生率低, 而且在术后镇痛方面更具优势, 值得进一步推广。

表 3 单个病灶丙泊酚用量、术后可唤醒时间及术后VAS评分 (mean ± SD)

分组	单个病灶丙泊酚用量(mg)	术后可唤醒时间(min)	术后VAS评分(分)		
			5 min	30 min	2 h
F组	280.0 ± 57.1	4.7 ± 2.3	1.4 ± 1.3	3.3 ± 1.5	3.1 ± 1.2
D组	257.3 ± 63.4	4.0 ± 1.9	0.8 ± 0.9	1.6 ± 1.7 ^a	1.2 ± 1.0 ^a

^a*P* < 0.05 vs F组. D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组. VAS: 视觉模拟评分。

表 4 不良反应、并发症及麻醉效果 (%)

分组	麻醉中并发症		术后并发症		麻醉效果		
	舌后坠	呼吸抑制	恶心	呕吐	优	良	差
F组	7	4	2	2	15	5	0
D组	2	0 ^a	5	2	17	3	0

^a*P* < 0.05 vs F组. D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组。

下降等^[7], 尤其是复合丙泊酚时, 应当注意两者对呼吸系统和心血管系统的协同抑制作用。

地佐辛作为新型阿片类镇痛药, 对阿片受体兼有激动和拮抗作用, 主要激动κ受体而产生镇痛作用, 而对μ受体作用较弱, 故对呼吸中枢的抑制较弱, 无明显的心血管系统不良作用, 无明显依赖性^[8], 其镇痛效果和患者耐受性均良好^[9,10]。

本研究显示, 地佐辛在肝癌RFA中可以达到与芬太尼同等的镇痛效果, 而且术后疼痛VAS评分低于芬太尼组, 刘荣等^[11]也发现在无痛人流中使用地佐辛在术后镇痛方面效果更好, 说明地佐辛在术后镇痛方面更具优势。张云豪等^[12]报道, 在无痛结肠镜中使用地佐辛的患者术中舌后坠发生率更低, 本研究中虽然舌后坠发生例数两组差异无统计学意义, 但是地佐辛组呼吸抑制发生率低于芬太尼组, 说明在呼吸系统安全性方面, 地佐辛优于芬太尼, 这与宋晓乾等^[13]的研究一致。与传统阿片类药物相比, 地佐辛可以使胃肠平滑肌松弛, 减少恶心呕吐的发生率^[14]。杨云等^[15]也发现地佐辛恶心呕吐等不良反应发生率更低。本研究发现, 地佐辛组恶心呕吐发生率都在临床可接受范围内, 程度较轻, 不需处理。

总之, 地佐辛复合丙泊酚用于肝癌RFA, 获得了满意的临床疗效, 呼吸抑制发生率低, 而且在术后镇痛方面更具优势, 值得进一步推广。

4 参考文献

- 1 李丽, 陈华永. 地佐辛与芬太尼用于腹腔镜胃癌根治术后镇痛效果的比较. 中国临床实用医学 2010; 4: 173-174
- 2 邹丹, 吴逢波, 刘勇. 地佐辛与芬太尼比较用于术后静脉自控镇痛有效性和安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2014; 14: 65-71
- 3 李慎占, 董河. 地佐辛的临床应用研究. 医学综述 2012; 18: 4021-4023
- 4 吴杏尧, 陈英梅, 郑敏红, 伍丽红, 马巧云. 两种麻醉方法在肝癌射频消融中的应用. 中国护理研究 2008; 22: 38-39
- 5 孙彪, 郑传胜, 冯敢生, 王勇, 夏向文, 阎雪锋. 射频消融对比手术切除治疗小肝癌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3255-3263
- 6 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8]
- 7 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 514-523
- 8 Randall C. New agonist/antagonist analgesics. *Bailliere Clinical Anaesthesiology* 1995; 9: 83-92
- 9 师小伟, 熊源长, 刘佩蓉. 地佐辛临床镇痛的研究进展. 医学综述 2013; 19: 1105-1107
- 10 Zhu Y, Jing G, Yuan W. Preoperative administration of intramuscular dezocine reduces postoperative pain for laparoscopic cholecystectomy. *J Biomed Res* 2011; 25: 356-361 [PMID: 23554711 DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60047-X]
- 11 刘荣, 肖金辉, 桂新星, 王敏华, 徐桂菊. 地佐辛复合丙泊酚用于无痛人流的疗效. 实用医学杂志 2011; 27: 3214-3216
- 12 张云豪, 白雪燕. 地佐辛与芬太尼分别联合异丙酚用于无痛结肠镜效果观察. 实用医学杂志 2014; 30: 1675-1676
- 13 宋晓乾, 蒲红茜, 臧庆淑. 丙泊酚复合芬太尼或地佐

辛用于无痛肠镜的临床效果. 临床麻醉学杂志 2013; 29: 1097-1098

- 14 Dockendorff C, Jin S, Olsen M, Lautens M, Coupal M, Hodzic L, Spear N, Payza K, Walpole C, Tomaszewski MJ. Discovery of mu-opioid selective ligands derived from 1-aminotetralin

scaffolds made via metal-catalyzed ring-opening reactions. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 1228-1232 [PMID: 19168350 DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.095]
15 杨云, 王亚杰, 梁辉, 邓仕仲, 张袭凤. 地佐辛-丙泊酚与芬太尼-丙泊酚在无痛肠镜麻醉中的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3340-3343

□同行评价
本文研究内容实用, 其结果有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效

李金英, 黄丽美, 方珍

背景资料

腹腔镜胆囊切除术是临床中重要的手术, 加强手术的临床护理是临床医师关注的重点, 且对预防相关并发症也具有重要的作用。而临床护理路径是临床中一种新型的护理方法, 在临床中有重要的应用价值。

李金英, 黄丽美, 方珍, 丽水市人民医院普外科 浙江省丽水市 323000

李金英, 主管护士, 主要从事外科护理管理工作及研究。

作者贡献分布: 此文由李金英与黄丽美设计; 研究过程及数据分析由李金英、黄丽美及方珍共同实施完成; 本论文写作由李金英独立完成。

通讯作者: 李金英, 主管护士, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院普外科. 2459677067@qq.com
电话: 0578-2899515

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Jin-Ying Li, Li-Mei Huang, Zhen Fang

Jin-Ying Li, Li-Mei Huang, Zhen Fang, Department of General Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jin-Ying Li, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, Lishui People's Hospital, 15 Public Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 2459677067@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of nursing path application in laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: Two hundred patients who underwent laparoscopic cholecystectomy at our hospital from January 2013 to December 2014 were randomly divided into either a study group or a control group, with 100 cases in each group. The control group received routine care, while the study group received

the implementation of clinical nursing pathway. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Time to first anal exhaust, time to ambulation, hospital stay, and satisfaction score differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Implementation of clinical nursing pathway in laparoscopic cholecystectomy is feasible and can shorten hospital stay, promote recovery, reduce complications and improve satisfaction to nursing.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Cholecystectomy; Clinical nursing pathway; Clinical effect

Li JY, Huang LM, Fang Z. Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1170-1173
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1170>

摘要

目的: 探讨临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果。

方法: 选丽水市人民医院2013-01/2014-12的200例腹腔镜胆囊切除术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照

同行评议者
智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科

组, 均100例. 对照组患者实施常规护理, 研究组实施临床护理路径护理, 观察两组的应用效果.

结果: 研究组 *vs* 对照组排气时间、下床活动时间、住院时间及满意度评分差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组 *vs* 对照组并发症发生率为3.0% *vs* 14.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径护理是可行的, 缩短患者住院时间, 促进其快速康复, 并且降低术后并发症, 提高护理满意度, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 胆囊切除术; 临床护理路径; 应用效果

核心提示: 腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径提高患者的临床护理满意度. 缩短患者排气时间, 促进其快速康复, 降低术后并发症.

李金英, 黄丽美, 方珍. 临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1170-1173
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1170>

0 引言

腹腔镜胆囊切除术是外科中常见的术式之一, 在临床中具有较高的应用效果. 同时, 腹腔镜手术术后并发症是临床医师们关注的重点. 因此, 加强手术中的护理是很有必要的. 常规的护理已经越来越满足不了患者的需求, 提高临床护理服务质量在临床中具有重要作用^[1]. 本研究重点探讨临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 丽水市人民医院2013-01/2014-12的200例腹腔镜胆囊切除术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 均100例. 研究组男性50例, 女性50例, 年龄为22-72岁, 平均年龄为45.2岁 \pm 5.6岁. 病理类型: 胆结石患者26例, 胆囊息肉患者14例, 慢性胆囊炎患者10例. 文化程度: 高中及以下文化24例, 高中以上文化26例. 对照组男性52例, 女性48例, 年龄为20-73岁, 平均年龄为46.7岁 \pm

5.1岁. 病理类型: 胆结石患者25例, 胆囊息肉患者14例, 慢性胆囊炎患者11例. 文化程度: 高中及以下文化25例, 高中以上文化25例. 研究组与对照组患者性别、年龄和文化程度以及病理类型等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组的患者实施常规的护理, 详细的向患者介绍疾病的相关疾病, 并指导患者饮食与作息, 加强病情监测^[2]. 研究组的患者按照临床护理路径表进行实施护理, 具体的方法如下.

临床护理路径表的制定: 临床护理路径表主要由科室的主任和医师以及护士长与责任护士等进行组成, 并依据科室的特点和患者的基本情况以及手术的特点进行制定临床护理路径表和健康宣教手册, 严格地按照路径表进行施护^[3].

护理路径表的实施: (1)患者入院之后的第一天, 应详细地评估患者的病情状况, 并全面的向患者介绍临床护理路径的相关内容和实施过程以及达到的效果^[4]; (2)手术前1 d应由主治医师对其进行化验结果的分析, 并加强与患者的沟通, 并告知患者手术的基本情况. 同时, 护理人员应加强患者的心理护理和皮肤清洁以及呼吸等护理; 手术当天护理人员应排空患者的肠道, 并取平卧位, 给予氧气吸入^[5]; (3)术后第1天应预防感染发生, 并在患者肛门排气之后给予流质饮食, 加强静脉输液管理, 密切的观察切口状况, 出现异常应及时的给予处理^[6]; (4)术后2-3 d之后应加强患者心理和饮食以及用药护理, 加强健康教育, 并尽早的拔除引流管, 指导患者作息习惯^[7].

1.2.2 观察指标: (1)排气时间; (2)下床活动时间; (3)住院时间; (4)术后并发症; (5)护理满意度.

1.2.3 满意度评定: 主要依据百分制评分进行评估, 分值为0-100分, 分值越高则表示满意度越高^[8].

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 排气时间和下床活动时间以及住院时间与

□ 研发前沿

临床中对于临床护理路径的应用比较多, 尤其在外科手术中得到应用. 本研究重点分析临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用, 为以后该病的护理提供指导意义.

□ 相关报道

临床中对于腹腔镜胆囊切除术的护理已经有较多的报道, 均认为手术的过程中实施针对性的护理是可行的, 能够降低术后并发症的发生. 本研究也进一步说明, 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用优越性.

■创新亮点

本研究重点分析了临床护理路径在胆囊切除术中的应用效果, 并且通过主客观的指标进行分析, 从而全面的说明临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用价值。

表 1 研究组与对照组排气时间、下床活动时间、住院时间及护理满意度评分对比观察 ($n = 100$, mean \pm SD)

分组	排气时间(h)	下次活动时间(h)	住院时间(d)	护理满意度评分(分)
研究组	16.4 \pm 2.3	9.5 \pm 2.1	4.5 \pm 0.3	92.1 \pm 3.2
对照组	24.6 \pm 3.2	15.2 \pm 2.3	9.2 \pm 1.1	75.2 \pm 4.1
t 值	11.271	8.319	3.105	21.502
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 研究组与对照组术后并发症观察 ($n = 100$)

分组	切口感染	腹痛	出血	并发症发生率 n (%)
研究组	2	1	0	3(3.0)
对照组	6	5	3	14(14.0)
χ^2 值				4.135
P 值				<0.05

满意度评分观察 研究组排气时间、下床活动时间以及住院时间明显低于对照组($P<0.05$), 满意度评分高于对照组, 差异有统计学意义(表1)。

2.2 术后并发症观察 研究组并发症发生率为3.0%, 明显低于对照组的14.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是临床中常见术式之一, 在临床中具有较好的应用效果。但是加强手术中的临床护理具有重要的意义。

临床护理路径是临床中一种新型的护理方法, 主要是应用在围术期或者某个疾病治疗阶段的一种护理方法, 经过科学的方法应用在护理的内容中, 使得患者得到较好的护理^[9,10]。同时, 这种护理方法具有较高的计划性与预见性, 使得护理方法能够顺利有序地进行, 便于护理人员密切的观察患者的病情状况^[11,12]。这种护理方法能够充分的调动护理人员护理的积极性, 且护理过程中“以人为本, 以患者为中心”的护理理念, 让患者对疾病的充分认识, 让患者积极的配合, 促进康复, 提高临床护理服务质量^[13]。经过此次的临床研究分析, 临床中对于腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径表护理是可行的, 能够提高患者的临床护理满意度, 并且缩短患者肛门排气时间和下床时间, 使得患者尽快地康复, 最终缩短住院的时间。临床护理路径表中

是从患者入院治疗开始, 以时间作为轴线, 并且逐渐地开展临床护理方法, 并合理的指导患者临床用药, 使其能够积极的配合^[14]。同时, 治疗的过程中给予相应的护理, 将各种护理方法作为纵轴, 从而制定符合腹腔镜胆囊切除术的临床护理方法, 进一步提高患者的临床护理满意度。数据显示, 研究组护理满意度评分明显地高于对照组, 差异有统计学意义。进一步说明, 临床护理路径表的实施, 以患者为中心, 满足患者的临床需求, 从而大大地提高了临床护理满意度。另外, 数据还显示, 研究组患者术后并发症发生率3.0%, 明显的低于对照组的14.0%, 差异有统计学意义。临床护理路径的推广, 使得患者的临床护理得到顺利的进行, 各个环节均得到护理, 从而有效地避免相关并发症的发生^[15]。

总之, 临床中对于腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径是可行的, 能够提高患者的临床护理满意度。同时, 缩短患者排气时间, 促进其快速康复, 术后并发症也比较少, 值得临床中的应用。

4 参考文献

- 王菲. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术老年病人中应用的效果评价. 全科护理 2014; 12: 211-212
- 田小平. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除患者中的应用价值分析. 基层医学论坛 2014; 23: 3705-3706
- 王润亚, 崔小朝. 腹腔镜胆囊切除术治疗老年胆结石患者的临床疗效及护理. 哈尔滨医药 2014; 34: 161
- 陈珍. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术后的临床应用及效果评价. 齐齐哈尔医学院学报 2014; 35: 295-296
- 苗保华. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术患者中

■名词解释

临床路径: 是指针对某一疾病建立一套标准化治疗模式与治疗程序, 是一个有关临床治疗的综合模式, 以循证医学证据和指南为指导来促进治疗组织和疾病管理的方法, 最终起到规范医疗行为。

- 的应用. 中国实用医药 2013; 8: 227-228
- 6 Chang SK, Tan WB. Feasibility and safety of day surgery laparoscopic cholecystectomy in a university hospital using a standard clinical pathway. *Singapore Med J* 2008; 49: 397-399 [PMID: 18465050]
- 7 顿新辉, 邱燕民. 临床护理路径在急性胆囊炎腹腔镜切除中的治疗护理效果探究. 中国保健营养(下旬刊) 2013; 23: 7380-7381
- 8 张芳. 临床路径在腹腔镜胆囊切除术患者健康教育中的应用. 检验医学与临床 2013; 10: 1468-1469
- 9 Jawaheer G, Evans K, Marcus R. Day-case laparoscopic cholecystectomy in childhood: outcomes from a clinical care pathway. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23: 57-62 [PMID: 23165515 DOI: 10.1055/s-0032-1329701]
- 10 江平, 王新玲. 腹腔镜胆囊切除术临床护理路径变异患者中个性化护理的应用. 实用临床医药杂志 2013; 17: 86-88
- 11 马志秋. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 中国当代医药 2013; 20: 142-143
- 12 刘欣, 陈菲. 临床护理路径在腹腔镜下胆囊切除术患者健康教育中的应用研究. 实用临床医药杂志 2013; 17: 80-87
- 13 姚瑶, 孙秋华. 腹腔镜下胆囊切除日间手术临床护理路径的实施. 护理学杂志 2013; 28: 42-43
- 14 王海燕. 临床护理路径在糖尿病患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用效果评价. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4133-4135
- 15 王冬梅. 临床护理路径对腹腔镜胆囊切除术患者临床疗效及患者满意度的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 543-545

同行评价

本文内容重要, 研究符合伦理学要求, 提供了充足的有意义的信息, 对以后的临床护理具有一定的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化科急、危重疾病,其临床过程凶险、复杂,死亡率仍较高。SAP发病机制中,各种细胞因子在SAP发病机制中扮演着重要角色。营养支持是治疗SAP重要的一环。营养支持治疗方式的选择一直是SAP研究中一个热点。

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴, 萍乡市人民医院消化内科 江西省萍乡市 337000
付云辉, 主治医师, 主要从事消化系统疾病临床工作及研究。
江西省科技厅基金资助项目, No. 2009BSB08000
作者贡献分布: 本课题由付云辉与文剑波设计; 由文剑波主持; 临床病例的管理及数据收集由付云辉、王桂良、文萍、龚敏、韩明及李兴等共同完成; 数据整理、分析由付云辉完成; 论文撰写由付云辉完成; 文剑波对论文进行修改。
通讯作者: 文剑波, 教授, 337000, 江西省萍乡市安源区广场路128号, 萍乡市人民医院消化科。wenjb@126.com
电话: 0799-6881713
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-12
接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis

Yun-Hui Fu, Jian-Bo Wen, Gui-Liang Wang, Ping Wen, Min Gong, Ming Han, Xing Li

Yun-Hui Fu, Jian-Bo Wen, Gui-Liang Wang, Ping Wen, Min Gong, Ming Han, Xing Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Pingxiang City, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China
Supported by: Project of Jiangxi Science and Technology Support Program, No. 2009BSB08000
Correspondence to: Jian-Bo Wen, Professor, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Pingxiang City, 128 Guangchang Road, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjb@126.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-12
Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the influence of enteral nutrition (EN) on interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and plasma endotoxin level in patients with

severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Seventy-two patients with SAP were randomly divided into two groups to receive either EN or parenteral nutrition (PN) on the basis of routine comprehensive treatment. Conventional indicators, TNF- α , IL-6, IL-10 and plasma concentration of endotoxin were evaluated on 0, 1, 4, 7, and 14 d after treatment. The infection rates, mortality, hospitalization days and hospitalization costs were compared for the two groups.

RESULTS: After 14 d of treatment, C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in the EN group were significantly lower than those in the PN group ($P < 0.05$). After 4 d of treatment, plasma concentration of endotoxin in the EN group was significantly lower than that in the PN group. On day 7, plasma concentrations of TNF- α and IL-6 in the EN group significantly declined compared with the PN group ($P < 0.05$). Plasma concentration of IL-10 in the EN group was significantly higher than that in the PN group after 4 d of treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with SAP, early implementation of EN can regulate inflammation, and delay the development of complications such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). EN can protect the intestinal mucosal barrier, decrease plasma endotoxin level, and reduce systemic infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

同行评议者
肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Cytokine; Endotoxin

Fu YH, Wen JB, Wang GL, Wen P, Gong M, Han M, Li X. Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1174-1179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1174>

摘要

目的: 研究肠内营养(enteral nutrition, EN)与肠外营养(parenteral nutrition, PN)对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、内毒素水平的影响, 探索早期EN对SAP影响的机制。

方法: 2009-06/2013-06萍乡市人民医院消化科收治的72例SAP患者在常规综合治疗的基础上随机分为EN组及PN组各36例, 检测比较EN组与PN组入院时、营养支持第4天、第7天、第14天的常规指标、TNF- α 、IL-6、IL-10、内毒素水平, 并比较两组患者感染率、死亡率及患者住院天数和费用。

结果: 治疗第14天时EN组的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞计数(white blood cell, WBC)均较PN组低($P<0.05$); 从开始治疗第4天起, EN组患者内毒素水平明显低于PN组患者内毒素水平($P<0.05$); 在治疗第7天, EN组患者TNF- α 和IL-6明显下降, 并与PN组差异有统计学意义($P<0.05$); EN组患者IL-10水平在治疗4 d后明显高于PN组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对SAP患者早期实施EN可以调节炎症反应, 延缓全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等并发症的发生发展; EN可以降低血浆内毒素水平, 减少全身感染的发生几率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; 细胞因子; 内毒素

核心提示: 本研究表明, 对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期实施肠内营养(enteral nutrition, EN)是一种安全、经济、有效的治疗措施。早期EN可以调节SAP患者炎症反应, 延缓全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome)、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome)等并发症的发生发展; EN可以降低血浆内毒素水平, 减少全身感染的发生几率。

研究前沿

近年来, 随着研究的深入, 对SAP患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)已经成为共识, 但实施EN的时机仍存在争议, 早期EN对SAP患者的影响仍未完全揭示清楚。

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1174-1179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1174>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化科并不少见的急、危重疾病, 其临床过程凶险、复杂, 并发症多, 医疗花费较大, 死亡率仍较高。因SAP患者能量消耗巨大, 且需长限制进食, 故SAP患者后期往往出现营养不良及低蛋白血症, 影响预后。因此营养支持成为治疗SAP重要的一环。以前提倡全胃肠外营养(parenteral nutrition, PN), 但PN的长期应用可导致肠黏膜萎缩, 肠黏膜屏障功能破坏, 促进肠道细菌易位发生, 增加胰周感染和腹腔感染的发生率^[1]。近年来, 随着对肠内营养(enteral nutrition, EN)研究的深入, 对SAP患者早期实施EN已经成为共识。本研究将EN与PN治疗SAP作前瞻性随机对照研究, 检测EN与PN对SAP患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及内毒素水平的影响, 探索早期EN对SAP影响的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-06/2014-06萍乡市人民医院消化科共收治的356例急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者, 其中93例符合2003年中华医学会消化病学分会制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[2]中的SAP诊断标准, 排除: (1)年龄 >65 岁或 <14 岁者; (2)慢性肾功能不全并接受血透患者; (3)预计需要行连续肾脏替代(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗患者; (4)妊娠及哺乳期患者; (5)合并炎症

■ 相关报道
有研究表明, 早期EN可以改善肠道通透性, 减少肠道细菌移位及肠源性内毒素的吸收, 调节免疫反应, 但相关大部分研究基于动物实验, 临床对照研究相对较少。

表 1 两组年龄、性别及初始APACHE II、CTSI评分 (n = 36)

分组	性别		年龄(岁)	APACHE II 评分	CTSI积分
	男	女			
EN组	20	16	48.9 ± 12.2	11.4 ± 4.9	15.5 ± 1.8
PN组	23	13	51.3 ± 13.6	12.3 ± 5.1	15.8 ± 1.6

EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; APACHE II: 急性生理功能和慢性健康状况 II; CTSI: CT严重指数。

表 2 两组病因构成 (n = 36)

分组	胆石症	高酯血症	酒精	其他
EN组	24	5	4	3
PN组	21	7	5	3

EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

性肠病患者; (6)入院后48 h内死亡患者; (7)起病时间超过48 h入院患者, 共72例患者纳入本研究。其中男43例, 女29例, 年龄25-75岁, 平均年龄50.1岁±11.3岁。病因包括胆源性胰腺炎45例, 饮酒史9例, 高酯血症12例, 其他6例。72例患者随机进入EN组36例, PN组36例, 两组患者年龄、性别、病因构成比较差异无统计学意义($P>0.05$), 两组患者入院后初始急性生理功能和慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分及计算机断层扫描(computed tomography, CT)严重指数(CT severity index, CTSI)比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1, 2)。

1.2 方法

1.2.1 临床治疗: 所有患者入院后常规予禁食、早期液体复苏、抑制胰腺外分泌、抑制胰酶活性、中药、改善微循环等治疗, 胆源性胰腺炎或疑有感染者予抗感染治疗, 胆源性胰腺炎患者视情况急诊内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 需要呼吸支持患者予机械辅助通气。所有患者入院后常规予中心静脉置管便于监测中心静脉压及液体输入。EN组患者在入院后24-48 h内在X线引导下或胃镜引导下置鼻-空肠管至Treitz韧带下约30-40 cm处, 如无休克、消化系出血、肠梗阻、肠痿、严重肠麻痹等情况, 开始实施EN, 实施过程中遵循由少到多、由淡到浓、由慢到快的原则, 并密切注意观察患者的反应。营养物质先采用短肽类制

剂(百普素), 如果患者能够耐受和无不良反应, 便逐渐过渡到整蛋白类制剂(能全力), 同时适当补充谷氨酰胺制剂及肠道微生态制剂(枯草杆菌肠球菌二联活菌), 如EN能量不能满足患者, 辅以PN。PN组患者在血流动力学稳定后即开始实施PN, 通过中心静脉通路给予, 非蛋白热量控制在25-30 kcal/(kg·d), 蛋白质1.0-1.5 g/(kg·d), 脂肪乳剂视血脂情况而定, 同时适量补充各种维生素及其他微量元素。常规观察并记录所有患者的腹痛、腹胀、呕吐、发热、黄疸、大便性状等症状以及生命体征、心肺腹等体征。

1.2.2 检测指标: 常规检测EN组与PN组入院时、营养支持第4天、第7天、第14天的体质量、血常规、肝肾功能电解质、血淀粉酶、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标。分别抽取入院时、第4天、第7天、第14天静脉血检测TNF- α 、IL-6、IL-10及内毒素检测, TNF- α 、IL-6、IL-10的检测采用ELISE试剂盒定量检测, 内毒素采用鲎试验定量检测。对所有患者入院时及入院后14 d进行APACHE II 及CTSI评分。记录两组患者感染率、死亡率及其患者住院天数和费用。

统计学处理 使用SPSS13.0软件包对数据进行分析, 计量数据结果以mean±SD表示, 采用t检验分析进行组间比较, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果及并发症 EN组患者均在48 h内成功实施EN, 耐受良好, 5例患者在实施EN初期出现一过性恶心、呕吐及腹胀症状加重, 但在调整输入速度及浓度后症状很快缓解, 未出现因不能耐受而中断EN的病例。EN组的感染率、住院天数及治疗费用均低于PN组。治疗第14天时EN组APACHE II 评分显著低于PN组,

表 3 两组治疗效果及费用比较

分组	感染(n)	死亡(n)	住院天数(d)	总费用(万元)	APACHE II 评分(治疗14 d时)
EN组	2 ^a	1	15.4 ± 8.5 ^a	1.8 ± 0.4 ^a	4.9 ± 2.8 ^a
PN组	15	2	23.2 ± 9.7	2.2 ± 0.6	8.6 ± 3.2

^a $P < 0.05$ vs PN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; APACHE II: 急性生理功能和慢性健康状况 II.

表 4 两组治疗前后的常规指标变化 (mean ± SD)

指标	入院时		营养支持第7天		营养支持第14天	
	EN组	PN组	EN组	PN组	EN组	PN组
体质量(kg)	62.3 ± 6.8	61.4 ± 6.5	59.9 ± 8.2	60.8 ± 4.8	58.3 ± 4.2	56.6 ± 2.6
血淀粉酶(IU)	1543.0 ± 321.0	1589.0 ± 283.0	425.0 ± 96.0	403.0 ± 108.0	180.0 ± 64.0	191.0 ± 59.0
白蛋白(g/L)	26.1 ± 3.5	26.8 ± 2.9	27.5 ± 2.8	28.4 ± 3.6	30.1 ± 3.3	29.3 ± 3.1
CRP(mg/L)	156.0 ± 49.3	159.0 ± 52.3	98.4 ± 9.8	121.0 ± 6.9	20.3 ± 5.5	42.1 ± 6.2 ^a
WBC($\times 10^9/L$)	18.5 ± 3.2	17.9 ± 3.5	15.8 ± 2.8	16.5 ± 3.2	7.5 ± 1.4	11.5 ± 2.6 ^a

^a $P < 0.05$ vs EN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞.

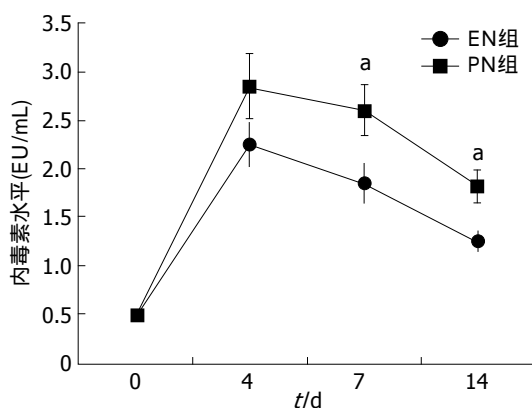


图 1 两组血浆内毒素水平变化. ^a $P < 0.05$ vs EN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养.

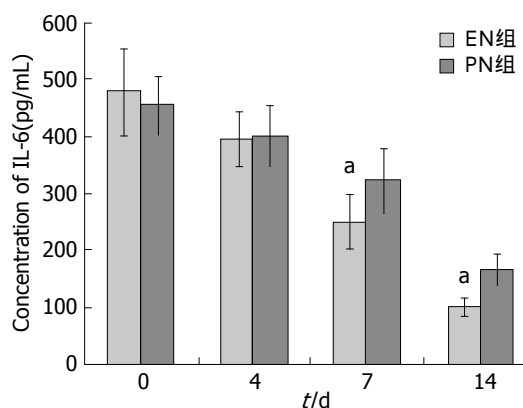


图 2 两组患者血清IL-6水平变化. ^a $P < 0.05$ vs PN组. IL: 白介素; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养.

两组死亡率差异无统计学意义(表3).

2.2 常规指标 两组患者治疗后第7天的血淀粉酶均显著下降($P < 0.05$), 两组间比较差异无统计学意义; 两组患者治疗后第14天血清白蛋白明显回升($P < 0.05$), 两组间比较差异无统计学意义; 两组患者治疗前后体质量均无显著变化. 两组患者治疗第14天时CRP及WBC均显著下降($P < 0.05$), 两组间比较EN组较PN组下降更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

2.3 血浆内毒素水平变化 两组患者血浆内毒素水平均较入院时均有明显升高, 但从治疗后第4天直到治疗后14 d, EN组患者血浆内毒素水平明显低于PN组患者内毒素水平($P < 0.05$)(图1).

2.4 细胞因子水平变化 两组患者血清TNF- α 、IL-6水平均呈下降趋势, 血清IL-10呈上升趋势. 从治疗第7日开始, EN组患者血清TNF- α 、IL-6水平下降更加明显, 且与PN组比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 从治疗第4天开始直到治疗后第14天, EN组患者血清IL-10水平升高幅度明显高于PN组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2-4).

3 讨论

SAP发病机制中, 各种细胞因子在SAP发病机制中扮演着重要角色. 胰腺损伤后过度激活细胞因子及炎症介质, 形成级联瀑式反应, 最终导致全身炎症反应综合征(systemic

创新点

本研究将EN与肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗SAP作前瞻性随机对照研究, 选取最具代表性的白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α 3种细胞因子作为观察指标, 探索早期EN对SAP患者的影响.

应用要点
本研究选择临床病例作为研究对象, 结果可靠, 可为临床工作提供重要参照。

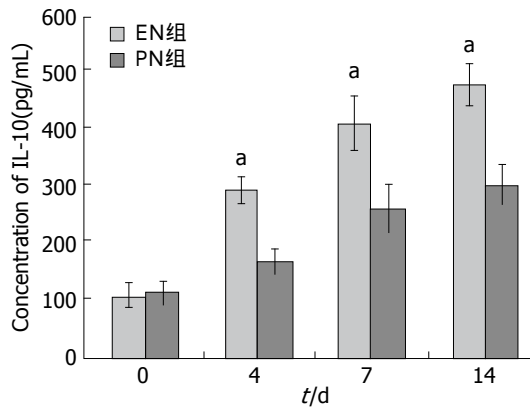


图3 两组患者血清IL-10水平变化。^a $P < 0.05$ vs PN组。IL: 白介素; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

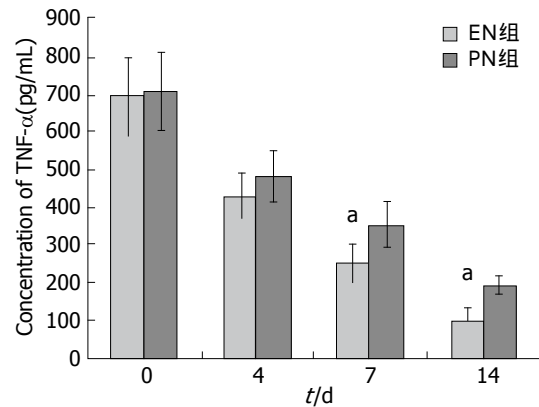


图4 两组患者血清TNF-α水平变化。^a $P < 0.05$ vs PN组。TNF-α: 肿瘤坏死因子α; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

inflammatory response syndrome, SIRS)及肺部、肾脏等其他脏器的损伤甚至多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。各种炎症因子相互作用, 形成复杂的免疫网络, 对SAP的起病及病情演变有着重大影响^[3]。TNF-α是开启SAP炎症反应的重要细胞因子之一, 在SAP胰腺组织损伤中发挥着重要作用^[4,5]。IL-6^[6,7]可以促进B细胞分化成熟和急性期反应蛋白的生成, 介导急性期反应, 是调节SAP炎症反应的重要细胞因子, 参与SAP的多器官损伤。IL-10^[8,9]是由Th2细胞产生的具有广泛作用的抗炎细胞因子, 其功能主要是抑制单核-巨噬细胞释放促炎细胞因子, 调节全身免疫和炎症反应, 在阻止SAP发展中发挥着重要作用。有研究^[10]表明EN可以影响SAP患者炎症介质的产生, 但这方面研究多限于动物实验或仅仅选取其中1-2种炎症介质作为检测指标, 不能全面反应各种炎症介质间相互作用。本课题组选取最具代表性的TNF-α、IL-6、IL-10 3种细胞因子作为观察指标, 研究EN对SAP患者细胞因子水平的影响, 我们发现早期EN可以降低血清中TNF-α及IL-6水平, 升高血清IL-10水平, 与PN组差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步证实了早期EN可以通过调节SAP患者炎症因子, 对SAP患者SIRS、MODS等并发症的发生发展起到一定的延缓作用, 从而改善SAP预后。为早期EN治疗SAP提供了进一步理论支持。

在SAP发病机制中, “二次打击”学说^[11]占据重要地位, SAP患者因肠道通透性增加而导致肠内细菌移位及肠源性内毒素血症, 最终可能引起的脓毒败血症、胰腺感染、腹腔感

染等并发症。早期EN可以促进肠道功能恢复, 可以保持肠道黏膜结构的完整, 从而维护肠道黏膜屏障功能^[12]。在EN液中, 加入微生态制剂, 则可以保持和调整肠道微生态的平衡, 减少肠道细菌移位。本研究中, 我们在EN患者EN液中常规加用微生态制剂(枯草杆菌肠球菌二联活菌), 结果表明, EN组患者血浆内毒素水平显著低于PN组, 同时EN组患者感染发生率也明显低于PN组患者, 结果与相关报道^[1,12]一致, 进一步证实了早期EN加微生态制剂在治疗SAP中意义重大。

目前EN治疗SAP已成为共识, 但实施时机与途径仍存在争议。由于SAP发病数小时后, 肠道黏膜屏障即受损, 加重SIRS及MODS^[13], 基于EN在改善肠道黏膜屏障中的作用, 理论上EN实施越早, 受益越大, 但早期EN的安全性受到质疑。Marik^[14]研究发现入院24 h内给予EN能有效降低AP患者的死亡率、入院天数以及并发症发生率, 2006年欧洲肠外肠内营养协会^[11]提出在SAP发病24 h后可通过空肠管饲给予EN, 2012年的国际胰腺炎治疗的国际共识指南建议尽可能早的使用EN^[15]。本研究中, EN均在48 h内开始经鼻空肠管给予, 实施过程中, 采取循序渐进的原则, 早期辅以PN, 逐渐过渡到全EN, 患者耐受较好, 并未出现与EN实施有关的严重并发症; EN组APACHE II评分、感染发生率、住院天数及治疗费用均显著低于PN组。因此我们认为, 在SAP起病48 h以内实施EN是安全的、且患者受益明显。在EN实施途径方面, 目前主流观点是经空肠给予, 因为经空肠给予营养物质对胰腺刺激较小, 但最近几年来, 该观点也受到挑战, Petrov等^[16]的研究为

SAP患者经鼻胃管饲同样具备安全性及耐受性。我们在平时临床工作中发现, 部分SAP患者在排便、排气功能恢复后即经口进食少量低脂流质或半流质, 未出现症状加重的情况。因缺乏更多支持经鼻胃管饲的证据, 目前国内相关指南仍是提倡经空肠EN, 我们建议早期经鼻空肠管给予EN, 在患者腹痛、腹胀症状缓解, 恢复排便、排气后适当经口补充营养物质, 争取尽早实现拔掉鼻空肠管。

在这里值得一提的是, 中华医学会消化病学分会在2013年制定了新的《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)》^[17], 在该指南中, 将中度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)从SAP中划分出来, 如按新的指南, 本研究中大部分入选病例可归为MSAP, 因此本研究结果应适用于MSAP和SAP。

4 参考文献

- Krüüner A, Yates MD, Drobniowski FA. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 811-818 [PMID: 16517859 DOI: 10.1177/0148607106030002143]
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华消化杂志 2004; 24: 190-192
- 赵洪礼, 吴战军. 细胞因子与重症急性胰腺炎关系研究进展. 临床消化病杂志 2010; 22: 61-63
- Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR, Shimosegawa T, Pandol SJ. Tumor necrosis factor- α mediates pancreatitis responses in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology* 2005; 129: 639-651 [PMID: 16083718 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.005]
- Denham W, Fink G, Yang J, Ulrich P, Tracey K, Norman J. Small molecule inhibition of tumor necrosis factor gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity. *Am Surg* 1997; 63: 1045-1049; discussion 1049-1050 [PMID: 9393251]
- Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 550-554 [PMID: 17376050 DOI: 10.1111/j.1440-1746.04752.x]
- Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohara H, Yamada T, Yamada H, Iida M, Nakazawa T, Ogasawara T, Uchida A, Hasegawa C, Miyaji M, Takeuchi T. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 1-8 [PMID: 8981500 DOI: 10.1097/00006676-199701000-00001]
- Laveda R, Martinez J, Munoz C, Penalva JC, Saez J, Belda G, Navarro S, Feu F, Mas A, Palazon JM, Sanchez-Paya J, Such J, Perez-Mateo M. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5309-5313 [PMID: 16149137]
- Han XC, Zhang YC, Wang Y, Jia MK. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 135-138 [PMID: 14607666]
- 陈洁, 王兴鹏, 刘丕, 吴恺, 于晓峰, 王根生. 持续性早期肠内营养对急性坏死型胰腺炎犬全身炎症反应的影响. 中华急诊医学杂志 2005; 14: 717-721
- Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milnic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-284 [PMID: 16678943 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.019]
- Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II & gt; or =6). *Pancreatol* 2003; 3: 406-413 [PMID: 14526151]
- Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26 [PMID: 16603187 DOI: 10.1016/j.jss.2006.02.050]
- Marik PE. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 131-138 [PMID: 19300086 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328319910a]
- Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291 [PMID: 22457421 DOI: 10.1177/0148607112440823]
- Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9: 440-448 [PMID: 18648135]
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535

同行评价
本文主要就早期EN与PN对SAP患者炎症因子水平、治疗效果及费用进行了对照研究, 进一步证实了早期EN对SAP治疗的有效性。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷

□背景资料

慢性便秘是一种常见的慢性胃肠疾病, 由于其仅仅是一种症状学诊断, 所以行必要的定性检测十分必要。尤其是对于老年人这一特殊群体, 行结肠镜检查排除或确诊肠道肿瘤疾病显得更加意义重大。行结肠镜之前, 肠道准备十分重要, 而针对老年人基础状态差的特点, 我们需要找到一种患者容易接受且肠道清洁度较好的药物。

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷, 桂林市人民医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541002

苏燕波, 副主任医师, 主要从事消化内科疾病及超声内镜的操作及研究。

作者贡献分布: 唐建光与苏燕波负责论文研究的设计和论文写作; 廖日斌与徐婷负责资料收集; 苏燕波负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 苏燕波, 副主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区文明路12号, 桂林市人民医院消化内科。

suyanbo19833@126.com

电话: 0773-2828712

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-19

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation

Yan-Bo Su, Jian-Guang Tang, Ri-Bin Liao, Ting Xu

Yan-Bo Su, Jian-Guang Tang, Ri-Bin Liao, Ting Xu, Department of Gastroenterology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Bo Su, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guilin People's Hospital, 12 Wenming Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. suyanbo19833@126.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of lactulose oral solution for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation.

METHODS: One hundred and twenty elderly

patients with chronic constipation who would receive colonoscopy were randomly divided into either a lactulose group or a control group, with 60 cases in each group. The lactulose group was given lactulose oral solution for bowel preparation, and the control group used polyethylene glycol electrolyte powder for bowel preparation. Adverse reactions, tolerance and intestinal cleanliness were compared for the two groups.

RESULTS: Patients in the lactulose group experienced adverse reactions such as abdominal distension, abdominal pain, fatigue, nausea, vomiting and dizziness, which were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). The number of patients whose enteric cleanliness reached grade I was significantly more in the lactulose group ($P < 0.05$); the number of grade II cases showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); and the number of grade III and IV cases were significantly more in the control group ($P < 0.05$). For drug tolerance, the percentage of patients who were completely tolerant was significantly higher in the lactulose group ($P < 0.05$), and the proportion of patients who were not tolerant was significantly higher in the control group ($P < 0.05$), although the proportion of patients who were partially tolerant had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation, and it can increase the bowel

□同行评议者

郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

cleansing quality and is well-tolerated, safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Polyethylene glycol electrolyte powder; Elderly; Bowel preparation

Su YB, Tang JG, Liao RB, Xu T. Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1180-1183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1180>

摘要

目的: 探讨乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者行结肠镜术前肠道准备中的清洁效果、不良反应及患者的耐受性。

方法: 随机选择桂林市人民医院老年慢性便秘需行结肠镜检查患者120例, 分为乳果糖组和对照组, 每组各60例, 乳果糖组使用乳果糖口服液进行肠道准备, 对照组使用复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备。在患者服药后对患者的不良反应、肠道清洁程度及耐受度进行评价。

结果: 两组患者在接受相应药物清洁肠道后, 乳果糖组患者出现腹胀、腹痛、乏力、恶心、呕吐和头晕等不良反应的比例明显少于对照组($P<0.05$)。两组患者在肠道清洁度方面, I 级的患者, 乳果糖组明显多于对照组($P<0.05$), II 级的患者两组比较差异无统计学意义($P>0.05$), III级和IV级的患者, 对照组明显多于乳果糖组患者($P<0.05$)。患者对于药物耐受度的比较上, 乳果糖组患者对于药物完全接受的比例明显多于对照组($P<0.05$), 而对照组不能接受的患者显著多于乳果糖组($P<0.05$), 两组患者对于药物部分接受的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 乳果糖口服液适合用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备, 其清洁肠道效果好, 不良反应少, 易被患者接受。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳果糖; 复方聚乙二醇电解质散; 老年; 肠道准备

核心提示: 乳果糖肠道准备肠道清洁度 I 级达 50.8%, 患者出现不良反应率为 27.5%。相对于使

用聚乙二醇可以显著降低不良反应率, 提高患者接受度, 同时提高肠道清洁度。

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷. 乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1180-1183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1180>

0 引言

慢性便秘患者常见粪便干结、偏硬, 伴有不同程度的腹胀、排便困难等^[1,2], 此类患者行结肠镜前的肠道准备难度较大, 肠道清洁度较差^[3,4]。尤其对于老年人这一特殊群体, 行结肠镜之前, 肠道准备十分重要, 而针对老年人基础状态差的特点, 我们尽可能选择一种不良反应小, 肠道准备后清洁度高的药物, 因此我们进行了以下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选取桂林市人民医院2013-03/2014-03收治的120例愿意接受该研究的老年慢性便秘且需要行结肠镜检查的患者, 随机分为乳果糖组和对照组。两组患者在进入研究组前, 均按照2013年中国慢性便秘诊治指南所要求诊断为慢性便秘。所有患者均不同程度的存在着排便次数减少、粪便干硬或排便困难的症状。两组患者在进入研究组前均已排除心、肝、肾器质性病变, 并于检查开始前签署知情同意书, 所有患者年龄最大76岁, 最小69岁。两组患者平均年龄为72.3岁±3.5岁和72.1岁±4.5岁, 慢性便秘病程分别为1.5年±1.0年和1.4年±1.2年, 两组患者平均年龄及平均病程差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 两组患者于行结肠镜检查前2 d均开始给予易消化无渣半流质饮食, 禁水果、蔬菜等食物, 检查前1 d晚餐后禁食一直到检查结束。乳果糖组患者于检查前2-3 d开始服用乳果糖口服液(利动, 北京韩美药品有限公司, 100 mL/瓶), 10-30 mL/次, 3次/d, 术前6 h乳果糖口服液100-200 mL口服, 饮温开水500-1000 mL。对照组患者于检查前6 h服用复方聚乙二醇电解质散, 使用方法为将2盒复方聚乙二醇电解质散溶于2000 mL温水中, 首次服用600 mL, 尔后每隔15 min服用250 mL, 在

□研发前沿
已经有多项研究证明乳果糖在幼儿结肠镜前肠道准备中应用较好, 不良反应较小, 且肠道清洁度高。

□相关报道
传统的肠道清洁剂如硫酸镁、聚乙二醇等容易产生可燃性气体或导致患者较为严重的水电解质紊乱以及导致患者产生较重的腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不适, 难以被老年患者接受。

创新点

本研究主要是研究乳果糖作为一种肠道准备药物应用于老年患者中的不良反应的发生情况和患者肠道清洁度的情况。

表 1 各种药物不良反应发生情况 (n)

分组	腹胀	腹痛	乏力	恶心	呕吐	头晕
对照组	37	35	18	22	9	9
乳果糖组	12 ^a	11 ^a	2 ^b	7 ^a	0 ^b	1 ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 2 两组患者肠道清洁度比较 (n)

分组	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	38	42	35	5
乳果糖组	61 ^b	49	10 ^b	0 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 3 两组患者对于药物耐受度比较 (n)

分组	完全接受	部分接受	不能接受
对照组	90	15	15
乳果糖组	110 ^a	10	0 ^a

^a $P<0.05$ vs 对照组.

2.5 h 内服完。

1.2.2 不良反应记录: 在患者开始服用药物开始询问患者有无不适如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、乏力、头晕等。然后将所有出现不良反应的例数记录。

1.2.3 患者耐受度评定: 患者完全耐受是指患者愿意再次接受肠道准备, 不恐惧肠道准备。部分接受是指患者虽然感受到肠道准备不适但是能够忍受。不能接受是指患者拒绝再次行肠道准备。

1.2.4 清洁度评定: 在行结肠镜检查时观察患者肠腔内清洁情况, 并对其进行评价。I 级为患者肠道准备良好, 全结肠未见粪渣, 或仅见少量清澈液体, 检查视野清晰, 检查过程中进镜和观察未被影响。II 级为肠道准备较好, 有少量粪渣或者肠腔内清澈液体较多, 视野较清晰, 进镜和观察未被影响。III 级为肠道准备欠佳, 肠壁上存有较多粪便, 或存在较多浑浊液体, 导致视野模糊, 进镜和观察受影响。IV 级为肠道准备不佳, 肠道内堆满糊状便或粪水, 难以进镜和观察。

统计学处理 所有数据采用 SPSS13.0 统计软件进行处理, 计量资料采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生情况 对照组在腹胀、腹痛、恶心这 3 种不良反应的发生率均显著高于乳果糖组 ($P<0.05$), 在乏力、呕吐和头晕方面的发生率上对照组也显著高于乳果糖组 ($P<0.01$) (表 1)。

2.2 肠道清洁度情况 对照组患者 III 级和 IV 级患者显著多于乳果糖组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 乳果糖组清洁度 I 级患者显著多于对照组 ($P<0.01$), 两组患者清洁度 II 级差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

2.3 患者对于药物耐受情况 在患者耐受度方面, 乳果糖组完全接受率显著高于对照组 ($P<0.05$), 对照组不能接受患者显著多于乳果糖组 ($P<0.05$), 两组患者在部分接受率方面差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

3 讨论

慢性便秘是一种较为常见的疾病, 但是他只是一种症状诊断, 特别是老年人, 结肠镜检查是一种特别必要进行的检查项目^[5]。对于老年慢性便秘患者, 由于其肠道蠕动较慢, 普通的肠道准备很难达到彻底清除肠道内有形成分和大部分液体的目的, 所以结肠镜检查前的清洁肠道效果不佳^[6,7]。并且, 普通的肠道准备方法主要是控制饮食、口服泻药和清洁灌肠。控制饮食是目前肠道准备都需要进行的必要步骤之一^[8]。而口服泻药目前多使用如硫酸镁、甘露醇等渗透性泻药, 这种泻药主要是通过高渗液起到导泻作用, 但是这种泻药容易导致水电解质紊乱及脱水^[9,10], 而且容易导致患者出现恶心、呕吐、腹痛等不适, 且容易产生较多气泡影响观察效果。而复方聚乙二醇电解质散虽然不会产生大量气体造成爆炸性危险, 也不易导致水电解质紊乱, 较容易产生腹痛、恶心、胀气的不良反应, 还有可能导致患者肠功能紊乱^[11], 本研究显示乳果糖组患者出现如恶心、

应用要点

乳果糖口服液口感较好, 不良反应发生率较低, 患者较易接受且肠道清洁度较高, 适用于老年患者。

呕吐、腹痛、腹胀、乏力、头晕等不良反应明显少于对照组($P<0.05$).

乳果糖口服液则是一种较为温和的清洁肠道准备药物. 它是一种人工合成的双糖, 不被小肠吸收, 升高肠腔内渗透压以阻止水分的吸收, 待到达结肠内经细菌作用转变为乳酸和醋酸, 继续维持肠腔内高渗透压, 使大便含水量增加, 同时分解产物使肠腔内pH值下降, 使肠蠕动加快及粪便软化, 因而增加肠内容积和肠蠕动促进排便. 由于其在分解代谢后无毒, 也不会产生可燃性气体, 同时口感好, 肠道刺激小, 较容易被患者接受所以更适合用于老年人和儿童. 我们的研究显示在肠道清洁度方面, 乳果糖组清洁度 I 级的患者显著高于对照组($P<0.05$), 清洁度 III 级和 IV 级患者显著少于对照组($P<0.05$), 而清洁度 II 级的两组患者比较差异无统计学意义. 乳果糖组在患者耐受率方面显著高于对照组, 特别在完全接受的比例显著高于对照组($P<0.05$).

总之, 乳果糖口服液是一种更适合老年慢性便秘患者用于肠道准备的药物, 其肠道清洁度高, 患者对肠道准备的耐受性较好, 安全有效, 值得临床推广使用.

4 参考文献

- 1 刘飞, 倪敏, 张金浩, 吴彬, 张莉, 王业皇, 丁义江. 磷酸钠灌肠剂用于肛肠外科手术前的肠道准备. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 297

- 2 Chung YW, Han DS, Park KH, Kim KO, Park CH, Hahn T, Yoo KS, Park SH, Kim JH, Park CK. Patient factors predictive of inadequate bowel preparation using polyethylene glycol: a prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 448-452 [PMID: 18978506 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181662442]
- 3 游雪梅, 莫新少, 詹爱丁, 钟鉴宏, 黎乐群. 不同洗肠药物用于肝癌术前肠道准备的安全性和有效性. 中国癌症防治杂志 2011; 3: 155-158
- 4 欧阳文献, 游洁玉, 陈昌斌, 陈志勇, 罗艳红, 赵红梅, 唐硕, 刘莉. 不同方式的肠道准备在儿童结肠镜检查中的效果观察. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 466-467
- 5 Masri Y, Abubaker J, Ahmed R. Prophylactic use of laxative for constipation in critically ill patients. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 228-231 [PMID: 20981183 DOI: 10.4103/1817-1737.69113]
- 6 涂天兰, 康明祥. 3种肠道准备方法对便秘患者结肠镜检查的效果分析. 现代医药卫生 2011; 27: 1488-1489
- 7 Shin EK, Park SJ, Kim KJ, Moon W, Park MI, Lim DH, Park EH, Lee JS. [Effect of combination pretreatment of polyethylene glycol solution and magnesium hydroxide for colonoscopy]. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55: 232-236 [PMID: 20389176 DOI: 10.4166/kjg.2010.55.4.232]
- 8 陈洁, 李兆申, 姜泊, 吴仁培, 张文俊. 不同剂量磷酸钠盐口服溶液在结肠镜检查前肠道准备中的有效性及服用方法的研究. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 657-659
- 9 王秀娟, 刘希双, 张黎明, 王光兰, 毛涛, 刘华. 单剂量磷酸钠盐与聚乙二醇在结肠镜检查前肠道准备中的比较. 中国药房 2012; 23: 312-314
- 10 游雪梅, 莫新少, 黎乐群, 陈德凤, 钟丽, 陈似霞. 不同干预措施对肝癌焦虑患者术后免疫抑酸性蛋白和白细胞介素-6的影响. 中国癌症防治杂志 2010; 2: 42-45
- 11 谷静, 柏耀云, 姚素玉, 许建明. 磷酸钠口服液用于结肠镜检查肠道准备的临床观察. 安徽医药 2008; 12: 639-641

名词解释

便秘: 包括排便费力, 便硬或有便意而不能排便, 排便次数减少每周 <3 次, 大便少于35 g/d, 或排便不尽感.

同行评价

本文结合临床, 发现乳果糖口服液口感较好, 不良反应低, 患者较易接受且肠道清洁度高, 有一定的应用价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐

背景资料

近年来, 结直肠癌在我国的发病率逐年上升, 而且也逐年年轻化, 流行病学及临床研究均证实了炎症与肿瘤的相关性, 炎症因子与结直肠癌相关性的研究也得到国内外多位学者的报道。白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10基因多态性与结直肠癌相关性研究却较为少见, 且结论存在分歧, 故为进一步证实IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性与结直肠癌的相关性, 我们进行了此项研究。

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061
 李红霞, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤发病机制的研究。
 作者贡献分布: 课题设计、主要实验、数据分析及文章起草由李红霞完成; 病例选择、样本收集、临床资料整理由李媛媛与郭秦乐完成; 文章修改和审阅由宋政军与和水祥完成。
 通讯作者: 李红霞, 副主任医师, 医学博士, 710061, 陕西省西安市雁塔区雁塔西路277号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科。hongxia1105@126.com
 电话: 029-85323920
 收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-01-19
 接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi

Hong-Xia Li, Yuan-Yuan Li, Zheng-Jun Song, Shui-Xiang He, Qin-Yue Guo

Hong-Xia Li, Yuan-Yuan Li, Zheng-Jun Song, Shui-Xiang He, Qin-Yue Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong-Xia Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Yanta District, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. hongxia1105@126.com
 Received: 2014-11-10 Revised: 2015-01-19
 Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To explore the association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer (CRC) in the population in Shaanxi, China.

METHODS: A case-control study was performed to compare the distribution of genetic frequencies and genotype of IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G among colorectal cancer patients ($n = 102$) and control healthy individuals ($n = 105$) using allele specific PCR (AS-PCR). The relationship between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer was explored.

RESULTS: There was a significant difference in the distribution of genotype of IL-8 -251A/T between the healthy control group and CRC group ($\chi^2 = 8.278$, $P = 0.016$). The genetic frequency of IL-8 -251A allele in CRC was 0.54 (111/204), which was significantly higher than that of the controls (0.43, 91/210) ($\chi^2 = 5.083$; $P = 0.024$). The subjects carrying AA genotype were more likely to suffer from CRC (OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23). Stratified analysis suggested that the association between the AA genotype of IL-8 -251A/T and the risk of CRC was more profound in subjects less than 55 years old and smokers. However, no difference was discovered in the distribution of genotype of IL-10 -1082A/G between the CRC group and healthy control group ($\chi^2 = 1.808$, $P = 0.405$).

CONCLUSION: The IL-8 -251AA genotype may be a risk factor of CRC in the population in Shaanxi, and people with A allele may be more likely to suffer from CRC, especially in those less than 55 years old and smokers. No correlation is found between IL-10 -1082A/G polymorphism and the risk of CRC.

同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科; 白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; IL-8 -251A/T; IL-10 -1082A/G; Polymorphism

Li HX, Li YY, Song ZJ, He SX, Guo QY. Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1184-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1184>

摘要

目的: 探讨陕西人群中白介素-8(interleukin-8, IL-8) -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与结直肠癌的遗传易感性。

方法: 采用病例对照研究的方法, 应用等位特异性聚合酶链式反应(allele specific polymerase chain reaction, AS-PCR), 分别检测102例结直肠癌患者和105例健康对照人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因分布, 运用 χ^2 检验的方法比较2个多态性位点中不同基因型与结直肠癌的易感性。

结果: 在陕西人群中, 结直肠癌组和健康对照组中IL-8 -251A/T位点的3种基因型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 8.278, P = 0.016$), A等位基因在结直肠癌组中的频率高于对照组($\chi^2 = 5.083, P = 0.024$), 携带AA基因型的个体更易患结直肠癌(OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23); 分层分析显示: 携带A等位基因年龄<55岁或吸烟的个体, 相对于年龄 ≥ 55 岁或非吸烟者更易罹患结直肠癌($P = 0.003$)。两组间IL-10 -1082A/G位点的3种基因型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.808, P = 0.405$)。

结论: 相同环境条件下, 陕西人群中携带IL-8 -251A等位基因者增加结直肠癌发生的危险性, 尤其是在年龄<55岁及吸烟的个体中, 考虑IL-8 -251位点的SNP可能是结直肠癌的易感基因; IL-10 -1082A/G与结直肠癌的发病无明显相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 白介素-8 -251A/T; 白介素-10 -1082A/G; 基因多态性

核心提示: 本文通过等位基因特异PCR(allele

specific PCR)技术检测并分析了陕西人群中白介素-8(interleukin-8, IL-8) -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性, 结果证实IL-8 -251位点的单核苷酸基因多态性与结直肠癌的发生相关; IL-10 -1082A/G则与结直肠癌的发病无明显相关性。

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐. 陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1184-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1184>

0 引言

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 随着人们生活水平的提高, 饮食习惯与结构的改变, 加之人口老龄化趋势影响, 我国结直肠癌的发病率和死亡率增长迅速。目前, 关于癌症遗传易感性的研究变得越来越深入与广泛, 与癌症相关的易感基因的研究也成了目前的研究热点。流行病学与临床实验研究均发现炎症与肿瘤的发生密切相关, 白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10作为重要的促炎因子与抑炎因子, 其启动子区域的单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)(IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G)与多种肿瘤的易感性相关, 但有关IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与结直肠癌相关性的研究却较为少见, 且结论存在争议。因此为了进一步验证IL-8 -251A/T与IL-10 -1082A/G与结直肠癌的相关性, 我们采用病例对照研究的方法, 应用等位特异性聚合酶链式反应(allele specific polymerase chain reaction, AS-PCR)以探讨IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与陕西人群中结直肠癌的关系, 为在基因水平研究结直肠癌的发病机制及筛选高危人群提供遗传学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2014-06在西安交通大学第一附属医院进行结肠镜检查并经病理活检确诊的结直肠癌患者102例作为病例组, 男性61例, 女性41例, 年龄<55岁的38例, ≥ 55 岁的64例, 其中结肠癌55例, 直肠癌47例; 选取同期到医院参加健康体检的105名志愿者设为健康对照组, 男性58例, 女性47例, 年龄<55岁49例,

研究前沿
单核苷酸基因多态性与肿瘤相关性研究是目前的研究热点, 流行病学及临床研究均证实炎症与肿瘤的发生密切相关, 故近几年国内外多位学者研究了炎症因子基因多态性与肿瘤的相关性, 但IL-8、IL-10基因多态性与结直肠癌相关性研究结论存在分歧, 仍需进一步验证。

■ 相关报道

Walczak等研究了IL-8 -251T/A、IL-13 -1112C/T基因多态性与炎症性肠病、结直肠癌的相关性,其结果显示IL-8 -251T/A基因型及A等位基因与炎症性肠病及结直肠癌相关;Mustapha等研究了马来西亚人中IL-8 -251T/A基因多态性与结直肠癌的相关性,结果表明,结直肠癌组中,AA基因型明显增高,-251AA纯合子者有较高的结直肠癌发生率(OR = 3.6);Tsilibidisk等研究发现,IL-10 -1082A/G基因多态性与结直肠癌相关,含G等位基因者会产生更多的IL-10,从而降低结直肠癌的发生率;Miteva等的研究发现IL-10 -1082A/G与结直肠癌的进展相关,相对于早期结直肠癌患者,进展期结直肠癌患者中G等位基因及GG基因型频率明显增高,而此基因多态性与结直肠癌的遗传易感性及预后无明显相关性。

表 1 IL-8、IL-10基因多态性位点引物序列及扩增片段大小

基因	引物序列	扩增产物大小(bp)
IL-8 -251A/T	F: (A) CCACAATTTGGTGAATTATCAAT	336
	F: (T) CCACAATTTGGTGAATTATCAAA	
	R: (common) TGCCCCTTCACTCTGTAAAC	
IL-10 -1082A/G	F: (A) ACTACTAAGGCTTCTTTGGGAA	258
	F: (G) CTAATAAGGCTTCTTTGGGAG	
	R: (common) CAGTGCCAACTGAGAATTTGG	

IL: 白介素。

表 2 病例组与对照组的一般情况比较 (n)

临床资料	病例组	对照组	χ^2 值	P值
性别			0.441	0.506
男性	61	58		
女性	41	47		
年龄(岁)			1.881	0.170
<55	38	49		
55	64	56		
家族史			2.556	0.110
有	8	3		
无	94	102		
吸烟史			3.153	0.076
有	21	33		
无	81	72		
饮酒史			1.559	0.212
有	29	22		
无	73	83		
肿瘤部位			-	-
直肠	47	0		
结肠	55	0		

≥55岁56例。所选病例组及对照组均为来自陕西西安市及周边市县。对研究人群的基本资料如吸烟、饮酒、肿瘤家族史等进行问卷调查并收集资料。DNA提取试剂盒购自中国天根生化科技(北京)有限公司;引物由上海Sangon Biotech股份有限公司合成;Tap酶由大连Takara公司提供;125 bp marker购自美国Takara公司。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及基因组DNA提取: 研究对象知情同意后,采集静脉血2 mL于EDTA抗凝管中,离心去血清后在剩下的细胞中加入300 μL人红细胞裂解液,混匀震荡3 min溶解红细胞,离心30 s沉淀白细胞,加入细胞裂解液后按TIANGEN公司说明书提取DNA。

1.2.2 PCR扩增目的片段: 参照文献[1]设计引

物(表1)。IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G扩增: 25 μL体系: ddH₂O 8.5 μL, Tap酶12.5 μL, 上下游引物各0.5 μL, DNA提取液3 μL。扩增循环参数: 94℃预变性4 min, 94℃ 30 s, 55℃ 30 s(IL-8 -251A/T), 58℃ 30 s(IL-10 -1082A/G), 72℃ 45 s, 循环35次, 72℃延伸7 min。每次PCR扩增均设立阴性对照。

1.2.3 基因型分析: 根据特定的引物是否能扩增出相应的片段, 确定是否存在该等位基因, 每个样本同时经两对引物(两个PCR扩增体系)扩增确定基因型, PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳确认基因型。为了提高AS-PCR检测该两个位点的准确性, 随机盲样抽取10%的样本, 再重复2次以提高AS-PCR的可靠性。

统计学处理 用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 采用 χ^2 检验进行各基因型频率的分布差异比较, 以比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)表示相对危险度, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般情况的比较 结直肠癌和健康对照组在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族史等变量进行比较, 分布差异均无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 IL-8 -251A/T位点检测结果及基因型确定 样本分别经A和T引物对扩增后的阳性结果应为336 bp; 仅见A引物对扩增的片段为AA型, 均见相应的片段为AT型; 仅见T引物对扩增的片段为TT型; IL-8 -251A/T位点基因型的电泳结果(图1)。

2.3 IL-10 -1082A/G位点检测结果及基因型确定 样本分别经A和G引物对扩增后的阳性结果应为258 bp; 仅见A引物对扩增的片段为AA型, 均见相应的片段为AG型; 仅见G引物对扩增的

表 3 IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布

基因型	<i>n</i>	频率	对照数	频率	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
AA	24	0.24	10	0.09	3.84(1.44 - 10.23)	0.007
AT	63	0.62	71	0.68	2.7(1.20 - 6.09)	0.016
TT	15	0.14	24	0.23	Ref	
Allele A	111	0.54	91	0.43	1.56(1.059 - 2.300)	0.024
Allele T	93	0.46	119	0.57	Ref	

Ref: 参考值.

表 4 分层分析IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布

因素	IL-8 -251A/T			<i>P</i> 值	OR(95%CI)
	AA	AT	TT		
性别(病例/对照)					
男性	15/6	40/42	6/10	0.089	
女性	9/4	23/29	9/14	0.191	
年龄(岁, 病例/对照)					5.304(1.842 - 15.273)
<55	18/7	16/33	4/9	0.003	
≥55	6/3	47/38	11/15	0.360	
部位				0.120	
结肠	10	39	6		
直肠	14	24	9		
吸烟(病例/对照)					3.938(0.911 - 17.014)
是	9/4	8/14	4/15	0.003	
否	15/6	55/57	11/9	0.546	
饮酒(病例/对照)					
是	12/4	10/8	7/10	0.145	
否	12/6	53/63	8/14	0.144	

片段为GG型; IL-10 -1082A/G位点基因型的电泳结果(图2).

2.4 IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布 结直肠癌组和对照组IL-8 -251A/T的基因型和等位基因频率分布结果如表3. 经 χ^2 检验证实两组在基因型分布和等位基因频率之间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.278$, $P = 0.016$ 和 $\chi^2 = 5.083$, $P = 0.024$). 分层分析显示: 携带A等位基因年龄<55岁或吸烟的个体, 相对于年龄≥55岁或非吸烟者更易罹患结直肠癌($P = 0.003$)(表4).

2.5 IL-10 -1082A/G基因型和等位基因频率的分布 结直肠癌组和对照组IL-10 -1082A/G的基因型和等位基因频率分布结果如表5. 经 χ^2 检验证实两组在基因型分布和等位基因频率之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.808$, $P = 0.405$).

创新点

本研究主要通过等位基因特异PCR(allele specific PCR, AS-PCR)技术分析陕西人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性, 研究发现IL-8 -251位点的单核苷酸基因多态性与结直肠癌的高发相关; IL-10 -1082A/G则与结直肠癌的发病无明显相关性.

3 讨论

SNP是人类基因变异的最普遍形式, 近年来, 关于SNP与疾病易感性的研究已成为疾病遗传学研究的主要方面, 其有助于解释不同个体对多种疾病的易感性差异. 既往流行病学和肿瘤分子生物学研究表明炎症和肿瘤的发生密切相关. 炎症因子是参与炎症反应的重要物质, 其与肿瘤易感性的研究是目前的一个热点. IL-8^[2-8]、IL-10^[9-13]作为炎症因子家族的重要成员, 与多种肿瘤的相关性已得到证实, 如胃癌、食管癌、乳腺癌、口腔癌等, 但其与结直肠癌相关性的报道较少见, 且结论存在分歧. 因此本研究采用病例对照的研究方法, 进一步分析IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G与结直肠癌的相关性.

IL-8^[14]基因位于人类染色体4q12-21, 包含4个外显子、3个内含子及1个启动子区域, 其启动子区域存在1个SNP位点(-251A/T

应用要点
探讨IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性与陕西人群中结直肠癌的关系, 可为在基因水平研究结直肠癌的发病机制及筛选高危人群提供遗传学依据。

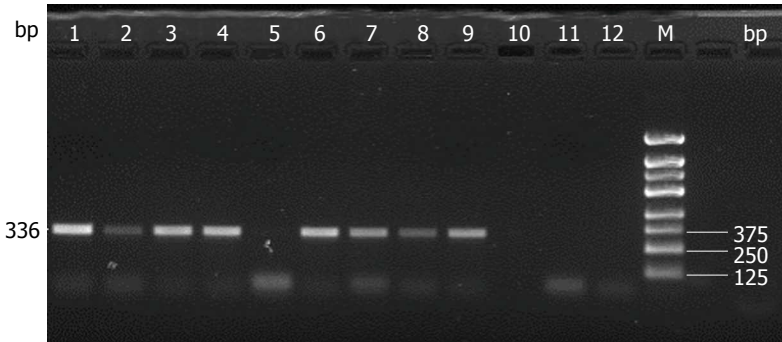


图 1 AS-PCR法扩增IL-8 -251A/T位点的基因型. 样本分别经A和T引物对扩增后显示的片段(1、3、5、7、9、11引物为A引物, 2、4、6、8、10、12引物为T引物); 1-4, 7, 8: 均见相应的片段, 故为AT型; 5, 6: 仅见T引物对扩增的片段, 故为TT型; 9, 10: 仅见A引物对扩增的片段, 故为AA型; 11, 12: 阴性对照; M: 125 bp Marker. AS-PCR: 等位基因特异PCR.

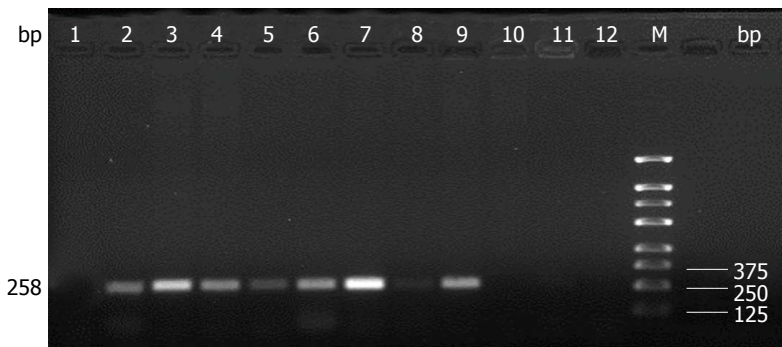


图 2 AS-PCR法扩增IL-10 -1082A/G位点的基因型. 样本分别经A和G引物对扩增后显示的片段(1、3、5、7、9、11引物为A引物, 2、4、6、8、10、12引物为G引物); 1, 2: 仅见G引物对扩增的片段, 故为GG型; 3-6: 均见相应的片段, 故为AG型; 7-10: 仅见A引物对扩增的片段, 故为AA型; 11, 12: 阴性对照; M: 125 bp Marker. AS-PCR: 等位基因特异PCR.

表 5 IL-10 -1082A/G基因型和等位基因频率的分布

基因型	病例数(n)	频率	对照数(n)	频率	P值
AA	26	0.25	20	0.19	0.405
AG	66	0.65	77	0.73	
GG	10	0.10	8	0.08	
Allele A	118	0.58	117	0.56	
Allele G	86	0.42	93	0.44	

rs4073), 研究证实-251A等位基因的存在会增加IL-8的血浆含量, 与多种肿瘤(胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌)的发生相关, 但国内外关于此位点与结直肠癌相关性的报道却少见. 国外学者Walczak等^[15]研究了IL-8 -251T/A、IL-13 -1112C/T基因多态性与炎症性肠病、结直肠癌的相关性, 其结果显示IL-8 -251T/A基因型及A等位基因与炎症性肠病及结直肠癌相关; 同年, Mustapha等^[16]研究了马来西亚人中IL-8 -251T/A基因多态性与结直肠癌的相关性, 结果表明, 结直肠癌组中, AA基因型明显增高, -251AA纯合

子者有较高的结直肠癌发生率(OR = 3.6), 同时证实A等位基因与结直肠癌的高发相关(OR = 1.32); 在本研究中, 我们发现结直肠癌组中IL-8 -251AA基因型及A等位基因的频数明显高于对照组(24/111 vs 10/91), 携带IL-8 -251AA基因型及A等位基因者更易患结直肠癌(OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23; OR = 1.56, 95%CI: 1.059-2.300), 本实验结果与这两位研究者的研究结果相一致. 在本研究中我们进一步分析了性别、年龄及不良生活方式与结直肠癌的相关性, 结果显示结直肠癌组中, 年龄<55岁携带AA基因型的频数高于年龄≥55

岁者(18 vs 6), 携带AA基因型的年龄<55岁者相对于年龄≥55岁者, 结直肠癌的发病风险增加(OR = 5.304, 95%CI: 1.842-15.273)。近年来, 研究^[17]发现我国结直肠癌的发病率和死亡率增长迅速, 而且发病逐渐年轻化, 流行病学资料显示我国结直肠癌中位发病年龄为58岁, 比欧美等国家提前12-18年, 本研究发现<55岁的携带AA基因型的研究对象更易发生结直肠癌, 这可能与我国对外开放, 人民生活方式及饮食习惯的改变相关。另外结直肠癌是多因素疾病, 不良生活方式可增加结直肠癌的发病风险, 多数研究认为吸烟是结直肠癌发病的高危因素, 但未得出统一结论, 研究^[18]发现吸烟可能通过免疫抑制, 促进血管新生等机制促进结直肠癌的发生、发展, 本实验发现吸烟人群中, 携带AA基因型的研究对象更易发生结直肠癌(OR = 3.938, 95%CI: 0.911-17.014), 考虑吸烟与易感基因相互作用, 更增加了结直肠癌的发病风险。

Wang等^[19]利用Meta分析分析了IL-8 -251T/A基因多态性与癌症的相关性, 结果显示A等位基因携带者与胃癌、鼻咽癌、乳腺癌的高发相关, 与前列腺癌的低发相关, 而与结直肠癌及肺癌之间无相关性; 目前关于IL-8 -251A/T基因多态性与结直肠癌的相关性仍存在争议, 这可能与各项实验研究所选入种及样本量的差异相关。

IL-10^[20]是一种多功能的细胞因子, 他具有免疫抑制及抗血管生成的作用。编码IL-10的基因位于人类染色体1q31-1q32, 包括5个外显子及4个内含子。研究发现IL-10基因上存在多个多态性位点, 其中最主要的是启动子区域的3个SNP位点: -1082A/G、-819T/C、-592A/C, 这3个位点的突变可影响IL-10 mRNA的翻译从而影响IL-10的表达量。许多研究发现IL-10启动子区域的SNP与肿瘤的发生、发展相关。Tsilidis等^[21]也研究了IL-10基因多态性与结直肠癌的相关性, 研究发现, IL-10 -1082A/G基因多态性与结直肠癌相关, 含G等位基因者会产生更多的IL-10, 从而降低结直肠癌的发生率; Burada等^[22]研究发现IL-10 -1082A>G基因多态性与结直肠癌相关, AG基因型患者发生结直肠癌的机率低(OR = 0.63, 95%CI: 0.40-0.98), Miteva等^[23]的研究发现IL-10 -1082A/G与结直肠癌的进展相关, 相对于早期结直肠癌患者,

进展期结直肠癌患者中G等位基因及GG基因型频率明显增高, 而此基因多态性与结直肠癌的遗传易感性及预后无明显相关性; 在本实验中, 我们也发现IL-10 -1082A/G各基因型和等位基因频率的分布在结直肠癌及健康对照组中差异无统计学意义($P = 0.405$)。造成此争议的主要原因可能在于IL-10 -1082A/G在不同人群中的分布差异。

IL-8、IL-10作为炎症因子家族的重要成员, 其SNP与肿瘤的相关性已得到许多临床实验的研究, 但其与结直肠癌的研究少见, 且结论不统一, IL-8、IL-10 SNP在不同人群中的分布差异及各临床试验所选样本量的不同可能是造成结论差异的主要因素, 因此, IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与结直肠癌的遗传易感性仍需进一步的研究。

4 参考文献

- 1 陈占国, 何杰, 周武, 余志贤, 吴秀玲, 陶志华. 白细胞介素10-1082G/A位点单核苷酸多态性与膀胱癌的相关性. 医学研究杂志 2012; 41: 32-36
- 2 司马秀山, 李荣哲, 张昕. 白细胞介素8基因在口腔鳞癌中的表达及意义. 口腔颌面外科杂志 2013; 23: 95-97
- 3 Felipe AV, Silva TD, Pimenta CA, Kassab P, Forones NM. Interleukin-8 gene polymorphism and susceptibility to gastric cancer in a Brazilian population. *Biol Res* 2012; 45: 369-374 [PMID: 23558993 DOI: 10.4067/S0716-97602012000400007]
- 4 Huang Q, Wang C, Qiu LJ, Shao F, Yu JH. IL-8-251A/G polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1147-1150 [PMID: 21468699 DOI: 10.1007/s00432-011-0981-5]
- 5 陈瀚文, 王健. IL-8/R在胃癌中的作用及机制研究进展. 免疫学杂志 2013; 29: 447-451
- 6 Song JH, Kim SG, Jung SA, Lee MK, Jung HC, Song IS. The interleukin-8-251 AA genotype is associated with angiogenesis in gastric carcinogenesis in Helicobacter pylori-infected Koreans. *Cytokine* 2010; 51: 158-165 [PMID: 20621718 DOI: 10.1016/j.cyt.2010.05.001]
- 7 Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N, Fekih M, Khairi H, Helal AN, Chouchane L. Combined effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and aggressiveness. *BMC Cancer* 2010; 10: 283 [PMID: 20540789 DOI: 10.1186/1471-2407-10-283]
- 8 Wang Z, Wang C, Zhao Z, Liu F, Guan X, Lin X, Zhang L. Association between -251A/G polymorphism in the interleukin-8 gene and oral cancer risk: a meta-analysis. *Gene* 2013; 522: 168-176 [PMID: 23545310 DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.066]
- 9 Zhu H, Lei X, Liu Q, Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine* 2013; 61: 146-153 [PMID:

□名词解释

AS-PCR: AS-PCR方法设计了两条特异的正向引物和一条反向引物, 两条特异的正向引物的3'端碱基分别与SNP的两个碱基相同, 其中一条正向特异引物与一个亲本能完全匹配, 能与反向引物一起扩增出PCR产物; 单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP): 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。他是人类可遗传的变异中最常见的一种。占有已知多态性的90%以上。

同行评价

本文通过AS-PCR技术检测并分析了陕西人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性。文章总体思路明确, 结果鲜明。

- 23046617 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.009]
- 10 Liu J, Song B, Bai X, Liu W, Li Z, Wang J, Zheng Y, Wang Z. Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer* 2010; 10: 456 [PMID: 20735825 DOI: 10.1186/1471-2407-10-456]
- 11 孙风波, 张佃良, 郑红梅, 宋波. 血清IL-10水平及其基因-1082A/G位点单核苷酸多态性与胃癌癌恶病质的关系. *齐鲁医学杂志* 2010; 25: 189-191
- 12 李贞娟, 张彩凤, 韩宇, 文廷玉, 董良鹏, 张秀英. IL-10单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性研究. *山东医药* 2012; 52: 49-51
- 13 王艳, 李月红, 白梯斯, 李鸥. IL-10启动子区基因多态性对癌症的调节. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 1752-1754
- 14 都超群, 张立玮. 白介素-8基因多态性与肿瘤易感性关系的研究进展. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1109-1112
- 15 Walczak A, Przybylowska K, Dziki L, Sygut A, Chojnacki C, Chojnacki J, Dziki A, Majsterek I. The IL-8 and IL-13 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *DNA Cell Biol* 2012; 31: 1431-1438 [PMID: 22741617 DOI: 10.1089/dna.2012.1692]
- 16 Mustapha MA, Shahpudin SN, Aziz AA, Ankathil R. Risk modification of colorectal cancer susceptibility by interleukin-8 -251T> A polymorphism in Malaysians. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2668-2673 [PMID: 22690076 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2668]
- 17 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- 18 殷杰, 蔡全才, 李兆申. 吸烟与结直肠癌发病关系的研究进展. *胃肠病学* 2010; 15: 622-625
- 19 Wang Z, Liu Y, Yang L, Yin S, Zang R, Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7115-7123 [PMID: 24760271 DOI: 10.1007/s13277-014-1881-5]
- 20 李丹妮, 张佳骥, 马建忠. IL-10-1082基因多态性与中国人胃癌遗传易感性关系的荟萃分析. *中国医科大学学报* 2013; 42: 604-607, 611
- 21 Tsilidis KK, Helzlsouer KJ, Smith MW, Grinberg V, Hoffman-Bolton J, Clipp SL, Visvanathan K, Platz EA. Association of common polymorphisms in IL10, and in other genes related to inflammatory response and obesity with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1739-1751 [PMID: 19760027 DOI: 10.1007/s10552-009-9427-7]
- 22 Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, Ciurea ME, Rogoveanu I, Ioana M. Cytokine promoter polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Clin Lab* 2013; 59: 773-779 [PMID: 24133905]
- 23 Miteva LD, Stanilov NS, Deliysky TS, Stanilova SA. Significance of -1082A/G polymorphism of IL10 gene for progression of colorectal cancer and IL-10 expression. *Tumour Biol* 2014; 35: 12655-12664 [PMID: 25209180 DOI: 10.1007/s13277-014-2589-2]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



大连地区大肠癌临床流行病学特征

王朝晖, 金玉书, 陈智颖

王朝晖, 金玉书, 陈智颖, 大连市中心医院消化内科 辽宁省大连市 116033

王朝晖, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤早期诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由王朝晖与金玉书设计; 研究过程及数据分析由王朝晖与金玉书完成; 论文写作由王朝晖、金玉书及陈智颖完成。

通讯作者: 王朝晖, 主任医师, 116033, 辽宁省大连市沙河口区西南路826号, 大连市中心医院消化内科. wdl2000411@alinyun.com
电话: 0411-84412001-8523

收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian

Zhao-Hui Wang, Yu-Shu Jin, Zhi-Ying Chen

Zhao-Hui Wang, Yu-Shu Jin, Zhi-Ying Chen, Department of Gastroenterology, Dalian Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhao-Hui Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dalian Central Hospital, 826 Southwest Road, Shahekou District, Dalian 116033, Liaoning Province, China. wdl2000411@alinyun.com

Received: 2014-10-03 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical and epidemiological characteristics of colorectal cancer (CRC) in Dalian, China from 2007-2011, and provide epidemiological evidence for early prevention and treatment of CRC.

METHODS: Clinical and epidemiological data for 993 newly treated CRC patients at Dalian Central Hospital from 2007 to 2011 were retrospectively reviewed. Clinical and pathological characteristics, treatment and prognosis of CRC were analyzed.

RESULTS: The average age of the 993 patients

with CRC was 66.7 years, and the ratio of male to female is 1.19 : 1. The prevalence of right colon cancer in females was higher than that in males ($P < 0.05$). The ulcer-type moderately differentiated adenocarcinoma was the most common type, and Ducks B, C and D disease accounted for 95.3%. Bloody stools, abdominal pain, and change in bowel habits were the most common clinical symptom (69.3%), and the most common complication was colorectal polyps. Patients with O-type blood accounted for 34.3%, and those with B-type blood accounted for 27.3%. Main treatment for CRC was surgical operation (82.5%), and the most common site of metastasis was the liver (42.4%). Postoperative recurrence was most commonly seen at 18 mo (76.9%). Joint detection of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199) (>60%) was better than detection of either marker in the diagnosis of the disease.

CONCLUSION: Patients with newly diagnosed CRC usually have middle-late stage disease in Dalian, and the median age of onset is 69 years. Bloody stools, abdominal pain, and change in bowel habits are the most common clinical symptoms, and the most common complication is colorectal polyps. The main treatment for CRC is surgical operation, and the most common site of metastases is the liver. The constituent ratio of poorly-moderately differentiated adenocarcinoma increases, and the poorly differentiated adenocarcinoma has a decreasing trend.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Epidemiology;

背景资料

大肠癌为临床常见疾病, 通过分析2007-2011年大连地区大肠癌临床流行病学特征, 为大肠癌的早期防治提供流行病学依据。

同行评议者

侯风刚, 副主任医师, 副教授, 上海中医药大学附属中医医院肿瘤科

研究前沿

分析地域性大肠癌临床流行病学特征, 对当地大肠癌防治会提供更有针对性资料。

Clinical features; Dalian

Wang ZH, Jin YS, Chen ZY. Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1191>

摘要

目的: 探讨2007-2011年大连地区大肠癌临床流行病学特征, 为大肠癌的早期防治提供流行病学依据。

方法: 采用回顾性调查方法, 分析大连市中心医院住院的993例初次就诊大肠癌患者的临床流行病学资料, 分析其临床及病理特点、相关诊治及预后。

结果: 993例大肠癌患者发病平均年龄66.7岁, 男女比例为1.19:1。直肠是大肠癌常见部位(42.8%), 女性右半结肠癌患病率显著高于男性($P<0.05$)。溃疡型中分化腺癌是最常见的病理类型, 患者初诊时Dukes分期B、C、D期共占95.3%。便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状(69.3%), 其最常见的合并疾病是大肠息肉。O型血患者占34.3%、B型血占27.3%。治疗大肠癌的主要方法是外科手术(82.5%), 最常见的转移部位肝脏(42.4%), 复发最常发生在术后18 mo内(76.9%)。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)联合检测率($>60\%$)优于单一指标的检测。

结论: 大连地区大肠癌患者中位发病年龄69岁, 就诊时多为临床中晚期, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状, 最常见的合并疾病是大肠息肉, 肝脏是最常见的转移部位, 外科手术治疗仍是大肠癌的主要治疗手段, 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌; 流行病学; 临床特征; 大连

核心提示: 本组资料显示: 大肠癌患者发病平均年龄66.7岁, 直肠是大肠癌常见部位, 中分化腺癌是最常见的病理类型, 初诊时多处于临床中晚期, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状, 最常见的合并疾病是大肠息肉, 治疗大肠癌的主要方法是外科手术, 最常见的转移部位肝脏。

相关报道

侯君谊、王朝晖等也是针对大连地区不同大肠癌人群的流行病学分析。

王朝晖, 金玉书, 陈智颖. 大连地区大肠癌临床流行病学特征. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1191>

0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤, 包括结肠癌和直肠癌。在美国、加拿大、丹麦等北美和西欧发达国家的发病率较高^[1], 2003年美国大肠癌新发展病例数和死亡率均居第3位。我国大肠癌的总发病率略低于欧美国家, 已跃居第4-5位, 死亡率居癌症死亡原因第4位^[2]。据上海资料显示, 我国大肠癌每年以4.2%递增^[3]。我们回顾性调查了2007-01/2011-12 5年间于大连市中心医院住院经结肠镜检查及病理证实的大肠癌患者, 分析其临床规律及病理特点、相关诊治及预后, 为广大临床医生和科研工作者提供大肠癌的临床流行病学资料。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选择2007-01-01/2011-12-31于大连市中心医院住院的经结肠镜及病理证实的大肠癌患者为研究对象。从大肠癌的发病年龄、病变部位、病理类型、Dukes分期、临床表现、合并疾病、ABO血型、治疗方式、复发与转移、肿瘤标志物这十个方面分析大肠癌的临床特征及病理特点, 以了解大肠癌的临床发病特点和规律。

1.2 方法 诊断标准及临床评价: 大肠癌的诊断标准以结肠镜及病理组织学检查为依据。将大肠癌的病变部位分为直肠、直肠乙状结肠交界、乙状结肠、升结肠、肝曲、横结肠、脾曲、降结肠、回盲部、左半结肠(包括乙状结肠、脾曲、降结肠)和右半结肠(包括升结肠、肝曲、横结肠、回盲部)来评价。将大肠癌的病理分为高分化、高-中分化、中分化、中-低分化、低分化腺癌和黏液腺癌、黏液细胞癌和印戒细胞癌八类。分期评价-Dukes分期标准: A期: 肿瘤局限于黏膜和黏膜下层; B期: 肿瘤穿透肠壁, 但无淋巴结转移; C期: 有淋巴结转移, 但无远处转移; D期: 有远处转移。

统计学处理 检验总体年龄数据分布是否为正态分布用One-Sample K-S检验, 计量资料的统计描述用mean±SD表示, 两组计量资料之间比较采用t检验, 多组之间计量资料采用

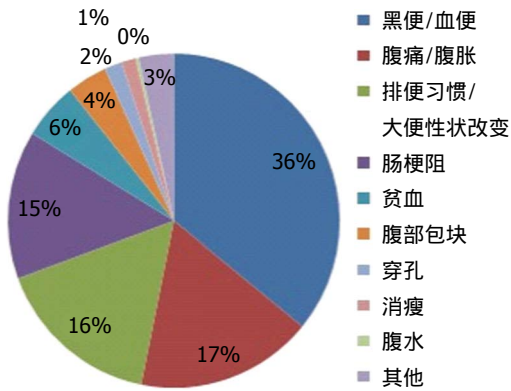


图1 大肠癌患者临床症状直观图。

One-way ANOVA方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验或非参检验, 关联性分析采用 χ^2 检验。统计学处理均在SPSS17.0统计软件上完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病年龄 所有检出的大肠癌患者年龄分布是左偏态分布资料, 最小者14岁, 年龄最大者93岁, 中位发病年龄69岁, 平均发病年龄为66.7岁 \pm 12.7岁。2007年为65.4岁 \pm 12.4岁, 2008年为67.4岁 \pm 12.8岁, 2009年为66.0岁 \pm 13.3岁, 2010年为67.4岁 \pm 12.5岁, 2011年为67.0岁 \pm 12.5岁。5年间年龄差异无统计学意义($P = 0.42$)。男性平均发病年龄为62.5岁 \pm 13.8岁, 女性平均发病年龄为63.5岁 \pm 12.7岁, 二者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。大肠癌患者病例数为男性多于女性(1.19 : 1)。

2.2 病变部位 993例大肠癌中直肠癌共425例(42.8%), 然后依次为乙状结肠153例(15.4%)、升结肠111例(11.2%)、肝曲85例(8.6%)、回盲部57例(5.7%)、横结肠41例(4.1%)、脾曲36例(3.6%)、降结肠35例(3.5%)、直肠乙状结肠交界14例(1.4%)。右半结肠癌294例(29.6%), 左半结肠癌223例(22.5%), 右半结肠癌多于左半结肠癌。女性右半结肠癌发病率(33.1%)高于男性(26.7%), 差异有统计学意义($P = 0.01$)。

2.3 病理类型 病理分型中以腺癌最多见, 共861例(占86.7%), 其次为黏液腺癌(8.3%)、黏液细胞癌即印戒细胞癌(3.6%)、类癌(0.6%)、其他类型癌(包括浆液性乳头状瘤、腺鳞癌、黑色素瘤、恶性间质瘤、鳞癌等)(0.8%)。腺癌中, 高分化腺癌占全部病理类型的1.7%, 高-中分化腺癌占1.4%, 中分化腺癌占39.8%, 中-低分化腺癌占21.7%, 低分化占10%。684例术后

肉眼分型中, 溃疡型最多见568例(占83%), 隆起型/菜花型87例(12.7%), 蕈伞型25例(3.7%), 其他类型4例(浸润型等占0.6%)。2007-2011年低分化腺癌的构成百分比分别为13.64%、19.67%、14.89%、14.29%和8.04%, 呈现明显下降趋势; 中-低分化腺癌构成百分比分别为24.24%、21.31%、26.24%、34.69%和34.67%, 呈上升趋势。

2.4 Dukes分期 919例大肠癌根据Dukes分期, A期43例(4.7%), B期330例(35.9%), C期278例(30.3%), D期268例(29.2%), 其中B、C、D期共876例, 占95.3%。据统计, 大肠癌患者A期的5年生存率超过90%, 分期愈晚, 预后愈差。

2.5 临床表现 993例大肠癌患者中, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的症状, 共占69.3%。黑便/血便356例(35.9%), 腹痛/腹胀/腹部不适171例(17.2%), 排便习惯/大便性状改变161例(16.2%), 肠梗阻143例(14.4%), 贫血55例(5.5%), 腹部包块39例(3.9%), 穿孔17例(1.7%), 消瘦14例(1.4%), 腹水3例(0.3%), 其他症状入院(发热、腰背痛、咳嗽等)34例(3.4%)(图1)。右半结肠癌则更常出现腹痛、贫血、腹胀、腹部包块和体质量下降等症状, 而左半结肠癌则更常出现血便和排便习惯改变。便血症状最常见于直肠, 425例直肠癌中, 346例做便潜血试验, 其中阳性278例(80%)。

2.6 合并疾病 (1)大肠息肉: 993例大肠癌患者中, 行肠镜检查的共826例, 合并肠息肉共283例, 其中伴单发息肉141例, 伴多发息肉142例; 息肉大小 < 1 cm居多, 恶变率最高的仍然为绒毛状腺瘤, 其次为绒毛管状腺瘤, 管状腺瘤恶变率最低; (2)其他合并疾病前4位的有: 肝肾囊肿、高血压胆囊肿、肝内外胆管结石、糖尿病(图2)。

2.7 血型 针对835名患者统计了血型。其中A型血244例(29.2%), B型共228例(27.3%), O型血286例(占34.3%), AB型77例(9.2%), 大肠癌患者ABO血型分布结果为O>A>B>AB, O型血人患大肠癌的比率高于正常水平, 而B型血人患大肠癌比率低于正常人群, ABO血型是一种较稳定的遗传性状, 大肠癌的发生可能与血型有关。

2.8 治疗方式 993例大肠癌患者中, 819例行手术治疗(82.5%), 其中行结肠癌根治术394例, 直肠癌行经腹直肠癌根治术(Dixon术)169例, 经腹会阴联合直肠癌根治术(Miles术)62

创新点

本研究从大肠癌的发病年龄、病变部位、病理类型、Dukes分期、临床表现、合并疾病、ABO血型、治疗方式、复发与转移、肿瘤标志物这十个方面分析大肠癌的临床特征及病理特点, 以了解大肠癌的临床发病特点和规律, 资料详实。

应用要点

大连地区大肠癌患者就诊时多为临床中晚期; 中位发病年龄是69岁; 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势; 其最常见的合并疾病是大肠息肉。

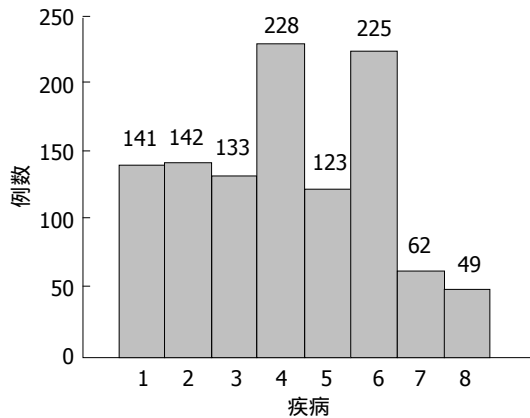


图2 主要合并疾病频数直观图。1: 单发大肠息肉; 2: 多发大肠息肉; 3: 胆囊结石/肝内外胆管结石; 4: 肝肾囊肿; 5: 糖尿病; 6: 高血压; 7: 慢性阑尾炎; 8: 脑血栓。

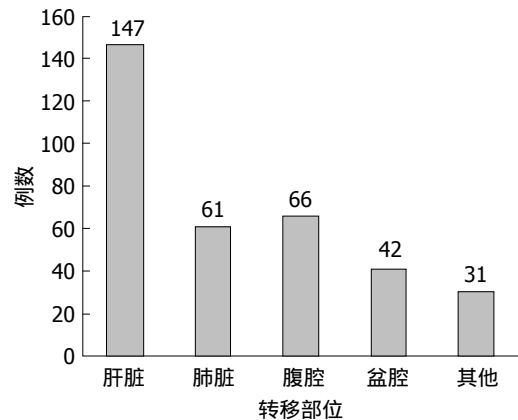


图3 大肠癌常见转移部位直观图。

表1 CEA和CA199在大肠癌中表达的相关性

CEA	CA199		合计
	+	-	
+	138	311	449
-	25	312	337
合计	163	623	786

+表示阳性; -表示阴性。

例, 经腹直肠癌切除、远端关闭、近端造瘘术(Hartman术)40例, 全直肠系膜切除术(TME术)32例。255例行手术+辅助治疗, 共174例行手术以外的其他辅助治疗。目前大肠癌的治疗仍以外科手术治疗为主。

2.9 复发与转移 大肠癌患者转移部位以肝转移最多见, 147例(42.4%)。其次, 肺转移61例(17.6%), 腹腔转移66例(19%), 盆腔42例(12.1%), 其他部位(骨、脑、锁骨上下淋巴结、胰腺、肾上腺等)31例(8.9%)(图3)。993例大肠癌患者共108例复发, 大多在术后2 mo到5年不等, 但最常发生在术后18 mo内(76.9%)。

2.10 CEA和CA199 993例大肠癌患者中, 检测肿瘤标志物的共786例, 阳性的共474例, 其中两者均阳性的138例, 单纯CEA阳性的311例, 单纯CA199阳性的25例, 两者均阴性312例。CEA阳性检出率57.1%, 两者联合检出率则超过60.0%。在复发患者中, CEA阳性率72.2%(77/108), 阳性率提高了15.1%。分析得出CEA优于CA199的检测, 两项联合阳性率优于单项检测结果, CEA在大肠癌复发中的阳性率亦明显提高(表1)。

3 讨论

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 全世界范围内男女的大肠癌的发病率均处于恶性肿瘤的第3位。本次研究993例大肠癌患者中位发病年龄69岁, 总体上男性大肠癌发生率比女性略高(1.19:1) ($P>0.05$), 与国内其他文献报道结果相似^[2,4,5]。

不同国家和地区的大肠癌在各肠段分布情况存在很大差异, 如美国结肠癌的发病率明显高于直肠癌, 约为2.58:1, 而在我国则相反, 国内大部分报道显示直肠癌约占大肠癌的50%左右^[6-8]。究其原因, 中国人大肠癌发生部位的差异可能与膳食结构、社会经济、生活方式和水平、居住环境、人种、遗传等多种因素有关。有文献[9]指出, 随时间推移大肠癌的病变部位近端化, 本研究亦发现直肠癌所占比例略降低。本研究显示直肠癌是大肠癌的最常见部位, 右半结肠癌略多于左半结肠癌, 女性右半结肠的患病率较男性高。

本研究显示, 大肠癌的病理类型中, 腺癌为最常见的病理分型, 腺癌中又以中分化腺癌最多见。大体分型中, 溃疡型最多见。50-79岁为各种腺癌发病年龄的高发段, 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势。而国内有关报道^[10]指出: 目前随着年龄增加和时间推移, 高中分化腺癌发病率增加, 低分化腺癌发病率降低, 略不同于我们的研究, 考虑原因可能与本次调查研究的样本相对较少, 调查年限相对较短有关。993例大肠癌患者的Dukes分期B、C、D期最多, A期仅占4.7%。与国内部分研究^[10]不一致, 原因可能与下列因素有关: (1)所采用的分析方法不同。Dukes分期与年龄分组均为等级资料, 大肠癌患者的Dukes分期与发病年龄的相关性分析为等级资

料的相关性分析, 而本组资料采用卡方检验; (2)地区间的差异. 本研究发现大肠癌确诊时多处于中晚期, 分期越晚, 预后越差, 死亡率越高.

本次研究显示便血、腹痛、排便习惯改变是大肠癌患者就诊时最常见的症状, 临床症状的出现与否与肿瘤发生部位密切相关, 此研究结果与国内有关文献报道一致^[8]. 对肉眼血便患者应常规作直肠指检和结肠镜检查已成为共识. 大肠癌早期诊断的金标准仍是电子结肠镜检查及病理组织学检验^[11]. 大肠腺瘤-非典型增生(癌前病变)-大肠癌的演变模式现已成为共识. 本研究993例大肠癌患者中, 合并结肠息肉共283例, 恶变率最高的仍然为绒毛状腺瘤. 大肠癌合并高血压、糖尿病、胆囊结石/肝内外胆管结石、慢性阑尾炎、肝肾囊肿的发病率也高, 可能是大肠癌发病的危险因素, 尚待进一步研究.

从本研究统计的835例大肠癌患者血型中发现, 患者ABO血型分布结果为O>A>B>AB, 且发现O型血人对大肠癌具有易患性, 而B型血人则少发大肠癌, 与国内有关报道一致. 通过对大连地区大肠癌患者血型相关性的研究, 对本地区大肠肿瘤的发生、发展、预防和治疗都能起到积极的作用.

目前, 针对大肠癌的治疗方法主要是采取外科根治性手术与放化疗、中医中药治疗以及生物、免疫治疗等结合的综合治疗方法^[12-15], 但外科手术仍是首选治疗, 也是根治大肠癌的唯一手段^[13,15]. 本研究中行手术治疗的占82.5%, 与国内相关报道结果基本一致. 993例Dukes D期大肠癌患者中, 肝脏是最常见的转移部位. 大肠癌患者复发多发生在1-2年内, 是否复发和有无转移是影响肿瘤预后的最主要因素.

本研究比较CEA和CA199的诊断结果, 两者联合检测在大肠癌初诊中的阳性率可明显提高, 明显优于单项检测结果, 此结论与国内相关文献报道一致^[16,17]; 同时CEA是大肠癌复发的重要监测指标, 一般比临床确诊复发早

3-12 mo.

总之, 本研究是以2007-2011年期间于大连市中心医院住院的大肠癌患者群体为研究对象, 在一定程度上代表了大连地区大肠癌患者的整体情况, 为广大临床医生和科研工作者提供了大连地区的临床流行病学资料, 对大肠癌针对性的预防及早期诊断、早期治疗具有重要的临床意义.

4 参考文献

- 1 方年富, 余恕玉. 景德镇市大肠癌464例内镜及病理分析. 中国社区医师 2009; 17: 178
- 2 张渊智, 李世荣, 盛剑秋, 虞弘, 董树强, 张帆, 赖苇, 罗志刚. 594例原发性结直肠癌患者的临床流行病学研究. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 2: 103-107
- 3 赖少清, 鞠凤环, 王贵齐, 贺舜, 倪晓光, 张蕾, 于桂香, 张月明, 李晓燕. 2004-2008年704例大肠癌临床流行特征. 中国肿瘤 2010; 19: 111-113
- 4 刘清池, 史江娟. 264例大肠癌临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 45-47
- 5 李德禄, 吴春晓, 郑莹, 仲伟鉴, 吴凡. 上海市2003-2007年大肠癌发病率和死亡率分析. 中国肿瘤 2011; 20: 413-418
- 6 何裕隆, 彭建军, 肖萍, 张常华, 詹文华, 蔡世荣, 卢利峰, 汪建平. 老年大肠癌659例的临床及病理特点分析. 中华普通外科杂志 2007; 22: 434-436
- 7 段思佳, 曾庆黎. 大肠癌58例临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 45-47
- 8 胡华元, 姚艳梅, 王捷鹏, 林文禄, 黄志辉. 广东惠东地区结直肠癌的发病特点. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1195-1198
- 9 宋其海, 杨洪亮, 朱洪春. 内镜诊断425例大肠癌临床分析. 中国医药导刊 2010; 12: 235-237
- 10 陆宝钿. 大肠癌临床特征的变化趋势. 吉林医学 2014; 35: 321-322
- 11 王新颖. 对当前大肠癌筛查策略和方法的评析. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 71-76
- 12 王海霞, 李士新. 大肠癌临床诊疗新进展. 延安大学学报 2012; 10: 40-43
- 13 张贝克, 白松. 大肠癌治疗进展. 中国老年保健医学 2013; 11: 42-45
- 14 付金金, 林英豪, 肖冰. 大肠癌的综合治疗. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 115-118
- 15 张洪伟. 大肠癌的外科治疗. 中国肿瘤 2011; 20: 190-193
- 16 蒋晓婷. 血清肿瘤标志物联合检测在大肠癌诊断中的价值. 肿瘤学杂志 2010; 16: 97-99
- 17 任金冬, 任峰, 周希科, 宋明旭. 联合检测血清肿瘤标志物在大肠癌诊断中的价值. 中外医学研究 2012; 10: 36-38

□同行评价
本文的研究有一定的临床指导意义和学术价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响

杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹

背景资料

随着人民饮食习惯及生活方式的改变, 直肠癌的发病率呈逐渐上升的趋势, 其中低位直肠癌约占75%, 以经典的Miles手术并作永久性结肠造口是目前主要的治疗选择。术后永久性的结肠造口虽然改善了疾病的预后, 但是改变了患者正常的身体形象和排便方式, 严重影响其生活质量, 也影响了患者出院后遵医行为的依从性, 不利于造口的康复。

杨蓉, 蔡薇丹, 台州市路桥中医院护理部 浙江省台州市 318050

杨花荣, 荆州市中心医院外科 湖北省荆州市 434020

杨蓉, 副主任护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由杨蓉完成; 杨花荣与蔡薇丹参与完成。

通讯作者: 杨蓉, 副主任护师, 318050, 浙江省台州市路桥区东路桥大道101号, 台州市路桥中医院护理部。

yangrong6911@163.com

电话: 0576-82595078

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer

Rong Yang, Hua-Rong Yang, Wei-Dan Cai

Rong Yang, Wei-Dan Cai, Department of Nursing, Luqiao Chinese Medical Hospital of Taizhou City, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Hua-Rong Yang, Department of Surgery, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Correspondence to: Rong Yang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Luqiao Chinese Medical Hospital of Taizhou City, 101 East Luqiao Avenue, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. yangrong6911@163.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of team support training on rehabilitation in stoma patients with rectal cancer.

METHODS: Two hundred and ten rectal carcinoma patients who underwent stoma creation at Luqiao Traditional Chinese Medicine Hospital of Taizhou City from

January 2011 to December 2013 were randomly divided into either an observation group ($n = 105$) or a control group ($n = 105$). Patients in the control group were followed by telephone and given conventional health guidance. Patients in the observation group joined team support training once a week (at least 8 wk) and were followed by telephone every week. Compliance behavior, the city of hope-quality of life-ostomy questionnaire (COH-QOL-OQ) score, the general self-efficacy scale (GSES) score and rehabilitation were compared between the two groups 6 mo later.

RESULTS: The rates of compliance behavior including correct stoma nursing, timely replacement and cleaning of ostomy bag, daily regular defecation training, keeping optimistic attitude, actively integrating into society, bland diet, appropriate outdoor rehabilitation exercise, active consultation, and regular reexamination in the observation group were significantly superior to those in the control group (93.3% vs 77.1%, 95.2% vs 81.0%, 85.7% vs 65.7%, 94.3% vs 79.0%, 91.4% vs 73.3%, 89.5% vs 75.2%, 87.6% vs 71.4%, 90.5% vs 67.6%, 88.6% vs 69.5%, $P < 0.01$). The scores of physiological, psychological, social, spiritual dimensions and total score of COH-QOL-OQ in the observation group were significantly superior to those in the control group (7.15 ± 3.01 vs 6.12 ± 2.56 , 6.55 ± 2.95 vs 5.49 ± 2.62 , 6.20 ± 3.14 vs 5.02 ± 2.95 , 6.87 ± 3.08 vs 5.76 ± 2.71 , 6.65 ± 3.17 vs 5.52 ± 2.91 , $P < 0.01$). The total score and rate of high level GSES in the observation group were significantly superior to those in the control group (0.91 ± 0.81 vs 2.55 ± 0.86 ,

同行评议者

王娅兰, 教授, 重庆医科大学基础医学院病理教研室

61.9% vs 41.9%, $P < 0.01$). The incidences of complications including peristomal infection, stoma stenosis, parastomal hernia, stomal injury, and stoma prolapse in the observation group were significantly lower than those in the control group (3.81% vs 16.19%, 6.67% vs 25.71%, 2.86% vs 15.24%, 0.01% vs 13.33%, $P < 0.01$). The rates of regular defecation, defecation intention, and normal stool character in the observation group were significantly superior to those in the control group (81.9% vs 61.0%, 87.8% vs 62.9%, 82.9% vs 61.0%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Team support training could improve self-care ability, self-efficacy and quality of life in stoma patients with rectal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Team support training; Rectal cancer; Stoma; Rehabilitation

Yang R, Yang HR, Cai WD. Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1196-1201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1196>

摘要

目的: 探讨团队支持训练对直肠癌造口患者出院后的康复效果的影响。

方法: 选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院收治的210例直肠癌造口患者为研究对象, 随机分为观察组($n = 105$)和对照组($n = 105$)。对照组出院后给予常规的电话随访及健康指导, 观察组患者出院后参加1次/wk的团队支持训练(至少持续8 wk), 然后每周进行电话随访。比较6 wk后患者的遵医行为、造口患者生活质量问卷(city of hope-quality of life-ostomy questionnaire, COH-QOL-OQ)得分、一般自我效能感量表(general self-efficacy scale, GSES)得分及康复效果。

结果: 观察组在正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练、保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊等各个行为上的遵医比例均显著优

于对照组(93.3% vs 77.1%, 95.2% vs 81.0%, 85.7% vs 65.7%, 94.3% vs 79.0%, 91.4% vs 73.3%, 89.5% vs 75.2%, 87.6% vs 71.4%, 90.5% vs 67.6%, 88.6% vs 69.5%, $P < 0.01$)。观察组COH-QOL-OQ量表的生理、心理、社会、精神等4个维度得分及总分均显著高于对照组(7.15 ± 3.01 vs 6.12 ± 2.56 , 6.55 ± 2.95 vs 5.49 ± 2.62 , 6.20 ± 3.14 vs 5.02 ± 2.95 , 6.87 ± 3.08 vs 5.76 ± 2.71 , 6.65 ± 3.17 vs 5.52 ± 2.91 , $P < 0.01$)。观察组GSES总分、高等比例均显著高于对照组(2.91 ± 0.81 vs 2.55 ± 0.86 , 61.9% vs 41.9%, $P < 0.01$)。观察组在造口感染、造口狭窄、造口旁疝、造口损伤、造口脱垂等造口并发症的发生率显著低于对照组(3.81% vs 16.19%, 6.67% vs 25.71%, 2.86% vs 15.24%, 0.01% vs 13.33%, $P < 0.01$)。观察组在相对固定时间内排便、排便前有便意、大便成形等排便状况的比例上均显著优于对照组(81.9% vs 61.0%, 87.8% vs 62.9%, 82.9% vs 61.0%, $P < 0.01$)。

结论: 团队支持训练可以明显地提高直肠癌造口患者的自护能力以及自我效能, 改善其生活质量, 康复效果较为满意, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 团队支持训练; 直肠癌; 造口; 康复

核心提示: 本研究首次将团队支持训练方法应用于直肠癌造口患者出院后的康复过程中, 由医生、护士、社会工作者组成的团队可以从多个方面提供专业的指导, 明显改善患者的生活质量及自我效能感, 促进造口的康复。

杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹. 团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1196-1201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1196>

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 低位直肠癌约占75%, 目前其治疗方法仍然是以经典的Miles手术、作永久性结肠造口为主。术后永久性的结肠造口虽然改善了疾病的预后, 但是改变了患者正常的身体形象和排便方式, 给患者带来了身心和社会功能方面的问题, 严重影响其生活质量^[1-3], 也影响了患者出院

研究前沿

以往的研究均报道对造口患者的护理不仅要关注于住院期间, 出院后进行造口护理的随访及健康指导能显著提高出院后造口患者的自我护理能力, 进而改善患者的生活质量, 提高康复效果。

■ 相关报道

宋新明等人的研究均表明造口均会严重影响了患者的生理、心理及社会功能,降低患者的自我效能感,对患者的生活质量产生不利影响。

表 1 两组一般临床资料比较 (n = 105)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别			0.502	0.478
男	67/63.8	62/59.0		
女	38/36.2	43/41.0		
年龄(mean \pm SD, 岁)	61.7 \pm 12.7	60.1 \pm 11.8	0.946	0.345
文化程度(n/%)			0.404	0.817
小学及初中	42/40.0	45/42.9		
高中及中专	33/31.4	34/32.4		
大专及以上	30/28.6	26/24.8		
婚姻状况(n/%)			0.533	0.766
已婚	97/92.4	94/89.5		
离婚或丧偶	6/5.7	8/7.6		
未婚	2/1.9	3/2.9		
术前工作状况(n/%)			0.481	0.488
工作	60/57.1	55/52.4		
未工作	45/42.9	50/47.6		
家庭年收入(元, n/%)			0.339	0.953
8999	17/16.2	19/18.1		
9000 - 17999	39/37.1	41/39.0		
18000 - 35999	32/30.5	29/27.6		
36000	17/16.2	16/15.2		

后遵医行为的依从性,不利于造口的康复。台州市路桥中医院护理部2011-01/2013-12对直肠癌造口患者出院后实施团队支持训练,延续了住院期间的健康教育,提高了患者的造口康复效果,改善了患者的生活质量,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院护理部进行直肠癌Miles手术的患者210例,其中男129例,女81例,年龄30-78岁,平均60.9岁 \pm 13.5岁。入选标准:(1)术后病理结果确诊为直肠癌,且肿瘤无转移;(2)小学及以上文化程度;(3)对本研究知情同意并自愿参加,能配合完成检查及出院后的集中训练。排除标准:(1)合并有严重的心、肺、肝、肾等器官功能不全;(2)有认知功能障碍或精神疾病史;(3)居住地不在本地,无法进行出院后团队训练。根据随机数字表将210例患者随机分为观察组和对照组,两组各105例。两组性别、年龄、文化程度、婚姻状况、术前工作状况、家庭年收入等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 团队支持训练: 全部患者均在住院期间

进行个体化的治疗及护理,出院时均进行了造口自我护理及规律排便训练相关的知识及步骤。出院后对照组进行常规的出院指导,出院后1 wk后由患者住院期间的责任护士每周进行电话随访1次,询问患者康复情况并给予健康教育和指导,持续6 mo。观察组出院后实施团队支持训练,团队由1名肛肠外科主治医师、1名经验丰富的专科护士组织及2名社会工作者组成,将3-6例患者组成一个康复训练小组,于每周六或周日下午4-6点参加活动1次,至少让1名家属陪同,训练持续90-120 min/次,持续8 wk以上,具体计划视康复效果而定。活动内容主要有:(1)心理支持:耐心与患者进行沟通,听取患者的倾诉,了解其困难,给予关怀与支持,并进行客观的病情分析,列举康复效果良好的成功病例,增加患者坚持治疗信心,努力消除抑郁、自卑、焦虑等不良情绪,逐渐回归社会,融入正常的工作生活中;(2)健康宣教:讲解直肠癌的病因、临床表现及治疗方法,讲解进行造口的重要意义,并传授造口护理知识及操作步骤,并由护士进行讲解示范,让患者及其家属能独立进行造口的自我护理,并学会观察造口康复情况,有无并发症;(3)规律排便训练:对患者及其家属讲解规律排便训练的目的、重要性及方法,即根据患者的习惯每日

表 2 两组患者出院6 mo后的遵医行为比较 ($n = 105$, $n/\%$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
遵医行为			0.502	0.478
正确护理造口	98/93.3	81/77.1	10.937	0.001
及时更换和清洗造口袋	100/95.2	85/81.0	10.216	0.001
每日进行规律排便的训练	90/85.7	69/65.7	10.541	0.001
保持乐观心态	99/94.3	83/79.0	10.545	0.001
积极融入社会	96/91.4	77/73.3	11.841	0.001
规律清淡饮食	94/89.5	79/75.2	7.382	0.007
适当户外康复运动	92/87.6	75/71.4	8.452	0.004
主动咨询	95/90.5	71/67.6	16.561	0.000
定期复诊	93/88.6	73/69.5	11.501	0.001

■创新亮点

与以往的研究不同的是,本研究首次在直肠癌造口患者出院后的康复过程中采用团队支持训练方法,从多个方面给予患者康复过程的指导及协助。通过医生、护士、社会工作者、患者多方参与的形式,定期开展团队支持训练,达到提高患者康复效果的目的。

定时进行腹部的加压,从脐下开始以顺时针方向进行按摩腹部,30 min/次,同时收缩腹肌并屏气作排便动作,并且在每餐进食半小时后如厕,进行排便意识训练,10 min/次。逐步养成每日定时排便的习惯,排便时躯体前倾、抬臀及屈膝,缩短排便时间,排便后及时进行造口的清洗护理,在非排便时间如有先兆则应有意识地收缩腹肌控制排便;(4)生活指导:鼓励规律及清淡饮食,多进食新鲜蔬菜水果、鱼类、鸡蛋等食物,少食过酸、辛辣、油炸等刺激性食物。并进行适当的户外康复运动,包括散步、乒乓球等,但需要注意运动量,避免过度增加腹压。这些健康宣教及训练持续时间约为60-80 min,然后让患者互相交流训练方法及亲身体会,进行经验的共享,也可以现场进行提问,医护人员进行答疑,持续10-30 min。医护人员给每个训练小组建立一个通讯录和QQ群,训练间期可通过电话、短信、QQ群等多种方式互相交流护理心得,也可以进行疑问的解答,保持医患之间、患者之间的联系畅通。每次活动开始前均做好计划,并通知每位患者,活动结束后进行评价和总结。根据患者的训练成果决定训练次数(至少8次),若患者完全掌握造口护理知识及步骤,则停止每周的集体活动,但责任护士每周对其电话随访1次,并嘱咐患者定期门诊复诊,持续6 mo。

1.2.2 观察指标:全部患者在出院后6 mo,调查患者的遵医行为,包括是否正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练、保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊,并观察患者的造口康复效果,包括有无造口并发症(包括造口感染、造口狭窄、

造口损伤、造口旁疝、造口脱垂等),以及排便状况(相对固定时间内排便、固定时间内、大便成形)。并采用造口患者生活质量问卷(city of hope-quality of life-ostomy questionnaire, COH-QOL-OQ)的中文版及一般自我效能感量表(general self-efficacy scale, GSES)测定患者出院6 mo时的生活质量及自我效能感。COH-QOL-OQ包括生理、心理、社会、精神健康4个维度,包括人口统计学资料、工作及造口等问题以及43个生活质量调查项目,这43个项目采用0-10分来计分,0分表示最差,10分表示最好。采用各条目的平均分计算4个维度的得分及总分,范围均是0-10分。GSES共有10个项目,每个条目记1-4分(完全不正确-完全正确),总分为10个项目的总得分除以10,分数越高,自我效能感越强。≤2分为自我效能感低,2-3分为中等,>3分为高^[4]。本研究发放210份问卷,均全部收回,有效率为100%。

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行处理,定量资料以样本mean±SD表示,用 t 检验,定性资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者出院6 mo后的遵医行为比较 观察组在各遵医行为上均明显优于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者出院6 mo后的COH-QOL-OQ量表评分结果比较 观察组COH-QOL-OQ量表的各功能维度得分及总分均高于对照组($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者出院6 mo后的GSES量表评分结果比较 观察组的GSES总分及结果构成明显优

应用要点
本研究初步建立了一个4人的支持团队对3-6例患者小组进行训练指导的模式, 虽然效果令人满意, 我们认为实用性较高, 但需要更大样本量的证实, 并进行模式的改进。

表 3 两组患者出院6 mo后的造口患者生活质量问卷量表评分结果比较 ($n = 105$, mean \pm SD)

分组	生理维度	心理维度	社会维度	精神维度	总分
观察组	7.15 \pm 3.01	6.55 \pm 2.95	6.20 \pm 3.14	6.87 \pm 3.08	6.65 \pm 3.17
对照组	6.12 \pm 2.56	5.49 \pm 2.62	5.02 \pm 2.95	5.76 \pm 2.71	5.52 \pm 2.91
t 值	2.671	2.753	2.806	2.772	2.691
P 值	0.008	0.006	0.005	0.006	0.008

表 4 两组患者出院6 mo后的一般自我效能感量表评分结果比较 ($n = 105$)

分组	低(n /%)	中等(n /%)	高(n /%)	总分
观察组	6/5.7	34/32.4	65/61.9	2.91 \pm 0.81
对照组	16/15.2	45/42.9	44/41.9	2.55 \pm 0.86
t 值		10.123		3.122
P 值		0.006		0.002

表 5 两组患者出院6 mo后的康复效果比较 ($n = 105$, n /%)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
造口并发症				
造口感染	4/3.81	17/16.19	8.942	0.003
造口狭窄	7/6.67	27/25.71	14.037	0.000
造口损伤	3/2.86	16/15.24	9.780	0.002
造口旁疝	1/0.01	14/13.33	12.133	0.001
造口脱垂	1/0.01	12/11.43	9.923	0.002
排便状况				
相对固定时间内排便	86/81.9	64/61.00	11.293	0.001
排便前有便意	89/87.8	66/62.90	13.031	0.000
大便成形	87/82.9	64/61.00	12.469	0.000

于对照组($P < 0.05$)(表4)。

2.4 两组患者出院6 mo后的康复效果比较 观察组在造口并发症及排便状况上均明显优于对照组($P < 0.05$)(表5)。

3 讨论

Miles手术, 又称为永久性结肠造口术, 仍然是目前低位直肠癌的主要术式, 其在切除了癌灶的同时也切除了患者的肛门, 改变了患者正常的排便途径, 只能通过腹部的永久性造口进行排便, 加上患者的放化疗并发症, 严重影响了患者的生理、心理及社会功能, 使患者的自我效能感降低, 常缺乏战胜疾病并融入社会的自信, 进而对患者的生活质量产生不利影响^[5-8]。多种研究^[9-12]结果表明, 对造口患者的护理不仅要关注于住院期间, 出院后进行造口护理的随访及健康指导能显著提高出院后造口患者的

自我护理能力, 进而改善患者的生活质量, 提高康复效果。对此, 本研究选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院进行直肠癌Miles手术的210例患者, 随机均分观察组和对照组, 对照组进行常规的出院后随访及护理指导, 观察组进行团队支持训练, 团队由台州市路桥中医院护理部的医师、专业护士及社会工作者3方构成, 医师主要负责讲解直肠癌及造口手术的相关知识, 并在解决患者疑问方面具有权威性, 护士在指导患者的造口护理及排便训练上具有专业能力, 而社会工作者在组织患者活动, 协调各方关系上有明显特长^[13]。并且将3-6名患者组成一个康复训练小组, 通过医生、护士、社会工作者、患者多方参与的形式, 定期开展团队支持训练, 达到提高患者康复效果的目的。

永久性结肠造口给患者的身心及社会功能带来了一系列的问题^[14], 心理及社会功能方

面, 恶性肿瘤、手术及由此带来的永久性造口严重打击了患者的心理, 并且造口给患者的身体形象及排便方式带来巨大改变, 容易使患者产生自卑、焦虑、抑郁, 甚至出现绝望及自杀心理, 造口袋的更换和处理也明显降低了患者参加正常社交活动的兴趣^[15], 也给患者的性心理带来不良影响。对此, 在进行团队支持训练时, 在进行自护知识的教育之前, 医护人员首先给予患者心理上的支持, 给大家讲述成功病例, 如通过训练已完全融入社会的造口患者, 叮嘱患者通过此次训练可以恢复正常的社会交往, 帮助患者适应疾病及造口带来的各方面变化, 树立战胜病魔的信心, 逐渐积极消除患者的不良情绪, 提高患者的自我效能感, 让患者逐渐认识到造口患者也可以像正常人一样进行工作及社会交往, 甚至可以做得更高, 增加患者融入社会的信心及勇气, 同时在性生活上, 对患者及其配偶进行健康指导及医疗帮助, 嘱咐配偶给予患者心理支持, 共同提高患者的性生活质量。结果表明, 术后6 mo, 观察组的保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊等各遵医行为均明显优于对照组($P<0.05$)。其COH-QOL-OQ量表的心理、社会及精神维度得分也明显高于对照组($P<0.05$), GSES总分及构成明显优于对照组($P<0.05$)。

生理方面, 患者的外在形象、排便方式、饮食习惯发生变化, 并且出院后需要学会造口的自我护理, 而患者的年龄一般较大, 学习能力普遍不高, 加上患者的不良情绪, 因此, 患者难以在短期内掌握自我护理方法, 需要进行训练。在每次活动期间, 由经验丰富的专科医生及护士进行讲解及示范, 并让患者进行相互讨论及经验分享, 每次训练嘱咐至少1例患者家属参与学习, 嘱咐家属在日常生活中监督患者的自我护理及排便训练, 训练期间通过QQ群、电话、短信等方式在训练期间继续进行指导并监督, 多种方式的指导及监督可以帮助患者较快提高自我护理的能力及遵医行为。本研究结果表明, 观察组在正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练等自护能力及训练依

从性上均明显优于对照组($P<0.05$), 其COH-QOL-OQ量表的生理维度得分及总分也明显高于对照组($P<0.05$)。从术后6 mo的康复效果上, 观察组的各个造口并发症发生率低于对照组($P<0.05$), 排便状况也明显优于对照组($P<0.05$)。

总之, 团队支持训练可以明显提高直肠癌造口患者的自护能力及自我效能, 改善其生活质量, 康复效果较为满意, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 杨秀秀. 西安市直肠癌永久性结肠造口患者生活质量研究. 西安: 第四军医大学, 2012
- 2 Brown H, Randle J. Living with a stoma: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2005; 14: 74-81 [PMID: 15656851 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2004.00945.x]
- 3 陈娟. 常见肠造口及周围并发症的护理进展. *临床护理杂志* 2012; 11: 50-53
- 4 杨艳. 直肠癌造口患者生活质量与自我效能感的调查与分析. *护理管理杂志* 2009; 9: 16-17
- 5 陈如男. 不同造口时间肠造口患者生活质量影响因素分析及成分分解效应研究. 上海: 第二军医大学, 2013
- 6 陈诗伟, 张思奋, 罗湛滨, 梁嘉迪. 非比麸治疗结直肠癌造口术后患者19例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3632-3635
- 7 Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 1295-1303 [PMID: 20602501 DOI: 10.1002/bjs.7105]
- 8 Canda AE, Terzi C, Gorken IB, Oztup I, Sokmen S, Fuzun M. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 197-204 [PMID: 19784660 DOI: 10.1007/s00384-009-0807-y]
- 9 张俊娥, 郑美春, 张惠芹. 结肠造口病人造口护理能力及其影响因素分析. *护理研究* 2013; 27: 2833-2836
- 10 黄细平. 延续护理对永久性结肠造口患者依从性的影响. *中国医药指南* 2013; 11: 471-473
- 11 陈海红, 黎少芳. 出院随访对减少直肠癌造口患者康复期并发症的影响研究. *当代护士(专科版)* 2010; 10: 44-45
- 12 彭丽彬, 邱琼, 张静, 王雪辉, 罗红霞. 直肠癌结肠造口患者出院随访的实施. *护理学杂志* 2006; 22: 76-77
- 13 张庆, 管玉梅. 团队支持训练在经尿道前列腺电切术后病人康复中的应用. *护理研究* 2013; 27: 86-87
- 14 宋新明, 李欣欣. 从生存质量角度评估永久性结肠造口对直肠癌患者的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2627-2632
- 15 McKenzie F, White CA, Kendall S, Finlayson A, Urquhart M, Williams I. Psychological impact of colostomy pouch change and disposal. *Br J Nurs* 2006; 15: 308-316 [PMID: 16628166 DOI: 10.12968/bjon.2006.15.6.20678]

名词解释

团队支持训练: 即由来自多个职业的成员组成的团队对患者进行训练的指导, 成员各司其职, 密切合作, 共同为患者提供教育与协助。

同行评价

本研究选题实用, 方法合理, 结果可靠, 有一定的价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟

背景资料

现阶段, 防治糖尿病慢性并发症尤其是糖尿病血管病变仍面临巨大挑战。已有研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可作为与糖尿病血管病变的危险因素, 然而, *H. pylori*在糖尿病血管病变中的作用仍存在争议, 值得进一步深入研究。

孙艺菡, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 李娟, 济南大学医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

杨星林, 李峰, 宋丽娟, 济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

李娟, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院心内科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌与糖尿病肾病的基础及临床研究。

作者贡献分布: 此课题题目由孙艺菡与宋丽娟设计; 病例选择、实验进行及随访、临床资料整理由孙艺菡、李峰、宋丽娟及李娟完成; 数据分析和文章撰写由孙艺菡完成; 课题审查、文章修改和审阅由杨星林完成。

通讯作者: 杨星林, 主任医师, 272000, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院内分泌科. yangxinglin5@126.com

电话: 0537-2253657

收稿日期: 2014-12-12 修回日期: 2015-01-18

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease

Yi-Han Sun, Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Juan Li

Yi-Han Sun, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Yi-Han Sun, Juan Li, School of Medicine and Life Sciences, Jinan University, Jinan 250022, Shandong Province, China

Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, Jining 272000, Shandong Province, China

Juan Li, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xing-Lin Yang, Chief Physician, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, 6 Jiankang Road, Jining 272000, Shandong Province, China. yangxinglin5@126.com

Received: 2014-12-12 Revised: 2015-01-18

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the effect of anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) therapy on chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: Seventy-five T2DM patients with newly diagnosed CKD and *H. pylori* infection were randomly divided into an anti-*H. pylori* therapy group ($n = 39$) and a control group ($n = 36$). All of the patients received routine treatment for three months. Patients in the anti-*H. pylori* group were additionally given anti-*H. pylori* therapy. Clinical indices including fasting blood glucose (FBG), 2-h plasma glucose (2-h PG), hemoglobin A1c (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), cholesterol (TC), triglyceride (TG), urinary albumin/creatinine ratio (UAlb/Cr), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), plasma endothelin 1 (ET-1), and homocysteine (HCY) were recorded before and three months after treatment.

RESULTS: No significant differences were observed in all clinical indices between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The eradication rate of *H. pylori* in the anti-*H. pylori* group was significantly higher than that in the control group three months after treatment ($P < 0.01$). There were no differences in FBG, 2-h PG, SBP, DBP, HbA1c, TG, or TC between before and after treatment ($P > 0.05$). At three months after treatment, UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α and HCY decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and changes were statistically significant different between the two groups ($P < 0.05$).

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

CONCLUSION: Anti-*H. pylori* therapy is beneficial for T2DM patients with CKD, because it can help control UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α , and HCY and even play an important role in postponing CKD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Chronic kidney disease; Type 2 diabetes mellitus

Sun YH, Yang XL, Li F, Song LJ, Li J. Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

摘要

目的: 探讨抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗对糖尿病慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的临床疗效的影响。

方法: 将75例CKD合并*H. pylori*感染患者随机分为两组, 其中抗*H. pylori*组39例和未抗组36例, 两组在接受常规治疗基础上, 抗*H. pylori*组予抗*H. pylori*治疗。记录两组治疗前及治疗后3 mo时空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、早餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)数据, 并进行统计学分析。

结果: (1)治疗前, 两组间各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); (2)治疗后, 抗*H. pylori*组*H. pylori*根除率明显高于未抗组($P<0.01$); (3)两组治疗前后FBG、2 h PG、SBP、DBP、HbA1c、TG、TC比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY指标均有所下降($P<0.05$), 且两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY变化值比较差异有统

计学意义($P<0.05$)。

结论: 抗*H. pylori*治疗可能有益于降低CKD患者的UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 糖尿病肾病; 2型糖尿病

核心提示: 抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)治疗可能有益于降低糖尿病肾病(chronic kidney disease)患者的尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio)、C反应蛋白(C-reactive protein)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1)、同型半胱氨酸(homocysteine)指标, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟. 抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

0 引言

多项研究^[1-3]表明, 糖尿病患者的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率升高, 且*H. pylori*感染可能在糖尿病大血管以及微血管病变的发生与发展过程中起推动作用。糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)作为糖尿病微血管并发症之一, 在其早期缺乏特异性临床表现。为了探讨抗*H. pylori*治疗对2型糖尿病早期肾病的影响, 我们对CKD合并*H. pylori*感染进行抗*H. pylori*治疗, 检测治疗前后相关指标水平, 并进行统计分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12济宁市第一人民医院及相关社区卫生服务中心门诊尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)30-299 mg/24 h合并*H. pylori*感染患者75例, 采用随机数表法将其分为抗*H. pylori*组与未抗*H. pylori*组, 研究对象均知情同意。上海奥普生物医药有限公司Nycocard II型糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)快速定量检测试剂盒, 上海西塘生物科技有限公司ELISA试剂盒。主要实

研究前沿

作为发病率日益增高的常见代谢性疾病之一, 糖尿病及其并发症的发生发展与*H. pylori*感染的关系, 尤其针对糖尿病血管病变领域的相关问题, 已成为现在临床医师的研究热点。

相关报道

研究表明*H. pylori*感染可促使各种血管病变的发生发展。尤其在糖尿病大血管病变领域, 相关研究已日趋成熟, 而针对微血管病变糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)的研究, 尤其是抗菌治疗对疾病影响的临床观察并不多见。

■创新亮点

本文探讨了抗 *H. pylori* 治疗对 CKD 的临床疗效的影响, 表明抗 *H. pylori* 治疗可能有益于改善 CKD 患者的相关指标, 对延缓 2 型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

表 1 两组临床基线资料比较 (mean ± SD)

指标	抗 <i>H. pylori</i>	未抗 <i>H. pylori</i>
n(男/女)	39(22/17)	36(21/15)
年龄(岁)	59.70 ± 7.76	57.60 ± 8.18
BMI(kg/m ²)	23.50 ± 3.70	23.40 ± 4.10
糖尿病病程(年)	10.40 ± 5.31	9.39 ± 5.56
FBG(mmol/L)	5.90 ± 0.98	6.00 ± 1.11
2 h PG(mmol/L)	7.20 ± 1.87	7.50 ± 1.58
HbA1c(%)	6.30 ± 0.64	6.10 ± 0.55
SBP(mmHg)	128.41 ± 6.51	9.39 ± 5.56
DBP(mmHg)	80.79 ± 5.89	81.08 ± 7.13
TC(mmol/L)	4.16 ± 1.03	4.30 ± 1.03
TG(mmol/L)	1.16 ± 0.50	1.27 ± 0.52
UAlb/Cr(mg/24 h)	164.56 ± 82.27	182.80 ± 82.34
CRP(μg/L)	4.12 ± 2.43	4.12 ± 2.18
TNF-α(mg/L)	94.32 ± 13.92	96.57 ± 15.70
ET-1(ng/L)	95.05 ± 16.33	96.92 ± 13.99
HCY(μmol/L)	19.02 ± 4.81	18.66 ± 3.73

BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后 2 h 血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C 反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

验仪器为安徽养和医疗器械设备有限公司 YH04 *H. pylori* 检测仪, 日本奥林巴斯公司 AU600 全自动生化分析仪, 芬兰 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3 酶标仪。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: (1) 纳入标准: 糖尿病的诊断参照 1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 制定的诊断标准, 且符合 Mogensen CKD 3 期诊断, 即 UAlb/Cr 30-299 mg/24 h; *H. pylori* 感染的诊断依据中华医学会消化分会诊断标准^[4], 所有患者均应用¹⁴C-尿素呼气试验确诊; 治疗方案稳定; 肝肾功能正常, 且无消化道症状; 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) 4.0-8.0 mmol/L 且早餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG) 4.4-11.0 mmol/L, HbA1c 5.0%-7.8%; (2) 排除标准: 糖尿病急性代谢并发症、感染、肿瘤、结缔组织病及胃肠道疾病病史; 尿路感染、原发性肾病、劳累、发热、甲亢、剧烈运动、贫血; 近期应用肾毒性药物史, 青霉素类药物过敏史。

1.2.2 治疗: 两组均给予糖尿病教育、指导合理运动、限制蛋白质饮食 1.0-2.0 g/(kg·d), 给予皮下注射生物合成人胰岛素 30 R 降糖治

疗, 3 mo 内保持降糖方案稳定, 每日胰岛素剂量调整 <4 个单位变量, 未使用口服降糖药物, FBG 控制在 4.0-8.0 mmol/L, 餐后血糖 4.4-11.0 mmol/L; 无论是否合并高血压病, 血压不低于 110/60 mmHg 情况下, 同时给予口服缬沙坦 0.08 g/次, 每晨 1 次治疗, 血压控制在 130/80 mmHg 以下; 均未给予调脂治疗。在此基础上抗 *H. pylori* 组给予兰索拉唑 20 mg/次, 2 次/d; 阿莫西林 1.0 g/次, 2 次/d; 克拉霉素 0.5 g/次, 2 次/d; 口服治疗 7 d。

1.2.3 观察指标及随访: 除记录治疗前患者性别、年龄、身高、体质量外, 治疗前及治疗 3 mo 后分别检测以下相关观察指标。*H. pylori* 应用¹⁴C-尿素呼气试验检测。血清学指标: FBG、2 h PG 采用葡萄糖氧化酶法, 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC) 采用酶法, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、UAlb/Cr 采用免疫散射比浊法, HbA1c 采用金标免疫法, 肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血浆内皮素(plasma endothelin, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY) 水平采用 ELISA 法, 收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP) 采用欧姆龙 HEM-7200 血压计。治疗过程中, 第 1 个月每周随访患者血压及 FBG 情况, 以后随访 1 次/mo, 复查 FBG 及血压。

统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 mean ± SD 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 本研究共纳入研究对象 75 例, 其中抗 *H. pylori* 组 39 例, 未抗 *H. pylori* 组 36 例。治疗前, 两组患者在性别、年龄、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、血压、血糖、血脂、ET-1、UAlb/Cr、HCY、CRP、TNF-α 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)(表 1)。

2.2 *H. pylori* 根治效果对比 3 mo 治疗结束时抗 *H. pylori* 组 *H. pylori* 根除率为 56.41%, 明显高于对照组($\chi^2 = 22.249$, *P* < 0.01)。

2.3 治疗前后各项指标比较

2.3.1 两组 TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h

表 2 两组治疗前后FBG、2 h PG、HbA1c、SBP、DBP、TC、TG水平的比较 (mean ± SD)

分组	FBG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组							
治疗前	5.90 ± 0.98	7.20 ± 1.87	6.30 ± 0.64	128.41 ± 6.51	80.79 ± 5.89	4.16 ± 1.03	1.16 ± 0.50
治疗后	5.80 ± 1.05	7.10 ± 1.43	6.10 ± 0.57	125.67 ± 6.89	78.67 ± 6.39	3.68 ± 0.97	1.03 ± 0.49
未抗组							
治疗前	6.00 ± 1.11	7.50 ± 1.58	6.10 ± 0.55	126.72 ± 5.70	81.08 ± 7.13	4.30 ± 1.03	1.27 ± 0.52
治疗后	5.80 ± 0.86	7.20 ± 1.54	5.90 ± 0.51	124.67 ± 7.95	79.33 ± 5.94	3.77 ± 0.87	1.14 ± 0.52

FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 3 两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、TNF-α、ET-1、HCY水平的比较 (mean ± SD)

分组	UAlb/Cr(mg/24 h)	CRP(μg/L)	TNF-α(mg/L)	ET-1(ng/L)	HCY(μmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组					
治疗前	164.56 ± 82.27	4.11 ± 2.43	94.32 ± 13.92	95.05 ± 16.33	19.02 ± 4.81
治疗后	88.60 ± 54.31 ^{bc}	1.55 ± 0.90 ^{bd}	63.80 ± 10.0 ^{bc}	64.53 ± 15.53 ^{bd}	11.45 ± 3.73 ^{bd}
差值	75.95 ± 31.4 ^c	2.53 ± 2.30 ^c	37.73 ± 14.93 ^c	30.51 ± 3.60 ^c	7.58 ± 2.08 ^c
未抗组					
治疗前	182.80 ± 82.34	4.12 ± 2.18	96.57 ± 15.70	96.92 ± 13.99	18.66 ± 3.73
治疗后	119.69 ± 60.42 ^b	2.97 ± 0.62 ^b	68.56 ± 9.85 ^b	77.17 ± 15.78 ^b	14.06 ± 4.05 ^b
差值	58.73 ± 29.52	1.57 ± 0.78	28.00 ± 6.70	19.75 ± 3.70	4.60 ± 0.82

^b*P*<0.01 vs 同组治疗前; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 未抗组。UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

PG、HbA1c水平比较: 两组TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h PG、HbA1c水平治疗前后比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 且组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2)。

2.3.2 两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标比较: 与治疗前相比, 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标均有所改善(*P*<0.01), 抗*H. pylori*较未抗*H. pylori*组改善程度更大, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

3 讨论

2010年国家疾控中心和内分泌学会调查得到我国18岁以上人群的糖尿病患病率仍为9.7%, 这证实了我国“糖尿病第一大国”的世界地位。而CKD作为造成慢性肾功能衰竭的常见原因, 在2001年我国住院患者回顾性分析中被证实其患病率已达到34.7%。CKD后期临床表现为持续性蛋白尿, 病情恶化引发肾功能损害后常不可逆转, 最终导致终末期肾功能衰竭, 如何早期防治CKD, 目前已成为临床医学的

重点难点。

由于白蛋白分子的负电性, 虽然其小于肾小球基底膜的滤孔孔径, 因此, 正常情况下无法通过肾小球基底膜的负电荷屏, 而当肾小球负电荷屏障被破坏时, 白蛋白排泄率将增高。尿微量白蛋白产生主要归因于肾小球基底膜增厚导致的阴性电子屏障丢失, 另外足突细胞在数量和功能上的改变也可对尿微量高起到重要作用^[5]。因此, 尿微量白蛋白已成为糖尿病早期肾病的常用筛选方法, 其中UAlb/Cr作为筛查蛋白尿的敏感指标, 是目前早期CKD诊疗的重要评价方法之一。本研究中治疗前后两组UAlb/Cr水平均有下降, 其中治疗组下降更明显, 且差异有统计学意义。国外亦有研究^[3]表明根除*H. pylori*治疗对降低尿微量白蛋白存在有利影响, 与本实验相符。因此, *H. pylori*治疗可能在早期CKD合并*H. pylori*感染患者的肾脏病变治疗过程中起到积极作用。

CKD为微血管病变, *H. pylori*感染可释放炎症前物质和血管活性物质如肿瘤坏死因子、急性期蛋白(如CRP)等损伤因子, 从而加

应用要点

在糖尿病早期肾病等血管病变的临床治疗工作中需加强对*H. pylori*的早期筛查、预防及治疗, 将疾病诊疗更加系统化、综合性、规范化。

名词解释

尿白蛋白肌酐比值水平(UA1b/Cr): 是诊断早期CKD的一项敏感且可靠的指标。国内学者目前按Morgensen分期CKD, 本文选取第III期(微量白蛋白尿)患者, 此期临床特点为持续性微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率为20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间, 24 h尿微量白蛋白定量在30-300 mg之间, 尿常规蛋白多为阴性; 肾小球滤过率正常。

重2型糖尿病微血管病变^[6,7]。有研究^[8]表明, 高水平的CRP与CKD发生、发展的高危因素, 导致其相关性的原因可能为CRP导致患者尿蛋白排泄率升高。而作为机体炎性反应的重要介质, TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生, 其可能致病机制为: 作用于肾小球内皮细胞, 诱导其黏附分子的表达, 进而黏附炎性细胞; 增强其促凝血因子的表达, 刺激血小板源性生长因子的释放, 最终导致肾小球系膜细胞、内皮细胞以及血管平滑肌细胞增殖^[9]。在本研究中, 我们发现在CKD合并*H. pylori*感染患者经抗*H. pylori*治疗后, 其CRP、TNF- α 均有所下降, 下降程度与未抗组比较差异有统计学意义, 其机制可能是, 抗*H. pylori*治疗可以减轻机体炎症反应进而延缓CKD的进展。多项研究^[10,11]表明, *H. pylori*感染可引起机体释放大炎症物质, 改变自身血脂水平, 从而成为血管病变形成的危险因素。de Luis等^[12]对29例合并*H. pylori*感染的1型糖尿病患者给予根除治疗, 结果显示*H. pylori*根除后高密度脂蛋白较治疗前有所升高, 脂蛋白、CRP、凝血酶/抗纤维蛋白酶III复合物均降低, 提示*H. pylori*根除治疗可改善患者脂代谢和凝血状态, 从而降低糖尿病患者血管病变发生的危险。

另有研究^[13]对*H. pylori*感染患者进行抗*H. pylori*治疗, 结果显示根除*H. pylori*治疗后患者TC、TG水下降, 未根除者血脂水平较治疗前差异无统计学意义。而本研究提示抗*H. pylori*治疗前后, 患者TC、TG水平差异无统计学意义, 此实验结果并不支持之前的相关研究结论, 考虑与实验样本量小有关, 待进一步增加样本量, 并根据根除与否设置分组研究, 探讨抗*H. pylori*治疗对CKD患者血脂影响。

内皮素为21个氨基酸残基组成的多肽, 分布于血管内皮的ET-1作为其最主要形式发挥生物学效应, 其在CKD中的可能机制为: (1)影响糖代谢: Shemyakin等^[14]针对胰岛素抵抗人群进行ET-1注射研究表明ET-1可能与骨骼肌细胞胰岛素抵抗有关。而Strawbridge等^[15]则发现ET-1可多环节影响患者糖代谢, 其中包括抑制影响脂肪细胞的三磷酸肌醇激酶、胰岛素受体底物、蛋白激酶B通路, 导致葡萄糖转运蛋白4转运的减少等; (2)减少肾血流: Hofman等^[16]证实ET-1可减少肾血流量; (3)对系膜细胞的影响: ET-1可刺激系膜细胞有丝分裂, 另对系膜细胞增殖作用中出现的

生长因子有介导作用^[17]; (4)另外, ET-1可能能够促炎症反应, 破坏肾小球足细胞, 进而导致CKD的发生与发展^[18,19]。本研究中, 针对CKD患者行抗*H. pylori*治疗, 治疗后ET-1水平下降程度较未抗组明显, 考虑其可能改善肾小球内皮细胞状态, 延缓CKD进一步恶化。

HCY是一种含硫的氨基酸, 在血液中不稳定, 易被氧化, 形成超氧化物与过氧化氢, 导致大量氧自由基产生, 启动细胞膜的脂质过氧化, 破坏胞膜完整性, 致使微血管的内皮细胞结构及功能受损^[20], 从而降低肾小球的滤过功能。除此之外, *H. pylori*感染可致胃黏膜慢性炎症, 影响胃运动功能, 使机体对叶酸和维生素B12的吸收相对减少, 引起体内HCY的浓度升高, 而高HCY血症作为引起血管病变的危险因素之一, 可诱发机体血管内皮损伤、动脉粥样硬化等血管事件的发生^[21,22]。在本研究中, 抗*H. pylori*组HCY下降程度高于未抗组, 也从反方面证实了上述理论。然而, 抗*H. pylori*治疗延缓CKD的作用机制仍未完全明确, 还需加强相关基础实验及临床研究, 另外, 本实验抗*H. pylori*治疗组*H. pylori*根除率仅54.41%, 不排除CKD患者对*H. pylori*根除治疗敏感性差, 今后可设对照组深入探讨。本研究的随访时间短、患者依从性欠佳等问题也有待改进。

总之, 抗*H. pylori*治疗对延缓2型糖尿病早期肾病的疾病进展有积极意义。因此, 在临床工作中, 早期筛查以及有效干预和根治*H. pylori*感染具有理论及实践意义。

参考文献

- Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]
- Sulewska A, Modrzejewski W, Kovalchuk O, Kasacka I, Jackowski R, Hirnle T, Musiał W, Chyczewski L. Attempts to detect *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques. *Rocz Akad Med Białymst* 2004; 49 Suppl 1: 239-241 [PMID: 15638436]
- Yanik S, Doğan Z, Sarıkaya M, Ergül B, Filik L. *Helicobacter pylori* eradication reduces microalbuminuria in type-2 diabetic patients: a prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77: 235-239 [PMID: 25090822]
- 中华医学会消化分会幽门螺旋杆菌学组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837

- 5 Cooper ME, Mundel P, Boner G. Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2002; 22: 393-398 [PMID: 12224046 DOI: 10.1053/snep.2002.34724]
- 6 Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 14-20 [PMID: 21054648 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00781.x]
- 7 Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter*. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 21-28 [PMID: 21054649 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00777.x]
- 8 何冰, 韩萍, 吕先科. 2型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿病肾病的关系. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 260-262
- 9 韩婷, 井源. 肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病. *国际内科学杂志* 2009; 36: 392-393
- 10 D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 19-26 [PMID: 25167941 DOI: 10.1111/hel.12156]
- 11 Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010; 103: 190-196 [PMID: 20134372 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f]
- 12 de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 227-231 [PMID: 10578022]
- 13 Shimoyama A, Saeki A, Tanimura N, Tsutsui H, Miyake K, Suda Y, Fujimoto Y, Fukase K. Chemical synthesis of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures and their selective proinflammatory responses. *Chemistry* 2011; 17: 14464-14474 [PMID: 22095469 DOI: 10.1002/chem.201003581]
- 14 Shemyakin A, Salehzadeh F, Esteves Duque-Guimaraes D, Böhm F, Rullman E, Gustafsson T, Pernow J, Krook A. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscle in vivo and in vitro. *Diabetes* 2011; 60: 2061-2067 [PMID: 21677282 DOI: 10.2337/db10-1281]
- 15 Strawbridge AB, Elmendorf JS. Endothelin-1 impairs glucose transporter trafficking via a membrane-based mechanism. *J Cell Biochem* 2006; 97: 849-856 [PMID: 16240321 DOI: 10.1002/jcb.20687]
- 16 Hofman C, Rosenthal T, Winaver J, Rubinstein I, Ramadan R, Stern N, Limor R, Awad H, Abassi Z. Renal and systemic effects of endothelin-1 in diabetic-hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33: 444-454 [PMID: 21932990 DOI: 10.3109/10641963.2010.549270]
- 17 Toyoda M, Suzuki D, Honma M, Uehara G, Sakai T, Umezono T, Sakai H. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1107-1114 [PMID: 15327405 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00798.x]
- 18 Ishizawa K, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Houchi H, Minakuchi K, Izawa Y, Kanematsu Y, Kagami S, Hirose M, Tamaki T. Dual effects of endothelin-1 (1-31): induction of mesangial cell migration and facilitation of monocyte recruitment through monocyte chemoattractant protein-1 production by mesangial cells. *Hypertens Res* 2004; 27: 433-440 [PMID: 15253109 DOI: 10.1291/hypres.27.433]
- 19 Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C, Liang W, Franki N, Singhal PC. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 500-507 [PMID: 18204248 DOI: 10.1159/000113538]
- 20 Hucks D, Thuraishingham RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1999-2005 [PMID: 15252169 DOI: 10.1093/ndt/gfh270]
- 21 Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 861-866 [PMID: 12003420 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05601.x]
- 22 Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 298-305 [PMID: 17669101 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00505.x]

同行评价

本研究在CKD合并H. pylori感染人群中针对抗菌治疗对肾功能改善的疗效进行评价, 发现对H. pylori的抗菌治疗能明显改善2型糖尿病肾病的进展, 具有一定的临床意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例

何 帅, 赵 卫, 石 滢, 易根发

背景资料

假性动脉瘤(pseudoaneurysm)是动脉管壁受到不同程度损伤后,向外膨出形成一个与破裂动脉相通的充满血液的囊腔,其与真性动脉瘤相比,更容易破裂出血,其破裂致死率高达25%-75%。假性动脉瘤因其发生部位具有不确定性,易发生误诊或漏诊,早发现、早诊断、减少误诊率及漏诊率是降低死亡率的重点。

何帅, 赵卫, 石滢, 易根发, 昆明医科大学第一附属医院影像科 云南省昆明市 650031

何帅,在读硕士,主要从事血管介入治疗与临床研究。作者贡献分布: 本文撰写主要由何帅完成; 何帅、石滢及易根发共同参与文献检索及图片收集整理工作; 赵卫审核。

通讯作者: 赵卫,教授,主任医师,650031,云南省昆明市五华区西昌路,昆明医科大学第一附属医院影像科。kyyyzhaowei@foxmail.com

电话: 0871-65324888

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-14

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case

Shuai He, Wei Zhao, Ying Shi, Gen-Fa Yi

Shuai He, Wei Zhao, Ying Shi, Gen-Fa Yi, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Correspondence to: Wei Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650031, Yunnan Province, China. kyyyzhaowei@foxmail.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-14

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

Hemorrhage due to the rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma is an extremely rare clinical entity. In this article, we present such a case and performed a literature review, with an aim to improve the understanding of its diagnosis and treatment and raise the awareness among clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

reserved.

Key Words: Pseudoaneurysm; Hemorrhage; Interventional therapy; Gallbladder carcinoma

He S, Zhao W, Shi Y, Yi GF. Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1208-1210
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1208.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1208>

摘要

胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血临床上非常罕见。本文报道1例胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血的诊治过程分析及相关文献复习,旨在提高对胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血的认识,为动脉性消化系出血救治水平积累经验。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 假性动脉瘤; 出血; 介入治疗; 胆囊癌

核心提示: 假性动脉瘤囊壁由部分血管外膜或者仅仅是血管周围组织构成,其与真性动脉瘤相比,更容易破裂出血,其破裂致死率高,一旦被确诊应积极选择恰当的治疗方案,防止失血性休克。本文使用胆囊动脉行药物灌注+栓塞术对1例胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血进行治疗,栓塞效果明显,预后良好。

何帅, 赵卫, 石滢, 易根发. 胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1208-1210
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1208.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1208>

同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

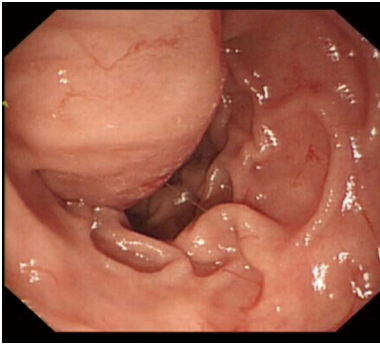


图1 胃镜检查所示。

0 引言

假性动脉瘤(pseudoaneurysm)是动脉管壁受到不同程度损伤后, 向外膨出形成一个与破裂动脉相通的充满血液的囊腔^[1]。其形成常见原因有外伤性、医源性操作等, 感染也偶见报道^[2], 本例患者由胆囊癌破坏胆囊动脉血管壁形成胆囊动脉假性动脉瘤致胆道出血, 临床上非常罕见, 国内外文献相关报道甚少。

1 病例报告

患者, 男性, 62岁。因“反复上腹部疼痛15 d, 发现皮肤巩膜黄染7 d”入院。患者因15 d前出现上腹部阵发性疼痛, 呈绞痛性, 进食油腻食物后加重, 疼痛缓解后解鲜血便, 量约150 mL, 之后疼痛及解鲜血便反复出现, 约2-3 d/次, 7 d前自觉皮肤、巩膜黄染。当地医院对症治疗无好转, 转入昆明医科大学第一附属医院肝胆外科进一步治疗。入院后生命体征平稳, 皮肤巩膜黄染, 腹部微膨隆, 腹肌稍紧, 上腹部压痛, 轻度反跳痛, 墨菲征阴性。实验室检查: 尿常规: 胆红素4+; 大便常规: 呈暗红色, 潜血(+); 生化: 天门冬氨酸转移酶118.9 IU/L, 丙氨酸氨基转移酶133.8 IU/L, 总胆红素202.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素179.7 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素23.2 $\mu\text{mol/L}$, 余基本正常。上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)及核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描提示: 胆囊壁增厚强化, 胆囊癌并周围肝脏受侵考虑, 胆囊炎, 胆囊、胆总管多发结石。胃镜所见十二指肠降部见乳头增大、开口处有血迹(图1), 提示: 胆道出血, 十二指肠乳头增大, 十二指肠炎。肠镜(-)。入院诊断为: 胆囊癌伴周围肝脏侵犯, 并胆道出血, 梗阻性黄疸, 胆囊、胆总管结石。由于患者胆囊癌晚期, 体质弱, 不建议行外科治疗。请昆明医科大学第一附属医院影像科会诊了解病

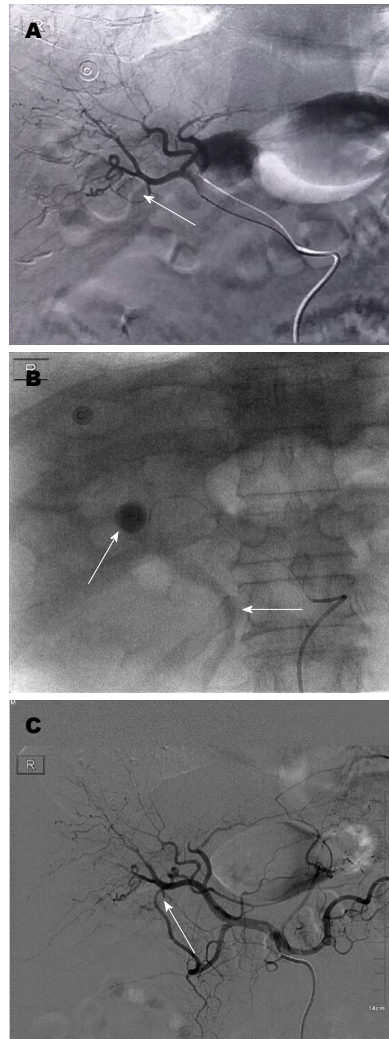


图2 胆囊动脉假性动脉瘤血管内栓塞治疗前后数字减影血管造影技术图像。A: 胆囊动脉假性动脉瘤血管内栓塞治疗前; B: 栓塞过程中假性动脉瘤内对比剂外溢至胆道内; C: 栓塞后造影胆囊动脉呈残根征, 假性动脉瘤未显影。箭头所指为超选择肝右动脉造影所见胆囊动脉或假性动脉瘤。

情后, 告知家属数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)检查风险、并发症及治疗后果, 家属商量后决定暂予抑酸、止血、保肝等对症支持处理。

入院后第9天, 便血症状加重, 伴晕厥, 出现休克症状, 予抗休克治疗, 同时主动要求行急诊DSA检查: 使用Yashiro导管分别钩挂腹腔干、肠系膜上、下动脉未见明显出血, 同轴法进Progreat微导管超选至肝固有动脉, 造影见胆囊动脉起始部假性动脉瘤, 后超选择至胆囊动脉起始部予立止血1 ku药物灌注, PVA-700颗粒一瓶栓塞假性动脉瘤, 明胶海绵条栓塞胆囊动脉。栓塞后造影胆囊动脉呈残根征, 假性动脉瘤未见显影(图2)。术后随访至今未出现消化系出血症状。

同行评价
该文章对于病例的介绍和数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)治疗方法, 交代的比较详细, 具有一定的临床意义。

2 讨论

假性动脉瘤囊壁由部分血管外膜或者仅仅是血管周围组织构成, 其与真性动脉瘤相比, 更容易破裂出血, 其破裂致死率高达25%-75%, 一旦被确诊应积极选择恰当的治疗方案, 防止失血性休克^[1,3]. 近年来, 血管造影和栓塞术已广泛应用于各种急性出血性疾病, 以简单、安全、微创、见效快、疗效确切等优点, 在临床上广泛应用^[4].

胆道出血常见原因有胆管结石合并感染、创伤性胆道出血、胆道肿瘤、肝脓肿合并胆道感染等^[5]. 本例患者表现为间歇性消化系出血、阻塞性黄疸、总胆红素及直接胆红素明显升高, 考虑肿瘤出血或者胆管结石合并感染出血. 家属决定先行内科常规止血治疗; 但效果欠佳, 多次反复出血导致失血性休克后, 主动要求行DSA检查、治疗. 术中腹腔干、肠系膜上、下动脉造影未见明显对比剂外溢, 由于患者为胆道出血, 使用微导管超选至肝固有动脉造影见胆囊动脉起始部对比剂外溢至胆囊腔内形成囊袋状影像, 并持续显影至静脉晚期^[6], 符合假性动脉瘤造影表现, 明确诊断后超选至胆囊动脉行药物灌注+栓塞术, 栓塞效果明显, 随访至今未出现消化系出血.

假性动脉瘤因其发生部位具有不确定性,

出血症状和体征缺乏特异性, 若载瘤动脉过于细小, CTA及MRA极易发生误诊或漏诊, 甚至DSA不超选择造影情况下也有可能发生漏诊, 因此对不明原因的出血, 如何早发现、早诊断、减少误诊率及漏诊率, 提高诊疗水平, 值得大家思考与总结.

3 参考文献

- 1 肖景坤, 吕维富, 张正峰, 鲁东, 侯昌龙, 王伟昱, 周春泽, 张行明. 血管内栓塞治疗37例假性动脉瘤. 介入放射学杂志 2013; 22: 60-63
- 2 Ramirez-Maldonado R, Ramos E, Dominguez J, Mast R, Llado L, Torras J, Hernandez J. Pseudoaneurysm of the right hepatic artery and bile duct necrosis as a complication of acute cholecystitis in a diabetic patient. *J Surg Case Rep* 2011; 2011: 4 [PMID: 24950567 DOI: 10.1093/jscr/2011.3.4]
- 3 Koganemaru M, Abe T, Iwamoto R, Kusumoto M, Suenaga M, Saga T, Hayabuchi N. Ultraslective arterial embolization of vasa recta using 1.7-French microcatheter with small-sized detachable coils in acute colonic hemorrhage after failed endoscopic treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W370-W372 [PMID: 22451575 DOI: 10.2214/AJR.11.7295]
- 4 蒋建霞, 于莲珍, 施瑞华. 胆道出血误诊1例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1173-1174
- 5 刘天锡, 方登华, 关斌颖, 杨国际. 胆道出血的原因诊断与治疗. 肝胆外科杂志 2014; 22: 286-289
- 6 肖源, 杨杰, 李亭颖, 陈治, 杨麟臻. 十二指肠球部溃疡浸润致假性动脉瘤破裂引发致命性上消化道出血1例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1911-1914

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d。3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过 submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893 寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)
 会议地点: 中国
 联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
 2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
 会议地点: 法国
 联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
 2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
 美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
 会议地点: 澳大利亚
 联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
 亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 台湾
 联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授
长海医院消化内科一病区, 第二军医大学长海医院消化内科

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈积圣 教授
中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

邓安梅 教授
长海医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

侯风刚 副教授
上海市中医医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李华 副教授
中山大学附属第三医院肝脏外科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

刘成海 研究员
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

万军 教授
中国人民解放军总医院南楼老年消化科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张侗 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

赵青川 主任医师
西京医院消化外科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 3 月 18 日 第 23 卷 第 8 期 (Volume 23 Number 8)



8/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由493位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师

刘亮明副教授

吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邛敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐决副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
赵建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授

王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

杜群研究员
郭湘潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师

伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
管樛主任医师
胡红杰主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
肖恩华教授
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
杜业勤主任医师
唐文富教授
王学美研究员
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授

刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
郭炜教授
季菊玲副教授
李慧副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭巧珍主管护师

赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧璐副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱颖副主任护师

述评

- 1211 长链非编码RNA与肝病关系的研究进展

刘丽璇, 吴灵飞

基础研究

- 1218 BDNF对食管癌细胞株ECa9706体外侵袭能力的影响

冯睿婷, 梅家转, 栗敏, 赵继智, 白桦, 刘桂举

- 1224 枳实含药血清对大鼠胃窦平滑肌细胞收缩效应及细胞内钙离子浓度、钙调蛋白表达的影响

李东鑫, 凌江红, 王煜姣, Akarayosapong Pichamon, 宁海恩, 张智, 刘培凤

- 1231 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用

陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明

临床研究

- 1238 NIBP在结肠癌NF-
- κ
- B非经典激活通路中的作用及其临床意义

谭林, 刘诗权, 覃蒙斌, 李素艳, 刘宝玉, 诸葛春风, 徐春燕, 梁梦紫, 彭鹏, 黄杰安

文献综述

- 1247 胃食管反流病与精神心理、自主神经功能关系的研究进展

袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平

- 1252 贲门失弛缓症发病机制的研究进展

李淑香, 曲波, 李惠

- 1258 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用

陈徐佳, 马岚青

- 1266 小儿功能性腹痛的中医诊疗进展

韦汉鹄, 谢胜

- 1272 荧光蛋白在肿瘤研究中的应用进展

王小平, 庄志祥

研究快报

- 1278 曲古菌素A联合细胞因子体外诱导小鼠胚胎干细胞分化为肝细胞

朱小波, 李正欣, 顾欣欣, 雷卓, 张洁, 李海涛, 周鸣鸣

- 1285 姜黄素和水飞蓟素对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及机制比较

万忠惠, 吴富梅

- 1290 IL-22对肠上皮细胞肠三叶因子的调控作用

林雪, 刘之枫, 丁玉华, 王帆, 潘华勤, 李瑾

临床经验

- 1298 复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎的疗效及对患者血清胃泌素和内皮素的影响

李蓉, 杨发满, 刘冀, 杨青岩, 汪元浚, 李军, 张培莉, 王卓亚, 李晓平, 敬泽慧

- 1303 调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效及血浆SP、VIP的影响

陈果, 骆建兴, 扈晓宇

- 1308 肝硬化合并胆囊结石临床特点分析105例

王子晨, 张宁, 陈卫刚, 郑勇

- 1314 有关肝细胞癌微小RNA诊断价值的系统评价

胡琼英, 张爽, 张朝明

- 1323 不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响

孙伟, 李忱瑞

- 1328 超声造影与增强CT对肝脏转移瘤血供情况价值的对比

任卫平, 俞明华, 徐萍

- 1333 地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性

朱菡, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋

- 1338 全程分期健康教育在内镜逆行性胰胆管造影术患者中的应用效果

王若

- 1344 多层螺旋CT灌注成像在急性胰腺炎中的价值

陈朔, 陶瑞瑞, 李凯, 刘轩, 袁凯, 康海燕, 金龙, 段峰, 王志军, 许乙凯

- 1350 中药注射液联合生长抑素对轻、中度急性胰腺炎血淀粉酶的干预作用及疗效评估

刘路培

- 1354 胰腺实性假乳头状瘤的诊断和治疗

杨彩虹, 江华

- 1359 内质网应激对溃疡性结肠炎患者炎性因子表达的影响

李楠, 王雪明, 姜丽君, 张萌, 李娜, 魏真真, 郑楠, 赵亚娇

- 1369 贵阳地区儿童感染幽门螺杆菌的分离培养及耐药性检测

王菲, 朱莉, 熊妍, 蔡廷娜, 蒋勇, 陈峥宏

病例报告

- 1374 溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病的诊治护理1例

王超鹏, 刘素琴

附 录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2015年国内国际会议预告

志 谢

I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 1230 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
- 1246 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
- 1271 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
- 1297 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1313 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1327 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 1332 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1353 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1368 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴灵飞, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 515041, 广东省汕头市东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 现任汕头大学医学院第二附属医院消化内科主任, 广东省医学会消化内镜学会委员, 汕头市消化学会副主任委员. 主要从事内镜及消化系统肿瘤的研究工作, 对胃肠动力障碍性疾病及幽门螺杆菌相关性疾病有较深入的研究, 采用中西医结合的方法治疗慢性胃炎取得较好疗效. 承担国家及广东省自然科学基金课题多项, 发表论文60余篇, 获省市级科技进步奖3项, 参与编写专著3部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-03-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 8 March 18, 2015

EDITORIAL

- 1211 Research progress in long non-coding RNAs and liver diseases

Liu LX, Wu LF

BASIC RESEARCH

- 1218 Effect of brain-derived neurotrophic factor on
- in vitro*
- metastasis of esophageal carcinoma cell line ECa9706

Feng RT, Mei JZ, Li M, Zhao JZ, Bai H, Liu GJ

- 1224 Effect of drug-containing serum of immature bitter orange on cell contraction, intracellular
- Ca^{2+}
- concentration and calmodulin expression in rat antral smooth muscle cells

Li DX, Ling JH, Wang YJ, Pichamon A, Ning HE, Zhang Z, Liu PF

- 1231 Effect of Changkang Fang on serotonin transporter expression in brain-gut axis of visceral hypersensitive rats with irritable bowel syndrome

Lu M, Zhang W, Yao Q, Lu XM, Li SL, Ju JM

CLINICAL RESEARCH

- 1238 Relationship between expression of NIBP and noncanonical NF-
- κ
- B signaling: Clinical significance in colon carcinoma

Tan L, Liu SQ, Qin MB, Li SY, Liu BY, Zhu-Ge CF, Xu CY, Liang MZ, Peng P, Huang JA

REVIEW

- 1247 Relationship between gastroesophageal reflux disease and psychological factors and autonomic nervous function

Yuan Y, Xiao RP, Chen Y, Bu P

- 1252 Pathogenesis of achalasia

Li SX, Qu B, Li H

- 1258 Role of farnesoid X receptor in nonalcoholic fatty liver disease

Chen XJ, Ma LQ

- 1266 Progress in Chinese medical diagnosis and treatment of functional abdominal pain in children

Wei HJ, Xie S

- 1272 Application of fluorescent proteins in tumor research

Wang XP, Zhuang ZX

RAPID COMMUNICATION

- 1278 Trichostatin A combined with cytokines induces differentiation of embryonic stem cells into hepatocytes

Zhu XB, Li ZX, Gu XX, Lei Z, Zhang J, Li HT, Zhou MM

- 1285 Curcumin and silymarin for nonalcoholic steatohepatitis in rats: Comparison of effects and mechanisms

Wan ZH, Wu FM

- 1290 Effect of IL -22 on expression of intestinal trefoil factor in intestinal epithelial cells

Lin X, Liu ZF, Ding YH, Wang F, Pan HQ, Li J

CLINICAL PRACTICE

- 1298 Compound salvia pellet in combination with rebeprazole for treatment of elderly patients with chronic atrophic gastritis: Curative efficacy and effect on serum gastrin and endothelin

Li R, Yang FM, Liu J, Yang QY, Wang YJ, Li J, Zhang PL, Wang ZY, Li XP, Jing ZH

- 1303 Tiaoshen acupuncture for diarrhea type IBS in patients with chronic hepatitis B (liver stagnation and spleen deficiency syndrome): Curative effect and influence on plasma SP and VIP

Chen G, Luo JX, Hu XY

- 1308 Clinical features of cirrhosis with gallstones: Analysis of 105 cases

Wang ZC, Zhang N, Chen WG, Zheng Y

- 1314 MicroRNAs as diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Hu QY, Zhang S, Zhang CM

- 1323 Effect of liver function Child-Pugh grade on prognosis in huge hepatocellular carcinoma after TACE therapy

Sun W, Li CR

- 1328 Contrast-enhanced ultrasonography vs contrast-enhanced computed tomography for assessing blood supply of liver metastases

Ren WP, Yu MH, Xu P

- 1333 Analgesic, sedative effects and safety of dezocine in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Zhu H, Qin H, Li DM, Wang B, Zhang ZC, Zhao Q

- 1338 Clinical effectiveness of whole course staged health education for patients treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Wang R

- 1344 Value of multi-slice CT perfusion imaging in patients with acute pancreatitis

Chen S, Tao RR, Li K, Liu X, Yuan K, Kang HY, Jin L, Duan F, Wang ZJ, Xu YK

- 1350 Danshen injection combined with somatostatin for treatment of mild or moderate acute pancreatitis: Curative effect and impact on serum amylase levels

Liu LP

- 1354 Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Yang CH, Jiang H

- 1359 Influence of endoplasmic reticulum stress on T cell function and expression of inflammatory cytokines in ulcerative colitis

Li N, Wang XM, Jiang LJ, Zhang M, Li N, Wei ZZ, Zheng N, Zhao YJ

- 1369 Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates from children in Guiyang area

Wang F, Zhu L, Xiong Y, Qi TN, Jiang Y, Chen ZH

CASE REPORT

- 1374 Treatment and nursing of a case of ulcerative colitis complicated with gangrenous pyoderma

Wang CP, Liu SQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 8 March 18, 2015

APPENDIX

- I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

- I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 18, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

长链非编码RNA与肝病关系的研究进展

刘丽璇, 吴灵飞

刘丽璇, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科
广东省汕头市 515041
吴灵飞, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30972925

作者贡献分布: 本文综述由刘丽璇完成; 吴灵飞审核。

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市东
厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科。

lingfeiwu@21cn.com

电话: 0754-88915606

收稿日期: 2014-12-21 修回日期: 2015-01-19

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

Research progress in long non-coding RNAs and liver diseases

Li-Xuan Liu, Ling-Fei Wu

Li-Xuan Liu, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology,
the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical
College, Shantou 515041, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 30972925

Correspondence to: Ling-Fei Wu, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated
Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia
North Road, Shantou 515041, Guangdong Province,
China. lingfeiwu@21cn.com

Received: 2014-12-21 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts longer than 200 nt without protein coding capacity. lncRNAs regulate gene expression at epigenetic transcriptional and post-transcriptional levels, and they are deeply involved in biological and pathological changes. Recently, more and more evidence has shown that the altered expression of lncRNAs in hepatocellular carcinoma and viral hepatitis is

important for the development, progression and prognosis of hepatic diseases. This review focuses on the role of lncRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma and other liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Hepatocellular carcinoma; Liver disease

Liu LX, Wu LF. Research progress in long non-coding RNAs and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1211-1217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1211>

摘要

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指一类转录长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA, 以RNA形式在表观遗传学, 转录及转录后等多种水平调控基因表达, 在疾病的病理生理过程中起着重要的调节作用, 具有极复杂的生物学功能。越来越多的研究显示原发性肝癌, 肝炎等肝脏疾病中有多种lncRNA表达水平发生了变化。本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 长链非编码RNA; 肝癌; 肝病

核心提示: 肝脏疾病中有多种长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达水平发生了变化并在肝癌发生发展及预后中起着重要的调

背景资料

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一。随着高通量筛选方法的完善, 越来越多的长链ncRNA(long noncoding RNA, lncRNA)分子被发现, 并有望成为新型肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗的靶点。lncRNA在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景。

同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

■ 研发前沿

lncRNA主要影响肿瘤的转移、浸润、细胞凋亡、信号通路, 具有促进肿瘤发生发展的促癌因子、也有抑制肿瘤发生发展的抑制因子, 还有的lncRNA可促进肿瘤的远处转移。

控作用. 本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

刘丽璇, 吴灵飞. 长链非编码RNA与肝病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1211-1217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1211>

0 引言

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一. 随着高通量筛选方法的完善, 越来越多的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)分子被发现, 并有望成为新型肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗的靶点. lncRNA在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景. 越来越多的证据显示, 肝病中多种lncRNA表达水平发生了变化并具有重要作用. 本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

1 ncRNA定义

人类基因组中能编码蛋白质的序列不到2%, 能被转录成RNA但是不编码蛋白质的序列超过90%, 这些不能编码蛋白质的RNA分子统称为ncRNA. ncRNA分为看家ncRNA(housekeeping non-coding RNA)和调控ncRNA(regulatory non-coding RNA), 而后者又可按其分子大小分为短链ncRNA、中链ncRNA和lncRNA三大类^[1,2].

2 lncRNA功能

lncRNA是指一类转录长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA^[3]. lncRNA通常由RNA聚合酶II转录生成, 再经过共转录修饰, 包括多聚腺苷酸化和预RNA剪接^[4]. 但其具有时空表达特异性, 由于缺少有效开放阅读框而不编码蛋白, 直接以RNA的形式发挥作用. 在多个层面上(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达水平. 他们在生命活动中具有调节转录, 转录后加工, 蛋白质翻译等多种作用, 同时可在多个水平调控基因的表达, 在胚胎发育, 细胞分化, 疾病及肿瘤的发生过程中都起着重要作用^[1,5,6]. 在过去的几十年中, 这些长链非编码被认为是转录的“噪音”或克隆的神器^[7]. 大量的研究发现了lncRNAs,

但lncRNAs的细胞功能仍有待于进一步的研究^[8]. 事实上, 最近的研究已经确定了大量的lncRNAs对许多生物进程有着重要的调控作用, lncRNA可以作为亚细胞结构的组织框架并可调节蛋白质的活性. 此外, 一些lncRNAs可以通过招募RNA聚合酶II或者诱导染色质重塑来调节反式或顺式基因表达, 指导染色质重构蛋白复合物的形成, 基因组印记, 核分区, 核交换, RNA剪接和翻译调控^[8,9].

3 lncRNA与肝病的关系

lncRNA的异常表达可能在肿瘤发生中起着重要的作用, lncRNA差异表达于正常组织与不典型增生的组织及肿瘤中, 而且特异性lncRNA可作为肿瘤的预测因子. 越来越多的证据显示原发性肝癌中lncRNA表达水平发生了变化并在肝癌的发生发展甚至于诊断治疗, 预后等方面具有重要作用. 研究lncRNA的文献数量不断攀升^[10-12]. 在本文中, 我们研究的目的是总结lncRNA在肝癌中潜在的功能和分子机制.

3.1 *H19* *H19*是第一个被发现的ncRNA基因, 定位于染色体11p15.5, 全长约2.3 kb, 是唯一从母代等位基因表达的lncRNA. *H19*在细胞生长和发展中起到重要作用^[13-16].

*H19*在肿瘤发生时呈高表达水平, 并在很多类型的组织中被证明具有致癌性^[17-19]. *H19*基因编码的lncRNA高表达于人的胚胎阶段, 在出生后的大多数器官中表达下降, 在肝癌发生时*H19*的转录被激活^[20]. 也就是说, *H19*在正常肝细胞中呈低表达, 肝癌发生时其表达明显升高^[13]. Zhang等^[21]研究证实*H19*可以抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展, 在肝癌组织的不同区域, *H19*的表达水平各不相同. 通过对肝癌细胞株SMMC7721和HCCLM3的lncRNA沉默和过表达来了解其对基因表达的影响, 探讨肝癌转移对体外和体内的影响, 结果表明*H19*表达在肝癌组织(T)中的表达较癌旁组织(L)低. 此外, 肿瘤组织中*H19*表达水平与癌旁组织中*H19*的表达水平的比值与肿瘤的预后有关. *H19*抑制肝癌的进展和转移, 是上皮间质细胞转化的标志物. *H19*与蛋白复合物hnRNP U/PCAF/RNApol II相关, 通过增加组蛋白乙酰化激活miR-200家族. *H19*可以改变miR-200通路, 从而促进间质上皮过渡和抑制肿瘤转移. *H19*同时具有癌基因

和抑癌基因的功能。在绝大多数原发性肝癌中, *H19*的表达水平较甲胎蛋白水平高, 可起到癌基因的作用^[22], 其与甲胎蛋白联合检测有助于早期肝癌的诊断。

总之, *H19*在肝癌细胞中呈现高表达, 并能抑制肿瘤的转移, 联合检测甲胎蛋白能提高早期肝癌的确诊率。

3.2 肝癌高表达转录本 肝癌高表达转录本(highly up-regulated in liver cancer, HULC), 被认为是第一个在HCC特异性高度上调的lncRNA, 由染色体6p24.3转录得到, 全长500 nt^[23]。

HULC的表达水平与临床肝癌组织中乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)呈正相关。HBx可以在人类的正常肝LO2细胞和肝肿瘤HepG2细胞中上调HULC的表达。荧光素酶报告基因检测和染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)分析表明, HBx蛋白通过cAMP反应元件结合蛋白激活HULC。更重要的是, HBx通过抑制p18上调HULC, 并促进肝肿瘤细胞的增生^[24]。Liu等^[25]研究表明了位于HULC启动子区域的rs7763881变异基因型有助于降低HBV持续携带者发生HCC的易感性。这也提示HULC中的单个核苷多样性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)可能导致HBV慢性感染和提高患HCC的风险。并且, 在HBV相关HCC的患者中, lncRNA在HBV-HCC组织中的表达相对于正常肝细胞有明显的改变, 其中lncRNA主要通过调节肿瘤相关信号通路和MAPK信号转导通路在HBV-HCC的病理形成中发挥关键作用^[26]。Xie等^[27]证实lncRNA HULC在肝细胞癌中表达明显升高, HULC与肝癌的病理分级或与HBV阳性表现有明显的相关性。此外, 肝癌患者血浆中HULC的含量与健康对照组相比明显升高。患者血浆中HULC含量越高则肿瘤的分级越高。这些研究结果表明, 血浆中HULC的表达可作为一种新的标志物来诊断肝癌和判断肝癌的预后。Matouk等^[28]发现, 原发性结肠癌与正常结肠细胞中均无HULC的表达, 但是通过对8例结肠癌发生肝转移的患者检测HULC的表达, 发现了6例肝转移患者HULC呈高表达, 而结肠癌患者若发生淋巴结转移者检测不到HULC的表达。这一结果说明, HULC有可能在结肠癌细胞转移到肝脏的过程中起作用。因此, HULC在未来有可能成为判断结肠癌发生肝转移的新

标志物。除此之外, *H19*在消化系肿瘤发生肝转移时, 其表达也明显升高^[29]。

总之, HULC在肝癌细胞中呈高表达, 并能促进肝肿瘤细胞的增生, 这为肝癌诊断和判断肿瘤发生肝转移提供新的思路。

3.3 转移相关的肺腺癌的转录因子1 转移相关的肺腺癌的转录因子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1), 定位于染色体11q13上, 全长约7 kb^[30]。MALAT1已被证明主要通过调节转录或转录后起作用的^[31,32]。MALAT1能锚定于染色质易位断裂点促进肿瘤侵袭和肿瘤细胞转移^[33]。肝癌早期, lncRNA MALAT1表达水平即上升为正常细胞的6倍^[34]。Lai等^[35]证实MALAT1与许多实体肿瘤和癌症转移和复发相关。用实时定量PCR检测9种肝癌细胞株及112例肝癌组织中MALAT1的表达, 发现MALAT1在肝癌细胞株及肝癌组织样品中表达上调, 随着MALAT1的高表达肝移植术后肿瘤复发的风险显著增加。经过多变量分析, MALAT1可能是预测肝癌复发的独立预测因子。此外, 在HepG2细胞中沉默MALAT1能抑制细胞活力运动和侵袭, 并促进细胞的凋亡。

总之, MALAT1在肝癌细胞中较正常细胞呈高表达, 能促进细胞生存能力, 迁移能力, 侵袭力, lncRNA MALAT1在肿瘤进展中发挥重要的作用, 可用于预测肝移植术后肿瘤复发的生物标志物, 还可成为新的治疗靶点。

3.4 母系表达基因3 母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)是Miyoshi等在2000年首次发现的小鼠母系表达基因, 定位于染色体14q32.3, 长度约为1.6 kb。他是基因捕获基因座2(gene trap locus 2, Gtl2)的人类同系物。他是第一个被发现有肿瘤抑制功能的lncRNA, 在多种正常组织中均有表达^[36]。已发现MEG3有12个亚型^[37]。

MEG3在肿瘤细胞发生发展中扮演着重要的角色^[38,39]。有研究发现MEG3的重新表达可以促进细胞凋亡, 进而抑制肿瘤细胞的增殖。Braconi等^[40]通过微阵列分析42300个lncRNA发现, 约3%的lncRNA在恶性肝细胞癌中表达明显降低, 其中MEG3表达相对于非恶性肝细胞的表达明显下调约210倍。实时荧光定量PCR显示, MEG3在不同的肝癌细胞株中表达较正常的肝细胞明显降低。RNA原位杂

■ 相关报道

lncRNA是近期研究的热点, 本文就长链非编码在肝脏疾病的研究进展进行了综述, 引用的文章大部分是近期的文章, 就lncRNA的功能与潜在机制进行了说明与讨论。

■ 创新盘点

本文总结了近几年有关lncRNA与肝病的关系的文章, 主要讨论了lncRNA的异常表达可能在肿瘤发生中起着重要的作用。

交显示, 在正常细胞中高表达的MEG3在肝癌组织细胞中几乎不表达或表达较弱。MEG3过表达能明显抑制肝癌细胞的生长, 并诱导其凋亡。MiR-29可以通过调节甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)1和3b来调节MEG3表达, miR-29过表达可增加MEG3的表达, 小鼠miR-29/B1基因敲除后, 其肝组织中*GTL2*(小鼠中*MEG3*的同源基因)表达下降。这些都表明表观遗传基因的调控与两类ncRNA(包括miRNAs和lncRNAs)之间存在着重要的内在联系。在慢性非酒精性脂肪性肝病及HCC患者肝脏有Mallory小体。Olive等^[41]研究证实, 在小鼠动物模型中, 二环己基碳二亚胺(dicyclohexyl carbodiimide, DCC)可诱导Mallory小体形成。通过基因芯片分析可得知有些lncRNA受DCC的调控, 芯片结果提示H19, AIR表达上调而MEG3表达下调, 给予*S*-腺苷甲硫胺酸(*S*-adenosylmethionine, SAMe)发现能够阻止这些lncRNAs的改变。

总之, MEG3在肝癌细胞中呈现低表达, 过表达MEG3能促进肝癌细胞的凋亡, 抑制肝癌细胞的增殖, 这为酒精性肝病及慢性非酒精性肝病的治疗提供新的方向。

3.5 *HOX*基因的反义基因间RNA *HOX*基因的反义基因间RNA(*HOX* antisense inter genic RNA, *HOTAIR*)是一个长度为2.2 kb的基因, 定位在哺乳动物12q13.13上*HOXC*位点, 不编码任何蛋白质^[42]。

*HOTAIR*在原发性肝癌组织和肝癌细胞株中过量表达。敲除*HOTAIR*可以通过抑制基质金属蛋白酶9和血管内皮生长因子蛋白而显著地抑制HCC细胞株Bel7402增生^[43]。Yang等^[42]通过实时定量PCR检测110例肝癌标本*HOTAIR*表达, 并分析其表达与60例进行肝癌移植的患者预后之间的相关性。通过siRNA技术抑制*HOTAIR*的表达改变了细胞的生存活力和TNF- α 诱导细胞凋亡的敏感性, 同时增加肝癌细胞对顺铂和阿霉素化疗的敏感性, 说明*HOTAIR*在肝癌患者高表达而且可以预测肝移植后肝癌的复发。*HOTAIR*的表达水平与患者的生存率和肿瘤的分期密切相关^[44-46]。Ishibashi等^[47]对64例原发性肝癌中的患者进行检测*HOTAIR*表达, 发现13例患者有表达。有*HOTAIR*表达的患者与没有*HOTAIR*表达的患者相比有着较差的预后, 且原发肿瘤相对更大。

此外, *HOTAIR*的表达还促进肿瘤细胞的快速增殖。

以上研究证明*HOTAIR*能促进肿瘤细胞的快速增长, 还可作为预测因子来判断疾病的预后, 有望为临床诊断及治疗提供新思路。

3.6 与肝病有关的其他lncRNA 涉及到与肝病有关的lncRNA很多。Yang等^[48]通过基因芯片分析lncRNAs的编码基因, 并在细胞和组织中通过实时定量PCR验证, 结果显示, 4.8%(959)和6.1%(1849)序列的蛋白质编码基因有差异表达。在通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂(trichostatin A, TSA)处理的细胞或组织中, 差异表达lncRNAs以uc002mbe.2的变化最为显著。与正常人肝细胞和癌旁组织相比, uc002mbe.2在肝癌细胞和肝癌组织中的表达水平显著降低。TSA诱导uc002mbe.2表达与TSA对肝癌细胞凋亡的影响呈正相关。此外, 敲除uc002mbe.2表达显著降低TSA诱导huh7细胞凋亡。因此, TSA诱导肝癌细胞凋亡是uc002mbe.2依赖性, uc002mbe.2表达降低可能与肝癌发生相关。Yuan等^[49]通过研究发现, lncRNA在肝癌中与微血管侵袭相关(lncRNA mvih)。lncRNA mvih通常在肝癌组织中高表达。在215例HCC患者, mvih的过表达与常见的微血管侵袭和较高的肿瘤TNM分期相关, 亦与减少无瘤生存和总生存率有关。此外, 上调mvih的表达可以作为一个独立的危险因素来预测无瘤生存。Mvih也可能通过激活小鼠模型中的血管生成促进肿瘤生长和肝内转移。随后的研究还表明mvih可以通过抑制磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)分泌而诱导肿瘤血管生成。此外, 在65例HCC患者中, mvih表达与血清PGK的表达水平呈负相关, 与毛细血管生长呈正相关。由此可知lncRNA mvih的下调可以预测肝切除术后肝癌患者的无瘤生成率, 而且lncRNA mvih可以作为抗血管生成活性的新辅助治疗的潜在靶点。有研究^[50]证实, 在缺氧条件下, lncRNA-LET能够抑制肝癌细胞的转移, 而进一步的研究表明在肝癌细胞中, 缺氧条件促进组蛋白脱乙酰酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)表达上调, 引起结合在lncRNA-LET启动子区的组蛋白乙酰化减少, 从而抑制lncRNA-LET的表达, 最终促进肝癌细胞转移。Zheng等^[51]发现在高血清甲胎蛋白和低分化程度的肝癌组织中lncRNA

SRHC的表达水平较低,且lncRNA SRHC能抑制肝癌细胞的增殖。lncRNA Heih表达水平与HBV相关的HCC复发显著相关,是独立的预后因素,lncRNA Heih还能够致癌,促进肿瘤的发展,可作为肝癌进展的关键调控中心^[52]。HBx蛋白(称为lncRNA dreh)的下调可以在体外和体内抑制肝癌生长和转移,dreh在乙型肝炎病毒HBV相关的肝癌中起抑癌基因的作用。lncRNA dreh可以结合中间丝蛋白从而进一步改变正常的细胞骨架结构抑制肿瘤转移。人类的dreh同源RNA(hdreh)在乙型肝炎病毒HBV相关的肝癌中表达水平较癌旁肝组织下调,其下降水平与HCC患者的生存率显著相关^[53]。

总之,很多lncRNAs与肝病有关联,但是对其研究仅仅处于初步阶段,他们在肝癌细胞中异常表达,影响肝癌细胞的生长增殖,对肝病的诊断治疗及预后有一定的指导价值,更多lncRNA的生物学功能及其调节机制还有待进一步研究。

4 结论

目前关于lncRNA的研究仅仅处于初步阶段,与肝病相关的lncRNA及其变化,主要集中在其表达及功能研究,他们在肝脏疾病中所扮演的角色,具体的分子机制和下游的靶基因的研究还有待阐明。lncRNA在基因的表达调控中扮演了重要角色,在肿瘤发生,发展的调控过程中起着重要的作用。lncRNA可以影响肿瘤转移及浸润、细胞凋亡、信号通路等方面。lncRNA功能复杂多样,既有促进肿瘤发生发展的促癌因子,也有抑制肿瘤发生发展的抑癌因子,有的lncRNA能促进肿瘤远处转移和引起不良的预后。相信随着lncRNA与肝病关系研究的不断深入,lncRNA将可能为肝脏疾病临床早期诊断和预后判断提供一类新的标志物,也为肿瘤的治疗提供一种新的思路。因此,应用lncRNA作为肿瘤的分子诊断标志物和药物作用靶点将是未来几年内研究的热点和新的研究方向。

5 参考文献

- 1 Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? *Hum Mol Genet* 2010; 19: R162-R168 [PMID: 20798109 DOI: 10.1093/hmg/ddq362]
- 2 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 3 Zhang Q, Chen CY, Yedavalli VS, Jeang KT.

- NEAT1 long noncoding RNA and paraspeckle bodies modulate HIV-1 posttranscriptional expression. *MBio* 2013; 4: e00596-e00612 [PMID: 23362321 DOI: 10.1128/mBio.00596-12]
- 4 Danko CG, Hah N, Luo X, Martins AL, Core L, Lis JT, Siepel A, Kraus WL. Signaling pathways differentially affect RNA polymerase II initiation, pausing, and elongation rate in cells. *Mol Cell* 2013; 50: 212-222 [PMID: 23523369 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.02.015]
- 5 Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science* 2012; 338: 1435-1439 [PMID: 23239728 DOI: 10.1126/science.1231776]
- 6 Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature* 2012; 482: 339-346 [PMID: 22337053 DOI: 10.1038/nature10887]
- 7 van Bakel H, Hughes TR. Establishing legitimacy and function in the new transcriptome. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2009; 8: 424-436 [PMID: 19833698 DOI: 10.1093/bfpg/elp037]
- 8 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 9 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 10 Zhang Y, Yang L, Chen LL. Life without A tail: new formats of long noncoding RNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 338-349 [PMID: 24513732 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.10.009]
- 11 Nadal-Ribelles M, Solé C, Xu Z, Steinmetz LM, de Nadal E, Posas F. Control of Cdc28 CDK1 by a stress-induced lncRNA. *Mol Cell* 2014; 53: 549-561 [PMID: 24508389 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.01.006]
- 12 Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K, Kato A, Kawaguchi Y, Sato H, Yoneda M, Kai C, Yada T, Suzuki Y, Yamada T, Ozawa T, Kaneki K, Inoue T, Kobayashi M, Kodama T, Wada Y, Sekimizu K, Akimitsu N. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Mol Cell* 2014; 53: 393-406 [PMID: 24507715 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.01.009]
- 13 Gabory A, Ripoché MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 188-193 [PMID: 16575179]
- 14 Hitchins MP, Moore GE. Genomic imprinting in fetal growth and development. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4: 1-19 [PMID: 14987379]
- 15 Keverne EB. Importance of the matriline for genomic imprinting, brain development and behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20110327 [PMID: 23166391 DOI: 10.1098/rstb.2011.0327]
- 16 Market Velker BA, Denomme MM, Mann MR. Loss of genomic imprinting in mouse embryos with fast rates of preimplantation development in culture. *Biol Reprod* 2012; 86: 143, 1-16 [PMID: 22278980 DOI: 10.1095/biolreprod.111.096602]
- 17 Yu LL, Chang K, Lu LS, Zhao D, Han J, Zheng YR, Yan YH, Yi P, Guo JX, Zhou YG, Chen M, Li L. Lentivirus-mediated RNA interference

应用要点

随着研究的深入,lncRNA或许有望成为肝脏疾病早期诊断及预后判断的新标志物和治疗的新思路。

同行评价

本文对lncRNA在基因表达的调控方面的文章进行了综述, 意义重大, 具有新颖性, 尤其在肿瘤的发生发展的调控中有重要作用方面提供了充足有意义的信息。

- targeting the H19 gene inhibits cell proliferation and apoptosis in human choriocarcinoma cell line JAR. *BMC Cell Biol* 2013; 14: 26 [PMID: 23711233 DOI: 10.1186/1471-2121-14-26]
- 18 Gao T, He B, Pan Y, Gu L, Chen L, Nie Z, Xu Y, Li R, Wang S. H19 DMR methylation correlates to the progression of esophageal squamous cell carcinoma through IGF2 imprinting pathway. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 410-417 [PMID: 23943562 DOI: 10.1007/s12094-013-1098-x]
- 19 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Upregulated H19 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating ID2 expression. *FEBS J* 2013; 280: 1709-1716 [PMID: 23399020 DOI: 10.1111/febs.12185]
- 20 Court F, Baniol M, Hagege H, Petit JS, Lelay-Taha MN, Carbonell F, Weber M, Cathala G, Forne T. Long-range chromatin interactions at the mouse Igf2/H19 locus reveal a novel paternally expressed long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5893-5906 [PMID: 21478171 DOI: 10.1093/nar/gkr209]
- 21 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 22 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, Ayesh S, Abulail R, Hochberg A, Galun E. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007; 2: e845 [PMID: 17786216]
- 23 Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, Buck CR, Denk H, Schroeder R, Trauner M, Zatloukal K. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology* 2007; 132: 330-342 [PMID: 17241883]
- 24 Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, Ye L, Zhang X. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287: 26302-26311 [PMID: 22685290 DOI: 10.1074/jbc.M112.342113]
- 25 Liu Y, Pan S, Liu L, Zhai X, Liu J, Wen J, Zhang Y, Chen J, Shen H, Hu Z. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *PLoS One* 2012; 7: e35145 [PMID: 22493738 DOI: 10.1371/journal.pone.0035145]
- 26 Pan YF, Qin T, Feng L, Yu ZJ. Expression profile of altered long non-coding RNAs in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 96-101 [PMID: 23392715 DOI: 10.1007/s11596-013-1078-y]
- 27 Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 136106 [PMID: 23762823 DOI: 10.1155/2013/136106]
- 28 Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 688-692 [PMID: 19445043]
- 29 Yamamoto Y, Nishikawa Y, Tokairin T, Omori Y, Enomoto K. Increased expression of H19 non-coding mRNA follows hepatocyte proliferation in the rat and mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 808-814 [PMID: 15094229]
- 30 Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 851-858 [PMID: 16878148]
- 31 Yang F, Yi F, Han X, Du Q, Liang Z. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation. *FEBS Lett* 2013; 587: 3175-3181 [PMID: 23973260 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.048]
- 32 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]
- 33 Rajaram V, Knezevich S, Bove KE, Perry A, Pfeifer JD. DNA sequence of the translocation breakpoints in undifferentiated embryonal sarcoma arising in mesenchymal hamartoma of the liver harboring the t(11; 19)(q11; q13.4) translocation. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 508-513 [PMID: 17311249]
- 34 Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, Hearn S, Freier SM, Bennett CF, Zhang MQ, Spector DL. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell* 2005; 123: 249-263 [PMID: 16239143]
- 35 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 36 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R45-R53 [PMID: 22393162 DOI: 10.1530/JME-12-0008]
- 37 Zhang X, Rice K, Wang Y, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, Zhou Y, Klibanski A. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology* 2010; 151: 939-947 [PMID: 20032057 DOI: 10.1210/en.2009-0657]
- 38 Qin R, Chen Z, Ding Y, Hao J, Hu J, Guo F. Long non-coding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Neoplasma* 2013; 60: 486-492 [PMID: 23790166 DOI: 10.4149/neo_2013_063]
- 39 Ying L, Huang Y, Chen H, Wang Y, Xia L, Chen Y, Liu Y, Qiu F. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer. *Mol Biosyst* 2013; 9: 407-411 [PMID: 23295831 DOI: 10.1039/c2mb25386k]
- 40 Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, Negrini M, Miotto E, Croce CM, Patel T. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 2011;

- 30: 4750-4756 [PMID: 21625215 DOI: 10.1038/onc.2011.193]
- 41 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]
 - 42 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]
 - 43 Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res* 2011; 39: 2119-2128 [PMID: 22289527]
 - 44 Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, Bak M, Cold S, Burton M, Larsen MJ, Kruse TA. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 529-536 [PMID: 24258260 DOI: 10.1007/s10549-013-2776-7]
 - 45 Zhang JX, Han L, Bao ZS, Wang YY, Chen LY, Yan W, Yu SZ, Pu PY, Liu N, You YP, Jiang T, Kang CS. HOTAIR, a cell cycle-associated long noncoding RNA and a strong predictor of survival, is preferentially expressed in classical and mesenchymal glioma. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1595-1603 [PMID: 24203894 DOI: 10.1093/neuonc/not131]
 - 46 Chen FJ, Sun M, Li SQ, Wu QQ, Ji L, Liu ZL, Zhou GZ, Cao G, Jin L, Xie HW, Wang CM, Lv J, De W, Wu M, Cao XF. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2013; 52: 908-915 [PMID: 24151120 DOI: 10.1002/mc.21944]
 - 47 Ishibashi M, Kogo R, Shibata K, Sawada G, Takahashi Y, Kurashige J, Akiyoshi S, Sasaki S, Iwaya T, Sudo T, Sugimachi K, Mimori K, Wakabayashi G, Mori M. Clinical significance of the expression of long non-coding RNA HOTAIR in primary hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 946-950 [PMID: 23292722 DOI: 10.3892/or.2012.2219]
 - 48 Yang H, Zhong Y, Xie H, Lai X, Xu M, Nie Y, Liu S, Wan YJ. Induction of the liver cancer-down-regulated long noncoding RNA uc002mbe.2 mediates trichostatin-induced apoptosis of liver cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1761-1769 [PMID: 23643933 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.020]
 - 49 Yuan SX, Yang F, Yang Y, Tao QF, Zhang J, Huang G, Yang Y, Wang RY, Yang S, Huo XS, Zhang L, Wang F, Sun SH, Zhou WP. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology* 2012; 56: 2231-2241 [PMID: 22706893 DOI: 10.1002/hep.25895]
 - 50 Yang F, Huo XS, Yuan SX, Zhang L, Zhou WP, Wang F, Sun SH. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013; 49: 1083-1096 [PMID: 23395002 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.010]
 - 51 Zheng H, Yang S, Yang Y, Yuan SX, Wu FQ, Wang LL, Yan HL, Sun SH, Zhou WP. Epigenetically silenced long noncoding-SRHC promotes proliferation of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Dec 16. [Epub ahead of print] [PMID: 25512078 DOI: 10.1007/s00432-014-1871-4]
 - 52 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
 - 53 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



BDNF对食管癌细胞株ECa9706体外侵袭能力的影响

冯睿婷, 梅家转, 栗敏, 赵继智, 白桦, 刘桂举

■背景资料

我国是世界上食管癌发病率最高的国家, 临床研究显示食管癌的术后5年生存率极低。食管癌手术失败的主要原因是肿瘤的浸润和转移。阐明食管癌浸润和转移的病理机制对于食管癌的治疗、预后及提高患者生存率, 具有十分重要的意义。

冯睿婷, 梅家转, 栗敏, 赵继智, 白桦, 刘桂举, 郑州市人民医院肿瘤内科 河南省郑州市 450003

冯睿婷, 检验技师, 主要从事消化系统肿瘤的防治研究。
作者贡献分布: 课题设计由冯睿婷与梅家转完成; 研究过程由冯睿婷、栗敏及赵继智完成; 论文写作由冯睿婷与白桦完成; 数据分析由刘桂举完成。

通讯作者: 梅家转, 主任医师, 450003, 河南省郑州市黄河路33号, 郑州市人民医院肿瘤内科。zlnk_mjz@126.com
电话: 0371-67077622

收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2015-01-14

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-18

Effect of brain-derived neurotrophic factor on *in vitro* metastasis of esophageal carcinoma cell line ECa9706

Rui-Ting Feng, Jia-Zhuan Mei, Min Li, Ji-Zhi Zhao, Hua Bai, Gui-Ju Liu

Rui-Ting Feng, Jia-Zhuan Mei, Min Li, Ji-Zhi Zhao, Hua Bai, Gui-Ju Liu, Department of Medical Oncology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Correspondence to: Jia-Zhuan Mei, Chief Physician, Department of Medical Oncology, People's Hospital of Zhengzhou, 33 Huanghe Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. zlnk_mjz@126.com

Received: 2014-11-18 Revised: 2015-01-14

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To explore the effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the proliferation and migration of ECa9706 cell line *in vitro* and the underlying mechanism.

METHODS: Cell proliferation and migration were examined by MTT assay and transwell assay, respectively. The mRNA and protein expression levels of tyrosine kinase receptor

B (TrkB) and phospholipase C (PLC)- γ 1 were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and Western blot.

RESULTS: BDNF enhanced the proliferation and migration of ECa9706 cells significantly in a dose-dependent manner, and this effect was blocked by K252a (a TrkB antagonist). Compared with control cells, BDNF increased the mRNA and protein expression of TrkB, and the protein expression of PLC- γ 1.

CONCLUSION: BDNF/TrkB/PLC- γ 1 signaling may play an important role in the migration and metastasis of esophageal carcinoma cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Brain-derived neurotrophic factor; Esophageal carcinoma; Proliferation; Migration

Feng RT, Mei JZ, Li M, Zhao JZ, Bai H, Liu GJ. Effect of brain-derived neurotrophic factor on *in vitro* metastasis of esophageal carcinoma cell line ECa9706. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1218-1223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1218.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1218>

摘要

目的: 本研究观察脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 对食管癌细胞株ECa9706体外增殖和迁移能力的影响以及机制。

方法: 采用MTT和Transwell方法分别观察BDNF以及酪氨酸激酶受体B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 抑制剂K252a对ECa9706细

■同行评议者

李苏宜, 教授, 主任医师, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科 (肿瘤内三科)

胞增殖和迁移能力的影响, 采用实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)和Western blot方法分别检测ECa9706细胞中TrkB和磷脂酶C(phospholipase C, PLC)- γ 1的mRNA和蛋白表达水平。

结果: BDNF可显著促进ECa9706细胞增殖和迁移能力, 该作用可被K252a拮抗。与对照组相比, BDNF可诱导TrkB的mRNA和蛋白表达显著增加, 并提高PLC- γ 1的蛋白表达水平。

结论: BDNF/TrkB/PLC- γ 1在食管癌细胞迁移浸润中具有重要作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脑源性神经营养因子; 食管癌; 增殖; 迁移

核心提示: 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)通过激活受体酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB), 诱导磷脂酶C(phospholipase C, PLC)- γ 1的表达上调, 进一步刺激食管癌细胞的增殖和迁移。BDNF/TrkB/PLC- γ 1通路在食管癌浸润转移中具有重要意义, 而选择性阻断其关键环节可能成为提高食管癌临床疗效、改善预后的有效途径。

冯睿婷, 梅家转, 栗敏, 赵继智, 白桦, 刘桂举. BDNF对食管癌细胞株ECa9706体外侵袭能力的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1218-1223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1218.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1218>

0 引言

我国是世界上食管癌发病率最高的国家, 每年全球40万例新发食管患者中, 约30万例为中国人^[1,2]。临床研究数据显示食管癌术后5年的生存率却不足20%^[3-5], 食管癌手术失败的重要原因是肿瘤的浸润和转移。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经生长因子家族成员之一, 通过与其高亲和力和受体—酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合, 调节多种生物学行为, 如肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等。近年研究^[6-9]表明, 在肝癌等多种原发性肿瘤中均发现BDNF表达上调, 但BDNF与食管癌浸润、转移是否有关系还鲜有报道。本文在体外实验中研究BDNF对食管癌细胞株ECa9706细胞增殖、迁

移的影响, 并探讨其相关机制。

1 材料和方法

1.1 材料 TRIzol试剂购自Introvigen公司, BDNF、MTT、DMSO、K252a购自Sigma公司, 胎牛血清、RPMI 1640培养液购自Gibco公司, Transwell购自Corning公司, PCR试剂盒购自TAKARA公司, 兔抗人TrkB、磷脂酶C(phospholipase C, PLC)- γ 1抗体和 β -actin抗体购自Abcam公司, 羊抗兔IgG购自Sigma公司。人食管癌细胞株ECa9706购自中国科学院上海细胞库。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将ECa9706置于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中, 在37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养, 每2-3 d更换培养基1次, 取对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 MTT实验: 收集对数期生长的ECa9706细胞, 用0.25%胰蛋白酶消化, 进行细胞计数, 采用新鲜的RPMI 1640培养液制成单细胞悬液, 调整细胞密度为 2×10^4 个/mL。96孔培养板中每孔接种100 μ L, 置于37℃、50 mL/L CO₂的饱和湿度培养箱中, 继续培养12 h。待细胞贴壁生长良好时, 弃去培养基, 分别加入含有不同浓度BDNF的培养液100 μ L, 浓度分别为0、5、10、25、50、100 ng/mL, 以0 ng/mL作为对照。继续培养48 h后, 每孔加入20 μ L 5 mg/mL MTT溶液, 继续培养4 h后, 弃上清液, 加入DMSO溶液100 μ L/孔, 置摇床低速振荡10 min, 使结晶物溶解充分。用全自动酶标仪检测570 nm处各孔的吸光度(A)值, 计算每组细胞增殖率 = 实验组 A_{570} /对照组 $A_{570} \times 100\%$ 。每组药物设3个复孔, 实验重复2次, 取平均值。

1.2.3 Transwell实验: 收集消化并计数细胞, 调整细胞浓度为 5×10^4 个/mL, 吸取400 μ L细胞悬液加入到Transwell上室, 各组加入不同浓度的BDNF。将细胞置于37℃、50 mL/L CO₂的培养箱内培养10 h。去除滤膜上层的细胞, 采用40 g/L多聚甲醛固定后行瑞氏吉姆萨染色。每个滤膜随机选取3个视野, 显微镜下计数滤膜下表面的细胞数, 计算细胞迁移率: 迁移率 = (实验组迁移细胞数/对照组迁移细胞数) $\times 100\%$ 。每组药物设3个复孔, 实验重复2次, 取平均值。

1.2.4 K252a拮抗实验: 实验分为4组: A组(对

■ 研究前沿

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)通路介导了细胞多种生物学行为, 包括肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等。众多研究均表明BDNF在肝癌等多种原发性肿瘤中高度表达, 而与食管癌的关系还鲜有报道。

■ 相关报道

已有研究发现神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在食管癌组织中表达显著高于癌旁组织,提示癌细胞可能通过分泌NGF诱导神经向其生长,并随着神经转移、浸润。由于BDNF对神经生长有显著的促进作用,提示BDNF可能参与了肿瘤的神经导向。

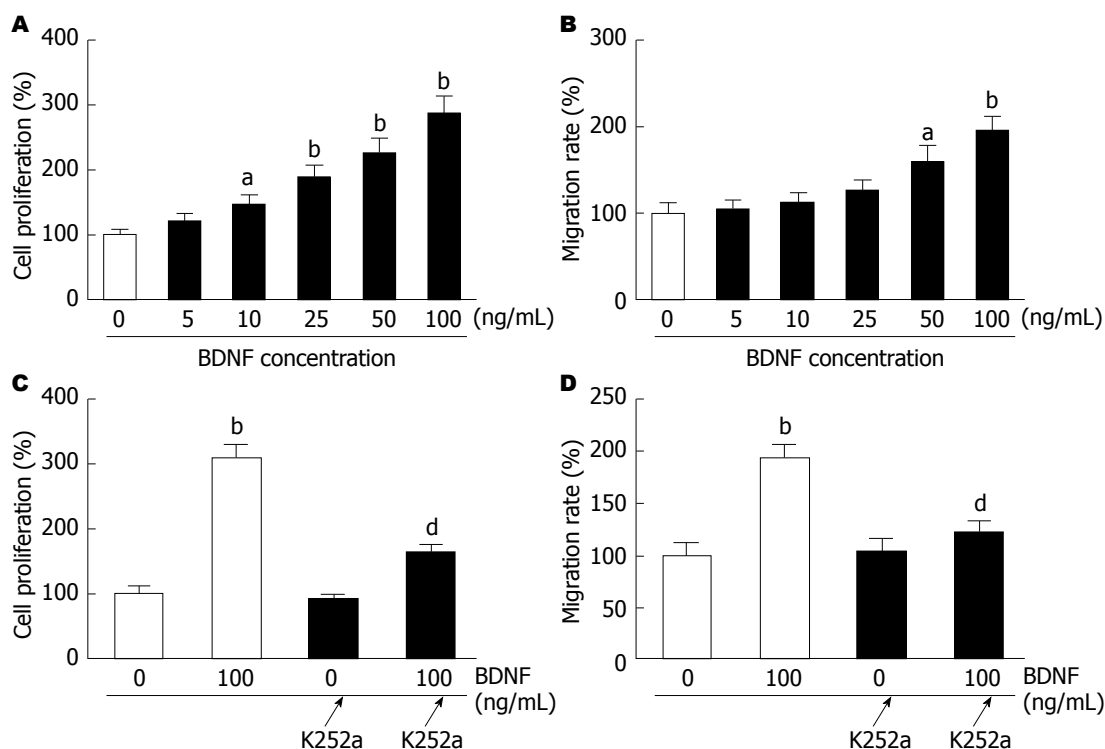


图1 BDNF对ECa9706细胞体外增殖和迁移能力的影响。A: BDNF(0、5、10、25、50、100 ng/mL)对细胞体外增殖的影响; B: BDNF(0、5、10、25、50、100 ng/mL)对细胞迁移能力的影响; C: BDNF(100 ng/mL)+K252a(1 nmol)对细胞体外增殖的影响; D: BDNF(100 ng/mL)+K252a(1 nmol)对细胞迁移能力的影响。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs BDNF(0 ng/mL)组; ^d $P<0.01$ vs BDNF(0 ng/mL)+K252a组。BDNF: 脑源性神经生长因子。

照组, 不加任何药物), B组(100 ng/mL BDNF), C组(1 nmol K252a), D组(100 ng/mL BDNF+1 nmol K252a), 其中D组在加入BDNF前先加K252a预处理30 min。其余步骤同1.2.2和1.2.3, 测定细胞增殖率和迁移率。

1.2.5 实时定量聚合酶链反应: 用TRIzol试剂提取细胞总RNA, 测定 $A_{260/280}$ 为1.8-2.0。M-MLV法逆转录合成cDNA, 取3 μ L cDNA进行实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)反应, 具体步骤按试剂盒说明书进行。扩增条件为94 $^{\circ}$ C预变性5 min, 94 $^{\circ}$ C 45 s变性, 退火58 $^{\circ}$ C 45 s, 延伸72 $^{\circ}$ C 2 min, 扩增循环均为35个循环。引物由上海生工生物工程有限公司合成, 序列分别为: TrkB, 上游引物: 5'-CTTATGCTTGCTGGTCTTGG-3', 下游引物: 5'-GGGTATTCTTGCTGCTCTCA-3'; PLC- γ 1, 上游引物: 5'-AACACGTACCTCACTGGGGA-3', 下游引物: 5'-CTGCAGTGCTCCTCGATAGA-3'; β -actin, 上游引物: 5'-CTCCATCCTGGCGCTGT-3', 下游引物: 5'-GCTGTACCTTCACCGTTCC-3'。结果采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法^[10]分析。

1.2.6 Western blot检测: 细胞经冰冷PBS冲洗, 加入预冷的细胞裂解液溶解, 冰上静置30 min

后, 于4 $^{\circ}$ C、12000 g 离心20 min, 收集上清。采用Bradford法分析定量后调整蛋白浓度一致。取等量蛋白加入2 \times SDS上样缓冲液, 煮沸变性5 min。取60 μ g总蛋白质经10%SDS-PAGE电泳分离并转移至PVDF膜。室温5%脱脂奶粉封闭1 h, 加入兔抗人TrkB和PLC- γ 1一抗(1:1000)4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST洗涤3次后, 加入辣根过氧化物酶(horse reddish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔二抗(1:8000), 37 $^{\circ}$ C孵育2 h, TBST洗涤3次后, ECL发光法显影。以目的条带与内参 β -actin相对灰度值表示其表达水平。

统计学处理 采用SPSS18.0进行统计学分析, 实验数据用mean \pm SD表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BDNF对ECa9706细胞增殖的影响 如图1A所示, 浓度为10-100 ng/mL的BDNF对细胞体外增殖有明显的促进作用, 细胞增殖率呈剂量依赖性增高, 与0 ng/mL组相比差异有统计学意义($P<0.05$), 其中100 ng/mL时细胞增殖率高达296%。加入TrkB拮抗剂K252a预处理后, 100 ng/mL组细胞增殖率显著下降($P<0.001$),

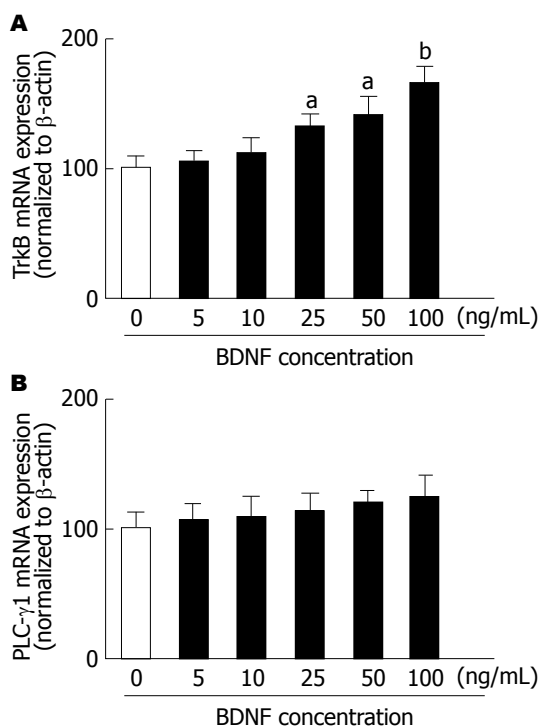


图2 BDNF对ECa9706细胞TrkB、PLC-γ1的mRNA表达的影响。A: 不同浓度BDNF对ECa9706细胞TrkB的mRNA表达的影响; B: 不同浓度BDNF对ECa9706细胞PLC-γ1的mRNA表达的影响。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs BDNF(0 ng/mL)组。BDNF: 脑源性神经生长因子; TrkB: 酪氨酸激酶受体B; PLC: 磷脂酶C。

但对0 ng/mL组无明显影响(图1C)。

2.2 BDNF对ECa9706细胞迁移的影响 如图1B所示, BDNF浓度>50 ng/mL时细胞迁移能力显著增强, 与0 ng/mL组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。浓度低于50 ng/mL时对细胞迁移无显著影响。K252a预处理组细胞迁移率显著下降, 与100 ng/mL组相比差异有统计学意义($P < 0.01$), 但对0 ng/mL组无明显影响(图1D)。

2.3 BDNF对ECa9706细胞TrkB、PLC-γ1的mRNA表达的影响 如图2所示, BDNF浓度为25-100 ng/mL时可显著提高TrkB的mRNA表达水平, 与0 ng/mL组相比差异有统计学意义($P < 0.05$), 但对PLC-γ1的mRNA表达无明显影响。

2.4 BDNF对ECa9706细胞TrkB、PLC-γ1的蛋白表达的影响 如图3所示, BDNF浓度为25-100 ng/mL时可显著提高TrkB和PLC-γ1的蛋白表达水平, 与0 ng/mL组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

食管癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其死亡率占常见癌症总死亡率的1/4。食管癌以食

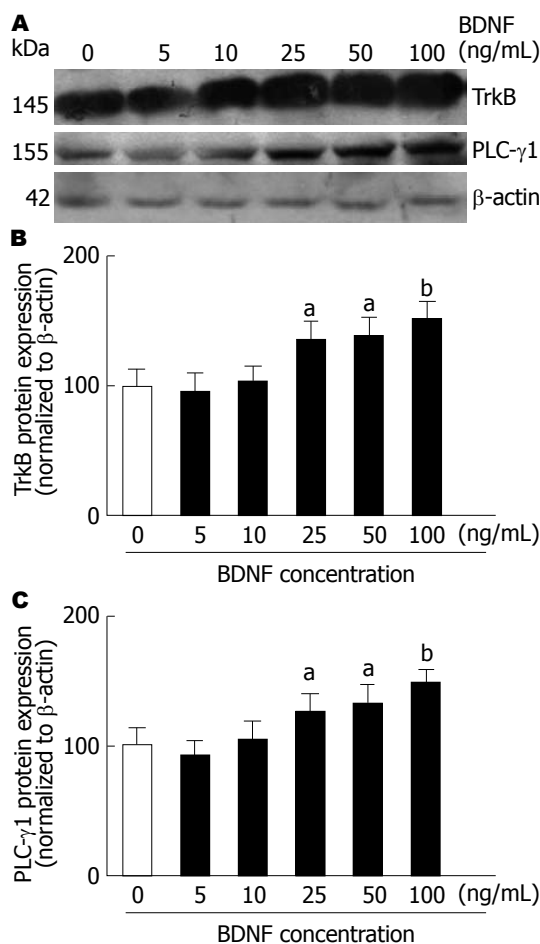


图3 BDNF对ECa9706细胞TrkB、PLC-γ1蛋白表达的影响。A: Western blot检测TrkB、PLC-γ1的蛋白表达; B: 不同浓度BDNF对ECa9706细胞TrkB蛋白表达的影响; C: 不同浓度BDNF对ECa9706细胞PLC-γ1蛋白表达的影响。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs BDNF(0 ng/mL)组。BDNF: 脑源性神经生长因子; TrkB: 酪氨酸激酶受体B; PLC: 磷脂酶C。

管鳞状上皮癌为主, 临床上主要表现为进行性吞咽困难, 并伴有咽下困难、食物反流等症状, 严重影响患者的身体健康。目前认为, 食管癌细胞的浸润和转移是临床治疗失败的主要原因, 因此, 明确食管癌细胞转移的确切机制是提高治疗效率、改善患者预后的关键。

肿瘤的浸润和转移是肿瘤细胞与周围环境不断相互作用的复杂过程, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在内的多种生长因子参与了该过程。肿瘤细胞通常并行着神经进行转移, 原因可能在于神经束阻力相对较小, 而神经生长因子可能也参与了肿瘤的转移过程。BDNF属于神经生长因子家族成员之一, 是继神经生长因子(nerve growth factor, NGF)之后发现的第二个神经营养因子, 在神经细胞的生长发育、损伤修复中具有重要作用。BDNF通过其受体

创新点

本研究在体外实验中证明了BDNF可促进食管癌细胞的增殖和迁移能力, 同时诱导TrkB和磷脂酶C(phospholipase C, PLC)-γ1的表达, 提示BDNF/TrkB/PLC-γ1通路在食管癌浸润转移中具有重要意义。

应用要点

进一步深入研究BDNF/TrkB/PLC- γ 1通路在食管癌中的确切机制, 选择性阻断其关键环节可能成为提高疗效、改善预后的有效途径。

TrkB介导生物学功能。TrkB是由原癌基因 trk 编码的神经生长因子受体家族成员之一, 通过受体二聚体化以及胞内激酶区特异性酪氨酸残基磷酸化而激活, 介导胞内信号的转导。近来研究^[11-16]表明, BDNF-TrkB通路不仅在神经发育和功能维持中具有重要作用, 还与多种恶性肿瘤密切相关。在包括神经母细胞瘤以及肾癌、肝癌、肺癌、胃癌等非神经瘤中均发现了BDNF和TrkB的过度表达。郭大伟等^[17]发现干扰BDNF表达可降低人肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞侵袭能力, 提示BDNF信号可能成为阻断HCC进展的新靶点。徐光辉等^[18]的研究发现食管癌与神经之间相互促进, 食管癌细胞可以导向神经轴突向其生长, 而神经也对食管癌细胞的增殖、浸润具有导向作用, 使食管癌细胞沿着神经进行转移, 而且在食管癌细胞中也发现了NGF和BDNF的表达。Tsunoda等^[19]已经证实NGF在食管癌患者组织中表达显著高于癌旁组织, 提示癌细胞可能通过分泌NGF诱导神经向其生长, 然而对神经生长具有显著作用的BDNF既然也在食管癌细胞系中表达, 那么是否BDNF也介导了神经导向及肿瘤神经节浸润呢? 目前尚无研究报道。本研究发现, 外源性BDNF可显著增强ECa9706细胞的增殖和迁移能力, 表明BDNF可能涉及了食管癌细胞的增殖和转移, 而该作用可被TrkB抑制剂K252a所阻断, 也表明了BDNF诱导食管癌细胞增殖和转移的作用是通过TrkB所介导的。另外, 本研究还发现BDNF可显著提高ECa9706细胞中TrkB的mRNA和蛋白表达, 表明BDNF/TrkB信号通路的激活, 而由该通路介导的生物学效应也显著增强。

BDNF/TrkB通路主要通过3条下游信号介导其生物学效应, 包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K/Akt)和PLC途径^[20-22]。PLC分为 β 、 γ 、 δ 三型, 每型又分多种亚型。PLC- γ 1亚型是以生长因子受体为中心的多级蛋白质复合物中的重要成员, PLC- γ 1活化后可以催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)分解成三磷酸肌醇(inositol trisphosphate, IP3)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG), 后者作为第二信使在细胞内传递其效应^[23]。研究^[24-29]表明, PLC- γ 1在乳腺癌、结肠

癌、前列腺癌、卵巢癌等均高度表达, 其过量表达可引起肿瘤发生、浸润和转移, 提示PLC- γ 1在肿瘤发生和发展中具有关键作用。在最新的研究^[30]中发现靶向抑制PLC- γ 1可能是预防乳腺癌转移的有效途径。在司富春等^[31]的研究中发现, PLC- γ 1在食管癌组织中高度表达, 提示PLC- γ 1可能也涉及食管癌的浸润和转移。本研究中发现BDNF可诱导PLC- γ 1的蛋白表达上调, 表明BDNF通过上调TrkB的表达, 进而激活下游PLC- γ 1信号途径。

总之, 本研究初步在体外实验中证明了外源性的BDNF可促进食管癌细胞的体外增殖和迁移能力, 同时诱导TrkB和PLC- γ 1的表达上调, 提示BDNF/TrkB/PLC- γ 1通路在食管癌浸润转移中具有重要意义, 提示了食管癌术后预后较差可能与内源性分泌BDNF所介导的效应有关, 而进一步深入研究BDNF-TrkB/PLC- γ 1通路在食管癌中的确切机制, 选择性阻断其关键环节可能成为提高疗效、改善预后的有效途径。

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. *医学综述* 2014; 20: 429-431
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009. *Chin J Cancer* 2013; 32: 106-112 [PMID: 23452393 DOI: 10.5732/cjc.013.10018]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
- Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1276-1299 [PMID: 12953083 DOI: 10.1093/jnci/djg040]
- 赵萌, 张而立, 贾晓青. BDNF-TrkB信号传导通路在肝癌中的作用研究进展. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 730-733
- 孙春艳, 胡豫, 吴涛, 王雅丹, 何文娟. 脑源性神经生长因子及其受体在恶性黑色素瘤细胞中的表达及意义. *中华内科杂志* 2005; 44: 906-909
- Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, Meeusen R. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2014 Dec 18. [Epub ahead of print] [PMID: 25519921 DOI:

- 10.1517/14728222.2014.994506]
- 9 Lawn S, Krishna N, Pisklakova A, Qu X, Fenstermacher DA, Fournier M, Vrionis FD, Tran N, Chan JA, Kenchappa RS, Forsyth PA. Neurotrophin Signaling via TrkB and TrkC Receptors Promotes the Growth of Brain Tumor-initiating Cells. *J Biol Chem* 2015; 290: 3814-3824 [PMID: 25538243 DOI: 10.1074/jbc.M114.599373]
- 10 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]
- 11 Brodeur GM, Nakagawara A, Yamashiro DJ, Ikegaki N, Liu XG, Azar CG, Lee CP, Evans AE. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *J Neurooncol* 1997; 31: 49-55 [PMID: 9049830]
- 12 Pearse RN, Swendeman SL, Li Y, Rafii D, Hempstead BL. A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood* 2005; 105: 4429-4436 [PMID: 15657181 DOI: 10.1182/blood-2004-08-3096]
- 13 Yang ZF, Ho DW, Lam CT, Luk JM, Lum CT, Yu WC, Poon RT, Fan ST. Identification of brain-derived neurotrophic factor as a novel functional protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 219-225 [PMID: 15665298]
- 14 Lin CY, Hung SY, Chen HT, Tsou HK, Fong YC, Wang SW, Tang CH. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 91: 522-533 [PMID: 25150213 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.008]
- 15 Tomotsuka N, Kaku R, Obata N, Matsuoka Y, Kanzaki H, Taniguchi A, Muto N, Omiya H, Itano Y, Sato T, Ichikawa H, Mizobuchi S, Morimatsu H. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion of the rat bone cancer pain model. *J Pain Res* 2014; 7: 415-423 [PMID: 25050075 DOI: 10.2147/JPR.S63527]
- 16 Huth L, Rose M, Kloubert V, Winkens W, Schlensog M, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E. BDNF is associated with SFRP1 expression in luminal and basal-like breast cancer cell lines and primary breast cancer tissues: a novel role in tumor suppression? *PLoS One* 2014; 9: e102558 [PMID: 25036590 DOI: 10.1371/journal.pone.0102558]
- 17 郭大伟, 姜晓峰, 孙文郁, 朱磊, 张弘彬, 侯学志, 梁健. 干扰BDNF表达对97-H细胞侵袭影响及其机制的探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2012; 19: 1295-1307
- 18 徐光辉, 丰帆, 赵国宏, 康建琴, 杨学文, 陈康, 郭勇, 张洪伟. 食管癌对神经生长及导向作用的研究. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 70-74
- 19 Tsunoda S, Okumura T, Ito T, Mori Y, Soma T, Watanabe G, Kaganai J, Itami A, Sakai Y, Shimada Y. Significance of nerve growth factor overexpression and its autocrine loop in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95: 322-330 [PMID: 16832412 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603255]
- 20 Schramm A, Schulte JH, Astrahantseff K, Apostolov O, Limpt Vv, Sieverts H, Kuhfittig-Kulle S, Pfeiffer P, Versteeg R, Eggert A. Biological effects of TrkA and TrkB receptor signaling in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2005; 228: 143-153 [PMID: 15921851 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.02.051]
- 21 Eggert A, Ikegaki N, Liu XG, Brodeur GM. Prognostic and biological role of neurotrophin-receptor TrkA and TrkB in neuroblastoma. *Klin Padiatr* 2000; 212: 200-205 [PMID: 10994551 DOI: 10.1055/s-2000-9677]
- 22 Sugimoto T, Kuroda H, Horii Y, Moritake H, Tanaka T, Hattori S. Signal transduction pathways through TRK-A and TRK-B receptors in human neuroblastoma cells. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 152-160 [PMID: 11223544 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01077.x]
- 23 Zhu D, Tan Y, Yang X, Qiao J, Yu C, Wang L, Li J, Zhang Z, Zhong L. Phospholipase C gamma 1 is a potential prognostic biomarker for patients with locally advanced and resectable oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 1418-1426 [PMID: 25085076 DOI: 10.1016/j.ijom.2014.07.001]
- 24 Piccolo E, Innominato PF, Mariggio MA, Maffucci T, Iacobelli S, Falasca M. The mechanism involved in the regulation of phospholipase Cgamma1 activity in cell migration. *Oncogene* 2002; 21: 6520-6529 [PMID: 12226755 DOI: 10.1038/sj.onc.1205821]
- 25 Wells A, Grandis JR. Phospholipase C-gamma1 in tumor progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 285-290 [PMID: 12856715]
- 26 Andruska N, Zheng X, Yang X, Helferich WG, Shapiro DJ. Anticipatory estrogen activation of the unfolded protein response is linked to cell proliferation and poor survival in estrogen receptor α -positive breast cancer. *Oncogene* 2014 Sep 29. [Epub ahead of print][PMID: 25263449 DOI: 10.1038/onc.2014.292]
- 27 Drzewiecka H, Jagodzinski PP. Trichostatin A reduced phospholipase C gamma-1 transcript and protein contents in MCF-7 breast cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2012; 66: 1-5 [PMID: 22257695 DOI: 10.1016/j.biopha.2011.09.005]
- 28 Belouche-Babari M, Peak JC, Jackson LE, Tiet MY, Leach MO, Eccles SA. Changes in choline metabolism as potential biomarkers of phospholipase C{gamma}1 inhibition in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1305-1311 [PMID: 19417158 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0039]
- 29 Davies G, Martin TA, Ye L, Lewis-Russell JM, Mason MD, Jiang WG. Phospholipase-C gamma-1 (PLCgamma-1) is critical in hepatocyte growth factor induced in vitro invasion and migration without affecting the growth of prostate cancer cells. *Urol Oncol* 2008; 26: 386-391 [PMID: 18367108 DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.06.003]
- 30 Lattanzio R, Marchisio M, La Sorda R, Tinari N, Falasca M, Alberti S, Miscia S, Ercolani C, Di Benedetto A, Perracchio L, Melucci E, Iacobelli S, Mottollese M, Natali PG, Piantelli M. Overexpression of activated phospholipase C γ 1 is a risk factor for distant metastases in T1-T2, N0 breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2013; 132: 1022-1031 [PMID: 22847294 DOI: 10.1002/ijc.27751]
- 31 司富春, 陈玉龙. 启膈散及其拆方对食管癌细胞Eca109 PLC- γ 1介导的细胞信号转导的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2583-2588

同行评价

本文较为新颖, 具备一定的文献研究证据支持, 理论的逻辑性也较强. 研究设计较为合理, 指标选择也较为恰当, 数据可信.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



枳实含药血清对大鼠胃窦平滑肌细胞收缩效应及细胞内钙离子浓度、钙调蛋白表达的影响

李东鑫, 凌江红, 王煜姣, Akarayosapong Pichamon, 宁海恩, 张智, 刘培凤

■背景资料

胃动力障碍疾病是临床常见胃肠道疾病之一, 是以胃肠运动异常、出现胃平滑肌收缩下降、张力低的一系列疾病, 中药枳实在促胃动力方面研究前人已经做过许多报道, 但其具体的促胃动力机制还不十分明确, 而在 Ca^{2+} 及钙调蛋白分子水平的研究还未有相关报道.

李东鑫, 凌江红, 王煜姣, Akarayosapong Pichamon, 宁海恩, 张智, 刘培凤, 广西医科大学第一附属医院中医科广西壮族自区南宁市 530021

李东鑫, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗临床消化系统疾病的研究.

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019139

广西中医药民族医药继承创新工程攻关课题基金资助项目, No. GZGG13-04

广西高校科学技术研究重点项目基金资助项目, No. 2013ZD013

作者贡献分布: 此课题由凌江红设计; 实验研究过程由凌江红指导, 李东鑫、凌江红、王煜姣、Akarayosapong Pichamon、宁海恩、张智及刘培凤共同操作完成; 研究所用试剂由凌江红提供; 论文写作由凌江红与李东鑫完成.

通讯作者: 凌江红, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院中医科. 459183870@qq.com

电话: 0771-5356515

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

National Minority Medicine, No. GZGG13-04; Guangxi Science and Technology Research Fund for Colleges and Universities, No. 2013ZD013

Correspondence to: Jiang-Hong Ling, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 459183870@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To observe the effect of drug-containing serum of single herb immature bitter orange on cell contraction, intracellular Ca^{2+} concentration and calmodulin expression in rat antral smooth muscle cells.

METHODS: Rat drug-containing serum of immature bitter orange was prepared using the routine method. The drug-containing serum was divided into different concentration groups (10%, 20%, and 50% drug-containing serum), and normal serum was used as a blank control. Antral smooth muscle cells were extracted using enzymatic method and cultured. The effect of each group of serum on antral smooth muscle cell contraction was observed under an inverted microscope. The changes of intracellular Ca^{2+} concentration in the antral smooth muscle cells were tested using confocal laser scanning microscopy. Calmodulin expression in antral smooth muscle cells was detected using immunohistochemical method.

RESULTS: The effect of drug-containing serum of immature bitter orange on antral smooth muscle cell contraction and intracellular Ca^{2+}

Effect of drug-containing serum of immature bitter orange on cell contraction, intracellular Ca^{2+} concentration and calmodulin expression in rat antral smooth muscle cells

Dong-Xin Li, Jiang-Hong Ling, Yu-Jiao Wang, Akarayosapong Pichamon, Hai-En Ning, Zhi Zhang, Pei-Feng Liu

Dong-Xin Li, Jiang-Hong Ling, Yu-Jiao Wang, Akarayosapong Pichamon, Hai-En Ning, Zhi Zhang, Pei-Feng Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFAA019139; Guangxi Research Fund for Inheritance and Innovation Projects of Chinese

■同行评议者

唐文富, 教授, 主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科

fluorescence intensity was dose-dependent. Cell contraction and intracellular Ca^{2+} fluorescence intensity increased with the increase of drug concentration ($P < 0.05$). Antral smooth muscle cell contraction and intracellular Ca^{2+} fluorescence intensity differed significantly between the 20% and 50% drug-containing serum groups and the blank control group ($P < 0.05$). Antral smooth muscle intracellular calmodulin expression differed significantly between the 50% drug-containing serum group and the blank control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The drug-containing serum of immature bitter orange can promote antral smooth muscle cell contraction possibly *via* mechanism related to the increase of intracellular Ca^{2+} concentration and the modulation of calmodulin expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immature bitter orange; Drug-containing serum; Smooth muscle cell; Ca^{2+} ; Calmodulin

Li DX, Ling JH, Wang YJ, Pichamon A, Ning HE, Zhang Z, Liu PF. Effect of drug-containing serum of immature bitter orange on cell contraction, intracellular Ca^{2+} concentration and calmodulin expression in rat antral smooth muscle cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1224-1230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1224.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1224>

摘要

目的: 观察单味中药枳实含药血清对大鼠胃窦平滑肌细胞收缩效应及细胞内 Ca^{2+} 、钙调蛋白表达的影响。

方法: 按照血清药理学通法制备大鼠枳实含药血清, 将血清分为枳实组(10%、20%、50%枳实含药血清)、空白血清对照组, 酶解法提取胃窦平滑肌细胞并进行培养, 倒置显微镜下观察各组对胃窦平滑肌细胞收缩效应, 激光共聚焦显微镜技术检测各组加药前后胃窦平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度变化, 免疫组织化学方法观察各组对胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白的表达。

结果: 10%、20%、50%枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞收缩及细胞内 Ca^{2+} 荧光强度的影响呈药物剂量依赖关系, 细胞收缩、细胞内 Ca^{2+} 荧光强度随药物浓度的增高而增强($P < 0.05$), 20%、50%枳实含药血清与空白

血清对照组对胃窦平滑肌细胞收缩、细胞内 Ca^{2+} 荧光强度差异有统计学意义($P < 0.05$), 50%枳实组与空白血清对照组对胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 枳实含药血清可以促进胃窦平滑肌细胞收缩, 其机制可能与增加细胞内 Ca^{2+} 浓度、调节钙调蛋白的表达有关。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 枳实; 含药血清; 平滑肌细胞; 钙离子; 钙调蛋白

核心提示: 10%、20%、50%枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞的收缩及其对细胞内 Ca^{2+} 荧光强度的影响呈对应关系, 50%枳实含药血清可增强胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白的表达, 这提示着枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞的收缩、细胞内 Ca^{2+} 变化、钙调蛋白的表达有着相关性。

李东鑫, 凌江红, 王煜姣, Akarayosapong Pichamon, 宁海恩, 张智, 刘培凤. 枳实含药血清对大鼠胃窦平滑肌细胞收缩效应及细胞内钙离子浓度、钙调蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1224-1230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1224.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1224>

0 引言

枳实是一种重要的理气药, 归脾、胃经, 具有破气消积、化痰散痞的作用, 用于积滞内停、痞满胀痛、泻痢后重、大便不通、痰滞气阻胸痹、结胸、胃下垂^[1]等症。枳实的破气作用较强, 临床上常与其他药物组方, 如“枳实消痞丸”、“枳实导滞丸”、“枳术丸”等^[2-5], 对胃肠运动功能障碍有良好的调整作用。有研究^[6]证实枳实含药血清对大鼠胃肠平滑肌条有兴奋作用。胃肠平滑肌的收缩活动与胞内 Ca^{2+} 浓度变化密切相关, 而调控细胞内 Ca^{2+} 释放也是调控平滑肌舒缩活动的有效途径^[7]。钙调蛋白是一种广泛存在于生物体的 Ca^{2+} 结合蛋白, 钙调蛋白能与 Ca^{2+} 结合, 形成有活性的 Ca^{2+} , 并能与靶蛋白相互作用产生一系列的生理效应使平滑肌收缩^[8]。本研究将从细胞水平进一步证实枳实的促胃动力作用, 并基于钙离子的变化及钙调蛋白的表达来探讨其作用机制。

■ 研究前沿

近年来对枳实组方用药促胃肠动力的药理药效及枳实成分提取的研究较多, 对单味枳实的促胃肠动力机制研究较欠缺, 许多涉及细胞分子水平的研究还待解决。

■ 相关报道

杨秀丽就有关枳实在胃肠动力方面机制的报道, 枳实对胃肠的作用因动物种属和功能状态不同而异, 其作用机制与胆囊收缩素(CCK)、生长抑素(SS)、H1受、P物质等都有着相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 枳实、吗丁啉均由广西医科大学第一附属医院药房提供。50只SPF级SD大鼠购自广西医科大学实验动物中心。II型胶原酶购自美国GIBCO公司; M199培养液购自美国Hyclone公司; 青霉素-链霉素溶液、0.25%胰酶+0.02%EDTA、D-Hanks液购自杭州吉诺生物医药技术有限公司; 胎牛血清购自美国SCIENCELL公司; 水合氯醛、25%戊二醛购自成都科龙试剂公司; Fluo-3-AM购自北京泛博生物化学有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物含药血清的制备与血清分组: 按文献[9,10]制备含药血清, 取SD大鼠18只, 雌雄不限, 用简单随机分组法分为枳实组、空白血清对照组, 分别予枳实煎液[(按成人60 kg/人)临床用药量的10倍, 按1:5容积比, 用蒸馏水浸泡30 min, 煎煮2次(30 min/次)后, 过滤, 去渣取汁, 合并滤液加热蒸发, 制成1.015 kg/L水煎浓缩液, 4℃保存备用]、生理盐水灌胃, 灌胃量1.5 mL/100 g, 2次/d, 间隔12 h, 共3 d; 于末次灌胃后1 h后10%水合氯醛腹腔麻醉, 从腹主动脉取血, 置真空采血管室温下静置至有血清析出, 3000 r/min离心20 min, 分离血清, 同组血清混合后, 置于56℃水浴中灭活30 min, 用0.22 μm微孔滤膜过滤除菌, 置-20℃保存备用。假设所提取的枳实含药血清浓度为100%, 用胎牛血清稀释成10%、20%、50%的枳实含药血清浓度(如10%的枳实组配置: 10 mL枳实含药血清+90 mL胎牛血清)。

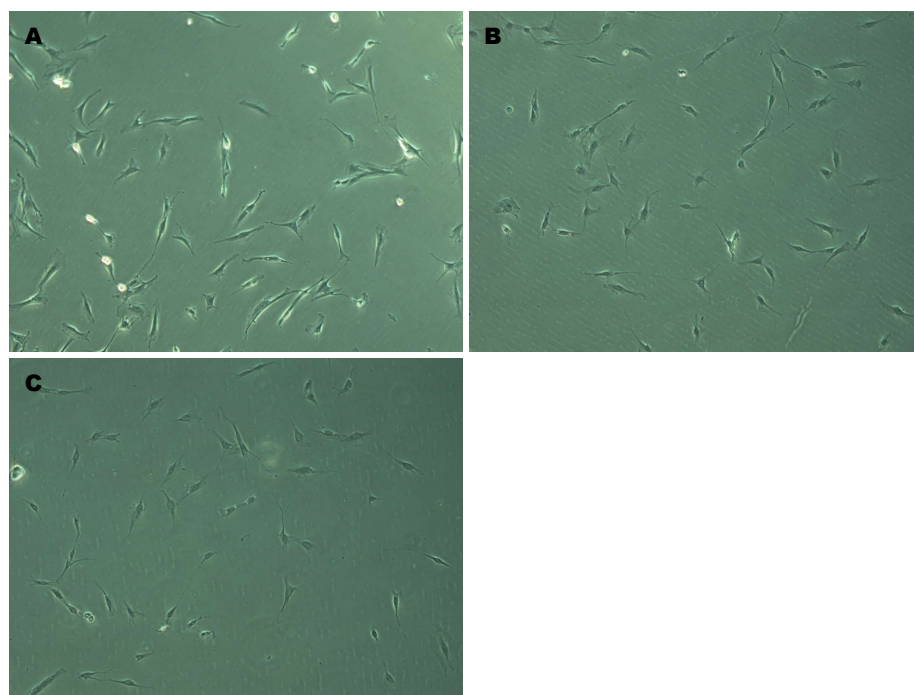
1.2.2 胃平滑肌细胞的提取及培养: 参考相关文献[11,12]中的SD大鼠胃窦平滑肌细胞的分离方法并进行适当调整, 取SD大鼠2只, 雌雄不限, 禁食8 h, 不禁水, 用10%水合氯醛腹腔麻醉, 开腹取胃窦, 所取胃窦长约3 cm, 行胃小弯切开, 用D-Hanks液冲洗3次, 在解剖显微镜下行胃黏膜层的剥离, 剩下的肌条切成0.1 cm×0.1 cm大小的条块。取到的肌条放入含有II型胶原酶(用不含血清的M199配成1.3 mg/mL)的消化液中, 在37℃水浴箱消化30 min, 消化后再离心1000 r/min、5 min, 用D-Hanks液重悬沉淀, 吹打10 min, 再1000 r/min离心5 min, 吸去D-Hanks液, 加入培养基(含有M199, 100 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素, 20%胎牛血清), 吹打均匀后, 用200目筛网过滤后形成细胞悬液,

分装到细胞培养瓶中培养, 每瓶约4 mL细胞悬液, 放入37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养。每隔3 d换液1次, 倒置显微镜下观察细胞生长情况。待细胞达到80%时, 经胰蛋白酶消化传代^[13]。当细胞生长稳定后, 用血球计数板计数细胞数在1×10⁵/mL左右, 台盼蓝染色确定细胞活力在80%左右时可用于检测。

1.2.3 枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞收缩效应的影响: 将上述符合要求的细胞加入24孔培养板中, 每个孔250 mL细胞悬液, 平均分为5组, 每组4个孔, 待细胞贴壁后, 分别加入10%枳实组、20%枳实组、50%枳实组、空白血清对照组, 每个孔板加入50 μL含药血清, 反应1 min后, 加入2.5%的戊二醛固定, 后放入倒置显微镜下观察细胞并拍照。后用Image-Pro Plus 6.0测量不同组的胃窦平滑肌细胞的长轴变化。

1.2.4 枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞内Ca²⁺浓度的影响: 将培养稳定的平滑肌细胞制成细胞悬液加入培养皿中, 平均分为5组, 置于37℃恒温箱待细胞贴壁后经D-Hanks液清洗, 在避光的情况下加入0.1 mL(10 μmol/L, 含有5 μL/mL的Pluronic F-127)Fluo-3-AM标记细胞内Ca²⁺, 于37℃恒温箱中避光孵育60 min, 再经D-Hanks液清洗后, 在激光共聚焦显微镜下上机检测。测定时将培养皿置于载物台上, 寻找最佳视野, 分别加入上述5组配置好的含药血清, 动态扫描细胞内Ca²⁺荧光强度(fluorescent intensity, FI)的变化, 用FI平均变化值来间接反映细胞内游离Ca²⁺浓度的相对水平。先检测加药前的FI值(静息值), 加药物后再次测量FI值(峰值), 峰高(ΔFI) = 峰值-静息值, 代表药物引起的FI变化值^[14], 细胞荧光强度使用自带软件NIS测定。

1.2.5 免疫组织化学方法观察各组胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白的表达: 将培养稳定的细胞种于24孔板中的细胞爬片内, 平均分为4组, 每组6个孔, 当细胞贴壁稳定后, 分别加入上述4组含药血清, 每个孔板加入50 μL含药血清, 反应2 min后, 加入冰冻甲醇固定10 min, 5%脱脂奶粉封闭10 min, 加入一抗(calmodulin antibody 1:50), 4℃冰箱孵育过夜, PBS液冲洗3遍, 加入结合荧光素山羊抗兔IgG抗体(1:100)标记二抗, 37℃培养箱孵育1 h, 抗淬灭封片液封片后置荧光显微镜下观察并拍照。设每一组中留1孔不加一抗仅加二抗孵育的样本作阴性对照。以胞浆着色为染色阳性细胞。免疫组织化学结



创新亮点

本实验通过制备枳实含药血清, 通过观察枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞收缩效应, 再从其对细胞内钙离子浓度、钙调蛋白表达的影响探讨枳实的促胃动力机制。

图 1 胃窦平滑肌细胞的收缩变化($\times 100$)。A: 10%枳实组; B: 20%枳实组; C: 50%枳实组。

表 1 各组大鼠胃窦平滑肌细胞收缩效应的比较 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	加药后细胞的长度(μm)	细胞收缩百分比(%)
空白血清对照组	60.38 \pm 10.33	—
10%枳实组	59.34 \pm 9.40	1.51 \pm 2.20
20%枳实组	51.55 \pm 7.85 ^{bd}	14.36 \pm 1.90
50%枳实组	41.62 \pm 7.89 ^{bdf}	31.25 \pm 1.47

^b $P < 0.01$ vs 空白血清对照组; ^d $P < 0.01$ vs 10%枳实组; ^f $P < 0.01$ vs 20%枳实组。

果根据染色阳性细胞数和染色强度分别评分。以随机15个100倍视野阳性细胞数所占百分比打分: 0分为阳性细胞数 $\leq 5\%$, 1分为阳性细胞数占6%-25%, 2分为阳性细胞数占26%-50%, 3分为阳性细胞数占51%-75%, 4分为阳性细胞数 $> 75\%$; 染色强度: 0分无染色, 1分淡绿色, 2分绿色, 3分深绿色。两者乘积 > 1 分为阳性, ≤ 1 分为阴性^[15]。

统计学处理 完全随机设计两样本比较的 t 检验分析各组之间对胃窦平滑肌细胞收缩效应及对细胞内钙离子浓度影响的差异, 完全随机设计四格表资料 χ^2 检验分析各组对钙调蛋白表达的差异, 数据采用SPSS16.0统计软件包进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 枳实含药血清对胃窦大鼠胃平滑肌细胞收

缩效应的影响 10%、20%、50%枳实组对胃窦平滑肌细胞收缩的影响呈药物剂量依赖关系, 细胞收缩随药物浓度的增高而增强, 20%枳实组、50%枳实组与空白血清对照组对胃窦平滑肌细胞收缩比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1, 图1)。

2.2 枳实含药血清对大鼠胃窦平滑肌细胞内总 Ca^{2+} 的影响 10%、20%、50%的枳实含药血清对细胞内 Ca^{2+} 荧光强度呈药物剂量依赖关系, 细胞内 Ca^{2+} 荧光强度随剂量的增加而增强, 50%枳实组对细胞内 Ca^{2+} 荧光强度影响最大, 20%枳实组与空白血清对照组对细胞内 Ca^{2+} 荧光强度比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 50%枳实组与空白血清对照组对细胞内 Ca^{2+} 荧光强度比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表2, 图2)。

2.3 胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白表达水平 10%、20%、50%的枳实含药血清对大鼠胃

应用要点

钙离子、钙调蛋白与平滑肌的收缩有着密切相关, 本研究证实枳实促胃动力机制可能与此相关, 并对枳实的临床用药可以提供相应的理论依据。

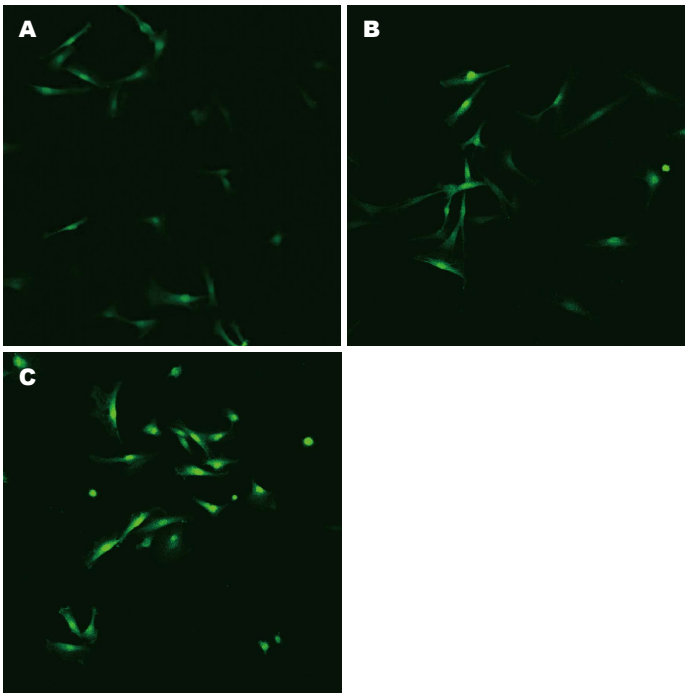


图 2 平滑肌细胞内Ca²⁺的荧光强度(×200). A: 10%枳实组; B: 20%枳实组; C: 50%枳实组.

表 2 各组胃窦平滑肌细胞内总Ca²⁺的变化 (n = 10, mean ± SD, a.u)

分组	峰高
空白血清对照组	756.07 ± 276.03
10%枳实组	878.19 ± 561.37
20%枳实组	1205.98 ± 251.94 ^{ac}
50%枳实组	1475.07 ± 280.42 ^{bde}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 空白血清对照组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 10%枳实组; ^eP<0.05 vs 20%枳实组.

窦平滑肌细胞内钙调蛋白表达阳性率分别为40.0%、53.3%、86.7%, 随着血清中枳实浓度的增加, 阳性率增加. 统计学比较中只有空白血清对照组与50%枳实组的比较差异有统计学意义(P<0.05)(表3, 图3).

3 讨论

枳实行滞降泄力强, 长于破滞气、行痰湿、消积滞、除痞满, 为胃肠气分药, 在治疗胃肠疾病的经验由来已久, 《名医别录》中枳实有“降胸胁痰癖, 逐停水, 破结实, 消胀满……胁风痛, 安胃气, 止溏泄”的记载. 前人在动物实验中发现枳实煎液可明显提高小鼠小肠碳末推进率^[16,17], 能改善功能性消化不良大鼠的胃排空^[18-20], 可增加兔离体胃底平滑肌条的张力^[21], 枳实厚朴提取液能显著改善左旋精氨酸所致的大鼠胃动力障碍^[22]. 本研究结果显示

20%、50%浓度的枳实含药血清与空白血清对照组相比能增加胃窦平滑肌细胞的收缩, 本研究从细胞水平上进一步证实了枳实的促胃动力作用.

有相关研究^[23,24]证实枳实促胃动力作用机制可能与P物质、下丘脑内的胆囊收缩素与生长抑素等有关, 而具体的机制还未十分明确. 在胃肠平滑肌收缩与舒张的信号转导机制中, 细胞内游离Ca²⁺作为一种重要的第二信使广泛的参与细胞的运动、分泌、代谢和分化等多种细胞功能活动的调节, 平滑肌的收缩变化跟胞外Ca²⁺内流、细胞内Ca²⁺的释放密切相关, 高浓度Ca²⁺可引起平滑肌收缩, 低浓度的Ca²⁺可引起平滑肌舒张^[25]. 本研究中结果显示低中高浓度的枳实含药血清对胃窦平滑肌细胞收缩及细胞内Ca²⁺荧光强度的影响呈药物剂量依赖关系, 细胞收缩、细胞内Ca²⁺荧光强度随药物浓度的增高而增强, 枳实含药血清对平滑肌细胞的收缩效应可能跟增加细胞内Ca²⁺浓度有关, 实验中所用的细胞缓冲液是无钙的D-Hanks液, 结合上述理论我们可以推断枳实含药血清促进胃窦平滑肌细胞的收缩可能是通过调节细胞内钙库Ca²⁺的释放增加细胞内Ca²⁺浓度来完成的. 关于细胞内钙库Ca²⁺的释放, 胞内存在两种钙释放通道, 肌醇三磷酸(IP3)和RYP(ryanodine)受体通道, 将Ca²⁺从钙库中释放出来^[26]. 钙调蛋白是细胞内Ca²⁺信号

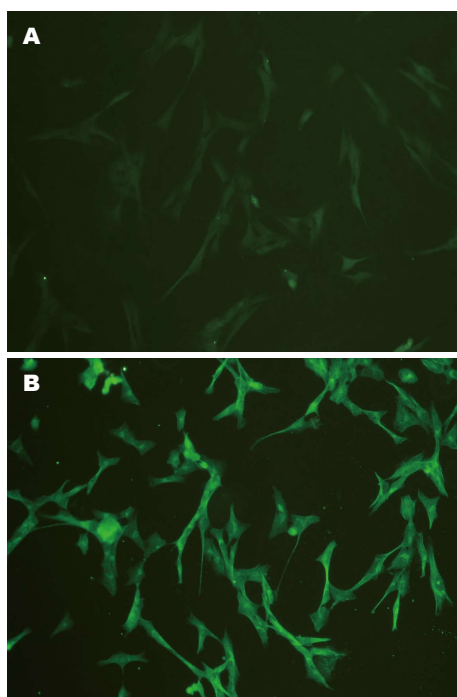


图 3 各组对平滑肌细胞内钙调蛋白的表达($\times 200$)。A: 空白血清对照组; B: 50%枳实组。

传导途径中的主要信号转导分子, 介导调控由 Ca^{2+} 引起的一系列生理生化反应, 参与并调节细胞的增生、分化、运动等基本代谢过程^[27]。当细胞内 Ca^{2+} 浓度增高时, 通过一系列的反应使钙调蛋白结合蛋白磷酸化, 肌丝滑行使平滑肌细胞收缩^[28-30]。有研究^[31]证实钙调蛋白可能参与IP3协调的 Ca^{2+} 从钙池的释放, 本研究中结果显示50%枳实组对胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白表达最明显, 基于上述分析, 枳实含药血清可能通过调节钙调蛋白的表达、平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增加来参与胃窦平滑肌细胞的收缩。其具体的促胃动力机制还需进一步从IP3通道的分子水平来研究。总之, 枳实对胃肠运动调节的机制是个十分复杂的过程, 本研究在枳实促胃动力机制的方面提供了一些研究方向, 为做下一步的研究奠定了基础。

4 参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 1部. 北京: 化学工业出版社, 2005; 172
- 2 何新华. 枳实消痞丸加减治疗功能性消化不良47例临床观察. 当代医学 2013; 5: 155-156
- 3 杨开来. 加味枳实消痞汤治疗糖尿病胃轻瘫60例. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 33-34
- 4 李媛, 董乃娥, 郭玉成. 枳实导滞丸对小鼠胃排空和小肠推进的影响. 承德医学院学报 2008; 25: 212-213
- 5 陈建永, 邱建荣, 潘锋, 丁勇. 枳实丸加减治疗胃食管反流病的临床观察. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 25-27

表 3 各组胃窦平滑肌细胞内钙调蛋白的表达

分组	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
空白血清对照组	5	10	33.3
10%枳实组	6	9	40.0
20%枳实组	8	7	53.3
50%枳实组	13	2	86.7 ^a

^a $P < 0.05$ vs 空白血清对照组。

同行评价

本文有一定的理论指导价值。

- 6 刘昶, 叶峰, 王锐, 邱根全, 蔡云, 孙焯. 枳实及其含药血清对慢传输性便秘大鼠离体肠平滑肌条的作用. 北京中医药大学学报 2010; 33: 402-405
- 7 Sanders KM. Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 39-53 [PMID: 18402641 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01108]
- 8 杨丽亚, 高苗. 钙调蛋白的药用研究. 西北药学杂志 2008; 23: 124-125
- 9 陈宁, 宋冬雪, 凌娜, 徐昶儒. 中药血清药理学方法的研究进展. 北京联合大学学报 2014; 28: 40-43
- 10 葛金文, 朱惠斌, 贺蓉, 王宇红, 贺石林. 关于中药血清药理学方法的再思考. 中南地区第八届生理学学术大会论文集 2012: 12-13
- 11 谢燕东, 杨琦, 王景杰, 黄裕新. SD大鼠胃窦平滑肌细胞分离方法的改进. 山西医科大学学报 2011; 42: 772-774
- 12 陈明镭, 罗和生. 单个胃肠道平滑肌细胞的分离及其细胞膜离子通道检测. 武汉大学学报 2008; 29: 9-12
- 13 《解剖学报》编辑部. 《动物细胞培养—基本技术和特殊应用指南》出版. 解剖学报 2014; 4: 464
- 14 信芳杰, 徐璐. Ghrelin对豚鼠胃窦平滑肌细胞钙离子浓度的影响及与NO关系研究. 现代生物医学进展 2010; 10: 216-220
- 15 吕学霞, 于燕妮, 陈杨, 万昌武, 张华, 官志忠. 钙调蛋白在氟中毒大鼠肝组织中的表达. 中国地方病防治杂志 2008; 23: 165-167
- 16 刘莉洁, 魏义全, 寻庆英, 杨德治. 组胺受体在枳实调节小鼠小肠运动中的作用. 东南大学学报 2001; 20: 144-146
- 17 陈玮. 枳实、白术水煎液对胃肠排空推进的作用. 黑龙江医药 2010; 23: 437-438
- 18 梅学仁, 申秀萍, 王宇伟, 张道莹. 枳实丸对胃肠道功能的影响. 中国药科大学学报 2002; 33: 112-114
- 19 朱金照, 张志坚, 张捷. 中药枳实对功能性消化不良大鼠胃排空的影响. 中国临床药理学杂志 2005; 14: 291-294
- 20 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 史洪涛, 桂先勇. 味中药促胃肠动力作用的筛选研究. 第三军医大学学报 2000; 22: 436-438
- 21 张启荣, 李莉, 陈德森, 彭吉霞, 王新文. 厚朴、枳实、大黄、陈皮对兔离体胃底平滑肌运动的影响. 中国中医药科技 2008; 15: 279-280
- 22 尹爱武, 高鹏飞, 麻黎伟. 厚朴枳实配伍对大鼠胃动力的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 175-177
- 23 宋婷婷, 寻庆英, 魏义全, 杨德治, 殷晓进, 刘莉洁. 枳实对大鼠小肠电活动影响的下丘脑作用机制研究. 中国中西医结合杂志 2006; 26: 55-58
- 24 王翠芬, 杨德治, 魏义全, 寻庆英. 枳实对大鼠胃肠电活动影响的初步研究. 东南大学学报 2001; 20: 153-154
- 25 吴斌, 齐清会. 平滑肌细胞内钙水平对胃肠动力的调节. 国外医学 2005; 25: 97-100

- 26 周华, 宋洁, 胡金兰, 马嵘, 孔德虎. 平滑肌细胞上的钙库操纵性通道. 生理科学进展 2005; 36: 369-371
- 27 梁婧. 钙调蛋白的研究进展. 临床口腔医学杂志 2010; 26: 500-501
- 28 Kim HR, Appel S, Vetterkind S, Gangopadhyay SS, Morgan KG. Smooth muscle signalling pathways in health and disease. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2165-2180 [PMID: 19120701 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00552]
- 29 Mizuno Y, Isotani E, Huang J, Ding H, Stull JT, Kamm KE. Myosin light chain kinase activation and calcium sensitization in smooth muscle in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C358-C364 [PMID: 18524939 DOI: 10.1152/ajpcell.90645.2007]
- 30 Pfitzer G, Sonntag-Bensch D, Brkic-Koric D. Thiophosphorylation-induced Ca^{2+} sensitization of guinea-pig ileum contractility is not mediated by Rho-associated kinase. *J Physiol* 2001; 533: 651-664 [PMID: 11410624 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-2-00651]
- 31 卢敏. 钙调蛋白在介导大鼠结肠平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流的作用机制. 医学临床研究 2010; 27: 577-578, 581

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用

陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明

陆敏, 张伟, 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院
消化内科 江苏省南京市 210028

姚青, 南京医科大学附属医院江苏省人民医院病理科 江苏省
南京市 210029

陆夏敏, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市
210029

李松林, 鞠建明, 中国中医科学院江苏分院 江苏省南京市
210028

陆敏, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病临床
研究。

中国中医科学院江苏分院基金资助项目, No. JSBN1305
江苏省科技厅科技支撑计划社会发展基金资助项目, No.
BE2012776

江苏省中医药局基金资助项目, No. LZ09062

全国名老中医传承工作室建设基金资助项目, No. 国中医
药人教发[2011]41号

作者贡献分布: 此课题由陆敏设计; 研究过程由张伟、姚青、
李松林及鞠建明等共同完成; 数据分析及论文写作由陆敏、
张伟及陆夏敏完成。

通讯作者: 陆敏, 教授, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山
路100号, 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院消化内
科, 6666xslr@sina.com

电话: 025-85637811

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-10

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-18

Effect of Changkang Fang on serotonin transporter expression in brain-gut axis of visceral hypersensitive rats with irritable bowel syndrome

Min Lu, Wei Zhang, Qing Yao, Xia-Min Lu,
Song-Lin Li, Jian-Ming Ju

Min Lu, Wei Zhang, Department of Gastroenterology,
Jiangsu Integrated Traditional Chinese and Western
Medicine Hospital, Nanjing University of Traditional
Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China
Qing Yao, Department of Pathology, Jiangsu Province
People's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing
210029, Jiangsu Province, China
Xia-Min Lu, the First Clinical Medical School, Nanjing

University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing
210029, Jiangsu Province, China

Song-Lin Li, Jian-Ming Ju, Jiangsu Branch of China
Academy of Chinese Medical Sciences, Nanjing 210028,
Jiangsu Province, China

Supported by: Subject of China Academy of Chinese
Medical Science, No. JSBN1305; the Social Development
Project of Jiangsu Science and Technology Department,
No. BE2012776; Science and Technology Project of
Traditional Chinese Medicine Bureau of Jiangsu Province,
No. LZ09062; National Prominent TCM Doctor De-Ming
Wang Inheritance Studio Construction Project, No. Guo
Zhong Yi Yao Ren Jiao Fa [2011]41

Correspondence to: Min Lu, Professor, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, Jiangsu Integrated
Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,
100 Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province,
China. 6666xslr@sina.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-10

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of Changkang Fang
on the expression of serotonin transporter (SERT)
in the brain-gut axis of visceral hypersensitive
rats with irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: Seventy-two male immature
SD rats were randomly divided into either a
blank control group or a model group. AL-
Chaer's modeling method was used in this
study. After successful modeling, the model rats
were randomly divided into a model group, a
Western medicine group, high-, medium- and
low-dose Chinese medicine groups. After 70 d,
brain and intestinal mucosal tissues were
taken for detecting the expression of SERT by
immunohistochemistry.

RESULTS: The expression levels of SERT in

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是消化系统疾病中最常见的疾病之一, 属于功能性肠病中的一个亚型, 其病程长, 症状多样, 除腹痛、腹泻、便秘等症状外, 常伴随多种消化系外症状, 病程的持续或反复发作可引发患者焦虑、抑郁等不良精神心理状况, 其病因病理机制复杂, 缺乏有效的治疗药物, 再加上发病率较高, 且对生活质量影响较大, 越来越引起医学研究者的重视。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■ 研发前沿

脑-肠轴在调节胃肠运动功能、内脏敏感性、脑肠肽分泌、机体对应激的反应性、中枢认知功能等方面发挥重要作用,对寻找治疗IBS的有效途径具有重要意义。5-羟色胺(serotonin, 5-HT)存在于大脑和消化系中,在各种调节过程中起着关键性作用。5-HT在发挥生理作用后灭活,以免产生中毒反应及5-HT受体的脱敏,这个过程主要依靠5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)来完成。

intestinal mucosal and brain tissues of visceral hypersensitive IBS rats were significantly lower compared with normal controls ($P < 0.05$, $P < 0.001$). The expression levels of SERT in intestinal mucosal and brain tissues were significantly improved in the high-dose Chinese medicine group ($P < 0.001$ for both) and the medium-dose Chinese medicine group ($P < 0.001$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Changkang Fang can regulate the expression of SERT in the brain-gut axis of visceral hypersensitive IBS rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Serotonin transporter; Brain-gut axis; Changkang Fang; Irritable bowel syndrome

Lu M, Zhang W, Yao Q, Lu XM, Li SL, Ju JM. Effect of Changkang Fang on serotonin transporter expression in brain-gut axis of visceral hypersensitive rats with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1231-1237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1231>

摘要

目的: 探讨肠康方对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)的作用。

方法: 将72只SD幼♂大鼠随机分为空白对照组和造模组。采用AL-Chaer方法造模,将成功造模后的大鼠随机分为模型组、阳性药物对照组、肠康方高剂量组、中剂量组及低剂量组。第70天取脑、肠组织制作标本,应用免疫组织化学技术检测SERT的表达。

结果: IBS内脏高敏感模型大鼠具有肠黏膜与脑组织SERT的低表达(0.16 ± 0.05 , $P < 0.05$; 0.10 ± 0.04 , $P < 0.001$);肠康方高剂量治疗后肠黏膜(0.41 ± 0.11 , $P < 0.001$)与脑组织(0.19 ± 0.05 , $P < 0.001$)中SERT表达水平显著增高;肠康方中剂量治疗后肠黏膜(0.36 ± 0.10 , $P < 0.001$)与脑组织(0.14 ± 0.03 , $P < 0.05$)SERT表达水平也显著增高。

结论: 肠康方可调控IBS内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中SERT表达来治疗IBS。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 5-羟色胺转运体; 脑-肠轴; 肠康方; 肠易激综合征

核心提示: 从脑-肠轴理论来探讨肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的治疗靶点,开发安全有效的药物方兴未艾,中药复方肠康方能从调控内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中5-羟色胺转运体(serotonin transporter)表达来治疗IBS,可为防治IBS这一全球难题提供一定参考。

陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明. 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1231-1237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1231>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛或腹部不适,伴有大便性状改变和排便习惯改变为特征的功能性肠道疾病。目前认为IBS发病的主要病理生理学基础是内脏感觉异常和肠道平滑肌运动功能障碍,此二者受到“脑-肠轴”(brain-gut axis)调控^[1]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑-肠轴调控中的重要神经递质,其合成、释放、受体的变化均参与内脏高敏感的形成,而5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)作为5-HT在发挥生理作用后灭活最重要的跨膜转运蛋白,是影响局部5-HT浓度及其生物活性的重要物质,对5-HT发挥作用的时间和作用强度具有决定性意义。本研究通过观察IBS内脏高敏感模型大鼠脑组织及肠黏膜中SERT的表达情况,来探讨天然药物“肠康方”对脑-肠轴的影响,阐述其治疗IBS的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: SD大鼠由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供,合格证号: SCXK(沪)2008-0016,并由江苏省中医药研究院实验动物中心清洁级饲养室喂养,温度为室内22℃-26℃,自然光照,自由进食、水。肠康方由熟地、菟丝子、川连、防风、白芍、金荞麦等组成,以上各单味药均为免煎中药颗粒剂,由江阴天江制药厂提供,批号分别为: 1011141、1011163、1009081、1010036、1011026、1005141。临用前用蒸馏水配成1.46 g/mL溶液。阳性对照药为马来酸曲美布

汀, 规格: 0.1 g/片, 批号: 20100501, 临用前用蒸馏水配成0.003 g/mL溶液(药量按照动物实验研究等效剂量的计算方法, 即按60 kg/200 g大鼠转换系数 $W = 6.25$ 计算等效剂量)。德国ZEISS公司MICROM-340E型石蜡切片机, 英国SHANDON公司HYPERCENTER-XP组织脱水机, 英国SHANDON公司HISTOCENTRE-2型组织包埋机, LOGENE PA9000病理图像分析系统。试剂: 英国Abcam公司SERT抗体(1:200), 批号: ab65446。

1.2 方法

1.2.1 动物造模: 采用AL-Chaer方法造模^[2]。SD孕鼠购回后, 单独饲养待大鼠生产, 并记录生产日期。在幼♂大鼠出生后第8、10、12天接受结直肠气囊扩张(colorectal distension, CRD)刺激1次, 压力为60 mmHg, 持续1 min, 共3次; 对照组: 肛门内插入气囊导管, 但不扩张。共72只新生大鼠, 造模60只, 空白对照组12只。

1.2.2 分组给药: 将72只新生大鼠随机分为6组, 分为肠康方高、中、低剂量组, 阳性药物对照组, 模型组和空白对照组, 每组各12只。大鼠于出生后第60天开始灌胃给药, 肠康方高、中、低剂量组按每100 g体重分别灌给2.0、1.0、0.5 mL; 阳性药(马来酸曲美布汀): 2 mL/100 g; 模型组和空白对照组均给予2 mL/100 g生理盐水, 2次/d, 灌胃持续10 d。灌胃结束后分别从每组大鼠中取其新鲜结肠组织、脑组织, 进行固定、脱水、石蜡包埋。肠黏膜及脑组织标本各68个(72只大鼠存活68只)。

1.2.3 免疫组织化学染色: 石蜡切片常规脱蜡、水化, PBS漂洗, 浸泡于3% H_2O_2 (20 min)阻断内源性过氧化物酶, PBS(0.01 mol/L, pH 7.4)洗3次×5 min。组织切片置于10 mmol/L枸橼酸钠(pH 6.0)溶液, 微波炉中沸腾10 min, 冷却到室温, 用PBS洗3次×5 min。滴加正常山羊血清封闭液, 室温20 min。加入试剂, 阴性对照用0.01 mol/L PBS代替一抗。4℃过夜。用PBS洗3次×5 min。滴加生物素化二抗, 20℃-37℃ 20 min, 用PBS洗3次×5 min。滴加试剂SABC, 20℃-37℃ 20 min, 用PBS洗3次×5 min。DAB显色, 蒸馏水洗终止反应。苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。每张病理切片光镜下选取5个高倍视野, 用LOGENE PA9000病理图像分析系统测定光密度均值(MOD), 反映免疫组织化学染色阳性

强度, 并进行半定量分析。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件处理, 所有数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠康方对内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的作用 实验表明内脏高敏感大鼠模型组具有肠黏膜SERT的低表达, 显著低于空白对照组大鼠(0.16 ± 0.05 , $P < 0.05$); 模型大鼠经阳性药物治疗后, 肠黏膜SERT表达有明显改善(0.37 ± 0.11 , $P < 0.001$); 肠康方高、中剂量组, 治疗后肠黏膜SERT表达水平也显著高于模型组(0.42 ± 0.11 , $P < 0.001$; 0.36 ± 0.10 , $P < 0.001$); 采用肠康方低剂量治疗后肠黏膜SERT表达水平无显著变化(0.18 ± 0.06 , $P > 0.05$)(表1, 图1)。

2.2 肠康方对内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的作用 实验表明内脏高敏感大鼠模型组亦具有脑组织SERT的低表达, 显著低于空白对照组大鼠(0.10 ± 0.04 , $P < 0.001$); 模型大鼠经阳性药物治疗后, 脑组织SERT表达水平有明显改善(0.16 ± 0.04 , $P < 0.001$); 肠康方高、中剂量组, 治疗后脑组织SERT表达水平也显著高于模型组(0.19 ± 0.05 , $P < 0.001$; 0.14 ± 0.03 , $P < 0.05$), 且高剂量组的SERT表达较高; 采用肠康方低剂量治疗后脑组织SERT表达水平无显著变化(0.13 ± 0.07 , $P > 0.05$)(表2, 图2)。

3 讨论

IBS是消化系统最常见的疾病之一, 是仅次于上呼吸道感染的第二大常见疾病, 全球IBS发病率为11.2%^[3,4], 在美国的发病率达到了20%^[5], 发展中国家发病率也普遍上升^[6], 亚洲国家发病率为2.9%-15.6%^[7]。由于IBS的反复发作, 不仅生活质量受到影响, 也加重医疗费用的负担^[8]。随着对脑-肠轴在IBS发病重要作用的认识, 对IBS的治疗已从传统的针对终末靶器官肠道为主, 逐步转向包括精神行为治疗在内的调整脑-肠轴稳态的综合治疗。治疗的目标是缓解症状和改善生活质量^[9]。

近年神经胃肠病学指出中枢神经系统(central nervous system, CNS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)间有脑-肠轴相互连接, 其对应激源产生调控作用的过程涉及神经元通路、免疫过程以及内分泌机制^[10], 形成

■ 相关报道

牛晓玲等发现金荞麦片可降低IBS-D大鼠内脏高敏感性, 有效抑制免疫炎症反应, 多靶点、多层次地参与调节胃肠动力。

■ 创新盘点

中药复方治疗IBS有一定的临床疗效, 但机制尚不明确, 尤其对脑部神经递质的影响有待进一步考证; 传统医学之整体观念与现代医学脑-肠轴的整体调控模式是否有关联还需深入探讨.

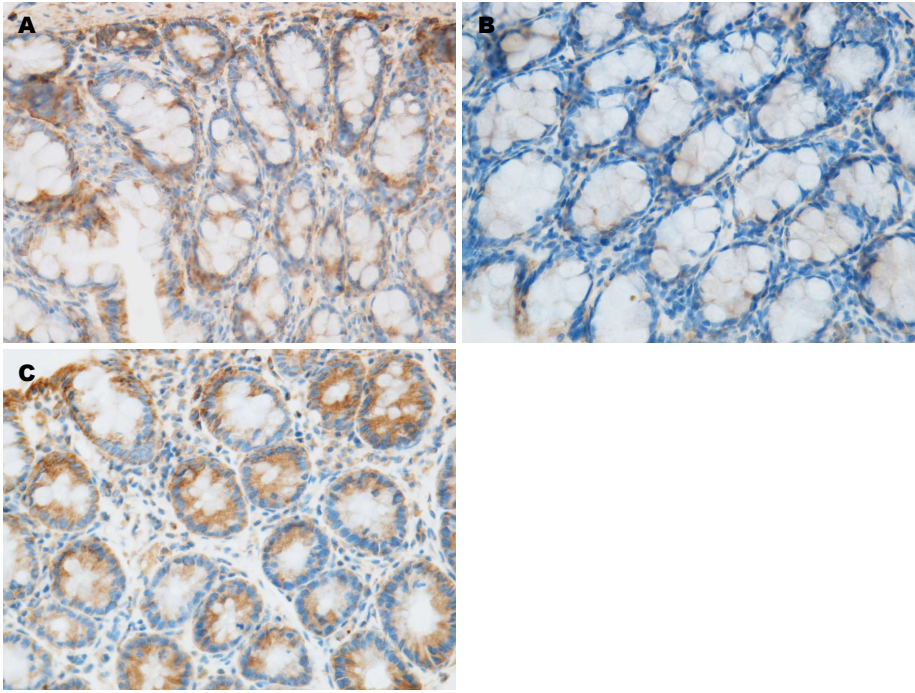


图 1 内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的表达(SP × 200). A: 肠康方高剂量组; B: 内脏高敏感模型组; C: 空白对照组. SERT: 5-羟色胺转运体.

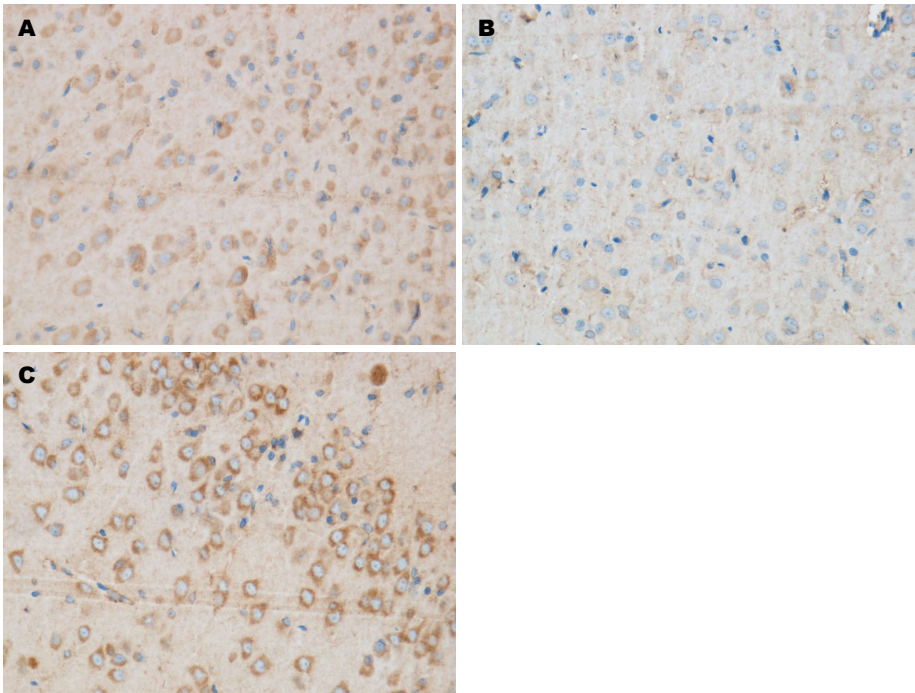


图 2 内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的表达(SP × 200). A: 肠康方高剂量组; B: 内脏高敏感模型组; C: 空白对照组. SERT: 5-羟色胺转运体.

双向通路. 不良的情绪体验等刺激会通过脑-肠轴影响胃肠道, 引发或加重IBS多个发病因素包括生活方式、精神心理、肠道运行、肠道感觉功能等均与脑-肠轴密切相关^[11]. 对IBS的认识从胃肠局部提升到身体整体层面. 这也与

中医治疗的整体理论不谋而合. IBS患者均有不同程度的抑郁不良情绪倾向^[12], 因此精神心理因素在IBS发病中的作用越来越受到重视^[13,14], 但抗抑郁药在治疗IBS中的有效性一直存在争议, Ford等^[15]研究表明对缓解IBS的症状是有

表 1 肠康方对内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的作用 (mean \pm SD)

分组	n	肠黏膜
模型组	12	0.16 \pm 0.05
空白对照组	8	0.46 \pm 0.19 ^a
阳性药组	12	0.37 \pm 0.11 ^b
高剂量组	12	0.42 \pm 0.11 ^b
中剂量组	12	0.36 \pm 0.10 ^b
低剂量组	12	0.18 \pm 0.06

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 模型组. SERT: 5-羟色胺转运体.表 2 肠康方对内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的作用 (mean \pm SD)

分组	n	脑组织
模型组	12	0.10 \pm 0.04
空白对照组	8	0.21 \pm 0.05 ^b
阳性药组	12	0.16 \pm 0.04 ^b
高剂量组	12	0.19 \pm 0.05 ^b
中剂量组	12	0.14 \pm 0.03 ^a
低剂量组	12	0.13 \pm 0.07

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 模型组. SERT: 5-羟色胺转运体.

一定疗效的, 而Talley等^[16]发现抗抑郁药在整体症状缓解率方面与对照组相比较差异无统计学意义. 因而IBS伴有抑郁状态的患者症状的改善与抗抑郁药物用量是否相关还需进一步阐明^[17].

研究^[18]表明脑-肠轴中重要的神经递质5-HT具有调节肠道动力、调节肠道分泌和协调肠道感知等功能. 包括调节食欲、睡眠、疼痛、情绪、攻击行为等. 机械性刺激或神经损伤可导致神经可塑性变化, 而5-HT有加强痛觉过敏的作用^[19].

Yeo等^[20]发现5-HT再摄取的降低并不只限于影响肠神经, 这种过强、持久的外源性刺激也会导致外周、脊髓、中枢神经的超敏感性, 反过来再引起肠道感觉敏感性升高, 引发一系列临床症状, 这种神经系统的超敏感性可能是产生IBS多种临床症状的关键因素. 而SERT将5-HT重摄取入突触前神经末梢, 在数量和作用时间上对5-羟色胺能神经传递进行精细的调控. 5-HT在发挥生理作用后将被灭活, 以免产生中毒反应及5-HT受体的脱敏, 这过程主要依赖SERT来完成, SERT表达降低或缺失, 则5-HT灭

活不足^[21]. SERT作为5-HT失活最重要的蛋白, 是影响局部5-HT浓度及其生物活性的重要物质.

由于伦理学等诸多因素, 对于人脑部的SERT研究难以开展, 虽然有一定数量的肠道SERT相关研究, 但无法反映脑-肠轴整体调控功能. 目前一般采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, FMRI)来间接研究IBS患者脑部功能的变化^[22], Tillisch等^[23]与Rosenström等^[24]对2011年前的研究进行了荟萃分析, 结果表明IBS患者的脑部确实存在持续性激活的部位, 主要位于扣带前皮质、岛叶皮质、脑岛皮质、额前皮质等区域. Larsson等^[25]研究提示扣带前皮质、脑岛皮质、额前皮质在IBS中枢调控中发挥感受肠道刺激的作用. 而动物实验研究可以完整的研究脑-肠轴. 以往的动物实验中SERT的表达趋势并不一致, SERT的表达受多种因素的影响, 有些炎症性疾病, 如炎症性肠病, 也有SERT表达的变化, 提示肠黏膜炎症可影响SERT的表达水平^[26]. 因此, 本研究采用幼年大鼠结肠刺激的方法建立了大鼠内脏高敏感大鼠模型, 该动物模型不但具有内脏高敏感性, 并且没有明显的肠道黏膜炎症存在, 能够较好地模拟IBS的生物学特征.

研究所用的天然药物“肠康方”, 为全国名老中医王德明教授及国家中医药管理局第四批全国老中医药专家学术经验继承人陆敏教授的验方. 以“交通心肾、调和肝脾”为治则. 认为IBS临床表现无论为腹泻还是便秘, 均为“脾失健运”所致, 而“肝郁脾虚”为病机关键, 但其内在本质是“心肾不交”. 临床运用对三型IBS均有一定效果, 包括腹泻型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、便秘型(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)、混合型(mixed type irritable bowel syndrome, IBS-M), 有效率为85.2%, 且对腹泻型疗效明显, IBS-D是IBS亚型中最为常见的一种^[27]. 与对照组(马来酸曲美布汀)比较, 对IBS症状包括腹痛、腹泻、失眠、纳差的改善更有疗效^[28]. 肠康方组成中含有金荞麦, 有研究发现金荞麦提取物对IBS样结肠刺激模型内脏高敏感性有改善作用, 并通过调节其脊髓内5-HT及其受体来改善痛觉过敏^[29]. 金荞麦片可降低IBS-D大鼠的内脏高敏感性, 能有效抑制免疫炎症反应, 多靶点、多层次地参与调节胃肠动力^[30].

应用要点

迄今为止, 针对IBS目前尚缺乏有效的药物治疗, 主要采取综合对症处理, 如解痉、促进胃肠动力、止泻、通便、止痛、调节肠道微生态等, 虽有一定疗效, 但停药后易反复、长期使用不良反应明显及费用高. 而祖国医学则在整体观指导下, 辨证论治, 在IBS治疗方面取得了良好的效果. 应进一步研究, 进行大规模的临床多中心实验, 开发出能够进入市场甚至国际市场的治疗IBS的中成药, 使广大IBS患者都真正受益.

■名词解释

5-羟色胺转运体(SERT): 是一种对5-HT有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 对脑-肠轴中重要神经递质5-HT有“精细”调控作用, 广泛存在于大脑边缘系统、胃肠道嗜铬细胞膜、肥大细胞和5-羟色胺能神经突触前膜上。

本研究表明模型组肠黏膜($P<0.05$)与脑组织($P<0.001$)中SERT呈低表达, 显著低于空白对照组。说明内脏高敏感模型大鼠的脑肠轴中客观存在SERT的减少。则5-HT失活将减少, 过多的5-HT会导致肠神经及中枢神经的超敏感性, 而引发一系列临床症状。

研究表明采用肠康方高剂量治疗后肠黏膜($P<0.001$)与脑组织($P<0.001$)中SERT表达水平显著增高; 采用肠康方中剂量治疗后肠黏膜($P<0.001$)与脑组织($P<0.05$)SERT表达水平也显著增高。显示肠康方可以明显提高内脏高敏感大鼠脑肠轴中SERT的表达, 从而降低5-HT浓度及其生物活性, 改善大鼠的内脏敏感性。由此我们推断, 肠康方治疗IBS的部分作用机制是通过调节脑-肠轴中的SERT来实现的。

肠康方治疗IBS不仅仅是改善了肠道局部的腹痛、腹泻不适, 还对人体全身不适, 包括纳少、失眠均有疗效, 达到了多种药物联用治疗IBS的综合效果, 这可能与调节脑肠轴中的SERT, 保持相对稳态相关。同时, 高剂量组肠康方的疗效与马来酸曲美布汀组相当, 提示相对化学合成药物, 天然药物“肠康方”具有不良反应小、更安全有效的优势。

4 参考文献

- 1 李宇宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 163-166
- 2 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721. e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 4 Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 45 [PMID: 23496803 DOI: 10.1186/1471-230X-13-45]
- 5 Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-46 [PMID: 19595511 DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017]
- 6 Lee OY. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 5-7 [PMID: 20535320 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.5]
- 7 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang

- FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 8 Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 77-80 [PMID: 23439939 DOI: 10.4103/0019-5545.105520]
- 9 Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1: S1-S35 [PMID: 19521341 DOI: 10.1038/ajg.2008.122]
- 10 Dang J, Ardila-Hani A, Amichai MM, Chua K, Pimentel M. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 853-e397 [PMID: 22632582 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01943.x]
- 11 Atay O. Update in adolescent gastroenterology. *Adolesc Med State Art Rev* 2013; 24: 264-272, xiv-xv [PMID: 23705529]
- 12 Cho HS, Park JM, Lim CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi MG, Chung IS, Chung YK. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011; 5: 29-36 [PMID: 21461069 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29]
- 13 Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD003460 [PMID: 21833945 DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3]
- 14 Tang YR, Yang WW, Liang ML, Xu XY, Wang MF, Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7175-7183 [PMID: 23326122 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7175]
- 15 Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378 [PMID: 19001059 DOI: 10.1136/gut.2008.163162]
- 16 Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 108-115 [PMID: 17503182 DOI: 10.1007/s10620-007-9830-4]
- 17 Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32: 1221-1233 [PMID: 20678672 DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.07.002]
- 18 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- 19 Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central

- modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-3787 [PMID: 21041960 DOI: 10.1172/JCI43766]
- 20 Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53: 1452-1458 [PMID: 15361494 DOI: 10.1136/gut.2003.035451]
- 21 王静, 徐萍, 诸琦. 5-羟色胺转运体在肠易激综合征腹痛机制中的研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 398-401
- 22 Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 2012; 3: 127 [PMID: 22783191 DOI: 10.3389/fphar.2012.00127]
- 23 Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 140: 91-100 [PMID: 20696168 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.053]
- 24 Rosenström T, Jokela M, Hintsanen M, Pulkki-Råback L, Hutri-Kähönen N, Keltikangas-Järvinen L. Longitudinal course of depressive symptoms in adulthood: linear stochastic differential equation modeling. *Psychol Med* 2013; 43: 933-944 [PMID: 22932470 DOI: 10.1017/S0033291712002000]
- 25 Larsson MB, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Ström M, Mayer EA, Walter SA. Brain responses to visceral stimuli reflect visceral sensitivity thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 463-472.e3 [PMID: 22108191 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.022]
- 26 Linden DR, Chen JX, Gershon MD, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G207-G216 [PMID: 12646422 DOI: 10.1152/ajpgi.00488.2002]
- 27 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S290]
- 28 曹晓龙, 陆敏. 肠康方治疗肠易激综合征临床研究. *南京中医药大学学报* 2014; 30: 232-234
- 29 刘丽娜, 孙志广, 张雪梅, 周梁, 田超, 陈利, 邵铭, 史会连, 郭海燕. 金荞麦提取物对IBS大鼠脊髓镇痛的干预机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1290-1295
- 30 牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘. 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3543-3549

■同行评价

IBS是消化系统常见病多发病,发病机制尚未十分明确,治疗效果也不理想,本研究设计合理,材料标准,方法规范,有所创新,全国名老中医验方(肠康方)治疗IBS有一定疗效,本研究结果对IBS的防治有一定指导作用。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



NIBP在结肠癌NF- κ B非经典激活通路中的作用及其临床意义

谭林, 刘诗权, 覃蒙斌, 李素艳, 刘宝玉, 诸葛春风, 徐春燕, 梁梦紫, 彭鹏, 黄杰安

背景资料

结肠癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一, 在我国的发病率亦逐年上升。浸润转移是影响结肠癌预后的关键因素, 是导致结肠癌患者死亡的主要原因。探讨结肠癌浸润转移机制, 寻找调控结肠癌浸润转移的关键因子是改善结肠癌患者预后的关键, 也可作为药物或生物治疗提供靶点。

谭林, 刘诗权, 覃蒙斌, 李素艳, 刘宝玉, 诸葛春风, 徐春燕, 梁梦紫, 彭鹏, 黄杰安, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

谭林, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的发病机制和防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260365, 81460380

广西卫生厅基金资助项目, No. Z2012103

广西自然科学基金项目, No. 2013GXNSFAA019159

作者贡献分布: 此课题由黄杰安与刘诗权设计; 研究过程由谭林、覃蒙斌、李素艳、刘宝玉、诸葛春风、徐春燕、梁梦紫及彭鹏等完成; 研究所用试剂与分析工具由黄杰安提供; 数据分析由谭林完成; 本论文由谭林与刘诗权完成。

通讯作者: 黄杰安, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。

1404991727@qq.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2014-12-06 修回日期: 2015-01-26

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-18

Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1404991727@qq.com

Received: 2014-12-06 Revised: 2015-01-26

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of NIK, IKK β binding protein (NIBP), phosphorylated p100 (p-p100), p52, CD44, Vimentin and E-cadherin in colon carcinoma and to explore their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of NIBP, p-p100, p52, CD44, E-cadherin and Vimentin in 114 paraffin-embedded colon carcinoma tissues, 20 colon adenoma tissues and 50 normal colon mucosa tissues.

RESULTS: The positive expression of NIBP, p-p100, p52, CD44 and Vimentin in colon cancer tissues with metastasis was much higher than that in colon cancer tissues without metastasis, colon adenoma tissues and normal colon mucosa tissues, while the expression of E-cadherin showed a reverse trend ($P < 0.05$). The expression of NIBP, p-p100, p52, CD44, Vimentin and E-cadherin in colon cancer tissues was related with depth of invasion, TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.05$). There were significant correlations between the expression of p-p100 and p52 or NIBP, and between the expression of CD44 and p52, E-cadherin, or Vimentin.

CONCLUSION: NIBP may regulate the epithelial-mesenchymal transition process by activating the

Relationship between expression of NIBP and noncanonical NF- κ B signaling: Clinical significance in colon carcinoma

Lin Tan, Shi-Quan Liu, Meng-Bin Qin, Su-Yan Li, Bao-Yu Liu, Chun-Feng Zhu-Ge, Chun-Yan Xu, Meng-Zi Liang, Peng Peng, Jie-An Huang

Lin Tan, Shi-Quan Liu, Meng-Bin Qin, Su-Yan Li, Bao-Yu Liu, Chun-Feng Zhu-Ge, Chun-Yan Xu, Meng-Zi Liang, Peng Peng, Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260365 and 81460380; the Scientific Research Foundation of the Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2012103; and the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2013GXNSFAA019159

Correspondence to: Jie-An Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6

同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

noncanonical nuclear factor- κ B (NF- κ B) signal pathway and thus play an important role in the development, invasion and metastasis of colon cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon carcinoma; NIK and IKK β binding protein; Noncanonical NF- κ B signaling pathway; Invasion; Metastasis

Tan L, Liu SQ, Qin MB, Li SY, Liu BY, Zhu-Ge CF, Xu CY, Liang MZ, Peng P, Huang JA. Relationship between expression of NIBP and noncanonical NF- κ B signaling: Clinical significance in colon carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1238-1246
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1238.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1238>

摘要

目的: 检测结肠癌患者组织中NIK-IKK β 结合蛋白(NIK, IKK β -binding protein, NIBP)、磷酸化p100(p-p100)、p52和上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关通路蛋白: CD44、波形蛋白(Vimentin)和E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达, 探讨NIBP蛋白的表达与非经典核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路的关系及其在结肠癌发生、发展、浸润和转移中的作用。

方法: 采用免疫组织化学SP法分别检测50例正常结肠黏膜、20例结肠腺瘤以及114例结肠癌患者组织中NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的表达。

结果: 免疫组织化学结果显示有转移结肠癌组织中NIBP、p-p100、p52、CD44和Vimentin的阳性表达均高于无转移结肠癌以及结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织, 而E-cadherin则正好相反($P<0.05$); 且NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin在结肠癌组织中的表达与浸润深度、TNM临床分期、淋巴结转移和远处转移有关($P<0.05$); 结肠癌组织中NIBP与p-p100、p52表达之间, CD44与p52、E-cadherin及Vimentin表达之间均存在明显相关性($P<0.05$)。

结论: NIBP可能通过激活非经典NF- κ B信号通路诱导EMT的发生, 从而促进结肠癌的发生、发展、浸润和转移。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; NIK-IKK β 结合蛋白; 非经典NF- κ B信号通路; 浸润; 转移

核心提示: 本研究通过检测正常结肠黏膜、结肠腺瘤、无转移结肠癌和有转移结肠癌组织中NIK-IKK β 结合蛋白(NIK, IKK β -binding protein, NIBP)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)非经典途径相关因子以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关通路蛋白的表达, 了解NIBP在不同结肠病变中的表达及其与NF- κ B非经典途径以及EMT的关系, 探讨NIBP调控NF- κ B非经典途径影响EMT进程在结肠癌发生、发展、浸润和转移中的意义。

谭林, 刘诗权, 覃蒙斌, 李素艳, 刘宝玉, 诸葛春风, 徐春燕, 梁梦紫, 彭鹏, 黄杰安. NIBP在结肠癌NF- κ B非经典激活通路中的作用及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1238-1246
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1238.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1238>

0 引言

结肠癌是消化系最常见恶性肿瘤之一, 在西方国家中高发, 在我国的发病率亦逐年上升。浸润转移是影响结肠癌预后的关键因素, 是导致结肠癌患者死亡的主要原因^[1]。然而, 目前有关结肠癌浸润转移的研究众多, 但仍突破有限。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)诱导激酶-I κ B激酶NIK-IKK β 结合蛋白(NIK, IKK β -binding protein, NIBP)是一种能将NF- κ B非经典途径中的关键酶-NIK与经典途径中的关键激活子-IKK β 连接成为三聚体的支架蛋白, 其不仅能通过磷酸化IKK β 从而激活NF- κ B经典途径, 还能通过与NIK的结合影响NF- κ B非经典途径^[2]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞失去极性以及基膜连接等上皮表型, 转化为具有间质表型的生物学过程, 使细胞获得较高的迁移、浸润、抗凋亡和降解细胞外基质的能力, 与肿瘤的转移密切相关^[3,4]。NIBP与NF- κ B非经典途径的关系及其与肿瘤的相关报道尚不多见。本研究通过检测正常结肠黏膜、结肠腺瘤、无转移结肠癌和有转移结肠癌组织中NIBP和NF- κ B非经典途径相关因子以及EMT相关通路蛋白的表达, 了解NIBP在不同结肠病变中的表达及其与NF- κ B非经典途径以及EMT的关系, 探讨NIBP调控NF- κ B非经典途径影响EMT进程在结肠癌发生、发展、浸润和

■研究前沿

最近研究发现, 在人结肠癌组织中NIK-IKK β 结合蛋白(NIK, IKK β -binding protein, NIBP)明显升高, 可能与核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化有关, 并参与腺瘤向腺癌的演变过程。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在包括结肠癌在内的多种上皮源性肿瘤的浸润和早期转移中起决定性作用, 日益成为肿瘤研究关注的热点。

■ 相关报道

NIBP是一种能将NF- κ B非经典途径中的关键酶-NIK与经典途径中的关键激活子-IKK β 连接成为三聚体的支架蛋白,其不仅能通过磷酸化IKK β 从而激活NF- κ B经典途径,还能通过与NIK的结合影响NF- κ B非经典途径。

转移中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集广西医科大学第一附属医院结直肠外科2013-02/2014-02外科手术切除及消化内科肠镜活检的部分标本,结肠癌标本114例、结肠腺瘤20例、正常结肠黏膜50例(均取自距癌边缘10 cm至切缘的组织)。患者术前均未接受放、化疗,所有标本均经病理证实。114例结肠癌患者中男71例,女43例,年龄25-84岁(56.3岁 \pm 8.6岁);病理组织学类型管状腺癌93例,黏液腺癌21例;形态学类型肿块型34例,溃疡型80例;无转移63例,有转移51例(有淋巴结和/或远处转移);分化I级12例,II级83例,III级19例;侵及浅层(黏膜或浅肌层)21例,侵及深层(深肌层以下)93例;TNM分期I期19例,II期44例,III期30例,IV期21例;无淋巴结转移68例,有淋巴结转移46例;无远处转移93例,伴远处转移21例。术中切取的结肠组织经4%多聚甲醛固定后,脱水、透明、浸蜡包埋,制成4 μ m厚连续切片,分别进行HE染色和免疫组织化学染色。

兔抗人NIBP多克隆抗体购自武汉Proteintech公司;兔抗人磷酸化p100(p-p100)多克隆抗体购自美国Sigma公司;p52、Zeb1、波形蛋白(Vimentin)和E-钙黏蛋白(E-cadherin)多克隆抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司;即用型SP免疫组织化学试剂盒及DAB酶底物显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法 免疫组织化学染色:采用免疫组织化学SP染色法。常规脱蜡、水化,以0.01 mol/L柠檬酸高压修复5 min,3% H_2O_2 室温孵育5-10 min,正常山羊血清封闭10 min后,滴加一抗(NIBP浓度为1:100,其余浓度均为1:200),孵育过夜,余步骤严格遵照即用型SP免疫组织化学试剂盒说明书进行。DAB显色,苏木素复染,中性树胶封片。阳性对照由试剂公司提供,用PBS代替一抗作为阴性对照。以胞膜/胞质/胞核中出现明显的黄色或黄褐色颗粒视为免疫组织化学染色阳性,综合染色强度及阳性细胞数量进行半定量分析。根据免疫阳性细胞染色程度(A):无染色为0分;细胞膜或质内见淡黄色颗粒,明显高于背景为1分,较多棕黄色颗粒为2分;大量棕黄色颗粒为3分。每片随机观察5个视野,计数500个细胞中染色阳性细胞

数(B):阳性细胞数<5%为0分,5%-25%为1分,26%-50%为2分,>50%为3分。A与B相加为其最后得分,0分判为“-”,1-2分判为“+”,3-4分判为“++”,5-6分判为“+++”,以“++”和“+++”定义为阳性表达,“-”和“+”定义为阴性表达^[9]。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用Spearman等级相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学法检测不同组织中NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的表达 免疫组织化学法检测NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin分别在正常结肠黏膜、结肠腺瘤、无转移结肠癌和有转移结肠癌组织中的表达(图1):NIBP、p-p100、CD44、Vimentin和E-cadherin主要表达于胞质和胞膜,p52主要表达于胞质和胞核。NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin分别在正常结肠黏膜、结肠腺瘤、无转移结肠癌和有转移结肠癌组织中的阳性表达比较(表1)。NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin在结肠癌组织中的阳性表达明显高于结肠腺瘤及正常肠黏膜,且在转移结肠癌组织中的阳性表达明显高于无转移结肠癌组织;E-cadherin在结肠癌组织中阳性表达明显低于结肠腺瘤及正常肠黏膜,且在转移结肠癌组织中的阳性表达明显低于无转移结肠癌组织,差异有统计学意义($P<0.05$);结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的阳性表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的阳性表达与结肠癌患者临床病理特征的关系 NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的阳性表达与结肠癌患者临床病理特征的关系(表2):结肠癌组织中NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的阳性表达与浸润深度、TNM临床分期、淋巴结转移和远处转移有关,差异有统计学意义($P<0.05$),表明在结肠肿瘤浸润深、分化程度低、Dukes'分期晚、有淋巴转移

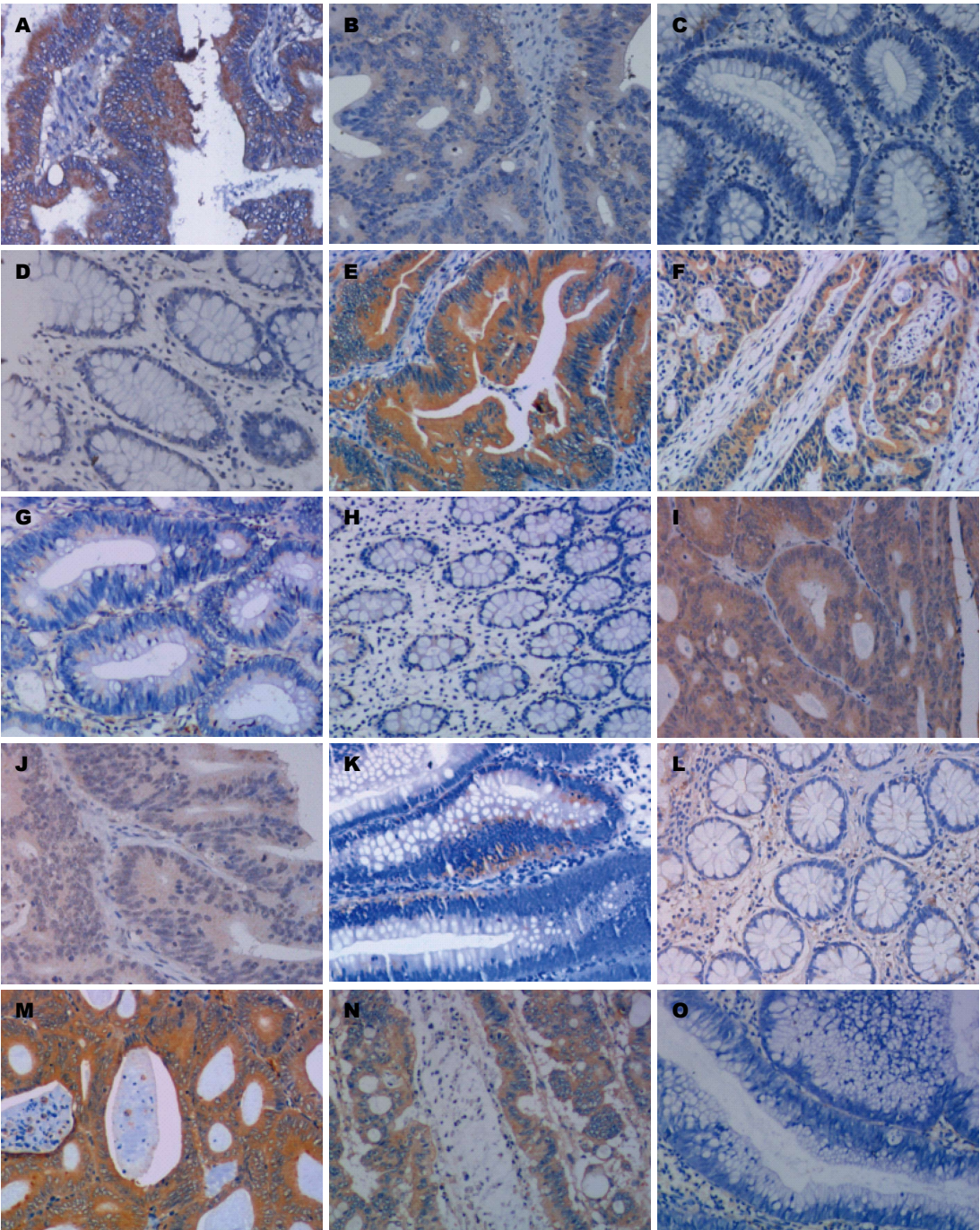
表 1 NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin蛋白在正常结肠黏膜、结肠腺瘤、无转移结肠癌和有转移结肠癌组织中的表达

结肠组织	n	NIBP		p-p100		p52		CD44		Vimentin		E-cadherin	
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
正常结肠黏膜	50	40	10	36	14	35	15	37	13	42	8	9	41
结肠腺瘤	20	16	4	13	7	13	7	15	5	16	4	4	16
无转移结肠癌	63	33	30	32	31	31	32	35	28	40	23	15	48
有转移结肠癌	51	37	14	15	36	13	38	17	34	19	32	27	24
P值		0.000		0.000		0.000		0.000		0.000		0.000	

创新盘点

本研究通过免疫组织化学检测NIBP蛋白在不同结肠病变中的表达,同时了解其与NF-κB非经典途径以及EMT的关系,探讨NIBP在结肠癌发生、发展、浸润及转移中的意义,相关研究报道尚不多见。

阳性包括++和+++。NIBP: NIK-IKKβ结合蛋白; p-p100: 磷酸化p100; Vimentin: 波形蛋白; E-cadherin: E-钙黏蛋白。



应用要点

NIBP在结肠癌组织中高表达可能参与了结肠癌的发生、发展、浸润和转移. 抑制NIBP的表达有望成为结肠癌治疗的新思路.

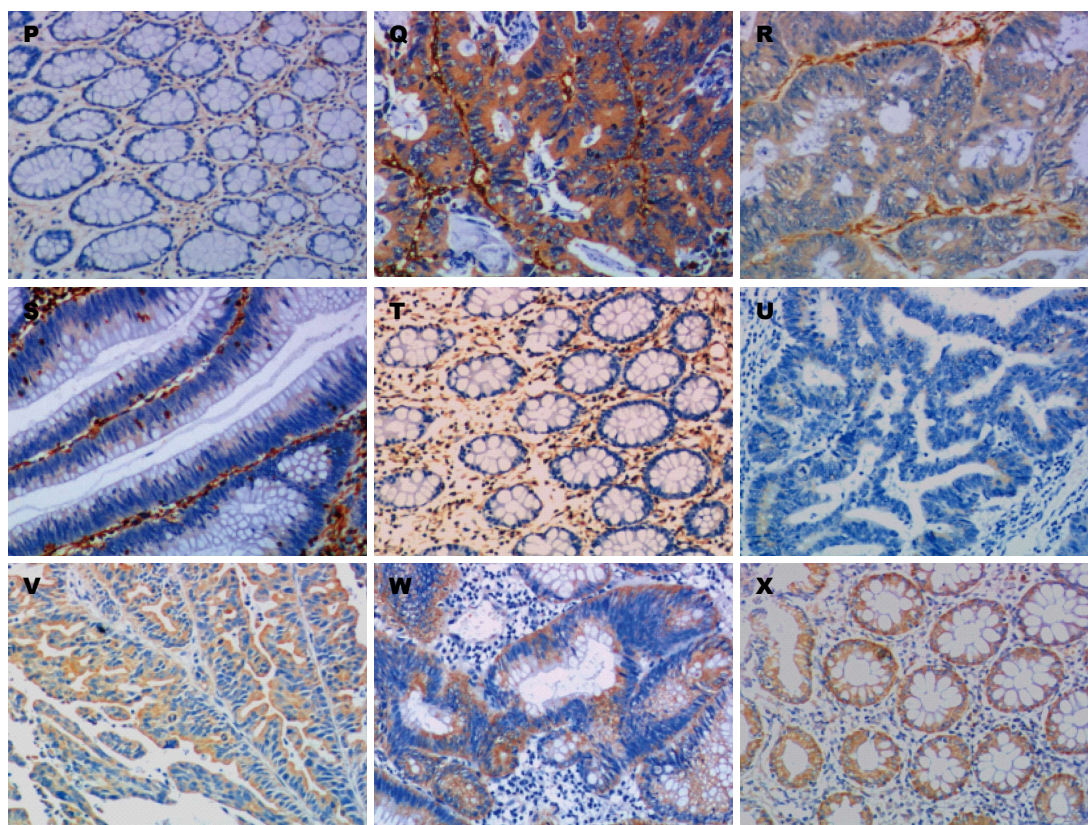


图 1 NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达(SP \times 200). A-D: NIBP在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达; E-H: p-p100在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达; I-L: p52在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达; M-P: CD44在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达; Q-T: Vimentin在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达; U-X: E-cadherin在有转移结肠癌、无转移结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中的表达. NIBP: NIK- $\text{IKK}\beta$ 结合蛋白; p-p100: 磷酸化p100; Vimentin: 波形蛋白; E-cadherin: E-钙黏蛋白.

和远处转移者NIBP、p-p100、p52、CD44和Vimentin的阳性表达明显增高, 而E-cadherin的阳性表达则明显降低. 结肠癌组织中NIBP与p-p100、p52的表达均存在明显正相关性(表3), 同时CD44与p52、Vimentin的表达均存在明显正相关性, 而与E-cadherin的表达存在明显的负相关(表4).

3 讨论

NIBP是一种能将NF- κ B非经典途径中的关键酶-NIK与经典途径中的关键激活子- $\text{IKK}\beta$ 连接成为三聚体的支架蛋白, 在2005年首先由Hu教授等^[2]在神经细胞中检出, 其分子量为139.34 kDa, 共有1246个氨基酸组成, 与运输蛋白粒子(transport protein particle, TRAAP)共有一段保守序列, 且能与TRAAP复合物的Bet3亚基作用, 因此NIBP可能通过调节NF- κ B信号通路在细胞内蛋白质转运过程中发挥作

用^[6]. NF- κ B是核转录因子, 其家族包括5个成员, 即RelA(p65)、RelB、c-Rel、p105-p50(NF- κ B1)和p100-p52(NF- κ B2), 参与多种生物学过程, 免疫反应、炎症、癌症和细胞死亡^[7,8]. NF- κ B家族有两个信号激活途径: 分别为依赖 $\text{IKK}\beta$ 磷酸化从而促进前体蛋白p105加工成为p65/p50二聚体以及促进p65亚基的磷酸化转运入核发挥相应生物学作用的经典途径; 以及由 $\text{IKK}\alpha$ 介导的促进前体蛋白p100磷酸化以及对其加工处理生成有活性的p52, 形成的p52/RelB复合物转运入核发挥相应作用的非经典途径^[9-11]. NF- κ B经典途径的激活可通过促进炎症扩散、对抗细胞凋亡、促进细胞增殖、促进肿瘤细胞的浸润和转移, 且与结肠癌的发生、发展、浸润转移密切相关^[12-14]. NF- κ B非经典途径的激活不仅有促进淋巴器官的成熟和T细胞的分化、调节骨质代谢以及参与淋巴系统肿瘤形成等作用^[15], 并且与卵巢癌^[16]和乳

表 2 NIBP、p-p100、p52、CD44、Vimentin和E-cadherin的表达与临床病理特征关系

临床病理特征	n	NIBP		P值	p-p100		P值	p52		P值	CD44		P值	Vimentin		P值	E-cadherin		P值
		-	+		-	+		-	+		-	+		-	+		-	+	
浸润深度				0.009			0.033			0.015			0.032			0.013			0.018
黏膜或浅肌层	21	14	7		13	8		13	8		14	7		16	5		3	18	
深肌层以下	93	33	60		34	59		31	62		38	55		43	50		39	54	
TNM分期				0.041			0.015			0.022			0.033			0.003			0.009
I期	19	10	9		12	7		9	10		13	6		14	5		3	16	
II期	44	23	21		20	24		21	23		22	22		26	18		12	32	
III期	30	10	20		12	18		12	18		12	18		15	15		17	13	
IV期	21	4	17		3	18		2	19		5	16		4	17		10	11	
淋巴结转移				0.001			0.007			0.008			0.022			0.027			0.000
无	68	34	34		35	33		33	35		37	31		41	27		16	52	
有	46	13	33		12	34		11	35		15	31		18	28		26	20	
远处转移				0.022			0.005			0.002			0.026			0.001			0.033
无	93	43	50		44	49		42	51		47	46		55	38		30	63	
有	21	4	17		3	18		2	19		5	16		4	17		12	9	

阳性包括++和+++。NIBP: NIK-IKKβ结合蛋白; p-p100: 磷酸化p100; Vimentin: 波形蛋白; E-cadherin: E-钙黏蛋白。

腺癌^[17]等实体恶性肿瘤密切相关。最近研究^[2]发现, NIBP的表达增加可促进IKKβ及其下游的p65磷酸化, 在NF-κB经典途径中发挥激活剂的作用, 而抑制NIBP的表达可减少由NIK介导的NF-κB非经典信号通路活化, 提示NIBP不仅能够通过磷酸化IKKβ从而激活NF-κB经典途径, 还能通过与NIK的结合影响NF-κB非经典途径。最近研究^[18]还发现, 在人结肠癌组织中NIBP明显升高, 可能与NF-κB活化有关, 并参与腺瘤向腺癌的演变过程。

本研究结果显示, 有转移结肠癌组织中NIBP以及NF-κB非经典途径的相关因子p-p100和p52的阳性表达明显高于无转移结肠癌以及结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织。此外, NIBP、p-p100和p52在结肠癌组织中的阳性表达与肿瘤浸润深度、TNM临床分期和淋巴结转移以及远处转移有关, 表明NIBP、p-p100和p52的阳性表达在结肠肿瘤浸润深、分化程度低、Dukes'分期晚、有淋巴转移和远处转移者中明显增高, 并且NIBP与p-p100和p52在结肠癌中高表达, 且可能通过促进前体蛋白p100的磷酸化以及对其加工处理生成有活性的p52而激活NF-κB非经典途径, 进而参与腺瘤向腺癌的演变及结肠癌的浸润转移等过程。

CD44是由位于人类11号染色体短臂(11p13)的基因所编码产生分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白, 主要参与异质性黏附, 即肿瘤细胞与宿主细胞和宿主基质

■名词解释
上皮间质转化(EMT): 指上皮细胞失去极性以及基膜连接等上皮表型, 转化为具有间质表型的生物学过程, 使细胞获得较高的迁移、浸润、抗凋亡和降解细胞外基质的能力, 与肿瘤的转移密切相关。

同行评价

本文课题设计合理, 方法科学, 数据分析可靠, 结论可信, 有一定科学研究意义。

表 3 结肠癌组织中NIBP与p-p100、p52表达的相关性

	p-p100			相关性	P值	p52			相关性	P值
	--+	++	+++			--+	++	+++		
NIBP				0.457	0.000				0.482	0.000
--+	31	13	3			30	13	4		
++	12	24	11			13	22	12		
+++	3	8	9			1	9	10		

NIBP: NIK-IKKβ结合蛋白; p-p100: 磷酸化p100.

表 4 结肠癌组织中CD44与p52、Vimentin及E-cadherin表达的相关性

	p52			相关性	P值	Vimentin			相关性	P值	E-cadherin			相关性	P值
	--+	++	+++			--+	++	+++			--+	++	+++		
CD44				0.526	0.000				0.670	0.000				-0.503	0.000
--+	33	15	4			43	9	0			10	15	27		
++	10	22	11			14	24	5			16	18	9		
+++	1	7	11			2	5	12			16	3	0		

Vimentin: 波形蛋白; E-cadherin: E-钙黏蛋白.

的黏附, 在介导恶性肿瘤细胞浸润转移中起重要作用^[19,20]. 研究^[21]发现, CD44在结直肠癌组织中存在过表达并且与结直肠癌的转移密切相关. 免疫学研究^[22]发现, 激活CD44信号通路后细胞会出现形态的变化, 如出现伪足、细胞运动能力增强等, 这一形态学变化类似于肿瘤细胞的EMT. 在包括结直肠癌在内的多种肿瘤中CD44的亚型之间转换可诱导EMT^[23]. 近年来, EMT在包括结肠癌在内的多种上皮源性肿瘤的浸润和早期转移中起决定性作用^[24-26], 日益成为肿瘤研究关注的热点. EMT的显著特征为细胞失去上皮细胞形态学表现, 如细胞极性及其紧密连接消失, 并向间质细胞形态学转化, 如细胞失去相互连接及形成成纤维细胞样外观等^[4]; 与此同时, 典型的上皮细胞标志物, 如E-cadherin表达下调、β-catenin从胞膜到胞核易位表达, 而间质表型标志物, 如波形蛋白Vimentin、纤连蛋白Fibronectin等表达上调^[27,28]. EMT使细胞获得较高的迁移、浸润、抗凋亡和降解细胞外基质的能力, 与肿瘤的转移密切相关. 最近研究^[29]发现, 激活的NF-κB非经典途径可通过上调CD44的表达而诱导EMT, 从而促进卵巢癌细胞的浸润及转移. 本研究结果显示, 有转移结肠癌组织中CD44和Vimentin的阳性表达明显高于无转移结肠癌以及结肠

腺瘤和正常结肠黏膜组织, 而E-cadherin的表达则正好相反. 进一步分析发现, 肿瘤浸润深、TNM临床分期晚、有淋巴转移和远处转移者CD44和Vimentin的阳性表达明显增高, E-cadherin的阳性表达则明显降低, 此外CD44与Vimentin及p52的表达显著正相关, 而与E-cadherin的表达显著负相关. 说明在结肠癌中已激活的NF-κB非经典途径可能通过上调CD44的表达而促进Vimentin和抑制E-cadherin的表达, 进而达到影响EMT进程促进结肠癌的发生、发展、浸润和转移的作用.

总之, NIBP在结肠癌组织中高表达可能参与了结肠癌的发生、发展、浸润和转移. NIBP可能通过激活由IKKα介导NF-κB非经典途径, 促进前体蛋白p100的磷酸化以及对其的加工处理生成有活性的p52而上调CD44的表达, 进而抑制E-cadherin的表达和促进Vimentin的表达影响EMT进程, 从而在结肠癌的发生、发展、浸润和转移过程中起重要作用. 抑制NIBP的表达有望成为结肠癌治疗的新思路.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
2 Hu WH, Pendergast JS, Mo XM, Brambilla R,

- Bracchi-Ricard V, Li F, Walters WM, Blits B, He L, Schaal SM, Bethea JR. NIBP, a novel NIK and IKK(beta)-binding protein that enhances NF-(kappa)B activation. *J Biol Chem* 2005; 280: 29233-29241 [PMID: 15951441 DOI: 10.1074/jbc.M501670200]
- 3 Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013; 19: 1438-1449 [PMID: 24202396 DOI: 10.1038/nm.3336]
- 4 De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]
- 5 Liu SQ, Su YJ, Qin MB, Mao YB, Huang JA, Tang GD. Sphingosine kinase 1 promotes tumor progression and confers malignancy phenotypes of colon cancer by regulating the focal adhesion kinase pathway and adhesion molecules. *Int J Oncol* 2013; 42: 617-626 [PMID: 23232649 DOI: 10.3892/ijo.2012.1733]
- 6 Mir A, Kaufman L, Noor A, Motazacker MM, Jamil T, Azam M, Kahrizi K, Rafiq MA, Weksberg R, Nasr T, Naeem F, Tzschach A, Kuss AW, Ishak GE, Doherty D, Ropers HH, Barkovich AJ, Najmabadi H, Ayub M, Vincent JB. Identification of mutations in TRAPPC9, which encodes the NIK- and IKK-beta-binding protein, in nonsyndromic autosomal-recessive mental retardation. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 909-915 [PMID: 20004765 DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.11.009]
- 7 Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 86 [PMID: 23915189 DOI: 10.1186/1476-4598-12-86]
- 8 Maier HJ, Schmidt-Strassburger U, Huber MA, Wiedemann EM, Beug H, Wirth T. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 295: 214-228 [PMID: 20350779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.03.003]
- 9 Gray CM, Remouchamps C, McCorkell KA, Solt LA, DeJardin E, Orange JS, May MJ. Noncanonical NF- κ B signaling is limited by classical NF- κ B activity. *Sci Signal* 2014; 7: ra13 [PMID: 24497610 DOI: 10.1126/scisignal.2004557]
- 10 Thu YM, Richmond A. NF- κ B inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 213-226 [PMID: 20685151 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.06.002]
- 11 Staudt LM. Oncogenic activation of NF-kappaB. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a000109 [PMID: 20516126 DOI: 10.1101/cshperspect.a000109]
- 12 Vaiopoulos AG, Athanasoula KCh, Papavassiliou AG. NF- κ B in colorectal cancer. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91: 1029-1037 [PMID: 23636511 DOI: 10.1007/s00109-013-1045-x]
- 13 刘宝玉, 黄杰安, 刘诗权, 李素艳, 徐春燕, 梁梦紫, 谭林, 覃蒙斌. NF- κ B对人结肠癌细胞上皮间质转化及侵袭转移的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3403-3409
- 14 苏颖洁, 黄杰安, 刘诗权, 黄娟秀, 钟月圆, 唐国都, 姜海行. 鞘氨醇激酶1和核因子 κ B p65在结肠癌中的表达及其临床意义. *中华内科杂志* 2012; 51: 220-224
- 15 Sun SC. The noncanonical NF- κ B pathway. *Immunol Rev* 2012; 246: 125-140 [PMID: 22435551 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01088.x]
- 16 Uno M, Saitoh Y, Mochida K, Tsuruyama E, Kiyono T, Imoto I, Inazawa J, Yuasa Y, Kubota T, Yamaoka S. NF- κ B inducing kinase, a central signaling component of the non-canonical pathway of NF- κ B, contributes to ovarian cancer progression. *PLoS One* 2014; 9: e88347 [PMID: 24533079 DOI: 10.1371/journal.pone.0088347]
- 17 Yu J, Wang Y, Yan F, Zhang P, Li H, Zhao H, Yan C, Yan F, Ren X. Noncanonical NF- κ B activation mediates STAT3-stimulated IDO upregulation in myeloid-derived suppressor cells in breast cancer. *J Immunol* 2014; 193: 2574-2586 [PMID: 25063873 DOI: 10.4049/jimmunol.1400833]
- 18 Kim JC, Kim SY, Roh SA, Cho DH, Kim DD, Kim JH, Kim YS. Gene expression profiling: canonical molecular changes and clinicopathological features in sporadic colorectal cancers. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6662-6672 [PMID: 19034969 DOI: 10.3748/wjg.14.6662]
- 19 Marhaba R, Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation. *J Mol Histol* 2004; 35: 211-231 [PMID: 15339042]
- 20 Jiang W, Zhang Y, Kane KT, Collins MA, Simeone DM, di Magliano MP, Nguyen KT. CD44 Regulates Pancreatic Cancer Invasion through MT1-MMP. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 9-15 [PMID: 25566991 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0076]
- 21 Bendardaf R, Algars A, Elzagheid A, Korkeila E, Ristamäki R, Lamlum H, Collan Y, Syrjänen K, Pyrhönen S. Comparison of CD44 expression in primary tumours and metastases of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 16: 741-746 [PMID: 16969488 DOI: 10.3892/or.16.4.741]
- 22 Prochazka L, Tesarik R, Turanek J. Regulation of alternative splicing of CD44 in cancer. *Cell Signal* 2014; 26: 2234-2239 [PMID: 25025570 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.07.011]
- 23 Mashita N, Yamada S, Nakayama G, Tanaka C, Iwata N, Kanda M, Kobayashi D, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Kodera Y. Epithelial to mesenchymal transition might be induced via CD44 isoform switching in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110: 745-751 [PMID: 24975268 DOI: 10.1002/jso.23705]
- 24 Tse JC, Kalluri R. Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment. *J Cell Biochem* 2007; 101: 816-829 [PMID: 17243120 DOI: 10.1002/jcb.21215]
- 25 Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829 [PMID: 18539112 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009]
- 26 Okajima M, Kokura S, Ishikawa T, Mizushima K, Tsuchiya R, Matsuyama T, Adachi S, Okayama T, Sakamoto N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T. Anoxia/reoxygenation induces epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cell lines. *Oncol Rep* 2013; 29: 2311-2317 [PMID: 23589103 DOI: 10.3892/or.2013.2401]
- 27 Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 131-142 [PMID: 16493418 DOI: 10.1038/nrm1835]

- 28 Lim J, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions: insights from development. *Development* 2012; 139: 3471-3486 [PMID: 22949611 DOI: 10.1242/dev.071209]
- 29 Yakubov B, Chelladurai B, Schmitt J, Emerson

R, Turchi JJ, Matei D. Extracellular tissue transglutaminase activates noncanonical NF- κ B signaling and promotes metastasis in ovarian cancer. *Neoplasia* 2013; 15: 609-619 [PMID: 23730209 DOI: 10.1593/neo.121878]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

胃食管反流病与精神心理、自主神经功能关系的研究进展

袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平

袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平, 扬州大学临床医学院苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

袁媛, 主要从事消化系统胃食管反流病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173392

作者贡献分布: 本文综述由袁媛、肖茹萍及陈阳完成; 卜平负责审核。

通讯作者: 卜平, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市广陵区淮海路11号, 扬州大学临床医学院苏北人民医院消化内科。
boping@yzu.edu.cn

电话: 0514-7978801

收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Relationship between gastroesophageal reflux disease and psychological factors and autonomic nervous function

Yuan Yuan, Ru-Ping Xiao, Yang Chen, Ping Bu

Yuan Yuan, Ru-Ping Xiao, Yang Chen, Ping Bu, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173392

Correspondence to: Ping Bu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Guangling District, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2014-12-25 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a multifactorial disease. Psychological factors play an important role in the development and progression process and the treatment of GERD. Autonomic nervous dysfunction leads to changes of the digestive tract and

high gastrointestinal sensitivity. Autonomic nerve function disorder is the intermediate link between psychological factors and gastroesophageal reflux symptoms in patients with GERD. Research on psychological factors and autonomic nervous function plays an important role in the clinical diagnosis and treatment of GERD in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Psychological factors; Autonomic nervous function

Yuan Y, Xiao RP, Chen Y, Bu P. Research progress of the relationship between gastroesophageal reflux disease and psychological factors, autonomic nervous function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1247-1251
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1247.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1247>

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种多因素引发的疾病。精神心理因素在GERD的发生发展及治疗过程中扮演了极其重要的角色, 自主神经功能的紊乱会导致胃肠道动力的变化及消化系统高敏状态, 自主神经功能紊乱是精神心理因素与GERD患者反流症状产生的中间环节。对心理因素与自主神经功能的研究对今后GERD的临床诊治工作有重要意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 精神心理因素; 自主神经功能

核心提示: 精神心理因素在胃食管反流病

背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由多种因素造成的消化系统动力障碍性疾病。近年来研究表明, GERD的病因与发病机制除了与食管抗反流机制减弱及反流物对食管黏膜攻击作用等因素有关, 精神心理因素与自主神经功能紊乱也与此病的发生发展关系密切。

同行评议者

陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院

■ 研发前沿

GERD与精神心理、自主神经功能关系是目前GERD方面研究热点。由于心血管和食管神经支配系统非常相似,研究者通常用心血管自主神经功能评定的方法替代测定胃肠道自主神经功能,目前评价胃肠道自主神经功能更好的方法尚在研究阶段。

(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发生发展及治疗过程中扮演了极其重要的角色,自主神经功能的紊乱会导致胃肠道动力的变化及消化系高敏状态,自主神经功能紊乱是精神心理因素与GERD患者反流症状产生的中间环节。

袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 卜平. 胃食管反流病与精神心理、自主神经功能关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1247-1251 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1247.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1247>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由多种因素造成的消化系动力障碍性疾病^[1,2]。1980年, Heatley等^[3]研究发现, GERD患者存在迷走神经功能紊乱。近年来研究^[4-6]表明, GERD的病因与发病机制除了与食管抗反流机制减弱及反流物对食管黏膜攻击作用等因素有关, 精神心理因素与自主神经功能紊乱也与此病的发生发展关系密切^[7,8]。现将近年来该领域的研究综述如下。

1 GERD与精神心理因素的关系

国内外越来越多的研究表明, 精神心理因素在GERD的发生发展中有重要的影响作用, 而另一方面, GERD的发生发展也可诱发或加重精神心理疾患。国内学者侯艳红等^[9]采用症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)对GERD病例组和健康对照组进行心理因素评分, 研究发现, 病例组较对照组普遍存在抑郁、焦虑、恐惧、强迫观念和人际关系敏感等异常心理, 以焦虑和抑郁更为突出。国外学者Sanna等^[10]系统地研究了GERD与精神病理学之间的相关性, 发现心理症状如情绪障碍等与GERD症状之间有着极其密切的关系。GERD的发生发展与精神心理因素之间相互联系, 相互影响。

在治疗方面, 精神心理因素也常常影响GERD患者就医治疗的效果。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)抑酸作用强, 可以有效地促进食管黏膜破损的GERD患者的黏膜愈合, 迅速控制GERD患者的临床症状, 是目前治疗本病的标准用药^[11], 但仍有一部分GERD患者经过标准剂量的PPI药物治疗后症状无法完全缓解。Heading等^[12]对1888例GERD患者研究发现焦虑、抑郁是GERD抑酸治疗效果欠佳

的重要危险因素, 研究显示, 部分GERD患者在常规PPI药物治疗的基础上加用一些抗焦虑抗抑郁药物, 往往可以取得更好的疗效。

近年来, GERD与精神心理因素相互作用的病理生理学基础也是国内外学者研究的热点。有学者^[13]指出, 焦虑和抑郁会降低GERD患者的内脏感觉阈值, 增强患者的内脏敏感性, 还有学者研究^[14]证明, 抑郁可以导致全消化系的转运延迟。这说明心理因素可以影响机体的胃肠道动力及内脏敏感性。基于系统的研究, 科学家们发现精神心理因素是通过免疫-神经-内分泌网络实现对胃肠动力及感觉的影响, 并建立了神经胃肠病学说(neurogastroenterology)^[15], 提出了“脑-肠轴”(brain-gut axis, BGA)^[16]和“脑-肠互动”(brain-gut interaction, BGI)^[17]的概念。“脑-肠轴”是指将胃肠道和中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络^[18]。而“脑-肠互动”是指机体通过神经内分泌网络的双向环路进行胃肠道功能的调节^[19]。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)在神经元成分, 分泌的神经递质, 及独立完成神经反射的功能上与大脑有极大的相似性, 被称为“第二大脑”(the second brain)^[20], ENS通过神经递质的释放和传递把内脏与和中枢神经系统(central nervous system, CNS)联系起来。这些神经递质称为“脑-肠肽”^[21], 主要兴奋递质有5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)^[22]、组胺^[23]、P物质(substance P, SP)^[24]、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)^[25]、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)^[26]等, 抑制性递质有胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)^[27]、一氧化氮(nitric oxide, NO)^[28]、血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)^[29]、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)^[30]等。人体通过“脑-肠轴”和“脑-肠互动”实现了胃肠道疾病与精神心理因素之间的相互联系、相互影响^[31]。

2 GERD与自主神经功能的关系

目前, 胃肠道自主神经功能的评定方法尚在研究阶段。国内外研究^[32]发现, 心血管和食管的神经支配系统非常相似, 可以用心血管自主神经功能的评定方法替代, 即通过测定心率变异性判定胃肠道自主神经功能。目前, 测定心率变异性已成为一种简单的, 无创性的, 建立在窦房结水平上的评估交感-迷走神经的方

■ 相关报道

国内外研究显示, GERD患者存在自主神经功能障碍, 但有关自主神经受累的程度与反流症状的相关性报道较少。

法. 心率变异性的分析实质反映的是自主神经系统的活性及平衡协调状态^[33]. 研究者通过心电图进行频域分析, 测定高频(high frequency, HF)(0.15-0.4 Hz)和低频(low frequency, LF)(0.04-0.15 Hz)的功率评估迷走神经和交感神经活性^[34,35]. 一般LF反映交感和迷走神经的双重活性, 主要反映交感神经功能状态, HF反映迷走神经功能状态, 低、高频功率的比值反映了交感神经和迷走神经的平衡状态^[36]. 研究^[37,38]发现, GERD患者存在心率变异性(heart rate variability, HRV)异常, 表明自主神经处于失衡状态, 主要表现为迷走神经活性显著降低, 交感神经活性增高.

Punkkinen等^[39]研究发现, 自主神经功能病变会影响消化系, 引起食管运动障碍. 消化系统器官受神经内分泌的调节, 高级神经中枢通过交感神经和副交感神经组成自主神经系统, 调节各系统的正常活动^[40]. 正常生理状态下, 交感神经与迷走神经处于动态平衡, 可以应对机体的各种生理需要^[41]. 在应激状态或情绪变化时平衡受到破坏, 自主神经系统的活动规律受到干扰, 受其神经调节的躯体各系统功能发生紊乱, 从而导致出现相应的症状. 有学者研究发现, 对GERD等胃肠功能紊乱性疾病如果加用改善自主神经功能紊乱的药物有助于改善患者胃肠道功能紊乱的症状^[42].

3 精神心理异常与自主神经功能紊乱的关系

在最近的很多情绪理论中, 自主神经系统的活性是情绪的重要影响因素^[43,44]. 研究者利用心率变异性来反映精神心理因素与自主神经功能紊乱的关系, 研究^[45-47]发现, 焦虑抑郁等精神心理因素会导致自主神经功能紊乱, 同样, 自主神经功能的异常会引起很多情绪反应. Keary等^[48]对正常受试者进行两轮演讲应激和放松后, 发现两次心理应激刺激后正常受试者LF上升、HF下降. 在两次放松后, 正常对照组HF均能恢复到基线水平. 这表明应激可以提高交感神经活动, 抑制副交感神经活动, 暂时打破自主神经系统的平衡, 但经过放松后, 自主神经可再次恢复平衡状态. Stephens等^[49]和Kop等^[50]研究发现, 不同情绪有各自特定的自主神经反应模式. 国内学者邓光辉等^[51]研究不同类型的自主神经反应模式对大学生情绪体验的影响, 发现自主神经反应模式可以通过决定内脏的活动特点对情绪体验产生影响. 研究发现不同自主

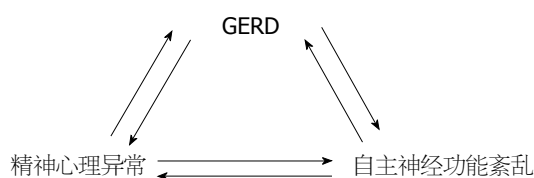


图1 胃食管反流、精神心理因素、自主神经功能紊乱之间的相互关系. GERD: 胃食管反流病.

神经反应模式的被试者在恐惧、悲伤和紧张等负性情绪体验上差异有统计学意义, 而在正性情绪体验上差异无统计学意义.

4 结论

GERD患者的胃食管反流症状, 精神心理因素, 自主神经功能之间相互影响, 互为因果, 三者关系如图1所示. 精神心理因素对GERD的发生发展及预后都存在重要影响. 自主神经功能紊乱是心理因素与GERD患者反流症状产生的中间环节, 虽然不是唯一途径, 但对自主神经功能的研究对GERD的临床诊治工作有重要意义. 按照生物-心理-社会医学模式, 在治疗患者反流症状的同时, 应关注患者的精神心理因素, 根据患者具体情况, 进行心理干预, 整体治疗.

5 参考文献

- 1 Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129-135 [PMID: 22229305 DOI: 10.3109/00365521.2011.648955]
- 2 Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 16: 255-265 [PMID: 21762264 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x]
- 3 Heatley RV, Collins RJ, James PD, Atkinson M. Vagal function in relation to gastro-oesophageal reflux and associated motility changes. *Br Med J* 1980; 280: 755-757 [PMID: 6989439]
- 4 Altomare A, Guarino MP, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6523-6528 [PMID: 24151376 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6523]
- 5 Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G323-G329 [PMID: 24924748 DOI: 10.1152/ajpgi.00345.2013]
- 6 Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease--from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 15-22 [PMID: 22105108 DOI: 10.1038/

■创新盘点

国内外对于心理因素与GERD的相关性报道较多, 但GERD与精神心理因素相互作用的病理生理学基础, 尤其是脑肠肽对GERD的影响报道相对较少.

■应用要点

对心理因素与自主神经功能的研究对今后GERD的临床诊治工作有重要意义. 按照生物-心理-社会医学模式, 在治疗患者反流症状的同时, 应关注患者的精神心理因素, 根据患者具体情况, 进行心理干预, 整体治疗.

■ 名词解释

脑肠肽: 调节胆囊和胆管运动的激素有胃动素、胆囊收缩素和促胰液素等, 这些肽类在胃肠和神经系统双重分布, 故称为脑肠肽。脑肠肽不仅在外周广泛地调节着胃肠道的各种功能, 而且在中枢也参与对胃肠道生理活动的调节。

- 7 Iurenev GL, Sirotina NA, Dicheva DT, Bitkova EN, Maev IV. [Role of psychological correction in the combination treatment of patients with gastroesophageal reflux disease]. *Ter Arkh* 2014; 86: 42-49 [PMID: 25306743]
- 8 Amarasiri WA, Pathmeswaran A, de Silva AP, Dassanayake AS, Ranasinha CD, de Silva HJ. Gastric motility following ingestion of a solid meal in a cohort of adult asthmatics. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 355-365 [PMID: 23875103 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.355]
- 9 侯艳红, 张林, 张琨鹏, 齐秦甲子, 张颖. 老年胃食管反流病患者心理状态及自主神经功能紊乱的研究. *中华保健医学杂志* 2012; 14: 433-435
- 10 Sanna L, Stuart AL, Berk M, Pasco JA, Girardi P, Williams LJ. Gastro oesophageal reflux disease (GORD)-related symptoms and its association with mood and anxiety disorders and psychological symptomatology: a population-based study in women. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 194 [PMID: 23883104 DOI: 10.1186/1471-244X-13-194]
- 11 Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. [Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease: a nationwide online survey in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 364-370 [PMID: 20026890]
- 12 Heading RC, Mönnikes H, Tholen A, Schmitt H. Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 52 [PMID: 21569313 DOI: 10.1186/1471-230X-11-52]
- 13 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dotthel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- 14 Muscatello MR, Bruno A, Scimeca G, Pandolfo G, Zoccali RA. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7570-7586 [PMID: 24976697 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7570]
- 15 Huh S. The new era of journal of neurogastroenterology and motility: what should be prepared to be a top journal in the category of gastroenterology and hepatology. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 419-421 [PMID: 24199000 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.419]
- 16 Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, Dimcevski G, Gregersen H, Simrén M, Drewes AM. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care* 2013; 36: 3698-3705 [PMID: 24026548 DOI: 10.2337/dc13-0347]
- 17 Okumura T. [Brain-gut interaction in the pathophysiology of IBS]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014; 111: 1334-1344 [PMID: 24998724]
- 18 Quigley EM. Bugs on the brain; brain in the gut--seeking explanations for common gastrointestinal symptoms. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 1-6 [PMID: 23179664 DOI: 10.1007/s11845-012-0865-y]
- 19 Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain--gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 1284-1290 [PMID: 22234979 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300474]
- 20 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
- 21 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244. e1-e5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.052]
- 22 Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, Becker V. Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series. *J Med Case Rep* 2014; 8: 34 [PMID: 24502186 DOI: 10.1186/1752-1947-8-34]
- 23 Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 105-112 [PMID: 25133039 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105]
- 24 Bediwy AS, Elkholy MG, Al-Biltagi M, Amer HG, Farid E. Induced Sputum Substance P in Children with Difficult-to-Treat Bronchial Asthma and Gastroesophageal Reflux: Effect of Esomeprazole Therapy. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 967460 [PMID: 22253635 DOI: 10.1155/2011/967460]
- 25 Koido S, Ohkusa T, Kan S, Takakura K, Saito K, Komita H, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Uchiyama K, Arakawa H, Ito M, Okamoto M, Kajihara M, Homma S, Tajiri H. Production of corticotropin-releasing factor and urocortin from human monocyte-derived dendritic cells is stimulated by commensal bacteria in intestine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14420-14429 [PMID: 25339828 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14420]
- 26 Kim JH, Yamamoto T, Lee J, Yashiro T, Hamada T, Hayashi S, Kadowaki M. CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells. *Biomed Res* 2014; 35: 285-293 [PMID: 25152037]
- 27 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.495]
- 28 Pawlik M, Pajdo R, Kwiecień S, Ptak-Belowska A, Sliwowski Z, Mazurkiewicz-Janik M, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 75-86 [PMID: 21451212]
- 29 Zhao YH, Liu ZL, Li LH, Jiang SH, Shi CH. Systematic review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine treatment of non-acute bronchial

- asthma complicated by gastroesophageal reflux. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 12-18 [PMID: 22594096]
- 30 Legner A, Altorjay A, Juhasz A, Stadlhuber R, Reich V, Hunt B, Rothstein R, Filipi C. Transoral mucosal excision sutured gastroplasty: a pilot study for GERD and obesity with two-year follow-up. *Surg Innov* 2014; 21: 456-463 [PMID: 24623807 DOI: 10.1177/1553350613508228]
 - 31 Chang L, Sundares S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, Mayer M, Vuong T, Hirano M, Naliboff BD, Ameen VZ, Mayer EA. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 149-159 [PMID: 18684212 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x]
 - 32 Yoshizaki T, Tada Y, Hida A, Sunami A, Yokoyama Y, Togo F, Kawano Y. Influence of dietary behavior on the circadian rhythm of the autonomic nervous system as assessed by heart rate variability. *Physiol Behav* 2013; 118: 122-128 [PMID: 23685233 DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.05.010]
 - 33 Zhang J, Sha W, Zhu H, Chen JD. Blunted Peripheral and Central Responses to Gastric Mechanical and Electrical Stimulations in Diet-induced Obese Rats. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 454-466 [PMID: 24199005 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.454]
 - 34 Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci* 2009; 145: 99-103 [PMID: 19059813 DOI: 10.1016/j.autneu.2008.11.010]
 - 35 Tsuchie H, Fukata C, Takahashi K, Miyakoshi N, Kobayashi A, Kasukawa Y, Shimada Y, Inoue H. Impact of lumbar kyphosis on gastric myoelectrical activity and heart rate variability in a model using flexion posture in healthy young adults. *Biomed Res* 2011; 32: 271-278 [PMID: 21878734]
 - 36 Jurysta F, van de Borne P, Migeotte PF, Dumont M, Lanquart JP, Degaute JP, Linkowski P. A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2146-2155 [PMID: 14580613 DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00215-3]
 - 37 Amarasiri DL, Pathmeswaran A, Dassanayake AS, de Silva AP, Ranasinha CD, de Silva HJ. Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 140 [PMID: 23057471 DOI: 10.1186/1471-230X-12-140]
 - 38 Amarasiri DL, Pathmeswaran A, de Silva HJ, Ranasinha CD. Response of the airways and autonomic nervous system to acid perfusion of the esophagus in patients with asthma: a laboratory study. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 33 [PMID: 23724936 DOI: 10.1186/1471-2466-13-33]
 - 39 Punkkinen J, Koskenpato J, Rosengård-Bärlund M. [Autonomic neuropathy--a problem of the circulatory system and digestive tract]. *Duodecim* 2014; 130: 1223-1233 [PMID: 25016668]
 - 40 Djeddi DD, Kongolo G, Stéphan-Blanchard E, Ammari M, Léké A, Delanaud S, Bach V, Telliez F. Involvement of autonomic nervous activity changes in gastroesophageal reflux in neonates during sleep and wakefulness. *PLoS One* 2013; 8: e83464 [PMID: 24349512 DOI: 10.1371/journal.pone.0083464]
 - 41 Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve. *Circ J* 2014; 78: 1405-1413 [PMID: 24727611]
 - 42 Kishi T, Sunagawa K. Combination therapy of atorvastatin and amlodipine inhibits sympathetic nervous system activation and improves cognitive function in hypertensive rats. *Circ J* 2012; 76: 1934-1941 [PMID: 22664571 DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0276]
 - 43 Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol* 2010; 84: 394-421 [PMID: 20371374 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.03.010]
 - 44 Friedman BH. Feelings and the body: the Jamesian perspective on autonomic specificity of emotion. *Biol Psychol* 2010; 84: 383-393 [PMID: 19879320 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2009.10.006]
 - 45 Patron E, Messerotti Benvenuti S, Favretto G, Gasparotto R, Palomba D. Depression and reduced heart rate variability after cardiac surgery: the mediating role of emotion regulation. *Auton Neurosci* 2014; 180: 53-58 [PMID: 24355432 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.11.004]
 - 46 Patron E, Messerotti Benvenuti S, Favretto G, Valfrè C, Bonfà C, Gasparotto R, Palomba D. Association between depression and heart rate variability in patients after cardiac surgery: a pilot study. *J Psychosom Res* 2012; 73: 42-46 [PMID: 22691558 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.04.013]
 - 47 Lane RD, McRae K, Reiman EM, Chen K, Ahern GL, Thayer JF. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* 2009; 44: 213-222 [PMID: 18778779 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.056]
 - 48 Keary TA, Hughes JW, Palmieri PA. Women with posttraumatic stress disorder have larger decreases in heart rate variability during stress tasks. *Int J Psychophysiol* 2009; 73: 257-264 [PMID: 19374925 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2009.04.003]
 - 49 Stephens CL, Christie IC, Friedman BH. Autonomic specificity of basic emotions: evidence from pattern classification and cluster analysis. *Biol Psychol* 2010; 84: 463-473 [PMID: 20338217 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.03.014]
 - 50 Kop WJ, Synowski SJ, Newell ME, Schmidt LA, Waldstein SR, Fox NA. Autonomic nervous system reactivity to positive and negative mood induction: the role of acute psychological responses and frontal electrocortical activity. *Biol Psychol* 2011; 86: 230-238 [PMID: 21182891 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.12.003]
 - 51 邓光辉, 刘永芳, 经旻, 潘霄, 董薇. 自主神经反应模式对大学生情绪体验的影响. *中华行为医学与脑科学杂志* 2013; 22: 237-239

同行评价

本文综述内容新颖, 是目前GERD方面研究热点, 有发表价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



贲门失弛缓症发病机制的研究进展

李淑香, 曲波, 李惠

■背景资料

贲门失弛缓症是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。原发性贲门失弛缓症主要是由于抑制性神经元缺失引起的。但本病的确切发病机制仍不明确, 目前的研究表明主要涉及感染、自身免疫、遗传因素。

李淑香, 曲波, 李惠, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086
李淑香, 在读硕士, 主要从事贲门失弛缓症发病机制的研究。
作者贡献分布: 本文综述由李淑香与李惠完成; 曲波审校。
通讯作者: 曲波, 副教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。qubo1970-@hotmail.com
电话: 0451-86297243
收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2015-01-08
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Pathogenesis of achalasia

Shu-Xiang Li, Bo Qu, Hui Li

Shu-Xiang Li, Bo Qu, Hui Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Bo Qu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Health Care Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. qubo1970-@hotmail.com
Received: 2014-11-24 Revised: 2015-01-08
Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

Achalasia is a kind of esophageal motility disorder, and it is mainly characterized by loss of the peristalsis of the esophagus during swallowing and insufficient lower esophageal sphincter (LES) relaxation. Primary achalasia is mainly due to the lack of inhibitory nerve fibers in the esophageal myenteric nerve plexus. However, the exact pathogenesis of the disease is still clear. This paper reviews recent progress in understanding the pathogenesis of achalasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Achalasia; Pathophysiology; Etiology

Li SX, Qu B, Li H. Pathogenesis of achalasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(8): 1252-1257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1252.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1252>

摘要

贲门失弛缓症(achalasia)是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。原发性贲门失弛缓症主要是由于食管肌间神经丛抑制性神经纤维缺乏所引起的。但是, 本病的确切发病机制仍未明确, 本文就关于贲门失弛缓症发病机制的文献进行了回顾。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 贲门失弛缓症; 病理生理学; 病因

核心提示: 贲门失弛缓症主要是由于抑制性神经元缺乏引起的, 但已有研究发现路易小体、Cajal细胞、局部的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system)可能参与该病的病理生理学。虽然引起该病的确切发病机制未明, 但国内外研究发现病毒感染、血清中存在的自身抗体及多种基因多态性与之相关。

李淑香, 曲波, 李惠. 贲门失弛缓症发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1252-1257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1252.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1252>

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia)是一种食管运动障碍性疾病, 其主要特征是吞咽时食管蠕动停止,

■同行评议者

姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科; 周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛障碍。临床表现为吞咽困难、胸骨后疼痛、消瘦、食物反流以及因食物反流误吸入气管所致的咳嗽、肺炎等症状^[1]。它是一种少见病,在成年人人群中发病率仅为(0.30-1.63)/(10万人·年)^[2,3],在<16岁的青少年中约为0.18/(10万人·年)^[4]。在成年人人群中,原发性贲门失弛缓症的发病率在不同性别^[2]、不同种族人群中差异无统计学意义^[5],但发病率随年龄增加而呈逐渐上升趋势。1674年Sir Thomas Willis第一次描述贲门失弛缓症为“食物阻塞食道”^[6]。1929年, Sir Arthur Hurst首次提出了“贲门失弛缓症”这个概念,暗示这可能是由于食管远端“失去正常的抑制”^[6]。原发性贲门失弛缓症主要是由于食管肌间神经丛抑制性神经纤维缺乏所引起的^[7]。自从首次描述后,大量研究试图探索贲门失弛缓症的确切发病机制,但仍然难以捉摸。本文就关于贲门失弛缓症发病机制的文献进行了回顾。

1 食管运动神经支配

理解贲门失弛缓症病理生理学意义的关键是了解食管远端神经支配。远端食管平滑肌由节前迷走神经和背运动核(dorsal motor nucleus, DMN)的细胞体支配^[8]。节前纤维首先通过胆碱能纤维支配肌间神经丛^[9]。随后由节后神经元支配食管壁和LES,包括兴奋性和抑制性神经元。节后兴奋性神经元释放乙酰胆碱,而抑制性神经元释放一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),分别引起食管和LES的收缩与舒张^[10]。另外,食管蠕动是肌间神经丛中兴奋和抑制性神经元沿食管介导的协调性收缩和舒张的净结果^[11]。静息状态下,食管处于收缩状态;吞咽时,抑制性神经元的兴奋作用覆盖了兴奋性神经元的兴奋作用引起食管舒张。因此,贲门失弛缓症中抑制性神经支配缺失引起了LES松弛不良的测压结果以及食管的蠕动停止。

2 病理生理学

食管抑制性神经支配缺失可以是外源性的也可以是内源性的。外源性缺失可能是中枢神经系统(central nervous system, CNS)涉及DMN或迷走神经纤维的病变,而内源性缺失可能是肌间神经丛内抑制性神经节细胞。

2.1 外源性神经病变 有研究发现贲门失弛缓

症患者DMN中神经元数目减少。为了检查上述结果的影响, Higgs等^[12]使用直流电对13只猫诱导产生双侧DMN病变。其中有9只(69%)进展为与贲门失弛缓症一致的测压和X线片结果。此外, CNS以外的迷走神经纤维也与贲门失弛缓症有关。Cassella等^[13]利用电子显微镜在贲门失弛缓症患者中发现了类似Wallerian变性的迷走神经异常。也有报道^[14]在一个复发性十二指肠溃疡出血的患者行高选择性迷走神经切断术后出现了贲门失弛缓症的测压结果。但是,大多数迷走神经切断术后的患者没有出现贲门失弛缓症的症状或测压结果。实际上,外源性神经支配异常在贲门失弛缓症患者中很罕见^[15],很有可能不是该病的主要发病机制。

2.2 内源性神经缺失 研究^[16-18]表明,贲门失弛缓症更可能的神经元异常是肌间神经元内兴奋性和抑制性神经元的失衡。Holloway等^[16]的研究已经证明了胆碱能兴奋性神经元的完整性。已有研究表明胆囊收缩素(cholecystokinin octapeptide, CCK-OP)可以降低正常受试者的LES压力,增加贲门失弛缓症患者的LES压力,即证实贲门失弛缓症患者抑制性神经元的缺失。随后大量的动物和人类研究表明贲门失弛缓症患者肌间神经丛中含VIP^[17,18]和NO^[17]的神经纤维减少或缺少,更进一步强化了抑制性神经元的改变是原发性贲门失弛缓症的主要病理特征。

食管肌间神经丛的形态学研究^[19]也证实了贲门失弛缓症患者肌间神经节细胞的缺乏,而且与淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的炎性浸润相关。更严重者会出现肌间神经纤维化。在疾病的早期阶段,表现为有神经节炎的肌间炎症,而没有神经节细胞缺失或神经元纤维化(称之为高动力型贲门失弛缓症);晚期则表现为神经节细胞减少或缺如,神经元纤维化(称之为经典型贲门失弛缓症)。因此可以推论,随着抑制性神经元渐进性破坏和神经元纤维化,贲门失弛缓症由高动力型进展为经典型^[17]。

然而,有研究^[20]在贲门失弛缓症患者中发现路易小体,所以提出贲门失弛缓症和帕金森病等神经系统疾病有类似神经元变性机制的假说。另有研究^[18]发现在贲门失弛缓症患者LES中Cajal细胞数量减少。但是未能证明其在疾病进展中的作用。除此之外,最近一项研究^[21]表明,贲门失弛缓症患者中存在局部的肾

■ 研究前沿

目前研究者们通过各种途径寻找贲门失弛缓症的确切发病机制,其中以自身免疫和遗传因素为研究重点。进一步的血清蛋白质组学分析有待证实自身免疫在发病机制中的作用。同样,全基因组相关性研究对于遗传因素的支持有待探索。

■ 相关报道

许多国内外文献对贲门失弛缓症的病理生理学及发病机制进行了详细报道与对照研究,分别从不同角度讲述了各种相关因素与该病的联系。随着基因组研究的进展,基因组研究的文献逐渐增多。

■ 创新盘点

本文从病理生理学和病因学方面总结了贲门失弛缓症发病机制的最新进展, 并重点讨论了自身免疫和遗传因素。同时提出局部的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)可能参与贲门失弛缓症的病理生理学改变。

素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)。且患者血管紧张素Ⅱ受体(angiotensinⅡ type 1 receptor, AT1R)、肾素表达下降, 血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]、MAS受体表达上升。正常情况下血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)通过AT1R可以引起LES收缩^[22]。Ang-(1-7)通过MAS受体, 可以直接拮抗AngⅡ的作用^[23]。因此, RAS可能在贲门失弛缓症患者的生理运动调节中起到显著作用, 但是仍需更多研究证实。

3 病因

虽然引起贲门失弛缓症的发病机制众说纷纭, 但人们普遍认同的观点是食管肌间神经丛内抑制性神经元缺乏。目前国内外也一直在研究发生上述病理生理变化的原因, 主要集中在3个方面: 感染、自身免疫、遗传因素。

3.1 感染 许多研究表明病毒因素在贲门失弛缓症的发病机制中呈现出相互矛盾的结果。Boeckxstaens^[24]报道了麻疹病毒(measles virus, MV)和水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染与贲门失弛缓症患者之间的关系。Brun等^[25]的报告显示了单纯疱疹病毒-1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)感染与贲门失弛缓症患者之间的关系。但是Villanacci等^[18]对贲门失弛缓症患者肌间神经丛的免疫组织化学研究结果显示不存在HSV和人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染。

考虑到上述可能性, 最近的一项研究试图在缺乏病毒直接证据的食管组织中证明感染的存在。Facco等^[26]从食管黏膜中分离出寡克隆T细胞, 并在暴露于HSV-1抗原的情况下可以发生特异性增殖并释放细胞因子^[26,27]。然而, 在对照组中亦发现HSV-1 DNA^[27]。总之, 现有的证据^[28]表明, 感染可能不是贲门失弛缓症的一个明确病因。但是, 有一个支持其是贲门失弛缓症发病原因的强有力证据, 克氏锥虫病感染引起的美洲锥虫病, 其病理生理学与贲门失弛缓症极为接近。

3.2 自身免疫 贲门失弛缓症存在神经炎症, 而缺乏感染的确凿证据, 因此又被认为是一种自身免疫性疾病。而且, 流行病学调查显示, 患有贲门失弛缓症的人群中自身免疫性疾病如1型糖尿病、甲状腺功能减退症、干燥综合征及葡萄膜炎的发病率显著高于一般人群^[29]。贲门失弛缓症患者血清中存在自身抗体^[30,31]及该病

与主要组织相容性复合物Ⅱ类抗原的联系^[30,32]进一步支持上述假设。另外, Im等^[33]对贲门失弛缓症患者血清的蛋白质组学分析支持自身免疫作用。

3.2.1 贲门失弛缓症自身抗体: Ruiz-de-León等^[30]比较了贲门失弛缓症患者和对照组中奥尔巴赫神经丛抗体, 报道贲门失弛缓症患者中该抗体发生率(55% vs 8%)明显升高, 从而提出了自身免疫的作用。

Moses等^[31]的研究表明当与贲门失弛缓症患者和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者血清进行免疫染色时, 鼠的食管肌间神经丛表现出相似的免疫程度。与正常人相比, 两组均有较高的免疫反应性。但是, 免疫印迹分析未能揭示贲门失弛缓症或GERD患者血清中可与自身抗体靶向结合的特异性肌间神经元蛋白^[34]。所以以上结果不支持抗神经元自身抗体是贲门失弛缓症的主要病因。

3.2.2 人类白细胞抗原联系: 贲门失弛缓症与人类白细胞抗原(HLA)Ⅱ类组织相容性抗原之间的联系是由Wong等^[35]第一次提出的。随后的研究^[36]证明了贲门失弛缓症与HLA-DQA1*0101等位基因、DQB1*15等位基因之间的关联, 并证实了Wong等^[35]的研究结果。另有研究^[30]显示贲门失弛缓症患者与对照组相比, DQA1*0103等位基因、DQB1*0603等位基因、DQA1*0103-DQB1*0603异源二聚体等位基因出现的频率较高。他们还发现, 有DQA1*0103、DQB1*0603等位基因的贲门失弛缓症患者抗肌间抗体的发生率明显升高。相反, Latiano等^[32]未能发现HLA等位基因与抗神经元抗体之间的任何关联。但是, 在贲门失弛缓症患者中DQB1*0502和DQB1*0601等位基因出现的频率较高。所有这些报告可能得出贲门失弛缓症的自身免疫性病因; 然而并非所有贲门失弛缓症患者都有易感的HLA, 也不是所有含有特定HLA的人都患该病。

3.3 遗传因素 通过对候选基因的研究, 人们发现在贲门失弛缓症发病和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)^[37]、血管活性肠肽受体1(vasoactive intestinal peptide receptor 1, VIPR1)^[38]、白介素-23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因^[39]和蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22, PTPN22)基因^[39,42]的多态性之

间存在相关性. 而且, 也有报道发现家族性贲门失弛缓症的存在^[43]. 现在仍在进行的一项贲门失弛缓症全基因组相关性研究将为这一假说提供更多的证据^[44].

3.3.1 NOS多态性: NO是食管肌间神经丛中的抑制性神经递质, 参与松弛LES. NOS负责催化合成NO. 有研究^[45]表明, 贲门失弛缓症患者LES中NOS少于对照组. 目前, 报道有3种不同的NOS同工酶, 神经元型NOS(NOS1), 诱导型NOS(NOS2)和内皮型NOS(NOS3). *NOS1*、*NOS2*和*NOS3*基因分别定位于人类染色体12q24.2, 17q11.2-q12, 7q36. 在*NOS1*基因第29外显子的3'端非翻译区内发现了一个微卫星(CA重复)多态性. *NOS2*基因内存在2个双等位基因多态性, 分别在第16和22外显子代表C/T、G/A转换. *NOS3*基因在内含子4内有一个27 bp的可变数目串联重复序列多态性. 已发表的研究^[46]未能解释这些功能多态性在贲门失弛缓症易感性中如何发挥强有力的作用.

3.3.2 VIPR1基因多态性: *VIPR1*基因位于人类染色体3p22. 血管活性肠肽是一种小神经肽、抗炎性神经递质; 他存在于肌间神经丛中调节远端食管壁和LES松弛^[47,48]. 研究^[49]表明该神经肽是维持神经内分泌免疫系统作用的主要元素, 此系统通过存在于免疫细胞的特定受体激活信号转导. 持续的炎症刺激可导致*VIPR1*信号受损, 从而改变肌间神经元上VIP的作用, 进展为神经节细胞缺失和神经纤维间质纤维化^[30,45].

3.3.3 IL-23R基因多态性: *IL-23R*基因, 位于染色体1p31, 编码IL-23R复合物的异源二聚体亚基^[47]. IL-23R是一种I型跨膜蛋白, 表达于T细胞衍生的Th1细胞表面, 该细胞可产生IL-17, 命名为Th17细胞. 以往的数据支持Th17细胞和这些细胞因子在炎症和自身免疫过程中的作用^[48]. IL-23结合于IL-23R/IL-12 β 1受体后激活JAK-STAT信号通路, 从而影响下游的免疫反应数量^[47]. 因此IL-23R与炎症和慢性自身免疫性疾病相关^[50]. 在*IL-23R*基因上有一个单核苷酸多态性, 使精氨酸取代了381号密码子的谷氨酰胺. de León等^[39]报道*IL-23R*编码的381号谷氨酰胺变异在贲门失弛缓症患者中比对照组更为常见. 因此, 这种*IL-23R*基因多态性可能是贲门失弛缓症的一个危险因素.

3.3.4 PTPN22基因多态性: *PTPN22*基因位于染

色体1p13.3-p13, 一种与自身免疫性疾病相关的区域^[39]. 他编码一种淋巴细胞特异性磷酸酶被称为Lyp. Lyp是一种细胞内的蛋白酪氨酸磷酸酶, 是T细胞活化的重要负调节因子^[40]. *PTPN22*基因在1858C/T处有单核苷酸多态性, 导致620号精氨酸(R)密码子被色氨酸(W)所取代. 研究^[41]表明, Lyp-W620有更强的磷酸酶活性, 可能比Lyp-R620更能有效地减弱T细胞信号. 在不同的人群中, 已报道*PTPN22* T等位基因是自身免疫性疾病的一个危险因素. Santiago等^[42]报道*PTPN22* C1858T多态性增加了西班牙人群贲门失弛缓症的患病风险.

应用要点

本文较详尽的讲述了贲门失弛缓症发病机制的研究进展, 能够较好的指导研究者进行下一步研究, 从而研发出更有效的治疗方案, 指导临床疗效.

4 结论

贲门失弛缓症是由于食管肌间神经丛内抑制性神经元缺失引起的. 神经元变性的逐步进展, 促使该病从高动力型发展为经典型贲门失弛缓症. 虽然一些研究试图探索引起该病的触发因素, 但肌间神经丛神经节细胞变性的确切病因仍然难以明确. 该病可能是多因素疾病, 涉及宿主的遗传因素、自身免疫和环境因素如感染等, 不过需要更多的研究来证实, 以便更好地指导治疗, 造福人类.

5 参考文献

- 1 Richter JE, Boeckstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011; 60: 869-876 [PMID: 21303915 DOI: 10.1136/gut.2010.212423]
- 2 Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e256-e261 [PMID: 20465592 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x]
- 3 Gennaro N, Portale G, Gallo C, Rocchietto S, Caruso V, Costantini M, Salvador R, Ruol A, Zaninotto G. Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. *Epidemiology and treatment of achalasia. J Gastrointest Surg* 2011; 15: 423-428 [PMID: 21116729 DOI: 10.1007/s11605-010-1392-7]
- 4 Marlais M, Fishman JR, Fell JM, Haddad MJ, Rawat DJ. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child* 2011; 96: 192-194 [PMID: 20515971 DOI: 10.1136/adc.2009.171975]
- 5 Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1209-1214 [PMID: 21480936 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04655.x]
- 6 Birgisson S, Richter JE. Achalasia: what's new in diagnosis and treatment? *Dig Dis* 1997; 15 Suppl 1: 1-27 [PMID: 9177942]
- 7 Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis

■ 名词解释

PTPN22 基因: 位于染色体 1p13.3-p13, 一种与自身免疫性疾病相关的区域。主要涉及自身免疫甲状腺病、白癜风、类风湿性关节炎。

- of achalasia cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3050-3057 [PMID: 22791940 DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3050]
- 8 Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology* 1993; 104: 1430-1438 [PMID: 8387041]
- 9 Goyal RK, Rattan S. Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1975; 55: 1119-1126 [PMID: 164484]
- 10 Goyal RK, Rattan S, Said SI. VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature* 1980; 288: 378-380 [PMID: 6107863]
- 11 Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 3595-3599 [PMID: 6587375]
- 12 Higgs B, Kerr FW, Ellis FH. The experimental production of esophageal achalasia by electrolytic lesions in the medulla. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 50: 613-625 [PMID: 5843968]
- 13 Cassella RR, Ellis FH, Brown AL. Fine-Structure Changes in Achalasia of the Esophagus. I. Vagus Nerves. *Am J Pathol* 1965; 46: 279-288 [PMID: 14256751]
- 14 Duntemann TJ, Dresner DM. Achalasia-like syndrome presenting after highly selective vagotomy. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2081-2083 [PMID: 7555468]
- 15 Khajanchee YS, VanAndel R, Jobe BA, Barra MJ, Hansen PD, Swanstrom LL. Electrical stimulation of the vagus nerve restores motility in an animal model of achalasia. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 843-849; discussion 849 [PMID: 14592656]
- 16 Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, Hogan WJ, Dent J, Arndorfer RC. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology* 1986; 90: 924-929 [PMID: 3949120]
- 17 Gockel HR, Gockel I, Schimanski CC, Schier F, Schumacher J, Nöthen MM, Lang H, Müller M, Eckardt AJ, Eckardt VF. Etiopathological aspects of achalasia: lessons learned with Hirschsprung's disease. *Dis Esophagus* 2012; 25: 566-572 [PMID: 22050474 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01277.x]
- 18 Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 407-410 [PMID: 19834336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf]
- 19 Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111: 648-654 [PMID: 8780569]
- 20 Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 848-856 [PMID: 6088351]
- 21 Casselbrant A, Kostic S, Lönroth H. The muscular expression of RAS in patients with achalasia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 24468662]
- 22 Casselbrant A, Edebo A, Wennerblom J, Lönroth H, Helander HF, Vieth M, Lundell L, Fändriks L. Actions by angiotensin II on esophageal contractility in humans. *Gastroenterology* 2007; 132: 249-260 [PMID: 17241875]
- 23 Brzozowski T, Ptak-Belowska A, Kwiecien S, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, Drozdowicz D, Pajdo R, Olszanecki R, Korbut R, Konturek SJ, Pawlik WW. Novel concept in the mechanism of injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin. *Curr Med Chem* 2012; 19: 55-62 [PMID: 22300076]
- 24 Boeckstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1610-1612 [PMID: 18557706 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01967.x]
- 25 Brun P, Giron MC, Zoppellaro C, Bin A, Porzionato A, De Caro R, Barbara G, Stanghellini V, Corinaldesi R, Zaninotto G, Palù G, Gaion RM, Tonini M, De Giorgio R, Castagliuolo I. Herpes simplex virus type 1 infection of the rat enteric nervous system evokes small-bowel neuromuscular abnormalities. *Gastroenterology* 2010; 138: 1790-1801 [PMID: 20102717 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.036]
- 26 Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, Baldan N, Palù G, Semenzato G, Castagliuolo I, Zaninotto G. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1598-1609 [PMID: 18557707 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01956.x]
- 27 Castagliuolo I, Brun P, Costantini M, Rizzetto C, Palù G, Costantino M, Baldan N, Zaninotto G. Esophageal achalasia: is the herpes simplex virus really innocent? *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 24-30; discussion 30 [PMID: 14746832]
- 28 de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1119-1124 [PMID: 7611209]
- 29 Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus* 2012; 25: 209-213 [PMID: 21899655 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01249.x]
- 30 Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, Rey E, Figueredo A, Díaz-Rubio M, De-la-Concha EG. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 15-19 [PMID: 11837716]
- 31 Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB, Sharkey KA, Mawe GM. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52: 629-636 [PMID: 12692044]
- 32 Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 520-525 [PMID: 16771767]
- 33 Im SK, Yeo M, Lee KJ. Proteomic identification of proteins suggestive of immune-mediated response or neuronal degeneration in serum of achalasia patients. *Gut Liver* 2013; 7: 411-416

- [PMID: 23898380 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.4.411]
- 34 Goin JC, Sterin-Borda L, Bilder CR, Varrica LM, Iantorno G, Ríos MC, Borda E. Functional implications of circulating muscarinic cholinergic receptor autoantibodies in chagasic patients with achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 798-805 [PMID: 10500061]
 - 35 Wong RK, Maydonovitch CL, Metz SJ, Baker JR. Significant DQw1 association in achalasia. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 349-352 [PMID: 2920639]
 - 36 Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW, Wu WC. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 26-31 [PMID: 10381906]
 - 37 Alahdab YO, Eren F, Giral A, Gunduz F, Kedrah AE, Atug O, Yilmaz Y, Kalayci O, Kalayci C. Preliminary evidence of an association between the functional c-kit rs6554199 polymorphism and achalasia in a Turkish population. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 27-30 [PMID: 21951831 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01793.x]
 - 38 Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Fiorillo MT, Corazzari E, Sorrentino R. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 597-602 [PMID: 19309439 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01284.x]
 - 39 de León AR, de la Serna JP, Santiago JL, Sevilla C, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, Nuñez C, Urcelay E, Vigo AG. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 734-738. e218 [PMID: 20367798 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01497.x]
 - 40 Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Etzel C, Damle A, Xiao X, Chen D, Lum RF, Monteiro J, Kern M, Criswell LA, Albani S, Nelson JL, Clegg DO, Pope R, Schroeder HW, Bridges SL, Pisetsky DS, Ward R, Kastner DL, Wilder RL, Pincus T, Callahan LF, Flemming D, Wener MH, Gregersen PK. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 906-916 [PMID: 12687532]
 - 41 van Oene M, Wintle RF, Liu X, Yazdanpanah M, Gu X, Newman B, Kwan A, Johnson B, Owen J, Greer W, Mosher D, Maksymowych W, Keystone E, Rubin LA, Amos CI, Siminovitch KA. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1993-1998 [PMID: 15986374]
 - 42 Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol* 2007; 68: 867-870 [PMID: 17961776]
 - 43 De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Mendoza JL, Conejero L, Figueredo MA, Perez de la Serna J, Diaz-Rubio M, Ruiz de Leon A. Contribution of HLA class II genes to susceptibility in achalasia. *Tissue Antigens* 1998; 52: 381-384 [PMID: 9820602]
 - 44 Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83-93 [PMID: 23871090 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0]
 - 45 De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Salvioli B, Mattioli S, Corinaldesi R. Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2357-2362 [PMID: 10483991]
 - 46 Vigo AG, Martínez A, de la Concha EG, Urcelay E, Ruiz de León A. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: no evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1326-1327 [PMID: 19337240 DOI: 10.1038/ajg.2009.72]
 - 47 Pozo D, Delgado M. The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather a neuropeptide? *FASEB J* 2004; 18: 1325-1334 [PMID: 15333575]
 - 48 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Fernandez-Martin A, Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells. *Blood* 2006; 107: 3632-3638 [PMID: 16397128]
 - 49 Voice JK, Dorsam G, Chan RC, Grininger C, Kong Y, Goetzl EJ. Immunoefector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 2002; 109: 199-208 [PMID: 12409234]
 - 50 Hollis-Moffatt JE, Merriman ME, Rodger RA, Rowley KA, Chapman PT, Dalbeth N, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, O'Donnell JL, Stamp LK, Merriman TR. Evidence for association of an interleukin 23 receptor variant independent of the R381Q variant with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1340-1344 [PMID: 18647855 DOI: 10.1136/ard.2008.090142]

同行评价

本文清晰的阐述了有关贲门失弛缓症的发病机制的研究近况, 对今后的研究方向、探索新的治疗药物有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用

陈徐佳, 马岚青

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为一个全球关注的健康问题,至今发病机制仍未阐明,尚无有效药物治疗手段。近年来研究显示胆汁酸(bile acid, BA)核受体法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)参与调控胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂质代谢异常等NAFLD的重要环节。提示FXR可能是NAFLD的治疗靶点。目前,FXR应用于NAFLD仍存有争议。

■同行评议者

郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

陈徐佳, 马岚青, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032
陈徐佳, 在读硕士, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81160060
作者贡献分布: 本文综述由陈徐佳完成; 马岚青审校。
通讯作者: 马岚青, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295路, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南省消化疾病研究所。malanqing@aliyun.com
电话: 0871-65316883
收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2015-01-19
接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-18

Role of farnesoid X receptor in nonalcoholic fatty liver disease

Xu-Jia Chen, Lan-Qing Ma

Xu-Jia Chen, Lan-Qing Ma, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160060

Correspondence to: Lan-Qing Ma, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. malanqing@aliyun.com

Received: 2014-12-03 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-18

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the aberrant accumulation of triglycerides in hepatocytes in the absence of significant alcohol consumption, viral infection or other specific causes of liver disease. NAFLD has become a global health problem, but its pathogenesis remains poorly understood and no efficient pharmaceutical

treatments have yet been established. The farnesoid X receptor (FXR) is a member of nuclear receptors of intracellular ligand-activated transcription factors and plays an important role in metabolism of bile acids, lipid and glucose. In addition, it has been recently reported that FXR participates in regulating insulin resistance and lipid metabolic disorder, inhibiting the activation of hepatic stellate cells and penetration of inflammatory cells, and promoting the enterohepatic circulation and regeneration of liver cells to defer liver fibrosis, which is significant for NAFLD. Several FXR agonists have been identified and proved to be optimistic in preventing and treating NAFLD both experimentally and clinically, indicating that FXR may be a therapeutic target for NAFLD. The use of FXR in NAFLD remains controversial currently.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: BAs; Nonalcoholic fatty liver disease; Farnesoid X receptor; FXR agonist

Chen XJ, Ma LQ. Role of farnesoid X receptor in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1258-1265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1258>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为特征,但无过量饮酒史、排外病毒感染和其他原因引起的肝脏疾病。NAFLD已成为一个全球关注的健康问题,其发病机

制仍未阐明, 尚无有效的药物治疗手段. 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是需配体激活的转录因子, 在胆汁酸、糖脂代谢中起着重要的调节作用. 近年来研究显示FXR参与调控胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂质代谢异常、抑制肝星状细胞活化及炎症细胞渗入、促进肝内循环及肝细胞再生、延缓肝纤维化进程等NAFLD的重要环节. 动物实验和临床研究也证实, FXR激动剂有延缓、治疗NAFLD的作用. 提示FXR可能是NAFLD的潜在治疗靶点. 目前, FXR应用于NAFLD仍存有争议.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆汁酸; 非酒精性脂肪性肝病; FXR; FXR激动剂

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病机制复杂, 尚无有效药物治疗手段. 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)为多效性的胆汁酸核受体, 不仅调节糖脂代谢, 同时参与调控胰岛素抵抗、脂质代谢异常等NAFLD的重要环节. 近年来, 国内外实验和临床研究发现FXR具有抗NAFLD的作用, 提示FXR可能成为治疗NAFLD的作用靶点.

陈徐佳, 马岚青. 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1258-1265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1258>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为特征, 但无过量饮酒史的临床综合征, 与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、代谢综合征密切相关, 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌. 普通成年人群患病率高达15%-30%^[1], 是我国临床上最常见的肝病, 其中约3%-15%^[2]的NASH患者发展为肝硬化, 是导致我国慢性肝脏损伤及死亡的常见原因之一^[1]. 目前全世界超过1千万人患有肝纤维化(liver fibrosis, LF), 随着NAFLD发病率的上升, 未来10-15年LF患者将增至目前的3倍^[3]. NAFLD发病机制复杂, 尚无有效药物治疗手

段, 对于进展为终末期肝病的患者, 肝移植是唯一有效的治疗方法^[4], 但受肝源和经济等限制. 因此, 早期防治是提高NAFLD患者生存率和生活质量的关键^[5].

法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是具有配体活性的核受体超家族成员^[6], 在肝脏、回肠、肾脏、肾上腺中高度表达^[7], 最早于1995年在小鼠肝脏cDNA文库中克隆发现, 因其转录活性可被生理浓度的法尼酯增强而命名. 1999年发现生理水平的胆汁酸(bile acid, BA)是FXR的内源性配体, 因此FXR又称为BA受体. 法尼醇是最初发现的FXR激动剂, 之后鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、GW4064、INT-747和WAY-362450也被证实为FXR重要的激动剂^[8]. FXR不仅是调节糖脂代谢的重要因子, 而且作为一种信号分子参与胰岛素信号转导、氧化应激、炎症、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化等重要过程^[9,10]. FXR基因敲除小鼠表现为高脂血症, 高糖血症, BA超负荷, 肝脏炎症及脂肪病变甚至LF^[11-14]. 此外, 发现NAFLD患者FXR表达下降, 可能与IR、肝脏脂肪病变有关^[15], 且使用FXR激动剂可改善, 提示FXR可能是NAFLD的潜在治疗靶点.

1 FXR调控BA代谢

BA是胆固醇在胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol-7 α -hydroxylase, CYP7A1)的作用下合成的终产物, 经胆管进入胆囊储存, 进餐后分泌至小肠, 约95%的BA经回肠末端被重吸收, 仅5%经粪便排出体外. 当体内BA超负荷时对肝细胞毒性增加, 可能引起肝细胞氧化应激、炎症、坏死、LF甚至肝硬化. 近期一项研究^[16]也提出BA的合成以及血清中BA浓度与NAFLD的病情严重程度相关. BA不仅有助于脂类和维生素的吸收与转运、抑制胆固醇析出形成结石, 而且作为一种信号分子激活核受体FXR调节糖脂代谢、肝内循环、发挥抗炎、抗纤维化^[17]、促进肝细胞再生^[18]、调控肿瘤形成等重要作用^[19]. FXR具有典型的核受体结构, 羧基末端具有配体结合域(ligand binding domain, LBD)和配体依赖性转录激活功能区, 氨基末端具有高度保守的DNA结合区(DNA binding domain, DBD)和配体非依赖性转录激活功能区. 当体内BA超负荷时, BA与FXR的LBD结合增加并诱导FXR变构, 进而与视黄醇衍生物受体结合形成异源二聚体, 借助其

■ 研究前沿

目前FXR抗NAFLD研究热点、重点是FXR激动剂抗NAFLD的作用机制, 以及何种FXR对NAFLD是有效地, 如何阻断FXR激动带来的不良反应, 单一用药还是联合其他药物效果好, 且FXR抗NAFLD的证据大多来源于临床前期研究, 需要更多的临床证据支持.

■ 相关报道

Mudaliar等在NAFLD患者中开展INT-747的II期临床实验,证实25、50 mg INT-747用于患者是安全的,且能增加胰岛素敏感性、降低炎症及纤维化相关指标,并提出FXR激动后带来的安全问题,FXR抗NAFLD的证据仍需开展长期及更全面的临床研究。

DBD结合至FXR目的基因上游的启动子的反向重复序列^[20,21],主要通过调节以下靶基因的表达,来实现BA的反馈调节:(1)小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP),FXR激活后诱导SHP的表达,进而SHP促进与肝脏核受体-4(hepatic nuclear factor-4, HNF-4)、肝受体同源物-1(liver receptor homolog-1, LRH-1)结合的共活化物的分离使其失活,从而降低HNF-4、LRH-1对CYP7A1的转录活化作用,最终抑制BA的生成;(2)FXR可刺激多重耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)、MRP3、胆酸盐输出泵、组织相容性转运体(organic solute transporter α - β , OST α -OST β)的表达,使BA输出增多;上调回肠BA结合蛋白,增加肠腔对BA的重吸收;同时下调钠离子依赖性牛磺胆酸钠协同转运蛋白的表达,减少胆汁在肝的重吸收,从而调控体内BA稳态^[22];(3)FXR诱导人肠道成纤维生长因子-19(fibroblast growth factor-19, FGF-19)的表达或在小鼠诱导FGF-15的产生^[23],与相应的成纤维细胞生长因子受体-4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR-4)结合,通过JNK(c-Jun N-terminal kinase)信号途径下调CYP7A1的表达而抑制BA的合成。FXR通过以上途径反馈调节BA的生成,加速BA的生物转化与排泄,避免肝细胞内BA超负荷和过多堆积所引起的组织损伤。此外,体内BA升高时FXR被BA激活,诱导调控细胞周期的转录因子Foxmlb(forkhead box M1b)的表达,提高肝细胞DNA复制,从而促进肝脏的再生,抵抗BA超负荷的潜在毒性^[24]。由此可见,FXR在BA代谢、维持BA的内稳态和保护肝功能免受BA毒性损害的核心作用。

2 FXR调控脂质代谢

2.1 FXR与胆固醇代谢 在肝细胞中,胆固醇代谢包括胆固醇从头合成,以低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和乳糜微粒(chylomicron, CM)的形式摄取,以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌至血清中,此过程依赖胆汁的分泌及BA的合成。研究表明肝脏中胆固醇的沉积在NAFLD的进展中起着关键的作用。FXR通过调控胆固醇及脂蛋白代谢相关基因,如VLDL受体(very low density lipoprotein receptor, VLDLR),前蛋

白转化酶枯草溶菌素-9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9),肝脏清道夫受体(scavenger receptor group B type 1, SRB1),从而调节胆固醇代谢。FXR基因敲除小鼠的血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)升高^[25]。相反的,给予FXR激动剂,SRB1的表达增加,PCSK9活性降低,使胆固醇酯清除率增加而降低血清HDL-C水平^[26,27]。NAFLD患者的FXR表达下降,诱导VLDLR、集群分化蛋白-36(cluster differentiation protein-36, CD-36)的表达,抑制SRB1的表达^[28],通过抑制胆固醇的摄取及合成,增加胆固醇的分泌,维持胆固醇代谢稳态。由此可见,FXR在胆固醇代谢中的重要作用。磷脂转运蛋白(phosphor lipid transfer protein, PLTP)主要存在于肝脏和小肠,具有促进肝脏可溶性物质交换和运输的作用,FXR激活后可活化PLTP,介导磷脂和胆固醇从富含TG的脂蛋白向高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)转运,维持血浆HDL的水平。此外,FXR激动后抑制胆固醇生成BA,增加了肝脏的结合反应能力和胆管分泌,从而减少肝脏中有毒物质的积累而导致的组织损伤^[29],有效延缓LF及坏死进程,为治疗肝脏胆固醇性疾病如原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、LF等疾病提供了新思路。

2.2 FXR调节TG代谢 FXR对血浆和肝脏TG的调节主要通过两个途径:一是抑制肝脏合成新的脂肪。FXR通过诱导SHP的表达,下调肝脏X受体(liver X receptor, LXR)、固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol regulatory element-binding protein-1C, SREBP-1C)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的表达^[15],活化脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL),抑制TG的合成和脂肪细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),并促进TG的分解和脂肪酸(fatty acids, FA)的氧化^[30,31],最终减少脂肪的生物合成^[32,33]和肝脏中TG的堆积,调节脂质代谢稳态;另一个途径是降解血浆中的TG,主要通过调控与其代谢密切相关的酶类以及一些重要脂蛋白和相应受体的表达来发挥作用。如FXR可诱导多配体聚糖(syndecan-1, SDC1)的转录,通过LPL、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)等与脂蛋白相连,在肝脏清除脂蛋白残粒中发挥作用,最终降低血浆TG^[34]。LPL是清

除血浆脂蛋白中所含TG的限速酶, 其活性受到脂蛋白的调控。载脂蛋白C-III(apolipoprotein C-III, ApoC-III)抑制该酶活性, 载脂蛋白C-II (apolipoprotein C-II, ApoC-II)和载脂蛋白A-V (apolipoprotein A-V, ApoA-V)增强酶活性^[35]。FXR激动后抑制ApoC-III的表达, 上调肝细胞ApoC-II、VLDLR的表达, 增加外周组织对胆固醇的吸收利用, 增强ApoA-V启动子的活性, 从而促进LPL介导的TG分解, 增加CM的清除率, 改善肝脏TG的堆积, 同时抑制游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的生成和肝细胞VLDL的分泌^[36], 改善脂质代谢异常。高脂饮食诱导的NASH小鼠模型, FXR基因敲除小鼠较野生型, 表现为更严重的肝脏脂肪变性、肝细胞气球样变、肝小叶炎症及胆红素堆积, 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、BA水平增加, 给予FXR激动剂后改善。此外, 近年来发现NAFLD患者的FXR表达下降, 使SREBP-1C抑制TG的合成作用减弱, 加重肝脏脂质沉积, 由此可见FXR在脂质代谢中的重要作用。胆酸和GW4064是率先被证实具备调节TG合成能力的FXR激动剂。将GW4064用于SHP基因敲除小鼠, 发现GW4064可活化FXR并诱导SHP的表达, 下调SREBP-1C的表达和降低FAS的活性, 从而抑制TG的生物合成。魏钰等^[37]发现FXR在NAFLD患者中表达受抑, 其受体激动剂GW4064可明显减少脂肪病变的肝细胞中脂滴和TG含量, 显著改善肝细胞脂肪病变。此外, 发现FXR激动剂WAY-362450可显著改善果糖诱导的肝脏脂肪病变, 提示FXR在预防肝脏TG堆积方面具有多效性^[38]。

2.3 FXR与糖代谢 作为多效性的BA受体, FXR不仅参与BA、脂质代谢, 同时也参与调控糖原代谢稳态^[39]。研究^[32]已证实BA和FXR在糖代谢中的重要作用, 但具体的机制尚未阐明。FXR可活化FXR上的效应元件即葡萄糖载体-4(glucose transporter 4, GLUT-4)启动子, 诱导GLUT-4的表达^[40], 促进外周组织摄取利用葡萄糖, 抑制糖异生, 同时下调丙酮酸激酶的表达从而抑制糖酵解^[41], 促进糖原储存, 调控糖原合成与分解^[5]; 增加脂肪细胞以及外周组织对脂肪的摄取及利用, 抑制脂肪的从头合成, 降低血清TG、胆固醇水平; 增加外周组织对胰岛素的敏感性^[13], 诱导胰岛细胞分泌胰岛素, 最终改善IR, 调控糖原稳态。FXR基因敲除

小鼠由于缺失FXR, 对糖异生的抑制作用和外周组织对糖原的处理能力减弱而表现为糖耐量^[13,33,42]和胰岛素敏感性降低, 从而扰乱糖原稳态。有学者^[30]认为FXR激动后抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶和葡萄糖-6-磷酸酶的表达, 抑制糖异生, 诱导脂肪细胞的胰岛素信号转导和增加胰岛素刺激下的糖原摄取, 从而增加外周组织对血糖的利用, 降低血糖水平。由此可见, FXR用于治疗存在高糖血症及高脂血症的NAFLD患者可能是有效的。

3 FXR对NAFLD的作用机制

3.1 FXR改善IR IR是NAFLD发生及发展的重要环节, 因胰岛素易感底物-2(insulin-responsive substrate-2, IRS-2)异常的丝/苏氨酸磷酸化作用(生理性酪氨酸磷酸化消失)导致。由于IR, 外周组织摄取及利用葡萄糖障碍, 加之胰岛素对糖异生抑制作用减弱, 肝糖原过度合成, 导致高糖血症; 其次胰岛素对脂肪分解的抑制作用减弱^[43,44], 血清中FFA增加, 增加了糖原依赖的脂肪合成, 加重肝脏脂肪的沉积。FXR参与胰岛素的信号传导, 当胰岛素信号通路受抑可能导致BA激动FXR的能力减弱, 增加罹患NAFLD的风险^[45]。FXR基因敲除小鼠表现为IR, 使用FXR激动剂后肝脏和外周组织中的IRS-2酪氨酸磷酸化水平增加, 胰岛素的敏感性增加, 表现为血糖下降^[27,46]。过氧化物酶体增生激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)激动剂噻唑烷酮类是临床上改善IR的常用药物。临床研究发现罗格列酮可增加胰岛素敏感性, 显著改善NASH患者的肝细胞损伤, 肝小叶炎症、肝脏脂肪病变及LF^[47,48]。尽管这些有利的作用, 由于使用后患者体质量增加的发生率高达10%, 噻唑烷酮类仍不能作为NASH患者的常规治疗药物。Cipriani等^[7]通过对比10 mg/kg的INT-747与同等剂量的罗格列酮治疗肥胖小鼠的疗效差异, 发现INT-747实验组小鼠的血糖、TG、FFA、HDL下降, 改善了肝脏、肌肉的脂肪沉积, 增加IRS-2的酪氨酸磷酸化作用, 使胰岛素敏感性增加, 体质量无显著变化。罗格列酮对照组TG、血糖、FFA下降、除LDL、HDL外的胆固醇脂蛋白水平下降, 体质量指数增加了20%且未改善脂质代谢障碍, 证实FXR能改善IR, 缓解肝脏脂肪病变。因此FXR治疗NASH可能

■创新盘点

本文较为全面地综述了“BA核受体FXR在NAFLD中的作用”, 内容比较全面, 观点明确, 较为真实、科学地反映了BA核受体FXR在NAFLD中的作用与研究进展, 可指导后续的动物实验和临床研究。

应用要点

目前, FXR激动剂应用于NAFLD还存有争议, 本文就FXR抗NAFLD作用机制和FXR激动剂应用于NAFLD的相关研究作综述, 指导后续的动物实验和临床研究, 为FXR抗NAFLD提供更多的临床证据, 寻找药物治疗NAFLD的新靶点。

具有实效性, FXR激动后抑制SREBP-1C和FAS的表达, 增加肝细胞及脂肪细胞PPAR的表达, 减少脂肪的合成, 改善IR, 增加糖原的合成, 中和由于IR受损的糖原分解作用, 与噻唑烷酮类相比, FXR改善IR、脂质代谢障碍, 且不引起体质量的增加。

3.2 FXR激动剂应用于NAFLD Yang等^[15]通过对比NAFLD患者和健康人群的FXR、LXR、SHP及SREBP-1C的表达, 发现FXR通过诱导SHP的表达, 进而活化LPL和PPAR, 促进TG分解和FA的氧化, 并下调LXR、SREBP-1C以及FFA的表达^[49], 最终减少脂肪的生物合成并增加其转运, 以此调控BA、脂质代谢稳态。Zhang等^[50]研究发现, GW4064增加了胆固醇的逆向转运, 抑制肠道对胆固醇的吸收, 降低血清HDL水平。此外, Ma等^[30]将GW4064用于高脂饮食诱导的脂肪变C57BL/6小鼠, 发现GW4064上调CD36的表达, 抑制TG的合成及FFA的产生, 增加胆固醇的转运, 显著改善小鼠肝脏脂肪变, 并抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶和葡萄糖-6-磷酸酶的转录, 改善高胰岛素血症、高血糖症。INT-767, FXR和TGR5的共激动剂, 诱导小肠内分泌细胞分泌胰高血糖素样肽, 增加脂肪细胞对脂质的摄取和肝糖原合成^[13], 减少肝脏VLDL的产生, 促进外周组织对胆固醇的摄取, 从而降低TG和胆固醇水平, 该效应在糖尿病小鼠模型中得到证实^[51]。Hubbert等^[52]给予NAFLD患者口服25、50 mg INT-747 6 wk, 发现INT-747能明显改善IR、肝脏炎症及纤维化指标, 目前该药用于治疗2型糖尿病、NAFLD已进入II期临床试验。Px-102, 非类固醇类FXR激动剂, 目前已通过I期临床试验。INT-747或Obeticholic acid, 是近年研制的一种抗NAFLD的新药, 鹅脱氧胆酸的半合成衍生物, 可激动FXR发挥抗胆汁淤积和保护肝脏的作用。此外, 两项II期临床试验评价了INT-747治疗PBC的效果: (1)165例PBC患者给予随机口服15、25、50 mg不同剂量的INT-747 12 wk, 与安慰剂对照组相比实验组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)、ALT、 γ 谷氨酰胺转移酶(γ glutamyl transferase, GGT)明显下降, 50 mg治疗组约33.3%的患者出现了严重的消化系不良反应, 提示50 mg不能作为治疗胆汁淤积性肝病的起始治疗剂量。165例患者中超过50%出现瘙

痒症, 瘙痒既是PBC的常见症状, 也是不容忽视的不良反应之一^[53]; (2)Kowdley^[54]给予PBC患者口服INT-747 10、50 mg 12 wk, 发现可显著改善肝酶、AP、PBC相关炎症及免疫标记物(C反应蛋白、TNF- α 、免疫球蛋白M)水平, 治疗组较安慰剂组更易出现瘙痒, 且发生率随INT-747剂量增加, 未见消化系不良反应。由此可见, INT-747可减轻肝脏损伤, 改善肝脏炎症及组织学改变, 延缓PBC进程并改善其预后, 基于II期临床试验的成果, III期临床试验已启动, INT-747的临床治疗效果及不良反应等仍待进一步研究。

4 FXR应用于NAFLD的争议

FXR激动后也同样带来一定的不良反应。旁氧代酶-1(paraoxonase-1, PON1)由肝脏分泌并与HDL形成复合物而被转运, FXR诱导FGF15/19的分泌, 抑制肝脏PON1、CYPTA1的表达^[55,56]及载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I)的合成, ApoA-I是HDL的组成蛋白, 从而降低HDL-C。与野生型小鼠相比, FXR基因敲除小鼠的血清HDL-C、非HDL-C和TG升高^[57,58]。有学者则认为FXR基因敲除小鼠, 因丧失FXR活性, 使SRB1介导的选择性清除HDL-C的作用减弱, 血清LDL下降, 而HDL升高^[59]。此外, FXR可诱导VLDLR的表达, 增加LPL介导的TG的分解、VLDL及CM的清除, 上调SHP的表达, 活化的SHP与LRH-1结合并使之失活, 从而降低LRH-1对CYP7A1转录活化作用, 抑制BA的生物合成, 改善肝脏TG的沉积, 但是一定程度上升高血清LDL, 加重肝脏脂质代谢障碍, 且HDL水平降低增加了罹患动脉粥样硬化的风险。在饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 发现FXR的缺失可抵御体质量的增加^[60], 改善高血糖症, 修复糖耐量受损, 可能与增加了能量消耗有关^[11]。Watanabe等^[61]也提出GW4064导致BA合成减少, 降低能量消耗, 导致IR及体质量增加。因此, FXR激动剂的有效性和安全性仍待进一步的研究。

5 结论

目前, 大量证据表明FXR可改善IR、脂质代谢障碍, 抑制LF、肝癌进展的炎症反应及纤维化过程, FXR可被特定激动剂激活, 可能成为药物治疗NAFLD的作用靶点。值得注意的是

如何阻断FXR激动后升高LDL, 降低HDL的不良反应, 还有何种FXR激动剂对NAFLD是有效地, 单一用药还是联合其他药物效果好, 且FXR抗NAFLD的证据大多来源于临床前期研究, 需要更多的临床证据支持. 我们期待学者做出更有说服力的研究, 解决尚存的问题, 为NAFLD的治疗提供新思路.

6 参考文献

- Xiao J, Guo R, Fung ML, Liong EC, Tipoe GL. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 125-135 [PMID: 23558065 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60021-1]
- Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 686-693 [PMID: 15084161 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00432.x]
- Balsano C, Alisi A, Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 505-512 [PMID: 19519352 DOI: 10.2174/138945009788488459]
- Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 1366-1371 [PMID: 17520742 DOI: 10.1002/lt.21129]
- Pérez Blanco LA, Vilar Gómez E, Martínez Pérez Y, Calzadilla Bertot L. [Nonalcoholic fatty liver disease. A current perspective]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43: 254-260 [PMID: 24303694]
- Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]
- Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res* 2010; 51: 771-784 [PMID: 19783811 DOI: 10.1194/jlr.M001602]
- Hageman J, Herrema H, Groen AK, Kuipers F. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1519-1528 [PMID: 20631352 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.197897]
- Sugden MC, Holness MJ. Role of nuclear receptors in the modulation of insulin secretion in lipid-induced insulin resistance. *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 891-900 [PMID: 18793157 DOI: 10.1042/BST0360891]
- Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature* 2008; 454: 470-477 [PMID: 18650918 DOI: 10.1038/nature07202]
- Bjursell M, Wedin M, Admyre T, Hermansson M, Böttcher G, Göransson M, Lindén D, Bamberg K, Oscarsson J, Bohlooly-Y M. Ageing Fxr deficient mice develop increased energy expenditure, improved glucose control and liver damage resembling NASH. *PLoS One* 2013; 8: e64721 [PMID: 23700488 DOI: 10.1371/journal.pone.0064721]
- Kong B, Luyendyk JP, Tawfik O, Guo GL. Farnesoid X receptor deficiency induces nonalcoholic steatohepatitis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice fed a high-fat diet. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 116-122 [PMID: 18948497 DOI: 10.1124/jpet.108.144600]
- Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1102-1109 [PMID: 16557297 DOI: 10.1172/JCI25604]
- Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418 [PMID: 15146238 DOI: 10.1172/JCI21025]
- Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 2010; 4: 741-748 [PMID: 21286345 DOI: 10.1007/s12072-010-9202-6]
- Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, Beilfuss A, Schmitt J, Hannivoort RA, Kilicarslan A, Rust C, Berr F, Tschopp O, Gerken G, Friedman SL, Geier A, Canbay A. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406 [PMID: 23299969 DOI: 10.1002/hep.26225]
- Fiorucci S, Cipriani S, Mencarelli A, Baldelli F, Bifulco G, Zampella A. Farnesoid X receptor agonist for the treatment of liver and metabolic disorders: focus on 6-ethyl-CDCA. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11: 753-762 [PMID: 21707532]
- Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 888-892 [PMID: 21167938 DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.12.006]
- Koutsounas I, Giaginis C, Theocharis S. Farnesoid X Receptor (FXR) from normal to malignant state. *Histol Histopathol* 2012; 27: 835-853 [PMID: 22648540]
- Li T, Chiang JY. Nuclear receptors in bile acid metabolism. *Drug Metab Rev* 2013; 45: 145-155 [PMID: 23330546 DOI: 10.3109/03602532.2012.740048]
- Pellicciari R, Costantino G, Fiorucci S. Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications. *J Med Chem* 2005; 48: 5383-5403 [PMID: 16107136 DOI: 10.1021/jm0582221]
- Landrier JF, Eloranta JJ, Vavricka SR, Kullak-Ublick GA. The nuclear receptor for bile acids, FXR, transactivates human organic solute transporter-alpha and -beta genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G476-G485 [PMID: 16269519]
- Fu L, John LM, Adams SH, Yu XX, Tomlinson E, Renz M, Williams PM, Soriano R, Corpuz R, Moffat B, Vandlen R, Simmons L, Foster J, Stephan JP, Tsai SP, Stewart TA. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and

■名词解释

法尼醇X受体(FXR): 是具有配体活性的核受体超家族成员, 在肝脏、回肠、肾脏、肾上腺中高度表达, 生理水平的BA是FXR的内源性配体, 因此FXR又称为BA受体. 鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、GW4064、INT-747和WAY-362450为FXR重要的激动剂.

同行评价

本文综述了BA核受体FXR调控BA、糖原、脂质代谢的作用机制以及FXR激动剂应用于NAFLD的相关研究, 较为真实、科学地反映了FXR在NAFLD中的作用, 具有一定的学术价值。

- 24 于昊, 崔云甫. FXR促进肝脏再生作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2173-2178
- 25 Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2563-2570 [PMID: 12421815]
- 26 Langhi C, Le May C, Kourimate S, Caron S, Staels B, Krempf M, Costet P, Cariou B. Activation of the farnesoid X receptor represses PCSK9 expression in human hepatocytes. *FEBS Lett* 2008; 582: 949-955 [PMID: 18298956 DOI: 10.1016/j.febslet.2008.02.038]
- 27 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
- 28 Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, Yeh MM, Ioannou G, Kuver R, Lee SP, Teoh NC, Farrell GC. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1393-1403, 1403. e1-e5 [PMID: 21703998 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.040]
- 29 Halilbasic E, Baghdasaryan A, Trauner M. Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 161-189 [PMID: 23540496 DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.001]
- 30 Ma Y, Huang Y, Yan L, Gao M, Liu D. Synthetic FXR agonist GW4064 prevents diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Pharm Res* 2013; 30: 1447-1457 [PMID: 23371517 DOI: 10.1007/s11095-013-0986-7]
- 31 Li Y, Jadhav K, Zhang Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1517-1524 [PMID: 23988487 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.015]
- 32 Fiorucci S, Rizzo G, Donini A, Distrutti E, Santucci L. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 2007; 13: 298-309 [PMID: 17588816 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.06.001]
- 33 Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-691 [PMID: 19195631 DOI: 10.1016/S1262-3636(08)74605-6]
- 34 申丽丽, 彭家和, 刘红, 彭彦孟, 甘淋, 鲁立, 张迁, 江渝. 法尼酯X受体对脂肪酸合酶表达的影响. 第三军医大学学报 2007; 29: 2142-2144
- 35 Fuchs M. Non-alcoholic Fatty liver disease: the bile Acid-activated farnesoid x receptor as an emerging treatment target. *J Lipids* 2012; 2012: 934396 [PMID: 22187656 DOI: 10.1155/2012/934396]
- 36 Mencarelli A, Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 79-92 [PMID: 20041971 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00997.x]
- 37 魏钰, 叶丽静, 邱德凯, 马雄. 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用. 胃肠病学 2010; 15: 21-24
- 38 Liu X, Xue R, Ji L, Zhang X, Wu J, Gu J, Zhou M, Chen S. Activation of farnesoid X receptor (FXR) protects against fructose-induced liver steatosis reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004; 145: 2594-2603 [PMID: 14976145 DOI: 10.1210/en.2003-1671]
- 39 于昊, 崔云甫. FXR促进肝脏再生作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2173-2178
- 40 Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, Shen X. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 1-14 [PMID: 18769028 DOI: 10.1159/000149779]
- 41 Caron S, Huaman Samanez C, Dehondt H, Ploton M, Briand O, Lien F, Dorchie E, Dumont J, Postic C, Cariou B, Lefebvre P, Staels B. Farnesoid X receptor inhibits the transcriptional activity of carbohydrate response element binding protein in human hepatocytes. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2202-2211 [PMID: 23530060 DOI: 10.1128/MCB.01004-12]
- 42 Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, van Dijk TH, Grefhorst A, Abdelkarim M, Caron S, Torpier G, Fruchart JC, Gonzalez FJ, Kuipers F, Staels B. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem* 2006; 281: 11039-11049 [PMID: 16446356]
- 43 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
- 44 Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 326-335 [PMID: 16355018 DOI: 10.1097/00000441-200512000-00011]
- 45 Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 302-312 [PMID: 24411485 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.021]
- 46 Duran-Sandoval D, Cariou B, Percevault F, Hennuyer N, Grefhorst A, van Dijk TH, Gonzalez FJ, Fruchart JC, Kuipers F, Staels B. The farnesoid X receptor modulates hepatic carbohydrate metabolism during the fasting-refeeding transition. *J Biol Chem* 2005; 280: 29971-29979 [PMID: 15899888 DOI: 10.1074/jbc.M501931200]
- 47 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017 [PMID: 14512888 DOI: 10.1002/hep.1840380427]
- 48 Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307 [PMID: 17135584 DOI: 10.1056/NEJMoa060326]
- 49 Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; 17: 988-997 [PMID: 22652341 DOI: 10.1016/j.drudis.2012.05.012]
- 50 Zhang Y, Yin L, Anderson J, Ma H, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Identification of novel pathways that control farnesoid X receptor-

- mediated hypocholesterolemia. *J Biol Chem* 2010; 285: 3035-3043 [PMID: 19996107 DOI: 10.1074/jbc.M109.083899]
- 51 Rizzo G, Passeri D, De Franco F, Ciacchioli G, Donadio L, Rizzo G, Orlandi S, Sadeghpour B, Wang XX, Jiang T, Levi M, Pruzanski M, Adorini L. Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative INT-767, a dual farnesoid X receptor and TGR5 agonist. *Mol Pharmacol* 2010; 78: 617-630 [PMID: 20631053 DOI: 10.1124/mol.110.064501]
 - 52 Hubbert ML, Zhang Y, Lee FY, Edwards PA. Regulation of hepatic Insig-2 by the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 1359-1369 [PMID: 17440045 DOI: 10.1210/me.2007-0089]
 - 53 Mason A. Farnesoid X receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of INT-747 to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2010; 52: S1-S21 [DOI: 10.1016/S0168-8278(10)60004-9]
 - 54 Kowdley KV. An international study evaluating the farnesoid X Receptor agonist obeticholic acid as monotherapy in PBC. *J Hepatol* 2011; 54: S28 [DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60030-5]
 - 55 Gutierrez A, Ratliff EP, Andres AM, Huang X, McKeehan WL, Davis RA. Bile acids decrease hepatic paraoxonase 1 expression and plasma high-density lipoprotein levels via FXR-mediated signaling of FGFR4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 301-306 [PMID: 16284190 DOI: 10.1161/01.ATV.0000195793.73118.b4]
 - 56 Shih DM, Kast-Woelbern HR, Wong J, Xia YR, Edwards PA, Lusis AJ. A role for FXR and human FGF-19 in the repression of paraoxonase-1 gene expression by bile acids. *J Lipid Res* 2006; 47: 384-392 [PMID: 16269825 DOI: 10.1194/jlr.M500378-JLR200]
 - 57 Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pruzanski M, Morelli A, Pellicciari R. A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloprotease expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 584-595 [PMID: 15860571 DOI: 10.1124/jpet.105.084905]
 - 58 Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castelloe E, Dillon P, Pruzanski M, Shapiro D. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582. e1 [PMID: 23727264 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042]
 - 59 Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, Gonzalez FJ, Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Moore DD. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002; 296: 1703-1706 [PMID: 11988537 DOI: 10.1126/science.1072891]
 - 60 Zhang Y, Ge X, Heemstra LA, Chen WD, Xu J, Smith JL, Ma H, Kasim N, Edwards PA, Novak CM. Loss of FXR protects against diet-induced obesity and accelerates liver carcinogenesis in ob/ob mice. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 272-280 [PMID: 22261820 DOI: 10.1210/me.2011-1157]
 - 61 Watanabe M, Horai Y, Houten SM, Morimoto K, Sugizaki T, Arita E, Mataka C, Sato H, Tanigawara Y, Schoonjans K, Itoh H, Auwerx J. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *J Biol Chem* 2011; 286: 26913-26920 [PMID: 21632533 DOI: 10.1074/jbc.M111.248203]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



小儿功能性腹痛的中医诊疗进展

韦汉鵬, 谢 胜

■背景资料

在独生子女占多数的社会中, 孩子的健康问题已成为家长们关注的热点问题; 小儿功能性腹痛因其发病不典型, 但却是十分常见的病证, 而由因小儿生理特点而容易被忽视, 严重影响小儿的健康成长, 中医药对本病有独特疗效, 但亦存在其不足, 本文通过相关文献研究, 从小儿自身、家长、医务人员及中医药本身等多方面指出存在的不足以及改进的方向, 以使研究更有针对性和实用性。

韦汉鵬, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

谢胜, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530001

韦汉鵬, 主要从事脾胃病中医药防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460723

作者贡献分布: 本文综述由韦汉鵬完成; 谢胜指导论文写作方向及审核。

通讯作者: 谢胜, 教授, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市园湖路2号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科。
xsh6566@163.com

电话: 0771-5862003

收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2014-12-31

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Progress in Chinese medical diagnosis and treatment of functional abdominal pain in children

Han-Juan Wei, Sheng Xie

Han-Juan Wei, Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Sheng Xie, Department of Spleen-Stomach Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460723

Correspondence to: Sheng Xie, Professor, Chief Physician, Department of Spleen-Stomach Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, 2 Yuanhu Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xsh6566@163.com

Received: 2014-12-03 Revised: 2014-12-31

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

Functional abdominal pain is a common clinical condition in children, which significantly affects children's health. In this paper, we

summarize the progress in understanding the traditional Chinese medicine (TCM) etiology and pathogenesis, therapeutic principle and treatment of this disease. We point out that more studies should be performed to clarify the TCM etiology and pathogenesis of the disease, and the epidemiology and evidence-based medicine should be established. Depending on the characteristics of children, drugs should be made in good taste, so that medication compliance could be increased. In addition, clinicians' clinical ability and parents' health knowledge should be improved.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Children with functional abdominal pain; Etiology and pathogenesis; Treatment principles and treatment methods

Wei HJ, Xie S. Progress in Chinese medical diagnosis and treatment of functional abdominal pain in children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1266-1271
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1266.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1266>

摘要

小儿功能性腹痛是影响儿童健康成长的一种常见临床症状。本文从小儿功能性腹痛中医病因及机制、治疗法则、治疗方法等方面总结小儿功能性腹痛的治疗进展。指出在今后研究中, 应对本病病因及机制进行深入研究, 形成统一认识; 建立必要流行病学及询证医学支持; 针对小儿特点, 研制适宜小儿口味药物, 提高服药依从性; 提高临床医师临床能力及家长健康知识水平。

■同行评议者

崔清波, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 小儿功能性腹痛; 病因病机; 治法治则

核心提示: 本文通过研究小儿功能性腹痛临床中医诊疗进展的相关文献, 提出目前对该病研究还存在对中医病因病机、诊疗标准、辨证认识不足, 无流行病学及无相关询证医学支持, 中药味苦, 家长健康教育不足等问题。提出中医药研究该病可努力的方向。

韦汉鹏, 谢胜. 小儿功能性腹痛的中医诊疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1266-1271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1266.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1266>

0 引言

功能性腹痛为儿科常见症状, 其临床表现以脐周痛多见, 疼痛多呈间歇性或持续性, 患儿多伴有恶心、呕吐、厌食等症状; 如得不到有效治疗, 将影响儿童的生长、发育。研究^[1]显示, 社区医生认为90%腹痛患儿就医时有存在功能性嫌疑。本病诊断依据以罗马III标准^[2]为要: (1)间断或连续发作的腹痛; (2)不满足其他功能性胃肠病的诊断标准; (3)无炎症、解剖学、代谢性或肿瘤性疾病的证据可以解释患者的症状。至少诊断前2 mo满足上述标准, 每周至少发作1次。有学者实验研究^[3]表明功能性腹痛患者可能存在普遍的中枢神经系统高敏感性。还有学者研究^[4]证实, 父亲慢性疼痛与其孩子有重要关系, 尤其童年有功能性腹痛病史者则更明显。有学者研究^[5]认为儿童功能性腹痛好发于学龄前期与学龄期儿童, 且大多为独生子女。有鉴于此, 为使患儿能健康成长, 应及时给予必要的干预措施以使患儿得到有效治疗。本病多与患儿不良生活习惯及心理因素相关^[6]。现代医学对于本病缺乏有效治疗手段, 多以改善患儿症状, 并不能从根本上治疗; 然则祖国医学在治疗本病状却可以收到较好疗效。

1 病因及机制

小儿功能性腹痛属中医“腹痛”范畴。《黄帝内经素问》指出: 寒气客于胃肠之间, 膜原之下, 血不得散, 小络急引故痛, 按之则血气散, 故按之痛止。其病机为以寒气等因素引起血气凝滞不通而引起疼痛。余定辉等^[7]认为本病属功能性胃肠疾病, 多与肝相关, 肝气郁滞、肝

失疏泄, 肝气横逆就会乘脾犯胃, 导致肝脾不调、肝胃不和而引起, 故其提出从肝论治本病理论。涂一世等^[8]在总结倪珠英名老中医经验时认为小儿功能性腹痛的基本病因病机为外感风寒或寒湿之邪侵入腹中、或饮食所伤、情志失调等多因素所致中焦气机升降失常, 经脉气血淤滞, 不通则痛; 或患儿中阳素虚, 不能温养脏腑而痛。其病位在脾胃、肠腑, 涉及肝脏。付美芳等^[9]总结陈宝义教授治疗小儿功能性腹痛本病病因为腑气通降受阻, 凡感受寒凉, 乳食停滞, 胃肠积热及虫积于中, 都可引起本病, 但寒性腹痛最为常见, 有寒气、寒积、虚寒之分。于乐等^[10]认为因各种因素引起肝失疏泄, 气机郁滞, 血流不畅, 经络不通而发生本病。党慧琴等^[11]认为本病多因脾失健运, 中焦气滞, 湿阻中焦, 气机不通, 不通而痛。应建义等^[12]认为本病多由肝失疏泄, 脾失健运, 以及脾胃气虚, 运化无力所致。

2 治疗法则

学者^[13,14]研究认同本病治宜温中散寒, 行气止痛。王津^[15]总结临床经验认为本病多以通腑为基本治则, 但临证又必须根据病情, 灵活配伍运用。卢瑞琴等^[16]认为本病病理表现可分为滞血瘀型及气机阻滞型, 两型的基本治则均以消积导滞、理气止痛为法。樊元^[17]认为本病腹痛均可使脏腑气机升降失常, 经脉凝滞不通, 不通则痛, 治疗宜以调畅气机, 疏通经脉为主。李丽等^[18]认为小儿肝的生发之气充足, 易横逆犯脾, 可使脏腑气机升降失常, 经脉凝滞不通, 不通则痛, 产生腹痛、食欲不振、大便秘结等症状。治疗应以调畅气机, 疏通经脉为主。郝志友^[19]认为本病治疗多从脾、胃、肝三脏入手, 健脾和胃, 温中散寒, 疏肝理气, 缓急止痛为主要治法。付美芳等^[9]在总结陈宝义教授临床经验认为, 依据患儿寒热虚实, 辨证提出: 温中散寒、理气止痛; 温通散寒、行气止痛; 温补脾胃、缓中止痛; 消食导滞、理气止痛; 清热通便、行气止痛; 安蛔止痛六种治法。

3 治疗方法

3.1 中成药治疗 边逊^[20]认为本病治疗应以调理气机, 疏通经脉为主; 以消炎散核冲剂治疗功能性腹痛患儿95例, 10 d为1个疗程, 有效71例, 总有效率74.7%。合力^[21]认为治疗应以健脾益胃为基础, 急则以行气止痛为标, 缓则以运脾

■ 研究前沿

本文所研究的小儿功能性腹痛, 其病因及机制、临床治疗方法为目前研究的热点, 但临床辨证分型、中药味苦、小儿体质、家长健康教育及医务人员临床水平的提高等方面还有待进一步深入研究。

■ 相关报道

本文在前人研究基础上, 深刻提出对本病中医病因病机、诊疗标准、辨证认识等认识的欠缺以及目前临床研究的现状, 深刻剖析中药自身的缺陷以及可以改进的方面; 创新性提出中医对于本病亦可有流行病学及询证医学研究, 在提高临床医师技能的同时, 促进小儿体质研究、家长健康教育研究。

■ 创新盘点

本文所研究的不同点及创新点在于, 在研究中医治疗小儿功能性腹痛时, 既提出中医自身的不足, 提出解决方向, 更提出小儿自身、家长以及临床医师于广大患儿。

消极顾其本; 以化积颗粒治疗功能性腹痛患儿215例, 对照组215例予多潘立酮口服, 4 wk为1个疗程周期, 观察组总有效率95.81%, 对照组为71.63%。帅粉荣^[22]认为本病治宜温中散寒, 行气化滞, 活血止痛; 以温脾健胃颗粒治疗功能性腹痛患儿40例, 对照组40例予颠茄片、思连康片口服, 2 wk为1个疗程, 观察2个疗程, 随访6 mo, 治疗组总显效36例, 总有效率97.5%, 对照组总显效26例, 总有效率95%。王萍等^[23]认为治疗小儿功能性腹痛当以健脾理气止痛为要; 以小儿健胃止痛颗粒治疗66例功能性腹痛患儿, 对照组60例予妈咪爱口服, 腹痛发作时给予654-2片、庆大霉素普鲁卡因VB12颗粒对症处理, 1 wk为1个疗程, 共治疗2个疗程, 随访3 mo, 治疗组总有效率93.9%, 对照组为73.3%。袁斌等^[24]认为本病治疗当以疏肝理气、和胃为基本治则; 以理气和胃口服液(院内制剂, 药物组成为柴胡、醋香附、佛手等9味药组成)治疗肝胃不和型功能性腹痛患儿45例, 对照组45例予保济丸口服, 两组均以1 mo为1个疗程, 治疗1个疗程, 2 mo后随访, 治疗组总有效40例, 总有效率88.89%, 对照组总有效24例, 总有效率为53.33%。李闯等^[25]认为本病基本病机为脾胃虚弱, 经脉未盛; 以健脾和胃消食化滞之山白消食合剂治疗本病患者43例, 对照组43例予胃酶合剂治疗, 4 wk为1疗程, 治疗组总有效率为95.3%, 对照组为81.4%。何晓瑜^[26]以芳香化浊、理气止痛、健胃导滞之法治疗患儿40例, 对照组40例予饮食指导和心理治疗, 保证营养供给等, 治疗组在对照组基础上, 同时服用胃肠安丸, 1 wk为1个疗程, 治疗组总有效率为92.5%, 治疗组为75.0%。王萍等^[27]认为治疗小儿功能性腹痛多以通腑为基本治则; 以免煎中药加减(方由元胡、苍术、神曲、厚朴、枳壳、鸡内金等多味药组成)辨证治疗本病患者30例, 对照组30例予654-2、庆大霉素普鲁卡因颗粒口服, 经治疗治疗组总有效率93.3%, 对照组为66.7%。

3.2 自拟方治疗 陈培英^[28]认为本病治当柔肝潜阳, 理脾化湿, 疏气止痛; 以自拟柔肝理脾汤加减(方由钩藤、生白芍、炙甘草、青龙齿、广木香、延胡索等多味药组成)治疗患儿60例, 对照组30例予654-2片、颠茄合剂、吗丁琳悬混液等口服, 1 wk为1个疗程, 3个疗程评定疗效, 治疗组总有效率为91.7%, 对照组为70.0%。

孙笃玲等^[29]认为本病病机在于中焦寒邪凝结, 气滞而痛, 治宜温中散寒, 行气止痛; 以木香、青皮、干姜、肉桂、厚朴、乌药等多味药加減治疗小儿慢性功能性腹痛78例, 2 wk为一个疗程, 治疗后总有效率97.4%。余小红^[30]认为情感不畅是小儿肝脾不调或肝脾不和, 致小儿功能性腹痛的主要因素; 以自拟运脾理气汤(方由苍术、白术、厚朴花、枳壳等近10味药组成)治疗36例患儿, 3-7 d为1个疗程, 共服1-2个疗程, 总有效率为97.2%。徐海霞等^[31]认为小儿有脾常不足, 肝常有余的病理生理特点, 治宜以温补中焦, 健脾运土之剂为主; 以自拟理气建中汤(方以木香、白芍、饴糖、桂枝等多味药组成)治疗功能性腹痛患儿35例; 对照组43例予小儿健脾丸口服, 1 mo为1个疗程, 连续观察3个疗程, 治疗组有效率91.4%, 对照组为53.5%。杨光鹏^[32]认为本病病因为肝郁脾虚, 营血不足, 治宜疏肝解郁, 健脾养血; 以逍遥散加味(方以当归、白芍、茯苓、柴胡等多味药组成)治疗本病患者25例, 对照组25例予山莨菪碱片口服, 两组患儿均给予心理疏导, 合理饮食, 保持大便正常, 1 mo为1个疗程, 2 mo后随访, 治疗组总有效率96%, 对照组为60%。陈永辉等^[33]认为肝气郁结, 肝木乘脾土, 脾运失职, 升降失常, 亦致腹痛发作, 甚至迁延不愈; 以温中止痛方(由白术、枳壳、木香、延胡索等8味药组成)治疗患儿58例, 对照组34例予山莨菪碱片口服, 2 wk为1个疗程, 治疗组有效率94.83%, 对照组为82.35%。乔学军^[34]认为本病治疗当以健脾和胃为大法; 以香砂六君子汤治疗患儿38例, 对照组27例予654-2片口服, 3 mo为1疗程, 治疗组总有效率92.11%, 对照组为62.96%。刘素英等^[35]认为本病治疗宜温中散寒, 健脾行滞; 以白术、砂仁、木香、厚朴、半夏、山药等多味药辨证加減组方治疗患儿42例, 对照组38例予复方维生素B及山莨菪碱片口服, 15 d为1疗程, 治疗组治愈率92.86%, 对照组为60.53%。陈璇^[36]以健运脾胃为法, 以消积温经汤(方由炙甘草、白芍、延胡索、佛手、乌药、枳壳等多味药组成)治疗患儿40例, 对照组40例予药方(方由茯苓、莱菔子、山楂、神曲各、清半夏、连翘等药物组成)口服, 1 wk为1个疗程, 连续用药4 wk, 观察组总有效率90%, 对照组为75%。

3.3 中医外治法 张静等^[37]认为本病因外邪直

中, 凝结阻滞, 使乳食凝滞, 脾失健运, 胃失和降, 气机不利, 不通则痛; 以运土和胃推拿手法(取穴板门、劳宫、一窝风、中脘、足三里等)治疗患儿165例, 1次/d, 10 d 1疗程, 总有效率为97%。谢胜等^[38]认为本病治疗通过背俞穴为激发点, 可调节任督二脉经气, 调节脾胃气机升降, 最终通过经络调脏腑而达到治疗小儿功能性腹痛的目的; 以背俞指针疗法治疗患儿38例, 对照组42例予654-2片口服, 4 wk为1疗程, 治疗组总有效率92.10%, 对照组为58.66%。陈立昌等^[39]认为中阳不振, 脏生内寒, 脉络淤滞均可引起气机壅阻, 经脉失调, 凝滞不通而腹痛; 以隔药灸脐法治疗本病患儿120例, 对照组80例予元胡止痛片口服, 1 wk为1疗程, 治疗1 wk结束时治疗组总有效率为97.39%, 对照组为83.33%; 治疗3 mo时治疗组总有效率94.78%, 对照组为80.77%。刘德新等^[40]认为本病多因气机壅塞, 气血受阻, 经脉失调, 凝滞不通; 以自拟温胃散敷脐加艾灸治疗患儿56例, 对照组31例予口服山莨菪碱, 治疗组在对照组的基础上以自拟温胃散(方由吴茱萸、丁香、广木香、肉桂、苍术等组成)敷脐, 再于艾灸, 7 d为1疗程, 1疗程结束后治疗组总有效率为94.64%, 对照组为83.33%; 疗程结束3 mo后治疗组总有效率为92.86%, 对照组为77.42%。颜春艳等^[41]认为本病因诸多因素影响, 导致脾胃升降失衡的基础上, 气机壅阻, 经脉失调, 气血经络凝滞不通而腹痛; 以督脉针刺疗法治疗本病患儿38例, 对照组42例予654-2片或10%颠茄酊口服, 4 wk为1疗程, 治疗疗程后治疗组总有效率92.10%, 对照组为58.66%。

3.4 综合疗法 商艳朝等^[42]认为本病治宜温中健脾止痛; 以温中健脾止痛汤联合苯巴比妥片及山莨菪碱片治疗患儿18例, 经治疗总有效率100%。李凤琴^[43]认为气机紊乱, 升降无常, 乃本虚标实证; 将90例患儿随机分为中西药敷脐组、中西药口服组、西药对照组3组, 中西药敷脐组30例予吗丁啉片联合枳实、木香、大黄敷脐, 中西药口服组30例予吗丁啉联合应用中成药四磨汤口服液口服, 西药对照组30例单用吗丁啉片口服, 疗程4 wk, 中西药敷脐组总有效率90.0%, 中西药口服组为93.3%, 西药对照组为76.6%。张翼宇等^[44]认为本病病机为寒凝气滞, 治宜散寒止痛, 理气行滞; 以内服天台乌药散加味(方以乌药、川楝子、青皮、木香

等多味药组成)配合中药外敷(方以吴茱萸、炮姜、木香、炒厚朴等多味药组成)治疗患儿90例, 15 d为1疗程, 治疗3个疗程, 总有效率84.4%。程小卫^[45]认为本病治疗时应以健脾和胃为法; 以温中健脾止痛汤联合苯巴比妥片治疗患儿46例, 对照组46例予苯巴比妥片口服, 1 wk为1个疗程, 共治疗2 wk, 观察组总有效率为93.48%, 对照组为69.57%。叶沐镕^[46]认为社会心理因素与小儿功能性腹痛的发生密切相关; 以身心联合治疗患儿59例, 观察组予中药温胆汤和百忧解口服, 并进行饮食调节保障营养供给, 建立良好的饮食和排便习惯, 同时辅心理疏导, 对照组59例予多酶片、复方维生素B片、山莨菪碱片口服, 疗程为1 wk, 随访3 wk, 观察组总有效率91.1%, 对照组为74.5%。李海涛^[47]认为本病治疗宜温中散寒, 行气止痛为法; 以自拟温胃散敷脐联合联合山莨菪碱口服治疗患儿30例, 对照组30例予山莨菪碱及双歧杆菌三联活菌胶囊口服, 治疗7 d, 治疗组总有效率96.67%, 对照组为80.00%。卢永康等^[48]认为本病治疗当以消食导滞、理气止痛为法; 以保儿安颗粒联合五维葡钙治疗患儿34例, 对照组34例予加味健脾散口服, 3 wk为一疗程, 连续运用2-3疗程, 观察组总有效率为97.06%, 对照组为70.59%。沈坚强^[49]在认识茵陈汤方醒脾养儿颗粒功效基础上, 以该药联合开塞露治疗患儿60例, 经治疗, 有效率为95%。尹国君等^[50]在认识沙棘干乳剂功效基础上, 运用沙棘干乳剂联合心理干预治疗患儿38例, 对照组38例予沙棘干乳剂治疗, 7 d为1个疗程, 共治疗5个疗程, 治疗3 mo, 治疗组总有效率92.1%, 对照组为76.3%。侯艳苗等^[51]认为本病治疗关键是健脾助运、疏理肝气, 使气机宣通, “通则不痛”, 以保儿安颗粒联合五维葡钙治疗患儿39例, 对照组39例予合理饮食, 心理疏导, 保障营养供给, 建立良好的饮食和排便习惯, 鼓励患儿坚持正常的学习和活动等治疗, 疗程1 mo, 随访3 mo, 治疗组总有效率为94.87%, 对照组为69.23%。

4 结论

小儿功能性腹痛病多由感邪、饮食失调、情志不畅及小儿自身发育不足等所引起以中阳不足、气机不畅、经脉凝滞等而导致本病。小儿功能性腹痛中医药干预手段虽有较好疗效,

应用要点

文章提出除本病中医病因病机、诊疗标准、辨证认识等的研究需进一步深入研究外, 尚可加强中医流行病学及询证医学研究; 还可增加小儿体质、家长健康教育, 提高临床医师技能水平及发展小儿治未病等方面研究研究。

■名词解释

背俞指针疗法: 是一种中医外治法, 是通过对人体背部是太阳膀胱经俞穴的穴位点按而达到调和脏腑枢机的作用, 是一种无创伤性的治疗方法; 体质: 体质概念最先由王琦提出, 是指人体生命过程中, 在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质, 是人类在生长、发育过程中所形成的与自然、社会环境相适应的人体个性特征。

然尚存在以下不足: (1)中医病因病机、诊疗标准、辨证认识等尚未能形成统一认识, 因而未能有效指导临床实际工作; (2)目前的研究多以小样本为主, 其结论说服力尚欠; (3)目前中医流行病学尚没有关于本病的流行特点, 亦无相关询证医学支持, 故治疗多以个人经验为主, 借鉴意义还有待提高; (4)中药等因其味苦等特点, 也容易引起患儿服药依从性差等问题, 虽有中成药出现, 然中成药因其不能临证加加减, 故又影响临床辨证论治的发挥; (5) 临床中医师水平参差不齐, 临证辨证时误诊现象时出, 亦使得患儿病情出现变化; (6)目前, 关于小儿体质状况的研究严重不足, 如何评判小儿体质等研究还有待深入; (7)家长关于儿童健康教育欠缺及有效的心理辅导, 使得儿童不能得到有效的健康指导, 亦易引起发病。总之, 中医药在诊治小儿功能性腹痛需形成对病因病机, 辨证论治等多方面努力, 临床医生则更应提高自身的认识, 以应对临床上所出现的问题。

5 参考文献

- 1 Spee LA, Lisman-Van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstras SM, Berger MY. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 197-202 [PMID: 24106821 DOI: 10.3109/02813432.2013.844405]
- 2 罗马委员会. 功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准. 现代消化及介入诊疗 2007; 12: 137-140
- 3 Walker LS, Sherman AL, Bruehl S, Garber J, Smith CA. Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain* 2012; 153: 1798-1806 [PMID: 22721910 DOI: 10.1016/j.pain.2012.03.026]
- 4 Sherman AL, Bruehl S, Smith CA, Walker LS. Individual and additive effects of mothers' and fathers' chronic pain on health outcomes in young adults with a childhood history of functional abdominal pain. *J Pediatr Psychol* 2013; 38: 365-375 [PMID: 23335355 DOI: 10.1093/jpepsy/jss131]
- 5 石强. 儿童功能性腹痛257例分析. 中国误诊学杂志 2007; 7: 6843-6844
- 6 同建霞, 余景建, 叶晓霓. 儿童功能性腹痛相关因素探讨. 河北医学 2013; 19: 396-398
- 7 余定辉, 林木珍. 从肝论治小儿功能性胃肠疾病体会. 实用中医药杂志 2005; 21: 166-167
- 8 涂一世, 刘晓鹰. 倪珠英诊治小儿功能性腹痛经验. 中医杂志 2011; 52: 1820-1821
- 9 付美芳, 刘虹, 杨萌. 陈宝义教授治疗小儿腹痛六法. 陕西中医 2013; 34: 1202-1203
- 10 于乐, 李善华. 疏肝健脾汤治疗儿童功能性腹痛69例临床观察. 新中医 2013; 45: 70-71
- 11 党慧琴, 牛曼丽. 运脾理气汤治疗儿童功能性腹痛30例. 陕西中医 2010; 31: 835-836
- 12 应建义, 李伟军, 季一姝. 四磨汤联合培菲康治疗功

- 能性腹痛32例. 浙江中西医结合杂志 2010; 20: 786, 792
- 13 张俊平. 木香顺气散治疗小儿功能性腹痛48例. 中国医药导报 2006; 3: 89
- 14 蒋桂淑. 温中散寒法治疗小儿功能性腹痛. 中国社区医师(医学专业半月刊) 2008; 18: 100
- 15 王津. 浅谈中医治疗小儿功能性腹痛的体会. 陕西中医 2008; 29: 1102
- 16 卢瑞琴, 彭兴莲. 自拟消食理气散治疗小儿功能性腹痛. 中国中西医结合急救杂志 2006; 13: 230
- 17 樊元. 健脾止痛汤治疗小儿功能性腹痛60例临床观察. 中国社区医师 2008; 24: 38
- 18 李丽, 朱立东. 从肝论治儿童功能性腹痛50例疗效观察. 中国中西医结合儿科学 2011; 3: 277-279
- 19 郝志友. 辨证治疗小儿功能性腹痛78例. 河南中医 2012; 32: 1663
- 20 边逊. “消炎散核冲剂”治疗小儿功能性腹痛95例. 江苏中医药 2011; 43: 45-46
- 21 合力. 化积颗粒治疗小儿功能性腹痛215例临床观察. 世界中医药 2013; 8: 1295-1297
- 22 帅粉荣. 温脾健胃颗粒治疗小儿功能性腹痛临床观察. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 178-179
- 23 王萍, 杨红梅, 李真玉, 刘金娟, 丛炳江, 李艳红, 单良. 小儿健胃止痛颗粒治疗66例小儿功能性腹痛疗效观察. 中国民族民间医药 2013; 24: 41
- 24 袁斌, 韩新民, 朱先康, 李妮, 张永春, 吴艳明, 杨江, 赵长江. 理气和胃口服液治疗小儿功能性腹痛肝胃不和证45例临床观察. 中国中医急症 2009; 18: 1603, 1623
- 25 李闯, 唐海霞, 王伟伟. 山白消食合剂治疗小儿功能性腹痛43例临床观察. 中国民族民间医药 2014; (20): 61
- 26 何晓瑜. 胃肠安治疗儿童功能性腹痛40例疗效分析. 中国医药指南 2013; 11: 636-637
- 27 王萍, 单良. 小儿功能性腹痛中医治疗前后超声动力学改变的探讨. 光明中医 2011; 26: 1809-1810
- 28 陈培英. 自拟柔肝理脾汤治疗小儿功能性腹痛60例. 中医药临床杂志 2006; 18: 285
- 29 孙笃玲, 卞成磊. 自拟方治疗小儿慢性功能性腹痛. 中国民间疗法 2008; 10: 29
- 30 余小红. 运脾理气汤治疗小儿功能性腹痛38例. 湖北中医杂志 2009; 31: 64-65
- 31 徐海霞, 邵红喜. 理气建中汤治疗小儿功能性腹痛临床研究. 中医临床研究 2012; 4: 78, 80
- 32 杨光鹏. 逍遥散加味治疗小儿功能性腹痛25例. 光明中医 2014; 29: 1417-1418
- 33 陈永辉, 凌科, 高晓林, 王霞, 麻建辉. 温中止痛方治疗儿童功能性腹痛临床观察. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 317-319
- 34 乔学军. 香砂六君子汤加减治疗儿童功能性腹痛38例临床观察. 中医儿科杂志 2010; 6: 40-41
- 35 刘素英, 周盈. 中药治疗儿童功能性腹痛42例疗效观察. 中国中医急症 2012; 21: 1342
- 36 陈璇. 消积温经汤治疗小儿功能性腹痛临床研究. 医学信息 2014; 27: 242
- 37 张静, 孙雨. 运土和胃推拿手法治疗儿童功能性腹痛165例. 辽宁中医杂志 2004; 31: 599
- 38 谢胜, 周晓玲, 韦金秀, 侯秋科. 背俞指针针法治疗小儿功能性腹痛临床观察. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 20-21
- 39 陈立昌, 刘福彬, 范永红. 隔药灸脐法治疗小儿功能性腹痛120例. 中医外治杂志 2011; 20: 34-35
- 40 刘德新, 王娟, 李妙媛. 自拟温胃散敷脐加艾灸治疗儿童功能性腹痛56例疗效观察. 右江医学 2012; 40: 34-35
- 41 颜春艳, 陈峭. 督脉针刺疗法治疗小儿功能性腹痛临

- 42 床观察. 医学信息(下旬刊) 2013; 26: 254-255
- 43 商艳朝, 秦艳梅. 中西医结合治疗儿童功能性腹痛18例临床观察. 河北中医 2008; 30: 959
- 44 李凤琴. 中西药结合治疗儿童功能性腹痛30例. 中国中医药科技 2013; 20: 93-94
- 45 张翼宇, 陈辉, 殷洁. 中药内服外敷治疗小儿功能性腹痛90例. 实用中医药杂志 2013; 29: 1004
- 46 程小卫. 中西医结合治疗儿童功能性腹痛46例临床研究. 实用临床医学 2014; 15: 78-79
- 47 叶沐榕. 心身联合治疗小儿功能性腹痛118例. 中外医学研究 2013; 11: 56-57
- 48 李海涛. 自拟温胃散敷脐联合西药治疗儿童功能性腹

- 49 痛30例临床观察. 中国民族民间医药 2014; 21: 45-48
- 50 卢永康, 王敏, 卓飞鹏, 辛均连. 五维葡钙联合保儿安颗粒治疗小儿功能性腹痛的临床研究. 中外医学研究 2012; 10: 19-20
- 51 沈坚强. 开塞露联合醒脾养儿颗粒治疗小儿功能性腹痛60例体会. 临床合理用药杂志 2011; 4: 78
- 52 尹国君, 刘金刚, 安福宁. 沙棘干乳剂结合心理干预治疗儿童功能性腹痛疗效观察. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 72-73
- 53 侯艳苗, 刘永华. 保儿安颗粒联合五维葡钙治疗小儿功能性腹痛疗效观察. 按摩与康复医学(上旬刊) 2011; 2: 53-54

■同行评价
本研究有一定的
临床意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

荧光蛋白在肿瘤研究中的应用进展

王小平, 庄志祥

■背景资料

过去, 研究者们因不能实时动态、非侵袭性、直观肿瘤的进展, 只能从静态结构上来探讨肿瘤的特性, 进而使肿瘤的研究受到许多限制。荧光蛋白的广泛应用后, 以前在体内不能观察到的现在可以清楚地看到, 革新了肿瘤的基础研究。

王小平, 庄志祥, 苏州大学附属第二医院肿瘤科 江苏省苏州市 215004

王小平, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础研究。

苏州市科技发展计划基金资助项目, No. SYS201129

作者贡献分布: 文献的查阅、分析及论文写作由王小平完成; 庄志祥审校。

通讯作者: 庄志祥, 主任医师, 硕士生导师, 215004, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院肿瘤科。

sdfeyzzx@sina.com

电话: 0512-67784617

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-18

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorescent proteins; Tumor; Fluorescent imaging

Wang XP, Zhuang ZX. Application of fluorescent proteins in tumor research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1272-1277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1272.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1272>

Application of fluorescent proteins in tumor research

Xiao-Ping Wang, Zhi-Xiang Zhuang

Xiao-Ping Wang, Zhi-Xiang Zhuang, Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China
Supported by: the Suzhou Science and Technology Development Program, No. SYS201129

Correspondence to: Zhi-Xiang Zhuang, Chief Physician, Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, 1055 Sanxiang Road, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China. sdfeyzzx@sina.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-18

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

Fluorescent proteins have been applied in multiple tumor research fields, including tumor cell growth, invasion, metastasis, angiogenesis, the interaction between tumor cells and host cells, and antitumor drugs. Fluorescent imaging has enabled what was formerly invisible to be seen clearly *in vivo* with fluorescent proteins. This article will make a brief review of the application of fluorescent proteins in tumor research.

摘要

荧光蛋白作为一种新型的标记技术, 广泛应用于肿瘤学的研究中, 包括肿瘤的生长、侵袭、转移、血管生成、肿瘤与宿主之间的关系、抗肿瘤药物等等。荧光蛋白结合荧光成像技术, 使以前在体内不能观察到的现在可以清楚地看到, 将肿瘤在体内的研究引领到一个新的领域。本文将对该方面进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 荧光蛋白; 肿瘤; 荧光成像

核心提示: 荧光蛋白广泛应用于监测肿瘤的进展及血管生成、发现肿瘤的微小转移灶及融合细胞和被诱导恶变的宿主细胞、探讨肿瘤与宿主之间的关系、抗肿瘤药物的研发、术中荧光导航等方面, 具有非侵袭性、方便、直观、实时动态观察肿瘤进展等优点。

■同行评议者

陈洪, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科

王小平, 庄志祥. 荧光蛋白在肿瘤研究中的应用进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1272-1277 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1272.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1272>

0 引言

1962年Shimomura等^[1]首次从水母中分离出绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP), 后来, 一些研究者深入研究GFP的工作原理, 并在此基础上对GFP进行化学改造, 不但大大增强了他的发光率, 还研究出了红色荧光蛋白(red fluorescent protein, RFP)、蓝色荧光蛋白(cyan fluorescent protein, CFP)、黄色荧光蛋白(yellow fluorescent protein, YFP)等。近年来, 人们试图将这些荧光蛋白用来标记体内不可直观的基因或细胞, 就好像对基因或细胞装上了“摄像头”, 并结合荧光成像技术, 使原本不可见的部分在荧光显微镜下清晰可见。在上个世纪90年代, 美国Hoffman实验室, 通过采用荧光蛋白标记技术结合荧光成像技术, 在动物活体内探讨了肿瘤的进展和转移, 从而揭开了肿瘤研究的“荧光蛋白时代”的序幕^[2,3]。此后, 荧光蛋白被广泛应用于生物医学研究领域, 为肿瘤的研究带来了许多革命性的突破^[4,5]。GFP的发现者及改造者因此而获得了2008年的诺贝尔化学奖。

目前常用的荧光标记方法有: 荧光蛋白(fluorescent proteins)、有机小分子染料(organic dyes)、荧光半导体量子点(quantum dots)。有机小分子荧光染料标记的细胞会随着时间的推移和细胞的增殖而脱色, 只能短时间标记细胞^[6]; 荧光半导体量子点对细胞产生毒性, 而且荧光成像的灵敏度低^[7], 所以有机小分子染料和荧光半导体量子点在标记活细胞时存在一些局限性。而荧光蛋白标记活细胞具有如下独特的优点^[8-10]: (1)只标记活细胞, 若标记的细胞死亡后, 细胞内的荧光蛋白很快扩散并降解, 因此在标记细胞时不会产生假阳性; (2)对细胞不产生毒性, 不影响细胞的生物学特性; (3)灵敏度高, 在活体内能够稳定持续表达, 适合用来实时非侵袭性成像; (4)荧光成像时无需底物, 可直接在荧光显微镜下检测到。

1 常见的荧光蛋白及基本特性

GFP是一种能发出绿色荧光的特殊蛋白, 他是由238个氨基酸构成的27 kDa单体蛋白, 含有由环化三肽构成的生色基团, 生色基团性状稳定, 其在原核及真核细胞中均能表达, 并且不影响细胞的正常生长。GFP在激发光为470 nm, 发射光为508 nm无需底物参与, 即可

在荧光显微镜下发出绿色荧光^[11]。1999年Matz等^[12]从珊瑚虫中分离出最早的RFP DsRed, 各种优化的RFP突变体不断涌现, 如: mCherry、rsTagRFP、mKate2、mApple等。DsRed的最大吸收波长为558 nm, 发射波长为583 nm, 与GFP相比, RFP的发射波长更长, 灵敏度比GFP高, 聚光度较好, 适合深部组织的荧光成像, 为GFP提供了一个很好的互补工具, 拓展了肿瘤的研究的视野^[13,14]。

2 荧光蛋白在肿瘤研究中的应用

2.1 建立肿瘤荧光动物模型 目前在荧光蛋白介导下已建立了乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、胶质瘤等多种肿瘤的荧光动物模型^[15-18]。肿瘤荧光模型在活体荧光成像仪下, 不仅能够实时动态非侵袭性观察肿瘤的生长、侵袭、转移, 还为筛选理想的抗肿瘤药物提供了方便快捷的平台。而在传统的无荧光模型中, 只能将动物处死解剖后才能看到肿瘤在体内进展情况^[19]。我们所在的课题组也将稳定高表达RFP的人肝癌细胞株HepG2-RFP接种于全身表达增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的裸小鼠肝右叶, 成功建立了一个双色荧光示踪的人肝癌原位移植瘤模型, 分别在接种后第3、5、7周进行实时活体成像, 观察到了早期肉眼无法看到的肿瘤团块及微小转移灶, 同时红色肿瘤团块随着移植时间的延长而增大、增多, 并从肝区向肝外组织迁移。

2.2 肿瘤亚细胞动力学改变 在GFP发现以前, 因传统的荧光分子对细胞产生毒性大, 所以通常人们仅能够研究死亡肿瘤细胞的静态结构。而荧光蛋白对细胞的毒性非常弱, 适于标记活细胞, 因此观察肿瘤亚细胞的动力学的改变成为了可能。Hoffman等^[20]将GFP标记肿瘤细胞核, RFP标记肿瘤细胞质, 高分辨率荧光显像可在活体内非侵袭性实时动态看到肿瘤细胞核质在整个细胞周期中极力拉长, 试图通过“瘦身”改变进入毛细血管和新生的肿瘤血管中。Yamamoto等^[21]在双色标记肿瘤细胞的基础上, 进一步观察了细胞的整个凋亡过程: 首先是胞浆和核畸形改变, 然后是核膜破裂, 最后发展为核碎裂, 染色质被挤出, 肿瘤细胞即凋亡。也可通过观察肿瘤亚细胞的动力学改变, 来明确抗肿瘤药物对肿瘤细胞起作用的部位, Yang等^[22]将双色标记的肿瘤细胞(GFP标

■ 研发前沿

近几年来, 荧光蛋白有效地应用肿瘤于放化疗疗效的评估, 耐药性的检测, 肿瘤新药的研发及术中荧光导航等。未来研发一种特异性标记肿瘤细胞的荧光蛋白, 将其广泛应用于临床工作中是我们亟待解决的问题。

■ 相关报道

美国Hoffman实验室将表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的人结肠癌细胞首先接种于表达红色荧光蛋白(red fluorescent protein, RFP)的裸鼠皮下, 2 wk后, 取出肿瘤组织接种于表达蓝色荧光蛋白(cyan fluorescent protein, CFP)的裸鼠皮下。再2 wk后, 观察到肿瘤组织是由表达GFP、RFP、CFP的3种颜色细胞组成, 即宿主本身也参与了肿瘤组织的“重构体”组成。

■ 创新盘点

本文系统地介绍了荧光蛋白在肿瘤的早期诊断、肿瘤的进展、抗肿瘤疗效监测及新药研发方面具有非侵袭性、方便、直观、准确等突出优点。同时, 因荧光蛋白的应用, 我们更深入的了解融合了融合细胞及被诱导恶变的宿主细胞, 这些都有较好的创新性。

记肿瘤细胞核, RFP标记肿瘤细胞质)接种于GFP转基因鼠, 建立了一种三色荧光蛋白的肿瘤模型, 观察到多柔比星在抗肿瘤的过程中主要作用于肿瘤细胞的细胞核, 而对细胞质几乎不起作用。

2.3 肿瘤与宿主之间的相互关系 肿瘤的发生发展离不开宿主提供的微环境^[23]。如果我们将肿瘤与宿主分别标记不同颜色的荧光蛋白, 就能够更清楚更准确的辨别肿瘤与宿主在肿瘤进展中各自扮演着怎样的角色。Yang等^[15]将表达RFP的黑素瘤、前列腺癌细胞等分别接种于C57/B6-GFP转基因小鼠, 建立双色荧光示踪的移植瘤模型, 在荧光显微镜下观察发现黑素瘤细胞B16F10-RFP接种于GFP转基因小鼠3 wk后, 新鲜的红色肿瘤组织中心及周围浸润着大量绿色宿主源性的树突状细胞及淋巴细胞, 形成一个肿瘤局部微环境下的免疫系统。甚至还可以在单细胞水平上直观绿色宿主源性巨噬细胞接触、包绕、吞噬、消化表达红色荧光的前列腺癌细胞。崔宝乾等^[24,25]、吴金鼎等^[26]在红绿双色荧光蛋白示踪的胶质瘤模型基础上, 分离出浸润在肿瘤组织中的绿色巨噬细胞、树突状细胞及胶质细胞, 体外培养并研究发现绿色的巨噬细胞、树突状细胞及胶质细胞已发生了癌变, 具有无限增殖力和致瘤力。这暗示着在肿瘤进展过程中宿主的部分免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞等)不再对肿瘤起免疫监视作用, 而是在肿瘤的诱导下“突变”为癌变的肿瘤相关免疫细胞(tumor-associated immunocyte, TAIC), 甚至宿主本身的主细胞也被肿瘤细胞改造, 成为肿瘤的增殖、侵袭及转移的“帮凶”^[27]。

Dong等^[28]在探讨胶质瘤干祖细胞在肿瘤组织重构中如何发挥作用的实验中发现肿瘤组织中, 除了红、绿色细胞, 还有少量的由红色肿瘤细胞与绿色宿主细胞融合而成的黄色融合细胞, 进一步研究表明黄色融合细胞的恶性程度相对于红色肿瘤细胞要高; 我们在双色荧光肝癌组织中也发现了黄色融合细胞。

2.4 肿瘤新生血管 在过去, 通常采用测定新生血管密度的方法来评估肿瘤生长情况, 这种方法组织均需要经过固定、脱水、染色等步骤, 部分新生血管在这个过程可能会出现变形而无法显示, 所以传统的方法不仅复杂而且不准确。Hoffman等^[29]将HT-1080-RFP纤维肉瘤移植

于ND-GFP转基因裸鼠, 直接在荧光显微镜下就能够清晰的观察到发绿色荧光的肿瘤新生血管。因肿瘤和宿主分别被标记上不同颜色的荧光蛋白, 所以可以直接鉴别肿瘤新生血管的主要组成成分是宿主源性的细胞还是肿瘤源性细胞。张金石等^[30]在双色荧光蛋白示踪的胶质瘤组织中发现肿瘤新生血管的起源细胞除了绿色宿主细胞, 还有红色肿瘤细胞和肿瘤细胞与宿主细胞融合后的黄色融合细胞。

Amoh等^[31]将乳腺癌细胞(RFP标记细胞质, GFP标记细胞核)分别原位种植于免疫活性正常和免疫活性缺陷的ND-GFP小鼠。早期, 在荧光显微镜下观察到免疫活性缺陷的ND-GFP裸小鼠肿瘤组织中有许多表达GFP的新生血管, 而免疫活性正常的ND-GFP小鼠体内却没有发现任何新生血管, 这说明了肿瘤血管的生成与机体免疫力也有着密切关系。

2.5 循环肿瘤细胞及肿瘤休眠细胞 有研究^[32,33]表明, 部分肿瘤细胞脱落后在血管中运动, 我们称这类细胞为循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTC), 他是肿瘤向远处转移的重要前提条件之一。由此可见新生肿瘤血管既可为肿瘤生长提供营养, 又为肿瘤转移提供了有利的条件。Yamauchi等^[34,35]将肿瘤细胞质标记上GFP, 细胞核标记上RFP, 然后在荧光显微镜下观察到肿瘤细胞在毛细血管中通过时需变形缩小以适应血管的宽度, 肿瘤细胞在毛细血管中的平均长度是本身的平均长度的4倍, 而细胞核是其本身平均长度的1.6倍, 肿瘤细胞在血管中每小时迁移距离约为8.0-48.3 μm 不等, 实时双色荧光成像表明肿瘤细胞从血管迁徙出的过程中, 细胞核和细胞质都经过了“瘦身”改变, 细胞质先从血管中溢出, 然后细胞核跟随其后。

Goodison等^[36]将GFP-NM2C5(NM2C5为一个非转移性的基因)标记的人乳腺癌细胞接种于裸鼠的乳腺后, 荧光显像发现有少量几个肿瘤细胞转移到肺部。切除原发肿瘤的半年内, 通过活体成像仪实时动态观察, 转移到肺的少量肿瘤细胞未见增殖和凋亡, 一直保持着“静止”状态定居在肺中。但这些细胞在体外培养仍然具有肿瘤细胞的生物学特性, 我们将这类称为“休眠细胞”, 他们在体内具有潜在的复发能力。“休眠细胞”的发现及其特性的研究解释了为什么当原发肿瘤被彻底切除后, 部分

患者仍存在复发的风险^[37,38]。

2.6 肿瘤的转移 传统的病理方法需要将动物处死才可以看到肿瘤的转移灶, 而将荧光蛋白标记肿瘤细胞时, 不仅可以在活体内发现肿瘤的转移灶, 甚至早期的单个细胞形成的微小转移灶也能看到^[39,40]。Hoffman^[41,42]通过双色荧光蛋白标记的肿瘤细胞, 在亚细胞水平上动态观察肿瘤细胞的转移, 肿瘤细胞进入血管后, 通过血流及自身的动力运输到远处, 核质形态发生改变, 肿瘤细胞从血管中外渗到其他组织中, 并定居在此处形成转移灶。除上述循环肿瘤细胞外, 宿主提供的微环境在肿瘤转移过程中也扮演着重要的角色。Bouvet等^[43]将RFP标记的人结肠癌细胞HCT-116接种于GFP转基因小鼠脾脏后, 在肝脏组织中观察到由肿瘤细胞和脾脏细胞形成的转移灶; 将GFP脾脏细胞和RFP肿瘤细胞混合静注入门静脉, 同样也可以在肝脏组织中看到脾脏细胞和肿瘤细胞形成的远处转移灶; 而当HCT-116-RFP单独静注入门静脉, 6 h后, 肿瘤细胞质发生了广泛的崩解, 肿瘤细胞几乎全都死亡, 实验结果表明宿主的脾脏细胞能够协助结肠癌肝转移。

2.7 肿瘤的治疗 肿瘤荧光模型结合荧光活体成像技术, 可用来研究活体内肿瘤对药物的敏感性、耐药性及药物作用肿瘤的机制等。同传统的动物模型相比, 建立的荧光肿瘤荧光模型, 有利于实验的序贯性研究, 减少了药物研发所需的动物的数量, 加快了筛选新治疗方案的进程^[44,45]。Tanaka等^[46]将表达RFP人结肠癌细胞(HT29-RFP)接种到表达GFP裸鼠的脾脏, 活体双光子激光扫描显微镜发现结肠癌肝转移后, 将5-氟尿嘧啶和伊立替康两种化疗药物分别注射于荷瘤鼠的腹腔, 实时动态观察转移到肝脏的结肠癌细胞对两种化疗药物的反应。其结果表明这两种化疗药物治疗结肠癌肝转移的疗效无差异无统计学意义。

国外学者Metildi等^[47-49]已报道了将荧光蛋白标记及显像技术引用于外科切除结肠癌、胰腺癌等手术中, 总体提高了动物的存活时间。因肿瘤细胞被标记上了荧光蛋白, 肿瘤的境界能够真实准确显示, 所以荧光介导的外科手术能够彻底清除肿瘤, 包括小转移病灶, 从而提高了手术的疗效。

3 结论

荧光蛋白示踪技术已广泛用于探索肿瘤的生

长、转移、肿瘤与宿主之间的关系, 肿瘤血管的生成, 亚细胞的动力学、抗肿瘤药物的筛选等众多方面, 结合荧光成像技术, 肿瘤能够在活体内进行实时、动态、非侵袭性成像, 为肿瘤的基础研究带来了飞跃的进展, 也为今后临床实践中早期诊断肿瘤、提高抗肿瘤的疗效、术中成像等带来了希望。

未来, 荧光蛋白成像也将极大可能改变传统手术模式。很显然, 现在临床上使用的CT和MRI等检测肿瘤的手段, 都只是术前成像^[50]。Kelly等^[51]借助一种可以同时腹腔内进行荧光成像及探查的多功能内窥镜, 对荷瘤鼠模型中的卵巢癌腹腔转移现象进行成像。如果我们能够将荧光蛋白成像技术与内窥镜技术相结合, 应用于临床外科手术中, 不仅可以清楚地分辨出肿瘤的真实边界, 还可以较早地检测出微小转移灶, 尽可能地减小手术损伤, 提高手术的疗效。这将在外科手术中具有极高的应用价值, 希望在不久的将来我们能够将荧光蛋白标记技术应用于临床工作中。

应用要点

荧光蛋白标记的方法在肿瘤的生长、侵袭、转移、血管生成、肿瘤与宿主之间的关系等基础研究中广泛应用。也是肿瘤的疗效评估、新药物研发不可或缺的方法。将来应用于人体内肿瘤的早期诊断及肿瘤切除术中荧光导航的前景值得我们期待。

4 参考文献

- Shimomura O, Johnson FH, Saiga Y. Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusa, Aequorea. *J Cell Comp Physiol* 1962; 59: 223-239 [PMID: 13911999]
- Hoffman RM. Orthotopic transplant mouse models with green fluorescent protein-expressing cancer cells to visualize metastasis and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 1998-1999; 17: 271-277 [PMID: 10352880]
- Hoffman RM. Green fluorescent protein to visualize cancer progression and metastasis. *Methods Enzymol* 1999; 302: 20-31 [PMID: 12876758]
- Ohba Y, Fujioka Y, Nakada S, Tsuda M. Fluorescent protein-based biosensors and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 113: 313-348 [PMID: 23244794 DOI: 10.1016/B978-0-12-386932-6.00008-9]
- Hoffman RM. Fluorescent proteins as visible in vivo sensors. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 113: 389-402 [PMID: 23244796 DOI: 10.1016/B978-0-12-386932-6.00010-7]
- Resch-Genger U, Grabolle M, Cavaliere-Jaricot S, Nitschke R, Nann T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat Methods* 2008; 5: 763-775 [PMID: 18756197 DOI: 10.1038/nmeth.1248]
- Dave SR, White CC, Gao X, Kavanagh TJ. Luminescent quantum dots for molecular toxicology. *Adv Exp Med Biol* 2012; 745: 117-137 [PMID: 22437816 DOI: 10.1007/978-1-4614-3055-1_8]
- Chudakov DM, Matz MV, Lukyanov S, Lukyanov KA. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev* 2010;

■名词解释

循环肿瘤细胞 (CTC): 通常将进入外周血中的肿瘤细胞称为循环肿瘤细胞。循环肿瘤细胞的检测有效地应用于对肿瘤的早期诊断、化疗药物的快速评估, 肿瘤的进展及复发等方面。

- 90: 1103-1163 [PMID: 20664080 DOI: 10.1152/physrev.00038.2009]
- 9 Nienhaus K, Nienhaus GU. Fluorescent proteins for live-cell imaging with super-resolution. *Chem Soc Rev* 2014; 43: 1088-1106 [PMID: 24056711 DOI: 10.1039/c3cs60171d]
- 10 Fili N, Toseland CP. Fluorescence and labelling: how to choose and what to do. *EXS* 2014; 105: 1-24 [PMID: 25095988 DOI: 10.1007/978-3-0348-0856-9_1]
- 11 Markova SV, Burakova LP, Frank LA, Golz S, Korostileva KA, Vysotski ES. Green-fluorescent protein from the bioluminescent jellyfish *Clytia gregaria*: cDNA cloning, expression, and characterization of novel recombinant protein. *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9: 757-765 [PMID: 20442953 DOI: 10.1039/c0pp00023j]
- 12 Matz MV, Fradkov AF, Labas YA, Savitsky AP, Zaraisky AG, Markelov ML, Lukyanov SA. Fluorescent proteins from nonbioluminescent Anthozoa species. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 969-973 [PMID: 10504696 DOI: 10.1038/13657]
- 13 Shcherbakova DM, Subach OM, Verkhusha VV. Red fluorescent proteins: advanced imaging applications and future design. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012; 51: 10724-10738 [PMID: 22851529 DOI: 10.1002/anie.201200408]
- 14 Müller-Taubenberger A, Anderson KI. Recent advances using green and red fluorescent protein variants. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007; 77: 1-12 [PMID: 17704916 DOI: 10.1007/s00253-007-1131-5]
- 15 Yang M, Li L, Jiang P, Moossa AR, Penman S, Hoffman RM. Dual-color fluorescence imaging distinguishes tumor cells from induced host angiogenic vessels and stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14259-14262 [PMID: 14614130]
- 16 Zhang X, Zheng X, Jiang F, Zhang ZG, Katakowski M, Chopp M. Dual-color fluorescence imaging in a nude mouse orthotopic glioma model. *J Neurosci Methods* 2009; 181: 178-185 [PMID: 19447136 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.05.004]
- 17 Bouvet M, Hoffman RM. In vivo imaging of pancreatic cancer with fluorescent proteins in mouse models. *Methods Mol Biol* 2012; 872: 51-67 [PMID: 22700403 DOI: 10.1007/978-1-61779-797-2_4]
- 18 Hayashi K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Amoh Y, Hoffman RM, Bouvet M. Dual-color imaging of angiogenesis and its inhibition in bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Res* 2007; 140: 165-170 [PMID: 17418866 DOI: 10.1016/j.jss.2006.11.018]
- 19 Yagublu V, Ahmadova Z, Hafner M, Keese M. Review: Fluorescent protein-based tumor models. *In Vivo* 2012; 26: 599-607 [PMID: 22773574]
- 20 Hoffman RM. Cellular and subcellular imaging in live mice using fluorescent proteins. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 537-544 [PMID: 22214502]
- 21 Yamamoto N, Tsuchiya H, Hoffman RM. Tumor imaging with multicolor fluorescent protein expression. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 84-91 [PMID: 21347627 DOI: 10.1007/s10147-011-0201-y]
- 22 Yang M, Jiang P, Hoffman RM. Whole-body subcellular multicolor imaging of tumor-host interaction and drug response in real time. *Cancer Res* 2007; 67: 5195-5200 [PMID: 17545599]
- 23 Kucerova L, Skolekova S. Tumor microenvironment and the role of mesenchymal stromal cells. *Neoplasma* 2013; 60: 1-10 [PMID: 23067210 DOI: 10.4149/neo_2013_001]
- 24 崔宝乾, 费喜峰, 王爱东, 王之敏, 兰青, 董军, 黄强. 肿瘤相关巨噬细胞癌变: 在双色荧光示踪肿瘤模型中的发现. *中华微生物学与免疫杂志* 2012; 32: 1015-1016
- 25 崔宝乾, 费喜峰, 王爱东, 陈延明, 张金石, 代兴亮, 张全斌, 赵耀东, 王之敏. 胶质瘤干/祖细胞诱导宿主巨噬细胞癌变的实验研究. *中华神经医学杂志* 2013; 12: 865-869
- 26 吴金鼎, 王德林, 代兴亮, 中勇, 刘兵, 陆朝晖, 王爱东, 董军, 兰青. 胶质瘤干细胞可诱导宿主肝组织内胶质瘤间质细胞恶性转化. *中华医学杂志* 2014; 35: 2775-2780
- 27 Wu A, Wei J, Kong LY, Wang Y, Priebe W, Qiao W, Sawaya R, Heimberger AB. Glioma cancer stem cells induce immunosuppressive macrophages/microglia. *Neuro Oncol* 2010; 12: 1113-1125 [PMID: 20667896 DOI: 10.1093/neuonc/nuq082]
- 28 Dong J, Dai XL, Lu ZH, Fei XF, Chen H, Zhang QB, Zhao YD, Wang ZM, Wang AD, Lan Q, Huang Q. Incubation and application of transgenic green fluorescent nude mice in visualization studies on glioma tissue remodeling. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 4349-4354 [PMID: 23253700]
- 29 Hoffman RM. Dual-color imaging of tumor angiogenesis. *Methods Mol Biol* 2009; 515: 45-61 [PMID: 19378118 DOI: 10.1007/978-1-59745-559-6_4]
- 30 张金石, 陆朝晖, 费喜峰, 代兴亮, 吴金鼎, 万意, 王之敏, 王爱东, 董军. 双色荧光示踪胶质瘤原位移植裸鼠模型的建立及其特征分析. *中华肿瘤杂志* 2014; 36: 97-102
- 31 Amoh Y, Hamada Y, Katsuoka K, Hoffman RM. In vivo imaging of nuclear-cytoplasmic deformation and partition during cancer cell death due to immune rejection. *J Cell Biochem* 2012; 113: 465-472 [PMID: 21938737 DOI: 10.1002/jcb.23370]
- 32 Balic M, Williams A, Lin H, Datar R, Cote RJ. Circulating tumor cells: from bench to bedside. *Annu Rev Med* 2013; 64: 31-44 [PMID: 23092385 DOI: 10.1146/annurev-med-050311-163404]
- 33 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics* 2013; 3: 377-394 [PMID: 23781285 DOI: 10.7150/thno.5195]
- 34 Yamauchi K, Yang M, Jiang P, Yamamoto N, Xu M, Amoh Y, Tsuji K, Bouvet M, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Hoffman RM. Real-time in vivo dual-color imaging of intracapillary cancer cell and nucleus deformation and migration. *Cancer Res* 2005; 65: 4246-4252 [PMID: 15899816 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0069]
- 35 Yamauchi K, Yang M, Jiang P, Xu M, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM. Development of real-time subcellular dynamic multicolor imaging of cancer-cell trafficking in live mice with a variable-magnification whole-mouse imaging system. *Cancer Res* 2006; 66: 4208-4214 [PMID: 16618743]
- 36 Goodison S, Kawai K, Hihara J, Jiang P, Yang M, Urquidi V, Hoffman RM, Tarin D. Prolonged dormancy and site-specific growth potential of

- cancer cells spontaneously disseminated from nonmetastatic breast tumors as revealed by labeling with green fluorescent protein. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3808-3814 [PMID: 14506175]
- 37 Páez D, Labonte MJ, Bohanes P, Zhang W, Benhanim L, Ning Y, Wakatsuki T, Loupakis F, Lenz HJ. Cancer dormancy: a model of early dissemination and late cancer recurrence. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 645-653 [PMID: 22156560 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2186]
 - 38 Yu Y, Zhu Z. Cell dormancy and tumor refractory. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 199-202 [PMID: 22934702]
 - 39 Kimura H, Hayashi K, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Kishimoto H, Bouvet M, Hoffman RM. Real-time imaging of single cancer-cell dynamics of lung metastasis. *J Cell Biochem* 2010; 109: 58-64 [PMID: 19911396 DOI: 10.1002/jcb.22379]
 - 40 Hoffman RM. Imageable clinically relevant mouse models of metastasis. *Methods Mol Biol* 2014; 1070: 141-170 [PMID: 24092438 DOI: 10.1007/978-1-4614-8244-4_11]
 - 41 Hoffman RM. Imaging metastatic cell trafficking at the cellular level in vivo with fluorescent proteins. *Methods Mol Biol* 2014; 1070: 171-179 [PMID: 24092439 DOI: 10.1007/978-1-4614-8244-4_12]
 - 42 Hoffman RM. Live cell imaging in live animals with fluorescent proteins. *Methods Enzymol* 2012; 506: 197-224 [PMID: 22341226 DOI: 10.1016/B978-0-12-391856-7.00035-4]
 - 43 Bouvet M, Tsuji K, Yang M, Jiang P, Moossa AR, Hoffman RM. In vivo color-coded imaging of the interaction of colon cancer cells and splenocytes in the formation of liver metastases. *Cancer Res* 2006; 66: 11293-11297 [PMID: 17145875]
 - 44 Hoffman RM. Real-time subcellular imaging in live animals: new visible targets for cancer drug discovery. *IDrugs* 2006; 9: 632-635 [PMID: 16952071]
 - 45 Hoffman RM. Orthotopic mouse models expressing fluorescent proteins for cancer drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2010; 5: 851-866 [PMID: 22823260 DOI: 10.1517/17460441.2010.510129]
 - 46 Tanaka K, Okigami M, Toiyama Y, Morimoto Y, Matsushita K, Kawamura M, Hashimoto K, Saigusa S, Okugawa Y, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo real-time imaging of chemotherapy response on the liver metastatic tumor microenvironment using multiphoton microscopy. *Oncol Rep* 2012; 28: 1822-1830 [PMID: 22923070 DOI: 10.3892/or.2012.1983]
 - 47 Metildi CA, Kaushal S, Hardamon CR, Snyder CS, Pu M, Messer KS, Talamini MA, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided surgery allows for more complete resection of pancreatic cancer, resulting in longer disease-free survival compared with standard surgery in orthotopic mouse models. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 126-135; discussion 135-136 [PMID: 22632917 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.021]
 - 48 Metildi CA, Kaushal S, Snyder CS, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided surgery of human colon cancer increases complete resection resulting in cures in an orthotopic nude mouse model. *J Surg Res* 2013; 179: 87-93 [PMID: 23079571 DOI: 10.1016/j.jss.2012.08.052]
 - 49 Metildi CA, Kaushal S, Pu M, Messer KA, Luiken GA, Moossa AR, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided surgery with a fluorophore-conjugated antibody to carcinoembryonic antigen (CEA), that highlights the tumor, improves surgical resection and increases survival in orthotopic mouse models of human pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1405-1411 [PMID: 24499827 DOI: 10.1245/s10434-014-3495-y]
 - 50 Abou-Elkacem L, Gremse F, Barth S, Hoffman RM, Kiessling F, Lederle W. Comparison of pCT, MRI and optical reflectance imaging for assessing the growth of GFP/RFP-expressing tumors. *Anticancer Res* 2011; 31: 2907-2913 [PMID: 21868537]
 - 51 Kelly KJ, Brader P, Woo Y, Li S, Chen N, Yu YA, Szalay AA, Fong Y. Real-time intraoperative detection of melanoma lymph node metastases using recombinant vaccinia virus GLV-1h68 in an immunocompetent animal model. *Int J Cancer* 2009; 124: 911-918 [PMID: 19035444 DOI: 10.1002/ijc.24037]

同行评价

本文内容新颖, 展现了荧光蛋白在肿瘤研究中的先进进展。逻辑清晰, 文笔流畅, 可读性好。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



曲古菌素A联合细胞因子体外诱导小鼠胚胎干细胞分化为肝细胞

朱小波, 李正欣, 顾欣欣, 雷卓, 张洁, 李海涛, 周鸣鸣

背景资料

具有自我更新、高度增殖和多向分化的能力的胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)细胞在体内外可以成功地分化为肝细胞, 为多种难治性肝病、代谢性肝病的细胞替代治疗提供了源源不断的种子细胞来源, 但是其诱导分化的低效率一直是难以解决的关键问题.

朱小波, 如皋市人民医院儿科 江苏省南通市 226000
 朱小波, 李正欣, 南通大学杏林学院 江苏省南通市 226019
 顾欣欣, 雷卓, 张洁, 周鸣鸣, 南通大学生命科学学院遗传学教研室 江苏省南通市 226007
 李海涛, 周鸣鸣, 南京中医药大学 江苏省南京市 210023
 朱小波, 主治医师, 主要从事儿科学的研究.
 江苏省高校自然科学研究面上基金资助项目, No. 12KJB310009
 南通市科技计划基金资助项目, No. BK2011015
 江苏省博士后科研基金资助项目, No. 1201023B
 如皋市科技计划基金资助项目, No. SRG(12)3007
 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划基金资助项目, No. 201313993012X
 作者贡献分布: 周鸣鸣、李海涛及顾欣欣负责课题设计、论文写作; 朱小波、顾欣欣、李正欣、雷卓及张洁研究实验; 李海涛提供试剂、数据分析.
 通讯作者: 周鸣鸣, 副教授, 226007, 江苏省南通市啬园路9号, 南通大学生命科学学院遗传学教研室. zmm7711@163.com
 电话: 0513-85012818
 收稿日期: 2014-07-04 修回日期: 2014-09-10
 接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-03-18

Postdoctoral Scientists of Jiangsu Province, No. 1201023B; the Science-Technology Foundation of Rugao, No. SRG(12)3007; Higher School in Jiangsu Province College Students' Practice Innovation Training Programs, No. 201313993012X

Correspondence to: Ming-Ming Zhou, Associate Professor, Department of Genetics, Life Science School, Nantong University, 9 Seyuan Road, Nantong 226007, Jiangsu Province, China. zmm7711@163.com

Received: 2014-07-04 Revised: 2014-09-10

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To present a novel 3-step procedure to efficiently direct the differentiation of mouse embryonic stem cells (ESCs) into hepatocytes.

METHODS: Mouse ESCs were first induced to differentiate into definitive endoderm cells by three days of activin A treatment. Next, definitive endoderm cells were induced to efficiently differentiate to hepatocytes in the presence of acid fibroblast growth factor (aFGF) and trichostatin A (TSA) in the culture medium for 5 d.

RESULTS: After 10 d of further *in vitro* maturation, the morphological and phenotypic markers of hepatocytes were characterized using light microscopy, immunofluorescence and RT-PCR. Furthermore, these cells were tested for the functions associated with mature hepatocytes including glycogen storage, indocyanine green uptake and release, and the rate of hepatic differentiation was determined by counting the albumin-positive cells, which showed that the rate of hepatic differentiation was 57.38%.

CONCLUSION: The method presented in this

Trichostatin A combined with cytokines induces differentiation of embryonic stem cells into hepatocytes

Xiao-Bo Zhu, Zheng-Xin Li, Xin-Xin Gu, Zhuo Lei, Jie Zhang, Hai-Tao Li, Ming-Ming Zhou

Xiao-Bo Zhu, Department of Paediatrics, Rugao People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu Province, China
 Xiao-Bo Zhu, Zheng-Xin Li, XingLin College, Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu Province, China
 Xin-Xin Gu, Zhuo Lei, Jie Zhang, Ming-Ming Zhou, Department of Genetics, Life Science School, Nantong University, Nantong 226007, Jiangsu Province, China
 Hai-Tao Li, Ming-Ming Zhou, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China
 Supported by: the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions of China, No. 12KJB310009; the Science-Technology Foundation of Nantong, No. BK2011015; the Science Foundation for

同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

study provides a new resource for hepatocyte transplantation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Embryonic stem cells; Hepatocyte; Induced differentiation

Zhu XB, Li ZX, Gu XX, Lei Z, Zhang J, Li HT, Zhou MM. Trichostatin A combined with cytokines induces differentiation of embryonic stem cells into hepatocytes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1278-1284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1278>

摘要

目的: 建立细胞因子和曲古菌素A(trichostatin A, TSA)联合诱导小鼠胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)向肝细胞分化的3步法。

方法: ESC在含激活素A的不含白血病抑制因子的培养液中培养3 d分化为定形内胚层细胞; 然后加入酸性成纤维细胞生长因子和TSA联合诱导5 d, 再加入肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等诱导因子培养5 d, 向肝细胞方向分化, 最后以肿瘤素M、地塞米松继续培养5 d形成成熟肝细胞。自发分化组做阴性对照组不加上述因子, 不含白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的培养液进行自发分化培养。

结果: 诱导分化18 d后, 用光镜、免疫荧光、RT-PCR检测显示诱导18 d后, 出现了大量类肝脏细胞表型的上皮细胞, RT-PCR检测显示这些细胞表达成体肝脏细胞特异标记如酪氨酸转氨酶、白蛋白(albumin, ALB)、天冬氨酸转氨酶、甲状腺激素结合蛋白等。细胞免疫荧光也显示为甲胎蛋白、ALB、细胞角蛋白18阳性, 分化细胞具有成熟肝脏细胞所具有的糖原储存、吲哚菁绿摄取和释放功能。其分化效率用ALB阳性率表示, 诱导分化率可达57.38%。

结论: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA联合细胞因子体外诱导ESC可以成功分化为肝细胞, 从而为体外获得大量肝细胞对肝病的临床细胞移植治疗及其研究提供理论和实践基础。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胚胎干细胞; 肝样细胞; 诱导分化

核心提示: 本实验采用更强组蛋白去乙酰化酶

抑制剂(histone deacetylase inhibitor)效应的曲古菌素A(trichostatin A, TSA)联合细胞因子诱导法将胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)高效诱导分化为成熟有功能的肝细胞, 证实组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA联合细胞因子体外诱导ESC可以成功分化为肝细胞。

朱小波, 李正欣, 顾欣欣, 雷卓, 张洁, 李海涛, 周鸣鸣. 曲古菌素A联合细胞因子体外诱导小鼠胚胎干细胞分化为肝细胞. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1278-1284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1278.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1278>

0 引言

具有自我更新、高度增殖和多向分化的能力的胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)在体内外可以成功地分化为肝细胞, 为多种难治性肝病、代谢性肝病的细胞替代治疗提供了源源不断的种子细胞来源, 但是其诱导分化的低效率一直是难以解决的关键问题^[1,2]。目前, ESC分化为肝细胞的方法主要有自发分化、体外诱导分化和体内诱导分化^[3]。体外诱导ESC分化为肝细胞是研究的重点, 单层定向分化操作简便, 培养体系简单, 添加适当的细胞因子易获得高比率的分化细胞, 是ESC定向分化和研究早期胚胎发育的理想平台。表观遗传修饰是细胞内调控基因沉默与激活的一个重要机制, 目前使用表观遗传修饰策略诱导干细胞分化已成为该领域一个新的研究方向。组蛋白去乙酰化酶抑制剂可通过抑制组蛋白去乙酰化酶使组蛋白超乙酰化, 激活细胞内特异的沉默基因, 从而引起细胞分化。曲古菌素A(trichostatin A, TSA)是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, TSA在近期的研究中发现能诱导ESC分化^[4], 并对原代培养肝脏细胞维持外源性代谢能力活性, 促进白蛋白(albumin, ALB)分泌和CYP1A1基因转录和功能有重要意义^[5]。这就提示我们应用TSA诱导ESC向肝细胞分化将会极大提高诱导效率, 以期建立一套高效肝细胞体外诱导分化方案, 为肝细胞治疗提供新的细胞来源。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠ESC系(E14), 如皋市人民医院细胞研究室保存; Activin A, 酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)购自Peprotech(Rocky Hill, NJ); 肿瘤素M(oncostatin

■ 研究前沿

如何高效率的获取肝细胞是细胞替代治疗终末期肝病的核心问题之一。该研究使用曲古菌素A(trichostatin A, TSA)联合细胞因子在体外分步诱导ESC向肝细胞的定向分化即为解决这个问题, 为肝细胞替代治疗的进一步研究奠定基础。

■ 相关报道

相关报道NaB和TSA均可以诱导细胞分化, NaB在mmol/L浓度级别发挥作用, TSA在nmol/L的级别发挥同样的作用。TSA抑制酶活性是NaB的约106倍, TSA的HDACi效应更强并且不良反应更小。因此本实验采用更强HDACi效应的TSA联合细胞因子诱导法将ESC高效诱导分化为成熟有功能的肝细胞。

表 1 各基因引物序列、片段大小及退火温度

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	片段大小(bp)	退火温度(℃)	循环数
AFP	TCGTATTCCAACAGGAGG	AGGCTTTTGCTTCACCAG	173	55	25
AAT	AATGGAAGAAGCCATTCGAT	AAGACTGTAGCTGCTGCAGC	484	60	25
ALB	AGAAGACACCCTGATTACTCT	TCGAGAAGCAGGTGTCCTTGT	705	55	25
TTR	GGCTGAGTCTCTCAATTC	CTCACACAGATGAGAAAG	223	55	25
TAT	ACCTTCAATCCCATCCGA	TCCCGACTGGATAGGTAG	205	55	25
Oct4	GCTCAGCCTTAAGAACATGTGTAAGC	GCCTCATACTCTCTCGTTGGGA	327	60	25

AFP: 甲胎蛋白; AAT: 天冬氨酸转氨酶; ALB: 白蛋白; TTR: 甲状腺激素结合蛋白; TAT: 酪氨酸转氨酶; Oct4: 八聚体结合转录因子4。

M, OSM)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)购自R&D System(Minneapolis, MN); 地塞米松(dexamethasone, Dex)、TSA购自Sigma公司; 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)购自Chemicon公司。

1.2 方法

1.2.1 诱导: 首先培养液中加入Activin A 100 ng/mL的去除LIF的上述培养液培养3 d得到限制性内胚层细胞。然后在培养液中加入aFGF 30 ng/mL与TSA 20 ng/mL联合诱导5 d以向肝细胞方向分化, 再加入HGF 20 ng/mL等诱导因子继续诱导成熟培养5 d。最后以OSM 10 ng/mL; Dex 0.1 μmol/L继续培养成熟肝细胞5 d。每天换液1次。自发分化组以无饲养层高糖DMEM培养基, 其中添加10%胎牛血清、0.1 mmol/L β-巯基乙醇、1 mmol/L谷氨酰胺、非必需氨基酸等, ESC复苏后于明胶预处理的6孔板中贴壁自发分化18 d。

1.2.2 对诱导分化形成的肝细胞进行形态观察: 用倒置相差显微镜观察倒置相差显微镜下观察分化各阶段的细胞形态。

1.2.3 RT-PCR分析: 使用Invitrogen公司PureLink™ RNA Mini Kit试剂盒提取细胞总RNA, 用分光光度计进行浓度分析和纯度鉴定, 琼脂糖凝胶电泳检测RNA的质量。取1 μg RNA进行反转录合成cDNA, 总反应体系25 μL。反应结束后取5 μL进行PCR反应, 其余-20℃保存备用。10 μL PCR反应体系组成为: Mix(PCR反应预混液, 上海生物工程有限公司)5 μL、模板cDNA 1 μL、上下游引物各0.25 μL(上海生物工程有限公司合成)和ddH₂O 3.5 μL; 体系之外再加3-5 μL石蜡油。PCR反应条件: 95℃ 5 min; 95℃ 30 s, 退火30 s, 72℃ 30 s, 30个循环; 72℃ 7 min后冷却至4℃保存。各基因

引物序列、片段大小及退火温度如表1, PCR产物用2%琼脂糖凝胶电泳检测。

1.2.4 细胞免疫荧光检测: 所用一抗分别为ALB(1:100), 甲胎蛋白(1:100)、细胞角蛋白CK18(1:100)、FITC标记的羊抗兔IgG(1:100)和TRITC标记的羊抗鼠IgG(1:100)。详细步骤参考各抗体说明书。荧光显微镜下观察。

1.2.5 PAS糖原染色-过碘酸Schiff反应: 将诱导18 d的细胞, 40 g/L的甲醛固定30 min。甲醇固定。1%的过碘酸氧化5 min, PBS洗涤5次, 然后用希夫氏试剂染色15 min。常规脱水、透明、中性树胶封片。红紫色染色的积聚物看作糖原储存。

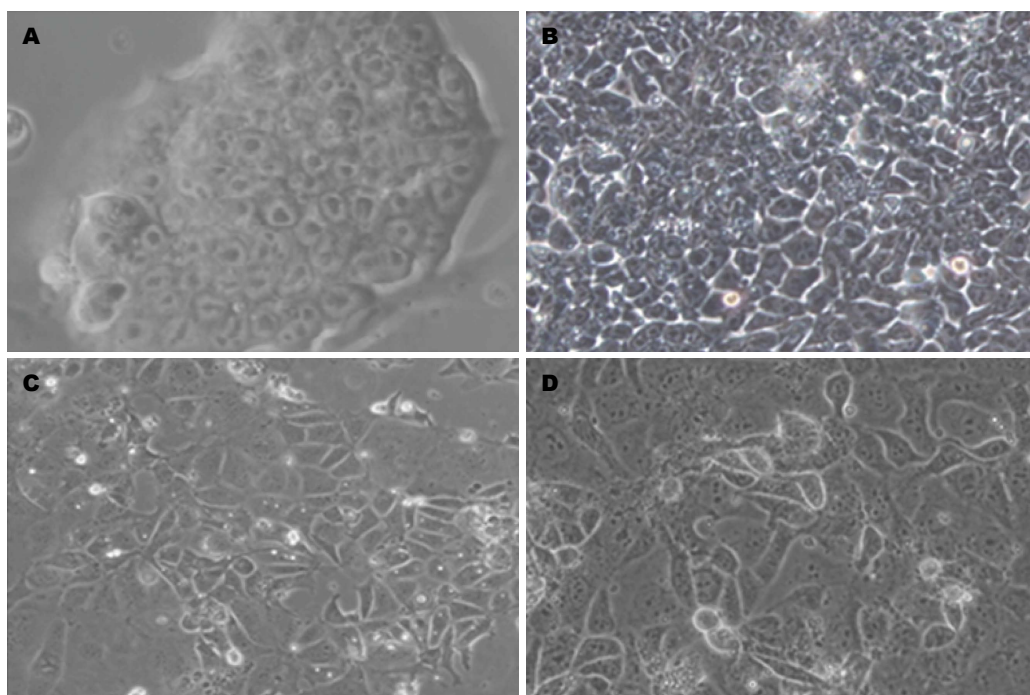
1.2.6 吲哚氰酸(indocyanine green, ICG)摄取和排泌实验: 细胞在含ICG(终浓度1 mg/mL)的培养液中, 37℃孵育15 min, 磷酸盐缓冲液洗3次, 倒置显微镜下观察细胞摄取ICG染色情况。胞浆绿色为阳性。然后换为正常培养液, 6 h后倒置显微镜下观察细胞排泌ICG情况。

1.2.7 分化效率的检测: 每个试验组随机选择6个孔, 每孔随机选择5个视野(不重叠), 每个视野统计ALB绿色荧光阳性细胞占整个视野DAPI对染细胞总数的比例, 3次重复所得ALB荧光阳性细胞比率的平均数即为该组的肝细胞诱导分化率。

统计学处理 全部数据资料采用STATA6.0软件包进行方差分析和t检验。数据资料用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 mESC单层分化为肝样细胞过程中的形态学观察 mESC具有与早期胚胎细胞相似的形态特征, 在未分化前呈克隆化生长, 细胞间无



创新亮点

本实验采用更强HDACi效应的TSA联合细胞因子诱导法将ESC高效诱导分化为成熟有功能的肝细胞, 证实TSA联合细胞因子体外诱导ESC可以成功分化为肝细胞。

图 1 ESC分化过程的形态观察(×200). A: 0 d细胞; B: 3 d细胞; C: 12 d细胞; D: 18 d细胞. ESC: 胚胎干细胞.

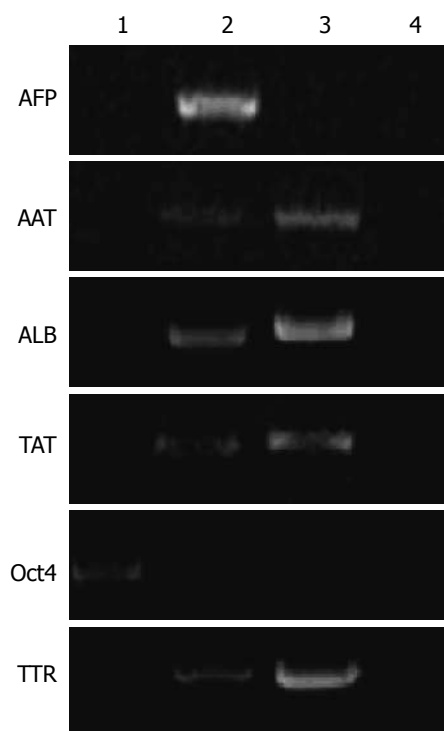


图 2 RT-PCR检测分化细胞肝细胞相关基因的表达. 1: 未分化胚胎干细胞; 2: 诱导分化18 d的细胞; 3: 阳性对照; 4: 阴性对照. AFP: 甲胎蛋白; AAT: 天冬氨酸转氨酶; ALB: 白蛋白; TAT: 酪氨酸转氨酶; Oct4: 八聚体结合转录因子4; TTR: 甲状腺激素结合蛋白.

形, 部分呈类上皮样细胞; 细胞相互连结, 部分细胞呈双核, 核浆比例大, 部分出现双核或三核, 呈现肝细胞样细胞的形态(图1). 而自发分化对照组, 则以混杂细胞为主, 可见多量成纤维样细胞.

2.2 RT-PCR分析 电泳结果显示, 诱导18 d后诱导分化组细胞能够表达成熟肝细胞标志基因 *ALB*、*TTR*、*TAT*和*AAT*以及早期标志基因 *AFP*, 不表达ESC标志基因 *OCT4*, 提示分化组细胞已经具备肝细胞的基因表达特征, 包含不同成熟阶段的肝细胞(图2). 阳性对照组, 小鼠成熟肝脏里除AFP外其他标志物均有表达. 阴性对照组(-R)无条带.

2.3 细胞免疫荧光检测情况 诱导分化第18 d, 行免疫荧光染色检测AFP、ALB、CK18的表达. 可见联合诱导分化组AFP、ALB、CK18均为阳性, 发红色或绿色荧光(图3).

2.4 PAS糖原染色-过碘酸Schiff反应 肝脏是进行糖原合成及糖异生的器官, PAS染色可使细胞内碳水化合物特异性着色为红紫色. 图4显示, 诱导18 d后, 可见大量多边形肝细胞样细胞呈红紫色颗粒沉淀, 显示细胞有糖原合成和贮存功能.

2.5 ICG摄取和排泌实验 ICG的代谢与肝细胞基底细胞膜有机阴离子转运系统有关, 其受体是肝细胞特异性的, 所以ICG的摄取能

界限, 紧密地聚集在一起, 形似鸟巢. ESC在向肝脏细胞诱导过程中, 细胞大量增殖, 在诱导18 d后, 细胞形态单一, 多数为扁平不规则多边

应用要点

TSA联合细胞因子体外诱导ESC, 诱导分化率可达57.38%, 这种新的高效诱导ESC分化为肝细胞的方法为体外获得大量肝细胞对肝病的临床细胞移植治疗及其研究提供理论和实践基础.

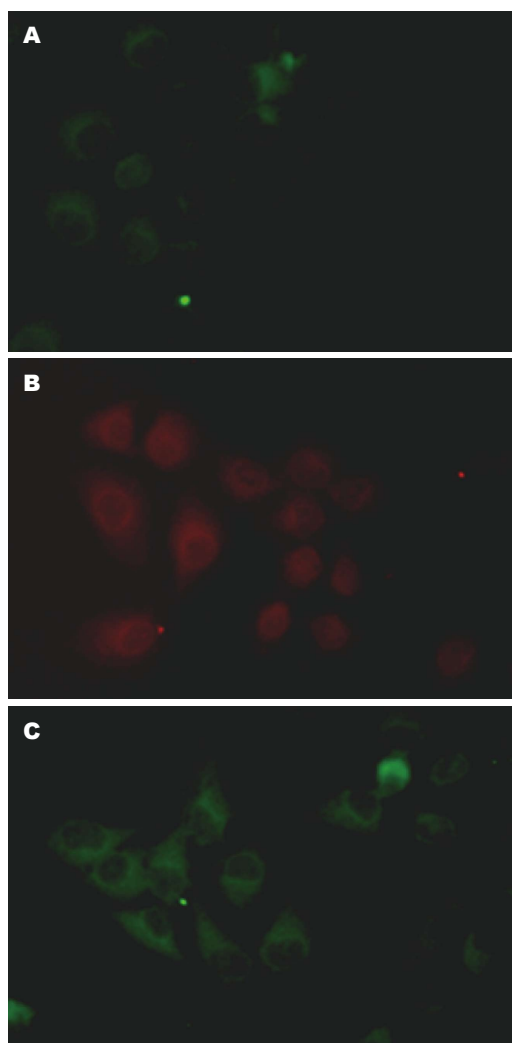


图3 细胞免疫荧光检测($\times 400$). A: AFP; B: ALB; C: CK18. AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; CK18: 细胞角蛋白.

力通常用作肝细胞特异性的功能标志. 细胞在含ICG(终浓度1 mg/mL)的培养液中, 37 °C 孵育15 min, 磷酸盐缓冲液洗3次, 倒置显微镜下观察细胞染色情况, 胞浆绿色为阳性, 说明诱导分化后的细胞可特异性的摄取ICG. 换回普通培养基常规培养6 h后, 着色细胞的颜色可完全退去, 将ICG排出细胞外(图5), 提示我们诱导后的肝细胞样细胞具有一定的肝细胞功能.

2.6 各组分化率比较 各组诱导肝脏细胞分化率由细胞免疫荧光ALB阳性率统计而得, 经各组随机挑取30张ALB免疫荧光照片, ALB阳性细胞数和DAPI核染色数经Image-Pro Plus软件计数, 统计. 自发分化对照组分化率10.34%, 而细胞因子与TSA联合诱导组达57.38%. 细胞因子与TSA联合诱导对ESC诱导肝脏细胞分化率提高效果明显($P<0.05$).

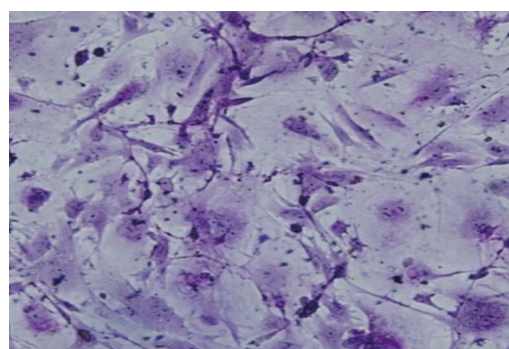


图4 分化细胞的PAS染色($\times 200$).

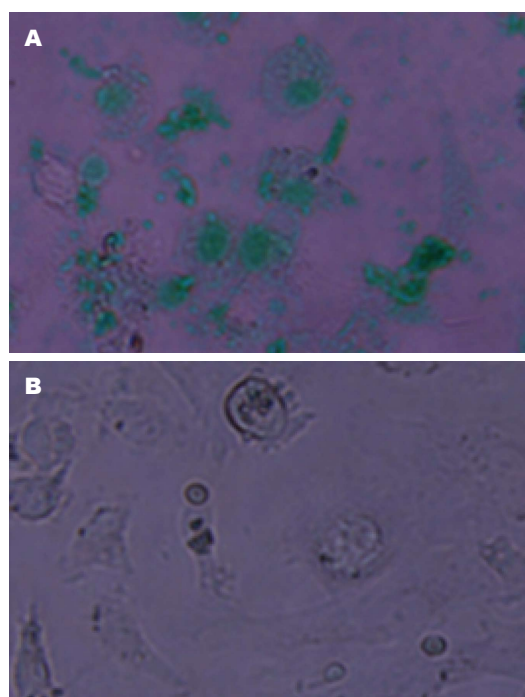


图5 ICG吸收与排泄检测($\times 200$). A: 0 h细胞; B: 6 h细胞. ICG: 吲哚氰酸.

3 讨论

目前诱导ESC为肝细胞应用最多的是细胞因子分步干预技术, 通过模拟肝脏细胞分化、增殖和成熟的微环境从而实现对ESC分化过程中特定亚群细胞的纯化和选择性扩增. 如诱导中采用的细胞因子和胞外介质有Activin A、aFGF、HGF、OSM、Dex等^[6]. 在诱导分化的早期, 添加Activin A, 是由于他能诱导ESC向定形内胚层细胞分化, 可以提高向肝脏细胞分化效率^[7]; 其后加入的aFGF^[8], 是由于中胚层分化的心肌细胞能够分泌aFGF, 他是第一个定向诱导前肠内胚层形成肝胚细胞的细胞因子; 在诱导分化的中期加入HGF, HGF是广谱多功能细胞因子, 通过与其受体c-MET

的结合, 促进肝脏细胞有丝分裂、细胞形态的形成, 支持诱导肝细胞增殖生长^[9]; 在诱导分化的晚期加入OSM、Dex等肝脏细胞促成熟因子, OSM是由造血细胞分泌的, 能诱导胎肝细胞的成熟^[10], Dex是一个合成的糖皮质激素, 在肝脏中能够诱导糖原异生酶如磷酸烯醇丙酮酸(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、酪氨酸氨基转移酶(tyrosine amino transferase, TAT)以及其他相关肝脏生化酶的产生^[11,12], 因此Dex常常作为诱导肝脏细胞成熟时期的必加诱导剂。但与细胞因子等诱导剂相比, 化学合成的复合物具有半衰期长、作用稳定、效应明确等特点, 因此化合物诱导更适合于干细胞的长期分化诱导过程。有研究表明, 丁酸钠(NaB)通过其组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)活性可以介导多种细胞的分化。此后又发现丙戊酸钠等组蛋白去乙酰化酶抑制剂均可诱导ESC向肝细胞分化, 说明HDACi普遍具有诱导ESC向肝细胞分化作用^[13]。其可能机制为介导了分化过程中细胞周期阻滞、细胞分化和细胞凋亡3种效应, 从而最终得到了形态和功能相对均一的肝细胞。

ESC向肝细胞分化要经历从内胚层、胚肝到成熟肝脏等多个时期, 其中涉及复杂的基因调控过程。表观遗传修饰(epigenetic modification)是细胞内调控基因沉默与激活的一个重要机制, 他通过引起染色质和核小体构型改变来调控基因转录, 而不涉及基因本身序列的改变。干细胞的多能性与其胞内广泛的表观遗传特征密切相关, 而运用表观遗传修饰策略诱导干细胞分化已成为该领域一个新的研究方向。

组蛋白乙酰化和去乙酰化是一个重要表观遗传修饰方式。通常组蛋白乙酰化激活基因转录, 去乙酰化则导致基因沉默, 他们分别受多种组蛋白乙酰化酶和去乙酰化酶控制。HDACi可通过抑制组蛋白去乙酰化酶使组蛋白超乙酰化, 激活细胞内特异的沉默基因, 从而引起细胞分化。

丁酸钠和TSA均是HDACi, 前者是人类结肠中细菌发酵碳水化合物产生的一短链脂肪酸, 属于短链脂肪酸类; 后者是抗真菌药物, 属于氧肟酸类。其中小分子氧肟酸盐(异羟肟酸)类的TSA属于强效抑制剂, 因为其金属结合区

的异羟肟酸能与 Zn^{2+} 充分接触, 并与HDAC中的组胺酸和酪氨酸等形成氢键, 异羟肟酸是产生高效抑制活性的必需部分; 间隔区恰好与HDAC中狭窄的囊紧密接触, 产生大量范德华力, 表面识别区则很好地结合了边缘残基。而短链脂肪酸类的NaB强效抑制剂金属结合区的异羟肟酸被一元羧酸取代, 抑制活性大为降低^[14]。因此NaB和TSA均可以诱导细胞分化, NaB在mmol/L浓度级别发挥作用, TSA在nmol/L的级别发挥同样的作用。TSA抑制酶活性是NaB的约106倍, TSA的HDACi效应更强并且不良反应更小^[15]。因此本实验采用更强HDACi效应的TSA联合细胞因子诱导法将ESC高效诱导分化为成熟有功能的肝细胞, 证实组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA联合细胞因子体外诱导ESC可以成功分化为肝细胞, 其诱导分化率可达57.38%。建立起一种诱导ESC分化为肝细胞的诱导方案, 从而为体外获得大量肝细胞对肝病的临床细胞移植治疗及其研究提供理论和实践基础。

■名词解释

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi): 是一类化合物, 有干扰与组蛋白去乙酰化酶的功能。DDACi通过增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 提高p21等基因的表达式等途径, 抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞分化和/或凋亡。

4 参考文献

- 1 Subramanian K, Owens DJ, Raju R, Firpo M, O'Brien TD, Verfaillie CM, Hu WS. Spheroid culture for enhanced differentiation of human embryonic stem cells to hepatocyte-like cells. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 124-131 [PMID: 24020366 DOI: 10.1089/scd.2013.0097]
- 2 江海洪, 向德栋, 刘国栋, 王宇明. 小鼠胚胎干细胞体外分步诱导为肝细胞的实验研究. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1849-1851
- 3 Deng XG, Qiu RL, Wu YH, Li ZX, Xie P, Zhang J, Zhou JJ, Zeng LX, Tang J, Maharjan A, Deng JM. Overexpression of miR-122 promotes the hepatic differentiation and maturation of mouse ESCs through a miR-122/FoxA1/HNF4a-positive feedback loop. *Liver Int* 2014; 34: 281-295 [PMID: 23834235]
- 4 Hosseinkhani M, Hasegawa K, Ono K, Kawamura T, Takaya T, Morimoto T, Wada H, Shimatsu A, Prat SG, Suemori H, Nakatsuji N, Kita T. Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 386-391 [PMID: 17368572 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.151]
- 5 Ellis JK, Chan PH, Doktorova T, Athersuch TJ, Cavill R, Vanhaecke T, Rogiers V, Vinken M, Nicholson JK, M D Ebbels T, Keun HC. Effect of the histone deacetylase inhibitor trichostatin a on the metabolome of cultured primary hepatocytes. *J Proteome Res* 2010; 9: 413-419 [PMID: 19894772 DOI: 10.1021/pr9007656]
- 6 Bukong TN, Lo T, Szabo G, Dolganiuc A. Novel developmental biology-based protocol of embryonic stem cell differentiation to morphologically sound and functional yet

■同行评价

该研究设计合理, 数据翔实, 结论有说服力. 通过小鼠ESC体外分步定向诱导实验, 为研究高效率的获取肝细胞提供了新的思路.

- 7 immature hepatocytes. *Liver Int* 2012; 32: 732-741 [PMID: 22292891]
- 7 Farzaneh Z, Pakzad M, Vosough M, Pournasr B, Baharvand H. Differentiation of human embryonic stem cells to hepatocyte-like cells on a new developed xeno-free extracellular matrix. *Histochem Cell Biol* 2014; 142: 217-226 [PMID: 24477550 DOI: 10.1007/s00418-014-1183-4]
- 8 Liu T, Zhang S, Xiang D, Wang Y. Induction of hepatocyte-like cells from mouse embryonic stem cells by lentivirus-mediated constitutive expression of Foxa2/Hnf4a. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2531-2541 [PMID: 23744720 DOI: 10.1002/jcb.24604]
- 9 Fauzi I, Panoskaltsis N, Mantalaris A. Enhanced hematopoietic differentiation toward erythrocytes from murine embryonic stem cells with HepG2-conditioned medium. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 3152-3161 [PMID: 22587789 DOI: 10.1089/scd.2012.0030]
- 10 Shiraki N, Yamazoe T, Qin Z, Ohgomori K, Mochitate K, Kume K, Kume S. Efficient differentiation of embryonic stem cells into hepatic cells in vitro using a feeder-free basement membrane substratum. *PLoS One* 2011; 6: e24228 [PMID: 21887386 DOI: 10.1371/journal.pone.0024228]
- 11 Li L, Davidovich AE, Schloss JM, Chippada U, Schloss RR, Langrana NA, Yarmush ML. Neural lineage differentiation of embryonic stem cells within alginate microbeads. *Biomaterials* 2011; 32: 4489-4497 [PMID: 21481927 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.019]
- 12 Amimoto N, Mizumoto H, Nakazawa K, Ijima H, Funatsu K, Kajiwar T. Hepatic differentiation of mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells during organoid formation in hollow fibers. *Tissue Eng Part A* 2011; 17: 2071-2078 [PMID: 21457096 DOI: 10.1089/ten.TEA.2010.0689]
- 13 Zhou M, Li P, Tan L, Qu S, Ying QL, Song H. Differentiation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes induced by a combination of cytokines and sodium butyrate. *J Cell Biochem* 2010; 109: 606-614 [PMID: 20039312 DOI: 10.1002/jcb.22442]
- 14 Chen JS, Faller DV, Spanjaard RA. Short-chain fatty acid inhibitors of histone deacetylases: promising anticancer therapeutics? *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 219-236 [PMID: 12769690]
- 15 Sowa Y, Orita T, Minamikawa S, Nakano K, Mizuno T, Nomura H, Sakai T. Histone deacetylase inhibitor activates the WAF1/Cip1 gene promoter through the Sp1 sites. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 142-150 [PMID: 9405248 DOI: 10.1006/bbrc.1997.7786]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



姜黄素和水飞蓟素对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及机制比较

万忠惠, 吴富梅

万忠惠, 吴富梅, 六盘水职业技术学院医学系 贵州省六盘水市 553001

万忠惠, 讲师, 主要从事内科学基础的研究。

作者贡献分布: 万忠惠负责课题的设计、研究过程及论文写作; 吴富梅负责试剂的提供与数据分析。

通讯作者: 万忠惠, 讲师, 553001, 贵州省六盘水市钟山大道西段, 六盘水职业技术学院医学系, 18908582111@189.cn
电话: 0858-8777566

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-18

Curcumin and silymarin for nonalcoholic steatohepatitis in rats: Comparison of effects and mechanisms

Zhong-Hui Wan, Fu-Mei Wu

Zhong-Hui Wan, Fu-Mei Wu, Department of Medicine, Liupanshui Vocational and Technical College, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China

Correspondence to: Zhong-Hui Wan, Lecturer, Department of Medicine, Liupanshui Vocational and Technical College, Xidian, Zhongshan Avenue, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China. 18908582111@189.cn

Received: 2014-12-15 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of curcumin and silymarin on nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in rats and the underlying mechanisms.

METHODS: Forty-eight SD rats were randomly divided into four groups: a normal control group, a model group, a curcumin group and a silymarin group. NASH was induced by feeding a fat-rich diet in all rats except the normal control group. The rats in the curcumin

group and silymarin group were treated with curcumin and silymarin, respectively. After six weeks, all the rats were sacrificed. Serum alanine aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and hepatic TG, TC, MDA, and SOD were measured. Expression of peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α) mRNA in the liver was detected.

RESULTS: Compared with the other three groups, serum ALT, TG, TC, MDA and hepatic TG, TC, and MDA in the model group were significantly higher. The expression of PPAR α mRNA in the liver of rats in the silymarin group was significantly higher than that in the curcumin group, while serum fasting insulin (FINS) and fasting plasma glucose (FPG) were significantly lower.

CONCLUSION: Both curcumin and silymarin are effective in treating rat nonalcoholic fat liver, but the mechanisms are different. Curcumin exerts anti-inflammatory and antioxidant effects, and silymarin promotes hepatic PPAR α mRNA expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Curcumin; Silymarin; Nonalcoholic steatohepatitis; Mechanisms

Wan ZH, Wu FM. Curcumin and silymarin for nonalcoholic steatohepatitis in rats: Comparison of effects and mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1285-1289 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1285>

■背景资料

现今, 还未明确发现非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的发病机制, 有相关研究认为NASH发生和发展与胰岛素受体(insulin receptor)缺陷和糖转运障碍引起的胰岛素抵抗及炎症有非常重要的关系。

■同行评议者

李康, 教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

■ 研究前沿

姜黄素能抗炎、线粒体保护和抗纤维化的作用, 所以对各种肝脏疾病有抑制作用。本文通过高脂饮食诱导大鼠制备NASH模型, 研究并探讨姜黄素和水飞蓟素对干预NASH的不同作用机制。

摘要

目的: 研究并探讨姜黄素和水飞蓟素对干预非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的不同作用机制。

方法: 通过高脂饮食诱导大鼠制备NASH模型。将48只健康♂SD大鼠平均分成4组, 其中正常组12只, 给予普通正常饲料; 模型组12只, 姜黄素组12只, 水飞蓟素组12只, 均给予高脂饲料, 即碳水化合物: 脂肪: 蛋白质为37: 45: 18。NASH模型制备成功后, 姜黄素组每天还需按时给予治疗量的姜黄素羧甲基纤维素(carboxy methyl cellulose, CMC)混悬液50 mg/kg, 水飞蓟素组每天按时给予水飞蓟素CMC混悬液100 mg/kg, 正常组和模型组给予CMC溶液灌胃。治疗时间为6 wk。对比大鼠肝脏、血清生物化学指标、胰岛素抵抗水平、组织病理学、组织谷胱甘肽(glutathione, GSH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、放射免疫和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) mRNA表达。

结果: 模型组大鼠的肝指数、总胆固醇(total cholesterol, TC)、谷草转氨酶(aspartate amino transferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血清三酰甘油、MDA、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)显著高于正常组和两个治疗组; 水飞蓟素组PPAR α mRNA表达明显高于模型组和姜黄素组, FINS和FPG的含量显著低于姜黄素组。

结论: 姜黄素、水飞蓟素对高脂饮食诱导制备大鼠NASH模型具有一定的干预作用, 但二者的作用机制不同, 姜黄素是通过抗炎和抗氧化作用作用于NASH, 水飞蓟素则是通过促进肝脏PPAR α mRNA的表达抑制NASH的发生和发展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 姜黄素; 水飞蓟素; 非酒精性脂肪性肝炎; 机制

核心提示: 姜黄素、水飞蓟素对高脂饮食诱导制备大鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型具有一定的干预

作用, 但二者的作用机制不同, 姜黄素是通过抗炎和抗氧化作用于NASH, 水飞蓟素则是通过促进肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α) mRNA的表达抑制NASH的发生和发展。

万忠惠, 吴富梅. 姜黄素和水飞蓟素对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用及机制比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1285-1289
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1285>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种主要特征为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变的临床综合征, 其引发的因素排除酒精和其他明确的损肝因素, 主要分为单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、肝硬化和脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[1-5]。NASH是一类重要的NAFLD, 是NAFL向肝硬化发展的重要限速步骤^[6]。现今, 还未明确发现NASH的发病机制, 有相关研究^[7]认为NASH发生和发展与胰岛素受体(insulin receptor, IR)缺陷和糖转运障碍引起的胰岛素抵抗及炎症有非常重要的关系。

姜黄素(curcumin)是多酚类化合物中的一种, 是从天南星科和姜科植物中提取出来的, 在中药石菖蒲、郁金、姜黄和莪术中大量存在。有研究^[8]表明姜黄素能抗炎、线粒体保护和抗纤维化的作用, 所以对各种肝脏疾病有抑制作用。水飞蓟素(silymarin)是一种植物提取物, 提取自菊科药用植物水飞蓟种子的种皮。水飞蓟素的主要成分为黄酮类物质, 包括水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭和异水飞蓟宾等^[9]。本文通过高脂饮食诱导大鼠制备NASH模型, 研究并探讨姜黄素和水飞蓟素对干预NASH的不同作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 姜黄素(佛山市禾大生物科技有限公司); 水飞蓟素(西安皓源生物技术有限公司)。SD大鼠(♂, 体质量150-180 g, 温度25℃±2℃, 湿度40%-70%)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组和大鼠NASH模型的制备: 将48只健康♂SD大鼠平均分成4组, 其中正常组12只, 给予普通正常饲料; 模型组12只, 姜黄素

■ 相关报道

姜黄素(curcumin)是多酚类化合物中的一种, 是从天南星科和姜科植物中提取出来的, 在中药石菖蒲、郁金、姜黄和莪术中大量存在。有研究表明姜黄素能抗炎、线粒体保护和抗纤维化的作用, 所以对各种肝脏疾病有抑制作用。水飞蓟素(silymarin)是一种植物提取物, 提取自菊科药用植物水飞蓟种子的种皮。水飞蓟素的主要成分为黄酮类物质, 包括水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭和异水飞蓟宾等。

表 1 4组大鼠肝功能和血脂检测结果比较 ($n = 12$, mean \pm SD)

分组	三酰甘油(mmol/L)	TC(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	0.41 \pm 0.08	0.81 \pm 0.07	51.09 \pm 1.58	81.76 \pm 6.34
模型组	0.73 \pm 0.12	1.52 \pm 0.23	89.77 \pm 4.33	132.7 \pm 2.98
姜黄素组	0.37 \pm 0.06	1.05 \pm 0.14	46.79 \pm 3.12	80.14 \pm 4.11
水飞蓟素组	0.35 \pm 0.15	1.12 \pm 0.08	45.88 \pm 1.87	81.40 \pm 7.14

TC: 总胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

组12只, 水飞蓟素组12只, 均给予高脂饲料, 即碳水化合物: 脂肪: 蛋白质为37: 45: 18。饲养6 wk, 然后各组均取出2只, 处死, 观察大鼠NASH模型的制备情况。

1.2.2 姜黄素和水飞蓟素干预: NASH模型制备成功后, 每组大鼠除继续同1.2.1项下喂养以外, 姜黄素组每天还需按时给予治疗量的姜黄素羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose, CMC)混悬液50 mg/kg, 水飞蓟素组每天按时给予水飞蓟素CMC混悬液100 mg/kg, 正常组和模型组给予CMC溶液灌胃。治疗时间为6 wk。

1.2.3 动物处理: 治疗6 wk结束后, 大鼠禁食不禁水1 h后, 称质量, 腹腔注射氯胺酮麻醉。心脏采血, 用超速离心机离心, 分离出血清, 同时采集肝脏标本。

1.2.4 检测指标: 观察大鼠肝脏: 用肉眼对所有大鼠肝脏的质地和色泽等进行观察, 计算大鼠的肝指数, 即肝脏质量与体质量的百分比。

检测大鼠血清生物化学指标: 大鼠的胆固醇(total cholesterol, TC)、谷草转氨酶(aspartate amino transferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和血清三酰甘油水平用全自动生物化学分析仪进行测定。

测定大鼠的胰岛素抵抗水平(homeostasis model insulin receptor, HOMA-IR): 血清中空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)的含量和空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)的浓度分别用用比色法和放免法检测, 计算HOMA-IR指数。

大鼠组织病理学观察: 用HE染色法处理大鼠肝脏标本, 在光镜下观察, 对大鼠肝脏脂变程度进行判断。

大鼠肝组织谷胱甘肽(glutathione, GSH)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的检测: 将大鼠肝组织匀浆后, 用考马斯亮蓝法对蛋白质进行定量。GSH含量和超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)的活性用比色法进行检测, MDA的含量用硫代巴比妥酸(2-thiobarbituric acid, TBA)法进行测定。

检测IRA(放射免疫): 将提取的大鼠血清在-80 °C的条件下保存, 应用购买的试剂盒测定大鼠血清中白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的水平。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) mRNA表达检测: 采用实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)法测定大鼠PPAR α mRNA表达。

统计学处理 选用SPSS17.0软件对实验结果进行统计学处理, 全部实验结果进行 F 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 4组大鼠肝指数比较 模型组大鼠的肝指数显著高于正常组和姜黄素组治疗组和水飞蓟素组, 差异有统计学意义(3.92 ± 0.19 vs 2.29 ± 0.23 , 3.01 ± 0.15 , 3.15 ± 0.21 , $P < 0.05$)。

2.2 4组大鼠肝功能和血脂检测结果比较 模型组大鼠的TC、AST、ALT和血清三酰甘油显著高于正常组和两个治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 4组大鼠MDA、GSH含量和SOD活性分析结果比较 模型组大鼠的MDA显著高于正常组和两个治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 模型组大鼠的GSH显著低于正常组和两个治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 模型组大鼠的SOD活性显著低于正常组和两个治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.4 4组大鼠胰岛素抵抗检测 模型组大鼠血清中FINS和FPG的含量明显高于正常组和水飞蓟素组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 模型组大鼠HOMA-IR明显高于正常组和水飞蓟素组,

■ 创新盘点

本文采用高脂饮食诱导制备大鼠NASH模型, 喂养6 wk后, 大鼠出现NASH疾病的各种特点, 说明大鼠已经由单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)发展到NASH, 方法简单可靠。

■ 应用要点

姜黄素干预NASH的作用机制可能是通过增加谷胱甘肽(glutathione)含量和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)的生成量, 同时减少白介素-6(interleukin-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α)的表达来达到干预NASH的作用。水飞蓟素干预NASH的作用机制可能是通过降低大鼠血清谷草转氨酶(aspartate amino transferase)活性和MDA含量, 提高肝细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α) mRNA的表达和SOD活性, 来达到干预NASH的作用。

■名词解释

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD): 是一种主要特征为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变的临床病理综合征, 其引发的因素排除酒精和其他明确的损肝因素, 主要分为NAFL、肝硬化和脂肪性肝炎。

表 2 4组大鼠MDA、GSH含量和SOD活性分析结果比较 (n = 12, mean ± SD)

分组	MDA(nmol/mgprot)	GSH(mg/gprot)	SOD(U/mgprot)
正常组	0.71 ± 0.07	1.49 ± 0.16	390.3 ± 15.14
模型组	1.62 ± 0.04	1.12 ± 0.15	327.8 ± 21.33
姜黄素组	0.58 ± 0.48	1.54 ± 0.17	419.7 ± 41.81
水飞蓟素组	0.62 ± 0.44	1.55 ± 0.13	421.8 ± 55.32

MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽; SOD: 超氧化物歧化酶。

表 3 4组大鼠胰岛素抵抗检测比较 (n = 12, mean ± SD)

分组	FPG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
正常组	3.49 ± 0.58	16.72 ± 3.39	2.61 ± 0.49
模型组	4.81 ± 2.23	17.15 ± 2.13	3.83 ± 2.17
姜黄素组	4.53 ± 1.19	17.09 ± 1.27	2.73 ± 0.62
水飞蓟素组	2.01 ± 0.12	16.05 ± 2.43	1.42 ± 0.61

FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗水平。

表 4 4组大鼠血清炎症相关因子IL-4、IL-6和TNF-α检测结果比较 (n = 12, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-4(ng/mL)
正常组	0.79 ± 0.15	189.4 ± 36.51	1.09 ± 0.13
模型组	1.41 ± 0.28	231.5 ± 24.32	1.13 ± 0.17
姜黄素组	0.67 ± 0.13	152.3 ± 31.42	0.99 ± 0.21
水飞蓟素组	0.92 ± 0.24	220.5 ± 18.79	0.98 ± 0.32

IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子α。

差异有统计学意义($P<0.05$); 但是与姜黄素组差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.5 4组大鼠血清炎症相关因子IL-4、IL-6和TNF-α检测结果比较 模型组大鼠血清中TNF-α水平明显高于正常组和两个治疗组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 模型组大鼠血清中IL-6水平明显高于正常组和姜黄素组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 与水飞蓟素组差异无统计学意义($P>0.05$); 4组大鼠血清炎症相关因子IL-4差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

2.6 4组大鼠PPARα mRNA表达的变化比较 水飞蓟素组PPARα mRNA表达明显高于模型组和姜黄素组, 差异有统计学意义(1.22 ± 0.24 vs $0.82 \pm 0.15, 0.88 \pm 0.34, P<0.05$), 与正常组(1.49 ± 0.23)差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.7 4组大鼠组织病理学观察结果比较 显微镜下观察发现, 正常大鼠肝细胞有清晰小叶结构, 无炎性浸润和脂肪变性情况; 而模型组大鼠出

现肝细胞小叶结构紊乱排列, 出现大大小小的脂肪空泡, 肝细胞有气球样变出现, 以及程度不等的肝细胞炎性浸润和碎屑样坏死, 有的甚至出现桥接坏死; 经过姜黄素和水飞蓟素治疗后, 肝细胞炎性反应程度和脂肪变程度均较模型组低。

3 讨论

本文采用高脂饮食诱导制备大鼠NASH模型, 喂养6 wk后, 大鼠出现NASH疾病的各种特点, 说明大鼠已经由NAFL发展到NASH, 方法简单可靠。

本文的实验结果表明, 经过6 wk的口服给药干预大鼠NASH, 姜黄素和水飞蓟素对NASH均有较好的治疗效果, 均不同程度的干预了NASH疾病的发展。组织病理学观察结果表明经过姜黄素和水飞蓟素治疗后, 肝细胞炎性反应程度和脂肪变程度均较模型组低。但

是姜黄素和水飞蓟素干预NASH的作用机制不同. 姜黄素组的大鼠血清ALT、MDA、IL-6和TNF- α 水平显著降低, GSH含量和SOD活性显著升高. 说明姜黄素干预NASH的作用机制可能是通过增加GSH含量和SOD活性, 降低MDA的生成量, 同时减少IL-6和TNF- α 的表达来达到干预NASH的作用^[10-13]. 水飞蓟素组的大鼠血清AST、MDA水平显著降低, PPAR α mRNA的表达显著提高, 说明水飞蓟素干预NASH的作用机制可能是通过能降低病鼠血清AST活性和MDA含量, 提高肝细胞PPAR α mRNA的表达和SOD活性, 来达到干预NASH的作用^[14,15].

4 参考文献

- 1 周琦, 范建高. 非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗. 胃肠病学和肝病杂志 2009; 18: 189-192
- 2 陈润花, 张海鹏, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病的中医证候研究进展. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 63-65
- 3 Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-723 [PMID: 11522755 DOI: 10.1053/gast.2001.27126]
- 4 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 5 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379 [PMID: 11826411 DOI: 10.1053/jhep.2002.30692]
- 6 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究述评. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1443-1451
- 7 Tong XL, Zhao LH, Lian FM, Zhou Q, Xia L, Zhang JC, Chen XY, Ji HY. Clinical observations on the dose-effect relationship of gegen qin lian decoction on 54 out-patients with type 2 diabetes. *J Tradit Chin Med* 2011; 31: 56-59 [PMID: 21563509 DOI: 10.1016/S0254-6272(11)60013-7]
- 8 曹玉珍, 张秀英, 王鑫, 王媛媛. 非酒精性脂肪性肝炎动物模型的研究进展. 黑龙江畜牧兽医(科技版) 2011; 1: 17-20
- 9 Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 456-465 [PMID: 21556019 DOI: 10.1038/nrendo.2011.72]
- 10 Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-465 [PMID: 17064291 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02416.x]
- 11 Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 396-406 [PMID: 18956296 DOI: 10.1055/s-0028-1091984]
- 12 Kim WS, Lee YS, Cha SH, Jeong HW, Choe SS, Lee MR, Oh GT, Park HS, Lee KU, Lane MD, Kim JB. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E812-E819 [PMID: 19176354 DOI: 10.1152/ajpen-do.90710.2008]
- 13 Guo HX, Liu DH, Ma Y, Liu JF, Wang Y, Du ZY, Wang X, Shen JK, Peng HL. Long-term baicalin administration ameliorates metabolic disorders and hepatic steatosis in rats given a high-fat diet. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 1505-1512 [PMID: 19890358 DOI: 10.1038/aps.2009.150]
- 14 郑培永, 马赞颂, 柳涛, 邢练军, 季光. 葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂质的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 61-63
- 15 孙霞, 吴葆杰, 张岫美. 调血脂药物与肌病、横纹肌溶解症. 中国药理学通报 2003; 19: 130-133

同行评价

本文叙述清楚, 分析合理, 对姜黄素、水飞蓟素治疗NASH的机制进行了系统的研究, 对后续的研究有一定的指导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



IL-22对肠上皮细胞肠三叶因子的调控作用

林雪, 刘之枫, 丁玉华, 王帆, 潘华勤, 李瑾

■背景资料

肠三叶因子 (intestinal trefoil factor, ITF/TFF3) 能促进黏膜重建和损伤修复, 在胃肠黏膜保护中起着重要作用。白介素 (interleukin, IL)-22参与IBD保护机制, 促进肠上皮细胞增殖、迁移及黏膜愈合, 上调某些保护因子表达如β防御素等。已有研究证实IL-22在结肠炎肠黏膜中表达升高且与疾病活动度正相关, TFF3在黏膜修复过程中明显增加, 而IL-22与TFF3的作用关系, 目前国内外尚未见报道。

林雪, 刘之枫, 丁玉华, 王帆, 潘华勤, 李瑾, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省肠病医学临床研究中心 肠病湖北省重点实验室 湖北省武汉市 430071

丁玉华, 新疆维吾尔自治区职业病医院内三科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830091

林雪, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。

武汉大学自主科研基金资助项目, No. 301270059

作者贡献分布: 此课题由李瑾设计; 细胞培养与PCR检测由王帆、林雪、潘华勤及丁玉华完成; 数据分析由林雪、刘之枫、王帆及丁玉华完成; 论文写作由林雪、刘之枫及丁玉华共同完成。

通讯作者: 李瑾, 主任医师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路, 武汉大学中南医院消化内科, 湖北省肠病医学临床研究中心, 肠病湖北省重点实验室。lijinluyi@163.com

电话: 027-87335635

收稿日期: 2014-12-14 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

Effect of IL-22 on expression of intestinal trefoil factor in intestinal epithelial cells

Xue Lin, Zhi-Feng Liu, Yu-Hua Ding, Fan Wang, Hua-Qin Pan, Jin Li

Xue Lin, Zhi-Feng Liu, Yu-Hua Ding, Fan Wang, Hua-Qin Pan, Jin Li, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Clinical Center & Key Lab of Intestinal & Colorectal Diseases, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Yu-Hua Ding, Department of Internal Medicine III, the Occupational Disease Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830091, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Self-raised Scientific Research Foundation of Wuhan University, No. 301270059

Correspondence to: Jin Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Clinical Center & Key Lab of Intestinal & Colorectal Diseases, Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. lijnluoyi@163.com

Received: 2014-12-14 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of interleukin-22

(IL-22) on the intestinal trefoil factor (ITF/TFF3) expression in IEC-6 cells and discuss the possible mechanism.

METHODS: IEC-6 cells were treated with IL-22 at different concentrations (1, 10, or 100 ng/mL) for 12, 24, or 48 h. The mRNA expression of TFF3, signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), STAT6 and nuclear factor-κB (NF-κB) in IEC-6 cells was measured by RT-PCR.

RESULTS: The mRNA expression of TFF3 and STAT3 in IEC-6 cells treated with 1 ng/mL IL-22 was not significantly up-regulated when incubated for 0, 12, 24 or 48 h ($P > 0.05$). With time increasing, the mRNA expression of TFF3 in IEC-6 cells treated with 10 ng/mL IL-22 increased and the comparison between any two time points of 0, 12, 24 and 48 h showed significant differences ($P < 0.05$) except the comparison between the time points of 12 and 24 h; the mRNA expression of STAT3 also increased, and there were significant differences in any two time points ($P < 0.05$), except between 0 and 12 h ($P > 0.05$). When treated with 100 ng/mL IL-22, the mRNA expression of TFF3 in IEC-6 cells showed obvious up-regulation with time increasing, and the comparison between any two time points was statistically different ($P < 0.05$); the relationship between the mRNA expression of STAT3 and treatment time was the same as the group of 10 ng/mL. When IEC-6 cells were treated for 12 h, the mRNA expression of TFF3 was significantly higher in the 100 ng/mL group compared with the 1 ng/mL and 10 ng/mL groups ($P < 0.05$), although there was no statistical difference between the groups of 1 ng/mL and 10 ng/mL; the mRNA expression of STAT3 did not

■同行评议者

董玉兰, 副教授, 中国农业大学动物医学院

show a statistical difference ($P > 0.05$). The mRNA expression of TFF3 in IEC-6 cells for 24 and 48 h was significantly up-regulated as the concentration of IL-22 increased, and the comparison between any two concentrations of IL-22 showed a significant difference ($P < 0.05$); the mRNA expression of STAT3 was also up-regulated, showing a significant difference between any two concentrations of IL-22 except the comparison between the groups of 10 ng/mL and 100 ng/mL. We could not measure the expression of STAT6 mRNA, and the mRNA expression of NF- κ B did not show a significant difference among the groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: IL-22 may up-regulate the mRNA expression of TFF3 in IEC-6 cells through the STAT3 signal transduction pathway in a time- and dose-dependent fashion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-22; Intestinal trefoil factor; Inflammatory bowel disease

Lin X, Liu ZF, Ding YH, Wang F, Pan HQ, Li J. Effect of IL-22 on expression of intestinal trefoil factor in intestinal epithelial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1290-1297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1290.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1290>

摘要

目的: 研究白介素-22(interleukin-22, IL-22)对大鼠小肠上皮细胞(intestinal epithelial cells 6, IEC-6)肠三叶因子(trefoil factor family 3, TFF3)表达的影响,并探讨其可能调控机制。

方法: 采用不同浓度的重组大鼠IL-22(recombinant rat interleukin, rIL-22)(1、10、100 ng/mL)处理IEC-6细胞,分别培养(12、24、48 h)后,RT-PCR法检测并比较处理前(0 h)及处理后不同时间点TFF3、信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、STAT6、细胞核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B) mRNA表达变化。

结果: 1 ng/mL的IL-22干预IEC-6细胞12、24、48 h后TFF3和STAT3 mRNA与干预前(0 h)比较,各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。10 ng/mL的IL-22干预后,随着干预时间的延长,TFF3 mRNA表达升高($P < 0.05$),但干预24 h与48 h差异不大;STAT3 mRNA表达量随

时间的延长而升高,12 h与0 h比较差异不大($P > 0.05$),其余各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。100 ng/mL组,TFF3 mRNA表达量随时间延长而显著升高,各组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);STAT3 mRNA表达与干预时间的关系与10 ng/mL组相似。不同浓度组共培养12 h时,IL-22浓度100 ng/mL干预后TFF3 mRNA表达量显著升高($P < 0.05$),而实验中10 ng/mL干预后与1 ng/mL干预后比较表达量无明显升高($P > 0.05$);STAT3 mRNA表达随IL-22浓度升高差异均无统计学意义($P > 0.05$)。共培养24、48 h后,随着IL-22浓度升高,TFF3 mRNA表达量显著升高($P < 0.05$);STAT3 mRNA表达量随IL-22浓度升高同样升高,但100 ng/mL与10 ng/mL干预后表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)而分别与1 ng/mL干预后表达量相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。我们尚未能测到STAT6 mRNA表达,NF- κ B mRNA表达量与处理前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: IL-22可能通过STAT3信号转导途径上调IEC-6细胞TFF3表达,且呈明显的时间、浓度依赖性;IL-22干预的时间延长、浓度升高,STAT3和TFF3表达升高且两者升高趋势基本同步。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-22; 肠三叶因子; 炎症性肠病

核心提示: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)可上调大鼠肠上皮细胞-6(intestinal epithelial cells 6)三叶因子(trefoil factor family 3)表达,其可能机制是通过信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3)信号转导途径,这可能是IL-22在炎症性肠病(inflammatory bowel disease)中促进黏膜修复、发挥黏膜保护作用的机制之一。

林雪, 刘之枫, 丁玉华, 王帆, 潘华勤, 李瑾. IL-22对肠上皮细胞肠三叶因子的调控作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1290-1297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1290.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1290>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病机制主要包括遗传、感染、免疫、环境。其中,肠黏膜免疫紊乱在IBD发病机制中处于中心地位^[1]。免疫、炎症系统可以被多种

■ 研究前沿

随着动物实验的不断发展,发现IL-22在IBD的肠黏膜修复中发挥积极作用,TFF3在胃肠黏膜保护和维持黏膜屏障稳定性中起着重要作用,进一步明确IL-22与TFF3的作用关系,有望为IBD的治疗提供新思路。

■ 相关报道

国内外已有相关研究证实IL是TFF3表达的重要调控因子, IL-22在实验性结肠炎肠黏膜中表达增加且与疾病活动度正相关, TFF3在实验性结肠炎后期黏膜修复过程中亦明显增加, 而IL-22与TFF3的作用关系, 目前国内外尚未见报道, IL-22调控TFF3表达的具体机制尚未明确。

细胞因子调控, 如白介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, INF)等通过各种途径行使其生物功能。近来研究^[2-5]发现, IL-22除参与炎症和免疫反应外, 还显示黏膜保护作用。另外, 肠道还合成一些控制炎症和保持上皮屏障完整性的物质, 如肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF/TFF3), TFF3与IBD的发病亦明显相关, 并有望成为预防和治疗IBD的一种新途径。IL是TFF3表达的重要调节因子, 目前IL-22对TFF3表达的影响尚未见报道, 鉴于IL-22在IBD发病中起重要作用, 而TFF3有望成为应用于IBD临床防治的新途径, 本研究通过动物细胞模型, 观察IL-22对肠上皮细胞TFF3表达的影响并探讨其可能调控机制。

1 材料和方法

1.1 材料 大鼠肠上皮细胞-6(intestinal epithelial cells 6, IEC-6)购自中国科学院典型培养物保藏中心昆明细胞库, 编号: KCB200720YJ。细胞常规培养于含10%胎牛血清(Hyclone公司)、100 U/mL双抗(Hyclone公司)、0.1 U/mL胰岛素(Sigma公司)的DMEM(高糖)培养基中, 37℃、50 mL/L CO₂、饱和湿度培箱内培养, 选择第5-10代的细胞用于实验。重组大鼠IL-22(recombinant rat interleukin, rrIL-22)购自美国RD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞分组: 实验分3组进行, 用含高中低(1、10、100 ng/mL)3种浓度rrIL-22的DMEM培养液分别干预IEC-6不同时间(12、24、48 h), 最后检测各组干预前(0 h)及干预后12、24、48 h时TFF3、信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、STAT6、细胞核因子κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB) mRNA的表达量。

1.2.2 RT-PCR法检测mRNA表达量: (1)收集处于对数生长期的细胞, 并调整细胞密度, 以细胞数 1×10^7 个/孔接种于6孔培养板内, 每孔加入DMEM培养液2 mL。细胞培养24 h后予以换液, 弃去原培养液, 加入含终浓度为1、10、100 ng/mL的rrIL-22新鲜培养液继续培养, 培养12、24、48 h后, 分别提取总RNA, 逆转录并进行PCR扩增(操作步骤按照试剂盒说明); (2)采用GAPDH作为参照, 引物由上海生物工程有限公司合成, 引物序列及反应条件如表1; (3)配制2%的琼脂糖凝胶及0.5×TBE缓冲

液, 将PCR产物和DNA Marker点样, 设置电泳仪电源电压为80 V, 电泳约40 min后, 将凝胶放入凝胶成像系统内观察并拍照, AlphaEase FC 4.0凝胶图像分析软件分析计算各目的基因与GAPDH扩增产物的光密度比值, 即为mRNA半定量结果。

统计学处理 采用SPSS17.0软件处理, 数据以mean±SD表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较, 方差齐则采用LSD-*t*法比较, 若方差不齐则采用Dunnett's C法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各浓度组TFF3 mRNA、STAT3 mRNA表达与干预时间的关系 1 ng/mL的IL-22干预IEC-6细胞12、24、48 h后TFF3和STAT3 mRNA与干预前(0 h)比较, 各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。10 ng/mL组中, 随着干预时间的增加, TFF3 mRNA表达升高, 干预24 h与48 h差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各时间点比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); STAT3 mRNA表达量随时间的增加而升高, 12 h与0 h比较差异不大($P > 0.05$), 其余各时间点比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。100 ng/mL组, TFF3 mRNA表达量随时间增加而升高, 各时间点比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); STAT3 mRNA表达与干预时间的关系与10 ng/mL组相同(表2, 3)。从实验分析结果来看, TFF3 mRNA、STAT3 mRNA表达与IL-22干预的时间有一定相关性, 即干预时间延长, 表达量升高(图1-3, 4A, B)。

2.2 各时间点TFF3 mRNA、STAT3 mRNA表达与IL-22浓度的关系 共培养12 h时, TFF3 mRNA在100 ng/mL的IL-22干预后表达量与10 ng/mL、1 ng/mL干预后相比均显著升高($P < 0.05$), 而统计结果显示10 ng/mL干预后与1 ng/mL干预后比较表达量无明显升高($P > 0.05$); STAT3 mRNA表达随IL-22浓度升高差异均无显著意义($P > 0.05$)。共培养24、48 h时, IL-22干预浓度越高, TFF3 mRNA表达量越高, 各组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); STAT3 mRNA表达量随IL-22浓度升高同样升高, 但100 ng/mL与10 ng/mL干预后表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)而分别与1 ng/mL干预后相比差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2, 3)。总的来看, TFF3 mRNA、STAT3 mRNA表达量均存在IL-22浓度依赖性,

表 1 引物序列及反应条件

基因	序列	PCR反应条件	片段长度(bp)
<i>GAPDH</i>	上游: 5'-GTCGGTGTGAACGGATTT-3' 下游: 5'-ACTCCACGACGTACTCAGC-3'	94 °C预变性3 min; 94 °C变性30 s, 57 °C退火30 s, 72 °C延伸45 s, 25个循 环; 72 °C延伸10 min	277
<i>TFF3</i>	上游: 5'-ATGGAGACCAGAGCCTTCTG-3' 下游: 5'-ACAGCCTTGTGCTGACTGTA-3'	94 °C预变性3 min; 94 °C变性30 s, 56 °C退火30 s, 72 °C延伸45 s, 30个循 环; 72 °C延伸10 min	403
<i>STAT3</i>	上游: 5'-CACAACTGCGAAGAATCAAG-3' 下游: 5'-GCTGCTTCTCCGTCCTAC-3'	94 °C预变性3 min; 94 °C变性30 s, 55 °C退火30 s, 72 °C延伸45 s, 30个循 环; 72 °C延伸10 min	184
<i>STAT6</i>	上游: 5'-GGGGACTGCTACCAGAACACT-3' 下游: 5'-ATCTGTGAGGAGCCATCTG-3'	94 °C预变性3 min; 94 °C变性30 s, 58 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 30个循 环; 72 °C延伸10 min	358
<i>NF-κB</i>	上游: 5'-GACCAGGAAGTCAGCGAGTC-3' 下游: 5'-TCCAGAGGGACAGCTCTTGT-3'	94 °C预变性3 min; 94 °C变性30 s, 54 °C退火30 s, 72 °C延伸45 s, 30个循 环; 72 °C延伸10 min	176

■创新盘点

既往研究多关注TFF3与IL-4、IL-6、IL-13及IL-β的关系, 本文在此基础上对IL-22与TFF3的关系做了进一步阐述。

TFF3: 肠三叶因子; STAT3: 信号转导与转录活化因子3; NF-κB: 核因子-κB.

表 2 不同浓度IL-22处理IEC-6后各时间点TFF3 mRNA表达水平比较 ($n = 5$, mean \pm SD)

浓度(ng/mL)	时间				<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
	0 h	12 h	24 h	48 h		
1	0.26 \pm 0.01	0.31 \pm 0.01	0.33 \pm 0.02	0.34 \pm 0.02	2.01	0.062
10	0.26 \pm 0.01	0.36 \pm 0.02 ^a	0.47 \pm 0.02 ^{acg}	0.52 \pm 0.03 ^{acg}	121.58	0.000
100	0.26 \pm 0.01	0.48 \pm 0.03 ^{agi}	0.62 \pm 0.04 ^{acgi}	0.73 \pm 0.05 ^{acgi}	389.05	0.000
<i>F</i> 值	0.000	44.320	150.390	214.620		
<i>P</i> 值	1.000	0.021	0.000	0.000		

*P*值为相应*F*值对应的概率。^a*P*<0.05 vs 0 h; ^c*P*<0.05 vs 12 h; ^g*P*<0.05 vs 24 h; ^g*P*<0.05 vs 1 ng/mL组; ⁱ*P*<0.05 vs 10 ng/mL组。
IL: 白介素; IEC: 小肠上皮细胞; TFF3: 肠三叶因子。

表 3 不同浓度IL-22处理IEC-6后各时间点STAT3 mRNA表达水平比较 ($n = 5$, mean \pm SD)

浓度(ng/mL)	时间				<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
	0 h	12 h	24 h	48 h		
1	0.32 \pm 0.01	0.34 \pm 0.01	0.35 \pm 0.04	0.37 \pm 0.02	1.90	0.054
10	0.32 \pm 0.01	0.35 \pm 0.02	0.46 \pm 0.05 ^{acg}	0.58 \pm 0.05 ^{acg}	134.05	0.006
100	0.32 \pm 0.01	0.36 \pm 0.03	0.48 \pm 0.05 ^{acg}	0.60 \pm 0.05 ^{acg}	142.59	0.005
<i>F</i> 值	0.000	44.320	86.240	137.680		
<i>P</i> 值	1.000	0.073	0.026	0.009		

*P*值为相应*F*值对应的概率。^a*P*<0.05 vs 0 h; ^c*P*<0.05 vs 12 h; ^g*P*<0.05 vs 24 h; ^g*P*<0.05 vs 1 ng/mL组。IL: 白介素; IEC: 小肠上皮细胞; STAT3: 信号转导与转录活化因子3。

即IL-22浓度越高, 表达量越高(图4A, B)。

2.3 不同浓度组IL-22干预后STAT6、NF-κB mRNA表达结果 各浓度组均未能测到STAT6

表达, IEC-6细胞培养12、24、48 h后NF-κB mRNA与处理前相比差异均无统计学意义 ($P>0.05$)(表4, 图4C)。

应用要点

本研究发现IL-22可上调IEC-6细胞TFF3的表达, 若将IL-22应用于IBD患者治疗, 可能会改善患者肠道炎症反应, 促进黏膜愈合。

表 4 不同浓度IL-22处理IEC-6后各时间点NF-κB mRNA表达水平比较 (n = 5, mean ± SD)

浓度(ng/mL)	时间				F值	P值
	0 h	12 h	24 h	48 h		
1	0.46 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.47 ± 0.02	0.49 ± 0.04	2.27	0.097
10	0.46 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.49 ± 0.04	0.50 ± 0.03	2.27	0.094
100	0.46 ± 0.02	0.45 ± 0.01	0.48 ± 0.03	0.52 ± 0.04	2.371	0.087
F值	0.000	1.912	2.007	1.832		
P值	1.000	0.183	0.146	0.169		

P值为相应F值对应的概率。

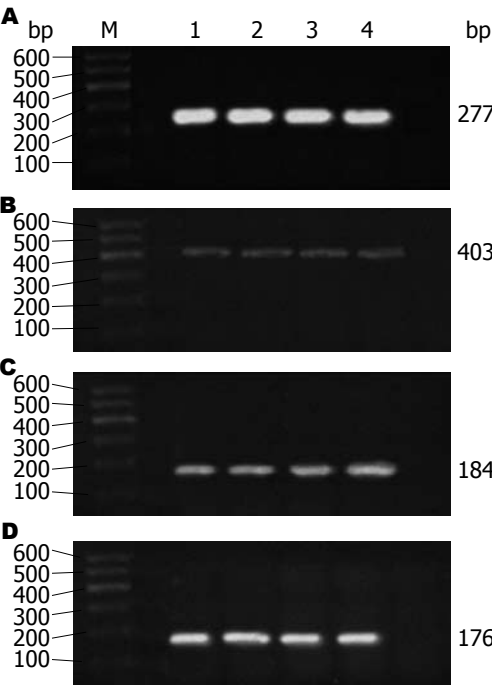


图 1 1 ng/mL组RT-PCR产物电泳结果. A: GAPDH; B: TFF3; C: STAT3; D: NF-κB. 1: 0 h; 2: 12 h; 3: 24 h; 4: 48 h. TFF3: 肠三叶因子; STAT3: 信号转导与转录活化因子3; NF-κB: 核因子-κB.

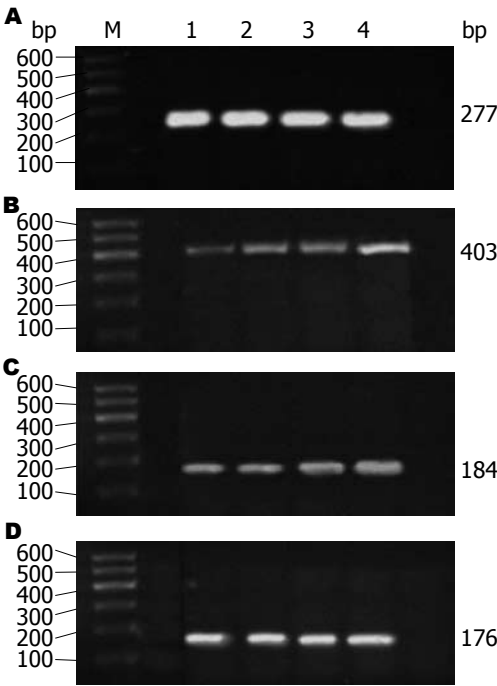


图 2 10 ng/mL组 RT-PCR产物电泳结果. A: GAPDH; B: TFF3; C: STAT3; D: NF-κB. 1: 0 h; 2: 12 h; 3: 24 h; 4: 48 h. TFF3: 肠三叶因子; STAT3: 信号转导与转录活化因子3; NF-κB: 核因子-κB.

3 讨论

TFF3能促进黏膜重建和损伤修复, 在胃肠黏膜保护和维持黏膜屏障稳定性中起着重要作用. IL-22可以促进肠上皮细胞增殖、迁移及黏膜愈合, 并上调保护因子β防御素及黏蛋白2(mucin 2, MUC2)的表达, 增强上皮细胞紧密连接, 增强上皮屏障功能而在IBD中发挥保护作用. 已有研究^[2]证实IL-22在实验性结肠炎肠黏膜中表达增加且与疾病活动度正相关, TFF3在实验性结肠炎后期黏膜修复过程中亦明显增加^[6], IL-22与TFF3的表达是否有关值得进一步研究. 本研究发现IL-22可能是TFF3的重要调控因子, 通过上调TFF3表达参与黏膜修复. 实

验结果显示, TFF3 mRNA表达与IL-22在总体上呈现时间、浓度依赖性, 即随着IL-22浓度升高、干预时间的延长, TFF3表达升高更为显著. 我们发现低浓度的IL-22(1 ng/mL)不能上调TFF3的表达, 而高浓度的IL-22(10、100 ng/mL)可以上调TFF3表达, 从而推测, 生理剂量的IL-22对TFF3表达可能没有影响或者影响较小, 而炎症情况下IL-22表达增加则可发挥黏膜保护及促进修复作用.

IL-22调控TFF3表达的具体机制尚未明确. 有关IL-22和TFF3两者各自的信号转导途径已有较多研究. IL-22发挥生物学效应的机制主要有STAT信号途径、JAK1和TYK2信号途径、

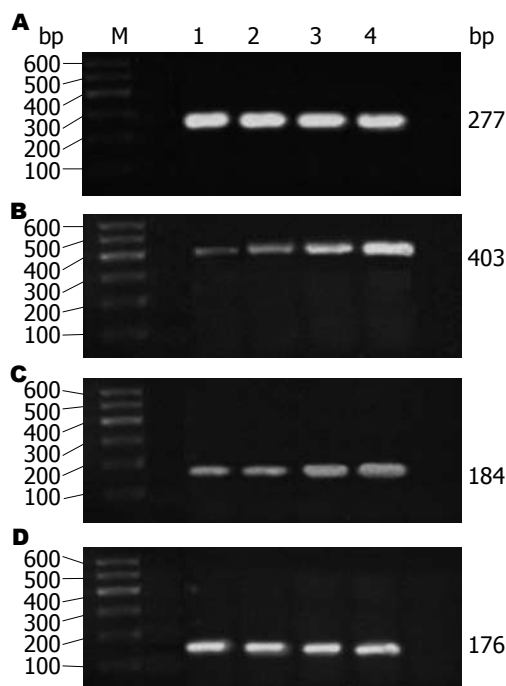


图 3 100 ng/mL组RT-PCR产物电泳结果. A: GAPDH; B: TFF3; C: STAT3; D: NF-κB. 1: 0 h; 2: 12 h; 3: 24 h; 4: 48 h. TFF3: 肠三叶因子; STAT3: 信号转导与转录活化因子3; NF-κB: 核因子-κB.

MEK-ERK-RSK、SAPK/JNK、P38激酶的MAPK途径^[7]. Brand等^[5]证实, IL-22可以通过激活依赖MAP激酶的ERK1/2、Akt途径增加IEC的增殖及β-防御素的表达. Auernhammer等^[8]发现IL-22可以通过STAT1/STAT3途径上调IEC细胞表达细胞因子信号抑制物3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3). 另有相关研究^[9]表明IL-22可以通过PI3-Akt途径、ERK-MAPK途径增加上皮细胞迁移及上皮损伤修复. Hommes等^[10]在小鼠克罗恩病模型中, 发现IL-22通过激活SAPK/JNK途径, 从而促进肠道黏膜愈合, 使临床症状得到改善. Andoh等^[11]证实IL-22可以通过NF-κB、AP-1以及MAP激酶途径上调一些炎症基因, 如: *IL-6*、*IL-8*、*IL-11*、白血病抑制因子的表达. Pickert等^[4]应用STAT3IEC-KO小鼠模型, 证实IL-22可以通过STAT3信号途径增强结肠损伤黏膜修复. 另外, 多种细胞因子也可以通过不同的调控途径影响TFF3的表达. Blanchard等^[12]发现IL-4和IL-13可以通过STAT6途径上调TFF3的表达. Dossinger等^[13]证实IL-6对TFF3的表达具有双重作用, 他既可以通过C/EBPβ途径抑制TFF3的表达, 又可以通过STAT3途径明显增加TFF3基因转录. 根据上述研究, 推测IL-22可能通

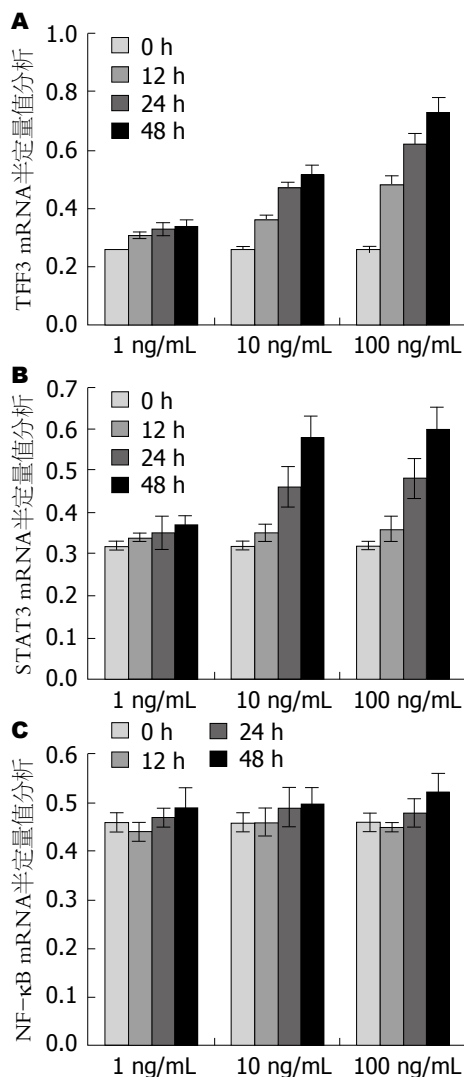


图 4 IL-22干预后RT-PCR分析结果. A: TFF3; B: STAT3; C: NF-κB. TFF3: 肠三叶因子; STAT3: 信号转导与转录活化因子3; NF-κB: 核因子-κB.

过STAT3、STAT6及NF-κB途径调节TFF3表达.

STAT蛋白家族参与了多种细胞因子、生长因子的信号转导, 调控人体免疫反应、炎症反应以及细胞的生长、分化等. 关于IBD患者的研究^[14]均提示, 总STAT3和磷酸化的STAT3水平在UC和CD患者炎症肠黏膜中持续性高表达, 且磷酸化的STAT3升高水平与这些组织炎症损伤程度呈正相关. Dossinger等^[13]研究证实, IL-6可以活化肠上皮细胞STAT3, 进而明显增加TFF3的转录. Monteleone等^[3]发现相对于IL-6, STAT3的活化更依赖于IL-22, 敲除STAT3基因的小鼠, 更容易发生结肠炎, 而且这种小鼠的肠上皮细胞缺乏明显的自我修复功能, IL-22诱导结肠炎损伤黏膜处STAT3活化, 不仅促进肠上皮细胞增殖、迁移及防治细胞凋亡, 而且

名词解释

重组大鼠白介素-22(rIL-22): 利用基因重组技术作用于大鼠获得的, 为白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子, 是白介素家族成员之一, 发挥免疫调节作用.

■ 同行评价

文章关注了IL-22对IEC-6细胞TFF3表达的影响及可能的作用机制, 研究设计合理、方法得当, 与大多数研究关注IL-4、IL-6、IL-13及IL- β 与TFF3表达的关系相比, 具有一定创新性。

可以有效控制细菌在损伤黏膜处繁殖。Brand等^[5]曾研究证实, 在肠上皮细胞, IL-22通过激活STAT3途径, 从而增加一些促炎性细胞因子的转录, 如IL-8和TNF- α 。本实验亦发现IL-22可以诱导STAT3在肠上皮细胞表达增加, 且基本与TFF3的表达同步增加, 从而可以推测, IL-22可能通过活化STAT3信号通路而上调TFF3表达。STAT6主要在IL-4和IL-13产生的反应中发挥作用, Blanchard等^[12]研究证实, 在结肠癌细胞, IL-4和IL-13可以通过STAT6途径上调TFF3表达。但本实验结果则显示, 在IL-22干预IEC-6细胞前后, 均未检测到STAT6表达, 其原因可能为IEC-6为正常肠上皮细胞而非癌细胞, STAT6本身在IEC-6不表达。

NF- κ B是参与调控肠道免疫炎症反应的关键因子之一。许多IBD临床治疗用药, 如糖皮质激素、5-氨基水杨酸以及细胞因子抑制剂等的药理作用均与抑制NF- κ B有关^[15]。研究^[11]报道, 在肠上皮细胞及结肠下成纤维细胞, IL-22可以激活NF- κ B, 进而上调一些促炎因子如IL-6、IL-8、IL-11、TNF- α 以及趋化因子和金属蛋白酶的产生和释放, 在IBD的致病机制中发挥重要作用。同样, TFF3的表达也受NF- κ B调节信号的影响, 如IL-1 β 可以通过NF- κ B途径下调TFF3的表达^[13]。但本实验结果显示IEC-6细胞经不同浓度IL-22干预不同的时间, NF- κ B转录水平与干预前无明显变化。分析其原因, 可能不同来源的细胞有不同的信号通路。而且有研究报道, IL-22的主要信号转导通路是Jak1/Tyk2/SATA3。另外, IL-22需在特殊条件下与其异质二聚体受体复合物结合才可以激活STAT1、MAPK、NF- κ B、AP-1及蛋白激酶B这些信号转导因子^[16]。Teng等^[17]研究证实, TFF3减轻实验性结肠炎动物模型肠道炎症的机制之一是TFF3可以下调Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和NF- κ B的转录, 从而抑制促炎因子TNF- α 的转录而减轻炎症。由此推测, 本实验中IL-22上调TFF3表达的同时, TFF3反过来可能抑制NF- κ B的表达, 从而使NF- κ B的表达增加被抵消。

总之, 本实验发现IL-22可上调IEC-6细胞TFF3表达, 其可能机制是通过STAT3信号转导途径, 这可能是IL-22在IBD中促进黏膜修复、发挥黏膜保护作用的机制之一。

4 参考文献

1 Rescigno M. The pathogenic role of intestinal

- flora in IBD and colon cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 395-403 [PMID: 18473768 DOI: 10.2174/138945008784221125]
- Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1152-1167 [PMID: 19592695 DOI: 10.1136/gut.2008.163667]
- Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-23 and Th17 cells in the control of gut inflammation. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 297645 [PMID: 19503799 DOI: 10.1155/2009/297645]
- Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, Lehr HA, Hirth S, Weigmann B, Wirtz S, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 2009; 206: 1465-1472 [PMID: 19564350 DOI: 10.1084/jem.20082683]
- Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, Diepolder H, Marquardt A, Jagla W, Popp A, Leclair S, Herrmann K, Seiderer J, Ochsenkühn T, Göke B, Auernhammer CJ, Dambacher J. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G827-G838 [PMID: 16537974 DOI: 10.1152/ajpgi.00513.2005]
- 宋敏, 李瑾, 夏冰. TNBS诱发大鼠结肠炎中三叶因子3的表达. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2212-2214
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Functional biology of the IL-22-IL-22R pathway in regulating immunity and inflammation at barrier surfaces. *Adv Immunol* 2010; 107: 1-29 [PMID: 21034969 DOI: 10.1016/B978-0-12-381300-8.00001-0]
- Auernhammer CJ, Bousquet C, Melmed S. Autoregulation of pituitary corticotroph SOCS-3 expression: characterization of the murine SOCS-3 promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6964-6969 [PMID: 10359822 DOI: 10.1073/pnas.96.12.6964]
- Brand S, Dambacher J, Beigel F, Olszak T, Diebold J, Otte JM, Göke B, Eichhorst ST. CXCR4 and CXCL12 are inversely expressed in colorectal cancer cells and modulate cancer cell migration, invasion and MMP-9 activation. *Exp Cell Res* 2005; 310: 117-130 [PMID: 16125170 DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.07.006]
- Hommel D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14 [PMID: 11781274 DOI: 10.1053/gast.2002.30770]
- Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, Tsujikawa T, Kitoh K, Kim-Mitsuyama S, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 129: 969-984 [PMID: 16143135 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.071]
- Blanchard C, Durual S, Estienne M, Bouzakri K, Heim MH, Blin N, Cuber JC. IL-4 and IL-13 up-regulate intestinal trefoil factor expression: requirement for STAT6 and de novo protein

- synthesis. *J Immunol* 2004; 172: 3775-3783 [PMID: 15004182 DOI: 10.4049/jimmunol.172.6.3775]
- 13 Dossinger V, Kayademir T, Blin N, Gött P. Down-regulation of TFF expression in gastrointestinal cell lines by cytokines and nuclear factors. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 197-206 [PMID: 12297725 DOI: 10.1159/000066279]
 - 14 Musso A, Dentelli P, Carlino A, Chiusa L, Repici A, Sturm A, Fiocchi C, Rizzetto M, Pegoraro L, Sategna-Guidetti C, Brizzi MF. Signal transducers and activators of transcription 3 signaling pathway: an essential mediator of inflammatory bowel disease and other forms of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 91-98 [PMID: 15677901 DOI: 10.1097/00054725-20050200-00001]
 - 15 Dijkstra G, Moshage H, Jansen PL. Blockade of NF-kappaB activation and donation of nitric oxide: new treatment options in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; (236): 37-41 [PMID: 12408502 DOI: 10.1002/ibd.20262]
 - 16 Ziesché E, Bachmann M, Kleinert H, Pfeilschifter J, Mühl H. The interleukin-22/STAT3 pathway potentiates expression of inducible nitric-oxide synthase in human colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 16006-16015 [PMID: 17438334 DOI: 10.1074/jbc.M611040200]
 - 17 Teng X, Xu LF, Zhou P, Sun HW, Sun M. Effects of trefoil peptide 3 on expression of TNF-alpha, TLR4, and NF-kappaB in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis mice. *Inflammation* 2009; 32: 120-129 [PMID: 19238529 DOI: 10.1007/s10753-009-9110-x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎的疗效及对患者血清胃泌素和内皮素的影响

李 蓉, 杨发满, 刘 冀, 杨青岩, 汪元浚, 李 军, 张培莉, 王卓亚, 李晓平, 敬泽慧

■背景资料

慢性萎缩性胃炎是临床上常见的消化系统疾病, 该病常伴有肠化生, 病情可进一步发展为异常增生而导致癌变, 医学上通常认为慢性萎缩性胃炎是癌前状态。因此, 逆转胃黏膜病变, 阻止癌前状态对该疾病的治疗和预后具有重要的临床意义。

李蓉, 杨发满, 刘冀, 杨青岩, 汪元浚, 李军, 张培莉, 王卓亚, 李晓平, 敬泽慧, 青海大学附属医院老年二科 青海省西宁市 810001

李蓉, 主治医师, 主要从事老年病的治疗与研究。

作者贡献分布: 本课题的设计由李蓉、杨发满、刘冀、杨青岩及汪元浚完成; 研究过程由李军、张培莉、王卓亚、李晓平及敬泽慧完成。

通讯作者: 李蓉, 主治医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院老年二科。lrrongli@163.com
 电话: 0971-6162000

收稿日期: 2014-12-29 修回日期: 2015-01-23

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-18

Compound salvia pellet in combination with rebeprazole for treatment of elderly patients with chronic atrophic gastritis: Curative efficacy and effect on serum gastrin and endothelin

Rong Li, Fa-Man Yang, Ji Liu, Qing-Yan Yang, Yuan-Jun Wang, Jun Li, Pei-Li Zhang, Zhuo-Ya Wang, Xiao-Ping Li, Ze-Hui Jing

Rong Li, Fa-Man Yang, Ji Liu, Qing-Yan Yang, Yuan-Jun Wang, Jun Li, Pei-Li Zhang, Zhuo-Ya Wang, Xiao-Ping Li, Ze-Hui Jing, Department of Geriatric Medicine II, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Rong Li, Attending Physician, Department of Geriatric Medicine II, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. lrrongli@163.com
 Received: 2014-12-29 Revised: 2015-01-23

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of compound salvia pellet in combination with rebeprazole

in the treatment of elderly patients with chronic atrophic gastritis (CAG) and the effect on serum gastrin and endothelin.

METHODS: One hundred and sixty CAG patients were randomly and equally divided into two groups: a control group and an observation group. Besides amoxicillin and clarithromycin, the control group was treated with rebeprazole, while the observation group was treated with compound salvia pellet and rebeprazole. The curative efficacy, improvement of clinical symptoms, pathological changes of the gastric mucosa and levels of serum gastrin-17 and endothelin-1 (ET-1) were observed and compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had a response rate of 93.8%, which was significantly higher than that in the control group (81.2%; $P < 0.05$). After treatment, the observation group had significantly fewer cases with upper abdominal distention and pain, eructation, acid regurgitation and nausea than those in the control group ($P < 0.05$ for all). As to pathological results of the gastric mucosa, the observation group had significantly fewer cases with gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia and atypical hyperplasia than those in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group, serum level of gastrin-17 was statistically higher and that of ET-1 was statistically lower in the treatment group ($P < 0.05$ for both). During the treatment, there were no severe adverse reactions.

CONCLUSION: Combined compound salvia

■同行评议者

赵岩, 教授, 滨州医学院中西医结合学院

pellet with rebeprazole in elderly patients with CAG is effective, and can increase the response rate, significantly improve clinical symptoms and gastric mucosal lesions, promote secretion of gastrin and decrease endothelin level with fewer adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound salvia pellet; Rebeprazole; Chronic atrophic gastritis; Gastrin-17; Endothelin-1

Li R, Yang FM, Liu J, Yang QY, Wang YJ, Li J, Zhang PL, Wang ZY, Li XP, Jing ZH. Compound salvia pellet in combination with rebeprazole for treatment of elderly patients with chronic atrophic gastritis: Curative efficacy and effect on serum gastrin and endothelin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1298-1302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1298.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1298>

摘要

目的: 探讨复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎疗效及对患者血清胃泌素和内皮素的影响。

方法: 160例符合纳入标准的慢性萎缩性胃炎患者随机分为2组, 每组各80例。随意患者给予阿莫西林+克拉霉素治疗, 在此基础上对照组给予雷贝拉唑治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用复方丹参滴丸治疗。疗程结束后, 观察比较两组患者临床疗效、症状改善情况、胃黏膜病理检查变化情况、血清胃泌素-17、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平。

结果: 观察组总有效率为93.8%, 明显高于对照组81.2%的总有效率($P<0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组存在上腹胀痛、嗝气、反酸和恶心症状的患者例数明显减少, 胃黏膜萎缩、肠上皮化生、不典型增生例数均显著减少, 血清胃泌素-17水平明显升高, ET-1水平明显下降, 比较都有统计学差异(均 $P<0.05$)。治疗过程中, 均未出现严重不良反应。

结论: 复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎疗效可靠, 可以提高治疗有效率高, 显著改善临床症状、胃黏膜病变, 促进分泌胃泌素, 降低血清内皮素水平, 且不良反应少, 临床上值得进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 复方丹参滴丸; 雷贝拉唑; 慢性萎缩性胃

炎; 胃泌素-17; 内皮素-1

核心提示: 复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗方案治疗慢性萎缩性胃炎有效率高, 可以在很大程度上改善患者临床症状, 抑制胃黏膜病变, 促进胃泌素分泌, 降低患者血清内皮素水平, 并且不良反应较少, 值得临床推广。

李蓉, 杨发满, 刘冀, 杨青岩, 汪元浚, 李军, 张培莉, 王卓亚, 李晓平, 敬泽慧. 复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗老年慢性萎缩性胃炎的疗效及对患者血清胃泌素和内皮素的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1298-1302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1298.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1298>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上常见的消化系统疾病, 其具体发病机制尚不明确, 一般认为是在胃部动脉硬化、血流量不足、炎症反应等综合因素下损害胃黏膜屏障而导致的一种以胃黏膜萎缩或消失为主要病理特征的疾病^[1]。当患者罹患CAG时, 常伴有肠化生, 如果病情进展, 则会发生细胞生长不典型, 甚至异常增生而导致癌变^[2]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已经将CAG列为癌前状态, 因此, 逆转胃黏膜病变, 阻止癌前状态对该疾病的治疗和预后具有重要的临床意义。然而, CAG具有病情反复、迁延不愈的特点, 目前临床上治疗该疾病的方案较多, 但疗效不一, 且有待进一步提高。复方丹参滴丸与雷贝拉唑治疗CAG均有文献报道, 然而关于二者联合治疗方案却尚少。本研究旨在探讨复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗老年CAG疗效及对患者血清胃泌素和内皮素的影响, 以期进一步提供相关临床证据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-08/2014-08青海大学附属医院老年二科收治的老年CAG患者共160例, 随机分为2组, 每组各80例。纳入标准: (1)经胃黏膜组织病理活检确诊为CAG, 符合中华医学会消化病学分会制定的《全国慢性胃炎研讨会共识意见》中规定的CAG诊断标准^[3]; (2)排除胃肠道肿瘤、结石、感染、肝肾功能、凝血功能异常患者。对照组男48例, 女32例, 年龄62-74岁, 平均68.4岁±6.7岁; 病程0.5-20.0年, 平均11.5年±4.3年; A型6例, B型74例。观察组

■ 研究前沿

慢性萎缩性胃炎具体发病机制尚不明确, 具有病情反复、迁延不愈的特点, 因此, 如何制定较为有效的治疗方案以逆转胃黏膜病变并阻止癌前状态是目前消化病研究的热点问题之一。目前临床上治疗该疾病的方案较多, 但疗效不甚理想, 探索较为可靠而有效的治疗方案是临床上亟需解决的重要议题。

■ 相关报道

慢性萎缩性胃炎机制不清, 严重限制了该病的有效治疗。近年来, 胃泌素-17与内皮素-1(endothelin-1, ET-1)在该病中的作用越来越受到重视, 有报道显示其余慢性萎缩性胃炎治疗及预后高度相关。因慢性萎缩性胃炎病因复杂, 单药治疗通常难以显著缓解病情, 联合治疗方案成为临床用药理想选择。目前, 关于复方丹参滴丸与雷贝拉唑应用于慢性萎缩性胃炎治疗均有文献报道, 并且疗效较好。

■ 创新盘点

慢性萎缩性胃炎具有病情反复、迁延不愈的特点, 目前临床上治疗该疾病的方案较多, 但疗效不甚理想。目前, 复方丹参滴丸与雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎均有文献报道, 然而关于二者联合治疗方案疗效研究尚少, 并且其对患者胃泌素-17及ET-1水平的影响也未见报道。

表 1 两组临床疗效比较 [n = 80, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效率
观察组	36(45.0)	39(48.8)	5(6.2)	75(93.8)
对照组	41(51.2)	24(30.0)	15(18.8)	65(81.2)
χ^2 值		5.71		
P值		0.02		

男50例, 女30例, 年龄60-73岁, 平均68.9岁±7.4岁; 病程0.8-22年, 平均12.0年±5.7年; A型5例, B型75例。组间性别、年龄、病程及分型等基线资料比较大体一致(均 $P>0.05$), 具有可比性。阿莫西林(江西东风药业股份有限公司, 国药准字H36020243, 0.25 g); 克拉霉素(陕西京西药业股份有限公司, 国药准字H20000026, 0.25 g); 雷贝拉唑(山东新华制药股份有限公司, 国药准字H20080699, 10 mg); 复方丹参滴丸(天士力制药集团股份有限公司, 国药准字Z10950111, 27 mg); 血清胃泌素-17、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)放射免疫检测试剂盒(试剂盒均购自上海蓝基生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予清淡饮食、禁酒等治疗。对照组给予阿莫西林1.0 g/次, 2次/d; 克拉霉素0.5 g/次, 2次/d; 雷贝拉唑20 mg/次, 1次/d。观察组在对照组的基础上联合复方丹参滴丸10粒, 3次/d, 4 wk为1个疗程, 2个疗程结束后评价治疗疗效。

1.2.2 疗效判定及观察指标: 显效: 治疗后患者临床症状及体征基本消失, 复查胃镜显示胃黏膜急性炎症基本消失, 慢性炎症较前好转, 腺体萎缩、肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)、不典型增生(atypical hyperplasia, ATP)减轻 ≥ 2 个级度; 有效: 临床症状和体征较治疗前明显减轻, 复查胃镜显示胃黏膜灰白区缩小, 腺体萎缩、IM、ATP减轻 ≥ 1 个级度, 但未达到上述显效标准; 无效: 治疗后患者临床症状无改善或者恶化, 胃镜复查及病理组织学无改变。显效和有效均为治疗有效。观察比较两组患者症状改善情况、胃黏膜病理检查变化情况。于治疗前后抽取静脉血, 离心后收集血清, 采用免疫放射法检测血清胃泌素-17、ET-1水平。并在治疗过程中, 观察不良反应发生情况。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采

用t检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为93.8%, 对照组的总治疗有效率为81.2%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组临床症状改善比较 治疗前, 两组患者大部分存在上腹胀痛、嗝气、反酸和恶心的症状, 组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组患者上述症状均有不同程度改善(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后存在上腹胀痛、嗝气、反酸和恶心症状的患者例数明显减少, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者治疗前后胃黏膜病理检查变化比较 治疗前, 组间胃黏膜萎缩、IM、ATP例数比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后, 对照组胃黏膜萎缩、IM较治疗前减轻, 例数减少(均 $P<0.05$), 而ATP较治疗前无改变($P>0.05$), 观察组胃黏膜萎缩、IM、ATP较治疗前均有减轻, 例数均较治疗前减少(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 观察组胃黏膜萎缩、IM、ATP例数明显减少, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组治疗前后胃泌素-17与ET-1水平比较 治疗前, 两组患者胃泌素-17和ET-1水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组患者上述指标均有不同程度改善(均 $P<0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后胃泌素-17明显升高, ET-1水平显著下降, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.5 不良反应 治疗过程中, 所有患者均未出现严重不良反应, 治疗后复查血常规、肝肾功能无明显异常, 药物的安全性好。

3 讨论

CAG是慢性胃炎的一种类型, 临床上常以上腹胀痛、嗝气、反酸、恶心为主要表现。随着

表 2 两组患者临床症状改善比较 ($n = 80, n(\%)$)

分组	上腹胀痛	暖气	反酸	恶心
对照组				
治疗前	78(97.5)	75(93.8)	77(96.2)	79(98.8)
治疗后	67(83.8) ^a	65(81.2) ^a	64(80.0) ^a	68(85.0) ^a
观察组				
治疗前	76(95.0)	74(92.5)	73(91.2)	78(97.5)
治疗后	52(65.0) ^{de}	50(62.5) ^{de}	48(60.0) ^{de}	46(57.5) ^{de}

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 观察组治疗前; ^e $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 3 两组患者胃黏膜病理检查变化比较 ($n = 80, n(\%)$)

分组	胃黏膜萎缩	肠上皮化生	不典型增生
对照组			
治疗前	80(100.0)	51(63.8)	27(33.8)
治疗后	52(65.0%) ^b	39(48.8) ^a	23(28.8)
观察组			
治疗前	80(100.0)	53(66.2)	29(36.2)
治疗后	9(11.2) ^{df}	16(20.0) ^{de}	10(12.5) ^{ce}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组治疗前; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 观察组治疗前; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 对照组治疗后.

表 4 两组患者胃泌素-17与ET-1水平的比较 ($n = 80$, mean \pm SD)

分组	胃泌素-17(mmol/L)	ET-1(ng/L)
对照组		
治疗前	6.81 \pm 2.36	81.76 \pm 12.17
治疗后	9.27 \pm 2.01 ^b	70.14 \pm 10.25 ^b
观察组		
治疗前	6.39 \pm 2.65	82.13 \pm 11.78
治疗后	13.28 \pm 2.57 ^{de}	61.52 \pm 9.74 ^{de}

^b $P < 0.01$ vs 对照组治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 观察组治疗前; ^e $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. ET-1: 内皮素-1.

年龄的增长, 该疾病的发病率呈现出逐渐上升的趋势. 研究^[4]显示, CAG是重要的癌前病变, 与胃癌的发生密切相关, 且胃癌高发区CAG的发病率明显高于低发区. 因此, CAG的治疗不仅仅满足于症状的消除, 逆转胃黏膜萎缩、肠化生及ATP等病变是该疾病治疗中的一个重要目标.

目前, CAG的具体发病机制尚不明确, 有研究显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是其发病相关因素之一^[5]. 因此, 清

除*H. pylori*是西医治疗CAG的一项重要治疗手段. 雷贝拉唑是一种新型的质子泵抑制剂, 在抗*H. pylori*感染中占据重要地位. 该药可以有效抑制胃酸分泌, 降低胃内酸度, 提高阿莫西林、克拉霉素等抗生素的稳定性而增强其杀菌作用, 并且能够直接作用于*H. pylori*的部分分子而直接抑制*H. pylori*增殖, 从而通过清除*H. pylori*感染改善CAG患者的临床症状和体征^[6,7]. 然而, 该药治疗后, 有些患者临床症状和体征未能得到显著改善, 且在胃黏膜病变方面未表现出理想效果. 因此, 该治疗方案还有待进一步优化.

CAG属于中医的“胃脘痛”、“嘈杂”等范畴, 虽然病因多样, 但发病机制均为“不通则痛”, 中药中的活血化瘀药物可以通过作用于此发病机制而发挥治疗作用^[8]. 复方丹参滴丸是由丹参、三七和冰片组成的中药制剂, 具有行气止痛、活血化瘀功效. 研究^[9,10]发现, 该药还具有清除自由基抗氧化作用, 并且能够降低血液黏稠度, 改善微循环, 促进胃黏膜愈合. 刘茂先^[11]研究显示, 在常规治疗基础上应用复方丹参滴丸可以显著提高CAG的治疗疗

应用要点

复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎疗效可靠, 并且可以在一定程度上改善患者胃泌素-17与ET-1水平, 提示可能对患者预后改善具有一定意义, 值得推广.

同行评价

本文抓住目前慢性萎缩性胃炎治疗热点, 立题新颖, 实验设计较为合理, 结论可靠, 建议发表并在以后工作中扩大样本量进行深入研究。

效。本研究中, 与对照组相比, 联合复方丹参滴丸治疗组的有效率显著提高, 临床症状和胃黏膜癌前病变状态明显改善, 结果表明复方丹参滴丸可以通过行气止痛、活血化瘀作用达到“通则不痛”的目的, 改善CAG临床症状, 逆转胃黏膜病变, 提高CAG疗效。

胃泌素-17是由胃窦和十二指肠G细胞分泌的一种胃肠激素, 当胃黏膜腺体萎缩时, 其分泌水平显著下降^[12]。相关研究^[13]表明, 胃泌素-17水平高低对CAG诊断及疾病严重程度评估具有一定意义。在CAG的病因中, 胃黏膜血流量降低是其重要的发病机制之一。据报道, CAG患者胃黏膜血流量明显降低, 胃黏膜容易受损, 并促进腺体萎缩, 进一步导致疾病难以治愈^[14]。ET-1是目前已知最强的缩血管物质, 广泛分布于胃肠道, 在调节胃黏膜血流量方面具有重要作用^[15,16]。因此, 检测胃泌素-17可以在一定程度上评估CAG疾病程度, 而降低CAG患者血清ET-1水平对该疾病的治疗具有积极临床意义。然而, 目前关于联合复方丹参滴丸治疗对CAG患者胃泌素-17和ET-1影响的研究较少。本研究中, 与对照组相比, 联合复方丹参滴丸治疗组血清胃泌素-17显著升高, 而ET-1明显下降, 表明复方丹参滴丸联合治疗可以有效减轻胃肠道缩血管效应, 增加胃黏膜血流量, 从而缓解疾病症状, 减轻疾病严重程度, 这可能是该治疗方案提高CAG治疗疗效, 逆转胃黏膜病变的一个作用机制。

总之, 复方丹参滴丸联合雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎疗效可靠, 可以提高治疗有效率高, 显著改善临床症状、胃黏膜病变, 促进分泌胃泌素, 降低血清内皮素水平, 且不良反应少, 临床上值得进一步研究。

参考文献

- Kang JM, Kim N, Shin CM, Lee HS, Lee DH, Jung HC, Song IS. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter* 2012; 17: 86-95 [PMID: 22404438 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00918.x]
- 李艳, 张国梁. 中药治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究进展. 安徽中医学院学报 2013; 32: 90-93
- 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. 中华消化杂志 2000; 20: 51-53
- Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Ohtani M, Ito Y, Muramatsu A, Suto H, Yamazaki Y, Keida Y, Higashi H, Hatakeyama M. Distinct diversity of the *cag* pathogenicity island among *Helicobacter pylori* strains in Japan. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2508-2517 [PMID: 15184428 DOI: 10.1128/JCM.42.6.2508-2517.2004]
- 吴欣欣. 半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎. 长春中医药大学学报 2013; 29: 286-287
- 仲永根. 雷贝拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠球部溃疡的疗效. 实用医学杂志 2009; 25: 1145-1146
- 沈凤. 雷贝拉唑钠肠溶片早期联合抗生素治疗Hp阳性胃溃疡患者97例疗效观察. 海南医学院学报 2009; 15: 453-454
- 余秀娟. 加味泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎举隅. 安徽中医学院学报 2011; 30: 34-35
- 梁凤铭. 复方丹参滴丸联合奥美拉唑治疗老年胃溃疡的疗效. 中国医药指南 2013; 11: 608-609
- 何兰香. 复方丹参滴丸的作用机制及临床应用. 现代中西医结合杂志 2010; 19: 1030-1032
- 刘茂先. 复方丹参滴丸治疗慢性萎缩性胃炎176例. 医学信息(下旬刊) 2010; 23: 2088-2089
- 杨勤, 姚玉玲. 胃蛋白酶原与胃泌素检测对慢性萎缩性胃炎的诊断价值探讨. 实用临床医药杂志 2012; 16: 23-24, 31
- 诸霞群, 庄亚杰. 阿莫西林联合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者多项血清因子水平的影响. 中国药房 2010; 21: 4159-4161
- 张虹, 成映霞, 段永强, 程容, 朱立鸣. 治萎防变胶囊对气虚血瘀型慢性萎缩性胃炎模型大鼠生长抑素和免疫功能的影响. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 35-37
- 成映霞, 段永强, 朱立鸣, 张虹, 程容. 治萎防变胶囊对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜NO/NOS和胃泌素、内皮素的影响. 中国老年学杂志 2011; 31: 611-613
- 李光荣, 杨剑, 屈树行, 张治秋, 何英肖, 张彩侠. 三参方对慢性萎缩性胃炎大鼠血浆ET-1和6-k-PGF1 α 含量的影响. 河北中医学报 2012; 27: 3-4

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效及血浆SP、VIP的影响

陈果, 骆建兴, 扈晓宇

陈果, 骆建兴, 扈晓宇, 成都中医药大学附属医院感染科
四川省成都市 610072
陈果, 主治医师, 主要从事中医药防治感染性疾病的临床及实验研究。

成都中医药大学校基金资助项目, No. YZ2012009

作者贡献分布: 陈果负责课题研究实施与论文写作; 骆建兴负责课题研究实施、数据分析及论文写作; 扈晓宇负责课题设计。

通讯作者: 扈晓宇, 教授, 博士生导师, 610072, 四川省成都市十二桥路39号, 成都中医药大学附属医院感染科。

xiaoyuhu@aliyun.com

电话: 028-87766041 传真: 028-87732407

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-21

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-18

Tiaoshen acupuncture for diarrhea type IBS in patients with chronic hepatitis B (liver stagnation and spleen deficiency syndrome): Curative effect and influence on plasma SP and VIP

Guo Chen, Jian-Xing Luo, Xiao-Yu Hu

Guo Chen, Jian-Xing Luo, Xiao-Yu Hu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Funded Projects, No. YZ2012009

Correspondence to: Xiao-Yu Hu, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 39 Twelve Bridge Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xiaoyuhu@aliyun.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-21

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To assess the curative efficacy of Tiaoshen

acupuncture for diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS) in chronic hepatitis B (CHB) patients (liver stagnation and spleen deficiency syndrome) and its impact on serum levels of substance P (SP) and vasoactive intestinal peptide (VIP).

METHODS: One hundred and eight patients were randomly assigned to two groups (a treatment group and a control group) to receive both acupuncture and sham acupuncture treatment for 4 wk. The treatment group received acupuncture at gastric area and intestinal area of scalp acupuncture, and sham acupuncture at Tianshu, Zusanli, and Taichong. The control group were acupunctured at Tianshu, Zusanli, and Taichong, and sham-acupunctured at gastric area and intestinal area of scalp acupuncture. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome curative efficacy, TCM syndrome scores and serum levels of SP and VIP were evaluated before and after therapy.

RESULTS: A total of 96 patients (including 49 in the treatment group) completed the four-week study. Clinical curative effect in the treatment group was significantly better than that in the control group [89.80% (44/49) vs 65.96% (31/47), $P < 0.05$]. Compared with pretreatment values, TCM syndromes of both groups after treatment were decreased significantly [(26.4 ± 3.6) vs (8.5 ± 1.8); (25.3 ± 2.5) vs (15.6 ± 2.7)], while the treatment group showed a more significant decrease compared with the control group [(8.5 ± 1.8) vs (15.6 ± 2.7), $P < 0.05$]. After treatment, serum levels of SP and VIP in the two groups

背景资料

慢性乙型肝炎合并肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)常规治疗的疗效不满意, 近来研究表明, 应用传统针法, 或结合灸法来治疗慢性乙型肝炎合并IBS, 都可较好的改善患者的临床症状和提高其生存质量。

同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■ 研究前沿

目前, 针灸治疗疾病的安全性和有效性愈来愈得到国内外医学界的肯定, 但由于针灸的疗效长期依赖于医者个人的实践经验, 如何对针灸的疗效用现代医学的观点来进行评价仍存有较大的争议。本研究将传统针灸疗法与脑-肠轴理论相结合, 寻求更加安全有效地治疗慢性乙型肝炎合并IBS的方法。

■ 相关报道

不少报道用非传统针法, 如周氏万应点灸笔点灸法、俞募配穴埋线法、电针配合耳压法等, 来治疗IBS均获得了良好的疗效。另有学者对针灸治疗IBS的机制作了较为深入的探讨, 认为针灸可调节中枢神经系统、免疫系统、内分泌系统及胃肠动力等。由此可见, 针灸治疗慢性乙型肝炎合并IBS有非常坚实的理论基础及实践经验。不少报道用非传统针法, 如周氏万应点灸笔点灸法、俞募配穴埋线法、电针配合耳压法等, 来治疗IBS均获得了良好的疗效。另有学者对针灸治疗IBS的机制作了较为深入的探讨, 认为针灸可调节中枢神经系统、免疫系统、内分泌系统及胃肠动力等。由此可见, 针灸治疗慢性乙型肝炎合并IBS有非常坚实的理论基础及实践经验。

decreased significantly [SP: (43.68 ± 15.15) vs (22.08 ± 11.47) ; VIP: (45.24 ± 15.07) vs (34.52 ± 14.76)], and the decrease was more significant in the treatment group [SP: (38.44 ± 13.57) vs (16.31 ± 13.72) ; VIP: (37.13 ± 10.19) vs (25.47 ± 12.75) , $P < 0.05$]. There were no adverse reactions or seroconversion in the study.

CONCLUSION: Tiaoshen acupuncture has a better clinical efficacy in CHB patients with diarrhea type IBS (liver stagnation and spleen deficiency syndrome) than traditional acupuncture treatment. Tiaoshen acupuncture may alleviate syndromes of CHB patients with diarrhea type IBS by altering serum levels of SP and VIP and thereby modulating intestine-brain responses.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tiaoshen acupuncture; Chronic hepatitis B; Diarrhea type IBS; Liver stagnation and spleen deficiency syndrome; Substance P; Vasoactive intestinal peptide

Chen G, Luo JX, Hu XY. Tiaoshen acupuncture for diarrhea type IBS in patients with chronic hepatitis B (liver stagnation and spleen deficiency syndrome): Curative effect and influence on plasma SP and VIP. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1303-1307 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1303.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1303>

摘要

目的: 研究调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)(肝郁脾虚证)疗效及血浆P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)的影响。

方法: 将108例入组病例随机分到治疗组及对照组, 各为54例。治疗组给予真刺头针胃区(双)和头针肠区(双), 假刺天枢(双)、足三里(双)、太冲(双)治疗; 对照组给予真刺天枢(双)、足三里(双)、太冲(双), 假刺头针胃区(双)和头针肠区(双)治疗。疗程均为4 wk。观察中医证候积分、中医证候疗效及血浆SP、VIP水平。

结果: 共有96例(治疗组49例)患者完成4 wk的研究。临床证候疗效方面治疗组总有效率优于对照组[89.80%(44/49) vs 65.96%(31/47), $P < 0.05$]. 疗程结束后治疗组、对照组中医证候积分均较治疗开始前

明显降低[(26.4 ± 3.6) vs (8.5 ± 1.8) ; (25.3 ± 2.5) vs (15.6 ± 2.7)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组中医证候积分下降幅度比对照组大[(8.5 ± 1.8) vs (15.6 ± 2.7)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。疗程结束后治疗组、对照组血浆SP、VIP水平均较治疗开始前明显降低: 两组SP: $[(43.68 \pm 15.15)$ vs (22.08 ± 11.47) ; (45.24 ± 15.07) vs (34.52 ± 14.76)]; 两组VIP: $[(38.44 \pm 13.57)$ vs (16.31 ± 13.72) ; (37.13 ± 10.19) vs (25.47 ± 12.75)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组SP、VIP水平下降幅度均较对照组大[(22.02 ± 11.47) vs (33.52 ± 14.76) ; (16.31 ± 13.72) vs (25.47 ± 12.75)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中治疗组、对照组均未发现不良反应病例及血清学转换患者。

结论: 调神针法可显著提高慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效, 且优于传统针灸疗法; 调神针法可通过影响血浆SP、VIP含量进而通过调节脑-肠轴改善慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)临床症状。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 调神针法; 慢性乙型肝炎; 腹泻型肠易激综合征; 肝郁脾虚证; P物质; 血管活性肠肽

核心提示: 本研究基于脑肠轴学说, 以针刺头针胃区和头针肠区作为切入点, 运用“调神针法”这一非药物疗法调节“脑神”进而调节“五脏神”, 从而降低血浆P物质(substance P)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide)含量, 显著改善患者中医证候疗效、中医证候积分, 疗效显著。

陈果, 骆建兴, 扈晓宇. 调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效及血浆SP、VIP的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1303-1307 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1303.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1303>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性或反复发作的腹痛伴排便习惯改变, 并缺乏形态学和生化标志的异常为特征的功能性肠病^[1,2]。据国外报道^[3,4], 慢性乙型肝炎患者中合并IBS的比例高达22.0%-25.9%。目前, 西医常规治疗的疗效不满意, 而中医治疗本病优势明显。在继承的基础上, 我们基于

脑-肠轴学说, 提出以针刺头针胃区和头针肠区作为切入点, 运用“调神针法”这一非药物治疗法调节“脑神”进而调节“五脏神”, 以达到阴平阳秘, 百病不生的状态, 从而治愈本病。2012-07/2014-07, 我们采用调神针法治疗慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS属肝郁脾虚证者, 以观察其临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-07/2014-07成都中医药大学感染科门诊的符合入组条件患者。西医诊断标准: 慢性乙型肝炎西医诊断标准参照2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]的标准; IBS西医诊断标准参照2006年IBS罗马诊断标准^[6]和中华医学会消化病学分会胃肠动力学分组2007年长沙会议制订的《肠易激综合征诊断和治疗的共识意见》^[7]; 中医辨证标准: 符合中医泄泻诊断标准; 符合中医证候诊断标准肝郁脾虚证诊断标准^[8]。排除标准: (1)经检查证实为痢疾、霍乱以及全身性疾病、中毒、寄生虫感染、恶性肿瘤等引起的腹泻; (2)年龄在18岁以下或65岁以上; (3)肠道器质性病变, 如炎症性肠病、肠结核、结肠息肉; (4)合并心脑血管、肝肾、造血、内分泌系统疾病以及肿瘤等严重原发性疾病; (5)治疗前至少15 d内应用可能影响胃肠道功能的药物, 如钙通道阻滞剂、抗胆碱能药物、前列腺素、抗酸剂、促动力剂等; (6)妊娠期、哺乳期妇女; (7)正在参加其他药物临床试验的患者。纳入标准: (1)符合上述慢性乙型肝炎合并IBS诊断标准及腹泻肝郁脾虚中医辨病辨证标准; (2)无上述排除标准中的任一项; (3)病程6 mo以上; (4)既往无针灸体验; (5)愿意参加本研究并签署知情同意书。剔除标准: 不符合诊断、纳入和排除标准者; 纳入后发现不符合纳入标准而被误纳入; 虽符合纳入标准, 但纳入后未曾针刺治疗或无任何随访记录; 脱落标准: (1)发生并发症, 不宜继续接受试验; (2)受试者依从性差, 不能按时针灸治疗; (3)不愿意继续接受试验自行退出, 或失访; (4)资料不全影响安全性和有效性判断; (5)临床医生认为有其他情况而应该中止者。参加临床试验的研究者对试验中止的原因及与临床试验的关系要认真记录; 对中途因不愿意继续进行临床试验而提出退出临床试验的受试者要明确记录原因, 并详细记录中止时

评价的指标。

1.2 方法

1.2.1 研究设计: 采用前瞻性、单盲、随机对照的临床设计。患者知情同意后将接受随机分组, 使用DPS统计软件的完全随机分组功能, 指定样本数为108, 按1:1比例, 将患者随机分为治疗组、对照组。

1.2.2 给药方案及疗程: 对照组: 给予真刺天枢(双)、足三里(双)、太冲(双), 假刺头针胃区(双)和头针肠区(双)治疗。治疗组: 给予真刺头针胃区(双)、头针肠区(双), 假刺天枢(双)、足三里(双)、太冲(双)治疗。两组疗程均为4 wk(1次/d, 连续针灸5次休息2次为1疗程, 治疗4个疗程)。

1.2.3 观察项目与检测方法: (1)中医证候积分: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]制订中医证候量化分级标准: 以腹痛、腹胀、排便不尽感、大便次数、大便性状等症状的不同程度, 即正常或无、轻度、中度、重度, 分为0级、1级、2级、3级, 依次计为0、1、2、3分, 其中黏液便按照有无, 有为1级(计1分), 无为0级(计0分)。治疗前及治疗结束时, 记录各个症状并评分; (2)中医证候疗效: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中“腹泻”部分拟定: 临床痊愈: 症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$; 有效: 症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$; 无效: 症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $< 30\%$ 。中医证候积分按公式(尼莫地平法)证候积分 = (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。治疗结束时评价中医证候疗效; (3)效应性指标: 血浆P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)的含量: 采用放射免疫方法测定; (4)其他指标: 结肠镜检查 and 乙型肝炎标志物检查(采用ELISA法检测)。

1.2.4 安全性评价: 观察针灸治疗后受试者新出现的症状和体征(如皮疹、发热、恶心、呕吐、抑郁、食欲不振等); 治疗前后均监测以下指标用于安全性评价: (1)心率、心律、血压、体质量; (2)血、尿、大便常规; (3)心电图、肝肾功能检查。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行分析处理, 计量资料数据以mean \pm SD表示, 样本

■创新亮点

本课题在前期工作基础上, 引入脑-肠轴的概念, 以头针胃区和头针肠区作为调神的切入点, “调神针法”通过调节脑神, 进而调节五脏神, 以达到阴平阳秘, 百病不生的状态。“调神针法”这一非药物治疗不仅体现了中医的整体观理论, 又体现了西方医学的生物全息思想。

■应用要点

本课题采用单盲、安慰剂针刺的研究方法, 很大程度上避免了患者心理因素对慢性乙型肝炎合并IBS临床疗效的干扰, 其研究结果更为客观、真实, 可作为针灸治疗本病的疗效评价依据。

■ 名词解释

脑-肠轴: 将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络。

表 1 两组血浆SP水平比较 (mean ± SD)

分组	n	血浆SP(pg/mL)	
		0 wk	4 wk
治疗组	49	43.68 ± 15.15	22.08 ± 11.47 ^a
对照组	47	45.24 ± 15.07	34.52 ± 14.76

^aP<0.05 vs 对照组. SP: P物质.

表 2 两组血浆VIP水平比较 (mean ± SD)

分组	n	血浆VIP(pg/mL)	
		0 wk	4 wk
治疗组	49	38.44 ± 13.57	16.31 ± 13.72 ^a
对照组	47	37.13 ± 10.19	25.47 ± 12.75

^aP<0.05 vs 对照组. VIP: 血管活性肠肽.

符合正态分布采用*t*检验, 非正态分布资料采用Wilcoxon秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验、Ridit分析检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 描述性统计

2.1.1 病例入组选择、剔除及试验完成情况: 按照试验方案, 入组108例病例, 治疗过程中有12例未按规定针灸或治疗期间自行在院外进行治疗被剔除, 总的剔除率为11.1%; 其中治疗组5例, 占9.2%; 对照组7例, 占13.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。共有96例按照研究方案完成4 wk的治疗, 进入统计学分析。

2.1.2 两组基线资料比较: 治疗组49例(男29例), 平均47.66岁±7.82岁, SP平均为43.68 pg/mL±15.15 pg/mL, VIP平均为38.44 pg/mL±13.57 pg/mL。中医证候积分平均为26.4分±3.6分; 对照组47例(男25例), 平均45.87岁±8.53岁, SP平均为45.24 pg/mL±15.07 pg/mL, VIP平均为37.13 pg/mL±10.19 pg/mL。中医证候积分平均为25.3分±2.5分; 两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 治疗后两组患者中医证候的疗效比较 治疗组共49例, 痊愈29例, 显效11例, 有效4例, 无效5例, 总有效率为89.80%; 对照组共47例, 痊愈20例, 显效6例, 有效5例, 无效16例, 总有效率为65.96%。Mann-Whitney检验示 $Z = -4.739, P = 0.000$, 差异有统计学意义, 提示治疗组可以显著提高中医证候疗效。

2.3 治疗后两组患者中医证候的积分比较 治疗组中医证候积分平均为8.5分±1.8分, 与治疗前26.4分±3.6分比较, 差异有统计学意义($t = 6.485, P = 0.000$)。对照组中医证候积分平均为15.6分±2.7分, 与治疗前25.3分±2.5分比较, 差异有统计学意义($t = 5.487, P = 0.000$)。治疗后治疗组中医证候积分高于对照组, 差异有统计学意义($t = 4.317, P = 0.000$)。提示治疗组在改善中医证候方面明显优于对照组。

2.4 治疗后两组患者血浆SP水平比较 治疗结束后, 两组血浆SP值都较治疗前降低。治疗组血浆SP值降低幅度高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.5 治疗后两组患者血浆VIP水平比较 治疗结束后, 两组血浆VIP值都较治疗前降低。治疗组血浆VIP值降低幅度高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.6 安全性评价 治疗组和对照组均未发现与针灸相关的不良反应; 两组治疗后心率、心律、血压、体质量、血、尿、大便常规、心电图、肝肾功能检查均未发现与针灸相关的、有临床意义的异常结果。

3 讨论

目前尚无治疗慢性乙型肝炎合并IBS的特效方法。西医治疗多为去除诱因和对症治疗, 强调综合治疗与个体化治疗相结合的原则。临床上常用的药物如肠道受体调节剂、三环抗抑郁剂、微生态调节剂, 以及针对腹痛、大便异常

等药物的药物^[9]。虽然药物很多, 但疗效往往不太令人满意, 且西药普遍存在不同程度的不良反应, 因此, 有必要进一步探索更加安全、有效的慢性乙型肝炎合并IBS治疗方案。

既往研究^[10-12]表明, 脑-肠轴异常理论被认为是其病理生理学机制的基础。脑-肠轴是将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络^[13,14]。机体通过这个神经-内分泌网络可进行双向的调节, 即一方面刺激内在信息通过肠神经链与高级神经中枢相联结影响胃肠感觉、动力和分泌等; 另一方面亲内脏作用又反过来作用于中枢的痛感、情绪和行为, 即胃肠症状对心理状态有反作用^[15]。

本研究结果显示, 治疗组治疗4 wk后中医症候总体疗效优于对照组, 中医证候积分改善、情况优于对照组, 血浆SP、VIP降低幅度优于对照组, 且无相关不良反应。

慢性乙型肝炎合并IBS后, 归属于中医“泄泻”“腹满”及“腹痛”等范畴, 与“大肠泄”“痛泄”等关系最为密切, 同“郁证”也有一定联系。中医学认为, 本病病位在肠, 与肝脾关系密切, 与肾亦有一定关系。五脏化神, 而神控五脏, 乃人体生命活动的总概括, 脑又为元神之府, 故慢性乙型肝炎合并IBS的发病与脑神也有十分紧密的联系。“治神”是调神针法取效的关键所在, 即通过针刺头针胃区和肠区对脑神进行调节, 以调节脑-肠轴, 即神经-内分泌网络, 进而调和五脏之神, 恢复脏腑的生理功能, 阴平阳秘则疾病向愈。

总之, 调神针法治疗慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS肝郁脾虚证, 能显著改善患者中医证候疗效、中医证候积分, 能够显著降低血浆SP、VIP含量, 进而调节脑-肠轴。但本研究尚存在不足, 样本量不够大, 进一步作用机制尚未完全阐明, 这也将是我们下一步的工作任务。

4 参考文献

- 1 Drossman DA. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Association Inc, 2006
- 2 宁丽琴, 叶柏. 肠易激综合征研究进展. 现代医学 2008; 36: 449-452
- 3 Fouad YM, Makhoul MM, Khalaf H, Mostafa Z, Abdel Raheem E, Meneasi W. Is irritable bowel syndrome associated with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1285-1288 [PMID: 20594257 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06311.x]
- 4 Fiderkiewicz B, Rydzewska-Rosolowska A, Myśliwiec M, Birecka M, Kaczanowska B, Rydzewska G, Rydzewski A. Factors associated with irritable bowel syndrome symptoms in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1976-1981 [PMID: 21528075 DOI: 10.3748/wjg.v17.i15.1976]
- 5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 79-100
- 6 Boyce PM, Talley NJ, Burke C, Koloski NA. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. *Intern Med J* 2006; 36: 28-36 [PMID: 16409310 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01006.x]
- 7 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-41
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139-143
- 9 严惠惠, 杜勤. 肠易激综合征的治疗进展. 胃肠病学 2007; 12: 442-445
- 10 Gaman A, Bucur MC, Kuo B. Therapeutic advances in functional gastrointestinal disease: irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 169-181 [PMID: 19936327 DOI: 10.1177/1756283X08103656]
- 11 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 163-166
- 12 张学君, 陈采益. 基于脑肠轴学说探讨针灸治疗功能性肠病的思路. 福建中医药大学学报 2011; 21: 55-58
- 13 李景南, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系统疾病. 中华消化杂志 2005; 25: 253-254
- 14 陈寒昱, 孙志广. 肠易激综合征发病机制研究进展. 东南大学学报(医学版) 2012; 31: 243-245
- 15 Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03741.x]

同行评价

本文以西医标准评价针灸疗效, 有一定创新性。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



肝硬化合并胆囊结石临床特点分析105例

王子晨, 张宁, 陈卫刚, 郑勇

■背景资料

肝硬化合并胆囊结石目前是国内、外医学界研究的热点及难点, 早年尸检发现肝硬化患者胆囊结石发病率在14%-30%, 约普通人群的2倍, 近年来, 随诊B超、CT及MRI等检查的广泛应用及肝硬化治疗进展, 使患者生存期显著延长。发现肝硬化患者合并胆囊结石发病率近年来呈上升趋势。临床观察表明肝硬化并胆囊结石临床多无明显症状, 易被内科医师所忽视, 使患者失去了择期手术的机会, 影响预后, 肝硬化易并发胆囊结石, 但其机制尚不清楚。

王子晨, 张宁, 陈卫刚, 郑勇, 石河子大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

王子晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王子晨与郑勇对此文所作贡献均等; 此课题由王子晨与张宁设计; 研究过程、数据分析、论文写作由王子晨完成, 陈卫刚协助。

通讯作者: 郑勇, 教授, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学第一附属医院消化内科。

zy2850@126.com

电话: 0993-2859284

收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-01-27

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-18

Clinical features of cirrhosis with gallstones: Analysis of 105 cases

Zi-Chen Wang, Ning Zhang, Wei-Gang Chen, Yong Zheng

Zi-Chen Wang, Ning Zhang, Wei-Gang Chen, Yong Zheng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yong Zheng, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zy2850@126.com
Received: 2015-01-08 Revised: 2015-01-27

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of and risk factors for gallstones in a large series of patients with cirrhosis.

METHODS: Clinical data for 492 patients with liver cirrhosis treated at the First Affiliated Hospital of Shihezi University from January 2009 to January 2013 were retrospectively analyzed. Of these patients, 105 with gallbladder stones comprised an observation group, and 387

without gallbladder stones were included in a control group. A normal control group consisting of 412 healthy volunteers was also included. Clinical characteristics and possible risk factors were compared between different groups.

RESULTS: The incidence of gallstones in patients with cirrhosis was 21.3%, significantly higher than that in the general population (5.6%). Univariate analysis showed significant differences between the observation group and the control group with regard to Child-Pugh class, direct bilirubin, apolipoprotein A, high density lipoprotein, and triglycerides ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In cirrhosis patients, Child-Pugh classification, direct bilirubin, apolipoprotein A, high density lipoprotein, and triglyceride levels are risk factors for gallstones.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Gallstones; Incidence rate; Risk factor

Wang ZC, Zhang N, Chen WG, Zheng Y. Clinical features of cirrhosis with gallstones: Analysis of 105 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1308-1313
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1308.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1308>

摘要

目的: 回顾性分析492例肝硬化患者合并胆囊结石的发生率、临床特点及其相关影响因素, 探讨肝硬化与胆囊结石的关系, 为预防及临床治疗提供理论及治疗依据。

方法: 本研究将492例肝硬化患者分为两组,

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

分别为: 观察组(105例)为肝硬化合并胆囊结石组, 对照组(387例)为肝硬化无胆囊结石组. 并设立正常对照组(412例)为同期石河子大学第一附属医院健康体检并行腹部B超检查者为正常对照组. 分析及比较两组各组间患者在年龄、性别、肝硬化病因、Child-Pugh分级、血浆白蛋白水平、血小板、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、载脂蛋白A、甘油三脂、高密度脂蛋白、总胆汁酸等指标之间的差异.

结果: 观察组及肝硬化合并胆囊结石的发生率为21.3%, 明显高于正常对照组的单纯性胆囊结石发生率(5.6%). 不同病因之间比较, 乙型肝炎肝硬化患者合并胆囊结石发病率明显增高. 单变量分析显示观察组和对照组在肝功能分级、直接胆红素、载脂蛋白A、高密度脂蛋白、甘油三脂相比差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$).

结论: 肝硬化患者易合并胆囊结石, 肝功能Child-Pugh分级、直接胆红素、载脂蛋白A、高密度脂蛋白、甘油三脂水平是肝硬化并发胆囊结石的危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 胆囊结石; 发生率; 危险因素

核心提示: 肝硬化是影响人类健康的重要疾病, 其中乙型肝炎后肝硬化发病率较高, 肝硬化患者发生胆囊结石的发病率是正常非肝硬化患者的2-5倍, 并发胆囊结石对肝功能有进一步损害, 影响患者预后. 因此, 研究肝硬化合并胆囊结石的致病原因及危险因素有助于其预防和治疗.

王子晨, 张宁, 陈卫刚, 郑勇. 肝硬化合并胆囊结石临床特点分析105例. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1308-1313 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1308.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1308>

0 引言

肝硬化患者易发生胆囊病变, 胆囊结石及非特异性炎症是伴随症状, 这样会加重对肝脏的损害^[1], 肝硬化患者门静脉扩张、压力升高、白球比例失调、脂代谢功能障碍, 可导致一系列临床症状发生. 临床研究^[2]表明, 肝硬化患者并发胆囊结石的发病率高, 胆色素及胆固醇代谢异常及胆囊收缩功能异常等多种因素与其相关, 但是具体发病机制或原因尚未完全阐明.

本研究2009-01/2013-01石河子大学第一附属医院消化内科收治的492例肝硬化患者临床资料进行回顾性分析, 探讨肝硬化合并胆囊结石的危险因素及临床特点.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析石河子大学医学院第一附属医院2009-01/2013-01消化内科收治的肝硬化患者492例, 设立肝硬化并胆囊结石患者为观察组, 共105例, 男68例, 女37例, 平均年龄 59.05 ± 11.86 岁, 设立肝硬化无胆囊结石患者为对照组, 共387例, 男249例, 女138例, 平均年龄 56.34 ± 11.99 岁, 且患者均经临床病史、实验学及影像学检查符合肝硬化诊断标准^[2]. 并同时收集同期在石河子大学第一附属医院健康体检并进行腹部B超检查患者412例为正常对照组, 其中男289例, 女123例, 平均年龄 53.69 ± 11.67 岁, 诊断胆囊结石患者23例. 以上均已排除本身患有胆道系统原发病(急性胆囊炎及胆囊切除患者)、伴有血液系统疾病、严重心肾功能不全及恶性肿瘤患者(主要指肝癌患者)及资料不全的患者.

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 比较观察组与对照组者在年龄、性别、肝硬化病因、Child-Pugh分级、血浆白蛋白水平、血小板、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、载脂蛋白A、甘油三脂、高密度脂蛋白、总胆汁酸是否存在指标差异.

1.2.2 检测: 观察组及对照组均行肝功能、凝血功能及腹部B超检查. 腹部B超主要了解肝脏、门静脉、胆管、胆囊结石及腹水情况.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对数据进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝硬化合并胆囊结石发病率 本组资料肝硬化患者合并胆囊结石发生率为21.3%(105/492), 单纯性胆囊结石发生率5.6%(23/412), 两组差异有统计学意义($P<0.05$).

2.2 病因比较 本研究将492例肝硬化患者根据病因分为乙型肝炎后肝硬化(395例)、丙型肝炎后肝硬化(55例)、酒精性肝硬化(18例)及其他型肝硬化(24例), 对照组中乙型肝炎后肝硬化(308例)、丙型肝炎后肝硬化(45例)、酒精

■ 研究前沿

肝硬化患者胆囊结石发生率高, 其胆囊结石发生与肝功能损伤程度的分级、形成不同肝硬化的病因相关. 故内科医师要从预防和治疗肝炎做起, 降低肝硬化的发病率, 合理调整患者的脂质代谢与胆汁代谢, 预防胆囊结石及并发症发生.

■ 相关报道

有学者指出,胆汁酸池减少胆色素代谢异常,脾功能亢进,胆囊浓缩功能异常及葡萄糖醛酸酶浓度及活性增加均是肝硬化患者伴发胆囊结石的原因。

表 1 不同病因观察组与对照组之间比较

病因	对照组(n)	观察组(n)	合并(n)	发生率(%)
乙型肝炎后肝硬化	308	87	395	22.02
丙型肝炎后肝硬化	45 ^a	10	55	18.18
酒精性肝硬化	13 ^{ac}	5	18	27.78
其他型肝硬化	21 ^{ac}	3	24	21.50
合计	387	105	492	21.34

^a*P*<0.05 vs 乙型肝炎后肝硬化; ^c*P*<0.05 vs 丙型肝炎后肝硬化。

表 2 肝功能分级比较

分组	Child-Pugh分级[n(%)]			合计(n)
	A级	B级	C级	
观察组	11(10.28)	42(18.34) ^a	52(33.33) ^{ac}	105
对照组	96(89.72)	187(81.66)	104(66.67)	387
合计(n)	107	229	156	492

^a*P*<0.05 vs Child-Pugh A级; ^c*P*<0.01 vs Child-Pugh B级。

表 3 生化指标比较 (mean ± SD)

观察指标	观察组	对照组	<i>P</i> 值
总胆红素(μmol/L)	51.89 ± 37.67	48.30 ± 43.41	0.43
直接胆红素(μmol/L)	20.66 ± 20.33	23.67 ± 26.20	0.04
间接胆红素(μmol/L)	31.87 ± 22.27	26.46 ± 20.28	0.57
载脂蛋白A(g/L)	0.89 ± 0.22	0.82 ± 0.32	0.02
甘油三酯(mmol/L)	1.51 ± 0.91	1.65 ± 1.23	0.03
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.87 ± 0.31	0.79 ± 0.38	0.04

性肝硬化(13例), 其他型肝硬化(21例); 观察组中乙型肝炎后肝硬化(87例)、丙型肝炎后肝硬化(10例)、酒精性肝硬化(5例)、其他型肝硬化(3例)。不同病因之间进行比较, 观察组与对照组比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 164.06$, *P*<0.05)。不同病因之间两两比较, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。其中乙型肝炎后肝硬化合并胆囊结石发病率为82.86%(87/105), 明显高于其他组, 认为乙型肝炎后肝硬化患者合并胆囊结石发病率明显增高(表1)。

2.3 肝功能分级比较 本研究表明, 据Child-Pugh分级, 将肝硬化患者分为3组, 其中Child-Pugh A级107例, 合并胆囊结石11例(10.28%), Child-Pugh B级229例, 合并胆囊结石42例(18.34%), Child-Pugh C级156例, 合并胆囊结石52例(33.33%)。3组肝功能之间比较, $\chi^2 = 22.39$, *P*<0.05, 认为不同

肝功能分级之间合并胆囊结石发病率存在差异。组间两两比较, 其中对照组中Child-Pugh分级C级发病率为33.33%, 认为肝功能越差, 肝硬化合并胆囊结石发病率越高(表2)。

2.4 生化指标比较 本研究表明, 分别观察总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、载脂蛋白A、甘油三酯、高密度脂蛋白在观察组与对照组之间是否存在差异, 结果显示: 直接胆红素、载脂蛋白A、甘油三酯、高密度脂蛋白在两组之间比较差异均有统计学意义(表3)。

3 讨论

肝硬化是由多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害。病理组织上由广泛的肝细胞坏死、肝细胞结节性再生, 结缔组织增生与纤维隔形成, 导致肝小叶结构破坏和假小叶形

成, 肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化. 胆囊结石的形成则主要与胆道感染、胆固醇过饱和、胆囊收缩功能异常、胆汁成分性质改变相关. 年龄、性别、家族史、高脂饮食、肥胖、妊娠是胆囊结石发生的高危因素. 肝脏不仅是胆汁产生的唯一器官, 也是糖、脂代谢重要场所, 而且是致石性胆汁产生的场所, 肝硬化与胆囊结石形成互为因果, 相互影响. 有研究^[3,4]发现, 肝硬化时肝脏摄取血中游离脂肪酸增多, 外周脂解增加, 脂类代谢异常, 胆固醇和磷脂代谢比例增高, 胆固醇结晶析出, 易形成胆固醇结石; 另一方面, 肝细胞受到脂肪浸润后, 功能受损, 不能产生足够的胆汁酸, 溶石能力下降, 促进结石形成. 肝硬化时肝功能降低, 导致血清中组胺、胰高血糖素、血管活性肠肽等浓度升高, 降低胆囊收缩能力, 促使胆汁淤积, 利于结石形成.

本研究发现, 肝硬化患者合并胆囊结石发生率为21.3%, 单纯性胆囊结石发生率为5.6%, 肝硬化合并胆囊结石显著高于对照组, 结果与国内外的研究^[5-8]报道基本一致(17.91%-38%). 有学者认为, 肝硬化时间越长, 越容易合并胆囊结石, 如Conte等^[9]对618例肝硬化患者进行随访观察, 病程在2、4、6、8年肝硬化合并胆囊结石的发生率分别为6.5%、18.0%、28.0%和40.9%, 并认为肝硬化合并胆囊结石与病因无明显相关, 但在本组资料中, 从肝硬化合并胆囊结石病因上看, 乙型肝炎后肝硬化占有胆囊结石的82.86(87/105), 丙型肝炎后肝硬化合并胆囊结石为9.53%(10/105), 酒精性肝硬化合并胆囊结石为4.76%(5/105), 其他类型肝硬化合并胆囊结石为2.86%(3/105). 乙型肝炎后肝硬化合并胆囊结石发病率最高, 这可能与以下因素有关: (1)HBV病毒侵入肝脏组织和免疫复合物沉积, 主要包括IgG和IgM, 激活补体清除免疫复合物, 同时也是胆道黏膜上皮受损, 促使胆囊结石发生^[10]; (2)另一方面, HBV病毒感染至胆管上皮排黏液糖蛋白的量多于非乙肝患者, 提供了形成结石的蛋白构架. 有国外研究^[11]表明HCV感染是肝硬化合并胆囊结石独立危险因素, 丙型肝炎后肝硬化合并胆结石这可能是因为胆管上皮及胆汁中检测出丙肝病毒, 发现HCV非结构蛋白5A(non-structural 5A)和脂滴级载脂蛋白A1有密切关系, 导致脂代谢紊乱加重, 促进胆囊结石形成, 另一方

面, HVC核心蛋白还直接作用于胆囊上皮, 至胆囊黏膜受损, 影响胆囊运动, 导致胆汁流出不畅, 加重结石形成^[12,13]. 而本例中丙型肝炎肝硬化合并胆囊结石发病率低于乙型肝炎后肝硬化合并胆囊结石, 可能是由于样本量有限, 其与丙型肝炎的相关性还需进一步研究. 本组资料中, 酒精性肝硬化合并胆囊结石发病率为4.76%, 明显低于乙型肝炎后肝硬化合并胆囊结石发病率, 目前关于酒精与胆囊结石之间关系尚有争议, 有学者认为胆囊结石发生于酒精摄入量与酒精浓度有一定关系, 这可能是因为酒精导致胆囊收缩功能受损, 利于结石形成^[14]. 有学者认为酒精摄入量与酒精浓度相关. 考虑酒精性肝硬化合并胆囊结石发病率低于乙型肝炎后肝硬化主要是因为收集例数较少, 且我国主要是以乙型肝炎后肝硬化患者居多.

有学者^[5,15]认为肝硬化合并胆囊结石发生率与肝功能有关, 且与肝功能Child-Pugh分级成正相关, 认为肝硬化失代偿期患者更容易合并胆囊结石^[1,16], 同样有学者如Conte等^[9]认为只有Child-Pugh B级及Child-Pugh C级肝硬化患者相对于Child-Pugh A级肝硬化患者有着较高的胆囊结石发生率. 本研究对不同肝功能分级的患者合并胆囊结石的情况进一步进行比较, 肝硬化合并胆囊结石Child-Pugh A级11例, 发病率为10.28%, Child-Pugh B级42例, 发病率为18.34%, Child-Pugh C级52例, 发病率为33.33%, 3组之间进行比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 结果发现肝功能程度越差, 合并胆囊结石的概率越高, 这与Conte等^[9]报道类似. 可能与以下因素有关: (1)肝硬化时门静脉高压, 导致胃肠道淤血水肿, 肠道黏膜保护作用减低, 肠道菌群移位, 产生 β -葡萄糖苷酸, 至结合胆红素变为不溶于水的非结合胆红素, 与钙离子结合形成胆红素钙, 加重胆囊结石形成^[17]; (2)肝硬化伴有脾功能亢进, 产生慢性溶血, 红细胞破坏增加, 使得胆红素水平增高, 排至胆汁中, 且结合胆红素载体蛋白减少及酶活性障碍, 不能酯化未结合的胆红素而导致这种非水溶性复合物沉淀而形成纯色素性结石^[18]; (3)肝功能程度越差, 白蛋白水平降低及胆红素水平升高, 胆囊壁水肿, 胆囊收缩能力降低, 胆囊充盈时间过长, 导致胆囊排空能力降低, 易合并胆囊结石发生^[19], 而胆红素水平升高, 则易形成色素性结石, 促进胆囊结石形成.

创新盘点

分析比较不同肝硬化合并胆囊结石患者在病因、肝功能分级、胆红素及血脂等方面差异, 为临床诊疗提供参考.

应用要点

本文根据分析肝硬化合并胆囊结石患者的临床资料特点, 提出了应积极控制高胆红素血症及积极调控脂代谢紊乱, 有望降低肝硬化合并胆囊结石的发病率。

在研究血脂及胆红素之间水平发现, 肝硬化合并胆囊结石组与肝硬化无合并胆囊结石组在间接胆红素、载脂蛋白A、甘油三脂、高密度脂蛋白之间具有统计学差异, 表示脂代谢异常及异常胆红素水平促进肝硬化合并胆囊结石发生, 肝硬化时脂代谢异常及间接胆红素水平升高可能促进肝硬化合并胆囊结石发生率增高的危险因素。有研究^[20,21]认为肝硬化时胆囊中胆汁中未结合胆红素水平明显增高, 胆汁酸、胆固醇浓度降低, 肝硬化时形成的胆囊结石多以胆色素性结石为主, 多为黑色结石。本例资料中, 肝硬化合并胆囊结石组直接胆红素高于无结石组, 差异具有统计学意义, 但结石组中总胆红素及间接胆红素与无结石组之间差异无统计学意义。这可能是与当肝硬化时门脉高压引起脾脏阻塞性充血、肿胀, 发生脾功能亢进导致慢性溶血, 红细胞生存时间缩短, 胆红素产生增多, 且肝硬化导致肝脏处理胆红素能力降低, 导致血中非结合胆红素增高, 促进形成胆色素性结石; 另一方面, 胆囊结石的形成与血脂水平改变有一定的关系, 在观察血脂水平时发现, 肝硬化合并胆囊结石组中甘油三酯水平明显高于无合并结石组, 但载脂蛋白A与高密度脂蛋白水平低于无胆囊结石组。这可能是与以下因素有关: HDL-C与LDL-C、TG含量之间有一定关系, 因HDL-C和LDL-C转运胆固醇的方式不同, 血浆HDL参与集体胆固醇的转运, 将机体内过多的胆固醇转运至肝脏内代谢; ApoA1是高密度脂蛋白重要组成部分, 主要在肝脏和肠内合成, 其主要功能是将体内过多的胆固醇转运回肝脏内进行降解, 并且活化卵磷脂胆固醇酰基转移酶, 从而使得胆固醇转化成胆固醇酯^[22,23]。而肝脏损伤严重程度很大程度决定了血脂及载脂蛋白水平, 患者肝硬化时, 肝细胞坏死, 至血脂及载脂蛋白减少, 导致体内胆汁酸合成减少, 胆汁中胆固醇胆盐比值增高, 胆固醇超饱和状态, 易形成胆固醇结晶; 另一方面, 肝硬化脂类代谢紊乱, 导致分泌到胆汁中的ApoA1浓度降低, 促进胆固醇结石形成。

总之, 肝硬化患者应积极控制肝病进展, 改善肝功能, 防止高胆红色血症、调节脂代谢紊乱, 有望达到降低及预防肝硬化合并胆囊结石的发生率。

4 参考文献

- 1 李华喜, 林华. 肝硬化合并胆囊结石的相关因素与临

- 床特点. 华西医学 2007; 22: 593-594
- 2 包明稳, 李汉英. 肝硬化合并胆囊结石多因素logistic回归分析. 亚太传统医药 2010; 6: 64-65
- 3 张舒眉, 黄春旺. 超声诊断慢性肝炎患者合并胆囊病变的意义. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 142
- 4 黄英, 陈洪. 非酒精性脂肪性肝病与胆囊结石的相关性研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1217-1220
- 5 Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7277-7285 [PMID: 24966598 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7277]
- 6 Chen JY, Hsu CT, Liu JH, Tung TH. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 83 [PMID: 24775330 DOI: 10.1186/1471-230X-14-83]
- 7 Silva MA, Wong T. Gallstones in chronic liver disease. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 739-746 [PMID: 15862273]
- 8 Park JH, Kim TN, Lee SH. The prevalence and risk factors of gallstones in Korean patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 461-465 [PMID: 23635439]
- 9 Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159: 49-52 [PMID: 9892330]
- 10 蒋素贞. 乙型肝炎病毒整合在原发性肝细胞癌中的作用再评价. 广州: 南方医科大学, 2012
- 11 Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007; 14: 618-623 [PMID: 17697013]
- 12 Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 860-866 [PMID: 19486279 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01141.x]
- 13 Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, Ehteshami M, Schinazi RF. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 41-56 [PMID: 24623983 DOI: 10.2147/IDR.S36247]
- 14 Ugwu A, Ohagwu C, Ezeokeke U. The effect of moderate alcohol intake on gallbladder motility a milk ultrasonographic study. *Libyan J Med* 2008; 3: 136-137 [PMID: 21499455 DOI: 10.4176/080423]
- 15 韩东. 肝硬化与胆囊结石的相关性研究. 中国热带医学 2008; 8: 55-56
- 16 陈银珍. 肝硬化合并胆囊结石患者的相关因素及其临床特点探讨. 中国保健营养 2012; 8: 766-767
- 17 丁佐龙, 黄勇. 肝硬化患者合并胆囊结石临床特征分析. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 265-266
- 18 闻颖, 崔巍, 刘沛. 肝硬化患者好发胆结石的危险因素探讨. 中国全科医学 2008; 21: 1986-1987
- 19 胡明秋. 胆囊结石患者胆囊动力学变化相关研究. 天津: 天津医科大学, 2010
- 20 Debray D, Rainteau D, Barbu V, Rouahi M, El Mourabit H, Lerondel S, Rey C, Humbert L, Wendum D, Cottart CH, Dawson P, Chignard N, Housset C. Defects in gallbladder emptying and

bile Acid homeostasis in mice with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiencies. *Gastroenterology* 2012; 142: 1581-1591. e6 [PMID: 22370478 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.033]

21 刘海波, 肖丽芬. 探讨肝硬化合并胆囊结石患者的相

关因素及其临床特点. *中外医疗* 2012; 34: 64-66

22 李英, 黄华, 李未华. 血清载脂蛋白A1的含量与肝硬化的关系. *中国医药导报* 2010; 7: 40

23 林居辉, 蔡东贵, 鲍文婷. 血清脂类测定结果与临床分析. *现代中西医结合杂志* 2010; 34: 4468-4469

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



同行评价
在临床诊疗过程中, 应注意患者肝硬化病因、肝功能Child-Pugh分级、胆红素水平及脂代谢紊乱程度, 及时纠正, 可以对肝硬化合并胆囊结石起到一定的预防作用。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的493位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

有关肝细胞癌微小RNA诊断价值的系统评价

胡琼英, 张爽, 张朝明

■背景资料

微小RNA(micro RNAs, miRNAs)调控着细胞生命活动的各个环节, 作为诊断标志物在多种疾病的研究层出不穷[包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)], 但研究内容和诊断价值各不相同, 基于这种现状, 本文作一系统评价以期了解miRNAs诊断HCC的真正价值。

胡琼英, 张爽, 张朝明, 成都中医药大学附属医院检验科四川省成都市 610072

胡琼英, 主管技师, 主要从事微小RNA的分子诊断研究。

作者贡献分布: 胡琼英主要负责课题设计、文献检索及论文撰写; 张爽主要负责文献检索与统计学分析; 张朝明主要负责文献质量评价与论文修改。

通讯作者: 张朝明, 教授, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路39号, 成都中医药大学附属医院检验科。

18981885705@163.com

电话: 028-87766347

收稿日期: 2014-12-17 修回日期: 2015-01-07

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-18

MicroRNAs as diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

Qiong-Ying Hu, Shuang Zhang, Chao-Ming Zhang

Qiong-Ying Hu, Shuang Zhang, Chao-Ming Zhang, Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chao-Ming Zhang, Professor, Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, 39 Shier Bridge Road, Jinniu District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 18981885705@163.com

Received: 2014-12-17 Revised: 2015-01-07

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To perform a literature review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of microRNAs (miRNAs) for HCC.

METHODS: We systematically searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, MEDLINE, EMBASE, the Chinese Biomedical Literature Database, the China Academic Journals Full-text Database, and the Chinese Scientific Journals Database for

potential studies till October 2014. Studies were included and excluded according to inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was then performed to evaluate the overall diagnostic performance of miRNAs.

RESULTS: A total of 676 studies were retrieved, of which 11 were finally included in this meta-analysis. The range of the diagnostic sensitivity of miRNAs for HCC was 72%-98%, pooled sensitivity was 85%; specificity was 76%-100%, pooled specificity was 89%; positive likelihood ratio was 3.52-97.45, pooled positive likelihood ratio was 7.20; negative likelihood ratio was 0.02-0.57, pooled negative likelihood ratio was 0.18; and diagnostic odds ratio was 13.14-2646.00, pooled diagnostic odds ratio was 51.09.

CONCLUSION: MiRNAs have a relatively high accuracy in identifying HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Meta-analysis; MicroRNAs; Hepatocellular carcinoma; Sensitivity; Specificity

Hu QY, Zhang S, Zhang CM. MicroRNAs as diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1314-1322 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1314.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1314>

摘要

目的: 近年来, 出现了很多有关微小RNA(micro RNAs, miRNAs)对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断价值的研究, 结果显示不同的miRNAs对HCC的诊断价值有所不

■同行评议者

李孟森, 教授, 海南医学院/海南省肿瘤发生和干预重点实验室; 张偶, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

同, 现将各文献的研究结果作一荟萃分析, 用以评价miRNAs对HCC的诊断价值。

方法: 系统性地检索“Cochrane图书馆”、“PubMed文献数据库”、“MEDLINE数据库”、“EMBASE数据库”、“维普中文科技期刊数据库”、“万方数据知识服务平台”、“中国生物医学文献数据库”、“中国科学期刊数据库”、“中国学术期刊全文数据库”截止2014-10以前的文献, 对相关文献进行“纳入”和“排除”, 提取符合要求文献的诊断数据, 评价其诊断效能。

结果: 共检索出676条文献, 排除后总共有11篇文献符合分析要求, 进行荟萃和异质性分析后, 其灵敏度范围为72%-98%, 合并灵敏度为85%; 特异度范围为76%-100%, 合并特异度为89%; 阳性似然比范围为3.52-97.45, 合并阳性似然比为7.20; 阴性似然比范围为0.02-0.57, 合并阴性似然比为0.18; 诊断优势比范围为13.14-2646.00, 合并诊断优势比为51.09。

结论: miRNAs对HCC有较高的诊断价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 系统评价; 微小RNA; 肝细胞癌; 灵敏度; 特异度

核心提示: 本研究通过对文献的纳入和排除, 挑选出11篇与微小RNA(microRNAs)诊断肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)诊断价值相关的文献, 先对文献质量进行评估, 再提取数据进行统计学分析, 得出其有较高诊断价值的重要结论, 不仅是一次文献的聚集、再现, 更是数据的充分展示, 可为科研和临床工作者提供较大的参考价值。

胡琼英, 张爽, 张朝明. 有关肝细胞癌微小RNA诊断价值的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1314-1322 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1314.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1314>

0 引言

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约为22个核苷酸的非编码RNA分子, 可以调控真核细胞的基因表达、增殖、分化、凋亡等一系列生物学行为^[1]. 通过对miRNA的功能研究, 了解其与疾病发生、发展和预后之间的关系是miRNA研究的热点. 研究^[2]表明, 约有

50%的miRNA基因位于肿瘤相关的基因位点区域, 并且不同的肿瘤类型表达不同的miRNA谱. miRNA与肿瘤关系的探讨涉及到肿瘤研究的各个领域, 包括肿瘤的发生(癌基因和抑癌基因的调控)、肿瘤的诊断和治疗等, 这些肿瘤包括肝肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[3,4]、肺癌^[5,6]、卵巢癌^[7,8]、白血病^[9,10]等. HCC是全世界最常见的死亡率较高、预后较差的恶性肿瘤之一, 转移和复发率较高与HCC发现晚错失了手术及放化疗的最佳时期密切相关, 因此, 早期发现、早期治疗成为HCC诊治策略的主要方向^[11]. HCC的常规诊断包括肝活体组织穿刺检查、影像学检查及血肿瘤标志物检查. 肝活体组织穿刺检查是HCC诊断的“金标准”, 但因其取材部位、花费和较大创伤性限制, 难以普及应用; B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查手段对HCC的诊断有十分重要的价值, 但对<1 cm的癌灶及组织的癌前病变缺乏较高的灵敏度; 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是HCC实验室诊断的常用指标, 但据报道其灵敏度和特异度仅41%-65%和80%-94%, 难以早期诊断^[12,13]. 由此可见, 寻找一种早期诊断HCC的方法或标志物, 是HCC诊断研究领域的重点. 近年来, 越来越多的文献研究了不同的miRNAs诊断HCC的诊断价值, Yang等^[14]汇总了miRNA与HCC诊治之间的关系, 指出miRNA是一类创伤性小、灵敏度高的早期诊断HCC的生物标志物. Tan等^[15]筛选出8种miRNAs联合诊断HCC, 受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)为88%; Zhang等^[16]发现miR-143和miR-215是HCC早期诊断的循环标志物, 诊断灵敏度和特异度分别为: 73%和83%(miR-143), 80%和91%(miR-215). Qi等^[17]应用RT-PCR筛选出血清miR-122在诊断界值为0.475时, 诊断HCC的灵敏度和特异度分别为81.6%和83.3%。

基于miRNA在HCC诊断研究中的优秀表现, 我们将这些文献做一汇总分析, 以期评判miRNA诊断HCC的价值, 为HCC的分子机制、诊断及分子靶向治疗提供新的证据。

1 材料和方法

1.1 材料 检索数据库和策略: 检索“Cochrane

■ 研究前沿

本文就各发表文献的诊断数据运用Meta分析的手段分析他们的诊断价值, 并归类、整理评估各文献的质量、异质性, 从方法学设计、病例纳入等课题设计方面全面评估发表文献的质量。

相关报道

Li等在课题的方法学设计上合理、诊断数据详实,尤其是病例选择,涵盖了目的疾病的相关疾病,有说服力。

图书馆”(2005/2014-10的系统评价)、“PubMed文献数据库”、“MEDLINE数据库”(1946/2014-10)、“EMBASE数据库”、“维普中文科技期刊数据库”、“万方数据知识服务平台”、“中国生物医学文献数据库”(1978/2014-10)、“中国科学期刊数据库”(1989/2014-10)、“中国学术期刊全文数据库”(1979/2014-10)相关的文献(无语言限制),遵循的检索策略为英文: ‘microRNA’ and (‘hepatocellular carcinoma’ OR ‘HCC’ OR ‘liver cancer’ OR ‘liver’);中文: #1检测技术指标(主题词OR自由词); #2目标疾病(主题词OR自由词); #3诊断准确性指标(主题词OR自由词); #4#1 AND #2 AND #3; 中文主要检索词: 微小RNA、microRNA、miRNA、肝细胞癌、HCC、肝癌、肝等。所有的文献管理应用文献管理软件(Thomson Reuters EndNote X5)。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: 纳入标准: 所有待纳入的文献必须有诊断价值的数据(灵敏度、特异度等),并能构建2×2表格(直接数据或间接计算); 金标准明确。

排除标准: 数据不足; 动物实验; 语言非中英文; 病例未经“金标准”确诊。

1.2.2 质量评价: 运用QUADAS质量评价表评价文献质量,如有异议,由所有评价者共同讨论或咨询原文献作者决定。表内容的评价方式是“是”、“否”和“不清楚”^[18]。

1.2.3 数据提取和分析: 提取纳入文献的原始数据,基本的资料信息包括: 第一作者名字,出版年限,研究对象,方法设计,标本例数、miRNA类型和检测方法等; 对纳入文献进行异质性评价。

统计学处理 提取2×2表格(诊断性试验的四格表)所需数据来源于验证标本例数、灵敏度和特异度; 进行基本数据提取后,将数据整合,应用诊断性试验系统评价专用软件Meta-Disc1.4软件进行数据分析和处理,得到诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR),计算及各诊断指标的综合效应,绘制汇总受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic, SROC),用Q值描述SROC曲线接近图形左上角的程度,作为诊断试验效能综合测量的评价指标, Q值越大, 诊断试验准确

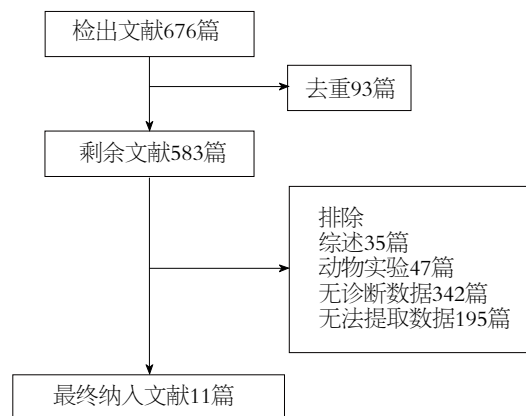


图1 文献筛选流程图。

性越好,并计算AUC。

2 结果

2.1 文献筛选及信息提取 共检索文献676篇,去重93篇,按纳入和排除标准,排除572篇,最终纳入11篇文献(图1)。对11篇待评价的文献进行基本信息、文献质量分析和基本数据提取(构建2×2表格)(表1, 2)。

2.2 Meta分析结果 对11篇应用miRNA诊断HCC的文献进行Meta分析,将从各原始文献提取的2×2表中的数据输入Meta-Disc1.4软件进行分析,得到灵敏度(sensitivity)范围为72%-98%,合并后为85%,其95%CI为0.83-0.87(图2); 特异度(specificity)范围为76%-100%,合并后为89%,其95%CI为0.87-0.91(图3); 绘制的SROC曲线, AUC为0.9477(图4); 阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)范围为3.52-97.45,合并后为7.20,其95%CI为5.13-10.12(图5); 阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)范围为0.02-0.57,合并后为0.18,其95%CI为0.13-0.25(图6); 诊断优势比范围为13.14-2646.00,合并后为51.09,其95%CI为28.36-92.03(图7)。

3 讨论

诊断性实验的系统评价主要包括文献质量评价和数据分析两方面。因此在文献检索和筛选的过程中,需要多名工作者遵循相同的检索策略、纳入和排除标准,共同商议决定。以QUADAS质量评价表为判断标准,将能够提取样本量、真阳性数(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true negative, TN)的纳入文献质

表 1 纳入文献的基本信息提取和文献质量分析

纳入研究	Li等 ^[19] 2010	Gul等 ^[24] 2011	Qi等 ^[17] 2011	Qu等 ^[26] 2011	Zhou等 ^[20] 2011	Li等 ^[21] 2012	Liu等 ^[25] 2012	Tomimaru等 ^[22] 2012	Shen等 ^[23] 2013	Tan等 ^[15] 2014	Zhang等 ^[16] 2014
miRNAs	microRNA组合 ¹	miR-885-5p	miR-122	miR-16	microRNA组合 ²	miR-18a	miR-15b和 miR-130b	miR-21	miR-483-5p	microRNA组合 ³	miR-143和 miR-215
相关疾病	HBV相关性HCC	HCC	HCC(HBV阳性)	HCC	HBV相关性HCC	HBV相关性HCC	HCC	HCC	HCC	HCC	HCC
样本种类	血清	血清	血清	血清	血清	血清	血清	血清	血清	血清	血清
检测方法	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
年龄(岁)	53.43±9.10 ^b	54.2(平均)	24-55	55(平均)	53±12 ^b	54(25-82)	<60和≥60	63±10 ^b	61.1±11.7	52.01±10.21	54.21±6.95
*条目1	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目2	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目3	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目4	不清楚	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是	是	是
*条目5	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目6	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目7	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目8	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目9	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目10	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目11	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目12	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目13	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
*条目11	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚

¹Items chosen to rate from QUADAS checklist in Table 1; ²均值±标准差; miRNA组合¹: miR-23b, miR-423, miR-375, miR-23a, miR-342-3p, miR-25 and let-7f; miRNA组合²: miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a and miR-801; miRNA组合³: hsa-miR-206, hsa-miR-141-3p, hsa-miR-433-3p, hsa-miR-1228-5p, hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-192-5p and hsa-miR-26a-5p. qRT-PCR: 实时荧光定量PCR.

量进行逐一评价, 进而初步判断诊断性实验研究在方法学设计上的优劣. 本次评价的11篇文献, 均能以病理诊断为金标准, 短时期内将待测实验的结果与之比较, 在

创新点
本文与一般综述不一样, 涵盖二次分析; 在系统评价领域中并不止局限于对数据的统计学处理, 更在文献质量和方法学设计上着手, 让读者全面了解待评估的文献.

应用要点

miRNAs在诊断标志物中的应用一直处于一种研究阶段, 还没有像甲胎蛋白等生物标志物一样进入临床应用, 本文作一系统评价, 意在使其诊断价值更加明确, 为临床诊断及分子靶向治疗提供一定的依据。

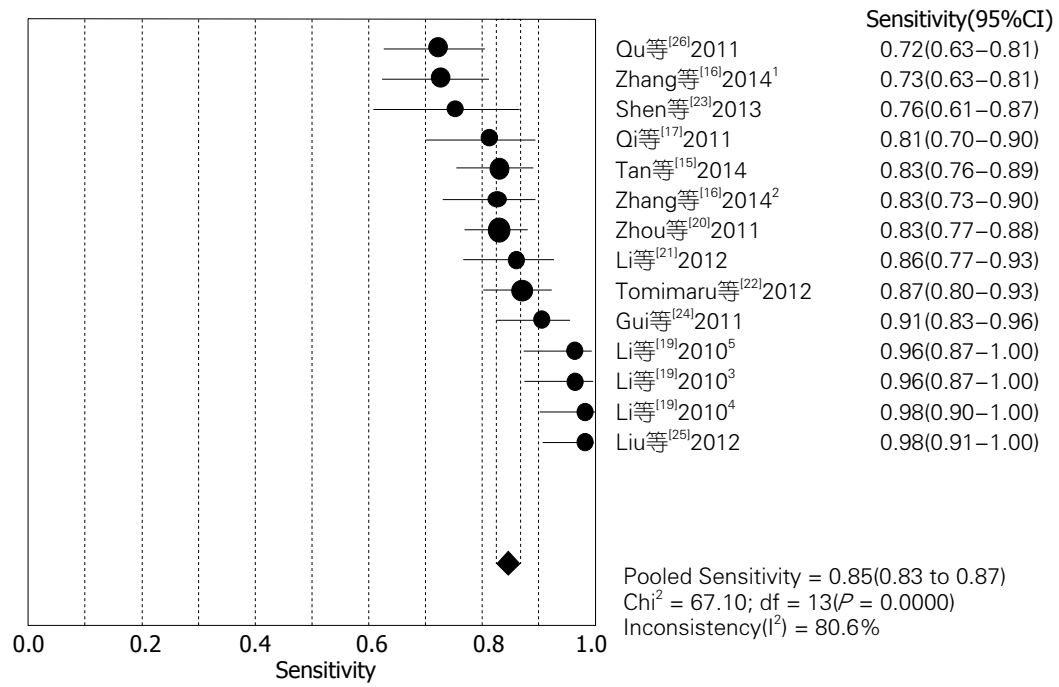


图 2 微小RNA诊断肝细胞癌的灵敏度分析. ¹miR-143; ²miR-215; ³miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ⁴miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ⁵miR-375.

表 2 纳入文献提取2 × 2表

文献	n	真阳性数(n)	假阳性数(n)	假阴性数(n)	真阴性数(n)	灵敏度(%)	特异度(%)
Li等 ^[19] 2010 ¹	513	53	1	2	49	97	99
Li等 ^[19] 2010 ²	513	54	1	1	49	98	99
Li等 ^[19] 2010 ³	513	53	0	2	50	96	100
Gui等 ^[24] 2011	151	86	12	9	44	91	79
Qi等 ^[17] 2011	152	57	6	13	28	82	83
Qu等 ^[26] 2011	283	76	12	29	95	72	89
Zhou等 ^[20] 2011	934	163	4	33	62	83	94
Li等 ^[21] 2012	191	74	11	12	34	86	75
Liu等 ^[25] 2012	212	56	5	1	54	98	92
Tomimaru等 ^[22] 2012	216	110	4	16	46	87	92
Shen等 ^[23] 2013	138	37	5	12	44	76	90
Zhang等 ^[16] 2014 ⁴	340	69	21	26	104	73	83
Zhang等 ^[16] 2014 ⁵	340	76	11	16	114	80	91
Tan等 ^[15] 2014	658	108	10	22	50	83	83

¹miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ²miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ³miR-375; ⁴miR-143; ⁵miR-215.

相同的检测技术情况下(RT-PCR), 筛选出合格的miRNA标志物(训练组), 再以诊断明确的目标疾病(金标准)或健康对照者的标本对这些标志物进行诊断效能的验证, 从整体设计和技术而言, 是满足诊断性实验的基本要求的. 但在这个过程中有两个方面易产生异质性, 一是疾病谱的构成; 另一个是标本类型的选择. 因为

实验目的不同, 可能疾病谱的构成有差异, Li等^[19]、Zhou等^[20]、Li等^[21]、Qi等^[17]所采用的疾病标本均是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的HCC标本, 而其余文献均没有阐明HCC的相关性; Zhou等^[20]、Tomimaru等^[22]和Shen等^[23]采用的是血浆标本, 而剩余9篇文献皆采用的是血清标本, 以上两点对miRNA的筛

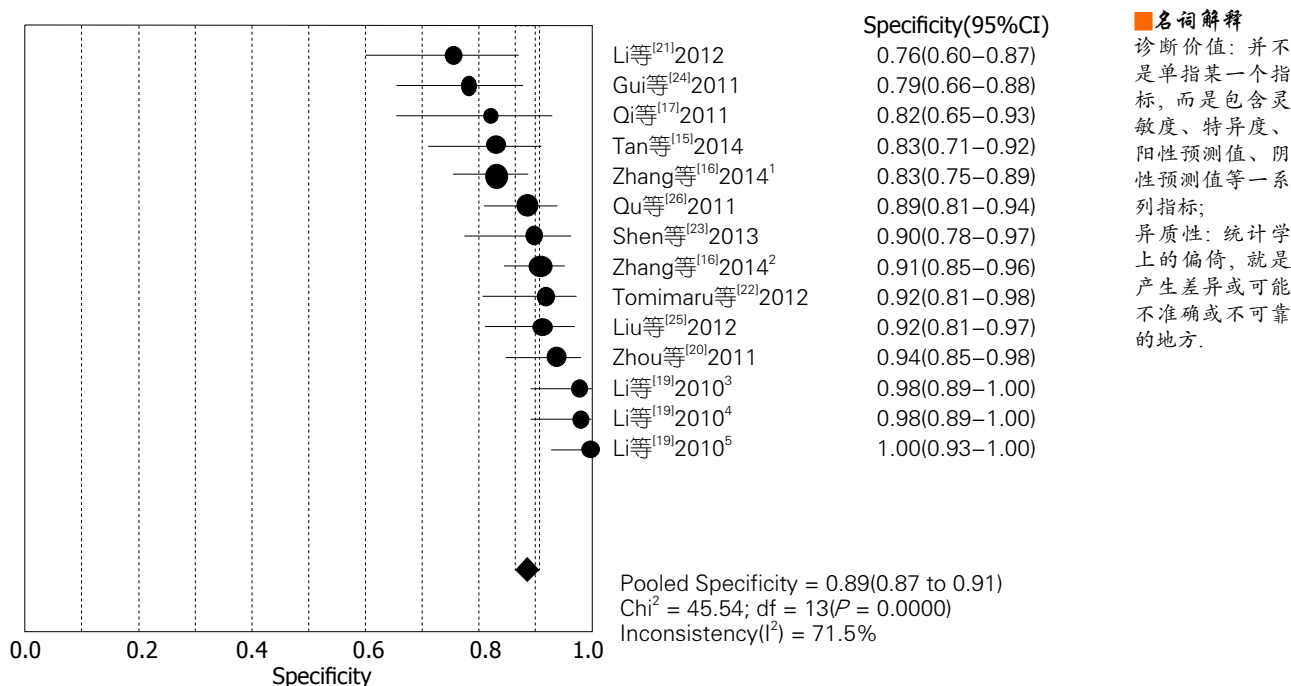


图3 微小RNA诊断肝细胞癌的特异度分析. ¹miR-143; ²miR-215; ³miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ⁴miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ⁵miR-375.

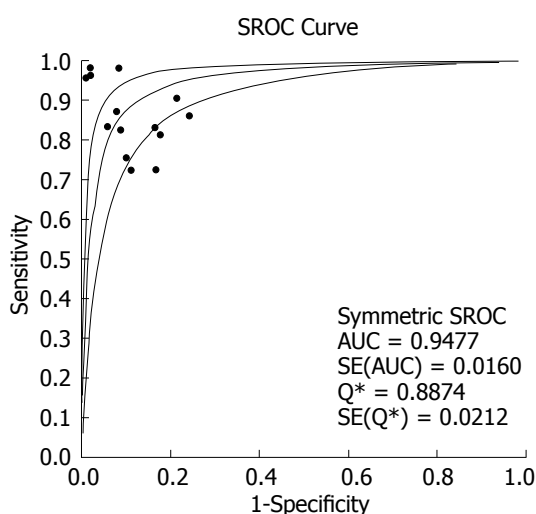


图4 微小RNA诊断肝细胞癌的综合受试者工作曲线及曲线下面积分析.

选可能存在一定影响,这在Meta分析中是异质性的来源.

基于疾病谱组成和样本类型的不同,miRNA的类型也有所不同.具体体现在单个RNA的诊断和多个RNA组合联合诊断的效能表现.以单个RNA为例,Gui等^[24](miR-885-5p)、Liu等^[25](miR-122)、Qu等^[26](miR-16)、Qi等^[17](miR-122)、Li等^[21](miR-18a)、Tomimaru等^[22](miR-21)、Shen等^[23](miR-483-5p)和Zhang等^[16](miR-143和miR-215)均不相同、诊断界值

(cut-off值)也不相同,这对后面系统评价时的数据分析有很大的影响,所以我们在数据处理时,主要以各诊断效能的范围呈现为主,合并效应只是作为参考.已知同一个疾病,可能表达多种不同的miRNAs,相同的miRNA也会出现在不同的疾病种类中.如miR-21,在Tomimaru等^[22]的文献中,他作为HCC的诊断标志物,灵敏度和特异度分别达87%和92%,是一个相对较理想的标志物.另有多篇文献报道miR-21可作为肺癌、结肠癌等癌症诊断标志物,Shen等^[23]miR-21诊断各种癌症的文献做了一篇系统评价,通过对4684例癌症患者及3108例健康对照的比较,得到miR-21诊断癌症的综合灵敏度和特异度分别为78%和83%.可见,虽然miRNA的表达病变特异,但在不同疾病中的表达有高低之分,作为诊断标志物,在追求较高灵敏度的同时更需考虑特异度的问题,从实际研究来看,多种miRNA联合甚至联合其他的生物标志物优于单纯靠某一种标志物作为诊断手段.

对纳入文献进行文献治疗评估后,提取数据进行Meta分析,得到灵敏度范围为72%–98%,特异度范围为76%–100%,绘制的SROC曲线,曲线下面积为0.9477;阳性似然比范围为3.52–97.45,合并后为7.20,其95%CI为5.13–10.12;阴性似然比范围为0.02–0.57,合并

■ 同行评价

本文在HCC的早期诊断评价中有较高的价值, 本文从文献筛选、评估、纳入、排除等各个环节均提供了较为充足且有意义信息, 具有一定的创新性。

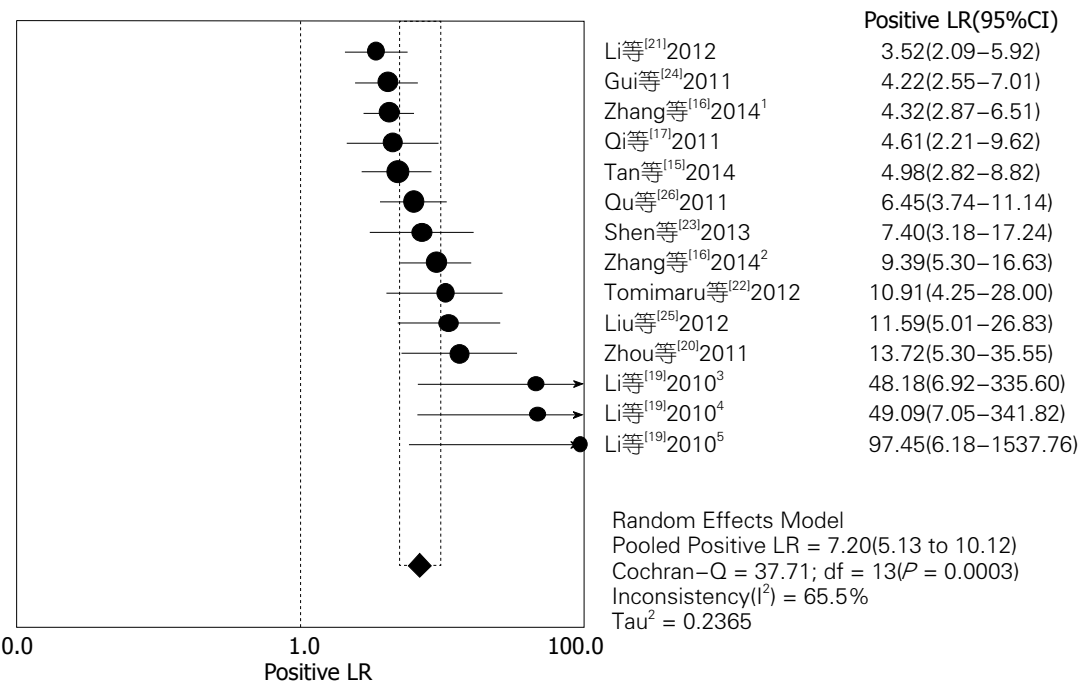


图 5 微小RNA诊断肝细胞癌的阳性预测值分析. ¹miR-143; ²miR-215; ³miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ⁴miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ⁵miR-375.

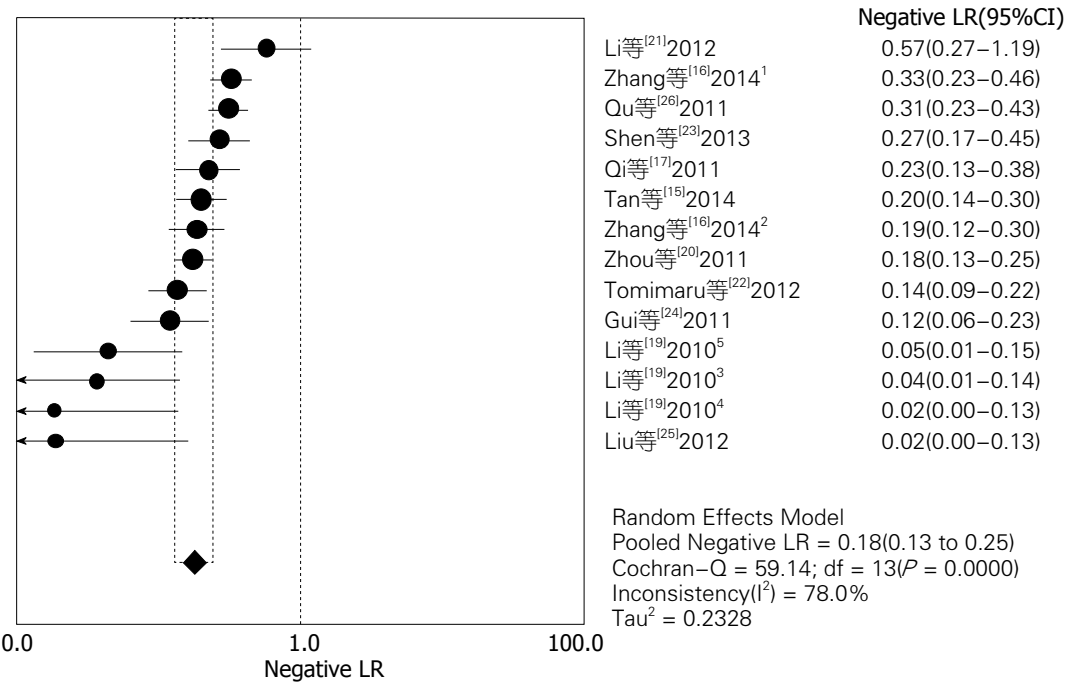


图 6 微小RNA诊断肝细胞癌的阴性预测值分析. ¹miR-143; ²miR-215; ³miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ⁴miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ⁵miR-375.

后为0.18, 其95%CI为0.13-0.25; 诊断优势比范围为13.14-2646.00, 合并后为51.09, 其95%CI为28.36-92.03. SROC曲线中用Q值描述SROC曲线接近图形左上角的程度, 作为诊断试验效能综合测量的评价的又一指标, Q值越大, 诊断试验准确性越好^[27]. 本研究分析结果显示曲线

下面积为0.9477, Q值为0.8874, 综合其他诊断效能的结果判断, miRNA是诊断HCC较好的生物标志物.

4 参考文献

1 Imamura K, Akimitsu N. Long Non-Coding

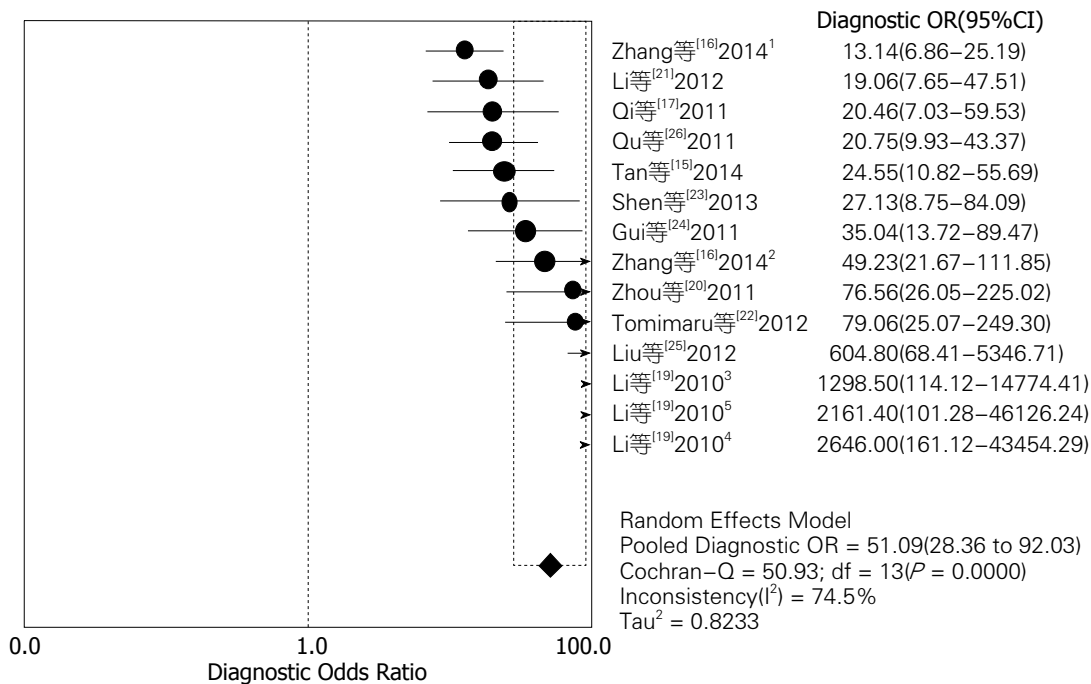


图 7 微小RNA诊断肝细胞癌的诊断优势比分析. ¹miR-143; ²miR-215; ³miRNA组合: miR-23b、miR-423、miR-375、miR-23a、miR-342-3p; ⁴miRNA组合: miR-375、miR-25、et-7f; ⁵miR-375.

- 1 RNAs Involved in Immune Responses. *Front Immunol* 2014; 5: 573 [PMID: 25431574 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00573]
- 2 Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Annu Rev Med* 2009; 60: 167-179 [PMID: 19630570 DOI: 10.1146/annurev.med.59.053006.104707]
- 3 Korhan P, Erdal E, Atabey N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1304-1312 [PMID: 25058462 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.142]
- 4 Ni F, Zhao H, Cui H, Wu Z, Chen L, Hu Z, Guo C, Liu Y, Chen Z, Wang X, Chen D, Wei H, Wang S. MicroRNA-362-5p promotes tumor growth and metastasis by targeting CYLD in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 356: 809-818 [PMID: 25449782 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.041]
- 5 Usó M, Jantus-Lewintre E, Sirera R, Bremnes RM, Camps C. miRNA detection methods and clinical implications in lung cancer. *Future Oncol* 2014; 10: 2279-2292 [PMID: 25471039 DOI: 10.2217/fon.14.93]
- 6 Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, Roz L, Conte D, Grassi M, Sverzellati N, Marchiano A, Negri E, La Vecchia C, Pastorino U. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 768-773 [PMID: 24419137 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4357]
- 7 Langhe R, Norris L, Saadeh FA, Blackshields G, Varley R, Harrison A, Gleeson N, Spillane C, Martin C, O'Donnell DM, D'Arcy T, O'Leary J, O'Toole S. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease. *Cancer Lett* 2015; 356: 628-636 [PMID: 25451316 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.010]
- 8 Wang L, Zhu MJ, Ren AM, Wu HF, Han WM, Tan RY, Tu RQ. A ten-microRNA signature identified from a genome-wide microRNA expression profiling in human epithelial ovarian cancer. *PLoS One* 2014; 9: e96472 [PMID: 24816756 DOI: 10.1371/journal.pone.0096472]
- 9 Ruan J, Liu X, Xiong X, Zhang C, Li J, Zheng H, Huang C, Shi Q, Weng Y. miR-107 promotes the erythroid differentiation of leukemia cells via the downregulation of Cacna2d1. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1334-1339 [PMID: 25373460 DOI: 10.3892/mmr.2014.2865]
- 10 Kaymaz BT, Cetintas VB, Aktan C, Kosova B. MicroRNA-520a-5p displays a therapeutic effect upon chronic myelogenous leukemia cells by targeting STAT3 and enhances the anticarcinogenic role of capsaicin. *Tumour Biol* 2014; 35: 8733-8742 [PMID: 24870597 DOI: 10.1007/s13277-014-2138-z]
- 11 Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15955-15964 [PMID: 25473149 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.15955]
- 12 Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 513-523 [PMID: 16542288 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00467.x]
- 13 Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 235-251, vi [PMID: 15831271 DOI: 10.1016/j.cld.2004.12.006]
- 14 Yang N, Ekanem NR, Sakyi CA, Ray SD. Hepatocellular carcinoma and microRNA: new perspectives on therapeutics and diagnostics. *Adv*

- Drug Deliv Rev* 2015; 81: 62-74 [PMID: 25450260 DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.029]
- 15 Tan Y, Ge G, Pan T, Wen D, Chen L, Yu X, Zhou X, Gan J. A serum microRNA panel as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma related with hepatitis B virus. *PLoS One* 2014; 9: e107986 [PMID: 25238238 DOI: 10.1371/journal.pone.0107986]
- 16 Zhang ZQ, Meng H, Wang N, Liang LN, Liu LN, Lu SM, Luan Y. Serum microRNA 143 and microRNA 215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Diagn Pathol* 2014; 9: 135 [PMID: 24993656 DOI: 10.1186/1746-1596-9-135]
- 17 Qi P, Cheng SQ, Wang H, Li N, Chen YF, Gao CF. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2011; 6: e28486 [PMID: 22174818 DOI: 10.1371/journal.pone.0028486]
- 18 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960 DOI: 10.1186/1471-2288-3-25]
- 19 Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, Chen X, Liu FY, Zhang JF, Shen HB, Zhang CY, Zen K. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807 [PMID: 21098710 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1001]
- 20 Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, Wang JF, Zhang Z, Lu S, Huang X, Wang Z, Qiu S, Wang X, Yang G, Sun H, Tang Z, Wu Y, Zhu H, Fan J. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4781-4788 [PMID: 22105822 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2697]
- 21 Li L, Guo Z, Wang J, Mao Y, Gao Q. Serum miR-18a: a potential marker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma screening. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2910-2916 [PMID: 22865399 DOI: 10.1007/s10620-012-2317-y]
- 22 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-175 [PMID: 21749846 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.026]
- 23 Shen J, Wang A, Wang Q, Gurvich I, Siegel AB, Remotti H, Santella RM. Exploration of genome-wide circulating microRNA in hepatocellular carcinoma: MiR-483-5p as a potential biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2364-2373 [PMID: 24127413 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0237]
- 24 Gui J, Tian Y, Wen X, Zhang W, Zhang P, Gao J, Run W, Tian L, Jia X, Gao Y. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as a potential marker for detecting liver pathologies. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 183-193 [PMID: 20815808 DOI: 10.1042/CS20100297]
- 25 Liu AM, Yao TJ, Wang W, Wong KF, Lee NP, Fan ST, Poon RT, Gao C, Luk JM. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000825 [PMID: 22403344 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000825]
- 26 Qu KZ, Zhang K, Li H, Afdhal NH, Albitar M. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 355-360 [PMID: 21278583 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f18ac2]
- 27 Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 16-20 [PMID: 15620907 DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2004.09.040]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响

孙 伟, 李忱瑞

孙伟, 李忱瑞, 中国医学科学院, 北京协和医学院肿瘤医院介入病房 北京市 100021

孙伟, 主治医师, 主要从事介入放射学的研究。

作者贡献分布: 此文主要由孙伟完成; 研究过程由孙伟与李忱瑞操作完成; 试剂提供与数据分析由孙伟与李忱瑞完成。

通讯作者: 李忱瑞, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 中国医学科学院, 北京协和医学院肿瘤医院介入病房, lcr0009@163.com

电话: 010-87788502

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-18

Effect of liver function Child-Pugh grade on prognosis in huge hepatocellular carcinoma after TACE therapy

Wei Sun, Chen-Rui Li

Wei Sun, Chen-Rui Li, Department of Interventional Ward, Cancer Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Correspondence to: Chen-Rui Li, Chief Physician, Department of Interventional Ward, Cancer Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, 17 Panjiayuan South Lane, Chaoyang District, Beijing 100021, China. lcr0009@163.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To assess the impact of different liver function Child-Pugh classifications on prognosis in massive unicellular carcinoma after transcatheter arterial channelization (TACE) therapy.

METHODS: The clinical data for 108 massive hepatocellular carcinoma patients who underwent TACE therapy from January 2011 to

January 2013 at Beijing Union Medical College Hospital for Cancer were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups based on preoperative Child-Pugh classification: A ($n = 90$) and B ($n = 18$). All patients were followed for a period of 18 months, and survival was analyzed.

RESULTS: Postoperative survival rates at 3, 6, 12, and 18 mo for the Child-Pugh A group patients were 87.77%, 68.88%, 22.22%, and 13.33%, respectively, significantly higher than those for the Child-Pugh B group (72.22%, 44.44%, 16.66%, and 5.55%; $P < 0.05$). The average survival time of the 108 patients was $6.51 \text{ mo} \pm 0.82 \text{ mo}$, and median survival was 7.45 mo. The average survival time of patients in the Child-Pugh A group was $7.74 \text{ mo} \pm 0.85 \text{ mo}$, and median survival was 8.06 mo. The average survival time of patients in the Child-Pugh B group was $4.57 \text{ mo} \pm 1.78 \text{ mo}$, and median survival was 5.74 mo. Both average survival time and median survival were significantly longer in the Child-Pugh A group than in the Child-Pugh B group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Patients with Child-Pugh A liver function can more greatly benefit from TACE therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Child-Pugh classification; Massive hepatocellular carcinoma; TACE

Sun W, Li CR. Effect of liver function Child-Pugh grade on prognosis in huge hepatocellular carcinoma

■背景资料

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemotherapeutic embolization, TACE)是临床中治疗巨块型肝癌的常见手术,在临床中也具有较高的应用价值,但是不同Child-Pugh分级对其治疗预后的影响成为医师们关注的重点。

■同行评议者

禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

■ 研究前沿

本研究中对不同Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响进行探究, 就不同Child-Pugh分级患者的预后进行分析, 了解其对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响。

after TACE therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(8): 1323-1327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1323>

摘要

目的: 探究不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗预后的影响。

方法: 回顾性分析2011-01/2013-01北京协和医学院肿瘤医院接受的经TACE治疗的巨块型肝癌患者的临床资料。术前将108例患者根据Child-Pugh分级分为Child-Pugh A组和Child-Pugh B组, Child-Pugh A组有90例, Child-Pugh B组有18例。对两组患者进行为期18 mo的随访, 并对两组患者进行相关性生存分析。

结果: 术后3、6、12、18 mo Child-Pugh A组患者的生存率分别为87.77%、68.88%、22.22%、13.33%, Child-Pugh B组的生存率分别为72.22%、44.44%、16.66%、5.55%。比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。108例患者的平均生存期为 $6.51\text{ mo}\pm 0.82\text{ mo}$, 中位生存期为7.45 mo。Child-Pugh A组患者的平均生存期为 $7.74\text{ mo}\pm 0.85\text{ mo}$, 中位生存期为8.06 mo, Child-Pugh B组患者的平均生存期为 $4.57\text{ mo}\pm 1.78\text{ mo}$, 中位生存期为5.74 mo。比较Child-Pugh A组与Child-Pugh B组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: Child-Pugh A级患者较Child-Pugh B级患者更能够从TACE治疗中获益。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝功能Child-Pugh分级; 巨块型肝癌; 经导管肝动脉化疗栓塞

核心提示: 临床中Child-Pugh A级患者较Child-Pugh B级患者更能够从经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗中获益, 对TACE治疗的耐受能力较强, 生存期较长。

孙伟, 李忱瑞. 不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1323-1327 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1323.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1323>

0 引言

原发性肝癌是常见的消化系恶性肿瘤, 发病率约为恶性肿瘤中第5位。其中巨块型肝癌具有较高的恶性程度, 且预后情况不良, 平均生存期约为6 mo^[1]。临床多采用手术切除进行治疗, 但是手术切除治疗的术后复发率较高, 目前经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)被认为是治疗巨块型肝癌最有效的方法之一。但是TACE会造成患者不同程度的肝功能损害, 患者术前的肝功能储备情况对于TACE治疗后患者病情的恢复也具有重要意义^[2]。因此本文回顾性分析2011-01/2013-01北京协和医学院肿瘤医院接受的经TACE治疗的巨块型肝癌患者的临床资料, 对不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响进行了探究。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2011-01/2013-01北京协和医学院肿瘤医院接受的经TACE治疗的巨块型肝癌患者的临床资料。其中男72例, 女36例。年龄为42-68岁, 平均年龄为 $50.4\text{岁}\pm 5.8\text{岁}$ 。根据Child-Pugh评分系统对肝脏功能进行分级, A级患者90例占83.33%, B级患者18例占16.67%。Child-Pugh A组与Child-Pugh B组间一般资料差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。两组患者的一般资料如表1。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)全部病例经CT或MR检查发现肝内病灶, 通过穿刺活检或临床和实验室诊断为肝癌; (2)无肺转移及其他肝外转移; (3)治疗前检查无介入手术禁忌证; (4)患者过去未做过TACE治疗; (5)肝功能Child-Pugh分级为A级或B级, 无腹水、出血、肿瘤数目不超过3个; (6)全部完成所需治疗后复查, 初次治疗后18 mo随访结束。

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)肝功能Child-Pugh C级、门静脉主干癌栓患者; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者。

1.2.3 手术: 采用seldinger技术、经股动脉插管了解患者的肿瘤部位、肿瘤大小、供血情况。了解患者基本情况后推注化疗药物和碘油。化疗药物主要为阿霉素、表阿霉素、奥沙利铂等, 部分还加用氟尿嘧啶, 之后再注入超液化

■ 相关报道

临床中对于TACE治疗巨块型肝癌的临床治疗效果已经有较多的报道, 而本研究重点对不同Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响进行分析。

表 1 两组患者术前一般资料

分组	年龄(岁)	性别(n)		肿瘤最大直径 (cm)	AFP(ng/mL)	乙型肝炎(n)	
		男	女			阳性	阴性
Child-Pugh A组	62.1 ± 9.1	62	28	13.74 ± 2.55	513.28 ± 424.71	59	31
Child-Pugh B组	58.7 ± 9.8	10	8	13.32 ± 2.36	674.31 ± 485.91	16	2
χ^2/t 值	1.602	2.964		1.819	1.741	2.184	
P值	0.087	0.063		0.067	0.078	0.074	

AFP: 甲胎蛋白.

创新盘点

TACE治疗巨块型肝癌的预后一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述不同Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响, 以期找到能够从TACE治疗中获益最多的Child-Pugh分级患者.

表 2 两组患者的术后随访生存率 n(%)

分组	n	3 mo	6 mo	12 mo	18 mo
Child-Pugh A组	90	79(87.77)	62(68.88)	20(22.22)	12(13.33)
Child-Pugh B组	18	13(72.22)	8(44.44)	3(16.66)	1(5.55)
χ^2 值		5.946			
P值		0.021			

表 3 两组患者的生存期 (mo)

分组	n	平均生存期	中位生存期
Child-Pugh A+Child-Pugh B组	108	6.51 ± 0.82	7.45
Child-Pugh A组	90	7.74 ± 0.85	8.06
Child-Pugh B组	18	4.57 ± 1.78	5.74
t值		2.281	2.419
P值		0.029	0.018

碘油, 具体用量必须根据患者供血情况、肿瘤大小、肝功能情况、患者体表面积确定, 必要时可以加用明胶海绵颗粒或KMG微球栓塞. 若患者术前诊断为肝硬化较重或肝功能较差, 应当只进行栓塞治疗.

1.2.4 术后随访: 所有患者均经TACE治疗, 治疗后均进行定期随访. 4-6 wk的患者进行肝功能复查、CT增强扫描、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查. 根据患者的MRI或CT上肿瘤的残存和复发情况、患者AFP变化情况、肝功能的储备情况, 决定是否对患者进行再次TACE治疗. 随访到患者死亡或末次随访日期为止.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用 χ^2 检验. 计量结果用mean ± SD表示, 采用独立样本t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的术后随访生存率 研究结果显示, 术后3、6、12、18 mo Child-Pugh A组患者的生存率分别为87.77%、68.88%、22.22%、13.33%, Child-Pugh B组的生存率分别为72.22%、44.44%、16.66%、5.55%. 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.2 两组患者的生存期 研究结果显示, 108例患者的平均生存期为6.51 mo ± 0.82 mo, 中位生存期为7.45 mo. Child-Pugh A组患者的平均生存期为7.74 mo ± 0.85 mo, 中位生存期为8.06 mo, Child-Pugh B组患者的平均生存期为4.57 mo ± 1.78 mo, 中位生存期为5.74 mo. 比较Child-Pugh A组与Child-Pugh B组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

巨块型肝癌的早期症状较隐匿, 大多数的肝癌患者在就诊时就已经是中晚期. 目前治疗巨块

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明不同Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

■名词解释

Seldinger术: 一种血管穿刺技术, 一般可以分为经典Seldinger术和Seldinger术改良法。目前临床多采用Seldinger术改良法, 笔统称为Seldinger术, 具体方法为: 使用不带针芯的穿刺针直接经皮穿刺血管, 当穿刺针穿破血管前壁进入血管内时, 就会见到血液从针尾喷出, 此时引入导丝导管即可。

型肝癌的主要手段是以手术为主的综合治疗^[3]。但慢性肝病的背景、多数合并血管的侵犯和肝内散播等特点导致其手术切除难度大、手术切除率低且手术危险性高^[4]。临床上常用TACE术治疗中晚期巨块型肝癌患者, 他是通过将导管有选择性的置于肿瘤的供血血管中^[5], 然后注入化疗药物后使用碘油对肝癌靶血管进行栓塞阻断, 从而促使肝癌细胞坏死, 达到抑制肿瘤生长的目的^[6]。而Child-Pugh分级是一种评价肝功能的重要方法, 他能够将患者的血清胆红素、凝血酶原时间、有无腹水、白蛋白含量、肝性脑病分级等的基础上对患者的肝功能进行综合评价的方式, 分为A、B、C 3级, C级则说明患者肝功能较差, 不能进行TACE手术治疗^[7,8]。

TACE是不能进行手术治疗的肝癌患者的首选治疗方法, 但是化疗药物随着肿瘤的血供而进入瘤体, 不可避免的使化疗药物进入正常肝组织, 对肝细胞造成化学损伤^[9]。同时, TACE对肿瘤血管进行栓塞, 但不能精确的进行栓塞时会造成其周围的正常小血管栓塞, 引起肝功能缺血性损伤, 因而肝功能异常是影响患者经TACE治疗后预后的重要因素^[10,11]。且Child-Pugh分级能够从侧面了解患者的肝功能代偿能力, Child-Pugh分级评分越高, 说明肝功能代偿能力越差, 也就具有较高的手术风险^[12]。本文研究结果显示, 术后3、6、12、18 mo Child-Pugh A组患者的生存率分别为87.77%、68.88%、22.22%、13.33%, Child-Pugh B组的生存率分别为72.22%、44.44%、16.66%、5.55%。比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。Child-Pugh A组患者的生存情况显著优于Child-Pugh B组患者。108例患者的平均生存期为6.51 mo \pm 0.82 mo, 中位生存期为7.45 mo。Child-Pugh A组患者的平均生存期为7.74 mo \pm 0.85 mo, 中位生存期为8.06 mo, Child-Pugh B组患者的平均生存期为4.57 mo \pm 1.78 mo, 中位生存期为5.74 mo。比较Child-Pugh A组与Child-Pugh B组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。Child-Pugh A组患者的平均生存期和中位生存期均显著优于Child-Pugh B组患者。这说明Child-Pugh A级的患者较Child-Pugh B级患者更能够接受多次的TACE治疗, 术后不良反应相对较少, 且疗效较好, 生存期更长^[13]。其次, 随访中对患

者的AFP进行检测, 能够了解患者汇总了的状态, 其次有研究^[14]显示Child-Pugh A级患者术后的AFP较Child-Pugh B级患者的AFP显著下降, 这说明使用TACE治疗能够更好的控制肿瘤, 且疗效较好。对于Child-Pugh分级越低的患者来说, 其肝功能储备越好, 对TACE治疗的耐受能力越强, 因而更能够从TACE中获益, 生存期也较长^[15]。

总之, Child-Pugh A级患者较Child-Pugh B级患者更能够从TACE治疗中获益。

4 参考文献

- 1 Liu H, Hemminki K, Sundquist J, Holleccek B, Katalinic A, Emrich K, Brenner H. Second primary cancers after cancer of unknown primary in Sweden and Germany: efficacy of the modern work-up. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22: 210-214 [PMID: 22960777 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283592c62]
- 2 张成佳, 何仕诚, 滕皋军, 万文, 郭金和, 邓刚, 朱光宇, 李国昭. TACE治疗原发性肝癌对肝功能影响的相关因素分析. *东南大学学报(医学版)* 2013; 32: 18-22
- 3 Giunchi F, Vasuri F, Baldin P, Rosini F, Corti B, D'Errico-Grigioni A. Primary liver sarcomatous carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 249-254 [PMID: 23484778 DOI: 10.1016/j.prp.2013.01.005]
- 4 李征, 米登海, 杨克虎, 曹农, 田金徽, 马彬. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的Meta分析. *中国循证医学杂志* 2012; 12: 672-678
- 5 狄纪君, 郭卫东, 张惠洁, 李海利. TACE联合热疗治疗原发性肝癌的临床观察. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 42-46
- 6 赵广生, 张跃伟, 刘影, 刘松, 孟冉冉, 周军, 唐顺雄, 李闯. 新型明胶海绵微粒TACE治疗原发性肝癌术后致肝脓肿三例及文献复习. *介入放射学杂志* 2013; 22: 415-417
- 7 陈欣, 刘怀平, 刘树业. 肝癌肝硬化患者生化、凝血指标与Child-Pugh分级之间的相关性. *中国老年学杂志* 2013; 33: 4974-4976
- 8 崔红元, 李照, 朱继业. 外科肝癌患者营养状况与肝功能分级和临床结局的相关性分析. *中华临床营养杂志* 2014; 22: 82-86
- 9 尹治清, 李佳睿, 张文雷, 王大伟. 可吸收性明胶海绵颗粒在TACE治疗巨块型肝癌中的应用价值. *中国老年学杂志* 2013; 33: 301-304
- 10 丁以银, 吕维富, 周春泽, 鲁东, 唐文静. 术后预防性肝动脉化疗栓塞对肝癌患者生存的影响及预后相关因素分析. *介入放射学杂志* 2014; 23: 299-302
- 11 熊斌, 阙雪峰, 郑传胜, 冯敢生, 叶天和, 李浩. 肝癌TACE术中医源性肝动脉夹层的临床分析. *介入放射学杂志* 2013; 22: 198-201
- 12 叶迎宾, 郭卫刚, 柴广丽, 章健, 田楠楠, 王晓芳, 黄秀香, 李友生. 肝硬化合并肝癌血氨水平、层粘连蛋白、IV型胶原变化与Child-Pugh分级间的相互关系. *国际检验医学杂志* 2013; 34: 2394-2395, 2397
- 13 朱迎, 董健, 王万里, 王博, 吕毅. 终末期肝病模型评分对评价肝癌患者肝切除围手术期风险的价值. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 165-169

14 龚显恩, 刘娟. 肝硬化合并肝癌患者血清甲胎蛋白、胆碱酯酶、总胆汁酸水平与Child-Pugh分级间的相互关系. 检验医学 2012; 27: 79-80

15 刘纪营, 金洁, 管生, 马南, 李明省, 胡小波, 陈振, 刘朝, 王子博. 肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响. 介入放射学杂志 2013; 22: 247-250

■同行评价
本研究设计合理, 结果科学, 有一定的临床价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

超声造影与增强CT对肝脏转移瘤血供情况价值的对比

任卫平, 俞明华, 徐萍

■背景资料

在治疗前评估肝转移瘤的血供情况对于患者的肝脏转移瘤(liver metastases, LM)外科治疗、血管内介入治疗及预后具有重要意义, 增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT)是高分辨率和高时间分辨率的CT, 是研究肝脏血流的有效方法, 但因其是非连续的、非动态的扫描, 尚不能记录到注入造影剂后病灶的连续变化情况, 亦不能区别LM的肝动脉、门静脉血供的有无及多少。近年来, 随着增强超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)技术的发展, 临床上CEUS逐渐被应用于评价LM血供情况。然而作为一种评价LM血供的新兴技术, 其在临床应用过程中的价值及缺陷研究甚少。

■同行评议者

程树群, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

任卫平, 俞明华, 徐萍, 宁波市鄞州三院超声科 浙江省宁波市 315191

任卫平, 主治医师, 主要从事腹部超声的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、数据分析、论文写作由任卫平完成; 俞明华提供试剂; 研究过程由徐萍完成。

通讯作者: 任卫平, 主治医师, 315191, 宁波市鄞州区人民南路18号, 宁波市鄞州三院超声科, 260817687@qq.com

电话: 0574-88098993

收稿日期: 2014-12-17 修回日期: 2015-01-08

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Contrast-enhanced ultrasonography vs contrast-enhanced computed tomography for assessing blood supply of liver metastases

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Ren, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital, 18 Renmin South Road, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China. 260817687@qq.com

Received: 2014-12-17 Revised: 2015-01-08

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To compare the value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) vs contrast-enhanced computed tomography (CECT) in assessing the blood supply of liver metastases (LM).

METHODS: Fifty-five patients with LM (70 nodules) who underwent both CEUS and CECT were included. The degree of enhancement in arterial phase, the appearance of vasa vasorum

and the classification of the blood supply around the nodule were compared between CEUS and CECT.

RESULTS: The degree of enhancement in arterial phase was more significant for CEUS than for CECT (1: 59% vs 5%; 0: 41% vs 62%; -1: 0% vs 33%) ($P < 0.05$). The appearance of vasa vasorum around the nodule was significantly more frequent for CEUS than for CECT (54% vs 34%, $\chi^2 = 5.674$, $P = 0.017$). The rate of abundant blood supply was 70% for CEUS, significantly higher than that for CECT (30%; $\chi^2 = 19.330$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: CEUS is better than CECT in evaluation of blood supply of LM.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasonography; Liver metastases; Contrast-enhanced computed tomography

Ren WP, Yu MH, Xu P. Contrast-enhanced ultrasonography vs contrast-enhanced computed tomography for assessing blood supply of liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1328-1332 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1328>

摘要

目的: 以增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT)作对比探讨超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)在评价肝脏转移瘤(liver metastases, LM)血供方面的价值。

方法: 研究宁波市鄞州三院55例LM患者(70个病灶)同时采用CECT和CEUS检查, 对比分析二者分别在扫描动脉期强化程度的分级、病灶周边滋养血管的出现和病灶血供程度的分类的差异。

结果: CEUS在对扫描动脉期强化程度上较CECT更为敏感(1级: 59% vs 5%; 0级: 41% vs 62%; -1级: 0% vs 33%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CEUS动脉期病灶周边滋养血管54%, 而CECT为34%, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.674, P = 0.017$)。CEUS对动脉期病灶血供程度的分类显示富血供LM所占比率为70%, 而CECT为33%, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 19.330, P = 0.000$)。

结论: CEUS在评价LM血供方面优于CECT, 具有一定的临床应用价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 超声造影; 肝脏转移瘤; 增强CT

核心提示: 超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)能够实时地反映出病灶不同时期血供的变化特点, 以在临床上评价肝脏转移瘤(liver metastases, LM)血供情况。相比增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT), 对滋养血管的有无、血供的强弱程度的鉴别率更高。本文章研究结果显示, CEUS对LM动脉期强化程度分级、滋养血管的有无、血供程度的分类方面与CECT比较, 做了详细的研究, 结果显示均有显著的提高。与之前研究相符合, CECT在判断血供方面具有优越性。

任卫平, 俞明华, 徐萍. 超声造影与增强CT对肝脏转移瘤血供情况价值的对比. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1328-1332
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1328.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1328>

0 引言

肝脏是恶性肿瘤血源性转移最常见的器官之一, 研究^[1-3]表明, 肺癌、乳腺癌、消化系统癌等器官可作为肝脏转移的原发灶, 约有30%-50%可以通过血液转移至肝脏, 其病理学特征及血供表现因原发灶的不同而不同。肝转移瘤(liver metastases, LM)的血供情况对于治疗效果具有重要的影响, 因此在治疗前评估LM的血供情况对于患者的LM外科治疗、

血管内介入治疗及预后具有重要意义^[4,5]。目前, 对于LM的血供的评估主要有以下几种方法: 增强CT扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、增强超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)等^[2,6,7]。尽管上述方法能够在一定程度上有效地判断LM的血供, 但仍然存在缺陷。CECT扫描是高密度分辨率和高时间分辨率的CT, 是研究肝脏血流的有效方法, 但因其是非连续的、非动态的扫描, 尚不能记录到注入造影剂后病灶的连续变化情况, 亦不能区别LM的肝动脉、门静脉血供的有无及多少^[1,8]。DSA是介入治疗中研究肿瘤血供的常用方法, 但DSA因其有创性且为间接造影, 对动脉血供分析较容易, 但因其密度分辨率较低而不能清晰的提供LM门静脉血供情况^[9,10]。MRI能在较短时间内对肝脏进行多次扫描, 亦是LM血供研究的有效方法之一, 但因其不是动态性扫描不能记录病灶的连续变化情况^[11]。近年来, 随着CEUS技术的发展, 临床上CEUS逐渐被应用于评价LM血供情况。然而作为一种评价LM血供的新兴技术, 其在临床应用过程中的价值及缺陷研究甚少。因此本研究回顾LM患者分别应用CEUS和CECT技术观察LM血供情况, 并经对比分析CEUS在评价LM血供情况上的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2010-01/2014-01在宁波市鄞州三院接受CEUS检查的LM患者, 其中同时接受CECT检查的LM患者55例(男26例, 女29例), 共发现70个病灶。在55例LM患者中原发灶来自于肺癌20例, 乳腺癌12例, 胰腺癌5例, 直肠癌4例, 其他器官恶性肿瘤14例。所有入选的LM患者中男26例, 女29例, 年龄27-78岁, 平均58.3岁±4.7岁, 平均身高167.4 cm±9.3 cm, 平均体质量5.6 kg±6.7 kg, 平均病灶直径3.4 cm±0.4 cm。所用彩色超声诊断仪型号为西门子Sequoia-512, 凸阵探头; 所用CT扫描机为飞利浦Brilliance16排螺旋CT扫描机。

1.2 方法 用5 mL生理盐水将造影剂SonoVue溶解, 启用CEUS全面检查肝脏, 寻找造影目标, 观察结节大小、位置, 记录其形态、边界及血

■ 研究前沿

随着CEUS技术的发展, 临床上CEUS逐渐被应用于评价LM血供情况。然而作为一种评价LM血供的新兴技术, 其在临床应用过程中的价值及缺陷研究甚少。

■ 相关报道

研究表明, CEUS显示乏血供肝转移瘤动脉期血供情况优于CT增强扫描; 对于CT增强扫描怀疑为乏血供肝转移瘤患者, 尤其是单发转移瘤, CEUS检查对临床诊断和治疗有很大帮助。

应用要点

本文的研究提示了CEUS在临床应用中可以较为准确的诊断LM的血供, 可以应用于临床实践中。

供情况。

对肝脏进行扫描, 发现结节后再行增强扫描。静脉注射造影剂碘海醇(80-100 mL)25 s后, 行第一期扫描(动脉扫描), 60 s行第二期扫描(门脉扫描), 150 s行第三期扫描(平衡器扫描)并记录各期资料。

根据卫生部发布的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[12]进行强化程度分级: 根据CEUS和CECT扫描动脉期肝脏病灶的强化类型, 将病灶强化程度分级, 1级: 病灶整体均匀强化; 0级: 病灶整体不均匀强化或者边缘强化; -1级: 点状强化或者无强化^[13]。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间数据比较用t检验, 计数资料组间比较应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CECT与CEUS扫描动脉期强化程度分级比较 CECT扫描动脉期, 强化程度为1级的有4个病灶(5%), 0级的有43个病灶(62%), -1级的有23个病灶(33%); CEUS扫描动脉期强化结果显示, 强化程度为1级的有41个病灶(59%), 0级的有29个病灶(41%), -1级的有0个病灶(0%)。组间分别进行 χ^2 检验比较差异性, 统计结果显示CECT和CEUS在1级与0级、1级与-1级、0级与-1级组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 29.774, 52.777, 13.334; P = 0.000, 0.000, 0.000$)。

2.2 滋养血管的出现 采用CECT方法检出滋养血管的病灶有24例(34%), 而CEUS方法检查出滋养血管的病灶有38例(54%), 二者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 血供丰富程度的分类 CECT和CEUS动脉期病灶血供程度的分类结果所示, CECT方法检查出富血供肿瘤23例(33%), 乏血供肿瘤47例(67%), 而CEUS方法检查出富血供肿瘤49例(70%), 乏血供肿瘤21例(30%)。二者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 19.330, P<0.05$)。

3 讨论

肝脏是最常见的恶性肿瘤转移部位之一, 在西方国家转移性肝癌远的发生率远高于原发性肝癌, 是原发性肝癌的20倍^[9,14]。目前, 临床上对于LM的治疗方法有多种, 包括单纯肝动脉途径和肝动脉、门静脉双重途径来进行介入治疗^[15]。而LM的血供来源对于选择正确的介

入治疗方式和制定合理的治疗方案上具有重要意义。目前临床上对于LM血供的检查方法如前言所述, 有CECT、DSA、MRI和CEUS等, CECT、DSA和MRI在一定程度上是检查LM血供的有效方法, 但都存在其缺陷性。随着超声技术的发展与应用, CEUS作为一种评价病灶微循环和组织血流的新技术, 能够实时地反映出病灶不同时期血供的变化特点^[16,17]。但其在临床应用过程中的效果及缺陷研究甚少, 因此本研究以CECT技术作对比, 探讨CEUS技术在评价LM血供方面的临床应用价值。

本研究结果显示, 在55例LM患者70个病灶中, CECT扫描动脉期47个病灶(67%)出现不同程度的强化(包括1级4个病灶和0级43个病灶), 23个病灶(33%)未出现强化。而CEUS扫描动脉期均出现强化, 其中1级41个病灶(59%), 0级29个病灶(41%)。CECT和CEUS在扫描动脉期出现强化程度不同级别上, 分别具有统计学差异($P<0.05$)。差异产生的原因可能为: (1)CEUS是实时观察病灶内部变化情况, 对整个增强期间进行连续评估, 而CECT则是在间断的不同时间点进行, 因此很可能捕捉不到; (2)CEUS和CECT造影剂不同: CEUS造影剂性质稳定, 仅存在于血管内而不会渗漏到血管外, 而CECT所用的对比剂可渗透到周围组织, 直至渗透达到平衡后, 病灶才开始出现强化^[18,19]。基于以上两点分析, 我们认为CEUS在分析动脉期强化程度方面敏感度高于CECT。

对于LM血供的研究结果显示, CECT对于动脉期病灶周边滋养血管的检出率为34%, 而CEUS的检出率为54%, 二者相比具有统计学差异($P<0.05$)。CECT检出富血供LM所占比率为33%, 乏血供LM比率为67%, 而CEUS检出富血供LM所占比率为70%, 乏血供LM比率为30%, 二者相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。此差异产生的原因与对动脉期扫描出现强化程度的不同类似, 可能是由于: (1)CEUS为实时动态扫描, 并且具有较高的清晰度, 而CECT则是在造影剂注入一定时间后再进行扫描, 病灶的瞬间增强很可能被错过; (2)CECT所用的造影剂会渗透到组织间隙, 但由于动脉期造影剂瞬间高灌注的特性, 当肿瘤达到高增强时造影剂还尚未渗透到组织间隙, 因此CECT尚不能捕捉到组织间隙的造影剂所反馈的信息^[20,21]。因此我们认为, CEUS在检查LM血供方面要优

于CECT. 以往研究显示, 大多数LM为乏血供肿瘤, 而我们采用CEUS新技术表明LM中富血供肿瘤所占比例比乏血供肿瘤要高. 正确的判断肿瘤的富血供具有重要意义, 因为富血供肿瘤预后较差, 早期发现富血供肿瘤以便及时采取治疗措施; 另外, 正确的判断富血供以便采取相应的介入治疗, 从而延缓病程的进展^[22].

尽管CEUS具有上述优点, 但其仍然存在一定的缺陷. 首先CEUS一次注药只能观察一个病灶或者与其相邻的2、3个病灶的强化; 其次CEUS对于位置较深的、小的病灶强化程度观察尚不准确^[23].

总之, CEUS方法在检查LM的血供方面效果优于CECT方法, 具有一定的临床应用价值, 鉴于CEUS所存在的缺陷, 我们建议临床上应该针对患者的实际情况而正确选择CEUS应用于临床检查. 由于本实验例数较少, 仍需要进一步扩大样本量进行更深入的研究来验证本研究结果.

4 参考文献

- Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, Bernieri MG, Redler A, Catalano C, D'Ambrosio F. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9998-10007 [PMID: 25110428 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9998]
- Ruan L, Wang S, Zhang J, Ai H, Zhao Q, Yang J, Wei W. Doppler perfusion index and contrast-enhanced ultrasound in patients with colorectal cancer liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 37-41 [PMID: 24895790]
- Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay Av, Dietrich CF, Strunk H, Kratzer W, Schuler A. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med* 2009; 30: 383-389 [PMID: 19688670 DOI: 10.1055/s-0028-1109673]
- Massironi S, Conte D, Sciola V, Pirola L, Paggi S, Fraquelli M, Ciafardini C, Spampatti MP, Peracchi M. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 635-641 [PMID: 20172770 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.009]
- Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 420-425 [PMID: 20412096 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02288.x]
- Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Saiura A. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S390-S397 [PMID: 24570378 DOI: 10.1245/s10434-014-3576-y]
- Tana C, Iannetti G, D'Alessandro P, Tana M, Mezzetti A, Schiavone C. Pitfalls of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of splenic sarcoidosis. *J Ultrasound* 2013; 16: 75-80 [PMID: 24294346 DOI: 10.1007/s40477-013-0013-1]
- Trenker C, Kunsch S, Michl P, Wisiński TT, Goerg K, Goerg C. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in hepatic lymphoma: retrospective evaluation in 38 cases. *Ultraschall Med* 2014; 35: 142-148 [PMID: 23888426 DOI: 10.1055/s-0033-1350179]
- Wu J, Yang W, Yin S, Wu J, Wu W, Yan K, Chen M. Role of contrast-enhanced ultrasonography in percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases and efficacy evaluation. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 143-154 [PMID: 23592894 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.01.02]
- Cabassa P, Bipat S, Longaretti L, Morone M, Maroldi R. Liver metastases: Sulphur hexafluoride-enhanced ultrasonography for lesion detection: a systematic review. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1561-1567 [PMID: 20800958 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.004]
- Andreano A, Meneghel E, Bovo G, Ippolito D, Salvioni A, Filice C, Sironi S, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasound in planning thermal ablation of liver metastases: Should the hypervascular halo be included in the ablation volume?. *J Ultrasound* 2010; 13: 158-163 [PMID: 23397004 DOI: 10.1016/j.jus.2010.10.009]
- 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 姬军军, 王兴华, 康卫华. 乏血供肝转移瘤超声造影与CT增强扫描的对比研究. 中国中西医结合影像学杂志 2012; 10: 120-122
- Jung EM, Ross CJ, Rennert J, Scherer MN, Farkas S, von Breitenbuch P, Schnitzbauer AA, Piso P, Lamby P, Menzel C, Schreyer AG, Feuerbach S, Schlitt HJ, Loss M. Characterization of microvascularization of liver tumor lesions with high resolution linear ultrasound and contrast enhanced ultrasound (CEUS) during surgery: First results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46: 89-99 [PMID: 21135485 DOI: 10.3233/CH-2010-1336]
- Guibal A, Lefort T, Chardon L, Benslama N, Mulé S, Pilleul F, Lombard-Bohas C, Bridal L, Chayvialle JA, Lucidarme O, Denys A, Walter T. Contrast-enhanced ultrasound after devascularisation of neuroendocrine liver metastases: functional and morphological evaluation. *Eur Radiol* 2013; 23: 805-815 [PMID: 23001579 DOI: 10.1007/s00330-012-2646-4]
- Wege AK, Schardt K, Schaefer S, Kroemer A, Brockhoff G, Jung EM. High resolution ultrasound including elastography and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for early detection and characterization of liver lesions in the humanized tumor mouse model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 52: 93-106 [PMID: 22975935 DOI: 10.3233/CH-2012-1587]

■名词解释

滋养血管: 指的是滋养某组织的主要血管, 虽然有动脉血管具有运输营养、滋养组织的功能, 但是不是所有的组织都通过大动脉供养, 而是通过动脉的若干分支供养, 动脉可以分为大动脉、中动脉、小动脉和微动脉等等, 各自承担了不同的责任, 某些动脉集中起来主要供养某一组织, 那么就是该组织的滋养血管.

■ 同行评价

本研究选题尚可, 内容真实, 有较好的学术价值.

- 17 Lefort T, Pilleul F, Mulé S, Bridal SL, Frouin F, Lombard-Bohas C, Walter T, Lucidarme O, Guibal A. Correlation and agreement between contrast-enhanced ultrasonography and perfusion computed tomography for assessment of liver metastases from endocrine tumors: normalization enhances correlation. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 953-961 [PMID: 22475696 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.02.002]
- 18 Norlén O, Nilsson A, Krause J, Stålberg P, Hellman P, Sundin A. 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography after radiofrequency ablation of neuroendocrine tumor liver metastases. *Nucl Med Biol* 2012; 39: 883-890 [PMID: 22381780 DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.12.013]
- 19 Salvatore V, Borghi A, Piscaglia F. Contrast-enhanced ultrasound for liver imaging: recent advances. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2236-2252 [PMID: 22352777]
- 20 郑艳玲, 殷晓煜, 徐辉雄, 谢晓燕, 徐作峰, 刘广健, 吕明德. 超声造影评价肝脏转移瘤血供的价值: 与增强CT的对比研究. *中国超声医学杂志* 2011; 27: 543-545
- 21 De Toni EN, Gallmeier E, Auernhammer CJ, Clevert DA. Contrast-enhanced ultrasound for surveillance of choroidal carcinoma patients: features of liver metastasis arising several years after treatment of the primary tumor. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 336-342 [PMID: 21769292 DOI: 10.1159/000329453]
- 22 Correias JM, Low G, Needleman L, Robbin ML, Cosgrove D, Sidhu PS, Harvey CJ, Albrecht T, Jakobsen JA, Brabrand K, Jenett M, Bates J, Claudon M, Leen E. Contrast enhanced ultrasound in the detection of liver metastases: a prospective multi-centre dose testing study using a perfluorobutane microbubble contrast agent (NC100100). *Eur Radiol* 2011; 21: 1739-1746 [PMID: 21479856 DOI: 10.1007/s00330-011-2114-6]
- 23 Dănilă M, Popescu A, Sirli R, Sporea I, Martie A, Sendroiu M. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of liver metastases. *Med Ultrason* 2010; 12: 233-237 [PMID: 21203602]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性

朱 茵, 覃 华, 李德民, 王 波, 张志成, 赵 秋

朱茵, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
朱茵, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 此课题由赵秋、覃华及朱茵设计; 研究过程由朱茵、覃华、王波、李德民及张志成操作完成; 文献检索、数据分析由朱茵与覃华完成; 本论文写作由朱茵与覃华完成.

通讯作者: 覃华, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. drqinhua@163.com

电话: 027-83663334

收稿日期: 2014-12-13 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-18

Analgesic, sedative effects and safety of dezocine in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Han Zhu, Hua Qin, De-Min Li, Bo Wang, Zhi-Cheng Zhang, Qiu Zhao

Han Zhu, Hua Qin, De-Min Li, Bo Wang, Zhi-Cheng Zhang, Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua Qin, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. drqinhua@163.com

Received: 2014-12-13 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To evaluate the analgesic, sedative effects and safety of intramuscular dezocine in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS: From July 2013 to June 2014, 140

patients undergoing ERCP at our hospital were randomly divided into either a dezocine group ($n = 70$) or a demerol group ($n = 70$). Patients of the dezocine group were injected with 5 mg dezocine intramuscularly 30 min before ERCP, while the demerol group was given demerol 50 mg intramuscularly. The scores of visual analogue scale (VAS) intraoperatively or 30 min, 1, 2, 3, and 6 h postoperatively, Bruggmann comfort scale (BCS) and Ramsay sedation score (RSS) at 30 min, 1, 2, and 3 h postoperatively were analyzed. The incidences of adverse reactions such as abdominal pain, abdominal distention, nausea, vomiting, headache, dizziness, and respiratory depression were recorded. We then evaluated the safety of dezocine and its analgesic and sedative effects in patients undergoing ERCP.

RESULTS: Both groups of patients successfully completed ERCP. Intraoperative VAS score in the dezocine group was significantly lower than that in the demerol group ($P < 0.05$). BCS scores in the dezocine group were significantly higher than those in demerol group at 30 min, 2 and 3 h postoperatively ($P < 0.05$). There was no significant difference in RSS score between the two groups ($P > 0.05$). Administering either 5 mg dezocine or 50 mg demerol 30 min preoperatively had similar analgesic and sedative effects. The incidences of postoperative abdominal pain, abdominal distention, nausea and vomiting in the dezocine group were significantly lower than those in the demerol group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions such as headache, dizziness or respiratory depression occurred in either group. The incidence of abdominal distention in the dezocine group was

背景资料

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是一项微创的诊疗技术,但在ERCP术中患者仍会出现疼痛等不适感.目前我们提倡无痛苦内镜的开展,所以如何安全有效地使用镇痛镇静药物以减轻患者痛苦是临床医师较为关注的问题.

同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

■ 研发前沿

目前关于ERCP术前常用镇痛、镇静药的使用方法及安全性分析有很多临床研究, 其中有的选择单独用药也有联合用药, 如何选择镇静镇痛药物、控制药物剂量及作用时间, 避免不良反应发生是我们亟待解决的问题。

significantly lower than that in the demerol group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Dezocine is safe and effective for analgesia and sedation in the procedure of ERCP, and it is superior to demerol clinically.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dezocine; Demerol; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Zhu H, Qin H, Li DM, Wang B, Zhang ZC, Zhao Q. Analgesic, sedative effects and safety of dezocine in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1333-1337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1333>

摘要

目的: 评价地佐辛对经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术患者的镇痛、镇静效果和安全性。

方法: 将华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科2013-07/2014-06行ERCP术的140例患者随机分为地佐辛组($n = 70$)及杜冷丁组($n = 70$)。ERCP术前30 min, 地佐辛组患者给予地佐辛5 mg肌肉注射; 杜冷丁组患者给予杜冷丁50 mg肌肉注射。分析患者ERCP术中及术后30 min、1、2、3、6 h的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS评分)、舒适度评分(Bruggermann comfort scale, BCS评分)以及给药后30 min、1、2、3 h的镇静评分(Ramsay评分), 同时观察两组患者腹痛、腹胀、恶心呕吐、头痛头晕、呼吸抑制等不良反应发生率, 评价地佐辛对ERCP术患者的镇痛、镇静效果及其安全性。

结果: 两组患者均顺利完成ERCP检查及治疗, ERCP术中地佐辛组患者VAS评分明显低于杜冷丁组($P < 0.05$); ERCP术后地佐辛组患者BCS评分均高于杜冷丁组(术后30 min、2 h及3 h两组间BCS评分差异均有统计学意义, $P < 0.05$); ERCP术前30 min肌肉注射地佐辛5 mg及杜冷丁50 mg后患者均能安静合作, 两组间Ramsay评分无统计学差异($P > 0.05$)。地佐辛组ERCP术后腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应发生率均低于杜冷丁组, 两组患者均无头痛头晕、呼吸抑制等严重不良反应, 地佐辛组患者腹胀发生率明显

低于杜冷丁组($P < 0.05$)。

结论: 地佐辛可安全有效地应用于ERCP术患者的镇痛、镇静治疗, 其临床疗效优于杜冷丁。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 地佐辛; 杜冷丁; 内镜逆行胰胆管造影术

核心提示: 地佐辛是一种较新的镇痛药物。我们认为地佐辛可安全有效地应用于经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)术患者的镇痛、镇静治疗, 其临床疗效优于杜冷丁, 且不良反应发生率低, 患者舒适度高, 满意率高, 值得临床广泛应用。

朱茵, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋. 地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1333-1337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1333.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1333>

0 引言

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是诊断胰胆管疾病的金标准, 随着ERCP技术的不断发展, ERCP现已成为胆胰疾病首选的微创治疗措施。虽然ERCP是一项微创的诊疗技术, 但在ERCP检查及治疗术中患者仍会出现腹痛等不适感。随着无痛苦内镜的开展, 部分大型消化内镜中心已经开始进行无痛苦ERCP检查及治疗。由于开展无痛苦ERCP需准备专用的麻醉机, 术中需要麻醉师进行监护, 在基层医院难以普遍推广。地佐辛是一种较新的镇痛药物, 可有效缓解患者疼痛不适, 与其他阿片类药物相比, 它具有起效快、不良反应少等优势。本研究旨在明确地佐辛对ERCP术患者的镇痛、镇静效果及其安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科自2013-07/2014-06行ERCP术患者中140例患者进入本研究, 其中男85例, 女55例, 年龄19-94岁(平均年龄57岁)。患者排除标准: 肾功能不全、肝功能(Child分级)Ⅱ级以上、心功能Ⅲ级及以上、凝血功能异常者、妊娠及哺乳期者、术前有休克表现者、对阿片类

■ 相关报道

国内外较多相关文献报道了地佐辛在各种外科手术操作中的镇静镇痛效果的评估, 也有一部分文献肯定了地佐辛在内镜诊疗中的镇痛作用, 很多医疗机构正在不断探索地佐辛安全使用的剂量与方法, 同时探索他与其他药物联合的方案。

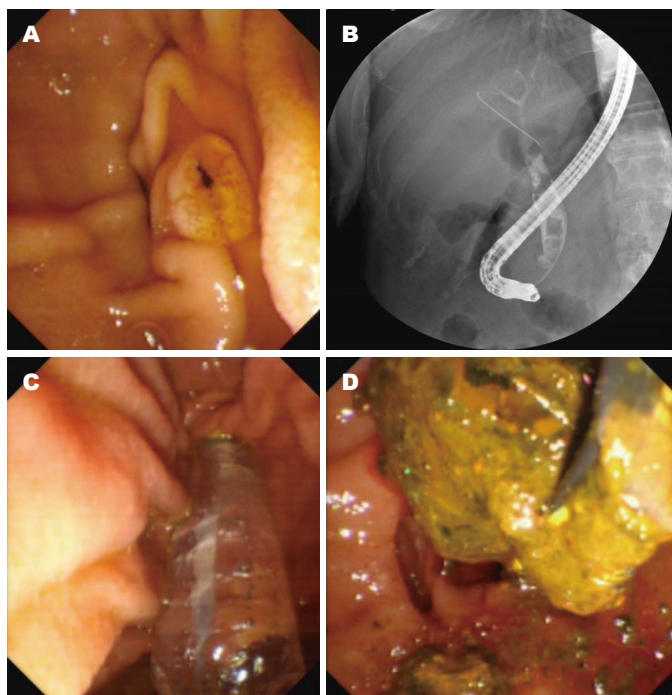


图 1 胆总管多发性结石ERCP治疗. A: 十二指肠乳头开口; B: 胆管造影检查: 胆总管内见多发性充盈缺损影; C: 经内镜行十二指肠乳头球囊扩张术; D: 经内镜以取石网篮分次将结石取出. ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影.

■创新盘点

随着无痛苦内镜诊疗技术的发展, 镇静镇痛药物在内镜诊疗中的使用越来越普遍, 地佐辛作为一种较新镇痛药物在ERCP术患者中应用较少, 本文系统地评价了地佐辛在ERCP术中应用的价值, 具有一定的临床指导意义.

药物过敏者、酒精成瘾者、意识行为能力部分或完全受限, 无自主决定能力者(不能正确理解镇痛及舒适评分者).

1.2 方法

1.2.1 分组及术前用药: 按随机数字表将140例患者随机分为地佐辛组($n = 70$)及杜冷丁组($n = 70$), 术前30 min两组患者分别给予地佐辛5 mg或杜冷丁50 mg肌肉注射. ERCP术中常规监测患者心电、血压、血氧饱和度及呼吸频率.

1.2.2 观察指标及评分标准: 观察两组患者ERCP术中及术后30 min、1、2、3、6 h疼痛视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS); 术后30 min、1、2、3 h伯格曼舒适度评分(Bruggermann comfort scale, BCS); 给药后30 min、1、2、3 h的Ramsay评分. 记录ERCP术中及术后两组患者的腹痛、腹胀、恶心、呕吐、头痛、头晕、呼吸抑制等不良反应的发生率. ERCP术后常规观察患者生命体征, 腹部体征、血淀粉酶及脂肪酶水平.

VAS评分标准: 0分为无痛; 1-3分为轻度疼痛, 患者能忍受; 4-6分为中度疼痛, 疼痛影响睡眠, 尚能忍受; 7-10分为重度疼痛, 疼痛严重影响睡眠, 伴有其他症状, 疼痛难忍. BCS评分标准: 0级为持续疼痛; 1级为安静时无痛, 深呼吸或咳嗽时疼痛加重; 2级为平卧安静时无痛, 深呼吸或咳嗽及转动体位时轻微疼痛; 3级为深呼吸也无痛; 4级为咳嗽时也无痛. Ramsay评分标准: 1分为不安静、烦躁; 2分为安静合作;

3分为嗜睡, 听从指令; 4分为睡眠状态能被唤醒; 5分为呼唤反应迟钝; 6分为深睡, 呼唤不醒.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料采用例数、百分数描述, 计量资料两组间比较采用 t 检验, 计数资料用卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

本研究中140例患者均顺利完成ERCP检查及治疗(图1), ERCP操作时间为20-120 min, 术后无出血、穿孔等并发症. 地佐辛组与杜冷丁组患者性别、年龄、ERCP操作时间等一般情况差异均无统计学意义($t = 0.05$ 、 0.17 、 1.07 , $P > 0.05$).

2.1 两组患者ERCP术中及术后30 min、1、2、3、6 h VAS评分结果 ERCP术中两组患者VAS评分平均值均为2分以上, ERCP术后其VAS评分均明显降低, 提示ERCP术中患者可出现轻度腹痛不适, 但患者均能忍受, 术后腹痛不适均可明显缓解. ERCP术中地佐辛组患者VAS评分明显低于杜冷丁组($t = 2.08$, $P < 0.05$)(图2), 提示地佐辛对ERCP患者术中的镇痛效果明显优于杜冷丁.

2.2 两组患者ERCP术后30 min、1、2、3 h BCS评分结果 ERCP术后地佐辛组患者BCS评分均高于杜冷丁组(术后30 min、2及3 h两组间BCS评分差异均有统计学意义, $t = 2.97$ 、 2.00 、 2.25 , $P < 0.05$)(图3), 提示地佐辛组患者

■应用要点

地佐辛具有起效快、作用时间长、不良反应少等优点, 可安全有效地应用于ERCP术患者的镇痛、镇静治疗, 其临床疗效优于杜冷丁, 且患者舒适度高, 满意率高, 值得临床广泛应用.

■名词解释

视觉模拟评分法(VAS): 用于疼痛的评估;

舒适度评分(BCS评分): 应用于疼痛评估;

Ramsay镇静评分: 对用于镇静程度评估。

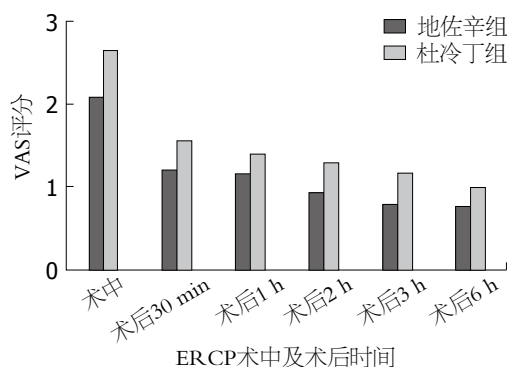


图2 ERCP术中及术后30 min、1、2、3、6 h VAS评分。ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影; VAS: 疼痛视觉模拟评分。

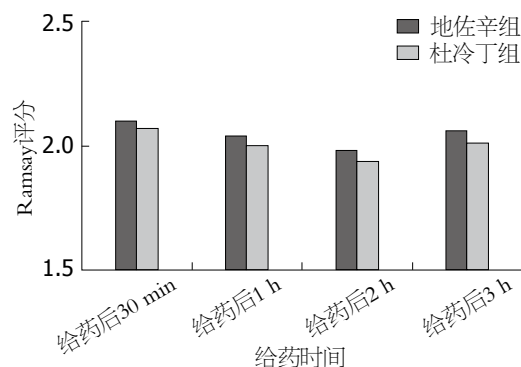


图4 两组患者给药后30 min、1、2、3 h Ramsay评分。

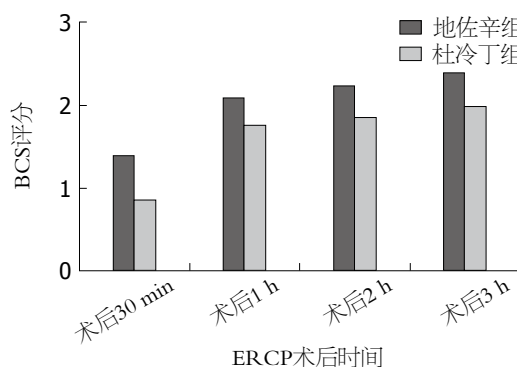


图3 ERCP术后30 min、1、2、3 h BCS评分。ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影; BCS: 伯格曼舒适度评分。

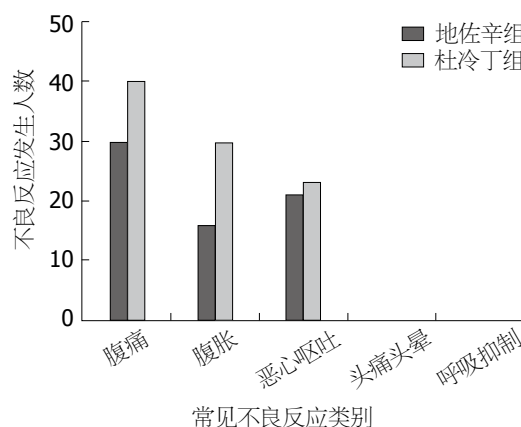


图5 两组患者不良反应发生率。

ERCP术后30 min、2及3 h的舒适度明显优于杜冷丁组。

2.3 两组患者给药后30 min、1、2、3 h Ramsay评分结果 ERCP术前30 min肌肉注射地佐辛5 mg及杜冷丁50 mg后患者均能安静合作, 但两组间Ramsay评分无统计学差异($t = 0.60$ 、 1.00 、 0.77 、 0.69 , $P > 0.05$)(图4)。

2.4 两组患者不良反应发生率结果 地佐辛组ERCP术后腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应发生率均低于杜冷丁组, 两组患者均无头痛头晕、呼吸抑制等严重不良反应, 地佐辛组患者腹胀发生率明显低于杜冷丁组($\chi^2 = 6.35$, $P < 0.05$)(图5), 提示地佐辛较杜冷丁可更安全地用于ERCP术患者的镇痛及镇静治疗。

3 讨论

随着内镜技术以及相关器械的不断发展, ERCP技术已日臻完善, 现已广泛应用于胆胰疾病的临床诊断及治疗^[1]。由于ERCP具有损伤小、并发症相对较少, 术后恢复快、疗效好、适用范围广等优点^[2], 现已替代部分传统的手

术治疗, 成为胆胰疾病微创治疗的首选方式。虽然ERCP为一项微创治疗措施, 但仍有部分患者因ERCP术中疼痛不能耐受而难以配合操作, 从而导致手术难度加大; 术后因局部疼痛而影响患者术后恢复, 且延长住院时间, 增加住院费用^[3,4]。为减少ERCP术患者的痛苦, 少数大型消化内镜中心已开展无痛苦ERCP检查及治疗。由于开展无痛苦ERCP需要麻醉科医生配合方可顺利完成, 同时还需要专用的麻醉机, 在基层医院难以普遍推广应用。

目前ERCP术前常用镇痛、镇静药包括杜冷丁、吗啡、芬太尼、曲马多、安定、异丙酚等^[5,6], 其中部分药物可因剂量过大而导致呼吸抑制等严重不良作用。地佐辛是人工合成的阿片受体混合激动-拮抗剂, 他主要通过激动 κ 受体产生镇痛作用, 对 μ 受体具有激动和拮抗双重作用, 使呼吸抑制和成瘾的发生率降低, 且地佐辛对 δ 阿片受体活性极弱, 不产生烦躁焦虑感^[7-9]。地佐辛于20世纪70年代在美国开始应用于临床^[10], 近年来因地佐辛不良反应低^[11,12], 镇痛效果好, 安全剂量范围大^[13]、依赖性低等优

势在我国亦广泛应用于临床, 现已有大量临床研究表明地佐辛可安全的用于老年患者^[10,12]. 在美国地佐辛未被列入控制药物^[10], 在我国地佐辛亦未被列入麻醉药品, 自其应用于临床以来, 亦未有成瘾事件的报道^[14]. 已有大量研究^[15-18]表明, 地佐辛的镇痛效果与吗啡类似, 甚至优于吗啡, 也有研究^[13]表明地佐辛起效快, 镇痛作用持续时间长, 对血流动力学及呼吸功能无明显不良影响^[15], 且医生和患者对地佐辛的镇痛满意率高于吗啡^[13,19]. 此外, 亦有研究^[10,20]证实了, 地佐辛联合其他阿片类药物使用可以增加镇痛效果, 减少药物用量, 从而减少不良反应的发生.

本研究发现术前肌肉注射地佐辛5 mg后患者ERCP术中VAS评分明显低于杜冷丁50 mg, 提示地佐辛对ERCP患者术中的镇痛效果明显优于杜冷丁. ERCP术后30 min、2及3 h地佐辛组患者BCS评分均明显高于杜冷丁组, 提示与杜冷丁相比较地佐辛可明显提高患者ERCP术后30 min、2及3 h的舒适度. ERCP术前30 min肌肉注射地佐辛5 mg及杜冷丁50 mg后患者均能安静配合ERCP检查及治疗, 且两组间Ramsay评分差异无统计学意义, 提示地佐辛的镇静效果与杜冷丁类似. ERCP术后腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应发生率均低于杜冷丁组, 提示地佐辛较杜冷丁可更安全地用于ERCP术患者的镇痛及镇静治疗.

总之, 我们认为地佐辛可安全有效地应用于ERCP术患者的镇痛、镇静治疗, 其临床疗效优于杜冷丁, 且不良反应发生率低, 患者舒适度高, 满意率高, 值得临床广泛应用.

4 参考文献

- 1 Baron TH. Endoscopic management of biliary disorders: diagnostic and therapeutic. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 395-411 [PMID: 24679428 DOI: 10.1016/j.suc.2013.12.005]
- 2 王静, 吕瑛, 邹晓平. ERCP术后胰腺炎防治的进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2399-2405
- 3 徐建文, 王亚娟, 李兴维. 地佐辛与芬太尼用于神经外科患者术后自控静脉镇痛的比较. *齐齐哈尔医学院学报* 2013; 34: 3449-3450
- 4 Kwan V, Devière J. Endoscopy essentials: preparation, sedation, and surveillance. *Endoscopy* 2008; 40: 65-70 [PMID: 18210343 DOI: 10.1055/s-2007-967046]
- 5 Bell GD. Premedication, preparation, and surveillance. *Endoscopy* 2002; 34: 2-12 [PMID: 11778125 DOI: 10.1055/s-2002-19389]

- 6 Jafri SM, Monkemuller K, Lukens FJ. Endoscopy in the elderly: a review of the efficacy and safety of colonoscopy, esophagogastroduodenoscopy, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 161-166 [PMID: 20042871 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64d64]
- 7 许欣, 杜军. 阿片受体对呼吸的影响. *医学综述* 2013; 19: 2713-2716
- 8 周攀科, 兰志勋. 地佐辛用于术后镇痛的研究进展. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 169-172
- 9 Picker MJ. Discriminative stimulus effects of the mixed-opioid agonist/antagonist dezocine: cross-substitution by mu and delta opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1009-1017 [PMID: 9399970]
- 10 Wang C, Li L, Shen B, Jiang H, Yuan L, Shi D, Zhu J, Guo X, Li H. A multicenter randomized double-blind prospective study of the postoperative patient controlled intravenous analgesia effects of dezocine in elderly patients. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 530-539 [PMID: 24753745]
- 11 岳修勤. 地佐辛与芬太尼应用于术后静脉镇痛的临床效果比较. *中国疼痛医学杂志* 2010; 16: 255
- 12 孙志博, 王吨卫, 韩伟, 田园园. 地佐辛与芬太尼超前镇痛用于老年患者逆行胰胆管造影术的效果比较. *中国老年学杂志* 2012; 32: 4999-5001
- 13 Stambaugh JE, McAdams J. Comparison of intramuscular dezocine with butorphanol and placebo in chronic cancer pain: a method to evaluate analgesia after both single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 210-219 [PMID: 3301154 DOI: 10.1038/clpt.1987.134]
- 14 Liu R, Huang XP, Yeliseev A, Xi J, Roth BL. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications. *Anesthesiology* 2014; 120: 714-723 [PMID: 24263237 DOI: 10.1097/ALN.000000000000076]
- 15 Rothbard RL, Schreiner BF, Yu PN. Hemodynamic and respiratory effects of dezocine, cirmadol, and morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 84-88 [PMID: 3839174 DOI: 10.1038/clpt.1985.139]
- 16 Cohen RI, Edwards WT, Kezer EA, Ferrari DA, Liland AE, Smith ER. Serial intravenous doses of dezocine, morphine, and nalbuphine in the management of postoperative pain for outpatients. *Anesth Analg* 1993; 77: 533-539 [PMID: 8368552 DOI: 10.1213/00000539-199309000-00018]
- 17 O'Brien JJ, Benfield P. Dezocine. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 38: 226-248 [PMID: 2670517]
- 18 Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. Opioid antagonist effects of dezocine in opioid-dependent humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 206-217 [PMID: 8823239 DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90137-X]
- 19 Pandit UA, Kothary SP, Pandit SK. Intravenous dezocine for postoperative pain: a double-blind, placebo-controlled comparison with morphine. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 275-280 [PMID: 2871049 DOI: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb03523.x]
- 20 靳红绪, 张同军, 孙学飞, 王忠义, 李凤丹. 地佐辛复合舒芬太尼用于恶性肿瘤根治术后静脉自控镇痛的临床研究. *中国全科医学* 2013; 16: 264-266

同行评价

本文系统评价了地佐辛在ERCP术中应用的价值, 提示具有良好的镇痛、镇静效果, 同时也较为安全, 可以替代传统的麻醉药品, 具有较好的临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



全程分期健康教育在内镜逆行性胰胆管造影术患者中的应用效果

王若

■背景资料

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是临床上治疗胆胰类疾病的重要方式,但大多数患者对ERCP术不了解,易产生负性情绪,影响ERCP的成功率及治疗效果,但患者各个治疗阶段注意的内容不同,因此需对患者进行分期健康教育,以达到最佳的治疗效果。

王若, 河北医科大学第二医院微创外科 河北省石家庄市 050000

王若, 主管护师, 主要从事外科护理研究。

作者贡献分布: 本文主要由王若写作完成。

通讯作者: 王若, 主管护师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院微创外科。

wangruo686@126.com

电话: 0311-85248807

收稿日期: 2014-12-20 修回日期: 2015-01-08

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-18

Clinical effectiveness of whole course staged health education for patients treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ruo Wang

Ruo Wang, Department of Minimally Invasive Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Ruo Wang, Nurse-in-charge, Department of Minimally Invasive Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. wangruo686@126.com

Received: 2014-12-20 Revised: 2015-01-08

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To explore the clinical effectiveness of whole course staged health education for patients treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS: Forty-eight patients who underwent ERCP treatment from January 2013 to February 2014 at our hospital were selected as

an observation group and given whole course staged health education, and 48 patients who underwent ERCP treatment from October 2011 to December 2012 at our hospital were selected as a control group and given conventional health education. Mood state before and after education, satisfaction to health education, length of hospital stay, and complications were compared for the two groups.

RESULTS: Before the education, the seven mood state dimensions did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After the education, fatigue and energy still had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$), and the other five dimensions differed significantly ($P < 0.05$). In the observation group, energy and fatigue showed no significant difference before and after intervention ($P > 0.05$), while the other five dimensions differed significantly ($P < 0.05$). In the control group, tension had a significant difference between before and after the education ($P < 0.05$), while other six dimensions had no significant difference ($P > 0.05$). The percentages of patients who were satisfied with health education mode, health education content, nursing service attitude, and communication were also significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Length of hospital stay was significantly shorter in the observation group ($11.2 \text{ d} \pm 3.6 \text{ d}$) than in the control group ($15.3 \text{ d} \pm 4.1 \text{ d}$) ($P < 0.01$).

■同行评议者

白松, 主任医师,
昆明医科大学第一附属医院

CONCLUSION: Application of whole course staged health education can significantly reduce the length of hospital stay and the incidence of complications and improve patient's satisfaction to health education and patient's mental state in patients treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Whole course; Health education; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Wang R. Clinical effectiveness of whole course staged health education for patients treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1338-1343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1338>

摘要

目的: 探讨全程分期健康教育在内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)患者中的应用效果。

方法: 选取2013-01/2014-02在河北医科大学第二医院经ERCP治疗的符合标准的患者48例为观察组, 采用全程分期健康教育; 选取2011-10/2012-12在河北医科大学第二医院经ERCP治疗的符合标准的患者48例为对照组, 采用常规健康教育。评价两组患者教育前后心境状态、对健康教育的满意度、住院时间及并发症发生情况。

结果: 教育前, 心境状态中的7个维度两组差异无统计学意义($P>0.05$); 教育后在疲劳与精力上两组差异无统计学意义($P>0.05$), 在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$); 组内比较, 观察组在精力与疲劳上教育前后差异无统计学意义($P>0.05$), 在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$), 对照组在紧张上教育前后差异有统计学意义($P<0.05$), 在其他6个维度上差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者对健康教育方式(95.83%)、健康教育内容(93.75%)、护理服务态度(91.67%)、护患沟通(91.76%)的满意度均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者并发症发生情况明显比对照组少, 差异有统计学意义($P<0.05$); 住院时间观察组(11.2 ± 3.6 d), 较对照组(15.3 ± 4.1 d)明显减少, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 应用全程分期健康教育能明显减少ERCP患者的住院时间, 减少患者并发症的发生率, 提高患者对健康教育的满意度, 能明显改善患者的心理状态, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 全程分期; 健康教育; 内镜逆行胰胆管造影

核心提示: 本研究结果显示, 教育前, 心境状态中的7个维度两组差异无统计学意义($P>0.05$); 教育后在疲劳与精力上两组差异无统计学意义($P>0.05$), 在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$); 组内比较, 对照组在紧张上教育前后差异有统计学意义($P<0.05$), 在其他6个维度上差异无统计学意义($P>0.05$)。说明全程分期健康教育能明显改善患者的心境, 从而减少负性情绪的发生。

王若. 全程分期健康教育在内镜逆行性胰胆管造影术患者中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1338-1343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1338.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1338>

0 引言

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为临床治疗胆胰类疾病的重要方式^[1,2], ERCP是在内镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂, 从而逆行显示胰胆管的造影技术, 是目前公认的诊断胰胆管疾病的金标准。由于大多数患者对ERCP不了解, 易产生焦虑、恐惧等心理, 影响ERCP的成功率及治疗效果^[3,4]。如何缓解患者的负性情绪已受到医护人员的广泛关注, 再加上患者在接受治疗的同时对服务质量也提出了更高的要求, 常规的健康教育已不能满足患者的需求。为了满足患者个体化的健康需求, 本研究采用全程分期健康教育对ERCP术患者进行护理干预, 取得较好的效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-02在河北医科大学第二医院经ERCP治疗的符合标准的患者48例为观察组, 采用全程分期健康教育; 选取2011-10/2012-12在河北医科大学第二医院经ERCP治疗的符合标准的患者48例为对照组, 采用常规健康教育。纳入标准: (1)经ERCP治疗的患者; (2)无其他严重并发症和合并症; (3)无

■ 研究前沿

常规健康教育以相关疾病知识和基础护理为主, 而全程分期健康教育把整个治疗过程分为入院日、术前期、手术中、术后期、出院日和回访期6个时期, 根据不同时期制定相应的健康教育目标和内容以满足患者的需求。

■ 相关报道

临床中对ERCP术患者大多实行常规健康教育,而忽略了患者对各阶段的健康需求。

精神疾病,无严重意识及认知障碍,能清楚表达自己的意愿;(4)自愿参加本研究。研究遵循伦理学原则并经本院伦理委员会同意,患者知情并同意参与,医师对调查保密。排除标准:(1)无法行ERCP治疗的患者;(2)无效问卷。两组患者性别、年龄、职业、文化程度、经济收入、付费方式、婚姻状况、病程、疾病类型等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 教育: (1)对照组接受常规健康教育,包括生活指导、基础护理、心理护理、饮食护理、康复锻炼及出院指导等措施,出院后进行问卷调查;(2)观察组采用全程分期健康教育,包括入院日、术前期、手术中、术后期、出院日、回访期。根据不同时期制定相应的健康教育目标和内容(表2)。每次施教后由责任护士根据患者的讲述或通过观察患者的行为改变情况,了解患者对相关知识的掌握程度,使健康教育更加人性化、及时化。

1.2.2 评价: (1)心境测评^[5]: 采用心境状态量表问卷测评(profile of mood states, POMS),包括紧张(6项)、愤怒(7项)、疲劳(5项)、抑郁(6项)、混乱(5项)、精力(6项)及自尊感(5项),共7个维度,40项,每项有5种选择,分别对应0、1、2、3、4分,分值越高,对应的程度越深;(2)比较两组患者对健康教育的满意度,包括健康教育方式、健康教育内容、护理服务态度、护患沟通;(3)比较两组患者住院时间、并发症发生情况(出血、穿孔、腹痛、发热、不适感)。

统计学处理 采用SPSS15.0软件进行统计学分析,计量资料以平均值±标准差表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者健康教育前后心境状态比较 教育前,心境状态中的7个维度两组差异无统计学意义($P>0.05$);教育后在疲劳与精力上两组差异无统计学意义($P>0.05$),在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$);组内比较,观察组在精力与疲劳上教育前后差异无统计学意义($P>0.05$),在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$),对照组在紧张上教育前后差异有统计学意义($P<0.05$),在其他6个维度上差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
性别			0.512	>0.05
男	32	35		
女	16	13		
年龄(岁)			0.654	>0.05
<50	4	5		
50-60	38	39		
>60	6	4		
婚姻			1.121	>0.05
未婚	1	1		
已婚	45	44		
离异或丧偶	2	3		
文化程度			0.896	>0.05
小学及以下	5	6		
中学	28	30		
大专及以上学历	15	12		
职业			0.932	>0.05
在职	18	15		
离退休	14	18		
无业或个体	16	15		
住院支付方式			0.521	>0.05
公费	5	4		
医保	42	42		
自费	1	2		
月收入(千元)			0.875	>0.05
<2.5	6	7		
2.5-5.0	36	37		
>5.0	6	4		
病程(年)			0.256	>0.05
<2	11	12		
2-4	25	24		
>4	12	12		
疾病类型			0.554	>0.05
胆管结石	9	7		
胆胰肿瘤	7	8		
急慢性胰腺炎	10	10		
化脓性胆管炎	9	10		
胆囊切除术后综合征	11	12		
恶性胆道梗阻	2	1		

2.2 两组患者对健康教育满意度比较 观察组患者对健康教育方式(95.83%)、健康教育内容(93.75%)、护理服务态度(91.67%)、护患沟通(91.76%)的满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.3 两组患者住院时间及并发症发生情况比较 观察组患者并发症发生情况明显比对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$);住院时间观察组($11.2 \text{ d} \pm 3.6 \text{ d}$),较对照组($15.3 \text{ d} \pm 4.1 \text{ d}$)明显减

表 2 全程分期健康教育目标和内容

时间	健康教育目标	健康教育内容
入院日	(1)使患者尽快适应医院环境 (2)掌握疾病相关知识, 建立遵医行为	(1)介绍医院规章制度, 介绍环境和手术设备及医护人员 (2)患者身体状况、疾病、用药、安全及ERCP知识 (3)告知医院提供的生活物品、住院缴费事项及咨询电话
术前期	(1)减轻焦虑、恐惧情绪 (2)配合做好术前准备和检查 (3)提高术前适应能力	(1)手术相关知识及配合方法, 术前禁食、禁水的目的, 防止手术意外事件发生心理护理, 介绍手术成功病例, 让患者之间相互沟通, 消除患者不良情绪 (2)术前准备和卫生准备 (3)说明术中可能出现的不适症状, 指导患者掌握术中配合知识, 学会腹式呼吸、体位配合
手术中	(1)放松身体, 配合做好手术	(1)由医护人员及患者家属提前陪同患者进入手术室, 给予心理支持 (2)告知患者术中若有不适, 可用手势告知医护人员 (3)如操作时间过长, 及时做好患者及家属的解释安慰工作
术后期	(1)减少术后并发症 (2)对手术有良好的心态 (3)提高术后依从性	(1)嘱患者术后卧床休息8-12 h, 48 h后视病情适当活动 (2)待血、尿淀粉酶正常后无腹痛等症状时可由清淡饮食逐渐过度到低脂饮食, 避免进食辛辣等刺激性食物 (3)遇病情异常能及时报告 (4)告知患者留置鼻胆管引流的目的及意义 (5)术后2-3 d仍需使用抗菌药物, 并向患者解释用药及检查的目的, 消除患者的心理压力
出院日	(1)提高自我护理能力 (2)能按时复诊	(1)自我护理技巧 (2)合理用药 (3)复诊注意事项和咨询电话
回访期	(1)及时提供医护信息 (2)监督自我管理实施情况	(1)督促继续按时复诊 (2)指导护理、康复中出现的問題

ERCP: 内镜逆行胰胆管造影。

表 3 两组干预前后心境状态比较 (mean ± SD)

指标	教育前		组间比较 P值	教育后		组间比较 P值	组内教育前后比较P值	
	观察组	对照组		观察组	对照组		观察组	对照组
紧张	5.23 ± 2.63	5.21 ± 2.82	>0.05	3.02 ± 2.16	4.99 ± 3.13	<0.01	<0.01	<0.01
愤怒	3.17 ± 3.93	3.28 ± 2.89	>0.05	2.13 ± 1.74	3.14 ± 2.19	<0.05	<0.05	>0.05
疲劳	4.39 ± 3.23	4.45 ± 3.36	>0.05	3.47 ± 2.54	4.23 ± 2.39	>0.05	>0.05	>0.05
抑郁	3.67 ± 2.98	3.72 ± 3.13	>0.05	1.98 ± 1.88	2.99 ± 1.98	<0.01	<0.01	>0.05
混乱	4.76 ± 2.27	5.14 ± 2.13	>0.05	3.67 ± 1.89	4.38 ± 2.16	<0.05	<0.01	>0.05
精力	14.13 ± 3.74	13.94 ± 3.76	>0.05	13.38 ± 2.87	13.13 ± 2.24	>0.05	>0.05	>0.05
自尊感	8.38 ± 2.43	8.16 ± 2.44	>0.05	10.26 ± 2.64	8.44 ± 3.46	<0.01	<0.01	>0.05

少, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表5)。

3 讨论

随着近年来ERCP术的发展, ERCP治疗胰胆类疾病得到了广大患者的认可, 且ERCP手术较外科手术有创伤小、痛苦少、安全、有效、恢复快等特点^[6,7]。在得知将要进行ERCP手术时, 再加上操作室的环境、内镜的直接刺激及特殊的器械等都容易使大多数患者产生恐惧

心理, 影响十二指肠乳头平滑肌的松弛度, 进而影响ERCP的操作, 因此, 患者术中的配合至关重要。一般患者对胰胆类疾病和ERCP术并不了解, 而疾病引起的疼痛又使患者迫切手术, 并对手术的成功抱有较高的希望。大多数患者都希望在治疗前对自身疾病及ERCP术有一个整体了解, 对治疗过程及结果有心理预期^[8,9]。健康教育是整体护理的重要组成部分, 能有效解决患者的健康问题, 可使患者的不良行为及

■ 创新盘点

本文探讨了全程分期健康教育在ERCP术患者中的应用效果, 通过分析患者教育前后的心境状态、住院时间及并发症发生情况等指标进行了解实施的优越性。

应用要点

通过本研究分析,为全程分期健康教育在ERCP术患者中的应用提供参考价值,并为护理人员明确了相应的教育内容和目标。

表 4 两组患者对健康教育满意度比较 *n*(%)

分组	健康教育方式	健康教育内容	护理服务态度	护患沟通
观察组	46(95.83)	45(93.75)	44(91.67)	44(91.76)
对照组	35(72.92)	36(75.00)	37(77.08)	37(77.08)
χ^2 值	11.625	10.548	6.235	6.235
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 5 两组患者住院时间及并发症发生情况比较

分组	住院时间(d)	出血 <i>n</i> (%)	穿孔 <i>n</i> (%)	腹痛 <i>n</i> (%)	发热 <i>n</i> (%)	不适感 <i>n</i> (%)
观察组	11.2 ± 3.6	1(2.08)	0(0.00)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)
对照组	15.3 ± 4.1	4(8.33)	3(6.25)	7(14.58)	8(16.67)	7(14.58)
统计值	-3.625	5.741	8.214	5.214	5.741	6.235
<i>P</i> 值	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

负性情绪得到改善。传统的护理方法是根据医嘱进行护理,这种护理比较单一,对患者进行健康教育效果不佳^[10]。全程分期健康教育结合患者的实际情况进行教育,根据患者不同阶段的需求进行全面宣教,并使健康教育流程化。一般患者都非常需要获得社会支持和信息支持,而大部分患者都希望了解自身疾病的一些信息以及疾病的治疗方案、医疗费用、对生活的影响以及治疗结果^[11,12]。全程分期健康教育可帮助患者适应环境和现状,解决各个阶段心理上的问题,是护理人员通过运用伦理学、心理学、人际沟通及整体护理等知识,在适当的环境和特定的时间中,解决患者心理健康问题而进行的护理方式。患者的心境及情绪状态对其治疗起着至关重要的作用,患者的心境状态越好、焦虑抑郁程度越轻,对疾病越容易积极应对,心境状态差、焦虑抑郁程度越严重,越容易产生恐惧心理,出现消极应对^[13]。本研究表明,教育前,心境状态中的7个维度两组差异无统计学意义($P>0.05$);教育后在疲劳与精力上两组差异无统计学意义($P>0.05$),在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$);组内比较,观察组在精力与疲劳上教育前后差异无统计学意义($P>0.05$),在其他5个维度上差异有统计学意义($P<0.05$),对照组在紧张上教育前后差异有统计学意义($P<0.05$),在其他6个维度上差异无统计学意义($P>0.05$)。说明全程分期健康教育能明显改善患者的心境,从而减少负性情绪的发生。

大量临床研究^[14,15]表明,积极的教育方式

可明显改善患者的心理状态,提高患者的舒适度,从而提高患者的满意度。本研究结果显示,观察组患者对健康教育方式(95.83%)、健康教育内容(93.75%)、护理服务态度(91.67%)、护患沟通(91.76%)的满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明全程分期健康教育较常规的健康教育方式更能明显提高患者的满意度。全程分期健康教育能使护患明白不同阶段自己的职责,按照整个治疗过程进行教育,可提高护理质量。观察组患者并发症发生情况明显比对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$);住院时间观察组(11.2 d ± 3.6 d),较对照组(15.3 d ± 4.1 d)明显减少,差异有统计学意义($P<0.01$)。针对患者不同时期的基本情况及病情给予个体化心理干预,讲解并发症发生的原因,可提高预后效率,减少住院时间及并发症的。

总之,应用全程分期健康教育能明显减少ERCP患者的住院时间,减少患者并发症的发生率,提高患者对健康教育的满意度,能明显改善患者的心理状态,值得临床推广。

4 参考文献

1 吴莉君,唐裕芳,李彩玲,聂占国. 健康教育对经内镜逆行性胰胆管造影患者康复的影响. 护理实践与研究 2011; 8: 103-105

2 袁伟燕,陆翠华. 经内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎的影响因素. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1075-1079

3 Zhou W, Li Y, Zhang Q, Li X, Meng W, Zhang L, Zhang H, Zhu K, Zhu X. Risk factors for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a retrospective analysis of 7,168 cases.

- Pancreatology* 2011; 11: 399-405 [PMID: 21894057]
- 4 覃惠庆. 健康教育在ERCP不同文化程度患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2011; 5: 120-121
 - 5 魏曾曾, 王维利, 洪静芳. 治疗性沟通系统对胃癌患者围手术期应对方式及心境状态的干预效果研究. 护士进修杂志 2012; 6: 486-489
 - 6 Artifon EL, Chu A, Freeman M, Sakai P, Usmani A, Kumar A. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 530-535 [PMID: 20093992 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c306c0]
 - 7 吴莉君, 聂占国. 经内镜逆行胰胆管造影术相关并发症及护理. 西北国防医学杂志 2011; 2: 151-153
 - 8 姜东霞. 临床护理路径在内镜逆行胰胆管造影术患者健康教育中的应用. 解放军护理杂志 2012; 2: 74-76
 - 9 韩鸿雁. 临床路径护理在内镜逆行性胰胆管造影和内镜下十二指肠乳头括约肌切开手术中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4658-4662
 - 10 Kayashima H, Ikegami T, Ueo H, Tsubokawa N, Matsuura H, Okamoto D, Nakashima A, Okadome K. Inflammatory pseudotumor of the liver in association with spilled gallstones 3 years after laparoscopic cholecystectomy: report of a case. *Asian J Endosc Surg* 2011; 4: 181-184 [PMID: 22776305 DOI: 10.1111/j.1758-5910.2011.00094.x]
 - 11 邵东, 庄耘, 徐馥, 陈建平. 内镜下乳头小切开加球囊扩张术治疗胆总管大结石80例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1057-1059
 - 12 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
 - 13 Lee JH, Kang DH, Park JH, Kim MD, Yoon KT, Choi CW, Kim HW, Cho M. Endoscopic removal of a bile-duct stone using sphincterotomy and a large-balloon dilator in a patient with situs inversus totalis. *Gut Liver* 2010; 4: 110-113 [PMID: 20479922 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.110]
 - 14 范莹. 临床路径护理管理模式在胆管结石患者ERCP EST术中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 34-35
 - 15 Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazzi L. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753-1761 [PMID: 20372116 DOI: 10.1038/ajg.2010.136]

同行评价

本研究从临床角度分析, 切合实际全面阐述了全程分期健康教育的优越性, 重点说明实施全程分期健康教育的必要性和应用效果, 使健康教育更加人性化、及时化。内容尚可, 有一定的临床指导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



多层螺旋CT灌注成像在急性胰腺炎中的价值

陈 朔, 陶瑞瑞, 李 凯, 刘 轩, 袁 凯, 康海燕, 金 龙, 段 峰, 王志军, 许乙凯

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急腹症, 微循环障碍在病情发展中起重要作用, 其病情变化较快, 轻重型患者预后情况均不同。因此, 准确评估病情严重程度, 采取早期诊治措施, 才能充分改善患者预后情况。

陈朔, 许乙凯, 南方医院影像中心 广东省广州市 510515
 陈朔, 陶瑞瑞, 李凯, 刘轩, 袁凯, 康海燕, 金龙, 段峰, 王志军, 中国人民解放军总医院介入放射科 北京市 100853
 陈朔, 医师, 主要从事影像医学与核医学的研究。
 作者贡献分布: 本文主要由陈朔、陶瑞瑞、李凯、刘轩、袁凯、康海燕及金龙共同写作完成; 段峰、王志军及许乙凯指导。
 通讯作者: 许乙凯, 教授, 主任医师, 510515, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医院影像中心. schenschen@126.com
 收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2014-12-27
 接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

Value of multi-slice CT perfusion imaging in patients with acute pancreatitis

Suo Chen, Rui-Rui Tao, Kai Li, Xuan Liu, Kai Yuan, Hai-Yan Kang, Long Jin, Feng Duan, Zhi-Jun Wang, Yi-Kai Xu

Suo Chen, Yi-Kai Xu, Nanfang Hospital Medical Image Center, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
 Suo Chen, Rui-Rui Tao, Kai Li, Xuan Liu, Kai Yuan, Hai-Yan Kang, Long Jin, Feng Duan, Zhi-Jun Wang, Department of Interventional Radiology, the General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
 Correspondence to: Yi-Kai Xu, Professor, Chief Physician, Nanfang Hospital Medical Image Center, 1838 Guangzhou North Road, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. schenschen@126.com
 Received: 2014-12-11 Revised: 2014-12-27
 Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To explore the value of multi-slice computed tomography (CT) perfusion imaging in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS: Thirty patients with severe AP (SAP), 30 patients with mild AP (MAP), and 30 healthy volunteers were included in this study. All subjects underwent multi-slice CT perfusion imaging. The blood flow (BF), blood

volume (BV), time to peak (TTP), permeability surface (PS), time to abdominal pain relief, and hospital stay were compared for different groups.

RESULTS: The levels of BF and BV for the MAP group and SAP group were significantly lower than those for the control group [123.79 mL/(100 mg•min) ± 55.35 mL/(100 mg•min), 63.55 mL/(100 mg•min) ± 36.76 mL/(100 mg•min) vs 214.55 mL/(100 mg•min) ± 98.41 mL/(100 mg•min); 11.35 mL/100 mg ± 5.45 mL/100 mg, 7.43 mL/100 mg ± 2.45 mL/100 mg vs 18.13 mL/100 mg ± 14.56 mL/100 mg, $P < 0.05$]. The levels of PS for the MAP group and SAP group were also significantly lower than that for the control group [26.84 mL/(100 mg•min) ± 10.33 mL/(100 mg•min), 35.66 mL/(100 mg•min) ± 12.45 mL/(100 mg•min) vs 16.48 mL/(100 mg•min) ± 8.67 mL/(100 mg•min), $P < 0.05$]. The levels of BF and BV for the SAP group were significantly lower than those for the MAP group [63.55 mL/(100 mg•min) ± 36.76 mL/(100 mg•min) vs 123.79 mL/(100 mg•min) ± 55.35 mL/(100 mg•min), 7.43 mL/100 mg ± 2.45 mL/100 mg vs 11.35 mL/100 mg ± 5.45 mL/100 mg, $P < 0.05$]. The level of PS for the SAP group was significantly lower than that for the MAP group [35.66 mL/(100 mg•min) ± 12.45 mL/(100 mg•min) vs 26.84 mL/(100 mg•min) ± 10.33 mL/(100 mg•min), $P < 0.05$]. There was no significant difference in the level of TTP between the three groups (140.44/0.1 s ± 23.44/0.1 s vs 142.41/0.1 s ± 13.95/0.1 s vs 146.58/0.1 s ± 29.46/0.1 s, $P > 0.05$), although the time to abdominal pain relief and the hospital stay for the SAP group were longer than those for the MAP group (64.55 h ± 21.35 h vs 11.55 h ± 8.76 h, 78.35 d ±

■同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

46.45 d vs 20.43 d \pm 8.45 d, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Patients with AP have lower pancreatic perfusion, and the disease severity has relation with the levels of BF, BV, and PS. CT perfusion imaging has important clinical value in patients with AP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Multi-slice spiral CT; CT perfusion imaging; Acute pancreatitis

Chen S, Tao RR, Li K, Liu X, Yuan K, Kang HY, Jin L, Duan F, Wang ZJ, Xu YK. Value of multi-slice CT perfusion imaging in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1344-1349 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1344>

摘要

目的: 探讨多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)灌注成像在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)中的应用价值。

方法: 收集南方医院影像中心60例AP患者的临床资料, 按照《中国急性胰腺炎诊治指南规范》分为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)30例(SAP组)和轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)30例(MAP组), 选取30例胰腺健康的健康志愿者作为对照组研究对象, 所有患者均进行多层螺旋CT灌注扫描, 比较3组患者胰腺CT灌注参数: 血流速度(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、峰值时间(time to peak, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS), 以及MAP与SAP组患者临床观测指标(腹痛缓解时间及住院总时间)。

结果: MAP组与SAP组患者BF和BV水平均显著低于正常组[123.79 mL/(100 mg•min) \pm 55.35 mL/(100 mg•min) vs 214.55 mL/(100 mg•min) \pm 98.41 mL/(100 mg•min), 63.55 mL/(100 mg•min) \pm 36.76 mL/(100 mg•min) vs 214.55 mL/(100 mg•min) \pm 98.41 mL/(100 mg•min), 11.35 mL/100 mg \pm 5.45 mL/100 mg vs 18.13 mL/100 mg \pm 14.56 mL/100 mg, 7.43 mL/100 mg \pm 2.45 mL/100 mg vs 18.13 mL/100 mg \pm 14.56 mL/100 mg], PS水平显著高于正常组[26.84 mL/(100 mg•min) \pm 10.33 mL/(100 mg•min) vs 16.48 mL/(100 mg•min) \pm 8.67 mL/(100 mg•min), 35.66

mL/(100 mg•min) \pm 12.45 mL/(100 mg•min) vs 16.48 mL/(100 mg•min) \pm 8.67 mL/(100 mg•min)], 差异具有统计学意义($P < 0.05$); SAP组患者BF和BV水平显著低于MAP组[63.55 mL/(100 mg•min) \pm 36.76 mL/(100 mg•min) vs 123.79 mL/(100 mg•min) \pm 55.35 mL/(100 mg•min), 7.43 mL/100 mg \pm 2.45 mL/100 mg vs 11.35 mL/100 mg \pm 5.45 mL/100 mg], PS水平显著高于MAP组, [35.66 mL/(100 mg•min) \pm 12.45 mL/(100 mg•min) vs 26.84 mL/(100 mg•min) \pm 10.33 mL/(100 mg•min)], 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 三组患者TTP水平比较(140.44/0.1 s \pm 23.44/0.1 s vs 142.41/0.1 s \pm 13.95/0.1 s vs 146.58/0.1 s \pm 29.46/0.1 s), 差异无统计学意义($P > 0.05$); SAP组患者腹痛缓解时间及住院总时间均显著长于MAP组, (64.55 h \pm 21.35 h vs 11.55 h \pm 8.76 h, 78.35 d \pm 46.45 d vs 20.43 d \pm 8.45 d), 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论: AP患者胰腺血流灌注降低, 病情与BF、BV、PS等指标紧密相关, CT灌注成像在急性胰腺炎病情评估中具有重要的临床价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 多层螺旋CT; 灌注成像; 急性胰腺炎

核心提示: 本研究结果显示, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)组患者血流速度(blood flow)和血容量(blood volume)水平均显著低于轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组、正常组, 表面通透性(permeability surface)水平显著高于MAP组、正常组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。主要与MAP和SAP各自的病理改变紧密相关, MAP的病理改变主要为胰腺肿大, SAP病理改变主要是胰腺组织有效的机能血管床减少, 血液循环障碍, 随着病情的进展, MAP早期血流参数将趋于稍低灌。

陈娟, 陶瑞瑞, 李凯, 刘轩, 袁凯, 康海燕, 金龙, 段峰, 王志军, 许乙凯. 多层螺旋CT灌注成像在急性胰腺炎中的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1344-1349 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1344>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急腹症, 微循环障碍在病情发展中起重要作用, 其病情变化较快, 轻重型患者预后情况均不

■ 研究前沿

目前, APACHE II评分、Ranson评分可辅助AP的临床诊断, 尚无理想的单一急性胰腺炎病情严重程度的评估指标。

■ 相关报道

AP发病机制尚未明确, 相关实验研究证实, 此疾病病理最突出的是以胰腺缺血为主的胰腺微循环障碍。

同^[1]。因此, 准确评估病情严重程度, 采取早期诊治措施, 才能充分改善患者预后情况。目前, APACHE II评分、Ranson评分可辅助AP的临床诊断, 尚无理想的单一急性胰腺炎病情严重程度的评估指标^[2]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)灌注成像作为一种新型的功能成像技术, 可准确获取器官灌注绝对值, 对脏器的血流灌注状态作出合理的评价^[3]。为了分析多层螺旋CT灌注成像在AP中的应用价值, 南方医院影像中心进行回顾性分析轻重症急性胰腺炎患者及正常者的灌注参数, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-10/2014-10南方医院影像中心收治的60例AP患者的临床资料。按照《中国急性胰腺炎诊治指南规范》^[4]分为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)30例(SAP组)和轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)30例(MAP组), 选取30例胰腺正常的健康志愿者作为对照组研究对象。所有AP患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南规范》^[4]中急性胰腺炎相关诊断标准。其中SAP组男18例, 女12例, 患者年龄为42-74岁, 平均年龄为51.56岁±5.25岁; MAP组男16例, 女14例, 患者年龄为43-75岁, 平均年龄为52.46岁±5.68岁; 对照组男15例, 女15例, 患者年龄为38-72岁, 平均年龄为48.68岁±5.06岁。3组患者在性别、年龄等一般资料上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 多层螺旋CT灌注成像: SAP组和MAP组患者入院3 d后, 采取64层螺旋CT进行动态增强扫描, 对照组患者入院当日即进行64层螺旋CT进行动态增强扫描。所有病例均取仰卧位, 常规腹部CT平扫, 层厚、层间距、螺距分别为5、5、1 mm。然后选择胰腺显示最完整的层面作为灌注扫描层面, 扫描厚度28.8 mm。选择BODY PCT模式, 层厚、管电压、管电流分别为2.4 mm、100 kV、120 mA^[5]。对比剂欧乃派克(300 g/L)100 mL, 自动注射速率为5 mL/s, 注射50 mL, 延迟6 s开始扫描。患者扫描前深吸一口气后屏住呼吸, 尽量延长屏气时间, 每1 s扫描1次, 共扫描30 s。灌注扫描结束后, 再注射造影剂50 mL完成常规增强扫描^[6]。最后在CT工作站上通过利用64层螺旋CT自带软件PCT, 进行

图像分析和数据处理, CT灌注图像由同一组(2名)资深放射科医师读片。

1.2.2 观察指标: 比较3组患者胰腺CT灌注参数: 血流速度(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、峰值时间(time to peak, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS), 以及MAP与SAP组患者临床观测指标(腹痛缓解时间及住院总时间)。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者的胰腺CT灌注参数比较 MAP组与SAP组患者BF和BV水平均显著低于正常组, PS水平显著高于正常组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); SAP组患者BF和BV水平显著低于MAP组, PS水平显著高于MAP组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 3组患者TTP水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 3组患者CT灌注图像比较 对照组胰腺边界清楚均匀, 各灌注图示胰头、胰体、胰尾部血流灌注丰富、均匀等特征(图1)。MAP组和SAP组患者平扫及增强示胰腺头颈部液体积聚, BF、BV图示灌注降低, PS升高趋势, 平均通过时间(mean transit time, MTT)指标无明显差异(图2, 3)。

2.3 MAP与SAP组患者临床观测指标比较 SAP组患者腹痛缓解时间及住院总时间均显著长于MAP组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

AP是消化系统常见疾病, 是由胰酶消化自身胰腺及其周围组织所引起的化学性炎症, 其死亡率约5%, 尤其是多系统器官衰竭者高达47%^[7]。AP发病机制尚未明确, 相关实验研究证实, 此疾病病理最突出的是以胰腺缺血为主的胰腺微循环障碍^[8]。AP患者胰腺微循环障碍主要表现为: 微血管痉挛、微血管通透性变化、组织缺血的变化和缺血后再灌注、血液流变学的变化、大量氧自由基损伤微循环、炎症介质的释放及对胰腺微循环的影响等^[9]。因此, 改善胰腺微循环障碍已成为AP治疗中的关键。根据急性胰腺炎严重程度, 可分为轻

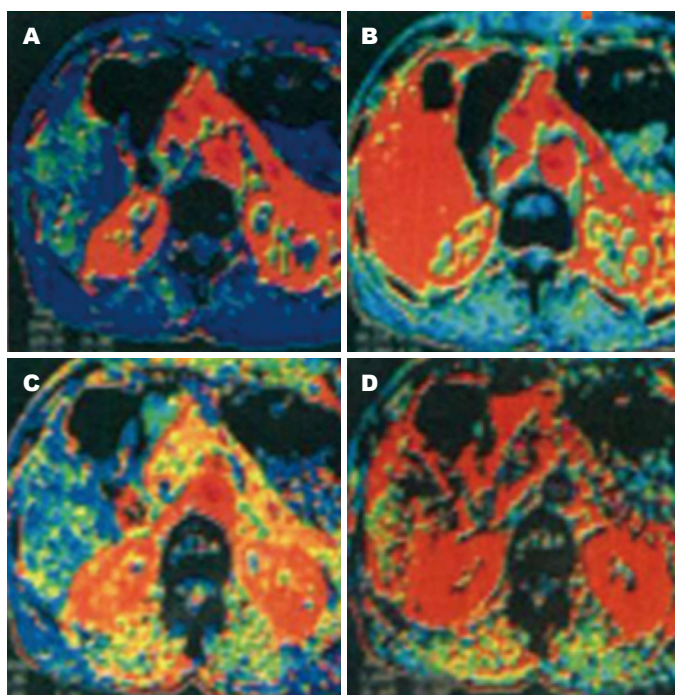


图 1 对照组患者CT灌注图像. A: BF; B: BV; C: MTT; D: PS. BF: 血流速度; BV: 血容量; MTT: 平均通过时间; PS: 表面通透性.

应用要点
CT灌注成像作为一种新型的功能成像技术, 可准确获取器官灌注绝对值, 对脏器的血流灌注状态作出合理的评价.

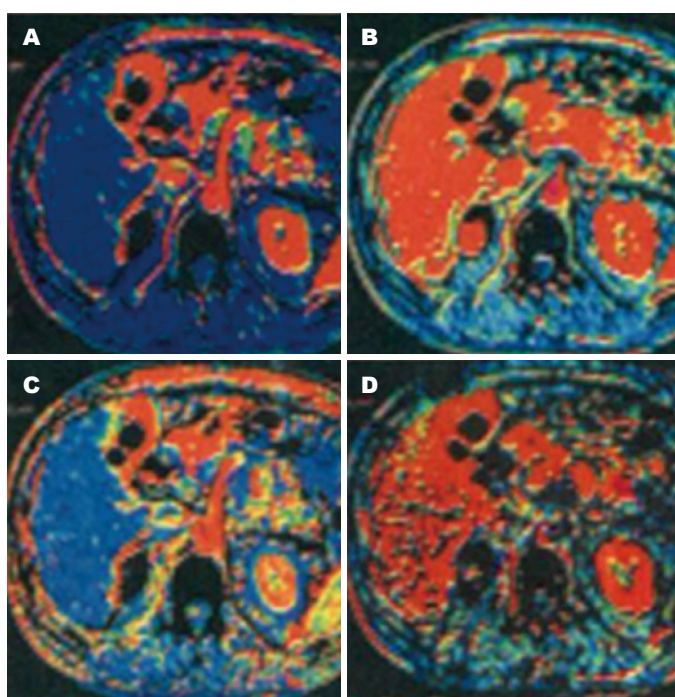


图 2 轻型急性胰腺炎组患者CT灌注图像. A: BF; B: BV; C: MTT; D: PS. BF: 血流速度; BV: 血容量; MTT: 平均通过时间; PS: 表面通透性.

型急性胰腺炎、重型急性胰腺炎. 多层CT显示轻型急性胰腺炎胰腺增大, 密度轻度降低, 边缘欠光滑, 坏死区不明显, 出现少量胰周积液^[10]. 重型急性胰腺炎占总病例的30%左右, 多层CT显示为实质内腺泡、胰腺周围脂肪组织大片坏死, 且伴随不同程度的血管坏死出血, 早期改变血液动力学改变, 少数患者可有腹水.

CT灌注成像通过静脉团注对比剂后, 进行动态扫描选定层面, 以获取该层面内每一像素

的时间-密度曲线, 然后利用不同的数学模型计算出BF、BV、PS、TTP等灌注参数, 并通过色阶赋值形成灌注影像, 以明确器官及病变的血流灌注特征^[11]. 64层螺旋CT扫描胰腺, 具有速度快、灌注范围广等特征, 从不同的角度观察胰腺各部位灌注情况, 随意重建后可选择性删除运动伪影较大的图像, 确保对计算结果无明显影响^[12]. 另外, 64层螺旋CT具有二维、三维校正功能, 可避免移动影响, 确保较高的计算准确性; 与普通CT对比, 多层CT扫描更敏

同行评价

本研究选题新颖, 设计科学, 结果实用, 有较好的临床价值.

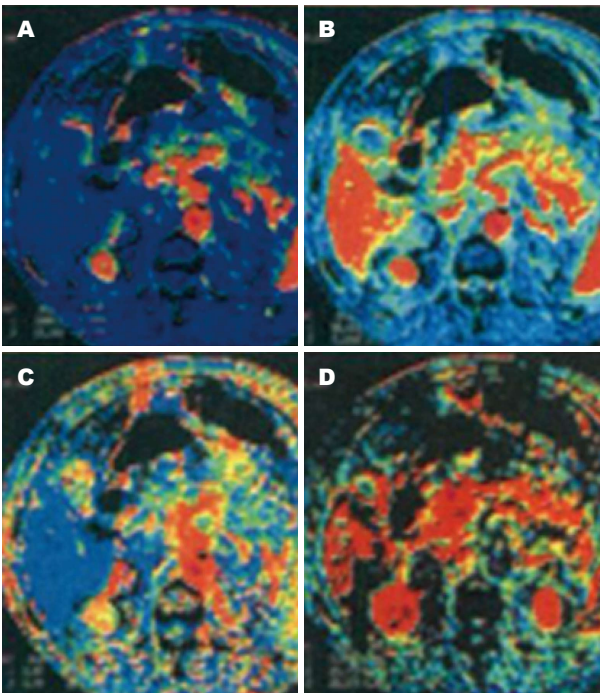


图 3 重症急性胰腺炎组患者CT灌注图像. A: BF; B: BV; C: MTT; D: PS. BF: 血流速度; BV: 血容量; MTT: 平均通过时间; PS: 表面通透性.

表 1 3组患者的胰腺CT灌注参数比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	BF[mL/(100 mg•min)]	BV(mL/100 mg)	TTP(0.1 s)	PS[mL/(100 mg•min)]
正常组	214.55 ± 98.41	18.13 ± 14.56	140.44 ± 23.44	16.48 ± 8.67
MAP组	123.79 ± 55.35 ^a	11.35 ± 5.45 ^a	142.41 ± 13.95	26.84 ± 10.33 ^a
SAP组	63.55 ± 36.76 ^{ac}	7.43 ± 2.45 ^{ac}	146.58 ± 29.46	35.66 ± 12.45 ^{ac}

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs MAP组. SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻型急性胰腺炎; BF: 血流速度; BV: 血容量; TTP: 峰值时间; PS: 表面通透性.

表 2 MAP与SAP组患者临床观测指标比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	腹痛缓解时间(h)	住院总时间(d)
SAP组	64.55 ± 21.35 ^a	78.35 ± 46.45 ^a
MAP组	11.55 ± 8.76	20.43 ± 8.45

^aP<0.05 vs MAP组. SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻型急性胰腺炎.

感, 精确显示胰腺血管、胰周积液、肾前筋膜增厚等, 可全面评估AP的坏死程度、并发症及预后情况^[13].
本研究结果显示, SAP组患者BF和BV水平均显著低于MAP组、正常组, PS水平显著高于MAP组、正常组, 差异具有统计学意义 (P<0.05). 主要与MAP和SAP各自的病理改变紧密相关, MAP的病理改变主要为胰腺肿大, SAP病理改变主要是胰腺组织有效的机能血

管床减少, 血液循环障碍, 随着病情的进展, MAP早期血流参数将趋于稍低灌^[14]. 表明灌注参数BF、BV等指标可客观评估AP患者病情严重程度, 此研究结果在Jin等^[15]研究中得到了肯定. SAP组、MAP组、正常组的TTP水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 而SAP的PS增高. 提示炎症介质的作用影响到胰腺组织血管内皮细胞收缩, 加剧内皮细胞的损伤, 血管通透性随着血管内流体静压力、组织胶体渗透压升高而增加^[16]. 由于AP严重程度、血流动力学改变各不相同, 患者预后情况也明显不同. 本研究中, SAP组患者腹痛缓解时间及住院总时间均显著长于MAP组, 差异具有统计学意义 (P<0.05).
总之, 在AP病情评估中应用CT灌注成像技术, 可有效显示患者胰腺灌注变化特点, 且BF、BV与病情评估指标住院时间存在相关性, 为患者的临床诊治提供充分的依据.

4 参考文献

- 1 陈婧华, 陈垦, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2478-2483
- 2 安利香, 侯晓英, 韩洁. 急性胰腺炎的影像学诊断现状. 中国医药导报 2012; 9: 177-178
- 3 张忠胜, 崔志宏, 孙昊, 巩若箴. 多层螺旋CT灌注成像技术的临床应用和进展. 医学影像学杂志 2010; 20: 1067-1069
- 4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535
- 5 Lagares A, Millán JM, Ramos A, Alén JA, Gallego JH. Perfusion computed tomography in a dural arteriovenous fistula presenting with focal signs: vascular congestion as a cause of reversible neurologic dysfunction. *Neurosurgery* 2010; 66: E226-E227; discussion E227 [PMID: 20023531 DOI: 10.1227/01.NEU.0000361996.27921.6C]
- 6 毕纯龙, 郭启勇. 多层螺旋CT灌注成像在胰腺病变诊断中的临床应用. 中国临床医学影像杂志 2007; 18: 897-899
- 7 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216
- 8 Arabul M, Celik M, Aslan O, Torun S, Beyazit Y, Alper E, Kandemir A, Ünsal B. Hepcidin as a predictor of disease severity in acute pancreatitis: a single center prospective study. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 595-600 [PMID: 23665668 DOI: 10.5754/hge12770]
- 9 陆娜, 廖治河, 强金伟, 郭启勇. 急性胰腺炎CT灌注成像. 中国临床医学影像杂志 2008; 19: 715-717
- 10 王芳军, 陈卫昌, 郭亮, 方向明. 急性胰腺炎多层螺旋CT灌注成像的应用价值. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3958-3962
- 11 蒋洪涛, 陈柱, 肖恩华. CT灌注成像原理及其在急性胰腺炎中的临床应用. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 109-111
- 12 Graziani R, Mautone S, Ambrosetti MC, Manfredi R, Re TJ, Calculli L, Frulloni L, Pozzi Mucelli R. Autoimmune pancreatitis: multidetector-row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance (MR) findings in the Italian experience. *Radiol Med* 2014; 119: 558-571 [PMID: 24638911 DOI: 10.1007/s11547-013-0373-9]
- 13 乔远罡. MSCT诊断急性胰腺炎的价值分析. 实用预防医学 2009; 16: 502-503
- 14 征锦, 邵娟, 施斌斌, 叶靖. 多层螺旋CT灌注成像对重症急性胰腺炎的临床应用研究. 医学影像学杂志 2010; 20: 80-82
- 15 Jin T, Lin ZQ, Xue P, Huang ZX, Li ZY, Yang XN, Guo J, Xia Q. [The value of different scoring systems for computed tomography in predicting pancreatic pseudocyst in severe acute pancreatitis]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 44: 970-973 [PMID: 24490514]
- 16 Graziani R, Frulloni L, Mantovani W, Ambrosetti MC, Mautone S, Re TJ, Dal Bo C, Manfredi R, Mucelli RP. Autoimmune pancreatitis and non-necrotizing acute pancreatitis: computed tomography pattern. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 759-766 [PMID: 22546245 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.013]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



中药注射液联合生长抑素对轻、中度急性胰腺炎血淀粉酶的干预作用及疗效评估

刘路培

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)可导致其他脏器功能受累,根据其症状的严重程度通常分为轻、中、重度胰腺炎3种类型,前两者存在自限性,一般预后较好,而重度胰腺炎往往起病急、进展迅速,且多伴发其他病症,病死率较高。

刘路培, 柳州市人民医院急诊科 广西壮族自治区柳州市 545006

刘路培, 主治医师, 主要从事急诊外科研究。

作者贡献分布: 本文由刘路培完成。

通讯作者: 刘路培, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院急诊科。peipeiluyisheng@163.com
电话: 0772-2662000

收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-01-11

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-18

Danshen injection combined with somatostatin for treatment of mild or moderate acute pancreatitis: Curative effect and impact on serum amylase levels

Lu-Pei Liu

Lu-Pei Liu, Department of Emergency Medicine, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Lu-Pei Liu, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. peipeiluyisheng@163.com

Received: 2014-12-18 Revised: 2015-01-11

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the curative effect of Danshen injection combined with somatostatin in the treatment of mild or moderate acute pancreatitis (AP), and the impact on serum amylase levels.

METHODS: From May 2013 to May 2014, 68 mild or moderate AP patients treated at our

hospital were randomly divided into two groups: a control group and a study group. The control group was given somatostatin alone, while the study group was given Danshen injection on the basis of somatostatin. The curative effect and the improvement of serum amylase levels were compared for the two groups.

RESULTS: After treatment, the total curative effect was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, the levels of serum amylase between the two groups were similar. After treatment, serum levels of amylase declined in both groups, and the decline was more significant in the study group ($P < 0.05$). Both groups had adverse symptoms during the treatment. The rate of adverse symptoms was significantly lower in the study group than in the control group (5.9% vs 20.6%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Danshen injection combined with somatostatin is effective and safe in the treatment of AP, and the combination therapy can also reduce serum amylase levels effectively.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Danshen injection; Somatostatin; Acute pancreatitis; Serum amylase

Liu LP. Danshen injection combined with somatostatin for treatment of mild or moderate acute pancreatitis: Curative effect and impact on serum amylase levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1350-1353

■同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1350.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1350>

摘要

目的: 探讨临床对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者实施中药注射液配合生长抑素治疗的疗效及其对血淀粉酶的影响。

方法: 选取2013-05/2014-05来柳州市人民医院治疗的AP患者共68例, 随机将其等分成2组, 对照组给予单纯生长抑素用药, 观察组增加丹参注射液治疗, 评估2组治疗后的疗效与血淀粉酶改善情况。

结果: 治疗后, 观察组可取得91.2%的临床总疗效, 要显著性高于对照组的76.5%($P<0.05$)。治疗前, 2组的血淀粉酶水平对比相仿($P>0.05$), 经治疗后均出现改善, 且观察组相比对照组下降更明显($P<0.05$)。2组治疗期间均有不良症状发生, 观察组是5.9%, 与对照组的20.6%相比更低($P<0.05$)。

结论: 对AP患者实施丹参注射液配合生长抑素进行治疗, 疗效更显著, 安全性更佳, 可有效降低血淀粉酶水平。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丹参注射液; 生长抑素; 急性胰腺炎; 血淀粉酶

核心提示: 本研究表明, 观察组经丹参注射液配合生长抑素治疗后, 其临床总疗效相比对照组更高, 血淀粉酶的改善效果更理想, 且用药安全性要显著性高于对照组(均 $P<0.05$), 说明此联合方案对治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis)有可行意义, 且安全性可靠, 对高龄与体弱患者更具适用性, 结果与相关报道一致。

刘路培. 中药注射液联合生长抑素对轻、中度急性胰腺炎血淀粉酶的干预作用及疗效评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1350-1353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1350.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1350>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化内科病症中相对常见的一种, 其主要表现为胰腺的急性与炎性发作, 可导致其他脏器功能同时受累。根据症状程度划分, 本病通常有轻、中、

重度胰腺炎3种类型, 前两者存在自限性, 一般预后较好, 而后者往往有起病急、进展迅速和合并症多等特点, 临床病死率很高^[1]。本研究对柳州市人民医院34例轻中度AP患者采取丹参注射液配合生长抑素治疗, 同时设立对照组分析, 总结此联用方案对本病的治疗价值与经验, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组68例AP病例均由柳州市人民医院2013-05/2014-05期间收录并治疗, 其中男37例, 女31例, 年龄段24-67岁, 平均年龄43.2岁 \pm 4.9岁; 所选患者均与《中国急性胰腺炎诊治指南》中的相关判断标准相符合^[1], 排除存在心内科严重合并症、精神障碍、造血系统病变及药物过敏体质者, 根据随机数表法将患者等分成2组, 组间的一般数据相对比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 确诊后, 对患者提供吸氧、禁食、抗感染、解痉止痛、胃肠减压以及纠正酸碱与水电解质失衡等常规治疗, 同时依据用药方案, 对2组患者进行如下施治。

对照组(单纯生长抑素方案): 初始剂量250 μ g, 以静脉注射方式给药, 此后再给予生长抑素持续24 h静脉泵注, 剂量3 mg, 速度250 μ g/h, 泵注前将其与0.9%生理盐水50 mL混合, 连续用药5 d。

观察组(生长抑素+丹参注射液方案): 生长抑素的用法用量同对照组, 复方丹参注射液每次剂量20 mL, 以静脉滴注方式给药, 滴注前将其与0.9%生理盐水250 mL混合, 1次/d, 疗程与对照组相同。

1.2.2 疗效标准^[2]: 观察患者用药前后的血淀粉酶水平, 同时统计不良症状发生例数。临床疗效: (1)治愈。用药5 d后基本无症状和体征, 经实验室检查提示血淀粉酶等指标均正常; (2)显效。用药5 d后基本无症状和体征, 经实验室检查各项指标均明显改善; (3)有效。用药5 d后症状及体征有明显好转, 且实验室检查各项指标有所改善; (4)无效。用药5 d后症状及体征无改善或加重。

统计学处理 采取SPSS19.0版本的统计源软件处理实验数据, 由 χ^2 和 t 分别对计数与计量资料进行检验, 组间数据由[n(%)]和mean \pm SD

■ 研发前沿

AP早期配合应用中医药疗法, 可获得更高的治愈率, 但目前临床上尚无统一的中医药治疗标准及方法, 期待在今后能有新的突破。

■ 相关报道

朱虹等对30例AP患者采用复方丹参注射液联合生长抑素治疗, 研究结果表明联合治疗对缓解AP患者腹痛、发热等症状更有效, 临床总有效率可达90.0%, 并且用药3 d后即可有效改善血淀粉酶与血钙水平, 相比单用生长抑素组起效更快, 疗效更显著。

应用要点

中药注射液联合生长抑素在轻中度急性胰腺炎的治疗方面具有较大优势,可明显减轻患者腹痛呕吐等症状,缩短病程,使血淀粉酶较快恢复到正常水平。

表 1 两组的临床总疗效对比 (n = 34)

分组	治愈	显效	有效	无效	总疗效n(%)
观察组	11	15	5	3	31(91.2)
对照组	6	10	10	8	26(76.5)

表 2 两组的血淀粉酶干预情况对比 (n = 34, U/L)

分组	用药前	用药后
观察组	612.84 ± 63.29	128.55 ± 22.74
对照组	608.53 ± 68.31	157.26 ± 25.28

描述,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床总疗效 治疗后,观察组可取得91.2%的临床总疗效,要显著性高于对照组的76.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 血淀粉酶干预情况 治疗前,2组的血淀粉酶水平对比相仿($P>0.05$),经治疗后均出现改善,且观察组相比对照组下降更明显($P<0.05$)(表2)。

2.3 用药安全性 治疗期间,2组患者均有不良症状发生,其中观察组共2例,包括面色潮红、头晕各1例,发生率是5.9%,对照组共7例,包括面色潮红、头晕和恶心各有3例、2例和2例,发生率是20.6%,可见观察组的用药安全性相比对照组更理想($P<0.05$)。

3 讨论

AP是目前危害人类生理健康的一种常见急腹症,其虽有轻重度之分,但临床主要以轻症胰腺炎常见,其患病率在AP中约占80%^[3-5]。目前医学界尚未明确其致病机制^[6],但绝大多数学者认为胰腺自身消化异常是造成本病发作的首要原因,诸如饮酒过量、暴饮暴食、手术创伤和胆结石等,均可能导致胰腺消化系紊乱,从而诱发本病^[7,8]。生长抑素是一种14-氨基酸类激素,其能够降低胰腺组织中普环化酶的活性,抑制乙酰胆碱的分泌,并阻断炎症因子的释放,对治疗本病有重要作用^[9-11]。而丹参注射液是经丹参提取而成的一种中药制剂,具有活血散瘀、清心止痛的功效。现代医学证实,丹参富含脂溶性与水溶性成分,其能够改善机体微循环系统,并起到抗血小板凝集、降低血液黏稠度与预防胰腺缺血或坏死的作用。通过二

者联用,可起到增强药效、尽早解除症状的作用^[12,13]。

朱虹等^[14]对30例AP患者联合上述两种药物治疗,提示其对缓解腹痛、发热等症状更有效,临床总有效率可达90.0%,并且用药3 d后即可有效改善血淀粉酶与血钙水平,相比单用生长抑素组起效更快,疗效更显著。本研究表明,观察组经丹参注射液配合生长抑素治疗后,其临床总疗效相比对照组更高,血淀粉酶的改善效果更理想,且用药安全性要显著性高于对照组(均 $P<0.05$),说明此联合方案对治疗AP有可行意义,且安全性可靠,对高龄与体弱患者更具适用性,结果与相关报道一致^[14,15]。

总之,对AP患者实施丹参注射液配合生长抑素进行治疗,疗效更显著,可有效降低血淀粉酶水平,且安全性更佳,值得加强普及。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535
- 2 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志(原中国医药学报) 2013; 28: 1826-1831
- 3 张杰伟,曾仕平,庄桂凤,李淑萍,张全鹏. 复方丹参联合清胰汤、生长抑素治疗急性胰腺炎的疗效观察. 重庆医学 2012; 41: 1751-1752
- 4 王小华. 复方丹参注射液联合奥曲肽治疗急性胰腺炎临床疗效分析. 吉林医学 2012; 33: 3816-3818
- 5 冯春,张艳杰,孙永锋. 生长抑素联合丹红注射液治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中国伤残医学 2012; 20: 38-39
- 6 王先坤,李培武,晏波,王秉钧. 生长抑素联合加味大黄承气汤治疗重症急性胰腺炎. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 224-227
- 7 姜新林. 生长抑素联合复方丹参注射液治疗重症急性胰腺炎20例临床观察. 南通大学学报(医学版) 2010; 30: 211-212
- 8 魏丹,王安萍. 丙氨酰谷氨酰胺联合血必净注射液治疗重症急性胰腺炎38例. 西部中医药 2014; 27: 106-108
- 9 张云忠,陈楠. 生长抑素治疗急性胰腺炎临床疗效观察. 中国实用医药 2011; 6: 181-182
- 10 杨烁. 应用生长抑素治疗急性胰腺炎的临床对比研究. 中国医药指南 2009; 7: 66-67
- 11 张国顺,马利转,张超,王玉兰,徐晓平. 生长抑素联合丹参治疗乙型肝炎肝硬化合并急性胰腺炎的临床研究. 现代预防医学 2011; 38: 3095-3096, 3102

名词解释

轻度急性胰腺炎:具备AP的临床表现和生物化学改变,不伴有器官功能衰竭及局部或全身并发症,通常在1-2 wk内恢复,病死率极低。

- 12 黄修仁, 陈江宁. 生大黄联合生长抑素治疗急性胰腺炎临床观察. 浙江中西医结合杂志 2013; 23: 653-655
- 13 陈敏瑜. 泮托拉唑联合生长抑素治疗急性胰腺炎的临床价值分析. 中国医学工程 2013; 21: 183

- 14 朱虹, 廖江涛. 复方丹参注射液联合生长抑素治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中外医学研究 2011; 9: 1-3
- 15 方瑜洁, 徐俊丽. 生长抑素联合复方丹参注射液治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 811-813

同行评价
本研究设计合理, 内容实用, 具有一定的临床价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

胰腺实性假乳头状瘤的诊断和治疗

杨彩虹, 江 华

背景资料

胰腺实性假乳头状瘤 (solid pseudopapillary tumor of pancreas, SPTP) 是一种少见的胰腺肿瘤, 其发病率占胰腺肿瘤的1%-3%。世界卫生组织 (World Health Organization) 将其明确为胰腺交界性或恶性潜能不能确定的肿瘤, 其组织来源尚未明确。

杨彩虹, 安徽省第二人民医院消化内科 安徽省合肥市 230011

江华, 中国人民解放军总医院消化内科 北京市 100853

杨彩虹, 硕士, 主要从事消化系统病的临床研究。

作者贡献分布: 杨彩虹与江华对此文所作贡献均等; 此课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由杨彩虹完成; 江华指导。

通讯作者: 江华, 副主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院消化内科。xinghy@nlc.gov.cn
 电话: 010-66887329

收稿日期: 2014-12-20 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-18

Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Cai-Hong Yang, Hua Jiang

Cai-Hong Yang, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230011, Anhui Province, China

Hua Jiang, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Hua Jiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. xinghy@nlc.gov.cn

Received: 2014-12-20 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To summarize the experience of diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas (SPTP).

METHODS: Clinical data for 134 SPTP patients admitted to Chinese PLA General Hospital from February 2002 to July 2013 were retrospectively analyzed.

RESULTS: The median age of the patients

(116 females and 18 males) was 29.7 years (range 9-71 years). The tumor was located in the pancreatic head in 40 patients, in the pancreatic neck in 17 patients, in the pancreatic body and tail in 64 patients. The size of the lesions was large, and the median diameter of tumors was 6.0 cm (1.5-21.0 cm). Clinical presentation included a palpable abdominal mass in 21 patients, abdominal pain in 50 patients. Forty-nine patients were asymptomatic, and their tumors were found incidentally on abdominal sonographic examination for other reasons. Low-echo solid and solid-cystic masses were found in the pancreas by ultrasonic examinations. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) found low-density masses in the pancreas. After dynamic contrast-enhanced scanning, the solid parts of the lesion showed progressive enhancement and the cystic parts of the lesion showed no enhancement. One hundred and twenty-six patients were treated by surgery. Of 89 patients who were followed, 4 died of tumor relapse and metastasis and the condition of one patient who did not undergo operation progressed, while no evidence of relapse or metastasis was found in other patients.

CONCLUSION: SPTP occurs more frequently in young females and is potentially malignant. There is no characteristic clinical presentation. Preoperative diagnosis of SPTP depends on imaging study such as CT and MRI. Surgical resection is the first choice of treatment and is associated with a satisfactory prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

Key Words: Solid pseudopapillary tumor of pancreas; Clinical characteristics; Therapy

Yang CH, Jiang H. Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(8): 1354-1358 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1354.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1354>

摘要

目的: 总结胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor of pancreas, SPTP)的诊断和治疗经验。

方法: 回顾性分析中国人民解放军总医院2002-02/2013-07诊治的134例SPTP病例的临床资料。

结果: 女116例, 男18例, 中位年龄29岁; 肿瘤位于胰头40例(占29.85%), 胰体尾及胰尾部64例(47.76%), 颈部17例(12.69%); 肿瘤体积较大, 中位长径6.0 cm; 21例(15.67%)因触及上腹包块就诊, 上腹部隐痛不适50例(37.31%), 49例无症状(36.57%)。超声表现为胰腺低回声实性或囊实性占位。计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现胰腺低密度占位性病变, 增强扫描实性部分渐进性强化, 强化程度低于正常胰腺, 囊性成分不强化。126例行手术治疗。随访89例, 4例复发转移死亡, 1例未行手术治疗的患者病情较前进展, 其余均未发现肿瘤复发转移。

结论: SPTP好发于年轻女性, 具有恶性潜能, 其临床表现缺乏特异性, 术前诊断主要依赖影像学检查, 手术切除是首选治疗方法, 预后好。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺实性假乳头状瘤; 临床特点; 治疗

核心提示: 术前诊断主要依靠影像学检查, 本文通过回顾性分析, 总结了胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor of pancreas)影像学检查的特点: 瘤体大、边界清, 具有明显的占位效应, 表现为邻近器官的推挤移位。胰胆管扩张极少见, 钙化是其特征之一。

杨彩虹, 江华. 胰腺实性假乳头状瘤的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1354-1358 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1354.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1354>

0 引言

胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor of pancreas, SPTP)是一种少见的低度恶性胰腺肿瘤, 多数肿瘤能被完整切除而治愈, 预后好。因此术前正确诊断具有重要意义。本文回顾性分析134例SPTP的病例资料, 旨在提高对本病的认识。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军总医院2002-02/2013-07经病理证实、资料完整的SPTP患者134例的临床资料。

1.2 方法 回顾性分析患者的一般情况、临床表现、影像学[超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]、实验室检查、治疗方式、病理(术前超声引导下细针穿刺、术中冰冻、术后大体、镜下及免疫组织化学)、预后等资料。

统计学处理 统计分析采用SPSS16.0软件操作。计数资料采用连续性校正 χ^2 检验; 正态性分布检验采用W检验(Shapiro-Wilk); 非正态性分布计量资料采用秩和检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 一般情况: 134例经病理确诊。平均29.7岁 \pm 13.5岁, 中位年龄29岁。男18例, 中位年龄39.5岁; 女116例, 中位年龄26岁, 男女比例1:6.44。男性发病年龄明显高于女性($Z = -2.811, P = 0.005 < 0.05$)。良性SPTP 107例, 中位年龄29岁; 恶性SPTP 27例, 中位年龄27岁, 良、恶性患者发病年龄比较差异无统计学意义($Z = -0.125, P = 0.901 > 0.05$)。恶性患者中女性23例(占女性患者的19.8%), 中位年龄23岁; 男性4例(占男性患者的22.22%), 中位年龄53岁。男女患者发生恶性SPTP的概率差异无统计学意义(经连续性校正的 χ^2 检验, $\chi^2 = 0.007, P = 0.939 > 0.05$)。男性良性SPTP中位年龄37岁, 恶性53岁, 两者比较差异无统计学意义($Z = -1.490, P = 0.136 > 0.05$)。女性良性SPTP平均年龄27岁、恶性23岁, 两者比较差异无统计学意义($Z = -0.617, P = 0.537 > 0.05$)。

2.2 临床表现 有症状者85例, 包括腹痛不适50例, 腹部包块21例, 其他14例(腹泻4例, 黄疸4

■ 研究前沿

SPTP是一种少见的低度恶性胰腺肿瘤, 多数肿瘤能被完整切除而治愈, 近年来对于SPTP的报道逐渐增多。但术前诊断准确率低, 因此如何提高术前诊断准确率指导手术治疗是临床亟待解决的问题。

■ 相关报道

SPTP属于低度恶性肿瘤或交界性肿瘤, 生长缓慢, 手术切除是最有效的治疗方法, 即使局部复发或远处转移, 再次手术远期疗效也较好。

■ 创新盘点

本研究中就影像学检对术前判断SPTP良恶性进行例探讨, 得出肿瘤大小与肿瘤的良恶性无关, 有无钙化及胰胆管扩张对于术前肿瘤的良恶性鉴别可能有一定意义。

例, 腰背部不适3例, 黄疸、黑便1例, 发作性心悸、抽搐1例, 心悸、出汗、意识障碍1例; 无明显临床症状体检发现胰腺占位49例。

2.3 实验室检查 5例转氨酶升高, 范围为44.3-586.0 U/L, 4例胆红素升高, 总胆红素为28.0-255.6 $\mu\text{mol/L}$; CA199升高3例, AFP升高1例, CEA均正常。

2.4 影像学检查

2.4.1 彩色超声: 共63例, 2例诊断为SPTP(诊断符合率3.2%), 其他诊断61例(1例误诊为胰腺囊腺瘤, 60例诊断为胰腺囊实性占位)。彩色超声具有以下特点: (1)肿瘤形态较规则, 边界较清楚; (2)60例呈不均质低回声实性或囊实性占位, 3例呈中等或稍偏强回声; (3)32例肿瘤可探及点状血流信号; (4)6例瘤内及周边可见钙化; (5)均未提示胰、胆管扩张。

2.4.2 CT: 共114例, 29例诊断为SPTP(诊断符合率25.44%), 其他诊断85例(6例误诊为胰腺囊腺瘤; 3例误诊为胰腺癌; 78例诊断为胰腺囊实性占位)。该114例病例中良性87例, 恶性27例。25例以囊性结构为主, 21例以实性结构为主, 68例为囊实性混合结构。CT具有以下特点: (1)瘤体较大, 且多为单发, 仅1例为两处包块; (2)平扫病变为圆形或类圆形低密度囊实性肿块影, 94例边界较清楚(均为良性SPTP), 20例局部边界不清(均为恶性SPTP); 增强后病变囊性部分无强化, 实性部分动脉期轻度强化, 门脉期和延迟期呈中度强化, 强化程度低于正常胰腺; (3)所有肿瘤均有包膜, 43例瘤内钙化, 良性SPTP钙化40例(40/87), 恶性SPTP钙化3例(3/27), 良性SPTP较恶性SPTP发生钙化的概率明显增高(经连续性校正的 χ^2 检验, $\chi^2 = 9.230$, $P = 0.002 < 0.05$); (4)胰、胆管扩张6例。1例为良性SPTP, 其余5例均为恶性SPTP[良性SPTP胰胆管扩张概率为1/87, 恶性患者胰胆管扩张概率为5/27, 两者比较差异有统计学意义(经连续性校正的 χ^2 检验, $\chi^2 = 9.227$, $P = 0.002 < 0.05$)]; (5)7例发现肝脏囊实性转移灶。

2.4.3 MRI: 共30例, 7例诊断为SPTP(诊断符合率23.33%), 23例诊断为胰腺囊实性占位。MRI具有以下特点: (1)30例均为囊实性相间信号混杂。实性部分T1加权成像(T1 weighted, T1WI)呈不均匀中低信号, T2加权成像(T2 weighted, T2WI)呈不均匀中高信号; 囊性部分则为均匀高信号。动态增强实性部分进行性不均匀强

化, 程度低于正常胰腺组织。囊性部分T1WI呈低信号T2WI呈明显高信号, 无强化; (2)包膜T1WI、T2WI均呈低信号, 增强扫描包膜均见强化; 6例见钙化, T1WI、T2WI呈更低信号; (3)均未见胰胆管扩张、狭窄。

2.5 治疗

2.5.1 手术治疗: 胰腺病变完整切除125例, 包块肝转移病变一并切除2例。病变常见的部位为胰头及胰体尾部, 肿瘤位于胰头部(包括钩突)40例(占29.85%)、胰体尾及胰尾部64例(47.76%)、颈部17例(12.69%)、腹膜后2例(1.49%)。主要采取手术方式为肿瘤局部切除40例; 胰十二指肠切除及保留幽门的胰十二指肠切除18例; 胰体尾切除18例; 肿瘤切除或胰腺节段切除+胰肠或胰胃吻合15例; 胰体尾联合脾脏切除12例。姑息性手术治疗2例(1例行病变部分切除, 1例部分切除同时术中射频消融)。

2.5.2 非手术治疗: 非手术治疗3例, 均为伴肝转移者, 分别予全身化疗、射频消融及胰腺动脉化疗栓塞。

2.6 病理

2.6.1 术前超声引导下细针穿刺病理检查: 共7例, 5例(71.42%)确诊为SPTP, 1例误诊为胰岛细胞瘤, 1例误诊为神经内分泌肿瘤。

2.6.2 术中冰冻: 共22例, 11例(50.0%)确诊为SPTP; 6例考虑SPTP或神经内分泌肿瘤; 1例误诊为胰岛细胞瘤; 1例考虑胰岛细胞瘤或SPTP; 3例考虑为内分泌肿瘤。

2.6.3 大体: 肿瘤多为单发, 仅1例为两处包块。肿瘤长径1.5-21.0 cm, 中位长径6.0 cm, 无症状者肿瘤中位长径4.0 cm, 明显小于有症状者7.0 cm($Z = -3.964$, $P = 0.000 < 0.05$)。恶性者肿瘤中位长径6.0 cm, 良性肿瘤中位长径6.5 cm, 比较差异无统计学意义($Z = -0.986$, $P = 0.324 > 0.05$)。胰腺肿瘤及3例肝转移瘤切面囊实性, 囊性区红灰褐色混杂, 内壁粗糙, 实性区灰黄及灰红色较软, 多具有完整包膜。24例肿瘤与周围组织不同程度的黏连, 其中9例侵犯包膜及周围胰腺组织; 5例侵犯肠系膜血管及门静脉血管; 4例累及胰腺实质并神经血管受累; 4例侵及十二指肠壁; 1例累及大网膜; 1例侵犯胆管壁; 1例侵犯十二指肠及胆管; 1例侵犯结肠脾曲; 1例侵犯肝门淋巴结。

2.6.4 镜下特征: 多数肿瘤细胞与正常胰腺之间

■ 应用要点

本文通过回顾性研究, 总结了SPTP临床特征: 发于年轻女性少见的具有恶性潜能的胰腺肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 术前诊断主要依靠影像学检查、病理诊断可确诊, 组织形态学检查鉴别困难时, 可联合应用免疫标记检查。

有较厚的纤维分隔伴有胶原沉积, 并多见局灶性钙化。肿瘤细胞形态较一致温和, 圆形或卵圆形, 胞浆浅淡或透明状, 核分裂极少, 无核沟, 核仁不明显。可形成复层分支状的假乳头样结构。

2.6.5 免疫组织化学: 神经细胞黏附因子(CD56)阳性88例(88/90), 神经内肽酶(CD10)阳性83例(83/100), 突触素Syn阳性57例(57/101), 嗜铬粒蛋白CgA阳性14例(14/95), 波形蛋白Vimentin阳性44例(44/52)。

2.7 主要并发症 术后发生胰漏16例, 9例发生于单纯肿瘤切除; 3例发生于胰体尾切除; 2例发生于保留幽门的胰十二指肠切除; 1例发生于胰腺中段切除+胰肠吻合术; 1例发生于肿瘤切除+胰肠吻合术。其中1例引流术后9 mo后行胰肠吻合术, 其余均行腹腔穿刺引流后顺利拔管。

2.8 预后 大多患者预后良好, 获得电话随访89例, 82例随访期间未发现肿瘤复发、转移。死亡4例, 均为恶性SPTP, 3例死于术后转移(术后分别存活26、34及48 mo), 1例术后死于其他疾病。1例伴肝转移的SPTP行肝动脉及胰腺动脉化疗栓塞带瘤存活已26 mo; 1例术后复发放弃再手术带瘤生存4年, 但瘤体增大; 1例未治疗者病情较前进展。

3 讨论

SPTP是一种少见的胰腺肿瘤。1996年世界卫生组织将其正式命名为实性假乳头状瘤, 对于有明确神经周围侵犯、血管侵犯或侵犯深入至周围组织的称为实性假乳头状瘤^[1]。

既往研究^[2,3]显示SPTP多发于青年女性, 平均发病年龄29岁。与本研究相符。本研究中男性中位发病年龄39.5岁, 女性26岁, 男性发病年龄明显高于女性。Machado等^[4]研究发现老年和男性患者SPTP更具有恶性倾向。但本研究提示男、女性患者发生恶性SPTP的概率相同, 且男性良、恶性SPTP患者的发病年龄比较差异无统计学意义。因此在临床工作中无论男女老少SPTP均需警惕有恶性可能。

该病无特异性临床症状, 早期因瘤体较小多无症状, 往往随瘤体增大产生胃肠道压迫症状, 逐出现腹痛不适等非特异性消化系症状, 或多在体检时偶然发现。本研究中有症状患者肿瘤长径明显大于无症状者, 提示肿瘤越大越易出现临床症状。

SPTP血清学检查无特异性, 术前诊断主要依据影像学检查, 增强CT和MRI是最为常用的

手段, 多能准确定位, 主要位于胰腺, 以胰腺体尾、头及颈部发病率最高, 偶发于腹膜后。表现为胰腺单发囊实性占位, 边界清, 动脉期实质呈轻度强化, 门脉期明显强化, 但强化程度低于正常胰腺, 囊性部分增强前后扫描均呈低密度。瘤体较大则有明显的占位效应, 表现为邻近器官的推挤移位, 胰胆管扩张极少见。

尽管该病影像学有相对特征性的表现, 但本研究中诊断符合率仍较低, 考虑与以下因素相关: (1)SPTP的发病率低, 影像学及临床医生对该病的认识不够; (2)SPTP有时难与其他胰腺囊实性病变(胰腺囊腺瘤、胰腺癌等)鉴别。本研究中误诊为胰腺囊腺瘤者均为囊性成分为主的SPTP。误诊为胰腺癌的4例患者均系恶性SPTP, CT检查除胰腺病变外, 同时伴有肝脏或肾上腺等转移表现或伴脾脏等周围脏器受侵及胰胆管扩张表现。

对于肿瘤的良恶性术前影像学诊断仍存在较大争议。既往有研究^[5]显示肿瘤>5 cm更具有恶性倾向; 也有研究^[6]显示肿瘤大小与肿瘤的良恶性无明显关系, 本研究中良恶性者肿瘤中位长径无差异。有研究^[7]显示胰腺病变钙化是良性SPTP的特征性表现, 本研究中良性SPTP钙化明显高于恶性SPTP, 提示SPTP伴钙化者良性可能性大。另本研究中6例提示胰胆管扩张, 除1例胰体尾病变远端胰管轻度扩张系良性SPTP外, 其余5例均为恶性SPTP。提示SPTP伴胰胆管扩张者恶性可能性大。但由于本研究样本量仍较少, 对于术前影像学表现与肿瘤良恶性关系仍需多中心、大样本研究以明确。

据以上特点仍不能鉴别的需病理组织学检查确诊, 包括术前超声引导下穿刺活检、术中快速冰冻及术后大标本病理检查。本组中术前超声引导下穿刺活检确诊率(71.42%), 比影像学检查确诊率(26.12%)高。但对于术前胰腺穿刺活检的价值及风险目前尚存在较多的争议。本组术中冰冻确诊率仅50%。术前细针穿刺及术中冰冻对SPTP的诊断虽有一定帮助, 但由于其自身的局限性常使病理医生不能做出准确诊断。Lam等^[8]报道8例患者, 术后4例经石蜡切片仍误诊为非功能性胰岛细胞瘤, 可见术后亦有不能正确诊断的可能。SPTP在组织形态学上极易与胰腺腺泡细胞癌(acinar cell carcinoma, ACC)和胰腺神经内分泌肿瘤

■名词解释

胰腺实性假乳头状瘤(SPTP): 是一种好发于年轻女性少见的具有恶性潜能的胰腺肿瘤, 其临床表现、影像学、实验室、检查缺乏特异性, 病理诊断可确诊。手术切除是首选治疗方法, 预后好。

同行评价

文章是临床总结, 为SPTP的临床诊断提供借鉴及指导, 内容合理, 数据可靠, 具有临床价值和指导意义。

(neuron endocrine tumor, NET)等相混淆, 多需借助分子标记物检测加以鉴别^[9], 如: CD10、CD56、Vimentin在SPTP中强阳性表达, 而在胰腺NET或ACC中则罕有表达^[10]; SPTP缺乏CgA的表达。以上标志物的检测在胰腺SPTP与其他神经内分泌肿瘤的鉴别诊断中可发挥重要作用。

SPTP属于低度恶性肿瘤或交界性肿瘤, 生长缓慢, 手术切除是最有效的治疗方法^[11], 肿瘤局部切除适用于位于胰腺表面包膜完整, 未侵犯邻近器官者; 位于胰头者多采取胰十二指肠切除; 位于胰腺颈、体部者采用胰腺中段切除+胰肠吻合术; 位于胰体尾部者, 无明显周围侵犯可采取保留脾的胰体尾切除术; 若与脾黏连较重, 可连同脾一并切除; 对于不能完整切除的病例, 实施肿瘤部分切除或+局部射频消融治疗, 也可以获得较长的生存时间。术后主要并发症为胰漏, 多见于行单纯肿瘤切除术者, 可能与剝除肿瘤后创面较大、细小胰管受损有关。本病预后良好, 即使局部复发或远处转移, 再次手术远期疗效也较好^[12,13]。对于肝转移灶, 可采用肝叶切除^[14]或肿瘤剝除术及肝动脉栓塞化疗^[15]。本组5例术后复发, 再次手术切除包括肝转移灶切除, 随访未见复发或转移。对于无法手术切除的SPTP目前无共识性的治疗。本组中1例SPTP伴全身多处转移先后予化疗、介入及放疗, 均未见明显好转; 1例伴肝转移SPTP行肝动脉、胰腺动脉化疗栓塞, 截至随访日期带瘤存活26 mo, 仍需长期随访以观疗效。

总之, SPTP是一种好发于青年女性的具恶性潜能的肿瘤, 无特异性临床表现, 影像学检查具有一定的特征性, 病理检查可确诊, 手术切除是本病的首选治疗, 预后较好。

4 参考文献

- Kim CW, Han DJ, Kim J, Kim YH, Park JB, Kim SC. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: can malignancy be predicted? *Surgery* 2011; 149: 625-634 [PMID: 21300390 DOI: 10.1016/j.surg.2010.11.005]
- 井方方, 赵君慧, 郭洋, 毛志成, 杜孕金措. 国内胰腺实性假乳头状瘤1180例临床荟萃分析. *中华胰腺病杂志* 2013; 2: 98-102

- Ren Z, Zhang P, Zhang X, Liu B. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic features and surgical treatment of 19 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6889-6897 [PMID: 25400772]
- Machado MC, Machado MA, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery* 2008; 143: 29-34 [PMID: 18154930 DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.030]
- Kang CM, Kim HG, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. Laparoscopic distal pancreatectomy for solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas-report of two cases. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1053-1056 [PMID: 17629037]
- 胡元国, 王成, 邵峰, 邱陆军, 黄强. 胰腺实性假乳头状瘤的诊治分析. *肝胆外科杂志* 2013; 8: 270-272
- 朱珍, 梁宗辉, 廖娅芳, 周仲文, 郝思介, 金忱, 冯晓源. 胰腺实性假乳头状瘤的临床和MDCT研究. *放射学实践* 2013; 8: 861-864
- Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999; 23: 1045-1050 [PMID: 10512945 DOI: 10.1007/s002689900621]
- 易敏, 王嵘, 王建国, 周世英, 张淑坤, 刘红明. 胰腺实性-假乳头状瘤临床病理观察14例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3155-3159
- Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, Nakamoto S, Kawabata K, Mizobuchi K, Sakamoto K, Okada S. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1361-1371 [PMID: 11023097 DOI: 10.1097/0000478-200010000-00005]
- 刘桂杰, 李学华, 王力, 李洪光, 刘志恒. 胰腺实性假乳头状瘤的临床特征及手术治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3457-3459
- Yagci A, Yakan S, Coskun A, Erkan N, Yildirim M, Yalcin E, Postaci H. Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: experience of one single institution from Turkey. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 308 [PMID: 24289652 DOI: 10.1186/1477-7819-11-308]
- Campanile M, Nicolas A, LeBel S, Delarue A, Guys JM, de Lagausie P. Frantz's tumor: is mutilating surgery always justified in young patients? *Surg Oncol* 2011; 20: 121-125 [PMID: 20106656 DOI: 10.1016/j.suronc.2009.12.003]
- Serrano PE, Serra S, Al-Ali H, Gallinger S, Greig PD, McGilvray ID, Moulton CA, Wei AC, Cleary SP. Risk factors associated with recurrence in patients with solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *JOP* 2014; 15: 561-568 [PMID: 25435571 DOI: 10.6092/1590-8577/2423]
- Shimizu M, Matsumoto T, Hirokawa M, Monobe Y, Iwamoto S, Tsunoda T, Manabe T. Solid-pseudopapillary carcinoma of the pancreas. *Pathol Int* 1999; 49: 231-234 [PMID: 10338079]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



内质网应激对溃疡性结肠炎患者炎性因子表达的影响

李楠, 王雪明, 姜丽君, 张萌, 李娜, 魏真真, 郑楠, 赵亚娇

李楠, 王雪明, 姜丽君, 张萌, 李娜, 魏真真, 郑楠, 赵亚娇, 中国人民解放军第309医院消化科 北京市 100091
 李楠, 主任医师, 主要从事溃疡性结肠炎蛋白组学及免疫学机制的研究。

北京市自然科学基金资助项目, No. 7132175

作者贡献分布: 此课题由李楠与王雪明设计; 研究过程由李楠、姜丽君、张萌及李娜操作完成; 数据分析整理由李楠、魏真真、郑楠及赵亚娇完成; 本论文写作由李楠完成。

通讯作者: 李楠, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院消化科。
 xhk309@126.com

电话: 010-55473165

收稿日期: 2014-11-26 修回日期: 2015-01-26

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-18

Influence of endoplasmic reticulum stress on T cell function and expression of inflammatory cytokines in ulcerative colitis

Nan Li, Xue-Ming Wang, Li-Jun Jiang, Meng Zhang, Na Li, Zhen-Zhen Wei, Nan Zheng, Ya-Jiao Zhao

Nan Li, Xue-Ming Wang, Li-Jun Jiang, Meng Zhang, Na Li, Zhen-Zhen Wei, Nan Zheng, Ya-Jiao Zhao, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Supported by: Natural Science Foundation of Beijing, No. 7132175

Correspondence to: Nan Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of PLA, Jia 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. xhk309@126.com

Received: 2014-11-26 Revised: 2015-01-26

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To demonstrate the regulatory effect of endoplasmic reticulum stress (ERS) on T lymphocyte function and the pathogenesis of ulcerative colitis (UC) by stimulating peripheral

blood mononuclear cells of UC patients with thapsigargin (TG) and measuring the splicing of X-box binding protein 1 (XBP1) and changes of cytokine expression.

METHODS: Primary T lymphocytes were seeded in 12-well plates and stimulated with TG for 12 h. The cells were collected and lysed for mRNA analysis of cytokine expression and XBP1 splicing. All subjects were from Department of Gastroenterology of Chinese PLA 309th Hospital from May 2002 to March 2013, and UC was diagnosed according to the diagnostic standard for UC which was formulated in 2007 in Jinan. Peripheral blood mononuclear cells were isolated, seeded in 12-well plates and stimulated with phytohemagglutinin (PHA), TG, or PHA + TG, respectively. The expression of interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), and IL-7 α was analyzed by quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR), and the splicing of XBP1 was detected by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: XBP splicing was detected when peripheral blood mononuclear cells were stimulated with PHA and TG, alone or in combination, both in UC patients and healthy adults, and XBP splicing was more significant in cells from UC patients treated with PHA plus TG. Increased levels of IL-2, IFN- γ , and IL-17 α could be observed both in UC patients and healthy adults when peripheral blood mononuclear cells were stimulated with PHA plus TG, and the increase was more significant in the UC group.

CONCLUSION: Compared to health subjects,

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 目前病因未明, 多数学者将其归因为自身免疫性疾病。内质网作为机体的细胞器, 在蛋白的合成成熟运输及维持钙的稳态方面起着重要的作用, 进而影响蛋白的折叠、质量控制及转运调节。体内、外任何条件改变是内质网功能受到影响, 导致蛋白质的加工受阻, 大量折叠蛋白蓄积于内质网中, 使得内质网功能障碍, 从而导致机体的免疫系统、与炎症及压力相关的通道及氧化应激通路的功能均受到影响, 引起机体产生一些慢性代谢性疾病及自身免疫性疾病, 如2型糖尿病、脂肪肝、神经性病变、各种肿瘤及炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 等。这为我们探索UC的发病机制提供新思路。

■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研发前沿

文献显示肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)/X-盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)信号通路能通过维持肠道黏膜屏障完整维持肠道潘氏细胞数目、促进肠道内细胞因子分泌等方面保护肠道黏膜,减少肠道炎症的发生。但目前内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)对T淋巴细胞的影响及UC患者对ERS的相应变化尚无文献报道。那么, XBP1是否通过调节获得性免疫来影响UC的发生就成为我们关注的问题。

UC patients are more sensitive to ERS in terms of increased XBP 1 splicing and up-regulation of inflammatory cytokines such as IL-2, IFN- γ and IL-17 α .

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoplasmic reticulum stress; Ulcerative colitis; X-box binding protein 1

Li N, Wang XM, Jiang LJ, Zhang M, Li N, Wei ZZ, Zheng N, Zhao YJ. Influence of endoplasmic reticulum stress on T cell function and expression of inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1359-1368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1359.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1359>

摘要

目的: 通过对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者外周血单个核细胞进行内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)刺激,比较X-盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)剪切形式(XBP1 splicing, XBP1s)及炎性细胞因子表达水平变化,探讨UC患者对ERS反应的变化。

方法: 通过实时聚合酶链反应(real time-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测XBP1s, 实时定量聚合酶链反应(quantitative-polymerase chain reaction, Q-PCR)检测白介素-2(interleukin-2, IL-2)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-17 α 表达变化。比较UC之间差异并进行相关分析。

结果: (1)用植物凝集素(phytohemagglutinin, PHA)及毒胡萝卜素(thapsigargin, TG)单独及联合刺激正常人及UC患者外周血单个核细胞后XBP1均发生剪切,联合刺激时剪切形势较明显;(2)分别PHA与TG、联合刺激正常人及UC患者外周血单个核细胞,发现联合刺激组IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 表达水平增高。

结论: 在ERS状态下,正常人群及UC患者的T淋巴细胞均可通过XBP1s所介导的信号通路对ERS发生响应,激活炎性细胞因子表达,加重炎性发生,与正常人相比,UC患者外周血单个核细胞对ERS作用更为敏感。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内质网应激; 溃疡性结肠炎; X-盒结合蛋白1

核心提示: 人T淋巴细胞能通过X-盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)的剪切反应对内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)产生影响,促进 γ 干扰素(interferon- γ)、白介素(interleukin, IL)-17 α 、IL-2等细胞因子的分泌,并且溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者的外周血单个核细胞对ERS作用更为敏感,且患者的T淋巴细胞可以通过肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1)/XBP1通路对ERS做出响应,激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达,在炎症的发生、发展过程中起重要作用。

李楠, 王雪明, 姜丽君, 张萌, 李娜, 魏真真, 郑楠, 赵亚娇. 内质网应激对溃疡性结肠炎患者炎性因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1359-1368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1359.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1359>

0 引言

内质网作为重要细胞器,能够调控蛋白质合成、折叠及促进胆固醇、类固醇等多种脂质合成。在多种生理或病理的状态下,如未折叠蛋白的增加、错误折叠蛋白的生成、钙离子的调节紊乱以及细胞内氧化还原状态改变都能引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[1]发生, ERS通过蛋白未折叠反应(unfolded protein response, UPR)来修复应激引起的细胞损伤,恢复细胞正常功能。

肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)/X-盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)是ERS过程中重要的信号通路之一,他可以通过减少蛋白合成、促进蛋白降解、增加伴侣分子生成,减缓ERS发生,使细胞功能恢复正常,最终使受损细胞得以修复。在ERS条件下,IRE1/XBP1通路可以激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[2,3]相关的信号通路,促进细胞因子及生物趋化因子的释放,通过激活天然免疫系统对机体起到调控作用。各国学者们从Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)^[4]、细胞因子的改变及机体免疫系统等角度研究,阐述炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制,IRE1/XBP1信号通路能通过维持肠道黏膜屏障完整维持肠道潘氏细胞数目、促进肠道内细胞因子分泌等方面保护肠道黏膜,减少肠道炎症的发生^[5-7]。但目

前ERS对T淋巴细胞的影响及UC患者对ERS的相应变化尚无文献报道. 那么, XBP1是否通过调节获得性免疫来影响UC的发生就成为我们关注的问题.

1 材料和方法

1.1 材料 正常对照组18例, 年龄为25-55岁(平均40岁), 男13例, 女5例, 选自2012-05/2013-03在总参谋部医院消化科体检均排除UC诊断标准的健康志愿者. 所有研究对象均排除高血压、冠心病、脑血管意外等心脑血管疾病, 糖尿病、甲状腺功能衰退等内分泌代谢疾病, 肝、肾、胰腺疾病, 缺氧相关性疾病, 炎症、肿瘤、应激反应等. UC组21例, 年龄为23-54岁(平均39岁), 男16例, 女5例, 选自2012-05/2013-03在总参谋部总医院消化科、西苑医院级朝阳医院西院治疗的UC患者, 按照2007年在济南制定的: “我国对UC诊断治疗规范达成共识意见” 均诊断为中重度UC, 患者资料如表1. 低温高速离心机(德国Eppendorf公司); 干式恒温仪(杭州奥盛生物技术公司); DNA扩散仪(美国PE公司); 实时定量PCR仪(德国Eppendorf公司); 聚丙烯酰胺凝胶电泳及电转仪(美国Boi-Rad公司); 倒置荧光显微镜(日本Nikon公司); CO₂培养箱(美国Thenno公司); 台式高速离心机(德国Eppendorf公司); 台式低温高速离心机(德国Eppendorf公司); 漩涡振荡器(北京同正生物技术有限公司); 超低温水箱(中国海尔电器公司); 化学发光仪(美国DLR公司); 温度模块控制仪(德国Eppendorf公司); 纯水器(美国Millipore公司); 紫外分光光度计(美国Pharmacia公司); 琼脂糖凝胶电泳槽(北京六一设备厂); 氯仿、异丙醇、无水乙醇(北京化工厂); Concanavalin A(ConA)(美国Sigma公司); Phytohemagglutinin(PHA)(美国Sigma公司); Thapsigargin(TG)(美国Sigma公司); RPMI 1640培养基(北京钮因华信公司); FBS(美国Gibco公司); RNAiso Plus(日本Takara公司); RAN反转录试剂盒(日本Takara公司); Real-time试剂盒(日本Takara公司); SYBR(康为试剂公司); 琼脂糖(GENE公司); Goodview(赛百盛基因技术公司); 淋巴细胞分层液(美国Sigma公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞分离及原代培养: 人外周血单个核细胞的分离培养: 采取人外周肝素钠抗凝静脉血

4-6 mL, 用RPMI 1640培养基稀释2倍, 取15 mL离心管, 分别加入与外周血等量的淋巴细胞分离液, 将已稀释好的外周血缓慢加入离心管中, 使其悬浮于人淋巴细胞分离液上, 2000 r/min离心20 min, 缓慢吸取人淋巴细胞分离液之上的细胞层, 即为单个核细胞, 加入RPMI 1640完全培养液的离心管中(注意尽量将细胞吸净, 避免将其下层液体吸入), 1500 r/min离心5 min, 弃上清, 清洗细胞2次, 弃上清, 细胞计数, 调整细胞密度为 5×10^8 个/L, 于37 °C、50 mL/L CO₂的CO₂培养箱中培养.

1.2.2 人外周血单个核细胞的分组和处理: (1) 将所提取的正常人和UC患者外周血单个核细胞悬液分别铺于12孔板中, 每孔加1 mL细胞悬液, 细胞密度调整为 5×10^8 个/L; (2) 实验分两大组, 分别正常人外周血单个核细胞及UC患者外周血单个核细胞; 每组各自分4小组, 分别为空白对照组、PHA刺激组、TG刺激组及PHA+TG刺激组, 每组3个复孔, 实验重复3次; (3) 配制PHA和TG工作液, 用RPMI 1640培养液稀释PHA及TG, 将1 mg/mL的PHA稀释成250 µg/mL; 将1 mmol/L的TG稀释成100 nmol/L; (4) 空白组不加任何药物; PHA刺激组加入20 µL的PHA稀释液(刺激终浓度为5 µg/mL); TG刺激组加入30 µL的TG稀释液(刺激终浓度300 nmol/L); PHA+TG刺激组同时加入20 µL的PHA稀释液和30 µL的TG稀释液, 37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养12 h后收集细胞, 提取RNA待用.

1.2.3 实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantification PCR, qRT-PCR): 总RNA提取: (1) 细胞处理后吸取细胞悬液, 1000 r/min、5 min离心, 小心去除上清, 每瓶加入0.4 mL TRIzol, 用吸管吹打置于1.5 mL EP管中, 室温静置5 min; (2) 加入0.1 mL氯仿, 剧烈振荡EP管15 s, 室温静置5 min, 12000 g, 4 °C, 离心15 min, 取上层水相置于一新的EP管; (3) 加入0.3 mL异丙醇, 轻微震荡15 s, 室温静置5 min, 12000 g, 4 °C离心10 min, 留沉淀; (4) 加入0.5 mL 75%乙醇, 涡旋混匀, 12000 g, 4 °C, 离心5 min, 留沉淀; (5) 超净台中室温晾5-10 min至半干, 加入适量灭菌DEPC水, 57 °C, 水溶10 min, 使RNA充分溶解; (6) 取2 µL溶解好的RNA, 用灭菌DEPC水2:1稀释, 用分光光度计测定RNA浓度及纯度, 比值在1.7-2.0之间, 将所提取的

■ 相关报道

国内外文献从Toll样受体、细胞因子的改变及机体免疫系统角度研究, 阐述UC的发病机制. 提示IRE1/XBP1信号通路能通过维持肠道黏膜屏障完整维持肠道潘氏细胞数目、促进肠道内细胞因子分泌等方面保护肠道黏膜, 减少肠道炎症的发生. 但目前ERS对T淋巴细胞的影响及UC患者对ERS的相应变化尚无文献报道.

■ 创新盘点

目前ERS对T淋巴细胞的影响及UC患者对ERS的相应变化尚无文献报道。那么, XBP1是否通过调节获得性免疫来影响UC的发生就成为我们关注的问题。经过我们研究发现在ERS状态下, 正常人群及UC患者的T淋巴细胞均可通过XBPs所介导的信号通路对ERS发生响应, 激活炎性细胞因子表达, 加重炎性发生, 与正常人相比, UC患者外周血单个核细胞对ERS作用更为敏感。

表 1 溃疡性结肠炎患者临床资料

编号	性别	年龄(岁)	肠镜诊断	病理表现
1	男	25	重度, 急性期	急慢性炎
2	男	52	重度, 急性期	急慢性炎
3	女	48	中重度, 急性期	急慢性炎
4	男	43	中重度, 缓解期	慢性炎
5	女	57	中度, 急性期	慢性炎
6	男	50	中度, 急性期	慢性炎
7	男	42	中度, 缓解期	慢性炎
8	男	23	中度, 急性期	急慢性炎
9	男	41	中重度, 急性期	急慢性炎
10	男	23	中度, 急性期	急性炎
11	男	45	中重度, 急性期	急慢性炎
12	男	35	重度, 缓解期	急慢性炎
13	男	47	重度, 急性期	急慢性炎
14	男	33	中重度, 缓解期	慢性炎
15	女	56	中度, 缓解期	慢性炎
16	男	51	中度, 急性期	慢性炎
17	男	40	中度, 缓解期	急性炎
18	男	22	中度, 急性期	急慢性炎
19	男	39	中重度, 缓解期	慢性炎
20	男	27	中度, 急性期	急性炎
21	男	43	中重度, 缓解期	急性炎

RNA保存在-70℃以备反转录用。

逆转录PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR): (1)RT反应体系共10 μL, 5×primerScript Buffer 2 μL, Random6 (100 μmol)0.5 μL, PrimerScript RT Enzyme Mix 0.5 μL, Oligo dT Primer(50 μmol)0.5 μL, 总RNA 2 μg, 灭菌DEPC水加至终体积为10 μL; (2)RT反应条件: RT反应体系于37℃反应15 min, 85℃ 5 s终止逆转录, 4℃保存。

QRT-PCR: (1)按下列组份配制PCR反应液(在冰上进行, 避光): SYBR Premix Ex Taq™(2×) 12.5 μL, PCR Forward Primer 1 μL, PCR Reverse Primer 1 μL, DNA模板2.0 μL, dH₂O(灭菌蒸馏水)9.5 μL, 总体积25 μL; (2)添加PCR扩增用模板; (3)使用qRT-PCR扩增仪, 采用两步法进行PCR扩增, 标准程序如下: Stage 1: 预变性, Reps: 1 95℃ 30 s; Stage 2: PCR反应, Reps: 45 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 45/20 circle; (4)实验结果分析: 反应结束后确认qRT-PCR的扩增曲线和融解曲线, 进行PCR定量时制作标准曲线等引物序列(表2)。

1.2.4 半定量RT-PCR: 总RNA提取: (1)细胞处理后每瓶加入0.4 mL TRIzol, 用吸管吹打置

于1.5 mL EP管中, 室温静置5 min; (2)加入0.1 mL氯仿, 剧烈震荡EP管15 s, 室温静置5 min, 12000 g, 4℃, 离心15 min, 取上层水相置于一新的EP管; (3)加入0.3 mL异丙醇, 轻微振荡15 s, 室温静置10 min, 12000 g, 4℃, 离心10 min, 留沉淀; (4)加入0.5 mL 75%乙醇, 涡旋混匀, 12000 g, 4℃, 离心5 min, 留沉淀; (5)超净台中室温晾5-10 min至半干, 加入适量灭菌DEPC水, 57℃, 水溶10 min, 使RNA充分溶解; (6)将2 μL溶解好的RNA, 溶于98 μL的DEPC水中, 用分光光度计测定RNA浓度及纯度, 比值在1.7-2.0之间, 将RNA保存于-70℃冰箱, 以备反转录用。

逆转录(RT): (1)RT反应体系共10 μL, 5×PrimerScript Buffer 2 μL, Random 6 (100 μmol)0.5 μL, PrimerScript RT Enzyme Mix 0.5 μL, Oligo dT Primer(50 μmol)0.5 μL, 总RNA 2 μg, 灭菌DEPC水加至终体积为10 μL; (2)RT反应条件: RT反应体系于37℃反应15 min, 85℃ 5 s终止逆转录, 4℃保存。

普通PCR: (1)按下列组份配制PCR反应液(在冰上进行, 避光): Tag Mixture(2×) 15 μL, PCR Forward Primer 2 μL, PCR Reverse Primer

表 2 人的细胞因子引物序列

引物名称(Human)	序列	
IL-2	Fowerd	5'-AAGTTTACATGCCCAAGAAGG-3'
	Reverse	5'-AAGTGAAAGTTTTGCTTTGAGCTA-3'
IFN- γ	Fowerd	5'-AGGGAAGCGAAAAAGGAGTCA-3'
	Reverse	5'-GGACAACCATTACTGGGATGCT-3'
IL-17 α	Fowerd	5'-GAGCCCCAAAAGCAAGAGGAA-3'
	Reverse	5'-TGCGGGCATACGGTTTCATC-3'
IL-4	Fowerd	5'-GCCAAGACCCCTTCGAGAAAT-3'
	Reverse	5'-CCGTCCTGTTATCTGCCTCC-3'
GAPDH	Fowerd	5'-TGTGGGCATCAATGGATTGG-3'
	Reverse	5'-ACACCATGTTATTCCGGGTCAAT-3'

IL: 白介素; IFN- γ : γ 干扰素; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶。

表 3 XBP1引物序列

引物名称	序列	
Human XBP1	Fowerd	5'-AAACAGAGTAGCAGCTCAGACTGC-3'
	Reverse	5'-TCCTTCTGGGTAGACCTCTGGGAG-3'
Mouse XBP1	Fowerd	5'-AAACAGAGTAGCAGCGCAGACTGC-3'
	Reverse	5'-TCCTTCTGGGTAGACCTCTGGGAG-3'

XBP1: X-盒结合蛋白1。

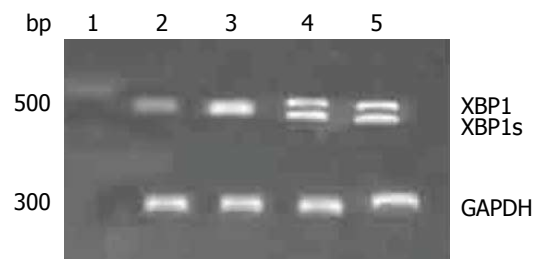


图 1 经PHA、TG诱导刺激性结肠炎患者外周血单个核细胞后检测XBP1的剪切形式。PHA和TG联合刺激组刺激结肠炎患者外周血单个核细胞后, XBP1的剪切形式较空白对照组、PHA及TG单独刺激组明显增强。1: Marker; 2: Ctrl; 3: PHA; 4: TG; 5: PHA+TG。Ctrl: 对照; PHA: 植物血凝素; TG: 毒胡萝卜素; XBP1: X-盒结合蛋白1; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶。

2 μ L, cDNA模板4 μ L, dH₂O(灭菌蒸馏水)11 μ L, Total 35 μ L; (2)添加0.2 mL的EP管中进行扩增; (3)使用PCR扩增仪, 采用两步法进行PCR扩增, 标准程序如下: Stage 1: 预变性→Reps: 1 95 $^{\circ}$ C 30 s→63 $^{\circ}$ C 30 s→72 $^{\circ}$ C 30 s→Stage 2: 终延伸→Reps: 1→72 $^{\circ}$ C 30 min→45/20 circles; (4)配置3%的琼脂糖胶50 mL加5 μ L的Goodview, 待胶固定备用; (5)将PCR后的产物加入琼脂糖凝胶槽中行电泳观察不同组间

XBP1剪切情况, 引物序列(表3)。

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 用统计软件Graphpad Prism 5.0进行作图。用t-test进行显著性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERS状态下, UC患者外周血单个核细胞XBP1的剪切及炎症细胞因子的表达 对人T淋巴细胞刺激激活, 诱导内质网效应产生的角度证实T淋巴细胞可以通过XBP1对ERS产生效应, 即在ERS状态下, 可以通过XBP1应激适应性免疫系统, 使其对ERS产生应答, 促进炎症因子表达。

2.2 ERS状态下, 活化的UC患者外周单个血细胞XBP1的剪切情况 UC患者外周血单个核细胞提取、刺激、实验分组、分别为空白对照(Ctrl)组、PHA刺激组(刺激组浓度为5 μ g/mL)、TG刺激组12 h后收集细胞, 检测XBP1的剪切情况, 结果如图1所示, 经溃疡性结肠炎患者外周血单个核细胞PHA和TG联合刺激组XBP1s的表达量明显增高。

应用要点

ERS状态下获得性免疫能够被激活, 促进炎症因子表达, 加重自身免疫疾病发生。UC被认为是自身免疫性疾病, 通过对该病患者外周血淋巴细胞的研究发现, 与正常健康人群相比, UC患者外周血淋巴细胞对ERS作用更为敏感, 且其淋巴细胞能够通过XBP1对ERS做出响应, 激活体内获得性免疫促进白介素(interleukin, IL)-2、IL-17 α 、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子的表达。这可能是UC的发病机制之一, 如果阻断该途径可能成为治疗UC的方法之一。

■名词解释

内质网应激(ERS): 内质网内环境的稳定是实现内质网功能的基本条件, 因此内质网具有极强的内稳态体系, 但仍然有很多因素可导致内质网功能的内稳态失衡, 形成ERS。例如缺血再灌注损伤、氧化应激、同型半胱氨酸等化学物质处理、细胞内蛋白质合成过快以至于超过蛋白折叠能力、内质网钙代谢紊乱、卵磷脂合成障碍等多种物理、化学或遗传因素等均可引发ERS。

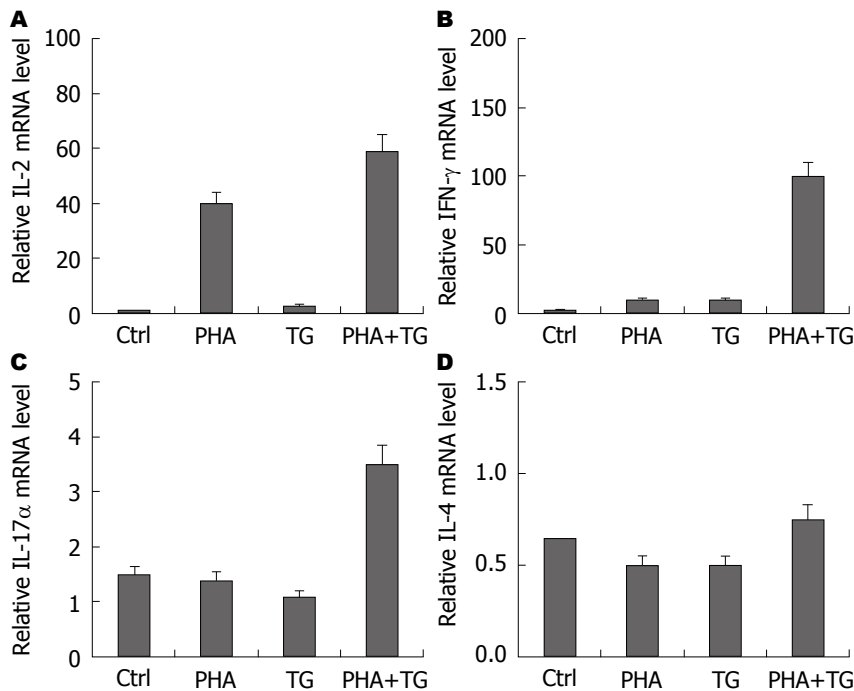


图2 经PHA与TG刺激UC患者外周血单个核细胞后检测IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 的表达情况。用TG、PHA+TG联合刺激后UC患者外周血单个核细胞中IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 的mRNA表达明显增高, IL-4未见明显变化。A: IL-2; B: IFN- γ ; C: IL-17 α ; D: IL-4。PHA: 植物血凝素; TG: 毒胡萝卜素; IL: 白介素; IFN- γ : γ 干扰素; UC: 溃疡性结肠炎。

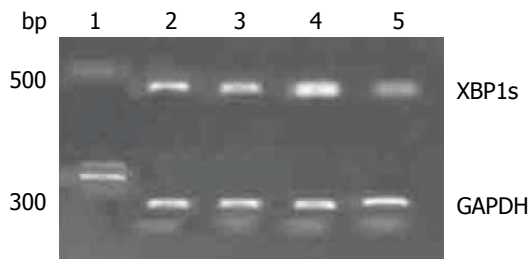


图3 经PHA、TG诱导刺激正常人群外周血单个核细胞后检测XBP1的剪切形式。经PHA、TG诱导刺激成长人群外周血单个核细胞后, 各组间XBP1s未见明显差异。1: Marker; 2: Ctrl; 3: PHA; 4: TG; 5: PHA+TG。Ctrl: 对照; PHA: 植物血凝素; TG: 毒胡萝卜素; XBP1: X-盒结合蛋白1; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶。

2.3 ERS条件下, 活化的UC患者外周血单个核细胞炎症细胞因子的表达情况 用PHA、TG刺激活化UC患者外周血单个核细胞分别为空白对照(Ctrl)组、PHA刺激组(刺激浓度为5 μ g/mL)、TG刺激组(刺激终浓度300 nmol/L)及PHA+TG刺激组, 刺激12 h后收集细胞, 检查白介素-2(interleukin-2, IL-2)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-17 α 、IL-4等细胞因子的表达情况, 如图2所示, 经PHA及TG联合刺激后IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 的表达量明显增高。

2.4 ERS状态下XBP1剪切形式的变化情况 为了研究健康对照组与UC患者外周血单个核细胞在ERS状态下XBP1剪切形式的变化情况, 我们进一步抽取正常人群的外周血进行。

首先, 我们抽取正常人群的外周血, 提取单个核细胞, 并用PHA、TG单独联合刺激, 实验分四组, 分别为空白对照(Ctrl)组、PHA刺激组(刺激浓度为5 μ g/mL)、TG刺激组(刺激终浓度300 nmol/L)及PHA+TG刺激组, 刺激12 h后收集细胞, 检测XBP1的剪切情况, 结果如图3所示, 经PHA和TG联合刺激XBP1s见明显变化。

2.5 ERS状态下炎症细胞因子的表达间的差异 为了研究在ERS状态下, 经刺激后的健康对照组与UC患者的外周血单个核细胞炎症细胞因子的表达差异, 我们进行以下实验。实验分两大组, 分别正常人外周血单个核细胞及UC患者外周血单个核细胞; 每组各自分4小组, 分别为空白对照(Ctrl)组、PHA刺激组(刺激终浓度为5 μ g/mL)、TG刺激组(刺激终浓度300 nmol/L)及PHA+TG刺激组, 刺激12 h后收集细胞, 检测IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 等细胞因子的表达情况。如图4所示, 经PHA及TG联合溃疡性结肠炎患者中IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 的表达量较正常人明显增高。

经上述实验证实, 用PHA刺激正常人及

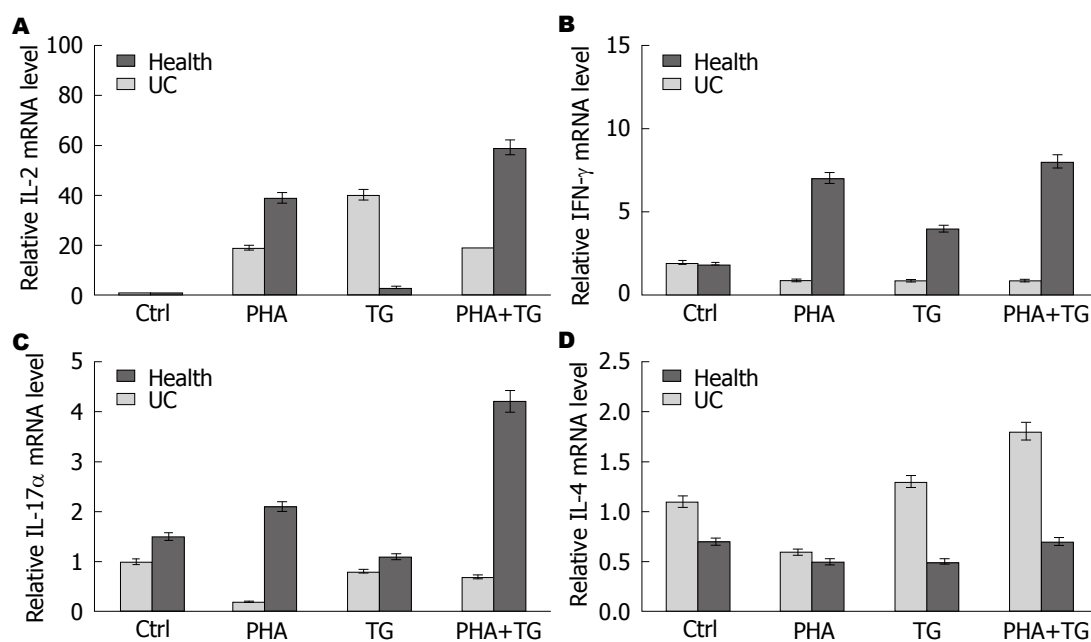


图 4 经PHA、TG刺激正常健康人群与UC患者外周血单个核细胞中IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 的表达情况比较. 用TG、PHA+TG联合刺激后正常人和UC患者外周血单个核细胞中的mRNA表达量均有变化, 但患者IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 等细胞因子表达量较正常人高. A: IL-2; B: IFN- γ ; C: IL-17 α ; D: IL-4. PHA: 植物血凝素; TG: 毒胡萝卜素; IL: 白介素; IFN- γ : γ 干扰素; UC: 溃疡性结肠炎.

同行评价

本研究通过探讨ERS对UC患者炎症因子表达的影响, 结果提示人T淋巴细胞能通过XBP1的剪切反应对ERS产生影响, 促进IFN- γ 、IL-17 α 、IL-2等细胞因子的分泌, 并且发现UC患者的外周血单个核细胞对ERS作用更为敏感, 且患者的T淋巴细胞可以通过IRE1/XBP1通路对ERS做出响应, 激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达, 在炎症的发生、发展过程中起重要作用, 对指导临床工作具有一定意义.

UC患者外周血单个核细胞使其中的T淋巴细胞激活, 给予TG刺激, 使其处于ERS状态下, 经PHA和TG联合刺激UC患者外周血单个核细胞后, XBP1的剪切形式较空白对照组、PHA及TG单独刺激组明显增强, 但正常人群XBP1s未见明显差异, 同时检测发现用PHA与TG联合刺激后正常人和UC患者外周血单个核细胞后, 正常健康人群IL-2、IFN- γ 、IL-17 α 表达无明显变化, 但溃疡性结肠炎患者细胞因子的表达量较正常人增高, 均有统计学意义. 说明在同样的ERS刺激下, UC患者的T淋巴细胞对ERS更加敏感, 同时UC患者可表达更多的促炎因子, 加剧炎症反应的发生.

3 讨论

IBD(包括UC及克罗恩病)是发生与肠道的一种慢性非特异性疾病, 目前病因未明, 多数学者将其归因为自身免疫性疾病. 由于其病因未明导致该病的诊断率低、治疗效果差、预后不佳, 成为临床诊治的难题. 内质网作为机体的细胞器, 在蛋白的合成成熟运输及维持钙的稳态方面起着重要的作用, 进而影响蛋白的折叠、质量控制及转运调节. 体内、外任何条件改变是内质网功能受到影响, 导致蛋白质的加工受阻, 大量折叠蛋白

蓄积于内质网中, 使得内质网功能障碍. 为了缓解内质网的压力, 与ERS通路中3个重要信号分子蛋白激酶R样内质网激酶(PERK-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、转录激活因子-6(activating transcription factor 6, ATF6)、IRE1结合的分子伴侣结合免疫球蛋白(binding immunoglobulin protein, BiP)与上述3个分子解离, BiP直接作用于折叠蛋白, 促进会折叠蛋白发生折叠, 协助蛋白合成并将加工完成的蛋白质输入内质网, 发挥蛋白的正常生理功能, 同时解除了内质网的压力, 是内质网的功能恢复正常. 如果内质网众位折叠蛋白继续大量产生, 压力持续负荷增大, 使得PERK、ATF6、IRE1 3条通路被激活, 他们通过减少蛋白的合成、促进蛋白降解、增加伴侣分子的生成而减缓ERS的发生, 使细胞功能恢复正常, 但若内质网中的压力负荷仍未解除, 最终将导致细胞的凋亡. 在ERS发生的过程中, 机体的免疫系统、与炎症及压力相关的通道及氧化应激通路的功能均会受到影响, 从而引起机体产生一些慢性代谢性疾病及自身免疫性疾病, 如2型糖尿病、脂肪肝、神经性病变、各种肿瘤及IBD^[8]等. 这为我们探索UC的发病机制提供新思路.

目前已经有实验证明, 在ERS状态下,

IRE1/XBP1通路可以通过TLR激活机体的天然免疫系统^[4]。在巨噬细胞中, XBP1的活化一方面可以通过TLR促进外周血单个核细胞NADPH氧化酶-2(mononuclear cells NADPH oxidase-2, NOX2)的诱导实现^[9]; 另一方面可以通过激活ROR系统^[10]而引起XBP1的活化, 最终激活κ基因结合核因子(nuclear factor-κB, NF-κB)、JNK等信号通路^[2,11,12], 并促进IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子的分泌, 并在免疫反应发生的早期作用^[9]。我们通过实验发现, 在ERS状态下, 人T淋巴细胞激活后XBP1s的表达明显增高, 并促进IL-2、IFN-γ、IL-17α的表达, 加重炎症发生。进一步实验发现, 与未被激活T淋巴细胞相比, 激活的T淋巴细胞用TG刺激后检测XBP1s表达明显增强。XBP1s是XBP1的活性形式, 当IRE1/XBP1信号通路被激活后XBP1s将明显增强。与单独激活的T淋巴细胞相比, 激活剂与TG协同刺激T淋巴细胞后IL-2、IFN-γ、IL-17α细胞因子的mRNA水平表达量明显增加。以上结果说明集体活化T淋巴细胞功能通过XBP1对ERS产生影响, 即在ERS状态下, XBP1不仅能够激活天然免疫反应^[13], 同时可以激活机体获得性免疫并释放细胞因子。获得性免疫作为免疫系统中最为重要的部分之一, 在机体产生免疫应答过程中起关键作用, 参与影响多种自身免疫性疾病的发生、发展及影响其预后。以往研究发现IBD的发病与自身免疫关系最为密切, 已证实TLR家族通过15天然免疫及CD4⁺CD25⁺调节T细胞^[14]通过适应性免疫分别在IBD发病过程中起着重要的调节作用, 发现一些细胞因子如TNFα、IL-17α、IL-23、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β在IBD的发病过程中起重要作用, 但是仍无法阐明IBD的解释清楚。本实验对内质网三条通道中的关键分子进行检测, 发现在严重性患者肠道上皮黏膜中IRE1/XBP1及ATF6的表达量较正常对照明显增加而PERK表达量降低^[15], 这就表明IBD患者肠道中有ERS的发生, 但其具体机体尚不清楚。

我们的实验室针对ERS可激活UC患者获得性免疫系统, 而对UC的发生发展起作用而展开。我们通过采取UC患者外周血, 分离其单个核细胞并用PHA刺激使T淋巴细胞激活, 同时给予TG刺激检测XBP1剪切情况, 发现在ERS

状态下UC患者被激活的T淋巴细胞中发现XBP1发生明显剪切, 且剪切形式较未刺激及PHA、TG单独刺激时明显增强。我们同时对处理后各组细胞的细胞因子进行检测, 发现经诱导激活剂PHA与TG共同刺激到UC患者外周血单个核细胞IL-2、IFN-γ及IL-17α的mRNA水平的表达量明显增加。我们还将健康人群的外周血单个核细胞提取后给予PHA、TG分别及联合刺激, 发现经过PHA和TG联合刺激后IL-2、IFN-γ、IL-17α表达量及XBP1剪切形式有所增加; 但与UC患者相比其各组细胞因子的表达量明显减低, 且XBP1剪切形式表达减弱。由此, 我们认为UC患者的外周血单个细胞对ERS作用更为敏感。在ERS状态下, 激活的UC患者感到外周血单个核细胞中XBP1s表达更明显, 并可以激活体内获得性免疫促进IL-2、IFN-γ、IL-17α等细胞因子表达, 加重UC的发生。

通过我们的实验还发现用TG刺激激活T淋巴细胞及UC患者外周血单个核细胞IL-2、IFN-γ、IL-17α的表达均有明显增加, 但IL-14的表达量无明显变化。机体T细胞中存在T辅助细胞(helper T cells, Th), 他分为Th1与Th2两型, 而IL-2及IFN-γ是由Th1型细胞表达的, IL-4由Th2细胞表达, 正常情况下Th1与Th2之间存在动态平衡。通过我们的实验可以看出, IL-2、IFN-γ、IL-17α的表达增加, IL-4未见明显变化, 说明在ERS状态下淋巴细胞向Th1方向发生漂移, 而Th1细胞主要介导细胞免疫反应^[16], 参与诱发器官特异性自身免疫病的发生。进一步说明机体处于ERS状态下更易发生自身免疫病。这可能是UC发生的一个重要机制。通过我们实验发现在ERS条件下, UC患者淋巴细胞中IL-2、IFN-γ、IL-17α表达均增加, IL-4表达量无明显变化。说明UC患者淋巴细胞向Th1方向发生了漂移, 而在正常健康人中无此现象, 这也与文献报道的活动期UC患者淋巴细胞向Th1漂移相一致^[17]。

IL-17α是由Th17细胞亚群分泌释放的一种细胞因子, 是一种促进炎症发生的细胞因子, 常在自身免疫性疾病及感染性疾病中发挥作用^[18]。有文献报道UC发生过程中IL-17α表达量明显增加^[19]。我们用TG刺激正常人及UC患者活化的外周血单个细胞, 发现与正常人相比, UC患者淋巴细胞经刺激后IL-17α表达量增加。

且经PHA与TG联合刺激的UC患者的淋巴细胞IL-17 α 的表达量较PHA单独刺激时明显增加。我们用TG刺激激活的人T淋巴细胞时IL-17 α 的表达量均明显增加, 说明在ERS可以使激活的T淋巴细胞表达IL-17 α , 加重炎症发生。我们用TG刺激激活的UC患者淋巴细胞IL-17 α , 表达水平明显高于PHA、TG单独刺激, 说明UC患者对ERS更加敏感。

在ERS状态下, 活化的人T淋巴细胞能够通过XBP1对ERS产生影响并促进炎症细胞因子的表达且淋巴细胞向Th1方向漂移。因此, 本文认为ERS状态下获得性免疫能够被激活, 促进炎症因子表达, 加重自身免疫疾病发生。UC被认为是自身免疫性疾病, 通过对该病患者外周血淋巴细胞的研究发现, 与正常健康人群相比, UC患者外周血淋巴细胞对ERS作用更为敏感, 且其淋巴细胞能够通过XBP1对ERS做出响应, 激活体内获得性免疫促进IL-2、IL-17 α 、IFN- γ 等细胞因子的表达。这可能是UC的发病机制之一, 如果阻断该途径可能成为治疗溃疡性结肠炎的方法之一, 尚需进一步实验证实。

总之, 本研究发现人T淋巴细胞能通过XBP1的剪切反应对ERS产生影响, 促进IFN- γ 、IL-17 α 、IL-2等细胞因子的分泌, 并且发现UC患者的外周血单个核细胞对ERS作用更为敏感, 且患者的T淋巴细胞可以通过IRE1/XBP1通路对ERS做出响应, 激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达, 在炎症的发生、发展过程中起重要作用。

4 参考文献

- 1 祝筱梅, 姚咏明, 盛志勇. 内质网应激与急性损伤后免疫反应. 生理科学进展 2009; 40: 51-54
- 2 Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, Ron D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000; 287: 664-666 [PMID: 10650002 DOI: 10.1126/science.287.5453.664]
- 3 Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, Hori S, Kakizuka A, Ichijo H. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-1355 [PMID: 12050113 DOI: 10.1101/gad.992302]
- 4 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454: 455-462 [PMID: 18650916 DOI: 10.1038/nature07203]
- 5 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
- 6 Keshav S, Lawson L, Chung LP, Stein M, Perry VH, Gordon S. Tumor necrosis factor mRNA localized to Paneth cells of normal murine intestinal epithelium by in situ hybridization. *J Exp Med* 1990; 171: 327-332 [PMID: 2404082]
- 7 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennarz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
- 8 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140: 900-917 [PMID: 20303879 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034]
- 9 Martinon F, Chen X, Lee AH, Glimcher LH. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nat Immunol* 2010; 11: 411-418 [PMID: 20351694 DOI: 10.1038/ni.1857]
- 10 Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2277-2293 [PMID: 17979528 DOI: 10.1089/ars.2007.1782]
- 11 Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol* 2007; 19: 24-32 [PMID: 17275323 DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.004]
- 12 Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF-kappaB activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3071-3084 [PMID: 16581782 DOI: 10.1128/MCB.26.8.3071-3084.2006]
- 13 Siddique I, Khan I. Mechanism of regulation of Na-H exchanger in inflammatory bowel disease: role of TLR-4 signaling mechanism. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1656-1662 [PMID: 21221801 DOI: 10.1007/s10620-010-1524-7]
- 14 Kanai T, Kawamura T, Dohi T, Makita S, Nemoto Y, Totsuka T, Watanabe M. TH1/TH2-mediated colitis induced by adoptive transfer of CD4+CD45RB^{high} T lymphocytes into nude mice. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 89-99 [PMID: 16432372 DOI: 10.1097/01.MIB.0000197237.21387.mL]
- 15 Tréton X, Pédruzzi E, Cazals-Hatem D, Grodet A, Panis Y, Groyer A, Moreau R, Bouhnik Y, Daniel F, Ogier-Denis E. Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1024-1035 [PMID: 21699776 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.033]
- 16 陈英全, 陈万般. 活动期溃疡性结肠炎患者TH1/TH2平衡的特点与药物调节. 海南医学院学报 2010; 16: 429-434
- 17 Olsen T, Rismo R, Cui G, Goll R, Christiansen

- I, Florholmen J. TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation. *Cytokine* 2011; 56: 633-640 [PMID: 21945121 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.08.036]
- 18 周明欢, 李学峰, 卢放根. TH17细胞与炎症性肠病. 实用医学杂志 2009; 22: 3731-3732
- 19 刘献民, 牟万宏. TH17细胞及其细胞因子在炎症性肠病免疫调节中的研究进展. 实用医学杂志 2011; 14: 680-682

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)

贵阳地区儿童感染幽门螺杆菌的分离培养及耐药性检测

王菲, 朱莉, 熊妍, 蔡廷娜, 蒋勇, 陈峥宏

王菲, 蔡廷娜, 蒋勇, 陈峥宏, 贵阳医学院微生物学教研室
 贵州省贵阳市 550004
 朱莉, 熊妍, 贵阳市儿童医院消化内科 贵州省贵阳市
 550004

王菲, 副教授, 从事幽门螺杆菌的致病性及耐药性的相关研究。
 国家自然科学基金资助项目, No. 81460314

贵州省卫生厅基金资助项目, No. gzwkj2011-1-017

作者贡献分布: 此课题由陈峥宏与王菲设计; 临床标本由朱莉
 与熊妍提供; 研究过程由王菲、蔡廷娜及蒋勇操作完成; 本论
 文写作由陈峥宏指导, 王菲完成。

通讯作者: 陈峥宏, 教授, 研究生导师, 550004, 贵州省贵阳市
 花溪区大学城, 贵阳医学院微生物学教研室。

joeanchenhan@hotmail.com

电话: 0851-88174015

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-26

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-18

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates from children in Guiyang area

Fei Wang, Li Zhu, Yan Xiong, Ting-Na Qi, Yong Jiang, Zheng-Hong Chen

Fei Wang, Ting-Na Qi, Yong Jiang, Zheng-Hong Chen, Department of Microbiology, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
 Li Zhu, Yan Xiong, Department of Gastrointestinal Medicine, Guiyang Children's Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460314; Science Foundation of Health and Family Planning Commission of Guizhou Province, No. gzwkj2011-1-017

Correspondence to: Zheng-Hong Chen, Professor, Department of Microbiology, Guiyang Medical College, University City, Huaxi District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. joeanchenhan@hotmail.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-26

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-18

Abstract

AIM: To investigate the antibiotic resistance

of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) clinical isolates from children in Guiyang area.

METHODS: *H. pylori* strains were isolated from children who underwent gastroduodenoscopy at Guiyang Children's Hospital from October 2011 to June 2014, and were further incubated in microaerobic condition. The susceptibility of *H. pylori* to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and levofloxacin was tested by the breakpoint method.

RESULTS: A total of 63 *H. pylori* strains were isolated from 434 children. Sixty isolates were drug resistant, and only 3 were sensitive strains. Of all isolates, 57.1% were resistant to metronidazole, 85.7% resistant to clarithromycin, 38.1% to amoxicillin and 90.5% to levofloxacin. The dual, triple and quadruple resistance percentages were 90.5% (57/63), 57.1% (36/63) and 38.1% (24/63), respectively.

CONCLUSION: Resistance rate against amoxicillin is lower than those against other antibiotics. Resistance rate to levofloxacin is higher. Multi-drug resistance is serious in Guiyang area.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotic sensitivity testing; Resistance

Wang F, Zhu L, Xiong Y, Qi TN, Jiang Y, Chen ZH. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates from children in Guiyang area. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1369-1373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1369.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1369>

■背景资料

儿童幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染率和耐药率均逐年上升, 根治的理想对策是依据体外药敏结果选择敏感药物治疗。但该菌培养条件苛刻、耗时长, 药敏试验尚未常规开展, 因此本文对本地 63 株儿童菌株进行了药敏检测和耐药性分析, 对选择抗生素进行治疗有指导意义。

■同行评议者

崔清波, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

■ 研发前沿

*H. pylori*感染根治率降低和易复发的主要原因是细菌耐药性变异和持留, 耐药性变异和持留是本领域的研究热点和重点之一。该菌耐药性变异主要与基因突变和/或药物外排有关。该菌耐药性变异的快速检测方法是亟待解决的问题。

摘要

目的: 了解贵阳地区儿童感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)临床分离株对常用抗*H. pylori*抗生素甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林等的体外敏感性, 以指导临床用药根除*H. pylori*感染。

方法: 收集2011-10/2014-06贵阳市儿童医院行胃镜检查的患儿胃黏膜标本进行*H. pylori*分离培养, 对分离鉴定后的菌株采用界值法进行甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星的敏感性试验。

结果: 从434例患儿胃黏膜中培养出*H. pylori* 63株(14.5%), 63例*H. pylori*菌株中3株为敏感菌株, 60株为耐药菌株, 其对甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星的耐药率分别为57.1%、85.7%、38.1%、90.5%。二重、三重、四重耐药率分别为90.5%(57/63)、57.1%(36/63)、38.1%(24/63)。

结论: 贵阳地区儿童感染*H. pylori*对阿莫西林敏感性高于对其他常用药物的敏感性; 对左氧氟沙星和克拉霉素的耐药率较高, 并且多重耐药率较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 药敏试验; 耐药性

核心提示: 本文结果提示贵阳地区儿童感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对阿莫西林敏感性高于对其他常用药物的敏感性; 对左氧氟沙星和克拉霉素的耐药率较高, 并且多重耐药率较高。根据*H. pylori*药敏试验结果或本地菌株耐药性监测结果, 选择敏感抗生素治疗可有效提高根治率。

王菲, 朱莉, 熊妍, 慕廷娜, 蒋勇, 陈峥宏. 贵阳地区儿童感染幽门螺杆菌的分离培养及耐药性检测. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1369-1373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1369.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1369>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病菌, 与胃癌和胃淋巴瘤的发生密切相关。资料显示, 我国儿童*H. pylori*感染率为25%-64%, 而且呈现逐年上升的趋势^[1,2]。在儿童期对该菌的根除有助于

降低消化性溃疡的发生及降低胃癌的发病率。儿童感染*H. pylori*难以自行清除, 理想的对策是依据体外药敏试验结果或某一地区*H. pylori*对抗生素的耐药资料有针对性地选择敏感药物治疗。目前, 贵阳地区仍缺乏儿童*H. pylori*耐药情况的资料, 本研究对贵州省贵阳地区上消化道疾病患儿*H. pylori*感染流行情况及耐药性进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*菌株NCTC 11637, 获赠于中国疾病预防控制中心传染病预防控制所。研究对象及*H. pylori*临床菌株来源: 2011-10/2014-05因消化系不适到贵阳儿童医院消化科内镜室胃镜检查的434例患儿, 其中男性患儿226例, 女性患儿208例, 年龄分布为0-15岁。取胃黏膜标本进行*H. pylori*菌株的分离培养。哥伦比亚培养基(上海博微生物科技有限公司, 批号100724), *H. pylori*添加剂(英国, OXOID), MH培养基(杭州天和微生物试剂, 批号110105), 克拉霉素(中国食品药品检定研究院, 批号130558-200902), 左氧氟沙星(中国食品药品检定研究院130455-201005), 阿莫西林(中国食品药品检定研究院130450-200705), 克拉霉素(中国食品药品检定研究所130558-200902), 微需氧产气袋(日本, 三菱化学株式会社), 厌氧罐(日本, 三菱化学株式会社)。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*的分离培养: 无菌操作, 将活检胃黏膜组织剪碎迅速接种于哥伦比亚血琼脂培养基, 微需氧环境(5%CO₂、10%O₂、85%N₂)中, 37℃培养4-6 d。将疑似菌株经革兰染色初步鉴定后划线分离培养, 挑取可疑单菌落传代培养后, 获得117株*H. pylori*疑似菌株。

1.2.2 *H. pylori*的鉴定: 可疑细菌经革兰染色、快速尿素酶试验鉴定后, 进一步采用细菌基因组DNA抽提试剂盒, 分别提取各菌株的染色体DNA, 采用16S rDNA PCR扩增^[3]进行鉴定。将*H. pylori*阳性菌株于绵羊血中-80℃保存。

1.2.3 *H. pylori*的药物敏感性检测: 参考文献[4], 制备甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林和左氧氟沙星的含药界值平板。取1 mL不同浓度的抗生素加入9 mL MH血培养基(含10%脱纤维羊血)中, 倾注平板。取5 μL菌液(浓度为6×10⁸ CFU/mL)接种于含药的MH血琼脂平板上, 同时取

■ 相关报道

各地儿童*H. pylori*对抗生素的敏感性有一定差别, 并且与成人菌株亦有所不同。如毕红燕等报道贵州69株成人菌株耐药情况与本文结果差别较大, 表现为儿童菌株对克拉霉素耐药率较高, 但对阿莫西林的敏感性均较其他抗生素高。

表 1 儿童 *H. pylori* 临床分离株检出率比较

年龄 (岁)	性别				疾病类型							
	男		女		浅表性胃炎		十二指肠炎		溃疡病		浅表性胃炎伴糜烂	
	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)	<i>n</i>	阳性 <i>n</i> (%)
<1	6	0(0.0)	3	0(0.0)	5	0(0.0)	3	0(0.0)	1	0(0.0)	0	0(0.0)
2	9	1(11.1)	7	1(14.3)	7	0(0.0)	5	1(10.0)	3	1(33.3)	1	0(0.0)
3	13	1(7.7)	14	0(0.0)	12	1(8.3)	9	0(0.0)	4	0(0.0)	2	0(0.0)
4	19	0(0.0)	13	1(3.1)	13	0(0.0)	14	1(7.1)	1	0(0.0)	4	0(0.0)
5	18	1(5.6)	20	2(10.0)	15	1(6.7)	16	2(12.5)	5	0(0.0)	2	0(0.0)
6	29	4(13.8)	27	3(11.1)	22	1(4.5)	25	3(12.0)	5	2(40.0)	4	1(25.0)
7	27	4(14.8)	22	4(18.2)	20	2(10.0)	24	4(16.7)	2	0(0.0)	3	2(66.7)
8	33	8(24.2)	30	5(16.7)	29	6(20.7)	26	5(19.2)	4	1(25.0)	4	1(25.0)
9	14	3(21.4)	17	6(35.3)	13	3(23.1)	15	5(33.3)	3	1(33.3)	0	0(0.0)
10	21	5(23.8)	24	4(16.7)	20	3(15.0)	19	4(21.1)	3	1(33.3)	3	1(33.3)
11	11	2(18.2)	9	2(22.2)	7	1(14.3)	9	2(22.2)	1	0(0.0)	3	1(33.3)
12	9	2(22.2)	5	0(0.0)	9	2(22.2)	4	0(0.0)	0	0(0.0)	1	0(0.0)
13	8	1(12.5)	9	2(22.2)	6	1(16.7)	10	2(20.0)	1	0(0.0)	0	0(0.0)
14	7	0(0.0)	5	1(10.0)	5	0(0.0)	6	1(16.7)	1	0(0.0)	0	0(0.0)
15	2	0(0.0)	3	0(0.0)	1	0(0.0)	3	0(0.0)	0	0(0.0)	1	0(0.0)

H. pylori: 幽门螺杆菌.

5 μL菌液接种于不含药的MH血琼脂平板上为对照. 以敏感菌株*H. pylori* NCTC 11637对培养基及试验条件进行质控. 微需氧环境, 37 °C培养96 h观察结果. 甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林和左氧氟沙星的耐药判断标准: 左氧氟沙星的MIC≥1 μg/mL判为耐药, 克拉霉素的MIC≥1 μg/mL判为耐药, 阿莫西林的MIC≥1 μg/mL判为耐药, 而甲硝唑的MIC≥32 μg/mL判为耐药.

1.2.4 收集患儿的临床资料: 包括患儿的性别、年龄、疾病情况及胃镜检查结果等.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行处理, 采用 χ^2 检验, 对耐药结果和临床资料进行比较, 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 贵阳地区儿童*H. pylori*的感染情况

2.1.1 *H. pylori*分离培养和鉴定结果: 434例临床标本共分离出117株革兰阴性螺旋状或弯曲状、尿素酶试验阳性的细菌, 经16S rDNA的PCR鉴定, 其中有63株为*H. pylori*阳性菌株.

2.1.2 贵阳地区儿童*H. pylori*的感染与性别及疾病的相关性: 贵阳地区儿童*H. pylori*的平均感染率为14.5%, 其中0-3岁的感染率为5.8%、

4-6岁为8.7%、7-9岁为21%、10-12岁为19%、13-15岁为11.8%, 其中7-12岁的感染率明显较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中男童为14.1%、女童为14.9%, 性别间差异无统计学意义($P > 0.05$); 浅表性胃炎的分离率为11.4%、十二指肠炎为15.9%、消化性溃疡为17.6%、浅表性胃炎伴糜烂为21.4%, 疾病间的差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 儿童*H. pylori*对4种抗生素的耐药情况 采用琼脂稀释界值法, 对63例*H. pylori*临床分离株进行4种常用抗菌药物的药物敏感性实验, 结果显示左氧氟沙星的耐药率为90.5%; 克拉霉素的耐药率为85.7%; 甲硝唑的耐药率为57.1%; 阿莫西林的耐药率为38.1%(表2).

2.3 *H. pylori*对两种及两种以上抗生素的耐药情况 63例*H. pylori*临床分离株中, 57株同时对克拉霉素和左氧氟沙星耐药, 二重耐药高达90.5%(57/63); 36株同时对甲硝唑、左氧氟沙星和克拉霉素耐药, 三重耐药为57.1%(36/63); 亦有24株同时对四种药物都耐药, 四重耐药率为38.1%(24/63)(表3).

3 讨论

儿童*H. pylori*感染是导致小儿胃炎和消化性溃疡的主要原因, 许多成年期的感染往往起始于

■创新盘点

贵阳地区儿童感染*H. pylori*对阿莫西林敏感性高于对其他常用药物的敏感性; 对左氧氟沙星和克拉霉素的耐药率较高, 并且多重耐药率较高.

■应用要点

本文结果为贵阳地区临床医生治疗儿童感染*H. pylori*药物的选择提供了参考.

■名词解释

细菌耐药性: 指细菌对某种抗菌药物(抗生素或消毒剂)的相对抵抗性。一般是指细菌与药物多次接触后, 对药物的敏感性下降甚至消失, 致使药物对耐药菌的疗效降低或无效。

表 2 儿童*H. pylori*临床分离株药敏试验结果

抗生素	菌株数(<i>n</i>)	敏感株(<i>n</i>)	耐药株(<i>n</i>)	耐药率(%)
甲硝唑	63	27	36	57.1
阿莫西林	63	39	24	38.1
左氧氟沙星	63	6	57	90.5
克拉霉素	63	9	54	85.7

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3 儿童*H. pylori*临床分离株对抗生素的交叉耐药

抗生素	耐药株	耐药率(%)
甲硝唑 + 左氧氟沙星	42	66.7
甲硝唑 + 克拉霉素	35	55.6
甲硝唑 + 阿莫西林	24	38.1
克拉霉素 + 左氧氟沙星	57	90.5
克拉霉素 + 阿莫西林	30	47.6
左氧氟沙星 + 阿莫西林	29	46.0
甲硝唑 + 左氧氟沙星 + 克拉霉素	36	57.1
甲硝唑 + 阿莫西林 + 克拉霉素	23	36.5
左氧氟沙星 + 克拉霉素 + 阿莫西林	31	49.2
甲硝唑 + 左氧氟沙星 + 克拉霉素 + 阿莫西林	24	38.1

H. pylori: 幽门螺杆菌.

儿童期. 研究^[5-7]发现, *H. pylori*的感染率受地理位置及社会经济和卫生条件的影响, 目前在发达国家儿童*H. pylori*感染率为5%-15%, 我国儿童*H. pylori*的感染率为25%-64%. 本次检测的434例罹患胃炎和消化性溃疡儿童胃黏膜样本中*H. pylori*的检出率为14.5%, 男女性别间检出率差异无统计学意义. 其中7-12岁的检出率明显高于其他年龄组, 这可能与学龄儿童饮食不当, 喜食零食及不良的卫生习惯等使胃肠功能降低, 为*H. pylori*定植胃肠黏膜提供了条件. 儿童感染*H. pylori*后应该及早诊断和早期干预治疗, 否则将会严重影响儿童生长发育, 亦可降低成人消化性疾病的发生率.

治疗*H. pylori*感染常采用以抗菌药物为主的三联疗法. 目前儿科根治*H. pylori*的推荐药物为阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑. 根据文献报道, *H. pylori*对大环内酯类、甲硝唑的耐药较多, 阿莫西林较少^[8-10].

克拉霉素是大环内酯类药物, 在胃内低pH值环境下仍有较好的稳定性和杀菌作用, 其抑菌机制主要是抑制细菌的蛋白质合成, 是目前最有效的抗*H. pylori*药物. 此次研究, 克拉霉素

的耐药率为85.7%, 远高于其他国家和地区^[11,12], 也较本课题组从成人患者分离菌株的耐药率高^[13], 考虑儿科疾病治疗过程中广泛使用阿奇霉素, 而阿奇霉素也属于大环内酯类药物, 与克拉霉素之间存在很强的交叉耐药. 根据文献报道, 既往有大环内酯类应用史的患者, 在进行*H. pylori*根治时, 克拉霉素的耐药率可上升.

甲硝唑的耐药机制较为复杂, 与*rdaA*、*fraA*和*fdxB*基因突变, 导致所编码的酶突变有关. 儿童中*H. pylori*对甲硝唑的耐药率为7%-100%, 并且根据地域不同而不同, 在发达国家较低, 而在发展中国家明显升高, 并呈现逐年升高的趋势^[14,15]. 此次研究中对甲硝唑耐药率为57.1%, 与国内外报道大致相同.

儿童中对阿莫西林的耐药率为0%-18%^[16], 其耐药机制目前认为与β-内酰胺酶无关, 而与青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP)有关. 本次检测的63株*H. pylori*对阿莫西林的耐药率相对较低, 为38.1%, 仍可将其作为根治本地儿童*H. pylori*感染的首选药物.

目前, <14岁儿童很少使用喹诺酮类药物, 但此次研究中发现*H. pylori*对左氧氟沙星具有

较高的耐药率. 有分析认为, *H. pylori* 感染有家族聚集性, 儿童感染的喹诺酮耐药菌株来源于成人的可能性较大.

此外, 本研究中分离到的 *H. pylori* 耐药菌株中, 二重耐药高达90.5%, 三重耐药为57.1%, 四重耐药率为38.1%. 敏感菌株仅有3株, 均是从急性胃炎患儿体内分离, 考虑随着抗菌药物的广泛应用, 耐药菌株不断产生, 并且为根除治疗 *H. pylori* 感染造成困难.

总之, 儿童中对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率高. 因此, 在进行 *H. pylori* 根治中, 若出现根治不顺利, 应考虑到耐药菌株的出现. 在有条件的情况下, 进行细菌培养及药敏试验, 在药敏结果的指导下选择对 *H. pylori* 敏感的抗生素.

4 参考文献

- 1 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 2 Kusters JG. Recent developments in *Helicobacter pylori* vaccination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001; (234): 15-21 [PMID: 11768556]
- 3 吴晓娟, 陈峥宏, 王菲. PCR扩增16S rDNA在幽门螺杆菌感染诊断中的运用. 现代检验医学杂志 2010; 25: 76-78
- 4 Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887 DOI: 10.1128/CMR.00033-06]
- 5 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock KM, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis JH, 杜颖, 丛衍群, 戴宁. 世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)临床指南-发展中国家幽门螺杆菌感染. 胃肠病学 2007; 12: 40-58
- 6 Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, Lopes AI, Ramalho PM, Monteiro L. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter* 2011; 16: 363-372 [PMID: 21923682 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00858.x]
- 7 Kang MJ, Song EJ, Kim BY, Kim DJ, Park JH. *Helicobacter pylori* induces vascular endothelial growth factor production in gastric epithelial cells through hypoxia-inducible factor-1 α -dependent pathway. *Helicobacter* 2014; 19: 476-483 [PMID: 25231285 DOI: 10.1111/hel.12169]
- 8 胡伏莲. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 临床药物治疗杂志 2008; 6: 13-18
- 9 黄德强, 罗凌玉, 丁志刚, 吕农华, 朱振华, 谢勇, 廖晚珍, 王崇文. 204例幽门螺杆菌耐药情况的分析. 江西医学院学报 2008; 48: 84-86
- 10 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018]
- 11 Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005; 10 Suppl 1: 47-53 [PMID: 16178971]
- 12 Moder KA, Lauer F, König W, König B. Rapid screening of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by pyrosequencing. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1370-1376 [PMID: 17893176]
- 13 毕红燕, 陈峥宏, 慕廷娜, 王菲, 毕雅坤, 王琼. 质子泵抑制剂与抗生素的联合抗菌作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3547-3551
- 14 Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2008; 13 Suppl 1: 41-46 [PMID: 18783521 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00632.x]
- 15 Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2009; 14 Suppl 1: 52-57 [PMID: 19712169 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00700.x]
- 16 颜伟慧, 陈洁. 儿童中幽门螺杆菌对阿莫西林耐药性和耐药机制的研究进展. 国际儿科学杂志 2006; 33: 129-131

同行评价

本文提供了贵阳近年63株儿童 *H. pylori* 的药物敏感性资料, 为临床用药提供了实验依据, 但也敲响警钟, 需合理使用抗生素, 减缓细菌耐药变异速度, 避免多耐药菌甚至超级细菌的产生.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病的诊治护理1例

王超鹏, 刘素琴

■背景资料

溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病临床罕见, 该病进展迅速、损害严重, 由于其临床表现及病理特点无特异性, 造成早期诊断困难, 应引起广大医护人员重视。

王超鹏, 中国中医科学院广安门医院肛肠科 北京市 100053
刘素琴, 中国中医科学院广安门医院特需门诊 北京市 100053

作者贡献分布: 本文选题设计、病例提供及审校由刘素琴完成; 文献资料搜集由王超鹏完成; 写作由王超鹏完成。

通讯作者: 刘素琴, 副主任护师, 100053, 北京市宣武区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院特需门诊。

liusuqin1114@163.com

电话: 010-88001092

收稿日期: 2014-08-28 修回日期: 2014-11-07

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-03-18

Treatment and nursing of a case of ulcerative colitis complicated with gangrenous pyoderma

Chao-Peng Wang, Su-Qin Liu

Chao-Peng Wang, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Su-Qin Liu, Department of Special Outpatient Service, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Su-Qin Liu, Associate Chief Nurse, Department of Special Outpatient Service, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiangge, Xuanwu District, Beijing 100053, China. liusuqin1114@163.com

Received: 2014-08-28 Revised: 2014-11-07

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-03-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) with gangrenous pyoderma has been rarely reported. We report a case of a man who was hospitalized because of anal fistula. We found pus and blood covering the surgeon's gloves out of the anus during operation. There existed some postoperative complications, including fever, bloody purulent stool and expanding belly cankers. The patient

was diagnosed with UC by enteroscopy and rectal biopsy, and gangrenous pyoderma by skin pathology with clinical features later. After 44 d of nursing and mesalazine and hormone therapy, the patient's condition improved and belly cankers tended to heal. UC with gangrenous pyoderma has no specific clinical manifestations and pathological changes, which is difficult to diagnose early. More importantly, the disease progresses rapidly and has severe damage, and the medical staff should pay more attention.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gangrenous pyoderma; Anal fistula; Ulcerative colitis; Treatment; Nursing

Wang CP, Liu SQ. Treatment and nursing of a case of ulcerative colitis complicated with gangrenous pyoderma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1374-1378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1374.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1374>

摘要

溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病临床较为罕见。现报道1例男性患者, 由门诊以肛瘘收入院, 行肛瘘术中发现指套染有脓血, 术后出现发热、脓血便、腹部溃疡面迅速扩大, 行电子结肠镜检查并取活检诊断为溃疡性结肠炎, 取皮肤组织病理并综合临床表现诊断为坏疽性脓皮病, 经创面护理、美沙拉嗪及激素治疗44 d后腹部溃疡面趋于愈合, 病情好转出院。由于溃疡性结肠炎并发的坏疽性脓皮病其临床表现及病理变化无特异性, 导致早期诊断较为困难, 且该病进展迅速、损害严重, 应引起广大医护人员重视。

■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 坏疽性脓皮病; 肛瘘; 溃疡性结肠炎; 治疗; 护理

核心提示: 溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病临床较为罕见, 病因尚不明确, 诊断方式尚无特异性理化指标, 治疗方面存在争议, 导致临床处理棘手, 本文通过详细病例报道并综合国内外文献, 为进一步临床研究及处理提供依据.

王超鹏, 刘素琴. 溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病的诊治护理1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1374-1378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1374.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1374>

0 引言

坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum, PG)是一种发生于皮肤的罕见的非感染性炎症疾病, 因其临床及病理学表现无特异性, 故极易漏诊误诊. 中国中医科学院广安门医院近期收治1例, 现将其临床资料及病理等报道如下.

1 病例报告

男, 78岁, 以“肛瘘”于2013-10-24收入院, 入院后于患者右侧小腹部可见一新鲜溃疡面, 约1 cm×1 cm, 底部脓性渗出, 边缘红晕明显, 左侧小腹部可见一黄豆大小红色丘疹(图1). 血常规示: 白细胞 $8.69 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例84.6%, C反应蛋白77 mg/L, 糖化血红蛋白6.5%, 血生化、肝炎病毒系列、梅毒筛查试验、人类免疫缺陷病毒抗原抗体检测、抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、人类白细胞抗原B27(human leukocyte antigen-B27, HLA-B27)均为阴性, 考虑感染可能性大, 行抗炎治疗, 行创面清洁换药并联合应用莫匹罗星乳膏护理, 病情进展如表1. 2013-10-28行肛瘘切开术, 术中肛门指检发现指套染血伴脓液. 术后第3天患者发热, 体温最高39℃, 不欲饮食, 大便日行8-9次, 量少伴脓血, 两侧溃疡面继续扩大, 中央坏死, 色鲜红, 有脓栓, 渗出明显, 外周皮下空腔形成, 充满脓液, 边缘结黑痂(图2), 头部可见4块新鲜溃疡. 血常规白细胞 $13.07 \times 10^9/L$, 中性细胞比率85.0%, C反应蛋白143 mg/L; 动态红细胞沉降率30 mm/h; 血培养及溃疡面脓培养均为(-). 电子结肠镜示: 直肠内多处隆起性病变, 黏膜表面血管纹理不清,

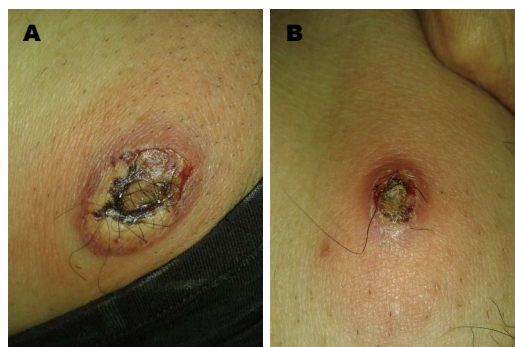


图1 入院时小腹部皮损. A: 右侧小腹部; B: 左侧小腹部.

无坏死糜烂(图3). 直肠组织病理镜检: 送检小块黏膜活检组织呈重度慢性炎伴活动性, 腺体数量减少, 局灶溃疡形成, 局灶糜烂渗出, 部分腺上皮异型增生不能确定, 部分血管壁可见以中性粒细胞为主的炎细胞浸润伴管壁均匀红染, 不除外血管炎改变(图4). 直肠组织免疫组织化学示: AE1/AE3(残存腺上皮细胞+), CEA monoclonal(残存腺上皮细胞+, 炎细胞非特异性着色), CD3(散在+), CD20(散在+), CD68(散在+), p53(-), Syn(神经内分泌细胞、神经节细胞+), CgA(神经内分泌细胞、神经节细胞+). 皮肤病理: 镜检: 送检标本可见皮肤黏膜组织, 多量以中性粒细胞为主的混合性炎细胞浸润(图4). 免疫组织化学染色示: AE1/AE3(散在细胞+), CD3(灶状+), CD20(-), CD30(-), CD68(组织细胞+). 结合临床特点考虑诊断为: 溃疡性结肠炎, 并发PG. 予美沙拉嗪肠溶片2 g/d、强的松片30 mg/d治疗, 皮肤溃疡予常规外科换药, 外周以龙珠软膏箍围溃疡面. 3 d后患者纳食好转, 体温正常, 大便次数减少, 创面分泌物明显减少, 未见继续扩大, 溃疡面变浅, 边缘黑痂逐渐脱落, 外周红晕减轻(图5A), 复查血常规示: 白细胞 $6.79 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比率80.9%, C反应蛋白37 mg/L. 后溃疡面逐渐缩小, 大便次数日行2-3次, 无脓血及黏液, 强的松片约每2 wk减5 mg, 出院时左侧溃疡面约3 cm×2 cm, 右侧溃疡面约2 cm×1.5 cm(图5B), 一年后随访可见创面愈合良好, 未见复发(图5C).

2 讨论

本例患者最初以“肛瘘”收治入院, 术中肛门指检发现指套染血并伴有脓液, 怀疑合并有其他内科疾病, 详询病史患者大便并无明显异常改变, 仅偶有腹部疼痛. 急查肠镜示直肠内多处隆起性病变, 高度怀疑为溃疡性

■研究前沿

坏疽性脓皮病的病因尚不明确, 最新研究显示可能与T细胞异常免疫应答及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)过度表达有关, 而且该病治疗方式存在争议, 针对该病的病因学及治疗学等方面研究已成为临床研究中的一大热点.

■相关报道

Reguiat等研究发现炎症性肠病合并的坏疽性脓皮病可能与TNF- α 的过度表达相关, 其应用生物制剂抗TNF- α 抗体等治疗该病取得较好疗效, 但长期疗效及安全性有待进一步研究.

创新亮点

本文通过详实的临床报道,说明溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病的临床特点、病情变化及治疗方法,并综合国内外文献阐明该病最新研究进展及常见治疗方式,对该病的临床诊治及进一步深入研究有一定的借鉴意义。

表 1 病情进展

时间	创面大小	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞比率(%)	治疗方案
入院第1天	左: 1 cm \times 1 cm; 右: 0.5 cm \times 0.5 cm	8.69	84.6	莫匹罗星乳膏外敷
入院第7天	左: 4 cm \times 4 cm; 右: 2 cm \times 2 cm	13.07	85.0	莫匹罗星乳膏外敷; 头孢西丁钠、丁胺卡那霉素交替静滴
入院第15天	左: 10 cm \times 8 cm; 右: 6 cm \times 6 cm	10.53	84.6	美沙拉嗪肠溶片 2 g/d、强的松片 30 mg/d治疗
入院第35天	左: 8 cm \times 7 cm; 右: 5 cm \times 5 cm	6.79	80.9	美沙拉嗪肠溶片 2 g/d、强的松片 25 mg/d治疗
入院第56天	左: 3 cm \times 2 cm; 右: 2 cm \times 1.5 cm	3.72	75.3	美沙拉嗪肠溶片 2 g/d、强的松片 15 mg/d治疗

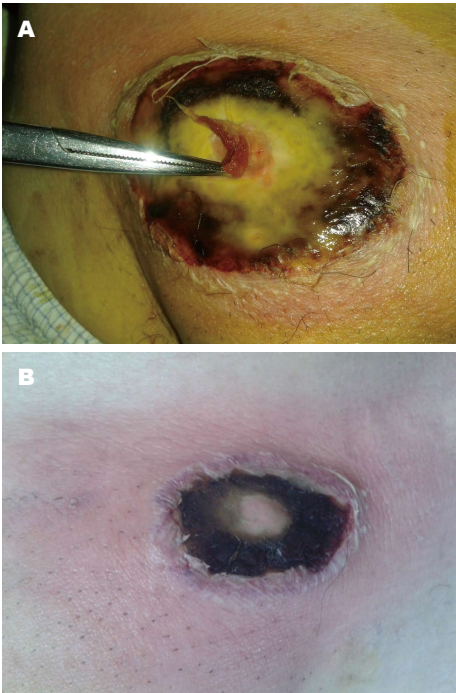


图 2 发病7 d小腹部皮损。A: 右侧小腹部; B: 左侧小腹部。

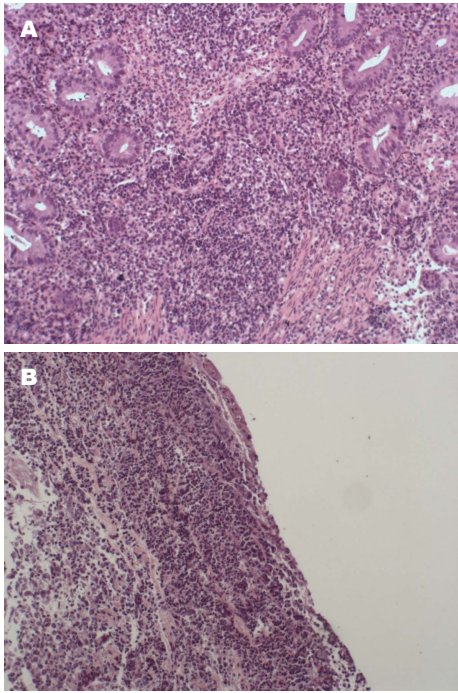


图 4 病理图片($\times 40$)。A: 直肠组织病理; B: 皮肤病理。



图 3 电子结肠镜下直肠黏膜。

应用要点

本文通过完善的临床报道说明溃疡性结肠炎并发坏疽性脓皮病的诊疗过程,并综合最新国内外文献说明该病研究进展,不仅为临床上诊治该病提供依据,亦为针对该病的进一步深入研究打下基础。

形组织送病理。最终结合患者临床表现、肠镜、直肠及皮肤组织病理诊断为溃疡性结肠炎并发肛瘘及PG。

自从1930年Brunsting等^[1]报道4例溃疡性结肠炎患者并发PG以来, PG作为一罕见的非感染性炎症疾病, 散见于世界各地病案报道中, 但尚无大型临床研究。PG病因不明确, 多数学者认为该病为免疫介导的溃疡性皮肤病, 常合并有全身系统的疾病(如炎症性肠病、风湿性疾病、恶性血液系统疾病等)^[2-6], 另外外伤、注射、手术、蚊虫叮咬等皮肤的损伤亦可诱发本病^[7]。但是Powell等^[8]回顾性研究86例PG患者发现该病与炎症性肠病等并无密切联系。最新研究结果显示, 该病可能与T细胞异常免

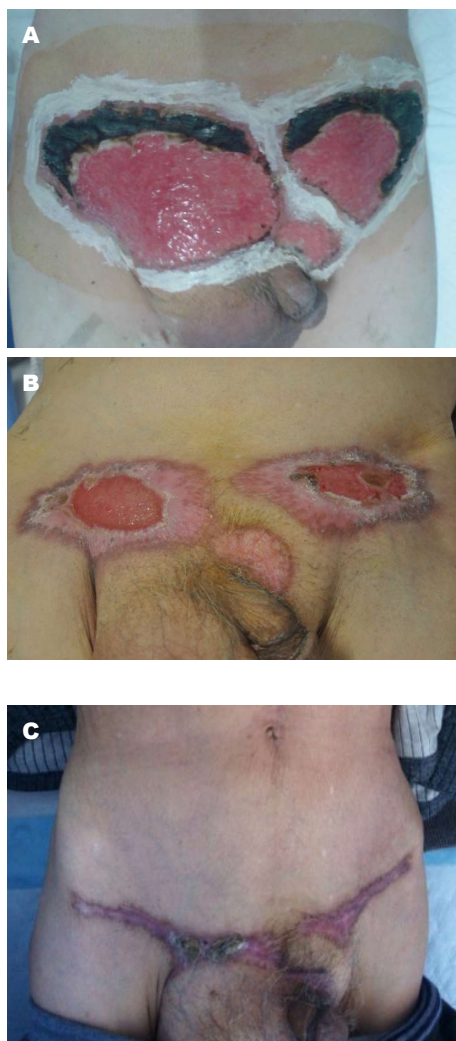


图 5 经治疗皮损变化。A: 发病15 d, 应用激素第3天; B: 发病56 d, 应用激素第44天; C: 发病1年后随访。

疫应答和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的过度表达有关^[9]。

PG好发于下肢、躯干与面部皮肤, 且常为多发性^[10], 病损可见脓疱型、大疱型、溃疡型、增生型4种形态, 虽然每种形态临床表现及组织病理学各不相同, 但他们常可同时出现, 其中以溃疡型最为常见^[10-12]。皮损初起时常可见一较小脓疱并伴有外周炎症浸润, 中心多于24-72 h内溃破坏死, 坏死边界以每日2 cm速度向外周迅速扩展, 创面为脓性及血性渗出, 外周形成结痂。该病实验室检查及组织病理学均无明显特异性, 因此其诊断主要依靠病史及临床表现。

治疗方面, Reichrath等^[6]提出PG的一线治疗方案为糖皮质激素[0.5-1.0 mg/(kg·d)]或环孢素[5 mg/(kg·d)]。美沙拉嗪等氨基水杨酸制剂对于溃疡性结肠炎并发的PG亦有显著疗效^[13]。最

近有研究^[14-16]发现对激素及免疫抑制剂不敏感的PG可选择性应用抗TNF- α 抗体英夫利西单, 或以大剂量免疫球蛋白冲击治疗[0.4 mg/(kg·d)]。对于单纯的局部性较为表浅的溃疡面可做局部性治疗, 如应用皮质类固醇软膏、免疫抑制剂或病灶内注射激素、高压氧疗等, 以减轻创面的疼痛、预防继发性感染的发生及促进创面愈合^[6]。

该病初期阶段常表现为体表脓肿及溃疡, 并伴有发热及白细胞升高、血沉增快, 极易误诊为皮肤感染。若诊断不明确, 处理易选择脓肿切开、通畅引流并结合应用抗生素, 但此时抗感染和清创治疗并不能控制病情, 甚至有学者认为越积极切开引流或清创溃疡反而使得病情加快发展, 故疾病未被药物充分控制时, 溃疡局部不宜行手术治疗^[6,17]。近年坏疽性脓皮病可见陆续地报道, 该病治疗的关键在于及时正确地诊断, 广大医师应警惕该病, 防止漏误诊。

■名词解释

免疫应答(IR): 指机体免疫系统受抗原刺激后, 淋巴细胞特异性识别抗原分子, 发生活化、增生分化, 进而表现出一定生物学效应的全过程(正免疫应答), 或者失去活化潜能, 出现无能、凋亡的现象。

3 参考文献

- 1 Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol* 1930; 22: 655-680 [DOI: 10.1001/archderm.1930.01440160053009]
- 2 Richetta AG, Maiani E, Carboni V, Carlomagno V, Cimillo M, Mattozzi C, Calvieri S. [Pyoderma gangrenosum: case series]. *Clin Ter* 2007; 158: 325-329 [PMID: 17953284]
- 3 La Marca S, Toussoun G, Ho Quoc C, Sebban H, Delay E. Pyoderma gangrenosum: an exceptional complication of venous access device. *J Vasc Access* 2014; 15: 321-324 [PMID: 24190068 DOI: 10.5301/jva.5000181]
- 4 Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Bando T, Takahashi Y, Takesue Y, Matsumoto T, Tomita N. Clinical features and management of parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85: 295-301 [PMID: 22584791 DOI: 10.1159/000336719]
- 5 Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff NP, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R, Maschke J, Horn T, Hepp J, Eming S, Wollina U, Zutt M, Sick I, Splieth B, Dill D, Klode J, Dissemmond J. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 136 [PMID: 24010984 DOI: 10.1186/1750-1172-8-136]
- 6 Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 273-283 [PMID: 16021123 DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.006]

同行评价

文章病例报告详实, 并综合国内外最新研究进展进行充分讨论, 总结结论明朗, 提出该罕见疾病的研究前沿, 为进一步深入研究提供依据, 有一定的参考价值.

- 7 Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23: 612-620 [PMID: 16325070 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2005.01.014]
- 8 Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55: 173-186 [PMID: 3889978]
- 9 Reguiaï Z, Grange F. The role of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in Pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 67-77 [PMID: 17428111]
- 10 Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1008-1017 [PMID: 19470075 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x]
- 11 Kotzampassakis N, Ksontini R. Pyoderma gangrenosum after inguinal hernia repair. *Hernia* 2012; 16: 345-347 [PMID: 21086145 DOI: 10.1007/s10029-010-0752-2]
- 12 Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333: 181-184 [PMID: 16858047 DOI: 10.1136/bmj.333.7560.181]
- 13 Lee JI, Park HJ, Lee JY, Cho BK. A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with mesalazine. *Ann Dermatol* 2010; 22: 422-425 [PMID: 21165212 DOI: 10.5021/ad.2010.22.4.422]
- 14 Del Giacco SR, Firinu D, Lorrai MM, Serusi L, Meleddu R, Barca MP, Peralta M, Manconi PE. Idiopathic pyoderma gangrenosum: successful resolution with infliximab therapy and pro-inflammatory cytokines assessment. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 439-440 [PMID: 22392509 DOI: 10.2340/00015555-1301]
- 15 Hayashi H, Kuwabara C, Tarumi K, Makino E, Fujimoto W. Successful treatment with infliximab for refractory pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *J Dermatol* 2012; 39: 576-578 [PMID: 21958000 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01346.x]
- 16 de Zwaan SE, Iland HJ, Damian DL. Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 56-59 [PMID: 19178495 DOI: 10.1111/j.1440-0960.2008.00506.x]
- 17 马朝来, 张同琳. 坏疽性脓皮病三例诊治分析. *中华外科杂志* 2007; 45: 1479-1481

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由442位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H.pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能写成Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H.pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d。3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话:0351-4078656 传真:0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅,方便检索,英文题名以不超过10个实词为宜,应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为:先名,后姓;首字母大写,双名之间用半字线“-”分开,多作者时姓名间加逗号。格式如:“潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者,后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论,书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右,内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的),方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计,双盲、单盲还是开放性,使用什么方法,如何进行分组和对照,数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则,对照组匹配的特征。如研究对象是患者,应阐明其临床表现,诊断标准。如何筛选分组,有多少例进行过随访,有多少例因出现不

良反应而中途停止研究),结果(应列出主要结果,包括主要数据,有什么新发现,说明其价值和局限,叙述要真实、准确、具体,所列数据经用何种统计学方法处理;应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值;概率写 P ,后应写出相应显著性检验值),结论(全文总结,准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写,后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短,但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述,以前发表过的方法引用参考文献即可,有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示,在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明,应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述,也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号,排在讨论后及参考文献前,左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 教授
河北医科大学第二医院

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

沈琳 副教授
北京大学临床肿瘤学院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

姚定康 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

于则利 教授
首都医科大学附属北京同仁医院

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑丽端 教授
华中科技大学同济医学附属协和医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079

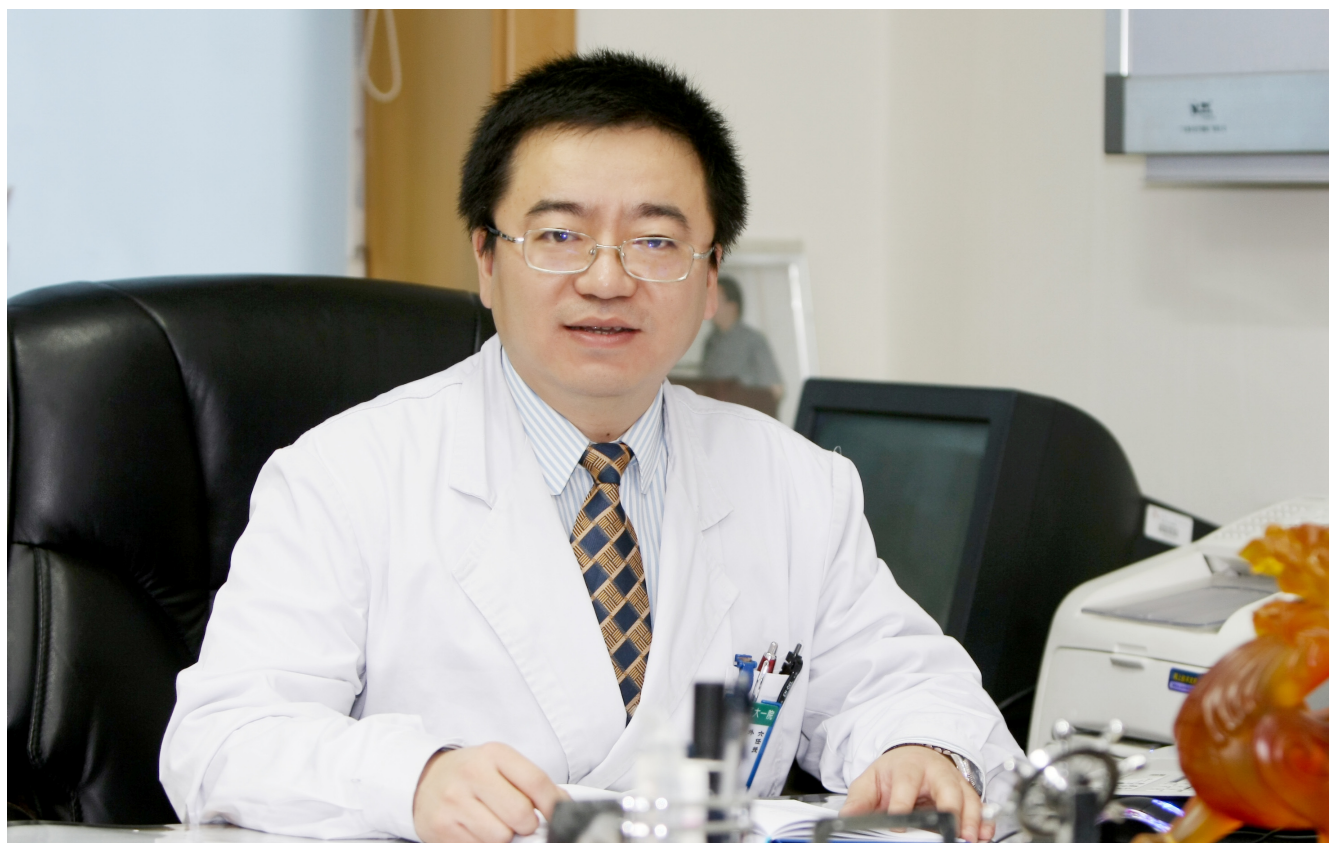


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 3 月 28 日 第 23 卷 第 9 期 (Volume 23 Number 9)



9/2015

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市, 自治区, 特别行政区和美国。其中, 上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王宛本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师

刘亮明副教授

吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
 唐南洪教授
 汪波主任医师
 王道荣主任医师
 王德盛副主任医师
 王凤山教授
 王刚副研究员
 王健生教授
 王蒙副教授
 王晓锋副主任医师
 王永兵主任医师
 王悦华副主任医师
 王振军教授
 王征副主任医师
 王铮副研究员
 王忠裕教授
 吴文溪教授
 吴晓峰副主任医师
 肖卫东副教授
 谢敏主任医师
 徐迅迪教授
 徐泱副主任医师
 许剑民教授
 薛东波教授
 杨柏霖副主任医师
 杨家和主任医师
 殷正丰教授
 于则利教授
 禹正杨副教授
 喻春钊教授
 袁周副主任医师
 张进祥副教授
 张俊副研究员
 张力为副教授
 赵青川主任医师
 郑建勇副教授
 智绪亭教授
 周伟平教授
 周翔宇副主任医师
 周志祥教授
 朱建伟教授
 邹小明教授

消化感染病学
 白浪副教授
 陈国凤主任医师
 陈红松研究员
 陈建杰教授
 陈茂伟教授
 丁惠国教授
 范学工教授
 高润平教授
 高泽立副教授
 管世鹤教授
 郭永红副主任医师
 胡国信主任医师
 靳雪源主任医师
 兰英华副教授
 林潮双副教授
 刘纯杰研究员
 刘正稳教授
 马丽娜主任医师
 毛德文教授
 彭亮副主任医师
 钱林学主任医师
 王凯教授

王怡主任医师
 吴君主任医师
 谢仕斌主任医师
 宣世英教授
 杨贵波教授
 杨江华副教授
 姚鹏主任医师
 张明辉主任医师
 张一教授
 赵秀英副教授
 周陶友副教授
 朱传武教授
 庄林主任医师

消化中医药学
 杜群研究员
 郭潮潭教授
 李军祥教授
 李康副教授
 李晓波教授
 李勇副教授
 刘成海研究员
 刘绍能主任医师
 鲁玉辉副教授
 马赞副教授
 南极星教授
 牛英才研究员
 司富春教授
 斯拉甫·艾白教授
 谭周进教授
 唐旭东主任医师
 王富春教授
 王来友副教授
 王笑民主任医师
 吴焕淦教授
 徐庆教授
 许玲教授
 袁红霞研究员

消化肿瘤学
 曹秀峰教授
 曹志成院士
 陈锦飞主任医师
 崔杰峰副研究员
 代智副研究员
 侯风刚副教授
 江建新副主任医师
 姜又红教授
 蒋敬庭教授
 李杰主任医师
 李苏宜教授
 梁国刚教授
 刘宝瑞教授
 刘炳亚研究员
 刘云鹏教授
 卢宁副主任医师
 卢晓梅教授
 陆斌副教授
 朴龙镇副教授
 沈克平主任医师
 史颖弘副教授
 王阁教授
 肖文华主任医师
 肖秀英副主任医师
 徐建明主任医师
 杨秋蒙副主任医师

伊力亚尔·夏合丁教授
 袁媛教授
 张凤春教授
 张侗主任医师
 郑丽端副教授
 周建奖教授
 朱永良副研究员

消化影像学
 白彬主任医师
 管樑主任医师
 胡红杰主任医师
 李健丁教授
 龙学颖副主任医师
 肖恩华教授
 徐辉雄教授
 严惟力副教授
 杨薇副教授

消化内镜及介入治
 疗学
 李家平教授
 刘杰民副主任医师
 茅爱武教授
 孙明军教授
 万军教授
 吴灵飞教授
 余日胜主任医师
 张火俊副教授
 钟良主任医师
 诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
 陈泽雄主任医师
 杜业勤主任医师
 唐文富教授
 王学美研究员
 袁建业副研究员
 张春虎副教授
 赵岩教授

消化基础研究

曾柱教授
 陈敬贤教授
 崔莲花教授
 邓安梅教授
 邓庆副研究员
 董玉兰副教授
 段义农教授
 高国全教授
 高英堂研究员
 郭俊明教授
 郭长江研究员
 黄河副教授
 黄昆教授
 黄文林教授
 姜宏教授
 黎观红教授
 李东辉教授
 李瀚旻教授
 李君文研究员
 李孟森教授
 李文贵副教授
 李焱副研究员
 李增山副教授
 李铮教授

刘克辛教授
 刘起胜副教授
 刘长征副教授
 宁钧宇副研究员
 彭宗根副研究员
 任浩副教授
 沈东炎副教授
 沈涛副教授
 台桂香教授
 谭学瑞教授
 汤静主管药师
 田文静副教授
 汪思应教授
 王明荣研究员
 王钦红教授
 王书奎教授
 王秀伶教授
 魏继福研究员
 文彬研究员
 吴道澄教授
 吴江锋教授
 吴军研究员
 吴俊华副教授
 吴志强副教授
 夏敏教授
 杨金娥副教授
 阴赅宏研究员
 张红教授
 张淑坤副研究员
 赵铁建教授
 周南进研究员
 周晓武副主任医师
 朱益民教授
 朱争艳研究员

消化病理学

陈云昭副教授
 樊祥山副主任医师
 郭炜教授
 季菊玲副教授
 李慧副教授
 林洁副教授
 刘芳芳副主任医师
 刘丽江教授
 门秀丽教授
 侯发荣副教授
 潘兴华副主任医师
 王娅兰教授
 颜宏利教授
 余宏宇教授
 张锦生教授
 赵春玲副教授
 郑建明教授
 朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
 成杰副主任护师
 崔岩副主任护师
 单信芝副主任护师
 丁焕娟副主任护师
 房辉副教授
 高薇副主任护师
 葛淑芝副主任护师
 谷敏副主任护师
 郭巧珍主管护师

赫玲玲主任护师
 黄视萍副主任护师
 惠娜主管护师
 吉建华副主任护师
 江丽萍副主任护师
 江萍主任护师
 金凤娟副主任护师
 金爽主任护师
 靳雁副主任护师
 孔德玲副主任护师
 李金娜主任护师
 李卡副主任护师
 李丽副主任护师
 李连红主任护师
 李琰主任护师
 李雯副主任护师
 李秀芬副主任护师
 李淳副主任护师
 廖培娇副主任护师
 刘慧萍主任护师
 刘永宁副主任护师
 龙晓英主任护师
 卢根娣主任护师
 罗凝香副主任护师
 马久红副主任护师
 马燕兰主任护师
 孟志新副主任护师
 潘玉凤副主任护师
 齐向秀主管护师
 乔晓斐副主任护师
 乔筱玲副主任护师
 任珍主任护师
 宋江美副主任护师
 宋艳燕副主任护师
 孙丽娟副主任护师
 孙晓美副主任护师
 唐碧云副主任护师
 陶然主管护师
 田银娣主管护师
 王春英副主任护师
 王红副主任护师
 王晓春副主任护师
 王宇副主任护师
 席惠君副主任护师
 谢晓芬主管护师
 许璧瑜副主任护师
 薛海燕副主任护师
 薛素梅主任护师
 杨会副主任护师
 杨云英主任护师
 姚丽文副主任护师
 叶海丹副主任护师
 尹安春主任护师
 俞静娴副主任护师
 张彩云主任护师
 张洁副主任护师
 张丽副主任护师
 张丽燕主管护师
 张琳琳副教授
 张敏副主任护师
 张善红副主任护师
 赵艳伟副主任护师
 郑思琳主任护师
 郑雪梅副主任护师
 周文琴副主任护师
 周谊霞副教授
 朱颖副主任护师



述评

- 1379 癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展

潘刘翊, 姚敏, 王理, 姚登福

基础研究

- 1387 *N*-乙酰-5-羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响

姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈悦, 郑洁, 于树娜, 蒋吉英

- 1395 壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用

廖丹, 马静, 段雪琳

- 1402 急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义

张宇, 王刚, 祝文彩, 陈钟

- 1411 羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华

临床研究

- 1420 Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中的表达及意义

王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群

文献综述

- 1426 胃黏膜上皮内瘤变的研究进展

常琳琳, 张开光

- 1433 Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展

孙蓓, 李用国, 兰英华

- 1440 肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展

彭阿平, 朱萱

- 1447 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制

刘晨晨, 张振玉

研究快报

- 1454 原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用

宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶

- 1460 顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响
李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 齐曼

临床经验

- 1465 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果
刘丽, 李春尧
- 1469 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果
方建梅, 姚海欣, 吴福连
- 1473 化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响
屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军
- 1479 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果
田晓华, 张智新, 陈长香
- 1484 早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效
瓦永禄
- 1489 手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值
陈和平, 邵伟新, 龙德云
- 1495 肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响
郭嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林
- 1500 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析
曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱
- 1510 两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较
张洪印, 孙学玲, 刘汉博
- 1514 消化系炎症性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征
项一宁, 许良璧
- 1521 经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例
魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣
- 1526 糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效
王伟锋, 梁锦豪
- 1530 2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价
王荣, 步玉萍

病例报告

- 1535 结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习
何珏, 陈检娣

目次

世界华人消化杂志
2015年3月28日 第23卷 第9期

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
2015年国内国际会议预告

志 谢

志谢世界华人消化杂志编委

消 息

1419 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
1439 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1472 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1478 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1483 《世界华人消化杂志》栏目设置
1488 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘连新, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士后指导教师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街31号, 哈尔滨医科大学第一临床医学院. 主要从事肝胆肿瘤的发病机制和临床综合治疗系列的研究. 中华医学会外科学分会青年委员会副主任委员, 《世界华人消化杂志》主编、《中华外科杂志》等多门核心期刊的编委. 以第一作者或通讯作者在 *Gut*、*Hepatology*、*Nature Communications*、*PNAS* 等世界知名杂志共发表SCI收录论文36篇, 单篇最高影响因子为13.319. 先后获教育部科技进步一等奖、二等奖各1项, 黑龙江省科技进步二等奖2项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2015-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

特别声明

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 9 March 28, 2015

EDITORIAL

- 1379 Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy for primary liver cancer

Pan LH, Yao M, Wang L, Yao DF

BASIC RESEARCH

- 1387 Effect of
- N*
- acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats

Jiang ZC, Liang CH, Wang HL, Chen Y, Zheng J, Yu SN, Jiang JY

- 1395 Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B

Liao D, Ma J, Duan XL

- 1402 Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats

Zhang Y, Wang G, Zhu WC, Chen Z

- 1411 Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells

Xing W, Song W, Xu ZF, Song YH

CLINICAL RESEARCH

- 1420 Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in colorectal carcinoma

Wang M, Zhang CJ, Xu F, Zhao LQ

REVIEW

- 1426 Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia

Chang LL, Zhang KG

- 1433 Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease

Sun B, Li YG, Lan YH

- 1440 Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

Peng AP, Zhu X

- 1447 Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms

Liu CC, Zhang ZY

RAPID COMMUNICATION

- 1454 Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury

Song Q, Luo L, Yang Z, Zhuo R, Li YC, Chen Y, Tang LJ, Huang Q, Ji ZH, Yang DJ

- 1460 Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2

Li SQ, Chen FM, Luo J, Chen L, Qi M

CLINICAL PRACTICE

- 1465 Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma

Liu L, Li CY

- 1469 Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Fang JM, Yao HX, Wu FL

- 1473 Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level

Qu XY, Qin CH, Wu J, Chen ZL, Yang WJ

- 1479 Clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis

Tian XH, Zhang ZX, Chen CX

- 1484 Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis

Wa YL

- 1489 Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

Chen HP, Shao WX, Long DY

- 1495 Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications

Guo J, Kong YX, Lan HL, Li QL

- 1500 Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis

Cao XF, Wang XX, Lin XT, Guan QH, Zhang XY, Chen QP

- 1510 Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy

Zhang HY, Sun XL, Liu HB

- 1514 Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system

Xiang YN, Xu LB

- 1521 Transanal vs transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases

Wei W, Li RX, Peng X, Lv JD

- 1526 Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery

Wang WF, Liang JH

- 1530 Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes

Wang R, Bu YP

CASE REPORT

- 1535 Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review

He J, Chen JD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 9 March 28, 2015

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lian-Xin Liu, Professor, Chief Physician, the First Clinical Medical College, Harbin Medical University, 31 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展

潘刘翊, 姚敏, 王理, 姚登福

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

姚敏, 南通大学医学院免疫学教研室 江苏省南通市 226001
王理, 南通大学医学院医学信息学教研室 江苏省南通市 226001

姚登福, 教授, 主要从事分子消化病学和临床分子生物学的研究。
国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA32150
江苏省“六大人才高峰”基金资助项目,

Nos. 2014-YY-028, 2013-WSW-011

江苏省高校优秀青年教师青蓝工程基金资助项目,

No. 2014-NTU-YM

作者贡献分布: 此述评由潘刘翊、姚敏及王理共同撰写; 由姚登福审校。

通讯作者: 姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院临床医学研究中心. yaodf@ahnmc.com

电话: 0513-85052523

收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-14

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-03-28

Jiangsu Province, China. yaodf@ahnmc.com

Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-14

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

The development and progression of primary hepatocellular cancer (PHC) are a multifactorial, multi-step, and multi-center complex process. Its early diagnosis and effective treatments are of the most importance. Glypican-3 (GPC-3) plays a crucial role in PHC progression. Increased GPC-3 expression has been found during hepatocyte malignant transformation. GPC-3 levels in PHC patients are related to HBV infection, TNM stage, periportal cancerous embolus, and extra-hepatic metastasis. Circulating GPC-3 or GPC-3 mRNA with AFP enhances the positive rate up to 94.3% for PHC diagnosis. Down-regulating GPC-3 by specific siRNA could alter liver cancer cell biological behaviors such as migration, metastasis, and invasion; and inhibit nude mouse xenograft growth with decreased β -catenin, p-GSK3 β , and cyclin D1 expression, suggesting that oncofetal GPC-3 is not only a specific diagnostic biomarker for PHC, but also a promising target for PHC therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatocellular cancer; Glypican-3; Diagnosis; Targeted therapy

Pan LH, Yao M, Wang L, Yao DF. Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy

背景资料

磷脂酰肌醇蛋白多糖(glypican, GPC)家族6个亚型, 其中GPC-3基因大于900 kb, 5'-端朝向端粒区, 3'-端朝向中心粒区, 8个外显子和7个内含子, 分子量为66 kDa. GPC-3是硫酸乙酰肝素蛋白家族中的一员, 参与调控在细胞的增殖、分化和迁移等过程。在肝癌特异表达, 可用于诊断与治疗。

Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy for primary liver cancer

Liu-Hong Pan, Min Yao, Li Wang, Deng-Fu Yao

Liu-Hong Pan, Deng-Fu Yao, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Min Yao, Department of Immunology, Medical School, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Li Wang, Department of Medical Informatics, Medical School, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the International S&T Cooperation Program of China, No. 2013DFA32150; the Projects of Jiangsu Six Talents Park, Nos. 2014-YY-028 and 2013-WSW-011; the Qinglan Project of Jiangsu Higher Education, No. 2014-NTU-YM

Correspondence to: Deng-Fu Yao, Professor, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001,

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

研究前沿

抗GPC-3单抗HS20,能有效识别并结合GPC-3硫酸乙酰肝素链,破坏Wnt3a和GPC-3结合,阻断Wnt3a/β-catenin信号;能抑制Wnt3a依赖的肝癌细胞增殖,抑制裸鼠体内移植瘤生长,为PHC分子靶向治疗的潜在靶点.

for primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1379-1386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1379>

摘要

原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular cancer, PHC)的发生、发展是一个多因素、多步骤、多中心的复杂过程,他的早期诊断和有效治疗至关重要. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)在PHC进展过程中起重要作用. 在肝细胞恶性转化过程中GPC-3呈进行性升高表达;人肝癌GPC-3阳性率与乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HbsAg)、TNM分期、门脉癌栓及肝外转移显著相关. GPC-3及mRNA与甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)联合检测,对PHC诊断阳性率可提高至94.3%;沉默GPC-3可改变肝癌细胞迁移、转移和侵袭的生物学行为,伴随β-catenin、p-糖原合成激酶3β(p-glycogen synthase kinase 3β, p-GSK3β)和cyclin D1表达明显减少,提示癌胚性GPC-3不仅是PHC特异诊断标志物,而且有可能成为PHC治疗的潜在靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性肝细胞性肝癌; 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3; 诊断; 靶向治疗

核心提示: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)基因位于人类X染色体(Xq26),通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞膜;正常肝组织中无表达,胎肝和肝癌组织呈高表达状态,为原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular cancer, PHC)特异诊断标志物. GPC-3羧基端近胞膜区域含两条具有功能的硫酸类肝素聚糖链,可与成纤维生长因子、Wnts和Hedgehog等信号通路介导肝癌的发生发展;干预GPC-3表达或转录,可在体内、外明显抑制肝癌细胞增殖、诱导凋亡,可望成为PHC基因治疗的潜在靶点.

潘刘翊, 姚敏, 王理, 姚登福. 癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1379-1386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1379>

0 引言

原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular

cancer, PHC)为常见恶性肿瘤,其防治仍是全世界的医学难题. PHC进展快、复发率高和预后差,因患者早期通常无明显症状,诊断困难,确诊后仅10%-20%患者具有手术切除机会. 手术切除和肝移植仍是主要治疗方法,术后易复发,且对放、化疗不敏感,寻找有效治疗方法尤为重要^[1]. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)基因位于人类X染色体(Xq26),通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚定于细胞膜;正常肝组织未见GPC-3表达,胚胎肝和肝癌组织中GPC-3呈高表达状态,被证实为PHC诊断的特异标志物^[2]. 新近发现GPC-3分子羧基端近胞膜区域,含两条具有功能的硫酸类肝素聚糖链,可结合成纤维生长因子,与Wnts、Hedgehog信号通路等协同作用,介导PHC发生、发展. 在体内、外干扰或下调GPC-3基因转录,可使肝癌细胞增殖周期发生阻滞、诱导细胞凋亡,并抑制肝癌移植瘤生长,提示该基因可望成为PHC基因治疗新的潜在靶点^[3]. 本文述评了GPC-3作为诊断PHC生物标志及分子靶向治疗PHC的应用前景.

1 GPC-3与磷脂酰肌醇蛋白多糖家族

GPC家族主要有6个亚型,基因各定位于不同区域,在胚胎和成人组织中表达各异(表1). GPC-3基因全长大于900 kb, 5'-端朝向端粒区, 3'端朝向中心粒区,由8个外显子和7个内含子组成. 分子量为66 kDa,羧基端与糖基磷脂酰肌醇共价结合锚定于胞膜,氨基端游离于胞外,其内经多个二硫键连接,使其具有球形立体结构. 蛋白聚糖由核心蛋白和糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)侧链构成,核心蛋白富含14个半胱氨酸残基的独特保守序列,位于中央区域;GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定,使该链靠近细胞膜. GPC-3是硫酸乙酰肝素蛋白家族中的一员,他参与调控在细胞的增殖,分化和迁移等过程^[2,3,10-12].

GPC-3以GPI锚定在细胞膜上调控细胞生长过程,在Arg358和Ser359位点处断裂后形成两个亚型:可溶性N-端和与细胞膜结合C-端. Ser560是GPC-3核心蛋白和HS链结合Hh或FGF-2的一个切割位点. GPC-3与Hh信号分子结合或介导成纤维细胞生长因子2(fibroblast

表 1 GPC家族亚型、基因定位与组织表达

亚型	别名	基因定位	氨基酸	胚胎表达	成人表达	文献
GPC-1	GPC	2q35-37	558	骨、表皮、肾	多数组织	[4]
GPC-2	Cerebroglycan	7q22.1	579	神经系统	尚不清楚	[5]
GPC-3	OCI-5	Xq26	580	肝、胎盘等	卵巢、肺等	[6]
GPC-4	K-glypican	Xq26.1	556	脑、肾、肺	多数组织	[7]
GPC-5	-	13q21	572	脑、肺、肝等	脑	[8]
GPC-6	-	13q21	555	肝和肾等	卵巢、肾等	[9]

GPC: 磷脂酰肌醇蛋白多糖.

growth factor 2, FGF-2)和人骨成型蛋白7 (human bone morphogenetic protein 7, BMP-7)信号分子, 参与调节细胞迁移、侵袭和凋亡^[10,11].

2 GPC-3表达与肝细胞恶性转化

GPC-3是激活整合素信号通路的关键蛋白, 促进肝细胞恶性转化、增值及侵袭. GPC-3在胎肝组织中表达丰度最高, 正常肝组织未见表达; 肝细胞恶性转化是机体通过多种生物效应分子作用, 调节多信号传导的复杂过程, 该过程中GPC-3基因被激活. GPC-3表达经活化的经典Wnt信号通路, 促进PHC细胞增殖; 可导致Bax/Bcl-2/细胞色素c/Caspase3信号功能障碍, 抵抗细胞凋亡, 调节细胞增殖^[13-16]; 可抑制BMP-7信号促使肝细胞恶性转化; 且可下调TGF-β2表达, 促进肝癌细胞增殖^[17].

GPC-3可通过结合细胞外基质、生长因子和蛋白酶等参与调节肿瘤细胞的增殖、分化、黏附和转移等^[3]. GPC-3异常表达与硫酸脂酶-2、锌指和同源框2和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等表达相关, 上调后激活整合素、IGF-II和Wnt信号通路等促肝癌细胞生长, 影响多种信号传导途径, 导致肝细胞增殖、分化及癌变. 临床上, 肝癌在确诊时已多属中、晚期, 缺乏有效治疗, 预后较差^[13]. GPC-3作为对肝癌的发生发展密切相关的分子, 已证实是PHC早期诊断的特异标志物.

3 人肝癌组织GPC-3异常表达

免疫组织化学显示70%-100%的PHC组织中, 可检测到GPC-3阳性表达(表2), 在病理组织学上呈现棕色巢状分布, 主要分布于细胞质和细胞膜上. GPC-3是调节发育的癌胚蛋白, 且作为早期PHC临床相关的分子标志物, 且在肝细胞

恶性转化过程中为最先转录. 对PHC、癌旁和远癌组织的对照研究, 发现PHC组织中GPC-3阳性细胞数和染色深度, 均明显高于癌旁和远癌组织^[18,24].

PHC组织GPC-3高表达, 纤维板层型肝癌组织GPC-3表达为64%^[18], 肝母细胞瘤组织GPC-3全数表达, 另在高度不典型增生肝组织GPC-3阳性率为6%-22%, 胆管细胞型肝癌组织GPC-3表达在0%-10%^[19,22](表2). 肝穿(hepatic fine needle aspirates, FNA)免疫组织化学显示HCC组织GPC-3免疫反应达83%-90%, 而良性病变组织和转移性肝癌除神经内分泌特征未分化癌外, 均无免疫反应^[23].

4 肝病患者外周血GPC-3表达水平

AFP是现在临床常规使用以诊断PHC, 评估治疗疗效的一个相对特异指标. 然而单凭存在着假阴性或假阳性AFP指标, 有时无法鉴别PHC和良性肝病. 寻找一个合适的筛查指标, 将有助于早期诊断PHC并提高治疗效果. 目前, 虽有很多种作为诊断PHC的分子标记, 已在临床使用, 但只有为数不多的几个标志物, 具有较高敏感性和特异性如肝癌特异性γ-谷氨酰转移酶(HS-GGT), 肝癌特异性AFP(AFP-L3)和癌胚性GPC-3. 临床应用发现外周血中GPC-3, 在诊断和监测PHC转移方面的价值已被证实; 和血中AFP相比, GPC-3准确性更高, 是PHC患者的诊断、治疗疗效和预后监测的可靠指标^[24].

对不同肝病组患者的外周血GPC-3分析发现, GPC-3阳性率在PHC组为52.8%, 良性肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化)组为0.0%-1.4%, 非肝肿瘤组为2.0%, 组间差异显著; 良性肝病组除1例肝硬化外, 其余病例均阴性; 急、慢性肝炎组和健康对照组中, 未检出阳性病例; 和

□相关报道

Sawada等报道经I期临床试验显示GPC-3衍生肽疫苗耐受性良好, 抗肿瘤效果显著. GPC-3肽特异性CTL数高者总生存率更高, 可作为肝癌患者接种肽疫苗后总生存率的预测指标.

创新盘点

人源化GC33缺乏糖基,通过诱导ADCC和补体依赖性细胞毒性反应,发挥抗肿瘤活性;与索拉非尼联合治疗,较单用索拉非尼对移植瘤抑制效率更高,现已进入II期临床试验。

表 2 PHC和其他恶性肿瘤GPC-3表达的免疫组织化学分析

组织	n	阳性数n(%)	抗体
肝细胞性肝癌	20	18(90.0)	单抗-IG12 ^[18]
	56	47(84.0)	单抗, GPC-3-CO2 ^[19]
	59	46(78.0)	单抗-IG12 ^[20]
	58	46(79.0)	单抗-IG12 ^[21]
	54	38(70.0)	单抗-IG12 ^[22]
	42	40(95.2)	单抗-IG12 ^[23]
	36	29(80.6)	单抗, 抗-GPC-3 ^[24]
	58	55(94.8)	单抗-IG12 ^[25]
	14	14(100.0)	PcAb, 抗-GPC-3 ^[26]
	11	7(64.0)	单抗-IG12 ^[21]
纤维板层型肝癌	5	1(20.0)	单抗-IG12 ^[22]
肝母细胞瘤	6	6(100.0)	单抗, GPC-3-CO2 ^[19]
	65	65(100.0)	单抗-IG12 ^[27]
	8	6(75.0)	单抗, GPC-CO2 ^[19]
高度不典型增生	33	2(6.0)	单抗-IG12 ^[20]
	9	2(22.0)	单抗-IG12 ^[22]
	16	0(0.0)	单抗, GPC-3-CO2 ^[19]
胆管细胞型肝癌	10	1(10.0)	单抗-IG12 ^[22]

PHC: 原发性肝细胞性肝癌; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3.

GPC-3相比, AFP阳性率在PHC组虽高达70.73%, 但良性肝病组, AFP假阳性率达14.3%-20.0%; PHC患者血GPC-3表达和瘤体大小相关($P<0.01$)^[24]. 外周血GPC-3诊断PHC敏感度53%, 特异性为99%^[28]. PHC组GPC-3和AFP两者间并未见明显相关性, 联合检测可互补诊断PHC, 对小肝癌的诊断敏感性可达75%^[28,29], 且有助于PHC的鉴别诊断。

5 GPC-3与PHC的预后

肝癌患者的GPC-3表达与其预后相关. 免疫组织化学分析107例肝癌患者术后标本GPC-3表达, 随访5年, 发现GPC-3阳性组患者死亡率明显高于阴性组(87.7% vs 54.5%); 手术切除的80例患者中, 16例GPC-3阴性患者中, 5年内未见死亡(0/16), 多因素分析显示GPC-3表达是肝癌预后的独立相关因素^[30]. 另一研究^[28]提示, 肝癌复发患者血GPC-3阳性率高达61.1%, 提示GPC-3可能与肝癌复发相关, 定期监测治疗后肝癌患者血GPC-3, 可早期诊断肝癌复发. PHC患者经导管肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)治疗前血GPC-3及AFP表达水平, 均显著高于正常对照组, 经1-3次TAE治疗后, 有效组患者血GPC-3水平, 较治

疗前显著降低($P<0.05$), 而无效组GPC-3变化不明显, 提示GPC-3可作为PHC患者预后判断的有用指标。

6 GPC-3作为新PHC靶向治疗

6.1 抗GPC-3抗体使用 GPC-3作为PHC的一个新靶点, 对GPC-3抗体的研究文献较多, 前期研究中, 将M18D04、M19B11、A1836A和GPC-3-CO2等单抗, 用于肝癌组织GPC-3免疫组织化学分析^[31]. 首个治疗单抗GC33通过与GPC-3羧基末端的表位作用, 诱导抗体依赖性的细胞毒性作用, 显著抑制肝癌HepG2和Huh7细胞的移植瘤及原位癌生长, 还可明显降低血AFP水平, 对不表达GPC-3的肝癌SK-HEP-1细胞无明显作用; 人源化GC33(humanized GC33, hGC33)具有和上述GC33相似的抑制移植瘤增殖效应, hGC33缺乏糖基, 主要通过诱导ADCC和补体依赖性细胞毒性反应, 发挥抗肿瘤活性; 肿瘤相关的巨噬细胞与GC33非ADCC机制所致的抗肿瘤效应密切相关, 可通过增加HCC细胞对化疗药物敏感性, 抑制GPC-3阳性细胞增殖. hGC33与索拉非尼联合治疗, 较单用索拉非尼对移植瘤抑制效率更高, 现已进入II期临床试验^[32]. 抗GPC-3人单抗HS20, 能有效识别

表 3 GPC-3作为肝癌治疗新靶目标的研究进展

组别	名称	种属	抗原或基因	进展
抗体	M18D04, M19B11	鼠	GPC-3 N末端(残基: 25-358)	前期基础研究 ^[31]
	A1836A	鼠	GPC-3 N末端	前期基础研究 ^[31]
	GPC3-C02	鼠	GPC-3 C末端	前期基础研究 ^[31]
	GC33	鼠	GPC-3 C末端(残基: 52-563)	临床前期研究 ^[31]
	hGC33	人GC33	GPC-3 C末端(残基: 524-563)	II期临床试验 ^[32]
	HS20	人	GPC-3硫酸乙酰肝素链	临床前试验 ^[4]
	MDX-1414	人	-	临床前评估阶段 ^[33]
	YP7	人	-	临床前评估阶段 ^[34]
	HN3	人	-	临床前评估阶段 ^[35]
	sGPC-3	人	-	临床前试验 ^[36]
疫苗	GPC-3 298-306	鼠	多肽298-306	II期临床试验 ^[37,38]
	GPC-3 144-152	鼠	多肽144-152	II期临床试验 ^[40]
miRNA	miR-219-5p	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究 ^[15]
	miR-520c-3p	人	GPC-3 mRNA	体外研究 ^[45]
	miR-1271	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究 ^[46]
shRNA	GPC-3 shRNA	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究 ^[48]
siRNA	GPC-3 siRNA	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究 ^[49]

应用要点

GPC-3及其mRNA已用于肝癌诊断。针对GPC-3的PHC治疗研究,已进入II期临床试验。特异靶向于肝癌细胞,降低GPC-3表达,抑制移植瘤生长,具有明显的应用前景,期待深入研究。

GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3。

并结合GPC-3硫酸乙酰肝素链,破坏Wnt3a和GPC-3结合,阻断Wnt3a/ β -catenin信号。此外,HS20能抑制体外Wnt3a依赖的肝癌细胞增殖,也能抑制裸鼠体内移植瘤生长,为PHC分子靶向治疗的潜在靶点^[4]。

人源化MDX-1414、YP7及HN3抗体,现处于临床前评估阶段。抗重链可变区抗体HN3,与细胞表面GPC-3有高亲和力,可调节YAP通路使细胞周期阻滞在G₁期,抑制GPC-3阳性肝癌细胞增殖,显著抑制裸鼠移植瘤生长^[33-35]。因GPC-3可通过促进或稳定与Frizzled间作用,激活Wnt通路,缺乏HS链的sGPC-3可阻断硫酸肝素类生长因子激活Wnt信号通路,抑制肝癌细胞增殖和血管生长;另还可抑制Erk-1/2和Akt相关通路,阻断肝癌Huh7和HepG2细胞的Erk1/2和Akt磷酸化作用^[36]。

6.2 GPC-3肿瘤疫苗 针对GPC-3肿瘤疫苗已进入临床试验阶段。以鼠GPC-3转染Colon26细胞株后接种GPC-3衍生和Kd-限制性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)表位肽抑制肿瘤生长,证实GPC-3具较高免疫原性,有效诱导抗肿瘤免疫反应且无自身免疫性。HLA-A24(A*2402)和H-2Kd-限制性GPC-3298-306(EYILSLEEL)或HLA-A2(A*0201)-限制性GPC-3144-152(FVGEFFTDV)与弗氏不完全佐

剂混合能诱导产生GPC-3 CTLs, GPC-3衍生肽疫苗通过诱导CTL反应发挥抗肿瘤效应,疫苗免疫效应呈剂量依赖性,该疫苗处于中晚期肝癌治疗II期临床试验阶段^[37,38]。I期临床试验显示GPC-3衍生肽疫苗耐受性良好,抗肿瘤效果显著。GPC-3肽特异性CTL数高者总生存率更高,可作为肝癌患者接种肽疫苗后总生存率的预测指标^[39]。系列研究^[40]表明CTLs具高度亲和力,对接种GPC-3-144-152肽疫苗有临床疗效的肝癌患者,CTLs可诱导产生肿瘤细胞天然抗原特异性杀伤活性。

6.3 GPC-3基因治疗 已有GPC-3 miRNA、shRNA和siRNA抑制PHC增殖的报道^[41-44]。miR-219-5p在肝癌细胞株中表达明显降低,与瘤体大小、分化及总存活时间密切相关。体外可抑制细胞增殖并使细胞周期G₁期阻滞,降低GPC-3 mRNA及蛋白水平,抑制癌细胞增殖^[15]。miR-520c-3p及miR-1271能特异性靶向作用于肝癌细胞株,降低GPC-3表达,诱导肝癌细胞凋亡并抑制增殖与侵袭^[45,46]。另特异性shRNA沉默GPC-3基因转录,能明显抑制肝癌细胞增殖,细胞周期阻滞在G₁期,且能诱导肝癌细胞凋亡。移植瘤模型转染shRNA能有效抑制瘤体生长^[47,48]。GPC-3 siRNA可明显抑制HepG2及Huh7细胞增殖与侵袭,均已得到体内、外研究结果的证实^[49,50](表3)。

□名词解释

蛋白聚糖: 由核心蛋白和糖胺聚糖(GAG)侧链构成, 核心蛋白富含14个半胱氨酸残基的独特保守序列, 位于中央区域; GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定, 使该链靠近细胞膜。

7 结论

癌胚型GPC-3和PHC发生、发展及预后相关。癌组织GPC-3 mRNA和蛋白表达明显升高, 是肝癌诊断和预后的相关指标。针对GPC-3的PHC靶向治疗研究正在深入, 已进入II期临床试验阶段。小干扰RNA的干预作用, 在体内、外研究模型中已得到证实, miR-219-5p、miR-520c-3p及miR-1271能特异靶向于肝癌细胞, 降低GPC-3表达, 抑制移植瘤生长, 具有应用前景, 期待着更深入的临床研究。

8 参考文献

- 1 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- 2 Filmus J, Capurro M. The role of glypican-3 in the regulation of body size and cancer. *Cell Cycle* 2008; 7: 2787-2790 [PMID: 18787398]
- 3 Kwack MH, Choi BY, Sung YK. Cellular changes resulting from forced expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cells* 2006; 21: 224-228 [PMID: 16682817]
- 4 David G, Lories V, Decock B, Marynen P, Cassiman JJ, Van den Berghe H. Molecular cloning of a phosphatidylinositol-anchored membrane heparan sulfate proteoglycan from human lung fibroblasts. *J Cell Biol* 1990; 111: 3165-3176 [PMID: 2148568]
- 5 Stipp CS, Litwack ED, Lander AD. Cerebroglycan: an integral membrane heparan sulfate proteoglycan that is unique to the developing nervous system and expressed specifically during neuronal differentiation. *J Cell Biol* 1994; 124: 149-160 [PMID: 8294498]
- 6 Filmus J, Church JG, Buick RN. Isolation of a cDNA corresponding to a developmentally regulated transcript in rat intestine. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 4243-4249 [PMID: 3185547]
- 7 Watanabe K, Yamada H, Yamaguchi Y. K-glypican: a novel GPI-anchored heparan sulfate proteoglycan that is highly expressed in developing brain and kidney. *J Cell Biol* 1995; 130: 1207-1218 [PMID: 7657705]
- 8 Veugelaers M, Vermeesch J, Reekmans G, Steinfeld R, Marynen P, David G. Characterization of glypican-5 and chromosomal localization of human GPC5, a new member of the glypican gene family. *Genomics* 1997; 40: 24-30 [PMID: 9070915]
- 9 Paine-Saunders S, Viviano BL, Saunders S. GPC6, a novel member of the glypican gene family, encodes a product structurally related to GPC4 and is colocalized with GPC5 on human chromosome 13. *Genomics* 1999; 57: 455-458 [PMID: 10329016]
- 10 Gao W, Kim H, Feng M, Phung Y, Xavier CP, Rubin JS, Ho M. Inactivation of Wnt signaling by a human antibody that recognizes the heparan sulfate chains of glypican-3 for liver cancer

- therapy. *Hepatology* 2014; 60: 576-587 [PMID: 24492943 DOI: 10.1002/hep.26996]
- 11 Gao W, Ho M. The role of glypican-3 in regulating Wnt in hepatocellular carcinomas. *Cancer Rep* 2011; 1: 14-19 [PMID: 22563565]
 - 12 Wang Y, Yang H, Xu H, Lu X, Sang X, Zhong S, Huang J, Mao Y. Golgi protein 73, not Glypican-3, may be a tumor marker complementary to α -Fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 597-602 [PMID: 24236824 DOI: 10.1111/jgh.12461]
 - 13 Fico A, Maina F, Dono R. Fine-tuning of cell signaling by glypicans. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 923-929 [PMID: 18087675]
 - 14 Lee YL, Ahn BC, Lee Y, Lee SW, Cho JY, Lee J. Targeting of hepatocellular carcinoma with glypican-3-targeting peptide ligand. *J Pept Sci* 2011; 17: 763-769 [PMID: 21976137 DOI: 10.1002/psc.1400]
 - 15 Huang N, Lin J, Ruan J, Su N, Qing R, Liu F, He B, Lv C, Zheng D, Luo R. MiR-219-5p inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by targeting glypican-3. *FEBS Lett* 2012; 586: 884-891 [PMID: 22449976 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.02.017]
 - 16 Filmus J, Capurro M. Glypican-3: a marker and a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *FEBS J* 2013; 280: 2471-2476 [PMID: 23305321 DOI: 10.1111/febs.12126]
 - 17 Pan Z, Chen C, Long H, Lei C, Tang G, Li L, Feng J, Chen F. Overexpression of GPC3 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of apoptosis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 969-974 [PMID: 23338845 DOI: 10.3892/mmr.2013.1279]
 - 18 Kandil D, Leiman G, Allegretta M, Trotman W, Pantanowitz L, Goulart R, Evans M. Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates: a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. *Cancer* 2007; 111: 316-322 [PMID: 17763368]
 - 19 Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, Ohashi K, Midorikawa Y, Morishita Y, Niki T, Shibahara J, Mori M, Makuuchi M, Hippo Y, Kodama T, Iwanari H, Aburatani H, Fukayama M. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18: 1591-1598 [PMID: 15920546]
 - 20 Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borgh S, Pirenne J, Nevens F, Verslype C, van Pelt J, Roskams T. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1405-1411 [PMID: 17063081]
 - 21 Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. *Mod Pathol* 2008; 21: 1011-1018 [PMID: 18536657 DOI: 10.1038/modpathol.2008.85]
 - 22 Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessitore S, Allegretta M, Guttman RD, Jothy S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Glypican-3 expression

- in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 37: 1435-1441 [PMID: 16949914]
- 23 Zaakook M, Ayoub M, Sinna EA, El-Sheikh S. Role of glypican-3 immunocytochemistry in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma of the liver utilizing fine needle aspiration cytology. *J Egypt Natl Canc Inst* 2013; 25: 173-180 [PMID: 24207089 DOI: 10.1016/j.jnci.2013.07.004]
 - 24 Yao M, Yao DF, Bian YZ, Wu W, Yan XD, Yu DD, Qiu LW, Yang JL, Zhang HJ, Sai WL, Chen J. Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 171-179 [PMID: 23558072]
 - 25 Liu XF, Hu ZD, Liu XC, Cao Y, Ding CM, Hu CJ. Diagnostic accuracy of serum glypican-3 for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2014; 47: 196-200 [PMID: 24362268 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.007]
 - 26 Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, Senju S, Ono T, Nishimura Y. Identification of glypican-3 as a novel tumor marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612-6621 [PMID: 15475451]
 - 27 Zynger DL, Gupta A, Luan C, Chou PM, Yang GY, Yang XJ. Expression of glypican 3 in hepatoblastoma: an immunohistochemical study of 65 cases. *Hum Pathol* 2008; 39: 224-230 [PMID: 17949790]
 - 28 Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, Wisedopas N, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 129-137 [PMID: 19793164 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05988.x]
 - 29 Liu H, Li P, Zhai Y, Qu CF, Zhang LJ, Tan YF, Li N, Ding HG. Diagnostic value of glypican-3 in serum and liver for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4410-4415 [PMID: 20845507]
 - 30 Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 1403-1407 [PMID: 19496787 DOI: 10.1111/j.1349-7006]
 - 31 Ho M, Kim H. Glypican-3: a new target for cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2011; 47: 333-338 [PMID: 21112773 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.024]
 - 32 Allegretta M, Filmus J. Therapeutic potential of targeting glypican-3 in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 543-548 [PMID: 21554204]
 - 33 Feng M, Ho M. Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer. *FEBS Lett* 2014; 588: 377-382 [PMID: 24140348 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.10.002]
 - 34 Phung Y, Gao W, Man YG, Nagata S, Ho M. High affinity monoclonal antibodies to cell surface tumor antigen glypican-3 generated through a combination of peptide immunization and flow cytometry screening. *MAbs* 2012; 4: 592-599 [PMID: 22820551 DOI: 10.4161/mabs.20933]
 - 35 Feng M, Gao W, Wang R, Chen W, Man YG, Figg WD, Wang XW, Dimitrov DS, Ho M. Therapeutically targeting glypican-3 via a conformation-specific single-domain antibody in hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E1083-E1091 [PMID: 23471984 DOI: 10.1073/pnas.1217868110]
 - 36 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]
 - 37 Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T. Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: an autopsy case. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1228-1233 [PMID: 23466818 DOI: 10.4161/hv.24179]
 - 38 Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Fujiwara T, Nakatsura T. Peptide vaccines for hepatocellular carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 210-212 [PMID: 23442593 DOI: 10.4161/hv.22473]
 - 39 Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3686-3696 [PMID: 22577059 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3044]
 - 40 Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D, Nakatsura T. Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican 3 derived peptide. *Int J Oncol* 2013; 43: 1019-1026 [PMID: 23903757 DOI: 10.3892/ijo.2013.2044]
 - 41 Sun CK, Chua MS, He J, So SK. Suppression of glypican 3 inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells through up-regulation of TGF- β 2. *Neoplasia* 2011; 13: 735-747 [PMID: 21847365]
 - 42 Liu S, Li Y, Chen W, Zheng P, Liu T, He W, Zhang J, Zeng X. Silencing glypican-3 expression induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419: 656-661 [PMID: 22382024 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.069]
 - 43 Yu D, Dong Z, Yao M, Wu W, Yan M, Yan X, Qiu L, Chen J, Sai W, Yao D. Targeted glypican-3 gene transcription inhibited the proliferation of human hepatoma cells by specific short hairpin RNA. *Tumour Biol* 2013; 34: 661-668 [PMID: 23192642 DOI: 10.1007/s13277-012-0593-y]
 - 44 Dong Z, Yao M, Wang L, Yang J, Yao D. Down-regulating Glypican-3 Expression: Molecular-

□ 同行评价

本文重点阐述 GPC-3 与肝癌发生发展的关系以及其成为肝癌靶向治疗的潜在分子。整篇文章结构合理, 数据详实可靠, 是一篇比较优秀的述评文章。

- targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 1183-1193 [PMID: 25553423]
- 45 Miao HL, Lei CJ, Qiu ZD, Liu ZK, Li R, Bao ST, Li MY. MicroRNA-520c-3p inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of cell apoptosis by targeting glypican-3. *Hepatol Res* 2014; 44: 338-348 [PMID: 23607462 DOI: 10.1111/hepr.12121]
- 46 Maurel M, Jalvy S, Ladeiro Y, Combe C, Vachet L, Sagliocco F, Bioulac-Sage P, Pitard V, Jacquemin-Sablon H, Zucman-Rossi J, Laloo B, Grosset CF. A functional screening identifies five microRNAs controlling glypican-3: role of miR-1271 down-regulation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 195-204 [PMID: 22865282 DOI: 10.1002/hep.25994]
- 47 Yao M, Wang L, Dong Z, Qian Q, Shi Y, Yu D, Wang S, Zheng W, Yao D. Glypican-3 as an emerging molecular target for hepatocellular carcinoma gene therapy. *Tumour Biol* 2014; 35: 5857-5868 [PMID: 24633918 DOI: 10.1007/s13277-014-1776-5]
- 48 Ruan J, Liu F, Chen X, Zhao P, Su N, Xie G, Chen J, Zheng D, Luo R. Inhibition of glypican-3 expression via RNA interference influences the growth and invasive ability of the MHCC97-H human hepatocellular carcinoma cell line. *Int J Mol Med* 2011; 28: 497-503 [PMID: 21617840 DOI: 10.3892/ijmm.2011.704]
- 49 Miao HL, Pan ZJ, Lei CJ, Wen JY, Li MY, Liu ZK, Qiu ZD, Lin MZ, Chen NP, Chen M. Knockdown of GPC3 inhibits the proliferation of Huh7 hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of YAP. *J Cell Biochem* 2013; 114: 625-631 [PMID: 23060277 DOI: 10.1002/jcb.24404]
- 50 Akutsu N, Yamamoto H, Sasaki S, Taniguchi H, Arimura Y, Imai K, Shinomura Y. Association of glypican-3 expression with growth signaling molecules in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3521-3528 [PMID: 20653060]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



N-乙酰-5-羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响

姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈悦, 郑洁, 于树娜, 蒋吉英

姜政辰, 陈悦, 潍坊医学院临床医学专业2011级8班 山东省潍坊市 261053

梁翠宏, 于树娜, 蒋吉英, 潍坊医学院解剖学教研室 山东省潍坊市 261053

王海亮, 潍坊医学院外科学教研室 山东省潍坊市 261053

郑洁, 潍坊医学院病理学教研室 山东省潍坊市 261053

姜政辰, 在读本科, 主要从事肝损伤的研究。

山东省自然科学基金资助项目, Nos. ZR2010HM006, ZR2014HL020, ZR2014HL021

山东省教育厅基金资助项目, No. J11LF14

山东省“泰山学者”建设工程专项基金资助自主项目

山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目,

No. 2014WS0464

潍坊医学院科技创新研究基金资助项目, No. K1301001

潍坊医学院大学生科技创新基金资助项目,

No. KX2013001

作者贡献分布: 姜政辰与蒋吉英对此文所作贡献均等; 此课题由蒋吉英与姜政辰设计; 研究过程由姜政辰、梁翠宏、王海亮、陈悦、郑洁、于树娜及蒋吉英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蒋吉英提供; 数据分析由姜政辰完成; 本论文写作由姜政辰与蒋吉英完成。

通讯作者: 蒋吉英, 教授, 261053, 山东省潍坊市宝通西街7166号, 潍坊医学院解剖学教研室. jiangjiying2002@163.com

电话: 0536-8462049

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of *N*-acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats

Zheng-Chen Jiang, Cui-Hong Liang, Hai-Liang Wang, Yue Chen, Jie Zheng, Shu-Na Yu, Ji-Ying Jiang

Zheng-Chen Jiang, Yue Chen, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China
Cui-Hong Liang, Shu-Na Yu, Ji-Ying Jiang, Department of Anatomy, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China

Hai-Liang Wang, Department of Surgery, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province,

China

Jie Zheng, Department of Pathology, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, Nos. ZR2010HM006, ZR2014HL020 and ZR2014HL021; Shandong Province Higher Educational Science and Technology Program, No. J11LF14; Shandong Province Taishan Scholar Project; Shandong Province Medicine and Health Science Technology Program, No. 2014WS0464; Science and Technology Innovation Research Fund of Weifang Medical University, No. K1301001; and Science and Technology Innovation Research Fund for Students of Weifang Medical University, No. KX2013001

Correspondence to: Ji-Ying Jiang, Professor, Department of Anatomy, Weifang Medical University, 7166 Baotong West Street, Weifang 261053, Shandong Province, China. jiangjiying2002@163.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of *N*-acetylserotonin (NAS) on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats.

METHODS: Adult male SD rats weighting 200-250 g were used. The afferent vessels of the left and median lobes were occluded by a microvascular bulldog clamp and then reperused after 60 min with or without NAS. The morphologic changes and hepatocyte apoptosis were evaluated by hematoxylin-eosin (HE) staining and TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) staining, respectively. The expression of Bcl-2, Bax and activated Caspase3 was evaluated by immunohistochemistry.

RESULTS: The hepatocytes exhibited marked

背景资料

肝缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是术后肝功能异常及多器官功能衰竭的重要原因,也是影响手术成功率和患者存活率的重要因素。因此,探讨肝I/R损伤的发病机制、寻找预防和治疗肝I/R损伤新方案已成为目前的研究热点。

同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■ 研究前沿

氧自由基在肝I/R损伤的发生、发展中起重要作用, 寻找有效的自由基清除剂对其防治具有重要意义。*N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)是一种强自由基清除剂, 但其对大鼠肝I/R损伤是否具有保护作用尚未见报道。

ballooning hydropic degeneration and focal necrosis in the I/R group. NAS pretreatment rescued the morphological damage. Compared with the sham operation group, the expression of cleaved Caspase3, Bcl-2 and Bax in the liver tissue was increased, and the ratio of Bcl-2/Bax was decreased in the I/R group ($P < 0.01$). The apoptosis index (AI) and expression of cleaved Caspase3 and Bax were decreased in the NAS intervention group compared with the I/R group ($P < 0.01$), and the expression of Bcl-2 and Bcl-2/Bax ratio were increased ($P < 0.01$).

CONCLUSION: NAS could attenuate hepatocyte apoptosis after liver I/R injury *via* mechanisms possibly associated with induction of Bcl-2 protein expression and inhibition of Bax protein expression in hepatocytes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury; Apoptosis; *N*-acetylserotonin; Liver; Rat

Jiang ZC, Liang CH, Wang HL, Chen Y, Zheng J, Yu SN, Jiang JY. Effect of *N*-acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1387-1394 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1387.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1387>

摘要

目的: 探讨*N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)对肝缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤后细胞凋亡的作用。

方法: ♂成年未经产SD大鼠, 随机分为假手术(Sham)组、I/R组和I/R+NAS组。采用夹闭至肝中叶和左叶肝蒂的分支的方法制作肝I/R模型, 冰冻切片, HE染色检测肝细胞形态; RT-PCR和免疫组织化学染色观察激活型Caspase3、Bcl-2和Bax的表达; TUNEL法检测细胞凋亡并计算肝细胞凋亡指数(apoptosis index, AI)。

结果: (1)HE染色显示, I/R组肝细胞出现明显的水样变性和局灶性坏死, NAS可减轻I/R损伤所引起的肝组织结构的破坏; (2)与Sham组相比, I/R损伤后AI、激活型Caspase3、Bcl-2和Bax的表达升高, Bcl-2/Bax降低($P < 0.01$), NAS干预可使AI降低($P < 0.01$), Caspase3和Bax的表达降低, Bcl-2的表达及

Bcl-2/Bax显著升高($P < 0.01$)。

结论: NAS可通过提高Bcl-2、降低Bax的表达, 抑制Caspase3的激活, 减轻肝I/R损伤所致的肝细胞凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 缺血再灌注损伤; 细胞凋亡; *N*-乙酰-5-羟色胺; 肝; 大鼠

核心提示: 本研究发现, *N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)可抑制缺血再灌注(ischemia-reperfusion)损伤诱导的肝细胞凋亡, 且NAS的这一作用与调节Bcl-2/Bax比值、抑制Caspase3的活化有关。

姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈悦, 郑洁, 于树娜, 蒋吉英. *N*-乙酰-5-羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1387-1394 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1387.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1387>

0 引言

肝缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是指各种原因导致肝血流中断和不足使肝缺血一段时间, 在重新恢复血液灌注后肝脏功能不仅得不到恢复, 反而进一步加重的现象, 是术后肝功能异常、原发性移植肝无功能、多器官功能衰竭的重要原因, 也是影响手术成功率、患者近期存活率和远期存活率的重要因素^[1]。因此, 探讨肝I/R损伤的发病机制、寻找预防和治疗肝I/R损伤新方案已成为目前的研究热点。*N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)是一种强自由基清除剂和抗氧化剂。已有研究^[2-6]显示, NAS可减轻苦味酸-铁、 H_2O_2 诱导的多种细胞的氧化损伤, 但其对大鼠肝I/R损伤是否具有保护作用尚未见报道。本研究采用肝I/R损伤的动物模型, 观察NAS对肝I/R损伤后肝细胞凋亡的影响, 并通过检查凋亡相关蛋白Bcl-2和Bax蛋白的表达, 探讨其可能的作用机制, 为肝I/R损伤的防治提供新的靶点, 也为NAS的应用开拓新领域。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂成年未经产SD大鼠18只, 购自山东鲁抗制药有限公司, 体质量200-250 g。NAS购自Sigma公司, 激活型Caspase3抗体购自Cell

Signaling, Bcl-2和Bax抗体购自Santa Cruz公司, TUNEL染色、链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接(SP)和DAB显色试剂盒均购自博士德公司, TRIzol试剂购自上海生物工程有限公司, RevertAid™ M-MuLV逆转录酶购自Fermentas公司, Taq DNA聚合酶购自BBI公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及肝I/R损伤动物模型的制备:

♂成年未经产SD大鼠18只, 随机分成Sham组、I/R组和I/R+NAS组, 每组6只。I/R损伤组大鼠术前晚禁食, 自由饮水。用1%戊巴比妥钠40 mg/kg腹腔注射麻醉, 上腹部正中切口, 无创血管夹至肝左、中叶肝蒂的分支, 制备肝脏I/R损伤模型^[7,8]。夹闭后肝的颜色由红色变为暗紫红色, 表明模型制作成功。60 min后去除血管夹复流形成再灌注, 6 h处死大鼠, 切取肝组织, 分两部分: 一部分用冰生理盐水洗去血迹后, 快速置入冻存管, 于液氮罐冻存, 用于RT-PCR检测; 另一部分肝组织经4 g/L多聚甲醛固定过夜, 30%蔗糖沉糖过夜, 冰冻切片(厚10 μm), 用于HE染色、免疫荧光组织化学及TUNEL染色。NAS组在造模前30 min腹腔注射10 mg/kg NAS, 然后处理同I/R损伤组。Sham组仅行麻醉开腹分离肝蒂, 但不阻断肝血流。

1.2.2 病理组织学检查: 常规HE染色, 光镜下观察肝的组织学变化。

1.2.3 免疫组织化学染色: 采用SP法行Caspase3 (1:200)、Bcl-2(1:200)、Bax(1:200)免疫组织化学染色, 以PBS代替一抗做阴性对照, 光学显微镜下观察、摄片。

1.2.4 TUNEL染色: 按照试剂盒的说明步骤, 不同实验组的切片分别经4%多聚甲醛后固定、3% H_2O_2 封闭、DIG-dUDP孵育、1:100的抗地高辛抗体孵育、DAB呈色、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。以PBS代替一抗做阴性对照, 光学显微镜下观察、摄片。每组观察3张切片, 每张切片选择细胞丰富的区域观察10个400倍视野, 计数凋亡的肝细胞数及肝细胞总数, 根据以下公式计算凋亡指数(apoptosis index, AI), $AI = (\text{凋亡细胞数} / \text{总细胞数}) \times 100\%$ 。

1.2.5 RT-PCR检测: 按RNA提取试剂盒说明提取总RNA, 用UV-1206紫外分光光度计测定其260 nm和280 nm紫外线吸光度值, 计

算其含量, 10 g/L琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性。保存于-80℃冰箱备用。根据Bcl-2、Bax和GAPDH的mRNA序列, 利用Primer5引物设计软件, 设引物序列, 由上海生物工程有限公司合成。Bcl-2上游引物: 5'-CGGGAGAACAGGGTATGA-3', 下游引物: 5'-CAGGCTGGAAGGAGAAGAT-3', 目标片段长149 bp; Bax上游引物: 5'-GGCGATGAAGTGGACAAC-3', 下游引物: 5'-TCCCGAAGTAGGAAAGGAG-3', 目标片段长301 bp。GAPDH上游引物: 5'-CTCATGACCACAGTCCATGC-3', 下游引物: 5'-TTCAGCTCTGGGATGACCTT-3', 目标片段长451 bp。按Revertard™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit的说明合成cDNA的第一链。再分别进行Bcl-2和Bax的PCR扩增, Bcl-2和Bax分别与内参照GAPDH在同一个体系内进行扩增反应。20 g/L琼脂糖凝胶(含溴乙锭0.5 μg/mL)电泳, GDS8000琼脂成像分析系统和Grab-IT2.9软件分析电泳带, 计算目的基因与内参照(β -actin)扩增带灰度值之比, 即得目的基因mRNA的相对表达量。

统计学处理 所有数据以mean±SD表示, 采用SPSS17.0统计软件对结果进行分析, 先进行方差齐性检验, 两样本间均数比较采用 t 检验或秩和检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAS对肝细胞形态的影响 I/R组肝小叶结构紊乱, 肝细胞明显肿胀, 呈水样变性, 有局灶性坏死; 伴有嗜酸小体和炎细胞浸润, 以汇管区和坏死灶周围为重; 中央静脉及肝窦淤血扩张。NAS组肝组织损伤明显减轻, 肝小叶结构基本正常, 近中央静脉部分肝细胞浊肿变性, 无肝细胞坏死(图1)。

2.2 NAS对肝细胞凋亡的影响 TUNEL染色阳性细胞的表现细胞核呈棕黄色, 阳性细胞体积较小, 形态不规则。Sham组偶见TUNEL阳性细胞, AI为 $1.08\% \pm 0.06\%$; I/R组在汇管区周围可见大量呈TUNEL阳性的肝细胞, AI为 $22.81\% \pm 4.15\%$; NAS组阳性细胞的数量较IR组减少, AI为 $11.37\% \pm 1.03\%$ (图2)。

2.3 NAS对肝细胞中Caspase3的影响 免疫组织化学染色结果显示, 激活型Caspase3免疫

□ 相关报道

近年来的研究发现, NAS不仅是褪黑素的前体, 其对铁、铜、 H_2O_2 等诱导的肝细胞和神经细胞等多种细胞的脂质过氧化反应的保护作用比褪黑素强, 而且褪黑素对多个内脏器官I/R损伤具有保护作用。

创新点

本文观察了NAS对肝I/R损伤后肝细胞的凋亡及Bcl-2、Bax和Caspase3等凋亡相关蛋白表达的影响,探讨了NAS对肝I/R损伤的保护作用及其机制,为NAS在肝脏疾病中的应用提供了实验依据。

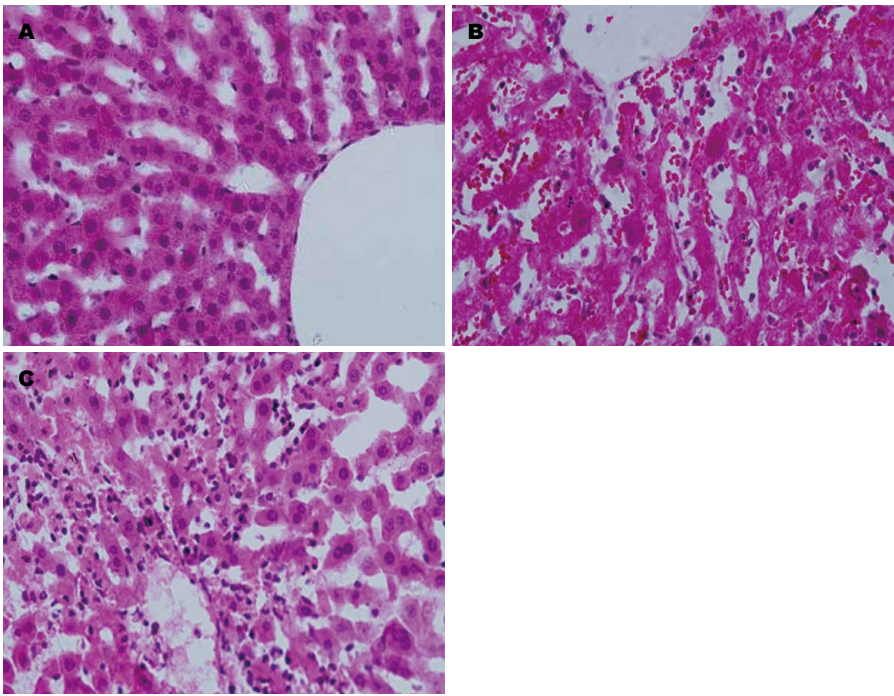


图 1 NAS能减轻I/R损伤所引起的肝细胞的形态改变(400 ×)。A: Sham组; B: I/R组; C: I/R+NAS组。Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺。

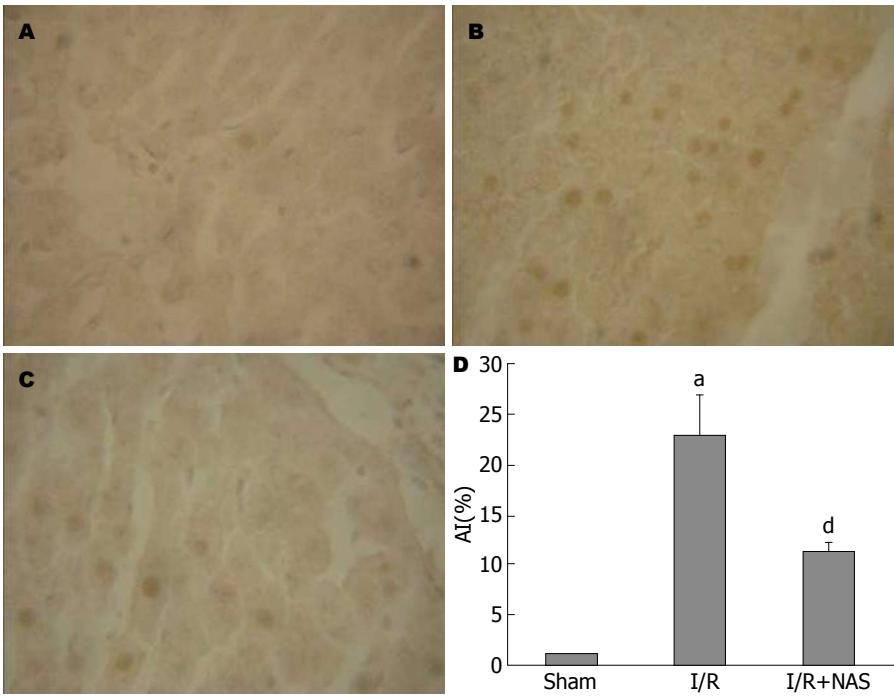


图 2 NAS干预前后TUNEL阳性细胞数量的变化。A: Sham组的TUNEL染色(200 ×); B: I/R组的TUNEL染色(200 ×); C: I/R+NAS组的TUNEL染色(200 ×); D: 3组的AI。^a*P*<0.05 vs Sham组; ^d*P*<0.01 vs I/R组。Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺; AI: 凋亡指数。

阳性产物位于肝细胞浆和胞核。Sham组偶见Caspase3阳性的肝细胞; I/R组肝小叶的汇管区可见大量的阳性肝细胞; NAS干预后Caspase3阳性细胞的数量减少(图3)。

2.4 NAS对肝组织中Bcl-2/Bax的影响 免疫组织化学染色显示, Bcl-2和Bax免疫反应阳性细胞主要位于肝细胞核和细胞浆。Sham组可见少量Bcl-2和Bax阳性细胞, 阳性细胞的数量在

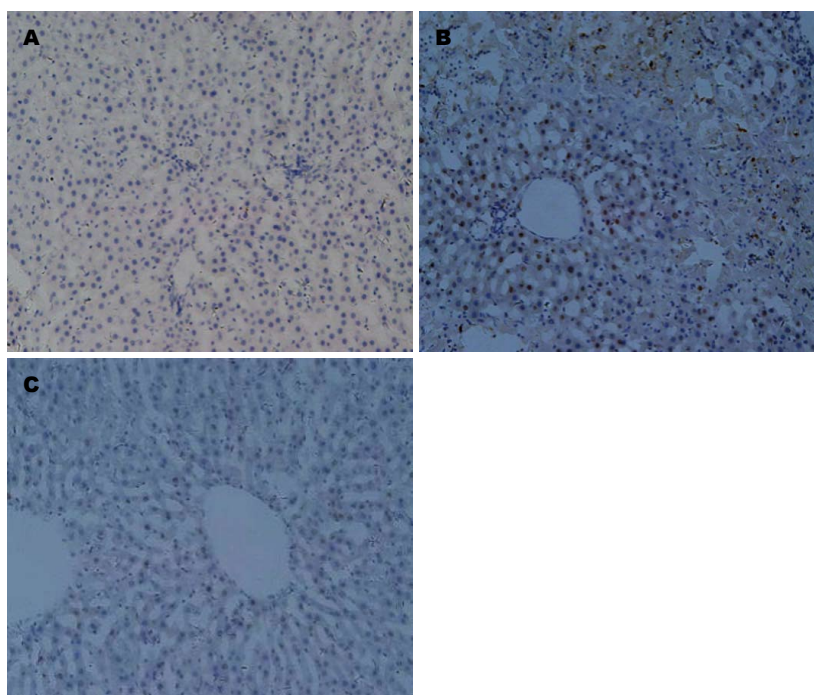


图 3 NAS能减轻I/R损伤所引起的Caspase3的活化(200×). A: Sham组; B: I/R组; C: I/R+NAS组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

应用要点

本研究发现NAS可通过提高Bcl-2、降低Bax的表达,减轻肝I/R损伤所致的肝细胞凋亡.为肝I/R损伤的防治提供新的靶点,也为NAS的应用开拓新领域.

I/R组增多, NAS干预后, Bcl-2阳性细胞数较I/R组升高、Bax降低(图4). RT-PCR检测显示, Bcl-2和Bax mRNA水平的变化与免疫组织化学检测的结果相似, 并且I/R组的Bcl-2/Bax的比值高于对照组($P<0.01$), 而低于I/R+NAS组($P<0.01$)(图5).

3 讨论

I/R损伤是肝移植、部分肝切除及休克的复苏等过程中常见的病理过程, 其损伤的程度影响术后肝功能的恢复和肝脏的存活, 与疾病预后直接相关. 肝I/R损伤的机制复杂, 目前尚未完全清楚. 近年来的研究^[9-14]表明, 细胞凋亡参与了心、肝、肺、肾、脑、胃及肠等多个脏器的I/R损伤的病理过程, 干预细胞凋亡可减轻这些脏器的I/R损伤. 因此, 探讨影响细胞凋亡的因素, 对于寻找缓解肝I/R损伤的措施具有重要意义.

有研究^[14]表明, 线粒体参与了肝I/R损伤的细胞凋亡. 在I/R损伤中, 线粒体呼吸链通过“渗透机制”产生氧自由基, 氧自由基又可损伤线粒体膜, 使MPT孔开放, 线粒体通透性增加、线粒体钙超载、细胞色素C(cytochrome c, Cytc)等线粒体促凋亡因子释放. 因此, 线粒体既是ROS产生的主要场所, 又是ROS作用的主

要靶点. 如果能找到有效的自由基清除剂, 将有效减少I/R损伤.

NAS属于吲哚类激素, 在松果体内合成后, 在羟吲哚氧甲基转移酶的作用下生产褪黑素^[15]. 随着研究的深入, 人们发现NAS不仅是褪黑素的前体, 还具有调节生物节律、睡眠、血压及免疫, 改善认知、镇痛及抗氧化、抗衰老等生物学功能^[16,17]. 因此, NAS被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床, 其疗效和安全性已被多家实验室证实^[18,19]. 近年来, NAS的抗氧化作用已成为医学研究的热点.

Barsacchi等^[20]以维生素E的消耗量作为衡量氧化损伤的标准, 发现褪黑素对H₂O₂诱导的红细胞氧化损伤不仅无保护作用, 还可加重维生素E的消耗, 而NAS则具有剂量依赖性的抗氧化作用, 并发现这一作用可能与NAS的供氢能力有关. Sadowska-Woda等^[21]也证实了NAS对beta-cyfluthrin诱导红细胞氧化损伤的保护作用, 而MeI则无此作用. Aguiar等^[22]以脑室内注射6-羟基多巴胺制备纹状体氧化损伤的大鼠模型, 发现NAS可改善动物的运动功能, 提高神经功能评分. Bachurin等^[23]认为NAS的这一作用与抑制线粒体膜通透性的增高有关. 同时, 也有研究证实了NAS对肝细胞、神经细胞、肺泡上

名词解释

I/R损伤: 是指组织器官在缺血时, 其功能不仅不能得到恢复, 反而出现功能障碍和结构损伤的现象.

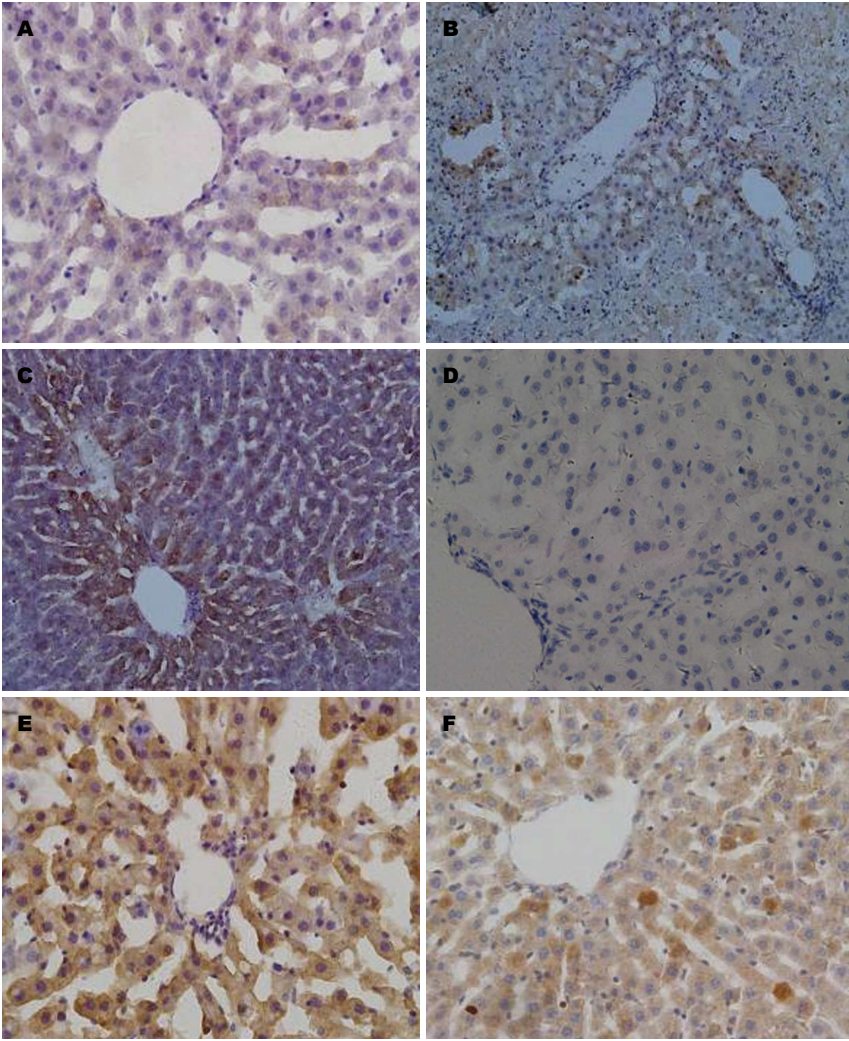


图 4 NAS对肝I/R损伤后Bcl-2和Bax蛋白表达的影响(400 ×). A: Sham组Bcl-2表达; B: I/R组Bcl-2表达; C: I/R+NAS组Bcl-2表达; D: Sham组Bax的表达; E: I/R组Bax的表达; F: I/R+NAS组Bax的表达. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

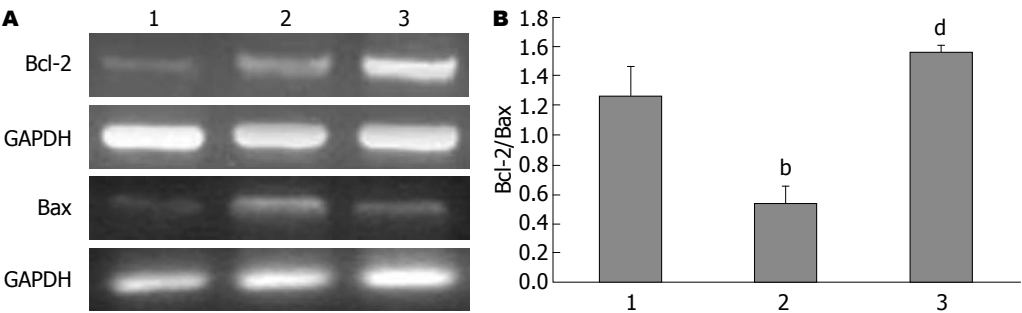


图 5 NAS干预前后Bcl-2和Bax mRNA表达的变化. A: Bcl-2和Bax mRNA的表达; B: Bcl-2/Bax比值. 1: Sham组; 2: I/R组; 3: I/R+NAS组. ^b*P*<0.01 vs Sham组; ^d*P*<0.01 vs I/R组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

皮细胞、红细胞、淋巴细胞、视网膜上皮细胞及睾丸上皮细胞等多种细胞氧化损伤的保护作用^[3,24-29]. Stuss等^[30]证实了NAS对脂多糖诱导脑、肾、肝等多种组织匀浆氧化损伤的保护作用也较Mel强. 上述研究说明NAS的抗氧

化作用是非Mel依赖性的, NAS及其衍生物可用于治疗氧化损伤引起的细胞死亡.

根据NAS对铁、铜、H₂O₂诱导的脂质过氧化反应的保护作用比褪黑素强以及褪黑素对多个内脏器官I/R损伤具有保护作用, 本实

验室前期的研究也证实了NAS可抑制H₂O₂诱导后HepG2细胞中Caspase3的活化、线粒体膜势能的下降和Cyt_c等促凋亡因子的释放等结果^[6], 可以推测NAS可减轻大鼠肝I/R损伤后的细胞凋亡. 为验证这一作用, 本课题采用夹闭肝蒂60 min、再灌注6 h制备肝I/R损伤模型, HE染色和TUNEL染色观察肝细胞的形态和凋亡的变化, 结果发现NAS可减轻I/R损伤所引起的肝组织的结构的破坏、降低肝细胞的AI, 提示NAS可减轻I/R损伤后的肝细胞凋亡.

细胞凋亡是一个由一系列基因控制的细胞主动死亡过程, 在众多的凋亡调节基因中, 原癌基因*Bcl-2*蛋白家族的作用倍受关注. *Bcl-2*蛋白家族是线粒体途径细胞凋亡的主要调控因子, 可通过改变线粒体的通透性, 调节Cyt_c等线粒体促凋亡因子释放. *Bcl-2*蛋白家族包括抑制和促进凋亡的两类功能相反的蛋白质, 其中*Bcl-2*是最主要的凋亡抑制基因、*Bax*是最主要的凋亡促进基因, 二者的比例是决定细胞是否发生凋亡的重要因素^[31]. 本研究结果显示, 与I/R组相比, NAS干预组AI降低($P<0.01$), 激活型Caspase3和Bax的表达降低, *Bcl-2*的表达升高, *Bcl-2*/*Bax*比值升高($P<0.01$). 提示NAS可抑制肝I/R损伤后肝细胞凋亡的发生, 且NAS的保肝作用与调节*Bcl-2*/*Bax*比值有关.

4 参考文献

- Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M. Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002; 137: 311-315 [PMID: 11888456 DOI: 10.1001/archsurg.137.3.311]
- Gavazza MB, Català A. Protective effect of N-acetyl-serotonin on the nonenzymatic lipid peroxidation in rat testicular microsomes and mitochondria. *J Pineal Res* 2004; 37: 153-160 [PMID: 15357659 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00150.x]
- Gavazza M, Català A. Relative efficacies of alpha-tocopherol, N-acetyl-serotonin, and melatonin in reducing non-enzymatic lipid peroxidation of rat testicular microsomes and mitochondria. *Mol Cell Biochem* 2009; 321: 37-43 [PMID: 18758914 DOI: 10.1007/s11010-008-9907-1]
- Leaden PJ, Català A. Melatonin and N-acetyl serotonin inhibit selectively enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 29-35 [PMID: 17681744 DOI: 10.1016/j.plefa.2007.06.001]
- García JJ, Reiter RJ, Karbownik M, Calvo JR, Ortiz GG, Tan DX, Martínez-Ballarín E, Acuña-Castroviejo D. N-acetylserotonin suppresses hepatic microsomal membrane rigidity associated with lipid peroxidation. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 169-175 [PMID: 11675033 DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01342-5]
- Jiang J, Yu S, Jiang Z, Liang C, Yu W, Li J, Du X, Wang H, Gao X, Wang X. N-acetyl-serotonin protects HepG2 cells from oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 310504 [PMID: 25013541 DOI: 10.1155/2014/310504]
- Zhang Q, Fu H, Zhang H, Xu F, Zou Z, Liu M, Wang Q, Miao M, Shi X. Hydrogen sulfide preconditioning protects rat liver against ischemia/reperfusion injury by activating Akt-GSK-3 β signaling and inhibiting mitochondrial permeability transition. *PLoS One* 2013; 8: e74422 [PMID: 24058562 DOI: 10.1371/journal.pone.0074422]
- Dogan S, Ozlem Elpek G, Kirimlioglu Konuk E, Demir N, Aslan M. Measurement of intracellular biomolecular oxidation in liver ischemia-reperfusion injury via immuno-spin trapping. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 406-414 [PMID: 22634144 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.028]
- Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 122-128 [PMID: 25068009 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i7.122]
- Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.ttre.2011.10.006]
- Javadov S, Hunter JC, Barreto-Torres G, Parodi-Rullan R. Targeting the mitochondrial permeability transition: cardiac ischemia-reperfusion versus carcinogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 179-190 [PMID: 21471706 DOI: 10.1159/000327943]
- 刘河霞, 费素娟, 叶惠惠, 张姣丽, 张咏梅. 丙泊酚对小鼠胃缺血/再灌注后细胞增殖及凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1495-1501
- 钱忠义, 申丽娟, 王芳, 阮永华. 三七总皂苷预处理对大鼠小肠缺血再灌注损伤的保护作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1178-1183
- 雷延昌, 罗盼, 李雯. 卡马西平保护小鼠肝脏缺血再灌注损伤. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3617-3622
- Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 325-395 [PMID: 12773631 DOI: 10.1124/pr.55.2.2]
- Oxenkrug G. Antioxidant effects of N-acetylserotonin: possible mechanisms and clinical implications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 334-347 [PMID: 16179540 DOI: 10.1196/annals.1344.029]
- Oxenkrug GF, Bachurin SO, Prakhie IV, Zefirov NS. Quinone reductase 2 and antidepressant effect of melatonin derivatives. *Ann N Y Acad*

□ 同行评价

本文内容较新颖, 设计合理, 思路清晰, 统计方法运用正确, 结论明确, 其研究为肝I/R损伤的防治提供新的靶点.

- Sci 2010; 1199: 121-124 [PMID: 20633117 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05354.x]
- 18 Moosmann B, Behl C. The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8867-8872 [PMID: 10430862 DOI: 10.1073/pnas.96.16.8867]
- 19 Wang X, Panyda R, Yao J, Ma H, Li J. Targeting caspases in neonatal hypoxia-ischemic brain injury and traumatic brain injury. *Neurodegeneration: Theory, Disorders and Treatments* A S McNeill, Eds NOVA Science Publishers, Inc New York, 2010: 125-134
- 20 Barsacchi R, Kusmic C, Damiani E, Carloni P, Greci L, Donato L. Vitamin E consumption induced by oxidative stress in red blood cells is enhanced by melatonin and reduced by N-acetylserotonin. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1187-1192 [PMID: 9626573 DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00431-0]
- 21 Sadowska-Woda I, Wójcik N, Karowicz-Bilińska A, Bieszczad-Bedrejszuk E. Effect of selected antioxidants in beta-cyfluthrin-induced oxidative stress in human erythrocytes in vitro. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 879-884 [PMID: 19961921 DOI: 10.1016/j.tiv.2009.11.022]
- 22 Aguiar LM, Macedo DS, de Freitas RM, de Albuquerque Oliveira A, Vasconcelos SM, de Sousa FC, de Barros Viana GS. Protective effects of N-acetylserotonin against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Life Sci* 2005; 76: 2193-2202 [PMID: 15733934 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.035]
- 23 Bachurin SO, Shevtsova EP, Kireeva EG, Oxenkrug GF, Sablin SO. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 334-344; discussion 345-349 [PMID: 12853325]
- 24 Zhou H, Wang J, Jiang J, Stavrovskaya IG, Li M, Li W, Wu Q, Zhang X, Luo C, Zhou S, Sirianni AC, Sarkar S, Kristal BS, Friedlander RM, Wang X. N-acetylserotonin offers neuroprotection through inhibiting mitochondrial death pathways and autophagic activation in experimental models of ischemic injury. *J Neurosci* 2014; 34: 2967-2978 [PMID: 24553937 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1948-13.2014]
- 25 Tosini G, Ye K, Iuvone PM. N-acetylserotonin: neuroprotection, neurogenesis, and the sleepy brain. *Neuroscientist* 2012; 18: 645-653 [PMID: 22585341 DOI: 10.1177/1073858412446634]
- 26 Shen J, Ghai K, Sompol P, Liu X, Cao X, Iuvone PM, Ye K. N-acetyl serotonin derivatives as potent neuroprotectants for retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 3540-3545 [PMID: 22331903 DOI: 10.1073/pnas.1119201109]
- 27 Tang GY, Ip AK, Siu AW. Pinoline and N-acetylserotonin reduce glutamate-induced lipid peroxidation in retinal homogenates. *Neurosci Lett* 2007; 412: 191-194 [PMID: 17125922 DOI: 10.1016/j.neulet.2006.11.011]
- 28 Yang S, Jan YH, Gray JP, Mishin V, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Sepiapterin reductase mediates chemical redox cycling in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2013; 288: 19221-19237 [PMID: 23640889 DOI: 10.1074/jbc.M112.402164]
- 29 Wölfler A, Abuja PM, Schauenstein K, Liebmann PM. N-acetylserotonin is a better extra- and intracellular antioxidant than melatonin. *FEBS Lett* 1999; 449: 206-210 [PMID: 10338133 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00435-4]
- 30 Stuss M, Wiktorska JA, Sewerynek E. N-acetylserotonin reduces lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro more effectively than melatonin. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 489-496 [PMID: 20802448]
- 31 Thomadaki H, Scorilas A. BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43: 1-67 [PMID: 16531274 DOI: 10.1080/10408360500295626]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用

廖丹, 马静, 段雪琳

廖丹, 马静, 段雪琳, 广西中医药大学基础医学院生理教研室 广西壮族自治区南宁市 530001

廖丹, 副教授, 主要从事感染性疾病的基础研究.

广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118211

作者贡献分布: 此研究由廖丹设计; 动物饲养、抽血及药物准备由马静与廖丹完成; 指标检测由段雪琳与廖丹操作完成; 数据分析与论文撰写由廖丹完成.

通讯作者: 廖丹, 副教授, 530001, 广西省南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学基础医学院生理教研室. dan9999@126.com
电话: 0771-2244199

收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-28

Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B

Dan Liao, Jing Ma, Xue-Lin Duan

Dan Liao, Jing Ma, Xue-Lin Duan, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118211

Correspondence to: Dan Liao, Associate Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Medical University, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. dan9999@126.com

Received: 2015-01-06 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on liver function, viral replication, immune regulation and liver inflammation in a duck model infected by duck hepatitis B virus (DHBV).

METHODS: Duck hepatitis B was induced by intraperitoneal injection of DHBV positive

serum into one-day-old Guangxi sheldrakes. On the day before treatment (T0), 7 d (T7) and 14 d (T14) during treatment, and 3 d (P3) after treatment, jugular blood and liver tissue samples were collected to detect aspartate aminotransferase (ALT), alanine aminotransferase (AST), interleukin-2 (IL-2), DHBV DNA, and liver pathology.

RESULTS: In the model group, ALT, AST and IL-2 levels were significantly increased after DHBV infection for one week and two weeks ($P = 0.028, 0.036; P = 0.005, 0.04; P = 0.045$), the amount of virus was relatively stable, and severe fatty degeneration was observed in liver tissues. In the lamivudine group, ALT and IL-2 levels were significantly decreased after treatment for one week and two weeks ($P = 0.001, 0.042; P = 0.023$), AST level showed no significant changes, the replication of virus was significantly inhibited ($P = 0.034; 0.007$), without rebounding after medication withdrawal for three days ($P = 0.013$), and liver tissue pathology showed moderate liver steatosis. In the high dose Hanyitai group, ALT, AST, and IL-2 levels were significantly reduced after treatment for one week and two weeks ($P = 0.047, 0.035; P = 0.007, 0.003; P = 0.026, 0.049$), the replication of virus was inhibited significantly as the lamivudine group ($P = 0.025; P = 0.012; P = 0.011$), and liver tissue pathology displayed moderate liver steatosis. In the usual dose Hanyitai group, ALT, AST, and IL-2 levels were significantly reduced after treatment for one week and two weeks ($P = 0.015; P = 0.038; P = 0.024, 0.004$), but at T14, ALT and AST level rebounded, the replication of virus was inhibited

背景资料

临床上慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是最直接、最关键的病因治疗,很大程度上可决定疾病的病程进展及预后,但是目前临床上常用的抗病毒西药具有许多无法克服的问题,中医药及民族医药日益成为抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)新药的来源而备受关注.

同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

■ 研发前沿
发现新的抗HBV中草药以及研究其有效性和作用机制是目前研究的热点, 明确其作用机制是研究的重点, 但是对抗HBV有效成分的分离鉴定、活性部位的作用机制等核心问题仍然不十分明确。

moderately, and moderate or severe steatosis was noted.

CONCLUSION: Hanyitai can reduce transaminase levels, inhibit DHBV DNA replication, and reduce IL-2 secretion in a dose-dependent manner. Hanyitai could protect liver cells, relieve hepatic steatosis, and reduce acute immunological liver injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hanyitai; Transaminase; Immune response; Duck hepatitis B virus; *In vivo*

Liao D, Ma J, Duan XL. Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1395-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1395.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1395>

摘要

目的: 探讨壮药汗衣台对鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)感染诱导的鸭乙型肝炎模型中肝功能、病毒复制、免疫调控及肝组织炎症方面的作用。

方法: 本研究采用DHBV阳性血清腹腔注射感染广西1日龄麻鸭诱导鸭乙型肝炎模型。于用药前(T0), 用药7 d(T7), 14 d(T14)及停药3 d(P3)于颈静脉抽血, 分别检测鸭血清中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、DHBV DNA及肝组织病理。

结果: 模型组感染病毒1-2 wk, 鸭血清ALT、AST与IL-2水平明显升高($P = 0.028, 0.036; P = 0.005, 0.04; P = 0.045$), 病毒载量表达平稳, 鸭肝组织病理检测显示重度脂肪样变性; 拉米组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、IL-2水平明显下降($P = 0.001, 0.042; P = 0.023$), 但对AST水平无明显影响, 病毒载量被显著抑制, 停药3 d无反跳($P = 0.034; P = 0.007; P = 0.013$), 肝组织病理提示中度以上脂肪变性; 汗高组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、AST和IL-2水平均明显降低($P = 0.047, 0.035; P = 0.007, 0.003; P = 0.026, 0.049$), 对病毒的抑制疗效与拉米组相似($P = 0.025; P = 0.012; P = 0.011$), 肝组织病理显示中度脂肪变性; 汗常组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、AST及IL-2水平

均明显降低($P = 0.015; P = 0.038; P = 0.024, 0.004$), 但在T14时, ALT、AST水平均出现回升, 病毒载量呈缓慢下降趋势, 肝组织病理提示中度以上脂肪变性。

结论: 汗衣台剂量依赖性的降低转氨酶、抑制DHBV DNA复制、减少IL-2分泌, 从而保护肝细胞、减轻肝脂肪变性、降低免疫过强所导致的急性肝损伤。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 汗衣台; 转氨酶; 免疫应答; 鸭乙型肝炎病毒; 体内

核心提示: 在急性鸭乙型肝炎模型中, 汗衣台的干预治疗表现出剂量依赖性地降低转氨酶、抑制鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus)DNA复制、减少细胞因子白介素2(interleukin-2)分泌水平的作用, 从而达到保护肝细胞、减轻肝脂肪变性、降低免疫过强所导致的急性肝损伤的目的。

廖丹, 马静, 段雪琳. 壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1395-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1395.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1395>

0 引言

“汗衣台(壮语)”, 别称“千里找根”^[1], 为防己科植物皱波青牛胆[*Tinospora crispa*(L.) Miers]的藤茎^[1-3]。据史料记载汗衣台具有通关通窍通脉、通经活血、清热排毒、消炎止痛等作用, 多用于治疗跌打骨折刀伤、痢疾腹胀、痈疽肿毒等。该属植物还具有降血糖^[4-7]、降血压^[8,9]、抗增殖^[10]等活性。广西壮族民间流传其对慢性乙型肝炎具有良效, 我们的前期研究发现^[11,12], 汗衣台对在体外培养的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA转染的人肝癌细胞株(HepG2.2.15细胞株)具有明显的抗HBV作用, 其抑制HBV DNA复制的作用呈剂量依赖性, 而且复方制剂的抗HBV疗效优于单味药, 首次证实汗衣台具有抗HBV作用, 验证了广西横县龙州一带民间药用汗衣台治疗慢性乙型肝炎的科学性。为了进一步研究汗衣台的作用机制和抗HBV疗效, 我们建立了鸭HBV(duck hepatitis B virus, DHBV)感染的鸭乙型肝炎模型, 分别给予不同剂量的汗衣台及拉

米夫定进行干预治疗, 以评价汗衣台在体内环境下, 对肝细胞膜的稳定性(转氨酶)、DHBV DNA复制情况(病毒载量)、细胞因子白介素-2(interleukin-2, IL-2)的分泌(免疫调控)及肝脏炎症(肝组织病理)等方面的作用和影响。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 1日龄广西麻鸭24只, 雌雄不限, 体质量约50 g, 购自广西南宁市安吉禽苗兽药市场南宁安天牧业有限公司, 使用小鸭饲料常规饲养; DHBV DNA强阳性血清来自北湖市场成年麻鸭血清, 分离血清, 通过PCR检测证实为强阳性的血清; PCR引物由上海生工设计完成; 壮药汗衣台由壮族民间灵芝草药堂提供, 汗衣台干燥藤茎, 中药粉碎机碾磨成粉末, 根据鸭子体质量称取一定质量的药粉制成悬浮液备用; 拉米夫定(0.1 g/片, 葛兰素史克); 谷丙转氨酶(alanine amino transferase/glutamic pyruvic transaminase, ALT/GPT)测试盒(微板法)(南京建成); 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase/glutamic oxaloacetic transaminase, AST/GOT)测试盒(微板法)(南京建成); Duck IL-2, IL-2 Quality Elisa Assay(Elisa Biotech); Fast Start Universal SYBR Green Master(ROX)(Roche, Germany); ABI荧光定量PCR专用96孔板(Bioplastics); ABI7500 Fast Real-time PCR仪(美国ABI公司); 酶标仪(Bio-Rad); 离心机(effend)。

1.2 方法

1.2.1 鸭乙型肝炎模型的建立: 1日龄广西麻鸭, 经腹腔注射DHBV DNA强阳性麻鸭血清, 每只0.3 mL, 感染7 d经颈静脉取血0.8 mL, 分离血清, -20 °C保存备用^[13,14]。

1.2.2 实验分组及用药: DHBV感染7 d后, 将PCR检测出的血清DHBV DNA阳性(定性检测)麻鸭24只随机分为4个组: (1)模型对照组(模型组): 无任何干预性处理; (2)治疗对照组(拉米组): 拉米夫定, 50 mg/(kg·d); (3)汗衣台高剂量治疗组(汗高组): 450 mg/(kg·d), 是常用剂量组的3倍; (4)汗衣台常用剂量治疗组(汗常组): 150 mg/(kg·d), 常用剂量组的药物剂量符合临床常用剂量, 以 $lgS = 0.8762 + 0.6981 \times W$ [S为体表面积 cm^2 ; W为体质量(g)]公式计算出动物的等效剂量而得^[15]。每组6只麻鸭, 各组麻鸭饲养

条件相同, 至DHBV感染7 d用药干预前鸭子重约80 g/只, 鸭体质量每日约增加5 g/只, 为精确起见, 每3 d给动物称质量并按体质量调整给药剂量, 灌胃给药2次/d, 连续给药14 d, 于用药前(T0), 用药7 d(T7), 用药14 d(T14), 及停药3 d(P3), 分别从颈静脉采血, 每只约0.8 mL, 分离血清后, 于-20 °C保存备用。

1.2.3 鸭血清ALT/AST检测: 按试剂盒说明书进行操作, 分别检测各特定时间点鸭血清中ALT及AST的变化情况。

1.2.4 鸭血清细胞因子IL-2检测: 按IL-2 ELISA试剂盒指南进行操作, 检测各特定时间点鸭血清IL-2的水平。

1.2.5 鸭血清DHBV DNA的Real-time qPCR检测: (1)PCR引物设计及标准品的制备: 根据Genbank中DHBV DNA的基因序列, 设计引物: P1: 5'-TTC TCT CAG TTC TCC AAA GG-3', P2: 5'-GTT GTC CGT CAG ATA CAG C-3', 片段长度187 bp, PCR扩增纯化后, 导入PMD18T质粒载体中, 构建PMD18T重组质粒, 纯化并以紫外分光光度计检测该重组质粒浓度达311 ng/ μ L, 按公式: $[浓度(g/mL) \times 6.02 \times 10^{23}] / [660 \times (质粒DNA的碱基个数)] = 拷贝/mL$, 计算重组质粒拷贝数为 9.85×10^{19} , 依次稀释10倍, 可得到: 9.85×10^7 、 9.85×10^6 、 9.85×10^5 、 9.85×10^4 、 9.85×10^3 、 9.85×10^2 、 9.85×10^1 、 9.85×10^0 , 8个浓度梯度的标准品。以标准品重组质粒中插入的DHBV DNA基因片段为模板设计引物, P1: 5'-ATG CGC TTT CCA AGA TAC TGG-3', P2: 5'-TGT CCG TCA GAT ACA GCA AG-3', 该引物扩增出的基因片段被包含在重组质粒插入的基因片段中, 该片段长度155 bp, 用于血清样本DHBV DNA的检测; (2)鸭血清DHBV DNA的提取: 使用加热煮沸法, 吸取鸭血清样本100 μ L, 置于1.5 mL EP管中, 煮沸10 min, 15000 r/min离心5 min, 吸取上清, 于-20 °C保存备用^[16]; (3)荧光定量PCR检测: 按试剂盒指南进行操作, 设置PCR反应条件为: 95 °C预变性10 min, 95 °C变性 15 s, 60 °C退火延伸60 s(收集荧光信号) 40 cycles。

1.2.6 鸭肝脏病理检查: 停药3 d处死实验鸭, 摘取肝脏, 各组取肝右叶同一部位1 cm \times 0.5 cm大小的肝组织, 40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 光镜观察。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件分析

□ 相关报道

目前对抗HBV中草药的筛选以及疗效研究除了应用HepG2.2.15细胞作为体外研究以外, 动物实验也是必不可少的体内实验, 体内实验由于更接近临床, 所以其指标选择范围比较广, 涉及肝功能、病毒复制、免疫因素、病理指标等, 所得结果均比较可靠和具有说服力。

创新点

本文与其他相关或类似文章最大的不同点在于对于干预机制中免疫因素所起的作用的重视。在感染性疾病不同的病程当中, 免疫因素对疾病的转归常常起到关键性的作用, 免疫干预也是一种治疗策略。

表 1 实验各组对肝功能ALT的影响 (mean ± SD, U/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	140.87 ± 15.94	108.13 ± 28.67 ^a	106.01 ± 17.70 ^a
汗常组	141.80 ± 28.22	103.78 ± 12.52 ^a	135.58 ± 29.06
拉米组	138.91 ± 9.45	79.55 ± 7.34 ^b	90.67 ± 8.89 ^a
模型组	136.22 ± 5.02	151.12 ± 0.77 ^a	156.90 ± 2.30 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs T0. ALT: 谷丙转氨酶. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

表 2 实验各组对肝功能谷草转氨酶的影响 (mean ± SD, U/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	43.42 ± 4.74	17.64 ± 9.48 ^b	13.18 ± 3.55 ^b
汗常组	41.65 ± 6.01	30.29 ± 3.56 ^a	36.16 ± 4.12
拉米组	40.70 ± 6.87	37.56 ± 5.68	46.99 ± 8.03
模型组	39.38 ± 7.28	44.52 ± 6.31	55.84 ± 5.66 ^{bc}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs T0; ^c $P < 0.05$ vs T7. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

数据, 组间比较采用方差分析, 组内均数两两比较采用Paired-Samples t test. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验各组对鸭乙型肝炎肝功能ALT和AST的影响 汗高组在用药7-14 d, 鸭血清中ALT和AST水平均明显降低($P = 0.047$, 0.035 ; $P = 0.007$, 0.003); 汗常组在用药7 d时, ALT和AST水平明显降低($P = 0.015$; $P = 0.038$), 在14 d时, ALT和AST水平均出现回升; 拉米夫定在用药7-14 d时均可明显降低ALT水平($P = 0.001$; $P = 0.042$), 而对AST的影响不明显; 模型组感染DHBV后7-14 d, 鸭血清中ALT和AST水平均明显升高($P = 0.028$, 0.036 ; $P = 0.005$, 0.04), 符合急性鸭乙型肝炎模型的要求(表1, 2)。

2.2 实验各组对鸭乙型肝炎IL-2分泌的影响 汗高组、汗常组在用药7-14 d时均可明显抑制IL-2的分泌($P = 0.026$, 0.049 ; $P = 0.024$, 0.004), 拉米夫定也显示出对IL-2分泌的抑制作用($P = 0.023$); 而模型组, 随着时间的增加, IL-2的分泌呈上升趋势, T14时的分泌量达最高值, 明显高于感染初期的T0($P = 0.045$)(表3)。

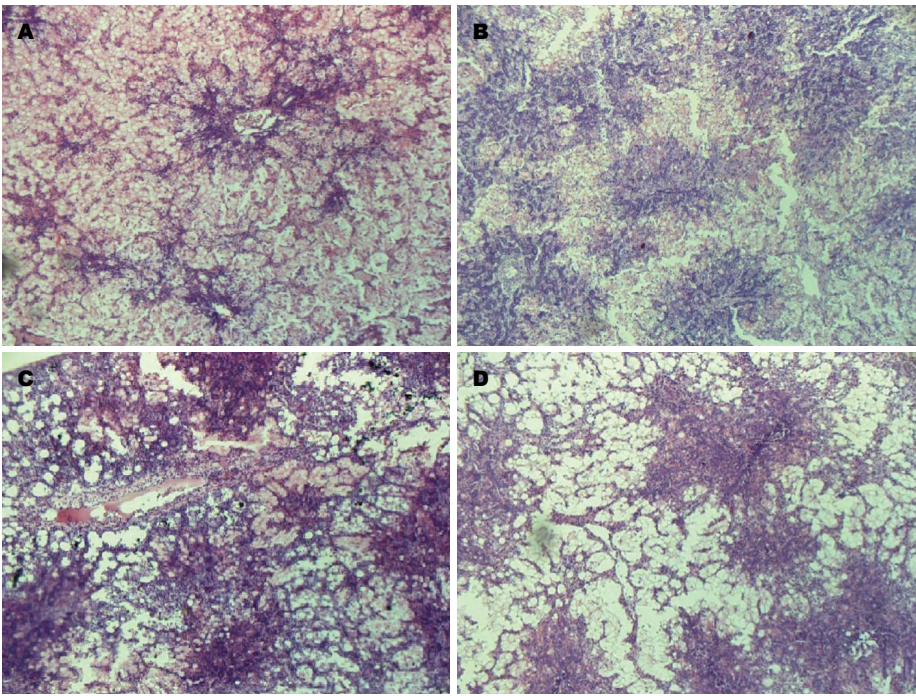
2.3 实验各组对鸭乙型肝炎DHBV DNA复制的影响 模型组在感染病毒1 wk后的T0-P3期间, 病毒载量呈缓慢上升继而缓慢下降的趋势, 病毒载量变化不大; 拉米夫定治疗1 wk(T7)

即表现出显著的抗病毒疗效, 第2周(T14)的病毒载量继续明显下降, 停药3 d未发现反跳($P = 0.034$; $P = 0.007$; $P = 0.013$); 汗高组对DHBV-DNA的抑制疗效与拉米组相似, 病毒量持续明显下降, 停药3 d无反跳($P = 0.025$; $P = 0.012$; $P = 0.011$); 汗常组在T7-T14时病毒载量呈缓慢下降趋势, 停药后继续下降($P = 0.031$)(表4)。

2.4 实验各组对鸭肝组织病理的影响 对鸭肝组织病理切片行HE染色后在光学显微镜下观察, 发现DHBV感染的急性鸭乙型肝炎肝组织的主要病理改变是肝细胞广泛性的气球样变性和脂肪变性以及汇管区炎症细胞浸润, 肝组织结构基本完整, 未见有大面积的坏死。结果显示: 模型组肝细胞呈弥漫性重度脂肪变性占80%左右(图1A); 汗高组肝组织中度脂肪变性占50%左右(图1B), 汗常组与拉米组肝组织病变相似, 约占60%左右(图1C, D)。

3 讨论

DHBV与人HBV同属嗜肝DNA病毒科, 该科病毒具有相似的粒子结构、相似的生物学特性以及明确的种属特异性, 其中DHBV感染鸭一直作为研究HBV、筛选和验证中西医药物抗病毒活性的动物病毒模型^[17-21], 通过研究DHBV感染鸭来阐明嗜肝DNA病毒的致病过程及机制。张士军等^[22]和陈兆霓等^[23]对广西麻鸭DHBV易感性的调查发现, DHBV诱导



应用要点
本文通过动物实验发现汗衣台剂量依赖性的保护肝细胞、抑制DHBV DNA复制、减轻肝脂肪变性等作用, 对临床用药具有指导意义, 如患者可以耐受, 可适当增加药物用量。

图 1 急性鸭乙型肝炎各实验组肝组织主要病理改变($\times 20$). A: 模型组, 弥漫性重度脂肪变性(80%左右); B: 汗高组, 中度脂肪变性(50%左右); C: 汗常组, 中度以上脂肪变性(60%左右); D: 拉米组, 中度以上脂肪变性(60%左右).

表 3 实验各组对IL-2分泌的影响 (mean \pm SD, ng/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	48.04 \pm 4.36	20.48 \pm 8.17 ^a	27.01 \pm 3.89 ^a
汗常组	49.77 \pm 6.40	37.62 \pm 3.72 ^a	25.69 \pm 2.78 ^a
拉米组	48.43 \pm 5.16	36.18 \pm 2.35 ^a	39.47 \pm 7.13
模型组	47.62 \pm 2.34	50.03 \pm 3.03	55.53 \pm 3.05 ^a

^a $P < 0.05$ vs T0. IL: 白介素. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

表 4 实验各组对DHBV DNA复制的影响(病毒拷贝数的对数值) (mean \pm SD)

分组	T0	T7	T14	P3
汗高组	7.69 \pm 0.06	6.72 \pm 0.23 ^a	6.28 \pm 0.32 ^{ac}	5.37 \pm 0.37 ^a
汗常组	7.84 \pm 0.09	7.72 \pm 0.33	7.45 \pm 0.23	7.15 \pm 0.12 ^a
拉米组	8.07 \pm 0.23	6.57 \pm 0.38 ^a	6.76 \pm 0.22 ^a	5.83 \pm 0.53 ^{ab}
模型组	7.36 \pm 1.19	7.90 \pm 0.25	7.85 \pm 0.89	7.51 \pm 1.18

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs T0; ^c $P < 0.05$ vs T7; ^a $P < 0.05$ vs T14. DHBV: 鸭乙型肝炎病毒. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d; P3: 停药3 d.

建立的广西麻DHBV模型, 其病毒血症持续时间较长且较稳定, 无明显的自然转阴现象, 是一种方便经济而又稳定可靠的DHBV感染动物模型。

本实验采用DHBV感染广西麻鸭1日龄雏鸭建立急性鸭乙型肝炎动物模型, 在感染1 wk

后分别给予不同的干预治疗. 实验结果显示, 在没有任何干预的模型组, DHBV DNA复制量在T0-T7缓慢上升, 在T14-P3之间又稍下调, 显示出DHBV体内感染的稳定性. 另外, 肝功能ALT在T7-T14期间均明显升高, AST在T14时明显升高, 表明肝细胞变性坏死的情况持续

名词解释

免疫性肝损伤: 机体感染乙型肝炎病毒后, 引起以T细胞介导的细胞毒作用为主的免疫应答, 激发自身免疫反应及免疫功能紊乱, 造成肝细胞损伤和破坏, 导致一系列症状和肝功能异常。免疫性肝损伤是急性乙型肝炎主要的发病机制。

加重, 肝组织病理检查提示重度脂肪变性(80%左右)也支持这一观点, 符合急性肝炎病程变化的特点。令人关注的是, 模型组IL-2分泌水平呈上升趋势, 在T14时上升明显具有显著意义。IL-2也叫T淋巴细胞生长因子, 主要由活化的T细胞产生, 其功能主要是促进淋巴细胞生长、增殖、分化, 并诱导和增强细胞毒作用, 参与机体的免疫应答^[24-26]。IL-2分泌水平的明显升高, 提示模型组在感染DHBV以后, 机体的免疫功能在迅速增强, 以期清除入侵的病毒, 但是, 众所周知, 在急性感染期, 免疫功能过强可能是有害的甚至是致命的, 他导致的结果将是肝细胞广泛的变性和坏死, 所以, 模型组IL-2分泌水平的上升与肝功能的持续加重以及肝组织重度脂肪变性是相符合的。

在病毒感染1 wk后进行干预治疗的汗衣台各组组和拉米夫定组均显示出不同程度地降低肝功能ALT、AST活性的作用。拉米夫定对AST影响不大, 提示在保护和稳定肝细胞膜方面汗衣台优于拉米夫定; 而汗常组早期降酶疗效与汗高组相似, 但在第2周时肝功能ALT、AST水平均出现回升, 提示随着病程的进展, 肝功能持续加重的情况下, 汗常组的剂量已不足以维持其降酶疗效, 可见汗衣台的降酶活性呈剂量依赖型。另外, 无论在临床和体外细胞实验上, 核苷类药物拉米夫定在短期内抑制病毒DNA复制的速度和有效性均毋庸置疑^[27-30], 我们的动物实验也表明, 拉米夫定在感染DHBV的急性鸭乙型肝炎模型体内同样可以明显而又迅速地抑制DHBV DNA的复制, 而且停药3 d未见反弹; 汗衣台高剂量组抑制DHBV DNA复制的疗效与拉米夫定组相似, 而汗衣台常用剂量组在T14时对DHBV DNA的抑制作用比较轻微, 停药3 d继续下降, 表现出“作用滞后”现象, 其实无论汗高组还是拉米组停药后的表现均十分相似, 推测此现象可能与肝炎的类型有关, 与慢性肝炎不同, 急性乙型肝炎的血清中病毒载量比较大, 病毒血症一旦被药物抑制以后其重新启动病毒复制可能需要更长的时间; 其次, 在影响IL-2分泌方面, 与模型组IL-2分泌水平不断走高的情况相反, 汗衣台各组与拉米夫定组均表现出不同程度地抑制IL-2分泌的作用, 其中拉米夫定的抑制作用较汗衣台弱许多, 提示汗衣台对免疫应答的干预作用强于拉米夫定;

再者, 急性乙型肝炎的肝损伤主要是由机体免疫应答造成的免疫性损伤, 肝组织病理主要表现为广泛性的肝细胞变性和坏死, 只要在急性期加强护肝、保护肝细胞免受大面积的变性与坏死, 大部分病例可以治愈, 且在病愈后可获得持久免疫力。我们的实验中, 模型组肝细胞脂肪变性80%左右, 汗高组肝细胞脂肪变性50%左右, 汗常组及拉米组相似, 为60%左右, 提示汗衣台与拉米夫定均具有不同程度的减轻肝组织变性坏死的作用, 暗示药物干预在急性肝炎治疗中的必要性。

汗衣台在鸭急性乙型肝炎模型中所表现出来的降低转氨酶、抑制病毒DNA复制、显著降低感染早期参与免疫应答的细胞因子的分泌水平以及减轻肝组织炎症等作用, 可最终达到保护肝细胞、减轻肝组织变性和坏死的目的, 以支持感染动物度过急性感染期, 这正是急性乙型肝炎治疗所必需。然而, 我们的实验也发现, 常用剂量的疗效远不如高剂量, 这将对我们的临床用药具有指导意义。另外, 临床上慢性乙型肝炎的病例数量及危害性均远远超过急性乙型肝炎, 汗衣台对免疫功能普遍低下的慢性乙型肝炎的免疫功能是否也具有调控作用, 这将是我们要研究的内容。

参考文献

- 1 昆明军区后勤部卫生部. 云南中草药选. 天津: 天津人民印刷厂, 1970: 120-121
- 2 罗献瑞, 赵素云. 中国防已科资料. 广西植物 1986; 6: 49-61
- 3 袁久志, 吴立军. 青龙胆属药用植物研究进展. 中药研究与信息 2005; 7: 14-17
- 4 Ruan CT, Lam SH, Chi TC, Lee SS, Su MJ. Borapetoside C from *Tinospora crispa* improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Phytomedicine* 2012; 19: 719-724 [PMID: 22579212 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.03.009]
- 5 Lokman FE, Gu HF, Wan Mohamud WN, Yusoff MM, Chia KL, Ostenson CG. Antidiabetic Effect of Oral Borapetol B Compound, Isolated from the Plant *Tinospora crispa*, by Stimulating Insulin Release. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 727602 [PMID: 24319481 DOI: 10.1155/2013/727602]
- 6 Ruan CT, Lam SH, Lee SS, Su MJ. Hypoglycemic action of borapetoside A from the plant *Tinospora crispa* in mice. *Phytomedicine* 2013; 20: 667-675 [PMID: 23523259 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.02.009]
- 7 Lam SH, Ruan CT, Hsieh PH, Su MJ, Lee SS. Hypoglycemic diterpenoids from *Tinospora crispa*. *J Nat Prod* 2012; 75: 153-159 [PMID: 22283497 DOI: 10.1021/np200692v]

- 8 Praman S, Mulvany MJ, Allenbach Y, Marston A, Hostettmann K, Siriruga P, Jansakul C. Effects of an n-butanol extract from the stem of *Tinospora crispa* on blood pressure and heart rate in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 675-686 [PMID: 21040767 DOI: 10.1016/j.jep.2010.10.052]
- 9 Praman S, Mulvany MJ, Williams DE, Andersen RJ, Jansakul C. Hypotensive and cardio-chronotropic constituents of *Tinospora crispa* and mechanisms of action on the cardiovascular system in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 140: 166-178 [PMID: 22265931 DOI: 10.1016/j.jep.2012.01.006]
- 10 Zulkhairi A, Abdah MA, M Kamal NH, Nursakinah I, Moklas MA, Hasnah B, Fazali F, Khairunnur FA, Kamilah KA, Zamree MS, Shahidan MM. Biological Properties of *Tinospora crispa* (Akar Patawali) and Its Antiproliferative Activities on Selected Human Cancer Cell Lines. *Malays J Nutr* 2008; 14: 173-187 [PMID: 22691774]
- 11 廖丹, 段雪琳. 壮药汗衣台体外抗乙型肝炎病毒的疗效. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 171-176
- 12 廖丹, 段雪琳. 壮药汗衣台配伍组方体外抗乙型肝炎病毒的疗效. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 614-618
- 13 谢志春. 荔枝核、莨菪花和罗浮粗叶木抗鸭乙肝病毒及护肝作用的实验性研究. *南宁: 广西医科大学*, 2012: 22
- 14 范巧云, 李朝品, 许礼发, 王克霞. 扇贝多糖抗鸭乙型肝炎病毒作用. *中国人兽共患病学报* 2012; 28: 248-251
- 15 袁伯俊, 余佳红, 陆国才, 黄矛. 浅议药物临床前安全性研究和审评问题. *中国药学会第二届药品技术审评研讨会论文集* 2003; 12: 425-428
- 16 闫杰, 李鑫, 何忠平, 宋淑静, 戴旺苏. 血清乙肝病毒DNA煮沸抽提法的建立和应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2003; 12: 381-382
- 17 朱万孚, 庄辉, 郝娃, 席与萍, 曲平, 席宏丽, 孙新婷, 田庚善, 杜绍财, 陶其敏, 徐凌云. 鸭乙型肝炎动物模型的研究. *北京医科大学学报* 1987; 19: 223-228
- 18 丁华, 林兴, 黄权芳, 张士军, 黄仁彬. 六月青皂苷抗鸭乙型肝炎病毒及保护肝细胞的研究. *中国新药杂志* 2011; 20: 167-171
- 19 苏齐鉴, 邓秋云, 韦金露, 苏洁寒, 谢志春. 荔枝核提取物抗鸭乙型肝炎病毒的作用. *中国新药杂志* 2010; 19: 1434-1438
- 20 黄权芳, 杨辉, 韦刚, 林兴, 张士军, 黄仁彬. 山芝麻抗鸭乙型肝炎病毒作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 179-182
- 21 郭雪峰, 罗秀, 何巧玲, 李秀菊, 明建军, 黄仁彬, 张士军. 玉郎伞多糖抗鸭乙型肝炎病毒作用. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 175-179
- 22 张士军, 李勇文, 陈兆霓, 黄春喜, 黄仁彬. 广西南宁地区麻鸭乙型肝炎病毒携带状况调查. *中国公共卫生* 2008; 24: 1173
- 23 陈兆霓, 黄仁彬, 罗秀, 何巧玲, 吕鹏, 张士军. 广西麻鸭乙型肝炎病毒感染动物模型的实验研究. *中国临床新医药* 2012; 5: 289-292
- 24 Caramalho I, Nunes-Silva V, Pires AR, Mota C, Pinto AI, Nunes-Cabaço H, Foxall RB, Sousa AE. Human regulatory T-cell development is dictated by Interleukin-2 and -15 expressed in a non-overlapping pattern in the thymus. *J Autoimmun* 2015; 56: 98-110 [PMID: 25481744 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.002]
- 25 Li Y, Meng FD, Tian X, Sui CG, Liu YP, Jiang YH. Impact of IL-2 and IL-2R SNPs on proliferation and tumor-killing activity of lymphokine-activated killer cells from healthy chinese blood donors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7965-7970 [PMID: 25292096]
- 26 Rosalia RA, Arenas-Ramirez N, Bouchaud G, Raeber ME, Boyman O. Use of enhanced interleukin-2 formulations for improved immunotherapy against cancer. *Curr Opin Chem Biol* 2014; 23C: 39-46 [PMID: 25271022 DOI: 10.1016/j.cbpa.2014.09.006]
- 27 王翔燕. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎临床研究. *中国实用医药* 2013; 2: 147-148
- 28 郑链跃, 陶爱萍. 慢性乙型肝炎应用拉米夫定抗病毒治疗的疗效分析. *中国生化药物杂志* 2014; 34: 145-146
- 29 刘方舟, 时宇静, 郭姗姗, 钟菊迎, 金亚宏, 高英杰, 崔晓兰. 升麻提取物SMT体外抗乙肝病毒作用研究. *世界中西医结合杂志* 2014; 9: 534-537
- 30 李丽, 李勇文, 唐爱存. 甲基阿魏酸对HepG2.2.15细胞HBsAg和HBeAg的抑制作用. *中药药理与临床* 2011; 27: 14-17

□ 同行评价
该研究具有一定的学术价值, 立题新颖, 实验设计合理, 技术路线清晰, 所得结论真实可靠, 对于该药将来进入临床研究提供很好的理论支持和依据。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义

张宇, 王刚, 祝文彩, 陈钟

背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是突然发生大量肝细胞坏死或严重的肝功能损害。ALF的病理变化是继发性全身炎症反应综合征。如何在ALF中控制炎症反应,可能成为改善患者症状,缓解病情的新方法。

张宇, 王刚, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆外科 江苏省南通市 226000

祝文彩, 南通大学附属医院检验科 江苏省南通市 226000
张宇, 住院医师, 主要从事急性肝衰竭的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070360

江苏省研究生创新计划基金资助项目, No. CXZZ13_0876
南通大学研究生创新计划基金资助项目, No. ykc13074

作者贡献分布: 张宇与陈钟对此文所作贡献均等; 此课题由陈钟与张宇设计; 研究过程由张宇与王刚操作完成; 数据分析由张宇完成; 部分检测由祝文彩完成; 本论文写作由陈钟与张宇完成。

通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院肝胆外科。chenz9806@163.com
电话: 0513-81161006

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-23

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats

Yu Zhang, Gang Wang, Wen-Cai Zhu, Zhong Chen

Yu Zhang, Gang Wang, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Wen-Cai Zhu, Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070360; Scientific Innovation Project of College Graduate in Jiangsu Province, No. CXZZ13_0876; Scientific Innovation Project of Graduate in Nantong University, No. ykc13074

Correspondence to: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. chenz9806@163.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-23

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To observe the changes in the expression

of high mobility group protein B1 (HMGB1) and other inflammatory cytokines in acute liver failure (ALF) in rats.

METHODS: *D*-galactosamine (*D*-Gal) and lipopolysaccharide (LPS) were used to establish a model of ALF by intraperitoneal injection. Rats were treated with normal saline alone in a control group. Serum and liver tissues were collected at different time points (3, 6, 12, 48, 72 and 96 h). Serum biochemical indicators were detected, and HMGB1 expression in liver tissue was observed by immunohistochemical analysis. HE staining was performed to evaluate the severity of liver damage. The changes of HMGB1, interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) mRNA expression were determined by real-time fluorescent quantitative PCR, and the levels of HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were measured using ELISA kits. rHMGB1 was injected *via* the tail vein alone or combined with *D*-Gal and LPS by intraperitoneal injection, and the changes of symptoms and signs and survival rates of rats were observed.

RESULTS: ALF was successfully induced in rats using *D*-Gal and LPS. In ALF rats, the peak of HMGB1 gene expression and serum levels of HMGB1 were later but lasted longer than IL-1 β , IL-6 and TNF- α . Cytoplasmic translocation of HMGB1 was observed as early as 3 h after *D*-Gal and LPS administration. In 24-48 h, normal liver tissue structures disappeared, and HMGB1 was overflowed from necrotic liver cells and showed diffused yellow staining, full of the entire field of

同行评议者

姚鹏, 主任医师,
首都医科大学附
属北京朝阳医院
西区肝病科

vision. Administration of exogenous rHMGB1 reduced the time to death and increased mortality rates.

CONCLUSION: HMGB1 may be passively leaked by necrosis hepatic cells, which appeared later compared with other inflammatory cytokines. The interaction of HMGB1 and other inflammatory cytokines can promote the inflammation progression in ALF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group protein B1; Acute liver failure; Inflammatory factor; Systemic inflammatory response syndrome

Zhang Y, Wang G, Zhu WC, Chen Z. Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1402-1410 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1402.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1402>

摘要

目的: 比较高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)与其他炎症因子在急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)大鼠肝组织和血清中出现时间及持续时间, 探讨其来源及作用。

方法: 采用腹腔内注射D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)制备大鼠ALF模型, 以腹腔内注射生理盐水作为对照组。于注射后3、6、12、24、48、72 h检测血清中肝功能的变化, 观察肝组织病理, 实时荧光定量PCR检测肝组织中HMGB1、白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) mRNA变化, ELISA法检测血清中HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平变化, 免疫组织化学检测肝组织中HMGB1表达变化。使用重组高迁移率族蛋白B1(recombinant high mobility group protein 1, rHMGB1)单独尾静脉注射或联合D-Gal、LPS腹腔内注射, 观察大鼠的一般情况并计算生存率。

结果: 采用D-Gal和LPS成功建立大鼠ALF模型。ALF大鼠肝组织中HMGB1 mRNA表达和血清中HMGB1水平高峰均较IL-1 β 、

IL-6、TNF- α 出现晚, 但其高峰持续时间更长。D-Gal和LPS注射后的3 h, 免疫组织化学可见肝细胞中HMGB1由细胞核转移到细胞质中; 注射后24-48 h, 肝脏正常组织结构消失, HMGB1蛋白自坏死的肝细胞被动释放。添加外源性rHMGB1使大鼠死亡时间提前, ALF大鼠在相同时间点死亡率升高。

结论: 大鼠ALF过程中HMGB1由坏死的肝细胞被动释放, 其出现时间较其他炎症因子为晚。HMGB1与其他炎症因子相互作用, 可能进一步促进ALF中的炎症反应。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高迁移率族蛋白B1; 急性肝衰竭; 炎症因子; 全身炎症反应综合征

核心提示: 大鼠急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)过程中高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)由坏死的肝细胞被动释放, 其出现时间较其他炎症因子为晚。HMGB1与其他炎症因子相互作用, 可能进一步促进ALF中的炎症反应。HMGB1有望作为治疗肝衰竭的有效靶点, 为阻止器官损伤的发展起到保护作用, 为临床治疗提供更充裕的时间。

张宇, 王刚, 祝文彩, 陈钟. 急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1402-1410 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1402.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1402>

0 引言

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)指突发肝细胞大量坏死和严重的肝功能损害, 是继发性全身炎症反应综合征, 自然死亡率高达60%-90%以上^[1-3]。高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)被认为是无菌性炎症和感染性炎症反应中的重要介质。HMGB1连同其他细胞因子, 可以通过诱导刺激各种炎症因子的释放[如白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]而放大炎症反应^[4]。但HMGB1在ALF中的作用和相关机制尚不清楚。本实验通过采用D-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)腹腔内注射建立大

研究前沿
高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是细胞核内高度保守的蛋白, 具有维持核稳定的功能。当HMGB1迁移到细胞外, 可以诱导机体固有免疫启动炎症反应, 表现出炎症因子的作用。HMGB1与许多炎症性疾病有关。

□ 相关报道

HMGB1不仅在脓毒性休克和内毒素血症中起关键的调节作用,而且与肝、肺、肠、关节损伤及肿瘤的发生和发展有关。很多实验证实:关节炎、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮性脑炎、克隆恩病以及癌症中,血清中HMGB1的含量有所增加。

鼠ALF模型,观察HMGB1在大鼠ALF肝组织中的表达和血清中水平的变化,探讨其来源及作用。

1 材料和方法

1.1 材料 *D*-Gal(南京德宝生化器材有限公司); LPS(美国Sigma公司); SYBR Green I 试剂盒(瑞士罗氏); 兔抗大鼠HMGB1单克隆抗体(美国CST公司); 大鼠IL-1 β 、IL-6和TNF- α ELISA试剂盒购自美国RayBiotech公司; 大鼠HMGB1试剂盒购自德国IBL国际公司; 重组人HMGB1蛋白购自美国R&D公司,其他试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 ALF大鼠模型的建立及分组: SD大鼠(体质量180-220 g, $n = 48$, 雌雄各半)由南通大学实验动物中心提供。所有实验动物在实验之前,先在实验室中饲养1 wk,以适应实验环境,期间可以自由取食和饮水。其中实验组($n = 42$),行腹腔注射*D*-Gal 700 mg/kg和LPS 100 μ g/kg,分别于注射后3、6、12、24、48、72、96 h分别随机取6只大鼠水合氯醛麻醉,用肝素化的毛细玻璃管由眼眶后静脉丛取血0.5 mL,并离心分离血清,保存于-20 $^{\circ}$ C。取血后将大鼠颈椎脱臼处死,开腹取出肝脏,取1 cm \times 1 cm大小肝组织立即4%多聚甲醛固定,用于病理及免疫组织化学检测。对照组($n = 6$),腹腔内注射等量生理盐水。

1.2.2 肝组织病理检查及肝功能检测: 4%多聚甲醛固定的肝组织,石蜡包埋,5 μ m切片,HE染色,光镜下观察组织形态学变化。留存血清使用TBA-40FR艾科自动分析仪检测血清天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(total serum bilirubin, TBIL)及血清直接胆红素(direct serum bilirubin, DBIL)的水平。

1.2.3 肝组织中HMGB1表达的检测: 采用免疫组织化学染色按照试剂盒说明步骤操作,并设阴性对照。其中每张切片分别加HMGB1一抗(1:500稀释)4 $^{\circ}$ C过夜。工作浓度的HRP标记IgG二抗50 μ L,37 $^{\circ}$ C孵育1.5 h。

1.2.4 肝组织中HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA的表达: 采用实时定量PCR分析, HMGB1引物: 5'-CTGGCTTATCCATTGGTGATGT-3',

3'-CCTTTAGCTCTGTAGGCAGCAA-5'; IL-1 β 引物: 5'-CTTCAAATCTCACAGCAGCATC-3', 3'-GCTGTCTAATGGGAACATCACA-5'; IL-6引物: 5'-TCCGTTTCTACCTGGAGTTTGT-3', 3'-GTTGGATGGTCTTGGTCCTTAG-5'; TNF- α 引物: 5'-CATGGATCTCAAAGACAACCAA-3', 3'-CTCCTGGTATGAAATGGCAAAT-5'; 内参GAPDH引物: 5'-CAACTCCCTCAAGATTGTCA GCAA-3', 3'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-5'。总RNA的提取按说明书进行; RNA的逆转录为cDNA的过程按说明书进行。设置标准参照,特异基因的核酸含量对比GAPDH的含量计算。在ABI 7500(美国应用生物系统公司)定量PCR仪上用SYBR Green I 试剂盒进行核酸定量分析,在定量PCR过程中,取2 μ L cDNA作为模板,终体积为20 μ L,按以下程序进行: 95 $^{\circ}$ C 30 s预变性后进入40个循环反应: 95 $^{\circ}$ C 5 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 30 s \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 12 s获取荧光信号温度为84 $^{\circ}$ C,以排除二聚体的干扰,而后进行溶解曲线分析确定扩增产物的特异性和灵敏度。

1.2.5 血清中HMGB1、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 浓度的测定: 参照ELISA试剂盒说明书进行。

1.2.6 观察ALF大鼠的存活率: 48只SD大鼠(雌雄各半),随机分为阴性对照组(CO组, $n = 12$); rHMGB1注射组(HM组, $n = 12$); *D*-Gal和LPS注射组(DL组, $n = 12$); rHMGB1、*D*-Gal和LPS注射组(HDL组, $n = 12$)。DL组大鼠接受900 mg/kg *D*-Gal和100 μ g/kg LPS腹腔内注射。HM组, rHMGB1溶解在适量生理盐水中,每只大鼠采用rHMGB1 750 ng经尾静脉注射。HDL组腹腔内注射900 mg/kg *D*-Gal和100 μ g/kg LPS的同时经尾静脉注射rHMGB1 750 ng。CO组大鼠作为阴性对照腹腔注射同等量的生理盐水。注射后大鼠均自由获取食物和水,所有实验大鼠,在模型建立后观察均超过7 d,观察指标: 肝衰竭大鼠一般表现的变化并统计大鼠死亡时间;

统计学处理 采用SPSS19.0软件分析所有数据,数据采用mean \pm SD表示。每个实验均至少重复3次。进行方差齐性检验与方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能变化 建模前后ALF大鼠血清AST、ALT、TBIL和DBIL浓度变化如表1,各指标在

表 1 大鼠ALF模型血清中AST、ALT、TBIL、DBIL的变化 (mean ± SD)

指标	建模前	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
AST(U/L)	105.0 ± 3.8	870.7 ± 344.5 ^a	6429.0 ± 1067.0 ^a	1661.0 ± 392.3 ^a	341.5 ± 99.38	107.5 ± 12.49
ALT(U/L)	24.3 ± 1.0	306.0 ± 145.3	1650.0 ± 299.58 ^a	266.8 ± 219.8 ^a	131.3 ± 39.2	31.25 ± 5.4
TBIL(μmol/L)	7.0 ± 2.6	25.5 ± 15.4	78.1 ± 28.7 ^a	143.4 ± 16.3 ^a	81.5 ± 56.6 ^a	10.93 ± 2.7
DBIL(μmol/L)	4.1 ± 0.5	16.2 ± 11.5	49.9 ± 17.5 ^a	79.9 ± 11.38	14.4 ± 6.7	6.4 ± 1.5

^a $P < 0.05$ vs 建模前. AST: 天门冬氨酸转氨酶; ALT: 谷丙氨酸转氨酶; TBIL: 血清总胆红素; DBIL: 血清直接胆红素; ALF: 急性肝衰竭.

创新盘点

HMGB1与许多炎症相关疾病有关,但迄今为止HMGB1在ALF中的变化、来源、作用机制和作用时间仍不清楚.

建模前处于正常范围. 在注射D-Gal和LPS建立肝衰竭模型后, 血清ALT和AST浓度逐渐升高, 并在24 h达到峰值, 与建模前相比差异有统计学意义($P < 0.05$); TBIL和DBIL的浓度进行性升高, 建模后48 h达到峰值, 与建模前相比差异有统计学意义($P < 0.05$). ALF大鼠的ALT和AST浓度较建模前提高了约700倍.

2.2 肝脏病理检查 D-Gal和LPS腹腔注射24 h后, 出现肝组织亚大块坏死, 肝细胞大面积溶解, 肝板解离、肝细胞排列紊乱, 肝窦明显扩张充血. 大量炎症细胞浸润, 吞噬细胞碎片, 色素沉着. 注射后48-72 h, 邻近中央静脉之间出现桥接样坏死, 狄氏腔轻度扩张, 肝细胞的气球样变性最为显著. 然而在对照组中细胞结构完整, 核清晰可见, 排列有序.

2.3 肝组织中HMGB1、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的mRNA表达 不同时间点ALF模型大鼠的肝组织中mRNA表达如图1所示. HMGB1 mRNA表达, 在建立ALF模型后逐渐升高并在24 h达到峰值. 在12-48 h与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$), 在72-96 h与对照组持平. IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的mRNA表达在建模后3 h即达到峰值, 3-12 h之内mRNA的表达水平与阴性对照组相比差异有统计学意义, 而后随时间延长逐渐下降与对照组持平.

2.4 肝组织中HMGB1的表达 不同时间点肝脏标本的免疫组织化学结果如图2所示. 在正常大鼠的肝脏中, 胞核内可见到明显棕黄色颗粒, 但细胞浆中未能见到明显棕色颗粒. HMGB1主要存在于细胞核内, 而在胞浆中很少表达. D-Gal和LPS注射后的3 h, 有近一半的肝细胞浆中开始出现明显的棕黄色颗粒, 颗粒颜色深, 粗大. 而细胞核中棕色变浅, 表明早在建模后3 h内HMGB1自细胞核迁移至细胞浆中. 此后, 棕色颗粒主要分布在细胞浆中. 在

24 h, 肝细胞体积缩小, 细胞质出现浓缩的凋亡小体, 凋亡细胞显示的棕色染色比其他细胞更深, 提示凋亡小体内可能高表达HMGB1. 24-48 h, 肝细胞破坏严重, 肝脏正常结构消失, HMGB1蛋白自坏死的细胞内溢出, 布满整个视野, 形成大片黄染区. 细胞间质中也可以看到粗大的棕黄色颗粒. 72-96 h主要是细胞水肿, 棕色染色主要存在于部分细胞结构尚完整的细胞浆中, 水肿的肝细胞中几乎不能观察到HMGB1的棕色染色.

2.5 血清HMGB1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平 如图3所示. HMGB1在血清中的初始浓度为1.293 ng/mL ± 0.774 ng/mL, 诱导ALF后逐渐增加, 在48 h达到峰值43.88 ng/mL ± 5.759 ng/mL. 自建立ALF模型后的大鼠血清中HMGB1蛋白的水平与对照组大鼠血清水平相比差异均有统计学意义($P < 0.05$). 血清IL-1 β 、IL-6的平均水平在建立模型6 h内达到峰值(2173.0 pg/mL ± 481.9 pg/mL, 1676.0 pg/mL ± 274.2 pg/mL), TNF- α 的平均浓度峰在3 h达到峰值(578.9 pg/mL ± 64.8 pg/mL), 与对照组相比差异存在统计学意义($P < 0.05$). 随后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平缓慢下降. 24-96 h的血清水平与对照组差异无统计学意义.

2.6 ALF模型大鼠的生存率 ALF大鼠的生存曲线如图4所示. 在CO和HM组所有大鼠均全部成活(12/12). 在DL组在12 h开始有近一半的大鼠死亡, 在24 h时间点有约33.3%(4/12)存活. 在HDL组, 动物早在3 h内开始死亡, 在12 h内生存率为41.67%(5/12), 36 h时所有大鼠均死于肝功能衰竭. 所有存活的大鼠喂养2 wk以避免晚期不良反应. CO组和HM组与DL组和HDL组之间的生存率差异存在统计学意义($P < 0.05$). DL组与HDL组的生存率之间差异存在统计学意义($P < 0.05$).

应用要点

HMGB1作为验证肝脏损伤的有效指标, 比经典的炎症因子出现晚、持续时间长, 抗HMGB1治疗具有更宽的干预窗口. HMGB1有望作为治疗肝衰竭的有效靶点, 为阻止器官损伤的发展起到保护作用, 为临床治疗提供更充裕的时间.

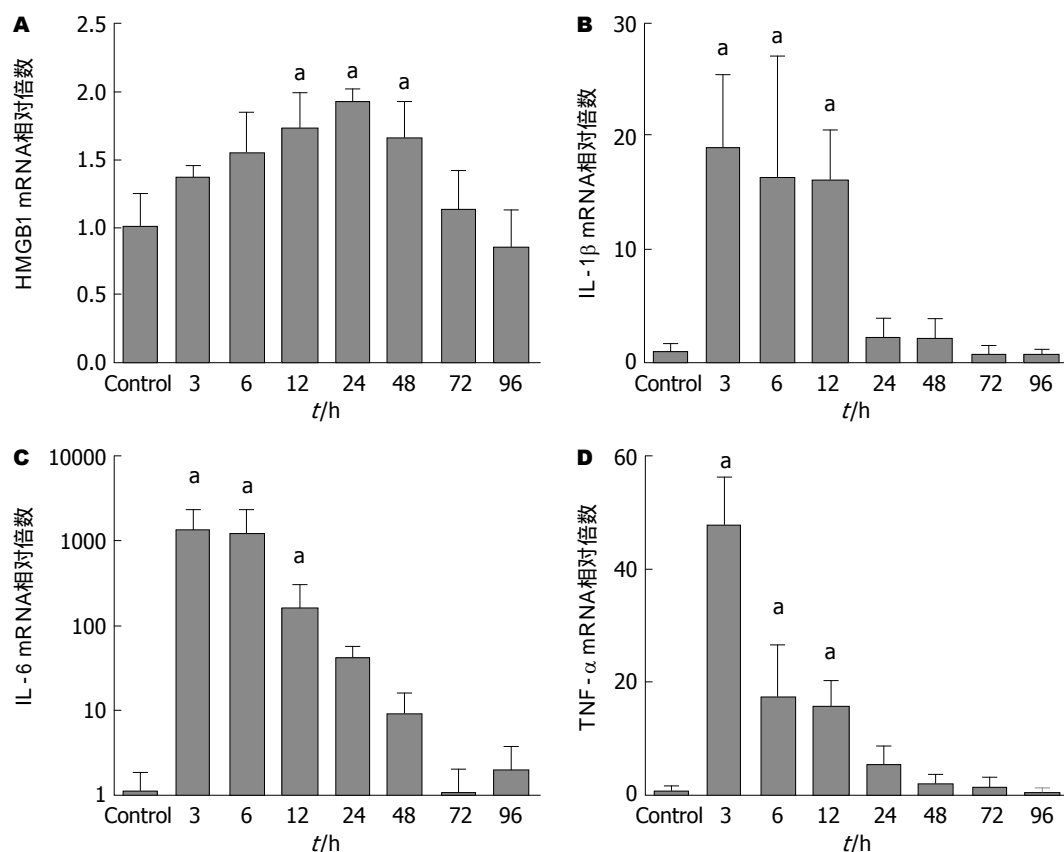


图1 ALF大鼠肝组织中HMGB1、IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA的表达变化. A: HMGB1 mRNA; B: IL-1β mRNA; C: IL-6 mRNA; D: TNF-α mRNA. ^a*P*<0.05 vs 阴性对照组(Control). HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALF: 急性肝衰竭.

3 讨论

ALF病理生理学特征为全身性炎症反应. 在ALF中, 肝细胞大量坏死, 失去其解读功能, 而肠道产生的内毒素可通过Toll样受体诱导核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化, 促进炎性细胞浸润和炎症细胞因子的释放, 引起风暴式的炎症反应, 促进ALF的病情进展致死^[5-9]. HMGB1是细胞核内普遍存在并高度保守的DNA结合蛋白, 在细胞核内具有稳定核酸结构、调节转录和基因表达等多种功能^[10]. Wang等^[6]研究发现HMGB1在细胞外是一种引导炎症和组织损伤的重要细胞因子. HMGB1与许多炎症性疾病有关^[11-13], 在感染和损伤模型中, 形成炎症前抑制HMGB1活性, 可以对动物起到治疗作用^[14-17]. 但迄今为止HMGB1在ALF中的变化、来源、作用机制和作用时间仍不清楚.

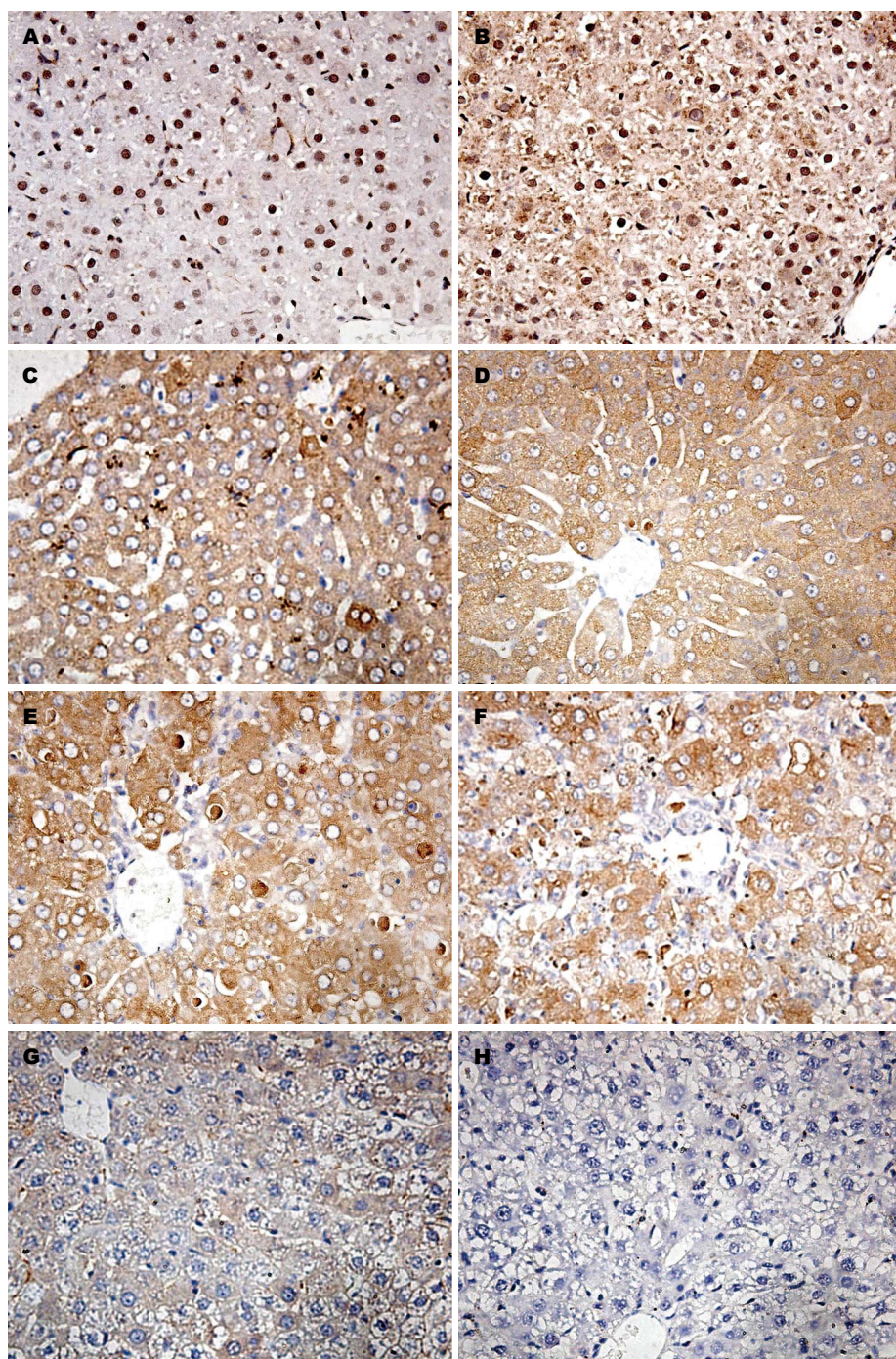
3.1 使用D-Gal和LPS成功建立大鼠ALF模型

文献报告采用D-Gal和LPS建立大鼠ALF模型, 其可重复性好, 肝外毒性不明显, 剂量一

定范围内可控, 肝损害的表现又与临床肝衰竭相近^[18,19]. 本实验中ALF大鼠在24-48 h细胞坏死数量最多. 此时大鼠表现为皮肤、巩膜黄疸, 竖毛, 对外界刺激淡漠和厌食的明显病态. 24-48 h正是ALF模型大鼠死亡的高峰. 在72-96 h期间内, 主要病理的特征是肝组织水肿和肝细胞再生, 而此时也是ALF大鼠肝功能开始逐渐恢复的阶段. 本实验中建模后24 h大鼠的血清ALT, AST浓度较正常组增加700余倍. 肝细胞短期内出现大量坏死的典型病理变化, 肝功能损害变化, 大鼠皮肤巩膜黄染, 凝血时间延长, 对外界反应淡漠等症状及体征证明在本实验中成功诱导建立了ALF模型.

3.2 ALF模型中HMGB1表达升高

本实验中ALF模型大鼠肝组织中HMGB1 mRNA表达和血清中HMGB1的水平均显著升高. Oshima等^[20]发现ALF患者血清中HMGB1浓度升高. 由刀豆素引起的动物急性肝损伤中, 除血液和肝脏组织中炎症因子如TNF-α增多外, 肝



名词解释

全身炎症反应综合征：是因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应。当机体受到损伤或毒性物质打击时，可促发初期炎症反应，同时产生内源性免疫炎症因子形成“瀑布效应”。

图 2 注药后不同时间ALF大鼠肝组织HMGB1蛋白表达变化($\times 400$)。A: Control; B: 3 h; C: 6 h; D: 12 h; E: 24 h; F: 48 h; G: 72 h; H: 96 h. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; ALF: 急性肝衰竭。

组织HMGB1 mRNA表达水平也比对照组显著增加, 提示HMGB1可能参与上述肝损伤过程^[21]。

3.3 HMGB1可能来源于坏死的肝细胞被动释放 本研究中, 免疫组织化学显示ALF肝组织中HMGB1从细胞核迁移到细胞质, 早在3 h便能观察到HMGB1移位。这一结果与HBV感染引起肝衰竭的患者肝组织免疫组织化学的结

果相同^[22]。在注射D-Gal和LPS后24-48 h, 肝脏正常组织结构消失, HMGB1蛋白自坏死的肝细胞内溢出, 形成大片黄染区, 布满整个视野。大鼠ALF肝组织中HMGB1蛋白48 h迁移率约达90%。重新定位和细胞质中HMGB1的积累是细胞外释放的必要步骤^[23]。细胞质中的HMGB1移位可能是导致肝脏炎性病变的发病基础。已有研究^[24,25]表明通过抑制HMGB1胞

同行评价

HMGB1被认为是无菌性炎症和感染性炎症反应中的重要介质. 可以联同其他炎症细胞因子, 通过诱导刺激各种炎症因子的释放并放大炎症反应. 与许多炎症性疾病有关. 本文研究HMGB1在ALF的意义, 有一定的新颖性.

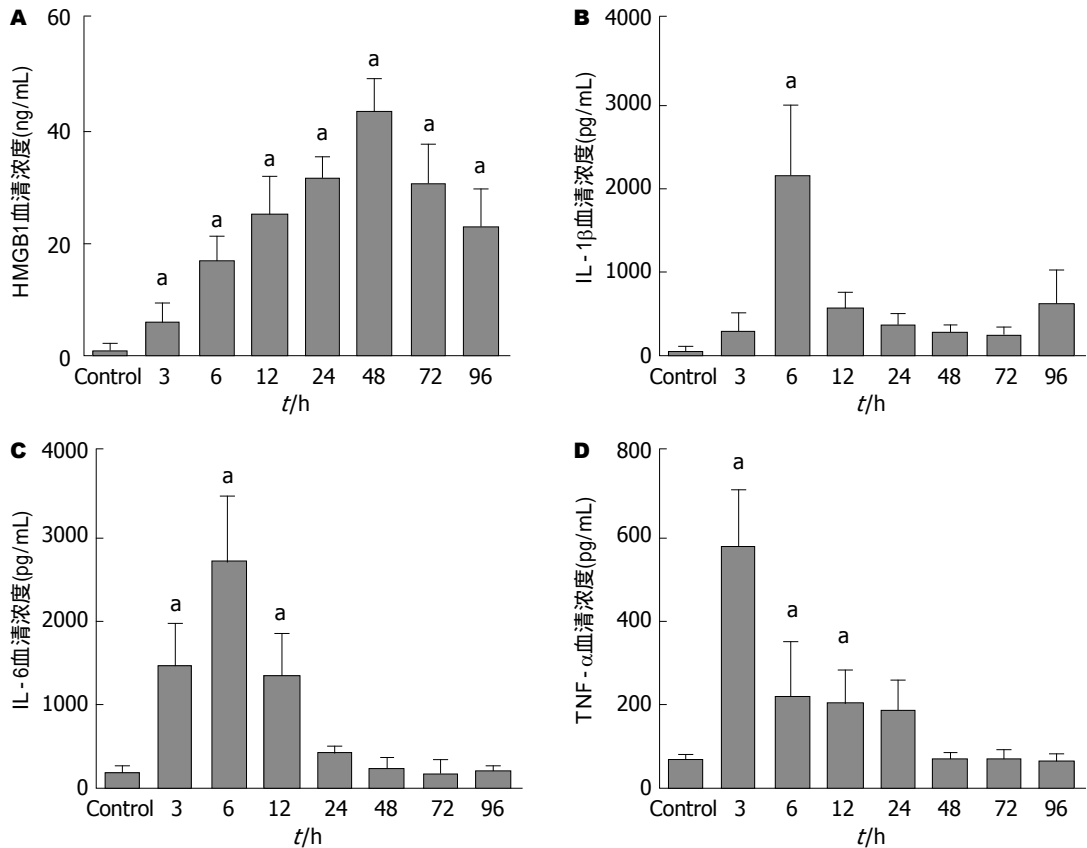


图 3 ALF大鼠血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、HMGB1水平的变化. A: 血清HMGB1水平的变化; B: 血清IL-1 β 水平的变化; C: 血清IL-6水平的变化; D: 血清TNF- α 水平的变化. ^a $P < 0.05$ vs 对照组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; ALF: 急性肝衰竭.

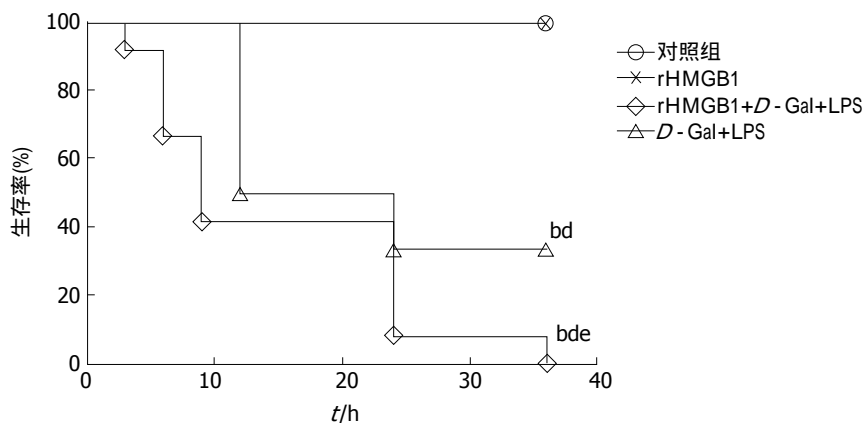


图 4 rHMGB1对ALF大鼠生存率的影响. ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.01$ vs rHMGB1; ^d $P < 0.05$ vs D-Gal+LPS. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; ALF: 急性肝衰竭; D-Gal: D-氨基半乳糖; LPS: 脂多糖.

浆移位和释放, 减轻肝脏炎症反应, 也反证了HMGB1移位ALF中的重要性. 在本实验中, ALF大鼠血清中HMGB1的浓度自3 h起较阴性对照组明显增高, 而肝组织中HMGB1 mRNA的表达差异起始于12 h, 提示ALF大鼠血清中的HMGB1可能部分来源于坏死的肝细胞被动释放.

3.4 HMGB1可以加速炎症反应过程, 促进ALF进展 在体内实验中, 900 mg/kg D-Gal和

100 μ g/kg LPS诱导的ALF大鼠死亡主要集中在12-24 h区间, 48 h后ALF模型动物肝功能渐渐恢复, 没有新动物死亡. 而HDL组, 大鼠在建模后2 h便出现对外界反应淡漠, 竖毛等ALF表现, 死亡开始的时间比DL组更早, 在相同时间点死亡率更高. HDL组的ALF模型大鼠存活率最低, 由此可见rHMGB1可能加快ALF的进展和加重病情, 甚至介导致死性损伤. 单独尾静脉注射rHMGB1组中36 h内无大

鼠死亡,这可能与实验中rHMGB1的剂量不能诱导实验动物致死性肝损伤,而在ALF大鼠模型中使用外源性rHMGB1可以促进原有的炎症反应过程。

3.5 HMGB1在大鼠ALF中作为晚期炎症因子而发挥作用 实时荧光定量PCR显示在肝组织中经典的早期炎症因子(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的mRNA表达3 h内迅速增加,达到高峰后,在12 h内下降至初始水平。而HMGB1 mRNA的表达逐渐增加并在24 h达到高峰。大鼠ALF肝组织中HMGB1 mRNA的表达较IL-1 β 等经典早期炎症因子晚(12 h vs 3 h),但HMGB1的高表达持续时间较IL-1 β 等持续时间更长(36 h vs 8 h)。血清ELISA也证明了在ALF模型的血清中HMGB1的浓度高峰出现较IL-1 β 出现晚(3 h vs 48 h),并且持续时间更长。文献报告LPS诱导的肝损伤主要通过刺激Kupffer细胞释放L-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子。TNF- α 诱导肝细胞损害在D-Gal/LPS所致大鼠ALF模型的早期发挥作用。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等作为早期炎症因子可以与HMGB1相互诱导,从而放大炎症反应。HMGB1释放到细胞外时是一种有效的晚期炎症递质,有较强的致炎活性,与多种细胞因子、血管黏附因子和促炎因子互相作用参与炎症反应^[26]。HMGB1可以促使蛋白激酶激活,刺激单核细胞产生IL-1 β 、IL-6、TNF- α ^[6]。血清中IL-1 β 等“早期炎症因子”在ALF模型建立后迅速升高并在3 h达到高峰,12 h内即恢复至正常水平,而HMGB1出现时间较晚,但持续时间更长,提示后期的肝损伤和下游因子HMGB1有关。因此HMGB1可能在大鼠ALF中作为晚期炎症因子而发挥作用。而在败血症中, HMGB1由巨噬细胞主动分泌,并且在疾病过程的晚期血清HMGB1升高^[6]。与此相反,缺血再灌注损伤^[27,28]、烧伤^[29]、创伤^[30]患者血浆中的HMGB1自损伤开始便升高,并且在24 h内达到峰值,可能是因为HMGB1是由急性受损的组织被动释放。

4 参考文献

- 1 Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-739 [PMID: 11003617 DOI: 10.1053/jhep.2000.17687]

- 2 丁义涛, 江春平. 急性肝功能衰竭现代治疗模式. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 649-653
- 3 宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3237-3243
- 4 Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008; 180: 2531-2537 [PMID: 18250463 DOI: 10.4049/jimmunol.180.4.2531]
- 5 Merenmies J, Pihlaskari R, Laitinen J, Wartiovaara J, Rauvala H. 30-kDa heparin-binding protein of brain (amphoterin) involved in neurite outgrowth. Amino acid sequence and localization in the filopodia of the advancing plasma membrane. *J Biol Chem* 1991; 266: 16722-16729 [PMID: 1885601]
- 6 Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-251 [PMID: 10398600 DOI: 10.1126/science.285.5425.248]
- 7 Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 152-153 [PMID: 11246012]
- 8 Barsness KA, Arcaroli J, Harken AH, Abraham E, Banerjee A, Reznikov L, McIntyre RC. Hemorrhage-induced acute lung injury is TLR-4 dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R592-R599 [PMID: 15072965 DOI: 10.1152/ajpregu.00412.2003]
- 9 Silva E, Arcaroli J, He Q, Svetkauskaite D, Coldren C, Nick JA, Poch K, Park JS, Banerjee A, Abraham E. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1829-1839 [PMID: 17581740 DOI: 10.1007/s00134-007-0748-2]
- 10 Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191-195 [PMID: 12110890 DOI: 10.1038/nature00858]
- 11 Chen R, Hou W, Zhang Q, Kang R, Fan XG, Tang D. Emerging role of high-mobility group box 1 (HMGB1) in liver diseases. *Mol Med* 2013; 19: 357-366 [PMID: 24306421 DOI: 10.2119/molmed.2013.00099]
- 12 Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Med* 2014; 20: 138-146 [PMID: 24531836 DOI: 10.2119/molmed.2013.00164]
- 13 Tsung A, Tohme S, Billiar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *J Intern Med* 2014; 276: 425-443 [PMID: 24935761 DOI: 10.1111/joim.12276]
- 14 Tang Y, Lv B, Wang H, Xiao X, Zuo X. PACAP inhibit the release and cytokine activity of HMGB1 and improve the survival during lethal endotoxemia. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1646-1651 [PMID: 18713653 DOI: 10.1016/j.intimp.2008.07.014]
- 15 杨智勇, 凌燕, 陶京, 周峰, 熊炯, 吴河水, 王春友. 延迟的丙酮酸乙酯治疗对重症急性胰腺炎大鼠胰外脏

- 器损伤的影响及其机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2638-2642
- 16 朱峰, 葛春林, 郭仁宣. 丙酮酸乙酯对急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1364-1369
- 17 葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖. 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 558-562
- 18 王艳, 唐智敏. 急性肝衰竭动物模型的研究进展. 试验动物学 2009; 26: 50-53
- 19 Yang HZ, Chen L, Tong JJ, Zhang HY, Pang F, Xu ZH, Xin SJ, Hu JH. [Orthogonal design based optimization of a mouse model of acute liver failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 464-466 [PMID: 24034850 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.06.018]
- 20 Oshima G, Shinoda M, Tanabe M, Ebinuma H, Nishiyama R, Takano K, Yamada S, Miyasho T, Masugi Y, Matsuda S, Suda K, Fukunaga K, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Hayashida T, Yamagishi Y, Obara H, Itano O, Takeuchi H, Kawachi S, Saito H, Hibi T, Maruyama I, Kitagawa Y. Increased plasma levels of high mobility group box 1 in patients with acute liver failure. *Eur Surg Res* 2012; 48: 154-162 [PMID: 22585050 DOI: 10.1159/000338363]
- 21 Zhou RR, Liu HB, Peng JP, Huang Y, Li N, Xiao MF, Wang H, Fan XG. High mobility group box chromosomal protein 1 in acute-on-chronic liver failure patients and mice with ConA-induced acute liver injury. *Exp Mol Pathol* 2012; 93: 213-219 [PMID: 22609241 DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.05.006]
- 22 Zhou RR, Zhao SS, Zou MX, Zhang P, Zhang BX, Dai XH, Li N, Liu HB, Wang H, Fan XG. HMGB1 cytoplasmic translocation in patients with acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 21 [PMID: 21406085 DOI: 10.1186/1471-230X-11-21]
- 23 Zhang F, He Y, Duan Z. Changes of high mobility group box 1 in serum of pig acute hepatic failure model and significance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 52-55 [PMID: 18278457 DOI: 10.1007/s11596-008-0113-x]
- 24 雷延昌, 梁青, 罗盼, 肖影群. 骨髓间充质干细胞分泌因子抑制急性肝衰竭肝细胞HMGB1的胞浆移位. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2009-2015
- 25 Xu W, Lu Y, Yao J, Li Z, Chen Z, Wang G, Jing H, Zhang X, Li M, Peng J, Tian X. Novel role of resveratrol: suppression of high-mobility group protein box 1 nucleocytoplasmic translocation by the upregulation of sirtuin 1 in sepsis-induced liver injury. *Shock* 2014; 42: 440-447 [PMID: 25004063 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000225]
- 26 Naglova H, Bucova M. HMGB1 and its physiological and pathological roles. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 163-171 [PMID: 22428766]
- 27 Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA, Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med* 2005; 201: 1135-1143 [PMID: 15795240 DOI: 10.1084/jem.20042614]
- 28 Liu A, Dirsch O, Fang H, Dong W, Jin H, Huang H, Sun J, Dahmen U. HMGB1 translocation and expression is caused by warm ischemia reperfusion injury, but not by partial hepatectomy in rats. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 502-508 [PMID: 21640719 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.05.005]
- 29 Chen XL, Sun L, Guo F, Wang F, Liu S, Liang X, Wang RS, Wang YJ, Sun YX. High-mobility group box-1 induces proinflammatory cytokines production of Kupffer cells through TLRs-dependent signaling pathway after burn injury. *PLoS One* 2012; 7: e50668 [PMID: 23209806 DOI: 10.1371/journal.pone.0050668]
- 30 Ombrellino M, Wang H, Ajemian MS, Talhouk A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. Increased serum concentrations of high-mobility-group protein 1 in haemorrhagic shock. *Lancet* 1999; 354: 1446-1447 [PMID: 10543678 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02658-6]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华, 河北省中医院外科 河北省石家庄市 050011

兴伟, 主治医师, 主要从事临床外科的治疗与研究。

作者贡献分布: 兴伟负责论文研究的设计和论文写作、资料收集、实验研究等; 宋巍、徐志峰及宋易华负责文章的审核、校对等。

通讯作者: 宋易华, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市中山路389号, 河北省中医院外科。xingwei2983@126.com
电话: 0311-69095162

收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-01-22

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells

Wei Xing, Wei Song, Zhi-Feng Xu, Yi-Hua Song

Wei Xing, Wei Song, Zhi-Feng Xu, Yi-Hua Song, Department of Surgery, Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Yi-Hua Song, Chief Physician, Department of Surgery, Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, 389 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. xingwei2983@126.com

Received: 2014-12-26 Revised: 2015-01-22

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of lupeol on the growth and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells and explore the mechanism involved.

METHODS: After SMMC-7721 cells were treated by different concentrations of lupeol (0, 2, 5, 10, 20 $\mu\text{g/mL}$) for different durations (24,

36 or 48 h), cell proliferation was determined by MTT assay. The SMMC-7721 cells were also tested by flow cytometry after treatment with different concentrations of lupeol for 48 h. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein (Bax) in SMMC-7721 cells was tested by Western blot. Xenograft tumors of SMMC-7721 grown in nude mice were tested by immunohistochemistry to assess the microvessel density (MVD) and the effect of lupeol on angiogenesis.

RESULTS: Compared with the control group, the proliferation of SMMC-7721 cells was inhibited by lupeol in a time and concentration dependent manner. The cell cycle of SMMC-7721 cells was blocked at G_0/G_1 by lupeol. Lupeol also resulted in apoptosis. Lupeol up-regulated the expression of PCNA and Bcl-2, down-regulated the expression of Bax ($P < 0.05$), and decreased MVD ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Lupeol can inhibit SMMC-7721 cell proliferation and induce cell apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic carcinoma; SMMC-7721; Cell proliferation; Apoptosis; Lupeol

Xing W, Song W, Xu ZF, Song YH. Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1411-1419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1411.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1411>

背景资料

羽扇豆醇是一种常见于植物中的天然三萜类物质, 具有生物活性, 可以阻滞细胞周期进程, 从而起到抗癌作用。有研究发现其可以阻滞小鼠皮肤癌模型中p53基因和循环B基因, 同时还有实验证明该物质具有促进细胞凋亡的作用。

同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

研究前沿

目前认为羽扇豆醇可能是通过抑制肿瘤细胞的拓扑异构酶来抑制肿瘤细胞生长及增殖的。

摘要

目的: 讨论羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖及促进其凋亡作用机制。

方法: 使用不同浓度(0、2、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$)的羽扇豆醇在不同处理时间(24、36、48 h)下, 处理SMMC-7721细胞株后, 通过MTT法检测SMMC-7721细胞增殖情况; 对使用不同浓度的羽扇豆醇处理48 h后的SMMC-7721细胞, 利用流式细胞仪检测SMMC-7721细胞的细胞周期以及细胞凋亡情况, 还使用Western blot检测细胞增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因及Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)蛋白的表达情况, 最后我们通过免疫组织化学的方式检测在裸鼠体内接种的SMMC-7721细胞瘤体的微血管密度(microvessel density, MVD)值, 检测羽扇豆醇对抑制肿瘤血管生成的作用。

结果: 相较于对照组, 通过不同浓度的羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞增殖水平均受到不同程度的抑制, 而且既显示出量效关系又显示出时效关系; 受到羽扇豆醇体外诱导处理后的SMMC-7721细胞能够使 G_0/G_1 期受到阻滞, 甚至出现凋亡现象, SMMC-7721细胞的PCNA和Bcl-2蛋白表达情况下调, Bax蛋白的表达情况上调($P<0.05$)。肿瘤瘤体MVD值下降($P<0.01$)。

结论: SMMC-7721细胞的增殖会因为羽扇豆醇的处理而受到抑制, 并且还会因为羽扇豆醇的处理而出现凋亡。羽扇豆醇还可以抑制肿瘤瘤体血管生成。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; SMMC-7721; 细胞增殖; 细胞凋亡; 羽扇豆醇

核心提示: 羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖具有抑制作用并能诱导该细胞凋亡。本研究主要为研究羽扇豆醇对肿瘤细胞的抑制作用提供了思路, 我们的研究未见文献报道。

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华. 羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1411-1419 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1411.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1411>

0 引言

肝癌是一种恶性程度高, 死亡率高的疾病, 由于其发病较为隐匿^[1,2], 所以手术切除率较低, 而肝癌多对传统化疗和放疗耐受, 所以其治疗一直是临床研究的热点^[3,4]。羽扇豆醇是一种存在于水果蔬菜中的三萜类物质, 被我国传统医学应用多年。以往的研究^[5,6]已经证明其有抗炎、抗风湿的作用, 不仅如此他还被证实有原则性抑制人DNA拓扑异构酶II的作用。本文旨在研究羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖及促进其凋亡作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞株选用中国科学院上海细胞生物研究所的SMMC-7721, 使用培养基为用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基并加入终浓度为1 mmol/L的氨基胍, 以抑制血清中的氨基氧化酶。RPMI 1640购自美国Gibco公司; 噻唑蓝(MTT)、胰蛋白酶(trypsin)、羽扇豆醇采用上海源叶生物公司产品; 细胞周期检测试剂盒选用Thermo公司产品; B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因抗体, Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体和细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)抗体(美国Santa Cruz公司); 二甲基亚砜(DMSO)选用天津市化学试剂厂产品。

1.2 方法

1.2.1 检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用: 检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用使用MTT法检测。取对数生长期的SMMC-7721细胞, 使用完全培养基调整为终浓度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 的细胞悬液, 在96孔板中孵育, 每孔100 μL 。在细胞培养箱培养24 h后, 向各孔中加入羽扇豆醇, 并调整各孔羽扇豆醇终浓度分别为2、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$, 阴性对照组则仅加入完全培养基。每个实验组及阴性对照组均设5复孔, 加入羽扇豆醇或培养基后各孔细胞在细胞培养箱细胞培养, 分别培养24、36、48 h。在实验结束前4 h每孔均加入MTT(5 mg/mL)10 μL , 再继续培养4 h。然后弃去培养液, 各孔加入150 μL 二甲基亚砜(DMSO), 充分震荡15 min, 使用酶标仪490 nm(参考波长620 nm)每孔光密度(OD)值进行测定, 并计算羽扇豆醇对每组细胞细胞的抑制

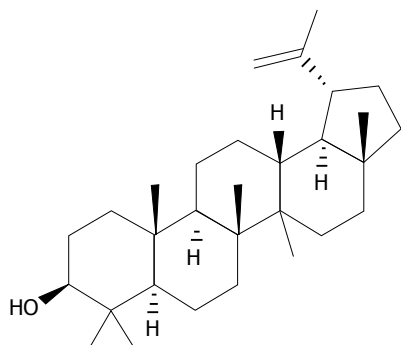


图1 羽扇豆醇的化学结构式。

率. 抑制率(%) = (1-实验组OD值/对照组OD值) × 100%.

1.2.2 细胞周期分布情况及凋亡率的检测: 对SMMC-7721细胞用不同浓度(2、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$)的羽扇豆醇共同培养48 h后, 收集细胞, 调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 的细胞悬液, 离心(1000 r/min × 5 min). 弃去上清液, 用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞2次, 使用4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的70%乙醇1.5 mL重悬细胞, 调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 的悬液待检. 细胞悬液在4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜后检测. 加入0.5 mL浓度50 mg/L为碘化吡啶(PI)染液, 闭光条件下染色30 min, 然后用流式细胞仪检测. 实验重复进行3次. 根据得到的DNA组方图内各时相细胞分布情况, 计数处于各细胞周期的细胞所占百分比, 计算细胞凋亡率.

1.2.3 Western blot: 使用被不同浓度(2、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$)的羽扇豆醇处理48 h后的SMMC-7721细胞. 首先将细胞裂解30 min后, 在4 $^{\circ}\text{C}$ 、12000 g离心10 min, 提取上层清液中的细胞蛋白. 然后采用Lowry法定量测定蛋白浓度. 再配制10%的分离胶和5%的浓缩胶, 上样, 每孔加入50 μg 待检蛋白. 在95 $^{\circ}\text{C}$ 条件下使蛋白变性10 min. 然后在12%聚丙烯酰胺-SDS凝胶电泳适当时间后, 蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 使用5%脱脂奶粉封闭. 然后加入一抗、二抗, 分别在室温条件下孵育抗体2 h, 加入抗体后分别采用TBST缓冲液洗涤5次, 每次洗涤时间为10 min. 再检测硝酸纤维素膜上的抗原抗体复合物结合区带, 将样品放入暗盒中压片. 最后显影、定影、拍照. 该实验在相同实验条件下重复3次.

1.2.4 微血管密度(microvessel density, MVD)检测: 将处于对数生长期的SMMC-7721细胞

用含有10%小牛血清的RPMI 1640培养基调整细胞浓度至 $1 \times 10^7/\text{mL}$ 后, 将0.2 mL细胞悬液接种于裸鼠左侧腋窝皮下. 将小鼠随机分为对照组、20、40和80 ng/g组. 每组小鼠从接种细胞悬液后第3天起每天接种相应药物共30 d. 对照组小鼠接种生理盐水1 mL, 实验组各组小鼠分别依据体质量接种相应计量的羽扇豆醇, 在停药1 wk后对小鼠脱颈处死并取出瘤块. 然后用甲醛固定瘤块, 切位3 μm 切片, 石蜡脱水, 修复抗原, 在使用3%双氧水孵育10 min后, 加入兔抗人VIII因子抗体1:150液, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 再加入二抗, 室温孵育40 min, DAB显色3-5 min. 最后在显微镜低倍视野下选取癌巢间质血管丰富的视野, 在200倍视野下计数染为棕色的细胞及细胞从认为是血管, 计数操作由4人完成, 取4人计数平均值为所得MVD值.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析和处理数据. 所有数据结果以mean \pm SD表示, 实验组所得数据均数与对照组所得数据均数用LSD-*t*检验比较. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MTT法检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用 我们使用的羽扇豆醇分子结构式如图1所示. 实验结果具体数据如表1. 结果表明肝癌细胞SMMC-7721在受到不同浓度的羽扇豆醇作用不同时间后, 其生长及增殖受到明显的抑制, 通过分析我们可以发现, 羽扇豆醇对于肝癌细胞的抑制作用同时存在着时间依赖关系和剂量依赖关系. SMMC-7721细胞在受到2、5、10及20 $\mu\text{g/mL}$ 的羽扇豆醇处理24、48、72 h后分别与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 SMMC-7721在受到羽扇豆醇后细胞周期分布和细胞凋亡的情况 我们采用流式细胞仪检测在受到羽扇豆醇作用后细胞周期分布情况和细胞凋亡情况的变化. 具体实验数据如表2, 具体流式细胞分析图像如图2. 通过表2我们可以发现, 在受到不同浓度的羽扇豆醇作用48 h以后, SMMC-7721细胞处于 G_0/G_1 期细胞数量明显增多($P < 0.01$), 而处于 G_2/M 和S期细胞数量明显减少($P < 0.05$), 细胞凋亡率明显增加($P < 0.01$).

□ 相关报道

羽扇豆醇起促凋亡机制主要可以被归纳为以下几个方面: (1)羽扇豆醇可以抑制核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)的活性, 导致NF- κB 依赖的抗凋亡蛋白比如B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-xl, Bcl-2、X连锁的凋亡抑制因子(X linked inhibitor of apoptosis protein)等下调; (2)羽扇豆醇可以导致Fas诱导的相关死亡结构域(fas associated death domain)如白介素-1转换酶抑制蛋白, 从而导致细胞的凋亡; (3)下调凋亡抑制基因存活素(Survivin)、人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase), 髓细胞白血病基因-1(myeloid cell leukemia-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)基因的表; (4)他还可导致线粒体的呼吸功能下降和下调跨膜电位; 除了上述的4种研究较多的机制以外还有人认为其起到诱导细胞凋亡的机制还可能与其对PI3K/Akt活性的抑制相关.

创新视点

羽扇豆醇在体外条件下对SMMC-7721细胞增殖具有较强的抑制作用。他可以抑制癌细胞进入S期从而使细胞周期停留在G₀/G₁期,这可能与 其能下调细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen)蛋白的表达,增大Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein)/Bcl-2比值等作用相关。但是其具体作用机制仍有待进一步研究。

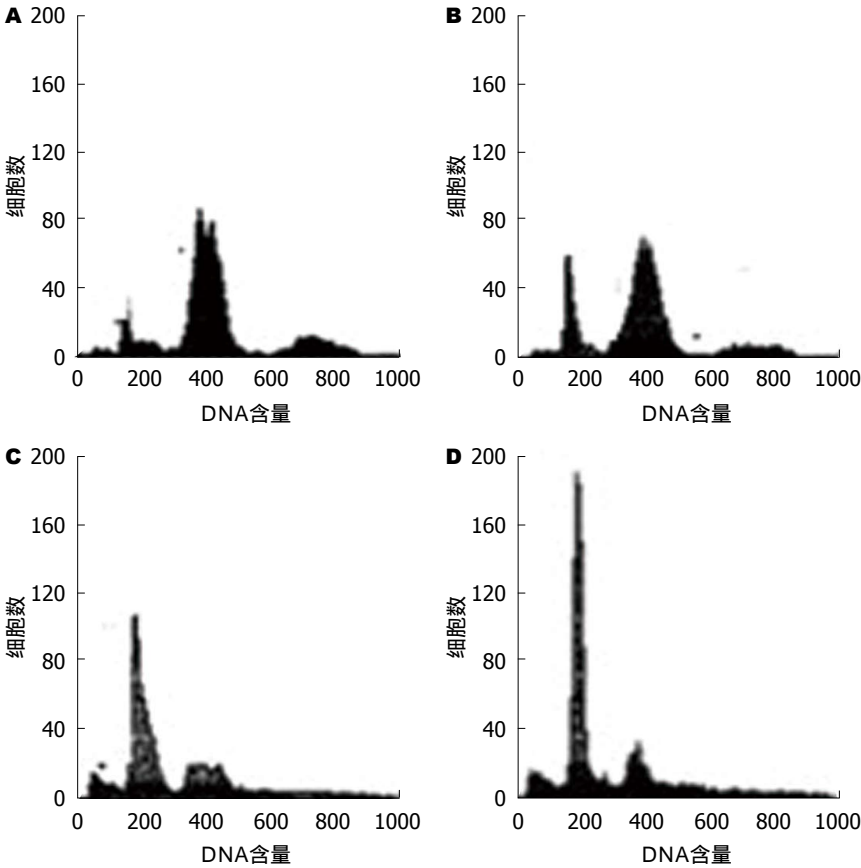


图 2 各组细胞利用流式细胞分析检测细胞周期及凋亡的情况。A: 阴性对照组; B: 2 μg/mL组; C: 5 μg/mL组; D: 10 μg/mL组; E: 20 μg/mL组。

表 1 不同浓度羽扇豆醇对SMMC-7721细胞株作用不同时间后的抑制率 (%)

羽扇豆醇(μg/mL)	24 h抑制率	48 h抑制率	72 h抑制率
0(阴性对照)	0.0	0.0	0.0
2	15.2 ^b	19.2 ^b	25.3 ^b
5	25.1 ^{bc}	32.4 ^{bc}	37.7 ^{bc}
10	35.5 ^{bde}	40.9 ^{bde}	50.1 ^{bde}
20	52.5 ^{bdfg}	59.1 ^{bdfg}	67.1 ^{bdfg}

^b*P*<0.01 vs 阴性对照组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 2 μg/mL组; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs 5 μg/mL组, ^g*P*<0.05 vs 10 μg/mL组。

2.3 在受到羽扇豆醇处理后SMMC-7721细胞Bcl-2及Bax、PCNA蛋白表达情况 为检测SMMC-7721细胞在受到羽扇豆醇处理后PCNA、Bax及Bcl-2蛋白表达变化情况,我们将接受不同浓度的羽扇豆醇(2、5、10、20 μg/mL)处理48 h后SMMC-7721细胞用免疫印迹方法进行检查(β-actin为内参)。检查结果如图3。我们可以发现随着处理的羽扇豆醇浓度的增高, SMMC-7721细胞所表达的PCNA蛋白量明显下降, 呈现出较为明显的浓度依赖性。

同时我们可以发现Bcl-2蛋白也和PCNA蛋白存在着类似的情况。与之相反的是Bax蛋白的情况却明显不同。随着羽扇豆醇浓度的逐渐升高, Bax蛋白的表达量也呈现出逐渐增高的趋势, 也呈出浓度依赖性。所以我们可以发现随着接受的羽扇豆醇浓度逐渐升高, SMMC-7721细胞所表达的Bax蛋白和Bcl-2蛋白Bax/Bcl-2的比例逐渐增高。

2.4 在受到羽扇豆醇处理后SMMC-7721细胞瘤体MVD值 为检测小鼠体内瘤体在小鼠

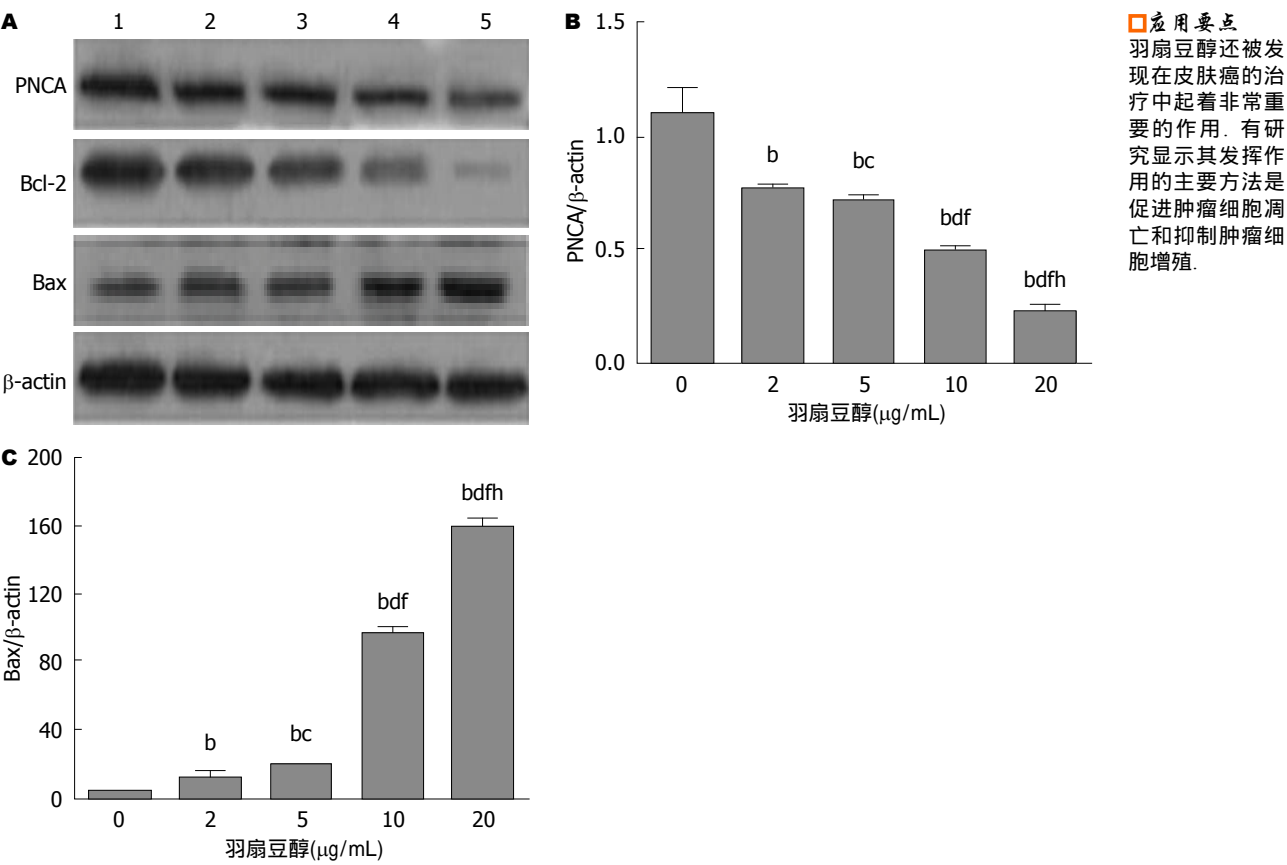


图 3 Western blot检测受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞Bcl-2及Bax、PCNA蛋白表达情况。A: Western blot条带; 从左至右羽扇豆醇浓度依次增高, 具体剂量分别为: 1: 0 μg/mL(阴性对照组); 2: 2 μg/mL; 3: 5 μg/mL; 4: 10 μg/mL; 5: 20 μg/mL; B: 受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞PCNA蛋白的表达量; C: 受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞Bax蛋白的表达量。 ^b*P*<0.01 vs 阴性对照组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 2 μg/mL组; ^e*P*<0.01 vs 5 μg/mL组; ^f*P*<0.01 vs 10 μg/mL组。Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因; Bax: Bcl-2相关X蛋白; PCNA: 细胞增殖核抗原。

表 2 SMMC-7721在受到羽扇豆醇后细胞周期分布和细胞凋亡的情况 (mean ± SD, %)

羽扇豆醇(μg/mL)	G ₀ /G ₁ 期	S期	G ₂ /M期	凋亡率
0(阴性对照)	63.8 ± 2.8	20.9 ± 3.8	15.3 ± 2.1	2.8 ± 1.3
2	69.1 ± 2.1	16.8 ± 2.4 ^b	14.1 ± 1.8	9.5 ± 1.1 ^b
5	76.4 ± 3.1	13.2 ± 1.4 ^{bc}	10.4 ± 0.9 ^{ad}	22.4 ± 1.9 ^{bd}
10	80.2 ± 1.9	11.0 ± 3.0 ^{bde}	8.8 ± 1.7 ^{bde}	37.5 ± 2.1 ^{bde}
20	85.3 ± 2.2	8.6 ± 2.3 ^{bdfg}	6.1 ± 2.0 ^{bdfg}	48.2 ± 1.7 ^{bdfg}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 阴性对照组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 2 μg/mL组; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs 5 μg/mL组; ^g*P*<0.05 vs 10 μg/mL组。

接受不同剂量羽扇豆醇处理后MVD值变化情况, 我们将接受不同剂量的羽扇豆醇处理后小鼠的瘤体通过免疫组织化学方法处理, 检测其瘤体内血管增殖情况, 检查结果如图4。我们发现随着处理的羽扇豆醇剂量增加, 瘤体内MVD值逐渐降低, 呈现出剂量依赖

关系。

3 讨论
肝癌是一种严重危害人类健康的疾病^[7]。目前, 通过手术治疗及通过介入化疗是临床用于治疗肝癌最主要的方法^[8]。不幸的是肝癌由

名词解释

肿瘤的发生: 目前认为肿瘤的发生是多因素共同作用的结果, 其发生是多基因在长时间共同作用的结果. 肿瘤细胞中多种癌基因及原癌基因被激活, 表达其编码的相应蛋白质, 并影响其分化作用抑制其凋亡作用. 肿瘤细胞表现出凋亡失衡的特点, 最后导致了肿瘤的发生.

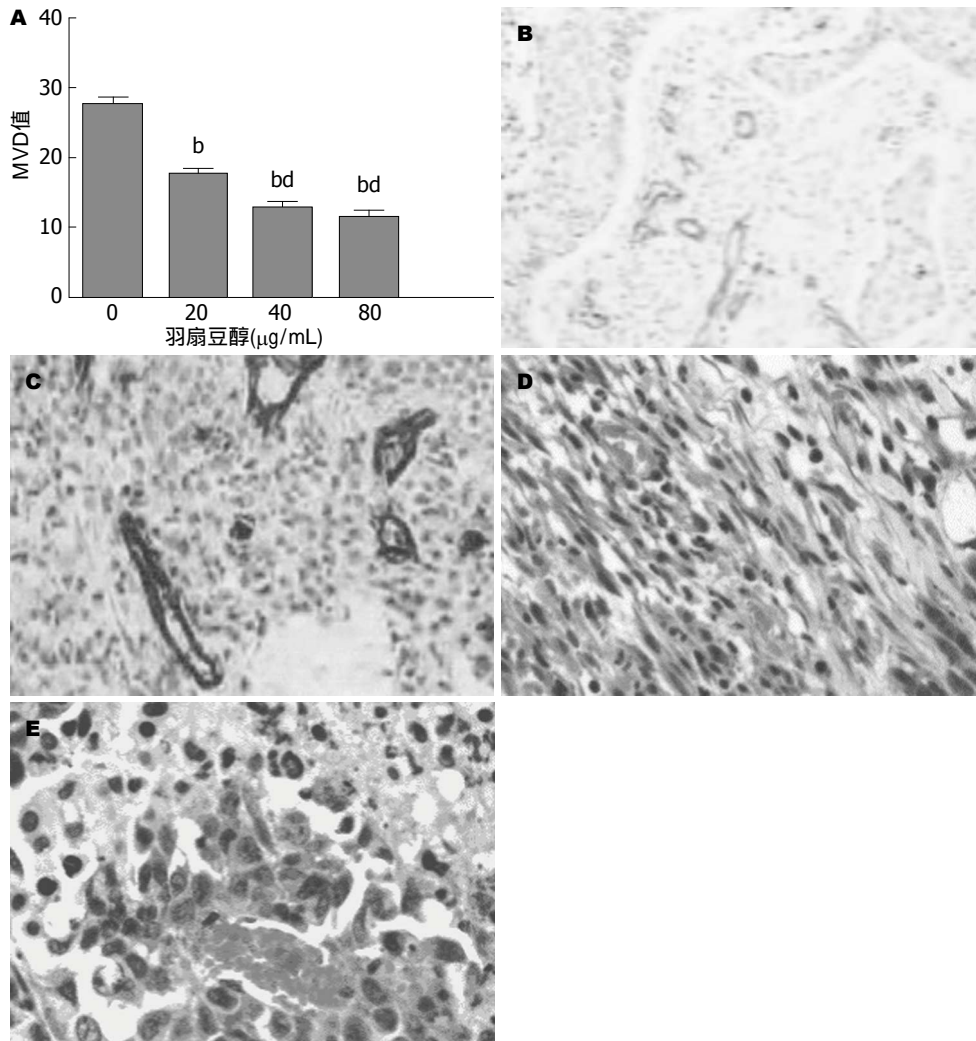


图 4 免疫组织化学检测不同剂量羽扇豆醇处理后小鼠体内瘤体MVD值. A: 不同剂量羽扇豆醇处理后小鼠体内瘤体MVD值; B: 阴性对照组中瘤组织染色后图像($\times 100$); C: 20 ng/g组中瘤组织染色后图像($\times 100$); D: 40 ng/g组中瘤组织染色后图像($\times 100$); E: 80 ng/g组中瘤组织染色后图像($\times 100$). ^b $P < 0.01$ vs 阴性对照组; ^d $P < 0.01$ vs 20 ng/g组. MVD: 微血管密度.

于其生长速度较快, 发病初期较为隐匿的特性, 使得大部分患者在发现时已经处于完全, 难以通过手术治疗完全切除病灶. 所以化疗对于肿瘤患者显得意义重大, 但是由于如今化疗药物不良反应较大而患者一般情况较差难以承受化疗带来的严重不良反应, 所以找到一种新型的、不良反应较小的化疗药物显得意义重大.

目前认为肿瘤的发生是多因素共同作用的结果, 其发生是多基因在长时间共同作用的结果^[9,10]. 肿瘤细胞中多种原癌基因及癌基因被激活, 表达其编码的相应蛋白质, 并影响其分化作用抑制其凋亡作用^[11,12]. 肿瘤细胞表现出凋亡失衡的特点, 最后导致了肿瘤的发生^[13]. 目前肿瘤治疗主要是瞄准选择性地诱导肿瘤细胞凋亡而又不损伤正常组织细

胞, 而最新的研究^[14]证明了将细胞死亡和细胞应激有机地结合起来可以引起肿瘤细胞的大量凋亡, 达到这一目的. 而现在肿瘤相关药物研究, 虽然选择的最初的靶点不一样, 但是最终途径都是通过诱导启动肿瘤细胞的凋亡程序.

羽扇豆醇是一种常见于植物中的天然三萜类物质, 具有生物活性, 可以阻滞细胞周期进程, 从而起到抗癌作用, 有研究发现其可以阻滞小鼠皮肤癌模型中 $p53$ 基因和循环 B 基因, 同时还有实验证明该物质具有促进细胞凋亡的作用.

在我们的研究设计中, 肝癌细胞SMMC-7721使用的不同浓度的羽扇豆醇进行处理, 并且处理的时间还进行了区分, 最后通过MTT法检测发现了肿瘤细胞对于羽扇豆醇反应明

显, 出现了生长增殖受到抑制的情况, 并且呈现出明显的时间依赖性和剂量依赖性, 具体如表1.

我们发现羽扇豆醇主要是通过阻滞肿瘤细胞的细胞周期进程来实现抑制肿瘤细胞生长和增殖的. 肿瘤细胞是一类细胞周期进程紊乱的细胞, 正常组织细胞的细胞周期都是按照G₁-S-G₂-M有序的进行的, 尤其是G₁期, 他的长短是决定整个细胞周期的最关键因素. 恶性肿瘤细胞由于其细胞周期调控出现障碍, 出现了S期细胞异常增加, 从而出现了增殖异常的情况^[15,16]. 目前的抗肿瘤药物大多是通过作用于某一个细胞周期的某种或某个靶点, 从而导致肿瘤细胞出现凋亡, 达到抑制其生长增殖的目的. 我们在实验中发现, 相对于阴性对照组, 经过羽扇豆醇处理后的肿瘤细胞处于S期的细胞所占比重明显减少. 并且还显示出随着羽扇豆醇药物浓度增加, 这一比例下降幅度随之增长的现象. 这充分地说明羽扇豆醇对于肿瘤细胞的细胞周期进程有着很大的影响, 他可以使S期细胞明显减少, 而相应的使G₀/G₁期细胞显著增多. 这说明羽扇豆醇可以有效地抑制肿瘤细胞有丝分裂信号, 而使肿瘤细胞无法进入S期进行DNA复制^[17], 实现了诱导细胞凋亡的作用.

PCNA蛋白是一种细胞在增殖时才表达的核内蛋白. 他的表达情况已经被广泛用于评估细胞增殖状态^[18]. 最近的研究^[19-23]发现, 在多种肿瘤组织中PCNA高表达均预示着患者的转归不良. 我们在研究中发现, 随着受到羽扇豆醇处理浓度的升高, 在受到处理48 h的时候, 我们检测肿瘤细胞中的PCNA的蛋白表达量出现了较为明显的下降趋势, 并且还呈现出明显的剂量依赖性. 这表明羽扇豆醇极有可能是通过抑制肿瘤细胞中PCNA蛋白的表达来阻止肿瘤细胞的有丝分裂信号的, 从而达到阻滞肿瘤细胞细胞周期进程, 使之大量停留在G₀/G₁期. 同时我们还发现受到羽扇豆醇处理后的肿瘤细胞, 细胞凋亡率明显升高. 细胞凋亡是指在基因调控下出现的细胞自动死亡的现象. 它具有程序性、主动性, 是一种正常组织细胞固有的生物学过程^[24]. 肿瘤细胞正是由于凋亡调控出现了异常, 才导致其出现了无序增殖的情况. 在细胞凋亡过程中, 线粒体的作用显得尤为重要^[25]. Bcl-2正是一种在

细胞的线粒体外膜上存在的原癌基因, 同时他还存在与细胞核和内质网上. 他发挥抗凋亡作用主要是靠抑制细胞色素C的表达, 而细胞色素C正是一种具有促进细胞凋亡的物质. 不仅如此, Bcl-2还能引起细胞核谷胱甘肽的积聚达到保护细胞的功能. 他的过度表达会引起细胞核核内氧化还原平衡改变, 降低了Caspase这种在细胞凋亡过程中起到关键作用基因的活性.

作为Bcl-2基因家族中的重要组成部分, Bax常以与Bcl-2形成二聚体的形式存在, 也在细胞凋亡的调节中扮演着关节角色. 与Bcl-2所起的作用不同, Bax主要起着促进细胞凋亡的作用^[26,27]. 定位于胞浆中的Bax存在方式有两种, 一种是如上文所说的与Bcl-2形成二聚体; 第二种方式是自身形成二聚体存在. 当细胞内的Bax增多, 胞浆中的Bax-Bax二聚体增加, 细胞凋亡的趋势更为显著. 反之, 则胞浆中的Bax-Bcl-2二聚体增多, 细胞的凋亡趋势则减弱. 因此胞浆中的Bax和Bcl-2比值对于细胞凋亡与否有着重要的提示作用. 我们在研究中发现, SMMC-7721细胞在接受不同浓度的羽扇豆醇作用48 h后, 肿瘤细胞中Bcl-2的表达出现下降而同时Bax表达则出现增高, 并且两者变化程度还随着羽扇豆醇浓度增加而显得更为明显, 从而导致了Bax/Bcl-2比值的逐渐增高(图3). 这提示羽扇豆醇在体外条件下抑制肿瘤细胞增殖的途径除了通过下调PCNA蛋白, 导致肿瘤细胞细胞周期进程出现变化, 大量细胞阻滞于G₀/G₁期以外, 还可以通过上调Bax表达, 下调Bcl-2表达, 导致Bax/Bcl-2比值增加, 来促进肿瘤细胞凋亡. 通过这两条通路共同作用来导致肿瘤细胞凋亡.

肿瘤生长与其促进血管增殖相关, 所以我们进行了MVD值检测, 发现随着处理羽扇豆醇剂量的增加, 瘤体内小血管数量减少, MVD值降低, 提示羽扇豆醇抑制肿瘤生长的作用可能与羽扇豆醇抑制瘤体内血管生长, 降低瘤体内养料供应有关.

我们发现羽扇豆醇即通过调节肿瘤细胞细胞周期进程, 抑制肿瘤细胞分裂, 阻止其增殖, 还通过促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞生存. 这两个方法是羽扇豆醇抑制肿瘤的主要机制. 同时, 羽扇豆醇还有抑制肿瘤血管增生的作用, 从而抑制瘤体养料供应, 影响肿瘤生

□ 同行评价
本研究采用分子生物学技术体外观察羽扇豆醇对肝细胞癌增殖作用及其分子机制, 为研发新的抗肝细胞癌药物提供了一定的理论基础.

长. 但是羽扇豆醇抑制肿瘤细胞生长增殖的这两个办法的具体分子学机制以及是否还存在其他机制, 还有待于我们的进一步研究.

4 参考文献

- Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, Ghosh AC. Advances in cancer therapy with plant based natural products. *Curr Med Chem* 2001; 8: 1467-1486 [PMID: 11562277]
- Bharti AC, Donato N, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells. *J Immunol* 2003; 171: 3863-3871 [PMID: 14500688 DOI: 10.4049/jimmunol.171.7.3863]
- Molnár J, Gyémánt N, Tanaka M, Hohmann J, Bergmann-Leitner E, Molnár P, Deli J, Didiziapetris R, Ferreira MJ. Inhibition of multidrug resistance of cancer cells by natural diterpenes, triterpenes and carotenoids. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 287-311 [PMID: 16454745 DOI: 10.2174/138161206775201893]
- Pisco L, Kordian M, Peseke K, Feist H, Michalik D, Estrada E, Carvalho J, Hamilton G, Rando D, Quincoces J. Synthesis of compounds with antiproliferative activity as analogues of prenylated natural products existing in Brazilian propolis. *Eur J Med Chem* 2006; 41: 401-407 [PMID: 16443308 DOI: 10.1016/j.ejmech.2005.10.020]
- Shirataki Y, Kawase M, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, Tanaka T, Sohara Y, Schelz Z, Molnar J, Motohashi N. Bioactivities of anastasia black (Russian sweet pepper). *Anticancer Res* 2005; 25: 1991-1999 [PMID: 16158935]
- Jackson KM, DeLeon M, Verret CR, Harris WB. Dibenzoylmethane induces cell cycle deregulation in human prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2002; 178: 161-165 [PMID: 11867200 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00844-8]
- Baráth Z, Radics R, Spengler G, Ocsosvzki I, Kawase M, Motohashi N, Shirataki Y, Shah A, Molnár J. Multidrug resistance reversal by 3-formylchromones in human colon cancer and human mdr1 gene-transfected mouse lymphoma cells. *In Vivo* 2006; 20: 645-649 [PMID: 17091772]
- Nakano K, Nakayachi T, Yasumoto E, Morshed SR, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Sugiyama K, Amano O, Kawase M, Sakagami H. Induction of apoptosis by beta-diketones in human tumor cells. *Anticancer Res* 2004; 24: 711-717 [PMID: 15161016]
- Kawase M, Tanaka T, Kan H, Tani S, Nakashima H, Sakagami H. Biological activity of 3-formylchromones and related compounds. *In Vivo* 2007; 21: 829-834 [PMID: 18019419]
- Tanaka T, Kawase M, Tani S. Urease inhibitory activity of simple alpha,beta-unsaturated ketones. *Life Sci* 2003; 73: 2985-2990 [PMID: 14519447 DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00708-2]
- Xie SQ, Li Q, Zhang YH, Wang JH, Mei ZH, Zhao J, Wang CJ. NPC-16, a novel naphthalimide-polyamine conjugate, induced apoptosis and autophagy in human hepatoma HepG2 cells and Bel-7402 cells. *Apoptosis* 2011; 16: 27-34 [PMID: 20809291 DOI: 10.1007/s10495-010-0537-1]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 胡静, 王洪武. 死亡受体介导的凋亡与肿瘤化疗. *国际免疫学杂志* 2010; 33: 225-228
- 李江滨, 何冬梅, 赖银璇, 侯敢, 刘勇军. 翡翠貽贝多糖抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖的研究实验. *中国现代药物应用* 2011; 5: 17-18
- Jacks T, Weinberg RA. Cell-cycle control and its watchman. *Nature* 1996; 381: 643-644 [PMID: 8649505 DOI: 10.1038/381643a0]
- Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. *Aging (Albany NY)* 2011; 3: 716-732 [PMID: 21869457]
- Zhao CH, Chen XC, Jin JS, Zhu YG, Shi GB, Zeng YQ, Li YK, Peng X. [Effect of ginsenoside Rg1 on expression of p21, cyclin E and CDK2 in the process of cell senescence]. *Yaoxue Xuebao* 2004; 39: 673-676 [PMID: 15606011]
- De Marzo AM, Marchi VL, Yang ES, Veeraswamy R, Lin X, Nelson WG. Abnormal regulation of DNA methyltransferase expression during colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 1999; 59: 3855-3860 [PMID: 10463569]
- Belessi CJ, Parasi AS, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Legakis NC, Peros GT, Androulakis GA. Prognostic impact of DNA ploidy pattern, S-phase fraction (SPF), and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in patients with primary gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 2003; 82: 247-255 [PMID: 12672009 DOI: 10.1002/jso.10227]
- Cappello F, Palma A, Martorana A, Rappa F, Cabibi D, Barresi E, Melloni D, Farina F, Aragona F. Biological aggressiveness evaluation in prostate carcinomas: immunohistochemical analysis of PCNA and p53 in a series of Gleason 6 (3+3) adenocarcinomas. *Eur J Histochem* 2003; 47: 129-132 [PMID: 12777208 DOI: 10.4081/817]
- Grossi F, Loprevite M, Chiaramondia M, Ceppa P, Pera C, Ratto GB, Serrano J, Ferrara GB, Costa R, Boni L, Ardizzoni A. Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1242-1250 [PMID: 12763212 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00232-6]
- Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. C-erbB-2 and PCNA as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 1097-1103 [PMID: 12168907]
- Dabrowski A, Szumilo J, Brajerski G, Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2001; 56: 59-67 [PMID: 11977365]
- Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Shariat SF. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 128-136 [PMID: 17267327 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70002-5]

- 25 Dudzik P, Dulińska-Litewka J, Wyszko E, Jędrychowska P, Opalka M, Barciszewski J, Laidler P. Effects of kinetin riboside on proliferation and proapoptotic activities in human normal and cancer cell lines. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2115-2124 [PMID: 21465535 DOI: 10.1002/jcb.23132]
- 26 Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609-619 [PMID: 8358790 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90509-O]
- 27 Mantena SK, Baliga MS, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1682-1691 [PMID: 16597645]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中的表达及意义

王 满, 张创杰, 徐 峰, 赵立群

背景资料

大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均居高不下, 已成为威胁人类健康和生命的主要疾病。Mina53(myeloid nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)是新发现的受原癌基因*c-myc*直接调控的下游靶基因, 与肺癌、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤相关, 因此推测Mina53也可能参与了CRC的发生发展、浸润转移过程。

王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王满, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。
 作者贡献分布: 本课题由赵立群与王满设计; 研究过程及统计分析由王满、张创杰及徐峰完成; 研究所用的材料由赵立群与徐峰提供; 论文写作由王满与张创杰完成; 徐峰与赵立群审阅。

通讯作者: 赵立群, 研究员, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

zdyfxyhns@163.com

电话: 0371-66862082

收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-01-25

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in colorectal carcinoma

Man Wang, Chuang-Jie Zhang, Feng Xu, Li-Qun Zhao

Man Wang, Chuang-Jie Zhang, Feng Xu, Li-Qun Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Li-Qun Zhao, Researcher, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zdyfxyhns@163.com

Received: 2015-01-13 Revised: 2015-01-25

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the clinicopathological significance of expression of B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) and myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa (Mina53) in colorectal carcinoma.

METHODS: The expression of Bmi-1

and Mina53 proteins was detected by immunohistochemistry in 56 colorectal cancer samples and matched tumor-adjacent normal tissue samples. The correlation between the expression of these proteins and the clinicopathologic features of colorectal carcinoma was analyzed.

RESULTS: The positive rates of Bmi-1 expression and Mina53 in colorectal cancer were significantly higher than those in matched tumor-adjacent normal tissue (80.4% vs 35.7%, 73.2% vs 19.6%, $\chi^2 = 22.913$, 32.308, $P < 0.05$ for both). Expression of Bmi-1 and Mina53 was significantly associated with tumor differentiation, lymph node metastasis and tumor infiltration depth in colorectal carcinoma ($P < 0.05$ for all), but not with age or gender ($P > 0.05$ for both). A positive correlation was noted between the expression of Bmi-1 and that of Mina53 in colorectal carcinoma ($r = 0.296$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: High expression of Bmi-1 and Mina53 proteins may participate in the occurrence, progression and prognosis of colorectal carcinoma. Combined detection of the expression of these proteins is helpful to the diagnosis and evaluation of the prognosis of colorectal carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma; Bmi-1; Mina53; Immunohistochemistry

Wang M, Zhang CJ, Xu F, Zhao LQ. Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

colorectal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1420-1425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1420>

摘要

目的: 探讨Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)和Mina53(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)在大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织中的表达及临床病理意义。

方法: 采用免疫组织化学法分别检测56例CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达, 并分析两者的表达水平相关性以及与临床病理因素的关系。

结果: CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1蛋白的阳性表达率分别为80.4%和35.7%, Mina53蛋白的阳性表达率分别为73.2%和19.6%, 组间相比差异均有统计学意义($\chi^2 = 22.913, 32.308$, 均 $P < 0.05$)。CRC组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达与患者的性别、年龄无关(均 $P > 0.05$), 而与肿瘤的分化程度、淋巴转移及浸润深度有关(均 $P < 0.05$)。CRC组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达呈正相关($r = 0.296, P < 0.05$)。

结论: Bmi-1和Mina53的高表达可能与CRC的发生、发展及预后有关, 联合检测两者对CRC的诊断及预后判断可能具有重要意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌; Bmi-1; Mina53; 免疫组织化学

核心提示: Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)可通过调控下游基因*INK4a-ARF*和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase)调控细胞周期, 也能与c-myc协同作用引起细胞转化和肿瘤形成, *Mina53*(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)是c-myc下游直接靶基因, 通过多种机制参与肿瘤形成。Bmi-1和Mina53的高表达在大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)的发生发展中起重要作用, 联合检测两者可能有助于CRC的诊断及恶性程度判断, 并指导CRC的靶向治疗和预后判断。

王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群. Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中

的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1420-1425 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1420>

0 引言

大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)包括结肠癌与直肠癌, 是消化系常见的恶性肿瘤之一。据报道, CRC在西方国家发病率位居恶性肿瘤的第2位^[1], 近年来, 我国CRC发病率呈上升趋势, 排在恶性肿瘤的第4位^[2], 但其发病机制尚不完全清楚, 多数专家认为该病是一个多步骤、多阶段及多基因共同参与的过程^[3-5]。

Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)基因属于多梳基因(polycomb group genes, PcG)家族成员^[6], 已经证实与胰腺癌^[7]、乳腺癌^[8]、胃癌^[9]、鼻咽癌^[10]等多种肿瘤的发生发展相关。*Mina53*(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)为一种近年新发现的原癌基因*c-myc*的下游靶基因^[11]。Bmi-1和Mina53在多种肿瘤中表达异常, 但其在CRC中的发病机制尚不明确, 并且国内外对联合检测两者在CRC中的表达及相关性研究均未见相关报道。本实验采用免疫组织化学法检测56例CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达, 以探讨两者与CRC发生、发展的关系及其临床病理意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2012-08/2013-12手术切除的CRC标本56例及56例相应的癌旁正常组织(距肿瘤边缘 ≥ 5 cm), 病历资料均齐全。所有患者术前均未行放化疗及生物免疫治疗。其中男30例, 女26例; 年龄33-77岁, 中位年龄55岁; 有淋巴结转移24例, 无淋巴结转移32例; 按组织学分级: 高中分化29例, 低分化及黏液腺癌27例; 有浆膜浸润25例, 无浆膜浸润31例。所有组织均用40 g/L中性甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m厚度连续切片。所有切除标本均经病理学证实为大肠腺癌。兔抗人多克隆抗体Bmi-1及免疫组织化学试剂盒购自北京博奥森生物有限公司, 兔抗人多克隆抗体Mina53购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法: 采用链酶卵白素-生物

■ 研究前沿

Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)在CRC中的研究虽可见报道, 但是国内外对Mina53与CRC关系的研究报道很少, 联合检测两者在CRC中的表达及相关性研究尚未见报道。二者分别在CRC中的具体机制及如何相互作用促进肿瘤形成及浸润转移是需要进一步研究的问题。

■ 相关报道

Ogasawara等报道了Mina53在食管癌的发生发展中的作用。该论文报道原癌基因*c-myc*通过特异性结合E-box位点而激活靶基因*Mina53*, 继而Mina53介导组蛋白脱甲基化, 导致染色体断裂、易位, 甚至丢失, 肿瘤形成。Renkonen等发现Bmi-1可与c-myc协同作用可以引起细胞转化和肿瘤的形成。

创新点

本文首次探讨了Bmi-1和Mina53在CRC中表达的相关关系,提示Bmi-1的高表达可能上调Mina53的表达,可能通过某种机制共同促进细胞增殖,加速肿瘤形成。

表 1 Bmi-1和Mina53在大肠癌及正常大肠组织中的表达 n(%)

组织类别	Bmi-1		χ^2 值	P值	Mina53		χ^2 值	P值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
大肠癌	45(80.4)	11(19.6)	22.913	0.000	41(73.2)	15(24.8)	32.308	0.000
正常组织	20(35.7)	36(64.2)			11(19.6)	45(80.4)		

表 2 Bmi-1和Mina53在大肠癌中的表达及其与临床病理因素的关系 n(%)

因素	n	Bmi-1		χ^2 值	P值	Mina53		χ^2 值	P值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
性别				0.050	0.942			0.000	0.983
男	30	24(80.0)	6(20.0)			22(73.3)	8(26.7)		
女	26	21(80.8)	5(19.2)			19(73.1)	7(26.9)		
年龄(岁)				0.113	0.737			2.276	0.131
<60	28	23(82.1)	5(17.9)			23(82.1)	5(17.9)		
60	28	22(78.6)	6(21.4)			18(64.3)	10(35.7)		
淋巴转移				4.773	0.029			5.738	0.017
有	24	23(95.8)	1(4.2)			22(91.7)	2(8.3)		
无	32	22(68.8)	10(31.2)			19(59.4)	13(40.6)		
分化程度				4.629	0.031			6.643	0.010
高+中	29	27(93.1)	2(6.9)			26(89.7)	3(10.3)		
低+黏液腺癌	27	18(66.7)	9(33.3)			15(55.6)	12(44.4)		
浆膜浸润				5.325	0.021			6.489	0.011
有	25	24(96.0)	1(4.0)			23(92.0)	2(8.0)		
无	31	21(67.7)	10(32.3)			18(58.1)	13(41.9)		

素过氧化物酶法(streptavidin peroxidase, SP)染色, Bmi-1抗体稀释浓度为1:100, Mina53抗体稀释度为1:50, DAB显色, 苏木素复染, 操作步骤严格按照说明书进行, 用已知的阳性组织作阳性对照, PBS液代替一抗作阴性对照。

1.2.2 评分: 参考张磊等^[12]与Hong等^[13]计分方法并做适当修改: Bmi-1以胞核和/或胞浆出现黄色颗粒为阳性, Mina53以胞核出现黄色颗粒为阳性, 随机选取5个高倍视野计数, 以阳性细胞数和着色强度综合判断。阳性细胞数计分: 0%-5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; 着色强度计分: 无色0分, 淡黄色1分, 棕黄色2分, 黄褐色3分, 以上两项之积, 0-4分为阴性, ≥5分为阳性。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析, 统计方法采用 χ^2 检验及Spearman等级相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

组织中的表达 Bmi-1和Mina53阳性染色呈黄色颗粒, Bmi-1阳性主要在定位于胞核, 少数定位于胞浆(图1), Mina53阳性定位于胞核, 部分定位于核仁区(图2)。Bmi-1在CRC组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为80.4%和35.7%; Mina53在CRC组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为73.2%和19.6%。两种蛋白在CRC组织中的表达阳性率均高于癌旁正常组织, 两者的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达及其与临床病理因素的关系 Bmi-1和Mina53在CRC组织中的表达与患者的性别、年龄无关($P>0.05$), 而与肿瘤的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关($P<0.05$)(表2)。

2.3 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC组织中表达相关性分析 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达水平呈正相关($P<0.05$)(表3)。

2 结果

2.1 Bmi-1和Mina53在CRC组织及正常大肠组

3 讨论

Bmi-1基因在人体位于第10号染色体短臂13

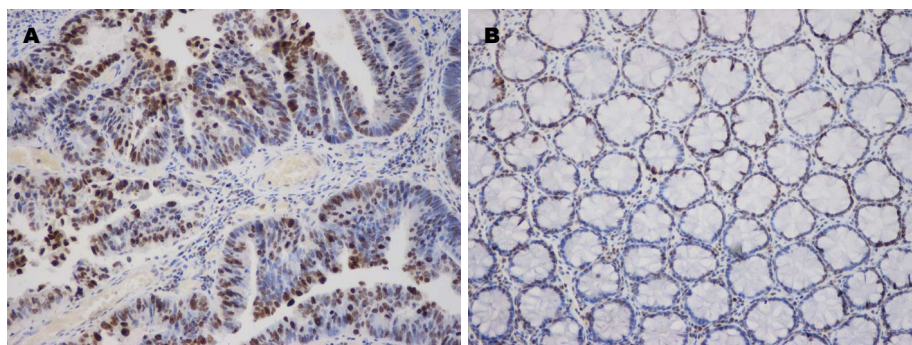


图 1 Bmi-1在大肠癌组织及正常大肠组织中的表达(SP × 200). A: Bmi-1在大肠癌组织中的阳性表达; B: Bmi-1在正常大肠组织中的阴性表达.

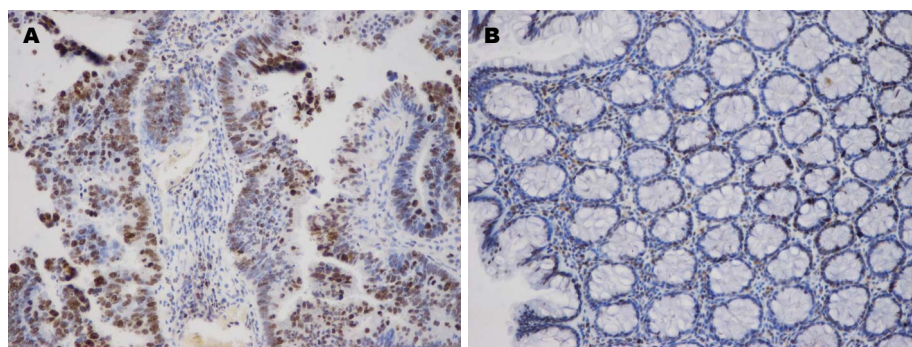


图 2 Mina53在大肠癌组织及正常大肠组织中的表达(SP × 200). A: Mina53在大肠癌组织中的阳性表达; B: Mina53在正常大肠组织中的阴性表达.

表 3 Bmi-1和Mina53蛋白在大肠癌组织中表达相关性分析

Mina53	Bmi-1		合计	r值	P值
	阳性	阴性			
阳性	36	5	41	0.296	0.020
阴性	9	6	15		
合计	45	11	56		

区, 含有保守螺旋-折转-螺旋-折转(helix-turn-helix-turn, H-T-H-T)DNA结合模体和位于N端的环指结构域(ring finger domain)^[14,15]. H-T-H-T DNA结合模体对端粒酶活性及细胞永生有决定意义, 而环指结构对细胞转化和肿瘤形成起重要作用^[16]. Bmi-1主要通过抑制*INK4a-ARF*基因位点, 从而参与多种肿瘤的发生和发展^[17]. *INK4a-ARF*是一个常见的基因失活位点, 能够编码并负性调节p16INK4a和p14ARF两种抑癌蛋白^[18]. 其中, p16INK4a通过抑制CyclinD-CDK-Rb-E2E通路来调控细胞周期并影响细胞增殖, p14ARF通过调节MDM2-P53通路调控细胞周期. 此外, Bmi-1可以与c-Myc协同作用引起细胞转化和肿瘤的形成^[19-21]. 另外,

人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)作为Bmi-1的下游靶基因的产物, 可以影响端粒酶的活性使得细胞增殖速度增快^[22]. 本研究发现*Bmi-1*基因在CRC组织中高表达, 而在正常组织中低表达, 差异具有统计学意义, 说明其在CRC的发生、发展中起重要作用. 姚尧等^[23]采用实时荧光定量PCR法及免疫组织化学法分别检测发现Bmi-1 mRNA及蛋白在CRC中均高表达, 与本实验结果一致. 本研究还发现Bmi-1在CRC组织中的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关, 而与患者的性别、年龄无关, 提示Bmi-1蛋白高表达可能是判断患者预后不良的参考指标.

应用要点

本研究发现Bmi-1的表达与CRC的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关, Mina53的表达与CRC的浸润深度、淋巴转移和分化程度有关. Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达水平呈正相关. 联合检测两者可能对CRC的诊断及恶性程度判断有重要意义, 并且为CRC的靶向治疗和预后判断提供指导意义.

■名词解释

CyclinD-CDK4-Rb-E2F通路: 在正常的细胞周期中, CyclinD能够与细胞周期依赖蛋白激酶4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)结合激活CDK4的蛋白激酶活性, 被激活的CDK4可引起Rb蛋白磷酸化, 磷酸化的Rb蛋白受到上述调节能够释放转录因子E2F, 从而活化许多与DNA复制相关的限速酶, 因此细胞能够有充足的条件从G₁期进入S期。

据研究^[24], *c-myc*是一种在细胞增殖分化的调控中起关键作用的原癌基因, 其通过特异性结合靶基因的E-box位点转录激活结构域激活下游靶基因, *Mina53*就是近年来新发现的受*c-Myc*直接调控的下游靶基因之一^[25]。Mina53位于染色体3q12.1, 主要定位于细胞核, 部分蛋白定位于核仁区^[26]。Mina53蛋白第128-271位氨基酸残基可形成一个β折叠结构, 研究发现该结构可能催化多种脱甲基化酶, 在介导组蛋白脱甲基化的过程中起重要作用^[27]。也有学者认为Mina53是通过Wnt/APC/β-catenin通路影响细胞生长发育的^[28]。另外, Mina53能够参与免疫调控抑制白介素(interleukin, IL)-4的表达使得免疫平衡由Th2倾斜向Th1, 从而影响人体免疫力及抗癌能力, 与多种肿瘤的预后相关^[29]。Komiya等^[30]研究显示Mina53高表达在62%肺癌患者的早期临床试验阶段即出现, Ogasawara等^[31]发现Mina53在食管癌患者中有83%高表达, 表明其对细胞增殖有着重要作用。本研究结果显示Mina53在CRC组织中的表达明显高于正常组织, 表明其在CRC的发生发展中起重要作用。本研究还发现随着癌组织的浸润深度、淋巴转移、分化程度的增加, Mina53表达的阳性率逐渐升高, 而与患者的性别、年龄无相关性。Teye等^[32]也发现Mina53在具有侵袭性和转移性的肿瘤中表达较强, 在分化程度不同的结肠癌中均高表达。由此证实了Mina53在CRC的发生、发展中可能发挥重要作用, 在判定预后方面有一定的指导意义。

本研究结果显示Bmi-1和Mina53在CRC组织中的表达呈正相关, 推测Bmi-1和Mina53可能通过某种机制协同促进CRC的发生和发展, 其具体的作用机制目前尚不完全清楚, 且本研究应用免疫组织化学方法, 样本量少, 因此还有待进一步研究。总之, Bmi-1和Mina53的高表达在CRC的发生发展中起重要作用, 联合检测两者可能对CRC的诊断及恶性程度判断有重要意义, 并且为CRC的靶向治疗和预后判断提供指导意义。

4 参考文献

- 1 赵丽中, 王宏磊. 大肠癌早期诊断研究进展. 中国肿瘤 2014; 23: 103-108
- 2 邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 397-402
- 3 王新颖, 姜泊. 大肠癌发病机制基础研究进展与展

- 望. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 197-200
- 4 Mehlen P, Tauszig-Delamasure S. Dependence receptors and colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 1821-1829 [PMID: 25163468 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306704]
- 5 Rasool S, Rasool V, Naqvi T, Ganai BA, Shah BA. Genetic unraveling of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 5067-5082 [PMID: 24573608 DOI: 10.1007/s13277-014-1713-7]
- 6 Jiang L, Li J, Song L. Bmi-1, stem cells and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009; 41: 527-534 [PMID: 19578716 DOI: 10.1093/abbs/gmp040]
- 7 Song W, Tao K, Li H, Jin C, Song Z, Li J, Shi H, Li X, Dang Z, Dou K. Bmi-1 is related to proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 1754-1760 [PMID: 20426791 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01577.x]
- 8 Joensuu K, Hagström J, Leidenius M, Haglund C, Andersson LC, Sariola H, Heikkilä P. Bmi-1, c-myc, and Snail expression in primary breast cancers and their metastases--elevated Bmi-1 expression in late breast cancer relapses. *Virchows Arch* 2011; 459: 31-39 [PMID: 21638011 DOI: 10.1007/s00428-011-1096-8]
- 9 Cordisco S, Maurelli R, Bondanza S, Stefanini M, Zambruno G, Guerra L, Dellambra E. Bmi-1 reduction plays a key role in physiological and premature aging of primary human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1048-1062 [PMID: 19907431 DOI: 10.1038/jid.2009.355]
- 10 Song LB, Zeng MS, Liao WT, Zhang L, Mo HY, Liu WL, Shao JY, Wu QL, Li MZ, Xia YF, Fu LW, Huang WL, Dimri GP, Band V, Zeng YX. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6225-6232 [PMID: 16778197 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0094]
- 11 Tsuneoka M, Nishimune Y, Ohta K, Teye K, Tanaka H, Soejima M, Iida H, Inokuchi T, Kimura H, Koda Y. Expression of Mina53, a product of a Myc target gene in mouse testis. *Int J Androl* 2006; 29: 323-330 [PMID: 16533354 DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00572.x]
- 12 张磊, 朱骏, 李汛, 周文策, 朱晓亮, 朱克祥, 李玉民. Bmi-1基因在肝癌中的表达及其临床意义. 中国现代医学杂志 2011; 20: 2380-2383
- 13 Hong J, Hu K, Yuan Y, Sang Y, Bu Q, Chen G, Yang L, Li B, Huang P, Chen D, Liang Y, Zhang R, Pan J, Zeng YX, Kang T. CHK1 targets spleen tyrosine kinase (L) for proteolysis in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 2165-2175 [PMID: 22585575 DOI: 10.1172/JCI61380]
- 14 Szabo AZ, Fong S, Yue L, Zhang K, Strachan LR, Scalapino K, Mancianti ML, Ghadially R. The CD44+ ALDH+ population of human keratinocytes is enriched for epidermal stem cells with long-term repopulating ability. *Stem Cells* 2013; 31: 786-799 [PMID: 23335266 DOI: 10.1002/stem.1329]
- 15 Haupt Y, Alexander WS, Barri G, Klinken SP, Adams JM. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu-myc transgenic mice.

- Cell 1991; 65: 753-763 [PMID: 1904009 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90383-A]
- 16 Dhawan S, Tschen SI, Bhushan A. Bmi-1 regulates the Ink4a/Arf locus to control pancreatic beta-cell proliferation. *Genes Dev* 2009; 23: 906-911 [PMID: 19390085 DOI: 10.1101/gad.1742609]
 - 17 Jacobs JJ, Scheijen B, Voncken JW, Kieboom K, Berns A, van Lohuizen M. Bmi-1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF. *Genes Dev* 1999; 13: 2678-2690 [PMID: 10541554 DOI: 10.1101/gad.13.20.2678]
 - 18 Parry L, Young M, El Marjou F, Clarke AR. Evidence for a crucial role of paneth cells in mediating the intestinal response to injury. *Stem Cells* 2013; 31: 776-785 [PMID: 23335179 DOI: 10.1002/stem.1326]
 - 19 Xie X, Ye Z, Yang D, Tao H. Effects of combined c-myc and Bmi-1 siRNAs on the growth and chemosensitivity of MG-63 osteosarcoma cells. *Mol Med Rep* 2013; 8: 168-172 [PMID: 23685757 DOI: 10.3892/mmr.2013.1484]
 - 20 Renkonen S, Häyry V, Heikkilä P, Leivo I, Haglund C, Mäkitie AA, Hagström J. Stem cell-related proteins C-KIT, C-MYC and BMI-1 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma--do they have a role? *Virchows Arch* 2011; 458: 189-195 [PMID: 21113618 DOI: 10.1007/s00428-010-1010-9]
 - 21 Liu Y, Yang Y, Xu H, Dong X. Implication of USP22 in the regulation of BMI-1, c-Myc, p16INK4a, p14ARF, and cyclin D2 expression in primary colorectal carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2010; 19: 194-200 [PMID: 21052002 DOI: 10.1097/PDM.0b013e3181e202f2]
 - 22 Tátrai P, Szepesi Á, Matula Z, Szigeti A, Buchan G, Mádi A, Uher F, Németh K. Combined introduction of Bmi-1 and hTERT immortalizes human adipose tissue-derived stromal cells with low risk of transformation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 422: 28-35 [PMID: 22554522 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.088]
 - 23 姚尧, 李波, 胡志军, 刘文, 邹扬. Bmi-1在大肠癌组织中的表达及意义. *实用医学杂志* 2009; 21: 3589-3591
 - 24 Orian A, van Steensel B, Delrow J, Bussemaker HJ, Li L, Sawado T, Williams E, Loo LW, Cowley SM, Yost C, Pierce S, Edgar BA, Parkhurst SM, Eisenman RN. Genomic binding by the Drosophila Myc, Max, Mad/Mnt transcription factor network. *Genes Dev* 2003; 17: 1101-1114 [PMID: 12695332 DOI: 10.1101/gad.1066903]
 - 25 Tsuneoka M, Koda Y, Soejima M, Teye K, Kimura H. A novel myc target gene, mina53, that is involved in cell proliferation. *J Biol Chem* 2002; 277: 35450-35459 [PMID: 12091391 DOI: 10.1074/jbc.M204458200]
 - 26 Teye K, Arima N, Nakamura Y, Sakamoto K, Sueoka E, Kimura H, Tsuneoka M. Expression of Myc target gene mina53 in subtypes of human lymphoma. *Oncol Rep* 2007; 18: 841-848 [PMID: 17786344]
 - 27 Nomura H, Uzawa K, Ishigami T, Kouzu Y, Koike H, Ogawara K, Siiba M, Bukawa H, Yokoe H, Kubosawa H, Tanzawa H. Clinical significance of gelsolin-like actin-capping protein expression in oral carcinogenesis: an immunohistochemical study of premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *BMC Cancer* 2008; 8: 39 [PMID: 18237446 DOI: 10.1186/1471-2407-8-39]
 - 28 Kikuchi A, Yamamoto H. Tumor formation due to abnormalities in the beta-catenin-independent pathway of Wnt signaling. *Cancer Sci* 2008; 99: 202-208 [PMID: 18271916 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00675.x]
 - 29 Okamoto M, Van Stry M, Chung L, Koyanagi M, Sun X, Suzuki Y, Ohara O, Kitamura H, Hijikata A, Kubo M, Bix M. Mina, an IL4 repressor, controls T helper type 2 bias. *Nat Immunol* 2009; 10: 872-879 [PMID: 19561615 DOI: 10.1038/ni.1747]
 - 30 Komiya K, Sueoka-Aragane N, Sato A, Hisatomi T, Sakuragi T, Mitsuoka M, Sato T, Hayashi S, Izumi H, Tsuneoka M, Sueoka E. Mina53, a novel c-Myc target gene, is frequently expressed in lung cancers and exerts oncogenic property in NIH/3T3 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 465-473 [PMID: 19756735 DOI: 10.1007/s00432-009-0679-0]
 - 31 Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H. Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 330-336 [PMID: 20070393 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00604.x]
 - 32 Teye K, Tsuneoka M, Arima N, Koda Y, Nakamura Y, Ueta Y, Shirouzu K, Kimura H. Increased expression of a Myc target gene Mina53 in human colon cancer. *Am J Pathol* 2004; 164: 205-216 [PMID: 14695334 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63111-2]

□ 同行评价

本文具有一定的创新性, 课题设计合理, 数据真实可靠, 研究内容重要, 提供了充足的有意义的信息。作者对该领域的研究进展也较为熟悉。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胃黏膜上皮内瘤变的研究进展

常琳琳, 张开光

背景资料

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程。而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。

常琳琳, 张开光, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001

常琳琳, 主要从事消化内科学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由常琳琳完成; 张开光审校。

通讯作者: 张开光, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科。zhangkaiguang0097@163.com

电话: 0551-62283336

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-01-26

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zhangkaiguang0097@163.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-01-26

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

Gastric carcinoma is one of the most common malignant tumors in the world, and the accurate diagnosis of precancerous lesions plays an important role in gastric cancer prevention. Intraepithelial neoplasia is a form of precancerous lesion of gastric cancer, and many efforts have been done to explore the relationship between gastric cancer and dysplasia. Recently, there has been much progress in the research of intraepithelial neoplasia, including genetic changes at the

molecular level, the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), regular follow-up and endoscopic therapy. All of these will play an important role in clinical management of this condition. However, the etiological mechanism, influencing factors and malignant transformation of GIN are still unclear. Hence, further multi-center and long-term prospective studies are needed to solve these problems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraepithelial neoplasia; Molecular genetics; Follow-up; Treatment

Chang LL, Zhang KG. Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1426-1432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1426>

摘要

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 早期胃癌的诊断是胃癌防治的要点。而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点。为了探索二者之间的关系, 近年来, 胃黏膜上皮内瘤变的相关领域、诸多方面都有较多研究进展, 包括分子遗传学水平相关基因、癌基因改变; 在临床处理方面的根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等, 这些都为今后的临床工作带来一定的指导意义。但对胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍存在着很大疑问和未知领域, 这需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究。

同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属医院消化内科

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上皮内瘤变; 分子遗传学; 随访; 治疗

核心提示: 本文从分子遗传学水平相关基因、癌基因改变, 临床处理包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、定期随访、内镜治疗等方面, 系统综述了近年来胃黏膜上皮内瘤变的研究进展。胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究。

常琳琳, 张开光. 胃黏膜上皮内瘤变的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1426-1432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1426>

0 引言

胃癌是一种全球高发的消化系统恶性肿瘤, 最新统计^[1]显示, 在过去10年里胃癌发病率呈总体下降趋势, 但其死亡率仍高居全球癌症第2位, 严重威胁人类的健康。在我国, 胃癌发生率在癌症发生率中位居第2位, 我国因胃癌死亡人数占因恶性肿瘤死亡总人数的14.33%, 居第3位, 仅次于肺癌和肝癌^[2]。一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程, 1988年Correa^[3]提出: “正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异性增生-胃癌(肠型)”这一胃癌发生模式, 已受大多数学者认可。异型增生作为公认的癌前病变早已成为国内外研究的热点, 2000年国际癌症研究机构出版的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肿瘤分类对胃肠道癌前病变和癌的诊断名称、定义以及标准作了一些新的规定, 首次将上皮内瘤变的定义引入消化系统肿瘤中。现就胃黏膜上皮内瘤变的研究现状及进展作简介综述。

1 胃黏膜上皮内瘤变的概念

上皮内瘤变是指胃黏膜上皮结构和细胞学上的异常。结构异常表现为上皮细胞紊乱和细胞极性丧失; 细胞学异常表现为细胞核不规则、深染, 核质比例增高和核分裂活性增加等。WHO推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。低级别上皮内瘤变是指上皮

结构和细胞学异常局限于上皮的下半部, 相当于胃黏膜轻度和中度异型增生。高级别上皮内瘤变则是指上皮结构和细胞学异常扩展至上皮的上半部乃至全层, 相当于重度异型增生和原位癌, 即胃黏膜细胞和组织结构明显异常, 形态学上接近癌组织。GIN由于其既可以发生在胃固有黏膜腺体上皮, 也可以发生在肠化生的腺体上皮, 故有胃型和肠型之分^[4]。Vienna分类(修订案)中将过去在诊断中最易出现分歧的重度异型增生、原位癌甚至可疑浸润性癌、黏膜内癌均明确地归于高级别(或高度)上皮内瘤变, 并强调了各级病变的临床处理原则, 使之更贴近临床工作^[5]。

2 胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学改变

随着人们对胃癌癌前病变机制研究的不断加深, 胃黏膜上皮内瘤变的遗传分子生物学已经成为不容忽视的热点领域。

2.1 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI) DNA错配修复系统的功能降低或丧失, 主要表现为MSI^[6]。MSI是指DNA错误复制而导致的肿瘤克隆性增殖。自1993年在遗传性非息肉性大肠癌中发现微卫星不稳定性现象以来, 在多种恶性肿瘤包括胃癌中均检测到MSI的存在, 提示其在胃癌的发生发展过程中可能具有重要意义^[7]。MSI在胃癌癌前病变组织中均有相当比例的存在, 杨永成等^[8]对我国兰州地区64例胃癌及胃异型增生患者进行MSI水平检测, 结果显示MSI表达阳性率结果分别为65.1%及28.6%, 且二者有显著性差异($P<0.05$)。庞瑾昱等^[9]对胃癌及HGIN组织的微卫星不稳定性研究中发现, HGIN组织中的MSI总发生率为28%, 基本与杨永成等^[8]的研究结果一致。我们推测在癌前病变阶段已出现基因的不稳定性现象, MSI可能是胃黏膜上皮内瘤变演进的机制之一, 是胃癌多步骤发生发展过程中的早期分子事件。

2.2 DNA甲基化 DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmts)的作用下, 形成5-甲基胞嘧啶^[10]。有学者研究发现MSI在胃癌中的发生率为15%-20%, 其可能的机制为*hMLH1*甲基化^[11,12]。胃癌中不仅存在很多癌相关基因的甲基化现象, 而且在胃癌的各个阶段都能检测到DNA甲基化的存在^[13]。Zou等^[14]对57例诊断为肠化、不典型增生、早期

■ 研究前沿 胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学领域, 临床处理方面包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等方面取得了一定的进展, 但其产生、影响因素及与胃癌的关系仍是国内外研究的热点、难点。

□ 相关报道

Nishida等报道 LGIN发展为胃癌的发生率为10%, 而大部分 HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌。对于临床处理胃黏膜上皮内瘤变方面, 我们需综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 选取合理治疗方案, 不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时可考虑积极内镜下治疗或手术干预。

胃癌患者进行*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*及*RASSF1A*基因甲基化水平检测, 结果显示在*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*基因中, 随着胃癌癌前病变的进展, 此4种基因的甲基化水平逐渐提高。推测该4种基因的甲基化在胃癌的发生发展及癌前病变演进中扮演重要角色。Wen等^[15]发现在胃癌患者中存在*GATA-4*与*GATA-5*的异常高频率甲基化(53.8%和61.3%), 50%的不典型增生患者的胃黏膜标本中同样可观察到该两种基因的表现遗传失活现象, 对照来看, 在正常胃黏膜活组织中, *GATA-4*与*GATA-5*甲基化水平仅为12.5%、7.7%。提示*GATA*甲基化是胃黏膜病变过程中的早期高频事件, 可能对胃癌高危人群的早期筛查标志物指明新的方向。

2.3 *p53*基因 *p53*基因作为重要的肿瘤抑制基因调控着胃癌细胞的增殖分化。彭文新等^[16]研究*p53*在正常胃黏膜不表达, 在胃上皮异型增生表达11.1%, 胃癌表达阳性率56.5%。吴东寒等^[17]运用免疫组织化学检测肠化、中重度不典型增生、胃癌患者胃黏膜组织中*p53*的表达情况中发现P53蛋白在正常胃黏膜、肠化上皮无表达, 而在异型增生中有低表达, 且主要是在重度不典型增生中出现(阳性率14.3%), 在胃癌中的表达明显增高(阳性率47.8%), 组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。国外学者同样发现高级别上皮内瘤变及早期胃癌患者中均存在*p53*基因突变, 且随着胃癌前病变的演进, *p53*表达率呈依次上升趋势^[18]。董平等^[19]在对胃癌与GIN差异基因表达谱的研究中发现, P53信号通路参与所筛选的185个基因的差异表达, 这提示P53蛋白的异常表达与胃癌的发生发展密切相关。

胃黏膜上皮内瘤变的发生还可有其他方面的分子生物学的改变, 包括端粒酶减少、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)异常表达等。可以考虑将高频突变基因位点、异常活化癌基因、突变失活抑癌基因作为早期检测指标和新的治疗靶点, 为及早发现和摆脱胃癌的阴霾提供新的方向。

3 胃黏膜上皮内瘤变的临床处理

3.1 根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 理论上认为, 90%以上的慢性胃炎有*H. pylori*感染^[20]。但并非所有*H. pylori*感染者都产

生胃的病变, 他可因*H. pylori*菌株不同或宿主的免疫状态不同而异^[21]。*H. pylori*感染可引起胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡失衡、调控基因异常、诱导氧化应激, 参与胃癌前病变的发生发展。流行病学研究^[22]显示, *H. pylori*感染是胃癌发生的高危因素。研究^[23]显示, *H. pylori*感染患者发展为胃癌的风险高于非*H. pylori*感染患者的2-6倍。Yoshida等^[24]在对4655位健康人群的研究中发现, *H. pylori*抗体阳性的感染者中存在高水平的胃蛋白酶原, 并提出*H. pylori*感染是发展为胃癌的高危因素。国内学者^[25]研究显示, 在慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠化生、异性增生的发展过程中, *H. pylori*的感染率逐渐增高。Sun^[26]等在对80例LGIN患者予以正规抗*H. pylori*治疗后, 复查病理发现: 45例患者上皮内瘤变病灶随炎症的消失而消退。这些似乎证实了*H. pylori*与上皮内瘤变演进之间存在一定程度的关系。但由于胃癌发病的多因素性, *H. pylori*感染仅仅是胃癌发生发展的必要不充分致病因素^[27]。根除*H. pylori*可以降低高危人群的胃癌发生率, 并不意味着完全消除胃癌的风险。Fukase等^[28]在为期3年的观察研究中发现, 对进行内镜治疗术后早癌患者预防性根除*H. pylori*可使异时性胃癌的发生减少1/3(OR = 0.353), 并推荐对胃癌前病变及早癌患者在内镜治疗术后实施根除*H. pylori*的正规治疗。但与之截然相反的研究结果也多有报道, 即根除*H. pylori*对ER术后患者异时性胃癌的发生率并没有太大影响^[29,30]。推测*H. pylori*的地区流行性差异、研究的样本量大小、样本的不同观察随访时间都可能导致结果的不一致性。综上考虑, *H. pylori*的根除是否延缓GIN最终发展为胃癌仍没有明确定论, 对ER术后患者行根除*H. pylori*治疗的临床价值仍需进一步大量样本探究和考证。然而, 不可否认的是, 成功根除*H. pylori*可改善胃黏膜组织学, 这对降低胃癌发生的危险性是有所裨益的。

3.2 定期随访 一般认为, LGIN相对于HGIN而言, 最终发展为胃癌是相对缓慢的自然进程。国内有随访资料显示, 低级别上皮内瘤变消退率38%-40%, 持续存在19%-28%, 进展成高级别上皮内瘤变0%-15%^[31]。荷兰一项对胃癌前病变患者的大规模队列研究结果提示, 轻中度异性增生和重度异型增生的胃癌年发病

率为0.6%和6%^[32]. Nishida等^[33]对LGIN患者的长期随访研究提示LGIN发展为胃癌的发生率为10.00%. 李媛^[34]对低级别异型增生患者进行随访发现, 75%病变退缩, 11.80%保持不变, 2.90%进展为高级别上皮内瘤变, 10.30%进展为癌. 吴蓓等^[35]在对346例经内镜和病理诊断为LGIN患者进行1-10年的连续内镜的随访研究中发现: 随访的346例LGIN患者中, 轻度消失率和癌变率分别为78.70%、0.45%; 轻-中度的消失率和癌变率分别是60.50%、10.50%; 中度的消失率和癌变率分别是51.00%、14.30% ($P<0.05$). 因此, 我们提倡对于LGIN患者可长期随访. 但由于LGIN至HGIN是一个复杂的过程, 目前并没有指南指导患者的随访及治疗. 国内有学者推荐^[36]: 第1年对LGIN患者可每隔2-3 mo随访1次, 2次阴性后可间隔6 mo随访1次. 但对于LGIN患者随访过程中的病理消退是否为假阴性需要引起我们的关注. 朱燕华等^[37]研究发现, LGIN组随访结果为不变的患者中, 12.70%在后续随访中再次检出LGIN, 即随访过程中的病理消退为假阴性. 活检组织小、取材偏差、定位不准、病理医师诊断标准差异都可能导致假阴性结果. 困扰如此, 我们更倾向于推荐的随访策略: 对于初次活检病理诊断为LIN的患者, 建议于1-2 wk内复查胃镜, 重取活检行病理检查. 发现LIN 3 mo以内患者应复查病理. 若复查病理仍为LIN, 可继续观察, 6 mo后于相同位置取活检行胃镜复查, 以观察病变发展, 若LIN持续存在, 时间超过1年, 可行内镜下干预治疗^[38]. 范月娟等^[39]研究发现胃黏膜上皮内瘤变临床多见于老年人, 并以胃窦、胃角常见. Won等^[40]研究发现: 上皮内瘤变患者病灶 >15 mm、有凹陷性病变发生病变进展的几率分别为 ≤ 15 mm、无凹陷性病变者的2.7倍和2.8倍. 与此结论类似的, 肖强等^[41]在研究胃黏膜低级别上皮内瘤变的自然转归中提出: 年龄 >45 岁, 病变发生于贲门, 病变 >15 mm、有凹陷性病变、伴有不典型增生性肠化、*H. pylori*-cagA阳性均为GIN转归为胃癌的高危因素. 因此我们在随访此类患者时, 应综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 而不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时考虑采取内镜下治疗.

3.3 内镜干预或手术治疗 有研究发现, 一旦活组织样本检测出发展为HGIN, 他们中的90%

最终在ER术后被诊断为胃癌^[42]. 基于HGIN潜在的高度恶性, 一般提倡HGIN患者早期进行内镜干预或外科治疗. 伴随着各种特色内镜技术日新月异发展, 内镜下治疗以其创伤小、并发症少且能达到与外科治疗效果的优势成为癌前病变的新兴治疗方法. 主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD). 目前多位学者接受ESD的适应症中包括^[43]: 癌前病变直径 <2 cm的病灶采用EMR, 直径 >2 cm的病灶推荐ESD治疗. ESD可用于治疗大块胃黏膜病变, 并能够提供精确的病理诊断而且病变的复发率低^[44]. 有研究^[45]发现, 相较于ESD相对精确的大块组织病理诊断, 胃镜下胃黏膜活检的病理诊断与其符合率仅为49%. 汪锋等^[46]研究发现诊断为胃浸润癌(包括早期胃癌71例)的病例术前电子胃镜活检病理诊断为LGIN与HGIN的比例分别为7.4%(7/94)及68.1%(64/94). 日本学者报道的468例胃非浸润癌的术前活检与ESD术后病理的对比研究中, 术前活检的低估率为44%, ESD治疗前后病理诊断一致率为56%^[47]. Choi等^[48]研究发现, 对胃镜活检LGIN者实施内镜下切除术, 术后分别有11.8%的患者诊断为胃癌. 另外, 国外一项397例胃黏膜上皮瘤患者ESD术后病理与术前活检病理的对比研究显示, ESD治疗前后病理诊断的一致率为59.9%, 术后病理程度加重占28.7%, 术后病理程度减轻占4.3%, 7.1%术后病理为炎症组^[49]. 由此, 基于考虑提高早期胃癌的检出率及改善患者预后, 对于胃镜下病理诊断为上皮内瘤变, 无论为LGIN或HGIN的癌前病变上的患者, 均可考虑接受ESD治疗. 另有报道^[33]显示大部分HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌. 因此, 对HGIN患者, 在行进一步治疗之前, 可先考虑应用多种内镜技术, 如共聚焦显微内镜、超声内镜等来判断病灶深度从而选择更为合适的治疗方法: EMR或ESD或是外科手术. 对于肿块病灶较大、较深或超声内镜CT证实病灶深, 有外周可疑淋巴结情况下, 则不宜行内镜下治疗, 而应考虑外科手术. 对于ER术后的后期随访, 有学者^[50]提出: 在ER术后的第1年, 推荐患者进行每6 mo的定期内镜监测以侦查可能同期存在而漏诊的浸润性病灶, 在ER术后接下来的至少5年内, 则应持续进行每年的定期监

创新盘点

国内外对于胃黏膜上皮内瘤变的临床处理方面, 包括根除*H. pylori*的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性尚缺乏统一意见. 本文就近年来国内外相关研究进行了综述, 对临床诊疗有一定的参考价值, 为下一步的相关研究提供了一定的方向.

应用要点

本文从胃黏膜上皮内瘤变的发生所涉及的分子遗传学领域及临床处理方面的根除 *H. pylori*、定期随访和内镜治疗等方面作一综述。相信对胃癌前病变及胃癌的早期发现、早期干预临床防治及改善胃癌预后带来一定的帮助。

测。在确定ER术后的内镜监测持续时间时, 应结合评估异时性胃癌的发生风险进一步确定。Kobayashi等^[51]发现异时性胃癌的发生率将在ER术后的第10年达到相对平稳期, 其风险在十年后不再持续上升, 推测异时性胃癌的发生发展具有相对自限性, 但此定论仍需进一步的验证。

4 结论

GIN在胃癌的发生发展中起重要作用, 是胃黏膜癌变过程中的重要环节。针对GIN的分子遗传学研究正逐层深入, 这为应用分子生物学、分子病理学、定量分析等新技术, 从微观水平及早发现GIN, 提高早期胃癌的检出率, 改善胃癌预后指明新的方向。而如何选择合理最佳的临床处理方式: 根除 *H. pylori* 的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性、手术治疗的可行性还需继续探究, 以使胃黏膜上皮内瘤变的治疗方案不断规范与完善。除此之外, 我们发现对于GIN的多方位研究还存在一些空缺, 如针对胃多发部位的上皮内瘤变的治疗方案选择, 目前的研究资料还相对较少; LGIN病变一般经过多久时间会发展至癌, “发展”为癌或仅仅是因活检定位失准造成的漏诊, 还需更为详实的临床资料统计; 另外, 还应开展对异时性胃癌的风险评估及ER术后患者合理选择随访时间的大样本研究。相信高质量的循证医学证据将在不久的将来为GIN的研究带来新的曙光。

5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
- 吕宾. 胃上皮内瘤变的演变和逆转治疗. *胃肠病学* 2011; 16: 577-579
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106]
- Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680 [PMID: 17942460 DOI: 10.1093/carcin/bym228]
- Rugge M, Bersani G, Bertorelle R, Pennelli G, Russo VM, Farinati F, Bartolini D, Cassaro M, Alvisi V. Microsatellite instability and gastric non-invasive neoplasia in a high risk population in Cesena, Italy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 805-810 [PMID: 16049280 DOI: 10.1136/jcp.2004.025676]
- 杨永成, 周永宁, 罗冲, 郭娴, 陈静, 王学红, 芦永福. 兰州胃癌及异型增生组织微卫星不稳定性的检测. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1517-1521
- 庞瑾昱, 杨宣琴, 李丽, 王全红. 胃癌及高级别上皮内瘤变组织的微卫星不稳定性的研究. *山西医科大学学报* 2008; 39: 607-610
- Cheng X, Blumenthal RM. Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective. *Structure* 2008; 16: 341-350 [PMID: 18334209 DOI: 10.1016/j.str.2008.01.004]
- Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R. Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 2008; 25: 274-287 [PMID: 19013893 DOI: 10.1053/j.semdp.2008.07.004]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Lu XX, Yu JL, Ying LS, Han J, Wang S, Yu QM, Wang XB, Fang XH, Ling ZQ. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinoma progression. *Cancer* 2012; 118: 5507-5517 [PMID: 22576578 DOI: 10.1002/cnrc.27604]
- Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, Chen M, Cao J, Liu WJ. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions. *Hum Pathol* 2009; 40: 1534-1542 [PMID: 19695681 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.029]
- Wen XZ, Akiyama Y, Pan KF, Liu ZJ, Lu ZM, Zhou J, Gu LK, Dong CX, Zhu BD, Ji JF, You WC, Deng DJ. Methylation of GATA-4 and GATA-5 and development of sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1201-1208 [PMID: 20222162]
- 彭文新, 雷凤生. 胃癌中p53、pTEN与VEGF蛋白表达意义. *中国医药指南* 2013; 11: 211-212
- 吴冬寒, 张学娟, 吴冬冰. 胃癌病变中p53和增殖细胞核抗原的表达及其与预后的关系. *重庆医学* 2013; 42: 3105-3109
- Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, Bencivenga M, Pecori S, Luchini C, Neves D, Turri G, Vicentini C, Montagna L, Tomezzoli A, Tortora G, Chilosi M, De Manzoni G, Scarpa A. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer* 2014; 17: 442-449 [PMID: 24272205 DOI: 10.1007/s10120-013-0315-1]
- 董平, 吴文广, 丁琦晨, 杨佳华, 毕建威, 刘颖斌. 胃癌与上皮内瘤变差异基因表达谱的研究. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 2183-2184
- 张丽颖, 李振华, 李保双, 蔡毅东, 唐旭东. 13C尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 177-181

- 21 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
- 22 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179 [PMID: 9609753]
- 23 Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379 [PMID: 10483994 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x]
- 24 Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457 [PMID: 24009139 DOI: 10.1002/ijc.28470]
- 25 李红霞. HP感染与胃癌和癌前病变中P53蛋白表达关系. *中国社区医师(医学专业)* 2012; 14: 275-276
- 26 Sun SB, Chen ZT, Zheng D, Huang ML, Xu D, Zhang H, Wang P, Wu J. Clinical pathology and recent follow-up study on gastric intraepithelial neoplasia and gastric mucosal lesions. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1597-1601 [PMID: 24627924]
- 27 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone R, Sollar J, 钱本余. 胃癌预防亚太地区共识指南. *胃肠病学* 2008; 13: 231-240
- 28 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397 [PMID: 18675689 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9]
- 29 Kato M, Nishida T, Yamamoto K, Hayashi S, Kitamura S, Yabuta T, Yoshio T, Nakamura T, Komori M, Kawai N, Nishihara A, Nakanishi F, Nakahara M, Ogiyama H, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62: 1425-1432 [PMID: 22914298 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301647]
- 30 Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 39-46 [PMID: 22018552 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.030]
- 31 袁文棋, 王磊, 王献华. 胃上皮内瘤变临床病理研究进展. *中国煤炭工业医学杂志* 2004; 7: 490-491
- 32 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]
- 33 Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 93-99 [PMID: 22180842 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.93]
- 34 李媛. 胃黏膜不典型增生性肠化及异型增生: 形态学和分子生物学研究. 北京: 北京协和医学院, 2012
- 35 吴蓓, 令狐恩强, 杨杰, 卜保国. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的转归. *军医进修学院学报* 2011; 32: 598-600
- 36 胡月亮, 吴云林, 李晨, 朱燕华, 孙萍胡, 吴巍, 郭滢, 蔚青, 程时丹. 胃黏膜低级别上皮内瘤变中胃癌检漏的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 13-16
- 37 朱燕华, 吴云林, 吴巍, 胡月亮, 李晨, 程时丹, 郭滢, 蔚青, 胡伟国. 胃黏膜上皮内瘤变370例转归及胃癌筛查的研究. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 18-24
- 38 王宇菲, 张波, 令狐恩强, 卢忠生, 王向东, 杜红, 朱静, 孟江云. 从胃低级别上皮内瘤变切除标本看此类患者的处置原则. *中华腔镜外科杂志* 2013; 6: 410-414
- 39 范月娟, 吴爱荣, 许春芳. 胃黏膜低高级上皮内瘤变的临床特征分析. *医学理论与实践* 2014; 27: 2390-2392
- 40 Won CS, Cho MY, Kim HS, Kim HJ, Suk KT, Kim MY, Kim JW, Baik SK, Kwon SO. Upgrade of Lesions Initially Diagnosed as Low-Grade Gastric Dysplasia upon Forceps Biopsy Following Endoscopic Resection. *Gut Liver* 2011; 5: 187-193 [PMID: 21814599 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.187]
- 41 肖强, 宋育林. 胃粘膜低级别上皮内瘤变随访研究. *中华疾病控制杂志* 2014; 18: 147-150
- 42 Jung MK, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008; 22: 2705-2711 [PMID: 18401651 DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2]
- 43 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 656-659
- 44 Kume K. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Current and original devices. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 21-31 [PMID: 21160647 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.21]
- 45 Takao M, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Yamaguchi Y, Matsubayashi H, Kusafuka K, Ono H. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens. *Gastric Cancer* 2012; 15: 91-96 [PMID: 21814828 DOI: 10.1007/s10120-011-0075-8]
- 46 汪锋, 宋晓燕, 贺慧杰, 武慧, 张帆, 郭彦. 电子胃镜活检病理诊断伴幽门螺杆菌感染的胃黏膜上皮内瘤

名词解释

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD): 是在内镜黏膜下切除(endoscopic mucosal resection, EMR)基础上发展而来的新技术, 治疗主要针对早期消化道癌和癌前病变。方法是在内镜黏膜下注射特殊的高频电刀将病变所在黏膜剥离而达到治疗目的的内镜下操作技术。通过ESD可完整地切除病变, 达到根治消化系统肿瘤的效果。

□ 同行评价

本文对胃癌的主要癌前病变胃黏膜上皮内瘤变进行全面综述, 对胃癌的临床防治具有一定意义。

- 47 Kato M, Nishida T, Tsutsui S, Komori M, Michida T, Yamamoto K, Kawai N, Kitamura S, Zushi S, Nishihara A, Nakanishi F, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Hayashi N. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol* 2011; 46: 325-331 [PMID: 21107615 DOI: 10.1007/s00535-010-0350-1]
- 48 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1218-1225 [PMID: 22839759 DOI: 10.3109/00365521.2012.666674]
- 49 Lee CK, Chung IK, Lee SH, Kim SP, Lee SH, Lee TH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Lee JH, Cho HD, Oh MH. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1507-1513 [PMID: 20796147 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.006367.x]
- 50 Nishida T, Tsujii M, Kato M, Hayashi Y, Akasaka T, Iijima H, Takehara T. Endoscopic surveillance strategy after endoscopic resection for early gastric cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 100-106 [PMID: 24891981 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.100]
- 51 Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y, Takeuchi M, Aoyagi Y. Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2010; 22: 169-173 [PMID: 20642604 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00987.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展

孙蓓, 李用国, 兰英华

孙蓓, 李用国, 兰英华, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染一科 黑龙江省哈尔滨市 150001
孙蓓, 医师, 在读硕士, 主要从事Fibroscan在临床中的应用研究。

作者贡献分布: 本文由孙蓓查阅文献并总结撰写; 李用国与兰英华审阅修改并审核。

通讯作者: 兰英华, 教授, 主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染一科。lan_yinghua@163.com

电话: 0451-85555096

收稿日期: 2014-12-29 修回日期: 2015-01-22

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease

Bei Sun, Yong-Guo Li, Ying-Hua Lan

Bei Sun, Yong-Guo Li, Ying-Hua Lan, First Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Ying-Hua Lan, Professor, Chief Physician, First Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lan_yinghua@163.com

Received: 2014-12-29 Revised: 2015-01-22

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

Liver biopsy is still the golden standard in the diagnosis of chronic liver diseases, but it is invasive, which limits its application. Therefore, the search for a reliable noninvasive diagnostic method has attracted more and more attention. Since Fibroscan (FS) was launched in 2003, scholars have paid more attention to this modality, because it is non-invasive, painless, rapid and objective. In

this paper, we will review the value of FS in the diagnosis and treatment of chronic liver disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fibroscan; Transient elastography; Chronic liver disease; Noninvasive diagnosis

Sun B, Li YG, Lan YH. Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1433-1439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1433.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1433>

摘要

肝活检一直是诊断慢性肝病的金标准, 但是其为有创性检查等限制其应用。因此寻求一种可靠的无创诊断方法受到越来越多的关注。2003年Fibroscan(FS)问世以来, 由于其具有无创、无痛、快速、客观等优点成为学者们研究的热点。本文就FS对慢性肝病的诊治进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Fibroscan; 瞬时弹性成像; 慢性肝病; 无创诊断

核心提示: 目前, Fibroscan(FS)不仅可以用于无创诊断肝纤维化, 还可用于监测肝脏疾病的发展, 也可用于评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效。但是, FS还受到很多因素的影响。因此, 准确诊断肝脏疾病的进展程度, 应与其他无创性诊断方法联合应用。相信随着科学技术的发展, FS在

背景资料

肝活组织检查因其有创性和样本误差, 使其临床应用受限, 近年来无创诊断与评价肝纤维化成为研究热点之一。Fibroscan(FS)是建立在超声诊断基础上的无创检查, 由于其具有无创、无痛、操作简便、重复性好等优点, 还可以同时测量肝脏脂肪变的程度, 在肝病的无创性诊断中发挥了极其重要的作用。

同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

研究前沿

目前,FS作为一种无创性诊断方法成为研究热点,广泛应用于肝纤维化及脂肪肝的诊断,还可以预测肝硬化相关并发症和肝细胞癌的存在,但FS自身的局限性也限制了其在某些情况下的应用,因此影响FS的准确性的因素亟待解决。

诊断肝病的应用上有着更好的前景。

孙蓓, 李用国, 兰英华. Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1433-1439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1433.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1433>

0 引言

肝脏疾病是危及人类健康和生命的常见病和多发病。肝纤维化是不同原因肝脏疾病向肝硬化发展的必经阶段;是肝脏细胞外基质的形成和降解的平衡失调,导致肝内纤维结缔组织异常沉积的病理过程,是组织损伤修复反应,是一个慢性进展过程。有研究^[1-3]显示,如果及时去除致病因素,可使肝纤维化甚至部分早期肝硬化发生逆转^[4]。因此在疾病早期进行干预,避免发生肝硬化、肝癌,是降低肝病病死率的重要因素。

目前,临床诊断肝纤维化、肝硬化方法众多,包括临床症状、血清学方法、彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等;但都不能完全反映肝脏疾病进展程度;肝活检一直被认为是诊断肝纤维化的金标准^[5],但是因其为有创性检查、费用昂贵、取材有限、短时间内难以反复穿刺导致其在临床中难以广泛开展^[6-10]。近年来,瞬时弹性成像(transient elastography, TE)对慢性肝炎的肝纤维化、肝硬化的无创性诊断成为热点,现就Fibroscan(FS)在慢性肝病诊治的临床应用进行综述如下。

1 FS的原理与方法

TE系统-FS是一项近年来建立在超声诊断基础上的临床评估肝脏疾病严重程度的新技术。具有无创、无痛、快速、客观、简便、可重复性的特点^[11]。FS由3个部分组成:能产生超声波并作为超声波接收器的换能器;位于换能器上发出低频振动波的振动器;可以记录数据的软件程序^[12]。其基本原理为通过振动器向组织发出低频、低振幅的振动,产生弹性剪切波,并测定其传播的速度,经过数据处理,进而得到组织的弹性数值,用kPa表示。剪切波的速度与组织硬度直接相关,组织硬度越大,传播速度越快^[13,14]。具体操作方法为:

患者仰卧,右手放在头后部,尽最大可能暴露肝右叶区肋间隙。将探头涂耦合剂后垂直置于肋间隙作透声窗。每例患者测10个点。取中位数作最终测定值^[15,16]。

2 FS对肝脏疾病诊治的临床应用

2.1 FS对肝纤维化诊断的临床应用

法国学者Sandrin等^[13]首次通过TE系统对106例慢性丙型肝炎患者肝硬度值进行测定,研究结果显示,FS测量肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)可重复性好,不依赖于操作者而改变结果,且LSM与纤维化分级相关(偏相关系数 $r = 0.71$, $P < 0.0001$)。LSM值越大,肝纤维化或肝硬化越严重^[17],认为FS是一种无创的定量诊断肝纤维化的方法。

学者们对FS评估肝纤维化程度的准确性方面做了大量的研究,但大都集中在慢性丙型肝炎方面^[18]。Ziol等^[17]通过TE对327位慢性丙型肝炎患者进行研究,发现FS诊断 $F \geq 2$ 、 $F \geq 3$ 和 $F = 4$ 的ROC曲线下面积分别为0.79、0.91和0.97,最佳临界值分别为8.7 kPa、9.6 kPa和14.5 kPa,且灵敏度及特异度也较高。有法国学者^[19]通过对711例慢性肝病的患者研究证实,LSM值与肝纤维化分级有很大相关性($r = 0.73$, $P < 0.0001$)。FS诊断 $F \geq 2$ 、 $F \geq 3$ 和 $F = 4$ 的ROC曲线下面积分别为0.80、0.90和0.96,说明FS诊断严重肝纤维化($F \geq 3$)和肝硬化($F = 4$)的准确性较高。

近年来,FS诊断慢性乙型肝炎肝纤维化也逐渐增多。有学者认为FS用于诊断乙型肝炎的肝纤维化价值同慢性丙型肝炎,Marcellin等^[20]在对欧洲多中心的173例慢性乙型肝炎患者进行FS和肝活检的研究中发现,FS诊断 $F \geq 2$ 的曲线下面积为0.81(95%CI: 0.73-0.86); $F \geq 3$ 的曲线下面积为0.93(95%CI: 0.88-0.96); $F = 4$ 的ROC曲线下面积为0.93(95%CI: 0.82-0.98),敏感性与特异性之和最大值时, $F \geq 2$ 和 $F = 4$ 的最佳临界值分别为7.2 kPa和11.0 kPa,说明FS可以可靠地估测慢性乙型肝炎的肝纤维化分级。Chon等^[21]对多中心2772例慢性乙型肝炎患者进行系统的回顾性分析,发现FS可以较好的评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度,特别是对于代偿期的肝硬化患者($F = 4$)。

然而也有学者认为在诊断慢性乙型肝炎

后肝硬化时,其准确性要较慢性丙型肝炎低。为了阐述这一说法, Verveer等^[22]学者在慢性乙型肝炎和丙型肝炎的患者中将TE与肝活检组织学检查进行比较,发现在纤维化 $F \leq 2$ 时, (由于炎症可以使TE值增高)其TE值并不是最佳值;他们也发现在 $F \geq 3$ 时, TE在慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎几乎相同。这些研究表明,对于不同的纤维化阶段的TE截断值需要根据不同的病原学而定。而且LSM值必须考虑到肝脏炎症的存在。有意思的是,在慢性乙型和丙型肝炎的横断面分析, Cardoso等^[23]学者发现TE值可以准确预测纤维化的存在与否,并且还可以预测显著纤维化与肝硬化的存在,并且在他们的分析中发现,通过调整谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平没有提高TE截断值的评估肝纤维化的准确性。

2.2 FS可以监测疾病进展 FS除了可以评估肝纤维化程度外,还可以用来预测肝硬化及其并发症的发生。一项来自Kim等^[24]对128例慢性乙型肝炎患者的前瞻性研究中,在应用抗病毒药物前,做FS和肝穿刺活检检查,平均随访27.8(12.6-61.6) mo,肝硬度值 >19 kPa发生肝脏不良事件明显高于其对照组。得出肝硬度值可以作为一个有用的预测发生乙型肝炎相关不良事件的因素。

FS还可以预测食管静脉曲张, Saad等^[25]将32例丙型肝炎后肝硬化患者分为3组(一组:肝硬化无食管静脉曲张;二组:肝硬化轻度食管静脉曲张;三组:肝硬化重度食管静脉曲张)。结果显示LSM值二组和三组的患者高于一组。其敏感性和特异性分别为95.0%和67.0%。而三组患者LSM值高于二组患者LSM值,其临界值为38.2 kPa,敏感性和特异性分别为100.0%和77.3%。得出LSM值可以预测肝纤维化患者的食管静脉曲张程度,而且比其他(血小板数值/脾脏大小)无创性诊断方法有着更高的诊断价值。也有报道表明LSM值预测食管静脉曲张与显著食管静脉曲张程度的准确性稍差,在不同的静脉曲张程度差别无统计学意义^[26]。

有肝纤维化和/或肝硬化的患者可进展为肝细胞癌。FS的另一项应用则是可以预测肝癌发生的风险。一项来自香港的研究^[27],

对528例慢性肝炎乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性的患者进行平均随访35 mo, 7例进展为肝细胞癌, LSM值 ≥ 10 kPa的患者肝细胞癌的累积发生率较LSM值 <10 kPa高(9% vs 0%, $P < 0.001$)。肝病相关的病死率也同样与LSM值有关。通过多元回归分析证实LSM值是肝细胞癌发生风险和肝病相关死亡率重要的预测因素。

2.3 FS评估抗病毒疗效的价值 Enomoto等^[28]报道了20例经过恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者,在接受12 mo的抗病毒治疗后, LSM中位数值显著降低,由11.2(7.0-15.2) kPa变为7.8(5.1-11.9) kPa。其他可以提示肝纤维化指标三型前胶原肽(type III procollagen, PIIIINP)也相应下降。研究^[28]表明,在接受恩替卡韦抗病毒治疗的慢性乙型肝炎的患者中, LSM值对监测肝纤维化的减低起着重要的作用。

3 FS在评估肝脏脂肪定量中的应用

FS的另一项重要应用便是定量评估脂肪肝。一项对153例患者的研究^[29]中显示, FS的受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)与脂肪变的百分比和脂肪变的程度有很大相关性,在显著脂肪变的患者的CAP高于几乎无脂肪变的患者[317(IQR 284-339) dB/m vs 250(227-279) dB/m; $P < 0.0005$], 其受试者工作特征曲线下面积(area under ROC curve, AUROC)为0.81(95%CI: 0.74-0.88)。在截断值为283 dB/m时, CAP的灵敏度和特异度分别为87%、64%。法国有学者^[30]研究慢性肝病的脂肪变的情况,对符合纳入标准的130例慢性肝病的患者进行经皮肝穿刺活检、血液学检查、肝硬度值和CAP检查,结果其CAP、SteatoTest、FLI的S1的AUROC分别为0.84、0.72、0.72; S2的AUROC分别为0.86、0.73、0.71; S3的AUROC分别为0.93、0.73、0.75,显示CAP对即便是轻微的脂肪变也是非常有效的。表明FS可以同时地评价肝纤维化程度及脂肪变程度。并且和其他方法相比其具有无创、操作方便、立即得到结果、费用相对低廉等优点。日本也做过类似的研究^[31],结果得出CAP与脂肪变的等级显著相关。

□相关报道
FS作为一种新的无创诊断肝纤维化的新技术,很多学者都进行过相关研究,就FS这一新技术,相关的报道众多,就其原理、诊断方法、价值的文章也不在少数。本文就FS对肝脏疾病的诊治方面及与其他无创诊断方法进行比较进行综述。

创新盘点

本文就FS的工作原理及在肝脏疾病诊断中的应用进行综述, 并同其他无创性诊断方法进行比较, 可提高广大肝脏疾病临床工作者对FS的认识。

4 FS的影响因素

自2003年FS问世以来, 国内外学者对其进行了大量的研究, 但越来越多的研究^[32]发现, 很多因素会对FS检测造成影响。Arena等^[33]测量了18例急性病毒性肝炎患者的LSM值, 发现在转氨酶下降时LSM值也相应的下降, 表明LSM值受转氨酶的影响。Sebastiani等^[34]也指出年龄和身体质量指数(body mass index, BMI)影响肝脏硬度值。Ghany等^[35]研究认为, 有腹腔积液的患者也会影响FS检测的结果, 因为低频剪切波不能通过液体传播。此外, FS难以对肥胖的患者进行检查, 因为脂肪组织将对低频剪切波产生强烈的衰减作用^[36]。

5 FS与其他检测方法的比较

目前血清学检查是临床中最常见的无创诊断方法^[37], 包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原氨基末端肽(type III procollagen peptide, PIIIP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)。但是其单项诊断效率均不是很高^[38]。近年来国内外学者构建了许多综合指标诊断模型, 包括FibroTest(FT)^[39]和APRI(AST to platelet ratio index)^[40]等。两者大都能分辨中晚期肝纤维化, 但对早期肝纤维化无法准确了解其纤维化程度; 且这些标志虽与纤维化有关, 但机体其他组织也存在着纤维化, 没有定量反映患者的纤维化程度。相比之下, FS测量的是一个肝脏客观的物理参数, 不受肝以外状态的干扰, 能用于大多数慢性肝病者^[41]。

超声和CT、MRI检查应用十分广泛, 但是由于他们只有出现肝硬化以及门静脉高压等并发症时才能出现异常图像, 因此无法进行早期肝纤维化的诊断^[41]。FS则显示出其特有的优越性, 不但可以用来诊断早期肝纤维化, 还可以用来检测疾病进展、评估抗病毒疗效等。

目前单一无创诊断方法还尚不足替代肝活检, 为了提高无创诊断方法的准确率, 近年来无创诊断方法的联合使用已成为学者们的研究热点^[42-44]。SAFE(sequential algorithms for fibrosis evaluation)^[34]模型则是将APRI和

FT联合起来筛查肝脏疾病的进展程度, 虽不能完全替代肝活检, 但可以有效的降低肝穿刺率^[45]。

6 FS在现阶段的临床应用

FS作为一种全新的无创成像技术, 其具有无创、无痛、操作简便、重复性好等优点, 在肝纤维化无创性诊断中发挥了极其重要的作用。FS适用于检查评估各种慢性肝病导致的肝纤维化和肝硬化, 包括慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、原发性硬化性胆管炎等。FS还可应用于其他肝脏相关疾病的诊断预测, 如用于诊断门静脉高压症、食管静脉曲张、肝癌^[46]等。FS在检测肝纤维化的同时, 还可以检测肝脏脂肪变的情况^[47-49], 为临床诊治肝脏疾病提供了指导意见。

7 结论

目前, FS不仅可以用于无创诊断肝纤维化, 还可用于监测肝脏疾病的发展, 也可用于评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效^[50]。但是, FS还受到很多因素的影响。因此, 准确诊断肝脏疾病的进展程度, 应与其他无创性诊断方法联合应用。相信随着科学技术的发展, FS在诊断肝病的应用上有着更好的前景。

8 参考文献

- 1 田德安. 肝硬化. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 2 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆性. 中华消化杂志 1995; 15: 251-252
- 3 Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681 [PMID: 18471546 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.001]
- 4 袁敏, 杨长青. 瞬时弹性成像在肝纤维化无创性诊断中的应用. 国际消化病杂志 2008; 28: 468-470
- 5 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500 [PMID: 11172192 DOI: 10.1056/NEJM200102153440706]
- 6 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618 [PMID: 12385448 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x]
- 7 Saleh HA, Abu-Rashed AH. Liver biopsy remains the gold standard for evaluation of chronic hepatitis and fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 425-426 [PMID: 18193125]

- 8 Han KH, Yoon KT. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirol* 2008; 51 Suppl 1: 11-16 [PMID: 18544943 DOI: 10.1159/000122594]
- 9 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chum RH, Chan HK, Lau KK, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1027-1035 [PMID: 18456573 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.038]
- 10 王宇, 贾继东. Fibroscan评价肝纤维化进程. *肝脏* 2007; 12: 336-338
- 11 杨爱婷, 白艳锋, 尤红. Fibroscan对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展. *实用肝脏病杂志* 2009; 12: 142-144
- 12 王荔, 李明星. Fibroscan对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的临床应用进展. *医学综述* 2012; 18: 2436-2438
- 13 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713 [PMID: 14698338 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001]
- 14 Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.e4 [PMID: 22537436 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.017]
- 15 沈镭, 陆伦根. 瞬时弹性测定在肝纤维化非创伤性诊断中的应用. *中华消化杂志* 2006; 26: 788-790
- 16 de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 811-823 [PMID: 21050091 DOI: 10.1586/erd.10.46]
- 17 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54 [PMID: 15690481 DOI: 10.1002/hep.20506]
- 18 Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42: 838-845 [PMID: 16121354 DOI: 10.1002/hep.20814]
- 19 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408 [PMID: 16020491 DOI: 10.1136/gut.2005.069153]
- 20 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]
- 21 Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930 [PMID: 23049764 DOI: 10.1371/journal.pone.0044930]
- 22 Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Kneegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2012; 32: 622-628 [PMID: 22098684 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02663.x]
- 23 Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, Asselah T, Boyer N, Lada O, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Valla DC, Bedossa P, Marcellin P. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 612-621 [PMID: 22103765 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x]
- 24 Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, Park YN, Han KH, Chon CY, Park JY. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012; 7: e36676 [PMID: 22574212 DOI: 10.1371/journal.pone.0036676]
- 25 Saad Y, Said M, Idris MO, Rabee A, Zakaria S. Liver stiffness measurement by fibroscan predicts the presence and size of esophageal varices in egyptian patients with HCV related liver cirrhosis. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2253-2257 [PMID: 24298490]
- 26 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991]
- 27 Fung J, Lai CL, Seto WK, Wong DK, Yuen MF. Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 738-744 [PMID: 20659306 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01355.x]
- 28 Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res* 2010; 40: 853-861 [PMID: 20887589 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00687.x]
- 29 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elakashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]

应用要点
FS作为一种新的无创诊断肝脏疾病方法,不但可以用于肝纤维化及脂肪肝的诊断,还可以预测肝硬化相关并发症和肝细胞癌的存在,还可以用于监测肝脏疾病的发展,评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效。其在检测疾病发展、评价抗病毒疗效及同时监测肝脏脂肪变情况有着更好的应用前景。

□名词解释

肝硬度值: 通过FS仪器进行测量肝脏硬度值。肝硬度值越大, 肝纤维化或肝硬化越严重。

- 30 de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 911-918 [PMID: 22672642 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x]
- 31 Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 1182-1189 [PMID: 23551911 DOI: 10.1111/hepr.12094]
- 32 李建成, 刘友德, 范璐, 王英, 邹志强, 刘新新, 曹英明, 郭砚梅. 瞬时弹性测定的影响因素研究进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 153-155, 158
- 33 Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384 [PMID: 18095306 DOI: 10.1002/hep.22007]
- 34 Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, Voiculescu M, Guido M, Bourliere M, Noventa F, Alberti A. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821-1827 [PMID: 19291784 DOI: 10.1002/hep.22859]
- 35 Ghany MG, Doo E. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? *Hepatology* 2005; 42: 759-761 [PMID: 16175617 DOI: 10.1002/hep.20913]
- 36 Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, Chan HL. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 300-305 [PMID: 21261720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06510.x]
- 37 Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Massard J, Benhamou Y, Ratzu V. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 163-173 [PMID: 19568532 DOI: 10.4103/1319-3767.43273]
- 38 Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, Ekiz F, Coban S, Yuksel O, Armutcu F, Akbal E. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1076-1081 [PMID: 23510962]
- 39 Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075 [PMID: 11297957 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6]
- 40 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
- 41 程捷瑶, 马红. 慢性肝病肝纤维化无创诊断的研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 178-181
- 42 Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, Arribas JR, Gutiérrez I, López JC, Cosín J, Alvarez E, González J, Berenguer J. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010; 17: 280-286 [PMID: 19732322 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01180.x]
- 43 Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160-1174 [PMID: 15180741 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x]
- 44 Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 58-65 [PMID: 19581812 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a84b8d]
- 45 Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2190-2203 [PMID: 19437558 DOI: 10.3748/wjg.15.2190]
- 46 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198-208 [PMID: 22271046 DOI: 10.1002/hep.25599]
- 47 Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835 [PMID: 20870345 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005]
- 48 Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Ledinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 244-253 [PMID: 22404722 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x]

- 49 Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, Marzano A, Rizzetto M. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*

- 2011; 54: 64-71 [PMID: 20932598 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.022]
50 罗建文, 邵金华, 白净, 崔立刚, 王金锐. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 395-397

同行评价
此文综述了FS的工作原理及在肝脏疾病诊断中的应用, 可提高广大肝脏疾病临床工作者对FS的认识, 有助FS在临床的推广和应用。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展

彭阿平, 朱 萱

背景资料

我国是肝硬化高发区, 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化的严重并发症之一, 由于其高发生率及死亡率, 严重影响患者的生活质量。HRS的早期诊断仍较困难, 目前尚缺乏有效治疗手段, 临床上对于HRS的诊断及治疗仍是一个挑战。

彭阿平, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
彭阿平, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81160061
作者贡献分布: 本文综述由彭阿平完成; 朱萱审核。
通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。
jyyfyzx@163.com
电话: 0791-8692505
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-01-27
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

A-Ping Peng, Xuan Zhu

A-Ping Peng, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160061
Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyyfyzx@163.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-01-27
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is one of the most detrimental conditions in patients with end stage liver cirrhosis and acute liver failure, with high morbidity and mortality. The pathophysiology of HRS is complex and has not been fully elucidated. The therapeutic approaches for HRS are limited, among them, terlipressin in combination with albumin infusion is the first line choice. Liver

transplantation remains the most effective treatment method. Patients with HRS often experience poor prognosis and have low survival, and early diagnosis of HRS may play a critical role in making treatment plans and improving the prognosis. Currently, it is needed to enhance the reliability of diagnostic methods and the feasibility of therapeutic regimens, which can improve the quality of life and reduce the family and social financial burden. The aim of this review is to summarize the recent advances in understanding the pathophysiology, diagnosis and management of HRS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Acute kidney injury; Liver transplantation

Peng AP, Zhu X. Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1440-1446 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1440>

摘要

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化、急性肝衰竭的严重并发症之一。HRS发病率和死亡率高, 其病理生理学机制复杂, 具体机制尚未完全阐明, 且治疗手段有限, 其中, 特利加压素联合白蛋白可作为一线用药, 但肝移植仍是唯一有效的治疗方法。HRS预后差, 生存期短, 其早期诊断对诊疗方案的制订及预后改善有重要作用。目前, 需进一步完善诊断方法的可靠

同行评议者

兰英华, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

性及治疗方案的可行性, 提高患者生活质量, 减轻家庭及社会经济负担。本文就近年来HRS的发病机制、诊断及治疗研究进展予以综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 肝肾综合征; 急性肾损伤; 肝移植

核心提示: 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的确切发病机制尚不清楚, 存在多种因素相互作用, 死亡率高, 应积极预防和及时治疗诱因, 肝移植仍是唯一有效的治疗选择, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点。

彭阿平, 朱莹. 肝肾综合症的发病机制及诊治的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1440-1446 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1440>

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是一种功能性肾疾病, 肾脏本身并无器质性改变, 伴随肝脏疾病进展出现血流动力学紊乱, 并通过一系列机制促使HRS的发生^[1]。在肝硬化住院患者中, 急性肾功能衰竭的发生率约为20%^[2]。目前认为, 内脏血管床扩张, 引起有效循环血容量减少、动脉血压降低, 致使血管活性系统激活, 最终导致肾血管收缩, 是HRS的主要病理生理机制^[3,4]。超过50%的HRS患者在应用药物治疗后肾功能可以逆转, 但仅能改善短期生存率, 在无法实施肝移植时, 患者的长期生存率极低^[5]。HRS治疗费用高, 且目前尚无有效治疗方法。肝移植可同时使肝脏、循环系统及肾脏功能恢复正常, 是当前最佳的治疗手段。因此, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点。本文就HRS的发病机制、诊断及治疗的最新进展作一综述。

1 HRS的临床分类

HRS病情危重, 常伴有多器官功能衰竭, 以自发性少尿或无尿、氮质血症和血肌酐(serum creatinine, SCr)升高、稀释性低钠血症及低尿钠为主要表现。HRS有两种截然不同的临床类型^[6]。1型HRS为急进性肾功能衰竭, SCr水平急

剧升高, 2 wk内超过2.5 mg/dL, 预后极差, 其发生常有诱因, 通常与肾外器官包括心、脑、肝的功能迅速恶化有关, 中位生存期为2 wk^[7]。2型HRS为平稳或缓慢进展的肾功能衰竭, 伴有难治性腹水^[8,9], SCr水平通常在1.5-2.5 mg/dL之间, 中位生存期为4-6 mo。尽管HRS的两种类型差别显著, 但肾功能损害往往是渐进性的, 可视为连续, 大多数患者最初表现为2型HRS, 而在发生自发性细菌性腹膜炎、消化系出血等诱因之后进一步发展为1型HRS。

2 HRS的发病机制

2.1 内脏血管床扩张 目前认为, 内脏血管床扩张是HRS的主要发病机制, 与以下几方面相关。

2.1.1 门静脉高压: 肝硬化发展过程中, 再生结节及假小叶的形成, 致使门静脉阻力升高, 而导致血管扩张剂如一氧化氮(nitric oxide, NO)大量生成、门-腔侧支循环大量开放, 或通过上调血小板衍生因子等促进血管生成, 这些因素进一步降低内脏血管阻力, 使内脏血流量增加^[10,11]。

2.1.2 细菌易位: 细菌易位可能是肝硬化内脏血管扩张的机制之一^[12]。在肝硬化门脉高压症患者中, 肠道细菌常易位至门静脉系统, 激活固有免疫细胞, 导致肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子大量产生, 通过上调NO合成酶进一步促进血管内皮细胞产生NO增加。Francés等^[13]研究表明, 与不伴细菌易位的肝硬化患者相比, 合并细菌易位者内脏血管阻力更低, 患者的死亡率更高。Tahir等^[14]指出, TNF- α 拮抗剂如己酮可可碱的应用可使患者的死亡率明显降低, 并有可能延迟HRS的进展。

2.1.3 肾脏自身调节右移: 内脏血管扩张本身并不足以发展为HRS, 其他器官功能障碍协同促进HRS的发生。肾脏交感神经系统和其他血管收缩剂的激活, 使肝硬化患者肾血流量的自身调节右移。因此, 肾血流量更依赖于肝病进展时动脉血压的变化。Stadlbauer等^[15]研究表明肾血流量与肾灌注压有关, 与肝静脉压力梯度及血浆去甲肾上腺素水平成反比, 且与疾病严重程度密切相关, 从而导致肾血流量的自身调节右移和下移, 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可降低门静脉压力和血浆去甲肾上腺素

■研究前沿
HRS的发病机制研究仍不透彻, 内脏血管扩张及严重的全身炎症反应等可协同促使HRS的发生, 随着对其发病机制研究的不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于药物靶向治疗, 进而改善患者预后, 甚至阻止HRS发生。

□ 相关报道

Nassar等通过系统评价指出, 与特利加压素相比, 使用血管收缩剂去甲肾上腺素治疗HRS同样安全有效, 且价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗, 但仍需要大样本随机对照试验进行验证。

水平。

2.2 全身炎症反应综合征 大量研究^[16,17]表明, 全身炎症反应假说可能为HRS的发病机制。肝脏缺血再灌注是围手术期急性肝衰竭的常见原因, 常见于肝移植、肝叶切除术、长时间门静脉阻塞等。肝脏缺血再灌注损伤发病机制复杂, 肝及肝外因素均起重要作用, 常致肾、肺和心等远隔脏器损伤^[18]。全身炎症反应综合征常发生于晚期肝硬化患者, 并与预后不良相关^[19]。

严重的炎症反应引起血管内皮广泛受损及血液动力学紊乱, 进一步使肝功能损害加剧, 也导致肝外器官受损, 最终形成炎症恶性循环和多器官衰竭。全身炎症反应假说可能对各种引起肝脏损伤的疾病发生HRS时, 但无内脏血管床扩张的现象提供依据, 具体机制有待进一步研究。

此外, 腹腔内高压可使肾血流量减少, 肾静脉压和肾血管阻力升高, 从而导致肾小球和肾小管功能受损及尿量减少, 认为腹腔内高压是HRS发生的独立危险因素^[20]。

3 HRS的诊断

国际腹水俱乐部制定的HRS的诊断标准要求SCr水平 $>1.5\text{ mg/dL}$ 。虽然此标准广泛应用于临床, 但主要存在两个缺点。首先, 没有考虑SCr的动态变化; 其次, SCr低于或等于 1.5 mg/dL 时, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)可显著下降。因此, 当已经发生肾功能衰竭时, 此标准不再适用^[21]。此外, 该标准不能区别原有肾实质疾病基础上发生的HRS和迅速发展的肝肾功能衰竭。Janičko等^[22]研究显示, 血钠水平及肌酐是预测HRS发生的重要因子, 其次是胆红素或MELD评分。

急性肾损伤协作组已提出了新的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)诊断标准^[23], 这一标准的制定基于SCr发生的微小变化, 并且可使用此标准界定肝硬化患者的肾功能损伤^[24]。AKI的定义是指肾功能急剧下降, SCr至少达 0.3 mg/dL , 或者增加至少50%。多项研究^[25-27]表明, 此新标准能准确地发现早期肾功能障碍, 并已被肾脏病学家和重症监护专家广为采用。然而, 该AKI标准应用于肝硬化患者的价值和实用性仍不明确。

当前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物,

HRS的诊断仍较困难, 无法准确、快速地测定GFR并排除其他原因引起的肾功能衰竭等。下述几项指标可能对HRS的诊断有应用价值。

3.1 胱抑素C(cystatin C, Cys-C) 作为GFR血清标志物之一, 可自由通过肾小球基底膜并在肾近端小管细胞代谢, 而无肾外清除^[28]。与SCr不同, Cys-C与肌群、年龄及性别无关, 也不受炎症性疾病或恶性肿瘤的影响。Cys-C可替代SCr评估患者的肾功能, 能更准确的预测AKI的进展^[29]。但Inker等^[30]研究显示, Cys-C与SCr相结合的公式计算的GFR比单独运用Cys-C或SCr更敏感。

3.2 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) NGAL, 也称为脂质运载蛋白或噬铁蛋白, 是另一个可替代肌酐评估肾功能并为临床应用的指标。NGAL由受损的肾小管表达, 可诱导上皮再生, 一般在损伤后2 h之内大量释放入血并从尿液排出。最近, Barreto等^[31]研究了132例肝硬化患者尿NGAL水平, 发现AKI患者的尿NGAL水平明显高于非AKI者, 且持续性AKI的NGAL水平显著高于一过性AKI, 还可用于区别HRS和其他原因引起的肾衰竭。NGAL可独立预测肾功能损害的不可逆性, 从而可能有利于患者的个体化管理及肝肾联合移植的可行性评估^[32], 并且有可能独立于其他常用危险因素预测患者的死亡率^[33]。然而, NGAL受全身感染的影响, 在少尿或无尿的患者中, 尿NGAL值也难以测量。此外, 尿IL-18在肾功能不全患者中也有所升高^[34]。其他检测肾功能的尿液指标, 还包括肝型脂肪酸结合蛋白等, 但肝硬化患者的这一系列标志物还有待进一步研究^[28]。

3.3 肾入球小动脉收缩严重程度的指标可用于HRS的诊断 Goyal等^[35]研究表明, 肝硬化患者早期肾功能损害或肾血管收缩可通过肾动脉阻力指数(resistance index, RI)进行预测。肝硬化患者RI显著高于健康对照组, 其中腹水患者显著高于无腹水患者, 认为 $RI>0.70$ 可作为后续HRS发展的独立预测因子, 可用于定期监测肝硬化患者的肾损害进展。其他指标还包括血浆去甲肾上腺素水平、血浆肾素活性等。

4 HRS治疗

目前, HRS的治疗方法有限, 旨在提高等待肝

移植患者的存活率, 包括预防和及时治疗诱因。

4.1 HRS的预防

4.1.1 避免使用肾毒性药物: 非类固醇消炎药通过抑制肾脏前列腺素的合成, 继而导致肾灌注减少, 有发生钠潴留、低钠血症和肾功能衰竭的高风险。血管紧张素转换酶抑制剂用于肝硬化腹水患者时, 即使予低剂量也可诱发动脉低血压和肾损伤。 α 受体阻滞剂, 如哌唑嗪, 可降低门静脉压力, 可进一步加重肾脏钠水潴留。这些药物与氨基糖苷类及造影剂等禁用或慎用于肝硬化腹水患者^[36]。

4.1.2 合理使用利尿剂: 利尿剂治疗期间, 理想的利尿效果为无水肿者每天体质量减轻0.5 kg及有水肿者减轻1 kg^[37]。长期治疗的目标是使用最低剂量的利尿剂维持患者无腹水状态。因此, 一旦腹水基本消退, 应减少利尿剂剂量, 甚至停用。Wu等^[38]研究表明, 利尿剂使用不当可导致急性肾损伤, 其最常见的病理损害类型为肾小管上皮细胞空泡变性。年龄、性别及RIFLE分级的严重程度可能是利尿剂相关AKI全因死亡率的预测因素。

4.1.3 慎用非选择性 β 受体阻滞剂: 非选择性 β 受体阻滞剂降低门静脉压力, 可减少肝硬化患者静脉曲张破裂出血的风险。然而, 肝硬化患者合并自发性细菌性腹膜炎时, 非选择性 β 受体阻滞剂的使用可增加血流动力学紊乱的比例及住院时间, 且有发生HRS的风险, 因此, 建议自发性细菌性腹膜炎患者应避免使用此类药物^[39]。

4.2 HRS的药物治疗 欧洲肝脏研究协会推荐联合使用特利加压素(1 mg/4-6 h静脉推注)与白蛋白输注作为1型HRS的一线治疗, 但对2型HRS的疗效欠佳^[37]。Narahara等^[40]研究显示, 应用特利加压素加输注白蛋白治疗后, 可使75%的患者SCr水平降至正常。Rodríguez等^[41]发现, 对合并脓毒症的1型HRS患者早期给予特利加压素和白蛋白也是安全有效的, 其治疗效果与慢加急性肝衰竭的严重程度有关。虽然特利加压素是HRS的有效治疗方法, 但因其价格昂贵而未能广泛应用于临床。Nassar Nassar Junior等^[42]通过系统评价分析了 α -肾上腺素能受体激动剂去甲肾上腺素治疗HRS的疗效及安全性, 认为与特利加压素相比, 去甲肾上腺素同样有效, 且不良反应少, 价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗。是否应

使用此类血管收缩剂来治疗HRS仍需要进行大样本随机试验验证。去甲肾上腺素、米多君及奥曲肽和长效生长抑素类似物共同作为HRS的二线用药^[43]。一项随机试验研究结果^[44]表明, 米多君联合标准药物治疗HRS对全身血液动力学的改善优于单药治疗。国内也有相关研究^[45]表明, 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并HRS具有良好的效果。

4.3 HRS的非药物治疗 肾脏替代治疗如血液透析、连续静脉-静脉血液滤过, 其疗效仍不确定, 因此, 仅用于HRS并发严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷时的抢救治疗^[46]。有研究表明, 小儿HRS可从肾脏替代治疗中获益^[47]。分子吸附再循环系统是一种体外肝脏辅助治疗手段, 可通过白蛋白透析来清除蛋白结合毒素和水溶性毒素。研究^[48]显示, 分子吸附再循环系统只对部分I型HRS患者治疗有效, 即约40%的患者肾功能可得到明显改善, 今后还应进行大样本对照试验以评估其对肾功能恢复的作用, 从而进一步确定此方案的最佳治疗时机。TIPS可暂时降低门静脉压力, 并降低交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮活性, 增加心输出量, 扩张外周血管, 可致SCr水平显著降低, 尿量增加, 常用于肝移植患者过度治疗或作为病情稳定患者的长期治疗^[49]。对有肝移植适应症的HRS患者, 肝移植仍然是最有效的治疗措施。研究^[50]显示肝移植可使大多数患者的肝肾功能恢复至正常水平。移植前奥曲肽、米多君、白蛋白三联疗法的使用与否, 对肝移植后肾小球滤过率的改善无明显差别^[51]。

5 结论

本文总结了HRS目前已知的诊断及治疗方法。HRS的发病机制复杂, 内脏血管扩张、肠黏膜屏障破坏、细菌移位及严重的全身炎症反应可协同促使HRS的发生。新的生物标志物的出现, 有助于HRS的诊断。肝移植是HRS治疗的最佳选择, 但受供体器官的限制。随着对发病机制的研究不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于生理学方向如药物和靶向基因治疗的联合。

6 参考文献

- 1 Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome:

创新盘点

目前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物, HRS的临床及鉴别诊断仍较困难, CYS-C、NGAL、肾动脉RI等指标可能对HRS的诊断有应用价值。

□应用要点

HRS花费重大, 给家庭及社会带来沉重的负担. 通过对HRS发病机制、诊断及治疗的深入了解, 对临床工作具有一定的指导意义, 做到早诊断、早治疗, 从而提高肝硬化患者的生存率.

- 1 a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 874-885 [PMID: 22480795 DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.032]
- 2 Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62: 131-137 [PMID: 22637695 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301255]
- 3 Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 517-526 [PMID: 21826080 DOI: 10.1038/nrneph.2011.96]
- 4 Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2555-2563 [PMID: 24627591 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2555]
- 5 Wadei HM, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 79-92 [PMID: 21859679 DOI: 10.1177/0885066611408692]
- 6 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318 [PMID: 17389705]
- 7 Fukazawa K, Lee HT. Updates on Hepato-Renal Syndrome. *J Anesth Clin Res* 2013; 4: 352 [PMID: 24459604 DOI: 10.4172/2155-6148.1000352]
- 8 Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290 [PMID: 19776409 DOI: 10.1056/NEJMra0809139]
- 9 Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, Sarin SK, Bernardi M. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013; 33: 16-23 [PMID: 22507181 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x]
- 10 Diao TJ, Chen X, Deng LH, Chen HX, Liang Y, Zhao XD, Wang QH, Yuan WS, Gao BC, Ye Y. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3310-3316 [PMID: 22783057 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3310]
- 11 Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15499-15517 [PMID: 25400435 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15499]
- 12 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]
- 13 Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, Pascual S, Bellot P, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-985 [PMID: 18306221 DOI: 10.1002/hep.22083]
- 14 Tahir F, Riaz H, Rehman A, Munir MB. Potential role of TNF alpha blockers in delaying the progression of hepato-renal syndrome. *Med Hypotheses* 2012; 78: 225-226 [PMID: 22094211 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.10.030]
- 15 Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, Jalan R. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 111-119 [PMID: 18166350 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.055]
- 16 Behroozian R, Bayazidchi M, Rasooli J. Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis* 2012; 4: 168-172 [PMID: 24829652]
- 17 Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 382-391 [PMID: 22614754 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.96]
- 18 Behrends M, Hirose R, Park YH, Tan V, Dang K, Xu F, Park SH, Niemann CU. Remote renal injury following partial hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 490-495 [PMID: 17701074 DOI: 10.1007/s11605-007-0252-6]
- 19 Abdel-Khalek EE, El-Fakhry A, Helaly M, Hamed M, Elbaz O. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 173-177 [PMID: 22305496 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.11.006]
- 20 Chang Y, Qi X, Li Z, Wang F, Wang S, Zhang Z, Xiao C, Ding T, Yang C. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2523-2528 [PMID: 24228115]
- 21 Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 753-762 [PMID: 22454364 DOI: 10.1002/hep.25735]
- 22 Janičko M, Veselíny E, Abraldeš JG, Jarčuška P. Serum sodium identifies patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 628-634 [PMID: 23696114 DOI: 10.1055/s-0032-1330676]
- 23 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31 [PMID: 17331245 DOI: 10.1186/cc5713]
- 24 Solà E, Cárdenas A, Ginès P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipressin. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 265-270 [PMID: 23652609 DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283614c7a]
- 25 Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, Garcia-Tsao G, Subramanian RM, Malik R, Maliakkal B, Thacker LR, Bajaj JS. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013; 145: 1280-1288.e1 [PMID: 23999172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.051]
- 26 Joung KW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Chin JH, Lee EH, Choi IC. Association of preoperative uric acid

- and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1440-1447 [PMID: 25245579 DOI: 10.1053/jjvca.2014.04.020]
- 27 Gómez Polo JC, Alcaraz Romero AJ, Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, López-Herce Cid J, García San Prudencio M, Fernández Lafever SN, Carrillo Álvarez Á. Morbimortality associated to acute kidney injury in patients admitted to pediatric intensive care units. *Med Intensiva* 2014; 38: 430-437 [PMID: 24053902 DOI: 10.1016/j.medin.2013.07.002]
 - 28 Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 361078 [PMID: 23476755 DOI: 10.1155/2013/361078]
 - 29 Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, Dew T, Auzinger G, Bernal W, O'Grady J, Heneghan MA, Moore K, Wendon JA. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 989-997 [PMID: 23577724 DOI: 10.1111/apt.12299]
 - 30 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29 [PMID: 22762315 DOI: 10.1056/NEJMoa1114248]
 - 31 Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, Graupera I, Alfaro I, Morales-Ruiz M, Poch E, Guevara M, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014; 61: 35-42 [PMID: 24613364 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.023]
 - 32 Aberg F, Lempinen M, Hollmén M, Nordin A, Mäkisalo H, Isoniemi H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin associated with irreversibility of pre-liver transplant kidney dysfunction. *Clin Transplant* 2014; 28: 869-876 [PMID: 24930480 DOI: 10.1111/ctr.12394]
 - 33 Gungor G, Ataseven H, Demir A, Solak Y, Gaipov A, Biyik M, Ozturk B, Polat I, Kiyici A, Cakir OO, Polat H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int* 2014; 34: 49-57 [PMID: 23799980 DOI: 10.1111/liv.12232]
 - 34 Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014; 2014: 376795 [PMID: 24967242 DOI: 10.1155/2014/376795]
 - 35 Goyal S, Dixit VK, Jain AK, Shukla RC, Ghosh J, Kumar V. Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 235-239 [PMID: 25046885]
 - 36 Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-135 [PMID: 24678726]
 - 37 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
 - 38 Wu X, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail* 2014; 36: 1051-1055 [PMID: 24940940 DOI: 10.3109/0886022X.2014.917560]
 - 39 Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, Hagmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-1690.e1 [PMID: 24631577 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005]
 - 40 Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 313-320 [PMID: 22038555 DOI: 10.1007/s00535-011-0485-8]
 - 41 Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, Pereira G, Poca M, Sánchez J, Guevara M, Soriano G, Alessandria C, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014; 60: 955-961 [PMID: 24447876 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.032]
 - 42 Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107466 [PMID: 25203311 DOI: 10.1371/journal.pone.0107466]
 - 43 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]
 - 44 Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 348-354 [PMID: 21749847 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.027]
 - 45 杨科, 杨启. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合症的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2942-2945
 - 46 Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted

■名词解释

肝硬化: 是由一种或多种原因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病。早期无明显症状, 后期因肝脏变形硬化、肝小叶结构和血液循环途径显著改变, 临床以门静脉高压和肝功能减退为特征。

□ 同行评价

本文对肝肾综合征的发病机制和诊治进展作了较为详细的阐述, 条理清晰, 内容丰富, 参考文献较新.

- 47 Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, Kyle Jensen M. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study. *Liver Transpl* 2014; 20: 1468-1474 [PMID: 25179803 DOI: 10.1002/lt.23987]
- 48 Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier MB, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1019-1024 [PMID: 23425070 DOI: 10.1111/jgh.12159]
- 49 Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2704-2714 [PMID: 24627607 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2704]
- 50 Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300-307 [PMID: 25422261 DOI: 10.1002/lt.24049]
- 51 Rice JP, Skagen C, Said A. Liver transplant outcomes for patients with hepatorenal syndrome treated with pretransplant vasoconstrictors and albumin. *Transplantation* 2011; 91: 1141-1147 [PMID: 21544034 DOI: 10.1097/TP.0b013e31821690bf]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制

刘晨晨, 张振玉

刘晨晨, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006
刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究。
作者贡献分布: 本文由刘晨晨综述, 张振玉审校。
通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。
zhangzhenyu808@126.com
电话: 025-52271261
收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2015-01-28
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com
Received: 2014-11-14 Revised: 2015-01-28
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

Clopidogrel, a second generation thienopyridine antiplatelet agent, is increasingly prescribed for patients with recent stroke, myocardial infarction, acute coronary syndrome, or those undergoing percutaneous coronary intervention. Current consensus recommends co-administration of proton pump inhibitors (PPIs) during clopidogrel therapy to reduce the risk of gastrointestinal complications.

However, studies have demonstrated a significant reduction in platelet inhibition when PPIs therapy is administered to subjects on clopidogrel, which thus increases the risk of adverse cardiovascular events. There have been recent concerns about the safety of PPIs though the postulated link between PPI use and adverse cardiovascular events has not been well established since evidence from randomized controlled trials does not support such an association. Here, we review the impact of PPIs on clinical outcomes in patients on clopidogrel and the possible mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Clopidogrel; Drug interaction; Clinical outcomes

Liu CC, Zhang ZY. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1447-1453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447>

摘要

氯吡格雷是新型的噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者, 临床上常推荐患者使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)防治氯吡格雷引起的消化系损伤。然而, 有研究显示联用PPI可能降低氯吡格雷的抗血小板功能, 进而增加了患者心血

■背景资料
临床上, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛应用于防治氯吡格雷等抗血小板药物引起的消化系损伤, 然而, 诸多研究显示PPI会降低氯吡格雷的抗血小板疗效进而导致心血管不良事件增加。PPI和氯吡格雷联用对患者临床结局的不良影响引起了临床医师的共同关注。

■同行评议者
袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所; 汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

研究前沿

关于PPI和氯吡格雷联用对患者的临床结局的影响, 各研究之间分歧很大; PPI影响氯吡格雷抗血小板疗效是PPI的类效应还是只限于几种PPI尚不明确, PPI和氯吡格雷相互作用的确切机制及相应的临床应对策略有待进一步的探讨。

管不良事件。目前这一现象由于没有得到高质量随机对照试验研究的证实而存在很大争议, 但联用PPI对心血管系统的潜在危害引起了临床医师的共同关注。本文就PPI对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 药物相互作用; 临床结局

核心提示: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能通过细胞色素P450酶(cytochrome P450)、小肠P-蛋白、对氧磷酶1(paraoxonase-1)途径而降低氯吡格雷的抗血小板疗效, 进而导致患者心血管不良事件的风险增加; 不同PPI对氯吡格雷疗效影响的程度不同, 并且PPI本身可能存在一定心血管危害; 其潜在机制有待进一步阐明。

刘晨晨, 张振玉. 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1447-1453
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447>

0 引言

氯吡格雷是第二代噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者^[1]。氯吡格雷与阿司匹林联用, 即双联抗血小板疗法, 是ACS和PCI术后患者的标准治疗方案, 氯吡格雷可以增加患者消化系出血的风险^[2]; 临床上常推荐此类患者联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)降低消化系并发症风险, 尤其是有消化系出血高风险的患者^[3]。然而, 最近的研究显示这种策略可能会引起患者严重的心血管并发症, 如心肌梗死、不稳定心绞痛、再次介入手术等。关于PPI和氯吡格雷的相互作用, 及由此而导致氯吡格雷抗血小板功能降低、减弱预防心血管疾病效果的现象引发了临床医师的共同关注。本文就PPI对氯吡格雷疗法的临床结局的影响及机制的研究进展作一综述。

1 氯吡格雷的活化

氯吡格雷可以选择性地与血小板表面腺苷酸环

化酶偶联的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体结合, 通过不可逆地抑制血小板功能而降低患者的血栓风险。氯吡格雷是一种前体药, 本身不具有活性, 需要在肝脏转化为其活性形式才能发挥抗血小板作用^[4]。目前认为氯吡格雷通过以下途径活化。

1.1 细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP)途径 氯吡格雷在活化的过程中需要多种CYP的参与; CYP2C19和CYP1A2参与活化的第一步氧化反应, CYP3A4、CYP2B6和CYP2C19参与第二步的氧化反应。其中CYP2C19参与了两步反应, 显得尤其重要^[5]。携带CYP2C19等位基因缺失的患者氯吡格雷的活性水平较低, PPI和氯吡格雷联用时心血管不良事件发生率增加^[6]。竞争性抑制CYPs可以降低氯吡格雷的抗血小板活性, 可能也是氯吡格雷抵抗的部分机制^[7]。

1.2 对氧磷酶1(paraoxonase-1, PON1)途径 近来, 研究者提出了一条新的可能与氯吡格雷活化有关的途径, 即PON1途径; 研究^[8]发现PON1参与了氯吡格雷通过细胞色素酶活化后的水解反应。PON1在肝脏中参与脂酶的合成, 与血液中高密度脂蛋白合成有关。临床研究^[9]发现心血管疾病患者PON1 QQ192纯合子个体中支架血栓率较高, 同时实验室检查结果显示, 这些患者血液中PON1活性和氯吡格雷活性较低, 血小板抑制效果也较差。然而, Sibbing等^[10]的纳入了1524例PCI患者的研究发现PON1 Q192基因型与血小板对氯吡格雷的反应性及支架再血栓风险没有关系。随后在不同临床中心进行的相关研究^[11-13]也没能证实PON1和氯吡格雷疗效的相关性。研究^[14]显示, PON1主要在对氯吡格雷敏感的人群中显示了与氯吡格雷活化相关的作用。目前PPI对PON1对这条代谢途径是否有影响尚不明确。但是心血管疾病患者中PON1活性明显不同, 因此目前尚不能排除PON1途径也是氯吡格雷和PPI相互作用的可能机制之一。关于PON1途径在氯吡格雷代谢过程中作用仍需要更多的设计良好的基础和临床实验来证实。

2 PPI的潜在危害

PPI在全球有很大的使用量, 尤其是在慢性消化系统疾病患者中。研究提示长期使用PPI会导致维生素B₁₂、铁、镁等元素的缺乏^[15], 特别

是在老年患者中;同时会增加艰难梭状芽孢杆菌感染和代谢性骨病的发生^[16]。PPI主要通过CYP2C19代谢,理论上联用PPI可以通过竞争性结合CYP2C19代谢酶位点而影响氯吡格雷的代谢,降低氯吡格雷的抗血小板疗效,从而增加患者心血管不良事件发生率^[17]。最近的研究^[18,19]结果提示,单用PPI本身可能造成心血管危害,服用PPI的人群中心血管疾病发病率增高的现象。研究^[20]显示,联用PPI比单用阿司匹林时的心血管疾病风险明显增高。丹麦的一项研究^[21]结果显示:单用PPI可以明显增加人群中心肌梗死的发生率;与单用氯吡格雷相比,联用PPI可以增加心肌梗死的风险。PPI造成心血管危害的机制可能是PPI通过多种途径影响了血小板功能,这些途径可能与氯吡格雷代谢有关,也可能完全无关,确切机制目前尚不明确。

3 PPI和氯吡格雷相互作用的机制

3.1 CYPs途径 氯吡格雷在肝脏通过细胞色素酶P450的多种同工酶转变成其活性形式,而PPI也主要通过此位点代谢,目前认为二者的相互作用主要是通过共同代谢位点CYP而产生的。因此,可以竞争性抑制CYP2C19和CYP3A4的PPI可影响氯吡格雷的活化^[22]。这种相互作用的强度取决于PPI对CYP2C19的抑制程度。研究^[23]显示,奥美拉唑和兰索拉唑对CYP2C19有强的抑制效果,而泮托拉唑对CYP3A4和CYP2C19有较强的抑制效果。Ogilvie等^[24]通过研究体外肝细胞和重组CYP2C19的相互作用,发现奥美拉唑和埃索美拉唑是代谢途径依赖的不可逆性抑制剂,而兰索拉唑和泮托拉唑则不是依赖代谢途径的抑制剂。研究^[25]显示:汉族人群中CYP2C19等位基因缺失与其氯吡格雷抵抗有关,而*ABCB1*和*PON1*的基因型不影响氯吡格雷的抗血小板疗效。

3.2 小肠P-糖蛋白(P-glycoprotein)途径 PPI可能通过包括吸收和代谢在内的多种途径对氯吡格雷药效产生影响。小肠的P-糖蛋白是ATP依赖的药物流出泵,可以调节氯吡格雷在小肠的吸收,并且可以被同时服用的其他药物影响^[26,27]。然而,有研究^[28,29]发现一些PPI是P-糖蛋白流出泵的底物和抑制剂,联用PPI理论上可增加氯吡格雷的吸收和药效而不是产生

抑制效果。P-糖蛋白的遗传多样性可能导致个体对氯吡格雷的反应性不同;最近,编码P-糖蛋白的*ABCB1*基因的多态性引起了关注,3435C>T与不同个体小肠中药物泵的转运效率有关^[27],导致不同个体中药物的吸收效率不同;一项Meta分析^[30]结果显示:*ABCB1*基因多态性与服用氯吡格雷患者的心血管不良事件如再次梗死、支架血栓和再出血方面没有相关性,但3435C>T与患者短期内的再梗死事件可能相关。

4 PPI影响氯吡格雷疗效的研究

临床上使用PPI来预防抗血小板药物引起的消化系损伤,但研究显示,联用PPI会增加此类患者的血栓风险。大样本的随机对照研究^[31]显示,双联抗血小板药物是消化系出血的独立危险因素(HR = 3.18, 95%CI: 1.91-5.29),并可以增加消化系出血患者的死亡率(HR = 2.54, 95%CI: 1.66-3.89)。一项Meta分析显示, PPI能显著降低双联抗血小板疗法患者中消化系并发症如出血和溃疡的发生率(合并OR = 0.38, 95%CI: 0.21-0.68)^[32]。一项在健康志愿者中进行的研究显示:奥美拉唑可以降低氯吡格雷40%的活性成分,而泮托拉唑可以降低氯吡格雷14%的活性成分;氯吡格雷和奥美拉唑有明显的药物相互作用,而与泮托拉唑的相互作用甚微^[33]。不同PPI的生物利用度及对CYP2C19的亲和力不同,因此对氯吡格雷的抑制程度也不同^[34]。药物有一定的有效浓度区间,一些药物对于浓度的改变有良好的耐受性,药理学上的相互作用不一定对临床预后产生影响。一项Meta分析结果提示:联用PPI引起心血管风险增加可能是PPI的类效应^[18,35],但也有研究认为不同PPI引起心血管事件风险增加的程度有差别,其中泮托拉唑可能不会增加患者的心血管不良事件风险。然而,有研究^[19,36,37]认为联用泮托拉唑也会增加患者心血管事件。尽管雷贝拉唑不影响CYP2C19的活性^[38],但也有研究^[39]报道了雷贝拉唑增加心血管疾病不良事件发生率的现象。美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)将奥美拉唑和埃索美拉唑列为高风险药物,但有研究显示二者与氯吡格雷没有明显的相互作用。然而,随后的研究^[6,8]表明,证实奥美拉唑和氯吡格雷有明显相互作用的研究中可能纳入了相对较高比例

□ 相关报道

2009年, *JAMA* 上发表的研究显示PPI和氯吡格雷联用会增加患者再发心梗和再次入院的风险,而同年, *LANCET* 发表的研究提示, PPI和氯吡格雷联用并不会增加心血管事件风险。2010年新英格兰杂志上发表的研究显示,奥美拉唑和氯吡格雷联用并不会增加患者的不良心血管事件的风险。2011年 *Gastroenterology* 发表的研究显示,奥美拉唑和氯吡格雷联用6 mo内不太可能造成心血管危害。

创新盘点

本文重点阐述了PPI影响氯吡格雷临床疗效的相关基础和临床研究, 以及二者相互作用可能机制的研究进展; 并总结了相关指南对临床诊治的意见, 简要探讨了本领域亟待解决的问题和争论的焦点。

的CYP2C19等位基因缺失的患者, 而这类人群本身就有产生药物间相互作用的倾向。

回顾性的研究^[37,39]提示氯吡格雷联用PPI会明显增加患者心血管不良事件, 但一些随机对照试验结果与之相左。氯吡格雷和消化道最优方案试验(COGENT), 虽然由于经济原因而提前停止, 但仍能提供一些确切的证据。此试验共纳入了3761例服用双联抗血小板药物的患者, 并将其随机分配到氯吡格雷组和联用奥美拉唑组, 目的是探讨奥美拉唑对消化系不良事件的防治效果。随访106 d后, 发现两组的心血管不良事件发生率差异无统计学意义(HR = 0.99, 95%CI: 0.68-1.44)^[40]。Hsu等^[41]的一项持续了6 mo研究中纳入了165例有溃疡病史并且在服用氯吡格雷单药治疗的患者, 将其随机分配到奥美拉唑组和安慰剂组, 目的是研究奥美拉唑预防溃疡病患者中溃疡复发的效果; 结果显示奥美拉唑组中83例复发4例, 对照组中82例复发3例, 两组差别无统计学意义; Hsu等^[41]认为服用氯吡格雷的患者联用奥美拉唑或埃索美拉唑6 mo以内不太可能引起心血管危害。但是在ACS的急性期服用氯吡格雷期间使用奥美拉唑是否会产生潜在的危害, 目前并不确定。

2009年, 美国FDA发出警告: 鉴于二者有共同的代谢途径, 氯吡格雷和PPI之间存在潜在的药物相互作用。随后有人建议对服用氯吡格雷的患者预防消化系出血风险应优先选用H₂受体拮抗剂(H₂-receptor antagonist, H₂RA)。一项纳入了311例ACS患者的研究显示, 奥美拉唑在预防消化系损伤方面明显优于法莫替丁, 但是在抑制血小板功能和预防心血管不良事件方面二者差异无统计学意义^[42]。尽管H₂RA可以降低服用阿司匹林患者的消化系损伤^[43], 但是对于双联抗血小板药物的患者消化系损伤的保护效果远远不够。因此, 用H₂RA替代PPI是否是能提高获益而降低风险, 目前尚不明确。

5 权威指南意见

2012年美国多个心脏疾病相关的协会更新了不稳定心绞痛患者和非ST段抬高心肌梗死患者的治疗指南, 指出对于一些消化系统并发症低风险患者, 推荐泮托拉唑和H₂RA; 但必要的临床条件下应该使用PPI, 同时也强调了联用

PPI的潜在风险^[44,45]。2012年中国共识意见中指出, 在抗血小板药物治疗的同时如需联合PPI, 应尽量避免使用奥美拉唑或埃索美拉唑。双联抗血小板治疗时, 如需合用PPI, 建议连续使用不超过6 mo, 此后可换用H₂RA或间断使用PPI^[46]。

6 结论

目前, 对于有上消化道出血风险的患者, 推荐联用PPI, 但尚不能证明哪一种PPI是最优的选择; 当抗血小板药物治疗的患者合并上消化道并发症的危险因素时, 应预防性地应用最低有效剂量PPI; 对于没有消化系并发症风险的患者, 并不推荐PPI作为预防用药。关于PPI和氯吡格雷联用的利弊, 各研究结论之间分歧仍然较大, PPI对氯吡格雷的药理学影响是否是通过CYP450、小肠P-蛋白途径、PON1途径, 目前仍没有一致的看法。氯吡格雷和PPI的相互作用是PPI的类效应还是局限于几种PPI, 目前尚不清楚。二者有没有明确的相互作用, 这种相互作用与临床预后有多大的相关性^[47], 也一直是争论的焦点。PPI与氯吡格雷联用对心血管事件的不良影响可能已被夸大, 而且明显缺乏高质量的证据^[48]; 联用PPI对消化系和患者总体预后的益处相对被忽视^[21,44]。目前的研究结果是否足以说明氯吡格雷不应联用PPI, 或只选用相对安全的泮托拉唑和雷贝拉唑或其他种类的消化系保护剂等。总之, 关于PPI和氯吡格雷之间的相互作用及其对患者临床结局的影响有待进一步的研究来证实。

7 参考文献

- 1 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502 [PMID: 11519503 DOI: 10.1056/NEJMoa010746]
- 2 孙沂, 樊宏伟, 张振玉. 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1849-1854
- 3 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology

- Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-2066 [PMID: 21126648 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.010]
- 4 Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-99 [PMID: 19812348 DOI: 10.1124/dmd.109.029132]
 - 5 Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 463-465 [PMID: 20440227 DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385420]
 - 6 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312-1319 [PMID: 20801494 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1]
 - 7 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375 [PMID: 19106083 DOI: 10.1056/NEJMoa0808227]
 - 8 Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, Ferrari E, Drouet E, Grollier G, Danchin N. Effect of paraoxonase-1 polymorphism on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel after an acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 561-567 [PMID: 21918510 DOI: 10.1038/clpt.2011.193]
 - 9 Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg JM, Taubert D. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011; 17: 110-116 [PMID: 21170047 DOI: 10.1038/nm.2281]
 - 10 Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, Mayer K, Bernlochner I, Schömig A, Kastrati A. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011; 32: 1605-1613 [PMID: 21527445 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr155]
 - 11 Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Zolk O, Valina CM, Stratz C, Neumann FJ. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 429-436 [PMID: 21685174 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960112]
 - 12 Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, Shen H, Tanner K, Horenstein RB, Pakzy R, Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA, Shuldiner AR. Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 568-574 [PMID: 21881565 DOI: 10.1038/clpt.2011.194]
 - 13 Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanica F, Bellemain-Appaix A, Scott SA, Montalescot G. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 422-428 [PMID: 21972404 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963025]
 - 14 Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2371-2378 [PMID: 22008470 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04541.x]
 - 15 Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-776 [PMID: 21185417 DOI: 10.1016/j.bone.2010.12.015]
 - 16 Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 931-950 [PMID: 21365243 DOI: 10.1007/s10620-010-1560-3]
 - 17 Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 615-620 [PMID: 23010681 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328358d5b9]
 - 18 Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-386 [PMID: 20855802 DOI: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005]
 - 19 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
 - 20 Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690 [PMID: 21562004 DOI: 10.1136/bmj.d2690]
 - 21 Valkhoff VE, 't Jong GW, Van Soest EM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 77-88 [PMID: 21083580 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04485.x]
 - 22 Mistry SD, Trivedi HR, Parmar DM, Dalvi PS, Jiyo C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 183-186 [PMID: 21572655 DOI: 10.4103/0253-7613.77360]
 - 23 Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab*

应用要点

本文系统介绍了PPI对氯吡格雷抗血小板疗效的影响及其潜在的机制,并总结了权威指南对相关临床问题的诊治建议,对了解PPI和氯吡格雷相互作用及机制有一定的参考价值,对临床合理用药有一定的指导意义。

■名词解释

前体药: 指药物在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化后变成有活性药物而发挥药效的化合物;
PPI类效应: 指降低氯吡格雷抗血小板效果的现象是PPI类药物的共有表现, 而不是只局限于几种PPI如奥美拉唑等。

- Dispos 2004; 32: 821-827 [PMID: 15258107 DOI: 10.1124/dmd.32.8.821]
- 24 Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, Toren P, Parkinson A. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2020-2033 [PMID: 21795468 DOI: 10.1124/dmd.111.041293]
- 25 Luo M, Li J, Xu X, Sun X, Sheng W. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 129: 754-759 [PMID: 22209339 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.003]
- 26 Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-380 [PMID: 21511216 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.12.009]
- 27 Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schömig A, Schömig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501 [PMID: 17112805 DOI: 10.1111/jcpt.12236]
- 28 Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364: 551-557 [PMID: 11770010 DOI: 10.1007/s00210-001-0489-7]
- 29 Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-784 [PMID: 16944963]
- 30 Zhang L, Chen Y, Jin Y, Qu F, Li J, Ma C, Yang J, Xu B, Wang H, Li X, Li Y, Zhang Y, Lu C, Yin T. Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients. *Thromb Res* 2013; 132: 81-87 [PMID: 23726091 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.006]
- 31 Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, Velazquez EJ, Califf RM, Scheiman JM, Solomon SD. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2226-2232 [PMID: 19556260 DOI: 10.1093/eurheartj/ehp256]
- 32 Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34: 47-57 [PMID: 21047145 DOI: 10.2165/11584750-000000000-00000]
- 33 Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, Perrin L, LaCreta FP, Hurbin F, Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 65-74 [PMID: 20844485 DOI: 10.1038/clpt.2010.219]
- 34 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106 DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0]
- 35 Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624-2641 [PMID: 20831618 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x]
- 36 Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170: 704-710 [PMID: 20421557 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.34]
- 37 van Boxel OS, van Oijen MG, Hagenaaers MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2430-2436; quiz 2437 [PMID: 20736935 DOI: 10.1038/ajg.2010.334]
- 38 Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944 [PMID: 19258584 DOI: 10.1001/jama.2009.261]
- 39 Kodaira C, Uchida S, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, Namiki N, Sugimoto M, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [(13)C]-aminopyrine breath test. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 432-439 [PMID: 21415279 DOI: 10.1177/0091270010397728]
- 40 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]
- 41 Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-798 [PMID: 21144850 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056]
- 42 Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, Lau YK, Kng C, Keung KK, Kwan A, Wong BC. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 389-396 [PMID: 22108447 DOI: 10.1038/ajg.2011.385]
- 43 Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-125 [PMID: 19577798 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0]

- 44 Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 645-681 [PMID: 22809746 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013]
- 45 Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164 [PMID: 23182125 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.004]
- 46 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). *中华内科杂志* 2013; 52: 264-270
- 47 杨肖波, 俞丽芬. 质子泵抑制剂与氯吡格雷相互作用的临床研究及防治策略. *国际消化病杂志* 2010; 30: 293-295
- 48 Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2161-2171 [PMID: 22611308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161]

□ 同行评价
本文就PPI对服用氯吡格雷患者临床结局的影响及相关机制的研究进行了综述。对于临床上氯吡格雷和PPI联用有一定的指导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用

宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶

背景资料

目前对肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)损伤的关注越来越高. 研究表明, LI/R损伤可引起肠道I/R损伤, 而随后的氧化应激反应进一步加重肠道损伤, 表现为肠黏膜屏障功能的障碍. 因此, 减轻LI/R后氧自由基的产生, 保护肠黏膜屏障是减轻肠黏膜损伤的主要途径.

宋强, 罗兰, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 成都医学院临床医学院 四川省成都市 610500
杨拯, 成都医学院基础医学实验教学中心 四川省成都市 610500
黄倩, 计震华, 杨德晶, 成都医学院检验医学院 四川省成都市 610500
宋强, 主要从事胃肠道动力障碍疾病治疗的研究.
成都医学院大学生创新实验基金资助项目, No. CX201220
作者贡献分布: 本课题由宋强、罗兰及杨拯设计; 宋强、罗兰及李禹呈负责实验的操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 陈勇、唐丽娟、卓睿、黄倩、计震华及杨德晶负责文献收集和统计数据; 文章的修改与审核由杨拯完成.
通讯作者: 杨拯, 高级实验师, 610500, 四川省成都市新都区新都大道783号, 成都医学院基础医学实验教学中心.
yzixjj@163.com
电话: 028-62739316
收稿日期: 2014-12-06 修回日期: 2015-01-24
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Xindu District, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. yzixjj@163.com
Received: 2014-12-06 Revised: 2015-01-24
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of proanthocyanidin (PC) on the intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion (LI/R) and to explore the possible mechanism.

METHODS: Twenty-one male adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups ($n = 7$): sham operation group, LI/R group and PC group. The PC group received 100 mg/(kg·d) PC *via* oral gavage for 7 d before LI/R. The sham operation and LI/R groups were given the same dose of salad oil each day for 7 d. A tourniquet was used to tie the rat left hind limb to induce LI/R injury in rats (ischemia 3 h and reperfusion 18 h). Following reperfusion, the abdominal cavity was opened and blood samples were taken from the abdominal aorta to determine serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels. Segments of the ileum were quickly resected and equally separated into two parts to conduct hematoxylin & eosin (H&E) staining and determine tissue secretory immunoglobulin A (sIgA) levels, respectively.

RESULTS: Compared with the sham operation group, serum SOD activity was significantly decreased ($P < 0.01$), MDA levels were significantly increased ($P < 0.01$), mucosal injury was significantly aggravated

Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury

Qiang Song, Lan Luo, Zheng Yang, Rui Zhuo, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Qian Huang, Zhen-Hua Ji, De-Jing Yang

Qiang Song, Lan Luo, Rui Zhuo, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Department of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Zheng Yang, Department of Experiment Technology, School of Basic Medical, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Qian Huang, Zhen-Hua Ji, De-Jing Yang, Department of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Supported by: Innovative Scientific Experiment Project of Chengdu Medical College, No. CX201220
Correspondence to: Zheng Yang, Senior Experimentalist, Department of Experiment Technology, School of Basic Medical, Chengdu Medical College, 783 Xindu Avenue,

同行评议者

麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

in light microscopic evaluations ($P < 0.01$) and tissue sIgA ($P < 0.01$) was significantly reduced after LI/R. Compared with the LI/R group, pretreatment with PC significantly enhanced serum SOD activity ($P < 0.05$), decreased MDA levels ($P < 0.01$), mitigated intestinal mucosal injury ($P < 0.01$) and increased the tissue sIgA contents ($P < 0.05$).

CONCLUSION: PC protects the intestinal mucosa by elevating serum SOD activity, reducing MDA levels and increasing tissue sIgA contents in rats after LI/R injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proanthocyanidin; Limb ischemia-reperfusion; Antioxidation

Song Q, Luo L, Yang Z, Zhuo R, Li YC, Chen Y, Tang LJ, Huang Q, Ji ZH, Yang DJ. Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1454-1459 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1454>

摘要

目的: 探究原花青素(proanthocyanidin, PC)抗氧化功能对大鼠肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)损伤后肠道的保护作用及可能的机制。

方法: 健康成年Sprague-Dawley ♂ 大鼠21只, 随机分为假手术组($n = 7$), 缺血再灌注组($n = 7$), PC组($n = 7$); PC组给予PC 100 mg/(kg·d)预处理, 其余两组灌胃等量色拉油, 连续给药7 d. 采用止血带捆绑大鼠左后肢复制缺血3 h后再灌注18 h大鼠LI/R模型, 随后打开腹腔, 分离腹主动脉取血离心, 测定血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力值和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 取回肠组织进行苏木精-伊红(HE)染色, 同时制备肠组织匀浆测定分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)的含量。

结果: 与假手术组比较, LI/R后, 血清SOD活力降低($P < 0.01$), MDA含量增多($P < 0.01$), 大鼠肠黏膜损伤加重($P < 0.01$), 且肠组织中sIgA含量明显减少($P < 0.01$); 与LI/R组相比, PC预处理后, 大鼠血清SOD活力提高($P < 0.05$), MDA的含量明显减少($P < 0.01$), 肠

黏膜损伤减轻($P < 0.01$), 肠组织中sIgA含量上升($P < 0.05$).

结论: PC可通过提高血清SOD活力, 减少MDA含量, 增加肠组织中sIgA含量来减轻肠黏膜损伤, 进而减轻LI/R后大鼠肠道损伤。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原花青素; 肢体缺血再灌注; 抗氧化

核心提示: 原花青素(proanthocyanidin)可以提高血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)活性、降低血清丙二醛(malondialdehyde)和肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A)含量来减轻肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)对肠黏膜功能的损伤, 是今后LI/R损伤应借鉴的, 减少LI/R损伤后的氧化应激反应是今后临床治疗的又一途径。

宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶. 原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1454-1459 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1454.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1454>

0 引言

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)是指发生缺血后的组织器官在恢复血供后反而对机体损伤加重的现象^[1,2], 研究^[3,4]表明, 肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)不仅会引起缺血肢体的损伤, 也会引起远隔重要器官的损伤, 在内脏组织中, 肠组织是对缺血性损伤最为敏感的器官^[5], 而临床上出现的肢体创伤、血管栓塞、腹主动脉瘤手术、断肢移植、挤压综合征、四肢手术和使用止血带等病症常引发LI/R损伤, 继而引发肠缺血再灌注损伤, 并释放大量的氧自由基和炎症因子, 导致血液微循环障碍、钙超载、细胞凋亡等病理生理学改变^[6-9], 因此如何有效预防和减轻这种损伤是基础与临床上较为热点的问题之一。

原花青素(proanthocyanidin, PC)是一类多酚类化合物的总称, 属于生物类黄酮^[10], 广泛分布于植物界, 也存在某些饮料(茶叶、啤酒)、蔬菜、水果和粮食中, 与人类生活和健康密切相关. 研究^[11]发现, PC具有强大的抗氧化

■ 研究前沿

对于LI/R损伤后肠道功能障碍的机制研究尚少. 事实上, 减少LI/R后氧自由基的产生是减轻组织损伤的主要途径之一. 已有文献提示, LI/R后出现氧化应激反应增强, 肠黏膜屏障功能障碍现象, 这为减轻LI/R损伤后肠黏膜损伤提供思路。

■ 相关报道

有学者已经明确原花青素(proanthocyanidin, PC)具有强大的抗氧化功能, 提示降低氧自由基的含量可以保护肠道功能, 之后也有研究发现LI/R对心脏肝等脏器功能有损伤作用, 但鲜有LI/R后肠黏膜损伤以及相关治疗方法的报道。

创新点

本研究通过实验性研究PC对LI/R损伤后血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)含量以及对肠黏膜的损伤程度的影响, 并阐明其可能通过抗氧化应激反应途径实现, 更直接科学的反映了LI/R对肠黏膜功能的损伤, 是既往未曾报道过的。

化和抗炎作用。何沙沙等^[12]和Stefanovic等^[13]学者发现PC能明显减轻心肌和肾等组织和器官的I/R程度。

本研究采用止血带结扎大鼠左后肢复制LI/R模型, 通过测定血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量和肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)的含量并进行肠黏膜损伤程度评分, 探究PC对LI/R后肠道损伤保护作用, 旨在为减轻LI/R后引发肠道功能损害提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 PC(四川省普菲德生物科技有限公司, 批号: 20120426, 纯度UV \geq 95%); 水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20100920); SOD试剂盒(南京建成生物试剂研究所, 批号: 20130709); MDA试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20130709); TGL-I6G台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 721E型可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 体质量为200 g \pm 20 g的SD成年 δ 大鼠21只, 由四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所提供, 许可证号: SCXK(川)2013-15。随机分为3组: 假手术组、缺血再灌注组、PC组, 每组7只。

1.2.2 动物日常护理和预处理措施: 实验大鼠置于清洁的鼠笼中单独喂养, 给予充足饲料, 自由饮水。每天观察记录大鼠精神状况, 若大鼠出现异常表现则及时记录。PC治疗组大鼠灌胃100 mg/(kg \cdot d)的PC^[14], 假手术组和LI/R组大鼠每天灌胃等量色拉油, 连续灌胃7 d后制备LI/R动物模型。

1.2.3 复制LI/R动物模型: 大鼠在造模前12 h开始禁食, 自由饮水, 最后1次灌胃后2 h进行手术。称质量后腹腔注射10%水合氯醛麻醉, Yassin法^[15], 用止血带统一拉力复制缺血模型, 放置到温暖环境中, 3 h后剪断止血带恢复血供18 h, 假手术组进行同样操作后立即剪断止血带。

1.2.4 血清SOD活力和MDA含量测定: 大鼠腹主动脉取全血3500 r/min, 离心10 min, 分离血清置于-20 $^{\circ}$ C保存备用。按照试剂盒说明书测定SOD活力和MDA含量。

1.2.5 组织HE染色: 大鼠麻醉成功后, 打开腹

腔, 取回盲瓣以上的肠段2 cm, 用4%多聚甲醛固定, 脱水, 包埋, 切片, 并进行苏木精-伊红(HE)染色, 采用Chiu's肠黏膜损伤评分法评价肠黏膜的损伤程度。

1.2.6 组织匀浆sIgA含量测定: 随后再取2 cm肠段去除肠内容物, 剪除肠系膜, 滤纸吸干, 称质量, 放入50 mL的小烧杯中, 量取体积为肠组织质量的9倍生理盐水, 先取总量的2/3加入烧杯中, 用眼科剪剪碎肠组织(在冰水浴中进行), 将剪碎的肠组织倒入玻璃匀浆器中, 再用剩余1/3的生理盐水冲洗残留在烧杯中的碎组织块, 一起倒入匀浆管中进行匀浆, 匀浆管下端插入盛有冰水混合物的器皿中, 充分研碎, 使组织匀浆化, 将制备好的10%匀浆液, 3500 r/min离心15 min, 取上清液, 存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。采用ELISA法检测肠组织匀浆sIgA含量, 按试剂盒说明操作, 用酶标仪在450 nm波长下测定光密度值, 根据标准曲线计算样品中sIgA含量。

统计学处理 实验数据均使用SPSS17.0统计软件包分析处理, 结果用mean \pm SD表示, 各组均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 选择Levene方法进行方差齐性检验, 符合方差齐性要求采Student-Newman-Keuls法(S-N-K)对数据进行组间比较, 结果均以mean \pm SD表示, 检验水准取 $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠基本情况 各组大鼠灌胃药品后均无异常反应, 精神状态较好, 食量正常, 毛色未出现明显异常, 灌胃后的前2 d部分大鼠出现稀便而后自然恢复。造模完成待大鼠苏醒后, 均呈现精神虚弱状态, 缺血再灌注组与PC组大鼠左后肢运动明显减少。

2.2 血清SOD活力、MDA含量 与假手术组比较, 缺血再灌注组血清SOD活力明显下降($P < 0.01$), MDA含量显著增加($P < 0.01$); 与缺血再灌注组比较, PC组的大鼠血清SOD活力升高($P < 0.05$), MDA含量显著减少($P < 0.01$), 且趋于假手术组(表1)。

2.3 大鼠病理组织学改变 HE染色发现假手术组表现为正常绒毛; 缺血再灌注组小肠绒毛变钝、排列紊乱, 间质水肿明显并伴有炎细胞浸润; PC预处理后小肠黏膜损伤程度减轻, 炎症反应、水肿情况及血管反应优于缺血再灌注

表 1 大鼠SOD活力及MDA含量 ($n = 7$, mean \pm SD)

分组	SOD活力(U/mL)	MDA含量(μ mol/L)
假手术组	235.20 \pm 8.11	4.36 \pm 0.35
缺血再灌注组	213.19 \pm 8.11 ^b	5.74 \pm 0.93 ^b
原花青素组	230.56 \pm 11.51 ^c	4.38 \pm 0.84 ^d

^b $P < 0.01$ vs 假手术组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 缺血再灌注组.
SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

表 2 Chiu's评分及组织匀浆Siga含量 ($n = 7$, mean \pm SD)

分组	HE评分(分)	slgA含量(μ g/mg)
假手术组	2.00 \pm 0.80	12.11 \pm 0.87
缺血再灌注组	4.50 \pm 0.70 ^b	9.93 \pm 0.80 ^b
原花青素组	2.30 \pm 0.30 ^d	11.84 \pm 1.55 ^c

^b $P < 0.01$ vs 假手术组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 缺血再灌注组.
slgA: 分泌型免疫球蛋白A.

应用要点

本研究方法中关于血清SOD活性、MDA含量、肠组织sIgA含量和肠黏膜损伤的变化程度,是今后LI/R损伤应借鉴的,减少LI/R损伤后的氧化应激反应是今后临床治疗的又一方面.

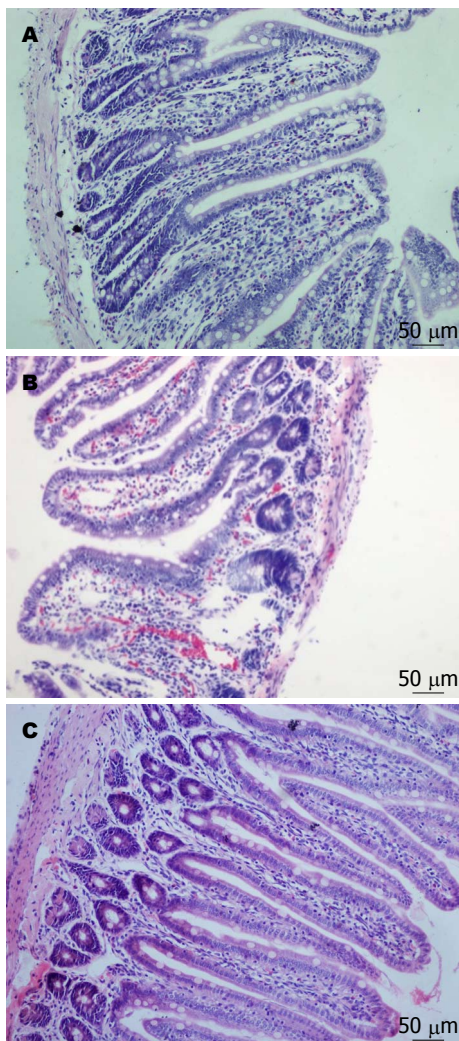


图 1 HE染色检测大鼠病理组织学改变($\times 200$). A: 假手术组; B: 模型组; C: 原花青素组.

组大鼠(图1). 经Chiu's肠黏膜损伤评分, 缺血再灌注组大鼠肠黏膜的损伤程度强于假手术组($P < 0.01$), 而经PC预处理后明显低于缺血再灌注组($P < 0.01$)(表2).

2.4 肠组织匀浆sIgA含量 与假手术组比较, 缺血再灌注组肠组织sIgA含量明显增加($P < 0.01$); 与缺血再灌注组比较, PC组肠组织sIgA含量减

少($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

PC属于生物类黄酮, 具有强大的抗氧化、抗炎作用. 动物机体自身不能合成, 只能从食物中摄取. PC具有多种生物学效应, 其中抗氧化作用受到了广泛关注. 研究^[16]表明, 从葡萄籽中提取的PC具有极强的抗氧化、清除氧自由基作用和抗炎活性, PC在体内其抗氧化、清除自由基能力是维生素E的50倍、维生素C的20倍^[17]. 近年对PC的研究已成为热点, 学者还发现PC能保护心脏, 保护血管、保护眼睛、抗炎、抗癌和抗氧化等功效^[18].

LI/R损伤在肢体创伤和断肢移植手术中常见, 且术后易引发肠I/R损伤, 是致死率较高的因素^[19]. 研究^[20]表明, I/R不仅可以引起消化系局部的组织损害而且可以导致肠内细菌和毒素移位到体循环, 引起网状内皮系统发生系列反应, 进而导致大量相关介质及细胞因子的释放, 甚至引起多脏器功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 严重危及患者生命健康. 研究^[21]发现, I/R后产生大量氧自由基引起细胞膜脂质过氧化是肠I/R损伤的重要途径, 受损的细胞膜导致整个细胞结构和功能异常, 使得肠道运动功能衰减. 在LI/R所引发的肠缺血再灌注脂质过氧化损伤中, 由于大量炎症介质释放以及氧自由基(ROS)等有害物质产生, 使得肠黏膜受到损伤. SOD是一种能有效清除自由基的内源性酶, 能对抗脂质过氧化损伤, 其活力越高表示机体清除自由基的能力越强. MDA是脂质过氧化反应的终产物之一, 机体缺血缺氧时产生自由基的多少与MDA含量呈正相关, 通过检测体内MDA水平的变化可间接反映体内脂质过氧化损伤的程度^[22], 因此清除氧自由基, 减少脂质过氧化反应可能是减轻LI/R后肠道损伤的

□名词解释

氧化应激: 是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species)和活性氮自由基(reactive nitrogen species)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤。

重要机制之一。

sIgA是胃肠道和黏膜表面主要免疫球蛋白, 对消化系黏膜防御起着重要作用, 可抑制肠道内的细菌黏附, 还可中和肠道内的毒素、酶和病毒, 并结合抗原形成免疫复合物由吞噬细胞清除^[23], 他是防御病菌在肠道黏膜黏附和定植的第一道防线^[24,25]。而在创伤后, 黏膜sIgA水平下降, 有利于细菌、毒素侵入体内, 因此sIgA减少会削弱肠道的免疫功能, 可引起肠道菌群失调, 发生以脂肪痢疾为特征的消化吸收障碍, 甚至引起肠道细菌的易位而发生肠源性全身感染^[26]。本研究显示LI/R后肠组织sIgA含量降低, 表明LI/R后, 肠道免疫功能下降, 而PC预处理的大鼠肠组织sIgA含量较缺血再灌注组上升($P<0.05$), 表明PC能通过改善LI/R后肠道免疫功能, 进而减轻肠黏膜损伤。

PC已经证实有抗炎、抗氧化、防癌、美白等多种药用理化特性^[11,27]。本研究显示, 经PC预处理后, 大鼠肠黏膜的损伤情况较缺血在灌注组明显改善($P<0.01$)(表2); 而血清中SOD活性增加, MDA含量减少, 减轻了氧自由基对肠组织损伤; 肠组织sIgA含量上升, 表明小肠屏障功能得到改善($P<0.05$)。此结果提示PC能有效清除LI/R后产生的氧自由基, 增强肠道的免疫屏障功能, 进而减轻肠黏膜损伤。因此PC的开发利用具有广阔的前景, 但对其相关具体作用机制还有待更进一步深入研究。

4 参考文献

- 薛兴, 冷玉芳, 张悦, 张艳, 汪涛, 康于庆. 盐酸戊乙奎醚对肢体缺血再灌注大鼠肾脏的保护作用. 中华医学杂志 2011; 91: 1866-1869
- Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-1377 [PMID: 15481305 DOI: 10.1023/B: DDAS.0000042232.98927.91]
- Liu T, Fang Y, Liu S, Yu X, Zhang H, Liang M, Ding X. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3 β . *Free Radic Biol Med* 2014 Oct 31. [Epub ahead of print] [PMID: 25451640 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.509]
- 陈雯, 刘宁, 齐迎春, 张颖, 邓昭阳, 杨靖, 谢晓华. 大鼠肢体缺血再灌注致心肌损伤中过氧化物酶及肿瘤坏死因子- α 的动态变化及意义. 南方医科大学学报 2013; 33: 761-764
- Shimajima N, Nakaki T, Morikawa Y, Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima M. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2006;

- 135: 255-261 [PMID: 16872634 DOI: 10.1016/j.jss.2006.04.022]
- 邵壮, 熊江, 郭伟, 卫任. 乌司他丁对大鼠肢体缺血再灌注损伤的保护作用及其机制. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 777-781
- Kassahun WT, Schulz T, Richter O, Hauss J. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171 [PMID: 18172675 DOI: 10.1007/s00423-007-0263-5]
- 胡玲, 周军, 魏继承. 肢体缺血再灌注对远端重要脏器损伤及主要机制的研究进展. 泸州医学院学报 2014; 37: 437-439
- 侯阳阳, 赵利军, 郑艳妮, 孔小燕, 李宏杰, 门秀丽. 牛磺酸后处理对大鼠肢体缺血再灌注后骨骼肌的保护作用. 中国现代医学杂志 2014; 24: 11-15
- 王华, 刘霞, 杨继红, 李华. 葡萄籽原花青素抗癌活性及其机制研究进展. 安徽大学学报 2012; 36: 101-108
- Xu Z, Du P, Meiser P, Jacob C. Proanthocyanidins: oligomeric structures with unique biochemical properties and great therapeutic promise. *Nat Prod Commun* 2012; 7: 381-388 [PMID: 22545414]
- 何沙沙, 文利新. 原花青素的生物学功能及开发利用前景. 湖南农业科学 2011; (13): 121-123, 133
- Stefanovic V, Savic V, Vlahovic P, Cvetkovic T, Najman S, Mitic-Zlatkovic M. Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure with bioflavonoids from seeds of grape. *Ren Fail* 2000; 22: 255-266 [PMID: 10843237 DOI: 10.1081/JDI-100100870]
- Ulusoy S, Ozkan G, Ersoz S, Orem A, Alkanat M, Yucesan FB, Kaynar K, Al S. The effect of grape seed proanthocyanidin extract in preventing amikacin-induced nephropathy. *Ren Fail* 2012; 34: 227-234 [PMID: 22263836 DOI: 10.3109/0886022X.2011.643391]
- Yassin MM, Barros D'Sa AA, Parks TG, McCaigue MD, Leggett P, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischaemia-reperfusion injury alters gastrointestinal structure and function. *Br J Surg* 1997; 84: 1425-1429 [PMID: 9361604 DOI: 10.1111/j.1365-2168.1997.02772.x]
- 李文广, 张小郁, 吴勇杰, 田暄. 葡萄籽中原花青素的抗炎作用和机制. 中国药理学报 2001; 22: 1117-1120
- 李春阳, 许时婴, 王璋. DPPH法测定葡萄籽原花青素清除自由基的能力. 食品与生物技术学报 2006; 25: 102-106
- 王忠合, 朱俊晨, 陈惠音. 葡萄籽原花青素提取物的保健功能与应用. 食品科技 2006; 36: 135-139
- 周春燕, 黄智铭, 杨庆, 吴金明, 吴建胜, 张启瑜. 壳寡糖对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用. 医学研究杂志 2011; 40: 91-94
- Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci* 2006; 11: 520-528 [PMID: 16146750 DOI: 10.2741/1816]
- Xia ZY, Liu XY, Zhan LY, He YH, Luo T, Xia Z. Ginsenosides compound (shen-fu) attenuates gastrointestinal injury and inhibits inflammatory response after cardiopulmonary bypass in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 258-264 [PMID:

- 16077384 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.02.046]
- 22 Savas S, Savas C, Altuntas I, Adiloglu A. The correlation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46: 113-117 [PMID: 17420770 DOI: 10.1038/sj.sc.3102066]
- 23 董玉兰, 王树迎. 动物黏膜免疫细胞的研究进展. *动物医学进展* 2003; 24: 7-9
- 24 Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001; 3: 1021-1035 [PMID: 11580989 DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01460-5]
- 25 Saini MS, Liberati DM, Diebel LN. Sequential changes in mucosal immunity after hemorrhagic shock. *Am Surg* 2001; 67: 797-801 [PMID: 11510587]
- 26 Kozlowski PA, Williams SB, Lynch RM, Flanigan TP, Patterson RR, Cu-Uvin S, Neutra MR. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in women after nasal, rectal, or vaginal immunization: influence of the menstrual cycle. *J Immunol* 2002; 169: 566-574 [PMID: 12077289 DOI: 10.4049/jimmunol.169.1.566]
- 27 de la Iglesia R, Milagro FI, Campión J, Boqué N, Martínez JA. Healthy properties of proanthocyanidins. *Biofactors* 2010; 36: 159-168 [PMID: 20232344 DOI: 10.1002/biof.79]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



□ 同行评价
PC抗氧化应激效应是近年来该天然化合物研究的热点,已在心脏、肝脏等重要脏器中得到研究验证,而在LI/R损伤方面的研究鲜见报道。本研究探讨PC抗氧化应激效应对大鼠LI/R后肠黏膜保护效应,实验设计合理,书写认真,数据较为详实,具有较好的创新性 & 学术价值。

顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响

李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 齐曼

背景资料

结肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 严重威胁着人们的健康. 结肠癌可以通过手术予以切除治疗, 但治疗后多半会出现复发和转移, 因此寻求到有效的抗癌药物成为结肠癌治疗的关键问题之一.

李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 川北医学院第二临床学院 - 南充市中心医院消化内科 四川省南充市 637000
 齐曼, 河北省承德市中心医院放疗中心 河北省承德市 067000
 李世清, 讲师, 主要从事结肠癌的发病机制及防治的研究.
 作者贡献分布: 李世清负责论文研究的设计和论文写作; 陈福敏负责文章的审核、校对及论文写作指导; 罗君与齐曼负责资料收集; 陈龙负责实验研究.
 通讯作者: 李世清, 讲师, 637000, 四川省南充市人民南路 97号, 川北医学院第二临床学院 - 南充市中心医院消化内科. songman3423@126.com
 电话: 0817-2258747
 收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2015-01-23
 接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

the apoptosis of colon cancer Caco-2 cells and inhibits the expression of Bcl-2, Caspase9 and Caspase3.

METHODS: Caco-2 cells were treated with cisplatin. Cell proliferation was measured by MTT assay and fluorescence microscopy. The protein expression of Bcl-2 was determined by Western blot, and the protein expression of Caspase9 and Caspase3 was determined by spectrophotometry.

Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2

Shi-Qing Li, Fu-Min Chen, Jun Luo, Long Chen, Man Qi

Shi-Qing Li, Fu-Min Chen, Jun Luo, Long Chen, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College; Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Shi-Qing Li, Lecturer, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College; Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, 97 Renmin South Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. songman3423@126.com
 Received: 2014-11-11 Revised: 2015-01-23
 Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

RESULTS: Cisplatin inhibited the proliferation of Caco-2 cells in a concentration-dependent manner, and the survival rates of cells treated with 4 and 2 µg/mL cisplatin showed a statistical difference ($P < 0.01$), although there was no significant difference between cells treated with 1.0 and 0.5 µg/mL cisplatin ($P > 0.05$). Cisplatin induced the apoptosis of Caco-2 cells in a time- and dose-dependent manner. Bcl-2 protein was highly expressed in Caco-2 cells. Cisplatin intervention for 72 h significantly reduced the expression of Bcl-2 protein in Caco-2 cells compared with control cells ($P < 0.05$). The protein expression of Caspase9 and Caspase3 was significantly up-regulated at 48 and 72 h after treatment with cisplatin when compared with control cells ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Cisplatin inhibits the proliferation and induces apoptosis of Caco-2 cells via mechanisms that may be related to activation of Caspase9 and Caspase3 and inhibition of Bcl-2 protein expression.

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

Abstract

AIM: To investigate whether cisplatin induces

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cisplatin; Colon cancer; Bcl-2; Caspase9; Caspase3; Cell apoptosis

Li SQ, Chen FM, Luo J, Chen L, Qi M. Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1460-1464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1460>

摘要

目的: 探讨顺铂(顺式二氨二氯铂)(cis-dichlorodiamineplatinum, DDP)对人结肠癌Caco-2细胞凋亡及相关蛋白Bcl-2、Caspase9、Caspase3表达的影响。

方法: 体外培养结肠癌Caco-2细胞; 检测不同浓度DDP干预下MTT染色的A值, 判定其对结肠癌细胞恶性增殖的影响; 不同浓度DDP对人结肠癌细胞凋亡的影响使用流式细胞仪进行检测, Western blot检测不同浓度DDP对人结肠癌细胞内Bcl-2蛋白的表达; 应用分光光度法检测不同浓度DDP对人结肠癌细胞内Caspase9、Caspase3蛋白活性的影响。

结果: (1)癌细胞增殖结果显示, 在一定的作用时间范围内, Caco-2细胞存活率与DDP浓度呈负相关, 具有剂量依赖性, 其中4.000、2.000 $\mu\text{g/mL}$ 干预的各组细胞抑制率最显著, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而低剂量组0.250、0.125 $\mu\text{g/mL}$ 及对照DMSO干预组细胞存活率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 其细胞存活率明显高于其他各浓度组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); (2)流式细胞仪检测结果显示: DDP能诱导Caco-2细胞的凋亡, 其诱导凋亡的效果呈时间和剂量性依赖; (3)Western blot检测结果显示: Bcl-2蛋白在结肠癌Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞72 h后, 与对照组比较, Bcl-2蛋白表达明显下降($P < 0.05$)。Caspase9、Caspase3在Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞48、72 h后, 与对照组比较, Caspase9、Caspase3表达明显升高($P < 0.01$)。

结论: 顺铂可以抑制Caco-2细胞增殖、诱导Caco-2细胞凋亡, 其机制可能与活化Caco-2细胞中Caspase9、Caspase3蛋白以及抑制

Bcl-2蛋白表达有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 顺铂; 人结肠癌; Bcl-2; Caspase9; Caspase3; 细胞凋亡

核心提示: 顺铂可以抑制Caco-2细胞增殖、诱导Caco-2细胞凋亡, 其机制可能与活化Caco-2细胞中Caspase9、Caspase3蛋白以及抑制Bcl-2蛋白表达有关。

李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 齐曼. 顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1460-1464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1460>

0 引言

结肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 严重威胁着人们的健康。结肠癌可以通过手术予以切除治疗, 但治疗后多半会出现复发和转移, 因此寻求到有效的抗癌药物成为结肠癌治疗的关键问题之一^[1]。在临床上的各种实体瘤的治疗中, 铂类药物使用最广泛且具有最佳的治疗效果^[2,3]。但是, 单独使用铂类药物具有明显的不良反应, 主要是因为铂类容易与核蛋白或者DNA交联, 形成DNA-蛋白质交联产物, 进而活化分裂原活化蛋白激酶、p53、p73和Bcl-2等众多细胞凋亡相关的通路, 引发细胞凋亡的发生或抑制细胞周期发生^[4]。为了研究顺铂对于人结肠癌细胞生长增殖的抑制作用, 我们做了该研究, 现汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 细胞株Caco2采购自美国菌种保藏中心(ATCC), 胎牛血清采购自Gibco公司, 青霉素、链霉素采购自杭州民生药业有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 细胞培养在DMEM完全培养基中, 添加10%的胎牛血清(fatal bovine serum, FBS), 青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 $\mu\text{g/mL}$)。于37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO_2 培养箱中通气培养。

1.2.2 MTT测定DDP对Caco-2细胞增殖的影响: 按照试剂盒要求配置MTT溶液, 浓度为5 mg/mL。每孔加入培养基终体积1/10 MTT溶液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱内孵育4 h。终止培养, 小心吸

研究前沿

铂类药物是目前最有效的抗癌药物之一, 广泛应用于各种实体瘤的治疗。铂类药物的细胞毒作用主要是铂类与核蛋白连接, 形成铂类药物与DNA链间或链内交联以及DNA-蛋白质交联损伤, DNA损伤信号可以通过促分裂原活化蛋白激酶、p53、p73和Bcl-2等多种信号转导通路, 介导凋亡信号的激活, 最终引起细胞凋亡或细胞周期抑制。

创新点

本实验初步探讨不同浓度顺铂对激素非依赖性结肠癌Caco-2细胞系的体外抑制作用和观察Caco-2细胞中Bcl-2、Caspase9、Caspase3蛋白表达, 并分析细胞系的体外抑制作用和蛋白表达之间的关系, 尚属首次。

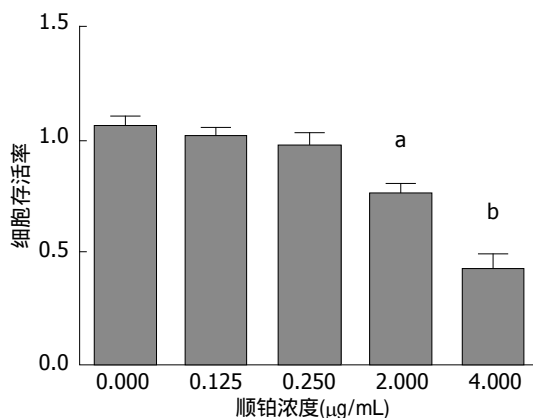


图1 MTT检测不同浓度的DDP作用结肠癌细胞Caco-2的增殖情况。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 阴性对照组。DDP: 顺铂。

去孔内培养液, 加入100 μ L MTT显色液, 摇床低速震荡10 min。在570 nm处测定吸光度(A)值。细胞存活率 = (实验组A值-调零组A值)/(对照组A值-调零组A值)。

1.2.3 流式细胞仪检测DDP对Caco-2细胞凋亡的影响: 取对数生长的Caco-2细胞 1×10^6 置于培养皿中培养24 h, 贴壁后, 分别加入终浓度为(0.000, 0.125, 0.250, 2.000, 4.000 μ g/mL)的DDP; 培养48 h后, 胰酶消化后, 离心后弃上清, 加缓冲液200 μ L, 分出100 μ L作为参照。细胞凋亡的检测: 取出细胞, 倒去培养液, 胰酶适度消化细胞, 用培养液吹打, 1500 r/min, 离心6 min, 去上清。PBS洗1次后, 重悬于 $1 \times$ Binding Buffer中, 转移至流式管中。加入FITC-Annexin V和PI, 轻柔弹起混匀, 室温(25 $^{\circ}$ C)避光孵育15 min。加400 μ L $1 \times$ Binding Buffer至每管中, 混匀。1 h内上机分析。

1.2.4 Western blot检测DDP对Caco-2细胞Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响: Western blot实验方法介绍如文献[5]所示: 通过破裂细胞, 获取细胞裂解液进行SDS-PAGE凝胶电泳, 并与抗Bcl-2、Caspase3、Caspase9 (Millipore)孵育过夜, 然后洗涤, 再与二抗孵育1 h, 最后用检测蛋白含量。

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计学处理, 实验数据以mean \pm SD表示, 组间数据通过方差分析和相关性分析进行分析, 以 $P<0.05$ 表示数据是否具有统计学意义。

2 结果

2.1 顺铂诱导结肠癌细胞Caco-2的细胞凋亡 利用MTT法测定不同浓度的DDP(0.000,

0.125, 0.250, 2.000, 4.000 μ g/mL)作用结肠癌细胞Caco-2, 从图1可以看出, 顺铂对结肠癌细胞Caco-2生存率的抑制作用在相同作用时间, DDP对Caco-2细胞抑制作用具有剂量依赖性, 其中作用浓度为4.000、2.000 μ g/mL具有最明显的抑制作用, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。低剂量组及DMSO干预组细胞存活率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

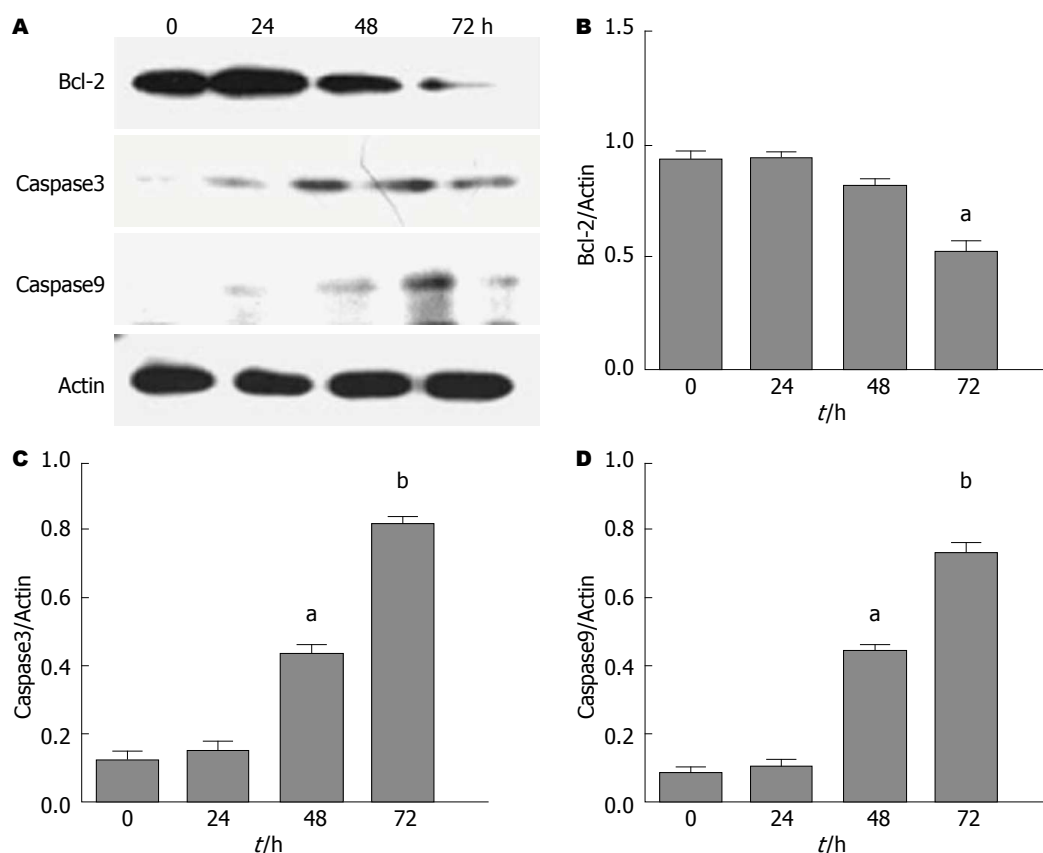
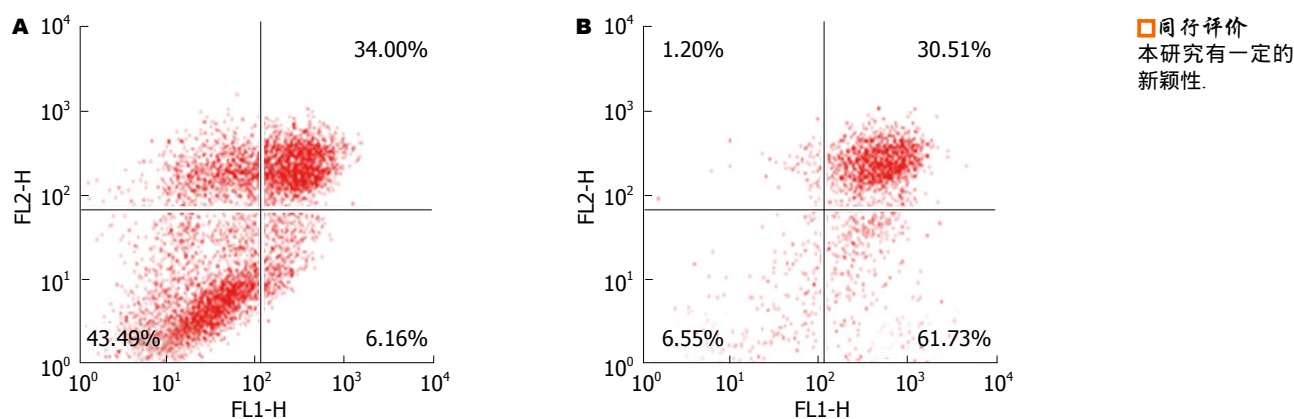
2.2 DDP对Caco-2细胞凋亡的影响 为了进一步确认DDP诱导结肠癌细胞Caco-2凋亡的效果, 我们采用相差和荧光显微镜下观察, 流式细胞检测结果显示: DDP能诱导Caco-2细胞的凋亡, 其诱导凋亡的效果。细胞凋亡流式检测结果说明, DDP处理过的细胞与对照细胞相比, 早期凋亡细胞显著增多, 而晚期凋亡细胞几乎没有变化(图2)。

2.3 凋亡相关通路蛋白Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响 Western blot检测结果显示: Bcl-2蛋白在结肠癌Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞72 h后, 与对照组比较, Bcl-2蛋白表达明显下降($P<0.05$)。Caspase9、Caspase3在Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞48、72 h后, 与对照组比较, Caspase9、Caspase3表达明显升高($P<0.01$)(图3)。

3 讨论

Bcl-2蛋白质家族成员包括促凋亡蛋白(pro-apoptotic proteins), 如Bax, Bim, Bok, Bad等, 抗凋亡蛋白(anti-apoptotic proteins), 如Bcl-2, Bcl-xl, Bfl-1等^[6]。抗凋亡蛋白通常以膜蛋白的形式存在, 而促凋亡蛋白则广泛分布于细胞质。当外界有刺激细胞凋亡相关的应激发生时, 促凋亡相关的蛋白成员发生构象上的变化, 并从胞质中游离到细胞器膜上, 与膜上的抗凋亡蛋白, 如Bcl-2家族相结合, 进而抑制抗凋亡相关蛋白的生物活性, 导致细胞凋亡的发生^[7], Bcl-2是线粒体凋亡途径的重要因子, Bcl-2蛋白通过与线粒体膜上抗凋亡相关的蛋白结合, 继而对细胞色素C释放进行抑制, 促使细胞抗凋亡的发生^[8,9]。

Caspases是富含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶, 同时具有特异酶切天冬氨酸位点, 是一类与细胞凋亡相关的蛋白酶家族。Caspases家族是一类在氨基酸序列、结构及酶的特性上具有相似性的蛋白总称, 一般情况



下, 以无活性的酶原形式存在于胞质中, 根据其具体构象可以分为3部分, 即一大一小两个亚基及一个N端前域. Caspase是促使细胞凋亡的最终途径, 在介导细胞凋亡的过程中发挥极其关键的作用, 是多条凋亡通路的汇聚点, 是执行凋亡的最终途径, 此外, Caspase的另外一种行使功能的机制是通过相互激活完成自我活化, 一旦启动凋亡过程, 即表现出级联放大效应^[10]. Caspase9位于级联反应上游, 是最

重要的凋亡始动子之一, 在其他蛋白参与下发生自我激活并激活下游的Caspase因子, 如Caspase3, 然后引起级联放大效应, 从而导致细胞的凋亡. Caspase3是重要的凋亡效应子, 是凋亡的关键蛋白酶^[11], Caspase3一旦被激活, 即发生下游的级联反应, 使凋亡不可避免. 在正常生理条件下, Caspase3在胞质中以无活性的酶原形存在, 一旦细胞发生凋亡, Caspase3在可以再胞质中被多种蛋白水解酶作用并发

生裂解^[12-14]。Caspase3活化后对细胞裂解依赖于3种作用方式^[15]：(1)凋亡抑制物的酶解失活；(2)细胞骨架蛋白的酶解失活；(3)DNA修复相关蛋白的酶解失活。有研究表明，Bcl-2蛋白不仅可以与线粒体膜结合，抑制细胞色素C释放，从而阻止Caspase的活化发挥其抗凋亡的作用，还可拮抗Caspases级联放大效应；Caspase活化后则可灭活Bcl-2，Bcl-2灭活后可促使细胞的功能和形态发生变化，诱导凋亡。

本实验初步探讨不同浓度顺铂对激素非依赖性结肠癌Caco-2细胞系的体外抑制作用和观察Caco-2细胞中Bcl-2、Caspase9、Caspase3蛋白表达，并分析细胞系的体外抑制作用和蛋白表达之间的关系，为进一步研究提供实验依据。

4 参考文献

- 1 Alavizadeh SH, Badiie A, Golmohammadzadeh S, Jaafari MR. The influence of phospholipid on the physicochemical properties and anti-tumor efficacy of liposomes encapsulating cisplatin in mice bearing C26 colon carcinoma. *Int J Pharm* 2014; 473: 326-333 [PMID: 25051111 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.020]
- 2 Amin M, Badiie A, Jaafari MR. Improvement of pharmacokinetic and antitumor activity of PEGylated liposomal doxorubicin by targeting with N-methylated cyclic RGD peptide in mice bearing C-26 colon carcinomas. *Int J Pharm* 2013; 458: 324-333 [PMID: 24148663 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.018]
- 3 Chen J, Cheng D, Li J, Wang Y, Guo JX, Chen ZP, Cai BC, Yang T. Influence of lipid composition on the phase transition temperature of liposomes composed of both DPPC and HSPC. *Drug Dev Ind Pharm* 2013; 39: 197-204 [PMID: 22443684 DOI: 10.3109/03639045.2012.668912]
- 4 DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964 [PMID: 12648986 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12779-1]
- 5 Chen J, Yan GJ, Hu RR, Gu QW, Chen ML, Gu W, Chen ZP, Cai BC. Improved pharmacokinetics and reduced toxicity of brucine after encapsulation into stealth liposomes: role of phosphatidylcholine. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 3567-3577 [PMID: 22904620]
- 6 Majumder PK, Yeh JJ, George DJ, Febbo PG, Kum J, Xue Q, Bikoff R, Ma H, Kantoff PW, Golub TR, Loda M, Sellers WR. Prostate intraepithelial neoplasia induced by prostate restricted Akt activation: the MPAKT model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7841-7846 [PMID: 12799464]
- 7 Gao H, Ouyang X, Banach-Petrosky WA, Gerald WL, Shen MM, Abate-Shen C. Combinatorial activities of Akt and B-Raf/Erk signaling in a mouse model of androgen-independent prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14477-14482 [PMID: 16973750]
- 8 Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, Thomas GV, Sawyers CL. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. *Cancer Cell* 2003; 4: 223-238 [PMID: 14522256]
- 9 Abate-Shen C, Banach-Petrosky WA, Sun X, Economides KD, Desai N, Gregg JP, Borowsky AD, Cardiff RD, Shen MM. Nkx3.1; Pten mutant mice develop invasive prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3886-3890 [PMID: 12873978]
- 10 Pradelli LA, Villa E, Zunino B, Marchetti S, Ricci JE. Glucose metabolism is inhibited by caspases upon the induction of apoptosis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1406 [PMID: 25188516]
- 11 Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Mol Cell* 2002; 9: 601-610 [PMID: 11931767 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00471-9]
- 12 Shi XB, Xue L, Yang J, Ma AH, Zhao J, Xu M, Tepper CG, Evans CP, Kung HJ, deVere White RW. An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19983-19988 [PMID: 18056640 DOI: 10.1073/pnas.0706641104]
- 13 So A, Gleave M, Hurtado-Col A, Nelson C. Mechanisms of the development of androgen independence in prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23: 1-9 [PMID: 15770516 DOI: 10.1007/s00345-004-0473-1]
- 14 Danial NN. BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7254-7263 [PMID: 18094405 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1598]
- 15 Murphy KM, Streips UN, Lock RB. Bcl-2 inhibits a Fas-induced conformational change in the Bax N terminus and Bax mitochondrial translocation. *J Biol Chem* 2000; 275: 17225-17228 [PMID: 10751382 DOI: 10.1074/jbc.C900590199]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果

刘 丽, 李春尧

刘丽, 南华大学附属第一医院内分泌科 湖南省衡阳市 421001

李春尧, 南华大学附属第一医院消化科 湖南省衡阳市 421001

刘丽, 主管护师, 主要从事糖尿病方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由刘丽完成; 研究过程由刘丽与李春尧操作完成; 试剂提供和数据分析由刘丽与李春尧完成; 本文写作由刘丽完成。

通讯作者: 刘丽, 主管护师, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区船山路69号, 南华大学附属第一医院内分泌科。

liuliyoux1@163.com

电话: 0734-8129768

收稿日期: 2015-01-02 修回日期: 2015-01-19

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma

Li Liu, Chun-Yao Li

Li Liu, Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Chun-Yao Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Li Liu, Nurse-in-Charge, Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, 69 Chuanshan Road, Zhengxiang District, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. liuliyoux1@163.com

Received: 2015-01-02 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of nursing care of patients with upper gastrointestinal

hemorrhage and hyperosmolar nonketotic diabetic coma patients.

METHODS: Clinical data for 20 patients with upper gastrointestinal hemorrhage and hyperosmolar nonketotic diabetic coma treated at the First Affiliated Hospital of Nanhua University from January 2012 to December 2014 were retrospectively analyzed.

RESULTS: All of the patients passed the critical stage after 2-24 h, and were in stable condition. After rigorous treatment and careful nursing, all of them were discharged without the occurrence of associated complications. Glasgow coma scale (GCS) score differed significantly between before and after nursing care (9.2 ± 2.2 vs 13.5 ± 1.8 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Timely diagnosis and reasonable care based on patient's condition can improve outcomes and reduce mortality in patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Hyperosmolar nonketotic diabetic coma; Nursing method

Liu L, Li CY. Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1465-1468 URL: <http://www.wjgnet.com>

背景资料

上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷在临床中病情比较危急, 且加强抢救过程中的临床护理很有必要。对提高抢救效果具有较好的作用。

同行评议者

林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

研究前沿

临床研究中重点分析上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷的临床护理方法和要点, 采取回顾性的方法进行分析, 为以后的临床护理提供参考作用。

com/1009-3079/23/1465.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1465>

摘要

目的: 探讨临床中上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法。

方法: 采取回顾性方法对2012-01/2014-12南华大学附属第一医院内分泌科20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法进行总结与分析。

结果: 患者均在2-24 h之后度过危险期, 且病情均稳定, 之后经过严格的治疗与细心的护理出院, 无相关并发症的发生。护理前 *vs* 护理后患者的格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS)评分(9.2 ± 2.2 分 *vs* 13.5 ± 1.8 分), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 临床中应依据上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情状况进行及时的诊断与合理的护理, 从而改善患者的预后, 降低死亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上消化道出血; 高渗性非酮症糖尿昏迷; 护理方法

核心提示: 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情变化较快, 抢救的过程中应实施针对性的护理, 提高抢救成功率, 改善患者昏迷状态。

刘丽, 李春尧. 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1465-1468
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1465.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1465>

相关报道

临床中对于上消化道出血和高渗性非酮症糖尿昏迷的护理报道相对较多, 均认为患者的病情危急, 应及时的诊断和合理的护理, 从而改善临床症状。但是, 本研究中对上消化道出血与高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法进行分析, 更好的提高抢救成功率。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12南华大学附属第一医院内分泌科20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者为研究对象, 男性12例, 女性8例, 年龄33-77岁, 平均年龄为 54.2 ± 7.5 岁。本组的对象均是由于肝硬化所引起的食管和胃底静脉曲张破裂出血, 出血量500.0-1300.0 mL, 平均出血量 885.4 ± 121.5 mL。

1.2 方法

1.2.1 护理: 心理护理: 由于患者的病情比较危急, 且伴有昏迷和大量的消化系出血, 病情比较危重, 患者及其家属常常伴有紧张和焦虑。因此, 护理人员应加强患者的心理护理, 消除患者的疑虑, 使其积极地配合。同时, 护理人员应克制自己的紧张情绪, 从而提高其应急反应能力。护理人员应迅速的调整自己的情绪, 做到头脑清楚, 积极的配合医生进行抢救^[3]。

静脉通道护理: 护理人员在患者确诊之前应遵照医嘱为患者开通3条静脉通路, 第一条静脉通路注射胰岛素, 降低血糖; 第二条静脉通路注射生长抑素进行止血; 第三条静脉通路补充液体, 维持其有效的循环。在整个输液的过程中, 护理人员应遵从先多后少和先快后慢的原则, 维持其生命正常体征^[4]。

病情护理: 护理应加强患者的病情观察, 且维持其生命体征稳定, 加强心电监护, 依据血压和脉搏以及出血量进行评估出血量。同时, 护理人员应准确的记录其出入液量, 实时的监测血糖和电解质以及血气指标, 更好的保证其正常的新陈代谢。另外, 护理人员密切的观察其生命体征, 结合实验室的检查指标进行准备抢救^[5]。

呼吸道护理: 患者随时的伴有大量的出血可能, 应采取平卧位, 将其头偏向一侧。同时, 护理人员应及时的清除口腔与呼吸道的分泌物, 从而更好地保证呼吸道的通畅。护理的过程中应做好患者的口腔护理, 并且给予氧气进行吸入, 确保正常的氧饱和度^[6]。

饮食护理: 对于急救期的患者应做好禁食, 详细地向患者及其家属介绍禁食的目的和效果, 使得患者和家属更好的遵守。待患者2-3 d之后病情稳定之后可以给予少量的流质饮食, 并且为患者制定饮食计划, 给予低糖和低蛋白

0 引言

上消化道出血在消化系中属于常见急症之一, 在临床中具有较高的发病率。而高渗性非酮症糖尿昏迷也是比较严重的并发症, 二者合并症在临床中相对比较少见, 加强诊断与治疗很有必要^[1,2]。为了进一步的了解其护理方法, 本研究采取回顾性方法对南华大学附属第一医院内分泌科收治的20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床资料进行分析, 了解临床护理方法, 具体的分析如下。

表 1 护理前后GCS评分对比 ($n = 20$, mean \pm SD, 分)

分组	GCS评分
护理前	9.2 \pm 2.2
护理后	13.5 \pm 1.8
<i>t</i> 值	5.281
<i>P</i> 值	<0.05

GCS: 格拉斯哥昏迷指数。

以及丰富的纤维素的饮食, 做好定时、定量的原则^[7]。

1.2.2 观察指标: (1)护理前后昏迷状况; (2)抢救状况。

1.2.3 昏迷状况评定: 主要依据格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS)进行评估^[8], 分值为0-15分, (1)轻度昏迷: 13-14分; (2)中度昏迷: 9-12分; (3): 重度昏迷: 3-8分。

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抢救状况观察 本组的患者均在2-24 h之后度过危险期, 且病情均稳定, 之后经过严格的治疗与细心的护理出院, 无相关并发症的发生。

2.2 护理前后GCS评分观察 护理后患者的GCS评分较护理前有明显的提高, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

3 讨论

上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷在临床中比较少见, 且患者的病情比较危重, 加强抢救与治疗对改善患者的预后具有重要的作用。在整个抢救的过程中, 加强针对性有效的护理是很有必要的^[9]。

通过对本组的20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷的临床资料分析, 在整个实施的过程中, 应依据患者的病情状况进行施护, 从而更好的改善其昏迷状况。数据显示, 护理后患者的GCS评分达到了13.5分 \pm 1.8分, 明显的高于护理前的9.2分 \pm 2.2分, 进一步说明, 抢救过程中有针对性的护理的重要性, 可更好地促进患者的康复。由于患者和家属的心情都

比较紧张, 加强针对性的心理护理是很有必要的, 护理人员通过患者与家属的护理, 从而使其能够积极的配合临床治疗与护理^[10]。同时, 紧张的气氛也会给护理人员造成一些影响, 护理工作除了对患者和家属进行心理疏导之外, 并且要调整好自己的情绪, 更好的为患者施护^[11]。静脉通道的护理是急救护理过程中的一个重要护理环节, 应有效的为患者快速的建立有效的静脉通道, 为抢救提供良好的准备条件。同时, 护理的过程中应遵循相关的原则, 避免操作不当而引起相关并发症的发生。病情护理是抢救过程中的重要护理环节, 护理人员应详细的了解患者的疾病史, 并在控制出血的过程中, 了解其生命指标, 并反馈给医师^[12,13]。整个施护的过程中, 应采取综合护理的方法, 及时的解除患者的危险。急救期的过程中, 护理人员应操作精准, 避免过失操作。待患者的病情稳定之后, 应重视呼吸道的护理, 清除其口腔与呼吸道的分泌物, 让患者更好地进行呼吸。与此同时, 给予氧气吸入的过程中, 控制好吸氧的浓度与速度, 避免脑组织缺氧缺血的情况发生。由于急救期间病情比较复杂, 且变化比较快^[14,15]。护理人员应做好饮食的指导, 尤其急救期间避免任何食物的摄入, 从而为抢救提供良好的条件。待患者的病情稳定治疗, 饮食护理是关键的一环。护理人员应遵循饮食护理的原则, 合理的指导患者进行饮食, 更好的促进其康复。

总之, 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情变化较快, 抢救的过程中应实施针对性的护理, 从而提高抢救成功率, 进一步改善患者的预后。

4 参考文献

- Mayorga CA, Rockey DC. Clinical utility of a standardized electronic order set for the management of acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1342-1348 [PMID: 23639605 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.021]
- 乔潜林, 张举英. 重型颅脑损伤并发高渗性非酮症糖尿病昏迷46例诊治分析. *中国误诊学杂志* 2009; 9: 4262-4263
- 黄毅. 重型颅脑损伤合并高渗高糖性非酮症昏迷的诊断及治疗研究. *中国医师进修杂志* 2012; 35: 34-35
- 李少锋, 彭宇晓. 重型颅脑损伤并高血糖高渗非酮症昏迷救治体会. *中国实用神经疾病杂志* 2011; 14: 52-53
- 王颖. 16例高渗性非酮症糖尿病昏迷病人的护理. 全

创新亮点

此次的研究分析了上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法和具体操作的要点, 其应用价值也比较高。阐述加强针对性的护理可以改善患者的预后。

应用要点

研究总结了上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷患者的护理方法, 对以后患者的临床护理具有较强的指导意义。

□ 同行评价

内容较新颖, 结构合理, 行文流畅, 是较好和有价值的一篇文章, 有一定的临床参考价值。

- 6 马允利, 陈勇, 王娟. 非酮症高渗性糖尿病昏迷肾病综合征患者的护理. 实用医药杂志 2007; 24: 319
- 7 Alkhatib AA, Lam A, Shihab F, Adler DG. RIFLE criteria accurately identifies renal dysfunction and renal failure in elderly patients with upper gastrointestinal hemorrhage: a pilot study. *South Med J* 2009; 102: 580-584 [PMID: 19434015 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181a5cec9]
- 8 宁瑜, 胡雅婷, 苟小林. 高渗性非酮症高血糖性昏迷42例抢救及护理体会. 陕西医学杂志 2014; 23: 1179-1196
- 9 朱小敏, 周小龙, 李婷, 汪子玲. 老年非酮症性高血糖性癫痫1例的急救护理. 中国误诊学杂志 2012; 12: 1000
- 10 崔颖. 急性脑血管意外并发高渗性非酮症糖尿病昏迷20例观察与护理. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 64-65
- 11 郑芳. 急性脑血管病并发糖尿病高渗性非酮症昏迷的护理. 实用临床医学 2012; 13: 116-117
- 12 莫祖玲. 糖尿病高渗性脱水、非酮症酸中毒昏迷的抢救与护理. 内科 2011; 6: 288-289
- 13 魏敬坤. 糖尿病非酮症高渗性昏迷10例的抢救及护理. 中国误诊学杂志 2011; 11: 7533
- 14 程惠玲, 袁华. 重型颅脑损伤并发高渗性高血糖非酮症昏迷的护理. 现代中西医结合杂志 2009; 18: 4291-4292
- 15 陈丽, 周冬梅. 1例高渗性非酮症糖尿病昏迷患者的护理. 实用医药杂志 2014; 31: 68-69

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果

方建梅, 姚海欣, 吴福连

方建梅, 吴福连, 温州医科大学附属第一医院心内科 浙江省温州市 325000

姚海欣, 温州医科大学附属第一医院消化内科 浙江省温州市 325000

方建梅, 主管护师, 主要从事心血管疾病临床护理及护理管理研究。

作者贡献分布: 此文主要由方建梅完成; 研究过程由方建梅、姚海欣及吴福连操作完成; 试剂提供和数据分析由方建梅与姚海欣完成; 本论文写作由方建梅完成。

通讯作者: 方建梅, 主管护师, 325000, 浙江省温州市府学巷2号, 温州医科大学附属第一医院心内科. jwzfjm@163.com
电话: 0577-55579222

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-03

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Jian-Mei Fang, Hai-Xin Yao, Fu-Lian Wu

Jian-Mei Fang, Fu-Lian Wu, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Hai-Xin Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Mei Fang, Nurse-in-Charge, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 2 Fuxue Alley, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. jwzfjm@163.com

Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-03

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the methods and effects of clinical care of gastrointestinal bleeding after

percutaneous coronary intervention.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 30 patients who developed gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention at the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from January 2012 to December 2014. Clinical care methods and nursing effect were assessed.

RESULTS: The time to hemostasis was 2.4 d \pm 0.3 d. During six months of follow-up, no cardiovascular events, heart failure or other complications occurred. Self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores after nursing were significantly lower care than before nursing care (33.6 ± 3.6 vs 34.6 ± 3.6 , 56.9 ± 8.1 vs 57.6 ± 7.9 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Gastrointestinal condition should be closely monitored in patients after percutaneous coronary intervention, and targeted nursing measures can help improve negative emotions and care effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Upper gastrointestinal bleeding; Care effect

Fang JM, Yao HX, Wu FL. Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1469-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1469>

□背景资料

经皮冠状动脉介入术在临床中具有重要的应用效果,且多数的患者术后并发上消化道出血的情况,加重病情。因此,临床中加强针对性的护理对控制出血具有重要的作用。

□同行评议者

许玲, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

研究前沿

临床中对于经皮冠状动脉介入术后和上消化道出血的护理有较多的报道, 而对于二者同时存在时的临床护理并不多见。此次研究重点分析了经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理方法及应用效果。

摘要

目的: 探讨临床中经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理方法及效果。

方法: 对2012-01/2014-12温州医科大学附属第一医院30例经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者的临床护理方法进行分析, 并观察其护理效果。

结果: 本次的患者止血时间 $2.4 \text{ d} \pm 0.3 \text{ d}$, 术后半年随访观察并无心血管事件的发生, 无心力衰竭等并发症发生。护理后 *vs* 护理前焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)($33.6 \text{ 分} \pm 3.6 \text{ 分}$ *vs* $56.9 \text{ 分} \pm 8.1 \text{ 分}$)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分($34.6 \text{ 分} \pm 3.6 \text{ 分}$ *vs* $57.6 \text{ 分} \pm 7.9 \text{ 分}$), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 临床中护理人员应密切的观察经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者病情变化, 并采取针对性的护理措施, 改善不良情绪, 提高护理效果。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经皮冠状动脉介入术; 上消化道出血; 护理效果

核心提示: 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血应加强病情观察, 并实施针对性的护理, 从而更好的改善患者临床症状, 控制出血, 还能够改善患者不良情绪。

方建梅, 姚海欣, 吴福连. 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1469-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1469>

0 引言

经皮冠状动脉介入术在临床中属于常见的治疗手段, 是治疗冠心病的最佳治疗方法, 在临床中具有良好的应用效果。而术后上消化道出血是其常见并发症, 对患者的康复具有严重的影响, 甚至危及患者的生命^[1,2]。因此, 临床中加强经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的观察与护理具有重要的意义。本研究重点分析经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理方法, 并观察其效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12温州医科大学附属第一医院30例经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者为研究对象, 男性20例, 女性10例, 年龄44-78岁, 平均年龄 $65.3 \text{ 岁} \pm 4.7 \text{ 岁}$ 。术后出血时间2-5 h, 平均出血时间 $3.4 \text{ h} \pm 0.3 \text{ h}$ 。出血量500.0-1600.0 mL, 平均出血量 $998.4 \text{ mL} \pm 121.5 \text{ mL}$ 。

1.2 方法

1.2.1 护理: 病情观察护理: 经皮冠状动脉介入术后应正确的评估术后状况, 对于伴有消化溃疡和高血压以及脑卒中等疾病史患者, 应术后加强抗凝和抗血小板的治疗。同时, 密切的观察患者上腹部是否有不适和恶心症状。另外, 护理人员应密切观察患者心率、血压以及呼吸等变化, 准确的记录出入量^[3]。

出血急救护理: 护理人员应在出血之后应根据医嘱停止使用相应的抗凝药物, 依据出血情况和冠状动脉病变及是否植入药物支架情况进行选择抗血小板药物。同时, 协助患者采取平卧位, 若有呕血的情况应及时清除口腔内的积血, 将其头偏向一侧, 保持其呼吸道的通畅, 避免窒息。另外, 护理人员应依据患者的病情建立多条静脉通路, 并迅速的补充所需要的血容量, 必要的情况下输血。维持患者酸碱平衡和电解质平衡, 输血的过程应严格核对, 且密切观察输血过程中患者的反应^[4]。

饮食护理: 应加强患者饮食护理, 活动性出血期间应禁食, 且出血停止24 h之后应少食流质。然后, 逐渐地过渡到低盐和低脂的食物, 避免冷热和坚硬的食物^[5]。

心理护理: 护理人员应加强患者心理护理, 多给予关心和体贴, 且加强心理支持和鼓励。护理人员应多向其介绍康复病例, 减轻患者的负面情绪, 增强其战胜疾病的信心。同时, 护理人员应保持床单清洁, 并限制探视, 减少对患者的干扰, 消除其紧张和恐惧心理^[6]。

1.2.2 观察指标: (1)止血效果; (2)不良情绪变化。

1.2.3 不良情绪评定: 不良情绪主要包括焦虑和抑郁两个方面, 使用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行评估, SAS量表中50分为其临界值, SDS量表中53分为其临界值, 分数越高则表示焦虑与抑郁越严重^[7]。

相关报道

经皮冠状动脉介入术的护理与上消化道出血的护理是临床中常见的护理方法, 在临床中已经有较多的报道。同时, 对于经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理并不多见, 此次研究详细的阐述其护理方法。

表 1 护理前后SAS、SDS评分对比 ($n=30$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS评分	SDS评分
护理前	56.9 \pm 8.1	57.6 \pm 7.9
护理后	33.6 \pm 3.6	34.6 \pm 3.6
t 值	8.514	7.921
P 值	<0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止血效果观察 本次的患者止血时间为1-5 d, 平均止血时间2.4 d \pm 0.3 d. 术后半年随访观察并无心血管事件的发生, 无心力衰竭等并发症发生。

2.2 不良情绪变化 护理后患者的SAS、SDS评分较护理前有明显的降低, 且数据的比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

3 讨论

经皮冠状动脉介入术是临床中治疗冠心病的常见方法, 在临床中具有较高的应用效果。由于手术后需要支架治疗, 并给予抗血小板药物进行治疗, 从而避免血栓的发生, 但是术后会并发上消化道出血的情况, 增加术后的风险^[8]。因此, 临床中加强针对性的护理是很有必要的, 从而改善患者的出血状况, 提高临床护理效果^[9,10]。

经过此次的临床分析, 临床中对于经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者应实施针对性的护理, 从而尽快地控制出血, 改善患者的不良情绪。护理人员应全面的了解患者出血状况, 合理的停止使用抗凝和抗血小板药物, 进一步提高护理效果^[11]。一般的情况下, 过早或者过晚的停止抗血小板药物治疗, 会增加血栓的形成, 最终引发死亡。护理的过程中, 停止抗凝和抗血小板之后, 应密切的观察患者停药之后的并发症, 并且详细的观察患者是否再次并发心绞痛和心肌酶的变化^[12]。护理过程中, 再次出血的患者应合理的给予药物进行控

制, 加强密切的监测血压和心电图以及血氧饱和度等指标, 必要的情况下实施有创血流动力学的检查。护理的过程中护理人员应详细的评估患者病情状况, 加强巡视。同时, 护理的过程中应加强患者饮食护理和心理护理^[13]。应遵循饮食护理的原则, 补充患者所需要的营养物质, 增强其体质^[14]。由于患者上消化道出血很容易导致胃肠功能下降, 护理中应做好禁食和食物摄入的控制, 避免因饮食导致再次出血。另外, 整个护理的过程中患者病情变化较快, 且患者存在有不良情绪, 及时的给予心理护理, 让患者减少临床治疗和护理中的恐惧感, 从而更好的配合临床护理工作。心理护理也是临床护理中的一个重要环节, 对促进患者术后的康复和积极治疗具有重要的作用^[15]。此次的研究也显示, 针对性的心理护理可以改善患者的焦虑和抑郁等不良情绪, 提高整体效果。

总之, 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血应加强病情观察, 并实施针对性的护理, 从而更好的改善患者临床症状, 控制出血。同时, 还能够改善患者不良情绪。

4 参考文献

- Arzu E, Emre AR, Mehmet K, Selim Y, Necmi D. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease in a patient with hemophilia B. *Cardiovasc Interv Ther* 2011; 26: 153-156 [PMID: 24122538 DOI: 10.1007/s12928-010-0046-8]
- 邢攸红, 刘春雪, 侯新蕊, 杨晓芳. IABP支持下经皮冠状动脉介入治疗AMI并心源性休克病人术后出血的相关因素研究. *护理研究* 2009; 23: 1073-1074
- 周春霞, 赵娜, 谷亚楠, 赵淑健. 个体化护理干预对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后并发上消化道出血的影响. *河北医药* 2013; 35: 1257-1258
- 曹丽, 王冬梅, 孙亚平. 经皮冠状动脉介入治疗术后并发症的临床观察和护理. *社区医学杂志* 2012; 10: 77-78
- 李冰, 邢攸红, 蔡宇, 杨红梅, 杨玉. 经皮冠状动脉介入术后患者并发严重出血的临床特点及护理. *护理学报* 2010; 17: 35-36
- 党新云. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血患者的观察和护理干预. *国际护理学杂志* 2013; 32: 431-433
- 朱建芳, 周婷. 急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉支架植入术后并发消化道出血1例的护理. *现代医药卫生* 2014; 30: 478-479
- 黄振华. 14例冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者的护理. *国际护理学杂志* 2013; 32: 1968-1970
- 束梅, 孟淑萍. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血的观察和护理. *中国保健* 2009; 17: 223-224
- 孙毅, 施晓宇, 范国峰. 经皮冠状动脉介入术后合并上消化道出血的治疗. *心血管病学进展* 2009; 30: 631-633
- 梅静, 郭小平. 经桡动脉行冠状动脉介入术后止血方式的应用及护理. *华北国防医药* 2008; 20: 54-56

应用要点

此次研究对以后临床中经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理具有较好的指导作用, 且此次的护理方法针对性强, 在临床中的应用前景广泛。

名词解释

上消化道出血: 指屈氏韧带以上的消化道, 包括食管、胃、十二指肠或胰胆等病变引起的出血, 胃空肠吻合术后的空肠病变出血亦属这一范围; 不良情绪: 指一个人对客观刺激进行反映之后所产生的过度体验, 包括焦虑、紧张、愤怒、沮丧、悲伤、痛苦、难过、不快、忧郁等。

□ 同行评价

本文的临床研究临床应用价值高, 采取回顾性的方法阐述了经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理方法, 在以后的临床中应用具有较好的指导作用。

- | | | | |
|----|--|----|---|
| 12 | 孙莹, 陈东霞. 经皮冠状动脉介入治疗术后股动脉出血的原因及护理. 中国临床实用医学 2010; 4: 224-225 | 14 | 陆媛, 缪庆华. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血患者临床观察及护理干预. 河北医学 2014; 23: 1382-1384 |
| 13 | 钟竹青, 杨侃, 蒋卫红, 杨娟. 1例经皮冠状动脉介入术术后上消化道大出血及胸腔巨大血肿患者的护理. 中国实用护理杂志 2007; 23: 54-55 | 15 | 沈莹, 张学萍, 姜明慧, 马小艳, 李桂英, 卢薇薇. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血的观察和护理. 中华护理杂志 2008; 43: 223-224 |

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响

屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军

屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军, 南华大学附属第二医院普外科 湖南省衡阳市 421001

屈小勇, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的治疗研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81172365

作者贡献分布: 课题由屈小勇与秦春宏设计; 研究过程由屈小勇、吴江及陈召良完成; 数据测定与分析由屈小勇与杨文军完成; 论文写作由屈小勇完成。

通讯作者: 屈小勇, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院普外科。

quxy7960@163.com

收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-01-31

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level

Xiao-Yong Qu, Chun-Hong Qin, Jiang Wu, Zhao-Liang Chen, Wen-Jun Yang

Xiao-Yong Qu, Chun-Hong Qin, Jiang Wu, Zhao-Liang Chen, Wen-Jun Yang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of the University of South China, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172365

Correspondence to: Xiao-Yong Qu, Attending Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of the University of South China, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. quxy7960@163.com

Received: 2015-01-08 Revised: 2015-01-31

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the curative efficacy of transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in combination with radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and the effect on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

METHODS: One hundred HCC patients treated at the Second Affiliated Hospital of University of South China were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. The control group (CG) was treated by TACE alone, and the observation group (OG) was treated by TACE in combination with RFA. The curative efficacy, tumor necrosis rate, recurrence rate, side effects and the level of BDNF in serum were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy and tumor necrosis rate were both significantly higher in the OG group than in the CG group (86.0% vs 62%, 54% vs 24%, $P < 0.05$). The recurrence rate was also significantly higher in the OG group (24% vs 54%, $P < 0.05$). The rates of side effects between the two groups had no significant difference ($P > 0.05$) except for headache and fever, the rates of which were both significantly higher in the OG group ($P < 0.05$). Serum levels of BDNF in the two groups after treatment were both significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The level of BDNF in the OG group was significantly lower than that in the CG group

背景资料

据统计, 全球每年死于肝癌的人数高达50万之多, 而肝癌患者若未得到及时而有效的治疗, 其5年生存率低于5%。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)是一种十分有效的非手术治疗, 对于不能实施肝癌手术的患者而言, 其已经成为治疗肝癌的首选方案。但TACE治疗肝癌时存在易复发及肝功能损害等问题。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为一种新的微创治疗手段, 有报道称, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗效果较为一致, 复发率也相对较低, 已经成为临床上治疗肝癌最有前景的方法之一。

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■研究前沿

RFA可通过射频器发出高频波, 利用肿瘤组织的电极针产生高频电流, 进一步在肿瘤组织局部产生高温, 杀灭肿瘤细胞。作为一种微创治疗手段, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗较为一致, 同时造成的创伤较小, 复发率也相对较低, 是一种值得肯定的肝癌治疗方法。

after treatments ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined TACE and RFA for HCC therapy is effective and safe, and can significantly decrease serum BDNF level.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcatheter hepatic arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Liver cancer; Brain-derived neurotrophic factor

Qu XY, Qin CH, Wu J, Chen ZL, Yang WJ. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1473-1478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1473>

摘要

目的: 探讨肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝癌疗效、不良反应及对患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 为肝癌的临床治疗提供依据。

方法: 收集南华大学附属第二医院于2012-02/2014-02收治的100例肝癌患者, 随机分为对照组50例与观察组50例。对照组给予TACE治疗, 观察组在常规治疗基础上给予联合RFA治疗, 观察并比较两组患者疗效、不良反应及对患者血清BDNF水平的影响。

结果: 观察组患者治疗有效率达86.0%, 显著高于对照组患者的62.0%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 观察组患者肿瘤完全坏死率显著高于对照组(62% vs 24%), 其肿瘤复发率显著低于对照组(24% vs 54%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者除头痛、发热的发生率高于对照组外, 其余不良反应与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组治疗后血清BDNF水平与治疗前相比, 均有明显降低($P < 0.05$); 且与对照组相比, 观察组治疗后血清BDNF水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: TACE联合RFA治疗肝癌疗效确切, 不良反应并无明显增加, 安全性较好, 并且可

显著降低患者血清BDNF水平, 值得临床上进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 肝癌; 脑源性神经营养因子

核心提示: 本文结果表明, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization)联合射频消融(radio frequency ablation)治疗肝癌疗效确切, 不良反应并无明显增加, 并且可显著降低患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor)水平, 值得进一步研究。

屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军. 化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1473-1478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1473>

0 引言

近年来, 癌症发病率有逐年升高的趋势, 其中, 原发性肝癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率与死亡率均较高, 给人类生命健康带来重大威胁^[1]。此外, 据报道, 肝癌患者初诊时多已发展至晚期, 患者失去最佳的根治手术时机, 患者手术切除率 $<20\%$ ^[2]。目前, 经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)已经成为最为有效的非手术治疗肝癌的治疗手段之一。然而, 有研究^[3]表明, TACE治疗肝癌时存在易于复发及肝功能损害等问题, 导致患者的远期生存率仍然较低。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)技术作为一种疗效确切、安全可靠的高新技术, 在肝癌治疗领域应用较多^[4]。近年来, 多种介入措施联合治疗方案在临床上受到关注, 并逐渐得到推广应用。然而, 到目前为止, TACE联合RFA治疗肝癌的研究较少。本研究旨在通过研究TACE联合RFA治疗肝癌的疗效及其对患者脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 为临床肝癌治疗提供一定的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集南华大学附属第二医院2012-

■相关报道

Hammond等研究报道, 通过TACE治疗肝癌, 患者的5年生存率可高达30%。

02/2014-02收治的100例肝癌患者, 所有患者均经病理组织学和细胞学检查确诊, 符合原发性肝癌的诊断标准^[5]. 所有患者均无肝癌手术治疗指征且适合进行TACE和RFA治疗; 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 各50例. 其中对照组男性28例, 女性22例, 年龄47-75岁, 平均年龄59.3岁±15.7岁, 肿瘤大小3.6 cm±1.9 cm; 观察组男性26例, 女性24例, 年龄45-77岁, 平均年龄58.8岁±13.4岁, 肿瘤大小3.9 cm±1.7 cm. 两组患者在年龄、性别和肿瘤大小等方面的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 本研究经南华大学附属第二医院伦理委员会批准, 由患者家属签署知情同意书. 5-氟尿嘧啶(南京制药有限公司, 国药准字: H20000686), 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20050962), 丝裂霉素(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20023070).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组采用Seldinger技术给予TACE治疗, 首先从股动脉穿刺导管, 然后穿插至肝动脉并进行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 待了解患者肝内供血状况, 经导管灌注5-氟尿嘧啶1000 mg与奥沙利铂100 mg, 而后将超液化碘油与丝裂霉素100 mg混合成乳化物并灌入肝动脉的至肿瘤供血的分支进行栓塞. 本组研究中, 24例进行1次TACE, 16例进行2次TACE, 10例进行3次及以上次TACE. 观察组患者首先采用TACE进行治疗, 20例进行1次TACE, 18例进行2次TACE, 12例进行3次及以上次TACE, 待治疗6 wk以后进行RFA治疗, 具体方法如下: 计算机断层扫描(computed tomography, CT)引导使穿刺针至病灶的核心区域, 采取适当的消融针, 按照多针重叠与多次叠加的方案进行消融治疗. 参数设定: 90 °C, 50-120 W, 时间为12-16 min左右. 21例进行1次RFA治疗, 18例进行2次RFA治疗, 11例进行3次及以上次RFA治疗.

1.2.2 疗效判定: 根据实体瘤疗效标准^[6](Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)对两组患者的近期疗效进行评价: 患者实体瘤完全消失, 并维持至少4 wk以上且无新发病灶出现, 视为完全缓解(complete remission,

CR); 肿瘤目标病灶的最大直径总和减少 $\geq 50\%$, 并至少维持4 wk以上, 同样无新发病灶出现, 为部分缓解(partial remission, PR); 目标病灶最大的直径总和减少 $<50\%$, 无新的病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增加 $>25\%$ 或出现新病灶为恶化(progressive disease, PD). 治疗总有效率 = (CR+PR)/总例数.

1.2.3 观察指标: 观察并比较两组患者肿瘤坏死程度, 两组患者头痛发热、恶心呕吐、腹痛腹泻等不良反应. 收集两组患者治疗前与末次化疗结束后的血清并保存于-80 °C, 于同一时间全部取出放置室温解冻后, 采用ELISA法测定患者的血清BDNF水平变化, 试剂盒购自美国R&D公司, 所有操作均严格按照使用说明进行. 治疗后通过电话及门诊随访, 记录并对比两组患者肿瘤复发状况及肝功能的变化.

统计学处理 采用统计软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 对照组与观察组的近期疗效有效率分别为62.0%与86.0%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.48, P<0.05$)(表1).

2.2 两组患者肿瘤坏死程度比较 由表2所示, 观察组患者完全坏死率高达62.0%, 显著高于对照组的24%, 同时肿瘤复发率(24.0%)显著低于对照组的54%, 差异均具统计学意义($P<0.05$).

2.3 两组患者不良反应比较 由表3可知, 除观察组患者发热头痛的发生率显著高于对照组外, 两组患者在肝功能、腹痛腹泻、恶心呕吐等方面的不良反应差异无统计学意义($P>0.05$).

2.4 两组患者血清BDNF水平比较 如表4所示, 两组患者治疗前血清BDNF水平相比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 治疗后BDNF水平均明显降低($P<0.05$); 且观察组治疗后BDNF水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

创新盘点
国内少见通过TACE联合RFA治疗肝癌后对患者血清肿瘤相关细胞因子影响的观察, 本文可在这方面提供参考.

应用要点

本文初步探索了TACE联合RFA治疗肝癌的疗效和不良反应情况,可能与降低患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平有关,有待进一步的研究.

表 1 两组患者近期疗效比较 (n = 50)

分组	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	有效率(%)
对照组	3	28	14	5	62.0
观察组	6	37	6	1	86.0
χ^2 值					7.48
P值					0.006

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 恶化.

表 2 两组患者肿瘤坏死程度比较 (n = 50, n(%))

分组	完全坏死	坏死 \geq 50%	坏死<50%	肿瘤复发
对照组	12(24.0)	19(38.0)	19(38.0)	27(54.0)
观察组	31(62.0) ^a	15(30.0)	4(8.0) ^a	12(24.0) ^a

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 两组患者不良反应比较 (n = 50, n(%))

分组	肝功能			腹痛腹泻	恶心呕吐	发热头痛
	好转	稳定	恶化			
对照组	28(56.0)	15(30.0)	7(14.0)	12(24.0)	45(90.0)	23(46.0)
观察组	21(42.0)	21(30.0)	8(8.0)	11(22.0)	46(92.0)	37(74.0) ^a

^aP<0.05 vs 对照组.

表 4 两组患者血清BDNF水平比较 (n = 50, mean \pm SD, ng/L)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	4863 \pm 1836	4037 \pm 1736	2.31	0.021
观察组	4739 \pm 1963	3332 \pm 1629	3.90	0.000
t值	0.33	2.09		
P值	0.744	0.039		

BDNF: 脑源性神经营养因子.

3 讨论

近年来,我国肝癌患病率呈现高发态势,据统计,全球每年死于肝癌的人数高达50万之多,而肝癌患者若未得到及时而有效的治疗,其5年生存率低于5%^[7,8].根治性手术依旧是治疗肝癌的主要方法,然而,因为早期诊断与发现存在一定困难,导致患者肝癌病情在发现时大多已至晚期,失去根治性手术时机.此外,肿瘤大小、数目、位置及肝外侵犯等因素可能导致患者不能耐受手术,或者手术意义较小^[9].

因此,寻找更为有效的肝癌治疗方法具有重要意义.

TACE是一种十分有效的非手术治疗方法,对于不能实施肝癌手术的患者而言,其已经成为治疗肝癌的首选方案.对于人体正常的肝组织而言,其供血25%来源于肝动脉,75%来源于门静脉;而肝癌组织的供血则90%来源于肝动脉,因此从肝动脉给予化疗药物,可以较为特异地杀伤肿瘤细胞.TACE则是利用上述原理达到治疗肝癌的目的^[10].TACE治

疗肝癌取得了一定的疗效, Hammond等^[11]研究报道, TACE治疗肝癌, 患者5年生存率依旧高达30%。然而, 也有研究^[12]报道, TACE治疗肝癌时肝癌组织往往不会完全坏死, 残留的肝癌细胞不但会导致肝癌复发, 还会导致其增殖与侵袭能力的进一步增强。此外, TACE疗效同时受到多种因素制约。近年来, RFA作为一种新的微创治疗手段, 在肝癌治疗中得到推广应用。其通过射频器发出高频波, 利用肿瘤组织的电极针产生高频电流, 进一步在肿瘤组织局部产生高温, 使肿瘤细胞被杀灭^[13]。据报道, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗较为一致, 复发率也相对较低, 已经成为临床上治疗肝癌最有前景的方法之一。然而, 到目前为止, 关于TACE联合RFA治疗肝癌的报道较少。本研究中, 采用TACE联合RFA方案治疗肝癌, 其治疗有效率与肿瘤组织完全坏死率相对于单独TACE均显著提高, 差异具有统计学意义; 其肿瘤复发率显著低于对照组患者。此外, 二者联合方案治疗, 仅在头痛发热方面的不良反应较单独TACE治疗发生率高, 在其他不良反应中差异并无统计学意义。这些结果表明, TACE联合RFA治疗肝癌十分有效, 并且不良反应少, 值得在临床上推广应用。

BDNF是一种神经营养因子, 通过与其肉酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)相互作用, 激活多种信号通路, 从而促进肝癌的进一步恶化或者术后复发。多项研究^[14,15]表明, BDNF在肝癌细胞内表达升高, 其不但可以促进肝癌细胞的增殖, 还可以抑制肝癌细胞的失巢凋亡并激活血小板以促进肝癌的转移与复发。相关研究^[16]报道, 肝癌患者血清中的BDNF显著高于正常人群, 其水平高低与肝癌病情发展具有一定相关性。此外, 在大鼠肝癌模型中, 肝癌切除术后, 其血清BDNF水平显著降低^[17]。然而, 到目前尚未见非手术治疗方法对患者血清BDNF水平的影响。本研究中, 肝癌患者接受TACE或者TACE联合RFA治疗后, 其血清BDNF水平均显著降低, 同时联合治疗方案显示降低患者血清BDNF水平方面更为显著, 从而在抑制肝癌发生发展及复发转移中具有更大优势。

总之, TACE联合RFA治疗肝癌的疗效确切, 安全性好, 可显著地提高患者治疗有效

率、肿瘤完全坏死率, 并可以降低其肿瘤复发率, 具有较好的应用前景, 这可能与降低患者机体的血清BDNF水平有关, 值得进一步深入探讨。

4 参考文献

- 1 李洁, 陈曦, 王徽, 吴巍, 李贵臣. 磁共振扩散加权成像在肝癌TACE术后疗效监测中的价值. 实用放射学杂志 2014; 30: 450-454
- 2 鲍冬梅, 马艳, 金小宝, 朱家勇. 多肽在肝癌靶向治疗中的应用进展. 广东医学 2014; 35: 1115-1117
- 3 范明文, 王继红. 中西医结合预防肝癌化疗栓塞术后肝功能损害的临床研究. 中国癌症杂志 2009; 19: 647-648
- 4 张玉杰, 李文伦, 李丹丹, 高振森. 超声引导经皮射频消融治疗毗邻横膈部肝癌的疗效与安全性评估. 中国超声医学杂志 2012; 28: 737-740
- 5 Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, Jansen PL, van den Bosch MA, Méndez Romero A, Verheij J, Bloemena E, de Man RA. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. *Neth J Med* 2014; 72: 299-304 [PMID: 25319854]
- 6 Jang GS, Kim MJ, Ha HI, Kim JH, Kim HS, Ju SB, Zang DY. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 689-694 [PMID: 24385696]
- 7 经翔, 丁建民, 王彦冬, 王凤梅, 王毅军, 杜智. 射频消融和微波消融治疗肝癌的比较. 介入放射学杂志 2014; 23: 306-310
- 8 丁洁, 傅巧美. 腹腔镜下射频消融术治疗肝癌的护理. 护士进修杂志 2014; 29: 727-728
- 9 宋杰, 王黎洲, 李兴, 蒋天鹏, 吴晓萍, 周石. 肝动脉灌注化疗栓塞联合DSA引导下射频消融术治疗肝癌100例疗效评估. 介入放射学杂志 2013; 22: 810-813
- 10 吕昕亮, 张坤, 朱锦德, 邵初晓, 方基兴, 齐信王. 门静脉化疗栓塞预防肝癌切除术后复发的临床分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 15-18
- 11 Hammond JS, Franko J, Holloway SE, Heckman JT, Orons PD, Gamblin TC. Gemcitabine transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1339-1343 [PMID: 25513092]
- 12 巩悦勤, 张金山. 胰岛素样生长因子-1对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后肿瘤复发、转移的作用机制探讨. 中国医学影像技术 2002; 18: 967-968
- 13 孙文兵. 浅述肝癌射频消融转化医学研究的几个重要问题. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 804-807
- 14 Yang ZF, Ho DW, Lau CK, Tam KH, Lam CT, Yu WC, Poon RT, Fan ST. Significance of the serum brain-derived neurotrophic factor and platelets in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 16: 1237-1243 [PMID: 17089044]
- 15 郭大伟, 刘武, 孙文郁, 朱磊, 张弘彬, 侯学忠, 姜晓峰, 梁健. 脑源性神经营养因子及其受体原肌球蛋白相关激酶B在肝癌组织中的表达以及对肝癌细胞97-H凋亡和侵袭作用的影响. 肿瘤 2012; 32: 337-341

■名词解释

BDNF: 是一种神经营养因子, 通过与其肉酪氨酸激酶受体B相互作用, 激活多种信号通路, 其不但可以促进肝癌细胞的增殖, 还可增加肝癌的转移与复发率。

□ 同行评价

本文探讨了TACE联合RFA治疗肝癌的疗效及其对血清BDNF水平的影响, 立意依据充分, 结果对肝癌治疗有一定的指导意义。

- 16 Yang ZF, Ho DW, Lam CT, Luk JM, Lum CT, Yu WC, Poon RT, Fan ST. Identification of brain-derived neurotrophic factor as a novel functional protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*

- 2005; 65: 219-225 [PMID: 15665298]
17 赵萌, 张而立, 贾晓青. BDNF-TrkB信号传导通路在肝癌中的作用研究进展. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 730-733

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果

田晓华, 张智新, 陈长香

田晓华, 张智新, 唐山市工人医院重症医学科 河北省唐山市 063000

陈长香, 河北联合大学护理与康复学院 河北省唐山市 063000

田晓华, 副主任护师, 主要从事危重症患者的临床护理及管理、血液净化、机械通气研究。

作者贡献分布: 田晓华主要负责课题设计、研究过程的观察与监控、数据分析及论文书写; 张智新负责研究过程的观察与数据分析; 陈长香负责课题设计及数据分析。

通讯作者: 田晓华, 副主任护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山市工人医院重症医学科. txh2892683@163.com
电话: 0315-2305205

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-02

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis

Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Chang-Xiang Chen

Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Department of Intensive Medicine, Gongren Hospital of Tangshan City, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Chang-Xiang Chen, College of Nursing and Rehabilitation, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao-Hua Tian, Associate Chief Nurse, Department of Intensive Medicine, Gongren Hospital of Tangshan City, 27 Wenhua Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. txh2892683@163.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-02

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in the treatment of patients with

severe acute pancreatitis.

METHODS: Eighty-eight patients with severe acute pancreatitis treated at our hospital were divided into either a control group or a treatment group, both of which received conventional treatment, blood purification and quality nursing. The treatment group was additionally given ulinastatin. Clinical efficacy was observed and compared for the two groups.

RESULTS: The time to amylase recovery, time to abdominal pain relief, time to first anal exhaust and hospital stay in the treatment group were $4.17 \text{ d} \pm 0.95 \text{ d}$, $1.55 \text{ d} \pm 0.76 \text{ d}$, $4.26 \text{ d} \pm 1.23 \text{ d}$ and $23.94 \text{ d} \pm 4.21 \text{ d}$, respectively, which were significantly lower than those in the control group ($5.34 \text{ d} \pm 1.13 \text{ d}$, $2.74 \text{ d} \pm 0.93 \text{ d}$, $5.84 \text{ d} \pm 1.41 \text{ d}$, $29.43 \text{ d} \pm 4.34 \text{ d}$, $P < 0.05$). The total response rate for the treatment group was 75.00%, which was significantly higher than that for the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Blood purification combined with ulinastatin and quality nursing is effective in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Ulinastatin; Blood purification; Quality nursing; Clinical efficacy

Tian XH, Zhang ZX, Chen CX. Clinical and nursing

背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为病情较重的急性胰腺炎,非手术治疗及手术治疗为其常用治疗方法,但用何种方法及药物治疗在临床上仍有争论。

同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■ 研发前沿

血液净化为SAP常用治疗方法,但其临床效果还不尽如人意。

efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1479-1483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1479>

摘要

目的: 分析血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床及护理效果。

方法: 选取2008-06/2012-07唐山市工人医院重症监护病房收治的SAP患者88例,随机分为观察组及对照组,均给予常规吸氧,抗感染等治疗,血液净化治疗及治疗期间优质服务,而且观察组患者再给予天普洛安治疗,治疗及护理后观察效果。

结果: 对照组血淀粉酶恢复时间,腹痛缓解时间,排气时间及住院时间分别为5.34 d±1.13 d, 2.74 d±0.93 d, 5.84 d±1.41 d及29.43 d±4.34 d; 观察组血淀粉酶恢复时间,腹痛缓解时间,排气时间及住院时间分别为4.17 d±0.95 d, 1.55 d±0.76 d, 4.26 d±1.23 d及23.94 d±4.21 d; 观察组各指标均小于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗总有效率为75.00%,显著性高于对照组的52.27%($P<0.05$)。

结论: 血液净化及乌司他丁联合治疗SAP的临床及护理效果满意,建议在临床治疗和护理中推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 乌司他丁; 血液净化; 优质服务; 临床效果

核心提示: 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)的临床及护理效果满意,建议在临床治疗和护理中推广应用。

田晓华, 张智新, 陈长香. 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1479-1483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1479>

0 引言

急性胰腺炎为常见病症,它是胰腺的炎症反

应,多数患者病情较轻,及时发现及治疗后可能痊愈,且无生命危险^[1]。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为病情较重的急性胰腺炎,该病患者约占急性胰腺炎患者的10%^[2]。研究^[3,4]表明SAP发病主要有急性反应期,全身感染期及参与感染期等3个过程,而且该病病情较凶险,并发症较多,可导致患者发生休克,多器官功能衰竭及全身炎症反应等,甚至也可危及患者生命。一般来说治疗SAP方法主要有非手术治疗及手术治疗,手术治疗方法主要有胰腺假性囊肿内引流术,腹腔灌洗引流术等,其中腹腔灌洗引流术联合胰腺及胰腺周围坏死组织清除术为SAP常用手术治疗方法^[5]。非手术治疗主要有营养支持、中西药治疗、纠正水电解质紊乱及血液净化等^[6]。本文对唐山市工人医院收治的SAP患者给予血液净化及乌司他丁联合治疗,同时在治疗时给予优质服务,治疗后取得满意效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-06/2012-07唐山市工人医院重症监护病房收治的SAP患者88例,所有患者均经临床检查,计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, B超检查等确诊为SAP,符合胰腺外科学组(中华医学会外科学会, 2001年)^[7]制定的关于SAP诊断和分级的相关标准: (1)CT分超过4分; (2)Ranson评分超过3分; (3)急性生理与慢性健康II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分超过8分; (4)存在局部并发症; (5)部分器官功能出现衰竭。排除合并其他严重心、肺及肝等疾病患者,合并其他炎症反应患者,对本治疗有禁忌症患者。根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组,各44例。其中对照组男29例,女15例,年龄26-73岁,平均55.3岁±4.3岁; 观察组男30例,女14例,年龄25-73岁,平均55.9岁±4.1岁。两组患者在年龄等方面差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),具体如表1。天普洛安M注射用乌司他丁,广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990134。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规吸氧,抗感染,纠正水电解质,营养支持,抑制胃酸分泌

■ 相关报道

血液净化为常用治疗方法,他可以调整患者体内内环境,进一步纠正水、电解质等平衡。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 44$)

分组	性别 (男/女)	年龄 (岁)	CT评分 (分)	Ranson评分 (分)	APACHE II 评分 (分)	发病时间 (h)	诱因(n)			
							胆源性	饮食	酒精性	其他
对照组	29/15	55.3 ± 4.3	8.3 ± 1.1	5.2 ± 1.2	12.4 ± 2.3	29.4 ± 1.4	19	15	6	4
观察组	30/14	55.9 ± 4.1	8.1 ± 1.0	5.6 ± 1.3	12.9 ± 2.5	30.4 ± 1.5	20	15	6	3
$\chi^2(t)$ 值	$\chi^2 = 0.554$	$t = 0.437$	$t = 0.732$	$t = 1.044$	$t = 0.825$	$t = 0.351$	$\chi^2 = 2.434$			
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			

创新亮点

本文对SAP患者给予血液净化及乌司他丁联合治疗, 同时在治疗时给予优质护理, 治疗前后取得满意效果, 并为临床治疗提供一定依据。

及扩充血容量等治疗^[8]。在常规治疗基础上两组患者再给予血液净化治疗: 患者进行颈内静脉或者股静脉插管并留置单针双腔抗感染静脉导管建立 血管通道, 应用费森尤斯 Fresenius Medical Care机, 滤器为AV1000, 膜面积是1.8 m²^[9]; 治疗时采用连续性静脉-静脉血液滤过模式, 置换液配方为南京军区南京总医院配方, 根据患者电解质情况适当调节钾, 钠浓度, 并用前稀释的方法输入, 血液流量为200-250 mL/min, 置换液流量为50-70 mL/min, 并根据患者具体情况进行调整; 用低分子量肝素进行抗凝, 剂量控制在50-100 u/h, 有严重出血患者不进行抗凝; 所有患者1-2 d治疗1次, 共治疗2-3次^[10]。观察组患者在常规治疗及血液净化治疗基础上再给予天普洛安治疗, 将30万U天普洛安溶于500 mL葡萄糖注射液中进行静脉滴注, 1次/d, 两组治疗1 wk^[11,12]。

1.2.2 护理: 两组患者住院期间均给予优质护理服务, 主要有: (1)成立治疗及护理小组, 在患者入院后对患者进行全面检查, 并详细评估患者病情, 同时制定有效的治疗及护理方案; (2)在患者治疗期间, 护理人员严密监测患者各项生命体征, 若有异常及时向主治医师报告; (3)出血护理: SAP患者在进行血液净化治疗时部分部位可能渗血或出血, 如穿刺点, 尿道及牙龈等, 因此护理人员需严密监测患者血压, 观察患者身上是否出现渗血点, 若有出血情况则按医嘱给予止血剂等治疗^[13]; (4)感染护理: 感染为SAP患者常见并发症, 在血液净化中也可能出现, 因此护理人员需加强患者的基础护理, 如指导患者咳嗽, 将痰液及时排出体外; 而且护理人员也需加强尿道, 头发等易感染部位的护理, 以控制感染的发生; (5)心理护理: SAP患者在重症医学科进行治疗时, 心理难免出现紧张, 恐惧等不良情绪,

因此护理人员需加强与患者沟通, 多向患者介绍成功案例, 并鼓励和支持患者, 帮助患者早日战胜疾病^[14]。

1.2.3 效果评价: 统计两组患者相关指标并评价, 显效: 治疗后患者SAP相关症状完全缓解, 各项检查指标均恢复正常; 有效: 治疗后患者SAP相关症状有所缓解, 各项检查指标有所恢复; 无效: 治疗后患者SAP相关症状无明显改善, 总有效率 = (显效+有效)/总例数 × 100%。

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后相关指标比较 对照组血淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、排气时间及住院时间分别为5.34 d ± 1.13 d、2.74 d ± 0.93 d、5.84 d ± 1.41 d及29.43 d ± 4.34 d; 观察组血淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、排气时间及住院时间分别为4.17 d ± 0.95 d、1.55 d ± 0.76 d、4.26 d ± 1.23 d及23.94 d ± 4.21 d; 观察组各指标均小于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 治疗后两组患者疗效比较 对照组显效11.36%, 总有效率52.27%; 观察组显效20.45%, 总有效率75.00%; 观察组治疗总有效率高于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

SAP为病情严重的急性胰腺炎, 若治疗不及时可导致患者死亡。目前临床上对SAP的发病机制还未完全明确, 但比较公认的原因主要有如下3种^[15], (1)白细胞过度激活; (2)胰腺中胰酶自身消化机制; (3)胰腺血循环障碍机制。白细胞过度激活原因认为白细胞过度激活后可导致TNF、PAF等炎症因子异常释放,

■名词解释

乌司他丁：是一种酶抑制剂，对部分蛋白酶具有明显抑制作用，如胰蛋白酶等，他可抑制部分蛋白酶，从而抑制炎症因子等的释放，起到改善患者体内微循环的作用。

表 2 两组患者治疗后相关指标比较 (n = 44, mean ± SD, d)

分组	血淀粉酶恢复时间	腹痛缓解时间	排气时间	住院时间
对照组	5.34 ± 1.13	2.74 ± 0.93	5.84 ± 1.41	29.43 ± 4.34
观察组	4.17 ± 0.95	1.55 ± 0.76	4.26 ± 1.23	23.94 ± 4.21
t值	6.443	7.283	5.483	6.584
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗后两组患者疗效比较 (n = 44)

分组	显效n(%)	有效n(%)	无效n(%)	总有效率(%)
对照组	5(11.36)	18(40.91)	21(47.73)	52.27
观察组	9(20.45)	24(54.55)	11(25.00)	75.00
χ ² 值				4.911
P值				<0.05

从而导致胰腺及胰腺外器官损伤。胰腺中胰酶自身消化学说认为胰腺中胰酶的消化及抗消化平衡遭到破坏，从而使胰酶开始消化自身细胞，从而导致SAP。胰腺血循环障碍机制认为胰腺内血管内皮损伤后可导致血管内皮素，NO等物质释放，从而导致胰腺内形成微血栓，最终引起SAP。

目前对SAP的治疗主要针对以上3个原因。血液净化为常用治疗方法，他可以调整患者体内内环境，进一步纠正水电解质等平衡，他还可以有效清除患者体内血管活性因子及炎症因子，从而使患者血流动力学保持稳定，起到治疗疾病的效果。乌司他丁是一种酶抑制剂，对部分蛋白酶具有明显抑制作用，如胰蛋白酶等。乌司他丁可抑制部分蛋白酶，从而抑制炎症因子等的释放，起到改善患者体内微循环的作用。

在本文中我们对两组患者均给予吸氧、抗感染等常规治疗，而且在常规治疗基础又给予了血液净化治疗及有针对性的优质护理服务，而观察组患者又给予了乌司他丁治疗。治疗后结果表明观察组排气时间，血淀粉酶恢复时间及住院时间等有明显缩短。最后对治疗总有效率的统计中我们发现观察组治疗总有效率达75.00%，显著性高于对照组。以上结果均可以说明乌司他丁联合血液净化治疗效果明显。

总之，血液净化及乌司他丁联合治疗SAP的临床及护理效果满意，建议在临床治疗和护

理中推广应用。

4 参考文献

- 1 姚怡然. 奥曲肽联合乌司他丁对老年急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子α及白细胞介素2水平的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 2520-2521
- 2 李小彦, 王小波, 刘秀, 李树贵. 重症急性胰腺炎患者器官功能衰竭的患病率及其危险因素分析. 中华急诊医学杂志 2011; 20: 156-159
- 3 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216
- 4 Wang L, Ma Q, Chen X, Sha H, Ma Z. Effects of resveratrol on calcium regulation in rats with severe acute pancreatitis. Eur J Pharmacol 2008; 580: 271-276 [PMID: 18031730 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.10.068]
- 5 朱研, 陈宏, 杨磊, 刘大川, 杨鹏, 贾建国, 孙家邦. 重症急性胰腺炎早期目标治疗研究. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 459-461
- 6 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
- 7 朝亚. 连续血液净化治疗老年重症急性胰腺炎患者的疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 4003-4004
- 8 张鹏, 刘志红, 陈朝红, 李维勤, 季大玺, 黎介寿, 黎磊石. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者免疫内稳状态影响的临床对照研究. 肾脏病与透析肾移植杂志 2007; 16: 308-315
- 9 郭佳, 黄宗文. 持续血液净化疗法在重症急性胰腺炎中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1323-1325
- 10 胡占升, 刘爱华. 持续血液净化辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 山东医药 2011; 51: 72-73
- 11 罗金明, 陈晓宇, 柯欣. 乌司他丁联合连续性血液净化干预治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 266-268
- 12 杨启纲, 罗晓明, 张琼. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 安徽医药 2011; 15: 1147-1148
- 13 叶向红, 李琳, 彭南海, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰

腺炎合并多个肠瘘患者营养支持结合功能锻炼的护理. 中华护理杂志 2011; 46: 651-653

14 顾冬梅. 重症急性胰腺炎患者经血液净化治疗后的

护理. 护士进修杂志 2014; 29: 707-710

15 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425

□ 同行评价
本研究设计合理, 方法可靠, 对SAP的治疗和护理模式探索有一定参考意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效

瓦永禄

背景资料
对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者进行早期肠内营养是临床中常用的治疗手段,在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种药物能够达到较好的临床效果成为医师们关注的重点。

瓦永禄, 青海红十字医院重症加强护理病房 青海省西宁市 810000

瓦永禄, 主治医师, 主要从事重症医学的研究。

作者贡献分布: 此文主要由瓦永禄完成; 研究过程由瓦永禄操作完成; 试剂提供和数据分析由瓦永禄完成; 本论文写作由瓦永禄完成。

通讯作者: 瓦永禄, 主治医师, 810000, 青海省西宁市南大街55号, 青海红十字医院重症加强护理病房。wayonglu@126.com
电话: 0971-8267064

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-01-27

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis

Yong-Lu Wa

Yong-Lu Wa, Department of Intensive Care Unit, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yong-Lu Wa, Attending Physician, Department of Intensive Care Unit, Qinghai Red Cross Hospital, 55 South Main Street, Xining 810000, Qinghai Province, China. wayonglu@126.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-01-27

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the curative effect of early enteral compound glutamine application in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: One hundred and eight SAP patients who were treated from January 2012 to January 2014 at Shanghai Red Cross Hospital were randomly divided into either an

observation group ($n = 54$) or a control group ($n = 54$). The control group was given early enteral nutrition, and the observation group was given early enteral nutrition combined with compound glutamine. Curative effects, liver and kidney function, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 1B (IL-1B), IL-8, and IL-6 were compared for the two groups.

RESULTS: APACHE II score, alanine transaminase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin (TBIL), aspartate transaminase (AST) and Scr before treatment were significantly higher than those after treatment in both groups. After treatment, APACHE II score, ALT, BUN, TBIL, AST and Scr were significantly lower in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of TNF- α , hs-CRP, IL-1B, IL-8, and IL-6 were significantly decreased and IL-10 was significantly elevated in both groups ($P < 0.05$). After treatment, serum TNF- α , hs-CRP, IL-1B, IL-8, and IL-6 were significantly lower and IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Early enteral compound glutamine is able to significantly improve systemic inflammatory state and has better clinical curative effect in patients with SAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院

Key Words: Enteral; Compound glutamine; Severe acute Pancreatitis; Inflammation

Wa YL. Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1484-1488 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1484.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1484>

摘要

目的: 分析早期肠内复方谷氨酰胺在重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)治疗中的应用疗效。

方法: 选取2012-01/2014-01青海红十字医院接收治疗的108例SAP患者。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。给予对照组患者早期肠内营养, 给予观察组患者谷氨酰胺联合早期肠内营养。对比两组治疗后的疗效、肝肾功能和急性生理与慢性健康状况II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分, 并比较两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素1B(interleukin 1B, IL-1B)、IL-8、IL-6的水平。

结果: 治疗前两组患者的APACHE II评分、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHE II评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的血清TNF- α 、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的血清TNF- α 、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$)。

结论: 早期肠内复方谷氨酰胺能够显著改善SAP患者的全身炎症状态, 具有较好的临床疗效, 可以在临床上进一步推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 早期肠内; 复方谷氨酰胺; 重症急性胰腺炎; 炎症

核心提示: 临床中将早期肠内复方谷氨酰胺应用在重症急性胰腺炎治疗中是可行的, 具有较佳的临床疗效, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

瓦永禄. 早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1484-1488 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1484.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1484>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者机体的白细胞释放炎症细胞因子, 使患者机体产生炎症级联反应, 对胰腺局部或者其他脏器造成损害, 对机体的C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)产生影响, 进而产生系统性炎症反应综合征^[1]。临床上多给予SAP患者早期肠内营养治疗, 并求得了较好的临床疗效, 但是对于进行早期肠内营养时是否添加复方谷氨酰胺仍存在不同的意见^[2]。因此本文选取2012-01/2014-01青海红十字医院接收治疗的108例SAP患者为研究对象, 对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行了分析。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01青海红十字医院接受治疗的108例SAP患者。其中男性59例, 女性49例。年龄为14-82岁, 平均年龄为61.7岁 \pm 4.2岁。平均体质指数(body mass index, BMI)为23.2 kg/m² \pm 2.1 kg/m²。108例患者中有76例结石患者, 21例高血脂患者, 11例患者由其他原因致病。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。观察组患者中男性28例, 女性26例。年龄为14-80岁, 平均年龄为59.3岁 \pm 3.9岁。平均BMI为23.1 kg/m² \pm 2.3 kg/m²。54例患者中有39例结石患者, 10例高血脂患者, 5例患者由其他原因致病。对照组患者中男性31例, 女性23例。年龄为15-82岁, 平均年龄为62.4岁 \pm 4.1岁。54例患者中有37例结石患者, 11例高血脂患者, 6例患者由其他原因致

■ 研发前沿

本研究中对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行探究, 了解其可行性与临床效果。

■ 相关报道

临床中对于早期肠内营养在SAP治疗中的临床疗效已经有较多的报道, 并且临床中采取的营养药物也比较多。而本研究中重点对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行分析。

创新点

对SAP患者的早期肠内营养一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述早期肠内复方谷氨酰胺的临床疗效, 且这种营养药物的临床疗效较好, 能够改善SAP患者的全身炎症状态, 具有较好的临床疗效。

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义。

表 1 两组患者治疗后的疗效、肝肾功能和APACHE II 评分 (n = 54, mean ± SD)

分组	时间	APACHE II 评分(分)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
观察组	治疗前	10.4 ± 1.2	68.2 ± 6.1	78.3 ± 7.3	35.6 ± 4.4	147.3 ± 21.7	8.5 ± 1.7
	治疗后	4.7 ± 0.5	24.6 ± 2.1	22.1 ± 3.2	11.2 ± 1.4	109.1 ± 9.3	5.2 ± 1.4
对照组	治疗前	10.5 ± 1.2	67.8 ± 5.5	78.9 ± 7.5	35.8 ± 4.5	142.4 ± 19.3	8.2 ± 1.4
	治疗后	5.4 ± 0.6	34.3 ± 2.8	31.3 ± 3.7	16.1 ± 1.7	112.3 ± 11.5	5.1 ± 1.4
t值		2.435	2.276	2.293	2.383	2.175	2.365
P值		0.013	0.031	0.027	0.019	0.041	0.021

APACHE II 评分: 急性生理与慢性健康状况 II 评分; ALT: 谷丙转氨酶; BUN: 血尿素氮; TBIL: 总胆红素; AST: 谷草转氨酶; Scr: 血清肌酐。

病。两组患者的年龄、性别等一般资料差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。“能全力”, 纽迪希亚制药有限公司生产, 生产批号: H20010284。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)经临床诊断为SAP患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者。

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)合并机械性肠梗阻或者肠道功能障碍而不能进行肠内营养的患者; (4)严重精神疾病患者。

1.2.3 手术: 给予对照组患者早期肠内营养, 给予观察组患者谷氨酰胺联合早期肠内营养。在患者发病48 h内在胃镜下经鼻将空肠营养管置入, 营养液为“能全力”, 每日给予患者1000 mL “能全力”同时给予患者补充静脉电解质。观察组患者在上述基础上添加复方谷氨酰胺, 经0.4 g/kg的复方谷氨酰胺加入到肠内营养液中在胃镜下经鼻将空肠营养管饲入。

1.2.4 观察指标: 对比两组治疗后的疗效、肝肾功能和急性生理与慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分, 并比较两组患者治疗前后血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平。(1)疗效: 包括两种患者的住院时间、死亡率、手术率、有效率和死亡率; (2)采用APACHE II 评分^[3]对患者的病情进行评估, 评分越高病情越重; (3)肾功能: 采用全自动生化检测仪对患者的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血清肌酐(serum creatinine, Scr)进行检

测; (4)炎症细胞因子: 采取患者空腹8 h后的清晨静脉血, 以3000 r/min的速率对静脉血进行离心5 min, 采取酶联免疫吸附法对患者的hs-CRP、TNF-α、IL-1B、IL-8、IL-6、IL-10。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计量结果用mean±SD表示, 采用独立样本t检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后两组患者的疗效、肝肾功能和APACHE II 评分 研究结果显示, 治疗前两组患者的APACHE II 评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHE II 评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 治疗前后两组患者血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平比较 研究结果显示, 治疗后两组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义($P<0.05$)。治疗后观察组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

SAP是一种常见的消化系统疾病, 近几年发病率高达30%作用^[4]。造成患者死亡的主要原因为感染和多脏器功能衰竭等^[5]。由于SAP患者需要长时间禁食并长时间进行肠外营养, 因而导致患者的肠道内缺乏谷氨酰胺等特殊营养物质, 肠道失去食物的机械刺激后容易发

表 2 治疗前后两组患者血清TNF- α 、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平 ($n = 54$, mean \pm SD)

分组	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-1B(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
对照组	治疗前	6.1 \pm 1.7	42.1 \pm 8.5	0.27 \pm 0.06	19.5 \pm 2.8	33.5 \pm 5.2	7.9 \pm 2.6
	治疗后	1.1 \pm 0.5	10.7 \pm 1.9	0.16 \pm 0.05	5.7 \pm 1.5	11.9 \pm 2.1	15.7 \pm 2.2
观察组	治疗前	6.4 \pm 1.7	41.7 \pm 7.8	0.28 \pm 0.09	19.6 \pm 2.8	33.1 \pm 4.7	7.9 \pm 2.9
	治疗后	0.7 \pm 0.4	7.2 \pm 1.5	0.11 \pm 0.03	4.9 \pm 1.1	10.6 \pm 1.8	18.2 \pm 2.7
t 值		2.421	2.419	2.263	3.827	2.175	2.319
P 值		0.017	0.018	0.039	0.009	0.041	0.025

TNF- α : 肿瘤坏死因子; hs-CRP: C反应蛋白; IL: 白介素.

生肠黏膜萎缩^[6]. 同时肠黏膜萎缩会抑制肠道内相关淋巴网状内皮组织, 破坏肠道菌群微生物生态平衡, 损害肠屏障功能^[7]. 胰腺坏死渗出出的胰酶进入到腹腔内部对胃肠壁产生刺激, 使胃肠壁发生水肿而减弱蠕动, 造成肠胀气, 最终导致细菌移位和增殖, 发生肠道屏障功能衰竭^[8]. 因此SAP患者多发营养不良和代谢紊乱, 临床常给予SAP患者合理的营养支持治疗^[9].

谷氨酰胺能够改变机体在感染、创伤等应激状态下的氮平衡和代谢反应, 能够通过多种途径阻断或者减轻急性炎症反应综合征的发展, 增强肠道的免疫功能和屏障功能, 降低感染发生率, 改善预后^[10]. 胰腺炎的发病机制与抑炎因子和促炎因子对胰腺的局部损害有关, 局部炎症引起的集体应激能够导致患者发生系统性的炎症反应, 最终对胰腺外脏器官产生损害^[11]. 有研究^[12]指出, SAP患者的IL-1B、TNF- α 、IL-8和IL-6显著升高, IL-10显著降低. 本文研究结果显示, 治疗前两组患者的APACHE II评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHE II评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$). 治疗后两组患者的血清TNF- α 、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$). 治疗后观察组患者的血清TNF- α 、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义($P < 0.05$). 这说明复方谷氨酰胺能够改善SAP患者的全身炎症反应, 改善早期肠内营养的临床疗效^[13]. 复方谷氨酰胺在患者免疫功能下

降引起严重并发症时, 可以作为增强机体免疫力的重要燃料, 改善微生态环境的平衡和肠黏膜屏障功能, 预防内毒素和肠源性细菌发生易位^[14].

总之, 早期肠内复方谷氨酰胺能够显著改善SAP患者的全身炎症状态, 具有较好的临床疗效^[15], 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

- Liu R, Qi H, Wang J, Wang Y, Cui L, Wen Y, Yin C. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1328-1337 [PMID: 24628092 DOI: 10.1111/jgh.12584]
- 崔培林, 吕栋, 王燕斌, 杨昭徐, 徐有青. 谷氨酰胺对急性胰腺炎大鼠肠黏膜胰岛素样生长因子表达及肠黏膜屏障的影响. *山东医药* 2014; 54: 14-17
- 马玉东, 孟凡鑫. 严重多发伤后血浆粘蛋白多糖-1的变化及临床意义. *山东医药* 2013; 53: 45-47
- 杨海英. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎治疗的效果. *宁夏医科大学学报* 2014; 36: 812-814
- Guo J, Huang W, Yang XN, Jin T, Altaf K, Javed MA, Lin ZQ, Huang ZW, Xue P, Johnstone M, Sutton R, Xia Q. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 250-254 [PMID: 24518504 DOI: 10.1097/01.mpa.0000437321.06857.fc]
- 周鹏, 耿小平, 赵红川, 赵义军, 王国斌, 张志功, 谢坤, 周大臣. 早期肠内营养(<72h)与全肠外营养在SAP治疗中的价值评估: 荟萃分析. *肝胆外科杂志* 2013; 21: 34-39
- 刘杰锋, 何志国, 陈澍, 余斌, 廖洁, 何子超. 早期肠内营养辅助治疗重症胰腺炎的临床疗效分析. *现代生物医学进展* 2013; 13: 5279-5281
- 吕晓芳, 方立峰, 马瑞丽, 袁胜昔, 郑权. 早期肠内营养加用谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者营养状态的影响研究. *中国实用医药* 2013; 8: 104-105
- 李进展, 张会迎, 吴俊伟, 方喜. 早期应用肠内营养对急性重症胰腺炎预后的影响. *广东医学* 2012; 33: 1597-1598
- 张艳军, 董建军, 胡艳玲, 王宝民, 刘丽檀. 改良大承气汤协同丙氨酰谷氨酰胺对重症胰腺炎早期肺功能的保护机制. *河北医药* 2012; 34: 3069-3070
- 刘益娟, 吴婷, 张琳. 经鼻空肠管进行肠内营养对急性重症胰腺炎患者预后的影响. *实用临床医药杂志*

■名词解释

能全力: 是一种以整蛋白为基础的肠内营养制剂. 主要适用于部分胃肠功能不适或胃肠功能不适的患者, 用来满足其机体的正常营养需求, 但是使用可能会出现腹痛或腹泻等胃肠道不适反应.

□ 同行评价

研究中阐述早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用.

- 2013; 17: 84-86, 90
- 12 周瑞祥. 谷氨酰胺强化早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床观察. 医药导报 2013; 32: 885-889
- 13 曾卫华, 杨春丽, 贺慧为, 陈志. 谷氨酰胺联合乌司他丁治疗对急性重症胰腺炎患者炎症因子的影响. 实用临床医学 2013; 14: 20-22

- 14 李葆国. 谷氨酰胺对急性重症胰腺炎合并急性肺损伤患者肺部转归的影响. 临床合理用药杂志 2012; 5: 85-86
- 15 李燕军, 赵浩亮. 活菌生态制剂联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的疗效观察. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2013; 8: 512-514

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的493位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值

陈和平, 邵伟新, 龙德云

陈和平, 邵伟新, 龙德云, 武警浙江省总队嘉兴医院放射科
浙江省嘉兴市 314000
陈和平, 主任医师, 主要从事计算机断层扫描、核磁共振成像及普放影像诊断的研究。

作者贡献分布: 陈和平负责课题设计、数据分析及论文写作;
邵伟新与龙德云负责课题病例收集与数据分析。

通讯作者: 邵伟新, 副主任技师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队嘉兴医院放射科。

chenheping314000@163.com

电话: 0573-82851700

收稿日期: 2015-02-04 修回日期: 2015-03-03

接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-03-28

Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

He-Ping Chen, Wei-Xin Shao, De-Yun Long

He-Ping Chen, Wei-Xin Shao, De-Yun Long, Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Armed Police Corps in Zhejiang Province, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Xin Shao, Associate Chief Technician, Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Armed Police Corps in Zhejiang Province, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. chenheping314000@163.com

Received: 2015-02-04 Revised: 2015-03-03

Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the value of preoperative computed tomography (CT) for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (PD).

METHODS: The clinical and imaging data for

60 patients who received PD from January 2011 to June 2014 at our hospital were retrospectively analyzed. Cases were divided into two groups, those with pancreatic fistula group and those without. Patients with pancreatic fistula were divided into three subgroups based on the grade of pancreatic fistula: A, B and C. The pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, pancreatic duct diameter and pancreatic gland thickness were compared among all groups. Simple linear correlation analysis was performed to analyze the correlation between the results of CT and severity of pancreatic fistula. The area under the receiver operation characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of these results of CT for prediction of pancreatic fistula after PD.

RESULTS: Twelve (20.0%) cases of pancreatic fistula occurred after PD, including 7 cases of grade A, 3 cases of grade B and 2 cases of grade C. The pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, and pancreatic duct diameter were significantly lower in patients with pancreatic fistula than those without, and pancreatic gland thickness was significantly lower in the pancreatic fistula group ($P < 0.05$). There were significant differences in all results of CT between three grades of pancreatic fistula. The severity of pancreatic fistula was negatively related to the pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, and pancreatic duct diameter, but positively to pancreatic gland thickness. The area under the ROC curve of the pancreatic CT HU, the CT HU ratio of

背景资料

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 切除范围包括部分胰腺、胃、十二指肠、空肠上端、胆总管下段等, 并且需作胰腺或胰管、胃、胆总管与空肠的吻合, 是治疗胰头癌和壶腹部肿瘤的经典术式。胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)是胰腺疾病诊断的重要手段之一。

同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

研究前沿

随着外科技术的发展, PD的死亡率已明显下降, 但术后并发症仍然居高不下, 其中胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症。严重的胰瘘可导致大出血、腹腔感染等更为严重的并发症, 甚至危及生命。近年来国外已有研究报道术前CT扫描对PD术后患者胰瘘并发症发生的预测价值, 但国内研究较少关注此方面。

the pancreas/abdominal aorta, pancreatic duct diameter and pancreatic gland thickness was 0.820, 0.794, 0.809 and 0.765, respectively.

CONCLUSION: Preoperative CT imaging has certain value for prediction of pancreatic fistula after PD. The method of anastomosis and perioperative management should be adjusted according to the index to reduce the risk of postoperative pancreatic fistula and improve patients' prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CT imaging; Pancreatic fistula; Pancreaticoduodenectomy

Chen HP, Shao WX, Long DY. Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1489-1494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1489.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1489>

摘要

目的: 探讨术前计算机断层扫描(computed tomography, CT)对患者胰十二指肠切除(pancreaticoduodenectomy, PD)术后发生胰瘘的预测效果。

方法: 回顾性分析2011-01/2014-06武警浙江省总队嘉兴医院收治的60例行标准PD手术的患者临床和影像学资料, 将患者分为发生胰瘘组和未发生胰瘘组, 对术后发生胰瘘的患者根据胰瘘的严重程度分为A级、B级、C级。比较各组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度, 采用简单线性相关分析各CT检查结果与胰瘘的严重程度分级的相关性, 并采用受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线下面积评价其对PD术后发生胰瘘的预测价值。

结果: 60例患者术后共发生胰瘘12例, 发生率为20.0%, 其中A级7例, B级3例, C级2例。发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值、胰管直径显著低于未发生胰瘘组, 胰腺厚度显著高于未发生胰瘘组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。三个等级的胰瘘患者的各CT检查结果比较, 差异均有统计学意义($F=9.658, 8.730, 8.931, 10.050, P<0.05$)。胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主

动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关($P<0.05$)。胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度的曲线下面积分别为0.820、0.794、0.809、0.765。

结论: 术前CT扫描对PD术后胰瘘的发生具有一定的预测价值, 建议综合各指标进行调整术中的吻合方法和围手术期的管理措施, 达到减少术后胰瘘发生风险、改善患者预后的目的。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: CT扫描; 胰瘘; 胰十二指肠切除术

核心提示: 胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 胰瘘严重程度与胰体部计算机断层扫描(computed tomography, CT)值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关。

陈和平, 邵伟新, 龙德云. 手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1489-1494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1489.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1489>

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 切除范围包括部分胰腺、胃、十二指肠、空肠上端、胆总管下段等, 并且需作胰腺或胰管、胃、胆总管与空肠的吻合, 是治疗胰头癌和壶腹部肿瘤的经典术式。随着外科技术的发展, PD的死亡率已明显下降, 但术后并发症仍然居高不下, 其中胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 发生率在5%-30%不等^[1-3]。严重的胰瘘可导致大出血、腹腔感染等更为严重的并发症, 甚至危及生命。计算机断层扫描(computed tomography, CT)是胰腺疾病诊断的重要手段之一, 近年来国外已有研究^[4,5]探索术前CT扫描对PD术后患者胰瘘并发症发生的预测价值, 但国内研究较少关注此方面。本研究回顾性分析2011-01/2014-06武警浙江省总队嘉兴医院收治的60例行标准PD手术的患者临床和

相关报道

翁昊等人通过对87例行PD手术患者资料的回顾性分析, 结果提示胰腺平扫CT值可间接反映胰腺组织学情况, 可用于评估术后胰瘘的发生危险。

影像学资料, 探讨术前CT平扫对PD术后发生胰瘘的预测价值, 以期为临床干预提供依据, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-06于武警浙江省总队嘉兴医院进行标准PD手术的60例患者为研究对象, 男36例, 女24例, 年龄19-76岁, 平均55.3岁±13.8岁, 其中胰头癌26例、十二指肠癌9例、壶腹癌8例、胰腺良性肿瘤6例、胆管癌6例、慢性胰腺炎4例、胰体癌1例。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 所有患者均由经验丰富的外科医生主刀进行标准PD术式, 消化道重建采用Child顺序, 胰腺空肠吻合采用套入式端端或端侧黏膜-黏膜吻合, 采用单层间断吻合进行胆肠吻合, 术后常规应用抗生素, 放置引流管做到胰液完全外引流, 并给予对症支持治疗。

1.2.2 胰瘘评判标准及分组: 根据2005年国际胰瘘研究组(the International Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF)提出的标准^[6]为: 术后3 d及3 d以上腹腔引流液淀粉酶指标超过同期血清正常值上限的3倍即可诊断为胰瘘, 据此将60例患者分为发生胰瘘组和未发生胰瘘组, 并且根据术后胰瘘这个并发症对患者住院过程的影响分为A、B、C三级, 分别代表轻、中、重度胰瘘, A级胰瘘可认为是生化瘘, B、C级胰瘘可认为是临床瘘。

1.2.3 术前CT检查分析: 所有患者采用东芝64排螺旋CT进行上腹部的平扫, 然后进行增强扫描。扫描日期距离手术日期1-12 d, 平均5.8 d±5.5 d。扫描层厚5 mm, 范围是膈顶部至肝右叶下缘或耻骨联合下缘。增强扫描采用高压注射器推注非离子型造影剂碘海醇1.5 mL/kg, 速度2-3 mL/s。(1)胰体部的CT值: 根据双盲的原则, 由一个完全不清楚患者基本资料和病情的医生在所有患者的CT平扫图像上, 测量其胰体部的CT值, 具体步骤如下: 对于未发生胰管扩张的患者, 在胰腺最宽的平面, 以肠系膜上动脉跨过胰腺左侧为切断面, 在此处取一个纵行椭圆形区域, 须避开脾动脉和胰管, 记录这块区域的CT值。照此步骤, 测量其胰腺实质的上、中、下3个不同层面的CT值, 计算三者的平均值作为该患者的胰体部CT值, 并测量腹主动脉的CT值, 计算

胰体部/腹主动脉的CT比值。对于胰管扩张患者, 取扩张的胰管上下两个部分的胰腺实质, 测量他们的CT值, 然后计算两者的平均值作为该平面的胰腺CT值, 其余步骤同未发生胰管扩张者;(2)胰管直径和胰腺厚度: 根据双盲的原则, 由一个完全不清楚患者基本资料和病情的医生在所有患者的CT增强扫描图像上, 测量其胰管直径值, 具体步骤如下: 以肠系膜上静脉汇合至门静脉处为切断面, 测量3次胰管直径, 取平均值作为最终的胰管直径值, 对该切断面胰管显示不清的患者则取邻近切断面进行测量, 同样测量3次后取平均值作为最终值。然后测量胰腺厚度值, 具体步骤如下: 选取可见的垂直于主胰管的前后径最长的切断面, 测量3次胰腺厚度值, 取平均值后作为最终值。

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料若呈正态分布, 则以mean±SD表示, 两组比较用 t 检验, 多组比较用方差分析, 然后用SNK q 检验进行两两比较, 否则以中位数M和四分位数间距QR来表示, 用非参数检验。采用简单线性相关分析胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度四者与胰瘘的严重程度分级的相关性, 并采用受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线下面积评价三者对PD术后发生胰瘘的预测价值, >0.9提示价值较高, 0.7-0.9提示价值中等, >0.5且<0.7提示价值较低。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后胰瘘的发生率及预后 60例患者术后共发生胰瘘12例, 发生率为20.0%。其中A级7例, 在进行禁食、补液、延长引流管安置时间等对症处理后在1-6 d后痊愈; B级3例, 在进行生长抑素、抗生素、静脉补液、腹腔穿刺置管等处理后在11-24 d后好转; C级2例, 患者均合并术后腹腔内大出血, 急诊均行开腹手术止血成功, 术后经双套管持续性腹腔滴注冲洗、抗生素、生长抑素、静脉补液等处理后均逐渐好转, 于术后23、27 d后出院。

2.2 发生胰瘘组与未发生胰瘘组的各指标比较 发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值、胰管直径显著低于未发生胰瘘组, 胰腺

创新点

本研究虽然为回顾性研究, 但采用双盲的原则, 进行CT分析的医生和患者均对双方和研究内容不了解, 并采用胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度这四个指标来综合评价CT平扫+增强对胰瘘发生危险的预测价值。

应用要点

本研究具有很高的实用价值, PD目前的术后并发症发生率仍然居高不下, 尤其是胰瘘这个最常见且最致命的并发症, CT检查目前已在全国的各个级别的医院广泛普及, 术前进行CT检查有助于判断术后胰瘘风险, 从而进行相应的处理, 以期达到减少胰瘘发生风险的作用。

表 1 发生胰瘘组与未发生胰瘘组的各指标比较

指标	发生胰瘘组	未发生胰瘘组	χ^2 /t值	P值
n	12	48		
性别[n(%)]			0.278	0.598
男	8(66.7)	28(58.3)		
女	4(33.3)	20(41.7)		
年龄(岁)	57.4 ± 9.8	54.8 ± 12.9	0.651	0.518
病因[n(%)]			0.188	0.665
恶性肿瘤	11(91.7)	39(81.3)		
良性病变	1(8.3)	9(18.8)		
手术时间(h)			2.019	0.155
6	8(66.7)	21(43.8)		
<6	4(33.3)	27(56.2)		
术中出血量(mL)	384.36 ± 88.64	372.60 ± 103.08	0.363	0.718
胰体部CT值(HU)	38.24 ± 3.34	41.86 ± 3.85	2.984	0.004
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	0.85 ± 0.07	0.94 ± 0.09	3.221	0.002
胰管直径(mm)	2.68 ± 0.95	4.33 ± 1.64	3.334	0.001
胰腺厚度(mm)	31.40 ± 3.92	27.61 ± 4.26	2.798	0.007

表 2 不同分级的胰瘘的各CT检查结果比较

指标	A级	B级	C级	F值	P值
n	7	3	2		
胰体部CT值(HU)	40.05 ± 1.63	38.20 ± 1.55 ^a	31.96 ± 1.40 ^{ac}	9.658	0.006
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	0.89 ± 0.05	0.83 ± 0.04	0.74 ± 0.02 ^a	8.730	0.008
胰管直径(mm)	3.32 ± 0.71	2.07 ± 0.65 ^a	1.35 ± 0.25 ^a	8.931	0.007
胰腺厚度(mm)	29.23 ± 2.95	33.73 ± 2.05 ^a	35.50 ± 1.50 ^a	10.050	0.005

^aP<0.05 vs A级; ^cP<0.05 vs B级.

厚度显著高于未发生胰瘘组, 差异均具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 不同分级的胰瘘的各CT检查指标比较 3组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度比较, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.4 胰瘘严重程度与各CT检查指标的简单线性相关分析 以“未发生胰瘘 = 0, A级胰瘘 = 1, B级胰瘘 = 2, C级胰瘘 = 3”进行赋值, 结果表明, 胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关(P<0.05)(表3).

2.5 各CT检查结果对术后发生胰瘘并发症的预测价值 以是否发生术后胰瘘绘制ROC曲线, 胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度的曲线下面积分别为0.820、0.794、0.809、0.765(图1).

3 讨论

有研究^[7]报道, 1941-2012年PD的病死率从45.0%下降至0.8%, 这得益于外科技术的发展、缝线和器械的改进、术后管理水平的提高等, 但是PD的术后并发症发生率仍然居高不下, 总体发生率在30%-60%^[8-10]. 胰瘘仍然是目前最主要且最严重的并发症, 是引起PD术后患者死亡的第一大杀手, 主要是因为肠液及胆汁激活了胰液的胰蛋白酶, 从而侵蚀胰肠吻合口, 导致吻合口破裂, 引起胰瘘, 并且胰液会进入腹腔, 然后侵蚀腹腔脏器, 引起严重的感染、出血, 甚至危及生命. CT是胰腺疾病诊断的重要手段之一, 随着CT技术的发展, 扫描的分辨率越来越高, 对胰腺疾病诊断的精确性也逐渐提高. 本研究通过60例患者临床和影像学资料的回顾性分析后发现术前CT扫描对PD术后发生胰瘘具有预测价值, 这主要体现在胰体部的

表 3 胰瘘严重程度与各CT检查指标的简单线性相关分析结果

指标	r值	P值
胰体部CT值(HU)	-0.335	0.009
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	-0.320	0.013
胰管直径(mm)	-0.328	0.011
胰腺厚度(mm)	0.297	0.021

CT值、胰管直径值和胰腺厚度值。

以往的研究^[11,12]均提示胰腺质地是PD术后发生胰瘘的独立危险因素, 胰腺质地较软的患者术后发生胰瘘的风险显著高于质地较硬者。这主要是因为质地较软的胰腺增加了术中胰肠吻合的难度, 不利于胰肠吻合口的严密性, 术后容易出现吻合口破裂, 发生胰瘘, 相反质地较硬的胰腺残端容易缝合, 且患者的胰腺分泌功能多不足, 术后胰瘘的发生风险较低, 即使出现胰瘘, 其严重程度也多较低。但是胰腺质地的判断尚无公认的统一标准, 多数仅仅依赖术者在术中触摸胰腺来判断, 这种方法的主观因素太强, 精确性较差, 难以做到量化来准确判断胰腺质地, 从而预测胰瘘风险。CT值是指X射线穿过组织被其吸收后的衰减值, 常用来测定体内某个器官或局部组织的密度, 通常两者是呈正相关的, 某组织的密度越高, CT值应越高, 同样, 若患者的胰体部CT值越高提示其密度越高, 但是硬度与密度是否完全一致尚不能明确。有研究^[13]报道胰腺质地软的胰体部CT值显著低于质地较硬者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究同样认为胰腺CT值可反映胰腺的质地, 但需要更深入的研究进一步明确其机制。并且胰腺的CT值还可以反映腺泡的数量和分泌能力, 由于腺泡是分泌和储存胰液的场所, 而胰液的CT值较低, 故胰腺CT值较低的患者其腺泡数量更多, 可分泌更多的胰液, 这些患者在PD术中缝合时更容易因腺泡损伤而导致胰液渗漏, 术后发生胰瘘的风险也越高。本研究为了排除干扰以便更精确地对比不同患者的胰体部的CT值, 除了比较胰体部的CT值外, 还比较了胰体部/腹主动脉CT值, 结果表明发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值均显著低于未发生胰瘘组, 并且CT值还与胰瘘的严重程度呈负相关, 其ROC曲线下面积分别为0.820、0.794, 预测价

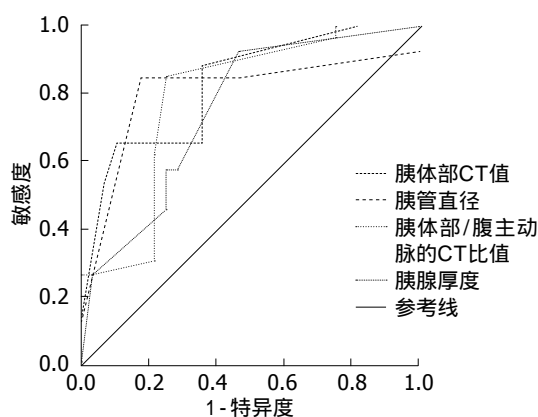


图 1 各CT检查结果对术后发生胰瘘并发症的ROC曲线。CT: 计算机断层扫描; ROC: 受试者工作特征。

值较高。因此, 临床可通过术前CT检查得出胰体部的CT值来判断胰腺的质地, 从而预测术后发生胰瘘的风险。

本研究通过CT增强扫描测量出患者的胰管直径值, 结果提示发生胰瘘组的胰管直径值显著低于未发生胰瘘组, 且胰管直径值与胰瘘的严重程度呈负相关, 其ROC曲线下面积分别为0.809, 预测价值较高。以往的研究^[14]同样证实胰管直径 <3 mm可增加PD术后发生胰瘘的风险, 这是因为胰管直径较小增加了胰肠吻合的难度, 术后容易出现吻合口破裂, 导致胰液外渗, 出现胰瘘, 并且细小的胰管容易出现胰管闭塞, 不利于胰液的通畅引流, 增加了术后胰瘘的发生风险。相反, 胰管直径较大的胰腺常合并纤维化和慢性炎症, 胰腺腺泡分泌功能不足, 胰肠吻合更加容易, 严密性更好, 并且置入胰管的难度也更低, 术后发生胰瘘的风险较低。此外, 本研究还发现胰瘘组的胰腺厚度值显著大于未发生胰瘘组, 且胰腺厚度值与胰瘘的严重程度呈正相关, 其ROC曲线下面积分别为0.765, 具有一定的预测价值。这可能是因为胰腺厚度可反应胰腺残端的厚度及体积, 厚度较大的胰腺其残端通常也较大, 胰腺腺泡的数量也可能更多, 具有较强的胰液外分泌功能, 术后发生胰瘘的风险也相应地增大。

但是, 本研究为单中心、样本量较小的回顾性研究, 未将更多的术前生化指标及全身因素纳入本研究中进行探讨, 而PD术后胰瘘并发症的发生与众多因素有关, 术前的CT检查可通过估计胰腺质地和胰管直径等进行术后胰瘘的预测, 但是胰瘘的发生与术者采用的吻合方

名词解释

CT值: 是指X射线穿过组织被其吸收后的衰减值, 常用来测定体内某个器官或局部组织的密度, 通常两者是呈正相关的, 某组织的密度越高, CT值应越高。

同行评价

本文回顾性分析了武警浙江省总队嘉兴医院60例胰十二指肠切除术后发生胰漏的术前CT检查在预测胰漏中的作用, 有一定的科学依据和参考价值。

法及其操作技术有直接相关性^[15]。

总之, 术前CT扫描对PD术后胰瘘的发生具有一定的预测价值, 建议综合各指标调整术中的吻合方法和围手术期的管理措施, 达到减少术后胰瘘发生风险、改善患者预后的目的。

4 参考文献

- 1 El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, El Hemaly M, Askr W, Ezzat H, Hamdy E, Atef E, El Hanafy E, El-Geidie A, Abdel Wahab M, Abdallah T. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J Surg* 2013; 37: 1405-1418 [PMID: 23494109 DOI: 10.1007/s00268-013-1998-5]
- 2 Daskalaki D, Butturini G, Molinari E, Crippa S, Pederzoli P, Bassi C. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 91-98 [PMID: 21046413 DOI: 10.1007/s00423-010-0719-x]
- 3 Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim MJ, Song SC, Lee HG, You DD. Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2187-2192 [PMID: 21997435 DOI: 10.1007/s11605-011-1726-0]
- 4 Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: is it possible? *Pancreatology* 2013; 13: 423-428 [PMID: 23890142 DOI: 10.1016/j.pan.2013.04.322]
- 5 Frozanpor F, Loizou L, Ansorge C, Lundell L, Albiin N, Segersvärd R. Correlation between preoperative imaging and intraoperative risk assessment in the prediction of postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2014; 38: 2422-2429 [PMID: 24711156 DOI: 10.1007/s00268-014-2556-5]
- 6 李伟强. 胰十二指肠切除术后胰瘘的回顾性分析研究. 西安: 第四军医大学, 2014
- 7 Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, Lillemoe KD, Warshaw AL. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S56-S63 [PMID: 22770961 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.022]
- 8 Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Nigri GR, Kazemi A, Muroni M, Del Gaudio M, Balesh A, Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am Surg* 2011; 77: 257-269 [PMID: 21375833 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i12.230]
- 9 Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, Adham M, Mabrut JY, Chiche L, Bachellier P. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 46-55 [PMID: 23461663 DOI: 10.1111/hpb.12063]
- 10 孙小刚, 梁锋, 施宝民. 胰腺癌扩大切除术再评价. *中国普通外科杂志* 2009; 18: 279-282
- 11 台剑熊. 胰十二指肠切除术后胰瘘的多因素分析. 济南: 山东大学, 2014
- 12 马炳奇, 张顺, 张斌, 吴力群, 史成宇, 吕海锋. 胰十二指肠切除术后胰瘘发生的相关性因素分析. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 315-319
- 13 翁昊, 束翌俊, 包润发, 陆建华, 顾钧, 吴向嵩, 李茂岚, 丁倩, 吴文广, 丁琦晨, 沈柏用, 刘颖斌. 术前胰腺平扫CT值可预测胰十二指肠切除术后胰瘘危险性. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 21-24
- 14 王伟坤, 沈柏用, 邓侠兴, 詹茜, 吴志翀, 彭承宏. 胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素分析. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 531-534
- 15 贾会文, 刘驰, 张磊, 甘晓, 宋若阳, 刘向业. Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用. *世界华人消化杂志* 2014; 19: 5170-5173

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响

郭嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林

郭嘉, 南方医科大学第三附属医院急诊科 广东省广州市 510630

孔艳霞, 南方医科大学第三附属医院儿科 广东省广州市 510630

蓝惠兰, 广东省人民医院重症医学科 广东省广州市 510080

李奇林, 南方医科大学珠江医院急诊科 广东省广州市 510282

郭嘉, 主要从事急危重症护理的研究。

2013年度广东省医学科研立项基金资助项目,

No. A2013390

作者贡献分布: 文章起草及临床资料整理由郭嘉完成; 病例选择及随访由郭嘉与孔艳霞完成; 课题设计、文章修改及审阅由蓝惠兰与李奇林完成。

通讯作者: 孔艳霞, 主管护师, 510630, 广州市中山大道西183号, 南方医科大学第三附属医院儿科. 2439565353@qq.com

电话: 020-62784232 传真: 020-38252760

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-01-20

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications

Jia Guo, Yan-Xia Kong, Hui-Lan Lan, Qi-Lin Li

Jia Guo, Department of Emergency Medicine, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Yan-Xia Kong, Department of Paediatrics, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Hui-Lan Lan, Department of Critical Care Medicine, Guangdong People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Qi-Lin Li, Department of Emergency Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Medical Research Funded Project of Guangdong Province in 2013, No. A2013390

Correspondence to: Yan-Xia Kong, Nurse-in-Charge, Department of Paediatrics, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, 183 Zhongshan West Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. 2439565353@qq.com

Received: 2014-12-15 Revised: 2015-01-20

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition (EN) on gastrointestinal complications in patients.

METHODS: Two hundred and forty patients receiving EN infusion were randomly divided into two groups according to the usage of heating nutrition pump (observation group) or not (control group), with 120 patients in each group. The patients in the two groups were further divided into three subgroups according to the infusion velocity: 60-70 mL/h, 80-100 mL/h, and 110-120 mL/h. Gastrointestinal complications were observed during the EN administration.

RESULTS: The incidence of gastric retention and length of EN administration were significantly different between the patients in the observation group and those in the control group. Such differences were also observed between patients who received EN infusion at different velocity.

CONCLUSION: Gastrointestinal complications can be effectively reduced in patients receiving EN using a heating nutrition pump, with temperature set at 37 °C-40 °C and infusion speed at 80-100 mL/h.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteral nutrition; Temperature; Velocity; Gastrointestinal complications

背景资料

肠内营养(enteral nutrition, EN)是临床上危重患者最重要的一种的营养方式, 在实施肠内营养过程中, 胃肠道并发症是最常见的临床问题, 如何减少胃肠并发症, 已成为国内外近期研究的热点。已有临床研究发现, 营养液的不同温度、速度与胃肠道并发症的发生有密切关系。但目前我国对肠内营养液的温度、速度的管理尚缺乏统一规范。

同行评议者

吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

研究前沿

研究肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症, 为临床护理提供理论依据; 进一步完善EN使用流程, 为临床护理操作提供实践指导, 节约护理工作量, 为患者减少费用, 缩短住院时间。

Guo J, Kong YX, Lan HL, Li QL. Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1495-1499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1495.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1495>

摘要

目的: 探讨不同温度、速度肠内营养(enteral nutrition, EN)液输注对患者胃肠道并发症的影响。

方法: 将240例进行EN的患者根据使用加温营养泵与否, 分为观察组与对照组, 各120例。同时将观察组再根据营养泵给液速度, 分为01、02、03 3组, 对照组也根据以上方法, 分为C1、C2、C3 3组, 每组40例。01、C1组EN泵给液速度为60-70 mL/h, 02、C2组EN泵给液速80-100 mL/h, 03、C3组EN泵给液速度为110-120 mL/h。观察各组患者胃肠道并发症的发生情况。

结果: 观察组与对照组在胃肠道并发症发生率、胃潴留发生情况、EN时间方面比较差异有统计学意义; 同时, 不同的输注速度在上述方面比较差异有统计学意义。

结论: 通过使用加温营养泵, 温度控制在37℃-40℃, 且输注速度在80-100 mL/h时可有效减少胃肠道并发症的发生, 达到临床满意的效果, 值得临床推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠内营养液; 温度; 速度; 胃肠道并发症

核心提示: 本研究确定合适温度、速度肠内营养液, 减少患者胃肠道并发症, 其进一步完善EN使用流程且并发症发生率较低, 为临床护理操作提供实践指导。

郭嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林. 肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1495-1499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1495.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1495>

0 引言

目前采用肠内营养(enteral nutrition, EN)支持的危重患者越来越多, EN有助于改善患者的全身营养状况、增加机体免疫力、缓解疾病发

展。但EN支持也带来了胃肠道相关并发症, 如恶心、呕吐、腹胀、腹泻、胃潴留等。并发症不仅制约了EN支持的应用, 而且增加了患者经济负担和医护人员的工作量, 有的患者甚至被迫改为肠外营养^[1,2]。有研究表明^[3], 营养液温度恒定在生理所需温度范围内(37℃-40℃)营养成分不受影响, 温热营养更有利于肠道吸收。有效地减少了恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠道并发症发生, 保证了营养液的有效实施。EN时并发症的发生, 除与营养液本身的特性相关外, 营养液的温度与营养泵的速度是并发症发生的主要原因。但是, 目前有关营养液的温度与营养泵的速度对并发症影响仍缺乏大量样本研究。本研究拟通过使用加温营养泵输入EN液, 设定不同的温度、速度, 观察患者胃肠道并发症发生的情况, 为临床科学、合理使用EN液提供理论依据, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-01南方医科大学第三附属医院及广东省人民医院ICU、神经外科收治的需EN患者240例, 年龄18-80岁, 各组之间APACHE II评分对比没有明显统计学意义。纳入标准: (1)年龄>18岁; (2)按照中华医学会肠外肠内营养学临床指南(2006版)^[1]的标准确定实施EN患者: 在生命体征稳定的条件下存在营养摄入不足的患者、经口摄食不足或不能经口摄食且胃肠道有功能的患者。EN前进行胃肠功能的评估: 无恶心、呕吐; 无反流; 无腹泻; 肠鸣音>3次/分, 确保入组患者胃肠功能均良好; (3)经患者或家属同意参加实验者。排除标准: (1)胃肠道解剖与功能不允许EN者; (2)不耐受EN的炎性肠病患者; (3)对EN难以达到营养摄入目标的患者; (4)实验过程中因医嘱或家属/患者要求终止者。根据纳入排除标准, 选取240例, 其中男性127例、女性113例, 年龄51-68岁, 平均年龄59.7岁。两组患者在原发病、年龄、性别方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 研究开始前对相关护理人员进行统一培训: 包括口腔护理、规范患者体位、洗手法、加温营养泵的正确规范使用等。

1.2.2 研究对象分组: 将240例进行EN的患者随

相关报道

目前肠内营养的温度、速度与胃肠道并发症是国际上研究的热点, 然而我国对确定肠内营养液适用的温度、速度, 以减少胃肠道并发症的发生的报道及少。

表 1 观察组与对照组胃肠道并发症观测结果 [$n = 40$, $n(\%)$]

分组	胃肠道并发症	χ^2 值	P 值
60-70 mL/h		1.127	0.228
观察组	3(7.5)		
对照组	6(15.0)		
80-100 mL/h		0.346	0.046
观察组	1(2.5)		
对照组	2(5.0)		
110-120 mL/h		0.457	0.499
观察组	4(10.0)		
对照组	6(15.0)		

泵入速度与分组交互作用CMH检验 $\chi^2 = 1.258$, $P = 0.262$.

机分为观察组(使用加温营养泵患者)与对照组(不使用加温营养泵患者), 各120例。同时将观察组再根据营养泵给液速度随机分为01(营养泵给液速度为60-70 mL/h)、02(营养泵给液速度80-100 mL/h)、03(营养泵给液速度为110-120 mL/h) 3组, 对照组也根据以上方法, 随机分为C1、C2、C3 3组, 每组40例。所有患者均采用鼻胃管进行EN。

1.2.3 临床观察: (1)胃潴留发生率: 所有患者根据分组情况分别给予EN, 并在输注过程中评价胃潴留情况, 每4 h回抽胃内残留量是否 <100 mL。若胃潴留量 >100 mL者暂停EN, 并于1 h后再次回抽胃内残留量; 胃潴留量 <100 mL者继续目前速度给予EN^[4]。记录胃潴留的发生例数; (2)胃肠道不良反应发生率: 记录给予EN过程中发生恶心、呕吐、反流、腹胀、腹泻等胃肠道不良反应的发生例数; (3)EN时间: 试验结束后统计两组患者所需EN时间。

统计学处理 使用SPSS13.0进行数据分析。计量资料采用mean \pm SD表示, 计数资料用率表示。分别用析因方差分析、Pearson χ^2 和CMH χ^2 检验分析资料。计量资料不同速度之间的多重比较采用LSD方法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组胃肠道并发症发生情况比较 由表1可见, 泵入速度与组别无交互作用(CMH $\chi^2 = 1.258$, $P = 0.262$), 观察组即使用加温营养泵, 泵入速度为80-100 mL/h患者组, 胃

表 2 观察组与对照组胃潴留观测结果 [$n = 40$, $n(\%)$]

分组	胃潴留阳性	χ^2 值	P 值
60-70 mL/h		0.556	0.456
观察组	3(7.5)		
对照组	5(12.5)		
80-100 mL/h		1.013	0.314
观察组	0(0.0)		
对照组	1(2.5)		
110-120 mL/h		0.721	0.396
观察组	2(5.0)		
对照组	4(10.0)		

泵入速度与组别交互作用CMH检验 $\chi^2 = 1.150$, $P = 0.284$.

肠道并发症发生率最低。与对照组胃肠道并发症发生率比较差异有统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组之间胃潴留发生率比较 表2可知, 泵入速度与组别无交互作用(CMH $\chi^2 = 1.150$, $P = 0.284$), 观察组与对照组胃潴留发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组之间EN时间比较 由表3可知, 经析因方差分析, 结果显示两组间差异有显著性($F = 21.499$, $P = 0.000$), 观察组比对照组EN时间短。不同泵入速度间差异有显著性($F = 22.380$, $P = 0.000$), 泵入速度为80-100 mL/h组EN时间最短。组别和泵入速度之间无交互作用($F = 0.484$, $P = 0.617$)(表3)。

进一步分析单独效应, 结果显示在固定泵入速度各水平条件下, 观察组和对照组间比较差异均有显著性(均 $P<0.05$), 观察组EN时间均低于对照组; 在固定分组因素各水平条件下, 不同泵入速度间差异也均有显著性(均 $P<0.001$), 均为泵入速度为80-100 mL/h组EN时间最短。

3 讨论

3.1 合适的温度可以减少患者胃肠道并发症发生 试验显示, 在泵入速度为80-100 mL/h并且加温条件下, EN时间最短。胃肠道并发症发生率最低。EN是经胃肠道提供代谢需要的营养物质以及各种营养素的营养支持方式。但是, 由于临床上在EN时会发生一定的并发症, 从而影响EN的效果及临床应用。尤其是营养液的温度与营养泵的速度会影响并发症的发生^[5]。使用不带加温器营养泵营养液的黏稠度高易堵塞胃管, EN液输注量越大, 速

创新点

本研究确定肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症, 并就进一步完善EN使用流程, 为临床护理操作提供实践指导。

应用要点

本研究为确定肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症提供了一种新的治疗方式, 并分享了一些宝贵的操作经验, 该技术可指导于临床一线工作。

表 3 分组和泵入速度各因素下的肠内营养时间情况 (mean ± SD, d)

分组	泵入速度			平均速度
	60-70 mL/h	80-100 mL/h	110-120 mL/h	
观察组	13.73 ± 3.12	10.60 ± 3.04	14.68 ± 3.35 ^b	13.00 ± 3.60
对照组	15.40 ± 3.74 ^c	13.25 ± 3.95 ^d	17.50 ± 5.94 ^{bc}	15.38 ± 4.93 ^d
平均	14.56 ± 3.53	11.93 ± 3.74	16.09 ± 5.00 ^b	14.19 ± 4.46

^b表示泵给液速度3组比较 $P<0.01$; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 观察组。

度越快, 温度低, 并发恶心、呕吐、腹胀、腹泻、胃潴留的可能性越大^[5]。本研究发现把营养液温度控制37℃-40℃, 速度控制在80-100 mL/h, 并发症发生率最低。加温营养泵在不同速度下, 胃肠道的并发症发生率均少于非加温的营养泵, 说明合适温度可以降低胃肠道并发症。在营养液输注过程中, 如果营养液温度过低, 低温刺激会引起胃肠道不适、胃肠痉挛、肠蠕动增强, 致使患者出现恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠功能紊乱症状^[6]。如果使营养液温度恒定在生理所需温度范围内(37℃-40℃), 营养成分不受影响, 温热营养更有利于肠道吸收有效地减少了恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠道并发症, 保证了营养液的有效实施, 促进了胃肠功能的恢复, 充分发挥了EN的效果, 提高了危重症患者的治愈率。

3.2 在合适的温度下, 合适的速度可进一步减少患者胃肠道并发症发生 本研究发现在合适温度的情况下, 营养泵速度110-120 mL/h, 胃肠道的并发症及胃潴留发生率最高, 可能输注速度过快^[7,8], 会导致肠内的渗透压过重, 胃肠道将分泌大量水分以稀释溶液浓度, 大量水分进入胃肠道可刺激肠蠕动加速而发生胃肠道的并发症^[9,10]。营养泵速度过低(60-70 mL/h), 胃肠道的并发症及胃潴留发生率减少, 但其发生率高于营养泵速度(80-100 mL/h), 可能营养液输入量过少, 不能满足机体需要量; 另外, 营养泵速度过低, 会出现输入时间过长, 由于重力作用导致的瓶内营养液浓度不均匀, 呈下部分高渗、上部分低渗的状态。当部分高渗性的营养液进入胃肠道时, 胃肠道将分泌大量液体以稀释溶液的浓度, 大量液体进入胃肠道时, 刺激肠蠕动加速而产生胃肠道的并发症^[11,12]。本研究发现, 速度在80-100 mL/h范围并发症发生率

最低。所以在临床使用营养泵时, 应控制合适的温度及合适的速度。使EN更符合人体生理要求, 维持肠黏膜屏障功能, 防止肠道细菌易位造成的肠源性感染^[13,14], 还有利于保护肠道正常菌群分布防止菌群失衡。合理、适量的营养可以调理肠道功能, 减少腹胀、腹泻, 肠道运动性功能障碍等并发症^[15]。所以, 合理、正确使用营养泵进行EN, 方法简单、有效, 并发症相对较少, 使患者住院时间缩短, 降低住院费用。

总之, 护理人员通过控制营养泵营养液的温度和输注速度, 可有效减少相关胃肠道并发症的发生。提高临床治疗效果, 为患者创造有利治疗和康复的最佳营养状态, 缩短了入住时间, 降低医疗费用, 减少其住院消费, 减轻其经济负担, 值得临床推广应用。

志谢: 本文统计学方法由南方医科大学统计学教研室安胜利副教授指导把关, 特此感谢!

4 参考文献

- 1 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外肠内营养学临床指南2006版. 天津: 中华医学会肠外肠内营养学分会2006年工作会议, 2006
- 2 李秀川. 肠内营养腹泻相关因素的调查分析及护理干预. 临床护理杂志 2008; 7: 5-6
- 3 李玲娜. 输液恒温器在肠内营养输注中的应用. 实用临床医学 2010; 11: 116-118
- 4 Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006; 129: 960-967 [PMID: 16608945 DOI: 10.1378/chest.129.4.960]
- 5 Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244 [PMID: 16698152 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.015]
- 6 Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;

- 33: 21-26 [PMID: 19028933 DOI: 10.1177/0148607108325073]
- 7 Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008; 34: 169-173 [PMID: 17701160 DOI: 10.1007/s00134-007-0834-5]
- 8 王芳. 鼻饲患者并发肠内营养相关性腹泻的护理. *国际护理学杂志* 2010; 4: 481-482
- 9 潘夏蓁. 鼻胃管肠内营养应用于重症患者的研究进展. *中华护理杂志* 2007; 3: 268-270

- 10 常青. 胃肠内营养液持续泵入在老年患者中的应用及护理. *齐鲁护理杂志* 2013; 1: 98-99
- 11 吕红利. 肠内营养合并胃潴留相关因素的研究进展. *中华现代护理杂志* 2014; 6: 2169-2170
- 12 王雪娇. 肠内营养的研究进展. *中华现代护理杂志* 2011; 14: 4519-4520
- 13 王翠琴. 重度颅脑损伤患者经鼻胃管早期规范化肠内营养监护方法与应用. *中华现代护理杂志* 2010; 16: 1253-1256
- 14 刘丽. 营养泵在气管切开患者肠内营养中的应用及护理. *中华现代护理杂志* 2011; 17: 400-402
- 15 李海霞. 肠内营养并发腹泻的原因分析、对策及护理进展. *中华现代护理杂志* 2013; 5: 1608-1610

□ 同行评价
该研究具有较强的创新性, 为确定肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症提供了一种新的治疗方式, 具有较高的临床价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱

背景资料

目前梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障的研究有重要意义, 临床已有谷氨酰胺应用的研究报道, 但临床样本数量较小, 对于谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸患者肠屏障保护作用的合理性及有效性尚缺乏深入研究.

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科暨山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心 山东省滨州市 256603
曹学峰, 讲师, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科疾病的临床研究. 山东省滨州医学院校级科技计划基金资助项目, No. BY2011KJ006

作者贡献分布: 本文由陈强谱教授指导, 曹学峰书写完成, 林绪涛与王西秀协助完成; 统计分析由曹学峰、管清海及张兴元完成; 文章的修改由曹学峰与陈强谱完成.

通讯作者: 陈强谱, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科暨山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心. drcqp@263.com
电话: 0543-3258597

收稿日期: 2014-12-05 修回日期: 2015-01-08

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis

Xue-Feng Cao, Xi-Xiu Wang, Xu-Tao Lin, Qing-Hai Guan, Xing-Yuan Zhang, Qiang-Pu Chen

Xue-Feng Cao, Xi-Xiu Wang, Xu-Tao Lin, Qing-Hai Guan, Xing-Yuan Zhang, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery & Clinical Nutrition Center, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China
Supported by: Science and Technology Plan of Shandong Binzhou Medical University, No. BY2011KJ006

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery & Clinical Nutrition Center, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Second Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drcqp@263.com.
Received: 2014-12-05 Revised: 2015-01-08
Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To systematically assess the effect of

glutamine enriched enteral nutrition support on the gut barrier of rats with obstructive jaundice (OJ).

METHODS: Databases including PubMed, Embase, High Wire and Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched using keywords "glutamine", "obstructive jaundice". Literature published before November 2014 was searched. Randomized controlled trials comparing conventional treatment and glutamine enriched nutrition support were enrolled in the study, and then the literature was screened and the data were extracted by two independent reviewers. The quality of the literature was assessed, and the data were analyzed using the RevMan4.2 software. Count data were analyzed using relative risk (RR) and 95% confidence interval (95%CI), and measurement data were analyzed using standard mean difference (SMD) or weighted mean difference (WMD) and 95%CI. The heterogeneity of the data was analyzed using the I^2 test.

RESULTS: Eight articles including 152 cases were enrolled in the study, and all of them were prospective randomized controlled studies. There were 76 rats treated by conventional methods (control group) and 76 rats receiving glutamine enriched nutrition support (experimental group). Compared with the control group, glutamine enriched nutrition support could decrease the rates of bacterial translocation (BT) to mesenteric lymph nodes (MLNs), the liver, spleen and blood (RR = 0.34, 0.36, 0.38, 0.30, $P < 0.05$), and enhance

同行评议者
郝丽萍, 副教授,
华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

the antioxidant capacity of the intestinal mucosa ($WMD_{MPO} = -0.44$, $WMD_{MDA} = -57.87$; 95%CI: $-0.85-0.03$, $-104.14-11.60$; $P < 0.05$), but could not significantly improve the liver dysfunction and intestinal villi.

CONCLUSION: Glutamine enriched nutrition support has a protective effect on intestinal barrier function in rats with OJ in terms of reducing BT effectively and enhancing the antioxidant capacity of the intestinal mucosa significantly.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive jaundice; Glutamine; Meta-analysis

Cao XF, Wang XX, Lin XT, Guan QH, Zhang XY, Chen QP. Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1500-1509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1500.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1500>

摘要

目的: 系统评价谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应。

方法: 以“glutamine”、“obstructive jaundice(OJ)”为检索词检索PubMed、Embase、HighWire、Cochrane Central Register of Controlled Trials。检索时间为各数据库建库至2014-11。最终纳入梗阻性黄疸后常规喂养对比谷氨酰胺强化营养支持对大鼠肠屏障保护效应的随机对照实验,再由2名高年资研究者独立筛查文献和提取数据,并进行文献质量评价,用RevMan 4.2软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)进行分析,计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%CI进行分析。采用 I^2 对异质性进行定量分析。

结果: 共纳入符合标准的文献8篇,均为随机对照实验研究。累计样本量152例,其中行梗阻性黄疸后常规喂养大鼠76例(对照组),行谷氨酰胺强化营养支持大鼠76例(实验组)。Meta分析结果显示:与对照组比较,实验组梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝

脏、脾脏、血液细菌易位率下降(RR分别为0.34、0.36、0.38、0.30, P 值均 <0.05)、肠黏膜抗氧化能力增强(WMD_{MPO} 及 WMD_{MDA} 分别为-0.44、-57.87, 对应95%CI分别为-0.85--0.03、-104.14--11.60, P 值均 <0.05),但肝功能损害及肠绒毛病理损伤无明显改善。

结论: 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障功能具有保护效应,该保护作用体现为有效降低黄疸发生时的细菌易位率、显著增强黄疸发生时肠黏膜抗氧化能力。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 梗阻性黄疸; 谷氨酰胺; Meta分析

核心提示: 本文通过谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应进行Meta分析得出,与常规喂养比较,谷氨酰胺强化肠内营养支持可有效降低梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏及血液的细菌易位率,增强机体肠黏膜抗氧化能力,但对于梗阻性黄疸导致的肝功能损害及肠绒毛病理损伤无显著保护作用。

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱. 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1500-1509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1500.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1500>

0 引言

梗阻性黄疸是肝胆系疾患中常见的临床症状,梗阻性黄疸患者在围手术期并发症发生率较高^[1]。引起并发症发生的主要原因是内毒素血症所造成局部及全身性损伤。而梗阻性黄疸时伴发内毒素血症的主要原因是由于肠黏膜屏障的损伤导致的细菌及内毒素易位^[2]。因此,保护梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障的研究有重要意义。谷氨酰胺是一种条件必需氨基酸,具有促进肠黏膜上皮细胞增殖的作用^[3]。目前已有谷氨酰胺应用于临床的研究^[4-7]报道,但临床样本数量较小,对于谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸患者肠屏障保护作用的合理性及有效性缺乏深入研究。本研究采用Meta分析系统综合评价谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应,旨在通过对梗阻性黄疸大鼠模型的肠屏障保护作用的

■ 研究前沿

Meta分析是现代科学研究中一种新的研究方法,他可以定性和定量的综合分析多个研究结果,得出更为科学、合理和可信的结论,目前已成为循证医学科学获取、评价和应用最佳证据的重要手段。

□ 相关报道

Zulfikaroglu等报道免疫增强营养素谷氨酰胺是机体含量较丰富的氨基酸,也是一种条件必需氨基酸,广泛存在于小肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等快速增殖细胞的细胞内液中,是上述细胞增殖分化所必需的能源物质之一,谷氨酰胺还可以参与机体多项物质代谢过程,具有免疫调节功能。

研究为临床药物的应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 检索PubMed、Embase、HighWire、Cochrane Central Register of Controlled Trials等数据库,检索时间为各数据库建库至2014-11。英文检索词包括: “glutamine”、“obstructive jaundice(OJ)”等,检索策略遵循Cochrane系统评价手册,采用主题词与自由词相结合的方式,并手工追查已纳入文献的参考文献,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准及排除标准: 纳入标准: (1)研究对象: 研究对象明确为♂大鼠,体质量150-300 g,实验前经各研究中心试验动物伦理委员会批准,手术均行胆总管结扎建立梗阻性黄疸模型大鼠; (2)研究类型: 纳入梗阻性黄疸模型大鼠常规喂养对比谷氨酰胺强化肠内营养支持对大鼠肠屏障保护作用研究的随机对照实验,国别及语种不限; (3)干预措施: 对照组大鼠胆总管结扎后给予常规喂养,实验组大鼠在对照组大鼠治疗措施基础上添加谷氨酰胺; (4)结局指标: 主要结局指标: 肝功能(总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶),细菌易位率(包括肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液、腹水细菌易位率),肠上皮绒毛密度及高度,肠黏膜中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量。

排除标准: (1)研究对象为兔、人或其他动物者; (2)大鼠体质量在150-300 g范围之外者; (3)干预措施中谷氨酰胺非独立影响因素者; (4)谷氨酰胺肠外营养支持者; (5)文献类型为书信、会议纪要者。

1.2.2 文献筛查与数据提取: 由2名高年资研究者独立筛查文献和提取数据,并交叉核对纳入研究的结果。对有分歧而难以确定是否该纳入的研究,通过讨论或由第3名高年资研究者决定。对不符合纳入标准的研究说明排除理由。提取数据包括: (1)纳入文献的基本资料: 文献题名、作者姓名、文献来源、发表日期、随机方法、盲法实施情况等; (2)研究对象的一般资料: 性别、体质量、是否通过实验动物伦理委员会批准、干预措施等; (3)结局指标: 大

鼠肝功能(包括总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶),细菌易位率(包括肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液、腹水细菌易位率),肠上皮绒毛密度及高度,肠黏膜MPO及MDA等。

1.2.3 文献质量评价: 采用Cochrane手册推荐的随机对照试验的质量评价标准。评价指标包括: (1)随机分配方法是否正确; (2)分配方案隐藏是否完善; (3)是否采用盲法; (4)结局数据是否完整; (5)有无选择性报告研究结果; (6)有无其他偏倚来源。文献质量评价结果分为A级(低偏倚风险)、B级(不确定偏倚风险)和C级(高偏倚风险)3个级别, A级和B级为文献质量来源可靠。

统计学处理 应用RevMan4.2软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)进行分析,计量资料采用标准均数差(standardized mean difference, SMD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%CI进行分析。采用 I^2 对异质性进行定量分析,若 $I^2 \geq 50\%$,认为存在异质性,采用随机效应模型;反之,采用固定效应模型。研究中过程,如纳入研究的原始文献总数 ≥ 10 时,需使用倒漏斗图检验潜在发表偏倚;如纳入研究的文献总数 < 10 时,则根据Cochrane协作组手册指南,不进行发表偏倚的检测。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 最终纳入符合标准的相关研究文献共8篇^[8-15],全部为英文文献,均为随机对照实验研究,均为随机分配。文献累计大鼠样本量354例,符合本研究纳入标准样本量152例,其中梗阻性黄疸后行常规喂养大鼠76例(对照组),行谷氨酰胺强化肠内营养支持大鼠76例(实验组)。所纳入文献基本资料如表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 肝功能变化: 分别有7篇、6篇、5篇、5篇、6篇文献报道了实验组与对照组之间总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GT)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的变化,相关各结

表 1 纳入文献的基本资料

作者	发表时间	病例来源	例数(n)		干预措施		结局指标	质量评级
			实验组	对照组	实验组	对照组		
Hatipoğlu等 ^[8]	2013	土耳其	6	8	常规喂养	常规喂养+GLU	(2)(4)(6)(7)(8)(9) (11)(12)	B
Celebi等 ^[9]	2008	土耳其	8	7	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(4)(5)	B
Schimpl等 ^[10]	1996	澳大利亚	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(5)(6)(7) (8)(9)(10)(13)(14)	A
Aldemir等 ^[11]	2003	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5)(6) (7)(8)(9)(12)	A
Karatepe等 ^[12]	2010	土耳其	7	7	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5) (13)(14)	A
Margaritis等 ^[13]	2005	希腊	15	14	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(6)(7)(11)(12)	B
Erbil等 ^[14]	1999	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(5)(6) (11)(12)	B
Yildirim等 ^[15]	2014	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5)(9)	B

创新亮点

本文作者阅读大量相关文献并提取数据,应用相关统计软件进行Meta分析,综合评价了谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应。

(1):TBIL; (2): ALT; (3): AST; (4): GGT; (5): ALP; (6): 肠系膜淋巴结细菌移位率; (7): 肝脏细菌移位率; (8): 脾脏细菌移位率; (9): 血液细菌移位率; (10): 腹水细菌移位率; (11): 肠绒毛密度; (12): 肠绒毛高度; (13): MPO; (14): MDA; TBIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; MPO: 髓过氧化物酶; MDA: 丙二醛; GLU: 谷氨酰胺。

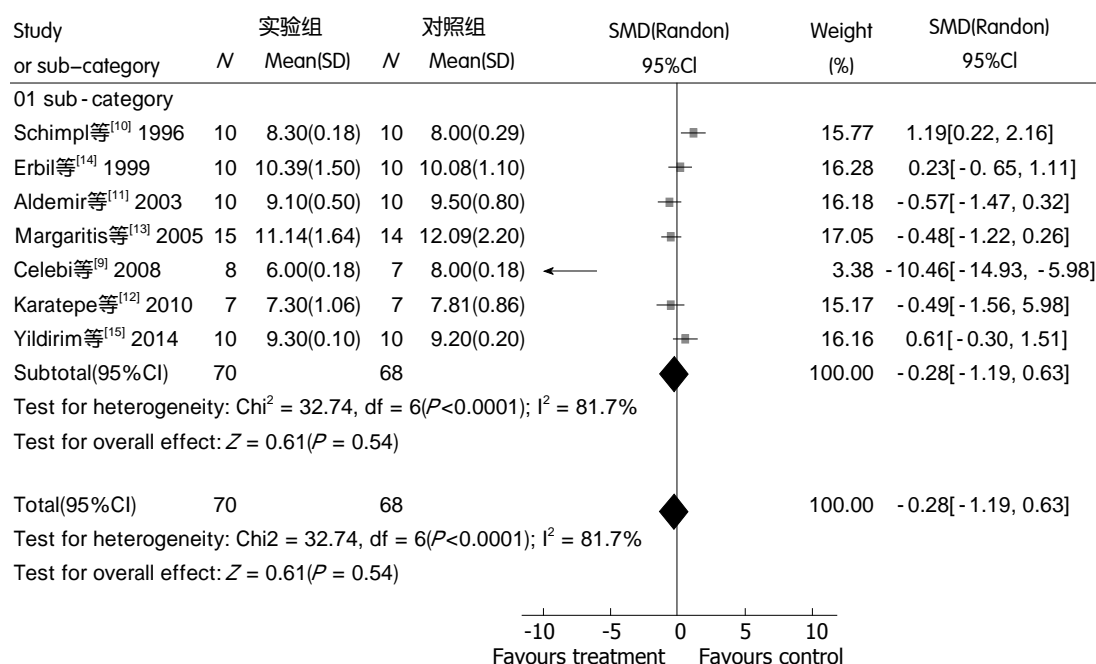


图 1 实验组和对照组治疗后TBIL水平的Meta分析结果. TBIL: 总胆红素。

局指标研究组间存在异质性(I^2 分别为81.7%、89.3%、92.9%、88.1%、78.1%, P 值均 <0.05), 采用随机效应模型进行分析. Meta分析结果显示: TBIL、ALT、GGT及ALP在实验组与对照组之间差异无统计学意义(SMD 分别为-0.28、-0.92、-2.19、-0.82, P 值均 >0.05); 实验组与对照组在AST水平上具有差异, 差异具有

统计学意义($SMD = -3.11$, 95%CI: -5.44--0.79, $P<0.05$)(图1-5).

2.2.2 细菌易位率: 共有7篇文献报道了实验组与对照组之间细菌易位率. 细菌易位部位分别为肠系膜淋巴结(6篇)、肝脏(4篇)、脾脏(3篇)、血液(5篇)、腹水(2篇). 各细菌易位部位在各研究组间无异质性(均 $I^2 = 0.0\%$, P 值均

应用要点

本文通过对梗阻性黄疸大鼠模型的肠屏障保护作用的研究进行Meta分析, 得出相应结论, 为临床药物的应用和深入的动物实验机制研究提供理论依据。

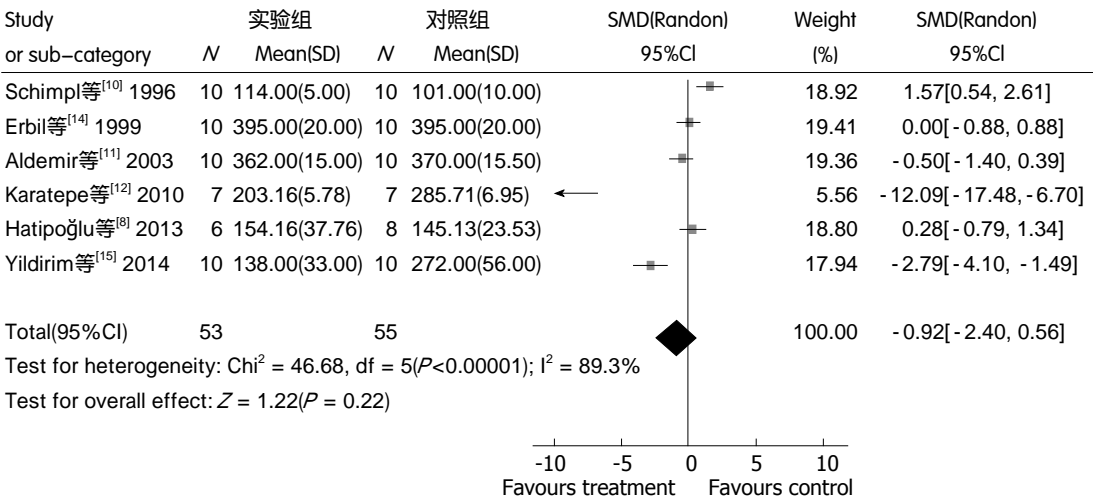


图 2 实验组和对照组治疗后ALT水平的Meta分析结果. ALT: 谷丙转氨酶.

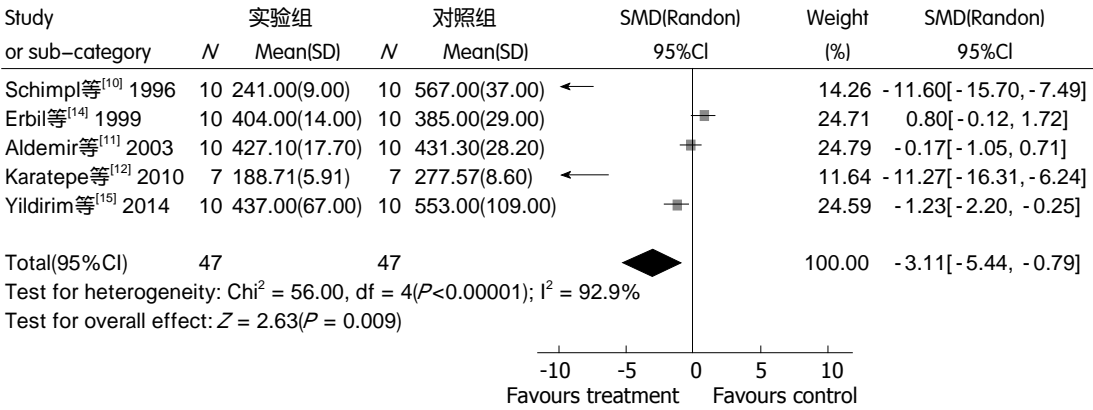


图 3 实验组和对照组治疗后AST水平的Meta分析结果. AST: 谷草转氨酶.

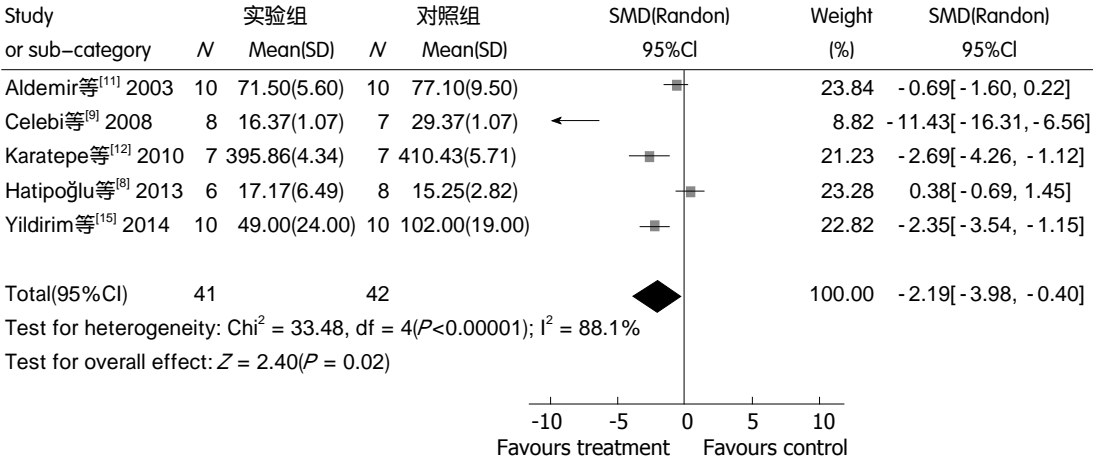
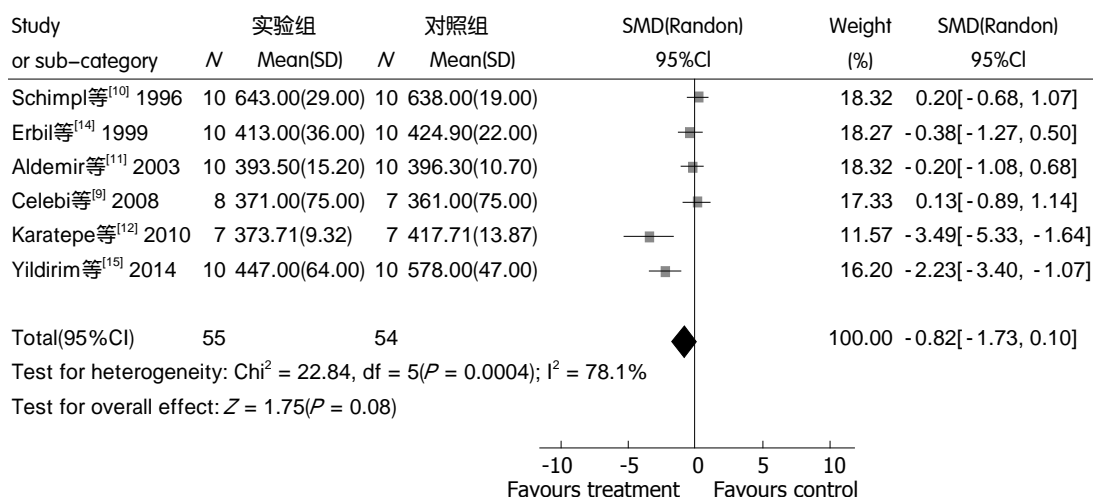


图 4 实验组和对照组治疗后GGT水平的Meta分析结果. GGT: 谷氨酰转肽酶.

>0.05), 采用固定效应模型进行分析. Meta分析结果显示: 实验组大鼠较对照组大鼠发生肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液细菌易位率显著降低, 差异具有统计学意义(RR分别为

0.34、0.36、0.38、0.30, P 值均<0.05); 实验组与对照组在腹水细菌易位率之间差异无统计学意义($RR = 0.14$, $P = 0.06$)(图6-10).

2.2.3 肠黏膜形态改变: 共有4篇文献报道了两



名词解释

Meta分析: 是用统计合并的方法对具有相同研究目的的多个独立研究结果进行比较和综合分析的一种研究方法。目前已被应用于临床疾病的诊断、治疗、干预及决策等领域。

图 5 实验组和对照组治疗后ALP水平的Meta分析结果. ALP: 碱性磷酸酶。

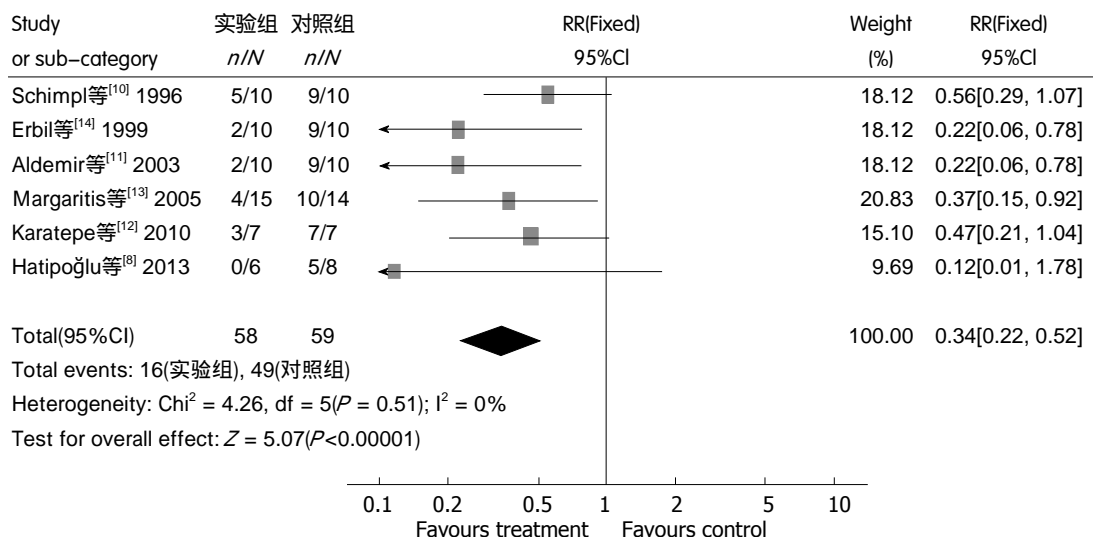


图 6 实验组和对照组治疗后肠系膜淋巴结细菌移位率的Meta分析结果。

组之间肠黏膜绒毛高度变化, 其中有3篇文献同时报道了两组之间肠黏膜绒毛密度的改变。肠黏膜绒毛高度及密度在各研究组间存在异质性(I^2 分别为93.1%、94.0%, P 值均 <0.05), 采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示: 实验组与对照组在肠黏膜绒毛高度及密度方面差异无统计学意义(SMD分别为2.10、3.06, 95%CI分别为-0.24-4.44、-0.22-6.33, P 值均 >0.05)(图11, 12)。

2.2.4 MPO及MDA含量变化: 共有2篇文献报道了肠黏膜MPO及MDA的含量变化, MPO及MDA在各研究组间存在异质性(I^2 分别为99.9%、96.8%, P 值均 <0.05), 采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示: 实验组大鼠肠黏膜MPO及MDA含量显著降低, 差异

具有统计学意义(WMD分别为-0.44、-57.87, 95%CI分别为-0.85--0.03、-104.14--11.60, P 值均 <0.05)(图13, 14)。

2.3 发表偏倚分析 实验组及对照组大鼠在TBIL、ALT、AST、GGT、肠系膜淋巴结细菌易位率等14个结局指标的Meta分析中纳入的原始文献总数均 <10 篇, 故未检测发表偏倚。

3 讨论

免疫增强营养素谷氨酰胺是机体含量较丰富的氨基酸, 也是一种条件必需氨基酸, 他广泛存在于小肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等快速增殖细胞的细胞内液中, 是上述细胞增殖分化所必需的能源物质之一。谷氨酰胺可参与机体多项物质代谢过程,

同行评价

本文通过谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应进行Meta分析, 得出相应结论。研究结果可为临床药物应用和深入的动物实验机制研究提供依据。本研究方法正确, 论文撰写条理清楚, 结论合理, 具有一定临床指导意义。

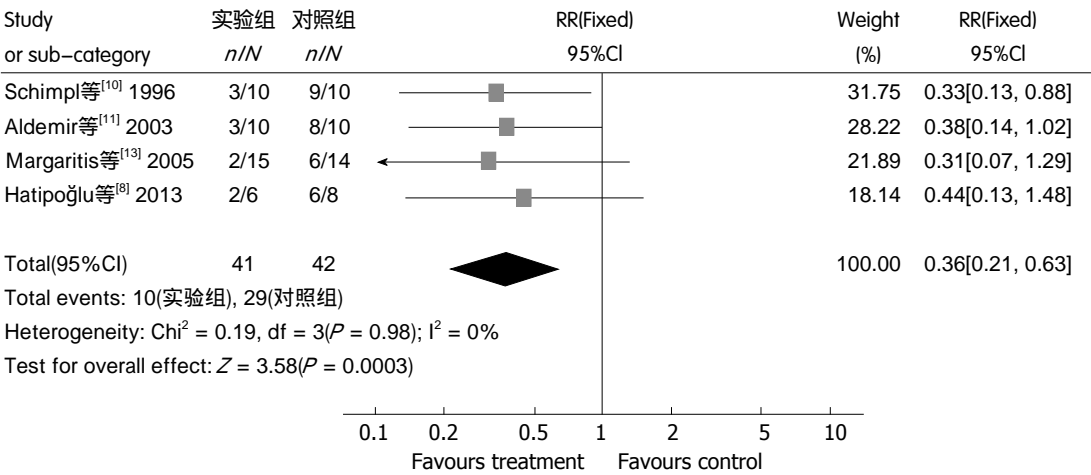


图 7 实验组和对照组治疗后肠系膜淋巴结细菌移位率的Meta分析结果。

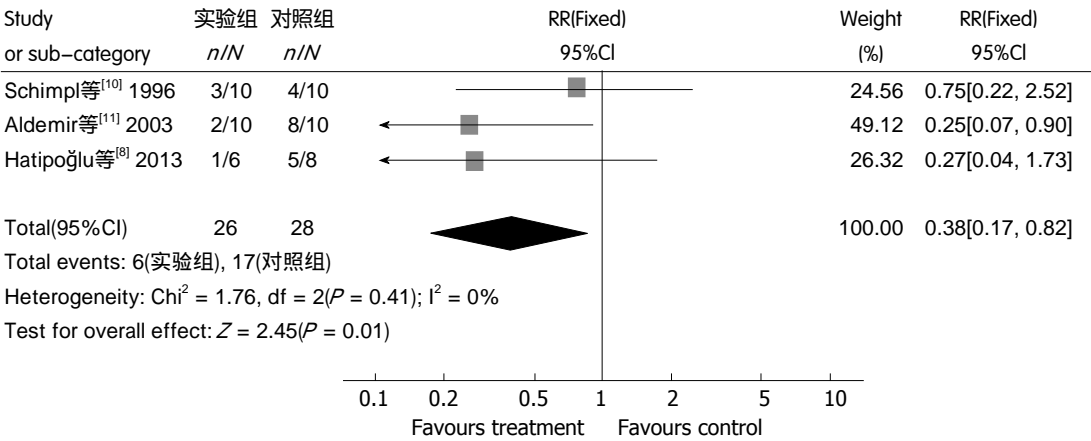


图 8 实验组和对照组治疗后脾脏细菌移位率的Meta分析结果。

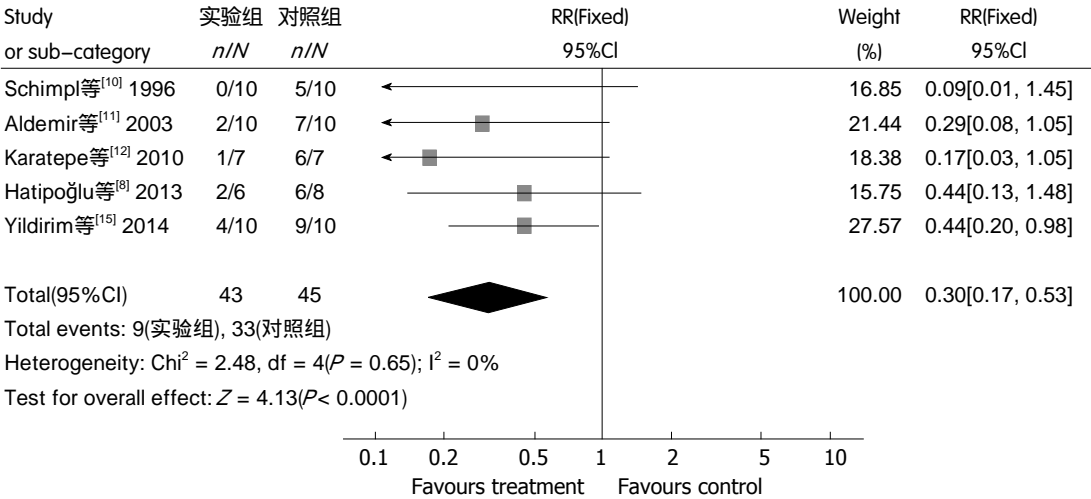


图 9 实验组和对照组治疗后脾脏细菌移位率的Meta分析结果。

具有免疫调节功能^[3]。在机体遭遇严重创伤、烧伤及大手术时, 机体代谢显著增高, 谷氨酰胺因机体需要量增加而表现为相对不足, 导致机体不良临床结局发生。梗阻性黄疸是肝胆系疾患常见的临床症状, 他可以导致患者肝功能异常, 出现转氨

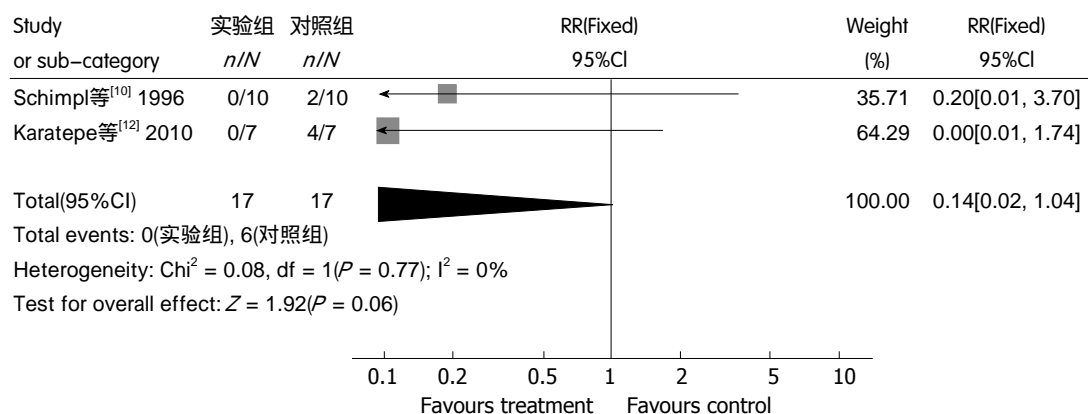


图 10 实验组和对照组治疗后腹水细菌移位率的Meta分析结果.

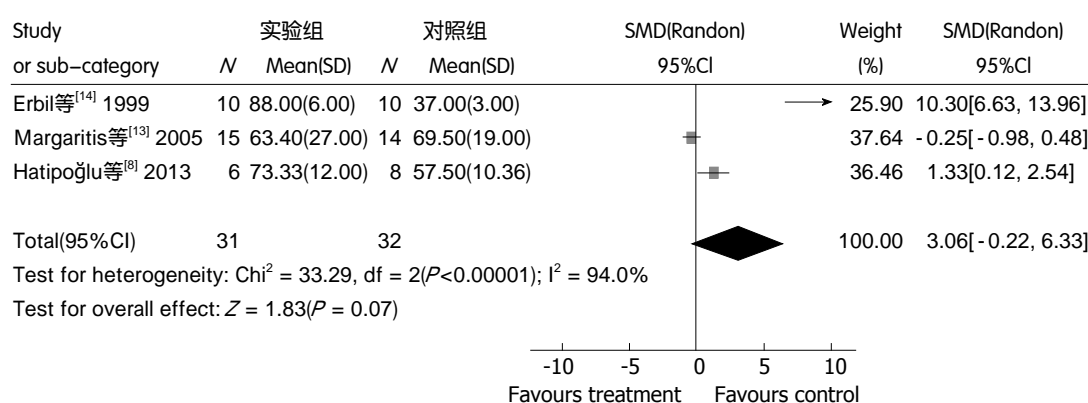


图 11 实验组和对照组治疗后肠绒毛密度的Meta分析结果.

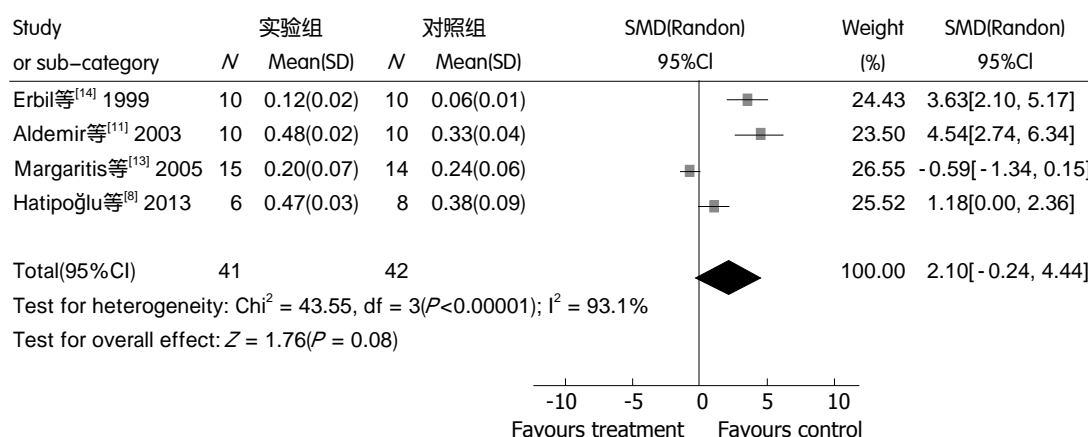


图 12 实验组和对照组治疗后肠绒毛高度的Meta分析结果.

酶、胆红素、碱性磷酸酶等的升高, 同时还可以导致患者全身免疫功能下降, 尤其是细胞免疫机能的降低, 导致患者发生感染、脓毒症、多脏器功能不全、全身炎症反应综合征等严重并发症. 其发生机制尚不十分清楚. 目前研究表明上述并发症的发生与细菌易位、内毒素血症等有关^[2]. 梗阻性黄疸时大鼠肠黏膜绒

毛受损, 黏膜出现明显的病理改变, 表现为肠绒毛密度及高度的下降. 肠黏膜屏障遭到破坏后, 肠黏膜上皮细胞的死亡脱落速度超过其再生速度, 导致肠黏膜通透性出现病理性增强^[4]; 同时, 梗阻性黄疸发生时肠道菌群失调导致细菌定植能力下降, 生物屏障作用减弱, 异常增生的细菌通过损伤的肠屏障移位, 同时细菌释

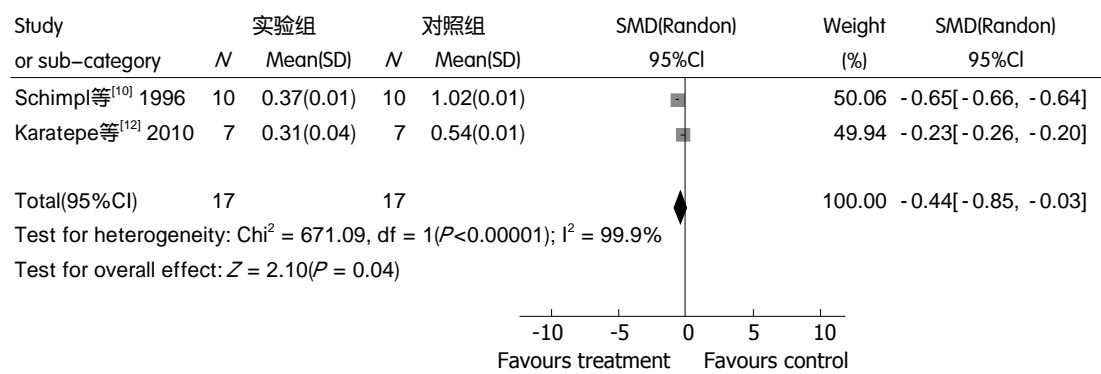


图 13 实验组和对照组治疗后MPO的Meta分析结果. MPO: 髓过氧化物酶.

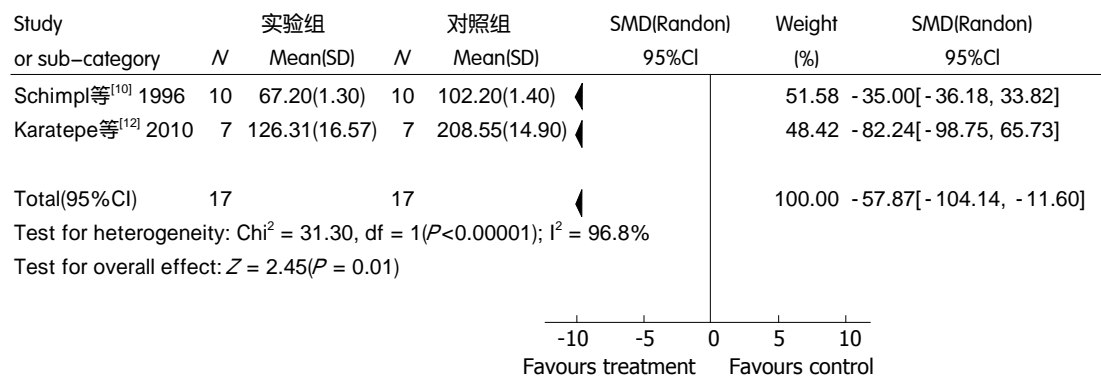


图 14 实验组和对照组治疗后MDA的Meta分析结果. MDA: 丙二醛.

放的大量内毒素入侵肠黏膜上皮而易位^[5];此外,梗阻性黄疸时机体全身免疫功能下降,抗氧化能力降低,代表肠道黏膜抗氧化能力的MPO及MDA表现为升高^[6].

有效补充外源性谷氨酰胺,可以满足梗阻性黄疸机体病程中对谷氨酰胺需要量的增加、提高机体免疫力、改善机体营养状况^[7],但对机体肝功能的维护、细菌易位率的控制及抗氧化能力的保护等方面,目前多家研究^[4-11]实验结论不一,对谷氨酰胺应用的有效性及其合理性难以确切指导临床.本研究结果显示:与常规喂养比较,谷氨酰胺强化肠内营养支持可有效降低梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏及血液的细菌易位率,增强机体肠黏膜抗氧化能力,但对于梗阻性黄疸导致的肝功能损害及肠绒毛病理损伤无显著保护作用.

总之,谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障功能具有保护价值,该保护作用体现为有效降低黄疸发生时的细菌易位率、显著增强黄疸发生时肠黏膜的抗氧化能力.但本研究仍存在一定的不足和局限性:(1)

各研究组间梗阻性黄疸模型建立标准不尽相同;(2)各研究组间对于结局指标检测方法、试剂等不尽相同;(3)本研究纳入样本量较少,需要更大样本量及更高质量的研究来进一步验证谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠或患者肠屏障的保护效应.

4 参考文献

- 黎介寿, 吴孟超, 黄志强. 普通外科手术学. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 663-664
- Ljungdahl M, Osterberg J, Ransjö U, Engstrand L, Haglund U. Inflammatory response in patients with malignant obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 94-102 [PMID: 17190769 DOI: 10.1080/00365520600825190]
- Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S, Besler HT, Koc M, Korkmaz A. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *Clin Nutr* 2003; 22: 277-281 [PMID: 12765668 DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00211-X]
- 孙秀凤, 单若冰. 梗阻性黄疸与细菌/内毒素移位的关系及微生态制剂干预. *中国微生态学杂志* 2008; 20: 95-96
- Okaya T, Nakagawa K, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Morita Y, Miyazaki M. Obstructive jaundice impedes hepatic

- microcirculation in mice. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2146-2150 [PMID: 19260494]
- 6 Dirlik M, Karahan A, Canbaz H, Caglikulekci M, Polat A, Tamer L, Aydin S. Effects of sulfasalazine on lipid peroxidation and histologic liver damage in a rat model of obstructive jaundice and obstructive jaundice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2009; 70: 299-315 [PMID: 24683239 DOI: 10.1016/j.curtheres.2009.08.005]
 - 7 黄耀凌, 邹思湘, 陈伟华. 谷氨酰胺对小鼠免疫功能的营养. *营养学报* 2001; 23: 363
 - 8 Hatipoğlu AR, Oğuz S, Gürçan S, Yalta T, Albayrak D, Erenoğlu C, Sağiroğlu T, Sezer YA. Combined effects of tauroursodeoxycholic Acid and glutamine on bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *Balkan Med J* 2013; 30: 362-368 [PMID: 25207142 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7785]
 - 9 Celebi F, Ozturk G, Kizilkaya M. The effects of combined use of glutamine and growth hormone on the bacterial translocation associated with obstructive jaundice. *Saudi Med J* 2008; 29: 989-993 [PMID: 18626527]
 - 10 Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Höllwarth ME. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996; 39: 48-53 [PMID: 8881808 DOI: 10.1136/gut.39.1.48]
 - 11 Aldemir M, Geyik MF, Kökoğlu OF, Büyükbayram H, Hoşoğlu S, Yağmur Y. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surg* 2003; 73: 722-726 [PMID: 12956789 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02749.x]
 - 12 Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altıok M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4313-4320 [PMID: 20818815 DOI: 10.3748/wjg.v16.34.4313]
 - 13 Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE. Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation, endotoxemia, liver and ileal morphology, and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg* 2005; 29: 1329-1334 [PMID: 16136290 DOI: 10.1007/s00268-005-7721-4]
 - 14 Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S, Seven R, Eminoglu L, Calis A, Olgaç V, Gürler N. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2791-2795 [PMID: 10576346]
 - 15 Yildirim M, Amanvermez R, Polat C, Karadag A, Karayigit MO, Erzurumlu K. The olive leaf extract attenuates bacterial translocation and liver damage in obstructive jaundice. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115: 357-361 [PMID: 25023426 DOI: 10.4149/BLL_2014_070]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较

张洪印, 孙学玲, 刘汉博

背景资料

结肠镜诊治的准确性和安全性很大程度上取决于肠道的清洁质量. 充分的肠道准备是提高结肠镜检查成功率的重要因素, 是防止漏诊、误诊及提高诊断阳性率的重要前提. 目前临床上常用的肠道清洁剂各具特点, 尚不能完全满足选择标准.

张洪印, 刘汉博, 天津市西青医院外三科 天津市 300380
孙学玲, 天津市西青医院内镜中心 天津市 300380
张洪印, 主治医师, 主要从事胃肠外科、微创外科及消化内镜方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由刘汉博设计课题; 张洪印进行数据分析及写作; 张洪印与孙学玲提供数据统计; 本论文写作由张洪印完成.

通讯作者: 刘汉博, 副主任医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院外三科. zhanghongyin@163.com
电话: 022-27391697

收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-02

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy

Hong-Yin Zhang, Xue-Ling Sun, Han-Bo Liu

Hong-Yin Zhang, Han-Bo Liu, Department of Surgery III, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Correspondence to: Han-Bo Liu, Associate Chief Physician, Department of Surgery III, Tianjin Xiqing Hospital, 403 Xiqing Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. zhanghongyin@163.com

Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-02

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To find a more effective, convenient bowel preparation method for colonoscopy.

METHODS: Eighty-one patients undergoing colonoscopy were randomly divided into either an observation group ($n = 39$) or a control group ($n = 42$). The observation group was given Fufang Dachengqi decoction and polyethylene glycol electrolyte powder combined with oral cleaning enema, and the control group was treated with oral polyethylene glycol electrolyte powder alone.

The rate of satisfactory intestinal cleanliness and adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of satisfactory intestinal cleanliness showed no significant difference between the observation group and control group (92.3% vs 92.9%, $P > 0.05$). Adverse reactions in terms of nausea and vomiting and abdominal distension were significantly fewer in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Using Fufang Dachengqi decoction plus polyethylene glycol electrolyte powder for bowel preparation for colonoscopy is associated with improved intestinal cleanliness and fewer adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel preparation; Colonoscopy examination; Fufang Dachengqi decoction; Polyethylene glycol

Zhang HY, Sun XL, Liu HB. Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1510-1513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1510.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1510>

摘要

目的: 探索结肠镜检查前有效、方便的肠道准备方法.

方法: 将81例拟行结肠镜检查的患者随机分为观察组和对照组. 观察组39例采用复方大

同行评议者

孙明军, 教授, 中国医科大学附属第一医院内镜中心

承气汤与复方聚乙二醇电解质散联合口服清洁肠道; 对照组42例采用单纯复方聚乙二醇电解质散口服清洁肠道。观察肠道清洁满意度和患者不良反应。

结果: 观察组肠道清洁满意度92.3%, 对照组肠道清洁满意度为92.9%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组在恶心、呕吐、腹胀方面的不良反应明显少于对照组($P<0.05$)。

结论: 采用复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散口服用于结肠镜检查前肠道准备, 患者舒适度提高, 减少药物用量, 降低医疗费用, 肠道内气泡较少, 有利于医师操作和诊断。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠道准备; 结肠镜; 复方大承气汤; 复方聚乙二醇电解质散

核心提示: 复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散口服用于结肠镜检查前肠道准备, 患者舒适度提高, 减少药物用量, 降低医疗费用, 肠道内气泡较少, 有利于医师操作和诊断。

张洪印, 孙学玲, 刘汉博. 两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1510-1513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1510.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1510>

0 引言

结肠镜是诊断和治疗大肠病变的重要手段, 其准确性和安全性很大程度上取决于肠道的清洁质量。充分的肠道准备是提高结肠镜检查成功率的重要因素, 是防止漏诊、误诊及提高诊断阳性率的重要前提^[1]。欧洲消化内镜学会颁布的《结肠镜肠道准备指南》认为理想的结肠镜肠道准备方法应具备以下特点^[2]: (1)能在短时间内排空结肠内粪便; (2)不引起结肠黏膜改变; (3)不会引起患者不适, 依从性好; (4)不导致水电解质紊乱; (5)价格适中。聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol, PEG)作为容积性泻剂, 通过大量排空消化液以清洗肠道, 不影响肠道的吸收和分泌, 因此不会导致水电解质平衡紊乱^[3], 是目前国内外应用最为普遍的肠道清洁剂^[2,4], 中华医学会消化内镜学组认为PEG服用方便、效果确切、安全性好, 因此将PEG作

为首选推荐^[5], 但是PEG价格较贵, 口服液体较多(通常需要口服2-4 L液体), 耐受性较差, 准备过程复杂。目前国内常见的清洁肠道方法还有硫酸镁^[6]、甘露醇^[7]及中药番泻叶^[8]等, 还有学者提出中西医结合的肠道准备方法。我们在临床中尝试复方大承气汤^[9](炒莱菔子20 g、厚朴15 g、枳壳15 g、桃仁10 g、赤芍10 g、大黄15 g(后下)、芒硝10 g(冲)。联合PEG的中西医结合肠道准备, 充分发挥复方大承气汤荡涤六腑、通里攻下的功用。复方大承气汤具有良好的促进胃肠推进和肠道机械性清除作用, 且对肠黏膜起屏障保护作用。

1 材料和方法

1.1 材料 将81例结肠镜检查病例随机分为两组, 观察组使用复方大承气汤加PEG, 对照组单纯使用PEG。观察组中, 男17例, 女22例; 年龄29-79岁, 中位年龄50.1岁; 对照组中, 男25例, 女17例, 年龄21-75岁, 中位年龄50.3岁。两组在性别、年龄分布上差异无统计学意义($P>0.05$)。肠道清洁准备后, 使用富士能4400型电子肠镜检查, 操作者均使用结肠镜单人操作法。

1.2 方法

1.2.1 药品使用及肠道清洁: 在内镜检查前4-6 h, 观察组先口服复方大承气汤两剂(约200 mL), 可依据口味适量加入甜味剂, 随后将PEG 1盒溶于1000 mL温水口服, 一般半小时左右服完, 并可依据排便情况及患者舒适度口服补充温水。对照组将两盒PEG溶于2000 mL温水, 首次口服600-1000 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 250 mL/次, 直至服完或排出水样清便。如有严重腹胀或不适, 可减慢服用速度或暂停服用, 待症状消失后再继续服用。

1.2.2 观察指标: 肠道清洁程度分为4级, I级: 准备良好, 全结肠无粪渣或积有少量清澈液体; II级: 准备较好, 有少量粪渣或积有少量清澈液体, 不影响进镜和观察; III级: 准备欠佳, 有较多粪便散附在肠壁上或积有较多浑浊粪便液体, 影响进镜与观察; IV级: 准备不良, 肠腔积满糊状粪便及粪水, 完全影响镜下检查与治疗。I级、II级表示肠道清洁, III级、IV级为肠道不清洁, 不能进行肠镜检查^[10]。

统计学处理 用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异

研究前沿
结肠镜诊治前如何进行安全、舒适、低廉的肠道准备是目前的研究热点。

相关报道
目前肠道准备一般认为复方聚乙二醇电解质散是较佳的药物, 其他尚有甘露醇、硫酸镁及芒硝、番泻叶等准备方法及中西医结合的肠道准备方法。

创新亮点

通过对比试验证实复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散的中西医结合肠道准备方式效果好、价格低廉、患者耐受性提高。

表 1 清洁效果

分组	n	I 级-II 级n(%)	III级-IV级n(%)	有效率(%)
观察组	39	36(92.3)	2(7.7)	92.3
对照组	42	39(92.9)	3(7.1)	92.9

表 2 舒适程度 n(%)

分组	n	恶心	呕吐	腹胀	乏力	合计
观察组	39	3(7.7)	1(2.6)	3(7.7)	2(5.1)	9(23.1)
对照组	42	7(16.7)	3(7.1)	7(16.7)	2(4.8)	19(45.2)

有统计学意义。

2 结果

观察组肠道清洁满意度92.3%，对照组肠道清洁满意度为92.9%，差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)，与中华医学会消化内镜组^[5]数据接近，两组病例均无IV级情况发生，可能与我们的患者检查前饮食控制严格及病例数较少有关，但是我们镜下发现观察组肠腔内气泡明显少于对照组，观察效果较佳；观察组在恶心(7.7%)、呕吐(2.6%)、腹胀(7.7%)方面的不良反应明显少于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。分析肠道准备失败的原因，观察组中2例均因为未遵医嘱，检查前1 d进食固体食物，并且其中1例呕吐药物导致检查失败，对照组中3例均为大量饮水，恶心、呕吐剧烈导致检查失败。

3 结论

目前临床上常用的肠道清洁剂各具特点，尚不能完全满足选择标准，需要选择适合的人群，并予以针对性的指导^[5]。PEG是目前推荐最多、应用最广的肠道清洁药物，但其价格较贵并且有约5%-15%的患者不能耐受大剂量口服溶液而不能完成肠道准备，其主要缺点为：产生水钠潴留的不良反应，可增加循环负荷，对高龄及有心肾疾病者不适用；极易受到肠内细菌的影响产生气泡，大量的气泡会导致光线的反射和折射，干扰病灶的观察，导致误诊和漏诊；肠道清洁方法较为复杂，需要对患者进行详细的指导并进行监督检查，才能使患者顺利进行肠道准备。

复方大承气汤方中厚朴、枳壳、炒莱菔

子理气消胀，大黄所含番泻甙在肠道细菌酶的作用下分解产生大黄酸蒽酮，可刺激大肠黏膜，使肠蠕动增加而泻下。另外还可抑制肠细胞膜上 Na^+ 、 K^+ -ATP酶，阻碍 Na^+ 转运，使肠内渗透压升高，保留大量水分，促进肠蠕动而泻下。芒硝含有硫酸钠，硫酸离子存留肠内成为高渗溶液，使肠内水分增加，引起机械刺激，促进肠蠕动，盐类对肠黏膜有显著化学刺激效果^[11-14]。口服复方大承气汤后，由于肠道气泡明显减少，不仅减轻了患者的痛苦，更有利于医师对肠黏膜的镜下观察。后续饮用PEG液，充分发挥了超导泻效用，又避免了汤药颜色导致的肠道观察差的问题，口服液体量较单纯口服PEG减少约800 mL，患者舒适度明显提高。

我们观察到住院患者结肠镜检查效果优于门诊患者，肠道准备失败率低，考虑与住院期间护理人员密切监测指导有关。通过护理指导，详细告知注意事项，服药后排便观察及指导腹部按摩，促进肠蠕动，减少肠道对水分的重吸收，促进粪水排出。对于可耐受患者，我们建议在内镜检查前1 d进食藕粉、米汤等无色无渣的纯流质饮食，以提高肠道准备的清洁度。

中西医结合最重要的原则^[15]是以解决临床问题为目标，以提高疗效为目，单独以一种医学方法不能提供更好的疗效，而另一种医学方法则能够弥补前者的不足，从而取得互补后的协同效果。使用复方大承气汤与PEG联合肠道准备，这种中西医结合的方法肠道清洁度优于单纯服用PEG，减少了口服液体量，明显提高了患者的耐受性，显著降低了医疗成本，并

应用要点

在临床工作中使用复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散方式进行肠道准备能显著降低医疗费用，提高患者口服药物的舒适性，适宜临床推广。

且可以在结直肠等腹部外科手术前进行肠道准备。

4 参考文献

- 1 时然然, 邱枫. 色素内镜及电子染色内镜在消化道肿瘤诊断中的应用. 新疆医科大学学报 2013; 36: 394-398
- 2 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 3 Belsey J, Crosta C, Epstein O, Fischbach W, Layer P, Parente F, Halphen M. Meta-analysis: the relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 222-237 [PMID: 22112043 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04927.x]
- 4 Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut* 2012; 61: 1525-1532 [PMID: 22842619 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300861]
- 5 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 541-549
- 6 姚美丽, 边志艳, 贺茹. 不同时间口服硫酸镁行肠道准备在肠息肉治疗中的效果. 中国现代医药杂志 2014; 14: 111-112
- 7 陈慧芳, 刘志军, 刘微, 艾梅芳. 3种药物行肠道准备的效果和安全性比较. 江西医药 2012; 47: 974-976
- 8 王剑鸿. 复方聚乙二醇电解质散联合番泻叶应用于结肠镜检查前肠道准备237例. 中国基层医药 2013; 20: 1075-1076
- 9 吴咸中. 中西医结合急腹症方药诠释. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 360-362
- 10 徐富星, 项平. 下消化道内镜学. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 96
- 11 关波, 秦明, 张明鑫, 刘震雄, 张超, 王景杰. 大承气汤促胃肠动力的研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 453-455
- 12 吴彬, 郑磊. 大承气汤保留灌肠联合针刺治疗对腹部手术后胃肠功能恢复的影响. 河北中医 2014; 36: 842-844
- 13 周余人. 复方大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散在结肠镜检查中的作用研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 870-872
- 14 陈泽云. 加味大承气汤联合西医治疗胰腺炎疗效观察. 湖北中医药大学学报 2014; 16: 21-23
- 15 刘沈林. 中西医结合的原则与路径. 南京中医药大学学报 2014; 30: 1-3

□ 同行评价
选题新颖, 思路清晰, 表达准确, 具有较高的临床指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



消化系炎性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征

项一宁, 许良璧

背景资料

炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)是间叶组织来源的罕见良性肿瘤。其在临床表现、内镜和病理特征与发生在消化系黏膜或黏膜下的肿瘤(如胃肠道间质瘤等)或非肿瘤性疾病(胃肠道胰腺异位)相似, 有时很难鉴别, 因此全面的认识该疾病, 诊断及鉴别诊断在临床工作中非常重要。本文收集16例IFP对其从临床、内镜及病理方面认识该疾病的特征及规律。

项一宁, 贵阳医学院病理学教研室 贵州省贵阳市 550004
 许良璧, 贵阳医学院附属医院消化内镜中心 贵州省贵阳市 550004

项一宁, 副教授, 主要从事消化系统疾病的病理研究。

作者贡献分布: 课题设计由项一宁设计; 研究过程由项一宁与许良璧完成; 研究所用的试剂及数据分析由项一宁完成; 论文写作由项一宁与许良璧完成。

通讯作者: 项一宁, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京路4号, 贵阳医学院病理学教研室. xyn8990@aliyun.com
 电话: 0851-86752735

收稿日期: 2014-12-07 修回日期: 2015-01-25

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system

Yi-Ning Xiang, Liang-Bi Xu

Yi-Ning Xiang, Department of Pathology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Liang-Bi Xu, Digestive and Endoscopy Center, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Yi-Ning Xiang, Associate Professor, Department of Pathology, Guiyang Medical College, 4 Beijing Road, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. xyn8990@aliyun.com

Received: 2014-12-07 Revised: 2015-01-25

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical, endoscopic and pathologic features, as well as differential diagnosis of gastrointestinal inflammatory fibroid polyps (IFPs).

METHODS: The clinical data for 16 cases of IFPs were analyzed. The findings of endoscopy,

endoscopic ultrasound, and histopathology were reviewed. Immunohistochemistry studies for Vimentin, CD34, CD117, discovered on GIST-1 (DOG-1), smooth muscle actin (SMA), S-100, and Desmin and cytokeratin (CK) were performed.

RESULTS: IFPs were mainly found in adults aged 40-60 years (56.25%), slightly more frequently in women. IFPs occurred mainly in the stomach (56.25%), small bowel (25%), and colon (18.75%), with the antrum being the most common place. The tumor might present as a polyp, submucosal mass or neoplasm-like mass. Endoscopic ultrasound showed hypoechoic lesions in the third or the second sonographic layer of the gastric wall but without involving the fourth layer, and the margin was poorly circumscribed. Histopathology showed that the tumor was mainly located in the submucosa and could invade the mucosa, but not the muscle layer. Microscopically, the main tumor components were fibroblast-like spindle cells, vascular and polymorphic inflammatory cells, usually dominant by eosinophils. The specific pathologic findings included eosinophils and concentric fibroblast-like spindle cells with an 'onion-skin'-like appearance around vessels. Immunohistochemical staining of the spindle cells of IFPs showed 100% positivity for vimentin and 87.5% positivity for CD34. Treatments for IFPs included surgery and endoscopic submucosal dissection (ESD) or endoscopic mucosal resection (EMR).

CONCLUSION: There are similar patterns for patient age and tumor location in IFPs.

同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

Endoscopy and endoscopic ultrasound can provide specific findings. The histopathological and immunohistochemical characteristics are useful for accurately diagnosing IFPs and differential diagnosis of the tumors occurring in the submucosa.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory fibroid polyps; Tumor; Endoscopy; Endoscopic ultrasound; Histopathology; Immunohistochemistry

Xiang YN, Xu LB. Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1514-1520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1514>

摘要

目的: 探讨消化系炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)的临床、内镜及病理的特征及鉴别诊断。

方法: 收集16例消化系的IFP进行临床、内镜、超声内镜、病理组织学形态观察。采用免疫组织化学方法检测肿瘤表达Vimentin、CD34、CD117、DOG-1(discovered on GIST-1)、肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、S-100、Desmin及细胞角蛋白(cytokeratin, CK)的情况。

结果: 消化系的IFP主要发生在40-60岁成年人(56.25%), 女性略占优势。发生的部位依次为胃(56.25%)、小肠(25.0%)和结肠(18.75%), 胃窦是最常见的发病部位。内镜下主要表现为息肉、黏膜下隆起及新生物样隆起。超声内镜下表现为第三层或第二层的低回声, 但未见进入第四层。与周围组织界限欠清。病理组织学表现为IFP的病变主体在黏膜下层, 可以侵及黏膜层, 但不会侵入肌层。IFP主要有3种成分组成: 纤维母细胞样梭形细胞、小血管及嗜酸性粒细胞。特征性的病理表现为: 恒定出现的嗜酸性粒细胞及纤维母细胞样梭形细胞围绕血管呈洋葱皮样或同心圆状排列。免疫组织化学: Vimentin及CD34的表达率分别为100%及87.5%。治疗方法为外科手术治疗和内镜黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)/内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)。

结论: 消化系的IFP发生年龄、部位有一定的规律。内镜和超声内镜下的表现有一定特征。特征性的病理组织学和免疫组织化学表现能明确诊断IFP, 并且能帮助鉴别诊断发生在黏膜下层的肿瘤。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎性纤维性息肉; 肿瘤; 内镜; 超声内镜; 组织病理学; 免疫组织化学

核心提示: 消化系的炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)发生年龄、部位有一定的规律。内镜和超声内镜下的表现有一定特征。特征性的病理组织学和免疫组织化学表现能明确诊断IFP, 并且能帮助鉴别诊断发生在黏膜下层的肿瘤。

项一宁, 许良璧. 消化系炎性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1514-1520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1514.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1514>

0 引言

炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)是一种罕见良性间叶组织来源肿瘤^[1], 可以发生在消化系任何部位。其临床表现、内镜和病理特征均与发生在消化系黏膜下的肿瘤或非肿瘤性疾病相似。因此在临床及内镜的诊断有一定困难。我们收集16例IFP病例进行观察研究, 探讨其临床特点、内镜表现、超声内镜、病理特征, 免疫组织化学表型及鉴别诊断要点。

1 材料和方法

1.1 材料 病例收集: 收集贵阳医学院附属医院病理科2007-01/2013-12诊断为IFP病例16例。复习所有病理切片、免疫组织化学及临床资料。所有病理切片均重新复查并诊断。临床资料: 收集原始病历, 记录患者年龄、性别、临床症状、实验室检查及治疗方式。所用免疫组织化学试剂均购自上海基因科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 内镜及大体表现: 16例病例中共有12例患者接受胃肠镜检查(胃镜9例, 结肠镜3例); 其中4例接受超声内镜检查。其余4例病例为手术切除的病理大体观察。记录每例IFP的生长部位,

■研究前沿

本文研究热点及重点为IFP在临床表现中的规律(性别、年龄及肿瘤发生部位), 内镜及超声内镜下的表现, 病理组织学及免疫组织化学特征。

■ 相关报道

(1)IFP发生的性别和年龄有一定的规律。肿瘤最常见的部位为胃, 尤其在胃窦发生息肉样肿物时, 要想到有IFP的可能; (2)内镜与超声内镜的具有一定特征; (3)肿瘤在病理表现中有特征性的表现: 组织学及免疫组织化学。

表 1 炎性纤维性息肉的临床病理资料

病例	性别	年龄(岁)	部位	息肉大小(mm)	内镜/大体	病理组织学层次	病理组织学分期	治疗
1	女	21	空肠	20×20×20	隆起型 ¹	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
2	女	61	回肠末段	60×40×20	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
3	女	36	升结肠	70×40×20	隆起型 ¹	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
4	女	54	胃窦	6×6×5	山田1型	黏膜下层	结节期	EMR
5	男	51	胃窦	40×30×20	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
6	男	46	胃窦	12×8×3	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	ESD
7	女	64	胃窦	50×48×30	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
8	女	37	回肠	30×30×15	隆起型 ¹	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
9	女	54	胃窦	7×6×5	山田2型	黏膜下层	纤维血管期	EMR
10	男	74	升结肠	45×30×20	山田4型	黏膜层及黏膜下层	硬化期	EMR
11	女	68	胃窦	10×7×5	山田2型	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	ESD
12	男	50	胃窦	8×6×5	黏膜下隆起	黏膜下层	纤维血管期	ESD
13	女	69	回肠末段	15×15×14	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	EMR
14	男	35	回盲部	25×20×20	隆起型 ¹	黏膜层及黏膜下层	硬化期	外科手术
15	男	35	胃窦	12×10×7	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	结节期	ESD
16	女	76	胃窦	6×4×3	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	结节期	ESD

¹病例1、3、8、14为病理大体观察。ESD: 内镜黏膜下剥离术; EMR: 内镜黏膜切除术。

大小、形状、以及超声内镜下的特征。

1.2.2 病理组织学观察: 息肉生长的位置、层次, 病理组织学特点及病理分期。

1.2.3 免疫组织化学检测: 免疫组织化学采用EnVision二步法, 一抗为Vimentin、CD34、CD117、DOG-1(discovered on GIST-1)、肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、S-100、Desmin及细胞角蛋白(cytokeratin, CK)。

2 结果

2.1 临床表现 收集的16例病例中男性6例, 女性10例, 男: 女为1: 1.6, 女性患者略占优势。年龄21-76岁, 30岁以下1例, 30-40岁4例, 40-60岁9例(56.25%), 70岁以上2例。中位年龄53岁。病程从20 d-4年不等。患者的临床症状与息肉发生的部位与大小相关: 疼痛主要为上腹部疼痛, 仅有2例例外, 1例为中下腹疼痛(息肉的部位为回肠末段), 1例无症状(息肉部位在胃窦, 并且直径为6 mm)。4例因肠梗阻或肠套叠就诊, 分别发生在右半结肠2例及小肠2例。外周血中嗜酸性粒细胞仅有1例升高(病例6), 其余患者外周血中的嗜酸性粒细胞均正常。所有的病例均为单发的病变, 没有多发的病变(表1)。

2.2 IFP的部位及大小 IFP发生在胃9例(56.25%); 小肠4例(25%); 大肠3例(18.75%)。并且胃全发生在胃窦(9/9); 小肠的IFP回肠末段占优势

(2/4); 大肠全部发生在右半结肠(3/3); 而未见发生在食管的病例。息肉的最大直径6-70 mm, 平均直径26 mm。

2.3 内镜及大体表现 12例IFP在内镜下表现为突向管腔内的隆起, 其中4例呈息肉样隆起(采用山田分类法)(图1A); 5例呈黏膜下隆起(图1B); 3例呈新生物样隆起(图1C)。其余4例病例(病例1、3、8及14)发生在小肠或结肠, 以急性肠梗阻的症状就诊, 并进行急诊手术, 因此没有内镜资料的病理大体均表现为隆起型肿块突向肠腔。除病例10外, 直径<20 mm的IFP表现为息肉或黏膜下隆起; 而直径≥20 mm的IFP表现为新生物隆起或隆起型肿块。在12例病例中, 有4例发生在胃的病例进行超声内镜检查(病例6, 12, 15和16), 其表现为来源于第三层(图2A)或第二层的低回声(图2B), 内部回声均匀, 边界欠清。

2.4 光镜特征 肿瘤主体位于黏膜下层, 使患者的黏膜下层明显增厚。并向上破坏黏膜肌层, 侵入黏膜层, 但未侵入肌层。本组病例中16例病变主体均在黏膜下层(100%), 13例侵入黏膜层基底(81.25%)。息肉主要由3种成分组成: (1)过度增生的纤维母细胞样梭形细胞, 伴或不伴水肿及黏液变性; (2)小血管增生, 厚壁和薄壁血管均可见, 血管周围有特征性的病理表现: 血管周围纤维母细胞样梭形细胞增生呈洋葱

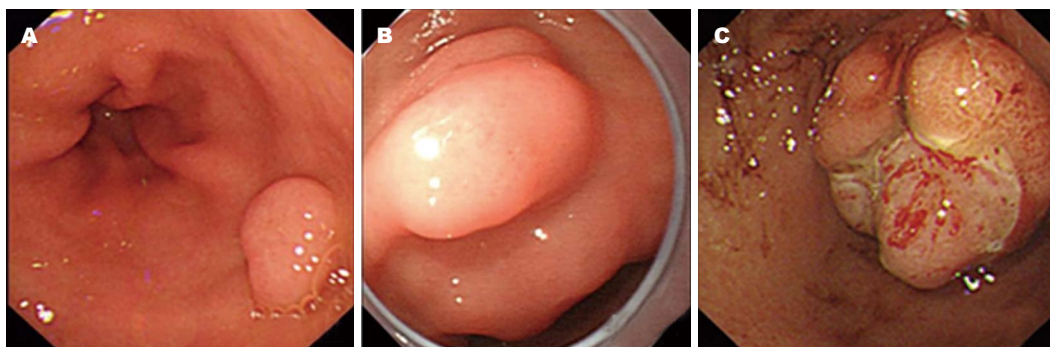


图 1 炎性纤维性息肉内镜图. A: 胃窦大弯侧偏后壁山田2型息肉; B: 胃窦小弯侧黏膜下隆起; C: 胃窦新生物样隆起.

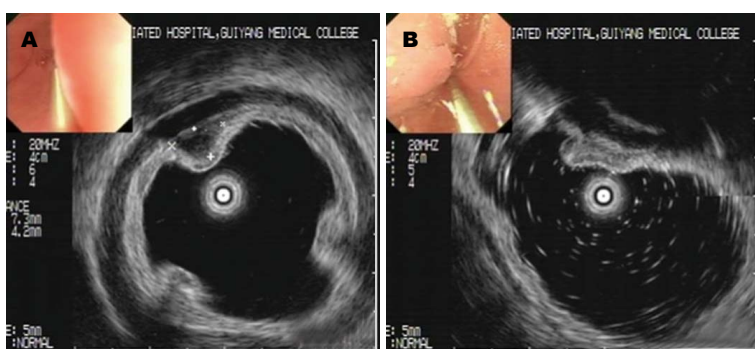


图 2 炎性纤维性息肉超声内镜图. A: 第三层低回声隆起, 边界不清; B: 第二层的低回声隆起, 边界不清.

创新点

IFP为消化系比较少见的肿瘤, 以往在国内的IFP文献为个案报道, 没有对IFP从临床、内镜、超声内镜及病理有全面的研究及认识. 本文从以上几个方面全面研究IFP, 找出该疾病的一定规律及特征.

皮或同心圆状排列(图3A); (3)伴有大量的炎症细胞浸润: 淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞. 特征性嗜酸性粒细胞在IFP中恒定出现(图3B), 只是在不同的病程或病理分期中含量多少不同. 其中2例伴有淋巴组织增生伴淋巴滤泡形成(病例5和6). 并且嗜酸性粒细胞仅出现在肿瘤中, 肌层及浆膜层均未见嗜酸性粒细胞浸润. 病变发展经过3个阶段^[2], 分别为: 结节期、纤维血管期及硬化期. (1)结节期主要由疏松水肿、黏液变性的纤维母细胞样梭形细胞组成, 伴少量的薄壁血管及嗜酸性粒细胞增生. 结节期的嗜酸性粒细胞比纤维血管期和硬化期均少. 结节期的IFP, 薄壁血管为主; (2)纤维血管期是纤维母细胞样梭形细胞增生, 并在血管周围形成同心圆状排列及大量的嗜酸性粒细胞浸润. 同心圆状排列的血管在纤维血管期最明显. 此期薄壁及厚壁血管均可见; (3)硬化期是胶原纤维增生伴或不伴玻璃样变性, 主要由薄壁及厚壁血管均可见, 但厚壁血管增多. 部分血管周围可见纤维母细胞样梭形细胞呈同心圆状排列, 仍可见大量的嗜酸性粒细胞浸润. 本组病例中结节期3例(18.75%), 息肉平均最大直径0.67 cm. 纤维血管期11例(68.75%), 平均

最大直径2.92 cm. 硬化期2例(12.5%), 平均最大直径3.5 cm.

2.5 治疗 6例患者接受外科手术治疗, 10例患者内镜下进行于内镜黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)术.

2.6 免疫组织化学 Vimentin阳性率: 100.0%(16/16), 阳性的病例呈弥漫强阳性, CD34阳性率: 87.5%(14/16), 阳性的病例呈弥漫强阳性(图3C); 病例1和病例7 CD34阴性表达. CD117阳性率: 0.0%(0/16); DOG-1阳性率: 0.0%(0/16); SMA阳性率: 12.5%(1/16), 呈局灶灶阳性表达; S-100阳性率: 0.0%(0/16); Desmin阳性率: 0.0%(0/16); CK阳性率: 0.0%(0/16).

3 讨论

IFP是1949年Vanek^[3]首次报道, 被命名为黏膜下层肉芽肿伴嗜酸性粒细胞浸润. 由于其发病率低, 因此其在整个消化系中的发病率不太清楚, 但是有研究^[4]报道, IFP占胃息肉发病率的0.1%. 以前IFP被认为是一种良性、反应性、增生性、非肿瘤性病变. 但是《2010版WHO消化系统肿瘤分类》(WHO Classification of

应用要点

(1)消化系的IFP主要发生在40-60岁成年人, 女性略占优势。胃是最常见的发病部位; (2)内镜下主要表现为息肉、黏膜下隆起及新生物样隆起; (3)超声内镜下表现为第三层或第二层的低回声; (4)病理组织学表现为IFP主要有3种成分组成: 纤维母细胞样梭形细胞、小血管及嗜酸性粒细胞。特征性的病理表现为: 恒定出现的嗜酸性粒细胞及纤维母细胞样梭形细胞围绕血管呈洋葱皮样或同心圆状排列。免疫组织化学: Vimentin及CD34的表达率高。

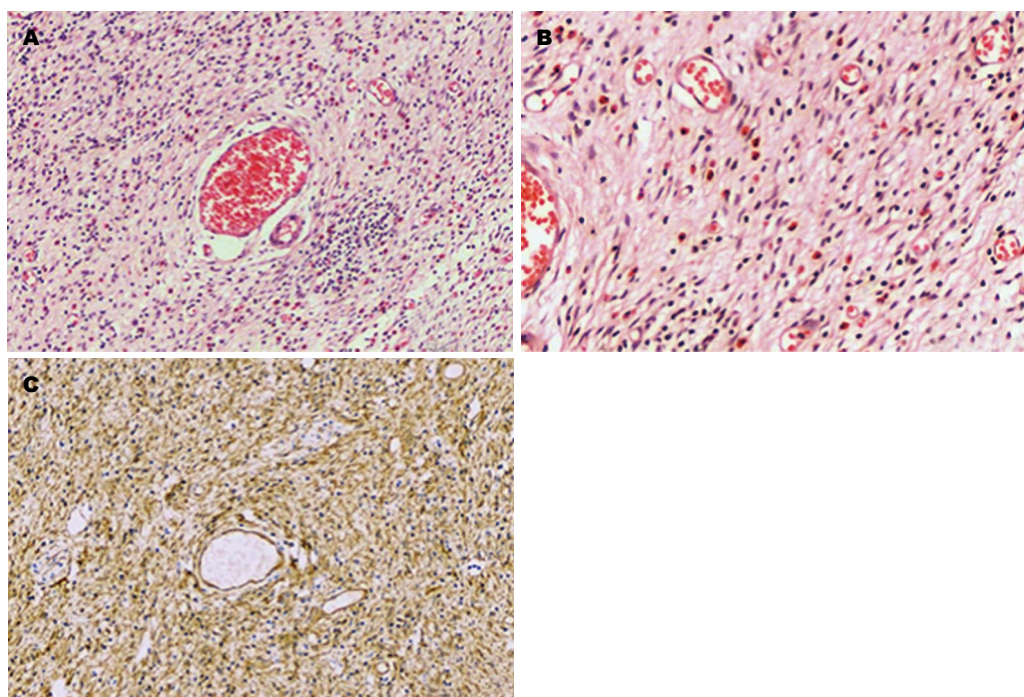


图 3 炎性纤维性息肉光镜及免疫组织化学图。A: 血管周围纤维母细胞样梭形细胞增生呈洋葱皮或同心圆状排列($\times 200$); B: 纤维母细胞样梭形细胞增生, 并大量的嗜酸性粒细胞浸润($\times 400$); C: 免疫组织化学染色显示, CD34弥漫强阳性($\times 200$)。

Tumours of the Digestive System in 2010)将其归入间叶源性良性肿瘤^[1]。文献[5]报道, IFP可以发生在整个消化系, 发病率依次是胃、小肠、结肠、胆囊、食道、十二指肠、阑尾和直肠。文献报道胃IFP的发病率可占到50%-70%, 本研究结果与文献[5]报道基本一致。但2013年Liu等^[6]的研究中(其研究样本为83例)发现胃占整个消化系的发病率仅31%, 而大肠的发病率可达31%。发病率差别如此之大, 是否与研究的样本量或人种有关? 而在胃的发病率中所有的文献和本研究均提示胃窦是最常见发病部位。而Stolte等^[7]的研究发现其可以发生胃的其他部位, 77.6%病例位于胃窦, 9.8%位于胃角, 1.4%位于幽门, 0.7%位于胃底, 0.7%位于贲门。IFP发病高峰年龄40-60岁。男女发病中, 文献及我们的研究均显示女性略占优^[2,6]。临床症状多种多样, 没有规律。如果发生在肠道, 常常因肠梗阻或肠套叠而急诊原因入院。

IFP的其组织来源尚不清, 但Navas-Palacios等^[8]通过免疫组织化学和超微结构的观察, 证实增生的梭形细胞来源于肌纤维母细胞, 其超微结构不同于schwann细胞和血管内皮细胞, 并且免疫组织化学发现其不表达VIII

因子。随着分子生物学应用IFP研究, 越来越多的研究^[9,10]发现, IFP有血小板源性生长因子受体 α (α -platelet-derived growth factor receptor, α -PDGFR)外显子12, 18的基因突变。并有散发性家族性报道^[11]和复发的病例报道^[12]。因此认为IFP是一种克隆性的增生, 而非反应性增生。越来越多的学者认为其本质为肿瘤, 因此2010版《WHO消化系统肿瘤分类》将其归入消化系的间叶源性的良性肿瘤^[1]。1996年Buciuto等^[13]报道胃的IFP伴有幽门螺旋杆菌的感染, 因此有人假设IFP幽门螺旋杆菌免疫反应的结果^[14]。但是此假设有不支持的方面: (1)IFP可以发生在整个消化系, 而且发生在消化系的不同部位的组织学图像相同, 消化系胃以外的其他部位幽门螺旋杆菌的感染情况较为罕见, 因此不会进一步有相应的免疫反应; (2)在IFP中恒定会出现大量的嗜酸性粒细胞浸润, 而当幽门螺旋杆菌感染时, 主要的炎症细胞是嗜中性粒细胞和浆细胞, 而不是嗜酸性粒细胞, 因此在病理学上也不支持此假设。

内镜下观察和手术切除标本的病理大体观察, IFP表现多种多样, 内镜下表现为: 息肉, 黏膜下隆起, 新生物样隆起; 及病理大体: 隆起型肿块。肿瘤的眼肉特点与肿瘤的大小明显相

关: 直径<20 mm时, 表现为息肉及黏膜下层隆起; 直径≥20 mm时, 表现为新生物样隆起或隆起型肿块. 内镜下准确判断隆起的性质是很困难的. 当内镜下表现为息肉时, 可以直接进行内镜下高频电切除术, 通过病理明确诊断. 如果表现为黏膜下隆起及新生物隆起时, 需要和很多发生在黏膜下隆起的病变及恶性肿瘤相鉴别: 神经内分泌肿瘤, 胃肠道间质瘤和异位胰腺等疾病. 超声内镜表现可能有一定的帮助. 胃的IFP在超声内镜下主要表现来源于第三层或第二层的低回声病变, 并未见其侵入第四层, 尤其是病变位于胃窦时更要考虑IFP可能, 这与文献报道基本是一致的^[15]. 超声内镜下的表现与病理上观察的结果是相一致, 我们在病理上观察到IFP的病变位于黏膜下层和黏膜层, 并且所有病例的主体病变均位于黏膜下层, 部分病例破坏黏膜肌层长入黏膜层. 因此尽管在超声内镜下及病理组织学中IFP的生长方式均可能为浸润性生长方式, 尤其在病理组织学中观察到黏膜肌层被破坏, 但是其生物学行为仍然是良性肿瘤. 超声内镜下病变表现为低回声, 边界欠清楚. 与病理上的组织学图像相吻合, 组织学上增生纤维母细胞样梭形细胞、血管和炎症细胞, 组织相对比较密集, 因此超声内镜下表现为低回声. 但是仍然很难和胃肠道的一些肿瘤和非肿瘤性疾病难以鉴别: 神经内分泌癌、胃肠道间质瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤和胰腺异位等. 并且由于IFP生长的位置比较深, 因此内镜下黏膜活检对疾病的诊断帮助不大. 我们12例做了内镜检查的病例在术前黏膜活检结果均诊断为黏膜慢性炎症. 有文献报道仅有10%发生在胃的病例在术前活检得到正确的诊断^[6]. 因此EMR/ESD术和外科手术后的标本的病理诊断对于IFP的准确诊断至关重要.

IFP在病理组织学中主要由3种成分组成, 纤维母细胞样的梭形细胞, 血管及嗜酸性粒细胞. 特征性的病理变化为: (1)恒定的嗜酸性粒细胞的出现, 仅仅是在不同的病例分期中, 数量多少不同, 但是一定出现; (2)在血管周围纤维母细胞样的梭形细胞围绕血管呈同心圆状或洋葱皮样改变. 病理分期中表现为3种模式: 结节期、纤维血管期和硬化期^[2]. 当病变处于纤维血管期时, 有明显的IFP的特征性病理改变, 因此病理诊断并不困难, 但是

在结节期和硬化期时, 尤其是结节期时, 主要表现为纤维母细胞样梭形细胞增生并伴明显的黏液变性和水肿, 嗜酸性粒细胞相对少(与纤维血管期和硬化期比较), 并且血管周围没有明显洋葱皮样改变. 有的病例诊断可能有困难. 病理上主要鉴别的是间叶组织来源的肿瘤: 胃肠道间质瘤, 神经鞘瘤、丛状纤维黏液瘤、平滑肌瘤和炎性及纤维母细胞瘤. 这时免疫组织化学染色对于诊断与鉴别诊断有很大的帮助^[16-18]. 文献报道100%病例表达Vimentin, 82%-100%病例表达CD34, 不同程度的灶性表达SMA, 但是不表达CD117、CD10、DOG-1、Desmin、S-100、VIII因子及间变型淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK). 我们的研究结果与文献相一致. 因此在病理诊断IFP时, HE染色与免疫组织化学染色同时进行, 对于准确诊断IFP, 有助于鉴别诊断其他肿瘤.

IFP的治疗方式为两种: 内镜下的微创手术(ESD或EMR)和外科手术切除. 现代医学发展, 对于病变<20 mm发生在胃及大肠的IFP用ESD或EMR术切除, 可能是最好的治疗方法.

4 参考文献

- 1 周晓军, 樊祥山. 解读2010年消化系统肿瘤WHO分类(I). 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 341-346
- 2 Kim YI, Kim WH. Inflammatory fibroid polyps of gastrointestinal tract. Evolution of histologic patterns. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 721-727 [PMID: 3369362]
- 3 Vanek J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol* 1949; 25: 397-411 [PMID: 18127133]
- 4 Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1524-1532 [PMID: 19491866 DOI: 10.1038/ajg.2009.139]
- 5 Wysocki AP, Taylor G, Windsor JA. Inflammatory fibroid polyps of the duodenum: a review of the literature. *Dig Surg* 2007; 24: 162-168 [PMID: 17476106 DOI: 10.1159/000102099]
- 6 Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, Singhi AD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 586-592 [PMID: 23426127]
- 7 Stolte M, Finkenzeller G. Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Endoscopy* 1990; 22: 203-207 [PMID: 2242737 DOI: 10.1055/s-2007-1012848]
- 8 Navas-Palacios JJ, Colina-Ruizdelgado F, Sanchez-Larrea MD, Cortes-Cansino J. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. *An*

■名词解释

免疫组织化学: 又称为免疫细胞化学, 是指带显色剂标记的特异性抗体在组织细胞原位通过抗原抗体反应和组织化学的呈色反应, 对相应抗原进行定性、定位、定量测定的一项新技术.

□ 同行评价

本文对IFP的研究比较全面, 便于读者对IFP全面的认识和了解.

- 9 Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, Büttner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol* 2008; 216: 176-182 [PMID: 18686281]
- 10 Calabuig-Fariñas S, López-Guerrero JA, Ribera MJ, Navarro S, Ramos D, Pellín A, Llombart-Bosch A. Inflammatory fibroid polyp of the small bowel with a mutation in exon 12 of PDGFR alpha. *Virchows Arch* 2009; 454: 327-331 [PMID: 19189127]
- 11 Anthony PP, Morris DS, Vowles KD. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in three generations of a Devon family: a new syndrome. *Gut* 1984; 25: 854-862 [PMID: 6745724 DOI: 10.1136/gut.25.8.854]
- 12 Zinkiewicz K, Zgodzinski W, Dabrowski A, Szumilo J, Cwik G, Wallner G. Recurrent inflammatory fibroid polyp of cardia: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 767-768 [PMID: 14991958]
- 13 Buciuto R, Kullman E, Boeryd B, Borch K. Helicobacter pylori gastritis associated with a gastric inflammatory fibroid tumour and immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 1983; 51: 1682-1690 [PMID: 6403217 DOI: 10.1002/1097-0142(19830501)51:9<1682::AID-CNCR2820510921>3.0.CO;2-P]
- 14 Shalom A, Wasserman I, Segal M, Orda R. Inflammatory fibroid polyp and Helicobacter pylori. Aetiology or coincidence? *Eur J Surg* 2000; 166: 54-57 [PMID: 10688218 DOI: 10.1080/110241500750009717]
- 15 Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Gastric inflammatory fibroid polyps: endoscopic ultrasonographic analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 53-57 [PMID: 9260706 DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70210-4]
- 16 Kuestermann SA, Saleeb SF, Teplick SK. General case of the day. Jejunal intussusception caused by an inflammatory fibroid polyp (IFP). *Radiographics* 1999; 19: 539-541 [PMID: 10194795 DOI: 10.1148/radiographics.19.2.g99mr19539]
- 17 Wille P, Borchard F. Fibroid polyps of intestinal tract are inflammatory-reactive proliferations of CD34-positive perivascular cells. *Histopathology* 1998; 32: 498-502 [PMID: 9675587 DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00433.x]
- 18 Makhoulouf HR, Sobin LH. Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum Pathol* 2002; 33: 307-315 [PMID: 11979371 DOI: 10.1053/hupa.2002.32213]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例

魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣

魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣, 新乡市中心医院肛肠科 河南省新乡市 453000
魏巍, 主治医师, 主要从事结直肠功能性疾病的诊断与治疗研究。

作者贡献分布: 此课题由魏巍与李荣先设计; 研究过程及数据分析由魏巍、彭昕及吕九娣操作完成; 本论文写作由魏巍完成。

通讯作者: 魏巍, 主治医师, 453000, 河南省新乡市金穗大道56号, 新乡市中心医院肛肠科。weew120@126.com

电话: 0373-2041093

收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Transanal vs transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xin Peng, Jiu-Di Lv

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xin Peng, Jiu-Di Lv, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, He'nan Province, China

Correspondence to: Wei Wei, Attending Physician, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, 56 Jinsui Avenue, Xinxiang 453000, He'nan Province, China. weew120@126.com

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To compare the results of transanal vs transvaginal repair of symptomatic rectocele and to determine the long-term clinical outcomes according to the change in the depth of the rectocele after the procedure.

METHODS: This study included 50 women suffering from rectocele. They were randomized into two groups: 25 women (group A) receiving a transanal repair and 25 (group B) receiving a

transvaginal repair. The relevant postoperative indexes were compared for the two groups.

RESULTS: At 12 mo after surgery, 17 women in each group (group A/B, 77%/74%) reported improvement of their symptoms. However, only 11 and 13 women of groups A and B (group A/B, 55%/59%), respectively, maintained their improvement during the median follow-up of 50 mo. Better results were reported in patients with a greater change in the depth of their rectocele (≥ 4 cm) after the procedure ($P = 0.001$).

CONCLUSION: In both procedures, clinical outcomes might become progressively worse as the length of the follow-up is increased. A preoperative larger rectocele might have a better postoperative outcome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectocele; Levator ani; Transanal; Transvaginal

Wei W, Li RX, Peng X, Lv JD. Transanal vs transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1521-1525
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1521.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1521>

摘要

目的: 通过比较经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床疗效, 根据术后直肠前突深度的变化, 确定其长期临床效果。

方法: 将50例直肠前突女性患者随机分为A、B两组, A组25例采用经肛门修补术, B组

背景资料

直肠前突是中老年妇女的常见病、多发病之一, 在女性盆底功能性疾病中占20%-80%。其主要症状为排便不净感、排便困难、肛门坠胀, 有的患者需要灌肠甚至手法帮助排便。目前认为其与老年性痴呆、结直肠癌、乳腺疾病、心源性猝死等多种疾病的发生相关, 严重影响患者的生活质量。

同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

研究背景

直肠前突属于出口梗阻型便秘的一种类型。在临床实践中,有时直肠前突解剖上的异常与其症状之间不具有相关性。因此,对直肠前突患者术前的全面评估,手术适应症的严格把握,不断提高手术技巧以及改良手术方式,以期寻找到一个更适合单纯性直肠前突的手术方式成为医师们关注的重点。

25例采用经阴道修补术。对两组患者术后相关指标进行观察,并进行统计学分析。

结果: 术后12 mo, 两组中各有17例患者(A组/B组: 77%/74%)症状改善。中位随访50 mo, 两组中各有11例和13例患者(A组/B组: 55%/59%)症状改善。患者术后直肠前突深度变化越大(≥ 4 cm), 长期疗效越好($P = 0.001$)。

结论: 在这两种手术方式中, 随着随访时间延长, 临床疗效逐渐下降。而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠前突; 肛提肌; 经肛门; 经阴道

核心提示: 本次回顾性研究通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术两种手术方式的临床疗效, 结果显示在这两种手术方式中, 随着随访时间延长, 临床疗效逐渐下降。而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好。

魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣. 经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1521-1525
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1521.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1521>

0 引言

直肠前突是由于直肠前壁异常膨出导致阴道后壁突入阴道, 所以也称为阴道后壁膨出^[1]。直肠前突是中老年妇女的常见病、多发病之一, 在女性盆底功能性疾病中占20%-80%^[2]。他往往伴随一系列症状, 例如排便不净感、排便困难、肛门坠胀, 有的患者需要灌肠甚至手法帮助排便。目前该病多采取外科手术治疗, 且手术方式有很多种。在本次回顾性研究中, 我们通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床结果, 根据术后直肠前突深度的变化来评估长期的手术疗效。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究通过了新乡市中心医院伦理委员会的伦理审批, 所有参加入组的患者均为自愿并签署知情同意书。选取2008-05/2011-02在新乡市中心医院肛肠科住院治疗的50例直肠前突女性患者, 病史

0.5-15.0年。应用随机数字表将50例样本分为A组和B组。A组25例, 中位年龄50岁(30-69岁), 接受经肛门直肠前突修补术; B组25例, 中位年龄50岁(26-71岁), 接受经阴道直肠前突修补术。手术指征: (1)临床症状表现为排便不净感、排便困难、肛门坠胀或需要灌肠甚至手法帮助排便; (2)直肠排粪造影检查示直肠前突深度 ≥ 4 cm; (3)经过至少半年包括生物反馈治疗、饮食疗法及使用泻剂在内的保守治疗, 效果欠佳。除外并存的直肠黏膜内套叠、耻骨直肠肌综合征、会阴下降等其他类型出口梗阻型便秘, 除外肠道动力障碍性疾病、结直肠肿瘤以及精神性或内分泌性等系统性疾病引起的便秘。两组样本在年龄、病程以及临床症状等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 手术: 两组患者均进行必要的全身和专科检查。术前备皮, 术晨温肥皂水灌肠。其中B组患者术前3 d甲硝唑冲洗阴道2次/d。两组均采用硬膜外麻醉。所有手术由同一个团队完成。A组采用经肛门修补术: 患者取折刀位, 臀部用宽胶布分开。肛门扩张器充分暴露直肠, 碘伏消毒肠腔。直肠前壁黏膜下层注射1:200000肾上腺素溶液。电刀于齿线上1 cm处做纵向切口, 长度跨越整个直肠前突纵轴, 深及黏膜下层。然后根据前突的宽度向两侧游离黏膜瓣, 必要时左手食指可插入阴道内, 将阴道后壁向直肠方向顶起, 以便于协助压迫止血及防止损伤阴道。用可吸收线将直肠前壁的肌层与两侧肛提肌间断缝合, 收紧缝线并打结。最后修剪黏膜瓣, 缝合关闭黏膜切口。B组采用经阴道修补术: 患者取膀胱截石位, 于接近阴道口处阴道后壁做横切口, 长约3-4 cm, 钝性分离阴道后壁黏膜。沿阴道后壁纵轴中间位置做一长约5-6 cm切口, 跨越整个直肠前突部分。向两侧钝性分离阴道黏膜, 暴露黏膜下肌肉组织。用可吸收线横行缝合两侧部分肛提肌并折叠以压向直肠前壁。修剪多余的阴道黏膜, 缝合关闭阴道内伤口。

1.2.2 评价指标: (1)疗效评价: 取术后12 mo及中位随访50 mo(36-69 mo)两个观察节点进行疗效观察, 观察指标包括患者自觉症状、直肠排粪造影检查以及肛门直肠压力测定检查。术后12 mo, 50例患者中有45例(A组/B组: 22/23)

相关报道

经肛门和经阴道直肠前突修补术因其操作简便、花费低廉及并发症少的特点在临床上被广泛采用。Hirst等研究发现此两种修补术在短期随访中约80%的患者效果满意, 但是随着随访时间的延长, 满意率减少到50%左右。且在临床实践中发现直肠前突患者大多合并有其他盆底功能异常性疾病。

表 1 两组一般临床资料比较 ($n = 25$)

临床资料	A组	B组	P 值
年龄(岁)	50(30-69)	50(26-71)	0.894
病程(年)	8.54 ± 6.46	7.48 ± 6.88	0.574
症状 n (%)			均 $P > 0.05$
排便不净	21(84.0)	21(84.0)	
排便费劲	19(76.0)	19(76.0)	
手法帮助排便	14(56.0)	12(48.0)	
使用泻剂	12(48.0)	13(52.0)	

A组: 经肛门修补术; B组: 经阴道修补术.

表 2 两组手术前后肛门直肠压力测定结果比较 (mean ± SD, mmHg)

分组	n	肛管静息压		肛管收缩压	
		术前	术后12 mo	术前	术后12 mo
A组	22	61.50 ± 21.98	55.79 ± 7.60	126.67 ± 31.10	126.52 ± 23.84
B组	23	56.22 ± 14.44	54.28 ± 7.58	126.63 ± 23.54	123.28 ± 20.41

A组: 经肛门修补术; B组: 经阴道修补术.

表 3 两组患者手术前后排粪造影结果比较 (mean ± SD, cm)

分组	n	术前深度	术后12 mo深度	平均深度变化
A组	22	5.36 ± 0.90	1.91 ± 0.20	4.15 ± 1.25
B组	23	5.83 ± 0.98	2.25 ± 0.46	3.42 ± 0.94 ^a
P 值		>0.05	0.040	<0.05

^a $P < 0.05$ vs A组.

进行了临床随访调查. 由一名护士在中位随访时间为50 mo时对42例患者(A组/B组: 20/22)进行电话随访调查. 调查结果根据患者症状改善的情况分为: 优秀、良好、一般、较差, 并以分值量化(0-10分). 优秀(7-10分)表明患者术后症状完全改善. 良好(4-6分)表明患者术后症状改善, 但偶尔会出现症状. 一般(1-3分)表明患者术后症状有一定改善, 但会经常反复. 较差(0分)表明患者术后症状非但没有改善反而进一步恶化. 将优秀和良好两个档次作为术后症状改善的指标加以评估; (2)术后其他相关指标: 手术时间; 住院时间; 术后并发症.

统计学处理 研究数据采用SPSS18.0统计学软件处理. 统计学分析计量资料以mean ± SD表示, 两组间比较采用 t 检验. 计数资料用率%表示, 率的比较采用 χ^2 检验. 检验水准 $\chi^2 =$

0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者手术前后肛门直肠压力测定检查结果比较 在两组中, 术前行肛门直肠压力测定检查, 肛管静息压和肛管收缩压在术后12 mo复查没有发生显著变化($P > 0.05$)(表2).

2.2 两组患者手术前后直肠排粪造影检查结果比较 两组患者术后直肠前突的深度较术前都显著减小, 并且A组比B组直肠前突深度减少的程度更大($P < 0.05$)(表3).

2.3 两组患者术后疗效比较 术后12 mo, 两组各有17例患者症状改善(A组/B组: 77%/74%). 中位随访50 mo(36-69 mo), 两组各有11例和13例患者症状改善(A组/B组: 55%/59%). 同时发现患者术后疗效与直肠前突深度的变化存在一

创新盘点

本文通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床疗效, 发现两种手术方式疗效相似且安全. 但随着时间的推移, 手术效果满意率在下降. 并且进一步发现术后直肠前突深度有较大变化的患者有更好的长期疗效. 由此得出的结果有一定的临床参考价值.

应用要点

本研究通过长期随访观察发现随着随访时间的延长, 患者手术效果满意率在下降, 而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好. 这为今后直肠前突患者术前全面评估, 筛选合适手术的患者及合适的手术方式提供了一个新的思路, 具有一定的临床指导意义.

■名词解释

直肠阴道隔: 直肠阴道隔是盆底最坚硬的筋膜板, 其上端起自直肠子宫陷凹的底部, 向下至远端融入会阴体。直肠阴道隔的前面与阴道后壁紧贴, 可视为阴道的一部分, 但可被钝性分离, 因而也可视为直肠阴道间隙的前界, 从而使直肠和阴道分别具有各自的功能。

表 4 术后疗效与直肠前突深度变化的关系 (mean ± SD, cm)

分组	n	术前深度	术后12 mo深度	平均深度变化
症状改善组	24	6.26 ± 1.93	2.10 ± 0.20	4.15 ± 0.75
症状未改善组	18	5.78 ± 0.93	2.32 ± 0.49	3.31 ± 0.90
P值				0.001

定的关系, 即术后患者直肠前突深度变化越大 (≥4 cm), 长期疗效越好 ($P = 0.001$) (表4)。

2.4 平均手术时间、住院时间及术后并发症
A组与B组平均手术时间相比为: 61.54 min ± 11.44 min vs 74.17 min ± 11.65 min ($P = 0.014$)。两组平均住院时间为5 d (3-8 d)。所有患者未出现术后并发症, 例如出血、伤口裂开、直肠阴道瘘等。但B组中有3例患者术后出现性交不快感。

3 讨论

目前直肠前突确切的发病机制还不清楚, 但他可能与阴道分娩或劳作中盆底筋膜撕裂或者会阴体上直肠阴道隔分离有关。同时他可能也与肛门痉挛患者的慢性牵拉有关。直肠内或者腹内压增大会进一步加重直肠前突的症状^[3,4]。发生直肠前突的高危人群包括有阴道分娩史的妇女、老年人、孕妇以及肥胖者。但是直肠前突有时也会发生在年轻妇女或者未生育的妇女身上^[5,6]。在我们的研究中, 有3例是未生育妇女并且年龄在30岁以下患者。

直肠前突属于出口梗阻型便秘的一种类型, 常常伴随排便不净、排便困难、肛门坠胀、手法帮助排便等一系列症状。在临床实践中, 有时直肠前突解剖上的异常与其症状之间不具有相关性, 因此对直肠前突手术指征的把握就显得十分重要^[7]。轻度的直肠前突早期往往采用保守治疗措施, 例如生物反馈治疗、饮食疗法以及泻剂的应用。如果保守治疗欠佳, 下一步将会采取手术治疗。直肠前突的手术方式有很多种, 包括经肛门、经阴道、经会阴以及经腹途径^[8,9]。经肛门和经阴道直肠前突修补术相对其他手术方式来说, 因其操作简便、花费低廉及并发症少的特点受到多数结直肠外科手术医师青睐。但其也有一些缺点: 比如经肛门直肠前突修补术为了充分暴露, 需要使用扩肛器, 这可能会导致肛门静息压和收缩压下降, 有肛门失禁的风

险^[10-12]。而在我们的研究中, 经肛门修补术术后12 mo, 肛门静息压和收缩压均正常。一些研究已经发现经阴道直肠前突修补术, 特别是采用阴道后缝合术的患者, 性交不快感作为术后症状出现在19%-41%的患者身上, 这可能是因为采用了提肌折叠术^[13,14]。在我们的研究中, 术后12 mo, 在接受经阴道直肠前突修补术的患者中, 性交不快感的发病率为18% (即术后仍有性生活的17例患者中有3例出现症状)。在术后中位随访50 mo, 未再发现性交不快感的病例。

我们查阅文献发现, 虽然介绍直肠前突手术方式及手术疗效的文献很多, 但通过收集临床资料分析术后临床疗效预期的文献并不多。Maher等^[15]的回顾性研究发现, 就复发而言, 阴道后位修补比经肛门修补有更好的效果。Hirst等^[16]研究发现经肛门与经阴道两种修补术在短期随访中约80%的患者效果满意, 但是随着随访时间的延长, 满意率减少到50%左右。在我们的研究中, 两种手术方式疗效相似且安全, 但随着时间的推移, 手术效果满意率在下降, 术后症状改善情况从术后12 mo的74%下降到术后中位随访50 mo的55%。我们分析出现这些情况可能是因为: (1) 从解剖学上看, 女性盆腔包括排泄、泌尿及生殖三大系统器官组织, 如果泌尿、生殖系统器官组织出现功能性疾病, 例如: 子宫脱垂、尿道脱垂等会对包括直肠前突在内的排泄系统功能性疾病产生影响; (2) 入组的女性患者大多数为绝经期妇女, 随着体内激素水平的变化, 盆底肌肉功能也在发生变化。而这些变化对直肠前突术后患者也产生一定的影响, 从而导致直肠前突症状的反复甚至恶化; (3) 直肠前突患者直肠壁的解剖缺陷是形成便秘的原因还是便秘导致的结果目前还不清楚; (4) 直肠前突常常伴有其他类型盆底功能异常疾病, 例如: 直肠黏膜内套叠、耻骨直肠肌综合征、会阴下降等, 而这些盆底功能

异常疾病会对直肠前突患者术后疗效产生影响。Mellgren等^[17]报道直肠前突的患者中60%都合并有耻骨直肠肌综合征。而在本研究中, 我们排除了合并有其他盆底功能异常疾病的直肠前突患者。同时我们在本研究中发现: 术后一年行直肠排粪造影检查显示直肠前突深度有较大变化的患者有更好的长期疗效。这个结果表明术后直肠前突深度变化越大(≥ 4 cm), 长期疗效越好($P = 0.001$)。

总之, 对于直肠前突患者术前我们要进行全面评估, 严格把握手术适应症, 不断提高手术技巧以及改良手术方式, 下一步我们要结合多中心的研究以期寻找到一个更适合单纯性直肠前突的手术方式。

4 参考文献

- 1 高春芳. 现代结直肠手术学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 254-256
- 2 Zbar AP, Lienemann A, Fritsch H, Beer-Gabel M, Pescatori M. Rectocele: pathogenesis and surgical management. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 369-384 [PMID: 12665990]
- 3 Hong L, Li HF, Sun J, Zhu JL, Ai GH, Li L, Zhang B, Chi FL, Tong XW. Clinical observation of a modified surgical method: posterior vaginal mesh suspension of female rectocele with intractable constipation. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 684-688 [PMID: 23084670 DOI: 10.1016/j.jmig.2012.06.004]
- 4 Beck DE, Allen NL. Rectocele. *Clin Colon Rectal Surg* 2010; 23: 90-98 [PMID: 21629626 DOI: 10.1055/s-0030-1254295]
- 5 Yamada T, Matsubara S. Rectocele, but not cystocele, may predict unsuccessful pessary fitting. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 441-442 [PMID: 21627431 DOI: 10.3109/01443615.2011.577253]
- 6 McNeven MS. Overview of pelvic floor disorders. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 195-205, Table of Contents [PMID: 20109643 DOI: 10.1016/j.suc.2009.10.003]
- 7 Hall GM, Shanmugan S, Nobel T, Paspulati R, Delaney CP, Reynolds HL, Stein SL, Champagne BJ. Symptomatic rectocele: what are the indications for repair? *Am J Surg* 2014; 207: 375-379; discussion 378-379 [PMID: 24444857 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.002]
- 8 石洋. 直肠前突外科治疗现状. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 8: 638-640
- 9 Lefevre R, Davila GW. Functional disorders: rectocele. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 129-137 [PMID: 20011409 DOI: 10.1055/s-2008-1075862]
- 10 Nieminen K, Hiltunen KM, Laitinen J, Oksala J, Heinonen PK. Transanal or vaginal approach to rectocele repair: a prospective, randomized pilot study. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1636-1642 [PMID: 15540292]
- 11 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmoti VT. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 135-142 [PMID: 22767001 DOI: 10.1007/s00383-012-3125-3]
- 12 Ngô C, Villet R, Salet-Lizée D, Gadonneix P. Rectocele repair--review and update. *J Med Liban* 2011; 59: 100-104 [PMID: 21834495 DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01323.x]
- 13 Kudish BI, Iglesia CB. Posterior wall prolapse and repair. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 59-71 [PMID: 20142644 DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181cd41e3]
- 14 Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, Freeman R, Barad D, Kipersztok S, Barnabei VM, Wassertheil-Smoller S. Increased incident hip fractures in postmenopausal women with moderate to severe pelvic organ prolapse. *Menopause* 2011; 18: 967-973 [PMID: 21738078 DOI: 10.1097/gme.0b013e31821b8484]
- 15 Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD004014 [PMID: 20393938 DOI: 10.1002/14651858.CD004014]
- 16 Hirst GR, Hughes RJ, Morgan AR, Carr ND, Patel B, Beynon J. The role of rectocele repair in targeted patients with obstructed defaecation. *Colorectal Dis* 2005; 7: 159-163 [PMID: 15720355]
- 17 Mellgren A, López A, Schultz I, Anzén B. Rectocele is associated with paradoxical anal sphincter reaction. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 13-16 [PMID: 9548094]

□ 同行评价
课题设计合理, 方法科学, 统计分析得当, 结论可信, 分组病例尚小, 但仍有一定临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效

王伟锋, 梁锦豪

背景资料

肛肠手术是治疗肛肠病的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态成为医师们关注的重点。

王伟锋, 梁锦豪, 嵊州市人民医院外三科 浙江省嵊州市 312400

王伟锋, 主治医师, 主要从事肛肠外科的研究。

作者贡献分布: 此文主要由王伟锋完成; 研究过程由王伟锋与梁锦豪操作完成; 数据分析由王伟锋与梁锦豪完成; 本论文写作由王伟锋完成。

通讯作者: 王伟锋, 主治医师, 312400, 浙江省嵊州市剡湖街道医院路208号, 嵊州市人民医院外三科. doctwangwf@163.com
电话: 0575-83032041

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-22

接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery

Wei-Feng Wang, Jin-Hao Liang

Wei-Feng Wang, Jin-Hao Liang, Department of General Surgery III, People's Hospital of Shengzhou City, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Feng Wang, Attending Physician, Department of General Surgery III, People's Hospital of Shengzhou City, 208 Yiyuan Road, Shanhu Street, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China. doctwangwf@163.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-22

Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery.

METHODS: One hundred and twenty patients who underwent anorectal surgery from January 2012 to February 2014 at Shengzhou People's Hospital were randomly divided into two groups to receive either chymotrypsin

treatment (treatment group) or conventional treatment (control group). The rate of wound healing, the average healing time and nutritional status were compared for the two groups.

RESULTS: In the treatment group, there were 36 (60.00%) cases of complete response (CR), 22 (36.67%) cases of partial response (PR), and 2 (3.33%) cases of non-responsiveness, and the total response rate was 96.67%. In the control group, there were 13 (21.67%) cases of CR, 28 (46.67%) cases of PR, and 19 (31.67%) cases of non-responsiveness, and the total response rate was 68.33%. The total response rate was significantly higher in the treatment group ($P < 0.05$). In the treatment group, the rates of wound healing at 1, 2 wk, and 1 mo were $22.37\% \pm 2.54\%$, $83.56\% \pm 5.78\%$, $95.72\% \pm 4.19\%$, respectively, and the average healing time was $16.27 \text{ d} \pm 3.24 \text{ d}$; the corresponding values in the control group were $13.96\% \pm 1.73\%$, $42.36\% \pm 4.91\%$, $61.55\% \pm 3.82\%$, and $22.56 \text{ d} \pm 2.73 \text{ d}$. The wound healing rates and average healing time differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). Preoperatively, total protein, hemoglobin, albumin and prealbumin were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$); however, the total protein, hemoglobin, prealbumin and albumin were significantly higher in the treatment group at 2 wk postoperatively.

CONCLUSION: Chymotrypsin can promote wound healing and improve nutritional status in patients after anorectal surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

Key Words: Chymotrypsin; Anorexic surgery; Wound healing; Nutritional status; Albumin

Wang WF, Liang JH. Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1526-1529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1526>

摘要

目的: 探讨糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效。

方法: 2012-01/2014-02在嵊州市人民医院外三科接受肛肠术的120例患者为研究对象, 随机分为两组, 分别进行糜蛋白酶治疗(治疗组)和常规治疗(对照组)。比较两组疗效、伤口愈合率、平均愈合时间及营养状态。

结果: 治疗组60例, 显效36例(60.00%), 有效22例(36.67%), 无效2例(3.33%), 总有效率为96.67%; 对照组60例, 显效13例(21.67%), 有效28例(46.67%), 无效19例(31.67%), 总有效率为68.33%。两组疗效比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率分别为22.37% \pm 2.54%、83.56% \pm 5.78%、95.72% \pm 4.19%, 平均愈合时间为16.27 d \pm 3.24 d; 对照组术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率分别为13.96% \pm 1.73%、42.36% \pm 4.91%、61.55% \pm 3.82%, 平均愈合时间为22.56 d \pm 2.73 d。两组伤口愈合率及平均愈合时间比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。术前1 d, 两组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白比较, 差异不具有统计学意义($P>0.05$)。术后2 wk, 治疗组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白均明显高于对照组, 且处于正常水平。

结论: 糜蛋白酶能够促进肛肠术后伤口愈合, 改善患者营养状态, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糜蛋白酶; 肛肠术; 伤口愈合; 营养状态; 白蛋白

核心提示: 临床中给予肛肠术后患者糜蛋白酶促进伤口愈合和改善营养状态的临床疗效是可行的, 术后也恢复比较快, 营养状态较好, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义。

王伟锋, 梁锦豪. 糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1526-1529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1526>

0 引言

肛肠病是一种常见的多发病, 包括痔疮、肛瘘、肛裂、肛窦炎、肛脓肿等, 患者多表现为恶心、呕吐、便秘、便血、肛门疼痛等^[1,2]。肛肠病受遗传因素、生理因素、排便习惯、饮食习惯等多方面因素影响, 可诱发贫血、皮肤湿疹、直肠病变^[3]。目前, 手术治疗仍是肛肠病的首选治疗方案, 但肛门解剖结构的特殊性导致其自然愈合缓慢, 严重影响患者日常生活和工作。本研究对肛肠术后患者进行糜蛋白酶湿敷, 已取得良好成效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-02在嵊州市人民医院外三科接受肛肠术的患者120例, 随机分为两组, 分别进行糜蛋白酶治疗(治疗组)和常规治疗(对照组)。治疗组60例, 男性47例, 女性13例, 年龄21-72岁, 平均39.1岁 \pm 2.7岁, 其中肛裂11例, 肛瘘17例, 混合痔32例; 对照组60例, 男性44例, 女性16例, 年龄22-75岁, 平均38.6岁 \pm 3.4岁, 其中肛裂13例, 肛瘘16例, 混合痔31例。两组患者的年龄、性别、疾病分类等一般资料的组间差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。糜蛋白酶, 上海第一生化药业公司生产, 国药准字H31022005, 规格4000单位。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组进行常规治疗, 包括定时换药、清理伤口、消炎、通便等, 治疗组在对照组的基础上使用糜蛋白酶湿敷, 1次/d。两组均持续治疗1 mo。

1.2.2 疗效评定与观察指标: 疗效评定标准^[4]。显效: 疼痛感明显减轻, 无渗血、出血, 伤口愈合时间较短; 有效: 疼痛感缓解, 无渗血、出血, 伤口愈合时间缩短; 无效: 疼痛感未减轻, 出现少量渗血、出血, 伤口愈合时间较长。观察两组患者术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率及平均愈合时间, 使用ADVIA2400全自动生化分析仪(德国拜耳公司提供)测定总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白水平。

统计学处理 采用SPSS17.0软件对数据进

□ 研发前沿

本研究中糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效进行探究, 通过与不给予糜蛋白酶的肛肠术后患者的术后情况进行比较, 了解其可行性与临床效果。

□ 相关报道

临床中对于采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态已经有较多的报道, 并且临床中采取方式也比较多, 而本研究中重点对糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效进行了分析。

□创新亮点

采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 这种方案术后恢复比较快, 营养状态也较好。

表 1 两组疗效比较 (n = 60)

分组	显效n(%)	有效n(%)	无效n(%)	总有效率(%)
治疗组	36(60.00)	22(36.67)	2(3.33)	96.67
对照组	13(21.67)	28(46.67)	19(31.67)	68.33

表 2 两组伤口愈合率及平均愈合时间

分组	伤口愈合率(%)			平均愈合时间(d)
	术后1 wk	术后2 wk	术后1 mo	
治疗组	22.37 ± 2.54	83.56 ± 5.78	95.72 ± 4.19	16.27 ± 3.24
对照组	13.96 ± 1.73	42.36 ± 4.91	61.55 ± 3.82	22.56 ± 2.73
t值	2.015	2.521	2.157	2.330
P值	0.045	0.011	0.035	0.020

表 3 两组营养状态比较 (g/L)

分组	总蛋白		血红蛋白		前白蛋白		白蛋白	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
	1 d	2 wk	1 d	2 wk	1 d	2 wk	1 d	2 wk
治疗组	55.2 ± 4.7	68.3 ± 4.2	129.8 ± 11.7	141.2 ± 12.7	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.5	33.1 ± 3.4	36.7 ± 4.5
对照组	56.1 ± 5.1	49.1 ± 3.5	131.2 ± 12.5	133.6 ± 13.1	2.5 ± 0.5	2.1 ± 0.4	34.0 ± 4.1	30.1 ± 4.7
t值	1.641	2.267	0.982	2.939	1.542	2.079	1.315	2.198
P值	0.101	0.025	0.256	0.003	0.137	0.041	0.183	0.031

行统计学分析, 计数结果用 χ^2 检验, 计量结果用t检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组疗效比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组伤口愈合率及平均愈合时间 两组伤口愈合率及平均愈合时间比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组营养状态比较 术前1 d, 两组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。术后2 wk, 治疗组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白均明显高于对照组, 且处于正常水平(表3)。

3 讨论

肛肠病指发生在肛门、直肠的各种疾病, 以痔疮最为常见^[5]。据统计, 肛肠病的发病率约为59.1%, 痔疮占87.3%左右, 且呈低龄化趋势^[6]。由于多数患者入院接受治疗时症状较为严重,

药物治疗起效慢, 且难以消除病灶, 必要时应进行手术治疗^[7]。临床上常见的外科手术包括结扎切除术、PPH术、HCPT消融术、激光疗法等, 成效显著^[8,9]。但肛肠病患者身体功能减退, 术后易出现感染、水肿、伤口疼痛等并发症, 造成伤口愈合不良、营养状态不佳^[10]。糜蛋白酶主要由胰腺分泌, 能够迅速分解蛋白质, 具有抗炎、抗水肿、促进伤口愈合等作用^[11,12]。目前, 糜蛋白酶用于肛肠术后患者的研究报道较少, 其对患者伤口愈合及营养状态的影响尚不十分明确。

研究结果显示, 治疗组的总有效率为96.67%, 明显高于对照组(68.33%)。提示糜蛋白酶在促进肛肠术后患者康复方面具有明显优势。糜蛋白酶是一种蛋白分解酶, 通过切断苯丙氨酸和酪氨酸的羧端肽链发挥作用, 对疏水性残基甲硫氨酸、色氨酸、亮氨酸等具有专一性, 能够有效分解伤口部位的纤维蛋白, 加速坏死组织溶化, 改善微循环^[13]。为了客观评价糜蛋白酶的临床应用价值, 我们对患者伤

□应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义。

口愈合情况进行了持续性观察, 结果发现, 术后2 wk治疗组患者的伤口愈合率已达到85%左右, 明显高于对照组. 这是因为, 糜蛋白酶是一种生化制剂, 具有肽链内切酶的作用, 能够迅速分解坏死组织, 清洁创面, 促进肉芽组织生成^[14]. 同时, 糜蛋白酶能够消除水肿, 抑制炎症反应的发生, 降低伤口感染的风险, 大大缩短伤口愈合时间. 李品川等^[15]认为, 伤口坏死组织能阻碍正常细胞增殖是伤口难以愈合的主要原因, 糜蛋白酶可分解坏死组织蛋白, 有利于引流, 从而净化创面, 促进伤口愈合. 研究中发现术前1 d两组患者的总蛋白、前白蛋白、白蛋白均低于正常值, 血红蛋白处于较低水平. 术后2 wk, 对照组患者的营养指标出现小幅度波动, 总蛋白、前白蛋白、白蛋白较术前更低; 治疗组上述指标均明显升高, 且处于正常范围. 提示糜蛋白酶能够有效改善患者营养状态, 有利于患者康复. 临床经验表明, 糜蛋白酶可能产生恶心、呕吐、发热、皮疹等不良作用, 部分患者出现过敏反应. 我们建议使用糜蛋白酶前进行过敏试验, 出现过敏反应时可使用抗组胺类药物进行治疗.

本研究证实, 糜蛋白酶能够促进肛肠术后伤口愈合, 改善患者营养状态, 值得临床推广. 糜蛋白酶能够分解变性蛋白质, 但对未变性蛋白质不产生作用, 因此在伤口处湿敷糜蛋白酶能够在保护正常组织不受损伤的前提下有效清除坏死组织. 值得注意的是, 使用糜蛋白酶前应对伤口进行抗感染处理, 避免化学清创进一步加重感染.

4 参考文献

- 1 乔丽敏, 赵力群, 黄晓红. 美辛唑酮红古豆醇酯栓用于肛肠术后疼痛的临床观察及护理. 护士进修杂志 2012; 27: 380-381

- 2 周军, 史仁杰. 肛肠术后疼痛研究进展. 中国中医急症 2011; 20: 775-776
- 3 曾清泉, 胡志雄, 杨胜邦, 潘凯. 自制生肌膏对老年肛肠病患者术后伤口愈合和营养状态的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3651-3652
- 4 唐平, 毛红, 李薇, 赵强, 张晓华. 肛肠科术后中药熏洗止痛的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3224-3225
- 5 张万红, 杨立民. 肛肠病患者术前不良心理状态分析及护理. 河北医学 2011; 17: 413-414
- 6 闵春明, 冉小燕, 张树志. 双氯芬酸钠栓用于肛肠病术后无痛换药效果观察. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3954-3955
- 7 梁伟成, 陈祖彦, 向爱民, 杨吉水, 黄锦辉. 通便痔愈汤联合祛腐生肌膏对肛肠术后创面的作用. 中国中西医结合外科杂志 2014; 34: 314-315
- 8 翁立平, 季利江. 多普勒超声引导下痔动脉结扎加悬吊术治疗痔病的临床研究. 中国现代手术学杂志 2011; 15: 431-434
- 9 朱军, 丁健华, 赵克, 张斌, 赵勇, 汤海燕, 赵玉涓. 吻合器痔上黏膜环切钉合术并发症分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1252-1255
- 10 冯六泉, 叶高峰, 宋伟平, 孙小超, 张莹. 中药洗剂对肛肠术后感染的预防. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4347
- 11 Hu SH, Kuo CH, Chang CM, Liu YC, Chiang WD, Shieh CJ. Solvent selection and optimization of α -chymotrypsin-catalyzed synthesis of N-Ac-Phe-Tyr-NH₂ using mixture design and response surface methodology. *Biotechnol Prog* 2012; 28: 1443-1449 [PMID: 22915508 DOI: 10.1002/btpr.1623]
- 12 Ghafourifar G, Fleitz A, Waldron KC. Development of glutaraldehyde-crosslinked chymotrypsin and an in situ immobilized enzyme microreactor with peptide mapping by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2013; 34: 1804-1811 [PMID: 23686566 DOI: 10.1002/elps.201200663]
- 13 董祥林, 耿中利, 高伟成, 赵阳, 秦涛, 乔星, 马娟, 马少林. 仓鼠深度烧伤创面愈合过程中糜蛋白酶的表达. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 8681-8684
- 14 黎容清, 江岱琪, 韩忠秀, 唐忠敏. 糜蛋白酶联合丹参混合液外涂治疗放射性皮肤损伤的疗效评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 43-45
- 15 李品川, 张朝晖, 马静. 糜蛋白酶与红升丹在糖尿病足溃疡清创中的疗效比较. 天津医科大学学报 2013; 19: 328-330

■名词解释

肽链内切酶: 包括胰蛋白酶和胃蛋白酶等, 具有水解肽链内部肽键的作用. 肽链内切酶中的胃蛋白酶能够在较短的时间内将由芳香族氨基酸的氨基或者其他氨基酸形成的肽键水解. 肽链内切酶中的胰蛋白酶能够将碱性氨基酸的羧基所形成的肽键水解.

■同行评价

研究中阐述糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价

王 荣, 步玉萍

□背景资料

我国糖尿病发病率高达10%。大量调查报道指出, 2型糖尿病患者药物治疗(主要为胰岛素)治疗中效果不佳, 主要是由于患者相关知识薄弱、按计划控制血糖意识淡薄。临床护理路径是一种新型护理模式, 通过实施每日标准护理计划达到合理整合医疗资源和提高护理质量等目的。

王荣, 步玉萍, 河北港口集团有限公司秦皇岛港口医院河东门诊部 河北省秦皇岛市 066000

王荣, 主管护师, 主要从事社区护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由王荣与步玉萍共同完成。

通讯作者: 王荣, 主管护师, 066000, 河北省秦皇岛市海港区河北大街东段158号, 河北港口集团有限公司秦皇岛港口医院河东门诊部。546183847@qq.com

电话: 0315-3095778

收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-05

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes

Rong Wang, Yu-Ping Bu

Rong Wang, Yu-Ping Bu, Hedong Clinic, Qinhuangdao Gangkou Hospital, Hebei Port Group Co., Ltd, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Correspondence to: Rong Wang, Nurse-in-Charge, Hedong Clinic, Qinhuangdao Gangkou Hospital, Hebei Port Group Co., Ltd, 158 Dongduan, Hebei Street, Haigang District, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China. 546183847@qq.com

Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-05

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To explore the application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes.

METHODS: One hundred and six patients with type 2 diabetes were randomly divided into either an experiment group (53 cases) or a control group (53 cases). The control group

was cared by routine nursing mode during insulin injections, and the experiment group was cared using clinical nursing pathway. The hospital stay, hospitalization expense, blood glucose level, incidence of hypoglycemia, insulin related knowledge, mastery of injection skill, and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: The hospital stay and hospitalization expense for the experiment group were significantly lower than those for the control group ($12.49 \text{ d} \pm 3.08 \text{ d}$ vs $14.41 \text{ d} \pm 3.66 \text{ d}$, 11036.85 ± 3166.15 vs 14438.22 ± 4057.12 , $P < 0.05$). The fasting blood glucose and blood sugar 2 h after meals for the experiment group were significantly lower than those for the control group ($7.05 \text{ mmol/L} \pm 0.86 \text{ mmol/L}$ vs $7.66 \text{ mmol/L} \pm 0.98 \text{ mmol/L}$, $9.36 \text{ mmol/L} \pm 1.34 \text{ mmol/L}$ vs $10.48 \text{ mmol/L} \pm 1.59 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$). The rate of hypoglycemia for the experiment group was significantly lower than that for the control group (3.77% vs 15.09% , $P < 0.05$). The rates of awareness of insulin related knowledge and mastery of injection skill for the experiment group were significantly higher than those for the control group (90.57% vs 75.47% , 94.34% vs 81.13% , $P < 0.05$). The rate of satisfaction to nursing for the experiment group was significantly higher than that for the control group (96.23% vs 83.02% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The implementation of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes can help control blood

□同行评议者

门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

sugar, reduce hospital stay and hospitalization cost, increase the awareness of insulin related knowledge and the mastery of the injection skill, and increase the satisfaction to nursing.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clinical nursing pathway; Type 2 diabetes; Insulin injection

Wang R, Bu YP. Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1530-1534 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1530.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1530>

摘要

目的: 探讨临床护理路径在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用效果。

方法: 按照随机数字表法将106例2型糖尿病患者均分为实验组和对照组, 每组53例, 住院期间对照组患者按照常规护理模式给予胰岛素注射护理, 实验组患者按照临床护理路径护理模式给予胰岛素注射护理, 比较两组患者住院时间、住院费用、入院时和出院时血糖水平、住院期间低血糖发生率、胰岛素相关知识、注射技术掌握情况以及护理满意度。

结果: 实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组($12.49 \text{ d} \pm 3.08 \text{ d}$ vs $14.41 \text{ d} \pm 3.66 \text{ d}$, $11036.85 \text{ 元} \pm 3166.15 \text{ 元}$ vs $14438.22 \text{ 元} \pm 4057.12 \text{ 元}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于对照组($7.05 \text{ mmol/L} \pm 0.86 \text{ mmol/L}$ vs $7.66 \text{ mmol/L} \pm 0.98 \text{ mmol/L}$, $9.36 \text{ mmol/L} \pm 1.34 \text{ mmol/L}$ vs $10.48 \text{ mmol/L} \pm 1.59 \text{ mmol/L}$), 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者住院期间低血糖发生率显著低于对照组(3.77% vs 15.09%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组(90.57% vs 75.47% , 94.34% vs 81.13%), 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者护理总满意度显著高于对照组(96.23% vs 83.02%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径能够有效提高患者血糖控制

效果, 缩短住院时间、降低住院费用, 提高患者胰岛素相关知识和注射技术掌握度以及护理满意度, 临床应用价值较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 临床护理路径; 2型糖尿病; 胰岛素注射护理

核心提示: 本研究中实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 实验组患者出院时空腹血糖、餐后2 h血糖水平以及住院期间低血糖发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示临床护理路径能够有效提高护理效率, 优化医疗资源利用, 缩短患者住院时间, 降低住院费用, 提高血糖控制效果。

王荣, 步玉萍. 2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(9): 1530 - 1534 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1530.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1530>

0 引言

2型糖尿病临床发病率较高, 是严重困扰人类健康的世界性疾病, 我国糖尿病发病率高达10%。大量调查报道指出, 2型糖尿病患者在药物(主要为胰岛素)治疗中效果不佳, 主要是由于患者相关知识薄弱、按计划控制血糖意识淡薄^[1]。临床护理路径是一种新型护理模式, 通过实施每日标准护理计划达到合理整合医疗资源和提高护理质量等目的。秦皇岛港口医院河东门诊部在2型糖尿病胰岛素注射护理中采用临床护理路径, 很好地解决了上述问题, 有效提高了护理质量和患者血糖控制效果, 现将相关经验进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集秦皇岛港口医院河东门诊部2013-05/2014-05收治的106例2型糖尿病患者的临床资料。所有患者均符合中华医学会糖尿病学分会发布的《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[2]中2型糖尿病相关诊断标准, 遵医嘱进行胰岛素注射治疗且愿意独立配合进行研究。排除合并心血管疾病者, 有肝肾功能障碍者, 注射部位已经红肿、硬结者, 对胰岛素过敏者, 有腹部手术史者以及有精神疾病

■ 研发前沿
临床实践调查显示多数患者对胰岛素注射方法等相关知识掌握度差, 导致治疗效果不甚理想。

■ 相关报道

传统的护理模式并无规范护理流程, 医护人员工作无目的性, 造成护理干预结果具有盲目性和不可测性。

表 1 两组患者平均住院时间及平均住院费用比较 ($n = 53$, mean \pm SD)

分组	平均住院时间(d)	平均住院费用(元)
实验组	12.49 \pm 3.08 ^a	11036.85 \pm 3166.15 ^a
对照组	14.41 \pm 3.66	14438.22 \pm 4057.12

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

或交流障碍者。按照随机数字表法将106例患者均分为实验组和对照组, 每组53例, 实验组男性33例, 女性20例, 年龄25-74岁, 平均年龄为50.26岁 \pm 10.17岁。文化程度: 小学及以下7例, 中学30例, 大专及以上16例; 对照组男性患者35例, 女性18例, 年龄26-75岁, 平均年龄为52.06岁 \pm 9.97岁。文化程度: 小学及以下8例, 中学28例, 大专及以上17例。两组患者在性别、年龄、文化程度等临床资料上差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 护理: 常规护理模式: 对照组患者住院期间按照常规护理模式给予胰岛素注射护理, 包括多媒体健康知识宣教(内容包括糖尿病基本知识、饮食治疗知识、运动治疗知识、口服药物治疗知识、胰岛素治疗知识、胰岛素注射技巧等)、胰岛素注射临床指导以及并发症预防。

临床护理路径护理模式: 实验组患者住院期间按照临床护理路径护理模式给予胰岛素注射护理, 具体如下: (1)由科室主任牵头, 护士长、副主任医师等共同组成指导小组, 由主管护师、责任护士和护士等组成实施小组, 明确分工, 确保临床护理路径顺利实施; (2)参与临床护理路径实施的所有人员均需经临床护理路径培训, 包括临床护理路径概念、实施与记录方法、变异的记录与处理以及各项注意事项等^[3]; (3)详细调查患者临床资料, 掌握患者社会背景、家庭情况、文化程度、病情、性格等, 拟定合理临床路径实施表, 确定护理路径实施周期; (4)定期评估患者胰岛素注射情况, 按照拟定好的临床护理路径实施护理干预(包括健康教育、胰岛素注射指导、并发症预防等)^[4]; (5)医护人员注意记录临床护理路径实施过程中的变异情况, 总结分析后合理调整护理路径, 确保临床护理路径的人性化和可行性。

1.2.2 观察指标: 记录两组患者住院时间、住院费用、入院时和出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况, 并比较两组患者胰岛素相关知识、注射技术掌握情况以及护理满意度。

胰岛素相关知识掌握情况评价包括5项问题, 每项采用4分法计分, 完全掌握计3分, 基本掌握计2分, 不确定计1分, 完全未掌握计0分, 总分 >10 分者为优, 5-10分者为良, <5 分者为差; 胰岛素注射技术掌握情况评价包括7项问题, 每项采用4分法计分, 完全掌握计3分, 基本掌握计2分, 不确定计1分, 完全未掌握计0分, 总分 >14 分者为优, 7-14分者为良, <7 分者为差^[5]。优良率 = (优+良)/总病例数 \times 100%。

护理满意度评价包括: 入院健康宣教、护士服务态度、护士沟通交流能力、护士专业技术技能、护士对病情了解度、住院期间知识讲解、解决问题能力、对责任病房的管理8项问题, 每项总分10分, 按照患者个人主观意愿进行评分, 总分 >60 分为满意, 40-60分为较满意, <40 分为不满意^[6]。总满意度 = (满意+较满意)/总病例数 \times 100%。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者平均住院时间及平均住院费用比较 实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者入院时、出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况比较 两组患者入院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于同组入院时, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 实验组患者住院期间低血糖发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握情况比较 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

表 2 两组患者入院时、出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况比较 ($n = 53$)

分组	入院时(mmol/L)		出院时(mmol/L)		住院期间低血糖 n (%)
	空腹血糖	餐后2 h血糖	空腹血糖	餐后2 h血糖	
实验组	11.34 ± 3.92	16.35 ± 4.33	7.05 ± 0.86 ^{ac}	9.36 ± 1.34 ^{ac}	2(3.77) ^c
对照组	11.42 ± 3.94	16.64 ± 4.65	7.66 ± 0.98 ^a	10.48 ± 1.59 ^a	8(15.09)

^a $P < 0.05$ vs 同组入院时; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 两组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握情况比较 ($n = 53$)

分组	胰岛素相关知识掌握度				胰岛素注射技术掌握度			
	优	良	差	优良率 n (%)	优	良	差	优良率 n (%)
实验组	27	21	5	48(90.57) ^a	28	22	3	50(94.34) ^a
对照组	21	19	13	40(75.47)	24	19	10	43(81.13)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 4 两组患者护理满意度比较 ($n = 53$)

分组	满意 n	较满意 n	不满意 n	总满意度 n (%)
实验组	26	25	2	51(96.23) ^a
对照组	18	26	9	44(83.02)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

2.4 两组患者护理满意度比较 实验组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

随着国内居民生活水平提高和饮食结构改变, 糖尿病发病人数逐年升高, 尤其是近几年2型糖尿病发病率激增^[7]. 目前临床治疗2型糖尿病主要通过饮食控制、运动、药物治疗、血糖监控以及健康教育, 俗称“五驾马车”. 其中胰岛素注射是常用药物治疗手段, 但临床实践调查显示多数患者对胰岛素注射方法等相关知识掌握度差, 导致治疗效果不甚理想^[8]. 临床护理路径是近几年提出的新型护理模式, 主要指根据每日标准护理计划为一类特殊患者设定的住院护理模式, 具有合理整合医疗资源和提高护理质量等优点^[9]. 临床护理路径由符合每位患者诊断结果的常规护理计划综合而成, 不仅能够指导护士有预见性地、主动地工作, 同时也增加了患者自我参与疾病护理的积极性^[10]. 这种新型护理管理模式符合成本一效益

规律, 具有个性化、时效性、协调性、有效性等临床优势^[11].

传统的护理模式并无规范护理流程, 医护人员工作无目的性, 造成护理干预结果具有盲目性和不可测性^[12]. 而临床护理路径模式下护士具有较高的主观能动性, 能够有依据、有目的的实施护理活动, 通过标准、规范、科学的护理路径实施能够优化护理程序, 规范护理服务操作, 提高护理质量^[13]. 本研究中实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 实验组患者出院时空腹血糖、餐后2 h血糖水平以及住院期间低血糖发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 提示临床护理路径能够有效提高护理效率, 优化医疗资源利用, 缩短患者住院时间, 降低住院费用, 提高血糖控制效果. 同时临床护理路径的实施充分调动了患者参与胰岛素注射过程的积极性, 不仅满足了患者的知情权, 也加深了患者对胰岛素注射相关知识和技巧的印象^[14]. 本研究结果显示, 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 表明临床护理路径能够有效提高患者胰岛素相关知识及注射技术掌握度. 临床护理路径的实施不仅提高了护士的工作效率和积极性, 也增加了护士的责任感, 加强了护患间的交流, 减少了传统护理中的许多不必要失误, 提高了患者对医护人员工作的满意度^[15]. 本研究中通过调查入

应用要点

临床护理路径由符合每位患者诊断结果的常规护理计划综合而成, 不仅能够指导护士有预见性地、主动地工作, 同时也增加了患者自我参与疾病护理的积极性.

□ 同行评价
本研究内容实用,
语言流畅, 写作
规范, 有一定的
参考价值。

院健康宣教、护士服务态度、护士沟通交流能力、护士专业技术技能、护士对病情了解度、住院期间知识讲解、解决问题能力、对责任病房的管理8个方面的护理工作满意情况, 客观的评价了患者对医护人员工作的满意情况, 结果显示实验组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 证实临床护理路径在提高护理质量和患者满意度方面有确切效果。

但是需要注意的是, 通过本院实施临床护理路径, 也发现了一些值得注意的问题: (1) 国内医院对临床护理路径重视程度不够, 该模式普及范围小; (2) 各医院实施的临床护理路径评估标准不一, 缺乏统一的质量控制规范^[16]; (3) 临床护理路径实施过程中部分医护人员持消极态度, 缺乏自主性。这些问题需要在临床实践中逐步解决, 促进临床护理路径的普及应用。

总之, 在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径能够有效提高患者血糖控制效果, 缩短住院时间、降低住院费用, 提高患者胰岛素相关知识和注射技术掌握度以及护理满意度, 临床应用价值较高。

4 参考文献

- 王玉玲. 临床护理路径应用管理的研究进展. 天津护理 2009; 17: 242-243
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 黄冬荷, 钟书凌, 练桂英. 2型糖尿病患者实施临床护理路径的效果观察. 护理学报 2011; 18: 40-42
- 黄星, 吴秋香. 临床护理路径在国内糖尿病健康教育中的应用. 护理管理杂志 2010; 10: 343-344
- Campos C, Lajara R, Deluzio T. Usability and preference assessment of a new prefilled insulin pen versus vial and syringe in people with diabetes, physicians and nurses. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1837-1846 [PMID: 22873943 DOI: 10.1517/14656566.2012.713350]
- Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients. *Diabetes Educ* 2009; 35: 799-809 [PMID: 19633151 DOI: 10.1177/0145721709340057]
- 许航燕, 斯海燕. 皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍治疗儿童2型糖尿病的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1479-1483
- 骆成林, 王少峰, 马春涛. 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4210-4213
- 刘纬华, 刘迎春, 张祁, 孙晓红. 临床护理路径研究现状与进展. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 41-42
- 夏伟珍. 临床护理路径在糖尿病胰岛素注射健康教育中的应用. 护理实践与研究 2011; 8: 137-139
- 汪香姣, 段永强, 余辉. 临床护理路径在初诊2型糖尿病患者健康教育中的应用. 护理学杂志 2010; 25: 87-88
- 王扣英, 丁美红, 史林凤. 临床护理路径在提高2型糖尿病病人自我管理能力中的应用. 全科护理 2011; 9: 284-286
- 孙丹丹, 江有琴, 陈艳. 临床护理路径在胰岛素注射患者健康教育中的应用. 海军医学杂志 2012; 33: 205-207
- 孙玲红, 孙琦, 龚有红, 王娟, 汤雁晓. 我国临床护理路径的研究现状. 护理管理杂志 2008; 8: 24-25, 28
- 曹晓斌. 临床路径在2型糖尿病胰岛素泵治疗护理中的效果评价. 河北医药 2012; 34: 2213-2214
- 凌玲. 临床护理路径在2型糖尿病患者中的应用. 护理实践与研究 2013; 10: 29-30

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习

何珏, 陈检娣

何珏, 赣南医学院病理学教研室 江西省赣州市 341000
陈检娣, 安远县人民医院病理科 江西省安远县 342100
何珏, 副教授, 主要从事肿瘤病理的研究
作者贡献分布: 本文由何珏立意、设计思路、完成撰写, 何珏与陈检娣共同收集病例及图片资料、查阅文献。
通讯作者: 何珏, 副教授, 341000, 江西省赣州市章贡区医学院路1号, 赣南医学院病理学教研室. ganyihejue@163.com
电话: 0797-8269772
收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-02-01
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review

Jue He, Jian-Di Chen

Jue He, Department of Pathology, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China
Jian-Di Chen, Department of Pathology, People's Hospital of Anyuan County, Anyuan 342100, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Jue He, Associate Professor, Department of Pathology, Gannan Medical University, 1 Yixueyuan Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. ganyihejue@163.com
Received: 2015-01-20 Revised: 2015-02-01
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

Myxofibrosarcoma is a rare malignant soft-tissue tumor with unique clinical and pathological characteristics. Myxofibrosarcoma occurring in the colon with polypoid growth is even rarer. A 55-year-old female patient presented with abdominal pain and hematochezia for a week. She underwent an electronic colonoscopic examination, which revealed a polypoid lump in the ascending colon. She then underwent partial colectomy, and postoperative pathological diagnosis

suggested polypoid myxofibrosarcoma of the colon (grade 1).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon; Immunohistochemistry; Clinicopathology; Myxofibrosarcoma

He J, Chen JD. Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1535-1538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1535>

摘要

黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)是少见的软组织恶性肿瘤, 有其独特的临床病理特征; 发生于结肠并呈息肉状生长者罕见。本例患者女性, 55岁, 因腹痛伴便血1 wk就诊, 电子肠镜检查见升结肠息肉样肿块入院, 外科行部分结肠切除术。术后病理诊断: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(1级)。本例报告丰富完善了MFS的理论体系, 对该肿瘤的临床诊治会产生积极的影响。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠; 免疫组织化学; 临床病理; 黏液纤维肉瘤

核心提示: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(colon polypoid myxofibrosarcoma)是罕见的软组织恶性肿瘤, 本文报告1例并结合相关文献进行综合分析, 丰富了黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)的理论体系, 对MFS的诊治将产生积极的影响。

■背景资料
黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS), 最早出现于1970年, 目前用于描述黏液样纤维母/肌纤维母细胞的一类恶性肿瘤, 包括低-高级别的一组病变, 多发生于躯干和四肢的表浅软组织, 空腔脏器罕见。

■同行评议者
顾国利, 副主任医师, 空军总医院普通外科

研究前沿

MFS首选手术治疗, 低级别MFS完整扩大切除, 高级别MFS在完整扩大切除的基础上辅以放化疗及生物免疫治疗; 以准确的病理诊断指导临床治疗是目前MFS领域的研究重点, 涉及的手段涵盖影像学、病理学、分子遗传学等专业学科。

何珏, 陈检娣. 结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1535-1538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1535>

0 引言

黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)是一种少见的软组织恶性肿瘤, 以黏液样基质和梭形细胞增殖为特征^[1], 好发于老年人四肢及躯干, 发生于腹腔脏器者罕见. 赣南医学院第一附属医院胃肠外科2013-12成功诊治1例发生于升结肠呈息肉状外观的MFS, 现对其临床病理特征及免疫组织化学标记予以总结, 并复习相关文献进行报告, 以提高对该肿瘤的诊治水平。

1 病例报告

患者女性, 55岁, 因下腹痛伴便血1 wk就诊, 电子肠镜检查提示: 升结肠黏膜充血, 近肝曲见大小约3.0 cm×2.5 cm息肉样带蒂肿物、外观略不规整(图1); 内镜诊断: (1)结肠息肉; (2)结肠癌? 病理活检考虑间叶源性肿瘤. 因肠镜活检组织未能明确诊断, 疑为恶性肿瘤, 无内镜下行圈套灼切指征, 未在肠镜下圈套切除, 遂入院住胃肠外科求治; 经术前常规检查于2013-12-20上午8:30在硬膜外麻醉下行部分结肠及肿瘤切除术. 本病例的选取符合伦理道德规范, 并经患者知情同意。

患者术中见结肠肠管1段, 在升结肠距回盲部2.5 cm处见息肉样肿物1个, 大小3.0 cm×2.5 cm×1.5 cm, 蒂长1.2 cm、直径0.8 cm, 表面被覆结肠黏膜灰红色伴糜烂; 肿瘤切面呈结节状、半透明胶冻样, 与周围组织分界不清; 肠壁见直径0.2-0.3 cm淋巴结4枚. 术后标本经40 g/L中性甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、4 μm切片、HE染色, 光学显微镜观察; 并采用Polink-2HRP染色系统(PV9000二步法)进行免疫组织化学标记, 不同的抗体定位于细胞的不同部位, 阳性判断参照国际通行标准, 通过染色范围和强度评价肿瘤组织标记效果^[2]; 病理诊断依据第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)软组织肿瘤分类规范^[3], TNM分期依据JACC第7版标准^[4], 经2名以上高年资病理医生共同阅片、专家会诊。

镜下形态: 肿瘤边界不清, 呈多结节状浸

润性生长, 破坏结肠黏膜层(图2A); 大多区域肿瘤细胞稀少, 呈梭形或星芒状、异型性不明显, 核分裂少见; 少数致密区域肿瘤细胞呈圆形、卵圆形, 单核或多核, 染色质深染, 有异型, 可见脂母样细胞(图2B); 肿瘤间质疏松水肿、富含黏液及薄壁分枝状小血管, 散在少量炎细胞, 瘤组织内未见出血坏死. 免疫组织化学标记: Vimentin(+)(图2C)、SMA局灶(+)、CD34部分(+), CK、DOG-1、CD117、S100、Desmin均(-), Ki-67(+)约4%. 病理诊断: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(colon polypoid myxofibrosarcoma, CPMFS), FNCLCC分级: 1级, TNM分期: T1aN0M0期; 肠壁淋巴结(×4)反应性增生. 患者术后未进行放化疗及免疫治疗, 随访13 mo, 健康状况良好, 肠管未见肿瘤复发, 肠外未见转移. 此病例罕见, 截止2015年PubMed数据库和中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-text Database, CJFD)未见报道。

2 讨论

2.1 MFS概要 MFS, ICD-O编码: 8840/3; 最早出现于1970年, 用来描述表浅软组织的低级别恶性肿瘤; 目前用于描述黏液样纤维/肌纤维母细胞恶性肿瘤, 包括低级别-高级别的一组病变, 同义词: 纤维肉瘤黏液亚型、黏液性恶性纤维组织细胞瘤(mucinous malignant fibrous histiocytoma, MMFH)^[3]. MFS多发生于老年人群, 男性略多于女性; 本例为55岁女性患者, 发病年龄与文献基本一致。

MFS多发生于躯干和四肢, 以下肢多见; 可以罕见的发生于内脏器官, 比如心脏、肺、膀胱、胆囊、附睾^[5]等器官. 检索2015年以前PubMed和CJFD数据库, MFS发生于结肠者单独或文内均未见报道。

MFS的诊断与鉴别诊断需病理形态结合免疫组织化学表型加以分析, 形态学指标包括: (1)丰富的黏液背景; (2)肿瘤细胞以梭形、星形细胞为主, 显示纤维/肌纤维母细胞的免疫组织化学特征, Vimentin(+), 灶性SMA(+), 部分病例CD34(+); (3)肿瘤细胞的异型性; (4)浸润性边界. 诊断结肠MFS时, 首先需排除其他部位肿瘤转移, 本例患者躯干、四肢等部位均未见MFS发生; 其次需与含有黏液的其他软组织梭形细胞肿瘤鉴别, 如低度恶性纤维黏液肉瘤、黏液性平滑肌瘤、黏液性神经鞘瘤、黏

相关报道

Erdogan等人研究证实影像学PET/CT等检查对MFS的早期发现有一定的价值, Look等资料显示, 术前明确诊断, 术中完整并扩大切除, 对治疗具有非常重要的意义。

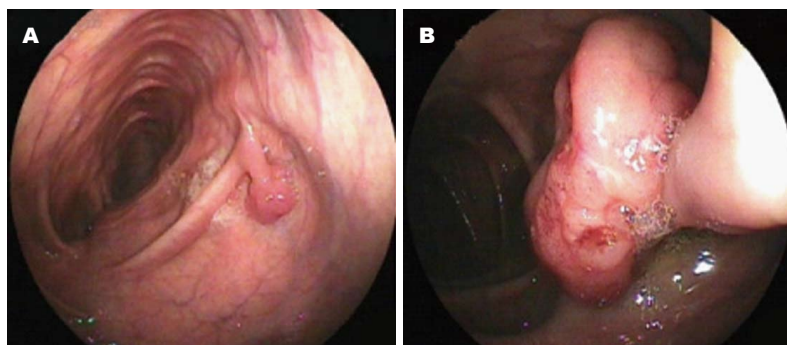


图1 电子肠镜观察. A: 升结肠肿块, 呈带蒂息肉状; B: 肿块形态略不规则, 被覆结肠黏膜表面糜烂.

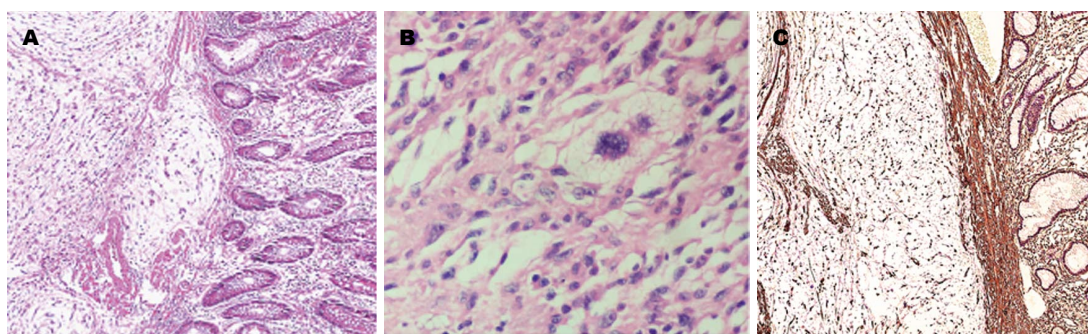


图2 CPMFS1级组织病理学特征. A: 瘤组织内见较多黏液, 细胞稀疏, 表面被覆结肠黏膜(HE $\times 200$); B: 瘤内脂母样细胞, 胞质呈空泡样, 核型特异, 染色质浓集(HE $\times 200$); C: 瘤细胞及间质弥漫性Vimentin(+)(PV9000二步法 $\times 200$).

液性脂肪肉瘤、胃肠道间质瘤等.

MFS发生原因与许多恶性肿瘤一样, 目前尚不清楚; 其分子遗传学特征较为复杂, 高通量的基因检测可帮助诊断^[6]; 经长期的临床验证, 影像学PET/CT等检查对MFS的早期发现有一定的价值^[7]; MFS呈浸润性生长, 容易复发, 首选治疗方法为手术切除; 有资料显示, 术前明确诊断, 术中完整并扩大切除, 对治疗具有非常重要的意义^[8]. 有研究认为免疫组织化学CD34阳性表达对预后提示作用^[9], 相关影响因素尚需更多的资料积累.

2.2 本例MFS的病理学特点 本例肿瘤外观息肉状, 切面呈多结节状浸润. 镜下富含黏液样基质, 瘤细胞疏密不均, 多呈梭形或星状, 少数呈圆形、卵圆形, 可见脂母样细胞, 轻度异型性, 核分裂少见. 间质疏松水肿、见多量薄壁分枝状小血管, 部分区域小血管呈特征性的曲线形; 肿瘤细胞免疫组织化学标记Vimentin(+), 灶性SMA(+), 灶性CD34(+), DOG-1、CD117、S100、Desmin均(-), 显示纤维/肌纤维母细胞的免疫组织化学特征, 可以排除间质瘤、神经源性和脂肪源性肿瘤; 肿瘤细胞轻度异型、Ki-67(+)约4%呈低表达, 未见出血、坏死, 显

示肿瘤为低级别.

2.3 本例报告对临床的指导意义 本例肿瘤位于结肠黏膜下层和固有层的深部, 其表面被覆黏膜大多良好, 部分区域糜烂; 由于肠镜活检时取材表浅, 取到的肿瘤组织较少, 黏膜下仅见少许疏松水肿的黏液样基质、薄壁小血管及纤维组织, 容易误诊为息肉、肉芽组织或炎性纤维组织增生等. 本例肠镜活检未能明确诊断, 疑恶性肿瘤, 无肠镜下行圈套灼切指征, 后在硬膜外麻醉下行肿瘤区域部分结肠切除手术, 术后病理诊断: CPMFS, 侵及黏膜, FNCLCC分级: 1级, TNM分期T1aN0M0.

总之, MFS是一种少见的软组织恶性肿瘤, 发生于结肠并呈息肉状生长者罕见, 本例CPMFS为低级别恶性肿瘤, 既要避免诊断为炎性息肉、炎性假瘤等非肿瘤性病变, 又要避免过度诊断为恶性间质瘤、纤维肉瘤、未分化肉瘤等高级别恶性肿瘤; 本病例的报告丰富完善了MFS的理论体系, 掌握其临床病理特征、深化认识, 对临床减少误诊, 选择妥当的治疗方法将会产生积极的影响.

志谢: 本病例承蒙病理专家江苏省人民医院范

创新点

CPMFS为罕见病例, 检索2015年以前PubMed数据库和中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-text Database, CJFD)未见报道.

应用要点

本病例的报告丰富完善了MFS的理论体系, 掌握其临床病理特征、深化认识, 对临床减少误诊、选择妥当的治疗方法有重要的指导意义.

□ 同行评价
本文内容较充分,
对临床诊治具有
一定的指导意义.

钦和教授会诊, 特表谢意.

3 参考文献

1 Kikuta K, Kubota D, Yoshida A, Suzuki Y, Morioka H, Toyama Y, Kobayashi E, Nakatani F, Chuuman H, Kawai A. An analysis of factors related to recurrence of myxofibrosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1093-1104 [PMID: 23969617 DOI: 10.1093/jjco/hyt119]

2 David J D. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 4th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014: 3-18

3 Fletcher C D M, Bridge J A, Hogendoorn P C W, Mertens F. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone . 4th ed. Lyon: IARC, 2013: 93-94

4 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz A G, Greene F L. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer Verlag, 2010: 291-298

5 Baspinar S, Kapucuoglu N, Akdeniz R, Oksay T, Guzel A, Kocer M. Paratesticular

myxofibrosarcoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 503-504 [PMID: 25118763 DOI: 10.4103/0377-4929.138805]

6 Goldblum J R, Folpe A L, Weiss Sharon W. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014: 318-324

7 Erdoğan EB, Asa S, Aksoy SY, Ozhan M, Halac M. Appearance of recurrent cardiac myxofibrosarcoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 559-560 [PMID: 24662649 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000420]

8 Look Hong NJ, Hornicek FJ, Raskin KA, Yoon SS, Szymonifka J, Yeap B, Chen YL, DeLaney TF, Nielsen GP, Mullen JT. Prognostic factors and outcomes of patients with myxofibrosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 80-86 [PMID: 22890594 DOI: 10.1245/s10434-012-2572-3]

9 Smith SC, Poznanski AA, Fullen DR, Ma L, McHugh JB, Lucas DR, Patel RM. CD34-positive superficial myxofibrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 639-645 [PMID: 23600956 DOI: 10.1111/cup.12158]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标。静脉注射iv,肌肉注射im,腹腔注射ip,皮下注射sc,脑室注射icv,动脉注射ia,口服po,灌胃ig。s(秒)不能写成S,kg不能写成Kg,mL不能写成ML,lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq,pH不能写PH或P^H,*H. pylori*不能写成HP,*T*_{1/2}不能写成tl/2或T,*V*_{max}不能Vmax,μ不写为英文u。需排斜体的外文字,用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名,包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,*H. pylori*),*Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线);常数*K*;一些统计学符号(如样本数*n*,均数mean,标准差SD,*F*检验,*t*检验和概率*P*,相关系数*r*);化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*,*O*,*P*,*S*,*d*,*l*)如*n*-(normal,正),*N*-(nitrogen,氮),*o*-(ortho,邻),*O*-(oxygen,氧,习惯不译),*d*-(dextro,右旋),*p*-(para,对),例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯),*N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺),*o*-cresol(邻甲酚),3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素),*d*-amphetamine(右旋苯丙胺),*l*-dopa(左旋多巴),*p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*,*in vivo*,*in situ*;Ibid, et al, po, vs;用外文字母代表的物理量,如*m*(质量),*V*(体积),*F*(力),*p*(压力),*W*(功),*v*(速度),*Q*(热量),*E*(电场强度),*S*(面积),*t*(时间),*z*(酶活性,kat),*t*(摄氏温度,℃),*D*(吸收剂量,Gy),*A*(放射性活度,Bq),*ρ*(密度,体积质量,g/L),*c*(浓度,mol/L),*φ*(体积分数,mL/L),*w*(质量分数,mg/g),

b(质量摩尔浓度,mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*V*_d,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6℃±1.2℃,45.6岁±24岁,56.4 d±0.5 d,3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1×10¹²/L,WBC数用1×10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU=16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1×10⁻³ g与5×10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过 submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893 寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

陈光 教授

吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授

辽宁省大连市 大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师

复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授

苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师

中山大学附属第一医院中医科

程树群 教授

中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授

上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师

西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员

上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁焕娟 副主任护师

青岛市市立医院消化内一科

杜雅菊 教授

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高润平 教授

吉林大学第一医院肝胆胰内科

管世鹤 教授

安徽医科大学第二附属医院

赫玲玲 主任护师

哈尔滨医科大学附属第五医院护理部

靳雁 副主任护师

中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

孔静 副教授

中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

李勇 教授

上海中医药大学附属市中医院消化科

梁国刚 教授

大连医科大学附属第一医院

刘永宁 副主任护师

辽宁大连医科大学附属一院护理部

欧希龙 副教授

东南大学中大医院消化科

王刚 副研究员

哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

王阁 教授

中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王忠裕 教授

大连医科大学附属第一医院普通外科二科

吴焕淦 教授

上海市针灸经络研究所

杨江华 副教授

皖南医学院弋矶山医院感染科

姚定康 教授

中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

张琳琳 副教授

哈尔滨医科大学大庆分校护理学院

张庆瑜 教授

天津医科大学总医院

智绪亭 教授

山东大学齐鲁医院普外科

钟良 主任医师

上海复旦大学附属华山医院

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079

