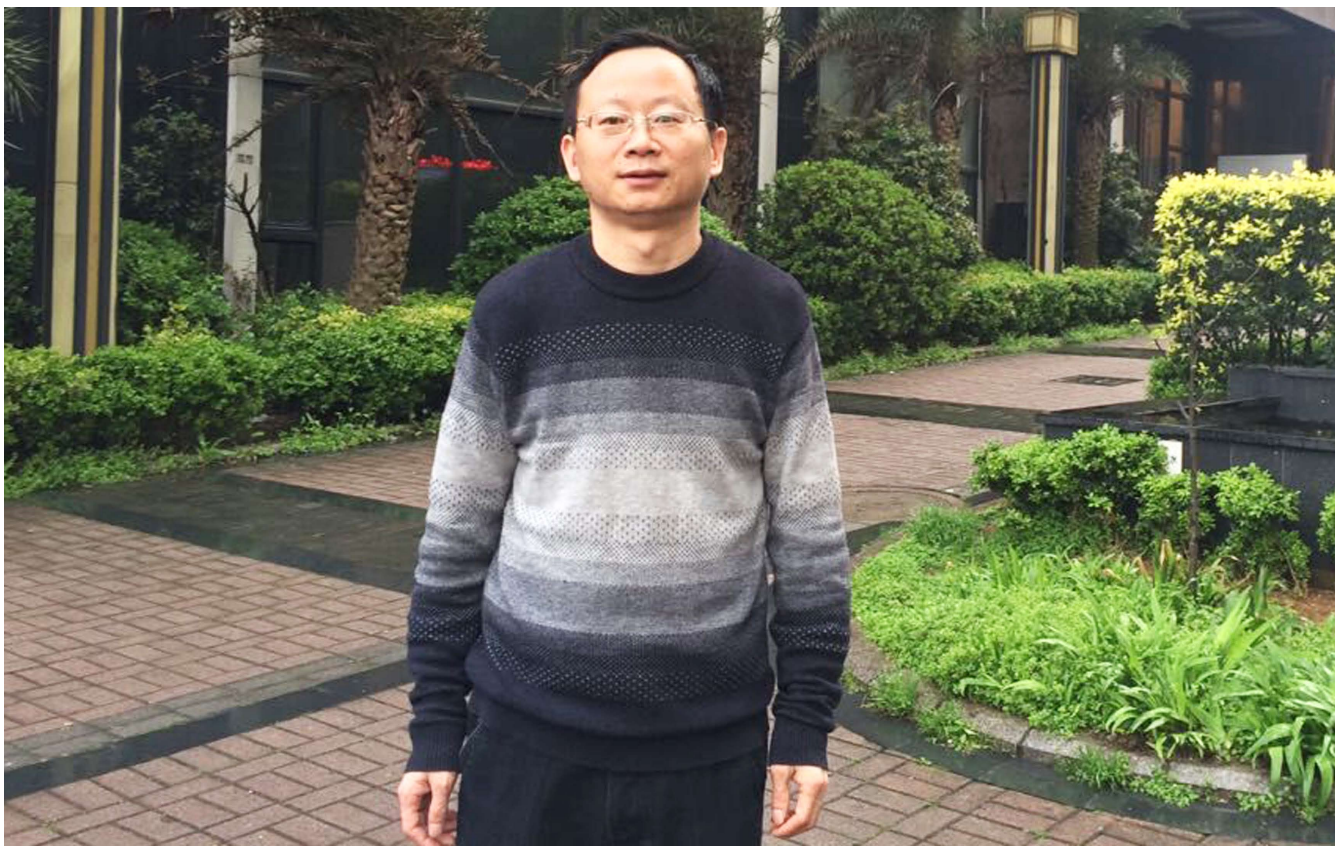
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 4 月 8 日　　第 23 卷　　第 10 期　　(Volume 23 Number 10)



10/2015

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一五年四月八日　第二十三卷　第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由493位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师
消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年4月8日 第23卷 第10期 (总第486期)

述评

1539 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展
肖新云, 赵先平, 谭周进

基础研究

1546 吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响
孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍

1553 CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发急性肾损伤中的表达及作用
付春萍, 黄李雅, 杨力

1560 NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义
杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强

1568 miRNA-19b对结肠癌细胞增殖活性的影响
程秀琴, 张迎娣, 张红杰

临床研究

1577 KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义
周军, 张红杰

1585 AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖
冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉

文献综述

1592 术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展
吴俊强, 王浩, 崔云甫

1597 肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性
陈婷, 唐旭东, 王凤云, 康楠, 王晓鸽

1603 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展
江海丽, 刘宣, 李琦

1609 SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展
郑辰, 王健, 郝继辉

研究快报

1615 BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况
张孟瑜, 王洁萍, 贺凯, 李波, 夏先明

1621 生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响
次苗苗, 王文革, 刘兴, 张俊红

临床经验

1627 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价
赵建平, 冯振宇, 马小娟

1632 替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效
张秦, 许永萍, 鲍晋

1637 全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响
王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽

1644 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响
杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇

1649 血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策
袁玲, 田晓华, 张智新

1653 早期不同拔除导尿管方法在胆外科术后中的应用
吴春媚, 蒋小娟, 程晓

1656 程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果
华润

1660 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性
马海峰, 柯纪定, 倪卫国

1664 结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例
杨玉兵, 邢文英, 王耿泽

1670 舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响
张华, 叶建红, 李红

1674 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效
张洁, 班丽英

1679 糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会
喻研, 罗艺, 黄焕军

1683 完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析
李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜

1690 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征
刘仲栋, 李丽艳

病例报告

1695 Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例
王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍

1699 腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例
顾进, 邵星, 涂奎, 魏丹, 赵礼金

附　　录

I－V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志　　谢　I　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息
1545　《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
1552　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
1576　《世界华人消化杂志》正文要求
1620　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1631　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1636　《世界华人消化杂志》出版流程
1643　《世界华人消化杂志》修回稿须知
1669　《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
1678　《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
1694　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事
《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院微生物教研室. 主攻中医药微生态工程与制剂. 湖南省微生物学会常务理事、中华预防医学会微生态学分会中医中药微生态学专业组委员、中华预防医学会微生态学分会微生态教育及普及专业学组成员、湖南省药膳食疗研究会常务理事、湖南省食用菌产业技术创新战略联盟理事、“十二五”国家科技支撑计划“珍稀真菌高值利用技术研究与产品开发”咨询专家. 现担任*Current Microbiology*等14种国内外期刊的编委或审稿专家, 国家自然科学基金等8类科技项目的网络评审专家, 主持或参与国家自然科学基金、“十二五”、“十一五”科技部支撑计划子课题等34项, 鉴定科技成果8项. 申请发明专利14项, 授权9项. 发表论文232篇, 主编或副主编专著3部, 参编教材或专著8部.

本期责任人
编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-04-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 10 April 8, 2015

EDITORIAL

1539 *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases

Xiao XY, Zhao XP, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

1546 Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Sun JC, Lou FF, Shi Y, Wang YP

1553 Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with acute pancreatitis in rats

Fu CP, Huang LY, Yang L

1560 Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis

Yang ML, Li HQ, Li XZ, Jiang YL, Chen ML, Gao Q

1568 miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29

Cheng XQ, Zhang YD, Zhang HJ

CLINICAL RESEARCH

1577 Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach

Zhou J, Zhang HJ

1585 AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation

Feng Q, Zhou Y, Shi SD, Li EL, Wu RS, Li KH, Wu LQ

REVIEW

1592 Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy

Wu JQ, Wang H, Cui YF

1597 Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome

Chen T, Tang XD, Wang FY, Kang N, Wang XG

1603 Application of transgenic animal models in colorectal cancer research

Jiang HL, Liu X, Li Q

1609 Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors

Zheng C, Wang J, Hao JH

RAPID COMMUNICATION

1615 BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats

Zhang MY, Wang JP, He K, Li B, Xia XM

1621 Effect of *Atractylodes macrocephala Koidz* and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon

Ci MM, Wang WG, Liu X, Zhang JH

CLINICAL PRACTICE

1627 Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome

Zhao JP, Feng ZY, Ma XJ

1632 Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer

Zhang Q, Xu YP, Bao J

1637 Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis

Wang LX, Yu F, Wu GK, Zheng RJ, Gao JL

1644 Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis

Yang YG, Zhang MX, Zheng XY, Li HB, Bai YQ, Yang YX, Zhang BY

1649 Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy

Yuan L, Tian XH, Zhang ZX

1653 Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery

Wu CM, Jiang XJ, Cheng X

1656 Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis

Hua R

1660 Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer

Ma HF, Ke JD, Ni WG

1664 Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer

Yang YB, Xing WY, Wang GZ

1670 Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery

Zhang H, Ye JH, Li H

1674 Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer

Zhang J, Ban LY

1679 Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis

Yu Y, Luo Y, Huang HJ

1683 A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults

Li JG, Hu X, Zheng XB, Li YJ, Fang MY, Li XX

1690 Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes

Liu ZD, Li LY

CASE REPORT

1695 Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report

Wang L, Cao J, Ding P, Xin Y, Dai HP

1699 A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum

Gu J, Shao X, Tu K, Wei D, Zhao LJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 10 April 8, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, 300 Bachelor Road, Science Park in Hanpu, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1539

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1539-1545
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展

肖新云, 赵先平, 谭周进

肖新云, 赵先平, 谭周进, 湖南中医药大学医学院微生物教研室 湖南省长沙市 410208
谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81173214
作者贡献分布: 本文综述由肖新云与赵先平完成; 谭周进审校.
通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院微生物教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154
收稿日期: 2015-02-02 修回日期: 2015-03-04
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clostridium difficile-associated intestinal diseases

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan

Xin-Yun Xiao, Xian-Ping Zhao, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, Changsha 410208, Hu'nan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214
Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Medical College, Hu'nan University of TCM, 300 Bachelor Road, Science Park in Hanpu, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com
Received: 2015-02-02 Revised: 2015-03-04
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Clostridium difficile (*CD*), as one of the normal flora in human and animal intestine, is a Gram-positive anaerobic bacillus. It could cause opportunistic infections, resulting in *CD*-associated diarrhea, *CD*-associated colitis and other intestinal diseases. There have ever been massive epidemics of *CD* infection in both China and other countries, and it has became a global public health problem. The main pathogenic toxins of *CD* are toxin A, toxin B and newly discovered binary toxins (CDT). For *CD* infection prevention and treatment, the reasonable use of new antimicrobial drugs, traditional Chinese medicine, probiotics, *CD* vaccine and other clinical treatments can be adopted.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Clostridium difficile*; Intestinal diseases; Pathogenic mechanism; Clinical symptoms; Prevention and treatment

Xiao XY, Zhao XP, Tan ZJ. *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1539-1545 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539

摘要

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, *CD*)是一种G^+厌氧芽胞粗大杆菌, 是人和动物肠道中的正常菌群, 可引起机会性感染, 出现*CD*相关性腹泻、*CD*相关性肠炎等肠道疾病, 在国内外出现过大规模流行, 是全球面临的公共健康问题. *CD*的主要致病毒素是A毒素、B毒素和近年来新发现的二元毒素(CDT毒素), 对于其防治可采用合理的护理措施和采用新型抗菌药物、*CD*疫苗、中药复方、微生态制剂等进行临床治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 艰难梭菌; 肠道疾病; 致病机制; 临床症状; 防治

核心提示: 艰难梭菌(*Clostridium difficile*, *CD*)是肠道内的正常菌群, 是革兰氏阳性专性厌氧芽胞杆菌, 广泛分布于自然界. 由于抗生素的滥用, *CD*在肠道内过度繁殖, 而导致肠道菌群失调, 出现艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI). *CD*毒素大, 抵抗力强, 对欧美地区甚至全球造成了巨大损害, 全世界对其研究逐渐深入, 有*CD*毒素基因的研究, 流行性病学的研究以及CDI的防治等, 现对这些方面进行综述.

背景资料
艰难梭菌(*Clostridium difficile*, *CD*)是肠道内的正常菌群, 是革兰氏阳性专性厌氧芽胞杆菌, 广泛分布于自然界. 由于抗生素的滥用, *CD*在肠道内过度繁殖, 而导致肠道菌群失调, 出现艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI). *CD*毒素大, 抵抗力强, 对欧美地区甚至全球造成了巨大损害, 全世界对其研究逐渐深入, 有*CD*毒素基因的研究, 流行性病学的研究以及CDI的防治等, 现对这些方面进行综述.

同行评议者
邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

研发前沿
当前对于A^-B^+型毒素基因的研究, 新型抗生素药物的研制, 应用于人体的*CD*疫苗研制都是目前研究的热点, 目前急需解决的是如何防治*CD*的暴发流行, 减少*CD*的发病率和病死率.

一种条件致病菌, 能引起*CD*感染, 造成相关性腹泻和伪膜性肠炎等, 菌型027型在欧美引起了暴发流行, 其病死率和严重程度引起了全球的高度关注, 在中国关于*CD*还没有全国性的检测资料. 主要产A/B两种毒素, A^-B^+和A^+B^+两种毒素基因型, 对于其治疗可以从有效的预防, 新型抗生素、研制*CD*疫苗、中药复方和微生态制剂等.

肖新云, 赵先平, 谭周进. 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1539-1545 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1539

0 引言

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, *CD*)又称难辨梭菌, 是一种革兰氏阳性专性厌氧菌, 对氧十分敏感, 营养要求较高, 分离培养较为困难, 1935年Hall等[1]首次分离获得, 被认为是人类肠道内的正常菌群. 该菌有鞭毛, 鞭毛位于菌体近端至颈端, 无荚膜, 能形成芽胞, 具有较强的抵抗力, 可在外界环境存活数周至数月. *CD*广泛分布于水、土壤等自然环境以及人和动物的肠道及粪便中[2], 约占人体肠道菌群的3%以下. 1978年Bartlett等[3]对*CD*的抗生素相关性肠炎和产毒菌株研究中发现, *CD*是可引起人类疾病的病原菌, 是一种条件致病菌. 随着新菌株B1/NAP1/027、PCR-078的出现, *CD*感染的发生率和病死率日趋升高, 现就有关*CD*所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容做一综述.

1 所致疾病及临床症状

1.1 所致疾病 *CD*对氨苄西林、头孢菌素、林可霉素、克林霉素、红霉素、四环素等耐药. 当长期使用这些抗生素(尤其是克林霉素)、机体免疫力降低、菌体移位寄生(如胃肠道外科手术或胃管插入)、反复灌肠、抗肿瘤化学制剂等情况时均可影响肠道内微生态平衡, 引起菌群失调, 肠道内的双歧杆菌、乳杆菌等优势菌群对*CD*的拮抗作用受到限制, 耐药的*CD*大量繁殖而致病, 易引起艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI), 是引起艰难梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)和艰难梭菌相关性肠炎(*Clostridium difficile*-associated colitis, CDAC)的主要病因, 甚至严重者有致死性假膜性肠炎和中毒性巨结肠, 临床多以肠道炎性病变和形成伪膜为主要特点.

1.2 临床症状 CDI临床表现轻重不一, 可以是携菌无症状、轻中度腹泻、暴发性或致死性假膜性肠炎. 主要症状常见于棕色或水状腹泻、腹痛、伪膜性肠炎、充血、水肿、黏膜白斑、假膜和非特异性的小溃疡或糜烂[4], 还可引起肾盂肾炎、脑膜炎、腹腔及阴道感染、菌血症和气性坏疽等, 部分严重者还可出现中毒性巨结肠、肠穿孔、麻痹性肠梗阻、脱水、酸中毒和电解质紊乱、低蛋白血症、低血容量性休克、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脓毒症和肾衰竭甚至死亡[5]. 典型的腹泻表现为大便频数多, 有黏液或潜血, 但肉眼血便不常见. 伪膜呈黄白色斑点状, 散在分布, 大小不一, 从数毫米到30 mm不等, 严重者可融合成片. 伪膜界限分明, 周边黏膜相对正常或略有水肿. 近年来, 通过对*CD*疾病的深入研究发现CDI呈现出一些新的特点, 如发病年龄低, 高复发率、可以通过亲密接触传播、血性腹泻、无明显抗生素暴露史及低危险人群发病[6], 这对于预防*CD*造成感染进一步提高了警惕.

2 流行情况

*CD*可存在于正常人体的肠道内, 由于接受抗菌药物的治疗而产生耐药性, 在肠道内异常增殖、释放毒素而发病, 引发内源性感染, 同时该菌可存在于外界环境, 主要通过粪口途径[7], 以接触传播方式而发病, 引起外源性感染或交叉感染.

2.1 社区和医院 以往一直认为CDI是医源性感染, 但近年来在其他人群如一般社区、长期看护机构(long-term care facilities, LTCF)中CDI的发生率有所增加[8]. 2007年, 美国感染病学会[9]对CDI提出了分类指南, 对CDI进行了重新定义为社区获得性感染和医院获得性感染. 2010年, 美国卫生保健流行病学会(Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA)与感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)进一步监测CDI时使用标准化病例定义: (1)卫生保健机构发病, 卫生保健相关CDI; (2)社区发病, 卫生保健相关CDI; (3)社区发病, 社区相关CDI[10]. *CD*是造成医院患者

感染性腹泻的主要因素, 甚至超过了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 成为美国最常见的院内感染菌[11,12]. CDI现在也越来越被认为是社区腹泻的主要原因, 尤其是在年轻的个体和缺乏传统的CDI的危险因素, 如住院治疗和抗生素暴露等等[13-15]. CDI一般好发于新生儿和老年人, 在医院和社区暴发流行较高且难以控制. 通常住院患者的病原携带率为7%-11%, 而新生儿高达70%[16], 在社区和医院, *CD*可引起30%的抗生素相关性腹泻, 50%-70%的抗生素相关性肠炎, 90%-100%的抗生素相关性假膜性肠炎, 感染的病死率达17%[17]. 现伴随着与PCR-027型相似的PCR-078型菌株的出现, CDI在社区、儿童中以及无基础疾病的人群中发病率逐年升高[18].

2.2 欧洲和北美 自1978年*CD*首次被证实引起伪膜性结肠炎以来, 世界各地的CDI发病率和病死率逐年升高, 引起全球的高度关注. 2001年后, 随着新型高毒力株PCR-027的出现, CDI的发病率和严重程度在世界各地呈上升趋势, 特别是欧洲和北美, 成为全球令人担忧的健康问题[5]. 据相关报道, 2006-2007年, 法国北部的38所医疗卫生机构22 mo CDI的大规模爆发, 其中50%以上是由027型毒株所致[19]. 加拿大魁北克省在2004-01-06发现了1703例CDI患者, 感染后造成病死率高达7%[20]. 奥地利的CDI检出率也从2003年的777例升至2006的2192例[21]. 德国情况也不容乐观, 2000-2007年仅南部的一个乡村的病例数由95例增至796例, 毒素阳性检测率由7.0%上升到12.8%[22]. 美国2000-2005年CDI发病率从5.5/10000增至11.2/10000, 病死率从2000年1.2%增至2004年2.2%[23,24]. 2006年美国医院CDI的发生率每年超过30万例, 而来自俄亥俄州的数据显示, 在该地区的医院和养老院估计每年有50万例, 且每年会有1.5-2.0万例死于CDI[25].

2.3 亚洲 在报道较少的亚洲国家(如韩国、新加坡)也呈迅速上升趋势, 韩国的产毒素*CD*检出率从2002年的7.0%上升至2004年的50.3%[26], 新加坡CDI的发病率从2001年的1.49/10000升至2006年的6.64/10000, 毒素阳性率从7%升至11%[27]. 我国目前还没有全国性的检测资料, 北京、广州、济南3个城市有报道共分离出64株*CD*, 毒素基因型以A^+B^+型(45株, 70.31%)为主, A^-B^+型19株(29.69%), PCR-核糖体分型共有9种型别, 以017型为主[28]. 根据中南大学湘雅医院和伯明翰大学在长沙一所大型医院关于CDI的最新研究显示, 主要流行株为核糖体017型, 占到48%[29], 但从相关的研究报道可以看出研究发现核糖体017型与欧美暴发流行的027型具有相似的毒力表达, 但A、B毒素序列多态性更高[28].

3 致病机制

3.1 *侵袭力* 侵袭力是病原菌通过抵抗机体的防御功能, 进而侵入机体, 适应机体环境定位于某组织进行繁殖和扩散的能力, 主要与菌毛、荚膜等菌体表面结构和侵袭性酶类等有关, 是致病的先决条件. *CD*有菌毛和多种侵袭性酶类(如透明质酸酶、胶原酶、蛋白酶、软骨素-4-硫酸酶等). 菌毛通过与宿主细胞表面的相应受体结合而黏附定居在黏膜表面, 助于*CD*侵入机体; 侵袭性酶类能增加机体的通透性, 促进*CD*能在肠道中扩散、定植. 但从目前的研究来看, 关于*CD*的菌毛、侵袭性酶类等与菌株的毒力并无相关性, 对于其具体的机制还有待于进一步的研究.

3.2 *毒素* *CD*主要靠产生毒素引起机体损伤而致病. *CD*能产生肠毒素A和细胞毒素B2种大分子梭菌毒素, 分别由*tcdA*和*tcdB*基因编码. 毒素A对白细胞有趋化作用, 能与肠黏膜刷状缘细胞上的毒素受体结合, 改变细胞肌动蛋白骨架, 介导黏膜上皮细胞的cAMP系统使水和盐分泌增加引发分泌性腹泻, 导致肠黏膜炎症反应, 毒素B作用较强, 可直接刺激单核细胞释放炎性因子, 破坏肠壁细胞, 引发肠黏膜细胞变性、坏死、凋亡和脱落, 甚至形成伪膜[30]. 毒素A/B是由携带19.6 kb致病基因编码区域PaLoc(pathogenicity locus)调控生成, 包含*tcdR*、*tcdB*、*tcdE*、*tcdA*和*tcdC*. *tcdR*、*tcdC*分别属于正、负调控基因, 在毒素表达调控中扮演重要角色, *tcdC*基因存在18个碱基的缺失, 导致毒素的增加和毒力的增强, *tcdE*基因编码一种类似穿孔素的蛋白质, 能促进毒素A和毒素B的释放. 较早的研究认为单纯的毒素B不致病, 只有在毒素A的作用下或细胞损伤的情况下, 毒素B才具有致病性[31]. 但近10年来, 临床分离到毒素A阴性, 但毒素B阳性的CDI菌株, 证实毒素B无需毒素A的预先作用, 毒素B具有独立致病性. A^-B^+型*CD*的PaLoc区

相关报道
Gupta等对*CD*的报道比较详细, 主要讲了社区CDI和CDI的危险因素. Goudarzi也对*CD*进行了全面的报道, 涉及有流行病学、致病机制、危险因素、和临床预防及其治疗等.

创新盘点

本文主要是在前人基础上进行总结和提炼出来的, 比如所致疾病和临床症状单独全面概括出来, 而且对于流行情况也不同以往思路, 我对其进行了分类从医院社区、欧洲和北美、亚洲3个方面论述, 方便读者比较. 治疗原则上也在前人基础上进行了补充和概括, 让读者对于目前有的治疗方法一目了然.

域包括毒力编码基因*tcdA*、*tcdB*以及毒力调控基因*tcdR*、*tcdC*和*tcdE* 5个基因, 其中, *tcdA*基因由于存在不同程度的缺失, 不能编码A毒素; *tcdB*基因编码270 kDa的B毒素[32]. 现在认为, 两种毒素的作用是协同的, 先由毒素A启动细胞损伤, 破坏细胞间的紧密连接, 激活上皮细胞内的鸟苷酸环化酶, 导致AMP增加而引起Na^+分泌增多, 在毒素A的基础上, 毒素B发挥细胞毒作用, 增加上皮细胞的通透性, 造成电解质紊乱和肠液分泌增加, 严重者可出现细胞脱落、坏死以及伪膜的形成. 除产生毒素A和B外, 研究发现多次暴发流行的B1/NAP1/027还可产生二元毒素(CDT毒素). 由基因*cdtA*和*cdtB*编码. CDT毒素是一种腺苷二磷酸核糖转移酶, 可以介导细胞骨架的破坏, 研究发现CDT还具有增加毒性A和毒性B的不良反应[23]. 有最新研究资料表明*CD*毒素基因的表达是由正向调节*TcdR*, 抑制剂*TcdC*和全面调节蛋白*CodY*调控[33].

4 防治

4.1 *有效合理的护理措施* *CD*在医院能通过医护人员的手以及受污染的医疗器械和环境传播, 造成医院交叉感染. 潘杰维等[34]通过护理举措在预防医院内获得CDAD的作用中运用观察组和对照组实验得出, 有效的护理举措对医院内CDAD的预防有重要作用. 比如加强医护人员及护工的消毒隔离知识培训, 提高对CDAD的认识, 对易感高危患者如高龄、危重病患者、化疗后免疫抑制、合并多种慢性病等实施重点保护, 提前预防护理干预, 接触患者及用品前后要用肥皂及时清理双手, 及早留取患者标本、进行*CD*分离培养等一些有效的护理举措能减少院内CDAD的发病率.

4.2 *新型窄谱抗生素药物* CDI主要是由抗生素的不当使用引起, 应立即停用可能诱发CDI的抗菌药物. 目前控制CDI的首要措施是合理使用抗菌药物, 传统的药物为甲硝唑和万古霉素[10]. 但该两种药物使用后, 20%-25%的CDI患者会复发[16,35]. 过去认为对于初次发作的轻、中度CDI, 可首选甲硝唑口服, 初次发作的严重CDI可首选万古霉素, 治疗严重复杂的CDI推荐使用万古霉素口服给药, 单用或联用甲硝唑静脉滴注, 治疗第二次或以后的CDI复发可选用万古霉素[36]. 自2011年美国FDA批准非达霉素作为治疗CDI的新药之后, 非达霉素成为CDI领域的研究新热点[37]. 有实验[38]表明, 非达霉素对CDI的疗效不亚于万古霉素, 而且复发率更低, 并且具有极高的粪便排泄率, 其药物相互作用发生率低. 非达霉素由于其窄谱抗菌活性和较长的抗生素后效应的特点, 其应用前景巨大.

4.3 *CD疫苗* *CD*能造成医院和社区的CDI大规模流行, 疫苗研制是防治CDI的最理想的途径和方法[39]. *CD*疫苗的研究已近20年, 具体进展有毒素A和毒素B相关疫苗、S-层蛋白相关疫苗、细胞壁蛋白Cwp66相关疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84相关疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD相关疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-Ⅰ和PS-Ⅱ相关疫苗等等[40-45]. 但目前尚未有正式上市的可用于人体的疫苗, 除了针对A毒素与B毒素的单克隆抗体疫苗、类毒素疫苗(如赛诺菲-巴斯德类毒素疫苗, 目前进入二期预防性和治疗性试验)在人体中取得较好的效果外, 一些针对A毒素与B毒素受体结合区以及一些针对*CD*致病因子的基因重组疫苗在动物实验中也取得了良好的防治效果.

4.4 *中药复方* 在中医的角度认为, CDAD是一种“脾失健运”病, 内因是肠道内菌群失调, 外因是*CD*的侵入和定值, 中医药遵循的是辨证论治, 强调治疗中的整体观和扶正祛邪理念[46,47]. 有研究[48]表明, 参苓白术散作为一种中药复方具有健脾、益气、祛痰、渗湿等多种功效, 能抑制*CD*的生长, 对于治疗*CD*疾病疗效明显. 另有一些文献报道[49], 参苓白术散可以明显的促进人体益生菌如乳酸菌和双歧杆菌的生长, 这对于治疗*CD*疾病又开拓了一个有价值的研究点.

4.5 *微生态制剂* 目前对于*CD*相关疾病的常规疗法大多进行抗生素治疗, 包括甲硝唑、万古霉素等, 但*CD*的芽胞可以抵御抗生素的作用而存于肠道使疾病复发[50]. *CD*致病主要是肠道内优势菌受到限制, 劣势菌过度生长而导致微生态平衡遭到破坏. 通过微生态制剂来调节肠道菌群平衡对于治疗*CD*疾病不失为一剂良方. 益生菌是一种对宿主起有益作用的活的微生态制剂, 能够促进肠道内菌群生态平衡. 目前应用较多的是双歧杆菌和乳酸杆菌, 乳酸菌及其产物细菌素、过氧化氢、生物表面活性物质等, 对*CD*的生长具有拮抗作用. 也可向机

体内补充益生菌生长所需的底物益生元, 通过胃液屏障直接到达肠道, 被肠道益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌等直接利用, 促进其生长代谢. 合生元是益生菌和益生元的组合制剂, 一方面益生菌补充肠道菌群的数量, 促进肠道菌群的恢复, 另一方面, 益生元促进益生菌在肠道内的定值和存活, 使益生菌更好的发挥作用[51]. D'souza等[52]2002年的Meta分析纳入9项随机双盲安慰剂对照试验, 其中4项使用*S.boulardii*酵母菌, 4项使用乳酸杆菌, 1项使用产乳酸肠球菌, 结果显示微生态制剂可预防抗生素相关性腹泻. 也有报道[53], 粪链球菌、枯草杆菌、酪酸梭菌等能修复因使用抗生素引起的肠黏膜损伤, 有利于CDI相关腹泻的恢复, 显示出良好的临床效果. 据统计, 每例住院患者控制抗生素相关腹泻的花费约为50-79欧元, 使用益生菌可显著降低相关治疗费用, 并可有效控制感染复发[54]. 对于微生态制剂的安全性, 也有文献报道, 服用微生态制剂组相对于对照组, 恶心、呕吐、腹部疼痛、皮疹等不良反应的发生率明显降低, 且具有统计学意义[55]. 可见研发有针对性功能的微生态制剂将对CDI的防治上有巨大的潜力和前景.

5 结论

*CD*作为肠道内的正常菌群能引起机会性感染, 是引起CDAD和CDAC的主要病因, 菌株PCR-027型在北美和欧洲造成了CDI暴发流行, 在我国目前报道较少. *CD*核糖分型多样, 毒素A/B表达由PaLoc区域编码, 随着新型菌株PCR-078的出现, *CD*的发病率和病死率也将进一步提升. 对于其防治和治疗过去研究较多的是抗生素和*CD*疫苗的研制, 而使用中药复方和微生态制剂也越来越有所报道, 且疗效显著, 不良反应少, 费用低.

6 参考文献

1 Hall IC, O Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficile. *Am J Dis Child* 1935; 48: 390-402

2 Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1339-1350 [PMID: 12746372]

3 Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534 [PMID: 625309 DOI: 10.1056/NEJM197803092981003]

4 O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2846-2849 [PMID: 11474001]

5 郑跃杰, 张国成. 儿童艰难梭菌感染. 临床儿科杂志 2011; 29: 501-505

6 白驹, 雷雨婷, 张吉波. 艰难梭菌相关性腹泻的临床特点分析和防治策略. 中外医学研究 2013; 11: 1-2

7 Mutters R, Nonnenmacher C, Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S. Quantitative detection of Clostridium difficile in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2009; 71: 43-48 [PMID: 19041162]

8 Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, Dutta SK. Epidemiology of Clostridium difficile-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3407-3412 [PMID: 24154638]

9 McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-145 [PMID: 17265394]

10 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455 [PMID: 20307191]

11 Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491]

12 Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563]

13 Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95 [PMID: 22108454 DOI: 10.1038/ajg.2011.398]

14 Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-396 [PMID: 18434341 DOI: 10.1093/jac/dkn163]

15 Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, Numan-Ruberg SC, Hagen EC, Debast SB, Kuijper EJ, van Dissel JT. Community-onset Clostridium difficile-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Neth J Med* 2008; 66:

应用要点

本文主要应用与方便读者快速比较全面的了解*CD*这一条件致病菌, 以及目前的研究热点及哪些需要突破和继续解决的领域.

名词解释

社区获得性感染: 如果在社区症状开始出现或者在医院住院48 h之内, 之后12 wk内没有住院治疗; 医院获得性感染: 如果在医院的时间多余48 h或者出院后4 wk之内的时间症状开始发生; 或者出院后4-12 wk内不确定症状是否开始出现在社区.

207-211 [PMID: 18490799]

16 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940 [PMID: 18971494 DOI: 10.1056/NEJMra0707500]

17 Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-S18 [PMID: 18177217 DOI: 10.1086/521863]

18 Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]

19 Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, Coignard B, Barbut F, Eckert C, Grandbastien B, Kadi Z, Astagneau P. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006-2007 and associated clusters in 2008-2009. *Euro Surveill* 2010; 15: pii: 19597 [PMID: 20587362]

20 Oldfield EC. Clostridium difficile-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 79-96 [PMID: 16699477]

21 Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F. Outbreak of Clostridium difficile 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19186 [PMID: 19422768]

22 Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, Gruber H, Brazier JS, Schulte B. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008; 13: pii: 19057 [PMID: 19081002]

23 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-2441 [PMID: 16322603]

24 Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-931 [PMID: 18507904 DOI: 10.3201/eid1406.071447]

25 Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 526-536 [PMID: 19528959 DOI: 10.1038/nrmicro2164]

26 Shin BM, Kuak EY, Yoo HM, Kim EC, Lee K, Kang JO, Whang DH, Shin JH. Multicentre study of the prevalence of toxigenic Clostridium difficile in Korea: results of a retrospective study 2000-2005. *J Med Microbiol* 2008; 57: 697-701 [PMID: 18480325 DOI: 10.1099/jmm.0.47771-0]

27 Lim PL, Barkham TM, Ling LM, Dimatatac F, Alfred T, Ang B. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated disease, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1487-1489 [PMID: 18760029 DOI: 10.3201/eid1409.070043]

28 王晶, 李春辉, 杜鹏程, 曹波, 陈晨, 卢金星, 李中杰, 余宏杰, 程颖. 中国部分地区艰难梭菌PCR-核糖体分型及毒素基因多态性研究. 中国感染控制杂志 2014; 13: 1-7

29 Hawkey PM, Marriott C, Liu WE, Jian ZJ, Gao Q, Ling TK, Chow V, So E, Chan R, Hardy K, Xu L, Manzoor S. Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in a major chinese hospital: an underrecognized problem in Asia? *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3308-3313 [PMID: 23903542 DOI: 10.1128/JCM.00587-13]

30 Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53: 887-894 [PMID: 15314196 DOI: 10.1099/jmm.0.45610-0]

31 何英, 陆学东. 艰难梭菌相关性腹泻的实验室诊断. 国际检验医学杂志 2013; 34: 837-840

32 李先平, 李文革, 王晶, 卢金星. 中美艰难梭菌A-B株毒力编码区域转录及B毒素表达的研究. 中国感染控制杂志 2014; 13: 65-70

33 Matamouros S, England P, Dupuy B. Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol* 2007; 64: 1274-1288 [PMID: 17542920 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05739.x]

34 潘杰维, 王轶, 欧阳琴. 护理举措在预防医院内获得艰难梭菌相关腹泻的作用. 现代医院 2013; 13: 84-86

35 Lynch T, Chong P, Zhang J, Hizon R, Du T, Graham MR, Beniac DR, Booth TF, Kibsey P, Miller M, Gravel D, Mulvey MR. Characterization of a stable, metronidazole-resistant Clostridium difficile clinical isolate. *PLoS One* 2013; 8: e53757 [PMID: 23349739 DOI: 10.1371/journal.pone.0053757]

36 徐少华, 黄海辉, 李光辉. 成人艰难梭菌感染临床实践指南: 美国卫生保健流行病学会与感染病学会2010年更新. 中国感染与化疗杂志 2011; 11: 426-427

37 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099]

38 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. 药学与临床研究 2012; 20: 419-424

39 Hussack G, Arbabi-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of Clostridium difficile toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]

40 Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]

41 Wang H, Sun X, Zhang Y, Li S, Chen K, Shi L, Nie W, Kumar R, Tzipori S, Wang J, Savidge T, Feng H. A chimeric toxin vaccine protects against primary and recurrent Clostridium difficile infection. *Infect Immun* 2012; 80: 2678-2688 [PMID: 22615245 DOI: 10.1128/IAI.00215-12]

42 Permpoonpattana P, Hong HA, Phetcharaburanin J, Huang JM, Cook J, Fairweather NF, Cutting SM. Immunization with Bacillus spores expressing toxin A peptide repeats protects against infection with Clostridium difficile strains producing toxins A and B. *Infect Immun* 2011; 79: 2295-2302 [PMID:

21482682 DOI: 10.1128/IAI.00130-11]
43 Drudy D, Calabi E, Kyne L, Sougioultzis S, Kelly E, Fairweather N, Kelly CP. Human antibody response to surface layer proteins in Clostridium difficile infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41: 237-242 [PMID: 15196573]
44 Péchiné S, Janoir C, Collignon A. Variability of Clostridium difficile surface proteins and specific serum antibody response in patients with Clostridium difficile-associated disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5018-5025 [PMID: 16207956 DOI: 10.1128/JCM.43.10.5018-5025.2005]
45 Oberli MA, Hecht ML, Bindschädler P, Adibekian A, Adam T, Seeberger PH. A possible oligosaccharide-conjugate vaccine candidate for Clostridium difficile is antigenic and immunogenic. *Chem Biol* 2011; 18: 580-588 [PMID: 21609839 DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.03.009]
46 楼淑瑾. 抗生素相关性腹泻相关因素与对策. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 120-121
47 蒋兆年. 肉蔻四神丸治疗AAD 21例临床观察. 首都医药 2007; 14: 47
48 舒青龙, 徐刚, 叶荷平, 章喜林, 封勇, 魏娜. 参苓白术散对体外艰难梭菌生长的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 258-262
49 丁维俊, 周邦靖. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响. 北京中医药大学学报 2006; 29: 530
50 Heinlen L, Ballard JD. Clostridium difficile infection. *Am J Med Sci* 2010; 340: 247-252 [PMID: 20697257 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8]
51 姜良铎, 赵长琦. 中医药与微生态学. 北京: 化学工业出版社, 2008: 9
52 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361 [PMID: 12052801]
53 Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, Huang YC, Chiu CH, Li WC, Lin PY, Chen CJ, Li TY. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 135-138 [PMID: 20135748 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b530bf]
54 Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80 [PMID: 17604300]
55 McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822 [PMID: 16635227 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x]

同行评价

本文综述了*CD*相关肠道疾病的国内外最新研究进展, 主要包括所致疾病与临床症状、流行情况、致病机制和预防治疗等内容, 在该研究领域内具有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1546

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1546-1552
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响

孙建超, 娄方方, 史 云, 王豫萍

背景资料
肝癌是比较常见的肿瘤, 其在我国的发病率及死亡率均较高, 为危害人类健康的二号杀手, 肝癌细胞的侵袭与转移与肝癌的预后及复发息息相关. 吴茱萸碱为吴茱萸的主要活性成分之一, 具有良好的抗肿瘤效果. 为进一步明确其作用机制, 本文对肝癌细胞侵袭、迁徙与增殖作用的影响进行研究.

孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍, 贵阳医学院检验学院临床微生物及免疫学教研室 贵阳医学院附属医院微生物免疫科 贵州省贵阳市 550004
孙建超, 主要从事肝病学的研究.
贵州省省长基金资助项目, No. 201244
贵州省科技厅中药现代化基金资助项目, No. 20123017
作者贡献分布: 本课题由孙建超与王豫萍设计; 实验操作由孙建超、娄方方及史云完成; 论文撰写、数据分析由孙建超与娄方方共同完成; 文献检索由孙建超与王豫萍完成.
通讯作者: 王豫萍, 教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京路4号, 贵阳医学院检验学院临床微生物及免疫学教研室, 贵阳医学院附属医院微生物免疫科. 1500776978@qq.com
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-10
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科; 秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Jian-Chao Sun, Fang-Fang Lou, Yun Shi, Yu-Ping Wang

Jian-Chao Sun, Fang-Fang Lou, Yun Shi, Yu-Ping Wang, Department of Microbiology and Immunology, Inspection Institute, Guiyang Medical College; Laboratory of Microbiology and Immunology, Guiyang Medical College Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Supported by: Provincial Governor Foundation of Guizhou Province, No. 201244; Foundation of Modernization of Chinese Traditional Medicine of Science and Technology Agency of Guizhou Province, No. 20123017
Correspondence to: Yu-Ping Wang, Professor, Department of Microbiology and Immunology, Inspection Institute, Guiyang Medical College; Laboratory of Microbiology and Immunology, Guiyang Medical College Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 1500776978@qq.com
Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-10
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the effect of evodiamine on the invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and to discuss the underlying mechanism.

METHODS: The effect of evodiamine on the expression levels of ERK1/2 and p-ERK1/2 in HepG2 cells was assessed by Western blot. The invasion and metastasis of HepG2 cells were tested by transwell assays. Colony-forming ability was determined by colony formation assay.

RESULTS: After HepG2 cells were treated with 0, 5, 25, or 50 μmol/L evodiamine, the numbers of invasion cells were 97.6 ± 6.3, 32.3 ± 1.3, 22.3 ± 2.5, and 10.6 ± 3.7, respectively, and the numbers of metastatic cells were 106.3 ± 3.2, 57.7 ± 3.2, 26.8 ± 1.6, and 15.4 ± 3.9, respectively ($P < 0.05$). Evodiamine had a significant inhibitory effect on HepG2 cell colony-forming ability ($P < 0.05$). Evodiamine treatment down-regulated the expression of p-ERK1/2, but had no significant impact on ERK1/2 expression.

CONCLUSION: Evodiamine can inhibit the invasion, metastasis and colony-forming ability of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells, and the possible mechanism may be related to down-regulation of p-ERK 1/2 protein.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evodiamine; HepG2 cell; Invasion; Metastasis; ERK1/2

Sun JC, Lou FF, Shi Y, Wang YP. Evodiamine inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1546-1552 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1546.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1546

摘要

目的: 研究吴茱萸碱对人肝癌细胞HepG2细胞外调节蛋白激酶(extracellular-regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)表达的影响.

方法: Transwell小室检测吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭及迁徙的影响. 集落形成实验检测吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成能力的影响. Western blot检测HepG2细胞ERK1/2、phospho-ERK1/2(P-ERK1/2)蛋白.

结果: 吴茱萸碱5、25、50 μmol/L作用后, HepG2细胞侵袭细胞数分别为32.3个±1.3个、22.3个±2.5个、10.6个±3.7个, 对照组为97.6个±6.3个, 差异有统计学意义(P<0.05); 迁徙细胞数为57.7个±3.2个、26.8个±1.6个、15.4个±3.9个, 对照组为106.3个±3.2个, 差异有统计学意义(P<0.05). 5、25、50 μmol/L吴茱萸碱作用HepG2细胞集落形成数分别为147.0个±12.1个、94.3个±4.0个、0个, 对照组为231.3个±15.4个, 差异有统计学意义(P<0.05). Western blot分析5、25、50 μmol/L吴茱萸碱处理HepG2细胞24 h及30 μmol/L吴茱萸碱处理HepG2细胞24、48 h后, ERK1/2蛋白的表达无明显变化, 但其活化形式P-ERK1/2蛋白的表达量减少.

结论: 吴茱萸碱可显著抑制人肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙及克隆增殖能力, 其机制可能与吴茱萸碱抑制ERK1/2蛋白活化有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 吴茱萸碱; HepG2细胞; 侵袭; 迁徙; ERK1/2

核心提示: 吴茱萸碱影响肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖中的作用机制可能与其抑制磷酸化细胞外调节蛋白激酶(phospho-extracellular regulated protein kinases 1/2)蛋白表达有关.

孙建超, 娄方方, 史云, 王豫萍. 吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭和迁徙的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1546-1552
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1546.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1546

0 引言

肝癌是危害我国人民健康的二号杀手, 也是全球癌性死亡的最主要的一个因素. 每年全球超过60万人被确诊为肝癌, 其中超过50%(约400000例)发生在中国[1,2]. 肝癌为富血管肿瘤, 肝癌细胞侵入静脉向肝内外转移是肝癌患者死亡的主要诱因[3]. 最新国内外研究[4,5]表明, 肝癌的发生发展与肝癌细胞Ras-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路异常活化相关. MAPK信号转导通路, 又称细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)级联途径, 是将细胞外刺激信号传递到细胞核、介导细胞产生反应的信号传导通路中最为重要的一条通路. ERK是各条信号通路的交汇点, 包括两个重要成员ERK1/ERK2, 因此, ERK1/2有望成为肿瘤治疗的靶点. 研究证实, 吴茱萸碱可促进细胞凋亡和抑制肿瘤细胞的转移, 对肺癌、乳腺癌、胃癌、胶质细胞瘤等多种肿瘤细胞均有抑制增殖作用[6-9]. 本研究应用吴茱萸碱作用于人肝癌HepG2细胞, 研究吴茱萸碱对肝癌细胞侵袭和迁徙以及对ERK1/2蛋白表达的影响.

研发前沿
吴茱萸碱的抗肿瘤作用效果明显, 然而其作用机制较为复杂, 尤其是其对肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖中的作用机制尚不明确, 有待进一步研究.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM高糖培养基购自HyClone公司; 胎牛血清购自四季青公司; 人肝癌细胞株HepG2细胞由本中心实验室保存; Matrigel胶(索莱宝)、Transwell细胞培养板(millipore公司); PVDF膜、ECL发光液(millipore公司); P-ERK1/2单克隆抗体(CST); ERK1/2多克隆抗体(巴傲得).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 在含10%胎牛血清的HyClone DMEM高糖培养液中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中饱和湿度下培养, 待细胞生长至对数期时进行后续实验检测.

1.2.2 肝癌HepG2细胞体外侵袭与迁徙实验: Matrigel胶与DMEM培养基按1∶8稀释成1 mg/mL悬液, Transwell小室内室面加入60 μL悬液, 室温静置1 h备用. 消化细胞调整细胞浓度至4×10^5个/mL, 取100 μL细胞悬液接种于Transwell小室内, 分别加入含吴茱萸碱的DMEM培养基100 μL, 根据前期实验结果, 使药物终浓度分别为5、25、50 μmol/L, 设置不含吴茱萸碱对照组, 每组3个复孔. 小室外加入含20%胎牛血清的完全培养基1 mL. 37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养48 h, 棉签擦去内层细胞, 冷甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 200倍镜下随机选取5个视野, 计数穿到下室面

相关报道 已报道吴茱萸碱对多种肿瘤细胞的增殖、周期、侵袭具有抑制作用, 其机制可能与吴茱萸碱抑制与细胞侵袭、迁徙与增殖相关的信号通路中的相关因子.

表 1 不同浓度吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭与迁徙的影响

吴茱萸碱药物浓度 (μmol/L)	侵袭		迁徙	
	细胞数 (mean ± SD)	侵袭抑制率 (%)	细胞数 (mean ± SD)	抑制率 (%)
0	97.6 ± 6.3	–	106.3 ± 3.2	–
5	32.3 ± 1.3[a]	66.78	57.2 ± 3.2[a]	46.15
25	22.3 ± 2.5[a]	77.14	26.8 ± 1.6[a]	74.79
50	10.6 ± 3.7[a]	83.90	15.4 ± 3.9[a]	85.47

[a]P<0.05 *vs* 0 μmol/L吴茱萸碱药物组.

的细胞, 计算平均值. 以穿膜细胞的相对数代表肝癌HepG2细胞的侵袭能力, 侵袭抑制率按如下公式计算: 细胞侵袭抑制率(%) = (对照组穿膜细胞数-试验组穿膜细胞数)/对照组穿膜细胞数×100%.

细胞迁徙试验除Transwell小室内不铺基质胶外, 其他操作相同. 以穿膜细胞的相对数代表肝癌HepG2细胞的迁徙能力. 迁徙抑制率按如下公式计算: 细胞迁徙抑制率(%) = (对照组穿膜细胞数-试验组穿膜细胞数)/对照组穿膜细胞数×100%.

1.2.3 集落形成实验: 细胞以1×10^4/孔接种于六孔板内, 24 h后, 换含0、5、25、50 μmol/L吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理24 h. 弃去含药培养液, 换10%胎牛血清完全培养液继续培养7 d, 冷甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 计数细胞数目>50个或直径>75 μm的集落. 集落形成率(%) = (对照组集落数-试验组集落数)/对照组集落数×100%.

1.2.4 Western blot法检测细胞ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达情况: 待细胞铺满80%-90%时, 5、25、50 μmol/L吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理; 30 μmol/L吴茱萸碱的10%胎牛血清完全培养液处理24、48 h. 收集细胞, 提取总蛋白, BCA蛋白定量法计算各组蛋白浓度. 每组取20 μg蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳. 湿转于PVDF膜上, 5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)室温封闭2 h, 兔抗人一抗ERK1/2(1∶600)、P-ERK1/2(1∶2000)4 ℃孵育12 h, 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1∶20000)室温孵育1 h. TBST清洗后ECL发光液显色、曝光, Image J软件分析灰度值. 以对照组和药物组的目的条带和内参的比值进行半定量分析.

统计学处理 所有数据均用SPSS17.0统计软件分析, 实验数据均采用mean±SD表示. 各组间均数比较采用单因素方差分析, 组间比较采用t检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 吴茱萸碱对HepG2细胞侵袭与迁徙的影响 随吴茱萸碱药物浓度的增加, HepG2细胞穿过小室的细胞数量明显减少(P<0.05). 48 h后HepG2细胞穿过小室细胞计数结果如下(表1, 图1).

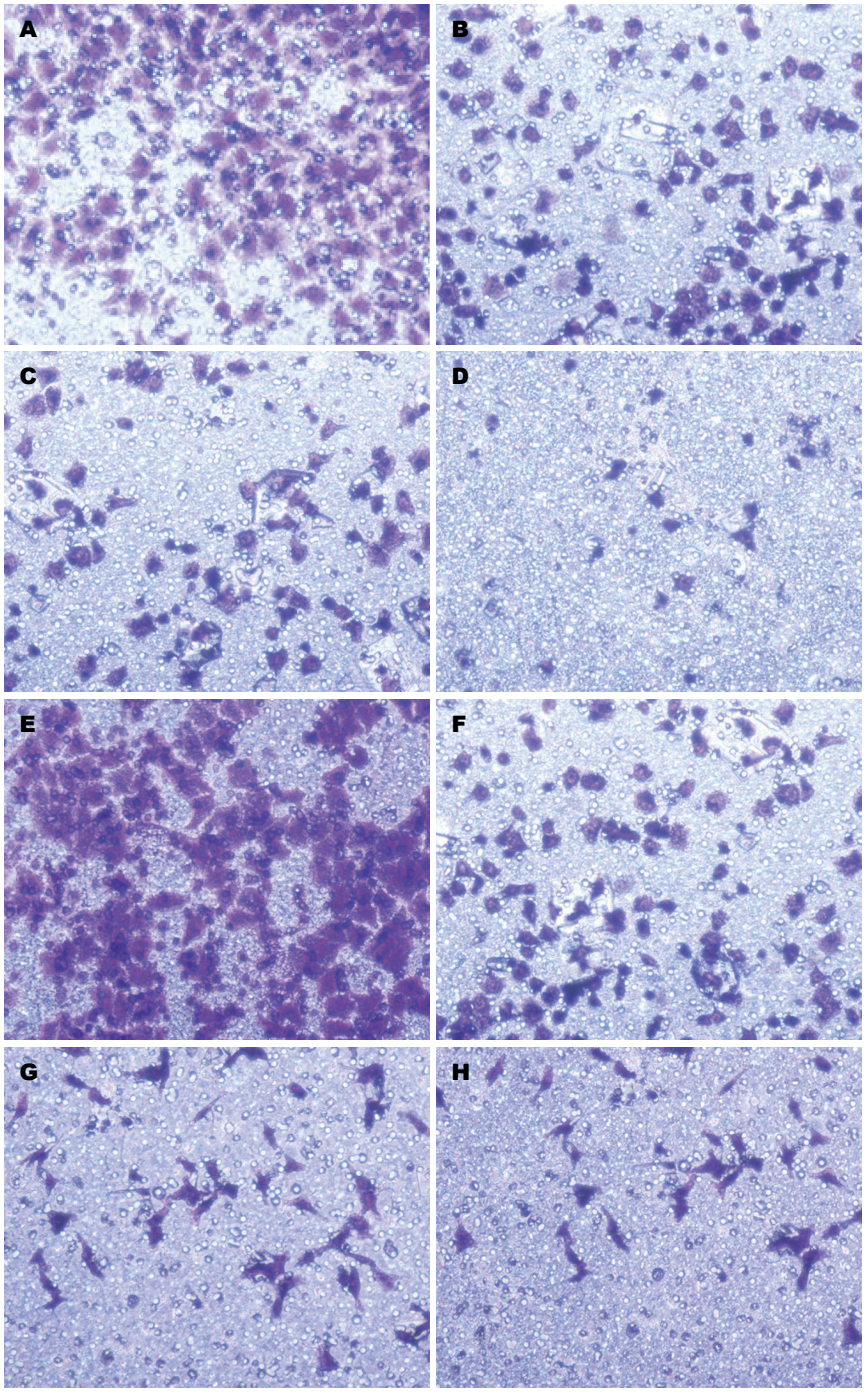
2.2 吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成的影响 对照组、5、25、50 μmol/L吴茱萸碱处理组集落数分别为231.3个±15.4个、147.0个±12.1个、94.3个±4.0个、0个. 随药物浓度增加, 吴茱萸碱可显著抑制HepG2细胞克隆形成能力(P<0.05). 结果如图2所示.

2.3 吴茱萸碱对ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达影响 吴茱萸碱作用HepG2细胞, ERK1/2蛋白表达无明显改变, 但P-ERK1/2蛋白表达量随吴茱萸碱药物浓度增加及作用时间延长, 表达量降低. 蛋白表达变化如图3所示.

3 讨论

吴茱萸碱为我国传统中药吴茱萸主要活性物质之一, 吴茱萸碱对于心血管系统[10,11]、内分泌系统[12,13]、免疫系统[14]等均具有较强的药理作用. 同时还有抗炎镇痛[15]、调节脂肪代谢[16]等作用. 最新研究表明, 吴茱萸碱对多种实体瘤及血液系统肿瘤均有良好的抑制效果: 赵绿翠等[17]发现吴茱萸碱下调周期蛋白A1、破坏Bcl-2/Bax比例进而诱导人结肠癌细胞凋亡; 高世勇等[18]将吴茱萸碱作用于肝癌细胞后可影响细胞微管蛋白聚集状态, 使细胞周期阻滞于G_2/M期.

癌细胞的侵袭与迁徙是包括肿瘤细胞脱



创新盘点

我们通过观察吴茱萸碱对肝癌HepG2细胞侵袭、迁徙与增殖的影响及其对ERK信号转导通路中ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达的影响, 为其作用机制做了初步探究.

图 1　不同浓度吴茱萸碱对侵袭与迁徙的影响(×200). A-D: 为对照组、5、25、50 μmol/L吴茱萸碱组的细胞侵袭图; E-H: 为对照组、5、25、50 μmol/L吴茱萸碱组的细胞迁徙图.

离原组织、远处传播、新环境中生存和增殖等多个环节的复杂过程[19-21]. 肿瘤的侵袭与转移是反映肿瘤恶性程度的良好指标, 与肿瘤的预后及复发息息相关[22,23]. Transwell小室法检测HepG2细胞侵袭与迁徙发现, 吴茱萸碱可显著抑制细胞侵袭与迁徙, 且随药物浓度增加, 抑制效果更明显. 克隆形成实验也表明吴茱萸碱能有效抑制HepG2细胞克隆增殖能力, 减少其在新环境中生存和增殖.

在所有真核细胞中均存在Ras/Raf/MEK/ERK这一高度保守的细包信号传导通路. Ras/Raf/MEK/ERK信号传导通路是“MAPK”众多通路中的一个, 他在多种致瘤性疾病中通常是上调的[24-26]. 肝癌发生涉及多条信号通路的活化, 其中MEK/ERK信号通路与肿瘤细胞的发生发展、增殖、侵袭与转移紧密相关. 各种

应用要点

吴茱萸碱对多种实体瘤及血液系统恶性肿瘤均有良好的抑制作用, 因此探究其作用机制可以为临床癌症的治疗尤其是无法应用手术的恶性肿瘤提供新的药物及治疗方法.

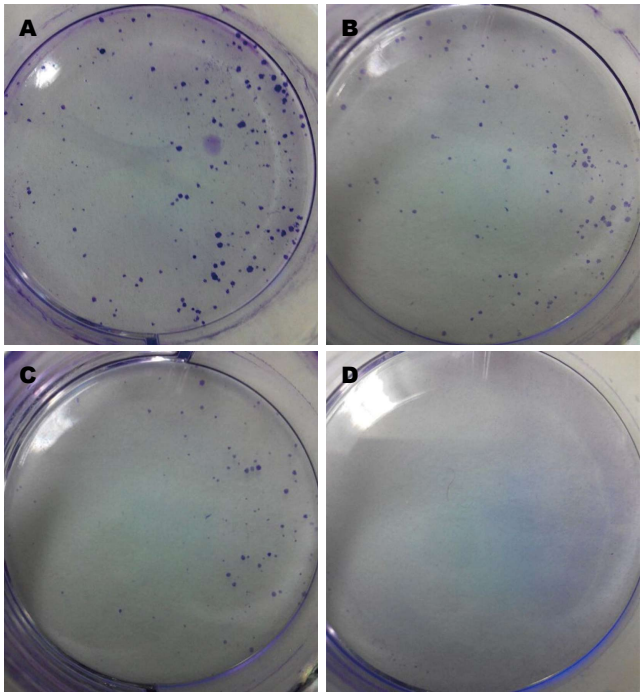


图 2　吴茱萸碱对HepG2细胞集落形成的影响. A-D: 为对照组、5、25、50 μmol/L吴茱萸碱组的集落形成图片.

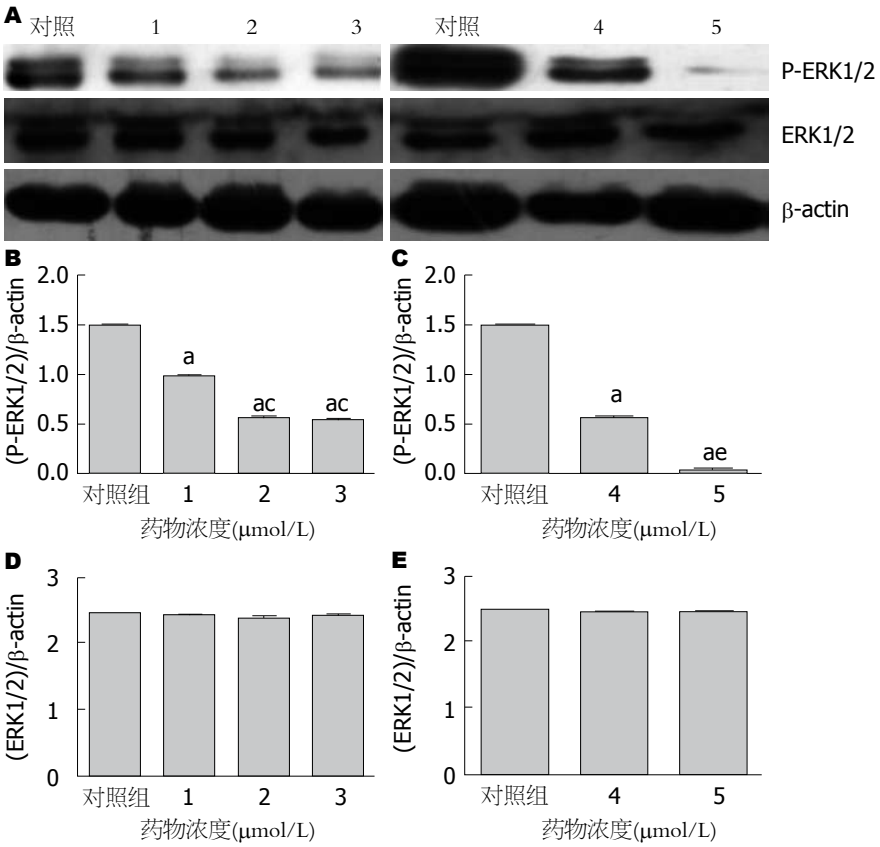


图 3　吴茱萸碱对ERK1/2、P-ERK1/2蛋白表达的影响. A: 各处理组的蛋白表达; B: 5、25、50 μmol/L吴茱萸碱处理后P-ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组, $^{c}P<0.05$ *vs* 5 μmol/L吴茱萸碱处理组; C: 30 μmol/L吴茱萸碱处理24、48 h后蛋白表达灰度值的柱形图. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组; $^{e}P<0.05$ *vs* 30 μmol/L吴茱萸碱处理24 h组; D: 5、25、50 μmol/L吴茱萸碱处理后ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图; E: 30 μmol/L吴茱萸碱处理24、48 h后ERK1/2蛋白表达灰度值的柱形图. 1-3: 为5、25、50 μmol/L吴茱萸碱处理组; 4, 5: 30 μmol/L吴茱萸碱处理24、48 h组.

刺激经不同的信息传导通路, 激活Ras形成级联反应Ras-Raf-MEK-ERK, Raf和MEK具有酪氨酸/苏氨酸活性, 是MAPKs上游信号作用的交汇靶点, MEK活化下游分子ERK, ERK磷酸

化激活或失活多种蛋白, 同时活化的ERK进入细胞核诱导基因表达发挥功能: 介导细胞表面的外来信号转导细胞核内, 参与细胞分化、生长、增殖和凋亡, 并在细胞恶性转化及演变过程中起重要作用[27]. ERK是MAPK家族成员之一, 包括两个重要成员ERK1/ERK2. 在多种肿瘤中, 包括肝癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等中发现ERK信号传导通路的过度活化[28-30]. 本研究用吴茱萸碱作用于HepG2细胞后, ERK1/2蛋白表达水平没有变化, 但其活化形式P-ERK1/2表达量显著降低. 随药物浓度增加及作用时间延长, 抑制效果更显著, 表明吴茱萸碱对于ERK1/2信号通路的活化有明显的抑制作用. 但25 μmol/L与50 μmol/L作用效果未出现明显差异, 这可能与药物作用浓度以达到饱和或者作用时间长短有关.

总之, 吴茱萸碱能够抑制HepG2细胞侵袭、迁徙及其克隆形成能力, 这可能与吴茱萸碱抑制ERK1/2蛋白活化相关.

4 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
2 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
3 Monvoisin A, Neaud V, De Lédinghen V, Dubuisson L, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Desmoulière A, Rosenbaum J. Direct evidence that hepatocyte growth factor-induced invasion of hepatocellular carcinoma cells is mediated by urokinase. *J Hepatol* 1999; 30: 511-518 [PMID: 10190737]
4 Tian ZJ, An W. ERK1/2 contributes negative regulation to STAT3 activity in HSS-transfected HepG2 cells. *Cell Res* 2004; 14: 141-147 [PMID: 15115615]
5 Huang B, Xiao E, Huang M. MEK/ERK pathway is positively involved in hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma which is regulated negatively by protein kinase A. *Med Oncol* 2015; 32: 408 [PMID: 25487444 DOI: 10.1007/s12032-014-0408-7]
6 Hong JY, Park SH, Min HY, Park HJ, Lee SK. Anti-proliferative effects of evodiamine in human lung cancer cells. *J Cancer Prev* 2014; 19: 7-13 [PMID: 25337567]
7 Wang KL, Hsia SM, Yeh JY, Cheng SC, Wang PS, Wang SW. Anti-Proliferative Effects of Evodiamine on Human Breast Cancer Cells. *PLoS One* 2013; 8: e67297 [PMID: 23840656]
8 Shi HL, Wu XJ, Liu Y, Xie JQ. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine. *Life Sci* 2013; 93: 830-839 [PMID: 24063987 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.010]
9 Liu AJ, Wang SH, Chen KC, Kuei HP, Shih YL, Hou SY, Chiu WT, Hsiao SH, Shih CM. Evodiamine, a plant alkaloid, induces calcium/JNK-mediated autophagy and calcium/mitochondria-mediated apoptosis in human glioblastoma cells. *Chem Biol Interact* 2013; 205: 20-28 [PMID: 23774672 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.06.004]
10 Rang WQ, Du YH, Hu CP, Ye F, Xu KP, Peng J, Deng HW, Li YJ. Protective effects of evodiamine on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med* 2004; 70: 1140-1143 [PMID: 15643547]
11 Kobayashi Y, Hoshikuma K, Nakano Y, Yokoo Y, Kamiya T. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indoloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of Evodia rutaecarpa, on the guinea-pig isolated right atria: possible involvement of vanilloid receptors. *Planta Med* 2001; 67: 244-248 [PMID: 11345696]
12 Yu PL, Chao HL, Wang SW, Wang PS. Effects of evodiamine and rutaecarpine on the secretion of corticosterone by zona fasciculata-reticularis cells in male rats. *J Cell Biochem* 2009; 108: 469-475 [PMID: 19639602 DOI: 10.1002/jcb.22276]
13 Jiang ML, Zhang ZX, Li YZ, Wang XH, Yan W, Gong GQ. Antidepressant-like effect of evodiamine on chronic unpredictable mild stress rats. *Neurosci Lett* 2015; 588: 154-158 [PMID: 25545553 DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.038]
14 Hu HY, Song ZY, Deng L, Zhang MX. Immunoregulatory effect of evodiamine in mice of various germlines. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2008; 16: 886-891 [PMID: 18718084]
15 Cai Q, Wei J, Zhao W, Shi S, Zhang Y, Wei R, Zhang Y, Li W, Wang Q. Toxicity of Evodiae fructus on rat liver mitochondria: the role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition. *Molecules* 2014; 19: 21168-21182 [PMID: 25521117 DOI: 10.3390/molecules191221168]
16 Jiang DF, Li WT, Yang HL, Zhang ZZ, Chen D, Sun C. Long-term effects of evodiamine on expressions of lipogenesis and lipolysis genes in mouse adipose and liver tissues. *Genet Mol Res* 2014; 13: 1038-1046 [PMID: 24634125 DOI: 10.4238/2014.February.20.5]
17 赵绿翠, 张景勋, 游智梅, 李科琼, 罗念, 李静. 吴茱萸碱对人结肠癌细胞周期阻滞及凋亡的影响. 中国药理学与毒理学杂志 2014; 6: 863-869
18 高世勇, 刘溪, 季宇彬. 吴茱萸碱调控微管蛋白聚集阻滞HepG-2细胞周期. 哈尔滨商业大学学报 2011; 27: 513-516
19 Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 239-252 [PMID: 19279573 DOI: 10.1038/nrc2618]
20 Danastas K, Combes V, Lindsay LA, Grau GE, Thompson MB, Murphy CR. VEGF111: new insights in tissue invasion. *Front Physiol* 2015; 6: 2 [PMID: 25657624 DOI: 10.3389/fphys.2015.00002]
21 Vella LJ. The emerging role of exosomes in epithelial-mesenchymal-transition in cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 361 [PMID: 25566500 DOI: 10.3389/fonc.2014.00361]
22 樊嘉, 王征. 原发性肝癌治疗新进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 73-74, 92
23 章诺贝, 张吉翔. 肿瘤微环境的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4774-4784
24 Deschênes-Simard X, Kottakis F, Meloche S, Ferbeyre G. ERKs in cancer: friends or foes? *Cancer Res* 2014; 74: 412-419 [PMID: 24408923

同行评价

本研究应用吴茱萸碱作用于人肝癌HepG2细胞, 对吴茱萸碱应用于肝细胞癌的治疗提供了较好的理论依据.

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2381]
25 Davis DM, Purvis JE. Computational analysis of signaling patterns in single cells. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 37C: 35-43 [PMID: 25263011 DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.015]
26 Osborne JK, Zaganjor E, Cobb MH. Signal control through Raf: in sickness and in health. *Cell Res* 2012; 22: 14-22 [PMID: 22143568 DOI: 10.1038/cr.2011.193]
27 Sosa MS, Avivar-Valderas A, Bragado P, Wen HC, Aguirre-Ghiso JA. ERK1/2 and p38α/β signaling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5850-5857 [PMID: 21673068 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2574]
28 Weng CJ, Chau CF, Hsieh YS, Yang SF, Yen GC. Lucidenic acid inhibits PMA-induced invasion of human hepatoma cells through inactivating MAPK/ERK signal transduction pathway and reducing binding activities of NF-kappaB and AP-1. *Carcinogenesis* 2008; 29: 147-156 [PMID: 18024477]
29 Gallelli L, Falcone D, Scaramuzzino M, Pelaia G, D'Agostino B, Mesuraca M, Terracciano R, Spaziano G, Maselli R, Navarra M, Savino R. Effects of simvastatin on cell viability and proinflammatory pathways in lung adenocarcinoma cells exposed to hydrogen peroxide. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 67 [PMID: 25432084 DOI: 10.1186/2050-6511-15-67]
30 Dent P. ERK plays the baddie (again). *Cancer Biol Ther* 2013; 14: 997-998 [PMID: 24025356 DOI: 10.4161/cbt.26377]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1553

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1553-1559
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发急性肾损伤中的表达及作用

付春萍, 黄李雅, 杨 力

付春萍, 黄李雅, 杨力, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004
付春萍, 主治医师, 主要从事胰腺炎的基础与临床研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260086
作者贡献分布: 此课题设计由付春萍与黄李雅完成; 研究过程由付春萍、黄李雅及杨力完成; 研究所用试剂及分析工具由黄李雅提供; 实验操作、数据分析及论文写作由付春萍完成; 黄李雅与杨力修改校正.
通讯作者: 黄李雅, 副主任医师, 硕士生导师, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街804号, 宁夏医科大学总医院消化内科. txmbw@126.com
电话: 0951-6743234
收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-02-14
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with acute pancreatitis in rats

Chun-Ping Fu, Li-Ya Huang, Li Yang

Chun-Ping Fu, Li-Ya Huang, Li Yang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260086
Correspondence to: Li-Ya Huang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. txmbw@126.com
Received: 2015-01-12 Revised: 2015-02-14
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of chemokine receptor CX3CR1 in acute kidney injury (AKI) associated with severe acute pancreatitis (SAP) in rats.

METHODS: Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into an SAP group, a mild acute pancreatitis (MAP) group and a sham operation (SO) group, with 10 rats in each group. SAP was induced in rats with 3.5% sodium taurocholate, while MAP was induced with 20% *L*-arginine. Histopathological changes in the pancreas and kidney tissues were examined under a light microscope. Serum amylase, creatinine and urea nitrogen levels were detected. Localization and expression of CX3CR1 in the kidney were determined by Western blot and immunohistochemical staining.

RESULTS: Compared with the MAP and SO groups, kidney histopathological score, levels of serum amylase, creatinine and urea nitrogen, as well as expression level of CX3CR1 in kidney tissue in the SAP group increased significantly ($P < 0.05$). Spearman's rank correlation analysis showed that expression of CX3CR1 was positively correlated with kidney histopathological score ($r_1 = 0.878$, $P < 0.01$). Pearson's correlation analysis showed that expression of CX3CR1 was positively correlated with serum creatinine and urea nitrogen levels ($r_2 = 0.829$, $P < 0.01$; $r_3 = 0.78$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Chemokine receptor CX3CR1 is involved in the process of SAP associated AKI, and its level can reflect the severity of AKI.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急危重症, 当继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)时死亡率明显升高. 已有多项研究表明, 炎症因子参与SAP继发AKI发病过程.

同行评议者
江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

研发前沿
目前趋化因子及其受体在SAP继发AKI中的作用越来越引起研究者的关注, 但趋化因子受体CX3CR1在SAP继发AKI中的作用鲜有报道.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Acute kidney injury; CX3CR1; Chemokine

Fu CP, Huang LY, Yang L. Expression of CX3CR1 in acute kidney injury associated with severe acute pancreatitis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1553-1559 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1553.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1553

摘要

目的: 炎症因子在重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中起重要作用, 探讨趋化因子受体CX3CR1在大鼠SAP继发AKI的表达及其作用.

方法: 30只♂SD大鼠, 随机分为SAP组、轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组及假手术(sham operation, SO)组, 每组10只, 以3.5%牛磺胆酸钠建立SAP模型, 以20% *L*-精氨酸建立MAP模型. 光镜下观察胰腺及肾脏组织病理学表现; 检测血清淀粉酶、肌酐及尿素氮水平; 蛋白质印迹法及免疫组织化学法检测肾脏组织CX3CR1的表达及定位.

结果: SAP组胰腺及肾脏组织病理学评分、血清淀粉酶、肌酐、尿素氮及肾脏组织CX3CR1蛋白表达水平均较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$). Spearman等级相关系数及Peason相关系数分析示, 肾脏组织CX3CR1表达水平与肾脏组织病理学评分、血清肌酐及尿素氮水平呈正相关($r_1 = 0.878$, $P<0.01$; $r_2 = 0.829$, $P<0.01$; $r_3 = 0.78$, $P<0.01$).

结论: 趋化因子受体CX3CR1参与SAP继发AKI过程, 其水平可反映AKI严重程度.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **重症急性胰腺炎**; **急性肾损伤**; CX3CR1; **趋化因子**

核心提示: 目前对趋化因子受体CX3CR1在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)继发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的作用研究报道较少. 本课题组前期研究已证实趋化因子受体CX3CR1在SAP体外细胞中高表达, 本研究表明CX3CR1在体内SAP继发AKI动物模型中高表达, 且可作为SAP继发AKI严重程度的预测指标.

付春萍, 黄李雅, 杨力. CX3CR1在大鼠重症急性胰腺炎继发急性肾损伤中的表达及作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1553-1559 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1553.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1553

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急危重症疾病, 常并发多器官损伤的全身性并发症. 肾脏是较常见的胰腺外受损器官. SAP患者一旦出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI), 其死亡率明显升高[1]. 已有多项研究[2-6]表明, 炎症因子参与SAP继发AKI发病过程. 本课题组前期研究[7]发现, 在SAP体外细胞模型中, 趋化因子受体CX3CR1高表达, 但其在SAP体内动物模型中的表达情况尚不清楚. 因此, 本研究拟通过大鼠SAP合并AKI模型, 观察趋化因子受体CX3CR1的表达情况, 希望寻找出早期预测SAP合并AKI的指标.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂成年SD大鼠30只, 清洁级, 体质量200-250 g, 由宁夏医科大学实验动物中心提供. 牛磺胆酸钠及*L*-精氨酸(美国Sigma公司); 兔抗大鼠多克隆抗体(美国Abcam公司); 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司); 全蛋白提取试剂盒及BCA蛋白含量检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组与大鼠动物模型制备: 30只♂SD大鼠随机分为SAP组、轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组和假手术(sham operation, SO)组, 每组10只. 大鼠适应性饲养1 wk, 术前24 h禁食, 不禁水. SAP组大鼠以1%戊巴比妥钠(0.6 mL/100 g)腹腔注射麻醉, 正中切口入腹, 血管夹夹闭胆总管, 24号套管针自十二指肠前壁穿刺进入胰管, 逆行性经微量注射泵缓慢匀速(0.1 mL/min)注入5%牛磺胆酸钠(0.1 mL/100 g), 1 min后见胰腺出现出血、坏死样改变后, 去除血管夹, 逐层关腹[8]. MAP组大鼠分3次腹腔内注射20%*L*-精氨酸溶液(1000 mg/100 g), 每次间隔1 h[9]. SO组仅行开关腹手术.

1.2.2 标本采集: 3组大鼠均于制模后24 h处死. 1%戊巴比妥钠腹腔麻醉后, 原正中切口开腹,

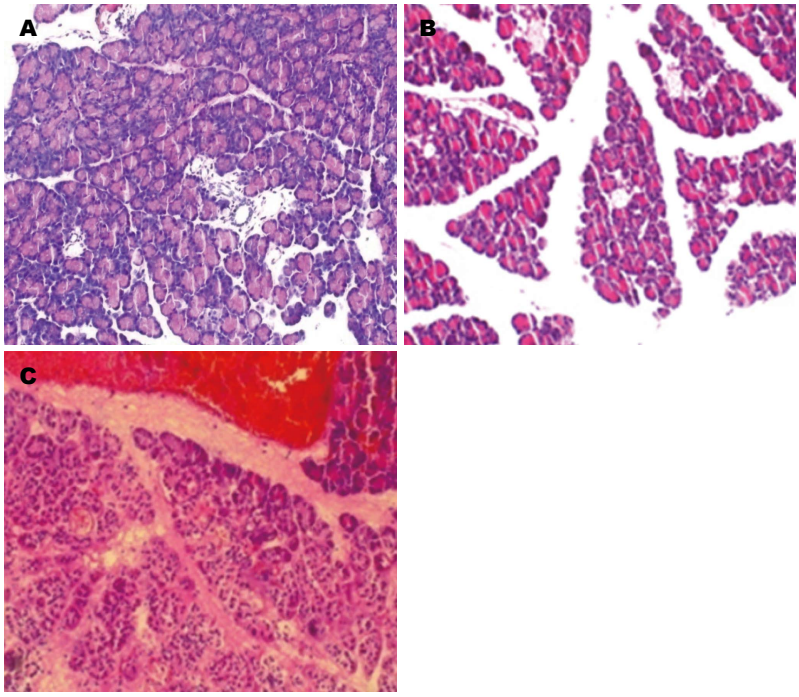


图 1　各组大鼠胰腺组织病理学表现(HE × 200). A: SO组; B: MAP组; C: SAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

相关报道
近年来趋化因子及其受体在SAP中的作用越来越受到研究者的关注. 相关报道表明, 趋化因子MCP-1、CCL2、SDF-1/CXCR4轴及趋化因子受体CCR5、CXCR2均参与SAP发生发展过程.

经腹主动脉穿刺取血, 离心后取上清置-80 ℃冰箱保存待检. 留取大鼠胰腺、肾脏组织标本, 一部分置于40 g/L多聚甲醛固定用于HE染色和免疫组织化学检测, 余置于-80 ℃冰箱待检.

1.2.3 胰腺、肾脏组织病理学观察: 取胰腺及肾脏组织HE染色, 光镜下阅片, 每张切片随机选取5个视野并对组织损伤进行评分. 胰腺组织病理学评分采用改良Grewal等[10]评分标准; 肾脏组织病理学损伤评分采用Smith等[11]的评分标准.

1.2.4 血清肌酐、尿素氮、淀粉酶水平检测: 将血清标本送宁夏医科大学总医院检验科, 采用Beckman X7型全自动生化分析仪检测血清肌酐、尿素氮、淀粉酶水平.

1.2.5 蛋白质印迹法检测大鼠肾脏组织CX3CR1表达: 取适量肾脏组织, 抽提总蛋白, BCA蛋白定量试剂盒定量. 取50 μg蛋白样品, SDS-PAGE蛋白电泳分离并转移至PVDF膜, 分别加入兔抗大鼠CX3CR1多克隆抗体(1∶1000)、GAPDH抗体(1∶1000), 一抗4 ℃孵育过夜, TBST(Tris-HCL缓冲液+Tween)洗膜3次, 每次10 min, 加入HRP标记的IgG二抗(CX3CR1 1∶3000, GAPDH 1∶2000), 室温孵育2 h, ECL显影. Bio-Rad数码成像系统扫描图片, 应用Quantity One软件, 以GAPDH为内参定量分析CX3CR1灰度值.

1.2.6 免疫组织化学法测定大鼠肾脏组织CX3CR1表达: 应用S-P法将石蜡切片常规脱蜡至水, 修复抗原, 加入兔抗大鼠多克隆抗体(CX3CR1工作液1∶400), 阴性对照加入PBS液替代一抗, 4 ℃冰箱过夜, 加入HRP标记的通用型二抗室温孵育30 min, DAB显色, 苏木素复染, 切片脱水、透明. 以胞浆或胞膜呈棕黄色染色为阳性细胞.

统计学处理 应用统计软件SPSS17.0对数据进行统计学分析, 所有数据采用mean±SD表示, 多样本均数比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD法. 相关性分析采用Spearman等级相关系数及Peason相关系数. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胰腺组织病理学表现 SO组胰腺腺泡结构完整, 间质未见水肿, 未见炎症细胞浸润或腺泡细胞坏死(图1A). MAP组胰腺间质明显水肿, 少量炎症细胞浸润及极少量腺泡细胞坏死(图1B). SAP组胰腺腺泡细胞大片坏死, 间质出血, 大量炎症细胞浸润(图1C). SAP组胰腺组织病理学评分较MAP组和SO组显著升高($P<0.05$)(表1), MAP组胰腺组织病理学评分较

创新盘点

对于趋化因子受体CX3CR1在SAP继发AKI中的表达及作用少有报道. 本实验通过免疫组织化学法及免疫印迹法证实CX3CR1在大鼠SAP继发AKI模型中表达明显升高, 且其升高水平与SAP继发AKI严重程度相关, 可作为预测SAP继发AKI的指标.

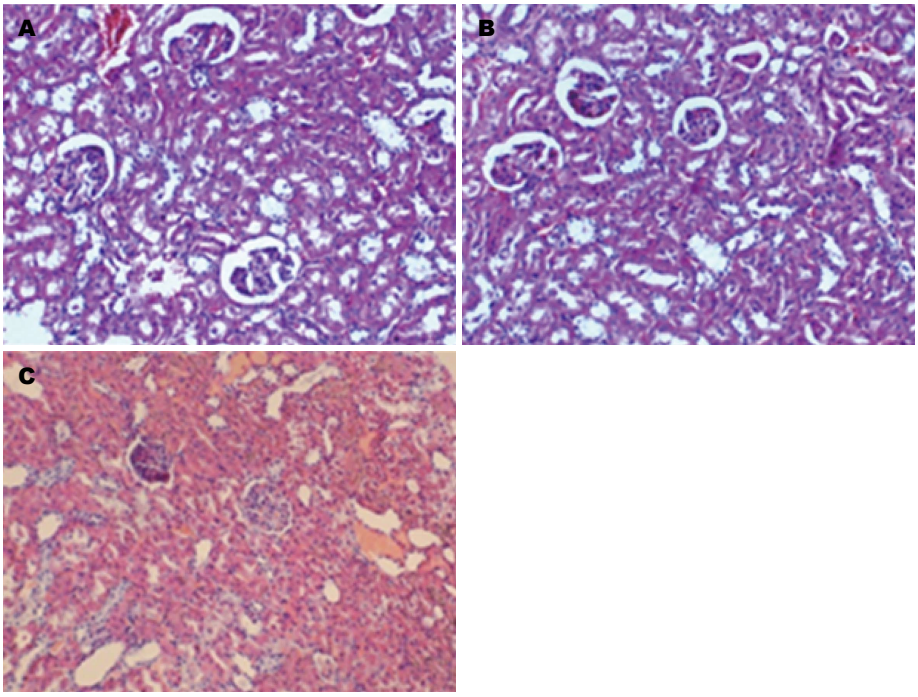


图 2　各组大鼠肾脏组织病理学表现(HE × 200). A: SO组; B: MAP组; C: SAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

表 1　各组大鼠血清淀粉酶、肌酐、尿素氮及胰腺、肾脏病理学评分 (mean ± SD)

分组	淀粉酶(U/L)	肌酐(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)	胰腺病理学评分(分)	肾脏病理学评分(分)
SO组	1177 ± 123.5	38.8 ± 8.06	7.5 ± 2.6	0.40 ± 0.25	0.62 ± 0.22
MAP组	1979 ± 401.5[a]	42.0 ± 8.83[a]	8.7 ± 2.2[a]	3.25 ± 0.35[a]	0.63 ± 0.20
SAP组	3249 ± 339.6[ac]	74.7 ± 13.4[ac]	22.2 ± 3.8[ac]	10.5 ± 0.85[ac]	7.30 ± 0.37[ac]

[a]P<0.05 *vs* SO组; [c]P<0.05 *vs* MAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

SO组明显升高(P<0.05)(表1).

2.2 肾脏组织病理学表现 SO组未见明显病理学改变(图2A). MAP组肾小管上皮轻度水肿, 少量炎症细胞浸润(图2B). SAP组可见肾小球退行性变, 肾小管上皮水肿、坏死, 管腔明显狭窄, 肾间质淤血, 炎症细胞浸润(图2C). SAP组肾脏组织病理学评分较MAP组及SO组显著升高(P<0.05)(表1).

2.3 各组大鼠血清淀粉酶、肌酐、尿素氮测定结果 SAP组血清淀粉酶较MAP组及SO组显著升高(P<0.05)(表1), MAP组较SO组明显升高(P<0.05)(表1). SAP组血清肌酐较MAP组及SO组显著升高(P<0.05)(表1). SAP组血清尿素氮较MAP组及SO组显著升高(P<0.05)(表1).

2.4 各组大鼠肾脏组织CX3CR1表达结果 蛋白质印迹法检测结果: SAP组肾脏组织CX3CR1蛋白表达水平(2.19±0.26)较MAP组(1.36±0.17)及SO组(1.33±0.18)显著升高(P<0.05)(图3B).

免疫组织化学法检测结果: 在SO组肾脏组织中呈低表达或不表达(图4A), 在MAP组肾脏组织中呈中度表达(图4B), CX3CR1蛋白在SAP组肾脏组织中呈高表达(图4C).

2.5 相关性分析 Spearman等级相关系数分析表明, 肾脏组织中CX3CR1蛋白表达水平与肾脏组织病理评分呈正相关(r_1 = 0.737, P<0.01). Peason相关系数分析表明, 肾脏组织中CX3CR1蛋白表达水平与血清肌酐及尿素氮水平均呈正相关(r_2 = 0.793, P<0.01; r_3 = 0.627, P<0.01; r_2及r_3为肾脏组织CX3CR3蛋白水平分别与血清肌酐及尿素氮水平之间的相关系数).

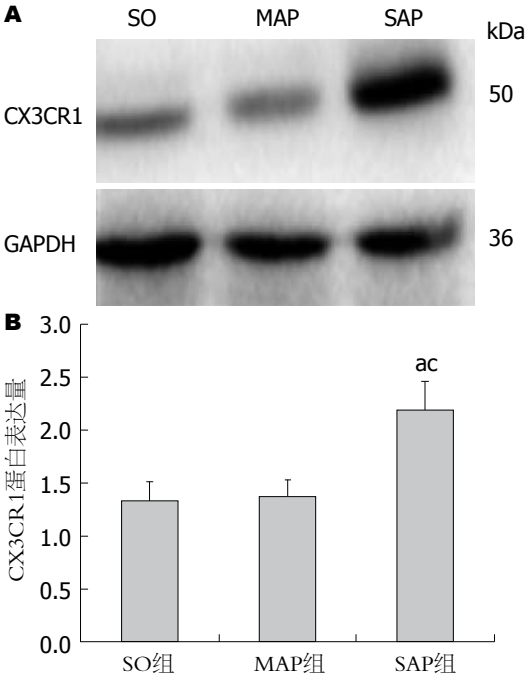


图 3 Western blot法各组大鼠肾脏组织CX3CR1蛋白表达. A: Western blot结果; B: CX3CR1蛋白相对表达量. $^{a}P<0.05$ *vs* SO组; $^{c}P<0.05$ *vs* MAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

3 讨论

SAP合并AKI, 不仅加重胰腺损伤, 同时可能引起急性肾衰竭并增加死亡率, 相关数据表明, SAP并发急性肾衰竭时死亡率高达45%-50%[12]. 趋化因子通过与其特异性受体结合介导白细胞的趋化运动从而参与SAP炎症反应过程, 因而近年来趋化因子及其受体在SAP中的作用越来越受到研究者的关注[13-17]. CX3CR1是趋化因子CX3C亚家族的唯一成员Fractalkine(FKN)的特异性受体, 属于趋化因子受体超家族, 是具有7次跨膜结构的G-蛋白偶联受体, 主要表达在$CD16^{+}$ NK细胞、$CD14^{+}$单核细胞和$CD3^{+}$、$CD8^{+}$ T淋巴细胞上[18], 其特异性配体FKN同时具有黏附和趋化两种功能, 因此二者结合不依赖整合素作用, 可以直接介导CX3CR1阳性细胞的黏附和趋化, 从而参与多种炎症性疾病[19-22]. 但CX3CR1及其配体FKN在SAP中的表达及作用近两年才见相关报道[7,23-25]. 本研究免疫组织化学结果显示CX3CR1在SAP组肾脏组织中高表达, 在MAP组及SO组肾脏组织中呈中低表达或不表达, Western blot结果显示CX3CR1在SAP组肾脏组织中的表达较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$)(图3), 同时胰腺及肾脏HE染色观察到, SAP组胰腺及肾脏组织中有大量炎症细胞浸润, 伴有组织出血、坏死表现, 同时组织病理损伤评分较MAP组及SO组显著升高($P<0.05$)(表1). 由此推测, SAP发生后, 表达CX3CR1的NK细胞、T淋巴细胞及单核细胞被大量激活, 与其配体FKN特异性结合, 诱导趋化大量炎症细胞进入胰腺组织, 促进炎症级联反应发生、发展, 从而导致大量胰腺腺泡细胞坏死及胰腺外器官肾脏受累, 引起肾小球、肾小管等继发性病变.

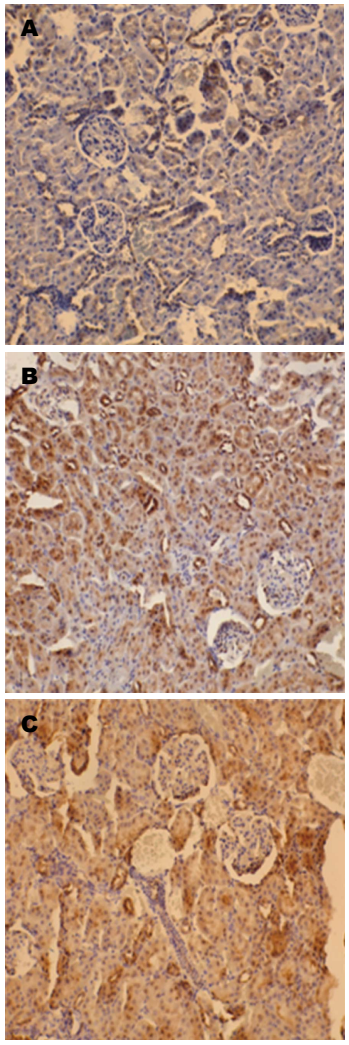


图 4 免疫组织化学法各组大鼠肾脏组织CX3CR1表达(SP ×200). A: SO组; B: MAP组; C: SAP组. SO组: 假手术组; MAP组: 轻型急性胰腺炎组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

目前血清肌酐和尿素氮仍是临床上最常用来检测肾功能的指标[26]. 但血清肌酐浓度多在肾功能减退50%以上时才升高, 且其水平受年龄、性别、肌肉组织量及药物等因素影响,所以依赖血清肌酐及尿素氮水平评价肾功能可能因肾损伤和肾功能异常之间的时间差而导致失去治疗的最佳时机并导致AKI的高

应用要点

本研究通过大鼠SAP继发AKI模型, 观察趋化因子受体CX3CR1的表达情况, 希望寻找出早期预测SAP合并AKI的指标, 为临床早期发现及诊断SAP合并AKI提供理论依据.

同行评价

本文探讨趋化因子受体CX3CR1在大鼠SAP继发AKI中的表达及作用, 对临床上SAP继发AKI的诊断提供了一种新的思路, 该文立题准确, 方法得当, 内容新颖, 具有较好的学术价值.

死亡率[27]. 因此需要寻找其他更好地反映AKI发生及其严重程度的生物学标志物. Huang等[3]的研究表明, 降钙素原水平在SAP继发AKI患者血清中明显升高. Dent等[28]报道, 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在早期诊断AKI的敏感性及特异性均较血清肌酐高. Cho等[29]报道, 尿肝脏型脂肪酸结合蛋白(*L*-FABP)在AKI患者中明显升高. Wu等[30]发现与野生型缺血再灌注损伤小鼠相比, IL-18(-/-)的缺血再灌注损伤小鼠的肾损伤程度更轻, 说明IL-18参与缺血再灌注肾损伤. 本研究中相关性分析结果显示, 大鼠肾脏组织CX3CR1蛋白表达水平与肾脏病理学评分、血清肌酐及尿素氮等肾脏损伤严重程度的指标呈正相关, 因此我们认为CX3CR1可以反映AKI严重程度.

总之, 在SAP病程中, 趋化因子受体CX3CR1可能参与介导AKI的发生, 并可以反映SAP继发AKI的严重程度. 但其具体作用机制仍有待进一步深入研究.

4 参考文献

1 Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 621-628 [PMID: 8875688]

2 Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: 105-113 [PMID: 23774848]

3 Huang HL, Nie X, Cai B, Tang JT, He Y, Miao Q, Song HL, Luo TX, Gao BX, Wang LL, Li GX. Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study. *PLoS One* 2013; 8: e82250 [PMID: 24349237 DOI: 10.1371/journal.pone.0082250]

4 Liu HS, Pan CE, Xue HZ, Li DY, Wang LC, Qin XL, Yu HB. Effect of p38 MAPK inhibitor on adhesion molecule expression and microvascular permeability of renal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *J Anim Vet Adv* 2011; 10: 1292-1298 [DOI: 10.3923/javaa.2011.1292.1298]

5 Lee DW, Faubel S, Edelstein CL. Cytokines in acute kidney injury (AKI). *Clin Nephrol* 2011; 76: 165-173 [PMID: 21888852]

6 Zhu HH, Jiang LL. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2554-2560 [PMID: 22654454 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2554]

7 Huang LY, Chen P, Xu LX, Zhou YF, Zhang YP, Yuan YZ. Fractalkine upregulates inflammation through CX3CR1 and the Jak-Stat pathway in severe acute pancreatitis rat model. *Inflammation* 2012; 35: 1023-1030 [PMID: 22213034 DOI: 10.1007/s10753-011-9406-5]

8 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-416 [PMID: 7433903]

9 龙友明, 陈垦, 谢文瑞. L-精氨酸制备大鼠急性轻症胰腺炎模型的研究. 广东药学院学报 2006; 22: 662-664

10 Grewal HP, Mohey el Din A, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-alpha polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994; 167: 214-218; discussion 218-219 [PMID: 8311136]

11 Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621-645 [PMID: 9331545]

12 Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 297-306 [PMID: 17597411]

13 Zhou GX, Zhu XJ, Ding XL, Zhang H, Chen JP, Qiang H, Zhang HF, Wei Q. Protective effects of MCP-1 inhibitor on a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 201-207 [PMID: 20382594]

14 Frossard JL, Lenglet S, Montecucco F, Steffens S, Galan K, Pelli G, Spahr L, Mach F, Hadengue A. Role of CCL-2, CCR-2 and CCR-4 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *J Clin Pathol* 2011; 64: 387-393 [PMID: 21345872]

15 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]

16 Moreno C, Nicaise C, Gustot T, Quertinmont E, Nagy N, Parmentier M, Louis H, Devière J. Chemokine receptor CCR5 deficiency exacerbates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1089-G1099 [PMID: 16891300 DOI: 10.1152/ajpgi.00571.2005]

17 Bhatia M, Hegde A. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Regul Pept* 2007; 138: 40-48 [PMID: 17014919]

18 Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Nomiyama H, Schall TJ, Yoshie O. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-530 [PMID: 9390561]

19 Shimizu K, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Matsushima K, Mukaida N, Kaneko S, Wada T. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, promote hypertensive interstitial fibrosis in the kidney. *Hypertens Res* 2011; 34: 747-752 [PMID: 21451526

DOI: 10.1038/hr.2011.23]
20 Cybulsky MI, Hegele RA. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 1118-1120 [PMID: 12697729]
21 陆海炳, 屠惠明, 胡小丹. CX3CR1在炎症性肠病(IBD)中的表达及意义. 中国医药指南 2013; 11: 495-496
22 Grizenkova J, Akhtar S, Brandner S, Collinge J, Lloyd SE. Microglial Cx3cr1 knockout reduces prion disease incubation time in mice. *BMC Neurosci* 2014; 15: 44 [PMID: 24655482 DOI: 10.1186/1471-2202-15-44]
23 Huang LY, Chen P, Xu LX, Zhou YF, Li WG, Yuan YZ. Fractalkine as a marker for assessment of severe acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2012; 13: 225-231 [PMID: 22435508 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00580.x]
24 DHaese J, DHaese TD, SezginH, Kehl T, Demir IE, Bergmann F, Friess H, Ceyham GO. Disruption of fractalkine/CX3CR1 signaling attenuates acute pancreatitis and pancreatic pain. *Pancreatology* 2014; 14: S17 [DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.431]
25 Li F, Zhang H, Xu KY, Wei Q, Zhou GX. Role of the chemokine fractalkine in a rat model of acute necrotizing pancreatitis and the interventional effect of ulinastatin. *Arch Iran Med* 2013; 16: 83-87 [PMID: 23360629]
26 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-766 [PMID: 22617274]
27 Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 213-219 [PMID: 17464130]
28 Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R127 [PMID: 18070344]
29 Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 100-105 [PMID: 23341719 DOI: 10.3346/jkms.2013.28.1.100]
30 Wu H, Craft ML, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J, Hambly B, Chadban SJ. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2331-2341 [PMID: 18815244 DOI: 10.1681/ASN.2008020170]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1560

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1560-1567
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高 强

背景资料
在我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病呈明显增加的趋势. 由于其病因未明, 病程迁延不愈, 治疗效果不令人满意, 严重影响患者生活质量, 故对IBD病因、发病机制和治疗的研究尤为迫切.

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强, 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471023
杨茉莉, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81370487
作者贡献分布: 杨茉莉与高强对此文所作贡献均等; 此课题由高强与杨茉莉设计; 研究过程由杨茉莉、李宏谦、李小珍、姜雅琳及陈梦露操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高强提供; 数据分析由杨茉莉完成; 本论文写作由杨茉莉与高强完成.
通讯作者: 高强, 主任医师, 471023, 河南省洛阳市涧西区景华路24号, 河南科技大学第一附属医院消化内科.
gaoq@mail.haust.edu.cn
电话: 0379-69823153
收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-30
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis

Mo-Li Yang, Hong-Qian Li, Xiao-Zhen Li, Ya-Lin Jiang, Meng-Lu Chen, Qiang Gao

Mo-Li Yang, Hong-Qian Li, Xiao-Zhen Li, Ya-Lin Jiang, Meng-Lu Chen, Qiang Gao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471023, He'nan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370487
Correspondence to: Qiang Gao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 24 Jianghua Road, Jianxi District, Luoyang 471023, He'nan Province, China. gaoq@mail.haust.edu.cn
Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-30
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the significance of expression of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 in the pathogenesis of mouse colitis.

METHODS: Six-to-eight-week-old C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, a 1.5% dextran sulfate sodium (DSS) group and a 3% DSS group (n = 10 for each group). Colitis was induced in mice by giving 1.5% DSS or 3% DSS in drinking water for 6 d, and mice in the control group was given drinking water only. Disease activity index (DAI), colon length and inflammatory score of the colon were observed. Oxidative stress indicators, malondialdehyde (MDA) in serum and oxidized glutathione/glutathione (GSSG/GSH) ratio in colon tissue, were measured by biochemical methods. The protein and mRNA expression of Nox1 and Duox2 in colon tissue of mice was evaluated by immunohistochemistry and quantitative real-time PCR, respectively.

RESULTS: There was no colitis in the control group, while mild and severe enteritis was found in mice in the 1.5% DSS group and 3.0% DSS group, respectively. Oxidative stress (MDA and GSSG/GSH) was enhanced along with the increased concentration of DSS (P < 0.05 for both). The expression of Nox1 and Duox2 protein and mRNA was different with the severity of inflammation: Nox1 protein and mRNA was highly expressed in normal colon epithelial cells, but down-regulated in the 1.5% DSS group (P < 0.05), and further reduced in the 3% DSS group (P < 0.05); Duox2 protein and mRNA expression was increased (P < 0.05) in mice in the 1.5% DSS group compared to the control group, but returned to the control level in the 3% DSS group.

CONCLUSION: Nox1 is mainly involved in the functional and structural maintenance of normal colonic epithelium, while Duox2 may actively participate in the inflammatory

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

pathogenesis besides the physiological process of the colon.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; NADPH oxidase; Oxidative stress; Nox1; Duox2

Yang ML, Li HQ, Li XZ, Jiang YL, Chen ML, Gao Q. Significance of NADPH oxidases Nox1 and Duox2 expression in mouse colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1560-1567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1560.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1560

摘要

目的: 探讨NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎发病中的表达及意义.

方法: 将6-8周龄的C57BL/6小鼠随机分为正常组、1.5%葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)组和3.0%DSS组, 每组10只, 正常组正常饮水, 1.5%和3.0%DSS组分别自由饮用含有1.5%或者3.0%DSS的饮水, 共6 d建立小鼠急性肠炎模型. 通过疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、结肠长度测定和HE染色等方法评估肠道炎症程度. 利用生化方法检测血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及结肠组织中氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽(oxidized glutathione/glutathione, GSSG/GSH)比率等氧化应激指标, 以评估机体氧化应激程度. 采用免疫组织化学方法和实时定量PCR技术分别检测小鼠结肠组织中NADPH氧化酶Nox1和Duox2蛋白及mRNA表达情况.

结果: 正常组小鼠无肠炎, 1.5%DSS组、3.0%DSS组小鼠分别呈轻度和重度肠炎. 氧化应激指标(MDA、GSSG/GSH)在1.5%DSS组升高, 而3.0%DSS组进一步升高(均$P<0.05$). NADPH氧化酶Nox1与Duox2蛋白和mRNA在不同炎症程度时表达不同: Nox1蛋白和mRNA在正常组呈高表达, 在1.5%DSS组表达下调($P<0.05$), 在3.0%DSS组进一步下调($P<0.05$); Duox2蛋白和mRNA在1.5%DSS组表达较正常组明显上调($P<0.05$), 而在3.0%DSS组表达下调至正常水平.

结论: Nox1主要在维持肠道正常生理功能中发挥作用, 而Duox2除了维持正常生理功能外, 可能还积极地参与肠炎发病过程.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; NADPH氧化酶; 氧化应激; Nox1; Duox2

核心提示: 在本实验中, 应用小鼠肠炎模型的方法发现NADPH氧化酶Nox1和Duox2产生的活性氧并不是机体氧化应激的主要贡献者. Nox1主要是在维持结肠组织正常生理功能中发挥重要作用, 而Duox2除了参与维持正常生理功能外, 可能还通过氧化应激途径在肠道黏膜炎症过程中发挥作用.

杨茉莉, 李宏谦, 李小珍, 姜雅琳, 陈梦露, 高强. NADPH氧化酶Nox1和Duox2在小鼠肠炎中的表达和意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1560-1567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1560.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1560

研发前沿

在IBD发生和发展过程中, 氧化应激被认为是导致肠道损伤的关键因素之一. 氧化应激是活性氧类(reactive oxygen species, ROS)产生过多, 超出机体对氧化物的清除能力, 导致组织细胞损伤的病理生理过程. 随着对IBD研究和认识地逐步深入, ROS在IBD的病理生理过程中的作用越来越受到重视. 研究发现NADPH氧化酶是肠道黏膜ROS的重要来源, 对肠道氧化应激起到了重要的作用.

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型. IBD的确切病因尚未明确, 目前普遍认为是遗传、免疫、肠道菌群和环境等多种因素相互作用的结果. 在IBD发生和发展过程中, 氧化应激被认为是导致肠道损伤的关键因素之一[1,2]. 氧化应激是活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类(reactive nitrogen species, RNS)产生过多, 超出机体对氧化物的清除能力, 导致组织细胞损伤的病理生理过程. 随着对IBD研究和认识的逐步深入, ROS在IBD的病理生理过程中的作用越来越受到重视[3-5].

NADPH氧化酶(NADPH oxidase)家族是由Nox1-5、Duox1和Duox2等7个成员组成, 他们均能产生ROS, 其中Duox1、Duox2可产生H_2O_2. 研究发现NADPH氧化酶是肠道黏膜ROS的重要来源, 对肠道氧化应激起到了重要的作用[6,7]. Nox1在结肠有高表达, Duox2在胃肠道表达[8,9], 但有关Nox1和Duox2在IBD疾病进程中的研究还相当有限. 本研究通过建立不同浓度葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠肠炎模型, 探讨在不同炎症程度时, 小鼠结肠组织中Nox1和Duox2蛋白和mRNA的表达水平, 进一步理解NADPH氧化

相关报道
最近还发现NADPH氧化酶Nox1在结肠有高表达, Duox2在胃肠道表达. Duox2在生理情况下有抵御细菌侵入和调控肠道菌群的作用, 但产生过量的过氧化氢时可能会出现氧化应激, 引起组织损伤. 临床研究表明, IBD患者肠道病变组织上皮Duox2基因和蛋白表达水平均上调.

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')	产物大小(bp)
Nox1	上游引物: TTCCTCACTGGCTGGGATAG	189
	下游引物: AGTCCGAGGGCCACATAAGA	
Duox2	上游引物: TGGTCCCAGCAATTATCTATG	155
	下游引物: CCACTGCCCTGATTTGTACTC	
β-actin	上游引物: GGCTGTATTCCCCTCCATCG	154
	下游引物: CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	

酶Nox1和Duox2在肠炎发病机制中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 健康清洁级C57BL/6小鼠(北京维通利华公司), 6-8周龄, 体质量为18-25 g, 饲养于河南科技大学第一附属医院新区医院动物实验中心, 用混合配方颗粒饲料(北京华阜康生物科技股份有限公司)饲养. DSS(分子量为36000-50000, 美国MP Biomedicals公司), 总RNA提取试剂TRIzol Reagent(美国Invitrogen公司), 逆转录试剂盒和实时定量PCR试剂盒(日本Takara公司), 引物由上海生工生物工程公司合成(表1), 免疫组织化学检测用Nox1一抗(武汉博士德生物)和Duox2一抗(北京博奥森), SABC免疫组织化学检测试剂盒(武汉博士德生物), 浓缩型DAB显色试剂盒(北京索莱宝公司), 氧化应激指标检测用丙二醛(malondialdehyde, MDA)和氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽(oxidized glutathione/glutathione, GSSG/GSH)比率试剂盒(江苏海门碧云天生物技术研究所).

1.2 方法

1.2.1 分组及造模: 小鼠适应性喂养1 wk, 室内温度保持20 ℃-22 ℃, 湿度为50%左右, 明暗交替周期为12 h. 随机分为正常组、1.5%DSS组、3.0%DSS组, 每组10只. 称取适量DSS加入蒸馏水中, 分别配制成1.5%和3.0%DSS溶液. 正常组正常饮水, 1.5%DSS组、3%DSS组分别给予1.5%DSS溶液和3.0%DSS溶液自由饮用6 d, 均不另给予饮水; 各组小鼠均给予足量饲料.

1.2.2 取材: 于造模第7天脱颈椎处死所有小鼠, 打开胸腔心脏取血制备血清, 室温静置10 min后4 ℃ 3000 r/min离心10 min取上清, -80 ℃冰箱保存备用; 剖腹, 取全结肠并测量长度, 翻转结肠后, PBS漂洗, 自远端结肠始取约0.5 cm, 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm厚度切片, 备免疫组织化学及HE染色使用. 再取1.0 cm, -80 ℃保存, 行实时定量PCR和生化测定.

表 2 DAI评分标准

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

DAI: 疾病活动指数.

1.2.3 观察指标: 每日定时测量小鼠体质量、观察小鼠摄食/饮水、活动度、大便性状、便血等状态, 参照Jackson等[10]的方法, 进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分. DAI评分 = (体质量下降+大便性状+便血分数)/3(表2). 取材时测量全结肠长度, 肉眼观察结肠内血性内容物情况. 参照张静等[11]的方法进行便血评分, 结肠内血性内容物用0-3+标准评价: 0: 无出血, 1+: 结肠1/3出血, 2+: 结肠2/3出血, 3+: 整个结肠均有出血.

1.2.4 病理组织学观察: 采用HE染色法, 对结肠组织进行病理分析. 在高倍显微镜(×400)下进行细胞计数, 每张切片随机选择10个视野, 每个视野观察100个细胞. 根据Esworthy等[12]的评分标准进行评分, 具体评分包括: 淋巴细胞和中性粒细胞浸润(0-3分); 潘氏细胞和杯状细胞脱颗粒(0-2分); 上皮细胞反应, 如隐窝缺失(0-3分); 炎症病灶(0-3分). 急性炎症的临界值定义为6-7分.

1.2.5 氧化应激指标检测: 血清中MDA含量以及组织中GSSG/GSH比率的测定均按照试剂盒说明操作. GSSG/GSH比率的测定时, 取结肠组织10 mg, 加入100 μL蛋白去除试剂M溶液, 用玻璃匀浆器充分匀浆, 4 ℃静置10 min后,

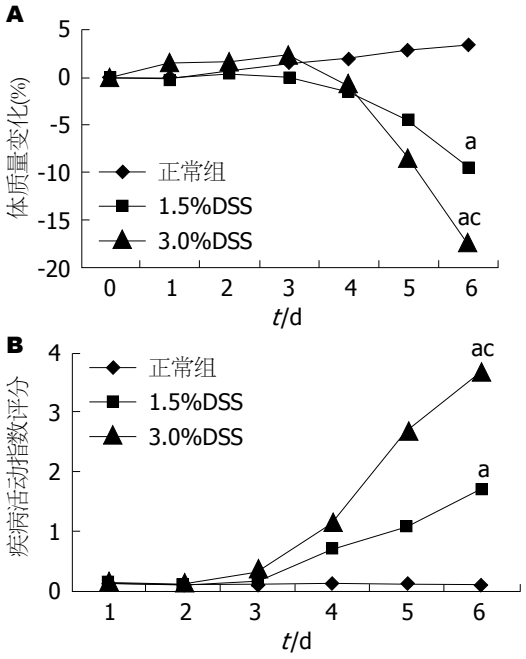


图 1　各组小鼠体质量下降及疾病活动度积分(n = 10/组). A: 体质量变化; B: 疾病活动度积分. ^aP<0.05 *vs* 正常组; ^cP<0.05 *vs* 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

10000 r/min 4 ℃离心10 min, 取上清备用.

1.2.6 免疫组织化学方法检测Nox1和Duox2的蛋白表达: 免疫组织化学染色, Nox1和Duox2一抗工作浓度分别为1∶100、1∶300, DAB显色, 苏木素复染. 在光学显微镜下进行细胞计数, 每张切片随机选择10个视野, 每个视野观察100个细胞. 染色细胞比率评分标准: <5%计0分, 5%-25%计1分, 26%-50%计2分, 51%-75%计3分, 76%-100%计4分; 染色强度评分标准: 细胞质内无染色计0分, 淡黄色计1分, 棕色计2分, 棕褐色计3分, 根据两项评分之积进行免疫组织化学染色评分.

1.2.7 实时定量PCR检测Nox1和Duox2 mRNA表达水平: TRIzol法提取总RNA, 用核酸定量仪测定RNA纯度和浓度. 取总RNA 2 μg, 按照逆转录试剂盒说明书逆转录合成cDNA, -20 ℃保存备用. 冰上配制PCR反应液, 反应体系25 μL: cDNA 2 μL, SYBR Premix EX Taq Ⅱ(2×)12.5 μL, DEPC水8.5 μL, 上下游引物各1 μL. 于BIO-RAD Real-time PCR仪中进行PCR反应, 反应条件为: 95 ℃变性30 s; 95 ℃ 5 s、60 ℃ 30 s, 共40个循环. 结果以阈循环(Ct)值表示, 每个样本3个复孔, 取平均Ct值, β-actin作为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析mRNA相对表达量.

统计学处理 数据均用mean±SD表示, 采用SPSS19.0统计软件分析, 计量资料组间比较采用t检验, 计数资料行独立样本秩和检验, P<0.05为差异有统计学意义.

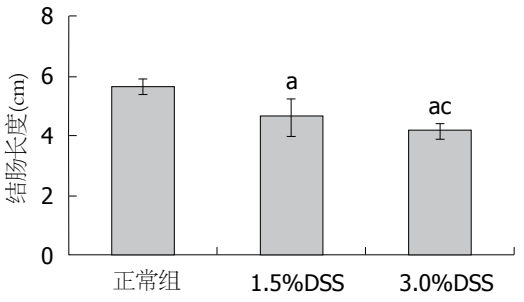


图 2　各组小鼠结肠长度(n = 10/组). ^aP<0.05 *vs* 正常组; ^cP<0.05 *vs* 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

2 结果

2.1 一般情况观察及DAI评分 正常组小鼠每天摄食和饮水正常, 活动如常, 反应机警, 皮毛有光泽, 生长发育良好, 体质量增加; 1.5%DSS组于造模第5天出现懒动, 摄食/饮水减少, 体质量下降, 出现稀便、肛周潮湿现象, 第6天有4只出现血水样便, 但体质量下降均未超过10%; 3.0%DSS组造模第3天开始相继出现懒动、精神萎靡, 体毛凌乱, 摄食/饮水减少, 并出现稀便、肉眼血便、肛周潮湿现象, 体质量下降, 第6天有9只出现严重肉眼血便, 其中有8只体质量下降超过10%, 但无小鼠死亡. 1.5%DSS组、3.0%DSS组DAI评分与正常组相比均显著增高(P<0.05), 而且3%DSS组与1.5%DSS组相比DAI评分进一步增高(图1).

2.2 结肠长度及结肠内血便评分 造模结束后, 1.5%DSS组、3.0%DSS组结肠长度均有不同程度的缩短, 其中3.0%DSS组缩短严重(均P<0.05). 正常组小鼠结肠内无血便(血便评分是0); 1.5%DSS组有6只小鼠结肠内存在轻度血便(评分是0.80±0.79); 而3.0%DSS组所有结肠内均有不同程度血便, 其中5只小鼠全结肠均有血便(评分是2.40±0.70), 各组血便评分结果差异均有统计学意义(均P<0.05)(图2).

2.3 组织病理学评分 正常组小鼠病理观察可见结肠黏膜结构完整, 无炎性细胞浸润; 1.5%DSS组黏膜腺体基本完整, 局部有少量炎性细胞浸润或隐窝破坏, 呈轻度炎症改变; 3.0%DSS组可见黏膜上皮细胞广泛缺失, 腺体大多数不完整, 细胞结构排列紊乱, 杯状细胞消失, 中性粒细胞等炎症细胞浸润广泛, 呈严重炎症改变; 各组炎症程度有明显差别(均

创新盘点

有关Nox1和Duox2在IBD疾病进程中的研究还相当有限. 本实验应用不同程度炎症的小鼠肠炎模型, 得出以下结论: Nox1主要在维持肠道正常生理功能中发挥作用, 而Duox2除了维持正常生理功能外, 可能还积极地参与肠炎发病过程.

应用要点

本研究结果初步证明了Duox2积极地参与肠炎发病过程, 为进一步研究其相关表达调控机制提供基础, 以期为IBD治疗的药物开发提供新思路.

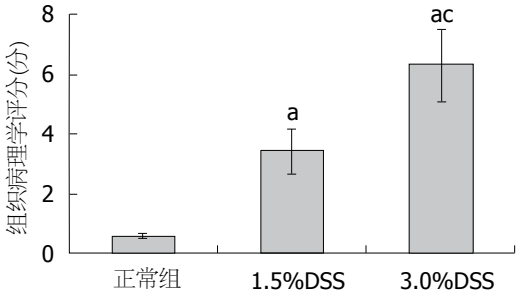


图 3 各组小鼠结肠组织学评分(n = 10/组). $^{a}P<0.05$ *vs* 正常组; $^{c}P<0.05$ *vs* 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

表 3 血清MDA和组织中GSSG/GSH比率测定结果 (n = 10, mean ± SD)

分组	MDA(μmol/L)	GSSG/GSH
正常组	10.0 ± 4.5	0.4 ± 0.1
1.5%DSS组	16.8 ± 4.5[a]	0.6 ± 0.1[a]
3.0%DSS组	22.9 ± 7.2[ac]	1.0 ± 0.6[ac]

$^{a}P<0.05$ *vs* 正常组; $^{c}P<0.05$ *vs* 1.5%DSS组. MDA: 丙二醛; GSSG/GSH: 氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽; DSS: 葡聚糖硫酸钠.

$P<0.05$)(图3, 图4A-C).

2.4 氧化应激指标结果 1.5%DSS组、3.0%DSS组小鼠血清MDA含量以及结肠组织中GSSG/GSH比率较正常组均呈不同程度升高; 其中3.0%DSS组MDA含量、GSSG/GSH比率最高(均$P<0.05$)(表3).

2.5 结肠组织中Nox1和Duox2蛋白的表达

2.5.1 Nox1蛋白的表达: Nox1蛋白主要表达于正常结肠上皮细胞刷状缘和胞浆, 随着炎症程度加重Nox1蛋白在结肠上皮细胞表达下调. 1.5%DSS组Nox1蛋白表达较正常组明显减少, 3.0%DSS组只有少量表达(均$P<0.05$), 在炎症区域可见炎症样细胞呈阳性染色(表4, 图4D-F).

2.5.2 Duox2蛋白的表达: Duox2蛋白主要表达于结肠上皮细胞刷状缘, 炎症时胞浆也有少量表达; 正常组Duox2蛋白表达较少, 1.5%DSS组表达明显增加, 3.0%DSS组表达最低(均$P<0.05$)(表4, 图4G-I).

2.6 结肠组织中Nox1和Duox2 mRNA的表达

2.6.1 Nox1 mRNA的表达: 正常组Nox1 mRNA高表达, 是1.5%DSS组的26倍($P<0.05$); 3.0%DSS组不表达(图5A).

2.6.2 Duox2 mRNA的表达: 1.5%DSS组Duox2 mRNA表达水平是正常组的3倍($P<0.05$); 而3.0%DSS组的表达与正常组差异无统计学意义(图5B).

表 4 结肠组织中Nox1和Duox2蛋白表达 (n = 10, mean ± SD)

分组	Nox1	Duox2
正常组	6.9 ± 1.6	3.8 ± 1.2
1.5%DSS组	5.3 ± 1.1[a]	6.7 ± 1.0[a]
3.0%DSS组	2.9 ± 2.2[ac]	2.0 ± 1.4[ac]

$^{a}P<0.05$ *vs* 正常组; $^{c}P<0.05$ *vs* 1.5%DSS组. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

3 讨论

IBD在西方国家是常见病, 近年来由于生活和饮食习惯的变化, 我国IBD发病呈明显增加的趋势, 据最新研究[13,14]表明IBD的总报道病例数量在近10余年内增加了2.5倍, 尤其是CD增加了15.7倍. 临床上, IBD患者主要表现为腹痛、腹泻、黏液血便等, 可伴有各种肠道外症状和并发症, 病程迁延不愈, 严重影响患者生活质量[1,3,15]. 本实验建立的不同浓度DSS诱导的小鼠肠炎模型, 表现出了与人类UC类似的症状, 如体质量下降、腹泻、血便等, 结合镜下病理分析, 结果表明, 1.5%DSS诱导的肠炎模型呈轻微炎症改变, 3.0%DSS诱导的则呈重度急性炎症改变.

在IBD的发病过程中, 多种因素可导致易感个体肠道内环境的破坏, 引起肠道黏膜免疫功能失调, 从而造成黏膜屏障的损伤[16]. ROS是由氧分子衍生的活性小分子物质, 包括氧自由基(O_2^-)、氢过氧基(HO_2^-)、羟自由基(·OH)和H_2O_2等, 这些分子均十分活跃, 具有很强的化学反应活性. 研究证实, 在IBD动物模型和IBD患者的结肠黏膜中ROS和RNS的产生均增加, 其中ROS经常在疾病的早期阶段被观察到, 且与疾病的严重程度及进展相关[17-19]. ROS可激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)介导产生大量的细胞促炎因子, 如白介素(interleukin, IL)-1β、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α及γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ), 促进炎症反应[20,21].

MDA是脂质过氧化反应的代谢产物, 其含量反映了组织过氧化损伤程度, 他本身能使肠黏膜组织损害进一步加重. MDA的高低间

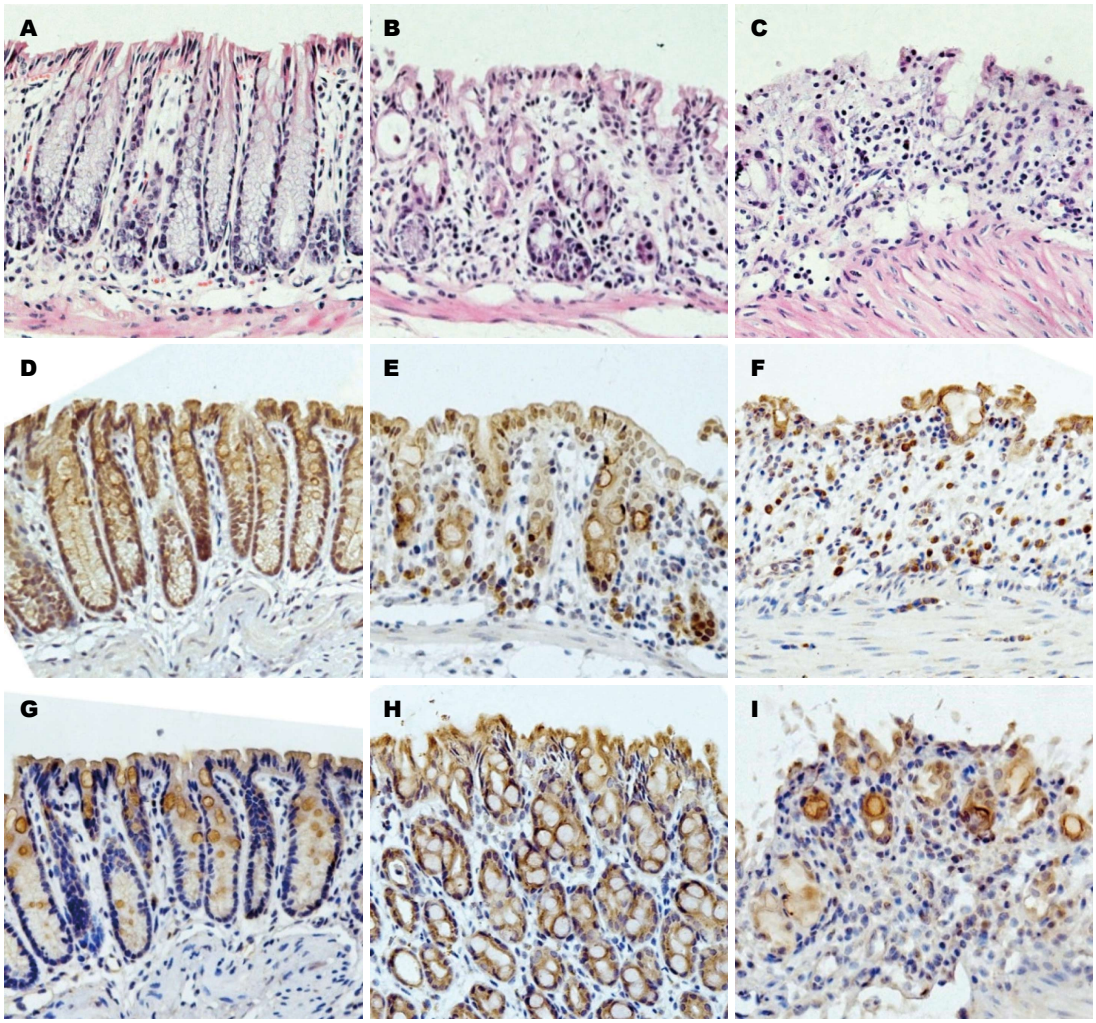


图 4　各组小鼠结肠组织HE染色、Nox1和Duox2蛋白的免疫组织化学染色(×200). A: 正常组结肠黏膜无炎症; B: 1.5%DSS组轻度炎症; C: 3.0%DSS组重度炎症; D: Nox1随炎症加重而表达降低, 正常组Nox1主要在结肠黏膜上皮表达; E: 1.5%DSS组轻度炎症时结肠黏膜上皮表达减少; F: 3.0%DSS组重度炎症时Nox1表达最少, 在炎症区域可见一些炎症样细胞呈阳性染色; G: Duox2在正常结肠黏膜上皮低表达; H: 1.5%DSS组Duox2表达升高; I: 3.0%DSS组重度炎症时Duox2表达降低. DSS: 葡聚糖硫酸钠. A-C: HE染色; D-F: Nox1; G-I: Duox2.

名词解释

炎症性肠病(IBD): 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病两种类型. 临床上, 患者主要表现为腹痛、腹泻、黏液血便等, 可伴有各种肠道外症状和并发症; NADPH氧化酶家族: 由7个成员组成, 包括Nox1和Duox2. 他们均能产生ROS, 其中Duox2可产生过氧化氢. NADPH氧化酶在机体的生理以及病理生理过程中发挥着重要作用; 葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium)诱导的小鼠肠炎模型: 是应用非常广泛的一种肠炎模型, 其临床表现、病变部位、病理学表现与人类UC相似.

接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度. 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidases, GPXs)是一组重要的过氧化物分解酶, 他能催化GSH变为GSSG, 使H_2O_2转化为水而被清除, GSSG/GSH比率的变化一定程度上可反映机体的抗氧化能力. 最新研究[22]显示, IBD患者血清中GPXs在疾病的缓解期处于低水平, 说明IBD患者抗氧化能力下降. 本实验中, 氧化应激指标检测结果表明, 随着DSS浓度增加, 炎症程度加重, 氧化应激指标呈不同程度升高, 提示炎症使机体处于不同程度的氧化应激状态之中, 氧化应激是导致肠道损伤的重要因素.

Nox1是产生ROS的NADPH氧化酶之一, 生理状态下主要在结肠表达[3], 其确切的病理生理功能目前尚不明确. Coant等[23]研究发现在结肠中, Nox1在调节细胞增殖、促进有丝分裂进而对维持杯状细胞和吸收细胞功能稳态中发挥重要作用. Nox1在结肠的上皮细胞中高表达, Noxl源性ROS参与调节结肠上皮细胞生长和转化, 提示在IBD疾病进程中Nox1可能在宿主免疫防御中发挥重要作用[24]. 本研究结果显示Nox1蛋白和mRNA表达趋势一致; Nox1在正常的结肠黏膜组织中高表达, 提示Nox1在维持正常生理功能过程中发挥重要作用; 然而, 随着炎症程度加重, Nox1表达减少, 甚至不表达, 可能与炎症加重导致肠上皮细胞结构与功能受损有关.

Duox2作为肠道黏膜H_2O_2的主要产生者, 参与肠道黏膜先天免疫反应[25]. 最初认为Duox2仅仅是甲状腺中的H_2O_2合成酶, 参与

同行评价

本研究设计合理, 逻辑性强, 立足于消化内科常见病IBD, 对了解IBD发病机制具有一定意义.

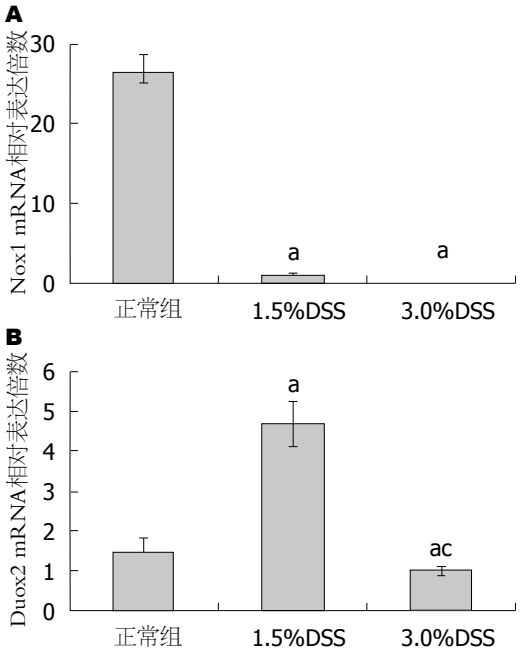


图 5　各组小鼠结肠组织中Nox1和Duox2 mRNA表达水平 (n = 10/组). ^aP<0.05 *vs* 正常组; ^cP<0.05 *vs* 1.5%DSS组. A: Nox1 mRNA表达水平; B: Duox2 mRNA表达水平. DSS: 葡聚糖硫酸钠.

甲状腺激素合成, 后来研究[8]发现Duox2存在于多种组织, 最近还发现Duox2蛋白在整个消化系均有表达. Duox2在生理情况下有抵御细菌侵入和调控肠道菌群的作用, 但产生过量的H_2O_2时可能会出现氧化应激, 引起组织损伤[6,7,26,27]. 临床研究[26,28]表明, IBD患者肠道病变组织上皮Duox2 mRNA和蛋白表达水平均上调. 对GPX1/2双敲除小鼠的研究[29-31]发现*Duox2*可能是结肠炎的候选易感基因, 提示Duox2可能在IBD的发病过程中发挥作用. 本实验中, 小鼠结肠组织中Duox2蛋白表达于肠上皮细胞刷状缘和胞浆, 这与Ramonaite等[19]的研究情况一致. Duox2蛋白在小鼠正常的结肠黏膜组织中表达, 说明Duox2可能在维持结肠组织正常生理功能, 如机体抵御病原微生物中有重要作用. Duox2蛋白与mRNA表达水平一致, 在轻度肠炎时表达较正常时增加, 提示Duox2在炎症过程中发挥作用, 而随着炎症程度加重, Duox2表达减少, 这可能与炎症加重导致肠黏膜上皮细胞损害有关.

在本实验中, 炎症程度随着DSS浓度增加而加重, 同时氧化应激指标升高, 然而, Nox1和Duox2表达并没有随炎症和氧化应激程度升高而增加, 尤其Nox1表达下调, 说明Nox1和Duox2产生的ROS并不是机体氧化应激的主要贡献者.

总之, Nox1在维持结肠组织正常生理功能中发挥重要作用, 而Duox2除了参与维持正常生理功能外, 可能还通过氧化应激途径在肠道黏膜炎症过程中发挥作用. 本研究只是初步探讨了在肠炎模型中不同炎症程度时Nox1和Duox2的表达, 有关他们具体的表达调控机制还有待于进一步研究, 以期为IBD治疗的药物开发提供新思路.

志谢: 感谢陈攀、冯丹丹及祁冉在本试验中给予的大力帮助.

4　参考文献

1 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
2 Circu ML, Aw TY. Intestinal redox biology and oxidative stress. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 729-737 [PMID: 22484611 DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.03.014]
3 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
4 Rokutan K, Kawahara T, Kuwano Y, Tominaga K, Nishida K, Teshima-Kondo S. Nox enzymes and oxidative stress in the immunopathology of the gastrointestinal tract. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 315-327 [PMID: 18521607 DOI: 10.1007/s00281-008-0124-5]
5 Biasi F, Leonarduzzi G, Oteiza PI, Poli G. Inflammatory bowel disease: mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 1711-1747 [PMID: 23305298 DOI: 10.1089/ars.2012.4530]
6 Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007; 87: 245-313 [PMID: 17237347 DOI: 10.1152/physrev.00044.2005]
7 Rada B, Leto TL. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases. *Contrib Microbiol* 2008; 15: 164-187 [PMID: 18511861 DOI: 10.1159/000136357]
8 El Hassani RA, Benfares N, Caillou B, Talbot M, Sabourin JC, Belotte V, Morand S, Gnidehou S, Agnandji D, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson MS, Bidart JM, Schlumberger M, Virion A, Dupuy C. Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G933-G942 [PMID: 15591162 DOI: 10.1152/ajpgi.00198.2004]
9 Geiszt M, Witta J, Baffi J, Lekstrom K, Leto TL. Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. *FASEB J* 2003; 17: 1502-1504 [PMID: 12824283]
10 Jackson LN, Zhou Y, Qiu S, Wang Q, Evers BM.

Alternative medicine products as a novel treatment strategy for inflammatory bowel disease. *Am J Chin Med* 2008; 36: 953-965 [PMID: 19051360 DOI: 10.1142/S0192415X08006375]
11 张静, 韩英, 纪欣, 王志红, 李虹义, 郑力. GSH在DSS诱导的小鼠实验性肠炎中的作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1400-1403
12 Esworthy RS, Kim BW, Larson GP, Yip ML, Smith DD, Li M, Chu FF. Colitis locus on chromosome 2 impacting the severity of early-onset disease in mice deficient in GPX1 and GPX2. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1373-1386 [PMID: 20872835 DOI: 10.1002/ibd.21479]
13 Ouyang Q, Xue LY. Inflammatory bowel disease in the 21(st) century in China: turning challenges into opportunities. *J Dig Dis* 2012; 13: 195-199 [PMID: 22435503 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00579.x]
14 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
15 Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014; 7: 113-120 [PMID: 25075198 DOI: 10.2147/JIR.S65979]
16 Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298-306 [PMID: 21677746 DOI: 10.1038/nature10208]
17 Zhu H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 474-480 [PMID: 22442342 DOI: 10.1258/ebm.2011.011358]
18 Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 680-689. e2 [PMID: 24931457]
19 Ramonaite R, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Tamelis A, Cizas P, Borutaite V, Kupcinskas L. Influence of NADPH oxidase on inflammatory response in primary intestinal epithelial cells in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 159 [PMID: 24229374 DOI: 10.1186/1471-230X-13-159]
20 Surh YJ. NF-kappa B and Nrf2 as potential chemopreventive targets of some anti-inflammatory and antioxidative phytonutrients with anti-inflammatory and antioxidative activities. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 Suppl 1: 269-272 [PMID: 18296353]
21 O'Sullivan B, Thompson A, Thomas R. NF-kappa B as a therapeutic target in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 111-122 [PMID: 17227228 DOI: 10.1517/14728222.11.2.111]
22 Achitei D, Ciobica A, Balan G, Gologan E, Stanciu C, Stefanescu G. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1244-1249 [PMID: 23306840 DOI: 10.1007/s10620-012-2510-z]
23 Coant N, Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, Guichard C, Tréton X, Ducroc R, Freund JN, Cazals-Hatem D, Bouhnik Y, Woerther PL, Skurnik D, Grodet A, Fay M, Biard D, Lesuffleur T, Deffert C, Moreau R, Groyer A, Krause KH, Daniel F, Ogier-Denis E. NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 2636-2650 [PMID: 20351171 DOI: 10.1128/MCB.01194-09]
24 Szanto I, Rubbia-Brandt L, Kiss P, Steger K, Banfi B, Kovari E, Herrmann F, Hadengue A, Krause KH. Expression of NOX1, a superoxide-generating NADPH oxidase, in colon cancer and inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2005; 207: 164-176 [PMID: 16086438 DOI: 10.1002/path.1824]
25 Lipinski S, Till A, Sina C, Arlt A, Grasberger H, Schreiber S, Rosenstiel P. DUOX2-derived reactive oxygen species are effectors of NOD2-mediated antibacterial responses. *J Cell Sci* 2009; 122: 3522-3530 [PMID: 19759286 DOI: 10.1242/jcs.050690]
26 Grasberger H, El-Zaatari M, Dang DT, Merchant JL. Dual oxidases control release of hydrogen peroxide by the gastric epithelium to prevent Helicobacter felis infection and inflammation in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 1045-1054 [PMID: 23860501 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.011]
27 Katsuyama M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 9-22 [PMID: 22247596 DOI: 10.3164/jcbn.11-06SR]
28 Allaoui A, Botteaux A, Dumont JE, Hoste C, De Deken X. Dual oxidases and hydrogen peroxide in a complex dialogue between host mucosae and bacteria. *Trends Mol Med* 2009; 15: 571-579 [PMID: 19913458 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.10.003]
29 Esworthy RS, Kim BW, Rivas GE, Leto TL, Doroshow JH, Chu FF. Analysis of candidate colitis genes in the Gdac1 locus of mice deficient in glutathione peroxidase-1 and -2. *PLoS One* 2012; 7: e44262 [PMID: 22970191 DOI: 10.1371/journal.pone.0044262]
30 Esworthy RS, Aranda R, Martín MG, Doroshow JH, Binder SW, Chu FF. Mice with combined disruption of Gpx1 and Gpx2 genes have colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G848-G855 [PMID: 11518697]
31 Esworthy RS, Yang L, Frankel PH, Chu FF. Epithelium-specific glutathione peroxidase, Gpx2, is involved in the prevention of intestinal inflammation in selenium-deficient mice. *J Nutr* 2005; 135: 740-745 [PMID: 15795427]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1568

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1568-1576
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

miRNA–19b对结肠癌细胞增殖活性的影响

程秀琴, 张迎娣, 张红杰

背景资料
微小RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码单链小分子RNA, 可在转录后水平调控靶基因的表达, 参与个体发育、细胞凋亡、增殖等生命活动. miR-17-92是首个发现的非编码致癌基因族. miR-19b是该基因簇中的一员, 在结肠癌组织中高表达. 经生物信息学预测发现, 细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, *SOCS3*)是miR-19b的靶基因之一. SOCS3在结肠癌中低表达. miR-19b的促癌作用可能与靶向调控SOCS3相关.

程秀琴, 张迎娣, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
程秀琴, 在读硕士, 主要从事消化系统炎症性肠病的基础和临床研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81270469
作者贡献分布: 此课题由张红杰设计; 研究过程由程秀琴与张迎娣操作完成; 数据分析由程秀琴与张迎娣完成; 本论文由张红杰与程秀琴撰写完成.
通讯作者: 张红杰, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
hjzhang06@163.com
电话: 025-68136255
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-03-13
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-08

miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29

Xiu-Qin Cheng, Ying-Di Zhang, Hong-Jie Zhang

Xiu-Qin Cheng, Ying-Di Zhang, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81270469
Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com
Received: 2015-01-24 **Revised:** 2015-03-13
Accepted: 2015-03-18 **Published online:** 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate whether miR-19b influences the proliferation of human colon cancer cell line HT-29 and the possible mechanisms.

METHODS: Potential targets of miR-19b were predicted using computer-aided algorithms TargetScan, PicTar and microRNA.org. We transfected HT-29 cells with synthetic miR-19b mimic or miR-19b inhibitor using Lipofectamine 2000 to up-regulate or down-regulate miR-19b. Protein levels of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), cyclinD1, signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and phosphorylated-STAT3 (p-STAT3) were determined by Western blot. CCK8 and flow cytometry were conducted for the detection of proliferation ability and cell cycle of the treated cells.

RESULTS: Compared to control cells, overexpression of miR-19b in HT-29 cells down-regulated the protein level of SOCS3 ($P < 0.01$), but not that of SOCS3 mRNA. Furthermore, down-regulation of SOCS3 by miR-19b caused phosphorylation of STAT3 ($P < 0.01$) as well as induced expression of cyclinD1 ($P < 0.01$), which could promote cell proliferation ($P < 0.01$) by transition from G_1 phase to S and G_2 phase ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). On the contrary, down-regulation of miR-19b in HT-29 cells could restrain cell proliferation ($P < 0.01$), restore cell arrest ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), activate STAT3 ($P < 0.01$) and induce expression of cyclinD1 ($P < 0.01$) due to up-regulated expression of SOCS3 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Expression of miR-19b not only regulates the proliferation but also influences the cell cycle of HT-29 cells, possibly by inhibiting the expression of SOCS3.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon neoplasms; miR-19b; Cell proliferation; Cell cycle

同行评议者
卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

Cheng XQ, Zhang YD, Zhang HJ. miRNA-19b regulates proliferation of human colon cancer cell line HT-29. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1568-1576 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1568.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1568

摘要

目的: 探讨miR-19b对结肠癌细胞HT-29增殖的影响及可能的机制.

方法: 生物信息学软件预测miR-19b的靶基因, 采用脂质体介导的转染方法将miR-19b模拟物或抑制物转染到人结肠癌细胞系HT-29; 检测转染后miR-19b和靶基因的表达; 利用CCK8试剂盒检测细胞的增殖能力, 流式细胞术检测miR-19b对细胞增殖周期的影响.

结果: 在结肠癌细胞HT-29中高表达miR-19b可显著降低细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)的表达(P<0.01), 促进信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化及细胞周期蛋白D1(cyclinD1)的表达(P<0.01); 相反, 抑制miR-19b后细胞内SOCS3蛋白的表达显著增加(P<0.01), STAT3的磷酸化及cyclinD1的表达均下降(P<0.01). HT-29细胞内miR-19b的变化不影响细胞中SOCS3的mRNA水平. 同时, CCK8检测发现升高miR-19b的水平可促进细胞的增殖(P<0.05或P<0.01), 流式结果表明高表达miR-19b后处于增殖期细胞比例较对照组升高(P<0.01), 降低miR-19b的水平, 增殖期的细胞比例下降(P<0.05或P<0.01), 抑制细胞的增殖(P<0.01).

结论: miR-19b的表达可影响结肠癌细胞周期, 促进结肠癌细胞的增殖活性, 可能通过靶向调控SOCS3的表达来实现.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠肿瘤; miR-19b; 细胞增殖; 细胞周期

核心提示: miR-19b可能通过负性调控细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling)的表达影响信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3)的磷酸化, 促进细胞增殖, 诱导结肠癌的发生.

程秀琴, 张迎娣, 张红杰. miRNA-19b对结肠癌细胞增殖活性的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1568-1576 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1568.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1568

研发前沿

SOCS3与细胞增殖相关, 在结肠癌中低表达. miR-19b是致癌基因, 在结肠癌中高表达, 其具体致癌机制仍不明确. 寻找新的结肠癌研究靶点是亟需解决的问题.

0 引言

近年随着人们生活水平的提高, 饮食结构的改变, 我国结肠癌发病率上升[1,2]. 其死亡率在我国也明显增加[3]. 目前结肠癌发生机制尚未完全阐明, 其发生发展与遗传、饮食、环境等因素密切相关. 因而开展结肠癌发病机制研究, 为寻找新的诊断及治疗靶点具有重要意义.

近年来, 微小RNA(micro RNA, miRNA)作为新的研究切入点, 为癌症的诊断与治疗开辟了一条新途径[4,5]. miRNA是一类非编码单链小分子RNA, 约20-23个核糖核苷酸, 可与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)互补结合, 降解靶基因的mRNA或抑制其翻译, 在转录后水平负性调控靶基因的表达, 参与个体发育、细胞凋亡、增殖等生命活动[6-8].

大部分miRNA在基因组上定位于与肿瘤相关的脆性位点(fragile site)[9], 提示miRNA在肿瘤发生过程中起着至关重要的作用, 其功能可能类似于抑癌基因和原癌基因. miR-19b是致癌基因簇miR-17-92中的一员[10], 该基因簇可通过调节某些靶基因而发挥促癌作用[11], 参与癌症的发生, 如miR-92a在结肠癌中明显升高, 可靶向调节B细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(B-cell CLL/lymphoma 2, Bcl-2)蛋白家族促凋亡成员之一*Bim*基因的表达, 影响细胞凋亡参与结肠癌发生发展[10]. 有研究[12]表明, miR-19b在结肠癌组织中呈高表达. miR-19b对细胞增殖有着怎样的影响尚不明确. 本研究旨在探讨miR-19b对结肠癌细胞增殖的影响及其可能机制, 为寻找结肠癌新治疗途径提供新的视角.

1 材料和方法

1.1 材料 HT-29细胞购自上海细胞库; McCoy's 5A培养基和胎牛血清(FBS)(Gibco, 美国); Lipofectamine 2000(Invitrogen, 美国); miR-19b模拟物(mimic)、模拟物对照(mimic nc)、抑制物(inhibitor)、抑制物对照(inhibitor nc)(GenePharma, 上海); 细胞因子信号转导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3) mRNA primer(Invitrogen); TRIzol(Invitrogen); 强效蛋白裂解液(Beyotime, 中国); 兔SOCS3抗体

相关报道 Han等发现miR-19b可在转录后水平负性调控SOCS3的表达, 参与动脉粥样硬化的发生. SOCS3在多种癌症低表达, 可诱导信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3)的磷酸化, 有利于肿瘤细胞的增殖及存活, 促进癌症的发生.

(Abcam, 美国); 兔细胞周期蛋白D1(cyclinD1)、信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、p-STAT3(CST, 美国); 鼠α-Tublin(Beyotime, 中国); HRP标记的羊抗兔、羊抗鼠二抗(Santa Cruz, 美国); AMV酶、dNTP、Taq酶(TaKaRa, 中国); 显影液(Thermo, 美国); CCK8试剂盒(上海和元生物); PI染液(Invitrogen).

1.2 方法

1.2.1 HT-29细胞的培养及细胞转染: HT-29细胞接种于10%FBS的McCoy's 5A培养基中, 37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养, 至对数生长期用于实验. 细胞铺于6孔板中, 待细胞长至70%密度时根据Lipofectamine 2000说明书转染等量的miR-19b mimic和mimic nc、miR-19b inhibitor和inhibitor nc, 6 h后换成2%FBS培养基, 培养24 h或48 h后检测RNA或蛋白SOCS3、STAT3、p-STAT3、cyclinD1的表达.

1.2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR): 从转染miR-19b mimic或inhibitor 24 h后的HT-29细胞中提取总RNA, 1 μg总RNA用于逆转录, 反应条件为16 ℃ 30 min, 42 ℃ 30 min及85 ℃ 5 min. 1 μL RT产物构建20 μL PCR体系扩增miR-19b、U6、SOCS3 mRNA及GAPDH, 引物序列: SOCS3(sense): 5'-GGAGTTCCTGGACCAG-TACG-3', SOCS3(antisense): 5'-TTCTTGTGCTT-GTGCCATGT-3'; GAPDH(sense): 5'-AGAAGGCT-GGGGCTCATTTG-3'; GAPDH(antisense): 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'. mRNA扩增参数为95 ℃预变性5 min, 95 ℃ 15 s, 55 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 扩增40个循环. miRNA扩增参数为95 ℃预变性5 min, 95 ℃ 15 s , 60 ℃ 1 min, 扩增40个循环. 相对表达量用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表示, 其中SOCS3 mRNA的$\triangle Ct = Ct_{SOCS3\ mRNA}-Ct_{GAPDH}$, miR-19b的$\triangle Ct = Ct_{miR-19b}-Ct_{U6}$, 两者的$\triangle\triangle Ct = \triangle Ct_{处理组}-\triangle Ct_{对照组}$.

1.2.3 Western blot分析: 细胞处理后去掉培养液, 用PBS洗1遍, 胰酶消化后低速离心, 用PBS再洗2遍, 离心收集细胞. 加入裂解液后冰上裂解30 min, 提取细胞总蛋白. 所有样本均用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量, 加入Loading buffer后煮沸变性. 用10%SDS-PAGE进行凝胶电泳, 经电转移至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 加入SOCS3抗体(1∶1000)、STAT3抗体(1∶1000)、磷酸化STAT3抗体(1∶1000)或cyclinD1抗体(1∶1000), 4 ℃过夜. TBST洗膜3次×10 min后, 加入羊抗兔抗体(1∶4000), 37 ℃孵育1 h, 再行TBST洗膜3次×10 min, 加入显影液后孵育曝光. 实验在相同的条件下重复3次.

1.2.4 CCK8测细胞增殖能力: 取对数生长期细胞1×10^5/mL悬液每孔100 μL接种于96孔板中随机分组, 每组设 6 个复孔. 培养24 h后弃去培养基. 按说明书对照组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic nc或inhibitor nc, 实验组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic或inhibitor. 余加上无血清培养基补足到每孔100 μL. 6 h后换成2%FBS的培养基. 于转染后12、24、36、48 h给予每孔10 μL的CCK8试剂. 各组37 ℃孵育2 h后在450 nm波长下的酶联免疫检测仪上测定各孔吸光度取各组平均吸光度. 每组实验重复3次.

1.2.5 流式细胞术测定细胞周期: 取对数生长期细胞悬液每孔500 μL接种于24孔板中培养24 h弃去培养基随机分组. 按照说明书对照组加入Lipofectamine 2000和miR-19b mimic nc或inhibitor nc, 实验组加入Lipofectamine 2000及miR-19b mimic或inhibitor. 无血清培养基补足各孔至500 μL, 6 h后换成2%FBS的培养基, 再培养24 h后收集细胞. 低速离心5 min加入PBS洗涤细胞2次, 离心去除PBS加入1 mL预冷乙醇4 ℃过夜. 低速离心5 min后加入PBS洗涤细胞2次, 加入含0.3% Triton和50 μg/mL RNaseA的PBS, 37 ℃孵育30 min. 离心后PBS洗2遍, 收集细胞加入PI染液700 μL 37 ℃避光染色15 min. 取10^4个细胞在BD FACS流式细胞仪分析每个样品. FlowJo软件进行曲线拟合分析计算DNA含量得出细胞周期百分比.

统计学处理 受试样品数据以mean±SD表示. 所有数据采用SPSS20.0处理, 进行统计学分析. 两组之间比较用*t*检验, 以$P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-19b在HT-29细胞中的转染效率 HT-29细胞转染miR-19b mimic 24 h后, 经qRT-PCR检测发现细胞内的miR-19b水平较对照组明显升高($P<0.01$). 反之, 转染miR-19b inhibitor后, HT-29细胞内的miR-19b水平较对照组显著下降($P<0.01$). 说明脂质体介导的miR-19b细胞转

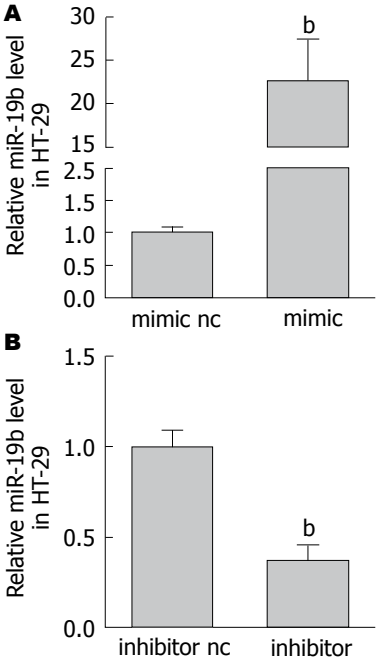


图 1　miR-19b在HT-29细胞中的转染效率. A: 转染miR-19b mimic后对HT-29细胞内miR-19b的水平; B: 转染miR-19b inhibitor后对HT-29细胞内miR-19b的水平. ^{b}P<0.01 *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

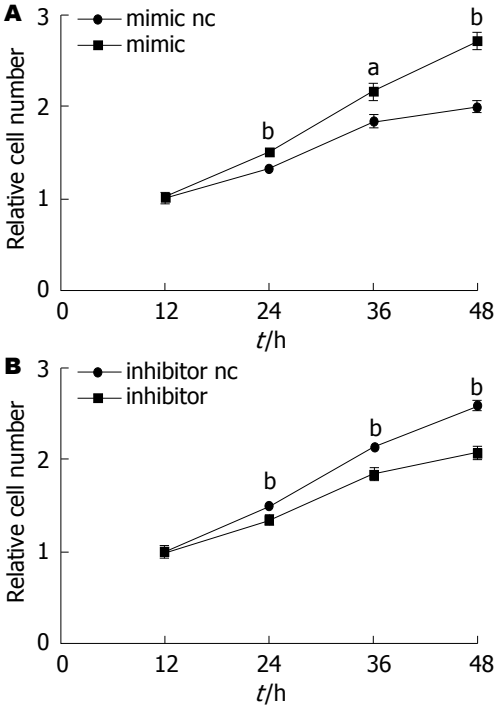


图 2　过表达或抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响. A: 过表达miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响; B: 抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响. ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

创新盘点

本研究首次探讨了结肠癌中高表达的miR-19b对SOCS3蛋白的调控及可能机制, 进一步证实了miR-19b可能参与结肠癌的发生, 为结肠癌的诊疗提供新的研究方向.

染成功(图1).

2.2 过表达及抑制miR-19b对HT-29细胞增殖能力的影响　采用CCK8检测法, 观察miR-19b对HT-29细胞增殖活力的影响. 结果显示高表达miR-19b, 结肠癌HT-29细胞的增殖能力在24、36、48 h均较对照组明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05或P<0.01). 反之, 降低miR-19b水平, HT-29细胞增殖能力在24、36、48 h均较对照组明显下降(P<0.01). 提示miR-19b与结肠癌HT-29细胞的增殖能力成正相关(图2).

2.3 过表达及抑制miR-19b对细胞周期的影响　HT-29细胞转染miR-19b mimic和mimic nc 24 h后进行流式细胞术分析, 结果显示miR-19b mimic组G_1期细胞的比例低于对照组(72.45%±0.58% *vs* 83.77%±0.43%), S期及G_2期细胞比例分别占14.67%±0.98%、9.85%±0.64%, 明显高于与对照组(8.08%±1.05%、6.14%±0.63%). 提示过表达miR-19b可使结肠癌HT-29细胞G_1期的细胞比例减少, 促进细胞向增殖周期(S+G_2)期转变(P<0.01). 同时, 用流式细胞术检测HT-29细胞转染miR-19b inhibitor和inhibitor nc 24 h后的细胞周期变化. miR-19b inhibitor组G_1期的细胞比例(83.27%±0.75%)高于对照组(77.18%±0.79%), 细胞S期及G_2期分别占6.21%±0.68%、6.47%±0.22%, 明显低于与对照组(10.96%±0.37%、10.52%±1.14%). 说明抑制miR-19b可以抑制HT-29细胞增殖, 使G_1期的细胞比例增多, 抑制细胞向增殖周期(S+G_2)期转变(P<0.05或P<0.01). 综上实验结果说明, miR-19b可通过影响细胞周期而改变细胞的增殖活性(图3).

2.4 miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA及蛋白表达的影响　SOCS3是细胞增殖相关的重要细胞因子. 同时经生物信息学预测*SOCS3*可能是miR-19b的靶基因. 本研究推测miR-19b对细胞增殖能力的影响是否是通过负性调控细胞内SOCS3的表达而发挥作用.

HT-29细胞转染miR-19b mimic或inhibitor 24 h后, 用qRT-PCR检测细胞内的SOCS3 mRNA, 发现SOCS3 mRNA在mimic或inhibitor组中较对照组差异均无统计学意义. 转染后48 h提取细胞总蛋白, 用Western blot检测细胞内SOCS3的蛋白水平. 过表达miR-19b可明显抑制HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达(P<0.01), 抑

应用要点

本研究发现, miR-19b可在转录后水平靶向调控SOCS3的表达, 高表达miR-19b可抑制SOCS3的表达, 促进细胞增殖. 与结肠癌组织中miR-19b及SOCS3的表达一致, 从而为临床上结肠癌的治疗提供可能的新途径.

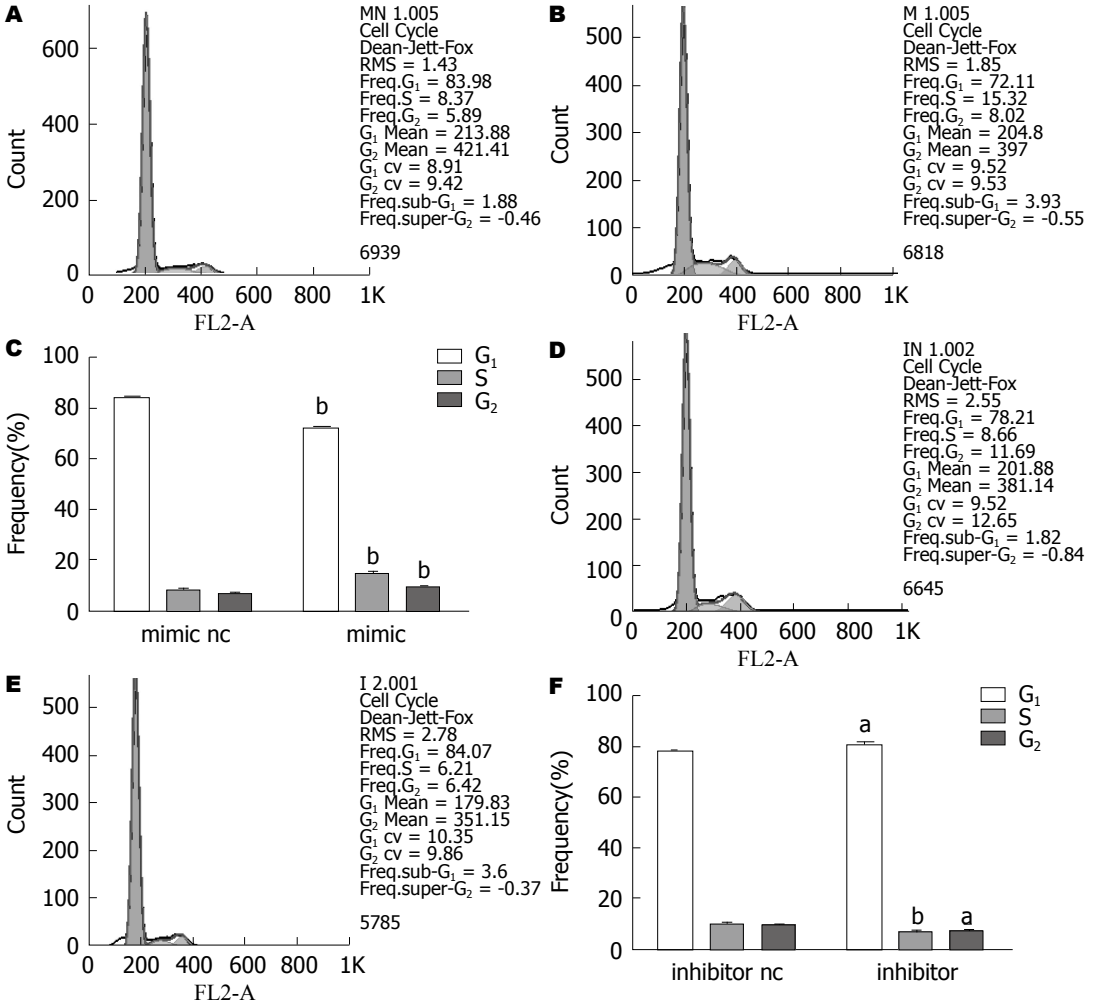


图 3　过表达或抑制miR-19b对细胞周期的影响. A: mimic nc组; B: mimic组; C: 过表达miR-19b的细胞周期变化; D: inhibitor nc组; E: inhibitor组; F: 抑制miR-19b的细胞周期变化. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

制miR-19b则促进HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达($P<0.01$). 结合图4所示, 改变HT-29细胞内的miR-19b不影响SOCS3 mRNA的表达, 但可影响SOCS3的蛋白水平, 提示miR-19b可能在转录后水平抑制SOCS3的表达, 与miRNA的经典生物调控方式一致[6,7](图4).

2.5 miR-19b调控SOCS3蛋白表达影响STAT3的磷酸化　SOCS3是JAK/STAT3的负性调控者[13,14]. 高表达miR-19b可抑制HT-29细胞内SOCS3蛋白的表达, 同时促进细胞内STAT3的磷酸化($P<0.01$). 降低HT-29细胞中miR-19b可促进SOCS3蛋白的表达, 进而抑制STAT3的磷酸化($P<0.01$). 提示miR-19b对SOCS3的负性调控可能介导STAT3的磷酸化(图5).

2.6 miR-19b对HT-29细胞周期蛋白cyclinD1表达的影响　*CyclinD1*是STAT3通路的重要下游基因, 可以调控细胞周期, 促进细胞向增殖期S+G_2期转变[15-17]. 过表达miR-19b的HT-29细胞内的STAT3磷酸化明显增加, 同时其细胞内cyclinD1的表达同步升高($P<0.01$), 抑制miR-19b则减少HT-29细胞内STAT3的磷酸化, 进而减少细胞内cyclinD1的表达($P<0.01$). 而我们之前的结果2和结果3均提示miR-19b有促进细胞向增殖周期转化, 增殖能力提高, 提示miR-19b可能是通过改变细胞内cyclinD1的表达从而调控细胞周期, 影响细胞增殖(图6).

3 讨论

结肠癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其发病在世界范围内男性居各恶性肿瘤第3位, 女性居第2位[18]. 目前结肠癌发生发展的确切机制尚未完全明了. miRNA是新发现的一类小分子RNA. 研究[19,20]表明, 血清中特异性表达的miRNA有望成为结肠癌新的早期监测指标. 另外, 在肿

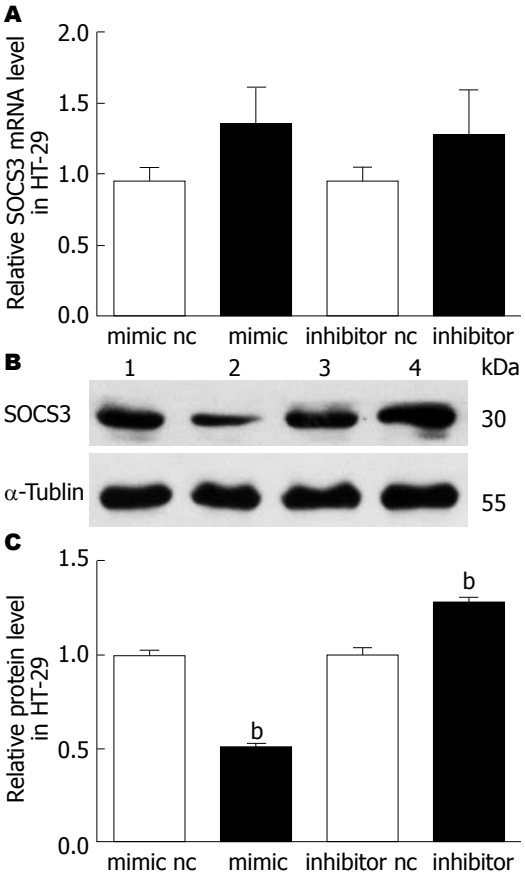


图 4　miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA及蛋白表达的影响. A: miR-19b对HT-29细胞的SOCS3 mRNA的影响; B: Western blot检测SOCS3蛋白表达; C: SOCS3蛋白灰度分析结果. 1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

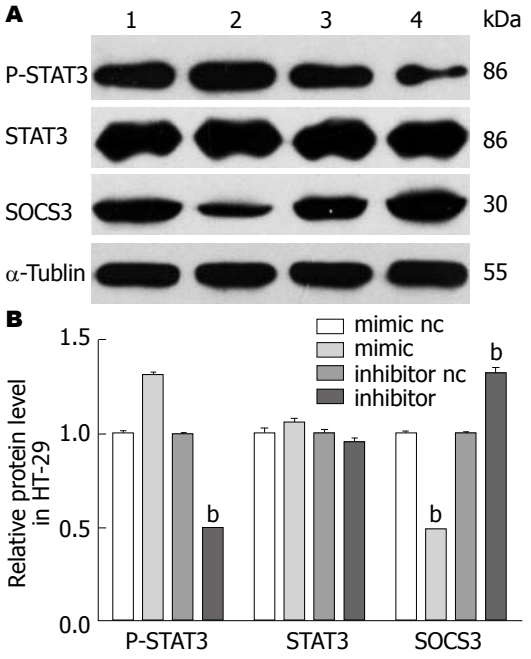


图 5　miR-19b调控SOCS3蛋白表达影响STAT3的磷酸化. A: Western blot检测miR-19b对SOCS3蛋白、STAT3及STAT3磷酸化水平的影响; B: 灰度分析miR-19b调控过程中SOCS3蛋白、STAT3及STAT3磷酸化水平. 1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

名词解释

MicroRNA(miRNA): 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA, 其大小长约20-25个核苷酸. 成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进RNA诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译.

瘤组织中, 不同的组织来源和分期可能存在不同的miRNA表达谱[21], 异常表达的miRNA与细胞周期的调控[22]及癌细胞对化疗药物的敏感性相关[23], 并可根据miRNA的表达谱对多种低分化肿瘤进行分类[24], 表明miRNA在结肠癌的筛选、早期诊断、肿瘤缓解和防止复发等方面有着重要的应用前景[25].

miR-17-92是首个发现的非编码致癌基因族[26], 包括6个成熟的miRNA: miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b和miR-92a[10]. 在多种癌症中高表达, 抑制细胞凋亡[26,27], 在B细胞淋巴瘤中, 过表达的miR-19可以抑制抑癌基因同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达, 进而促进细胞的增殖和恶变[28]. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)可以影响肿瘤细胞的细胞周期发挥抗肿瘤的作用, 而miR-19b在DLD-1/R结肠癌细胞系中升高, 作用于细胞增殖相关蛋白人脯氨酸/谷氨酸富含性剪切因子(splicing factor proline/glutamine-rich, SFPQ)和禽急性成髓细胞白血病病毒致癌基因同源基因2(v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 2, *MYBL2*), 导致5-FU的抗肿瘤作用失效[29]. 说明miR-19b可能介导了化疗药物的耐药性[10,12,28,29]. miR-19b可促进结肠腺瘤向结肠腺癌转变[30], 与癌症患者的生存率成负相关[12]. 在正常肠上皮中, miR-17-92基因簇参与肠上皮的分化成熟和自我更新. 但在结肠癌组织中, 升高的miR-17-92可以抑制转录因子E2F1(E2F transcription factor 1)的表达, 促进细胞增殖及抑制细胞凋亡[10]. miR-19b作为此基因簇中的一员, 也是重要的致癌基因, 与多种癌症的发生相关[31]. 文献[18,20]报道, miR-19b在结肠癌中高表达, 而SOCS3蛋白在结肠癌中表达减少[32].

SOCS3是JAK/STAT3通路的负性调控者[13,14]. 在多种癌症(如肺癌及胆管癌)中, *SOCS3*基因启动子的超甲基化会沉默SOCS3的生物学功能, 诱导STAT3的磷酸化, 有利于肿瘤细胞的

同行评价

本文研究设计合理, 方法正确, 结果可信, 具有一定的创新性和学术价值, 论文写作简洁、流畅, 数据分析合理正确. 为临床上结肠癌提供新的研究方向.

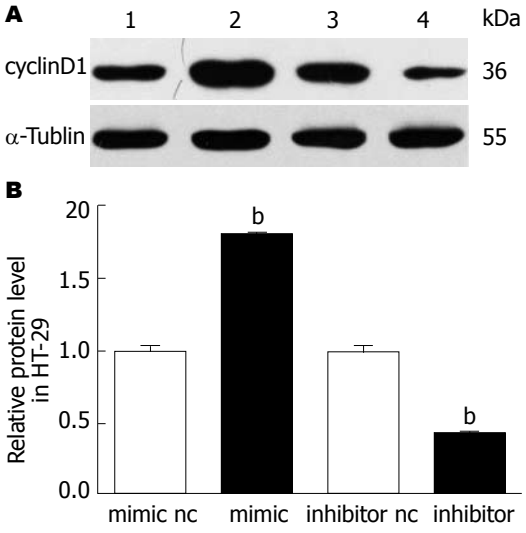


图 6 miR-19b对HT-29细胞cyclinD1表达的影响. A: Western blot检测cyclinD1表达; B: cyclinD1蛋白灰度分析结果. 1: mimic nc; 2: mimic; 3: inhibitor nc; 4: inhibitor. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. miR-19b mimic: miR-19b模拟物; mimic nc: miR-19b模拟物对照组; miR-19b inhibitor: miR-19b抑制物; inhibitor nc: miR-19b抑制物对照组.

增殖及存活, 促进癌症的发生[33-35]. 而肠上皮细胞中STAT3的磷酸化可诱导上皮细胞的增殖及炎症诱导的癌症发生[36], 与肺癌及胆管癌中STAT3的高度磷酸化可诱导细胞癌变的作用相似[33-35]. *CyclinD1*是STAT3的重要下游基因, STAT3对细胞增殖的影响可能是通过诱导cyclinD1等的表达[15,16], 调节细胞的增殖周期[17], 抑制细胞凋亡, 诱导细胞的癌变.

经生物信息学预测软件Target Scan、PicTar及microRNA.org发现, miR-19b可靶向调控SOCS3. 另有研究[37]表明miR-19b可在转录后水平负性调控SOCS3的表达, 参与动脉粥样硬化的发生. 提示miR-19b可通过影响SOCS3的表达从而改变细胞的功能. 本研究发现, 在结肠癌HT-29细胞中, 过表达或抑制miR-19b(图1)可影响细胞的增殖能力(图2), 这一生物调节机制可能是通过在转录后水平抑制SOCS3的表达(图4)发挥作用, 而SOCS3水平的改变进一步影响STAT3的磷酸化(图5)及其下游靶基因之一细胞周期蛋白cyclinD1的表达(图6), 影响了细胞的增殖周期来调节细胞的增殖活性(图3). 以上研究提示miR-19b影响细胞增殖, 这一作用可能是通过对SOCS3的靶向调控作用, 介导了STAT3的磷酸化, 进而影响cyclinD1表达实现, 该研究与Han等[37]的研究结果类似.

总之, miR-19b的高表达能够促进结肠癌细胞的增殖活性, 影响细胞周期, 提示miR-19b在结肠癌中可能扮演致癌基因的角色, 这与其在结肠癌组织中表达上调时的生物作用一致. SOCS3可能为miR-19b的促癌作用靶点, miR-19b作为新的研究靶点也为结肠癌病因的探讨及治疗提供了新的研究方向.

4 参考文献

1 Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694 [PMID: 19505900 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090]

2 李宝国. 结肠癌诊治的回顾与展望. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 2124-2126

3 Wan DS. [Epidemiologic trend of and strategies for colorectal cancer]. *Ai Zheng* 2009; 28: 897-902 [PMID: 19728903 DOI: 10.5732/cjc.008.10833]

4 Chen X, Wang K, Chen J, Guo J, Yin Y, Cai X, Guo X, Wang G, Yang R, Zhu L, Zhang Y, Wang J, Xiang Y, Weng C, Zen K, Zhang J, Zhang CY. In vitro evidence suggests that miR-133a-mediated regulation of uncoupling protein 2 (UCP2) is an indispensable step in myogenic differentiation. *J Biol Chem* 2009; 284: 5362-5369 [PMID: 19073597 DOI: 10.1074/jbc.M807523200]

5 Chen X, Guo X, Zhang H, Xiang Y, Chen J, Yin Y, Cai X, Wang K, Wang G, Ba Y, Zhu L, Wang J, Yang R, Zhang Y, Ren Z, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1385-1392 [PMID: 19137007 DOI: 10.1038/onc.2008.474]

6 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]

7 Chen K, Rajewsky N. Deep conservation of microRNA-target relationships and 3'UTR motifs in vertebrates, flies, and nematodes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2006; 71: 149-156 [PMID: 17381291 DOI: 10.1101/sqb.2006.71.039]

8 姚育红, 廖爱军, 陈娟, 戴勇. miR-181a、miR-181b在人胃癌细胞和组织中的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23: 30-36

9 Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999-3004 [PMID: 14973191 DOI: 10.1073/pnas.0307323101]

10 Tsuchida A, Ohno S, Wu W, Borjigin N, Fujita K, Aoki T, Ueda S, Takanashi M, Kuroda M. miR-92 is a key oncogenic component of the miR-17-92 cluster in colon cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2264-2271 [PMID: 21883694 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02081.x]

11 Monzo M, Navarro A, Bandres E, Artells R, Moreno I, Gel B, Ibeas R, Moreno J, Martinez F, Diaz T, Martinez A, Balagué O, Garcia-Foncillas J. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer. *Cell Res*

2008; 18: 823-833 [PMID: 18607389 DOI: 10.1038/cr.2008.81]
12 Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H, Wang X, Wu T, Zhu J, Huang SJ, Wan YL. Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 232-237 [PMID: 22065543 DOI: 10.1002/jso.22138]
13 Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M, Yamashita A, Okabe M, Takeda K, Akira S, Matsumoto S, Toyonaga A, Sata M, Yoshimura A. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001; 193: 471-481 [PMID: 11181699 DOI: 10.1084/jem.193.4.471]
14 Park EJ, Park SY, Joe EH, Jou I. 15d-PGJ2 and rosiglitazone suppress Janus kinase-STAT inflammatory signaling through induction of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and SOCS3 in glia. *J Biol Chem* 2003; 278: 14747-14752 [PMID: 12584205 DOI: 10.1074/jbc.M210819200]
15 李敏, 周颖, 彭程, 冯定庆, 李彩荣, 凌斌, 肖卫华. STAT3、cyclinD1、cyclinB1在卵巢上皮性癌的表达及意义. 现代妇产科进展 2008; 17: 745-747
16 Alvarez JV, Frank DA. Genome-wide analysis of STAT target genes: elucidating the mechanism of STAT-mediated oncogenesis. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 1045-1050 [PMID: 15539936 DOI: 10.4161/cbt.3.11.1172]
17 Michaud-Levesque J, Bousquet-Gagnon N, Béliveau R. Quercetin abrogates IL-6/STAT3 signaling and inhibits glioblastoma cell line growth and migration. *Exp Cell Res* 2012; 318: 925-935 [PMID: 22394507 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.017]
18 Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-388 [PMID: 12692203 DOI: 10.1097/01.MP.0000062859.46942.93]
19 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
20 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 118-126 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]
21 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436 [PMID: 18230780 DOI: 10.1001/jama.299.4.425]
22 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
23 Nakajima G1, Hayashi K, Xi Y, Kudo K, Uchida K, Takasaki K, Yamamoto M, Ju J. Non-coding MicroRNAs hsa-let-7g and hsa-miR-181b are Associated with Chemoresponse to S-1 in Colon Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2006; 3: 317-324 [PMID: 18172508]
24 Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, Barbosa-Morais NL, Teschendorff AE, Green AR, Ellis IO, Tavaré S, Caldas C, Miska EA. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8: R214 [PMID: 17922911]
25 曹锴, 狄建彬, 魏文祥, 庞智. miRNA在结肠癌早期诊断和筛选中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3615-3619
26 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Hannon GJ, Hammond SM. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-833 [PMID: 15944707 DOI: 10.1038/nature03552]
27 Hong L, Lai M, Chen M, Xie C, Liao R, Kang YJ, Xiao C, Hu WY, Han J, Sun P. The miR-17-92 cluster of microRNAs confers tumorigenicity by inhibiting oncogene-induced senescence. *Cancer Res* 2010; 70: 8547-8557 [PMID: 20851997 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1938]
28 Olive V, Bennett MJ, Walker JC, Ma C, Jiang I, Cordon-Cardo C, Li QJ, Lowe SW, Hannon GJ, He L. miR-19 is a key oncogenic component of mir-17-92. *Genes Dev* 2009; 23: 2839-2849 [PMID: 20008935 DOI: 10.1101/gad.1861409]
29 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
30 Diosdado B, van de Wiel MA, Terhaar Sive Droste JS, Mongera S, Postma C, Meijerink WJ, Carvalho B, Meijer GA. MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression. *Br J Cancer* 2009; 101: 707-714 [PMID: 19672269 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605037]
31 Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol* 2004; 339: 327-335 [PMID: 15136036 DOI: 10.1016/j.jmb.2004.03.065]
32 Shen A, Chen Y, Hong F, Lin J, Wei L, Hong Z, Sferra TJ, Peng J. Pien Tze Huang suppresses IL-6-inducible STAT3 activation in human colon carcinoma cells through induction of SOCS3. *Oncol Rep* 2012; 28: 2125-2130 [PMID: 23027374 DOI: 10.3892/or.2012.2067]
33 He B, You L, Uematsu K, Zang K, Xu Z, Lee AY, Costello JF, McCormick F, Jablons DM. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14133-14138 [PMID: 14617776 DOI: 10.1073/pnas.2232790100]
34 Isomoto H. Epigenetic alterations in cholangiocarcinoma-sustained IL-6/STAT3 signaling in cholangio- carcinoma due to SOCS3 epigenetic silencing. *Digestion* 2009; 79 Suppl 1: 2-8 [PMID: 19153483 DOI: 10.1159/000167859]
35 Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Haan S, Gores GJ. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due

to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2007; 132: 384-396 [PMID: 17241887 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.037]
36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
37 Han H, Wang YH, Qu GJ, Sun TT, Li FQ, Jiang W, Luo SS. Differentiated miRNA expression and validation of signaling pathways in apoE gene knockout mice by cross-verification microarray platform. *Exp Mol Med* 2013; 45: e13 [PMID: 23470715 DOI: 10.1038/emm.2013.31]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1577

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1577-1584
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义

周 军, 张红杰

周军, 南京江北人民医院消化内科 江苏省南京市 210000
张红杰, 江苏省人民医院消化内科 江苏省南京市 210000
作者贡献分布: 周军与张红杰对此文所作贡献均等; 此课题由周军与张红杰设计; 研究过程由周军操作完成; 研究所用试剂由张红杰提供; 数据分析由周军完成; 本论文写作由周军与张红杰完成.
通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市广州路300号, 江苏省人民医院消化内科. hjzhang06@163.com
电话: 025-68136035
收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-11-29
接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach

Jun Zhou, Hong-Jie Zhang

Jun Zhou, Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China
Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province People's Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province People's Hospital, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com
Received: 2014-10-28 Revised: 2014-11-29
Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of potassium channel tetramerization domain-containing 12 (KCTD-12) protein in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach and its clinical significance.

METHODS: The expression of KCTD-12 was immunohistochemically examined in 39 gastric GIST tissues, and its correlations with the clinicopathological parameters, National Institutes of Health (NIH) risk classification and Ki-67 labeling index were analyzed. Univariate and Cox multivariate analyses were used to evaluate the factors associated with 3-year recurrence-free survival (RFS) rate of patients with gastric GISTs.

RESULTS: Positive KCTD-12 expression was detected in 29 (74.4%) of the 39 gastric GIST tissues. The absence of KCTD-12 expression was associated with large tumor size, high mitotic count and NIH high-risk classification ($P < 0.05$). GISTs recurred after surgery in 10 of the 39 cases during the follow-up, and the 3-year RFS rate was 74.4%. Univariate analysis showed that tumor size, NIH risk classification, KCTD-12 expression and Ki-67 labeling index had an impact on the 3-year RFS rate of patients with GISTs of the stomach. On multivariate analysis, KCTD-12 [relative risk (RR) = 0.014; 95%CI: 0.001-0.320, $P = 0.007$] was shown to be a highly correlated predictor. The 3-year RFS rate of patients without KCTD-12 expression was only 30% compared with 89.7% in those with KCTD-12 expression ($P = 0.001$). The 3-year RFS rate of patients with KCTD-12 expression and a Ki-67 labeling index of 5% or less was 95.7%. The 3-year RFS rate of patients without KCTD-12 expression and a Ki-67 labeling index more than 5% was only 20%.

CONCLUSION: KCTD-12 is a useful and reliable biomarker for the prognosis of GISTs of the stomach, especially when combined with Ki-67 labeling index.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化系最常见的间叶源性肿瘤, 多发于胃和小肠, 其次是结直肠和食管, 偶有发生于胃肠道以外的部位, 如系膜、网膜等处. 目前手术切除是其主要的治疗方式, 但是其生物学行为难以预测, 即使手术切除后其复发转移率仍然较高.

同行评议者
樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

研发前沿
GISTs发病机制尚不清楚, 如何准确地预测其生物学行为及判断预后仍较为困难. NIH危险度分级和Ki-67标记指数是目前最常用的指标, NIH分级越高或者Ki-67标记指数越高, 则预后越差, 但两者都存在一定的局限性. 因此寻找实用且有效的分子生物学指标来判断GISTs侵袭危险性高低具有重要的临床意义.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; KCTD-12

Zhou J, Zhang HJ. Clinical significance of expression of KCTD-12 in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1577-1584 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1577.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1577

摘要

目的: 探讨胃间质瘤组织中钾通道四聚化结构域-12(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)蛋白的表达及其临床意义.

方法: 应用免疫组织化学SP法检测39例胃间质瘤患者手术或内镜下切除标本中KCTD-12蛋白的表达情况, 分析KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67标记指数(labeling index, LI)的关系, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 单因素和多因素分析影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素.

结果: 39例胃间质瘤患者中KCTD-12阳性表达29例(74.4%). 统计分析结果显示, KCTD-12蛋白的表达与胃间质瘤的肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级有关(均$P<0.05$), 肿瘤直径越大、核分裂像越多、NIH危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低. 39例胃间质瘤患者, 3年内发生复发转移10例, 3年无复发生存率为74.4%. 单因素分析结果显示, 影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素包括患者肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达及Ki-67 LI(均$P<0.05$). Cox多因素分析结果则显示, KCTD-12是胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的独立影响因素($P = 0.007$). KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率为89.7%, 明显高于KCTD-12表达阴性的患者30.0%($P = 0.001$). 另外还发现, KCTD-12表达阳性且Ki-67 LI≤5%的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率达到95.7%; 而KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI>5%的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率仅为20.0%.

结论: KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物, 与Ki-67联合检测更能准确地评估预后.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠道间质瘤; 钾通道四聚化结构域-12蛋白

核心提示: 钾通道四聚化结构域-12蛋白(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)表达阳性的胃间质瘤患者, 其术后3年无复发生存率明显高于KCTD-12表达阴性的患者(89.7% *vs* 30.0%); KCTD-12与Ki-67蛋白联合检测则更加有利于判断胃间质瘤患者的预后.

周军, 张红杰. KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1577-1584 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1577.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1577

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化系最常见的间叶源性肿瘤, 其发病机制目前尚不清楚, 准确地预测其生物学行为及判断预后仍较为困难. 钾通道四聚化结构域-12蛋白(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)是近年来国外学者发现的与GISTs危险度呈负相关的分子标志物[1]. 目前国内尚未报道KCTD-12蛋白在GISTs中的研究. 我们通过检测KCTD-12和Ki-67在胃间质瘤组织中的表达情况, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 探讨KCTD-12蛋白在判断胃间质瘤患者预后方面的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2011-01经南京医科大学第一附属医院确诊胃间质瘤并行手术或内镜下切除的患者病理标本39例, 胃间质瘤诊断标准参照中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[2]. 纳入标准为: 首次行胃间质瘤手术治疗, 未接受辅助放射治疗或化学治疗; 排除标准为: 术前服用格列卫等分子靶向治疗药物, 合并有胃间质瘤以外的其他肿瘤以及临床资料不完整.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色及结果判定: 采用免疫组织化学SP法检测KCTD-12、Ki-67在胃间质瘤组织中表达. 用已知组织表达抗体作阳性对照, PBS代替一抗作为阴性对照. 结果判断标准: Ki-67表达判断采用标记指数(labeling index, LI), 阳性细胞为细胞核内出现棕色颗粒, 在40

倍物镜下, 计数500-1000个肿瘤细胞中的阳性细胞数, 求出平均每100个细胞中的阳性细胞数, 记为Ki-67 LI[3]. KCTD-12阳性染色为胞质着色明显强于血管内皮细胞, 超过20%肿瘤细胞阳性染色则为KCTD-12表达阳性[1].

1.2.2 危险度分级及随访: 参照改良的美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)标准[4], 依据肿瘤大小、核分裂像数量、肿瘤发生部位和肿瘤是否破裂进行危险度分级(表1). 随访从术后第1天起计算, 每3-6 mo患者复查1次腹部CT, 记录每例患者的复查结果及复发患者的复发时间, 并计算3年无复发生存率[5].

统计学处理 采用SPSS17.0进行分析. 各组KCTD-12阳性表达率的比较采用χ^2检验和Fisher确切概率法. 单因素生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验, 采用Cox回归进行复发的多因素分析, 仅单因素分析有统计学意义的变量进入多因素分析模型. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床资料及肿瘤特点 39例胃间质瘤患者, 其中男18例, 女21例, 年龄32-75岁, 平均年龄56.92岁. 肿瘤直径0.7-15 cm, 平均直径5.37 cm. 39例胃间质瘤按NIH标准分级, 其中极低危10例, 低危9例, 中危10例, 高危10例.

2.2 免疫组织化学染色结果 Ki-67 LI>5%共11例(28.2%)(图1). 免疫组织化学检测KCTD-12在胃间质瘤组织中表达, 发现KCTD-12主要表达在细胞浆内, 如图2, 39例患者中29例呈阳性表达(74.4%), 且KCTD-12阳性表达率随其NIH危险度分级的增加而减低(极低危组、低危组、中危组及高危组的阳性表达率分别为100%、100%、70%和30%).

2.3 KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67表达的关系 分析KCTD-12表达与患者临床病理特征、NIH危险度分级及Ki-67表达的关系, 结果显示, KCTD-12蛋白表达阳性组与表达阴性组在性别、年龄方面差异均无统计学意义(均P>0.05)(表2). 然而, KCTD-12蛋白在不同肿瘤大小、核分裂像及危险度分级组之间的表达差异均有统计学意义(P<0.0.5), 肿瘤直径越大, 核分裂像越多, 危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低.

表 1 NIH标准

危险度分级	肿瘤大小(cm)	核分裂像(/50HPF)	原发肿瘤部位
极低危	<2	≤5	任意部位
低危	2-5	≤5	任意部位
中危	2-5	>5	胃
	<5	6-10	任意部位
	5-10	≤5	胃
高危	任意	任意	肿瘤破裂
	>10	任意	任意部位
	任意	>10	任意部位
	>5	>5	任意部位
	2-5	>5	非胃来源
	5-10	≤5	非胃来源

NIH: 国家卫生研究院.

表 2 KCTD-12表达与性别、年龄的关系

参数	KCTD-12		P值
	阳性	阴性	
性别(男/女)	12/17	6/4	0.465
年龄(岁)	56.58 ± 13.21	57.90 ± 13.80	0.790

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

KCTD-12在Ki-67 LI≤5%、>5%组的阳性表达率分别为82.1%和54.5%, 但两组差异无统计学意义(P = 0.109)(表3).

2.4 胃间质瘤术后复发情况 随访年限为2011-02/2014-02, 随访时间为14-36 mo, 平均随访时间32.2 mo, 随访率100%. 39例胃间质瘤患者, 发生复发转移10例, 无死亡病例, 3年无复发生存率为74.4%.

2.5 单因素及多因素预后分析 对39例胃间质瘤患者随访3年, 共有10例患者出现肿瘤复发或转移, 3年无复发生存率为74.4%. 单因素预后分析(Log-rank检验)结果显示, 肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达和Ki-67 LI与胃间质瘤术后3年无复发生存有关(均P<0.05)(表4). 将上述单因素预后分析中有统计学意义的变量纳入Cox回归模型进行多因素预后分析, 结果显示, KCTD-12是影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的独立因素(P = 0.007)(表5). 通过生存曲线可以看到, KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者, 其3年无复发生存率达到89.7%, 而KCTD-12表达阴性的患者, 其

相关报道 方淯靖等收集了148例完全切除术后的GISTs标本, 通过免疫组织化学技术检测Ki-67、E-cadherin、MMP7、CDd4、nm23、P53、Survivin、Cyclin D1、COX-2和VEGF共10个生物指标, 研究其表达与GISTs完全切除术后复发转移和预后的关系. 研究结果表明Ki-67、CD44和P53与GISTs完全切除术后复发转移密切相关, Ki-67还能提示预后. 该研究的样本量大, 随访时间长, 结论较为可靠.

创新盘点

目前国内尚未报道钾通道四聚化结构域-12(potassium channel tetramerization domain-containing 12, KCTD-12)蛋白在GISTs中的研究. 我们通过检测KCTD-12和Ki-67在胃间质瘤组织中的表达情况, 并结合对胃间质瘤患者术后随访3年的结果, 探讨KCTD-12蛋白在判断胃间质瘤患者预后方面的价值. 本研究的研究对象均为胃间质瘤患者, 排除了肿瘤部位对结果的影响, 使得结论更为可靠.

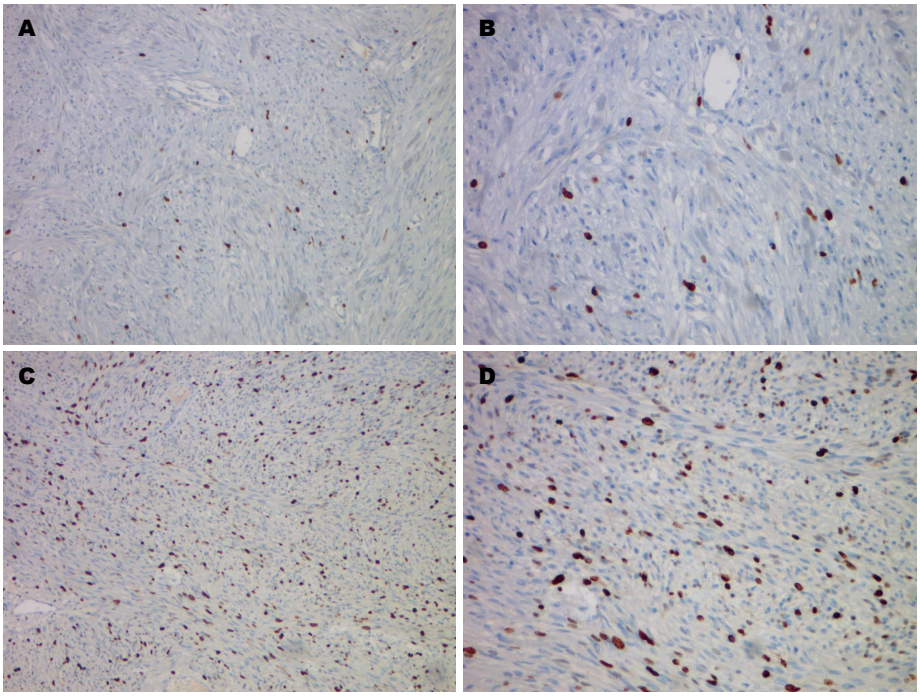


图 1 Ki-67免疫组织化学染色结果. A, B: LI≤5%; C, D: LI>5%. A, C放大倍数为100倍; B, D放大倍数为200倍. LI: 标记指数.

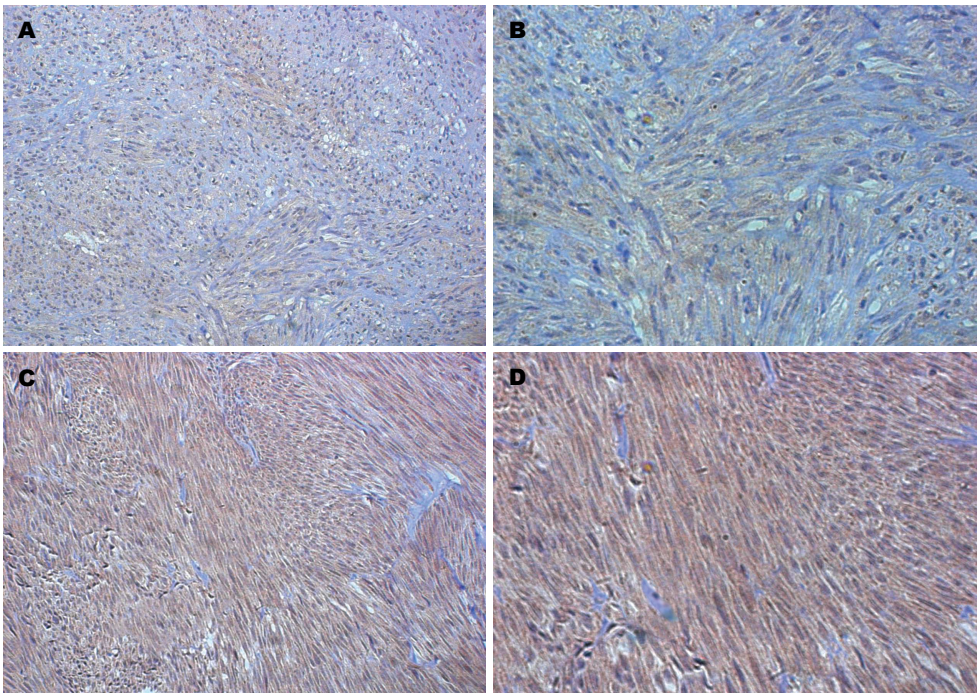


图 2 KCTD-12免疫组织化学染色结果. A, B: 阴性; C, D: 阳性. A, C放大倍数为200倍; B, D放大倍数为400倍. KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

3年无复发生存率仅为30.0%, 差异有统计学意义($P = 0.001$)(图3).

2.6 KCTD-12与Ki-67联合检测 Ki-67 LI≤5%的胃间质瘤患者, 其3年无复发生存率为85.7%, 高于Ki-67 LI>5%的患者45.5%($P = 0.007$). 但若Ki-67 LI≤5%, 同时KCTD-12表达阳性, 此类胃间质瘤患者术后3年无复发生存率达到95.7%; 而Ki-67 LI>5%且KCTD-12表达阴性的患者, 其3年无复发生存率仅为20.0%.

表 3　KCTD-12表达与肿瘤大小、核分裂像、危险度分级及Ki-67的关系

项目	*n*	KCTD-12		*P*值
		阳性	阴性	
肿瘤直径(cm)				0.002
≤2	12	10	2	
>2且≤5	13	13	0	
>5且≤10	7	4	3	
>10	7	2	5	
核分裂像(/50HPF)				0.019
≤5	27	23	4	
6-10	10	6	4	
>10	2	0	2	
危险度分级				0.001
极低	10	10	0	
低	9	9	0	
中	10	7	3	
高	10	3	7	
Ki-67标记指数(%)				0.109
≤5	28	23	5	
>5	11	6	5	

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

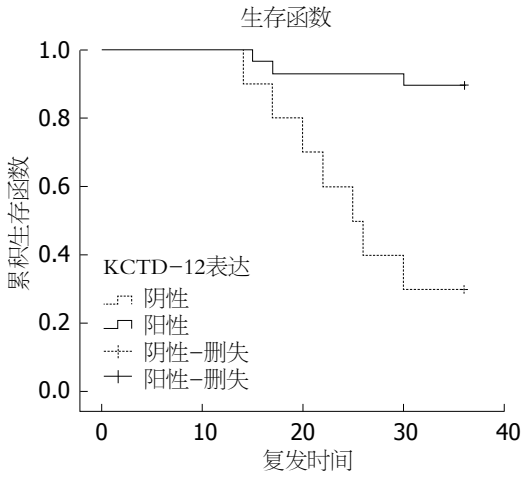


图 3　KCTD-12表达对胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的影响. KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

3 讨论

GISTs是一类起源于胃肠道间质干细胞(Cajal细胞)的肿瘤, 呈非定向性分化, 由未分化或多潜能的梭形细胞或上皮样细胞组成, 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤[6,7]. GISTs约占胃肠道肿瘤的1%-4%, 年发病率约20/100万人, 发病年龄主要在40-70岁, 中位年龄58岁, 男女发病差异均无统计学意义. GISTs多发于胃部(52%-58%)和小肠(25%-35%), 结直肠占2.5%-11%, 食管占

表 4　影响3年无复发生存率的因素

因素	*n*	3年无复发生存率(%)	*P*值
肿瘤直径(cm)			0.001
≤2	12	83.3	
>2且≤5	13	100.0	
>5且≤10	7	57.1	
>10	7	28.6	
核分裂像(/50HPF)			0.407
≤5	27	77.8	
6-10	10	60.0	
>10	2	100.0	
危险度分级			0.002
极低	10	100.0	
低	9	100.0	
中	10	60.0	
高	10	40.0	
Ki-67标记指数(%)			0.007
≤5	28	85.7	
>5	11	45.5	
KCTD-12			0.001
阳性	29	89.7	
阴性	10	30.0	

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

0%-5%, 偶有发生于胃肠道以外的部位, 如系膜、网膜等处[8]. GISTs特征性的表现为*c-kit*或*PDGFRA*基因的突变, 这些基因的突变导致酪氨酸激酶受体发生磷酸化, 从而参与肿瘤的形成[9,10].

GISTs的生物学行为难以预测, 即使行手术切除后其复发转移率仍较高. 有文献报道, 原发性GISTs行单纯手术治疗后约70%-84%会出现复发转移[11,12]. 因此准确评估其恶性潜能, 有助于制订正确的治疗方案. 目前大多数研究认为GISTs均有潜在恶性倾向, 应当依据其侵袭危险性高低来进行分类. 改良的NIH标准是目前GISTs最常用的危险度分级指标[4], 改良后的NIH标准加入肿瘤部位和肿瘤破裂两项危险度评估指标, 并且强调只要出现肿瘤破裂即归入高危组. 该方案比较简明, 易于操作, 临床实用性强, 是目前GISTs最常用的危险度分级指标. 但是, 某些突变如*c-kit*基因的密码子557-558上的外显子11缺失以及肿瘤生物学等因素与肿瘤的预后不良有关[13], 均未纳入到目前的危险度分级方案中, 故将危险度分级与基因突变、分子生物学指标综合分析, 更有利于

应用要点

目前对于如何准确地预测GISTs生物学行为及判断预后仍较为困难. 本研究通过分析发现, KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物, 与Ki-67蛋白联合检测更能准确地评估预后. 并且未来亟待开展更多的大样本、长期随访的研究来进一步探讨KCTD-12在判断小肠等其他部位间质瘤预后方面的价值.

名词解释
3年无复发生存率: 从术后第1天起计算, 每3-6 mo患者复查1次腹部CT, 记录每例患者的复查结果及复发患者的复发时间, 以此来计算3年后没有发生复发转移的存活患者在全部研究对象中所占的比例, 即为3年无复发生存率.

表 5 胃间质瘤患者术后复发的多因素分析

因素	偏回归系数	标准误	Wald值	自由度	*P*值	RR值(95%CI)
肿瘤大小	0.906	0.644	1.976	1	0.160	2.474(0.700-8.746)
危险度分级	-0.331	0.957	0.120	1	0.729	0.718(0.110-4.681)
Ki-67	-1.398	1.010	1.915	1	0.166	0.247(0.034-1.789)
KCTD-12	-4.255	1.590	7.165	1	0.007	0.014(0.001-0.320)

KCTD-12: 钾通道四聚化结构域-12蛋白.

判断GISTs预后.

以往常用的分子标志物如CD117、CD34, 都是在GISTs的诊断方面发挥重要作用, 其中CD117阳性率可达94%以上, CD34阳性率约为60%-80%[14]. 一般情况下, 组织病理学结合免疫组织化学检测即可对GISTs作出正确诊断, 但一小部分CD117阴性的GISTs患者可能会被漏诊. 近年来研究[15]发现, GISTs中DOG(delay of germination)1的阳性率可达90%以上, 对于CD117阴性的GISTs患者具有重要的补充诊断作用, 也可以作为GISTs诊断的重要分子标志物. 另外有研究[16]发现, 蛋白激酶C亚型(PKCθ)在GISTs中阳性率为82%, 其对CD117、CD34均阴性的GISTs患者的诊断也具有协助作用. 上述分子标志物对于GISTs的诊断和鉴别诊断具有重要的意义, 但并不能用于判断GISTs的危险程度. 因此, 寻找实用且有效的分子生物学指标来判断GISTs侵袭危险性高低具有重要的临床意义.

细胞异常增殖是肿瘤的发生、发展过程中的重要机制, 因此检测肿瘤细胞的增殖活性, 对于预见其生物学行为、判断其恶性潜能及评估预后具有十分重要的意义. 随着免疫组织化学的发展应用, 一些与细胞增殖有关的标志物, 如Ki-67、CyclinD1等被广泛用于多种肿瘤的基础与临床研究[17].

细胞核相关抗原Ki-67是一种与细胞增殖有关的核蛋白, 参与了细胞周期的调节, 其功能与细胞的有丝分裂密切相关. Ki-67在细胞周期G_1后期出现, 在S期、G_2期升高, 于M期达到高峰, 随后又迅速下降. Ki-67在细胞周期的G_0期和G_1早期不表达, 且不表达于DNA修复状态的细胞, Ki-67的表达水平可以反映肿瘤细胞的增殖活性, 因此间接反映了肿瘤恶性潜能的高低[18]. 国内外已经将Ki-67应用于各类肿瘤的分级、发展以及预后等各方面的研究当中, 认为Ki-67在判断肿瘤恶性程度和评估预后等方面较为有效[19,20]. 在GISTs的研究中同样认为Ki-67可以反映GISTs恶性潜能[21,22], 并与GISTs患者的预后密切相关[23,24]. Ki-67标记的界值在4.92%-22%之间, 但对于如何界定目前尚无统一的标准[25]. 本研究参照以往文献中的研究[23], 将Ki-67 LI定为以5%为界, 分为两组进行观察.

KCTD-12是近年发现的与GISTs危险度呈负相关的分子标志物[26,27]. 最初发现KCTD-12在胎儿耳蜗和大脑中高度表达[28], 并为GABA受体的组成部分[29]. 本研究检测KCTD-12在胃间质瘤中的阳性表达率为74.4%, 与以往研究[5]较为一致. 统计分析显示, KCTD-12蛋白表达与肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级有关, 肿瘤直径越大、核分裂像越多、NIH危险度分级越高, 则KCTD-12表达的阳性率越低, 而肿瘤大小、核分裂像及NIH危险度分级是目前用于判断胃间质瘤预后的常用指标, 那么表明KCTD-12亦可作为判断胃间质瘤恶性程度的参考指标. 研究还发现, KCTD-12在Ki-67 LI≤5%组的阳性表达率82.1%高于Ki-67 LI>5%组的54.5%, 但结果尚无统计学差异, 可能与样本量较小有关.

有文献报道, 发生于胃的GISTs预后要优于小肠及其他部位起源者, 其3年无复发生存率可达76%-86%[30]. 本研究中39例胃间质瘤患者, 3年内发生复发转移10例, 无死亡病例, 3年无复发生存率为74.4%, 与文献报道较为相似.

单因素分析结果显示, 影响胃间质瘤患者术后3年无复发生存率的因素包括肿瘤大小、NIH危险度分级、KCTD-12表达和Ki-67 LI, 而不包括核分裂像, 可能与样本例数较少有关, 本研究中核分裂像>10/50HPF的样本仅有2例. Cox多因素分析结果则显示, KCTD-12对3年无复发生存率影响显著, 是胃间质瘤术后3年无复发生存率的独立影响因素, 并且从生存曲线

图中可以看到, KCTD-12表达阳性的胃间质瘤患者术后3年无复发生存率明显高于KCTD-12表达阴性的患者(89.7% *vs* 30.0%, $P<0.001$). 以上结果均提示KCTD-12能用于判断胃间质瘤预后, KCTD-12阳性表达的胃间质瘤患者预后优于阴性表达患者.

另外本研究还发现, KCTD-12表达阳性且Ki-67 LI<5%的患者, 其3年无复发生存率达到95.7%, KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI>5%的患者, 其3年无复发生存率仅为20.0%, 表明KCTD-12与Ki-67蛋白联合检测更有利于判断胃间质瘤患者的预后.

本研究的研究对象均为胃间质瘤, 较为局限, 且样本量较小, 未来亟待开展更多的大样本、长期随访的研究来进一步探讨KCTD-12在判断GISTs预后方面的价值.

总之, KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物, 与Ki-67蛋白联合检测更能准确地评估预后. 对于KCTD-12表达阴性且Ki-67 LI>5%的胃间质瘤患者, 术后应进行密切随访.

4 参考文献

1 Kubota D, Okubo T, Saito T, Suehara Y, Yoshida A, Kikuta K, Tsuda H, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Validation study on pfetin and ATP-dependent RNA helicase DDX39 as prognostic biomarkers in gastrointestinal stromal tumour. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 730-741 [PMID: 22723667 DOI: 10.1093/jjco/hys092]

2 CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版). 临床肿瘤学杂志 2013; 18: 1025-1032

3 孙梅, 张兴义, 邹洪杰, 孙亚欣, 李东复. Cyclin D1、Ki67和Bcl-2在胃肠道间质瘤的表达及与其预后的关系. 中华胃肠外科杂志 2013; 8: 542-545

4 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419 [PMID: 18774375 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025]

5 Hasegawa T, Asanuma H, Ogino J, Hirohashi Y, Shinomura Y, Iwaki H, Kikuchi H, Kondo T. Use of potassium channel tetramerization domain-containing 12 as a biomarker for diagnosis and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2013; 44: 1271-1277 [PMID: 23290008 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.10.013]

6 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731-1741 [PMID: 17512858 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60780-6]

7 Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1298-1310 [PMID: 21970485 DOI: 10.5858/arpa.2011-0022-RA]

8 Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829 [PMID: 15648083]

9 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 [PMID: 9438854 DOI: 10.1126/science.279.5350.577]

10 Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710 [PMID: 12522257 DOI: 10.1126/science.1079666]

11 Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, Eisenberg BL, Fletcher CD, Maki RG, Rubin BP, Van den Abbeele AD, von Mehren M. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2 Suppl 1: S-1-26; quiz 27-30 [PMID: 23573667]

12 钱红纲, 郝纯毅. 胃肠间质瘤复发和转移的治疗. 中国实用外科杂志 2010; 30: 281-285

13 李超亿, 梁小波, 马俊杰, 姜慧员, 胡学忠, 闫栋, 侯生槐, 王立平. C-kit与血小板源性生长因子受体基因突变特征与胃肠间质瘤患者预后的关系. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 271-275

14 Lucas DR. Clinicopathology and molecular diagnostics of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Probl Cancer* 2011; 35: 233-244 [PMID: 22118563 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2011.09.002]

15 Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1401-1408 [PMID: 19606013 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a]

16 Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, Vallejo A, Mora M, García-Escudero A, Amérigo J, González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKCθ expression. Is there any advantage in using several markers? *Pathol Res Pract* 2012; 208: 74-81 [PMID: 22197035 DOI: 10.1016/j.prp.2011.11.006]

17 方洧靖, 张荣欣, 罗容珍, 区庆坚, 万德森, 潘志忠, 伍小军. 影响胃肠间质瘤完全切除术后复发转移及预后的相关生物标志物研究. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 242-246

18 Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-322 [PMID: 10653597 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182: 3<311: : AID-JCP1>3.0.CO; 2-9]

19 Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167-170 [PMID: 17228000]

同行评价

KCTD-12蛋白在胃间质瘤中的表达及临床意义一文探讨了胃间质瘤组织中KCTD-12蛋白的表达及其临床意义. 该文结果表明KCTD-12可能成为一项有效判断胃间质瘤预后的分子标志物.

20 Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Böhling T. Proliferative activity detected by Ki67 correlates with poor outcome in Merkel cell carcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 551-553 [PMID: 17064309]

21 张飞功, 刘瑞, 陈丹磊. p53, p21WAF1, Ki-67及PCNA在小肠间质瘤的表达及其意义. 中国普通外科杂志 2009; 18: 406-408

22 Ozgüç H, Yilmazlar T, Yerci O, Soylu R, Tümay V, Filiz G, Zorluoglu A. Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 418-429 [PMID: 15749606 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.07.003]

23 Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2004; 53: 235-240 [PMID: 14724156 DOI: 10.1136/gut.2003.021238]

24 黄文生, 王天宝, 伍虹, 钟诗龙. Ki-67和survivin蛋白在胃肠间质瘤的表达与临床意义. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 645-646

25 Huang HY, Huang WW, Lin CN, Eng HL, Li SH, Li CF, Lu D, Yu SC, Hsiung CY. Immunohistochemical expression of p16INK4A, Ki-67, and Mcm2 proteins in gastrointestinal stromal tumors: prognostic implications and correlations with risk stratification of NIH consensus criteria. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1633-1644 [PMID: 17013685 DOI: 10.1245/s10434-006-9188-4]

26 Kikuta K, Gotoh M, Kanda T, Tochigi N, Shimoda T, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Suehara Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Pfetin as a prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor: novel monoclonal antibody and external validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 60-72 [PMID: 19815537 DOI: 10.1093/jjco/hyp125]

27 Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pfetin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1194-1202 [PMID: 21903705 DOI: 10.1093/jjco/hyr121]

28 Resendes BL, Kuo SF, Robertson NG, Giersch AB, Honrubia D, Ohara O, Adams JC, Morton CC. Isolation from cochlea of a novel human intronless gene with predominant fetal expression. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004; 5: 185-202 [PMID: 15357420 DOI: 10.1007/s10162-003-4042-x]

29 Schwenk J, Metz M, Zolles G, Turecek R, Fritzius T, Bildl W, Tarusawa E, Kulik A, Unger A, Ivankova K, Seddik R, Tiao JY, Rajalu M, Trojanova J, Rohde V, Gassmann M, Schulte U, Fakler B, Bettler B. Native GABA(B) receptors are heteromultimers with a family of auxiliary subunits. *Nature* 2010; 465: 231-235 [PMID: 20400944 DOI: 10.1038/nature08964]

30 Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-1142 [PMID: 11048809 DOI: 10.1038/modpathol.3880210]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1585

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1585-1591
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖

冯 潜, 周 勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉

冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邬林泉, 南昌大学第二附属医院肝胆外科 江西省南昌市 330006
冯潜, 主要从事肝胆外科临床和肝脏肿瘤方面的研究.
江西省教育厅基金资助项目, No. GJJ14056
作者贡献分布: 本课题由冯潜与邬林泉设计; 研究过程由冯潜、周勇、石世代、李恩亮、吴荣寿及李科浩完成; 数据分析由冯潜完成; 本论文写作由冯潜与邬林泉完成.
通讯作者: 邬林泉, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院肝胆外科. wulqnc@163.com
电话: 0791-86259631
收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-29
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation

Qian Feng, Yong Zhou, Shi-Dai Shi, En-Liang Li, Rong-Shou Wu, Ke-Hao Li, Lin-Quan Wu

Qian Feng, Yong Zhou, Shi-Dai Shi, En-Liang Li, Rong-Shou Wu, Ke-Hao Li, Lin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: Fund of Department of Education of Jiangxi Province, No. GJJ14056
Correspondence to: Lin-Quan Wu, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. wulqnc@163.com
Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-29
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of anterior gradient homolog 2 (AGR2) expression on the proliferation of hepatocellular carcinoma cells, and to explore the possible mechanism.

METHODS: The expression of AGR2 and interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) in hepatocellular carcinoma and adjacent tissues was detected by fluorescence quantitative PCR and Western blot. The expression of AGR2 mRNA and protein was examined by real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot after transfection with pcDNA3.1-AGR2. The cellular growth ability was examined by CCK-8 assay, and the colony formation ability was detected by colony formation assay. Flow cytometry assay was used to determine the apoptosis index. The expression level of IFITM3 protein was examined by Western blot.

RESULTS: AGR2 and IFITM3 mRNA and protein expression in hepatocellular carcinoma tissues was significantly higher than that in the corresponding adjacent tissues. The pcDNA3.1-AGR2 was successfully constructed, and HepG2 cells with stable expression of AGR2 were established. The expression levels of AGR2 mRNA and protein in HepG2 cells after transfection with pcDNA3.1-AGR2 were higher than those in the negative control cells, and the cellular growth ability of HepG2 cells after transfection with pcDNA3.1-AGR2 was significantly increased. IFITM3 protein expression was also increased after transfection with pcDNA3.1-AGR2.

CONCLUSION: Raised AGR2 expression can increase the expression of IFITM3 and promote the proliferation of hepatocellular cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cell proliferation;

背景资料
随着诊断治疗水平的提高, 原发性肝癌治疗后的生存率得到提高, 但是效果仍然十分有限, 关键在于对肝癌细胞的增殖及复发转移的分子机制不完全清楚, 对其分子调控网络知之较少, 因此肝癌细胞的增殖及复发转移的分子机制的研究是目前医学界亟待解决的重大问题.

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

研发前沿
重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)是人类早期阶段前后位分化的相关蛋白, 在人多个腺体的肿瘤组织中过表达, *AGR2*基因的功能和其在信号传导过程中所发挥的作用的研究, 以及与其他信号通路和因子之间的相互联系是肿瘤研究领域一个重要的热点.

AGR2; IFITM3

Feng Q, Zhou Y, Shi SD, Li EL, Wu RS, Li KH, Wu LQ. AGR2 regulates IFITM3 expression to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1585-1591 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1585.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1585

摘要

目的: 探讨重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)的表达对肝癌细胞增殖能力的影响及其可能的作用机制.

方法: 通过实时荧光定量PCR、Western blot、免疫组织化学检测40例肝癌患者癌组织和对应癌旁组织中*AGR2*基因、干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)的表达情况, 构建AGR2的过表达质粒pcDNA3.1-AGR2, 并将其转染至肝癌细胞中, 运用实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法分别检测AGR2 mRNA和蛋白的表达, CCK-8(cell counting kit 8)法检测细胞的增殖能力, 利用流式细胞技术检测细胞凋亡, 蛋白质印迹法检测IFITM3的表达.

结果: 在原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3呈现高表达; 成功构建AGR2的过表达质粒pcDNA3.1-AGR2, 成功构建稳定高表达AGR2的肝癌HepG2细胞. pcDNA3.1-AGR2转染组HepG2细胞中AGR2 mRNA和蛋白的表达水平明显高于阴性对照组和空白对照组. 与阴性对照组比较, pcDNA3.1-AGR2转染组HepG2细胞的体外增殖能力和克隆形成能力明显升高, IFITM3蛋白的表达水平也随之升高.

结论: 上调AGR2可以增加IFITM3的表达, 促进肝癌细胞的增殖.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝癌; 细胞增殖; 重组人前梯度同源蛋白2; 干扰素诱导跨膜蛋白3

核心提示: 重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, *AGR2*)基因在人多个腺体的肿瘤组织中呈过表达, 与肿瘤细胞的生长、存活和转移相关; 在肝癌中AGR2调控干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)的表达促进肝癌细胞的增殖的研究未见报道. 本研究在组织和细胞水平探讨AGR2调控IFITM3的表达对肝癌细胞增殖的影响.

冯潜, 周勇, 石世代, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 邹林泉. AGR2调控IFITM3的表达促进肝癌细胞的增殖. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1585-1591 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1585.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1585

0 引言

原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)简称肝癌, 是严重威胁人类生命的恶性肿瘤之一[1,2]. 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 我国是肝癌的高发地区, 发病率和死亡率均占癌症中的第2位. 重组人前梯度同源蛋白2(anterior gradient homolog 2, AGR2)是一种分泌蛋白, 是人类早期阶段前后位分化的相关蛋白, 在人乳腺、结肠、肺、前列腺、胰腺等腺体的肿瘤组织中, *AGR2*基因呈过表达, 提示与肿瘤细胞的生长、存活和转移相关[3-6]. 研究证实人类干扰素诱导跨膜蛋白(interferon-induced transmembrane protein, *IFITM*)基因家族在免疫细胞信号传导、细胞黏附、癌症及干细胞迁移等过程中起重要作用[7,8]. *IFITM3*基因属于*IFITM*基因家族中的一员, 研究[9-11]报道*IFITM3*基因编码蛋白参与调节原始生殖细胞的迁移、内胚层定位及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染, 介导调节白细胞、内皮细胞的黏附和凋亡等生物学过程. 本研究运用实时荧光定量PCR、Western blot、免疫组织化学方法, 检测*AGR2*基因和*IFITM3*基因在肝癌组织中的表达情况, 探讨其在肝癌细胞中*AGR2*基因调控*IFITM3*基因的表达对肝癌细胞增殖的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-09/2014-09收集南昌大学第二附属医院40例肝癌及对应癌旁组织标本, 所有标本均经病理学检查确诊, 年龄45-78岁. 所有患者手术切除肿瘤前均未接受放化疗. 其中男26例, 女14例, 标本收集后立即液氮保存. 全部标本的采集均由患者本人知情同意并通过南昌大学第二附属医院伦理委员会审核通过. 肝癌细胞购自中国科学院细胞库; DMEM培养液和胎牛血清(Gibco), G418(索莱宝),

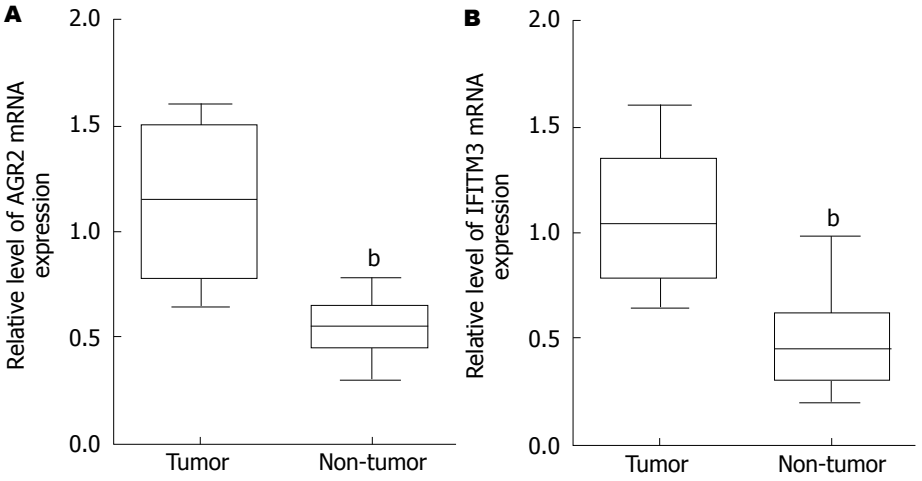


图 1　AGR2、IFITM3 mRNA的表达明显高于相对应的正常癌旁组织. A: 肝癌组织中AGR2 mRNA的表达高于对应癌旁组织; B: 肝癌组织中IFITM3 mRNA的表达高于对应癌旁组织. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3. $^{b}P<0.01$ *vs* 肝癌组织.

应用要点

根据研究推测*AGR2*基因异常表达可能会促进干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3)的表达增加肝癌细胞的增殖能力, 可以把*AGR2*基因作为肝癌的一种潜在肿瘤标志物来继续深入研究.

TRIzol试剂、PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser及SYBR® Premix Ex Taq™试剂盒购自宝生物工程有限公司; RIPA裂解液(普利莱); 兔抗人AGR2和IFITM3多克隆抗体以及鼠抗人Tubulin单克隆抗体(Proteintech); 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔或抗鼠IgG(二抗)(北京中杉金桥); 脂质体Lipfectamine 2000(Invitrogen); 总蛋白提取试剂盒(普利莱); 化学发光检测试剂(北京天根). PCR引物序列由上海生工公司合成, AGR2引物序列: 上游: 5'-CTGGCCAGAGATACCACAGTC-3', 下游: 5'-AGTTGGTCACCCCAACCTC-3'.

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR检测原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3 mRNA的表达: 采用TRIzol试剂提取肿瘤组织及对照癌旁组织中总RNA, -80 ℃保存, 将TRIzol法获得的RNA进行逆转录成cDNA, 反应体系: 16 ℃ 30 min, 42 ℃ 30 min, 85 ℃ 5 min. 用20 μL反应体系: SYBR 10 μL、上下游引物各1 μL、cDNA 6 μL及H_2O 2 μL, 反应条件: 95 ℃ 10 min, 95 ℃ 15 s, 59 ℃ 60 s, 40个循环. 根据获得的Ct值按统计学分析AGR2、IFITM3在原发性肝癌和对应癌旁组织中的表达情况.

1.2.2 免疫组织化学和Western blot检测原发性肝癌组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达: 将收集的原发性肝癌患者的癌组织和癌旁组织制成石蜡切片后置于67 ℃烘箱中, 烘片2 h, 用pH 7.4的PBS冲洗3次, 取一定量柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0), 加热至沸腾, 将脱蜡水化后的组织切片置于耐高温塑料切片架上, 取出玻片, 先用蒸馏水冲洗2次, 每张切片加1滴相应的抗体, 孵育2 h后加1滴聚合物增强剂, 孵育20-30 min. 加入1滴酶标抗鼠/兔聚合物, 孵育30 min. 再加入1滴新鲜配制的DAB液, 后放入显微镜下观察5 min. 用自来水冲洗后蓝化, 切片经过梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封固, 晾干后观察.

采用RIPA裂解液分别提取癌组织及癌旁组织总蛋白, 按照BCA法进行总蛋白定量, 凝胶电泳后将蛋白转移至PVDF膜. 5%脱脂牛奶封闭后, 加入稀释的AGR2抗体、Tubulin抗体4 ℃孵育过夜, TBST洗涤后加入HRP标记山羊抗兔二抗室温孵育1 h, TBST洗涤后, 显影.

1.2.3 细胞培养及转染: 将HepG2接种于DMEM培养基(含10%胎牛血清), 37 ℃、50 mL/L CO_2条件下培养. 待细胞数量达到70%-90%, 严格遵照新型脂质体Lipofectamine™ 2000转染试剂说明, 用不含10%胎牛血清的DMEM培养液来进行转染, 在转染4-6 h后, 更换至含有10%胎牛血清的培养液中继续培养24-36 h.

1.2.4 MTT实验检测HepG2细胞增殖情况: 收集HepG2细胞, 将各组细胞悬液在离心管内反复充分打匀, 接种于96孔培养板(6×10^3/孔), 24 h后换液. 每组设有3个复孔. 每孔加入MTT试剂20 μL, 在37 ℃、50 mL/L CO_2条件下继续孵育4 h. 测定各孔吸光度(A)值(波长490 nm). 每组重复3次. 按公式计算细胞的生长抑制率(%): 细胞生长抑制率 = (实验组平均A_{490}-对照组平均A_{490})/对照组平均$A_{490}\times100\%$, 上述操作重复3次.

同行评价
本文构思合理, 有继续发展的空间.

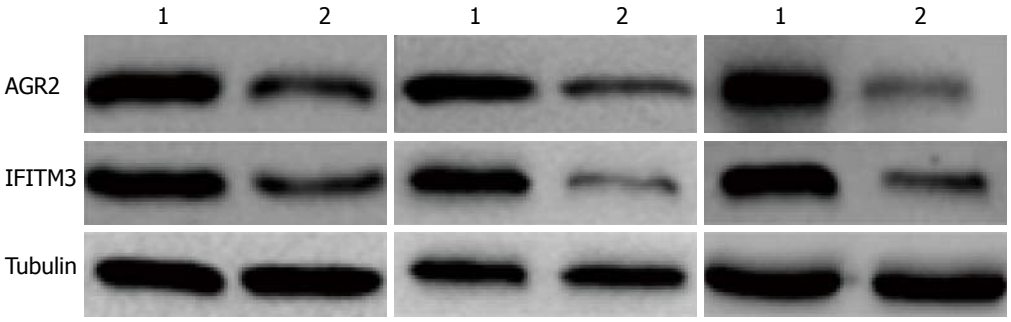


图 2　肝癌组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达情况. 1: 肝癌组织; 2: 癌旁组织. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

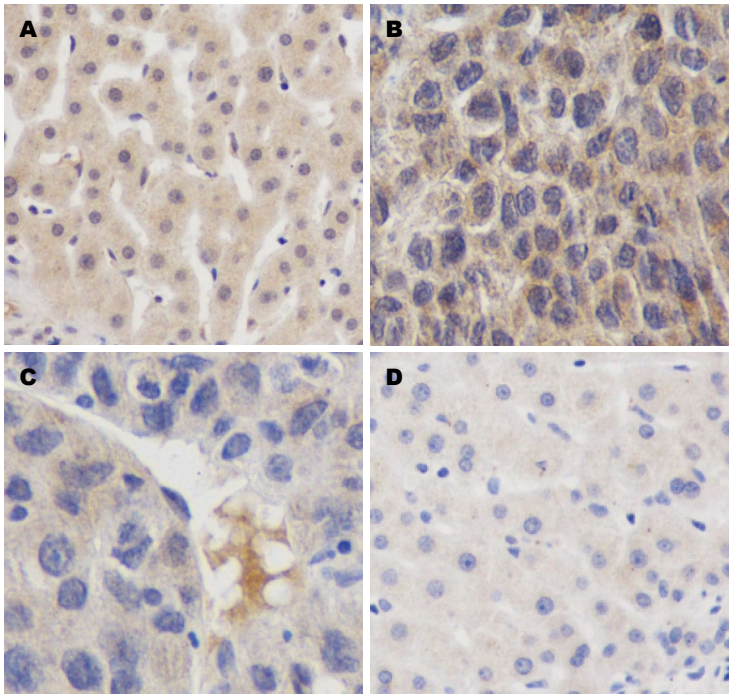


图 3　免疫组织化学检测肝癌和癌旁组织中AGR2、IFITM3的表达情况 (×400). A: 肝癌组织中AGR2的表达情况; B: 癌旁组织中AGR2的表达情况; C: 肝癌组织中IFITM3的表达情况; D: 癌旁组织中IFITM3的表达情况. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

1.2.5 流式细胞术分析HepG2细胞的凋亡: 将细胞接种于6孔板中, 转染过表达AGR2质粒, 经48 h后收集细胞并制备为单细胞悬液, 采用PBS漂洗2次, 离心、弃上清, 最后运用Annexin V-FITC早期凋亡试剂盒和流式细胞仪检测各组细胞的早期凋亡情况. 上述操作重复3次.

统计学处理　采用SPSS19.0统计软件, 计量资料以mean±SD表示, 肝癌及对应癌旁组织采用配对样本t检验, 其他两组间均数的比较采用两独立样本t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌患者癌组织和癌旁组织中AGR2、IFITM3 mRNA的表达　实时荧光定量PCR检测40例肝癌患者癌和癌旁组织中AGR2、IFITM3的表达情况, 结果发现: 肝癌组织AGR2、IFITM3 mRNA的表达明显高于相对应的正常癌旁组织, 结果差异有统计学意义(P<0.05)(图1).

2.2 肝癌患者癌组织和癌旁组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达　Western blot检测40例肝癌患者癌和癌旁组织中AGR2、IFITM3蛋白的表达情况, 结果发现: 肝癌组织AGR2、IFITM3蛋白的表达也同样明显高于相对应的正常癌旁组织, 结果差异有统计学意义(P<0.05)(图2).

2.3 免疫组织化学染色法检测AGR2、IFITM3表达　免疫组织化学染色法检测AGR2、IFITM3表达如图3.

2.4 MTT检测过表达AGR2的表达对HepG2细胞存活率的影响　MTT检查结果发现: HepG2细

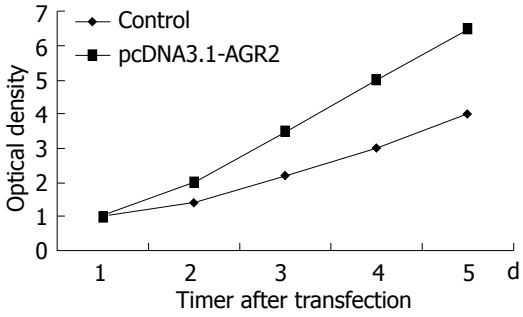


图 4　转染pcDNA3.1–AGR2后的细胞生长较情况. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2.

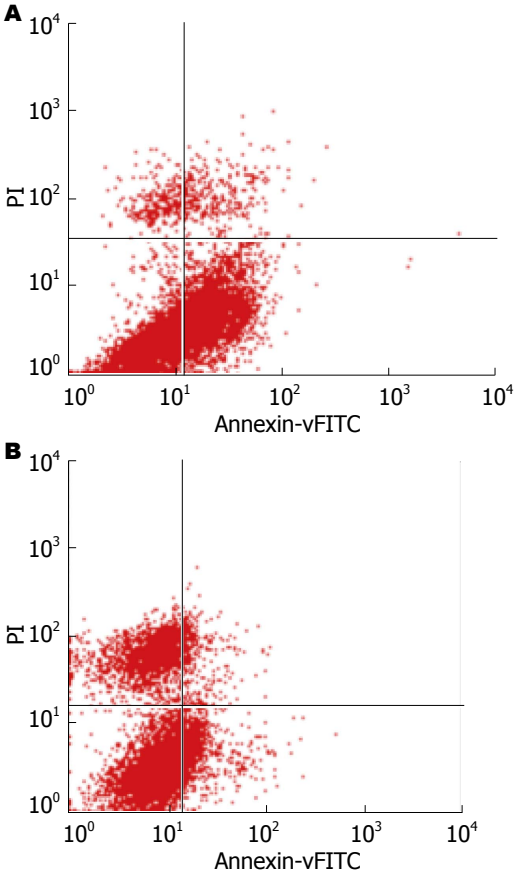


图 5　转染pcDNA3.1–AGR2后, HepG2细胞凋亡指数下降. A: control; B: pcDNA3.1−AGR2. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2.

胞转染pcDNA3.1-AGR2后的细胞生长较对照组均明显增加(P<0.05)(图4).

2.5 流式细胞技术检测过表达AGR2的表达对HepG2细胞凋亡的影响　流式细胞仪检测的细胞凋亡结果显示: HepG2细胞在转染pcDNA3.1-AGR2后, 凋亡指数下降(P<0.05)(图5).

2.6 转染pcDNA3.1-AGR2对肝癌细胞AGR2、IFITM3表达的影响　实时荧光定量PCR结果发现HepG2细胞转染pcDNA3.1-AGR2后AGR2

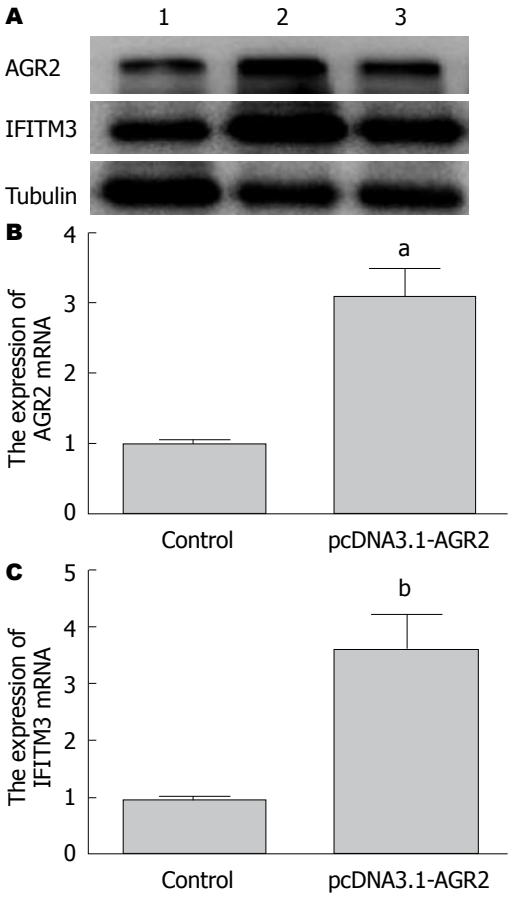


图 6　转染pcDNA3.1–AGR2对肝癌细胞AGR2、IFITM3表达的影响. A: 转染pcDNA3.1−AGR2的HepG2细胞中AGR2、IFITM3的蛋白水平变化. 1: 空白组; 2: 转染组; 3: 阴性对照组; B: 转染pcDNA3.1−AGR2的HepG2细胞中AGR2的mRNA水平变化. ^{a}P<0.05 *vs* 阴性对照组; C: 转染pcDNA3.1−AGR2的HepG2细胞中IFITM3的mRNA水平变化. ^{b}P<0.01 *vs* 阴性对照组. AGR2: 重组人前梯度同源蛋白2; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白3.

mRNA的表达比对照组明显升高, 同时Western blot结果同样发现pcDNA3.1-AGR2组AGR2蛋白的表达比对照组增加(图6).

3 讨论

人*AGR2*基因定位于染色体7p21.3, 包含两个转录产物, 全长分别为0.9 Kb和1.7 Kb, 是一种来源于非洲爪蛙黏液腺基因xAG2(xenopus laevis anterior gradient-2)的人型同源基因[12,13]. AGR2蛋白在ER应激、杯状细胞末端、炎症、肢再生等生物系统中都发挥了作用, 特别是在肿瘤的生长、转移、浸润、耐药性等方面有着关键的作用[14-17], 近年来, 对于*AGR2*基因的功能和其在信号传导过程中所发挥的作用的研究, 以及与其他信号通路和因子之间的相互联系都成为目前肿瘤研究领域一个重要

的热点[18-21].

目前国内外对于*IFITM3*基因在肿瘤发生发展中的作用报道较少. *IFITM3*基因编码蛋白分子量约14 kDa, 由133个氨基酸构成[22-24]. 近年来, *IFITM3*基因在恶性肿瘤中的作用愈来愈受到研究者们的重视. 有研究[25-29]发现*IFITM3*基因在结肠癌组织中表达高于对应的癌旁正常组织, 尤其是在转移性淋巴结中的表达更明显; 并且*IFITM3*基因的高表达与结肠癌患者的临床分期、淋巴结转移、远处转移及不良预后显著相关; 降低*IFITM3*基因的表达可以明显地抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力. 另外, 还有研究[30,31]证实降低*IFITM3*基因的表达可以明显抑制乳腺癌细胞的增殖.

本研究通过运用实时荧光定量PCR、Western blot及免疫组织化学方法检测肝癌及对应癌旁组织中*AGR2*基因和*IFITM3*基因蛋白及mRNA的表达情况. Western blot结果显示AGR2、IFITM3蛋白在肝癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 差异具有统计学意义, 提示AGR2、IFITM3高表达与肝癌的发生、发展有关. 本研究结果还发现过表达AGR2后肝癌细胞的增殖能力明显增加. 提示AGR2高表达可能通过增加IFITM3的表达增加肝癌细胞的增殖能力. 我们可推测*AGR2*基因异常表达可能会促进IFITM3的表达增加肝癌细胞的增殖能力, 可以把*AGR2*基因作为肝癌的一种潜在肿瘤标志物来继续深入研究.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Gory I, Fink M, Bell S, Gow P, Nicoll A, Knight V, Dev A, Rode A, Bailey M, Cheung W, Kemp W, Roberts SK. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 567-576 [PMID: 25615260 DOI: 10.3109/00365521.2014.953572]

3 李涵, 王进, 杨丽敏, 宁寒冰. 人前梯度蛋白2在结肠癌组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1064-1069

4 Bergström JH, Berg KA, Rodríguez-Piñeiro AM, Stecher B, Johansson ME, Hansson GC. AGR2, an endoplasmic reticulum protein, is secreted into the gastrointestinal mucus. *PLoS One* 2014; 9: e104186 [PMID: 25111734 DOI: 10.1371/journal.pone.0104186]

5 Tsuji T, Satoyoshi R, Aiba N, Kubo T, Yanagihara K, Maeda D, Goto A, Ishikawa K, Yashiro M, Tanaka M. Agr2 mediates paracrine effects on stromal fibroblasts that promote invasion by gastric signet-ring carcinoma cells. *Cancer Res* 2015; 75: 356-366 [PMID: 25488752 DOI: 0.1158/0008-5472.CAN-14-1693]

6 Mizuuchi Y, Aishima S, Ohuchida K, Shindo K, Fujino M, Hattori M, Miyazaki T, Mizumoto K, Tanaka M, Oda Y. Anterior gradient 2 downregulation in a subset of pancreatic ductal adenocarcinoma is a prognostic factor indicative of epithelial-mesenchymal transition. *Lab Invest* 2015; 95: 193-206 [PMID: 25418581 DOI: 10.1038/labinvest.2014.138]

7 Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Hashimoto M, Tokunaga K, Suzu S. Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect* 2013; 15: 280-290 [PMID: 23376165 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.12.003]

8 Diamond MS, Farzan M. The broad-spectrum antiviral functions of IFIT and IFITM proteins. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 46-57 [PMID: 23237964 DOI: 10.1038/nri3344]

9 Shen C, Wu XR, Jiao WW, Sun L, Feng WX, Xiao J, Miao Q, Liu F, Yin QQ, Zhang CG, Guo YJ, Shen AD. A functional promoter polymorphism of IFITM3 is associated with susceptibility to pediatric tuberculosis in Han Chinese population. *PLoS One* 2013; 8: e67816 [PMID: 23874452 DOI: 10.1371/journal.pone.0067816]

10 Bailey CC, Zhong G, Huang IC, Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol* 2014; 1: 261-283 [PMID: 25599080 DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085537]

11 Wakim LM, Gupta N, Mintern JD, Villadangos JA. Enhanced survival of lung tissue-resident memory CD8+ T cells during infection with influenza virus due to selective expression of IFITM3. *Nat Immunol* 2013; 14: 238-245 [PMID: 23354485 DOI: 10.1038/ni.2525]

12 Wright TM, Wardell SE, Jasper JS, Stice JP, Safi R, Nelson ER, McDonnell DP. Delineation of a FOXA1/ERα/AGR2 regulatory loop that is dysregulated in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1829-1839 [PMID: 25100862 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0195]

13 Liu D, Rudland PS, Sibson DR, Platt-Higgins A, Barraclough R. Human homologue of cement gland protein, a novel metastasis inducer associated with breast carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 3796-3805 [PMID: 15867376 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3823]

14 Li Y, Lu J, Peng Z, Tan G, Liu N, Huang D, Zhang Z, Duan C, Tang X, Tang F. N,N'-dinitrosopiperazine-mediated AGR2 is involved in metastasis of nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e92081 [PMID: 24717913 DOI: 10.1371/journal.pone.0092081]

15 Niederreiter L, Kaser A. Endoplasmic reticulum stress and inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 330-333 [PMID: 21861319]

16 Di Maro G, Salerno P, Unger K, Orlandella FM, Monaco M, Chiappetta G, Thomas G, Oczko-Wojciechowska M, Masullo M, Jarzab B, Santoro M, Salvatore G. Anterior gradient protein 2 promotes survival, migration and invasion of papillary

thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer* 2014; 13: 160 [PMID: 24976026 DOI: 10.1186/1476-4598-13-160]
17 Pizzi M, Fassan M, Realdon S, Balistreri M, Battaglia G, Giacometti C, Zaninotto G, Zagonel V, De Boni M, Rugge M. Anterior gradient 2 profiling in Barrett columnar epithelia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1839-1844 [PMID: 22521076 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.01.004]
18 Huang J, Wang L, Jiang M, Chen Q, Jiang Z, Feng H. AGR2-mediated lung adenocarcinoma metastasis novel mechanism network through repression with interferon coupling cytoskeleton to steroid metabolism-dependent humoral immune response. *Cell Immunol* 2014; 290: 102-106 [PMID: 24960290 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.05.008]
19 Salmans ML, Zhao F, Andersen B. The estrogen-regulated anterior gradient 2 (AGR2) protein in breast cancer: a potential drug target and biomarker. *Breast Cancer Res* 2013; 15: 204 [PMID: 23635006 DOI: 10.1186/bcr3408]
20 Sung HY, Choi EN, Lyu D, Park AK, Ju W, Ahn JH. Aberrant hypomethylation-mediated AGR2 overexpression induces an aggressive phenotype in ovarian cancer cells. *Oncol Rep* 2014; 32: 815-820 [PMID: 24920423 DOI: 10.3892/or.2014.3243]
21 Riener MO, Thiesler T, Hellerbrand C, Amann T, Cathomas G, Fritzsche FR, Dahl E, Bahra M, Weichert W, Terracciano L, Kristiansen G. Loss of anterior gradient-2 expression is an independent prognostic factor in colorectal carcinomas. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1722-1730 [PMID: 24794000 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.012]
22 Andreu P, Colnot S, Godard C, Laurent-Puig P, Lamarque D, Kahn A, Perret C, Romagnolo B. Identification of the IFITM family as a new molecular marker in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2006; 66: 1949-1955 [PMID: 16488993 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2731]
23 Li D, Peng Z, Tang H, Wei P, Kong X, Yan D, Huang F, Li Q, Le X, Li Q, Xie K. KLF4-mediated negative regulation of IFITM3 expression plays a critical role in colon cancer pathogenesis. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3558-3568 [PMID: 21531817 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2729]
24 Xue WW, Wang HN, Wang ZM, Qiu MX, Che J, Deng FJ, Liu JD. Cloning and characterization of ifitm1 and ifitm3 expression during early zebrafish development. *Zygote* 2015 Jan 23. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25613417 DOI: 10.1017/S0967199414000756]
25 Chesarino NM, McMichael TM, Yount JS. Regulation of the trafficking and antiviral activity of IFITM3 by post-translational modifications. *Future Microbiol* 2014; 9: 1151-1163 [PMID: 25405885 DOI: 10.2217/fmb.14.65]
26 Williams DE, Wu WL, Grotefend CR, Radic V, Chung C, Chung YH, Farzan M, Huang IC. IFITM3 polymorphism rs12252-C restricts influenza A viruses. *PLoS One* 2014; 9: e110096 [PMID: 25314048 DOI: 10.1371/journal.pone.0110096]
27 Hu J, Wang S, Zhao Y, Guo Q, Zhang D, Chen J, Li J, Fei Q, Sun Y. Mechanism and biological significance of the overexpression of IFITM3 in gastric cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 2648-2656 [PMID: 25270246 DOI: 10.3892/or.2014.3522]
28 Yu M, Qi W, Huang Z, Zhang K, Ye J, Liu R, Wang H, Ma Y, Liao M, Ning Z. Expression profile and histological distribution of IFITM1 and IFITM3 during H9N2 avian influenza virus infection in BALB/c mice. *Med Microbiol Immunol* 2014 Sep 30. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25265877 DOI: 10.1007/s00430-014-0361-2]
29 Zhu X, He Z, Yuan J, Wen W, Huang X, Hu Y, Lin C, Pan J, Li R, Deng H, Liao S, Zhou R, Wu J, Li J, Li M. IFITM3-containing exosome as a novel mediator for anti-viral response in dengue virus infection. *Cell Microbiol* 2015; 17: 105-118 [PMID: 25131332 DOI: 10.1111/cmi.12339]
30 Fan J, Peng Z, Zhou C, Qiu G, Tang H, Sun Y, Wang X, Li Q, Le X, Xie K. Gene-expression profiling in Chinese patients with colon cancer by coupling experimental and bioinformatic genomewide gene-expression analyses: identification and validation of IFITM3 as a biomarker of early colon carcinogenesis. *Cancer* 2008; 113: 266-275 [PMID: 18470904 DOI: 10.1002/cncr.23551]
31 Yang M, Gao H, Chen P, Jia J, Wu S. Knockdown of interferon-induced transmembrane protein 3 expression suppresses breast cancer cell growth and colony formation and affects the cell cycle. *Oncol Rep* 2013; 30: 171-178 [PMID: 23624618 DOI: 10.3892/or.2013.2428]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1592

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1592-1596
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展

吴俊强, 王 浩, 崔云甫

背景资料
胰十二指肠切除术是治疗部分恶性梗阻性黄疸患者的标准术式, 但因高胆红素血症对机体的不利影响及较大的手术创伤, 患者的术后恢复并不理想. 术前胆道引流作为降低患者胆红素水平的有效方法已在临床上广泛应用, 但在减黄指征和减黄方式上仍存有较大争议.

吴俊强, 王浩, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科 黑龙江省哈尔滨市 150086
作者贡献分布: 本文综述由吴俊强完成; 王浩负责收集文献; 崔云甫审校.
通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科. yfcui777@hotmail.com
电话: 0451-86605113
收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-02-06
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy

Jun-Qiang Wu, Hao Wang, Yun-Fu Cui

Jun-Qiang Wu, Hao Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com
Received: 2014-12-26 Revised: 2015-02-06
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract
Pancreaticoduodenectomy (PD) is the standard procedure in the surgical treatment of malignant obstructive jaundice (MOJ). However, the postoperative recovery of the patients remains unsatisfactory, due to the extensive surgical trauma and high morbidity. In this review we briefly discuss the positive effect of preoperative biliary drainage (PBD) in reducing the complications after pancreaticoduodenectomy, explain the rationality and necessity of this technique, and discuss some key issues, such as the selection and indications of PBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Preoperative biliary drainage; Pancreaticoduodenectomy; Complication

Wu JQ, Wang H, Cui YF. Preoperative biliary drainage and pancreaticoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1592-1596 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1592.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1592

摘要
胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectom, PD)是治疗部分恶性梗阻性黄疸(malignant obstructive jaundice, MOJ)患者的标准术式, 但由于其创伤大、术后并发症多, 患者的术后恢复往往并不理想. 术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)作为一项降低患者血清胆红素水平、增加手术成功率的技术已被广泛应用, 但也有学者对其效果提出质疑. 本文简要论述了PBD在减少PD后并发症方面起到的积极作用, 阐释了术前减黄的合理性及必要性, 并对减黄方式的选择、减黄指征等争论焦点问题作了一定的整理分析.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 术前胆道引流; 胰十二指肠切除术; 并发症

核心提示: 术前胆道引流作为控制患者胆红素水平的重要手段, 对于行胰十二指肠切除术的患者而言具有较高的临床收益. 本文就高胆红素对机体的影响、术前胆道引流的方式选择和

同行评议者
张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科; 宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

指征以及与手术预后的关系等问题上进行了详细的归纳分析.

吴俊强, 王浩, 崔云甫. 术前胆道引流与胰十二指肠切除术的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1592-1596
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1592.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1592

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)由Whipple于1935年首次提出并应用于壶腹周围癌的治疗[1], 于1942年改进为一期手术, 逐渐形成现今治疗部分恶性梗阻性黄疸患者的标准术式. 目前PD的手术适应证包括以下方面: (1)胰头及壶腹部良、恶性肿瘤; (2)胆总管中下段靠近十二指肠的恶性肿瘤; (3)部分侵及胰头区且腹部症状明显的慢性胰腺炎或胃肠道肿瘤. PD创伤大、术后并发症较多, 尽管目前PD手术水平较前已有显著提高, 但手术死亡率仍有5%-8%, 胰瘘发生率为5%-19%[2]. 患者多以梗阻性黄疸为首发症状而就诊, 术前胆红素水平较高. 胆汁淤积使患者的凝血及免疫功能受到抑制, 增加了患者胆系感染的风险, 并降低患者的手术耐受能力[3,4]. 因此, 如何降低高胆红素血症对机体的负面影响已成为恶性梗阻性黄疸外科治疗中亟须解决的问题之一. 术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)作为降低血清胆红素水平的一种手段被广泛采用, 但随着研究的深入也有许多学者对其疗效和收益提出质疑. 本文就PBD对PD后并发症的影响作一综述.

1 高胆红素血症对机体的影响

血清胆红素水平升高可导致肝细胞能量代谢障碍、氧自由基损伤、肾小球滤过率下降、肠道内胆盐及IgA缺乏等多种代谢紊乱及损伤, 进而导致肝损害、肾功能损害、凝血功能异常、胃肠黏膜损害、免疫功能低下、肠道菌群移位等全身多脏器功能损害[5-11]. 上述损害可使此类患者术后发生出血、胰瘘、胆瘘、腹腔感染、肝肾功能衰竭等严重并发症的几率明显增加. 有文献表明, 高胆红素血症是PD术后胰瘘、胆瘘、吻合口瘘、出血等并发症发生的独立危险因素[12-16], 且超过10 mg/dL的术前总胆红素水平与术后死亡率增加明显相关[17]. 因此, 如何降低梗阻性黄疸对机体的不利影响成为了增加手术成功率及安全性、改善患者预后的关键.

2 PBD的方式及选择

PBD也称术前减黄, 是指通过手术或内镜、超声介入等手段, 于胆道内放置支架或引流管, 从而解除梗阻, 引流胆汁, 降低血清胆红素水平. Whipple等[1]于1935年提出的PD即分两步完成, 首先通过手术方式解除梗阻、充分引流胆汁, 待患者肝肾功能、凝血功能逐渐恢复后再行根治性手术, 该方法即为PBD的雏形. 后随着超声及消化内镜介入等技术的发展, 通过手术进行PBD的方式已基本被取代. 该操作旨在减轻高胆红素血症对机体产生的不利影响, 提高患者对手术的耐受性, 从而减少术后并发症.

2.1 PBD的种类 目前国内主要的PBD手段有以下几种: (1)经皮经肝胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD); (2)经皮经肝胆道支架植入术(percutaneous transhepatic biliary stent implantation, PTBSI); (3)经内镜鼻胆管引流术(endoscopic naso-biliary drainage, ENBD); (4)经内镜胆管内支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD). 按照引流方式分类, PTCD及ENBD属外引流, 引流管与体外连通, 引出的胆汁不参与肝肠循环; ERBD及PTBSI属内引流, 胆汁直接流入肠道, 可被机体质量复利用. 按照操作入路分类, ENBD和ERBD属内镜入路, 由人体自然孔道逆行进入; PTCD和PTBSI属经皮、经肝入路, 自体外以穿刺方式侵入胆道.

2.2 PBD方式的选择 目前对于引流方式的选择仍没有公认的标准, 且此类对比研究的相关文献报道较少. 对于减黄方式的讨论主要集中于两点: 引流方式与操作入路. 国内外许多学者认为, 内引流更符合生理状态, 维持了胆汁的肝肠循环, 并能够减少体液丢失, 避免水电解质紊乱的发生[10,18-20]. 同时, 内引流由于无引流管连接体外, 对患者的日常生活影响较小, 也降低了护理难度. 但也有学者认为, PTCD等外引流方式具有操作相对简便, 花费较少等优点, 便于开展和推广, 且随着技术的进步, 其并发症的出现已明显减少[21]. 而胆道内支架技术可能导致逆行性感染及支架堵塞、脱落等问题[22,23]. 对于操作入路的选择, Speer等[24]通过前瞻性对照试验对比了39例接受ERCP的患

研发前沿
目前国内外学者对于恶性梗阻性黄疸术前是否及如何应用胆道引流仍未达成共识, 相关报道限于样本数量及统计学偏倚等问题尚无法给出确凿证据说明减黄的临床价值和收益. 因此, 开展大样本量的多中心前瞻性研究具有重要意义, 也是今后该领域的研究方向.

相关报道
田伏洲等的前瞻性研究显示, 胰头癌伴重度梗阻性黄疸的患者行术前减黄不仅可以减少术中出血, 增加手术安全性, 提高根治率, 而且术前胆道引流后黄疸是否顺利下降, 还可作为预测手术风险、手术效果以及患者预后的重要指标.

创新盘点
本文对术前减黄与胰十二指肠切除术的关系进行了较为详尽的分析整理, 涉及到的问题更加全面. 其中关于减黄方式的选择以及指征等也是该领域近年来的热点问题.

者和36例接受PTBD的患者的术后恢复情况, 结果显示ERCP较PTBD而言成功率更高(81% *vs* 61%, $P = 0.017$)、并发症发生率更低(19% *vs* 67%), 且除了共同的并发症胆系感染之外, PTBD还可能出现的诸如出血、胆瘘等严重并发症, 或危及生命. 因而认为内镜操作更加安全有效. 但无论选择何种引流方式, 均需要考虑到梗阻部位及操作者的技术水平[16]. 因此, 术前减黄方式的选择需综合考量梗阻部位、黄疸程度、辅助科室相关技术开展情况、患者耐受能力及经济状况等多方面因素以个体化实施.

2.3 PBD的指征 目前仅部分学者主张常规行PBD[25,26], 而国外许多学者则更加倾向于一期手术[27-29]. 但对于术前胆红素水平较高或合并其他手术不利因素的患者, PBD确有其必要性. 关于PBD的具体指征, 目前尚未取得一致. 孙占祺等[30]认为血清总胆红素(total bilirubin, T-BiL)处于342-513 μmol/L的患者无需行PBD, 只有其T-BiL>513 μmol/L且伴有胆系感染时才进行引流. 陈东等[31]综合国内外相关文献[32-34]得出以下标准, 符合条件者需行术前减黄: (1)血清总胆红素>170 μmol/L以上者; (2)难以区分良、恶性, 需要胆道树影像来评估病情者; (3)长期持续性黄疸者; (4)合并重度营养不良者; (5)合并重度胆系感染者. 田伏洲等[35]则通过前瞻性研究提出以下标准, 综合考虑了黄疸程度及年龄等多方面因素: 将患者年龄的3倍与其T-BiL值相加, 若结果数值>380, 则行PBD对患者有利. 该经验公式有利于快速量化, 便于应用, 但其准确性尚有待于进一步检验.

3 PBD与PD手术预后的关系

应用要点
通过总结和分析近年来术前胆道引流的相关文献和报道, 对胰十二指肠切除术前是否进行术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)和如何进行PBD提供了一定的理论指导, 方便临床医师针对手术合理地控制患者胆红素水平, 以达到理想的治疗效果.

关于PBD对PD手术及患者预后的影响仍存有争议, 国际学界尚未统一意见. 支持者认为PBD能够增加手术安全性, 降低术后并发症的发生率. 早在1978年, Nakayama等[36]就得出结论, 通过PBD将总胆红素水平降至170 μmol/L以下, 手术死亡率即由28.3%降为8.2%. 田伏洲等[35]认为, 胰头癌伴重度黄疸(T-BiL>220 μmol/L)患者经术前减黄后, 其肿瘤切除率、术后并发症发生率及住院时间均较未行PBD患者显著改善, 且PBD后黄疸是否顺利下降亦可作为评估手术风险及患者预后的重要指标. 徐晨等[37]则认为, PBD虽然对PD术后死亡率及总并发症发生率(含PBD自身所导致的并发症)无明显影响, 但可显著降低术后并发症发生率. 针对PBD导致手术推迟对疾病预后的影响, Eshuis等[38]的一组前瞻性多中心研究结果表明, 术前平均等待时间5.1 wk的PBD组与1.2 wk的一期手术组, 其手术切除率(58% *vs* 67%)及术后生存期(12.7 mo *vs* 12.2 mo)相仿, 故PBD所致的手术延期并未对预后造成负面影响. 此外, 尚有较多学者认为PTCD可减少肝叶切除所致的肝功能衰竭, 主张在需要较大肝叶切除的患者中应用术前引流[39-43]. 但也有学者不主张PBD, 认为其不改善患者生存率, 增加医疗费用和胆系感染风险, 甚至延误病情等. 如卢诚军等[39]的研究结果显示, PBD对减少壶腹周围癌患者行PD后并发症的发生作用有限, 且增加了住院天数及手术费用; Yanagimoto等[43]则强调, PBD增加了胆道感染的风险, 且PBD可能导致的胆管炎与PD术后胰瘘的发生密切相关. 更有文献报道[44-48], PBD导致术后感染并发症和切口感染发生率上升, 以及导致手术时间延长和出血量增加. 我们则认为, 虽然PBD不影响PD术后生存率[37,39,44,49], 但对术前T-BiL水平较高、梗阻时间较长, 或已合并胆系感染的患者, PBD确有其必要性. 至少, 他降低了PD术后并发症的发生率. 国外多数学者认为T-BiL>150 μmol/L或合并胆管炎患者须行PBD[18], 且根据Makuuchi等[50]和Nimura等[51]的建议, 术前减黄应将胆红素水平控制在3 mg/dL(51.3 μmol/L)以下. 对于重度黄疸的患者, 尤其是因各种原因手术需要延期的患者, PBD收益较大, 在符合减黄指征的前提下选择合适的胆道引流方式, 控制好减黄时间, 可以改善患者的预后, 减少术后严重并发症的发生率, 对患者的术后恢复起到积极作用, 并为后续化学治疗的开展提供有利条件.

4 结论

PBD在恶性梗阻性黄疸患者行PD术后并发症的减少及手术安全性的提高方面能够起到重要作用. 对于术前T-BiL较高且梗阻时间较长, 尤其是高龄的患者, 须行PBD以减轻胆红素对机体的不利影响, 从而增加手术成功率, 改善预后. 目前我们正在积极参与由中国人民解放军第三军医大学西南医院肝胆胰腺外科王槐志等牵头的“PBD对PD后并发症影响的多中

心前瞻性随机对照研究”, 以期为恶性梗阻性黄疸的外科治疗增加理论基础, 并为PBD的合理性及必要性提供更多的临床证据.

5 参考文献

1 Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779 [PMID: 17856666]
2 Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg* 2002; 26: 366-371 [PMID: 11865376 DOI: 10.1007/s00268-001-0234-x]
3 van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 814-820 [PMID: 18726134 DOI: 10.1007/s11605-008-0618-4]
4 Kloek JJ, Heger M, van der Gaag NA, Beuers U, van Gulik TM, Gouma DJ, Levi M. Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 646-652 [PMID: 20142756 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ce5b36]
5 王长友, 陈永平. 梗阻性黄疸肝细胞损伤机制. 中国综合临床 2004; 20: 762-764
6 牟一平, 彭淑牖. 重视梗阻性黄疸时胆汁酸的不良反应. 中国实用外科杂志 1996; 16: 16-17
7 Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res* 1994; 57: 238-245 [PMID: 8028331 DOI: 10.1006/jsre.1994.1138]
8 Kordzaya DJ, Goderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *Eur J Surg* 2000; 166: 367-374 [PMID: 10881946]
9 Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159: 79-84 [PMID: 2136788 DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80610-5]
10 董家鸿, 曾永毅. 梗阻性黄疸研究热点与难点. 中国实用外科杂志 2007; 27: 768-770
11 Wang S, Wang X, Li L, Dai H, Han J. Association of preoperative obstructive jaundice with postoperative infectious complications following pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1274-1279 [PMID: 23933917 DOI: 10.5754/hge121172]
12 Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141: 66-72 [PMID: 6970004 DOI: 10.1016/0002-9610(81)90014-3]
13 Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am J Surg* 1982; 144: 325-329 [PMID: 7114371 DOI: 10.1016/0002-9610(82)90011-3]
14 Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg* 2000; 135: 302-308 [PMID: 10722032 DOI: 10.1001/archsurg.135.3.302]
15 程庆保, 张宝华, 罗祥基, 张永杰, 姜小清, 易滨, 俞文隆, 吴孟超, 张柏和. 200例胰十二指肠切除术后早期并发症危险因素分析. 中德临床肿瘤学杂志(英文版) 2005; 4: 194-198
16 Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994; 81: 1195-1198 [PMID: 7741850 DOI: 10.1002/bjs.1800810839]
17 Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, P'eng FK. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 384-394 [PMID: 8633917 DOI: 10.1097/00000658-199604000-00007]
18 Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236: 17-27 [PMID: 12131081 DOI: 10.1097/00000658-200207000-00005]
19 Li W, Sung JJ, Chung SC. Reversibility of leukocyte dysfunction in rats with obstructive jaundice. *J Surg Res* 2004; 116: 314-321 [PMID: 15013371 DOI: 10.1016/j.jss.2003.10.009]
20 Sewnath ME, Levels HH, Oude Elferink R, van Noorden CJ, ten Kate FJ, van Deventer SJ, Gouma DJ. Endotoxin-induced mortality in bile duct-ligated rats after administration of reconstituted high-density lipoprotein. *Hepatology* 2000; 32: 1289-1299 [PMID: 11093736 DOI: 10.1053/jhep.2000.20525]
21 Nagino M, Hayakawa N, Nimura Y, Dohke M, Kitagawa S. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction of the hepatic confluence. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 296-300 [PMID: 1427569]
22 Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 726-734 [PMID: 11400966 DOI: 10.1016/S1072-7515(01)00819-5]
23 Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 68-73 [PMID: 24634710 DOI: 10.4253/wjge.v6.i3.68]
24 Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62 [PMID: 2439854 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)92733-4]
25 何晓东, 康维明. 恶性梗阻性黄疸的术前胆道引流与Ⅱ期手术. 中国医刊 2002; 37: 14-16
26 Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, Jaques BC, O'Suilleabhain CB, Atherton PJ, Manas D. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7625-7630 [PMID: 16437689]
27 Tsai YF, Shyu JF, Chen TH, Shyr YM, Su CH. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 823-827 [PMID:

名词解释

术前胆道引流: 是指通过手术或内镜、超声介入等手段, 于胆道内放置支架或引流管, 从而解除梗阻, 引流胆汁, 降低血清胆红素水平, 以提高患者手术耐受能力并减少术后并发症.

同行评价

本文是一篇关于术前胆道引流方面的综述, 作者引用较大数量的相关文献, 就高胆红素血症对机体的影响、减黄方式及选择、减黄与手术预后的关系等方面结合作者的经验进行了较全面的介绍, 对在术前是否选择减黄、如何减黄具有较好的参考价值.

17153432]

28 Tomazic A, Pleskovic A. Surgical outcome after pancreatoduodenectomy: effect of preoperative biliary drainage. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 944-946 [PMID: 17153458]

29 Bhati CS, Kubal C, Sihag PK, Gupta AA, Jenav RK, Inston NG, Mehta JM. Effect of preoperative biliary drainage on outcome of classical pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1240-1242 [PMID: 17451206 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1240]

30 孙占祺. 肝门部胆管癌术前减黄的方法和利弊. 中国实用外科杂志 1998; 18: 372

31 陈东, 梁力建. 恶性阻塞性黄疸的术前减黄临床研究进展. 国际外科学杂志 2006; 33: 263-267

32 Takada T. Is preoperative biliary drainage necessary according to evidence-based medicine? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 58-64 [PMID: 11294291 DOI: 10.1007/s005340170051]

33 李继光. 恶性梗阻性黄疸与术前减黄. 中国实用外科杂志 2001; 21: 498-502

34 周宁新. 减黄术的历史及现状. 中国实用外科杂志 2001; 21: 460-461

35 田伏洲, 石力, 汤礼军, 汪涛, 黎冬暄, 邹树, 罗皓. 胰头癌术前减黄指征的前瞻性研究. 中华外科杂志 2006; 44: 1614-1616

36 Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. *Gastroenterology* 1978; 74: 554-559 [PMID: 415929]

37 徐晨, 夏金堂, 徐波, 蔡文松, 赖越元, 伍兆锋. 恶性梗阻性黄疸术前减黄利弊的系统评价. 中华普通外科学文献(电子版) 2011; 5: 68-74

38 Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252: 840-849 [PMID: 21037440 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2]

39 卢诚军, 王毅军, 杜智, 袁强, 王军, 舒桂明. 经皮肝穿刺胆道置管引流术前减黄对胰十二指肠切除术后近期并发症的影响. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 891-893

40 Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83 [PMID: 12832968 DOI: 10.1097/01.SLA.0000074960.55004.72]

41 Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238: 84-92 [PMID: 12832969 DOI: 10.1097/01.SLA.0000074984.83031.02]

42 Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Outcome of extended right hepatectomy after biliary drainage in hilar bile duct cancer. *Arch Surg* 1995; 130: 759-763 [PMID: 7611866 DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430070081016]

43 Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Ryota H, Inoue K, Michiura T, Matsui Y, Kwon AH. Clinical impact of preoperative cholangitis after biliary drainage in patients who undergo pancreaticoduodenectomy on postoperative pancreatic fistula. *Am Surg* 2014; 80: 36-42 [PMID: 24401513]

44 Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, Liu XB. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8731-8739 [PMID: 24379593 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8731]

45 Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356-361 [PMID: 15672425]

46 Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 496-505 [PMID: 10482706 DOI: 10.1016/S1091-255X(99)80103-6]

47 Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003; 186: 420-425 [PMID: 14599600 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.07.005]

48 Johnson RC, Ahrendt SA. The case against preoperative biliary drainage with pancreatic resection. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 426-431 [PMID: 18333097 DOI: 10.1080/13651820600840124]

49 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg* 2013; 100: 1589-1596 [PMID: 24264780 DOI: 10.1002/bjs.9260]

50 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]

51 Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14: 535-543; discussion 544 [PMID: 2166381 DOI: 10.1007/BF01658686]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1597

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1597-1602
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性

陈 婷, 唐旭东, 王凤云, 康 楠, 王晓鸽

陈婷, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700
唐旭东, 王凤云, 康楠, 王晓鸽, 中国中医科学院西苑医院 北京市 100091
陈婷, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究.
“十二五”国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI02B05
国家自然基金面上基金资助项目, Nos. 81373580, 81173209
中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助项目, No. ZZ070801
作者贡献分布: 此文章由唐旭东与陈婷设计; 王凤云、康楠及王晓鸽参与评价; 论文写作由陈婷完成.
通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院. txdly@sina.com
电话: 010-62835001
收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2014-12-29
接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-04-08

Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome

Ting Chen, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Nan Kang, Xiao-Ge Wang

Ting Chen, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Nan Kang, Xiao-Ge Wang, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
Supported by: National Key Technology Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology of China, No. 2013BAI02B05; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81373580 and 81173209; Central Research Institutes of Basic Research and Public Service Special Operations, No. ZZ070801
Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com
Received: 2014-12-11 Revised: 2014-12-29
Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

As a common and frequently-occurring disease, irritable bowel syndrome (IBS) has been paid more and more attention. In recent years, with the development of cell biology and molecular biology, the research on IBS has been shifted from functional to organic direction. Studying the association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in IBS is aimed to assess a more meaningful treatment for IBS in the process of searching for effective drugs, so as to provide new avenues for better treatment of the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Cytokine imbalance; Intestinal barrier injury

Chen T, Tang XD, Wang FY, Kang N, Wang XG. Association between cytokine imbalance and intestinal barrier injury in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1597-1602 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1597.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1597

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)作为临床常见病与多发病, 目前已受到越来越多的关注. 近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究不断开展及PI-IBS概念的提出, 对于IBS相关病理机制的探讨已逐渐由功能性向器质性过渡. 为了将更加实用的药物应用于IBS的临床治疗, 研究者逐渐着眼于IBS与炎性因子失衡、肠黏膜屏障损伤的相关性研究. 探讨IBS细胞因子失衡与肠黏膜损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路.

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为世界范围内的多发病, 发病率呈逐年上升趋势. 虽对患者的生存期无明显影响, 但会严重影响患者的生活质量. 既往研究多从遗传易感性、脑-肠轴调节异常、胃肠道动力异常、内脏感觉异常、精神心理异常、肠道菌群失调探究本病.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■研发前沿
中医药多靶点的治疗模式对于本病优势明显, 大量体内实验与体外实验皆表明中药单体和复方可在一定程度上改善诸多原因所致的肠黏膜屏障损伤, 但其作用靶点与通路并不明确.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 细胞因子失衡; 肠黏膜屏障损伤

核心提示: 近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究不断开展, 对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)相关病理机制的探讨已逐渐由功能性向器质性过渡. 为了将更加实用的药物应用于IBS的临床治疗, 研究者逐渐着眼于IBS与炎性因子失衡、肠黏膜屏障损伤的相关性研究. 探讨IBS细胞因子失衡与肠黏膜损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路.

陈婷, 唐旭东, 王凤云, 康楠, 王晓鸽. 肠易激综合征细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1597-1602 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1597.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1597

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)以腹痛或腹部不适为主要症状, 排便后可改善, 常伴有排便习惯改变, 缺乏可解释症状的形态学和生化学异常[1]. 本病为世界范围内的多发病, 发病率呈逐年上升趋势. 一项世界范围内的流行病学调查显示, 本病的全球发病率可达10%-30%[2-4]. 本病虽对患者的生存期无明显影响, 但会严重影响患者的生活质量[5]. IBS发病机制复杂, 既往研究对本病的病理机制探究颇多, 多以遗传易感性、脑-肠轴调节异常、胃肠道动力异常、内脏感觉异常、精神心理异常、肠道菌群失调等为着眼点[6-10]. 现代医学多将IBS作为功能性肠病进行解读, 将消除患者顾虑、改善症状、提高生活质量作为其治疗目的. 自20世纪50年代起, 英国学者Stewart[11]提出了早期胃肠道感染与肠道炎症的相关性, 感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)或称炎症后肠易激综合征(post-inflammatory irritable bowel syndrome, PI-IBS)这一疾病继而进入研究者的视野, 成为研究的热点. PI-IBS概念的提出及对其病理生理机制的探讨, 为探究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性提供了强有力的佐证.

■相关报道
Charles等研究发现, IBS-D患者血清及粪便中TNF-α等促炎因子的浓度明显高于健康志愿者, 而IL-10的水平明显低于健康志愿者. PI-IBS患者的细胞因子水平与IBS-D患者细胞因子的水平表达并无明显差异, 提示两者虽发病原因不同, 但可能存在同样的免疫应答损伤机制.

1 IBS与细胞因子失衡状态的相关性研究

细胞因子是由免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、NK细胞等)和某些非免疫细胞分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质, 对机体感染、免疫应答、炎症反应等具有重要的调节作用[12]. 根据细胞因子在炎性反应中的作用, 可将其分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子两类. 促炎细胞因子主要由Th1细胞介导, 包括白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、干扰素-γ(interferon-gamma, IFN-γ)等; 抗炎因子主要Th2细胞介导, 包括IL-4、IL-5、IL-10、IL-13等. 正常生理状况下, Th1亚群与Th2亚群通过分泌细胞因子进行相互调节, 维持比例平衡. 而病理状况下, 病变局部微环境改变, 促使该平衡稳态被打破, 表现为某群细胞占优势的免疫模式[13]. 一项Meta分析结果显示[14], 尽管本病发病机制未明, 因促炎细胞因子与抗炎细胞因子失衡而造成的一系列复杂的连锁反应俨然也是IBS重要的发病机制之一. Chen等[13]研究表明, IBS患者及PI-IBS患者血清及结肠黏膜组织中存在促炎因子与抗炎因子失衡状态, 且IBS患者与PI-IBS患者血清及肠黏膜组织中细胞因子的失衡水平并不相同. 其研究发现, PI-IBS患者结肠黏膜IFN-γ mRNA及蛋白表达明显高于正常对照组及IBS-D患者, 但正常组与IBS-D患者并无明显差异; 而PI-IBS患者IL-10 mRNA及蛋白表达明显低于正常对照组及IBS-D患者, 正常组与IBS-D患者血清及肠黏膜组织中该细胞因子的表达亦无明显差异. Darkoh等[15]研究发现, IBS-D患者血清及粪便中TNF-α、IFN-γ、IL-1β的浓度明显高于健康志愿者, 而IL-10的水平明显低于健康志愿者. Charles进一步发现, PI-IBS患者的细胞因子水平与IBS-D患者细胞因子的水平表达并无明显差异, 但PI-IBS与IBS-D两组患者与正常志愿者之间其细胞因子的表达并不相同. 提示两者虽发病原因不同, 但可能存在同样的免疫应答损伤机制. Ortiz-Lucas等[16]一项系统综述表明, 部分研究显示IBS-D患者血清中存在较高浓度的促炎因子(TNF-α、IL-1α、IL-6、IL-8)和较低浓度的抗炎因子(IL-10).

细胞因子作为免疫应答中不可或缺的一员, 与IBS的发病密切相关[17]. 随着对IBS与细

胞因子关系研究的不断深入, 越来越多的证据表明促炎因子与抗炎因子的失衡在IBS的发病机制中起了重要的作用. 但是目前对于细胞因子的作用途径及作用靶点尚未有统一定论, 因此对IBS发病机制的探析仍需进一步研究.

2 细胞因子在肠黏膜屏障损伤中的作用

肠黏膜屏障主要由机械屏障(肠上皮分泌的黏液、肠上皮细胞及其紧密连接等)、化学屏障(胃酸、胆汁酸、溶菌酶、各种消化酶等)、生物屏障(双歧杆菌、乳酸杆菌等)和免疫屏障(肠道相关淋巴组织、吞噬细胞、sIgA、防御素等)组成[18]. 肠黏膜屏障的稳定性是胃肠道发挥其正常功能的重要保障, 且其结构的构建与功能的正常发挥又与肠道微生态及胃肠道疾病的发生发展密切相关[19]. 作为肠黏膜屏障中的重要组成部分, 机械屏障主要由肠上皮细胞及相邻细胞间的连接构成, 其连接方式包括紧密连接、黏附连接和缝隙连接, 而紧密连接在维持肠黏膜屏障的功能中发挥着至关重要的作用中[20,21]. 紧密连接主要由occludin、claudins、JAMs等跨膜蛋白组成, 他们再与连接复合物蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3等)、细胞骨架结构(微管、微丝、中丝)共同构成紧密连接复合物. 跨膜蛋白通过连接复合物蛋白与细胞骨架连接在一起[22,23]. 肠道作为消化和吸收营养物质的主要场所, 决定了肠黏膜屏障在维系人体与外环境的稳态上发挥着重要作用. 一方面要选择性吸收水和营养物质、排泄代谢产物; 另一方面还要形成机体内部与外界环境的屏障, 既要与肠腔内的大量益生菌共存, 又要防止致病菌的侵袭与挑战[24-27]. 作为胃黏膜黏液层之后抵御微生物和抗原的第一道防线, 肠黏膜屏障的完整性是肠黏膜屏障结构与功能的基础.

肠黏膜屏障损伤是个相当复杂的过程, 其中可涉及微生态、免疫及分子生物学等诸多领域[28]. 早期研究[28]结果表明, 肠黏膜屏障损伤多与黏膜酸中毒、氧自由基活化、细胞因子及炎性介质、中性粒细胞(neutrophile granulocyte, PMN)黏附及细胞凋亡有关. 而IBS所致的肠黏膜屏障损伤多与肠道低度炎症、细胞因子释放等密切相关[29].

细胞因子在肠黏膜损伤中的作用尚不十分清楚, 而促炎因子则起到了一定的作用. 早期研究[30-32]表明, 促炎细胞因子通过破坏细胞间紧密连接继而引起肠黏膜损伤. 不同种类的促炎细胞因子对肠黏膜紧密连接的作用机制并不相同. IL-1β主要通过降解因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)抑制蛋白, 激活NF-κB, 抑制occludin转录启动子的活性, 从而导致其蛋白表达下调, 但细胞紧密连接的破坏是否因occludin蛋白的移位而引起, 有待进一步研究[33]; IL-6通过信号转导及转录激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)途径激活NF-κB, 诱导细胞间黏附因子的表达, 促进炎症时中性粒细胞与上皮细胞的黏附作用[34]. TNF-α引起肠黏膜屏障功能损伤的部分机制已被阐明, 如TNF-α可降低紧密连接蛋白ZO-1和occludin的基因表达、改变紧密连接蛋白的分布、重组肌动蛋白骨架、抑制肠上皮细胞膜Na-K-ATP酶以激活NF-κB等[14]. 而在诸多细胞因子的相互作用中, TNF-α可能起到了主导作用.

TNF-α是一种具有广谱生理和病理效应的细胞因子, 主要由单核细胞核巨噬细胞分泌, 是肠黏膜屏障损伤的重要启动因子, 在细胞因子复杂的连锁反应中, 可能起到核心作用[35,36]. 该细胞因子一方面能通过激活NF-κB启动基因转录, 另一方面可诱导多种促炎细胞因子如IL-1β、IL-6、IL-8等的产生, 形成级联放大效应, 进一步加强对肠黏膜的损伤[24]. 多项研究表明, TNF-α引起细胞紧密连接改变是一个复杂的过程, 可能有多条信号通路参与其中, 主要有肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)途径、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)途径及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径[14]. 而在其众多信号转导途径中, 对MLCK途径的研究较为全面. TNF-α通过MLCK途径引起肌球蛋白轻链的磷酸化以改变细胞骨架, 继而引起紧密连接蛋白结构的改变. TNF-α可通过PKC途径诱导细胞程序性凋亡, 故部分研究认为TNF-α引起肠黏膜通透性增加, 是由于细胞凋亡引起的[36]. 但在Marano等[37]的研究中, TNF-α引起Caco-2细胞通透性增加, 在细胞发生凋亡前就已经出现, 证实这种破坏作用并不是通过诱导细胞凋亡引起的.

3 IBS与肠黏膜屏障损伤

IBS发病机制未明, 既往研究多将IBS作为功能性肠病进行解读. 近十年来, 研究者将更多

创新盘点

本文对IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性进行综述, 为IBS的治疗提供了新的思路.

应用要点
研究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性，是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施，为更好的治疗本病提供新的思路.

兴趣着眼于肠黏膜屏障损伤与IBS的相关探讨, 亦有越来越多的证据显示肠黏膜通透性增加、低度免疫活化与IBS症状之间存在着复杂的交互作用[38]. 多项研究[38,39]表明, 部分IBS患者肠道存在低度免疫活化和肠黏膜屏障功能障碍, 这在PI-IBS患者中表现尤为明显. 由免疫细胞介导的炎症介质释放可能是肠黏膜屏障功能改变的源头, 肠道免疫细胞的相互作用同时可通过脑-肠轴触发内脏高敏感性, 进而引发IBS的一系列症状. 肠黏膜屏障损伤可能存在于任一分型IBS患者的肠道中, 尤其结肠与空肠部位, TJ蛋白的分布与表达均有一定程度的改变[40,41]. 一项临床研究[40]结果表明, 与正常志愿者相比, IBS患者结肠组织中ZO-1和occludin蛋白水平明显降低, 但IBS-C、IBS-D、IBS-A患者之间紧密连接蛋白的分布与表达并无明显差异. Piche等[42]研究发现, IBS患者结肠组织的通透性明显高于健康者, 且活检组织中ZO-1 mRNA明显降低. 此外, 用IBS患者的结肠组织分离的上清液用于体外Caco-2细胞培养, 结果发现Caco-2细胞单层的通透性明显增加, 而细胞培养跨膜电阻明显降低, Real-time PCR结果显示Caco-2细胞的ZO-1 mRNA水平明显降低. Martínez等[43]研究发现, IBS患者结肠黏膜组织中肥大细胞数量增多且存在活化, claudin-2的表达增多, occludin蛋白磷酸化减少; 另一方面, IBS患者结肠黏膜中肌球蛋白激酶的表达明显增多, 肌球蛋白磷酸酶的数量减少, 从而增强了肌球蛋白的磷酸化. 以上分子结构的改变, 均可引起紧密连接超微结构的改变, 进而导致紧密连接打开, 从而导致肠黏膜屏障破坏, 肠黏膜通透性增加. Wilcz-Villega等[44]研究发现, IBS患者肥大细胞数目增多与肠黏膜通透性增加密切相关, 体外实验表明肥大细胞脱颗粒后释放的胰蛋白酶可显著增加肠黏膜上皮通透性, 降低紧密连接蛋白JAM-A及CLD-1的表达, 从而破坏肠黏膜的完整性. 由此可见, IBS患者肠黏膜屏障中紧密连接蛋白表达的减少及连接复合物蛋白位置的重塑均可显著影响肠黏膜的屏障功能.

4 中医药对于IBS炎性因子失衡、肠黏膜屏障损伤的作用研究

基于中国传统文化的中医药治疗强调整体观念与辨证论治, 其多靶点的治疗优势对于IBS的重叠症状格外显著, 但其作用靶点与通路并不明确. 近些年来, 随着细胞生物学和分子生物学的研究进展, 大量体内实验与体外实验皆表明中药单体和复方可在一定程度上改善诸多原因所致的肠黏膜屏障损伤并可改善IBS炎性因子失衡状态, 这在一定程度上为中医药防治IBS肠黏膜屏障损伤提供了强有力的佐证. 胡俊等[45]研究表明, 中药灌肠液能通过降低活化的免疫细胞数目和上调抗炎因子及增强其抗炎活性, 纠正促炎因子与抗炎因子失衡状态, 从而达到治疗IBS-D的目的. Cao等[46]研究发现, 中药单体黄连素可通过MLCK-MLC磷酸化信号通路拮抗促炎因子TNF-α与IFN-γ对肠上皮紧密连接结构和功能的破坏, 从而对IBS患者的肠黏膜屏障有一定的保护作用. Liu等[47]同样发现, 藿香正气液能明显改善PI-IBS大鼠肠上皮细胞的紧密连接, 调控ZO-1和occludin蛋白的表达与分布, 从而增强肠黏膜屏障功能, 改善炎症所致的肠黏膜通透性增加. 一项临床研究[48]结果表明, 四君子汤可增强巨结肠儿童肠黏膜屏障功能, 该方既可增强肠道免疫, 又可维持肠黏膜屏障的完整性. 由此可见, 采用中药单体或中药复方对肠黏膜损伤进行干预, 已经取得了较好的效果. 因此, 进一步探寻有效中药对于IBS肠黏膜屏障损伤的调控机制, 则可为中药调控IBS肠黏膜损伤的靶向治疗提供一条新的路径.

5 结论

研究IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性, 是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施, 为更好的治疗本病提供新的思路. 现阶段对于IBS的药物治疗, 多采用解痉药、肠道动力感觉调节药、止泻剂、微生态制剂、抗抑郁药等[49,50], 以上药物可在一定程度上缓解IBS的单一症状, 但其临床疗效具有一定的局限性. 而IBS肠黏膜屏障损伤这一病理机制的提出, 可为探索治疗IBS的药物提供新的靶标. 目前, 新型生物制剂英夫利昔单抗是一种抗TNF-α人鼠嵌合体单克隆抗体, 可通过拮抗免疫炎症发病通路中起关键作用的促炎因子TNF-α而起治疗作用[51], 该药已逐渐应用于炎症性肠病的治疗, 但其价格昂贵, 俨然不能作为治疗IBS的首选药物. 因此, 探寻有效中药及其作用机制便为IBS的治

疗开启新的篇章, 亦为中药治疗本病提供了强有力的佐证.

6 参考文献

1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]
2 Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80 [PMID: 24523597 DOI: 10.2147/CLEP.S40245]
3 Gómez Alvarez DF, Morales Vargas JG, Rojas Medina LM, Mújica Oviedo SC, Camacho López PA, Rueda Jaimes GE. [Prevalence of irritable bowel syndrome and associated factors according to the Rome III diagnostic criteria in a general population in Colombia]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 395-400 [PMID: 19520461 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.177]
4 Kjellström L, Molinder H, Agréus L, Nyhlin H, Talley NJ, Andreasson A. A randomly selected population sample undergoing colonoscopy: prevalence of the irritable bowel syndrome and the impact of selection factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 268-275 [PMID: 24384686 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000024]
5 Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
6 Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1177-1185 [PMID: 22766747 DOI: 10.1007/s00535-012-0627-7]
7 Davidson G, Kritas S, Butler R. Stressed mucosa. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 59: 133-142; discussion 143-146 [PMID: 17245096]
8 Park H. [The pathophysiology of irritable bowel syndrome: inflammation and motor disorder]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 101-110 [PMID: 16498275]
9 Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1075-G1084 [PMID: 22403795 DOI: 10.1152/ajpgi.00537.2011]
10 El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
11 Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950; 1: 405-409 [PMID: 15410136]
12 顾立立, 李宁. 促炎细胞因子对肠上皮细胞紧密连接调控的分子机制. 肠外与肠内营养 2008; 15: 114-118
13 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
14 Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1036-1048 [PMID: 24796536 DOI: 10.1111/nmo.12358]
15 Darkoh C, Comer L, Zewdie G, Harold S, Snyder N, Dupont HL. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e93144 [PMID: 24667736 DOI: 10.1371/journal.pone.0093144]
16 Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 711-717 [PMID: 21198313]
17 Bashashati M, Rezaei N, Andrews CN, Chen CQ, Daryani NE, Sharkey KA, Storr MA. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? *Cytokine* 2012; 57: 201-209 [PMID: 22178716 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.11.019]
18 胡翔, 贺德. 肠黏膜生物屏障研究进展. 中国医学工程 2010; 18: 173-176
19 陈忠龙, 吴小南. 肠黏膜屏障与胃肠疾病. 海峡预防医学杂志 2007; 13: 31-33
20 Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1213-C1228 [PMID: 15151915]
21 Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 55-70 [PMID: 18415116 DOI: 10.1007/s00418-008-0424-9]
22 韦志坤, 程爱国. 肠黏膜细胞的紧密连接与肠壁通透性的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 394-399
23 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]
24 DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 465-481, x [PMID: 10340178]
25 Isolauri E, Salminen S. Probiotics, gut inflammation and barrier function. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 437-450, viii [PMID: 16084306]
26 Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G452-G459 [PMID: 18635602 DOI: 10.1152/ajpgi.90210.2008]
27 Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142 [PMID: 15066020]
28 谭建美, 黄祥成. 肠黏膜屏障损伤的机制. 第一军医大学学报 2001; 21: 627-629
29 庄李磊, 胡团敏. 炎症免疫与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1950-1954
30 Salzman AL. Nitric oxide in the gut. *New Horiz* 1995; 3: 352-364 [PMID: 7583176]
31 Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, Delp-Archer C, McGuirk D, Bacarra AE, Weller PF, Madara JL. IL-4 directly modulates function of a model

名词解释

感染后IBS(PI-IBS): 急性肠道感染恢复后出现符合IBS罗马诊断标准的临床症状, 而此前无IBS相关表现. 其诊断主要基于症状, 具有回顾性特征.

同行评价

本文对IBS细胞因子失衡与肠黏膜屏障损伤的相关性进行综述，为IBS的治疗提供了新的思路.

human intestinal epithelium. *J Immunol* 1994; 153: 2122-2129 [PMID: 7914217]

32 Wang W, Smail N, Wang P, Chaudry IH. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with upregulation of local and systemic IL-6. *J Surg Res* 1998; 79: 39-46 [PMID: 9735238]

33 Al-Sadi RM, Ma TY. IL-1beta causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2007; 178: 4641-4649 [PMID: 17372023]

34 Wang L, Walia B, Evans J, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia. *J Immunol* 2003; 171: 3194-3201 [PMID: 12960348]

35 Clark IA. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 335-343 [PMID: 17493863]

36 Gitter AH, Bendfeldt K, Schmitz H, Schulzke JD, Bentzel CJ, Fromm M. Epithelial barrier defects in HT-29/B6 colonic cell monolayers induced by tumor necrosis factor-alpha. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 193-203 [PMID: 11193576]

37 Marano CW, Lewis SA, Garulacan LA, Soler AP, Mullin JM. Tumor necrosis factor-alpha increases sodium and chloride conductance across the tight junction of CACO-2 BBE, a human intestinal epithelial cell line. *J Membr Biol* 1998; 161: 263-274 [PMID: 9493132]

38 Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 296-302 [PMID: 24548256 DOI: 10.1111/nmo.12315]

39 Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1075-1083 [PMID: 23851019 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001]

40 Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Ménard JF, Ducrotté P, Coëffier M. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2165-2173 [PMID: 22008894 DOI: 10.1038/ajg.2011.257]

41 Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57: 468-473 [PMID: 18194987 DOI: 10.1136/gut.2007.127068]

42 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]

43 Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guilá M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160-1168 [PMID: 22637702 DOI: 0.1136/gutjnl-2012-302093]

44 Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]

45 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 黄永德. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠IL-1、IL-10表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2188-2191

46 Cao M, Wang P, Sun C, He W, Wang F. Amelioration of IFN-γ and TNF-α-induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e61944 [PMID: 23671580 DOI: 10.1371/journal.pone.0061944]

47 Liu Y, Liu W, Peng QX, Peng JL, Yu LZ, Hu JL. Protective effect of huoxiang zhengqi oral liquid on intestinal mucosal mechanical barrier of rats with postinfectious irritable bowel syndrome induced by acetic Acid. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 218383 [PMID: 25254052 DOI: 10.1155/2014/218383]

48 Zhu Y, Yao MH, Wang X. [Clinical observation of effects of Modified Sijunzi Decoction on the intestinal mucosal barrier of giant colon children patients]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2012; 32: 199-202 [PMID: 22574593]

49 许斌, 袁耀宗. 肠易激综合征的药物治疗. 世界临床药物 2009; 30: 466-470

50 黄宣, 吕宾. 肠易激综合征诊治进展和面临的挑战. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2234-2239

51 吴高钰, 龚镭, 胥明, 朱颖炜. 英夫利昔单抗联合肠内营养在治疗中重度克罗恩病中的临床优势. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2221-2227

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1603

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1603-1608
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

转基因大肠癌动物模型应用的研究进展

江海丽, 刘 宣, 李 琦

江海丽, 刘宣, 李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 201203
江海丽, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81473478
上海市科委实验动物专项基金资助项目, No. 13140902500
作者贡献分布: 选题由江海丽与李琦完成; 资料查阅与撰写由江海丽完成; 刘宣修改.
通讯作者: 李琦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科. lzwf@hotmail.com
电话: 021-20256491
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-10
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Application of transgenic animal models in colorectal cancer research

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473478; and Experimental Animal Special Fund of Science and Technology Commission of Shanghai, No. 13140902500
Correspondence to: Qi Li, Chief Physician, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. lzwf@hotmail.com
Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-10
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

Due to the increasing incidence of colorectal cancer, the research in this area has been extensively carried out. So far, there have been about 30 kinds of transgenic animal models that are related to colorectal cancer. Compared to other animal models, transgenic animal models have showed more advantages in colorectal cancer research and have gradually become a hot spot in colorectal cancer research. This article will give an overview of conventional transgenic techniques and discuss the application of transgenic animal models in colorectal cancer research.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transgenic; Animal models; Colorectal cancer

Jiang HL, Liu X, Li Q. Application of transgenic animal models in colorectal cancer research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1603-1608 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603

摘要

大肠癌的发生率呈上升趋势, 对其研究也不断深入. 迄今为止, 大肠癌相关的转基因动物模型大约有30多种, 相比其他大肠癌造模方式, 转基因动物模型在大肠癌的研究中呈现出较多的优点, 其在大肠癌研究中已逐渐成为热点. 本文将简单综述转基因的相关常规技术, 重点介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的具体进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 转基因; 动物模型; 大肠癌

核心提示: 随着大肠癌发病率的提高, 将转基因动物模型应用于大肠癌的研究将有利于大肠癌研究的深入, 所以本文综述了大肠癌转基因动物模型相比大肠癌其他造模方式的优点, 以及

背景资料
随着大肠癌研究的深入, 其他大肠癌造模方式均呈现出较多的缺点, 而转基因大肠癌动物模型, 在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 可以为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型. 本文旨在详细介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的进展.

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研发前沿

本文介绍几种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的具体应用进展, 但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏, 针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发.

目前已经建立或者正在建立的大肠癌转基因动物模型.

江海丽, 刘宣, 李琦. 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1603-1608 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603

0 引言

大肠癌作为常见的恶性肿瘤之一, 目前发生率处于恶性肿瘤的第3位, 严重危害人类的健康, 其5年生存率仅为50%左右[1]. 大肠癌形成属于多个原癌基因的激活及抑癌基因的失活, 其发生发展是多阶段、多基因参与的复杂过程. 随着基因工程技术的不断发展, 大肠癌转基因动物模型在大肠癌研究中扮演着越来越重要的角色.

大肠癌常规的动物造模方法包括自发和诱发动物模型、同种或异种移植肿瘤模型. 自发动物模型对饲料和环境依赖性比较大, 很多肿瘤的潜伏期很长, 不能反映人类肿瘤特点. 诱发动物模型是利用化学诱导的方式诱导小鼠动物模型, 但是很多诱发模型发生率比较低, 已经被摒弃. 同种或异种移植肿瘤模型是将可移植的肿瘤移植到同种或异种裸鼠体内, 目前有以下几种方法: (1)细胞种植法; (2)组织块种植法; (3)肾包膜下移植法. 裸鼠由于先天免疫缺陷, 使动物造模具有较高的成功率, 并基本保持肿瘤的结构和功能, 但是裸鼠仍然有体液免疫功能, 所以不能作为最佳的大肠癌实验动物模型[2]. 目前转基因技术已渗透多个研究领域, 他在改造物种及动物性状上有广阔的应用前景, 转基因技术在大肠癌研究中已有多方面的突破性进展, 以转基因技术建立的大肠癌动物模型具有繁殖成性的优点, 而且, 该模型在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 从而为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型[3], 因此就转基因动物模型在大肠癌研究中的进展做如下综述.

1 转基因动物模型相关技术

转基因技术的核心是指宿主染色体基因组接受外源导入的基因, 在染色体内稳定的整合并表达而传与下一代. 转基因技术类型多种多样, 目前用的较多的有显微注射技术、精子载体法、体细胞克隆法、逆转录病毒法、胚胎干细胞介导法以及卵母细胞载体法等[4,5]. 其中显微注射技术是用显微操作仪将外源DNA显微注射入受精卵细胞前核[4]. 精子载体法是外源基因及活精子联合孵育的精子, 活精子摄取外源基因, 在体外受精, 获得转基因小鼠[6,7]. 体细胞克隆法基本原理与上述方法一样[6]. 逆转录病毒法是通过多种逆转录病毒载体实现的, 对这些逆转录的病毒载体进行转染, 实现了生殖细胞的基因转移[7]. 胚胎干细胞介导法是将外源基因通过转染的方式导入到胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)中, 然后再筛选出稳定携带这种外源基因的ESC来孵育嵌合体小鼠, 通过相互交配获得基因敲除的纯合小鼠. 卵母细胞载体法是让外源基因导入至受精卵前卵母细胞, 让外源目的基因在进入卵母细胞后精子染色质再进入卵细胞, 这样只要发生外源基因的整合, 从受精卵的分裂到成熟过程中, 其每一个细胞就肯定携带外源基因, 从而避免了嵌合体动物的产生. 而基因敲除小鼠模型的建立是在转基因技术的基础上发展起来的, 将肿瘤相关的抑癌基因人为地缺失掉, 这其中包括同源重组法和Cre/loxP诱导的条件敲除体系法[8].

2 转基因动物模型在大肠癌研究中的应用

2.1 结肠癌腺瘤息肉病(adenomatous polyposis coli, *APC*)*APC*$^{min/+}$转基因动物 *APC*$^{min/+}$(C57BL/6J-*APC*$^{min/+}$)小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型[9,10], *APC*基因作为抑癌基因, 直接参与*Wnt*信号通路, 控制着细胞在胚胎和成熟组织中分裂过程的进化保守机制. 85%结肠癌中都有*APC*基因缺失或失活, *APC*的突变或者缺失会导致*β-catenin*在核中沉积, 引起*Wnt*细胞信号通路的激活, 启动下游的*cyclinD1*等原癌基因的活化, 引发肿瘤[11]. 李飞[12]研究发现*APC*$^{min/+}$小鼠一般9周龄时肠道开始发生腺瘤, 9-24周龄时, 腺体呈现持续增大趋势, 数目不断增加直至死亡. 随着*APC*$^{min/+}$小鼠的诞生, 盛弘强等[13]在*APC*基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如*APC*$^{\Delta 716}$、*APC*$^{\Delta 1309}$、*APC*^{1638N}等. 且发现各型*APC*小鼠模型肠道肿瘤所在的部位有所不同, 在*APC*$^{min/+}$小鼠模型中, 肿瘤可以位于大肠和小肠, *APC*$^{\Delta 716}$小鼠模型中, 肿瘤主要集中在小肠, 而在*APC*$^{\Delta 716}$基础上建立起来的*APC*$^{\Delta 716}$*Cdx2*$^{+/-}$小鼠模型, 小鼠息肉主要位于结肠中, 原因尚未清楚[13].

APC$^{min/+}$小鼠动物模型在肠道肿瘤的研究中已得到广泛应用, 药效及其机制的研究已经日渐成熟. 各项新型研究不断开展, Sohn等[14]在*APC*$^{min/+}$小鼠模型的基础上建立的*Min*(*APC*$^{+/-}$*Msh2*$^{-/-}$)小鼠模型, 表明*Msh2*基因突变或缺失可以促使*APC*和*p53*基因的突变, 进而证实了*Msh2*基因在肠道肿瘤发病的重要作用, 为进一步研究此基因和肠癌之间关系打下基础. 同时Yamada等[15]在*APC*$^{min/+}$小鼠模型的基础上建立了*Min*(*APC*$^{min/+}$*Mdr1a/b*$^{-/-}$)小鼠模型, 初步阐述了*Mdr1*基因的突变和大肠癌的关系, *Mdr1*基因突变抑制肠道息肉病的发生, *Mdr1*基因可以使核中*β-catenin*聚集, 激活*Wnt*信号通路而致瘤, *Min*(*APC*$^{min/+}$*Mdr1a/b*$^{-/-}$)小鼠模型中*Mdr1*基因缺失, 小鼠的肿瘤发生率明显降低. Niho等[16]利用*APC*$^{\Delta 1309}$小鼠模型证实当*APC*基因突变的小鼠处于高脂血症状态可以抑制小肠腺瘤的形成. 另外Akeus等[17]建立*APC*$^{min/+}$敲基因小鼠模型, 研究了肿瘤相关性淋巴细胞和胃肠道腺瘤积聚的机制, 初步得出*Wnt*信号通路中*APC*$^{min/+}$的突变或者缺失也许影响到肿瘤淋巴系统的发展、T细胞的数量以及腺瘤的积聚.

以上可知, *APC*$^{min/+}$小鼠动物模型在肠道肿瘤研究中已得到广泛应用, 但同时又有研究显示*APC*$^{min/+}$小鼠模型在消化系统、生殖与内分泌系统、免疫系统及造血系统上也有明显的病理性改变, 这样各个系统可以通过各种药物干预或者转基因技术再对*APC*$^{min/+}$小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*$^{min/+}$小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型[18].

2.2 *Cdc20*转基因动物 *Cdc20*是一种细胞周期调节因子, 是细胞完成有丝分裂不可或缺的, 其主要特征是在有丝分裂的过程中使*APC/C*底物有序降解以协调有丝分裂过程. *APC/C*, 也称为细胞周期酶, 是一种*E3*泛素连接酶, 可降解细胞周期蛋白[19]. 目前研究者[20]已制备出*Cdc20*$^{loxp/+}$*APC*$^{min/+}$基因突变小鼠模型, 先通过基因打靶技术制备出*Cdc20*$^{loxp/+}$基因突变小鼠, 随后将*Cdc20*$^{loxp/+}$转基因小鼠和*APC*$^{min/+}$基因突变小鼠进行杂交, 该种小鼠模型所形成的肠道肿瘤病理类型为腺癌, 恶性度相比其他模型要高. 结肠中*Cdc20*基因一条同源臂的特异性敲除(*Cdc20*$^{loxp/+}$), 可加速结肠癌的发展, 病理切片显示*Cdc20*$^{loxp/+}$*APC*$^{min/+}$肿瘤组织中腺体结构紊乱已突破黏膜肌层, 细胞异形性大, 核大深染, 可见病理性核分裂像. 这一模型的建立为探索*Cdc20*基因突变与结肠癌发生发展之间关系奠定了基础, 为下一步其分子机制的研究做好了准备. 目前已经有研究显示*Cdc20*基因突变有致癌作用, 并可能是通过基因不稳定性影响结肠癌的发展的.

2.3 *Tiam1*转基因动物 *Tiam1*(T-lymphoma invasion and metastasis)基因是T淋巴瘤侵袭转移诱导因子[21], 在结直肠癌侵袭转移中扮演着启动子的角色, 其在结肠癌细胞内中呈阳性高表达, 经研究发现这种高表达*Tiam1*的肿瘤细胞具有更多的转移表型, 高表达*β-catenin*和*Vimentin*, 而具有增强细胞间黏附作用的*E-Cadherin*因子表达减少[22]. 为了探究*Tiam1*基因的相关致癌机制, Yu等[23]通过显微注射法制备了*Tiam1/C1199-CopGFP*转基因小鼠模型来研究结直肠癌的相关癌基因、侵袭以及转移机制, 相比野生小鼠, 这种*Tiam1*转基因小鼠所产生的瘤体更大, 侵袭性更强. *Tiam1*加速大肠癌的侵袭转移很有可能是通过激活*Wnt/β-Catenin*信号通路来实现的. Tiam1与大肠癌的分化和转移有关[24], 其促进大肠癌转移的机制还可能与上皮细胞转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关. 这为我们进一步探讨*Tiam1*在加速大肠癌侵袭转移的机制提供了可靠的依据.

2.4 *Claudin-7*转基因动物 Claudin-7家族蛋白是细胞间紧密连接蛋白的主要结构之一, 其表达具有组织特异性, 在维持肠上皮细胞极性和紧密连接屏障功能方面起着重要作用[25]. *Claudin-7*作为一种潜在的抑癌基因, 其突变或表达的异常与多种肿瘤的发生密切相关[26]. 正常状态下*Claudin-7*基因在小肠和大肠广泛强表达, 为了证实该基因的抑癌功能, 丁磊等[27]通过敲除*Claudin-7*基因建立*Claudin-7*基因敲除小鼠模型, 发现小鼠在敲除*Claudin-7*基因后表现为小肠黏膜上皮细胞脱落、空泡形成、并有炎性细胞浸润, 同时C-fos, C-jun以及COX-2蛋白的显著高表达, 同时小鼠肠道组织中NF-κB、p65、P-p65、P-IKBat、磷酸化组蛋白H3表达也显著增加[28]. *Claudin-7*基因敲除小鼠出生的4 d左右即停止生长, 表现出明显的脱水现象, 7 d左右即死亡, 对照组无异常, 解剖其肠道表现为明显的炎症和增殖现象[27]. 以上说明

相关报道

APC$^{min/+}$小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型, 如Sohn在*APC*$^{min/+}$小鼠模型的基础上建立的*Min*(*APC*$^{+/-}$*Msh2*$^{-/-}$)小鼠模型, 盛弘强等在*APC*基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如*APC*$^{\Delta 716}$、*APC*$^{\Delta 1309}$、*APC*^{1638N}等.

创新盘点

APC$^{min/+}$小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型. 研究显示*APC*$^{min/+}$小鼠动物模型体内其他系统也会发生改变, 这样就可以对*APC*$^{min/+}$小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*$^{min/+}$小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型.

*Claudin-7*基因在大肠癌的发生、发展中是一种潜在的抑癌基因, 同时可应用于炎症相关性大肠癌的深入研究, 可以作为是大肠癌治疗的新靶点.

2.5 *MLH1*转基因动物 *MLH1*作为一种错配修复基因[29], 确保DNA复制的精确性, 其致癌作用主要是因为其启动子被甲基化后, DNA错配修复基因失活, DNA分子上的碱基错配即点突变不能及时的得到修复, 导致大肠癌基因突变, 其编码的氨基酸发生改变, 基因表达的产物也相应被改变, 从而导致大肠癌的发生, 该机制被认为是大肠癌的一种重要发病机制[30]. 其中近来研究表明遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)是一种常染色体显性遗传疾病综合症, 主要就是由*MLH1*基因启动子区*CpG*岛的过度甲基化导致基因失活致肿瘤发生[31]. *MLH1*基因敲除小鼠已经成功应用于结直肠癌的相关研究[32]. 曾锦荣等[33]成功的构建了*MLH1*基因敲除小鼠模型, 发现该小鼠的结肠癌的发生率显著提升, 小鼠的生存期显著下降, 并在该模型的基础上成功的构建了*Mlh1*$^{+/-}$杂合小鼠, 并利用此模型进一步证实了抑癌基因*DKK1*(*Wnt*信号通路重要的拮抗分子之一)分子表达的下降或失活是结直肠癌发生的重要标志.

2.6 *hMSH2*转基因动物 *hMSH2*基因同样作为一种错配修复基因, 基本的功能是能够移动初级模板在DNA重复序列滑动时产生的插入/缺失环, 纠正逃脱校正读码的单碱基错配, 以预防自发突变的堆积, 并保证DNA复制的完整性和稳定性[34]. 其诱导大肠癌机制与*MLH1*基本类似, *hMSH2*基因启动子的甲基化会导致*MMR*基因不表达, 从而导致大肠癌的发生[35-37], 其中*MMR*是一种重要的复制后修复系统, 维持复制的包真性, 控制着基因的突变[38]. 为了探究*hMSH2*基因在大肠癌发生、发展中的机制, 周素丽等[39]成功的构建了*hMSH2*基因敲除的小鼠模型, 发现这种*hMSH2*基因敲除的小鼠肠道腺瘤的发生率明显比正常小鼠要高. *hMSH2*基因可能在大肠癌发生发展的各个环节都起到了拉动的作用.

约90%的HNPCC都有*MLH1*基因和*hMSH2*基因的异常[40], 说明DNA错配修复基因的突变或缺失在大肠癌的发病中起到了重要作用, 这就为大肠癌研究提供了一个新的切入点, 指导大肠癌临床诊断及靶向治疗.

2.7 *HLA-B27*转基因动物 *HLA-B27*基因是人类组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)表达产物之一, 为强直性脊柱炎的特异诊断因子, 但是目前有研究报道其和大肠癌的发生也是密切相关[41]. 早在1995年Hammer等[42]就制作出*HLA-B27*转基因大鼠近交系*F344-B27*转基因大鼠, 该转基因鼠可发生溃疡性结肠炎的慢性炎症, 炎症部位具有增生倾向, 大肠息肉的发生率较高, 具有从腺瘤向腺癌演进的倾向. 表明*HLA-B27*基因和大肠癌的发生密切相关. 由此可知, *HLA-B27*基因在体内的阳性表达会增加大肠癌的发病几率, 那么及早的发现并消除*HLA-B27基*因在体内的表达, 就可能降低大肠癌的风险.

2.8 *DCC*转基因动物 *DCC*基因作为大肠癌的抑癌基因, 其主要的功能为增加细胞间的黏附、接触能力[43]. 其突变或缺失会导致癌细胞的分化转移、浸润转移以及淋巴转移, 可以作为评估大肠癌预后的指标, 但目前尚缺乏*DCC*转基因小鼠模型[44,45]. 近年研究发现*DCC*胞质部分可以和果蝇的Sina蛋白相结合, 基于此研究者构建了*DCC*/*Sina*转基因果蝇, 发现该两种基因异位表达于果蝇的眼睛, Sina蛋白对*DCC*的调节是通过泛激素蛋白酶途径实现的[46,47]. 这一结果为我们构建*DCC*转基因小鼠动物模型提供启示, *DCC*基因有望成为大肠癌侵袭转移的重要临床诊断指标, 推进大肠癌的新药研究.

2.9 *MSI*转基因动物 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)在结直肠癌发生发展中发挥的重要作用日益受到关注, 其可以作为判定结直肠癌预后的重要标志[48]. 经研究发现, 其主要机制是其可以致基因外显子区域的微卫星序列突变, 进而使蛋白质读框突变, 以致产生异常多肽片段, 激发机体产生抗肿瘤免疫应答[49]. 主要病理特点是, 肿瘤多位于近端结肠, 黏液腺癌多见, 分化较差. 但是目前国际研究中尚缺乏MSI动物模型, 这样限制了对其生物学特性, 以及与其治疗相关关系的研究[50].

3 结论

转基因动物模型在大肠癌研究中的应用已经取得了一定的进展, 其中*APC*$^{min/+}$小鼠作为肠道肿瘤研究的典型动物模型, 已广泛的应用于

肠道肿瘤的研究, 而在*APC*$^{min/+}$小鼠动物模型基础上建立的新型模型也可应用于其他系统的肿瘤研究, 因而被作为良好的“一体化”模型. 其他一系列与大肠癌相关基因的转基因动物模型也不断被建立应用于大肠癌研究.

虽然转基因技术运用于大肠癌实验研究取得了一些的进展, 但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏, 针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发. 转基因技术在大肠癌的实验研究中虽然目前呈现出很多的优势, 但是有报道转基因动物模型构建存在很高的致死率, 并且转基因动物还会出现表达不理想或基因沉默的情况[51], 我们期待通过不断探索建立更好的大肠癌动物模型, 以更好地指导大肠癌的分子机制及生物学研究.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
2 梁朝霞, 谢幸, 叶大风. 小鼠肿瘤模型的研究进展. 国外医学卫生学册 2004; 31: 212-216
3 Gordon JW, Scangos GA, Plotkin DJ, Barbosa JA, Ruddle FH. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7380-7384 [PMID: 6261253]
4 杨玉芳, 丁彦清. 转基因小鼠技术在肿瘤研究中的应用与进展. 医学综述 2004; 10: 1-3
5 邹移海, 张永斌, 连至诚. 实验性大肠癌动物模型研究述评. 广州中医药大学学报 1997; 14: 277-280
6 Lavitrano M, Camaioni A, Fazio VM, Dolci S, Farace MG, Spadafora C. Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: genetic transformation of mice. *Cell* 1989; 57: 717-723 [PMID: 2720785]
7 Brackett BG, Killen DE, Peace MD. Cleavage of rabbit ova inseminated in vitro after removal of follicular cells and zonae pellucidae. *Fertil Steril* 1971; 22: 816-828 [PMID: 5127399]
8 Liu JL, Yakar S, LeRoith D. Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 344-351 [PMID: 10721003]
9 Ignatenko NA, Gerner EW, Besselsen DG. Defining the role of polyamines in colon carcinogenesis using mouse models. *J Carcinog* 2011; 10: 10 [PMID: 21712957 DOI: 10.4103/1477-3163.79673]
10 Kang JS, Kim TM, Shim TJ, Salim EI, Han BS, Kim DJ. Modifying effect of diallyl sulfide on colon carcinogenesis in C57BL/6J-ApcMin/+ mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1115-1118 [PMID: 22799291]
11 叶志金, 郑力, 亓翠玲, 张敏, 唐福天, 王尽淘, 耿建国, 丽京. APCMin/结直肠癌癌前病变小鼠模型的生物学特性. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 393-395
12 李飞. APC基因与大肠癌关系研究进展. 肿瘤医学杂志 2010; 16: 108-110
13 盛弘强, 陈俭, 来茂德. Min基因突变小鼠模型在肠道肿瘤研究中的应用. 遗传 2008; 30: 277-282
14 Sohn KJ, Choi M, Song J, Chan S, Medline A, Gallinger S, Kim YI. Msh2 deficiency enhances somatic Apc and p53 mutations in Apc+/-Msh2-/- mice. *Carcinogenesis* 2003; 24: 217-224 [PMID: 12584170]
15 Yamada T, Mori Y, Hayashi R, Takada M, Ino Y, Naishiro Y, Kondo T, Hirohashi S. Suppression of intestinal polyposis in Mdr1-deficient ApcMin/+ mice. *Cancer Res* 2003; 63: 895-901 [PMID: 12615699]
16 Niho N, Takahashi M, Kitamura T, Shoji Y, Itoh M, Noda T, Sugimura T, Wakabayashi K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Apc-deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *Cancer Res* 2003; 63: 6090-6095 [PMID: 14522940]
17 Akeus P, Langenes V, von Mentzer A, Yrlid U, Sjöling Å, Saksena P, Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Altered chemokine production and accumulation of regulatory T cells in intestinal adenomas of APC(Min/+) mice. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 807-819 [PMID: 24777614 DOI: 10.1007/s00262-014-1555-6]
18 胡烨婷, 陆艺, 赵寒昕, 盛弘强. Min小鼠疾病“一体化”模型. 安徽医学 2011; 32: 1189-1192
19 Shoji S, Muto Y, Ikeda M, He F, Tsuda K, Ohsawa N, Akasaka R, Terada T, Wakiyama M, Shirouzu M, Yokoyama S. The zinc-binding region (ZBR) fragment of Emi2 can inhibit APC/C by targeting its association with the coactivator Cdc20 and UBE2C-mediated ubiquitylation. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 689-703 [PMID: 25161877 DOI: 10.1016/j.fob.2014.06.010]
20 冯聚玲. CdcZO基因突变与小鼠结肠癌的发展. 广州: 暨南大学, 2011
21 王雅娟, 胡洁, 赵海燕, 韩慧霞. Tiam1与大肠癌细胞EMT的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3337-3341
22 Liu L, Xu AG, Zhang QL, Zhang YF, Ding YQ. [Effect of Tiam1 overexpression on proliferation and metastatic potential of human colorectal cancer]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 390-393 [PMID: 17822624]
23 Yu LN, Zhang QL, Li X, Hua X, Cui YM, Zhang NJ, Liao WT, Ding YQ. Tiam1 transgenic mice display increased tumor invasive and metastatic potential of colorectal cancer after 1,2-dimethylhydrazine treatment. *PLoS One* 2013; 8: e73077 [PMID: 24069171 DOI: 10.1371/journal.pone.0073077]
24 Minard ME, Ellis LM, Gallick GE. Tiam1 regulates cell adhesion, migration and apoptosis in colon tumor cells. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 301-313 [PMID: 17086355]
25 Li X, Li Y, Qiu H, Wang Y. Downregulation of claudin-7 potentiates cellular proliferation and invasion in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 101-105 [PMID: 23946785]
26 Bhat AA, Pope JL, Smith JJ, Ahmad R, Chen X, Washington MK, Beauchamp RD, Singh AB, Dhawan P. Claudin-7 expression induces mesenchymal to epithelial transformation (MET) to inhibit colon tumorigenesis. *Oncogene* 2014

应用要点

本文对各种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的应用做了详尽以及最新的总结, 对后续的研究有进一步的指导作用.

同行评价

转基因大肠癌动物模型的应用研究进展一文紧扣当前发病率剧升的大肠癌. 本综述论点突出, 实用性强. 参考文献较新, 值得广大基础医学研究者及医务人员阅读.

Dec 15. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25500541 DOI: 10.1038/onc.2014.385]

27 丁磊, 高宏, 李文斌, 朱翌冰. Claudin-7潜在的抑癌基因. 首都医科大学学报 2012; 33: 569-574

28 丁磊, 高宏, 陈奕. Claudin-7基因敲除诱导小鼠肠道炎症及其致癌机制的研究. 中华普外科杂志 2013; 28: 120-124

29 Auclair J, Vaissière T, Desseigne F, Lasset C, Bonadona V, Giraud S, Saurin JC, Joly MO, Leroux D, Faivre L, Audoynaud C, Montmain G, Ruano E, Herceg Z, Puisieux A, Wang Q. Intensity-dependent constitutional MLH1 promoter methylation leads to early onset of colorectal cancer by affecting both alleles. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 178-185 [PMID: 21213371 DOI: 10.1002/gcc.20842]

30 Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes* 2014; 7: 835 [PMID: 25421847 DOI: 10.1186/1756-0500-7-835]

31 Pussila M, Sarantaus L, Dermadi Bebek D, Valo S, Reyhani N, Ollila S, Päivärinta E, Peltomäki P, Mutanen M, Nyström M. Cancer-predicting gene expression changes in colonic mucosa of Western diet fed Mlh1+/- mice. *PLoS One* 2013; 8: e76865 [PMID: 24204690 DOI: 10.1371/journal.pone.0076865]

32 吉敏, 盛剑秋, 付蕾, 牧宏, 黄继胜, 韩敏, 孙自勤, 张宏, 武子涛, 张英辉, 李世荣. 遗传性非息肉病性结直肠癌错配修复基因MLH1启动子甲基化研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 291-293

33 曾锦荣, 阮族明, 莫林芳, 陈晖. MLH1基因启动子甲基化和结肠癌关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21: 4204-4209

34 王朝夫, 周晓燕, 张太明, 孙孟红, 徐烨, 施达仁. MLH1、MSH2基因mRNA突变分析与遗传性非息肉性结直肠癌的基因诊断. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 32-36

35 Yan ZH, Cui LH, Wang XH, Li C, He X. Comparative study of mutations in SNP loci of K-RAS, hMLH1 and hMSH2 genes in neoplastic intestinal polyps and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18338-18345 [PMID: 25561800 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18338]

36 Li G, Hu F, Yuan F, Fan J, Yu Z, Wu Z, Zhao X, Li Y, Li S, Rong J, Cui B, Dong X, Yuan H, Zhao Y. Intronic and promoter polymorphisms of hMLH1/hMSH2 and colorectal cancer risk in Heilongjiang Province of China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Jan 6. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25560462]

37 Wang Y, Li D, Li X, Teng C, Zhu L, Cui B, Zhao Y, Hu F. Prognostic significance of hMLH1/hMSH2 gene mutations and hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 39 [PMID: 24990217 DOI: 10.1007/s12032-014-0039-z]

38 金黑鹰. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 243-246

39 周素丽, 凌志强, 毛伟敏. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 635-638

40 Cai Q, Sun MH, Fu G, Ding CW, Mo SJ, Cai SJ, Ren SX, Min DL, Xu XL, Zhu WP, Zhang TM, Shi DR. [Mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 genes in Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer families]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2003; 32: 323-328 [PMID: 14514376]

41 Alcalay M, Bontoux D, Maire P, Matuchansky C, Alcalay D, Tanzer J. HLA-B27 and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1982; 307: 443-444 [PMID: 6979712]

42 Hammer RE, Richardson JA, Simmons WA, White AL, Breban M, Taurog JD. High prevalence of colorectal cancer in HLA-B27 transgenic F344 rats with chronic inflammatory bowel disease. *J Investig Med* 1995; 43: 262-268 [PMID: 7614072]

43 杨莉. DCC基因失活与大肠癌发病及与Bcl-2、Bax表达的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2007

44 Djansugurova L, Zhunussova G, Khussainova E, Iksan O, Afonin G, Kaidarova D, Parker MI. Association of DCC, MLH1, GSTT1, GSTM1, and TP53 gene polymorphisms with colorectal cancer in Kazakhstan. *Tumour Biol* 2015; 36: 279-289 [PMID: 25249451 DOI: 10.1007/s13277-014-2641-2]

45 张惠晶. 大肠癌中DCC基因失表达与其启动子甲基化的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2008

46 杨红军, 丁彦清. 转基因动物在大肠癌研究中的应用. 医学综述 2001; 12: 736-737

47 Hu G, Zhang S, Vidal M, Baer JL, Xu T, Fearon ER. Mammalian homologs of seven in absentia regulate DCC via the ubiquitin-proteasome pathway. *Genes Dev* 1997; 11: 2701-2714 [PMID: 9334332]

48 黄晓辉. MSI-H/S结直肠癌差异表达分子的筛选及其在免疫治疗中的意义. 上海: 第二军医大学, 2013

49 孟晓明. 散发性MSI-H大肠癌的临床病理学特性及HNPCC筛查策略. 重庆: 第三军医大学, 2010

50 阎晓初, 柳凤轩, 房殿春, 罗元辉, 鲁荣. 大肠癌细胞周期调控因子表达与微卫星不稳定性的关系. 中华肿瘤杂志 2000; 22: 141-144

51 林红英, 殷润婷, 系涛, 徐寒梅. 在肿瘤研究中转基因小鼠模型的研究进展. 中国药理学报 2007; 23: 4-8

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1609

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1609-1614
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展

郑 辰, 王 健, 郝继辉

郑辰, 王健, 郝继辉, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市"肿瘤防治"重点实验室 天津市 300060
郑辰, 在读硕士, 主要从事肝胆胰肿瘤的临床和基础研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81472264
作者贡献分布: 此文主要由郑辰完成; 此课题由王健设计; 研究过程由郑辰与王健操作完成; 本论文写作由郑辰完成; 数据校对及文章修改由郝继辉完成.
通讯作者: 郝继辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科. haojihui@tjmuch.com
电话: 022-23340123
收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-30
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472264
Correspondence to: Ji-Hui Hao, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Huanhu West Road, Tiyuanbei, Hexi District, Tianjin 300060, China. haojihui@tjmuch.com
Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-30
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

Store-operated calcium entry (SOCE) is one of the important channels mediating extracellular Ca^{2+} entry. Stromal interaction molecule 1 (STIM1) protein in the membrane of endoplasmic reticulum and calcium release-activated calcium channel protein 1 (CRCM1/Orai1) protein in the plasma membrane are two key components of SOCE. Current research has gradually elucidated the mechanism of action of SOCE in tumors, and it has been demonstrated that SOCE plays an important role in digestive system tumors. This paper gives an overview of SOCE and reviews the current progress in understanding the role of SOCE in digestive system tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: SOCE; STIM1; Orai1; Digestive system tumor; Migration; Metastasis

Zheng C, Wang J, Hao JH. Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1609-1614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609

摘要

钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是介导胞外Ca^{2+}进入细胞内的重要通道之一. 其核心蛋白是位于内质网上的基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及位于细胞膜上的钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCM1/Orai1). 随着研究的不断深入, SOCE通道在肿瘤中的作用机制逐渐阐明并加以完善, 同样在消化系肿瘤中SOCE通道也发挥了重要作用. 本文重点对SOCE通道基本信息、及其在消化系肿瘤中研究概况进行综述, 并初步分析其作用机制.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

背景资料
Ca^{2+}是重要的第二信使, 负责调控许多重要活动, 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞Ca^{2+}进入细胞内的主要方式, 自2005年基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及2006年钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCM1/Orai1)被发现是SOCE的关键分子, 并在2009年乳腺癌中发现他们起了重要作用后, 其在肿瘤中的研究出现了热潮.

同行评议者
刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

研发前沿
绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关. SOCE通道在许多肿瘤中通过影响黏附斑介导肿瘤的转移, 影响患者的预后. 现今关于SOCE的临床和基础研究也多集中于此, 并在其他方面如增殖、凋亡、血管形成探究SOCE的功能.

关键词: 钙库操纵性钙离子内流; 基质相互作用分子1; 钙释放激活钙通道蛋白1; 消化系肿瘤; 迁移; 转移

核心提示: 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry)通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用, 他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭, 来发挥其促肿瘤的作用.

郑辰, 王健, 郝继辉. SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1609-1614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609

0 引言

Ca^{2+}是细胞内重要的第二信使, 负责调控细胞许多重要活动, 如细胞周期调控、凋亡、运动及基因表达[1]. 故钙稳态的失调与人类众多疾病的发生发展有关系, 包括发育障碍、高血压、心血管疾病、糖尿病、阿尔兹海默病和肿瘤等[2]. 细胞内Ca^{2+}稳态的维持既包括细胞外钙的进入, 同时也需要细胞内钙库释放Ca^{2+}[3]. 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞Ca^{2+}进入细胞内的主要方式[4], 而肿瘤细胞属于非兴奋细胞, 可见SOCE通道与肿瘤必然有密切关系. 本文就SOCE通道及其在消化系肿瘤的研究进展做一综述, 以期为今后的肿瘤治疗提供新的思路.

1 SOCE通道简介

内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCM1/Orai1)是SOCE关键分子[5], 沉默STIM1后, SOCE通道即被阻滞, 细胞外钙无法进入, STIM1作为内质网上Ca^{2+}的感受者, 协调SOCE通路进而调控细胞功能[6]. STIM1定位于人染色体11p15.5, 蛋白分子量约为90 kDa, 在人类组织中广泛表达[7]. Orai1为4次跨膜蛋白, 定位于人染色体12q24.31, 蛋白分子量约为38 kDa, 构成钙释放活化通道(Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel, CRAC), 调节细胞外钙的进入[8].

SOCE激活的机制包括以下几步: (1)刺激G蛋白偶联受体或酪氨酸激酶受体后激活磷脂酶C, 后者分解磷脂酰肌醇二磷酸产生第二信使三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3); (2)IP3与其内质网上的IP3受体结合导致细胞内钙库内质网腔内Ca^{2+}短暂而迅速的释放; (3)内质网钙浓度的下降激活了位于胞膜的钙释放活化通道, 导致细胞外钙通过胞膜持续流入[9].

SOCE的激活需要两个重要分子的参与STIM1和Orai1. STIM1的结构主要包括位于内质网内的EF手性区域(EF hand domain), SAM区域(sterile α-motif)及胞浆中可以与Orai1相结合的SOAR区(STIM-Orai activating region)[6]. EF手性区域可以结合Ca^{2+}感受内质网腔内Ca^{2+}浓度的微小变化, 当内质网的Ca^{2+}减少时, EF手性区域与Ca^{2+}解离, 之后SAM区域可调节STIM1分子从之前的二聚体变为低聚状态, 而且其会重新分布在内质网近胞膜处, 胞膜上的Orai1蛋白则立即结合STIM1的SOAR区, Orai1从之前静息状态的二聚体变为活化时的四聚体结构, 形成钙释放活化通道引起外钙内流[10]. *STIM1*有一同源基因*STIM2*, 虽然STIM2对于Ca^{2+}浓度变化更加敏感[11], 但其激活Orai1蛋白的能力较弱, 故STIM2并非SOCE通道的主要参与者[12]. Orai蛋白有三种类型Orai1-3, 尽管他们都参与形成CRAC, 但他们在组织分布上有差异, 并且对Ca^{2+}敏感性及传导性方面也存在差异, 而Orai1是作用最强并被广泛研究的[13].

2 SOCE与消化系肿瘤

随着STIM1被发现是SOCE通道的关键分子后[14], STIM1及SOCE通道在人类疾病中的研究逐渐深入. 他们最初在免疫缺陷病及自身免疫疾病受到重视, 并认为STIM1的缺乏严重影响T细胞的功能[7]. 随后STIM1蛋白及SOCE通道在大多数肿瘤中也都开始了深入研究, 在乳腺癌[15]、宫颈癌[16]、胶质瘤[17]、黑色素瘤[18]、鼻咽癌[19]、前列腺癌[20]、肺癌[21]中, SOCE通道多参与肿瘤细胞的侵袭迁移, 影响细胞增殖, 增加肿瘤血管生成, 影响细胞周期. 而在消化系肿瘤中, SOCE通道同样有重要作用.

在肝癌细胞系中, 过表达瞬时感受器电位6(transient receptor potential canonical 6, TRPC6)明显增强SOCE信号及肝癌细胞的增殖, 而干扰STIM1及Orai1后, 这种现象明显

相关报道
SOCE不仅与肿瘤关系密切, 在T细胞功能、自身免疫、血小板功能等多方面亦发挥了重要作用. 其他综述类文章多侧重一个点详细论述或全面概述. 在这些功能中, SOCE发挥作用也有相通之处. 全面了解SOCE也为肿瘤研究提供了思路.

减弱, 进一步研究[22]发现他们很可能通过影响细胞周期中细胞周期蛋白D1(cyclin D1)来发挥作用的. 另一研究[23]获得了相似的结果, 在肝癌细胞系SMMC7721中, 沉默STIM1的表达抑制其细胞增殖及克隆形成能力, 并使SMMC7721停留在G_0/G_1期, DNA合成受阻. SOCE通道不仅能通过影响细胞周期促进肝癌的发生发展, 还能影响肝癌的侵袭转移, 有报道肝癌组织较癌旁组织STIM1表达高, 且在高侵袭能力的肝癌细胞系HCC-LM3中, STIM1表达也较高, 其可通过调节黏附斑来促进肝癌转移, 进一步研究[24]显示, 利用SiRNA技术干扰STIM1的表达, 可以抑制黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-Y397的去磷酸化, 而FAK-Y397的去磷酸化是黏附斑解聚的关键步骤, 故STIM1可作为肝癌患者发生转移的一个预测指标.

在肠癌中, SOCE通道可影响肿瘤细胞的凋亡, 丁酸可通过SOCE通道介导结肠癌的凋亡, 干扰STIM1或药物阻止SOCE通道明显抑制丁酸介导的凋亡过程[25]. Wang等[26]报道STIM1在结直肠癌中表达较高, 其表达量与肿瘤大小、浸润深度、淋巴转移及血浆癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平相关, 并且在体外实验中证明STIM1通过增加环氧酶2(cyclooxygenase 2, COX2)及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)促进结直肠癌细胞系的运动能力进而促进侵袭. Zhang等[27]的报道也得出类型的结论, 在90例结肠癌患者当中, STIM1高表达者总生存期更短, 且N分期更高, 体外实验也证实STIM1可以促进结直肠癌的转移, 深入发现miR-185可以调控STIM1的表达, STIM1参与诱导间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), 沉默STIM1可使梭状的间质细胞转化为极化的上皮样细胞, 并能上调上皮指标, 下调间质指标. miR-185-STIM1轴可以作为预后的预测指标和治疗的靶标.

在胰腺癌细胞中, STIM1和Orai1可发挥促进细胞存活、抵抗凋亡的作用. 干扰STIM1和Orai1后可增加由化疗药吉西他滨和氟尿嘧啶诱导的癌细胞的凋亡. 而且与多种胰腺癌细胞系相较, 正常胰腺上皮细胞STIM1和Orai1表达相对较低, 故胰腺癌细胞通过高表达STIM1和Orai1保护自己免于凋亡进而无限生长[28]. 对于SOCE、STIM1和Orai1在是否促进细胞凋亡方面的研究还是有争议的, 有些认为他们起到促凋亡的作用[29,30], 而有些则得出相反的结论[21,25,31]. 原因可能在于不同种类细胞因遗传背景的不同, STIM1和Orai1表达情况及功能有差异. STIM1和Orai1处于复杂的网络调控中, 即可以调控蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)[32]、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)[33]、钙蛋白酶(calpain)[34]、富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2)[16]等; 也可被其他多种蛋白激酶或转录因子调控, 如AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)[35]、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)[36]等. 故不同种类细胞STIM1和Orai1可能激活不同通路导致其在凋亡方面的作用有差异.

在食管鳞状细胞癌中, 癌组织与其对应的癌旁组织相较表达更高的Orai1, 组织化学分析Orai1在82例食管鳞状细胞癌表达发现, Orai1与组织学分级、T分期、淋巴转移及临床分期相关, 高表达Orai1者总生存期(overall survival, OS)及无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)更短. 在体外实验中, 药物阻断Orai1或沉默Orai1, 可使G_1期细胞数增多, G_2/M期细胞数减少, 抑制食管鳞状细胞癌细胞系的增殖. 此外干扰Orai1, 可以上调钙黏附蛋白E(E-cadherin), 下调波形蛋白(Vimentin)和Rac1, 可见Orai1可能通过EMT促进食管鳞癌的侵袭与转移[37], 而Rac1的表达不仅能促进肿瘤转移, 在肿瘤新生血管形成方面也发挥了重要作用[38]. 在体内实验中, 使用SOCE通道阻滞剂SKF96365或沉默Orai1的表达, 均能减慢食管鳞癌细胞系皮下成瘤及生长[37].

创新盘点

文章总结了SOCE在消化系肿瘤中的最新报道, 并分析其在不同肿瘤发挥作用的机制及不同之处, 指导其在肿瘤中的研究方向.

3 SOCE在肿瘤中作用的机制探究

肿瘤细胞的侵袭迁移导致肿瘤的远隔转移, 绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关[39]. 细胞的迁移需要细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附, 肌动蛋白骨架重排, 非肌肉型肌球蛋白Ⅱ(non-muscle myosin Ⅱ)调节收缩, 细胞与ECM解离[40]. ECM与细胞骨架(主要是肌动蛋白及肌球蛋白)构成了细胞迁移过程中的重要结构—黏附斑(focal adhesion). 黏附斑动态的形成和解聚(focal

应用要点
SOCE的关键蛋白STIM1和Orai1在许多消化系肿瘤中高表达, 影响患者的预后. 提示他们可以作为患者预后的预测指标或治疗的标靶. 并且STIM1和Orai1多与转移有关, 可以将其作为检测转移的指标.

adhesion turnover)决定了细胞迁移的效率[41]. 肌动蛋白和非肌肉型肌球蛋白Ⅱ形成了可收缩的肌动球蛋白, 细胞前端突出及细胞后端回缩都是通过肌动球蛋白收缩来完成. 这种收缩传导至黏附斑形成了促进细胞移动的牵引力[42]. 具体过程为细胞前端突出并与ECM黏附形成新的黏附斑, 为细胞向前移动提供了锚定点, 而后细胞后端与之前的黏附斑解离, 肌动球蛋白收缩, 细胞后端向前进方向回缩, 细胞进而能向前移动[43].

在上述细胞迁移过程中Ca^{2+}起到了多重作用, 包括细胞运动方向的感知、细胞骨架重排、牵引力的形成、黏附斑的定位等[44]. 以非肌肉型肌球蛋白Ⅱ为基础的肌动球蛋白收缩主要通过Ca^{2+}依赖的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)激酶, 使MLC磷酸化完成的[45]. 黏附斑的解聚同样需要Ca^{2+}依赖的钙蛋白酶(calpain)[34], 黏附斑的拆装依赖Pyk2, Pyk2也需要Ca^{2+}的激活[46]. 由此可见, 细胞内瞬时Ca^{2+}浓度的变换在多种细胞功能中发挥重要作用, 包括肿瘤细胞的侵袭迁移及随后的肿瘤转移[44]. SOCE通道通过内质网释放Ca^{2+}, 激活细胞膜Ca^{2+}通道导致细胞外钙进入, 这一过程造成了细胞内Ca^{2+}浓度的波动, 进而可以引发上述过程, 促进肿瘤的侵袭转移. 在消化系肿瘤及其他肿瘤中这一过程也被得到证实[15,16,24].

SOCE通道在调节癌细胞增殖和凋亡方面也起了重要作用. SOCE通道可通过下调P21, 上调CDC25、CyclinE、CyclinD影响细胞周期, 促进细胞增殖[47]. SOCE通道在凋亡方面的作用不同肿瘤中却有争议, 如在前列腺癌、肠癌中, SOCE可促进凋亡[25,48], 但在胰腺癌中SOCE却发挥凋亡抵抗作用[28]. SOCE通道在肿瘤里另一重要作用是促进肿瘤新生血管的形成和聚集, 通过这些血管, 瘤细胞可进入血液循环, 进而达到远隔部位形成转移灶. 体内外实验证明, 干扰STIM1或药物阻止SOCE均能减慢肿瘤生长及肿瘤血管数目, 而他们是通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌影响血管生成的[16].

SOCE通道在肿瘤中的作用机制, 有的在消化系肿瘤中已经明确, 有的是在其他肿瘤中得到阐述, 而且随着研究的深入, STIM2及Orai2、Orai3在肿瘤中的作用也逐渐得到了关注, 如在雌激素受体阳性的乳腺癌[49]及非小细胞肺癌[50]中, Orai3发挥了更重要作用. 在食管鳞状细胞癌中, STIM1在癌组织并没有过表达, 而Orai1却在相应癌组织中过表达, 提示也许在食管鳞癌中STIM2是激活Orai1的主要分子[37]. 伴随着这些现象及机制的不断完善, 也为SOCE通道在消化系肿瘤中的研究提供了方向和思路, 其也必将成为研究热点.

4 结论

SOCE通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用, 他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭, 来发挥其促肿瘤的作用. 随着人们对SOCE与消化系肿瘤的关系的进一步探索, 其在肿瘤中的作用机制将了解的更加全面, 为临床诊治肿瘤提供新的思路和方法.

5 参考文献

1 Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 517-529 [PMID: 12838335 DOI: 10.1038/nrm1155]
2 Rizzuto R, Pozzan T. When calcium goes wrong: genetic alterations of a ubiquitous signaling route. *Nat Genet* 2003; 34: 135-141 [PMID: 12776115 DOI: 10.1038/ng0603-135]
3 Carafoli E. The calcium-signalling saga: tap water and protein crystals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 326-332 [PMID: 12671655 DOI: 10.1038/nrm1073]
4 Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 2007; 446: 284-287 [PMID: 17361175 DOI: 10.1038/nature05637]
5 Peinelt C, Vig M, Koomoa DL, Beck A, Nadler MJ, Koblan-Huberson M, Lis A, Fleig A, Penner R, Kinet JP. Amplification of CRAC current by STIM1 and CRACM1 (Orai1). *Nat Cell Biol* 2006; 8: 771-773 [PMID: 16733527 DOI: 10.1038/ncb1435]
6 Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 549-565 [PMID: 22914293 DOI: 10.1038/nrm3414]
7 Feske S. ORAI1 and STIM1 deficiency in human and mice: roles of store-operated Ca2+ entry in the immune system and beyond. *Immunol Rev* 2009; 231: 189-209 [PMID: 19754898 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00818.x]
8 Wei-Lapierre L, Carrell EM, Boncompagni S, Protasi F, Dirksen RT. Orai1-dependent calcium entry promotes skeletal muscle growth and limits fatigue. *Nat Commun* 2013; 4: 2805 [PMID: 24241282 DOI: 10.1038/ncomms3805]
9 Putney JW. Capacitative calcium entry: from concept to molecules. *Immunol Rev* 2009; 231: 10-22 [PMID: 19754887 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00810.x]
10 Roberts-Thomson SJ, Peters AA, Grice DM, Monteith GR. ORAI-mediated calcium entry: mechanism and roles, diseases and pharmacology. *Pharmacol Ther*

2010; 127: 121-130 [PMID: 20546784 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.016]
11 Brandman O, Liou J, Park WS, Meyer T. STIM2 is a feedback regulator that stabilizes basal cytosolic and endoplasmic reticulum Ca2+ levels. *Cell* 2007; 131: 1327-1339 [PMID: 18160041 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.039]
12 Stathopulos PB, Zheng L, Ikura M. Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics. *J Biol Chem* 2009; 284: 728-732 [PMID: 19019825 DOI: 10.1074/jbc.C800178200]
13 Hoth M, Niemeyer BA. The neglected CRAC proteins: Orai2, Orai3, and STIM2. *Curr Top Membr* 2013; 71: 237-271 [PMID: 23890118 DOI: 10.1016/B978-0-12-407870-3.00010-X]
14 Liou J, Kim ML, Heo WD, Jones JT, Myers JW, Ferrell JE, Meyer T. STIM is a Ca2+ sensor essential for Ca2+-store-depletion-triggered Ca2+ influx. *Curr Biol* 2005; 15: 1235-1241 [PMID: 16005298 DOI: 10.1016/j.cub.2005.05.055]
15 Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 124-134 [PMID: 19185847 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.019]
16 Chen YF, Chiu WT, Chen YT, Lin PY, Huang HJ, Chou CY, Chang HC, Tang MJ, Shen MR. Calcium store sensor stromal-interaction molecule 1-dependent signaling plays an important role in cervical cancer growth, migration, and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15225-15230 [PMID: 21876174 DOI: 10.1073/pnas.1103315108]
17 Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca 2+ entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 98 [PMID: 25433371 DOI: 10.1186/PREACCEPT-3101393591453932]
18 Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Xie LH, Feng X, Oda K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, Iwatsubo K. Store-operated Ca2+ entry (SOCE) regulates melanoma proliferation and cell migration. *PLoS One* 2014; 9: e89292 [PMID: 24586666 DOI: 10.1371/journal.pone.0089292]
19 Zhang J, Wei J, Kanada M, Yan L, Zhang Z, Watanabe H, Terakawa S. Inhibition of store-operated Ca2+ entry suppresses EGF-induced migration and eliminates extravasation from vasculature in nasopharyngeal carcinoma cell. *Cancer Lett* 2013; 336: 390-397 [PMID: 23623984 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.026]
20 Holzmann C, Kilch T, Kappel S, Armbrüster A, Jung V, Stöckle M, Bogeski I, Schwarz EC, Peinelt C. ICRAC controls the rapid androgen response in human primary prostate epithelial cells and is altered in prostate cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 2096-2107 [PMID: 24240085]
21 Li W, Zhang M, Xu L, Lin D, Cai S, Zou F. The apoptosis of non-small cell lung cancer induced by cisplatin through modulation of STIM1. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 1073-1081 [PMID: 23714431 DOI: 10.1016/j.etp.2013.04.003]
22 El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, Delcourt P, Prevarskaya N, Capiod T. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation. *Hepatology* 2008; 47: 2068-2077 [PMID: 18506892 DOI: 10.1002/hep.22263]
23 Wu Z, Qing J, Xia Y, Wang K, Zhang F. Suppression of stromal interaction molecule 1 inhibits SMMC7721 hepatocellular carcinoma cell proliferation by inducing cell cycle arrest. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62: 107-111 [PMID: 24842273 DOI: 10.1002/bab.1245]
24 Yang N, Tang Y, Wang F, Zhang H, Xu D, Shen Y, Sun S, Yang G. Blockade of store-operated Ca(2+) entry inhibits hepatocarcinoma cell migration and invasion by regulating focal adhesion turnover. *Cancer Lett* 2013; 330: 163-169 [PMID: 23211538 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.040]
25 Sun S, Li W, Zhang H, Zha L, Xue Y, Wu X, Zou F. Requirement for store-operated calcium entry in sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer cells. *Biosci Rep* 2012; 32: 83-90 [PMID: 21699495 DOI: 10.1042/BSR20110062]
26 Wang JY, Sun J, Huang MY, Wang YS, Hou MF, Sun Y, He H, Krishna N, Chiu SJ, Lin S, Yang S, Chang WC. STIM1 overexpression promotes colorectal cancer progression, cell motility and COX-2 expression. *Oncogene* 2014 Nov 10. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25381814 DOI: 10.1038/onc.2014.366]
27 Zhang Z, Liu X, Feng B, Liu N, Wu Q, Han Y, Nie Y, Wu K, Shi Y, Fan D. STIM1, a direct target of microRNA-185, promotes tumor metastasis and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncogene* 2014 Dec 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25531324 DOI: 10.1038/onc.2014.404]
28 Kondratska K, Kondratskyi A, Yassine M, Lemonnier L, Lepage G, Morabito A, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 and STIM1 mediate SOCE and contribute to apoptotic resistance of pancreatic adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 2263-2269 [PMID: 24583265 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.02.012]
29 Rao W, Zhang L, Su N, Wang K, Hui H, Wang L, Chen T, Luo P, Yang YF, Liu ZB, Fei Z. Blockade of SOCE protects HT22 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441: 351-356 [PMID: 24157793 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.054]
30 Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, Ryazantseva M, Knoll K, Lewerenz J, Kaznacheyeva E, Maher P, Methner A. The plasma membrane channel ORAI1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. *Cell Death Dis* 2013; 4: e470 [PMID: 23348584 DOI: 10.1038/cddis.2012.216]
31 Liu H, Hughes JD, Rollins S, Chen B, Perkins E. Calcium entry via ORAI1 regulates glioblastoma cell proliferation and apoptosis. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 753-760 [PMID: 21945734 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.09.005]
32 Khadra N, Bresson-Bepoldin L, Penna A, Chaigne-Delalande B, Ségui B, Levade T, Vacher AM, Reiffers J, Ducret T, Moreau JF, Cahalan MD, Vacher P, Legembre P. CD95 triggers Orai1-mediated localized Ca2+ entry, regulates recruitment of protein kinase C (PKC) β2, and

名词解释

钙库操纵性钙离子内流(SOCE): 内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而STIM1与Orai1是SOCE关键分子, STIM1作为内质网上Ca^{2+}的感受者, 协调SOCE通路, Orai1为跨膜蛋白, 构成钙释放活化通道, 调节细胞外钙的进入.

同行评价

本文对SOCE通道基本信息及其在消化系肿瘤中研究概况进行综述, 初步介绍了SOCE通道及消化系肿瘤的关系, 具有一定价值, 指导SOCE在肿瘤研究中的方向.

prevents death-inducing signaling complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19072-19077 [PMID: 22065776 DOI: 10.1073/pnas.1116946108]

33 Soltoff SP, Lannon WA. Activation of ERK1/2 by store-operated calcium entry in rat parotid acinar cells. *PLoS One* 2013; 8: e72881 [PMID: 24009711 DOI: 10.1371/journal.pone.0072881]

34 Cortesio CL, Boateng LR, Piazza TM, Bennin DA, Huttenlocher A. Calpain-mediated proteolysis of paxillin negatively regulates focal adhesion dynamics and cell migration. *J Biol Chem* 2011; 286: 9998-10006 [PMID: 21270128 DOI: 10.1074/jbc.M110.187294]

35 Lang F, Eylenstein A, Shumilina E. Regulation of Orai1/STIM1 by the kinases SGK1 and AMPK. *Cell Calcium* 2012; 52: 347-354 [PMID: 22682960 DOI: 10.1016/j.ceca.2012.05.005]

36 Eylenstein A, Schmidt S, Gu S, Yang W, Schmid E, Schmidt EM, Alesutan I, Szteyn K, Regel I, Shumilina E, Lang F. Transcription factor NF-κB regulates expression of pore-forming Ca2+ channel unit, Orai1, and its activator, STIM1, to control Ca2+ entry and affect cellular functions. *J Biol Chem* 2012; 287: 2719-2730 [PMID: 22110130 DOI: 10.1074/jbc.M111.275925]

37 Zhu H, Zhang H, Jin F, Fang M, Huang M, Yang CS, Chen T, Fu L, Pan Z. Elevated Orai1 expression mediates tumor-promoting intracellular Ca2+ oscillations in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 3455-3471 [PMID: 24797725]

38 Bid HK, Roberts RD, Manchanda PK, Houghton PJ. RAC1: an emerging therapeutic option for targeting cancer angiogenesis and metastasis. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 1925-1934 [PMID: 24072884 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0164]

39 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]

40 Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y, Waterman CM. Mechanical integration of actin and adhesion dynamics in cell migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 315-333 [PMID: 19575647 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.011209.122036]

41 Hanein D, Horwitz AR. The structure of cell-matrix adhesions: the new frontier. *Curr Opin Cell Biol* 2012; 24: 134-140 [PMID: 22196929 DOI: 10.1016/j.ceb.2011.12.001]

42 Vicente-Manzanares M, Ma X, Adelstein RS, Horwitz AR. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 778-790 [PMID: 19851336 DOI: 10.1038/nrm2786]

43 Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 816-826 [PMID: 15459662 DOI: 10.1038/nrm1490]

44 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 609-618 [PMID: 21779011 DOI: 10.1038/nrc3105]

45 Clark K, Langeslag M, Figdor CG, van Leeuwen FN. Myosin II and mechanotransduction: a balancing act. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 178-186 [PMID: 17320396 DOI: 10.1016/j.tcb.2007.02.002]

46 Taniyama Y, Weber DS, Rocic P, Hilenski L, Akers ML, Park J, Hemmings BA, Alexander RW, Griendling KK. Pyk2- and Src-dependent tyrosine phosphorylation of PDK1 regulates focal adhesions. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 8019-8029 [PMID: 14585963]

47 Bergmeier W, Weidinger C, Zee I, Feske S. Emerging roles of store-operated Ca2+ entry through STIM and ORAI proteins in immunity, hemostasis and cancer. *Channels* (Austin) 2013; 7: 379-391 [PMID: 23511024 DOI: 10.4161/chan.24302]

48 Flourakis M, Lehen'kyi V, Beck B, Raphaël M, Vandenberghe M, Abeele FV, Roudbaraki M, Lepage G, Mauroy B, Romanin C, Shuba Y, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 contributes to the establishment of an apoptosis-resistant phenotype in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 2010; 1: e75 [PMID: 21364678 DOI: 10.1038/cddis.2010.52]

49 Motiani RK, Zhang X, Harmon KE, Keller RS, Matrougui K, Bennett JA, Trebak M. Orai3 is an estrogen receptor α-regulated Ca2+ channel that promotes tumorigenesis. *FASEB J* 2013; 27: 63-75 [PMID: 22993197 DOI: 10.1096/fj.12-213801]

50 Ay AS, Benzerdjerb N, Sevestre H, Ahidouch A, Ouadid-Ahidouch H. Orai3 constitutes a native store-operated calcium entry that regulates non small cell lung adenocarcinoma cell proliferation. *PLoS One* 2013; 8: e72889 [PMID: 24058448 DOI: 10.1371/journal.pone.0072889]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1615

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1615-1620
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况

张孟瑜, 王洁萍, 贺 凯, 李 波, 夏先明

张孟瑜, 贺凯, 李波, 夏先明, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000
王洁萍, 泸州医学院附属医院康复科 四川省泸州市 646000
张孟瑜, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的基础和临床研究.
作者贡献分布: 本由夏先明课题设计; 研究过程及论文写作由张孟瑜与王洁萍完成; 数据分析由贺凯完成; 试剂由李波提供.
通讯作者: 夏先明, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科. xxm6206@126.com
电话: 0830-3165903
收稿日期: 2014-12-28 修回日期: 2015-02-08
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats

Meng-Yu Zhang, Jie-Ping Wang, Kai He, Bo Li, Xian-Ming Xia

Meng-Yu Zhang, Kai He, Bo Li, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Jie-Ping Wang, Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Xian-Ming Xia, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xxm6206@126.com
Received: 2014-12-28 Revised: 2015-02-08
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of bile salt export pump (BSEP) in hepatic tissue in a rat model of hyperlipidemia.

METHODS: Sixty wistar rats were randomly divided into two groups (n = 30 for each): a control group that was fed an ordinary diet, and an experimental group fed a high fat diet. Cholesterol and bile acid levels were regularly monitored. Liver tissue samples were taken for detecting the gene expression of BSEP by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and the protein expression of BSEP by immunohistochemistry.

RESULTS: The levels of cholesterol and bile acid were significantly higher in the experimental group than in the control group. RT-PCR analysis showed that the expression of BSEP mRNA was significantly higher in the experimental group than in the control group. Immunohistochemistry analysis showed that in the experimental group, the positive expression rate of BSEP was 76.7%, significantly higher than that in the control group (12.5%).

CONCLUSION: The expression of Bsep increases significantly in rat hyperlipidemia, which suggests that we can develop drugs acting on BSEP to find new treatment methods and means for hyperlipidemia and related diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *BSEP* gene; Cholesterol; Bile acid

Zhang MY, Wang JP, He K, Li B, Xia XM. BSEP expression in liver tissue of hyperlipidemia rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1615-1620 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1615.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1615

摘要

目的: 通过建立高脂血症大鼠模型, 以胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)为研究

背景资料
目前我国患高脂血症的病员数量在逐渐增多, 需进行降脂治疗, 而现有降脂治疗的方法和手段有限, 且效果并非十分理想.

同行评议者
施宝民, 教授, 上海同济医院普外科, 同济大学附属同济医院普外科

研发前沿
目前研究的热点和重点为新型的降脂方法和降脂药物, 而基因治疗是一个非常有前途但又尚未在临床广泛应用的领域.

对象, 探讨BSEP在高脂血症大鼠肝脏中的表达状况, 初步思考其与高脂血症形成的相关性, 为治疗高脂血症找到新的方向.

方法: 取♂Wistar大鼠60只, 体质量145 g±7.5 g, 随机分为2组, 每组30只: 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、高脂饮食实验组(简称实验组)予以高脂饮食. 喂食90 d, 建立高脂血症模型, 定期取血用自动生化仪检测胆固醇及胆汁酸含量, 应用逆转录-聚合酶链反应(RT-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测两组模型肝脏组织的*Bsep*基因表达的强度, 石蜡切片后用免疫组织化学SP(streptavidin-perosidase)法检测两组模型肝脏组织的BSEP表达的强度.

结果: 实验组胆固醇及胆汁酸含量明显高于对照组; 电泳结果显示: 实验中肝脏组织扩增产物都出现了内参*β-actin*基因的425 bp扩增带和*Bsep*基因的289 bp扩增带, 实验组*Bsep*基因扩增带亮度强于对照组; 免疫组织化学SP法结果显示, 实验组Bsep表达阳性率为76.7%, 对照组Bsep表达阳性率为12.5%, 他们之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 10.773$, $P<0.05$).

结论: 实验组大鼠的*Bsep*基因的表达较对照组明显增加, 提示我们可发展作用于Bsep的药物, 为高脂血症及其相关疾病找到新的治疗方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *Bsep*基因; 胆固醇; 胆汁酸

核心提示: 建立高脂血症大鼠模型, 以胆盐输出泵(bile salt export pump, Bsep)为研究对象, 探讨Bsep在高脂血症大鼠肝脏中的表达状况, 经研究发现实验组大鼠的*Bsep*基因的表达较对照组明显增加.

张孟瑜, 王洁萍, 贺凯, 李波, 夏先明. BSEP在高脂血症大鼠肝组织中表达的状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1615-1620
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1615.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1615

0 引言

由于脂质代谢异常, 血浆中一种或多种脂质出现紊乱, 其水平高于正常范围, 我们称其为高脂血症. 一般成年人空腹血清中总胆固醇和甘油三脂超过正常水平的上限, 可诊断为高脂血症. 从目前所进行的研究[1,2]来看, 大多数心脏和脑血管疾病的基础病因是动脉粥样硬化, 而与动脉硬化关系最为密切的则是脂代谢紊乱, 而尤其高脂血症是动脉硬化的主要因素, 除引起动脉粥样硬化, 高脂血症还可诱发胆结石、胰腺炎, 出现加重肝功能损害等情况. 目前降脂治疗的方法和手段有限, 因胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)与胆汁酸的排出有密切关系, 如BSEP功能障碍, 则出现胆汁酸代谢紊乱, 所以为寻找新的治疗方法, 本项目拟以BSEP为研究对象, 研究在高脂血症大鼠肝细胞中*Bsep*基因表达的状况, 尝试为高脂血症及其相关疾病治疗提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 取♂Wistar大鼠60只, 体质量145 g±7.5 g, 随机分为2组, 每组30只: 普通饮食对照组(简称对照组)、高脂饮食实验组(简称实验组). 大鼠入选前无高脂血症、糖尿病、畸形等疾病存在, 未进食其他影响血脂的药物. 高脂饮食的原料及配制: (1)胆固醇(4%); (2)去氧胆酸钠(0.5%); (3)丙硫氧嘧啶片(0.2%); (4)猪油(10%); (5)基础饲料. 研细丙硫氧嘧啶片, 备用. 加热融化猪油, 在基础饲料中加入上述百分比含量的高脂饮食原料, 加水混合充分搅拌, 制成高脂饮食食物. 主要仪器有冰冻切片机, HFsafe生物安全柜, 显微摄像系统(PM-10A)等; 主要试剂有过氧化物酶标记的链霉卵白素染色试剂盒, Bsep单克隆抗体等.

1.2 方法

1.2.1 制备高脂血症大鼠模型: 根据文献[3,4]的方法制备高脂血症大鼠模型, 喂食90 d, 定期取血用自动生化仪检测胆固醇及胆汁酸含量, 待到实验组血脂相关各项指标与对照组产生统计学差异, 确定建立高脂血症模型成功.

1.2.2 PCR测定*Bsep*基因的表达: 分别取对照组和实验组肝脏组织, 设定引物及内参照序列, *Bsep*的上游引物: 5'-CCCTCAACTGATGGGGGCTCCAGT-3', 下游引物: 5'-CCCATGTCTGACTCAGTGATTCTT-3'; β-actin作为内对照, 上游引物: 5'-GATGGTGGGTATGGGTCAGAA-3', 下游引物: 5'-CTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-3'[5]. 制备PCR产物, 取100 μL Loading Dye和100 μL DNA Loader(1 kb)混合后加入400 μL蒸馏水做成600 μL混合液. 取产物10 μL进行1%琼脂糖凝胶电泳, 确认PCR反应产物.

表 1　各组大鼠血清指标的变化 (n = 30, mean ± SD, mmol/L)

血清指标	对照组	实验组
Glu	5.07 ± 0.75	5.09 ± 0.81
TC	1.41 ± 0.15	3.27 ± 0.33[a]
TG	0.58 ± 0.05	2.71 ± 0.10[a]
HDL-C	0.89 ± 0.07	0.42 ± 0.03[a]
LDL-C	0.21 ± 0.03	0.56 ± 0.02[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. Glu: 血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

Quantity One软件计算比较每一泳道中PCR产物条带的光密度值, 计算*Bsep*基因与β-actin条带的光密度的相对比值, 通过半定量分析, 最终得出其在肝脏组织中RNA表达相对含量.

1.2.3 免疫组织化学检测BSEP蛋白的表达: 石蜡切片后用SP(streptavidin-perosidase)法检测两组模型肝脏组织的BSEP蛋白表达的强度. 肝脏组织中BSEP蛋白出现黄色染色颗粒为阳性细胞, 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞≥10%为阳性, 否则为阴性[6,7].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 统计学方法测得数据用mean±SD表示, 判断组间差异采用t检验, 免疫组织化学SP法染色结果采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血脂相关指标检测结果 各组大鼠喂食90 d后均存活, 无1例死亡, 其血清指标如表1. 从表1可知, 实验组血液中总胆固醇(total cholesterol, TC)升高和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)升高, 而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低; 与对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05).

2.2 PCR结果

2.2.1 电泳情况: 实验中对照组和实验组扩增产物都出现了*β-actin*基因的425 bp扩增带和*Bsep*基因的289 bp扩增带, 实验组*Bsep*基因扩增带亮度均明显强于对照组(图1).

2.2.2 半定量结果分析: 对照组*Bsep*基因mRNA表达较低(0.3840±0.0369), 实验组*Bsep*基因

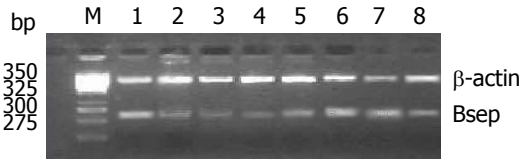


图 1　PCR所显示*Bsep*基因在实验组及对照组表达情况. 1, 5-8: 实验组; 2-4: 对照组. BSEP: 胆盐输出泵.

mRNA表达较高(0.8641±0.0221); *Bsep*基因在对照组和实验组中表达差异有统计学意义(P<0.05).

2.3 免疫组织化学SP法染色结果 光学高倍(100倍)物镜下: 肝脏组织中*Bsep*基因出现黄色染色颗粒为阳性细胞(箭头所指). 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞≥10%为阳性, 否则为阴性. χ^2检验显示: 实验组*Bsep*基因表达阳性率为76.7%, 对照组*Bsep*基因表达阳性率为12.5%(χ^2 = 10.773, P<0.05), 差异有统计学意义(图2).

3 讨论

血脂是人体血液中所含各种成分脂质的总称, 主要的脂质有胆固醇(包括HDL-C、LDL-C)、TG. 高脂血症(hyperlipidemia)是指脂肪代谢产生紊乱后使血浆中的一种或几种脂质高于正常, 可表现为高胆固醇血症、高甘油三脂血症, 或两者兼有(混合型高脂血症)[8,9]. 近年来, 随着经济的发展, 由于人们生活习惯特别是饮食习惯的改变, 高蛋白、高脂肪饮食的摄入增加, 从而导致高脂血症的发病率有更明显的增高趋势. 经过大量的基础和临床研究, 寻找其发病原因, 明确了高脂血症的形成与多种因素的参与和作用有关, 而胆汁酸、胆固醇的过高分泌和代谢障碍、中性脂肪的蓄积是其重要的形成条件, 那么, 我们是否能从胆汁酸、胆固醇的代谢途径入手, 找到新的治疗高脂血症的方法呢[10,11]? 所以, 与胆汁酸、胆固醇相关的基因, 包括法尼基衍生物X受体(farnesyl derivatives X receptor, *FXR*)、*Bsep*、牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, *Ntcp*)进入了我们的观察范围并设计了实验.

我们已有实验证实FXR在高脂血症大鼠肝脏中的表达增强, 那么, 作为FXR的靶基因, *Bsep*是否出现了相似的变化, 继续引导我们深入研究和观察[12,13]. BSEP属于ATP结合盒

相关报道

在"雌孕激素对孕鼠肝脏、胎盘组织FXR/BSEP受体系统表达的影响研究"一文介绍了雌激素和孕激素可诱导孕鼠肝内胆汁淤积症. 雌激素诱导的机制可能是通过上调肝脏FXR的表达及下调肝脏BSEP的表达来影响胆汁酸的合成与代谢, 进而导致了肝内胆汁淤积的发生; 孕激素引起肝内胆汁淤积症可能因为某些孕酮代谢产物诱导了BSEP的传输抑制作用致胆汁酸淤积. 初步阐明了雌孕激素诱导妊娠期肝内胆汁淤积症过程中FXR和BSEP的作用机制.

应用要点

通过初步发现Bsep在高脂血症大鼠肝组织中的表达状况, 为进一步寻找作用于*Bsep*基因的药物打下基础, 从而改善高脂血症治疗的现状.

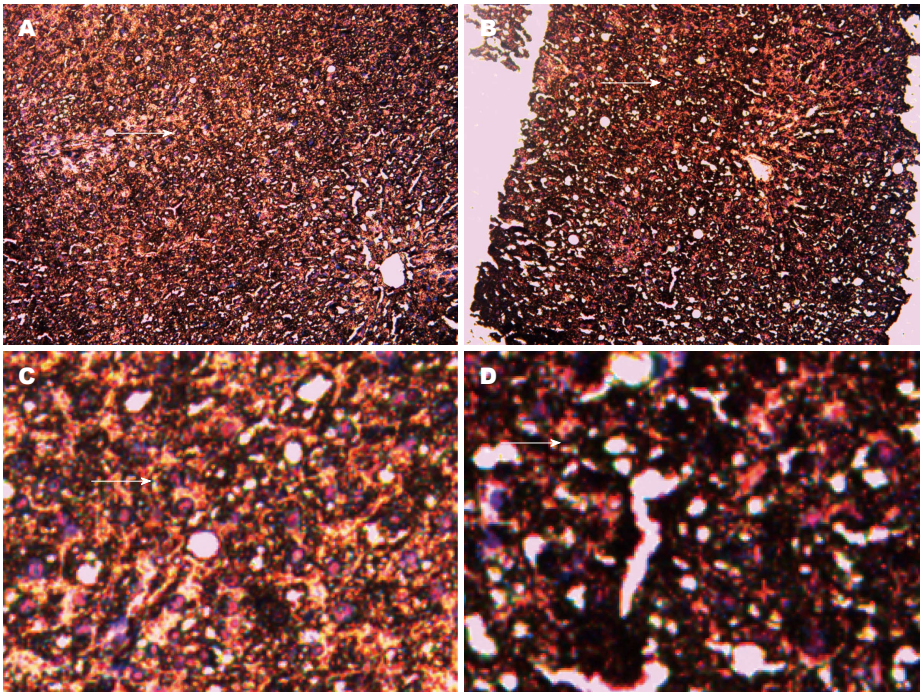


图 2　免疫组织化学所显示*Bsep*基因在实验组及对照组表达情况. A, C: 实验组; B, D: 对照组. A, B为放大100倍, C, D为放大200倍. 箭头所指即为BSEP蛋白. BSEP: 胆盐输出泵.

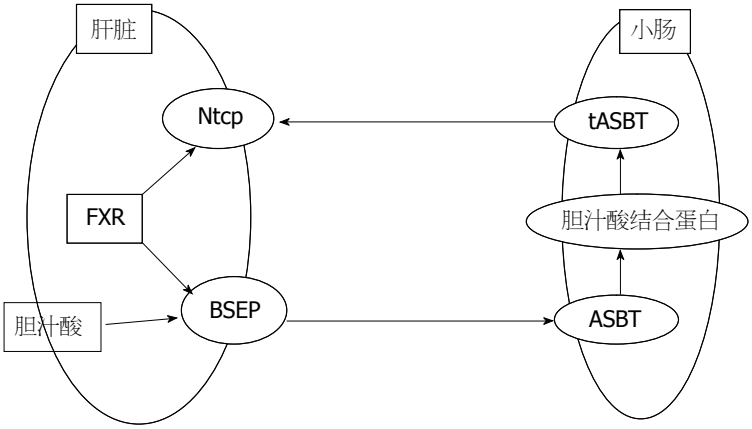


图 3　胆汁酸的肝肠循环示意图. 胆汁酸在BSEP作用下分泌进入肠道, 经过ASBT、胆汁酸结合蛋白、tASBT, 最后在Ntcp作用下重吸收进入肝脏. FXR: 法尼基衍生物X受体; BSEP: 胆盐输出泵; Ntcp: 牛磺胆酸钠转运蛋白; ASBT: 胆汁酸转运体; tASBT: 基侧膜的终末腔面钠盐依赖的胆汁酸转运体.

超家族蛋白(ATP binding cassette, ABC), 其基因位于人类第2条染色体长臂上2q24-31, 其编码的蛋白叫ABCB11蛋白, 也称BSEP, 对胆汁酸盐的排泄、浓度稳定的维持和胆汁酸盐的肠肝循环等生理功能具有重要作用. 胆汁酸的肝肠循环需要各种转运体的配合和相互调节来完成, 首先肝细胞合成的胆汁酸经BSEP主动分泌后转运至胆道, 而当胆汁酸进入肠道后, 不同胆汁酸具有不同的吸收途径, 其中游离胆汁酸(石胆酸除外)在小肠和结肠通过扩散作用被动重吸收, 结合胆汁酸在回肠首先被主动重吸收入小肠黏膜细胞, 随后在细胞内产生变化, 与胆汁酸结合蛋白(ileum bile acid binding protein, IBABP)结合, 最后实现胆汁酸从小肠黏膜细胞的肠腔面向基底侧面的转运[14,15]. 其间所需要的介质分别为小肠刷状缘钠盐依赖的胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT), 胆汁酸结合蛋白和基侧膜的终末腔面钠盐依赖的胆汁酸转运体(terminal apical sodium-dependent bile acid transporter, tASBT). 最终重吸收入门静脉[16,17]. 从图3中

我们可以看出BSEP在胆汁酸的代谢中起到了重要的作用, 一旦胆汁酸的排泄过程受到了阻断, 则可能导致人或动物实验体出现黄染, 进而出现肝功能及脂质代谢紊乱.

本实验在90 d的时间内我们通过高脂饮食对大鼠进行喂养, 成功建立高脂血症大鼠模型, 并且在试验中通过使用PCR、免疫组织化学等方法进行检测, 从而证实高脂血症时大鼠的肝脏组织中*Bsep*基因出现了明显的变化, 表达大为提高, 较对照组明显增加, 而高脂血症时血脂出现的变化情况为TC、TG、LDL-C显著升高, HDL-C逐步下降, 由此我们初步考虑胆固醇、胆汁酸的增加会伴随*Bsep*基因表达增强[18,19], 可能与增加胆固醇及胆汁酸的排泄有关. 上述也就提示我们, Bsep的发现可能会成为高脂血症治疗新的靶点, 但Bsep在肝脏组织中还有相关的基因*Ntcp*, 此基因在高脂血症时是否与Bsep发生了同步的变化, 是否调节了Bsep的作用, 尚需进一步的研究. 在目前所用降脂药物普遍存在不同种类的问题, 比如不能完全达到治疗目的、服用量大、胃肠道反应明显、患者耐受性差等缺点, 而这些缺点又阻碍了其作为临床治疗药物的广泛应用, 对*Bsep*基因表达状况及代谢调节作用的研究将可能有助于人们更好地认识胆固醇及胆汁酸代谢紊乱机制[20], 并为基础研究和临床治疗高脂血症与相关疾病提供新的药物治疗靶点, 思考并找到一种新的治疗措施.

4 参考文献

1 王君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略. 中华老年心脑血管病杂志 2015; 17: 109-110
2 郭英杰. 脑梗死与颈动脉粥样硬化超声改变相关性分析. 中国现代药物应用 2015; 9: 25-26
3 张雯娟, 邢喜平, 王虎平. 大黄对高脂血症模型大鼠血清总胆固醇、甘油三酯及高密度脂蛋白胆固醇含量的影响. 甘肃中医学院学报 2014; 31: 8-11
4 孙赫, 梁桂洪, 林勇凯, 黄宇新. 高脂血症大鼠模型几种造模方法的筛选及优化. 动物医学进展 2014; 35: 89-93
5 朱晓亮, 李玉明, 李汛, 周文策, 李斌, 石斌. COX-2在大鼠全肝/部分肝移植缺血再灌注损伤中的表达. 肝胆外科杂志 2007; 15: 382-384
6 杨威, 杨红杰, 莫瑞祥, 李西融, 廖文胜, 张慧明, 崔凌飞. Beclin1在人肝癌组织中的表达及TGF-β对肝癌细胞增殖的影响. 国际检验医学杂志 2015; 36: 108-109
7 薛亚峰, 仇松. 肝细胞肝癌组织中B细胞淋巴瘤因子9的表达及临床意义. 南通大学学报(医学版) 2015; 35: 45-47
8 Kenna JG, Stahl SH, Eakins JA, Foster AJ, Andersson LC, Bergare J, Billger M, Elebring M, Elmore CS, Thompson RA. Multiple compound-related adverse properties contribute to liver injury caused by endothelin receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 281-290 [PMID: 25467130 DOI: 10.1124/jpet.114.220491]
9 Meng Q, Chen X, Wang C, Liu Q, Sun H, Sun P, Peng J, Liu K. Alisol B 23-acetate promotes liver regeneration in mice after partial hepatectomy via activating farnesoid X receptor. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 289-298 [PMID: 25278094 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.09.009]
10 Zollner G, Thueringer A, Lackner C, Fickert P, Trauner M. Alterations of canalicular ATP-binding cassette transporter expression in drug-induced liver injury. *Digestion* 2014; 90: 81-88 [PMID: 25196354 DOI: 10.1159/000365003]
11 Wu ZT, Qi XM, Sheng JJ, Ma LL, Ni X, Ren J, Huang CG, Pan GY. Timosaponin A3 induces hepatotoxicity in rats through inducing oxidative stress and down-regulating bile acid transporters. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 1188-1198 [PMID: 25087997 DOI: 10.1038/aps.2014.65]
12 Davit-Spraul A, Oliveira C, Gonzales E, Gaignard P, Thérond P, Jacquemin E. Liver transcript analysis reveals aberrant splicing due to silent and intronic variations in the ABCB11 gene. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 225-229 [PMID: 25085279 DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.006]
13 Vilarinho S, Erson-Omay EZ, Harmanci AS, Morotti R, Carrion-Grant G, Baranoski J, Knisely AS, Ekong U, Emre S, Yasuno K, Bilguvar K, Günel M. Paediatric hepatocellular carcinoma due to somatic CTNNB1 and NFE2L2 mutations in the setting of inherited bi-allelic ABCB11 mutations. *J Hepatol* 2014; 61: 1178-1183 [PMID: 25016225 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.003]
14 Kong J, Liu BB, Wu SD, Wang Y, Jiang QQ, Guo EL. Enhancement of interaction of BSEP and HAX-1 on the canalicular membrane of hepatocytes in a mouse model of cholesterol cholelithiasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 1644-1650 [PMID: 24817961]
15 Treiber A, Äänismaa P, de Kanter R, Delahaye S, Treher M, Hess P, Sidharta P. Macitentan does not interfere with hepatic bile salt transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 130-143 [PMID: 24769543 DOI: 10.1124/jpet.114.214106]
16 Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, Deng R. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2014; 60: 1993-2007 [PMID: 24729004 DOI: 10.1002/hep.27171]
17 Ritschel T, Hermans SM, Schreurs M, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, Greupink R, Russel FG. In silico identification and in vitro validation of potential cholestatic compounds through 3D ligand-based pharmacophore modeling of BSEP inhibitors. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 873-881 [PMID: 24713091 DOI: 10.1021/tx5000393]
18 Guyot C, Hofstetter L, Stieger B. Differential effects of membrane cholesterol content on the transport activity of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) and of the bile salt export pump (ABCB11). *Mol Pharmacol* 2014; 85: 909-920 [PMID: 24711118 DOI: 10.1124/mol.114.092262]

同行评价
通过大鼠实验初步证实了*Bsep*基因与高脂血症的关系, 设计科学, 分组合理, 结论可信.

19 Saber S, Vazifehmand R, Bagherizadeh I, Kasiri M. A novel ABCB11 mutation in an Iranian girl with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Indian J Hum Genet* 2013; 19: 366-368 [PMID: 24339557 DOI: 10.4103/0971-6866.120813]

20 Garzel B, Yang H, Zhang L, Huang SM, Polli JE, Wang H. The role of bile salt export pump gene repression in drug-induced cholestatic liver toxicity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 318-322 [PMID: 24335466 DOI: 10.1124/dmd.113.054189]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的493位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1621

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1621-1626
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响

次苗苗, 王文革, 刘 兴, 张俊红

次苗苗, 河北北方学院 河北省张家口市 075000
王文革, 张俊红, 中国人民解放军空军总医院儿科 北京市 100142
刘兴, 北京市大兴区红星医院儿科 北京市 100076
次苗苗, 在读硕士, 主要从事儿童消化系统疾病的研究.
北京市自然科学基金资助项目, No. 7122180
作者贡献分布: 此课题由王文革、刘兴及次苗苗设计完成; 研究过程由次苗苗与刘兴操作完成; 数据收集与分析由次苗苗与张俊红完成; 本论文写作由次苗苗与王文革共同完成.
通讯作者: 王文革, 副主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院儿科.
1264516006@qq.com
电话: 010-68410099
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-02-14
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-08

Effect of *Atractylodes macrocephala Koidz* and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon

Miao-Miao Ci, Wen-Ge Wang, Xing Liu, Jun-Hong Zhang

Miao-Miao Ci, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China
Wen-Ge Wang, Jun-Hong Zhang, Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100142, China
Xing Liu, Department of Pediatrics, Hongxing Hospital of Daxing District, Beijing 100076, China
Supported by: Beijing Natural Science Foundation, No. 7122180
Correspondence to: Wen-Ge Wang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Air Force General Hospital of People's Liberation Army, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 1264516006@qq.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-02-14
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To observe the influence of *Atractylodes macrocephala Koidz* and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in a rat model which was given rhein suspension to induce cathartic colon.

METHODS: Seventy healthy male Wistar rats were randomly divided into seven groups: a control group, a model group, a conventional dose *Atractylodes macrocephala Koidz* group, a high-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* group, a *Rehmannia dride rhizome* group, a conventional dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* group, and a high-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* group, with ten rats in each group. Rhein suspension was administered to induce cathartic colon. After successful modelling, the control and model groups were given normal saline by gavage, and the rest groups were given corresponding drug(s), respectively. All rats were killed after 14 d. The gastric motility and intestinal transit function were examined.

RESULTS: Carbon black transit rate (%) in the model group was significantly lower compared with the blank control group (39.24 ± 4.28 *vs* 61.84 ± 3.05, $P < 0.05$), while gastric residual rate (%) increased significantly (72.74 ± 8.94 *vs* 36.30 ± 9.57, $P < 0.05$). Compared with the model group, each treatment significantly reduced the gastric residual rate (%) (57.90 ± 8.57, 45.65 ± 9.31, 41.75 ± 9.16, 45.05 ± 8.52, 38.10 ± 9.79 *vs* 72.74 ± 8.94, $P < 0.05$) and increased the carbon black transit rate (%) (49.10 ± 3.06, 56.76 ± 5.16, 52.13 ± 4.37, 53.72 ± 4.29, 60.96 ± 2.51 *vs* 39.24 ± 4.28, $P < 0.05$). The gastric residual rate (%) was lower and carbon

背景资料
慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)近年发病率逐年上升, 中医认为气虚、津亏是本病的主要病机, 生白术健脾益气, 生地滋阴润燥, 是治疗STC的代表药物, 但量效关系尚不明确, 值得深入研究.

同行评议者
甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科; 高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 侯风刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

black transit rate (%) was higher in the high-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* group, conventional dose *Atractylodes macrocephala Koidz* group, conventional dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* group, and high-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* group than in the *Rehmannia dride rhizome* group (45.65 ± 9.31, 41.75 ± 9.16, 45.05 ± 8.52, 38.10 ± 9.79 *vs* 57.90 ± 8.57, $P < 0.05$; 56.76 ± 5.16, 52.13 ± 4.37, 53.72 ± 4.29 *vs* 49.10 ± 3.06, $P < 0.05$), with the difference in carbon black transit rate (%) was most significant in the high-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* group (60.96 ± 2.51 *vs* 49.10 ± 3.06, 56.76 ± 5.16, 52.13 ± 4.37, 53.72 ± 4.29, $P < 0.05$).

CONCLUSION: *Atractylodes macrocephala Koidz* and *Rehmannia dride rhizome* can promote the gastrointestinal motility, with high-dose *Atractylodes macrocephala* having a better effect. High-dose *Atractylodes macrocephala Koidz* + *Rehmannia dride rhizome* has the most significant effect on gastrointestinal motility.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Atractylodes macrocephala Koidz*; *Rehmannia dride rhizome*; Slow transit constipation; Cathartic colon; Gastrointestinal motility

Ci MM, Wang WG, Liu X, Zhang JH. Effect of *Atractylodes macrocephala Koidz* and *Rehmannia dride rhizome* on gastrointestinal motility in rats with cathartic colon. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1621-1626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1621.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1621

摘要

目的: 以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究, 对比生白术、生地及二者的不同比例配比对应用大黄酸建立的“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响, 为临床治疗慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)提供依据.

方法: 健康清洁级♂Wistar大鼠70只, 完全随机分为空白对照组、模型组、常规剂量生白术组[生药1.75 g/(kg•d)]、大剂量生白术组[生药7 g/(kg•d)]、生地组[生药1.75 g/(kg•d)]、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组, 每组10只. 除空白对照组外均采用大黄酸灌胃法制作“泻剂结肠”大鼠模型. 造模成功后空白对照组及模型组给予生理盐水灌胃, 其余各治疗组均给予相应药物灌胃治疗. 14 d后采用营养性半固体糊灌胃法测定各组大鼠胃残留率、黑色炭末推进率.

结果: 模型组大鼠黑色炭末推进率(%)较空白对照组明显降低(39.24±4.28 *vs* 61.84±3.05, $P<0.05$), 同时胃残留率(%)明显增加(72.74±8.94 *vs* 36.30±9.57, $P<0.05$). 各治疗组与模型组比较均可降低胃残留率(%)(57.90±8.57, 45.65±9.31, 41.75±9.16, 45.05±8.52, 38.10±9.79 *vs* 72.74±8.94, $P<0.05$), 增加黑色炭末推进率(%)(49.10±3.06, 56.76±5.16, 52.13±4.37, 53.72±4.29, 60.96±2.51 *vs* 39.24±4.28, $P<0.05$). 大剂量生白术组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组较生地组胃残留率(%)降低(45.65±9.31, 41.75±9.16, 45.05±8.52, 38.10±9.79 *vs* 57.90±8.57, $P<0.05$), 黑色炭末推进率(%)增加(56.76±5.16, 52.13±4.37, 53.72±4.29 *vs* 49.10±3.06, $P<0.05$). 大剂量生白术+生地组与各组比较黑色炭末推进率(%)增加作用最明显(60.96±2.51 *vs* 49.10±3.06, 56.76±5.16, 52.13±4.37, 53.72±4.29, $P<0.05$).

结论: 单用生白术、生地均可促进STC胃肠运动, 但生白术量宜大(60 g/d), 大剂量生白术配伍生地应用效果更明显.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 生白术; 生地; 慢传输型便秘; 泻剂结肠; 胃肠动力

核心提示: 本研究发现“泻剂结肠”模型大鼠胃残留率增加, 肠道传输功能降低, 单用生白术、生地均可促进慢传输型便秘(slow transit constipation)胃肠运动, 但生白术量宜大(60 g/d), 大剂量生白术配伍生地应用效果更明显.

次苗苗, 王文革, 刘兴, 张俊红. 生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1621-1626 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1621.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1621

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)以结肠传输时间延长, 粪便干硬为特点, 明显影响患者生活质量且近年发病率逐年上升[1]. 由于目前其发病机制尚不清楚, 大多患者长期

研发前沿
近几十年间, STC病因不清, 治疗困难. 益气、滋阴是中医治疗慢性便秘的常用方法, 且疗效明显, 但益气、滋阴药中哪类作用更强, 二者的不同比例配比作用如何, 目前还鲜见于文献报道, 不同的剂量可能会产生截然不同的效果, 故有必要深入研究治疗便秘中药的有效药量.

相关报道
现代药理研究发现生白术对胃肠道有通便、止泻的双向调节功能, 大剂量生白术水煎剂能健脾行津, 促进肠胃推进运动. 生地根茎含β-谷甾醇与甘露醇, 其提取液对便秘模型小鼠有润肠通便作用.

服用刺激性泻剂以对症治疗, 但随着治疗时间延长泻剂用量愈来愈大, 效果愈来愈差, 直到最后即使使用了泻剂也不能排便, 形成所谓的“泻剂结肠”, 为STC的一种重要类型. 临床上治疗STC主要包括改变不良的生活、饮食和排便习惯, 避免长期服用刺激性泻剂和灌肠, 恢复正常的生理性排便, 配合合理的药物, 一部分患者甚至需要行外科手术切除结肠, 痛苦较大[2]. 中医在“便秘”治疗上有独特的特点, 因此探索中医中药及中西医结合的治疗方法具有重要的临床意义. 中医认为气虚、津亏是本病的主要病机, 其病位虽在大肠, 但与脏腑经络、气血津液、精神情志皆有密切关系. 生白术健脾益气, 生地滋阴润燥治疗便秘效果明显. 故以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究, 对比生白术、生地及二者的不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 健康, 清洁级, ♂Wistar大鼠70只, 3-4周龄, 体质量50-80 g, 由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供[许可证号SCXK(京)2011-0004]. 大黄酸粉(南宁泽郎医药技术有限公司, 批号: ZL20130310A); 生理盐水(湖南康源制药有限公司); 生白术、生地饮片(北京同仁堂连锁药店有限责任公司); 将生白术用蒸馏水浸泡12 h后高火煎煮20 min, 倒出煎液, 12层纱布过滤, 重复2次, 合并3次滤液, 浓缩为1.75 g/mL, 7.0 g/mL药液, 生地以同样方法制成1.75 g/mL药液. 按生白术临床治疗便秘大剂量60 g/d, 常规剂量15 g/d, 生地临床治疗便秘的用量15 g/d换算配制水提物溶液. 营养性半固体糊的制备[3,4]: 取10 g羧甲基纤维素钠, 溶于250 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉, 8 g糖, 8 g淀粉和2 g活性炭末, 搅拌均匀, 配制成300 mL约300 g的黑色半固体糊状物. 冰箱冷藏, 用时恢复至室温. 制备后营养性半固体糊密度为1 g/mL.

1.2 方法

1.2.1 “泻剂结肠”大鼠模型的制备: 参照张波等[5]的方法给予大黄酸粉悬液灌胃制备“泻剂结肠”模型, 给药量按大鼠的体质量计算得出. 大鼠在室温20 ℃-25 ℃, 相对湿度50%-70%, 分笼适应性普通干饲料饲养1 wk后, 开始造模. 造模过程分3循环: 第1循环(约35 d): 给药剂量为240 mg/(kg•d), 灌2 d停1 d, 约半数大鼠出现稀便, 维持此剂量直至80%大鼠稀便消失开始下一循环; 第2循环(约35 d): 给药剂量同上, 灌5 d停2 d, 直至80%大鼠稀便消失开始; 第3循环(约45 d): 给药剂量为320 mg/(kg•d), 灌5 d停2 d, 直至80%大鼠稀便消失, 造模完成, 约115 d. 空白对照组给予10 mL/(kg•d)生理盐水灌胃.

1.2.2 动物分组及处理: 按照完全随机化分组原则, 分为空白对照组、模型组、常规剂量生白术组[生药1.75 g/(kg•d)]、大剂量生白术组[生药7.0 g/(kg•d)]、生地组[生药1.75 g/(kg•d)]、常规剂量生白术+生地组、大剂量生白术+生地组, 每组10只. 造模成功后生白术常规剂量及高剂量组分别给予生白术水煎剂1.75、7.0 g/(kg•d)灌胃, 生地组给予生地水煎剂1.75 g/(kg•d)灌胃. 常规剂量生白术+生地组给予生白术水煎剂1.75 g/(kg•d)+生地水煎剂1.75 g/(kg•d), 大剂量生白术+生地组给予7.0 g/(kg•d)+生地水煎剂1.75 g/(kg•d)灌胃. 正常对照组及模型组给予10 mL/kg生理盐水灌胃, 2次/d, 共14 d, 每天观察大鼠的精神状态、皮毛色泽, 活动范围, 进食及饮水量及大便性状.

1.2.3 取材及胃残留率及黑色炭末推进率测定: 治疗结束1 wk后, 大鼠禁食, 不禁水24 h, 经口灌入营养性半固体糊2 mL, 40 min后以颈椎脱臼法处死, 立即剖腹, 结扎幽门与贲门和直肠末端, 取出胃, 幽门至直肠末段的全部肠管, 清洗胃表面, 测得胃总质量(W_1)后剪开胃体, 洗去胃内容物, 用滤纸吸干水分测得胃净质量(W_2), 并计算胃残留率. 无张力情况下测量肠道全长(L_1)及黑色炭末在肠道内推进的长度(L_2), 并计算黑色炭末推进长度占肠道全长的百分比, 最后计算每组的平均值. 胃残留率(%) = (W_1-W_2)/糊质量×100%. 黑色炭末推进率(%) = (L_2/L_1)×100%.

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 不同组别间采用单因素方差分析进行比较. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况 模型组与空白对照组相比出现皮毛发红、无光泽, 精神萎靡, 形体消瘦, 活动量减少, 进食少, 饮水量明显增多, 粪便量少, 外形干硬. 经治疗后明显好转, 其中大剂量生白术+生地组改善最明显.

创新盘点

通过研究生白术、生地对STC模型大鼠胃肠动力的影响, 比较益气、滋阴药中哪类作用更强, 二者的不同比例配比作用如何, 为联合生白术、生地治疗STC提供了新的理论基础.

应用要点
本实验以生白术、生地作为益气、滋阴的代表进行研究, 对比生白术、生地及二者的不同比例配比对应用大黄酸建立的“泻剂结肠”大鼠胃肠传输功能的影响, 为临床治疗提供了实验基础.

表 1 各组大鼠胃残留率 (n = 10, mean ± SD)

分组	胃残留量(g)	胃残留率(%)
空白对照组	0.73 ± 0.19	36.30 ± 9.57
模型组	1.47 ± 0.22	72.74 ± 8.94[a]
生地组	0.96 ± 0.17	57.90 ± 8.57[c]
大剂量生白术组	0.91 ± 0.19	45.65 ± 9.31[ce]
常规剂量白术组	0.84 ± 0.18	41.75 ± 9.16[ce]
常规剂量生白术+生地组	0.90 ± 0.17	45.05 ± 8.52[ce]
大剂量生白术+生地组	0.76 ± 0.20	38.10 ± 9.79[ce]

[a]P<0.05 *vs* 空白对照组; [c]P<0.05 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* 生地组.

表 2 各组大鼠黑色炭末推进率 (n = 10, mean ± SD)

分组	肠道全长 (cm)	黑色炭末推进长度 (cm)	黑色炭末推进率 (%)
空白对照组	133.07 ± 6.27	82.35 ± 6.58	61.84 ± 3.05
模型组	135.66 ± 4.33	53.23 ± 6.63	39.24 ± 4.28[a]
生地组	131.45 ± 5.46	64.54 ± 4.59	49.10 ± 3.06[cg]
大剂量生白术组	135.62 ± 5.85	76.90 ± 6.56	56.76 ± 5.16[ceg]
常规剂量白术组	132.07 ± 7.64	69.51 ± 8.00	52.13 ± 4.37[ceg]
常规剂量生白术+生地组	137.41 ± 6.11	73.86 ± 5.10	53.72 ± 4.29[ceg]
大剂量生白术+生地组	134.59 ± 6.71	81.98 ± 4.00	60.96 ± 2.51[c]

[a]P<0.05 *vs* 空白对照组; [c]P<0.05 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* 生地组; [g]P<0.05 *vs* 大剂量生白术+生地组.

2.2 各组大鼠胃残留率 模型组胃残留率明显高于空白对照组(P<0.05). 各治疗组较模型组均减少, 比较差异有统计学意义(P<0.05), 各治疗组间相比, 大剂量生白术组、大剂量生白术+生地组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组胃残留率较生地组降低(P<0.05)(表1).

2.3 各组大鼠黑色炭末推进率 模型组黑色炭末推进率较空白对照组明显降低(P<0.05). 治疗后, 治疗组黑色炭末推进率与模型组比较显著增加(P<0.05). 各治疗组间相比, 大剂量生白术组、常规剂量生白术组、常规剂量生白术+生地组黑色炭末推进率较生地组增加(P<0.05). 大剂量生白术+生地组较其他治疗组黑色炭末推进率显著增加(P<0.05)(表2).

3 讨论

STC患者习惯上多采用“泻下通便”的治疗方法, 但容易造成泻剂的滥用, 同时约50%患者对于泻剂的治疗效果不甚满意[6]. 泻剂的长期使用, 易造成泻剂依赖性, 所用剂量逐渐增大, 但治疗效果反而越来越差, 甚至加重便秘, 形成“泻剂结肠”, 可致水、电解质紊乱及酸碱平衡失调, 同时还可以造成肠道神经系统的损伤, 甚至形成“大肠黑变病”, 易诱发结直肠癌[7]. “泻剂结肠”与STC有相似的肠道病理生理改变, 最接近临床上STC形成过程[5], 故“泻剂结肠”可作为STC研究模型. 以往多应用大黄建立“泻剂结肠”模型进行研究, 但该模型制作周期长, 用量不宜控制, 且大黄成分复杂, 模型可复性较差, 因此本实验应用大黄酸建立“泻剂结肠”模型. 大黄酸为大黄的单体, 化学成分明确, 药效稳定, 造模周期稳定, 更适用于STC动物模型建立[8,9]. 本实验发现模型组黑色炭末推进率较空白对照组明显降低, 初步判定“泻剂结肠”模型建立成功.

中医认为慢性便秘是由脏腑功能失调、气血津液紊乱、大肠传导功能失常所致, 为本虚标实之证, 其病位在于大肠, 但与肺、肝、脾、肾关系密切. 临床上STC患者除便秘症状外, 多伴有厌食、嗳气、纳差、腹胀等上消化

道症状, 脾虚运化失常, 糟粕内停而致虚性便秘. 本实验发现模型组胃残留率明显高于空白对照组, 而黑色炭末推进率则明显降低, 与STC患者临床症状相一致. 《血证论•便血篇》中所说: “是以大肠之病, 有由肾经阴虚, 不能润肠者: 肾水匮乏, 肠燥失养, 大肠气机不畅, 传导失司, 应滋阴增水, 增水行舟”, 通过滋补阴液、濡润脉道或肠道, 使积粪得下、血行得畅. 临床上益气、滋阴是中医治疗慢性便秘的常用方法, 有确实的疗效, 但益气、滋阴药中哪类作用更强, 二者的不同比例配比作用如何, 目前还鲜见于文献报道, 同时“中医不传之秘在于药量”, 不同的剂量可能会产生截然不同的效果, 故有必要深入研究治疗便秘中药的有效药量.

生白术, 为菊科植物白术(*AtractyLodes macrocephala Koidz*)的根茎, 又名于术、浙术、种术、冬术, 苦、甘、温, 具有健脾燥湿助运、固表止汗之功, 是临床上最常用的补气药, 常用来治疗脾胃气虚, 运化乏力, 对泻剂依赖性便秘尤为适用. 张仲景《伤寒论》中就早有治“大便硬”, “加白术”之法, 《本草通玄》谓白术“补脾胃之药”, 运化脾阳, 使得脾胃阴阳得和, 实以治本之图. 从1978年魏龙骧[10]老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效后, 临床上多应用大剂量白术治疗慢性便秘. 同时现代药理研究发现生白术对胃肠道有通便、止泻的双向调节功能, 大剂量生白术水煎剂能健脾行津, 促进肠胃推进运动[11-14]. 一种说法是通过激活胃肠道M受体、抑制多巴胺2(dopamine 2, D_2)受体和5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT3)受体; 另一种是通过植物神经系统促进胃肠运动[15,16], 同时生白术还具有促进肠道菌群中有益菌双歧杆菌和乳酸菌的增殖, 改善肠道内菌群状况, 促进排便的作用[17]. 生地为玄参科植物地黄(*Rehmannia glutinosa Libosch*)的干燥块茎, 属养阴生津类中药, 滋肾阴, 增津液. 现代医学认为, 便秘的主要原因包括结肠内容物的通过速度减慢从而影响结肠内容物水分吸收, 使大便干结, 而生地为著名方剂增液汤的要药, 可促进应用大黄建立的“泻剂结肠”模型大鼠肠道传输功能, 同时临床上应用其治疗STC亦取得良好效果[18]. 现代研究[19]发现, 生地根茎含β-谷甾醇与甘露醇, 其提取液对便秘模型小鼠有润肠通便作用[20].

本实验通过测定大鼠胃残留率及黑色炭末推进率发现: 单味生白术、生地及不同比例配比的生白术、生地均可降低胃残留率($P<0.05$), 提高黑色炭末推进率($P<0.05$). 但生地降低胃残留率作用最弱($P<0.05$), 考虑与生地性寒、滋腻有关. 在黑色炭末推进率方面, 单用生白术则常规剂量组弱于大剂量组, 与以往报道生白术治疗慢性便秘需大剂量相一致. 单用生地可促进胃残留率和黑色炭末推进率与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 临床可单用生地来治疗STC, 而其是否与甘露醇的通便作用有关, 亦或与便秘新型治疗药物氯离子通道激活剂通过激活2型氯离子通道(chloride channel 2, CIC2), 增加肠腔液体分泌及粪便的水分含量治疗STC作用机制相似, 值得深入研究. 对生白术而言, 当配伍生地后, 则生白术健脾益气, 生地滋阴润燥, 益气滋阴. 大剂量生白术配伍生地则黑色炭末推进率与各组比较均明显增加($P<0.05$). 本实验结果表明, 治疗STC, 宜使用大剂量生白术(60 g/d)配伍生地, 纠正“泻剂结肠”胃肠运动减弱, 加速结肠运动的同时润肠通便, 更使腹胀、痞满得以解除.

名词解释

“泻剂结肠”: 为STC的一种重要类型, 大多便秘患者长期服用刺激性泻剂以对症治疗, 但随着治疗时间延长泻剂用量愈来愈大, 效果愈来愈差, 直到最后即使使用了泻剂也不能排便, 可致水、电解质紊乱及酸碱平衡失调, 同时还可以造成肠道神经系统的损伤, 甚至形成“大肠黑变病”, 易诱发结直肠癌.

4 参考文献

1 Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, Fuentealba SE, Mohammed SD, Szczesniak MM, Lubowski DZ, Preston SL, Fairclough PD, Lunniss PJ, Scott SM, Cook IJ. Pancolonic spatiotemporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e340-e349 [PMID: 20879994 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01597.x]

2 中华医学会消化病分会胃肠动力组学. 中国慢性便秘防治指南. 中华消化杂志 2013; 33: 291-297

3 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1002-1007

4 Francis J, Critchley D, Dourish CT, Cooper SJ. Comparisons between the effects of 5-HT and DL-fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50: 581-585 [PMID: 7617704 DOI: 10.1016/0091-3057(94)00344-0]

5 张波, 丁义江. 大黄酸建立“泻剂结肠”大鼠模型的研究. 时珍国医国药 2012; 23: 1815-1816

6 Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA, Hinkel U, Richter E, Schuijt C, Mandel KG. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 274-284 [PMID: 19832728 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04169.x]

7 Kakino M, Tazawa S, Maruyama H, Tsuruma K, Araki Y, Shimazawa M, Hara H. Laxative effects of

同行评价

本文观察了生白术、生地及其不同比例配比对“泻剂结肠”大鼠胃肠动力的影响, 设计合理, 论证清楚, 文笔流畅, 为联合生白术、生地治疗慢传输型便秘提供了新的基础, 有一定的临床指导意义.

agarwood on low-fiber diet-induced constipation in rats. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 68 [PMID: 21078136 DOI: 10.1186/1472-6882-10-68]

8 霍明东, 丁曙晴, 丁义江, 江滨, 张波. SCF/c-Kit信号通路在“泻剂结肠”发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 809-813

9 刘兴, 王文革, 次苗苗. 大黄酸及大黄建立大鼠“泻剂结肠”模型的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1262-1265

10 魏龙骧. 谈生白术治便秘. 新医药学杂志 1978; 11: 9

11 李宝金, 宗文汇, 杜仪, 韩玉, 宗修英. 重用生生白术治疗便秘的临床经验. 北京中医药 2009; 28: 94-95

12 甘陈菲. 王付教授运用生白术治疗便秘经验. 中医研究 2013; 26: 55-56

13 王华新, 刘文娟. 生白术在胃肠道疾病方面的药理与临床应用. 时珍国医国药 2007; 18: 2847-2848

14 张印, 曹科. 不同剂量生白术对小鼠小肠推进功能的影响. 中国医药导刊 2010; 12: 847

15 Choi KH, Jeong SI, Lee JH, Hwang BS, Kim SJ, Lee S, Choi BK, Jung KY. Pharmacological mechanism responsible for the Atractylodes japonica-induced distal colonic contraction in rats. *Phytomedicine* 2011; 18: 408-413 [PMID: 20851585 DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.010]

16 Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of an Atractylodes lancea rhizome extract and a volatile component β-eudesmol on gastrointestinal motility in mice. *J Ethnopharmacol* 2012; 141: 530-536 [PMID: 22374082 DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.031]

17 张毅超. 便秘从疏肝论治五法及临床应用. 新中医 2014; 46: 218-219

18 权沛沛, 石建华, 王红. 增液汤肠道作用机制的实验研究进展. 北方药学 2013; 10: 42

19 贾玫, 李忠, 陈信义. 生白术生地汤加味治疗美施康定所致便秘的临床观察. 国际中医中药杂志 2006; 28: 114-115

20 张红敏, 侯书杰, 陈世伟. 生地提取液润肠通便作用的实验研究. 河南预防医学杂志 2001; 12: 265-266

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1627

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1627-1631
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价

赵建平, 冯振宇, 马小娟

赵建平, 马小娟, 山西省中西医结合医院中心实验室 山西省太原市 030013
冯振宇, 山西省中西医结合医院名中医工作室 山西省太原市 030013
赵建平, 主任药师, 主要从事中药药理与新药临床研究.
作者贡献分布: 本文主要由赵建平、冯振宇及马小娟共同写作完成.
通讯作者: 赵建平, 主任药师, 030013, 山西省太原市府东街13号, 山西省中西医结合医院中心实验室. zjpzhao@yeah.net
收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome

Jian-Ping Zhao, Zhen-Yu Feng, Xiao-Juan Ma

Jian-Ping Zhao, Xiao-Juan Ma, Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China
Zhen-Yu Feng, Chinese Medicine Studio, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China
Correspondence to: Jian-Ping Zhao, Chief Pharmacist, Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, 13 Fudong Street, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China. zjpzhao@yeah.net
Received: 2015-01-26 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for the treatment of patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome.

METHODS: One hundred and nine patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome were randomly divided into either an experiment group (55 cases, given the traditional Chinese medicine) or a control group (54 cases, given triple therapy). The symptom improvement, gastroscopic improvement, and symptom score were compared for the two groups.

RESULTS: There was no significant difference in the rate of symptom improvement or gastroscopic improvement between the two groups (89.09% *vs* 77.78%, 92.73% *vs* 87.04%, $P > 0.05$). The effective rate for the experiment group was significantly higher than that for the control group (27.27% *vs* 7.41%, $P < 0.05$). The fullness or distension score, chills score and total symptom score for the experiment group were significantly lower than those for the control group (1.39 ± 0.65 *vs* 2.06 ± 0.68, 1.43 ± 0.67 *vs* 2.35 ± 0.83, 9.15 ± 1.40 *vs* 12.31 ± 1.98, $P < 0.05$). The recurrence rate at 12 mo for the experiment group was significantly lower than that for the control group (7.27% *vs* 22.22%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Flavored astragalus chienchung soup has a non-inferiority efficacy to conventional triple therapy for patients with peptic ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome, and it can improve the Chinese medicine symptom and reduce the recurrence rate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Flavored astragalus chienchung soup; Spleen deficiency-cold syndrome; Peptic ulcer

Zhao JP, Feng ZY, Ma XJ. Clinical effects of flavored astragalus chienchung soup for patients with peptic

背景资料
目前, 消化性溃疡的常规西医治疗方案主要为三联或四联疗法, 以抑酸保护胃黏膜和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为主要治疗原则. 但常规西医方案易导致患者病情反复, 且长期用药不仅耐药性增加也增加了患者的经济负担.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

研发前沿
中医从消化性溃疡的病机入手采取理气和胃止痛的方剂进行治疗能够达到标本兼治的效果, 且价格便宜, 更具临床优势.

ulcer secondary to spleen deficiency-cold syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1627-1631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1627.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1627

摘要

目的: 探讨加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床效果.

方法: 按照随机数字表法将109例脾胃虚寒证消化性溃疡患者分为实验组(中医治疗)55例和对照组(三联疗法治疗)54例, 比较两组患者疗程结束后症状疗效、胃镜疗效、治疗前后主要症状积分情况.

结果: 两组患者症状疗效总有效率比较(89.09% *vs* 77.78%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者胃镜疗效总有效率比较(92.73% *vs* 87.04%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 但实验组患者有效率显著高于对照组(27.27% *vs* 7.41%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组(1.39分±0.65分 *vs* 2.06分±0.68分、1.43分±0.67分 *vs* 2.35分±0.83分、9.15分±1.40分 *vs* 12.31分±1.98分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者随访12 mo复发率显著低于对照组(7.27% *vs* 22.22%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床疗效不低于常规三联疗法, 在改善患者中医症状和降低复发率上效果优于常规西药, 临床应用价值较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 加味黄芪建中汤; 脾胃虚寒证; 消化性溃疡

核心提示: 本研究结果显示, 两组患者症状疗效总有效率和胃镜疗效总有效率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 提示加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床疗效显著, 不低于常规三联疗法.

赵建平, 冯振宇, 马小娟. 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1627-1631 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1627.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1627

0 引言

消化性溃疡为临床常见疾病, 发病因素复杂, 主要与黏膜局部损伤和保护机制之间的失衡有关. 目前, 消化性溃疡的常规西医治疗方案主要为三联或四联疗法, 以抑酸保护胃黏膜和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为主要治疗原则[1]. 但常规西医方案易导致患者病情反复, 且长期用药不仅耐药性增加也增加了患者的经济负担. 中医从消化性溃疡的病机入手采取理气和胃止痛的方剂进行治疗能够达到标本兼治的效果, 且价格便宜, 更具临床优势. 现对山西省中西医结合医院采用加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床效果进行分析, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2013-06/2014-06山西省中西医结合医院收治的109例脾胃虚寒证消化性溃疡患者的临床资料. 所有患者均符合《内科学(第8版)》[2]中消化性溃疡相关诊断标准和《中医病症诊断疗效标准》[3]中胃脘痛脾胃虚寒证相关诊断标准, 经常规纤维内窥镜检查确诊, 溃疡直径不超过20 mm. 排除合并严重心脑血管疾病者、有全身器质性疾病者、有胃部手术史者、对本研究所用药物过敏者以及不能独立配合完成本研究者. 按照随机数字表法将109例患者分为实验组(中医治疗)55例和对照组(三联疗法治疗)54例. 实验组男31例, 女24例, 年龄为24-68岁, 平均年龄为39.02岁±8.79岁, 病程1-21 mo, 平均3.22 mo±2.77 mo; 对照组男32例, 女22例, 年龄为25-67岁, 平均年龄为39.27岁±8.81岁, 病程1-20 mo, 平均3.18 mo±2.65 mo. 两组患者在性别、年龄、病程等上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥美拉唑肠溶胶囊(哈药集团三精制药诺捷有限责任公司, 国药准字: H20064032, 10 mg×14粒); 阿莫西林胶囊[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司, 国药准字: H13023964, 500 mg×32粒]; 克拉霉素片[商品名: 甲力, 康田制药(中山)有限公司, 国药准字: H10960227, 25 mg×6片].

1.2 方法

1.2.1 治疗: 实验组患者给予加味黄芪建中汤辩证治疗, 基本方: 黄芪60 g, 大枣、党参、白芍各20 g, 枳壳、炒白术各20 g, 茯苓、桂枝、紫苏叶、法半夏、槟榔各15 g, 炙甘草、干姜各10 g. 阳虚明显、腹痛剧烈者加吴茱萸、川椒目和制附片; 吐酸、口苦者加砂仁、藿香和黄

表 1　两组患者症状疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	55	22(40.00)	7(12.73)	20(36.36)	6(10.91)	49(89.09)
对照组	54	19(35.19)	4(7.41)	19(35.19)	12(22.22)	42(77.78)

表 2　两组患者胃镜疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	55	27(49.09)	9(16.36)	15(27.27)[a]	4(7.27)	51(92.73)
对照组	54	30(55.56)	13(24.07)	4(7.41)	7(12.96)	47(87.04)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

相关报道
现代医学研究指出消化性溃疡的临床治疗应以抗*H. pylori*和抑酸治疗为主, 饮食控制和心理指导为辅.

连; 伴肠鸣排泄者加泽泻、猪苓; 阴血亏虚明显者加枸杞子; 睡眠不佳者加生龙骨、生牡蛎[4]. 1剂/d, 凉水浸泡30 min后文火煎煮30 min, 煎煮3次/d, 每次取100 mL药汁, 将3份药汁混匀后分三餐前温服, 连续治疗4 wk.

对照组患者给予常规三联疗法治疗: 奥美拉唑肠溶胶囊10 mg/次, 口服, 2次/d, 阿莫西林胶囊0.5 g/次, 口服, 2次/d, 克拉霉素片0.25 g/次, 口服, 2次/d, 连续治疗1 wk后给予奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次, 口服, 2次/d, 连续治疗3 wk, 共4 wk.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者疗程结束后症状疗效、胃镜疗效、治疗前后中医症状积分情况以及随访12 mo复发情况. 症状疗效评价标准: 痊愈: 临床症状完全消失或基本消失; 显效: 临床症状明显改善; 有效: 临床症状有所改善; 无效: 临床症状无改善或加重[5].

胃镜疗效评价标准: 痊愈: 溃疡和炎症完全消失; 显效: 溃疡消失, 炎症明显改善; 有效: 溃疡面积缩小50%以上; 无效: 溃疡面积缩小50%以下[6].

中医症状评分标准: 胃脘疼痛、泛吐酸水、痞满、大便溏、身重困倦、畏寒肢冷6个症状, 每个症状分为正常(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分), 最后计算症状总积分[7].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者症状疗效比较 两组患者症状疗效总有效率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组患者胃镜疗效比较 两组患者胃镜疗效总有效率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 但实验组患者有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗前后中医症状积分比较 两组患者治疗后各症状积分及症状总积分均显著下降, 与同组治疗前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者随访12 mo复发情况比较 实验组患者随访12 mo复发率为7.27%(4/55)显著低于对照组的22.22%(12/54), 差异具有统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

消化性溃疡发生于胃和十二指肠, 无特定发病年龄, 男女发病率也基本相似. 消化性溃疡发病因素复杂, *H. pylori*感染、长期服用非甾体类抗炎药物、胃酸和胃蛋白酶失调以及遗传等均为诱发消化性溃疡的危险因素[8]. 现代医学研究指出消化性溃疡的临床治疗应以抗*H. pylori*和抑酸治疗为主, 饮食控制和心理指导为辅[9]. 目前临床常用的治疗方案有序贯疗法、三联疗法以及四联疗法, 其中四联疗法*H. pylori*根除效果最佳, 但用药剂量大, 治疗花费也较高, 不良反应也较为明显[10]. 因此本研究采用常规三联疗法作为消化性溃疡的基础治疗方案. 临床研究表明, 常规西医治疗消化性溃疡临床疗效显著, 但疗程结束后复发率难以令人满意, 因此从中医辨证治疗入手, 研究中

同行评价
本研究选题尚可, 内容实用, 结果可靠, 有一定的可读性.

表 3 两组患者治疗前后症状积分比较 (mean ± SD)

症状	实验组(n = 55)		对照组(n = 54)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胃脘疼痛	4.15 ± 1.12	2.67 ± 0.70[a]	4.10 ± 1.11	2.71 ± 0.69[a]
泛吐酸水	4.23 ± 1.16	1.75 ± 0.61[a]	4.21 ± 1.15	2.21 ± 0.63[a]
痞满	3.83 ± 1.12	1.39 ± 0.65[ac]	3.85 ± 1.08	2.06 ± 0.68[a]
大便溏	3.91 ± 0.96	2.15 ± 0.53[a]	3.93 ± 0.97	2.02 ± 0.55[a]
身重困倦	3.83 ± 0.90	1.91 ± 0.50[a]	3.84 ± 1.01	2.01 ± 0.70[a]
畏寒肢冷	4.07 ± 1.06	1.43 ± 0.67[ac]	4.05 ± 1.02	2.35 ± 0.83[a]
总积分	24.07 ± 3.82	9.15 ± 1.40[ac]	24.02 ± 3.71	12.31 ± 1.98[a]

[a]P<0.05 *vs* 同组治疗前, [c]P<0.05 *vs* 对照组.

药对消化性溃疡的治疗效果对优化该病的治疗方案具有积极意义.

传统中医学认为消化性溃疡属“胃脘痛”“痞满”等范畴, 病因复杂, 包括情志内伤、外邪伤中、饮食不调或药物损伤等, 主要病机为脾胃虚弱、气滞血瘀、热盛毒腐引起消化性溃疡[11]. 该病应以温阳健脾、行气除癌为主要治疗原则, 用辛甘温阳之法调理中焦, 使中气强健, 阴阳气血化生有源, 可达到标本兼治的目的[12]. 本研究中所用的加味黄芪建中汤出自于《金匮要略》[13], 基本方中黄芪能够补肺健脾、驱风运毒; 党参可补血益气; 桂枝则可温经通络、助阳化气; 白芍则能养血敛阴、柔肝止痛; 干姜能温中散寒、回阳通脉; 大枣可强健脾胃、固肠止泻; 白术则具有益气健脾之功效; 枳壳能宽中除胀; 槟榔则能行气利水; 半夏可降逆止呕、消痞散结; 紫苏叶能行气宽中、解表散寒; 甘草则用于补脾益气、调和诸药. 诸药配伍共奏温中健脾、调整阴阳、温通血脉之功效, 适用于辩证治疗脾胃虚寒型消化性溃疡[14]. 现代药理学研究表明党参具有增强机体免疫力, 保护胃黏膜的作用; 桂枝有良好的镇痛效果; 干姜可增强胃黏膜防御力, 抗溃疡效果确切[15]; 槟榔可促进胃肠蠕动; 半夏具有抑制应激性溃疡的作用; 甘草则能抑制胃酸分泌, 促进溃疡愈合.

本研究结果显示, 两组患者症状疗效总有效率和胃镜疗效总有效率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 提示加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床疗效显著, 不低于常规三联疗法. 两组患者治疗后各症状积分及症状总积分均显著下降, 与同组治疗前比较, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表明两种治疗方案在改善患者临床症状上均有良好的临床效果, 但实验组患者治疗后痞满积分、畏寒肢冷积分以及症状总积分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表明加味黄芪建中汤在改善消化性溃疡患者临床症状上更具临床优势. 实验组患者随访12 mo复发率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表明加味黄芪建中汤标本兼治, 疗效更加稳定, 可有抑制溃疡复发.

总之, 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证消化性溃疡的临床疗效不低于常规三联疗法, 在改善患者中医症状和降低复发率上效果优于常规西药, 临床应用价值较高.

4 参考文献

1 刘伟志, 裴玲燕, 王汉淙, 王萌萌, 秦阿娜, 崔箭. 传统医药治疗胃溃疡研究现状. 中央民族大学学报(自然科学版) 2013; 22: 69-73
2 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-474
3 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 256-257
4 李刚, 崔桂娟. 黄芪建中汤合良附丸加减治疗脾胃虚寒型消化性溃疡100例疗效观察. 河北中医 2011; 33: 66-67
5 毕孟玉, 彭庆娟, 童昌珍. 黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡临床观察及调护. 湖北中医杂志 2013; 35: 50-51
6 Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1295-1301 [PMID: 21815866 DOI: 10.3109/00365521.2011.605468]
7 陈建芝, 于文涛, 杨牧祥, 聂金涛, 张文天. 中药治疗消化性溃疡的临床研究概况. 中国中医急症 2013; 22: 1568-1570
8 王莹, 王秀英, 王敏琴. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 3411-3412

9 孙保华, 卢世云, 陈登登, 潘秀珍. 胃、十二指肠溃疡幽门螺杆菌感染及相关病因回顾性分析204例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 628-630
10 张晗, 刘鹏年, 崔雷. 国外消化性溃疡文献研究热点的分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1150-1155
11 方广惠. 中医药治疗消化性溃疡的研究进展. 中国中医急症 2013; 22: 1575-1577
12 周盼盼, 王彦刚. 中医方证相应理论的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2975-2980
13 董少群. 黄芪建中汤合理中汤治疗脾胃虚寒型慢性胃炎30例. 中医研究 2014; 27: 35-36
14 李景巍. 消化性溃疡的中医药临床研究近况. 国医论坛 2014; 29: 67-70
15 樊拖迎, 周虎, 樊群. 加味黄芪建中汤对大鼠乙酸胃溃疡胃黏膜的保护作用. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1846-1847, 1950

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1632

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1632-1636
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效

张 秦, 许永萍, 鲍 晋

背景资料
胃癌属于一种常见的恶性肿瘤疾病, 该病在早期阶段具有起病隐匿、无特异性表现等特征, 随着病变的发展, 会发生消化系症状及全身性症状, 因此超过一半的患者在就诊时肿瘤已出现局部转移或远处转移, 一经确诊便为中晚期, 错失了手术时机.

张秦, 许永萍, 鲍晋, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤科 浙江省嘉兴市 314000
张秦, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的工作及研究.
作者贡献分布: 此课题由张秦与许永萍设计; 研究过程及数据分析由张秦、许永萍及鲍晋共同实施完成; 本论文写作由张秦完成.
通讯作者: 张秦, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤科. luxiao127@sina.com
电话: 0573-82852851
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer

Qin Zhang, Yong-Ping Xu, Jin Bao

Qin Zhang, Yong-Ping Xu, Jin Bao, Department of Oncology, Jiaxing Hospital of Zhejiang Armed Police Corps, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Qin Zhang, Attending Physician, Department of Oncology, Jiaxing Hospital of Zhejiang Armed Police Corps, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. luxiao127@sina.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and forty elderly patients with advanced gastric cancer were divided into a control group (70 cases) and an experimental group (70 cases). The experimental group was treated with S-1 combined with nedaplatin, and the control group was treated with S-1 combined with cisplatin. Short-term curative effect, quality of life and adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: The disease control rate and total effective rate in the experimental group were 82.09% and 56.71%, respectively, significantly higher than those in the control group (69.70% and 33.33%) ($P < 0.05$). The improvement rate of life quality in the experimental group (65.67%) was significantly higher than that in the control group (30.30%) ($P < 0.05$). The incidence rates of leucopenia, thrombocytopenia, anemia, renal dysfunction, and liver damage in the experimental group were similar to those in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence rates of nausea and vomiting and peripheral neurotoxicity in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: S-1 combined with nedaplatin in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer has good effects and fewer side effects that can be alleviated by symptomatic treatment. The combination protocol is well tolerated in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Advanced gastric cancer; S-1; Nedaplatin; Effect; Adverse reaction

Zhang Q, Xu YP, Bao J. Clinical efficacy of S-1 combined with nedaplatin for elderly patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1632-1636 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1632.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1632

同行评议者
潘阳林, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

摘要

目的: 探讨替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效.

方法: 将140例老年晚期胃癌病例分为对照组(70例)与实验组(70例), 对照组采用替吉奥+顺铂治疗, 实验组采用替吉奥+奈达铂治疗, 评价分析两组近期疗效、生活质量及不良反应情况.

结果: (1)实验组疾病控制率为82.09%, 治疗总有效率为56.71%, 对照组疾病控制率为69.70%, 治疗总有效率为33.33%, 组间差异均有统计学意义(P<0.05); (2)实验组生活质量改善率(65.67%)明显高于对照组(30.30%), 差异有统计学意义(P<0.05); (3)实验组白细胞下降、血小板下降、贫血及肾功能损伤、肝功能损伤发生率与对照组相当, 差异均无统计学意义(P>0.05), 而实验组恶心呕吐、外周神经毒性发生率低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论: 替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 疗效确切、可有效改善患者生活质量、不良反应可耐受, 值得推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 老年患者; 晚期胃癌; 替吉奥; 奈达铂; 疗效; 不良反应

核心提示: 本研究通过对两组晚期胃癌患者的临床疗效、生活质量及不良反应情况进行比较分析, 发现替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 在提升疗效、改善病患生活质量、减轻不良反应等方面均具有优越性, 本报道结果与同类研究的观点一致.

张秦, 许永萍, 鲍晋. 替吉奥、奈达铂联合治疗老年晚期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1632-1636
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1632.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1632

0 引言

在临床中, 晚期胃癌患者多有食欲不振、发热、贫血、黑便及恶心、上腹疼痛等症状表现, 常采用紫杉类、铂类等化疗药物治疗, 但当前尚缺乏标准的化疗方案[1]. 如何应用化疗药物来增强疗效, 降低化疗所造成的不良反应是当前临床医师迫切需要解决的热点问题[2]. 本研究选取2012-04/2014-04武警浙江总队嘉兴医院接收的老年晚期胃癌病例140例为研究对象, 进行分组对照研究, 结果显示采用替吉奥与奈达铂联合治疗的一组疗效突出, 不良反应少, 详细报道如下.

研发前沿
如何应用化疗药物来增强疗效, 降低化疗所造成的不良反应是当前临床医师迫切需要解决的热点问题.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-04/2014-04武警浙江总队嘉兴医院接收的老年晚期胃癌病例140例, 纳入标准: (1)年龄低于75岁; (2)均经病理证实, 且失去手术机会的晚期胃癌; (3)属于初治患者; (4)预计生存时间超过3 mo; (5)肝功能、肾功能及心电图、血常规检查均显示正常; (6)卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)为60分及以上; (7)经武警浙江总队嘉兴医院伦理审查委员会审核通过. 按随机数字表法将140例患者分为对照组(70例)与实验组(70例). 对照组: 男39例, 女31例; 年龄32-72岁, 平均46.42岁±3.14岁; 病理类型: 7例管状腺癌, 12例黏液腺癌, 27例未分化腺癌, 24例低分化腺癌. 实验组: 男40例, 女30例; 年龄32-71岁, 平均46.35岁±3.05岁; 病理类型: 8例管状腺癌, 9例黏液腺癌, 27例未分化腺癌, 26例低分化腺癌. 两组晚期胃癌患者在性别构成、病理类型等方面资料, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组: 替吉奥60 mg/(m^2•d), 分2次服用, 持续14 d后, 休息7 d, 1周期21 d; 25 mg/m^{2}顺铂加入0.9%氯化钠注射液500 mL内, 静脉滴注2 h, d1-d5. 实验组: 替吉奥用法同对照组, 90 mg/m^{2}奈达铂加入0.9%氯化钠注射液500 mL内, 静脉滴注2 h, d1.

1.2.2 观察指标: 观察两组的疗效、生活质量及不良反应情况.

1.2.3 评价标准: 两组均持续治疗3个周期后进行疗效评价. 根据实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)标准对本研究晚期胃癌病例的临床疗效进行评价: 病灶全部消失即为完全缓解; 病灶最长径之和缩小30%及以上即为部分缓解; 病灶无明显变化即为病情稳定; 病灶最长径之和扩大20%及以上或有1个及以上新病灶形成即为病情进展. 疾病控制率 = (病情稳定例数+部分缓解例数+完全缓解例数)/总例数×100%.

相关报道
有统计报告显示, 在恶性肿瘤疾患中, 胃癌的发病率与死亡率在世界范围内分别位居第4位与第2位, 且胃癌在国内的发病率与病死率也逐年升高, 是导致患者死亡的重要疾病之一.

表 1 两组近期疗效对比分析

分组	*n*	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	疾病控制率*n*(%)	总有效率*n*(%)
实验组	67	12	17	38	0	55(82.09)[a]	38(56.71)[a]
对照组	66	20	24	22	0	46(69.70)	22(33.33)
χ^2值	–					5.093	5.121
*P*值	–					<0.05	<0.05

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组生活质量改善情况对比分析 *n*(%)

分组	*n*	改善	稳定	降低
实验组	67	44(65.67)[a]	16(23.88)[a]	7(10.45)[a]
对照组	66	20(30.30)	24(36.36)	22(33.33)
χ^2值	–	5.315	4.023	5.101
*P*值	–	<0.05	<0.05	<0.05

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

总有效率 = (部分缓解例数+完全缓解例数)/总例数×100%[3]. 以KPS评分为基础对本研究晚期胃癌病例的生活质量进行评定, 改善标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前增加10分以上; 稳定标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前增加或降低10分, 或未变化; 降低标准: 治疗后, 患者KPS评分较治疗前下降10分以下.

统计学处理 数据统计分析应用软件包为SPSS15.0, 计数资料对比行χ^2检验, 用%表示, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组近期疗效对比 140例患者中, 有133例按预期完成3个周期的化疗, 有7例因不良反应退出观察. 其中, 实验组有效病例为67例, 对照组有效病例为66例. 比较两组晚期胃癌患者的近期疗效, 实验组疾病控制率及治疗总有效率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组生活质量改善情况对比 实验组生活质量改善率(44/67, 65.67%)明显高于对照组(20/66, 30.30%), 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应发生率对比 实验组: 31例(46.27%)血小板减少, 29例(43.28%)白细胞下降, 15例(22.39%)贫血, 10例(14.93%)肾功能损伤, 16例(23.88%)肝功能损伤, 3例(4.48%)外周神经毒性, 11例(16.42%)恶心呕吐; 对照组: 32例(48.48%)血小板减少, 33例(50.00%)白细胞下降, 16例(24.24%)贫血, 12例(18.18%)肾功能损伤, 15例(22.73%)肝功能损伤, 13例(19.70%)外周神经毒性, 45例(68.18%)恶心呕吐. 实验组白细胞下降、血小板下降、贫血及肾功能损伤、肝功能损伤发生率与对照组相当, 差异均无统计学意义(*P*>0.05), 而实验组外周神经毒性、恶心呕吐发生率低于对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

胃癌属于一种常见的恶性肿瘤疾病, 该病在早期阶段具有起病隐匿、无特异性表现等特征, 随着病变的发展, 会发生消化系症状及全身性症状, 因此超过一半的患者在就诊时肿瘤已出现局部转移或远处转移, 一经确诊便为中晚期, 错失了手术时机. 有统计报告显示, 在恶性肿瘤疾患中, 胃癌的发病率与死亡率在世界范围内分别位居第4位与第2位, 且胃癌在国内的发病率与病死率也逐年升高, 是导致患者死亡的重要疾病之一[4,5].

老年胃癌患者(年龄≥65岁)多罹患多种老年病, 免疫功能低下, 营养状况差, 难以承受传统静脉化疗带来的不良反应. 合理应用化疗药物使其发挥最大疗效, 减轻不良作用是老年胃癌治疗的热点[6].

替吉奥是一种由奥替拉西钾(OXO)、替加氟(FT)及吉美嘧啶(CDHP)所构成的口服抗癌剂, 属于第四代氟尿嘧啶衍生物, 多用于治疗食管癌、肺癌、结肠癌及胃癌等癌性疾病. FT为5-氟尿嘧啶的前体药物, 不仅生物利用度好, 且半衰期长. CDPH可对二氢嘧啶脱氢酶产生较强的抑制作用, 从而使5-氟尿嘧啶于肿瘤组织、机体血液内的有效浓度得以长时间维持, 以达到与5-氟尿嘧啶同时持续静滴的目的. OXO可对乳清酸磷酸核糖基转移酶产生抑制作用, 使5-氟尿嘧啶在胃肠道内的磷酸化反应过程被阻断, 从而避免因磷酸化产物的出现而引起胃肠道反应. 因此, 替吉奥的药物作用可于机体内长时间维持, 从而起到持续抗癌、减少胃肠道反应的效果. 樊卫飞等[7]报道老年晚期胃癌联合应用替吉奥和奥沙利铂的肿瘤控制率为74.2%, 中位无疾病进展时间为6.1 mo, 中位总生存时间为11.6 mo.

奈达铂属于新一代的铂类光谱抗肿瘤药物, 和顺铂具有相同的作用机制, 但其溶出度则是顺铂的10倍, 是卵巢癌、头颈部恶性肿瘤及食管癌、肺癌等癌性疾病的一线治疗药物, 此药进入胃肠道后, 甘醇酸酯配基断裂, 铂与水相结合, 产生可与DNA相结合的多种离子型物质, 从而起到抑制DNA复制、增强抗肿瘤活性的作用[8,9]. 不同的化疗方案可引起不同程度的不良反应[10]. 将奈达铂用于老年晚期胃癌患者的临床治疗中, 因骨髓抑制、肾毒性而引起的血小板减少、消化系反应、白细胞计数下降等不良反应均较少, 因此奈达铂治疗指数极高, 与同类报道[11]结果相符.

在本研究中, 对照组采用替吉奥+顺铂治疗, 实验组采用替吉奥+奈达铂治疗, 结果显示, 实验组的疾病控制率、治疗总有效率分别为82.09%、56.71%, 对照组的疾病控制率、治疗总有效率分别为69.70%, 33.33%, 差异均有统计学意义(P<0.05). 实验组生活质量改善率为65.67%, 对照组生活质量改善率为30.30%, 差异有统计学意义(P<0.05). 实验组恶心呕吐、外周神经毒性发生率分别为4.48%、16.42%, 对照组恶心呕吐、外周神经毒性发生率分别为19.70%、68.18%, 差异均有统计学意义(P<0.05), 不良反应均可耐受, 且均属于Ⅰ-Ⅲ度. 对照组恶心呕吐等不良反应发生率与同类报道结果基本一致[12]. 通过对两组晚期胃癌患者的临床疗效、生活质量及不良反应情况进行比较分析, 我们发现, 替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌, 在提升疗效、改善病患生活质量、减轻不良反应等方面均具有优越性, 本报道结果与同类研究[13-15]的观点一致.

总之, 采用替吉奥与奈达铂联合治疗老年晚期胃癌患者, 可取得满意疗效, 建议加强推广及应用.

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定的学术价值.

4 参考文献

1 周言新, 张莉, 马健. 替吉奥联合沙利度胺治疗老年晚期胃癌的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 2672-2674

2 MacLellan SJ, MacKay HJ, Ringash J, Jacks L, Kassam Z, Conrad T, Khalili I, Okrainec A. Laparoscopic gastrectomy for patients with advanced gastric cancer produces oncologic outcomes similar to those for open resection. *Surg Endosc* 2012; 26: 1813-1821 [PMID: 22350227 DOI: 10.1007/s00464-011-2118-y]

3 赵福友, 吴穷, 郑荣生. 老年晚期胃癌化疗患者生存质量的影响因素. 中国老年学杂志 2012; 32: 5235-5236

4 韩述岭. 术前短期肠外营养对老年中晚期胃癌患者术后营养状态及体液免疫的影响. 广东医学 2011; 32: 2726-2727

5 袁明, 何家赓, 木拉提, 秦锴, 牛少雄, 牛建华, 龚建平. 替吉奥联合顺铂治疗进展期胃癌的疗效. 中国临床药理学杂志 2014; 30: 575-576

6 Mori S, Kishimoto H, Tauchi K, Higuchi K. Histological complete response in advanced gastric cancer after 2 weeks of S-1 administration as neoadjuvant chemotherapy. *Gastric Cancer* 2006; 9: 136-139 [PMID: 16767370 DOI: 10.1007/s10120-005-0358-z]

7 樊卫飞, 王峻, 孟丽娟, 刘福银, 蒲骁麟, 杨民. 替吉奥联合奥沙利铂一线治疗老年晚期胃癌的疗效分析. 实用老年医学 2013; 27: 240-243

8 Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, Hara T, Chung HC, Satoh T, Cho JY, Hosaka H, Tsuji A, Takagane A, Inokuchi M, Tanabe K, Okuno T, Ogura M, Yoshida K, Takeuchi M, Nakajima T. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 319-328 [PMID: 24366758 DOI: 10.1007/s00432-013-1563-5]

9 郑积华, 周娟, 谢波, 徐志勇, 文英娟, 林金容, 张为民. 不同化疗方案治疗老年晚期胃癌患者的疗效和安全性比较. 实用医学杂志 2014; 30: 2086-2087

10 王翠珍, 马立敏, 郝丽霞. 口服替吉奥同期静脉输入替加氟致重度不良反应胃癌患者1例的护理. 广东医学 2014; 35: 1524

11 李旌, 朱州, 罗展雄. 卡培他滨联合康莱特治疗老年晚期胃癌近期疗效观察. 中华肿瘤防治杂志 2012; 15: 1040

12 Tsukamoto T, Toyoda T, Mizoshita T, Tatematsu M. Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis in rodent models. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 177-190 [PMID: 23111700]

13 葛辉, 姜正华, 黄谦, 朱慕云, 杨捷. 晚期肺癌患者肺

功能指标与患者生存期的相关性研究. 中国肺癌杂志 2013; 16: 359-363
14 袁东, 章永红. 章永红教授治疗晚期肺癌临床经验探讨. 世界科学技术: 中医药现代化 2013; 15: 617-619
15 Kozak KR, Moody JS. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 517-521 [PMID: 18249500]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1637

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1637-1643
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响

王立新, 俞 芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽

王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽, 唐山市工人医院消化内科 河北省唐山市 063000
王立新, 副主任护师, 主要从事消化科常见疾病护理及护理干预研究.
作者贡献分布: 王立新负责课题的设计、研究过程及论文写作; 俞芳与高建丽负责试剂的提供, 数据分析; 吴贵恺与郑荣娟负责课题的设计及研究过程.
通讯作者: 俞芳, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区祥丰里, 唐山市工人医院消化内科. gryufang67@163.com
电话: 0315-3722233
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-09
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis

Li-Xin Wang, Fang Yu, Gui-Kai Wu, Rong-Juan Zheng, Jian-Li Gao

Li-Xin Wang, Fang Yu, Gui-Kai Wu, Rong-Juan Zheng, Jian-Li Gao, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Fang Yu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangshan Worker's Hospital, Xiangfengli, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. gryufang67@163.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-09
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the effect of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis.

METHODS: One hundred and sixty cirrhotic patients who were treated at Tangshan Worker's Hospital from January 2013 to January 2014 were randomly divided into two groups (80 cases in each group): a control group and an intervention group. The control group was given conventional nursing, and the intervention group was additionally given comprehensive high-quality nursing intervention on the basis of conventional nursing. Liver function recovery, compliance, quality of life and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: Liver function at discharge and three months after discharge was significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the intervention group ($P < 0.05$). The patients in the intervention group had significantly better compliance in terms of rest and activity, reasonable diet, alcohol and tobacco control, correct medication, and regular re-examination of compliance than those in the control group ($P < 0.05$). The rate of nursing satisfaction was significantly higher in the intervention group than in the control group (97.50% *vs* 81.25%, $\chi^2 = 11.1230$, $P = 0.0009$). The scores of each dimension and total score of the quality of life scale were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), with the intervention group having more significant improvement ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive high-quality nursing intervention can promote the recovery of liver function and improve the quality of life, nursing satisfaction, and the quality of nursing in patients with liver cirrhosis.

背景资料
近年来, 随着人们工作压力不断增大、环境污染加剧、不良饮食习惯等导致肝硬化发病率呈逐年升高趋势, 且反复出现相关并发症, 经正规临床治疗, 多数患者病情均可明显缓解, 但依旧不能彻底治愈.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 彭亮, 副主任医师, 中山大学附属第三医院感染科

研发前沿
肝硬化反复发作和病情进展依旧是困扰患者医生主要问题, 如何有效控制已经成为目前研究的重点和热点问题.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Comprehensive high-quality nursing; Liver function; Quality of life; Effect

Wang LX, Yu F, Wu GK, Zheng RJ, Gao JL. Influence of comprehensive high-quality nursing intervention on liver function and quality of life in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1637-1643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1637.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1637

摘要

目的: 探析全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响, 旨在今后为患者提供更优质的护理服务提供参考和借鉴依据.

方法: 前瞻性选取唐山市工人医院消化内科2013-01/2014-01收治的160例肝硬化患者, 采用随机抽签法将其分为2组, 每组80例, 对照组给予常规护理, 干预组在此基础上给予全方位优质护理, 对比分析两组患者肝功能恢复情况、遵医行为、生存质量、护理满意度情况, 评估全方位优质护理应用效果.

结果: 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善($P<0.05$), 干预组改善情况明显优于对照组($P<0.05$); 干预组患者在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依从性均高于对照组($P<0.05$); 干预组护理满意度为97.50%明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 11.1230$, $P = 0.0009$); 护理后两组患者各维度和总评分较护理前均不同程度升高($P<0.05$), 干预组改善情况较对照组更为显著($P<0.05$).

结论: 全方位优质护理干预能促进患者肝功能功能恢复, 改善患者生存质量, 提高患者的护理满意度, 进一步提高护理质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 全方位优质护理; 肝功能; 生活质量; 效果

核心提示: 本研究数据显示, 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善($P<0.05$), 干预组改善情况明显优于对照组($P<0.05$), 且护理后, 干预组生存质量评分明显高于对照组($P<0.05$).

王立新, 俞芳, 吴贵恺, 郑荣娟, 高建丽. 全方位优质护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1637-1643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1637.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1637

0 引言

肝硬化为消化内科一种极为常见的由多种因素所致的慢性进行性弥漫性肝病, 起病隐匿, 迁延不愈, 晚期并发症多, 预后差, 严重影响患者的身心健康和生存质量[1]. 近年来, 随着人们工作压力不断增大、环境污染加剧、不良饮食习惯等导致肝硬化发病率呈逐年升高趋势, 且反复出现相关并发症, 经正规临床治疗, 多数患者病情均可明显缓解, 但依旧不能彻底治愈, 肝硬化反复发作和病情进展依旧是困扰患者医生主要问题, 如何有效控制已经成为目前研究的重点和热点问题. 近年来, 众多临床研究报道, 有效的护理干预能提高患者遵医依从性、改善患者肝功能进而提高患者的生存质量[2]. 我们为进一步探析全方位优质护理对肝硬化患者肝功能和生存质量的影响, 前瞻性选取2013-01/2014-01收治的160例确诊为肝硬化患者, 随机分为2组, 分别给予常规护理和全方位优质护理, 对比分析两组患者肝功能和生存质量改善情况, 取得了显著效果, 现将其报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2013-01/2014-01消化内科收治的160例肝硬化患者, 排除伴其他急慢性疾病、各种精神心理疾病影响生存质量者, 在明白研究目的、意义环境下自愿接受护理并参与本次研究, 采用随机抽签法将其分为2组, 对照组中男48例、女32例, 年龄45-82岁, 平均63.58岁±7.26岁, 病程1-28年, 平均10.35年±4.68年, 病因: 病毒性肝炎42例、慢性酒精性肝硬化23例、非酒精性脂肪性肝硬化12例、胆汁性肝硬化3例; 肝硬化Child-Pugh分级[3]: A级22例、B级47例、C级11例. 干预组中男45例、女35例, 年龄43-85岁, 平均64.05岁±7.28岁, 病程2-26年, 平均10.28年±4.85年, 病因: 病毒性肝炎40例、慢性酒精性肝硬化24例、

非酒精性脂肪性肝硬化11例、胆汁性肝硬化5例; 肝硬化Child-Pugh分级: A级20例、B级46例、C级14例. 两组患者在性别构成比、年龄、病程、病程、病情严重程度等方面比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组给予消化内科常规护理, 干预组在常规护理基础上给予全方位优质护理服务, 具体措施如下:

健康教育: 自患者入院后发放《肝硬化健康知识手册》, 鼓励患者多读多看, 每周举行一次肝硬化相关知识集体健康教育授课, 由本科室主任医师讲授, 主要内容包括肝硬化发病机制和原因、主要的临床表现、常见的并发症及防治措施, 定期组织病房讨论, 了解患者对肝硬化相关知识的掌握情况并给予及时纠正和指导; 邀请康复情况良好患者现身说法.

心理干预: 入院时, 护理人员热情亲切接待患者, 耐心倾听患者的倾诉, 掌握其心理状态, 建立护患良好的信任关系, 针对性指导患者学会放慢呼吸节奏, 放松心情, 保持积极乐观的心理状态, 同时鼓励患者充分宣泄负性情绪, 调整自我心理, 纠正不良心理情绪, 树立并提高战胜疾病的自信心, 增强社会和心理应激能力, 进而提高治疗信心. 指导患者家属充分调动社会及家庭的支持力量, 给予患者足够的关心和支持, 经常和患者交谈, 减轻其心理压力.

用药指导: 日常护理中加强和患者的沟通, 讲解所用药物的用途及相关不良反应, 嘱咐患者不能自行更换药物或者改变药物剂量, 避免用药不当而致病情加重, 养成长期规律用药的良好习惯. 对于使用利尿剂患者嘱尽量选择白天服用, 避免夜间服药而致尿频影响睡眠质量; 如发生心悸、乏力等不适症状, 要及时告知护理人员或医生给予及时处理.

饮食干预: 查阅近年国内外肝硬化患者饮食相关文献, 编写肝硬化患者饮食手册, 并在患者入院时发放给患者及家属; 制作并及时更换床边饮食提示牌, 主要包括饮食种类、可选择食物类型、饮食禁忌等; 在日常护理中对患者及家属进行系统化的健康教育和针对性饮食指导, 遵循易消化、高热量、高蛋白、高维生素饮食原则制定合理的膳食方案, 少食多餐, 限水、钠盐摄入, 戒烟禁酒. 另需根据患者病情变化调整饮食方案, 合并消化系出血者要细嚼慢咽, 减少每次进餐量, 增加饮食次数, 避免进食坚硬粗糙食物, 禁食油炸、辣椒、韭菜等刺激性调味品, 一旦出现消化系大出血则立即禁饮食, 出血量小时可进食少量米汤、牛奶等, 出血停止后逐渐从流质饮食过渡到普通饮食. 合并肝性脑病者禁食蛋白质, 每天供给足够热量和维生素, 待病情好转时, 每3-5 d可增加10 g蛋白质, 循序渐进逐渐增加, 病情恢复每天每公斤体质量摄入0.8-1.0 g蛋白质, 首选植物蛋白, 尽量少食肉类蛋白质. 肝硬化伴脾功能亢进者多食动物肝脏等含铁食物, 同时补充富含维生素C等食物如西红柿、橘子等[4].

睡眠干预: 入院后护理人员每日询问记录患者睡眠情况, 根据患者病情、心理状况、家庭状况及经济条件、性格特征等给予患者心理暗示和情感支持, 在病房根据患者喜好播放轻缓、优雅的音乐; 同时, 积极和家属沟通交流, 嘱咐其多安慰鼓励患者, 树立患者战胜疾病的信心, 减轻其思想顾虑, 保持良好的心理状态, 保障良好的睡眠质量.

渐进性肌肉松弛训练: 指导并鼓励患者每日进行肌肉松弛训练, 2次/d, 在安静、舒适环境中进行肌肉松弛训练, 训练前排空大小便, 静卧休息10 min, 集中意念, 让肌肉紧张, 感受肌肉紧张感觉并保持10 s后放松5-10 s, 体验放松肌肉时的感觉, 反复训练, 持续20-30 min.

排便干预: 每日询问记录患者大便通畅情况, 嘱咐患者多进食新鲜蔬菜和水果, 每晚术前顺时针按摩腹部, 促进肠道蠕动, 必要时给予导泻或者灌肠, 确保及时排尽大便, 避免氨产生诱发肝性脑病.

出院指导和回访: 建立健康档案, 建立回访登记册(包括姓名、性别、年龄、职业、文化程度、家庭情况、联系方式、病情、治疗方案及用药方法、回访时间、回访指导内容或措施), 在科室中选择高年资、知识扎实、交流能力强、责任感强的护理人员进行回访. 患者出院时由回访责任护士进行出院指导, 介绍回访的目的和意义, 巩固住院期间的健康教育内容; 同时让患者填写健康资料, 发放针对性的健康手册. 在回访过程中重点落实肝硬化相关知识、自我护理方法、健康生活饮食习惯、合理运动指导等内容; 另外, 指导患者预防肝硬化相关并发症, 避免或者消除各种危险因素, 定期复查. 出院后1 wk开始回访, 可通过

相关报道

近年来, 众多临床研究报道, 有效的护理干预能提高患者遵医依从性、改善患者肝功能进而提高患者的生存质量.

应用要点
全方位优质护理干预能改善肝硬化患者心理状态、改变其饮食习惯, 进而促进患者肝功能功能恢复, 改善患者生存质量, 同时全方位优质护理的应用还能建立良好的护患关系, 提高患者的护理满意度, 进一步提高护理质量.

表 1 两组患者入院时、出院时、回访3 mo肝功能指标变化情况分析 (n = 80, mean ± SD)

分组	ALT(IU/L)	TBIL(IU/L)	ALB(g/L)	A/G
对照组				
入院时	172.54 ± 32.88	75.62 ± 3.86	27.05 ± 5.16	0.87 ± 0.52
出院时	58.65 ± 22.56[a]	19.26 ± 5.64[a]	32.58 ± 4.46[a]	0.95 ± 0.48[a]
回访3 mo	46.28 ± 20.46[ac]	17.34 ± 4.28[ac]	35.28 ± 4.14[ac]	1.02 ± 0.46[ac]
干预组				
入院时	172.86 ± 33.28	75.54 ± 3.88	27.12 ± 5.08	0.86 ± 0.46
出院时	45.34 ± 21.85[ae]	17.58 ± 4.14[ae]	35.38 ± 4.62[ae]	1.05 ± 0.44[ae]
回访3 mo	42.18 ± 20.34[acg]	15.84 ± 4.08[acg]	37.26 ± 5.72[acg]	1.18 ± 0.42[acg]

[a]P<0.05 *vs* 入院时; [c]P<0.05 *vs* 出院时; [e]P<0.05 *vs* 对照组出院时; [g]P<0.05 *vs* 对照组回访3 mo. ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; A/G: 白蛋白/球蛋白.

表 2 两组患者依从性对比分析 (n = 80)

分组	休息和活动	合理饮食	烟酒控制	正确服药	定期复查
对照组	49	65	64	62	55
干预组	62	78	80	76	74
χ^2值	4.9715	11.1230	17.7778	10.3294	6.0157
P值	0.0258	0.0009	0.0000	0.0013	0.0142

电话、信息、QQ、微信、飞信、邮件等方式进行, 出院前1 mo, 1次/wk, 随后1次/1 mo, 根据患者遵义行为可适当增减回访次数, 必要时可进行家访.

1.2.2 观察项目: 入院时、出院时、回访3 mo监测患者肝功能, 主要监测指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、白蛋白/球蛋白(albumin/globulin, A/G). 同时观察两组患者依从性、护理满意度情况, 另外, 动态监测患者的生存质量变化情况.

1.2.3 评价标准: 采用本院消化内科自行设计的《肝硬化患者遵医行为调查表》采用封闭式和开放相结合方式逐一询问患者遵医行为“休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查”; 同时采用自制的《护理服务满意度调查表》调查患者对护理服务的满意情况, 将其分为极为满意、较满意、满意、不满意四等级, 满意度 = 极为满意率+较满意率+满意率.

采用SF-36健康调查简表(MOS item short from health survey, SF-36)从躯体健康(躯体健康、躯体角色功能、躯体疼痛、总体健康感受)和精神健康(精力、社会功能、情绪角色功能、心理健康)2个方面8个维度评价患者的生存质量[5], 根据公式法计算SF-36量表各条目的最终得分(总分之间的转换公式, 得分为0-100分), 将各条目的得分相加后算出的平均值即为各维度的得分, 最终得分 = (实际得分-该方面的可能最低得分)/该方面的可能最高得分与最低得分之差×100.

统计学处理 本次研究我们使用2007版Excel录入整理数据后导入SPSS18.0软件进行统计学分析, 计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用率表示, χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者不同时间点肝功能情况分析 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善(P<0.05), 干预组改善情况明显优于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 依从性分析 两组患者均完成调查, 回收160份有效调查问卷, 有效问卷回收率为100.00%, 干预组患者在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依从性均高于对照组, 各项比较差异均有统计学意义(P<0.05)(表2).

同行评价
本研究设计尚可, 结果可靠, 有一定的参考意义.

表 3　两组患者护理满意度分析 [n = 80, n(%)]

分组	极为满意	较满意	满意	不满意	满意度
对照组	32(40.00)	20(25.00)	13(16.25)	15(18.75)	65(81.25)
干预组	43(53.75)	21(26.25)	14(17.50)	2(2.56)	78(97.50)
χ^2值			11.1230		
P值			0.0009		

表 4　两组患者护理前后生存质量改善情况分析 (n = 80, mean ± SD, 分)

维度	对照组		干预组	
	护理前	护理后	护理前	护理后
躯体健康	72.58 ± 15.64	85.46 ± 14.85[a]	72.64 ± 15.62	90.54 ± 15.68[ac]
躯体角色功能	25.52 ± 3.56	30.25 ± 4.28[a]	25.34 ± 3.48	35.62 ± 5.66[ac]
躯体疼痛	76.54 ± 10.28	85.48 ± 12.46[a]	76.25 ± 10.36	88.64 ± 11.58[ac]
总体健康感受	48.52 ± 5.36	54.28 ± 8.54[a]	49.05 ± 5.26	60.28 ± 8.64[ac]
精力	67.38 ± 6.28	72.54 ± 6.85[a]	68.21 ± 7.06	76.54 ± 8.58[ac]
社会功能	75.74 ± 12.38	78.64 ± 13.24[a]	75.36 ± 12.48	82.54 ± 13.58[ac]
情绪角色功能	68.75 ± 15.64	72.54 ± 15.88[a]	69.24 ± 16.08	78.26 ± 15.28[ac]
心理健康	65.28 ± 10.24	70.28 ± 11.26[a]	66.23 ± 10.85	75.46 ± 12.58[ac]
生存质量总分	58.46 ± 10.38	70.26 ± 12.52[a]	59.24 ± 11.26	78.64 ± 12.38[ac]

[a]P<0.05 *vs* 同组护理前; [c]P<0.05 *vs* 对照组护理后.

2.3 护理满意度调查 两组患者均完成护理满意度调查, 干预组护理满意度为97.50%, 明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义(χ^2 = 11.1230, P = 0.0009)(表3).

2.4 生存质量分析 护理前两组患者SF-36量表各维度评分比较差异无统计学意义(P>0.05), 护理后两组患者各维度和总评分较护理前均不同程度升高(P<0.05), 干预组改善情况较对照组更为显著(P<0.05)(表4).

3 讨论

肝硬化是慢性肝病终末期, 病情严重, 预后较差, 常规治疗尚不能彻底根治, 肝移植在一定程度上可根除病变, 但是肝源少、手术风险大、费用高、多数患者无法承受, 无法在临床治疗中普及. 肝硬化病程长、治愈率低、预后差, 严重影响患者生存质量, 常规医学模式评价指标不能真实反映肝硬化对机体造成的所有影响[6]. 随着医学模式及观念的转变, 医疗行为的目的不单纯在于提高患者生存率、延长生存期, 还包括提高患者身体、心理、社会上重塑自我等生活质量. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定义[7,8]生存质量指不同文化和价值体系中个体对于他们的目标、标准以及所关心事情和有关的生存状况的体验, 包括身体机能、心理状况、独立能力、社会关系、生活环境、宗教信仰以及精神寄托.

肝硬化起病隐匿, 多数患者初期因无明显不适而未就诊, 后期常因并发症而发现此病, 已进展为中后期, 因患者缺乏对该疾病科学正规的认识, 多数患者开始不相信、否认、抗议和愤怒, 继而出现抑郁、恐惧、紧张、焦虑、食欲减退以及睡眠障碍, 负性情绪通过兴奋交感神经-肾上腺髓质系统, 减少流经肝脏的血流量, 加重干细胞缺血缺氧状态, 干细胞功能进行性下降, 从而加重病情进展[9]. 故在临床护理中要加强对患者系统的健康教育和心理护理干预, 提高患者对肝硬化相关知识的认知度, 缓解负性情绪[10,11]. 我们从患者入院时开始系统化健康教育和心理干预, 在住院期间亦定期进行健康教育和心理疏导, 出院后再次强化健康教育和心理干预, 不仅提高患者对疾病的认知度, 还能提高患者遵医行为, 干预组在休息和活动、合理饮食、烟酒控制、正确服药、定期复查方面依

从性均高于对照组, 各项比较差异均有统计学意义(P<0.05).

肝脏是人体物质代谢中心, 对糖类、脂肪、蛋白质、多种维生素等营养素的代谢发挥重要的作用, 但肝脏发生硬变后, 肝脏结构和功能改变, 各种营养素的代谢存在不同程度障碍, 极易出现营养不良和代谢紊乱, 导致各种并发症发生, 阻碍患者的康复[12,13]. 肝硬化饮食护理是一项重要护理措施, 增强患者合理饮食重要性的认知度, 让其自觉遵从合理饮食原则, 可以在很大程度降低并发症发生率、改善肝功能, 延缓病情进展. 既往众多临床研究[14-16]证实, 肝硬化患者对饮食和康复关系及饮食不当危害等相关知识认识不足, 遵医行为差, 部分患者未能遵从合理健康意识要求, 由此, 在护理过程中要强化健康教育, 让患者对肝硬化发病机制、危险因素、饮食和疾病的相关性等知识有全面了解和充分认知, 方能促使其积极参与饮食管理, 提高饮食依从性, 同时帮助和指导患者建立合理的膳食结构, 树立健康饮食观, 改变不良饮食生活习惯, 有助于改善肝功能水平, 促进疾病康复[17]. 回访式护理将健康教育从医院延伸至社会和家庭, 符合现代人文关怀护理理念[18,19], 让患者从生理、心理、社会等各方面得到全面的护理, 充分给予患者及家属心理支持和安慰, 有计划、系统化的健康教育及自我管理指导能让患者显著提高患者疾病控制能力, 有助于降低并发症发生, 进而提高生活质量[20]. 本研究数据显示, 两组患者出院时、回访3 mo肝功能指标水平较入院时明显改善(P<0.05), 干预组改善情况明显优于对照组(P<0.05), 且护理后, 干预组生存质量评分明显高于对照组(P<0.05). 另外, 院外随访缩短了医护人员和患者的距离, 赢得患者对医护人员的尊重和信任, 建立良好的社会关系[21], 提高患者的满意度, 干预组护理满意度为97.50%, 明显高于对照组的81.25%, 差异具有显著统计学意义(χ^2 = 11.1230, P = 0.0009).

总之, 全方位优质护理干预能改善肝硬化患者心理状态、改变其饮食习惯, 进而促进患者肝功能功能恢复, 改善患者生存质量, 同时全方位优质护理的应用还能建立良好的护患关系, 提高患者的护理满意度, 进一步提高护理质量.

4 参考文献

1 曾维. 小组责任制护理对肝硬化患者治疗效果的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 1079-1081
2 邓晓芳. 人文关怀对肝硬化患者心理状态及护理满意度的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 510-512
3 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 132-134
4 高迪, 苏英, 袁雅靖. 舒适性护理联合家属教育对肝硬化患者的心理情况及生活质量的影响分析. 国际护理学杂志 2014; 33: 3178-3180
5 杜惠兰, 肖迎光, 王秀兵. 纽曼系统模式在肝硬化失代偿期患者护理中的应用. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4327-4330
6 Youssef NF, Shepherd A, Evans JM, Wyke S. Translating and testing the Liver Disease Symptom Index 2.0 for administration to people with liver cirrhosis in Egypt. *Int J Nurs Pract* 2012; 18: 406-416 [PMID: 22845641 DOI: 10.1111/j.1440-172X.2012.02048.x]
7 Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, Sata M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 192-199 [PMID: 22827610]
8 李航, 李更. 肝硬化失代偿期患者肝性脑病的预见性护理. 陕西医学杂志 2014; 43: 252-253
9 陈爱民, 陈丹. 肝硬化出院患者的过渡期护理干预. 护理学杂志 2013; 28: 21-23
10 侯桂英, 王晨雪, 杨会茹, 贾运乔, 王俊珍. 层级指导肝硬化患者饮食护理与观察. 河北医药 2013; 17: 2700-2701
11 Tsai LH, Lin CM, Chiang SC, Chen CL, Lan SJ, See LC. Symptoms and distress among patients with liver cirrhosis but without hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 49-59 [PMID: 24476834]
12 钱晓玲. 综合性护理干预对肝硬化患者肝功能和生活质量的影响. 中国基层医药 2013; 20: 1273-1274
13 袁玲莉, 潘群. 肝硬化患者临床护理体会. 中国医药导刊 2012; 14: 489
14 陈占军, 周莉, 孙晓玲, 王静, 王燕, 朱彦涛, 马建红, 郭会敏. 综合护理干预对改善老年乙肝肝硬化合并2型糖尿病患者的效果评价. 中国实用护理杂志 2013; 29: 12-14
15 Wu LJ, Wu MS, Lien GS, Chen FC, Tsai JC. Fatigue and physical activity levels in patients with liver cirrhosis. *J Clin Nurs* 2012; 21: 129-138 [PMID: 22023663 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2011.03900.x]
16 Zhang MG, Wang R. Psychological status of liver cirrhosis patients might impact disease self-management learning. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 141-142 [PMID: 24402546 DOI: 10.1038/ajg.2013.369]
17 陈丽君, 汪新春. 肝硬化患者生活质量调查与护理分析. 中国基层医药 2013; 20: 628-629
18 邹静, 王岚, 张仲翡. 个性化护理干预对肝硬化患者生活质量的影响. 国际护理学杂志 2012; 31: 1568-1571
19 Modock J. Acute pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a potentially deadly but commonly forgotten complication. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 33-38; quiz 39-40 [PMID: 24476830]

20 刘怡素, 赵丽军, 李娜. 延伸护理对改善肝炎后肝硬化患者生活质量的有效性探讨. 医学临床研究 2012; 29: 1542-1544

21 梁敏, 郭楠, 张宁宁. 临床路径在肝硬化介入治疗病人健康教育中的应用. 护理研究 2014; 23: 2889-2890

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1644

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1644-1648
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响

杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇

背景资料
20%的代偿期肝病和>80%的失代偿期肝硬化患者均存在不同程度的营养不良. 营养状态被认为是失代偿期肝硬化患者严重并发症发病率和死亡率的独立预测因子. 对肝硬化患者, 评估营养状态, 纠正营养不良, 可减少严重并发症的发病率及其严重程度, 提高患者短期及长期生活质量, 改善预后. 近年来研究表明, 基于复方蜂花粉的营养支持能明显改善肝功能, 可作为肝病营养支持治疗的较好的材料. 同时相关研究报道复方阿嗪米特肠溶片可显著改善肝硬化患者腹胀症状. 然而, 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)在肝硬化患者中的研究, 国内外尚未见文献报道.

同行评议者
张一, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院感染科

杨雅阁, 郑晓永, 李鸿彬, 河南省直第三人民医院消化内科 河南省郑州市 450052
张孟徐, 郑州大学第三附属医院小儿消化内科 河南省郑州市 450052
白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇, 郑州大学人民医院消化内科 河南省郑州市 450003
杨雅阁, 主治医师, 主要从事肝病的研究.
河南省卫生厅医学科技攻关基金资助项目, No. 2011020122
作者贡献分布: 此课题由杨雅阁与张炳勇设计; 主要实验、数据分析及文章起草由杨雅阁完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由张孟徐、郑晓永、李鸿彬及白阳秋完成; 研究所用材料与试剂由杨玉秀提供; 文章修改与审阅由张炳勇完成.
通讯作者: 张炳勇, 教授, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院消化内科.
zhbingyong@sina.com.cn
电话: 0371-65580713
收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-12
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis

Ya-Ge Yang, Meng-Xu Zhang, Xiao-Yong Zheng, Hong-Bin Li, Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang, Bing-Yong Zhang

Ya-Ge Yang, Xiao-Yong Zheng, Hong-Bin Li, Department of Gastroenterology, the Third He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Meng-Xu Zhang, Department of Pediatric Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang, Bing-Yong Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Supported by: the Health Department of He'nan Province Medical Science Research Funded Projects, No. 2011020122
Correspondence to: Bing-Yong Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. zhbingyong@sina.com.cn
Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-12
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To observe the effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin (ALB) and pre-albumin (PA) levels in patients with decompensated liver cirrhosis.

METHODS: A total of 35 inpatients with decompensated liver cirrhosis were enrolled in this trial, including 20 patients treated with compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) plus routine medical treatment, and 15 patients receiving routine medical treatment only as controls. The efficacy of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) was monitored during a 12-week follow-up period.

RESULTS: After treatment with compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver), serum PA and ALB levels increased gradually. PA levels at 4 wk after treatment were 110.3 mg/L ± 14.6 mg/L *vs* 100.8 mg/L ± 7.5 mg/L ($P < 0.05$) in the treatment group and control group. ALB levels

at 8 wk after treatment and 31.9 g/L ± 2.5 g/L *vs* 29.8 g/L ± 2.1 g/L (P < 0.05) in the treatment group and control group. The efficacy continued to 12 wk after treatment.

CONCLUSION: Compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) improves the nutritional status of patients with decompensated cirrhosis, increases serum ALB and PA levels, and reduces the incidence and severity of ascites.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound azintamide enteric-coated tablet; Compound nutrients (Noveliver); Decompensated liver cirrhosis; Serum albumin; Serum pre-albumin

Yang YG, Zhang MX, Zheng XY, Li HB, Bai YQ, Yang YX, Zhang BY. Effect of compound azintamide enteric-coated tablet combined with compound nutrients (Noveliver) on serum albumin and pre-albumin levels in patients with decompensated liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1644-1648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1644.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1644

摘要

目的: 观察联合应用复方阿嗪米特肠溶片和复合营养素(Noveliver), 对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(pre-albumin, PA)水平及腹水的发生情况和严重程度的影响.

方法: 共有35例失代偿期肝硬化纳入研究, 包括20例治疗组患者接受复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗加常规药物治疗, 15例只接受常规药物治疗. 随访12 wk, 随访期限内, 收集两组患者腹水的发生情况及严重程度; 检测两组患者血清ALB及PA水平.

结果: 在治疗后12 wk, 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗组腹水改善情况显著优于对照组(P<0.05). 治疗组血清PA及ALB水平逐渐增加, 其中血清PA水平在治疗后4 wk时(110.3 mg/L±14.6 mg/L *vs* 100.8 mg/L±7.5 mg/L, P<0.05)、ALB在治疗后8 wk时(31.9 g/L±2.5 g/L *vs* 29.8 g/L±2.1 g/L, P<0.05)即显著高于对照组, 两组差异有统计学意义(P<0.05), 并持续至12 wk.

结论: 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)改善失代偿期肝硬化患者的营养状况, 提高血清ALB及PA的水平, 改善腹水的发生情况及严重程度.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 复方阿嗪米特肠溶片; 复合营养素; 失代偿期肝硬化; 血清白蛋白; 血清前白蛋白

核心提示: 我们的研究结果表明, 在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况, 并可以改善肝细胞血清白蛋白及前白蛋白的合成, 提高失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白的水平.

杨雅阁, 张孟徐, 郑晓永, 李鸿彬, 白阳秋, 杨玉秀, 张炳勇. 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1644-1648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1644.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1644

0 引言

肝硬化患者肝细胞合成功能障碍, 普遍存在低蛋白血症, 血清白蛋白(albumin, ALB)水平是肝硬化患者腹水形成、继发感染、肝功能好坏的重要指标[1-3]. 在CCl_4诱导的肝纤维化大鼠, 给予以蜂花粉为基础的复合营养素(Noveliver)进行营养治疗能提高肝纤维化大鼠血清ALB水平[4]. 同时相关研究[5]报道复方阿嗪米特肠溶片可显著改善肝硬化患者腹胀症状. 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)在肝硬化患者中应用尚未见报道, 本研究通过联合应用复方阿嗪米特肠溶片和复合营养素(Noveliver), 观察其对失代偿期肝硬化患者血清ALB及前白蛋白(pre-albumin, PA)水平的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 治疗组: 20例失代偿期肝硬化为2012-03/2014-03在郑州大学人民医院消化内科住院治疗的患者, 男13例, 女7例, 年龄24-64岁, 平均年龄47.6岁, 其中乙型肝炎肝硬化18例, 酒精性肝硬化2例. 对照组: 15例失代偿期肝硬化为2012-03/2014-03在郑州大学人民医院消化内科住院治疗的患者, 男10例, 女5例, 年龄28-66岁, 平均年龄47.7岁, 其中乙型肝炎肝硬化14

研发前沿
肝硬化患者的营养支持治疗是目前研究热点.

相关报道
近年来, 研究表明, 在CCl_4诱导的肝纤维化大鼠, 给予以蜂花粉为基础的复合营养素(Noveliver)进行营养支持治疗能提高肝硬化大鼠血清白蛋白水平, 这可能与营养干预促进肝硬化大鼠肝脏再生修复相关.

创新盘点
本研究在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 观察对失代偿期肝硬化患者血清白蛋白及前白蛋白水平的影响, 为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了新的线索和思路.

应用要点
本研究表明复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度, 并可以改善肝细胞血清白蛋白及前白蛋白的合成, 为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了一定治疗手段.

表 1　治疗组与对照组治疗前后腹水严重程度比较

分组	*n*	治疗前		治疗后12 wk	
		无/轻度	中/重度	无/轻度	中/重度
对照组	15	6	9	8	7
治疗组	20	9	11	17	3
χ^2值		0.088		4.212	
*P*值		0.767		0.040	

例, 酒精性肝硬化1例. 两组患者均确诊为肝硬化失代偿期, Child-Pugh分级为B或C级. 入选标准: 有明确的肝硬化及门静脉高压的影像学证据; 肝功异常(ALB、胆红素及凝血功能异常); 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)正常, 肝动脉造影无肝癌. 排除标准: 合并心、肺功能异常; 血液系统疾病; 获得性免疫缺陷病; 其他的恶性肿瘤的患者; 肝静脉或门静脉急性或慢性血栓形成; 近2 mo内失代偿期肝硬化患者合并严重并发症(如严重感染、难治性腹水、曲张静脉破裂出血、中重度肝性脑病). 所有患者神志清楚, 生命体征稳定, 无可能威胁生命的急性病症, 控制血清转氨酶在200 U/L以下、总胆红素在100 μmol/L以下、血小板在30×10^9/L以上. 该项目通过了郑州大学人民医院伦理委员会的审查批准, 所有患者及家属了解该治疗的目的和方法, 并签订知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组和对照组均给予常规饮食. 治疗组给予肝硬化常规治疗+复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗. 对照组给予肝硬化常规治疗.

肝硬化常规治疗方案: 抗乙型肝炎病毒、保肝、降酶、退黄等, 有腹水者给予利尿治疗.

复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗: 复方阿嗪米特肠溶片, 给药3次/d, 2粒/次, 餐后服用, 疗程为12 wk; 复合营养素(Noveliver)15 g, 早晚各口服1次, 疗程为12 wk.

1.2.2 随访与检测: 随访期限为12 wk. 随访期限内, 收集两组患者腹水的发生情况及严重程度; 于不同时间(治疗前、治疗后1、2、4、8、12 wk), 检测两组患者血清ALB及PA水平.

腹水严重程度分级: 轻度, 经彩超或CT才能发现, 体格检查未发现阳性改变; 中度, 经肉眼或者体格检查, 腹部可见中度对称性腹部膨胀, 腹部移动性浊音阳性; 重度, 腹部可见明显的腹胀, 部分患者可并发脐疝等. 有无腹水及腹水严重程度, 分为无/轻度、中/重度.

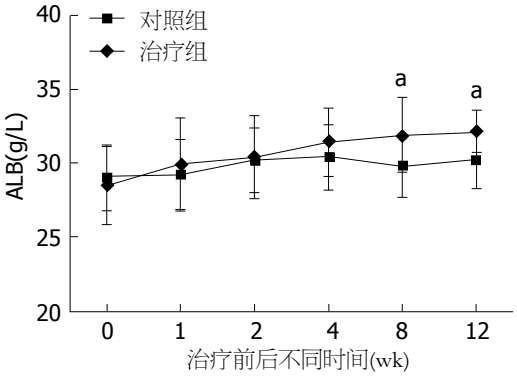


图 1　两组患者治疗前后血清ALB水平变化情况比较. ^aP<0.05 *vs* 对照组. ALB: 白蛋白.

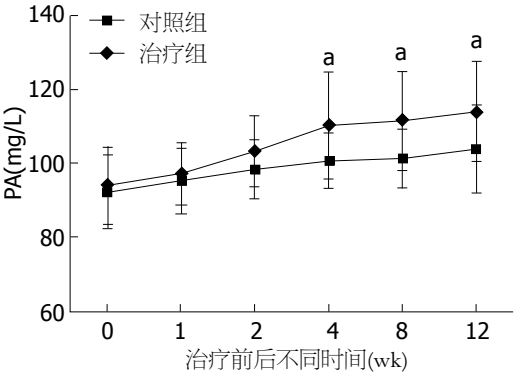


图 2　两组患者治疗前后血清PA水平变化情况比较. ^aP<0.05 *vs* 对照组. PA: 前白蛋白.

统计学处理 数据采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 组间定量资料比较采用*t*检验, 组间定性资料比较采用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗组与对照组治疗前后腹水严重程度变化情况 在治疗前, 治疗组与对照组腹水情况对比差异无统计学意义. 在治疗后, 治疗组腹水改善情况较对照组明显, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 治疗组与对照组治疗前后血清ALB及PA水平变化情况 复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗后, 治疗组血清ALB及PA水平逐渐增加, 其中PA水平在治疗后4 wk时(110.3 mg/L±14.6 mg/L *vs* 100.8 mg/L±7.5 mg/L, *P*<0.05)、ALB在治疗后8 wk时(31.9 g/L±2.5 g/L *vs* 29.8 g/L±2.1 g/L, *P*<0.05)即显著高于对照组, 两组差异有统计学意义(*P*<0.05), 并持续至12 wk(表2, 3, 图1, 2).

表 2　两组患者治疗前后血清ALB水平变化情况比较 (mean ± SD, g/L)

分组	*n*	治疗前	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
对照组	15	29.0 ± 2.2	29.2 ± 2.4	30.2 ± 2.2	30.4 ± 2.2	29.8 ± 2.1	30.2 ± 1.9
治疗组	20	28.5 ± 2.6	29.9 ± 3.1	30.4 ± 2.8	31.4 ± 2.3	31.9 ± 2.5	32.1 ± 1.4
统计值		0.688	0.740	00.167	1.379	2.644	2.570
*P*值		0.496	0.464	0.868	0.177	0.012	0.015

ALB: 白蛋白.

表 3　两组患者治疗前后血清PA水平变化情况比较 (mean ± SD, mg/L)

分组	*n*	治疗前	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
对照组	15	92.4 ± 10.0	95.4 ± 8.9	98.6 ± 7.8	100.8 ± 7.5	101.4 ± 7.80	103.8 ± 11.9
治疗组	20	93.9 ± 10.3	97.1 ± 8.3	103.3 ± 9.5	110.3 ± 14.6	111.6 ± 13.4	114.1 ± 13.5
统计值		0.446	0.598	1.534	2.304	2.644	2.344
*P*值		0.658	0.554	0.135	0.028	0.012	0.025

PA: 前白蛋白.

名词解释

复合营养素(Noveliver): 是国际上目前唯一针对慢性肝病患者的新型复合营养素和免疫调节素, 主要由超微蜂花粉、乳清蛋白、磷脂、富硒酵母等组成, 从配方上看比较适合慢性肝病患者, 可提供肝细胞代谢所需要的复合营养.

3 讨论

肝硬化患者普遍存在蛋白质-能量营养不良[6,7], 而且肝病患者的营养状况与疾病的进展相关[8]. 因此, 营养干预可以作为肝脏疾病其他治疗方法的重要补充, 在肝硬化患者的综合治疗中是至关重要的一环.

既往研究[9,10]表明基于复方蜂花粉的营养支持能明显改善肝功能, 可作为肝病营养支持治疗的较好的材料. 复合营养素(Noveliver)就是基于蜂花粉的复合营养制剂, 复合营养素(Noveliver)是由美国加州Myer Otec生物国际公司肝细胞基质研究所研制的基于蜂花粉的复方营养素. 复合营养素(Noveliver)是目前国际上唯一针对慢性肝病患者的新型复合营养和免疫调节素, 主要由超微蜂花粉、乳清蛋白、富硒酵母、磷脂等组成. 复合营养素(Noveliver)的配方比较适合肝病患者, 其成分中含有丰富的花粉蛋白, 是ALB合成必不可少的营养物质, 同时可提供肝脏营养代谢所需的复合营养.

因此, 如果通过改善肝功能、促进肝细胞再生修复而改善肝脏ALB合成, 既减少患者治疗费用, 又可提高患者生存质量, 减少严重并发症的发生率, 减少住院次数, 延长生存期.

我们的研究结果表明, 在复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)治疗后的第4周, 治疗组的血清PA较对照组显著增加, 两组间差异有统计学意义(P<0.05); 在治疗后的第8周, 治疗组血清PA及ALB水平均明显高于对照组(P<0.05), 并持续至12 wk, 这表明复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)可以促进失代偿期肝硬化患者血清ALB及PA的合成, 改善肝硬化患者营养不良状况.

腹水是失代偿期肝硬化患者的标志性体征[11]. 肝硬化失代偿期患者, 血清ALB往往很低, 随着腹水的进一步加重, 血清ALB进一步下降. 通过改善患者的血清ALB水平, 提高胶体渗透压, 从而减少腹水形成[12-16]. 本研究观察患者腹水情况, 按腹水严重程度分为无/轻度、中/重度, 在治疗前, 治疗组与对照组腹水情况对比差异无统计学意义(P>0.05). 在治疗后, 治疗组腹水改善情况较对照组明显, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗后12 wk两组患者的腹水情况都有所改善, 治疗组患者腹水改善情况较对照组明显, 说明复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)能够显著改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度.

我们的研究结果表明, 在失代偿期肝硬化患者, 在常规饮食及肝硬化常规治疗的基础上给予复方阿嗪米特肠溶片联合复合营养素(Noveliver)营养支持治疗, 不仅可以改善失代偿期肝硬化患者腹水的发生情况及严重程度, 而且可以改善肝细胞血清ALB及PA的合成, 提高失代偿期肝硬化患者血清ALB及PA的水平.

同行评价

本文具备科学性和可读性, 具有一定的创新性. 能较好地反映我国肝硬化治疗相关方面的先进水平.

我们的研究, 为失代偿期肝硬化患者的治疗提供了新的线索和思路.

4 参考文献

1 Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 117-125 [PMID: 21893127 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016]

2 Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Ohfuji S, Fukusima W, Habu D. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5759-5770 [PMID: 23155318 DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5759]

3 Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD008344 [PMID: 22592729 DOI: 10.1002/14651858.CD008344.pub2]

4 Shi H, Shi H, Kong M, Chen G, Zhao J, Ding M, Chen Y, Duan Z. [Compound nutrients promote liver rehabilitation and regeneration in rats with CCl4; -induced liver cirrhosis]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2013; 29: 1237-1241 [PMID: 24321063]

5 邹多武, 许国铭, 苏暾, 陆建平. 复方阿嗪米特治疗功能性消化不良、慢性胆囊炎、胆结石、肝硬化腹胀的疗效观察. 中华消化杂志 2005; 25: 421-424

6 Koretz RL. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 208-214 [PMID: 24468804 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000049]

7 Rivera Irigoin R, Abilés J. [Nutritional support in patients with liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 594-601 [PMID: 22657567 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.001]

8 Lerschmacher O, Koch A, Streetz K, Trautwein C, Tacke F. [Management of decompensated liver cirrhosis in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 646-656 [PMID: 24030843 DOI: 10.1007/s00063-013-0259-6]

9 Pérez-Pérez EM, Vit P, Rivas E, Sciortino R, Sosa A, Tejada D, Rodríguez-Malaver AJ. Antioxidant activity of four color fractions of bee pollen from Mérida, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2012; 62: 375-380 [PMID: 24020258]

10 Tohamy AA, Abdella EM, Ahmed RR, Ahmed YK. Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology* 2014; 66: 283-297 [PMID: 23677589 DOI: 10.1007/s10616-013-9568-0]

11 张辉, 高春, 房龙, 赵洪川, 姚树坤. 血清腹水白蛋白梯度与肝硬化食管静脉曲张程度的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2608-2612

12 Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; 27: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]

13 Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1353-1359 [PMID: 22230269]

14 Facciorusso A, Nacchiero MC, Rosania R, Laonigro G, Longo N, Panella C, Ierardi E. The use of human albumin for the treatment of ascites in patients with liver cirrhosis: item of safety, facts, controversies and perspectives. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 267-274 [PMID: 22129322 DOI: 10.2174/157488611798280906]

15 Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-818 [PMID: 22173162 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.016]

16 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1649

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1649-1652
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策

袁 玲, 田晓华, 张智新

袁玲, 田晓华, 张智新, 唐山市工人医院儿科 河北省唐山市 063000
袁玲, 主管护师, 主要从事儿科各种常见病、多发病、急危重症及疑难杂症的护理研究.
作者贡献分布: 袁玲负责研究过程的观察与监控、数据分析、整理以及书写论文; 田晓华主要负责课题设计及论文书写; 张智新负责研究过程的观察与监控以及数据分析.
通讯作者: 袁玲, 主管护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山市工人医院儿科. txh2892683@163.com
电话: 0315-3722251
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy

Ling Yuan, Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang

Ling Yuan, Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Department of Paediatrics, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Ling Yuan, Nurse-in-Charge, Department of Paediatrics, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. txh2892683@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To analyze the clinical efficacy of blood purification in the treatment of patients with acute liver failure and to explore the nursing strategy.

METHODS: Forty-one patients with acute liver failure treated at our hospital from June 2006 to May 2013 were included. The patients received conventional treatment, plasmapheresis combined with continuous venovenous hemodiafiltration, and targeted nursing. Clinical efficacy was observed.

RESULTS: Total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) and NH_3 levels after treatment were 215.6 μmol/L ± 53.2 μmol/L, 105.9 μmol/L ± 42.3 μmol/L, 593.4 U/L ± 134.5 U/L, 981.8 U/L ± 239.4 U/L, 21.8 s ± 4.9 s, 74.3 s ± 34.3 s and 92.1 μmol/L ± 53.3 μmol/L, respectively, and TBIL, DBIL, AST, ALT, PT and NH_3 levels were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, SCr and BUN levels after treatment were 2.11 mmol/L ± 0.63 mmol/L, 4.19 mmol/L ± 1.41 mmol/L, 2.31 mmol/L ± 0.81 mmol/L, 94.33 mmol/L ± 11.94 mmol/L, 168.28 μmol/L ± 39.25 μmol/L and 15.49 mmol/L ± 3.48 mmol/L, respectively, and only SCr and BUN levels were significantly improved after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Blood purification for treatment of patients with acute liver failure is effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Blood purification; Nursing; Clinical efficacy

Yuan L, Tian XH, Zhang ZX. Blood purification for treatment of patients with acute liver failure: Clinical efficacy and nursing strategy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1649-1652 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1649.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1649

背景资料
肝功能衰竭主要指因肝细胞受到损害而引起的机体代谢紊乱, 多种肝脏疾病均可导致患者出现肝功能损害, 并且出现腹水, 肝性脑病, 脑水肿及黄疸等临床表现.

同行评议者
李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院消化科

研发前沿
连续性血液净化为一种血液净化方法, 他在清除患者体内细胞因子、炎症介质等方面具有满意的效果.

摘要

目的: 研究血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策.

方法: 选取2007-06/2013-05唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者41例, 均给予常规治疗, 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗及针对性护理, 治疗后观察及评价治疗及护理效果.

结果: 治疗后患者总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)及NH_3分别为215.6 μmol/L±53.2 μmol/L、105.9 μmol/L±42.3 μmol/L、593.4 U/L±134.5 U/L、981.8 U/L±239.4 U/L、21.8 s±4.9 s、74.3 s±34.3 s及92.1 μmol/L±53.3 μmol/L; 治疗后患者TBIL、DBIL、AST、ALT、PT及NH_3有所改善, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 治疗后患者Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-、SCr及BUN水平分别为2.11 mmol/L±0.63 mmol/L、4.19 mmol/L±1.41 mmol/L、2.31 mmol/L±0.81 mmol/L、94.33 mmol/L±11.94 mmol/L、168.28 μmol/L±39.25 μmol/L及15.49 mmol/L±3.48 mmol/L; 治疗前后Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-水平无统计学差异(P>0.05), 治疗后SCr及BUN水平有显著性改善(P<0.05).

结论: 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性肝功能衰竭; 血液净化; 护理; 临床效果

核心提示: 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

相关报道
目前临床上治疗急性肝衰竭患者最有效方法为肝脏移植术, 但受限于我国国情及患者家庭, 肝脏移植术未能广泛开展, 因此需寻找其他有效方法治疗急性肝衰竭患者.

袁玲, 田晓华, 张智新. 血液净化治疗肝功能衰竭患者的临床效果及护理对策. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1649-1652
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1649.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1649

0 引言

肝功能衰竭(liver failure, LF)主要指因肝细胞受到损害而引起的机体代谢紊乱, 多种肝脏疾病均可导致患者出现肝功能损害, 并且出现腹水、肝性脑病、脑水肿及黄疸等临床表现[1,2]. LF可分为慢性肝衰竭, 亚急性肝衰竭, 慢加急性肝衰竭及急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)4类. 其中ALF为危重症疾病. ALF发病急, 病情变化快, 短期内可导致患者出现多器官功能衰竭及肝性脑病等严重后果[3,4]. 目前临床上治疗ALF患者最有效方法为肝脏移植术, 但受限于我国国情及患者家庭, 肝脏移植术未能广泛开展, 因此需寻找其他有效方法治疗ALF患者[5,6]. 本文对唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者给予血液净化为代表的体外肝脏支持系统治疗, 并在治疗过程中给予针对性的护理, 而且取得满意效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-06/2013-05唐山市工人医院收治的急性肝功能衰竭患者41例, 其中男22例, 女19例, 年龄23-69岁, 平均52.3岁±4.3岁, 其中药物性肝功能衰竭患者9例, 毒蕈中毒导致急性肝功能衰竭患者5例, 其他27例患者病因不明. 所有纳入患者均经相关检查确诊为急性肝功能衰竭, 符合Squires[7]的急性肝功能衰竭相关标准, (1)患者无慢性肝性脑病; (2)肝性脑病患者凝血酶原时间15-20 s或国际标准化比值1.5-2 s; (3)凝血酶原时间超过20 s或国际标准比值超过2 s, 则可无肝性脑病. 排除合并其他严重心、肺、肝及肾等疾病患者, 合并血液病、肿瘤患者, 病历资料不完全患者及有相关禁忌证患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者在入院后先进行常规治疗, 如纠正水、电解质平衡, 常规营养支持, 保护肝细胞, 改善肝脏微循环及预防感染, 出血等[8]. 所有患者在常规治疗基础上再进行血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗, 所有患者均选用双腔大口径抗感染导管, 采用常规局部麻醉在股静脉进行穿刺, 建立血管通路; 均采用德国产费森尤斯血液净化机进行治疗, 血浆置换量为1500-2000 mL, 速度为10-20 mL/h, 透析液流量为2000 mL/h; 在治疗时控制活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在150-220 s; 在治疗时需根据患者具体情况调节钾、钙离子浓度, 同时必要静脉补充钾钙; 在治疗时给予低分子肝素抗凝, 首剂100-500 U,

表 1　治疗前后患者肝功能比较 (n = 57)

时间	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	PT(s)	APTT(s)	NH_3(μmol/L)
治疗前	324.5 ± 56.7	184.3 ± 45.3	1435.4 ± 165.4	2576.9 ± 325.4	36.5 ± 5.4	69.4 ± 31.2	132.5 ± 65.4
治疗后	215.6 ± 53.2	105.9 ± 42.3	593.4 ± 134.5	981.8 ± 239.4	21.8 ± 4.9	74.3 ± 34.3	92.1 ± 53.3
t值	6.543	5.884	9.832	7.584	4.832	0.885	6.493
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶原时间.

表 2　治疗前后患者电解质水平及部分肾功能指标比较

时间	Na^+(mmol/L)	K^+(mmol/L)	Ca^{2+}(mmol/L)	Cl^-(mmol/L)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
治疗前	2.03 ± 0.67	4.28 ± 1.32	2.43 ± 0.89	92.35 ± 13.46	231.82 ± 43.94	21.83 ± 4.34
治疗后	2.11 ± 0.63	4.19 ± 1.41	2.31 ± 0.81	94.33 ± 11.94	168.28 ± 39.25	15.49 ± 3.48
t值	0.778	1.038	0.366	0.812	6.548	7.588
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

SCr: 血肌酐; BUN: 血尿素氮.

后给予10-100 U/h[9,10].

1.2.2 护理: 在治疗时所有患者均给予针对性护理: (1)监测患者生命体征: 在治疗时可能出现血压下降、感染、出血及低体温等情况, 因此护理人员需严密监测, 及时发现不良情况, 及时上报; (2)管道护理: 在采用血浆置换及血液透析治疗时需用到大量管道, 而且在治疗时需保证管道通畅, 且无体液泄漏及阻塞, 因此在治疗时护理人员需严密监测各管道, 查看管道是否有阻塞, 扭曲及脱落等情况, 以保证液体流动通畅[11]; (3)并发症护理: 患者在治疗时需长期卧床, 因此可能发生压疮, 坠积性肺炎等并发症, 因此护理人员需及时更换患者床单, 衣裤等, 以避免潮湿, 而且护理人员也需定期为患者翻身, 拍背以预防压疮及坠积性肺炎; (4)饮食护理: 在患者进行血液净化期间护理人员需为患者制定饮食计划, 给予患者低热量, 低脂肪及低盐等清淡食物, 而且患者食物选择应以易消化为主, 以保证患者疾病康复及成长[12]; (5)心理护理: 由于治疗方法复杂, 患者对治疗方法可能出现不配合等情况, 因此护理人员需用患者能理解的语言向其解释治疗方法和过程, 以取得患者配合.

1.2.3 效果评价: 统计及比较患者治疗前后总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT) 、血氨(NH_3)等水平.

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗基本情况 所有41例患者共进行165次治疗, 平均3-5次/例, 其中5例治愈, 27例好转, 9例死亡, 死亡率21.9%; 所有死亡患者均在治疗后2-20 d死亡, 死因均为多器官功能衰竭.

2.2 治疗前后患者肝功能比较 治疗后患者TBIL、DBIL、AST、ALT、PT及NH_3有所改善, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 治疗前后患者电解质水平及部分肾功能指标比较 治疗前后Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-水平无统计学差异(P>0.05), 治疗后SCr及BUN水平有显著性改善(P<0.05)(表2).

3 讨论

急性肝功能衰竭主要由肝细胞大量坏死所导致, 主要临床表现为出血, 黄疸迅速加深等, 而且急性肝功能衰竭也可进一步引起多器官功能衰竭, 导致患者死亡. 目前治疗急性肝功能衰竭最有效方法为肝脏移植, 但因供体有限,

创新盘点
目前临床上治疗急性肝衰竭患者最有效方法为肝脏移植术, 而本文采用血液净化的方法进行治疗, 并为临床治疗提供一定依据.

名词解释
急性肝功能衰竭主要由肝细胞大量坏死所导致, 主要临床表现为出血, 黄疸迅速加深等, 而且急性功能衰竭也可进一步引起多器官功能衰竭, 导致患者死亡.

同行评价
本研究设计合理, 方法可靠, 对急性功能衰竭的治疗具有一定参考意义.

手术费用较高等限制, 该方法还未在我国广泛开展[13]. 血液净化为目前治疗急性肝功能衰竭最广泛治疗方法, 而且临床实践表明该临床效果较满意. 血液净化治疗急性肝功能衰竭机制主要为如下几点: (1)可清除各类内毒素及细胞因子, 从而减轻其对肝细胞的损害[14,15]; (2)改善血液循环, 稳定肝脏和全身血液动力学. 传统治疗急性肝功能衰竭的血液净化方法主要为血液透析, 血浆置换及血液灌流/血浆灌流, 虽然这些方法也具有令人满意的疗效, 但也存在患者预后较差, 治疗费用过高等问题. 目前血液净化治疗方法有了明显改进, 其中连续性静脉-静脉血液滤过透析为治疗急性肝功能衰竭效果较佳方法, 而且临床实践也表明该方法联合血浆置换可有效治疗成人急性肝功能衰竭.

在本文研究中我们对收治的急性肝功能衰竭患者进行血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗, 治疗后结果发现患者TBIL、DBIL、AST、ALT、BUN、SCr等指标较治疗前有显著性改善, 这说明治疗后患者肝功能及肾功能有明显改善, 而且患者治疗后钾离子, 钠离子等水平未改变, 这说明该方法治疗可基本维持患者水电解质平衡.

总之, 血浆置换联合持续静脉血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭患者临床效果满意, 可改善患者肝肾功能, 并建议该方法在临床治疗中推广应用.

4 参考文献

1 Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, Wilmer A, Verslype C, Nevens F. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 523-537; quiz 537 [PMID: 21780899]
2 Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010; 36: 210-213 [PMID: 19847396 DOI: 10.1007/s00134-009-1702-2]
3 史迪, 于学忠. 急性肝功能衰竭的治疗进展. 中国急救医学 2013; 33: 92-94
4 宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3237-3243
5 Novelli G, Rossi M, Morabito V, Pugliese F, Ruberto F, Perrella SM, Novelli S, Spoletini G, Ferretti G, Mennini G, Berloco PB. Pediatric acute liver failure with molecular adsorbent recirculating system treatment. *Transplant Proc* 2008; 40: 1921-1924 [PMID: 18675090 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.075]
6 丁义涛, 江春平. 生物人工肝研究进展和应用前景. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2907-2915
7 Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 153-166 [PMID: 18452115 DOI: 10.1055/s-2008-1073115]
8 裴亮, 刘春峰, 许巍, 文广富, 王丽杰, 李玖军. 血浆置换联合持续血液透析滤过治疗小儿急性肝功能衰竭的临床疗效观察. 中国小儿急救医学 2014; 21: 358-361
9 许煊, 余帮, 祝彬, 任海丽, 封志纯. 血液净化(人工肝)在急性肝功能衰竭患儿中的临床应用. 中华儿科杂志 2014; 52: 433-437
10 廖文云. 连续性静–静脉血液净化辅助治疗老年急性肝功能衰竭45例临床分析. 实用医学杂志 2013; 29: 3392-3393
11 唐春霞, 蒋玉兰, 尹辉明, 唐虹. 血浆吸附联合血液透析滤过治疗急性肝功能衰竭的临床应用与护理. 医学临床研究 2012; 29: 1389-1391
12 王珊珊. 急性肝功能衰竭患儿血浆置换联合持续血液透析滤过治疗及护理. 中国医科大学学报 2014; 43: 668-669
13 崔云, 张育才. 血液净化技术在小儿急性肝功能衰竭中的应用. 中国小儿急救医学 2012; 19: 567-571
14 Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy: mechanism of clearance, fluid removal, indications and outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 181-185 [PMID: 21178623 DOI: 10.1097/MOP.0b013e328342fe67]
15 Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshiba M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4109-4112 [PMID: 21168638 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.073]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1653

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1653-1655
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

早期不同拔除导尿管方法在胆外科术后中的应用

吴春媚, 蒋小娟, 程 晓

吴春媚, 蒋小娟, 程晓, 青田县人民医院外科 浙江省青田县 323900
吴春媚, 主管护师, 主要从事外科护理的研究.
作者贡献分布: 此课题由吴春媚与蒋小娟设计; 研究过程及数据分析由蒋小娟与程晓共同实施完成; 本论文写作由吴春媚完成.
通讯作者: 吴春媚, 主管护师, 323900, 浙江省青田县江南大道288号, 青田县人民医院外科. cmeiwu@163.com
电话: 0578-6807316
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-06
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery

Chun-Mei Wu, Xiao-Juan Jiang, Xiao Cheng

Chun-Mei Wu, Xiao-Juan Jiang, Xiao Cheng, Department of Surgery, Qingtian People's Hospital, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Chun-Mei Wu, Nurse-in-Charge, Department of Surgery, Qingtian People's Hospital, 288 Jiangnan Avenue, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China. cmeiwu@163.com
Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-06
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery.

METHODS: One hundred patients who underwent biliary surgery at Qingtian County People's Hospital from January 2011 to December 2013 were randomly divided into either group A or group B. In group A, the catheter was occluded when the patient woke up; on the early morning of the first postoperative day, the balloon catheter was relaxed when the patient felt the need to urinate, and the catheter was then removed. In group B, the patient emptied the urine on the early morning of the first postoperative day, and normal saline was used to irrigate the bladder; the catheter was occluded when the patient felt the need to urinate, and 10 min later, the balloon catheter was relaxed and the catheter was removed. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: The success rate of first urination in groups A and B was 88.0% *vs* 86.0%, with no significant difference ($P > 0.05$). No painful urination, hematuria, urinary retention or other complications occurred in either group.

CONCLUSION: Both the two tested approaches are feasible and can effectively avoid complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Billiary surgery; Catheter; Time; Method

Wu CM, Jiang XJ, Cheng X. Clinical effects of different methods of early catheter removal after biliary surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1653-1655
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1653.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1653

摘要

目的: 探讨胆外科术后患者早期不同拔除导尿管的方法与临床应用效果.

方法: 选取2011-01/2013-12青田县人民医院100例胆外科手术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为A组和B组, A组患者手

背景资料
导尿管留置是胆外科手术中的一个重要操作, 适时和适当的方法拔除导尿管在降低患者术后尿路感染具有重要的作用.

同行评议者
李汛, 教授, 主任医师, 兰州大学第一医院

术后清醒之后夹闭导尿管, 术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊, 拔除导尿管; B组患者术后第1天清晨排空尿液, 应用生理盐水冲洗患者膀胱, 待伴有尿意后夹闭导尿管, 10 min后放松导尿气囊, 拔除导尿管, 观察两组的导尿管留置状况.

结果: A组 *vs* B组患者首次排尿成功率为88.0% *vs* 86.0%, 数据的比较差异无统计学意义(P>0.05). A组和B组患者术后无1例患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症, 且治疗效果较好.

结论: 临床中采取的两种方法均是在胆外科术后第1天拔除导尿管, 其操作均是可行的, 能够有效地避免并发症的发生, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆外科; 导尿管; 时间; 方法

核心提示: 胆外科术后患者无论是自然膀胱充盈后拔除导尿管, 还是待患者排空尿液, 注入生理盐水充盈膀胱拔除导尿管, 均不会增加相关并发症的发生.

吴春媚, 蒋小娟, 程晓. 早期不同拔除导尿管方法在胆外科术后中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1653-1655
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1653.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1653

0 引言

胆外科手术在临床中具有重要的应用效果, 但是其手术的时间相对比较长, 且手术的类型也比较复杂, 术后对患者进行留置导尿管是手术的常规操作, 对患者术后排尿具有重要的作用. 长期的留置导尿管会增加患者尿路感染的几率, 甚至导致患者的活动受限, 临床中应尽早的给予拔除[1,2]. 临床中为了进一步的了解导尿管拔除方法和时间, 本研究对其操作方法与拔除时间进行分析, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-12青田县人民医院100例胆外科手术患者为研究对象, 均排除手术前肾功能不全和尿路感染以及术后伴有严重并发症与生命体征不稳定对象, 将其按照随机数字表法分为A组和B组, 均50例. A组男26例, 女24例, 患者的年龄为24-77岁, 平均年龄45.6岁±7.2岁. 手术类型: 肝外胆管结石手术28例, 胆囊结石手术22例. 肝功能Child分级: A级30例, B级20例. B组男25例, 女25例, 患者的年龄为23-79岁, 平均年龄46.1岁±7.0岁. 手术类型: 肝外胆管结石手术29例, 胆囊结石手术21例. 肝功能Child分级: A级32例, B级18例. A组和B组患者的性别、年龄和手术类型以及肝功能Child分级等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究的A组患者在手术后待其清醒之后夹闭导尿管, 术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊, 随着排尿将拔除导尿管[3]; B组患者术后第1天清晨排空尿液, 应用生理盐水冲洗患者膀胱, 待伴有尿意后夹闭导尿管, 10 min后放松导尿气囊, 随着排尿拔除导尿管[4]. 两组的对象均是在手术后第1天清晨12 h内进行拔除导尿管, 观察两组术后留置导尿管的情况.

1.2.2 观察指标及评定: 观察排尿状况[5], 将其分为2个状况: (1)首次排尿成功: 患者自觉状况下伴有尿意, 且放松导尿气囊30 min后患者能够自行的排尿, 且将导尿管一次性的排出; (2)首次排尿不成功: 患者首次不能够将尿液和导尿管排出, 时间超过30 min, 且需要将导尿管气囊继续保留, 并且开放导尿管进行排尿. 并发症主要为拔除排尿管后排尿疼痛、血尿和尿潴留等.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 首次排尿成功率对比 A组患者首次排尿成功率为88.0%, B组患者首次排尿成功率为86.0%, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 并发症情况 A组和B组患者术后无1例患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症, 且治疗效果较好.

3 讨论

留置导尿管是临床手术中比较常见的操作技术, 在临床中具有重要的应用, 但是在胆外科手术后对于导尿管的拔除方法和时间尚无统

研发前沿
临床中对于胆外科手术后导尿管的留置问题一直以来是临床医师关注的重点, 如何选择有效的拔除方法和选择适当的时机对降低术后并发症, 促进患者排尿功能恢复具有重要的意义.

相关报道
临床中对于手术后导尿管拔除问题已经有相关的研究, 但是多数是在普外科, 而在胆外科手术中的研究并不多见. 本研究重点分析胆外科术后导尿管拔除的方法和适当时机.

表 1 A组和B组次排尿成功率对比对比 (n = 50)

分组	首次排尿成功	首次排尿不成功	成功率(%)
A组	44	6	88.0
B组	43	7	86.0
χ^2值			0.241
P值			>0.05

一的标准[6]. 为了进一步了解术后导尿管拔除方法和时间, 本研究对临床中术后常见导尿管拔除方法和时间进行对比分析.

临床研究显示, 拔除导尿管应该在膀胱充盈的状况下随着患者排尿动力将其排出[7]. 相关资料显示, 手术后保留导尿管患者有50.0%以上在拔除导尿管之后出现不同程度的排尿困难和疼痛等临床症状, 常常表现为排尿延迟和排尿费力, 严重的情况会导致尿潴留和血尿等并发症, 长期的尿潴留很容易导致患者膀胱过度的膨胀与永久性逼尿肌损伤等情况[8]. 经过此次的研究分析, 临床中采取的两种导尿管拔除方法和时间后患者的首次排尿成功率比较差异并无统计学意义(P>0.05), 且两组术后并无见患者发生排尿疼痛、血尿和尿潴留等并发症, 进一步说明, 临床中采取的两组方法均是可行的, 即清醒之后夹闭导尿管, 术后第1天清晨待患者有尿意后放松导尿气囊, 拔除导尿管, 以及患者术后第1天清晨排空尿液, 应用生理盐水冲洗患者膀胱, 待伴有尿意后夹闭导尿管, 10 min后放松导尿气囊, 拔除导尿管. 资料显示, 传统的拔除尿管的方法多数为人工机械拔管, 这种拔管方法很容易刺激患者的尿道, 最终导致尿道肌肉的收缩, 使得尿道关闭[9,10]. 同时, 还会导致尿管周围因为尿酸盐沉积而增加尿道黏膜的损伤, 最终引发尿道水肿和出血以及疼痛等并发症[11]. 临床中采取的这种导尿管拔除方法是随着患者排尿动力将导尿管排出, 且更加符合生理的排尿过程, 从而大大地降低人工机械排出的刺激, 避免相关并发症的发生[12]. 临床中有学者提出, 待患者膀胱自然充盈后拔除导尿管的效果优于膀胱冲洗后拔除导尿管的效果[13]. 临床中相关研究显示, 膀胱冲洗后很容易使得膀胱黏膜受到损害, 或者会增加化学的刺激性导致感染[14,15]. 经过此次的研究分析显示, 临床中无论是采取自然膀胱充盈后拔除导尿管, 还是待患者排空尿液, 注入生理盐水充盈膀胱拔除导尿管, 均不会增加相关并发症的发生. 同时, 这两种拔除方法均是在患者手术后第1天12 h内进行操作, 且效果相似.

总之, 临床中采取的两种方法均是在胆外科术后第1天12 h拔除导尿管, 其操作均是可行的, 能够有效地避免并发症的发生, 值得临床中应用.

创新盘点

此次研究阐述了胆外科术后导尿管的拔除方法和时机, 并且为降低术后排尿相关并发症具有较好的指导作用. 同时, 研究中研究方法新颖, 更好的了解导尿管的拔除方法和时间.

4 参考文献

1 蒙莉萍, 陈珍. 妇科手术病人留置尿管拔除时机的研究. 海南医学 2010; 21: 142-143
2 郭瑞青, 葛晓芳, 史文清, 赵承芳. 全身麻醉腹部手术男性患者留置尿管时机对非计划性拔管的影响. 中国药物与临床 2014; 14: 1263-1265
3 谢伟锦. 留置导尿管拔管时机探讨. 中国基层医药 2009; 16: 1892
4 陈美春. 膀胱充盈尿意强烈时拔除导尿管对术后尿潴留的影响. 中国现代药物应用 2013; 7: 165-166
5 杨健, 刘世呈, 吴淼. 全麻腹部手术围手术期置放、拔除尿管的最佳时机的初步探讨. 中国普通外科杂志 2012; 21: 1181-1182
6 Janssen C, Lo J, Jäger W, Moskalev I, Law A, Chew BH, Lange D. A high throughput, minimally invasive, ultrasound guided model for the study of catheter associated urinary tract infections and device encrustation in mice. *J Urol* 2014; 192: 1856-1863 [PMID: 24866596 DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.092]
7 熊飞. 导尿管拔管时机选择对降低尿潴留发生率的影响. 中国实用护理杂志 2012; 28: 58-59
8 李霞, 陶立翠. 留置导尿管拔管时机对腹腔镜术后患者排尿的影响. 齐齐哈尔医学院学报 2012; 33: 3290-3291
9 许鑫, 胡三莲, 周玲, 秦瑜, 陆盈颖. 腰椎骨折切开复位内固定术后镇痛期间尿管拔除时机的探讨. 解放军护理杂志 2010; 27: 331-333
10 Hosseinpour M, Noori S, Amir-Beigi M, Pourfakharan MH, Ehteram H, Hamsayeh M. Safety of latex urinary catheters for the short time drainage. *Urol Ann* 2014; 6: 198-201 [PMID: 25125890 DOI: 10.4103/0974-7796.134257]
11 杨京春, 刘名名. 尿管夹闭练习对脊柱术后患者拔除尿管的影响. 护士进修杂志 2011; 26: 1407-1409
12 Dubrovsky AS, Foster BJ, Jednak R, Mok E, McGillivray D. Visibility of the urethral meatus and risk of urinary tract infections in uncircumcised boys. *CMAJ* 2012; 184: E796-E803 [PMID: 22777988 DOI: 10.1503/cmaj.111372]
13 宁风琴, 章春芝, 张鲁娜, 尹君, 张丽莉, 张雪峰. 不同拔管方法对患者尿道损伤的研究. 河北医药 2011; 33: 795-796
14 蔡岩. 禁食病人拔除留置导尿管时机的观察. 国际护理学杂志 2009; 28: 348-349
15 张喆浩, 滕芸, 杨丽, 张燕蕾. 不同拔除尿管方式对长期留置尿管患者拔除尿管后尿潴留发生率的影响. 护理实践与研究 2012; 9: 118-119

同行评价

本研究有一定的临床借鉴意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1656

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1656-1659
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果

华 润

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的外科急腹症, 病情发展迅速, 容易引发多种并发症, 治疗不及时, 死亡率高、且易复发, 容易给患者生理、心理及家庭带来极大的负担. 为了消除或减轻患者再发病的危险因素, 降低复发率, 可减轻患者家庭的经济负担, 因此需对患者实施程序化急救护理.

华润, 海南农垦总医院东湖急诊科 海南省海口市 570102
华润, 主管护师, 主要从事急诊护理的研究.
作者贡献分布: 本文由华润独立完成.
通讯作者: 华润, 主管护师, 570102, 海南省海口市海府路10号, 海南农垦总医院东湖急诊科. huarun1214@163.com
电话: 0898-65392299
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis

Run Hua

Run Hua, Department of East Lake Emergency, Hainan Nongken General Hospital, Haikou 570102, Hainan Province, China
Correspondence to: Run Hua, Nurse-in-Charge, Department of East Lake Emergency, Hainan Nongken General Hospital, 10 Haifu Road, Haikou 570102, Hainan Province, China. huarun1214@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis.

METHODS: Fifty-eight patients with severe acute pancreatitis treated from January 2013 to December 2013 at our hospital were included in an observation group to implement programed emergency care, and 55 patients with severe acute pancreatitis treated from January 2012 to December 2012 at our hospital were included in a control group to receive routine emergency care. The length of hospital stay after intervention, satisfaction to nursing care, Karnofsky performance status (KPS) and Spitzer quality of life score were compared for the two groups.

RESULTS: In the observation group, 39 (67.2%) cases were very satisfied, 18 (31.0%) satisfied, and 1 (1.7%) not satisfied with the nursing care. The corresponding figures in the control group were 23 (41.8%), 25 (45.5%), and 7 (12.7%), respectively. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The length of hospital stay was significantly shorter in the observation group than in the control group (15.4 d ± 2.2 d *vs* 21.4 d ± 4.6 d, $P < 0.01$). KPS score was significantly higher in the observation group (76.9 ± 14.3 *vs* 61.4 ± 10.2, $P < 0.01$), and the scores of all dimensions of the quality of life scale were significantly higher in the observation group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Implementation of programed emergency nursing care in patients with severe acute pancreatitis can significantly reduce hospital stay and improve patient's satisfaction to nursing work, patient's health status, and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Programed emergency care; Severe acute pancreatitis; Quality of life

Hua R. Effects of programed emergency care in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1656-1659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1656.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1656

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

摘要

目的: 探讨程序化急救护理在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者中的应用效果.

方法: 选取2013-01/2013-12在海南农垦总医院东湖急诊科救治的SAP患者58例为观察组, 实施程序化急救护理; 选取2012-01/2012-12在海南农垦总医院救治的SAP患者55例为对照组, 实施一般急救护理. 比较两组患者干预后的住院时间、对护理工作的满意度、功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)及Spitzer生活质量总体评分.

结果: 观察组非常满意39例(67.2%)、满意18例(31.0%)、不满意1例(1.7%); 对照组非常满意23例(41.8%)、满意25例(45.5%)、不满意7例(12.7%), 差异有统计学有意义(P<0.05). 干预后观察组的住院时间(15.4 d±2.2 d)明显比对照组(21.4 d±4.6 d)短(P<0.01); 观察组的KPS评分(76.9分±14.3分)明显高于对照组的评分(61.4分±10.2分), 差异有统计学意义(P<0.01); 观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.01).

结论: 对SAP患者实施程序化急救护理, 可明显减少患者的住院时间, 提高患者对护理工作的满意度, 能明显改善患者的健康状况, 提高患者的生存质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 程序化急救护理; 重症急性胰腺炎; 生活质量

核心提示: 本研究结果显示, 通过对患者进行系列的心理及健康教育, 减少了患者的不良情绪, 提高了患者的满意度, 观察组的总满意率为98.3%, 不满意率为1.7%; 对照组的总满意率为87.3%, 不满意率为12.7%, 差异有统计学有意义(P<0.05).

华润. 程序化急救护理在重症急性胰腺炎患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1656-1659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1656.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1656

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种常见的外科急腹症, 病情发展迅速, 容易引发多种并发症[1,2], 死亡率高、且易复发, 容易给患者生理、心理及家庭带来极大的负担. 由于现代生活水平提高, 饮食中脂类食物增多, 加上工作节奏快、生活不规律、过度饮酒、暴饮暴食等因素, 重症胰腺炎发病率逐年上升[3,4]. 发病因素较复杂, 常反复发作, 严重威胁患者的健康. SAP患者表现为剧烈全身炎症反应和全身性感染引起呼吸困难, 常伴有多器官功能障碍、休克等, 病情极为凶险, 治疗不及时可引起多种并发症, 甚至死亡[5]. 程序化急救护理是对患者通过实施有目的、有流程、有实施的护理模式, 避免慌乱的护理方式, 消除或减轻患者再发病的危险因素, 降低复发率, 可减轻患者家庭的经济负担. 本研究对SAP患者实施程序化急救护理, 在临床上取得了不错的效果, 现报道如下.

研发前沿
一般的急救护理已不能满足患者对护理的需求, 而程序化急救护理是对患者通过实施有目的、有流程、有实施的护理模式, 避免慌乱的护理方式, 能有效地实施救治并满足患者的需求.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12在海南农垦总医院东湖急诊科救治的SAP患者58例为观察组, 实施程序化急救护理; 选取2012-01/2012-12在本院救治的SAP患者55例为对照组, 实施一般急救护理. SAP的诊断符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的诊断标准[6], 病情程度的评价采用Binder合并症积分和急性生理和慢性健康评分(APACHEⅡ评分). 其中, 观察组男36例, 女22例, 平均年龄为38.6岁±5.7岁, Binder合并症积分在7.93分±2.51分, APACHEⅡ评分为11.32分±3.27分, 胆源性21例、酗酒性15例、暴饮暴食10例、高脂血症6例、药物引发3例、不明原因3例; 对照组男33例, 女22例, 平均年龄为40.1岁±5.8岁, Binder合并症积分在7.95分±2.66分, APACHEⅡ评分为11.45分±3.23分, 胆源性22例、酗酒性11例、暴饮暴食9例、高脂血症7例、药物引发3例、不明原因3例. 两组患者在性别、年龄、病因、病情程度等方面差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 一般护理: 在治疗前要求禁食、禁水, 辅助有效呼吸, 有效保护胃肠黏膜, 持续胃肠减压, 液体复苏, 及时的营养支持, 感染预防, 使用抑肽酶抑制胰蛋白酶的活性及使用抑制胰腺外分泌的药物等.

1.2.2 程序化护理: (1)对诊断明确的患者采取急救措施: 立即禁水、禁食, 绝对卧床休息, 采

相关报道
临床中对SAP患者大多实行一般急救护理, 缺少相关的程序及救治路径, 易浪费时间.

创新盘点
本文探讨了程序化急救护理在SAP患者中的应用效果，通过分析患者住院时间、满意度、功能状态及生活质量情况等指标进行了解实施的必要性.

用肠梗阻导管进行胃肠减压, 促进组织修复及体力恢复. 对休克患者保持呼吸道通畅, 必要时吸氧. 持续进行心电监测、血氧饱和度监测, 严密监测患者的体温、心率、呼吸、血压、血糖、血清电解质、血清淀粉酶、动脉血气, 严密观察患者神志、皮肤黏膜及病情变化, 当出现血压下降、尿量减少、冷汗、皮肤苍白等休克体征时, 立即报告医生并积极配合抢救, 观察呕吐物的颜色, 记录引流量, 密切关注有无多器官功能衰竭的症状. 迅速建立静脉通道, 保证药物运用; 根据患者脱水程度及心肺功能及时纠正电解质及酸碱平衡. 对腹痛剧烈的患者可肌注止疼药. 对出现出血坏死型胰腺炎, 立即进行肠腔灌洗, 进行抗感染治疗; (2)心理护理: SAP病死率高, 因此患者容易出现抑郁、焦虑、恐惧等负性情绪, 在进行护理干预的同时要多了解患者的心理情况, 有针对性地进行心理护理, 让患者树立战胜疾病的信心; (3)健康教育: 在治疗的早期一定要保证禁食、禁水、禁运动, 向患者说明此种要求的目的和意义, 可直接影响患者的生命; 根据病情给予肠外营养, 48-72 h后可给予肠内营养, 但要掌握肠内营养液的输注温度、速度及浓度. 了解胰腺炎复发的特征, 消除诱发因素, 合理饮食, 避免产气多及高脂肪高蛋白饮食, 保持轻松、稳定的心理情绪, 避免激动, 加强锻炼, 定期复诊. 出现腹胀、腹痛等情况时及时就诊; (4)院外随访: 患者出院后每月进行1次电话随访, 前3 mo每月进行1次家庭访视, 了解患者的恢复及锻炼情况, 解决患者在康复过程中遇到的问题. 随访6 mo.

1.2.3 *疗效评价*: (1)比较两组患者干预后的住院时间; (2)比较两组患者对护理工作的满意度, 包括非常满意、满意、不满意; (3)功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)[7]总分值为0-100分, 分值越低患者的情况越差, 0分为死亡, 100分为健康; (4)Spitzer生活质量总体评分[8]包括5个维度, 即日常生活、支持、健康、活动、精神, 每项有3种选择, 分别对应0、1、2分, 分值越高, 生存质量越好. 该量表总体Cronbach's α系数为0.813, 各维度的Cronbach's α系数在0.735-0.854之间.

统计学处理 用SPSS18.0统计软件对数据进行处理. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验; 计数资料的比较采用χ^2检验. 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
通过本研究的分析，为程序化急救护理在SAP患者中的应用提供参考价值，并为护理人员明确了相应的救治流程及护理模式.

表 1 两组患者对护理工作满意度比较 *n*(%)

分组	*n*	非常满意	满意	不满意
观察组	58	39(67.2)	18(31.0)	1(1.7)
对照组	55	23(41.8)	25(45.5)	7(12.7)
χ^2值			7.996	
*P*值			0.005	

2 结果

2.1 两组患者对护理工作的满意度比较 观察组非常满意39例(67.2%)、满意18例(31.0%)、不满意1例(1.7%); 对照组非常满意23例(41.8%)、满意25例(45.5%)、不满意7例(12.7%), 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者住院时间及评分比较 干预后观察组的住院时间(15.4 d±2.2 d)明显比对照组(21.4 d±4.6 d)短(*P*<0.01); 观察组的KPS评分(76.9分±14.3分)明显高于对照组的评分(61.4分±10.2分), 差异有统计学意义(*P*<0.01); 观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.01)(表2).

3 讨论

急性胰腺炎的病例中SAP的比例一般在10%-20%, 该种患者的病情发展快, 无明显的预示征兆, 但是一旦发病可以将其发病的过程分为急性发病期、全身感染期和残余感染期3个过程[9-11]. 在急性发病期由于各种不同的因素可能会引起胰腺外分泌明显的增加, 从而影响到胰腺本身和胰腺周围相关组织的消化的正常工作, 进一步导致继发感染和坏死等不良后果, 具体的症状是可以增加引起胃肠炎、腹膜炎的几率, 最终导致胃肠动力学的明显障碍[12,13]. 本病病情重, 死亡率较高, 加上长时间的住院及高费用, 给患者的心理及生存质量都带来了较大影响. 程序化的急救流程可对危重患者进行有效的救护干预, 减少从发病到处理的时间延误, 提高救治的成功率, 提高患者的满意度.

本研究结果显示, 通过对患者进行系列的心理及健康教育, 减少了患者的不良情绪, 提高了患者的满意度, 观察组的总满意率为98.3%, 不满意率为1.7%; 对照组的总满意率为87.3%, 不满意率为12.7%, 差异有统计学有意

表 2　两组患者住院时间、Karnofsky体能状态、Spitzer评分比较

分组	住院时间(d)	Karnofsky体能状态评分(分)	Spitzer评分(分)				
			日常生活	支持	健康	活动	精神
观察组	15.4 ± 2.2	76.9 ± 14.3	1.65 ± 0.24	1.73 ± 0.29	1.71 ± 0.28	1.61 ± 0.37	1.79 ± 0.26
对照组	21.4 ± 4.6	61.4 ± 10.2	1.20 ± 0.18	1.25 ± 0.26	1.18 ± 0.25	1.03 ± 0.31	1.29 ± 0.22
*t*值	−4.236	3.659	3.236	3.856	4.532	5.236	4.154
*P*值	0.000	0.003	0.008	0.002	0.000	0.000	0.000

同行评价

本研究从临床角度分析, 切合实际全面阐述了程序化急救护理的必要性, 重点说明实施程序化急救护理的应用效果, 使救治程序流程化、及时化、人性化.

义(P<0.05). 干预后观察组的住院时间为15.4 d±2.2 d, 对照组为21.4 d±4.6 d, 住院时间明显缩短, 差异有统计学意义(P<0.01), 说明程序化急救护理可促进患者快速康复; 观察组的KPS评分(76.9分±14.3分)明显高于对照组的评分(61.4分±10.2分), 差异有统计学意义(P<0.01), 说明运用程序化急救护理提高了患者出院后的健康状况; 程序化急救护理可改变患者的不良生活习惯, 促进健康行为. 急性胰腺炎大多是由胆道疾患引起的, 在暴饮暴食、酗酒或食用油腻性的食物后而发作的, 因此对患者进行健康教育, 使患者注意平衡膳食, 改变暴饮暴食、酗酒等不良生活方式, 少食高脂肪类食物, 在明知自己有胆道疾病隐患时应积极地寻求医疗帮助, 主动就医, 积极配合治疗; 并对患者进行心理护理, 让患者了解疾病的相关知识, 并让患者明白情绪对疾病的影响, 让患者树立战胜疾病的信心[14,15]. 通过程序化急救护理, 观察组患者生活质量各维度评分均明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.01).

总之, 对SAP患者实施程序化急救护理, 可明显减少患者的住院时间, 提高患者对护理工作的满意度, 能明显改善患者的健康状况, 提高患者的生存质量, 为SAP患者的急救提供了一种程序化的救治方法, 值得临床推广.

4　参考文献

1 Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis: a retrospective single-center cohort study. *Pancreas* 2013; 42: 272-278 [PMID: 22982820 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264c9f7]

2 雷若庆, 张圣道. 指南时代重症急性胰腺炎个体化治疗方案的发展. 中华肝胆外科杂志 2011; 6: 444-445

3 Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-750 [PMID: 22968079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d]

4 Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]

5 孙备, 贾光. 重症急性胰腺炎治疗的争议与共识. 中华消化外科杂志 2012; 4: 314-317

6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 11: 727-729

7 欧春红, 陶红梅, 李毅, 曾庆安. 知信行(KSP)模式在重症急性胰腺炎患者中的应用效果分析. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2014; 2: 187-189

8 Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Long-term health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 782-786 [PMID: 12684744]

9 王玉辉, 甘玲, 王淼, 刘晓辉. 静脉血液滤过治疗36例重症急性胰腺炎疗效观察. 中华医院感染学杂志 2013; 2: 313-314, 317

10 Bourezane H, Kastler B, Kantelip JP. Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide. *Therapie* 2012; 67: 539-543 [PMID: 23249582 DOI: 10.2515/therapie/2012076]

11 Miranda CJ. Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure early in severe acute pancreatitis misses the forest for the trees. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2300; author reply 2301 [PMID: 21948182 DOI: 10.1007/s11605-011-1701-9]

12 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216

13 Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 952-959 [PMID: 21299617 DOI: 10.1111/j.1440-1746]

14 赵丽梅, 冯志杰. 重症急性胰腺炎合并多脏器功能障碍综合征的非手术治疗. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1061-1068

15 Heeter ZR, Hauptmann E, Crane R, Fotoohi M, Robinson D, Siegal J, Kozarek RA, Gluck M. Pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis treated by percutaneous drainage: successful nonsurgical outcomes in a single-center case series. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 122-129 [PMID: 23176965 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.020]

编辑: 郭鹏　电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1660

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1660-1663
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性

马海峰, 柯纪定, 倪卫国

背景资料
结肠癌为常见恶性消化系肿瘤, 多发于直肠和乙状结肠交界处, 近年来结肠癌发病率呈逐年上升趋势, 而且已经成为我国第三大恶性肿瘤.

马海峰, 柯纪定, 倪卫国, 宁波市镇海龙赛医院消化科 浙江省宁波市 315200
马海峰, 副主任中医师, 主要从事消化系统疾病中西医结合诊治及内镜下治疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由马海峰写作完成; 柯纪定与倪卫国参与研究.
通讯作者: 马海峰, 副主任中医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道胜利路356号, 宁波市镇海龙赛医院消化科.
mahaifeng2001@163.com
电话: 0574-86299130
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-06
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer

Hai-Feng Ma, Ji-Ding Ke, Wei-Guo Ni

Hai-Feng Ma, Ji-Ding Ke, Wei-Guo Ni, Department of Gastroenterology, Zhenhai Longsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Hai-Feng Ma, Associate Chief TCM Physician, Department of Gastroenterology, Zhenhai Longsai Hospital, 356 Shengli Road, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. mahaifeng2001@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-06
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer.

METHODS: One hundred and forty-two patients with colon cancer were divided into either a control group or a treatment group. Both groups received FOLFOX4 chemotherapy, and the treatment group additionally received traditional Chinese medicine. Clinical efficacy and safety were compared for the two groups.

RESULTS: The total response rate in the treatment group was 49.3%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The proportions of $CD4^+$, $CD8^+$ lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio in the control group after treatment were 33.9% ± 5.8%, 24.3% ± 5.2% and 1.39 ± 0.34, respectively; the corresponding values for the treatment group were 37.5% ± 5.9%, 29.1% ± 5.7% and 1.24 ± 0.31. These parameters were significantly improved in both groups after treatment, and the improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). The incidence rates of hepatic dysfunction and thrombopenia between the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). The incidence rates of gastrointestinal reaction, nausea, vomiting and hair loss in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined Western medicine and traditional Chinese medicine treatment for patients with advanced colon cancer is effective and safe.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Chemotherapy; Traditional Chinese medicine; Clinical efficacy

Ma HF, Ke JD, Ni WG. Clinical efficacy and safety of combined Western medicine and traditional Chinese

同行评议者
林洁, 副教授, 南方医科大学基础医学院病理学系

medicine for patients with advanced colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1660-1663 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1660.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1660

摘要

目的: 分析中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性.

方法: 选取2008-07/2012-06镇海龙赛医院收治的中晚期结肠癌患者142例, 均采用FOLFOX4方法化疗, 而观察组再给予中药扶正消积汤治疗, 治疗后观察治疗效果.

结果: 观察组治疗总有效率49.3%, 显著性高于对照组的29.6%(P<0.05). 治疗后对照组$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$分别为33.9%±5.8%、24.3%±5.2%及1.39±0.34; 治疗后观察组$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$分别为37.5%±5.9%、29.1%±5.7%及1.24±0.31; 治疗后两组患者这些指标均有所改善, 但观察组改善情况显著性优于对照组(P<0.05). 两组间肝功能损害, 血小板减少发生率差异无统计学意义(P>0.05), 但观察组胃肠道反应, 恶心呕吐及脱发发生率显著性低于对照组(P<0.05).

结论: 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠癌; 化疗; 中医; 临床效果

核心提示: 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用.

马海峰, 柯纪定, 倪卫国. 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1660-1663 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1660.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1660

0 引言

结肠癌为常见恶性消化系肿瘤, 多发于直肠和乙状结肠交界处, 近年来结肠癌发病率呈逐年上升趋势, 而且已经成为我国第三大恶性肿瘤. 目前临床上对结肠癌发病原因还未达成统一意见, 但可以肯定其发病主要跟遗传因素, 饮食等原因有关[1,2]. 结肠癌患者主要临床表现为消化不良、腹胀、消瘦及乏力等, 若不及时治疗, 可导致患者死亡. 目前临床治疗结肠癌主要方法为保守药物化疗及根治性手术治疗, 一般来说临床分期Ⅰ、Ⅱ及Ⅲ期患者常采用根治手术治疗, 术后再辅以放化疗, 以提高根治率[3,4]. 但临床分期Ⅳ期患者不采用手术治疗, 而是以放化疗、分子靶向等治疗为主. 但单纯采用西医治疗可带来消化系反应等不良反应, 而且患者疗效也不尽如人意. 中医为我国瑰宝, 而且研究[5]也表明中药在治疗肿瘤方面也具有一定效果. 本文对镇海龙赛医院收治的晚期结肠癌患者给予中西医结合治疗, 取得满意效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-07/2012-06镇海龙赛医院收治的结肠癌患者142例, 均经临床检查, 病理检查等确诊为结肠癌, 符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中关于结肠癌的相关诊断标准[6]. 纳入标准: (1)患者不能手术及拒绝手术; (2)卡氏体能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分≥60分; (3)平均生存期≥3 mo. 排除标准: (1)合并其他严重心, 肺及肝等疾病患者; (2)有其他肿瘤患者; (3)1 mo内进行过抗肿瘤治疗患者; (4)对本文所用药物过敏患者. 将纳入患者随机分为观察组及对照组, 均71例. 其中对照组男41例, 女30例, 年龄42-70岁, 平均56.4岁±3.2岁; 观察组男43例, 女28例, 年龄41-70岁, 平均56.0岁±3.4岁. 两组患者在年龄等方面差异无统计学意义, 具有可比性(P>0.05), 具体如表1. 奥沙利铂, 费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司, 批准文号: 国药准字H20093892; 亚叶酸钙, 普强苏州制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20010804; 氟尿嘧啶, 沈阳药大药业有限责任公司, 批准文号: 国药准字H21021858.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均采用FOLFOX4方法进行化疗, 具体为奥沙利铂85 mg/m^2, 静脉滴注2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静脉滴注2 h, d1, 2; 氟尿嘧啶400 mg/m^2, 静脉推注, d1, 2; 氟尿嘧啶600 mg/m^2, 静脉滴注22 h, d1, 2. 连续治疗14 d, 共治疗28 d. 在采用化疗时患者均给予止吐, 保护胃黏膜等治疗[7,8]. 观察组患者再给予中药扶正消积汤治疗, 中药药方为茯苓12 g、党参15 g、甘

研发前沿
部分结肠癌患者不采用手术治疗, 而是以放化疗, 分子靶向等治疗为主. 但单纯采用西医治疗可带来消化系反应等不良反应, 而且患者疗效也不尽如人意. 中医为我国瑰宝, 而且研究也表明中药在治疗肿瘤方面也具有一定效果.

相关报道
中医认为结肠癌属“肠癖”, “肠风”及“下病”等范畴, 而且中医认为结肠癌发病原因主要跟毒聚, 气滞原因有关, 因此治疗结肠癌主要以保护机体正气, 增强机体对化疗耐受力及保护脏器等为主.

创新盘点
中西医结合治疗中晚期结肠癌临床上鲜有报道, 本文对中晚期结肠癌患者给予中西医结合治疗, 取得满意效果.

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 71)

分组	年龄(岁)	性别(男/女)	TMN分期(n)		分化程度(n)		
			III期	IV期	低分化腺癌	中分化腺癌	高分化腺癌
对照组	56.4±3.2	41/30	23	48	8	49	14
观察组	56.0±3.4	43/28	24	47	10	48	13
χ^2/t值	t = 0.762	χ^2 = 0.881	χ^2 = 0.485			χ^2 = 0.918	
P值	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05	

表 2 两组患者疗效比较 (n = 71)

分组	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	总有效率(%)
对照组	6	15	35	15	29.6
观察组	13	22	29	7	49.3
χ^2值			5.779		
P值			<0.05		

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 3 两组患者免疫功能比较 (n = 71, mean ± SD)

分组	$CD4^+$(%)		$CD8^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31.3±5.4	33.9±5.8	21.7±4.3	24.3±5.2	1.45±0.44	1.39±0.34
观察组	30.8±5.1	37.5±5.9	22.8±4.1	29.1±5.7	1.39±0.41	1.24±0.31
t值	0.711	5.432	0.816	7.650	0.564	4.388
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

草10 g、女贞子20 g等; 将所有药方混合, 水煎; 患者早晚2次服用, 每次100 mL[9,10].

1.2.2 效果评价: 治疗后评价患者近期疗效, 疗效可分为完全缓解(complete remission, CR), 部分缓解(partial remission, PR), 疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD), 总有效率= (CR+PR)/总例数×100%. 同时对患者免疫功能, 不良反应进行统计和比较.

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 如表2所示对照组CR 6例, PR 15例, 总有效率29.6%; 观察组CR 13例, PR 22例, 总有效率49.3%; 观察组总有效率高于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

2.2 两组患者免疫功能比较 如表3所示治疗后对照组$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$分别为33.9%±5.8%、24.3%±5.2%及1.39±0.34; 治疗后观察组$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$分别为37.5%±5.9%、29.1%±5.7%及1.24±0.31; 治疗后两组患者这些指标均有所改善, 但观察组改善情况显著性优于对照组(P<0.05).

2.3 两组患者不良反应比较 如表4所示两组间肝功能损害, 血小板减少发生率差异无统计学意义(P>0.05), 但观察组胃肠道反应, 恶心呕吐及脱发发生率显著低于对照组(P<0.05).

3 讨论

结肠癌为恶性消化系统肿瘤, 手术根治术为常用治疗方法, 但也有部分患者因拒绝手术或有手术禁忌证而放弃手术治疗, 对于这类患者我们常采用化学药物治疗[11]. FOLFOX4方案为治疗结肠癌患者常用方案, 该方案主要治疗药物为氟尿嘧啶, 亚叶酸钙及奥沙利铂. 氟尿嘧啶是尿嘧啶同类物, 他进入人体后可干扰DNA及RNA合成, 从而抑制癌细胞生成及生长. 奥

表 4　两组患者不良反应比较 [n = 71, n(%)]

分组	胃肠道反应	恶心呕吐	肝功能损害	血小板减少	脱发
对照组	38(53.5)	35(49.3)	11(15.5)	25(35.2)	20(28.2)
观察组	26(36.6)	22(31.0)	12(16.9)	16(22.5)	9(12.7)
χ^2值	4.096	4.953	0.052	2.778	5.243
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 对中晚期结肠癌的治疗具有一定参考意义.

沙利铂为第三代抗肿瘤药物, 具有对癌细胞显著毒害作用[12,13]. 亚叶酸钙为叶酸在人体内的活化形式, 常被作为抗贫血药物. 但他也可以与氟尿嘧啶一齐作用于癌细胞, 起到治疗癌症的作用. 虽然FOLFOX4方案治疗结肠癌具有一定疗效, 但有时患者近期疗效也不尽如人意, 而且患者治疗时也可发生恶心呕吐, 胃肠道反应等不良反应[14].

中医认为结肠癌属“肠癖”, “肠风”及“下病”等范畴, 而且中医认为结肠癌发病原因主要跟毒聚, 气滞原因有关, 因此治疗结肠癌主要以保护机体正气, 增强机体对化疗耐受力及保护脏器等为主[15].

在本文治疗中, 我们对所有不进行手术患者均给予了FOLFOX4方案治疗, 而观察组患者又给予了中药扶正消积汤治疗. 治疗后结果发现两组患者$CD4^+$, $CD8^+$水平均有所升高, 但观察组$CD4^+$及$CD8^+$升高水平显著性高于对照组, 这说明中西医联合治疗可有效增强患者免疫力. 患者治疗后我们发现观察组近期总有效率为49.3%, 显著性高于对照组的29.6%, 这说明联合治疗可提高患者疗效. 在不良反应统计中我们发现, 观察组恶心呕吐、胃肠道反应等不良反应发生率显著性低于对照组, 这说明联合治疗可降低患者化疗时不良反应发生率.

总之, 中西医结合治疗中晚期结肠癌患者的临床效果满意, 可显著提高治疗总有效率, 降低治疗不良反应发生率, 建议在临床治疗中推广应用.

4　参考文献

1 吕瑶, 石燕, 王治宽, 茅慧, 戴广海. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗治疗晚期结肠癌的随机对照研究. 癌症进展 2014; 12: 505-510

2 Chen R, Deng X, Wu H, Peng P, Wen B, Li F, Li F. Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 451-464 [PMID: 25073120 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.019]

3 周阿成, 金黑鹰, 张春霞, 王水明. 槲皮素对结肠癌作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 936-939

4 周强. 西妥昔单抗联合FOLFORI化疗方案治疗晚期结肠癌疗效观察. 山东医药 2014; 54: 66-67

5 韩惠杰, 宋伟祥, 李凤英, 王勇军. 健脾解毒降浊汤联合FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌效果观察. 人民军医 2014; 57: 283-284

6 廖大忠. 辨证论治配合化疗治疗中晚期结肠癌疗效观察. 陕西中医 2014; 35: 965-968

7 关心, 尚俊清, 周欣, 周建农. 大肠癌根治术中5-氟尿嘧啶缓释剂间质化疗的安全性观察. 山东医药 2012; 52: 71-72

8 谢智华, 戴德坚, 钟林, 易宜, 傅骏, 张治进, 张玉浩. 恩度联FOLFOX4方案应用于Ⅱ和Ⅲ期结直肠癌辅助化疗的临床随机对照研究. 中华普通外科杂志 2013; 28: 758-762

9 曾琛, 邓晓明, 杜纪英, 崔伟锋. 中西医结合治疗中晚期结肠癌61例. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 335-337

10 付亚杰, 张阳, 袁桃花, 何世阳, 杨霞, 葛茂功. 扶正消积汤联合FOLFOX方案治疗中晚期结肠癌的疗效分析. 实用癌症杂志 2014; 29: 1167-1169

11 杨万广, 王万鹏, 张谢夫. ALDH1A2、MMP2和E-cadherin在结肠癌组织中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 362-366

12 Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H, Fields JZ, Wicha MS, Boman BM. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 3382-3389 [PMID: 19336570 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4418]

13 Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, Tarpin C, Diebel M, Esterni B, Houvenaeghel G, Extra JM, Bertucci F, Jacquemier J, Xerri L, Dontu G, Stassi G, Xiao Y, Barsky SH, Birnbaum D, Viens P, Wicha MS. Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 45-55 [PMID: 20028757 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1630]

14 张明. 艾迪注射液联合FOLFOX4方案治疗结肠癌临床观察. 中国肿瘤临床与康复 2009; 16: 170-174

15 吕仙梅, 郑坚, 朱莹杰, 顾缨. 中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、Ⅲ期患者生存期的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1166-1170

编辑: 郭鹏　电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1664

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1664-1669
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例

杨玉兵, 邢文英, 王耿泽

背景资料
随着我国人口老龄化及饮食习惯的改变, 我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 严重危害人的健康. 肠梗阻是指由于各种原因导致的肠道内容物通过障碍, 术后并发肠梗阻可加重了患者的痛苦, 延长了住院时间. 本研究旨在探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 为临床防治提供依据.

杨玉兵, 王耿泽, 南阳市中心医院普外科 河南省南阳市 473000
邢文英, 郑州大学基础医学院组织胚胎学教研室 河南省郑州市 450000
杨玉兵, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤外科治疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由杨玉兵、邢文英及王耿泽共同写作完成.
通讯作者: 王耿泽, 主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院普外科. wanggengzeyn@126.com
电话: 0377-63200093
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer

Yu-Bing Yang, Wen-Ying Xing, Geng-Ze Wang

Yu-Bing Yang, Geng-Ze Wang, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Wen-Ying Xing, Department of Histology and Embryology, Basic Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Correspondence to: Geng-Ze Wang, Chief Physician, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang City, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. wanggengzeyn@126.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-07
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer.

METHODS: A total of 1686 patients with colorectal cancer who underwent radical resection from January 2010 to January 2014 were enrolled for the prospective cohort study and received follow-up after discharge. Postoperative ileus was the outcome of follow-up. Patients with postoperative ileus were classified into group A (n = 90), and others into group B (n = 1596). Clinical data were compared between the two groups. Kaplan-Meier method was used to calculate the median time to postoperative ileus, and Cox proportional hazard model was performed to determine the risk factors.

RESULTS: The median follow-up time among the 1686 cases was 10.5 mo. Ninety cases developed postoperative ileus, and the median time to postoperative ileus was 2.46 wk. Stage III disease, history of colorectal cancer resection, preoperative intestinal obstruction, hypoproteinemia, conversion to open surgery, right hemicolectomy, left hemicolectomy, operation time ≥ 3 h, and postoperative radiotherapy were independent risk factors of postoperative ileus following radical resection for elderly patients with colorectal cancer, and laparoscopic operation was an independent protective factor (P < 0.05).

CONCLUSION: Stage III disease, history of colorectal cancer resection, preoperative intestinal obstruction, hypoproteinemia, conversion to open surgery, right hemicolectomy, left hemicolectomy, operation time ≥ 3 h, and postoperative radiotherapy could increase the risk of postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer, and laparoscopic operation could decrease the risk.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院消化实验室

Key Words: Colorectal cancer; Postoperative ileus; Risk factors

Yang YB, Xing WY, Wang GZ. Risk factors for postoperative ileus following radical resection for colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1664-1669 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1664.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1664

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的影响因素.

方法: 收集2010-01/2014-01于河南省南阳市中心医院接受根治手术的1686例结直肠癌患者研究对象, 建立一个前瞻性队列, 出院后进行随访, 随访终止时间是2014-10, 将肠梗阻视为随访结局, 并将术后并发肠梗阻的患者归为A组, 未发生肠梗阻者归为B组. 采用Kaplan-Meier法计算肠梗阻的中位并发时间, 并采用Cox比例风险模型分析探讨其影响因素.

结果: 1686例患者的中位随访时间10.5 mo. 90例患者术后并发肠梗阻, 中位并发时间是2.46 wk. Ⅲ期、大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间≥3 h、术后放疗是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素, 腹腔镜手术是患者术后发生肠梗阻的独立保护因素.

结论: Ⅲ期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间≥3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而腹腔镜手术降低了其风险.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 术后肠梗阻; 影响因素

核心提示: N_2期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间≥3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而N_0期、腹腔镜手术降低了其风险.

杨玉兵, 邢文英, 王耿泽. 结直肠癌根治术后发生肠梗阻的影响因素分析1686例. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1664-1669 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1664.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1664

0 引言

结直肠癌包括结肠癌和直肠癌, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 随着我国人口老龄化及饮食习惯的改变, 我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 并且有老龄化的趋势[1], 严重危害人的健康. 以根治性手术治疗为主的综合治疗仍然是目前结直肠癌的主要治疗方案. 肠梗阻是指由于各种原因导致的肠道内容物通过障碍, 术后并发肠梗阻可加重了患者的痛苦, 甚至可能进行二次手术, 延长了住院时间. 本研究通过建立以接受根治手术的结直肠癌患者为基础的前瞻性队列, 应用单因素比较和Cox比例风险模型探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 为临床防治提供依据, 现将结果报道如下.

研发前沿
以根治性手术治疗为主的综合治疗仍然是目前结直肠癌的主要治疗方案, 肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 虽然对肠梗阻的发病机制研究不断深入, 以及围手术期管理的增强, 但其发病率仍然较高, 故有必要对术后肠梗阻产生的影响因素进行分析来帮助临床进行防治.

1 材料和方法

1.1 材料 将2010-01/2014-01于河南省南阳市中心医院接受根治手术的1686例结直肠癌患者作为研究对象, 建立一个前瞻性队列, 纳入标准: (1)术前或术后病理检查结果确诊为结直肠癌; (2)均进行根治性手术; (3)年龄≥60岁; (4)临床资料完整, 患者对本研究知情同意. 排除标准: (1)合并有其他恶性肿瘤; (2)术前的辅助检查或术中探查发现有腹部种植或远处转移. 本研究属于观察性研究, 不会增加患者的风险, 符合医学伦理要求, 已获得医院伦理委员会的批准.

1.2 方法

1.2.1 手术: 在具有手术适应证的前提下, 根据患者的具体临床情况及患者及其家属的意愿选择个体化的手术方案. 术中进行肿瘤病灶的清除及淋巴结的清扫, 必要时可以给予腹腔化疗, 术后根据具体情况进行放化疗.

1.2.2 病史采集: 对纳入队列研究的患者, 在术前采用调查问卷的方式采集其基线资料, 包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、既往腹部手术史、术前合并症等, 然后根据术前、术后检查和术中记录采集患者的临床资料, 包括肿瘤分级、分期、手术入路、手术方式、手术时间、手术切缘状态、术后有无放化疗等. 肿瘤分级包括1级(高分化)、2级(中分化)、3级(低分化). 肿瘤分期参照国际抗癌联盟(Union for

相关报道 许超等回顾性分析了1366例接受手术治疗的结直肠癌患者的临床资料, 采用Logistic回归分析发现ⅢC期, N_2期, 开腹手术, 术前合并肠梗阻等可增加患者术后肠梗阻的发生风险, 而腹腔镜手术, 低位直肠前切除术等可降低此风险.

表 1 两组的基线资料比较 *n*(%)

项目	*n*(%)	A组	B组	χ^2值	*P*值
n		90	1596		
性别(男)	1048(62.2)	58(64.4)	990(62.0)	0.211	0.646
年龄(≥65岁)	551(32.7)	31(34.4)	520(32.6)	0.134	0.714
吸烟史	702(41.6)	40(44.4)	662(41.5)	0.308	0.579
饮酒史	559(33.2)	33(36.7)	526(33.0)	0.529	0.467
大肠肿瘤切除史	21(1.2)	4(4.4)	17(1.1)	7.910	0.005
术前合并症					
高血压	1044(61.9)	61(67.8)	983(61.6)	1.383	0.240
糖尿病	663(39.3)	38(42.2)	625(39.2)	0.335	0.563
肠梗阻	107(6.3)	12(13.3)	95(6.0)	7.809	0.005
贫血	95(5.6)	10(11.1)	85(5.3)	5.363	0.021
低白蛋白血症	153(9.1)	14(15.6)	139(8.7)	4.840	0.028

International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)颁布的结直肠癌第六版TNM分期标准, 分为Ⅰ-Ⅳ期[2]. 术后即开始观察患者有无发生肠梗阻, 肠梗阻的诊断参考《临床常见疾病诊断标准》中的标准[3], 出院后采用电话和门诊随访相结合的方式, 术后1年内每个月进行电话随访1-3次, 术后1、3、6、12、18、24 mo进行门诊复查, 若未发现异常则建议患者每年复查1次, 随访终止时间为2014-10, 将肠梗阻视为随访结局, 并将术后并发肠梗阻的患者归为A组, 未发生肠梗阻者归为B组.

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析, 定性资料采用χ^2检验, 定量资料以样本mean±SD表示, 用*t*检验, 采用Kaplan-Meier法计算肠梗阻的中位并发时间, 将单因素分析中*P*<0.10的变量进行Cox比例风险模型分析, 探讨影响患者术后发生肠梗阻的影响因素, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组的基线资料比较 1686例结直肠癌患者中位随访时间10.5 mo. 90例患者术后并发肠梗阻, 归为A组(*n* = 90), 中位并发时间是2.46 wk, 剩余患者归为B组(*n* = 1596). 结果表明, 两组在大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、贫血、低蛋白血症等方面比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 在其他基线资料比较差异无明显统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组的临床资料比较 结果表明, 两组在肿瘤1级、3级、Ⅰ期、Ⅲ期、开放手术、中转开腹、腹腔镜手术、右半结肠切除术、左半结肠切除术、低位直肠癌前切除术、手术时间、术后放疗等方面比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 其他资料比较差异无明显统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 Cox比例风险模型分析 Cox比例风险模型分析结果表明, Ⅲ期、大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、术前合并低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间≥3 h、术后放疗是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(*P*<0.05), 腹腔镜手术是患者术后发生肠梗阻的独立保护因素(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 其发生与多种因素有关, 包括: (1)术中切开肠道等应激可使患者的交感神经系统兴奋, 抑制了患者术后的胃肠道蠕动[4]; (2)肠道的手术操作激活了粒细胞和单核巨噬细胞, 促进大量炎症因子的释放, 导致肠道炎症水肿, 抑制了肠道收缩[5,6]; (3)腹部的手术操作可引起腹腔的黏连, 限制肠道的蠕动, 此外, 术后水电解质和酸碱平衡紊乱也可抑制肠道运动. 本研究中术后肠梗阻发生率为5.34%, 低于国外的报道[7,8], 原因可能是国家或地区的医疗水平、病例的个体差异、手术方式及手术入路有关.

结直肠癌的TNM分期是目前常用的指导治疗及评价预后的指标, 本研究中Ⅲ期是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(*P*<0.05). 原因主要是Ⅲ期的患者转移的淋巴结较多, 在根

表 2　两组的临床资料比较 *n*(%)

项目	*n*(%)	A组	B组	χ^2值	*P*值
n		90	1596		
肿瘤分级					
1级	308(18.3)	9(10.0)	299(18.7)	4.353	0.037
2级	1051(62.3)	56(62.2)	995(62.3)	0.001	0.982
3级	327(19.4)	25(27.8)	302(18.9)	4.274	0.039
TNM分期					
Ⅰ期	463(27.5)	10(11.1)	453(28.4)	12.759	0.004
Ⅱ期	765(45.3)	32(35.6)	732(45.9)	3.654	0.059
Ⅲ期	459(27.2)	48(53.3)	411(25.8)	32.712	<0.001
手术入路					
开放手术	603(35.8)	42(46.7)	561(35.2)	4.918	0.027
中转开腹	74(4.4)	9(10.0)	65(4.1)	7.133	0.008
腹腔镜手术	1009(59.8)	39(43.3)	970(60.8)	10.7876	0.001
手术方式					
右半结肠切除术	203(12.0)	20(22.2)	183(11.5)	9.307	0.002
横结肠切除术	212(12.6)	9(10.0)	203(12.7)	0.573	0.449
左半结肠切除术	105(6.2)	13(14.4)	92(5.8)	10.991	0.001
乙状结肠切除术	243(14.4)	12(13.3)	231(14.5)	0.090	0.764
低位直肠癌前切除术	445(26.4)	15(16.7)	430(26.9)	4.630	0.031
高位直肠癌前切除术	404(24.0)	14(15.6)	390(24.4)	3.688	0.055
其他	74(4.4)	7(7.8)	67(4.2)	2.602	0.107
手术时间≥3 h	793(47.0)	53(58.9)	740(46.4)	5.593	0.018
手术切缘阳性	153(9.1)	13(14.4)	140(8.8)	3.322	0.068
术后放疗	320(19.0)	25(27.8)	295(18.5)	4.786	0.029
术后化疗	909(53.9)	53(58.9)	856(53.6)	0.947	0.331

表 3　Cox比例风险模型分析结果

因素	B	SE	Wald χ^2值	*P*值	OR	95%CI
Ⅲ期	0.186	0.086	4.702	0.030	1.21	1.02–1.43
大肠肿瘤切除史	1.470	0.536	7.523	0.006	4.35	1.52–12.44
术前合并肠梗阻	0.921	0.346	7.093	0.008	2.51	1.28–4.95
术前合并低蛋白血症	0.172	0.084	4.206	0.040	1.19	1.01–1.40
中转开腹	0.602	0.295	4.166	0.041	1.83	1.02–3.26
腹腔镜手术	–0.567	0.211	7.021	0.007	0.57	0.38–0.86
右半结肠切除术	0.743	0.324	5.264	0.022	2.10	1.11–3.97
左半结肠切除术	1.149	0.424	7.347	0.007	3.16	1.38–7.25
手术时间≥3 h	0.220	0.105	4.388	0.036	1.25	1.01–1.53
术后放疗	0.097	0.048	4.094	0.043	1.10	1.00–1.21

应用要点

由于我国的结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐渐上升趋势, 而肠梗阻是结直肠癌患者根治术后常见的并发症之一, 本研究通过单因素比较和Cox比例风险模型, 提出了术后发生肠梗阻的危险因素和保护因素, 为临床防治提供了一个重要的参考依据. 但本研究为单中心研究, 更确信的结果有待大样本、多中心研究所证实.

治性手术中必须要扩大手术淋巴结的清扫范围, 这可以损伤淋巴系统, 可以造成淋巴回流障碍, 导致手术区域的组织水肿、渗液增多, 诱发局部的炎症反应, 增加了术后发生肠梗阻的风险.

腹部手术常可以引起术后的不同程度的腹腔黏连, 发生率可以高达60%以上. 本研究结果表明, 观察组中有4.4%的患者有大肠肿瘤的切除史, 远高于对照组的1.1%(P<0.01), 结果表明, 大肠肿瘤切除史是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(P<0.05), 与许超等[9]的研究结果一致. 原因可能是既往的大肠肿瘤切除手术破坏了肠道的正常结构, 促进了手术区域的黏连, 加大了此次结直肠癌根治术的难

同行评价

目前对于结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的影响因素的研究比较少, 选题具有一定的新颖性. 该研究属于观察性研究, 不会增加患者的风险, 符合医学伦理要求.

度, 需要术前进行黏连的松解, 促进了炎症介质的释放, 导致术后肠梗阻的发生. 再加上患者的基础疾病较多, 应激能力较差, 发生肠梗阻的风险增加.

肠梗阻也是结直肠癌术前常见的一个并发症, 患者多伴有基础疾病, 合并肠梗阻后病情复杂, 手术风险也提高, 术后并发症的发生率增加[10,11]. 术前的肠梗阻多为癌肿导致的闭袢性肠梗阻, 梗阻部位上方的肠腔内积存了大量排泄物, 肠管扩张, 不仅增加了术中感染的风险, 也使肠壁静脉回流障碍, 肠壁炎症水肿, 渗液增多, 抑制了肠道收缩, 增加了术后肠梗阻的发生率. 本研究中术前合并肠梗阻是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(P<0.05). 术前合并低蛋白血症也是一个独立危险因素(P<0.05), 原因可能是低蛋白血症不仅可使腹部的炎症反应或手术创伤加剧, 导致肠壁水肿, 并且也可增加肠内外的炎性渗出, 增加肠梗阻的发生风险.

本研究中右半结肠切除术、左半结肠切除术均是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(P<0.05). 原因主要是右半结肠切除术的手术难度较大, 需清扫的淋巴结范围及分离的血管较大, 手术时间也较长, 淋巴系统损伤程度较其他手术方式大, 术后发生乳糜漏及肠梗阻的风险增加. 左半结肠切除术容易损伤支配左半结肠的副交感神经纤维, 导致交感神经相对兴奋, 抑制了患者术后的胃肠道蠕动, 诱发肠梗阻. 手术入路同样是术后发生肠梗阻的重要因素, 中转开腹是患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(P<0.05), 而腹腔镜手术是其保护因素. 因此, 腹腔镜手术相对传统的开腹手术在预防术后肠梗阻方面具有明显优势, 与以往的研究[12,13]结果一致. 主要是因为前者手术切口较小, 对腹膜的损伤较小, 减少了术后肠道的恢复时间[14], 并且腹腔镜手术可以减少纱布等异物对腹腔的刺激, 减轻了炎症反应. 此外, 相对开腹手术, 腹腔镜手术中暴露较少, 外界的温湿度对腹腔神经丛的刺激较小, 手术操作更加精细, 也减少了神经丛损伤的风险, 降低了术后发生肠梗阻的风险. 相反, 患者如果开始进行腹腔镜手术, 中途转为开腹手术, 不仅增加了手术时间, 使手术操作更复杂, 对患者的应激更大, 增大损伤风险的同时也增加了术后发生肠梗阻的发生率. 手术时间≥3 h是另一个独立危险因素, 原因主要是手术时间越多, 手术的创伤越大, 暴露时间越长, 外界对肠道的刺激也越大, 肠梗阻的发生风险越大.

本研究还发现术后进行放疗患者术后发生肠梗阻的独立危险因素(P<0.05). 早期研究[15]结果表明, 术后辅助放疗的患者的肠梗阻发生率为23.0%, 明显高于非辅助放疗者的8.0%. 这主要是由于放疗可损伤癌肿周围的正常肠管, 导致肠壁充血水肿, 引起肠管之间的黏连, 增加了肠梗阻的发生风险[16].

总之, N_2期、有大肠肿瘤切除史、术前合并肠梗阻、低蛋白血症、中转开腹、右半结肠切除术、左半结肠切除术、手术时间≥3 h、术后放疗可以增加结直肠癌患者根治术后发生肠梗阻的风险, 而N_0期、腹腔镜手术降低了其风险. 而本研究仍然存在一定的缺陷, 首先由于术后早期的肠梗阻多发生在2 wk左右, 部分轻度的早期炎性肠梗阻的症状不显, 故随访时可能遗漏一些合并肠梗阻的患者, 其次虽然本研究中队列的样本量达到1686例, 但本研究为单中心研究, 更可靠的结果需要进一步的大样本、多中心的临床研究所证实.

4 参考文献

1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 3-7
2 杨刚. 结直肠癌TNM分期第六版介绍. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 482
3 陶天遵. 临床常见疾病诊断标准. 北京: 北京医科大学、中国协和协和医科大学联合出版社, 1993
4 袁凯涛, 石汉平. 术后肠梗阻(肠麻痹)的病因与预防. 中华普通外科学文献(电子版) 2010; 4: 588-591
5 Augestad KM, Delaney CP. Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2067-2074 [PMID: 20440846]
6 Bauer AJ. Mentation on the immunological modulation of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 81-90 [PMID: 18402645 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01105.x]
7 Masoomi H, Kang CY, Chaudhry O, Pigazzi A, Mills S, Carmichael JC, Stamos MJ. Predictive factors of early bowel obstruction in colon and rectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006-2008. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 831-837 [PMID: 22464661 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.044]
8 Löffler T, Rossion I, Bruckner T, Diener MK, Koch M, von Frankenberg M, Pochhammer J, Thomusch O, Kijak T, Simon T, Mihaljevic AL, Krüger M, Stein E, Prechtl G, Hodina R, Michal W, Strunk R, Henkel K, Bunse J, Jaschke G, Politt D, Heistermann HP, Fußer M, Lange C, Stamm A, Vosschulte A, Holzer R, Partecke LI, Burdzik E,

Hug HM, Luntz SP, Kieser M, Büchler MW, Weitz J. HAnd Suture Versus STApling for Closure of Loop Ileostomy (HASTA Trial): results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040). *Ann Surg* 2012; 256: 828-835; discussion 835-836 [PMID: 23095628 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318272df97]
9 许超, 池畔. 结直肠癌根治术后肠梗阻的影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 361-364
10 王庆锋, 所剑, 陈岩, 王大广, 徐越超. 以肠梗阻为首发症状的老年结肠癌60例. 中国老年学杂志 2013; 33: 1385-1387
11 刘志岩, 赵航. 结肠癌致肠梗阻103例临床分析. 中国老年学杂志 2011; 31: 1877-1878
12 朱旭, 李炯, 曾冬竹, 石彦. 腹腔镜与开腹手术治疗结直肠癌术后肠梗阻的对比研究. 重庆医学 2014; 43: 941-942
13 Ritvo P, Myers RE, Paszat L, Serenity M, Perez DF, Rabeneck L. Gender differences in attitudes impeding colorectal cancer screening. *BMC Public Health* 2013; 13: 500 [PMID: 23706029 DOI: 10.1186/1471-2458-13-500]
14 Uemura K, Tatewaki M, Harris MB, Ueno T, Mantyh CR, Pappas TN, Takahashi T. Magnitude of abdominal incision affects the duration of postoperative ileus in rats. *Surg Endosc* 2004; 18: 606-610 [PMID: 14752646]
15 Els M, Gross T, Ackermann C, Tondelli P. [The incidence of ileus after resection for rectal cancer with and without radiotherapy]. *Helv Chir Acta* 1993; 59: 729-733 [PMID: 8376133]
16 吕云福. 直肠癌根治术后肠梗阻原因与处理. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2014; 8: 125-127

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1670

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1670-1673
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响

张 华, 叶建红, 李 红

背景资料
直肠癌根治术是治疗直肠癌的最有效方法, 手术的创伤大, 加强手术中的临床护理是很有必要的. 随着护理模式的不断转变, 舒适护理得到临床中应用. 因此, 了解舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果具有重要的意义.

张华, 丽水市中心医院消毒供应室 浙江省丽水市 323000
叶建红, 李红, 丽水市中心医院肛肠科 浙江省丽水市 323000
张华, 主管护师, 主要从事普外科护理研究.
作者贡献分布: 此课题由张华与叶建红设计; 研究过程及数据分析由张华、李红及叶建红共同实施完成; 本论文写作由张华完成.
通讯作者: 叶建红, 护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院肛肠科. 442339139@qq.com
电话: 0578-2285097
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-04
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery

Hua Zhang, Jian-Hong Ye, Hong Li

Hua Zhang, Disinfection and Supply Room, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Jian-Hong Ye, Hong Li, Department of Anus & Intestine Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Jian-Hong Ye, Nurse, Department of Anus & Intestine Surgery, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 442339139@qq.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-04
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery.

METHODS: One hundred and twelve colorectal cancer patients who underwent radical resection at our hospital from January 2012 to June 2014 were randomly divided into either a comfort care group or a conventional care group, with 56 cases in each group. The conventional care group received routine care, and the comfort care group received comfort care. Care results were compared for the two groups.

RESULTS: Psychological, physiological and social and environmental comfort scores differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). The quality of life score was significantly higher in the comfort care group than in the conventional care group (55.3 ± 6.4 *vs* 44.7 ± 6.1, $P < 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the comfort care group than in the conventional care group (3.6% *vs* 16.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comfort care in patients with colorectal cancer undergoing radical surgery is feasible and can improve the quality of life and reduce postoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Radical surgery; Comfort care; Quality of life

Zhang H, Ye JH, Li H. Impact of comfort care on quality of life in colorectal cancer patients undergoing radical surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1670-1673 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1670.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1670

摘要

目的: 探讨舒适护理对直肠癌根治术患者的生活质量的影响.

同行评议者
许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

方法: 选取2012-01/2014-6丽水市中心医院112例直肠癌根治术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为舒适组与常规组, 均56例. 常规组患者应用常规护理, 舒适组在常规护理基础上应用舒适护理, 观察护理效果.

结果: 舒适组 *vs* 常规组心理、生理和社会以及环境舒适度评分, 差异有统计学意义(P<0.05); 舒适组 *vs* 常规组生活质量评分(55.3分±6.4分 *vs* 44.7分±6.1分), 差异有统计学意义(P<0.05); 舒适组 *vs* 常规组术后并发症发生率(3.6% *vs* 16.1%), 差异有统计学意义.

结论: 直肠癌根治术患者在常规护理的基础上实施舒适护理是可行的, 能够提高患者的生活质量, 并且提高其舒适度, 降低术后并发症, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠癌; 根治术; 舒适护理; 生活质量

核心提示: 舒适护理能够改善直肠癌根治术患者的生活质量评分, 并且提高其临床护理舒适度, 降低术后并发症, 应用价值高.

张华, 叶建红, 李红. 舒适护理对直肠癌根治术患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1670-1673 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1670.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1670

0 引言

直肠癌是临床中比较常见的消化系恶性肿瘤, 且在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取手术治疗, 且根除病灶, 进一步改善患者的预后. 临床中加强直肠癌根治术的临床护理是很有必要的, 且对促进术后康复也具有较好的效果. 随着护理模式的不断转变, 舒适护理在临床护理中得到应用, 且这种护理方法个体化强, 能够较好的改善预后[1]. 因此, 本研究重点探讨舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将2012-01/2014-06丽水市中心医院112例直肠癌根治术患者作为研究对象, 并且将其按照随机数字表法分为舒适组与常规组, 均56例. 舒适组男28例, 女28例, 患者年龄40-77岁, 平均年龄为57.2岁±8.3岁. 病理类型: 乳头状癌15例、高分化癌15例、低分化癌20例、黏液腺癌6例. Dukes分期: A型患者24例、B型患者20例、C型患者12例. 文化程度: 高中及以下文化20例、高中以上文化36例. 常规组男30例, 女26例, 患者年龄41-79岁, 平均年龄为58.7岁±8.1岁. 病理类型: 乳头状癌14例、高分化癌16例、低分化癌19例、黏液腺癌7例. Dukes分期: A型患者25例、B型患者20例、C型患者11例. 文化程度: 高中及以下文化22例, 高中以上文化34例. 舒适组与常规组患者的基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 此次研究的常规组患者采取常规的护理, 而舒适组在常规护理基础上采取全面、系统化的舒适护理, 具体的方法如下.

术前舒适护理实施: 护理人员应全面的了解患者对手术的认知度和意识状态以及感觉运动等情况, 尤其加强患者的心理状况的分析. 同时, 采取规范化的言语进行解释手术的重要性和效果, 积极的鼓励患者, 消除其思想顾虑, 并且提高其治疗信心. 另外, 护理人员应加强患者的营养支持, 增强其抵抗力, 更好的满足其舒适感. 护理人员应指导患者进行深呼吸, 减轻其紧张情绪[2].

术中舒适护理实施: 患者在进入手术室之后, 护理人员应详细的介绍手术室的环境, 鼓励患者积极地面对手术, 使其保持良好的心态. 护理人员应使用温暖的语言进行关心与安慰患者, 且医护人员操作动作需要温柔, 让患者产生满意和安全的感觉. 同时, 手术中加强患者隐私保护, 在保证不影响手术的前提下, 尽量地减少暴露时间[3].

术后舒适护理实施: 手术结束之后, 护理人员应加强术后的各种引流护理, 且搬动患者动作轻柔, 避免过度的震动引发疼痛, 加强交流. 同时, 告诉患者的家属手术情况, 减轻其心理压力, 并详细的讲述术后并发症和注意事项. 另外, 护理人员详细向患者介绍术后疼痛的原因, 加强疼痛护理. 与此同时, 护理人员多关心患者, 并且及时的反馈术后的状况, 从而减轻患者的顾虑和身体的疼痛[4].

1.2.2 观察指标: (1)护理舒适度; (2)生活质量; (3)术后并发症.

研发前沿
本研究重点分析舒适护理在直肠癌根治手术中的应用效果, 且舒适护理也是临床中护理的新模式, 对改善患者的预后具有较好的效果. 因此, 研究重点分析其应用价值.

相关报道
临床中对于直肠癌根治术的护理有较多的报道, 均认为加强针对性的护理是很有必要的, 且对改善患者预后也具有较强的作用. 本研究分析了舒适护理在根治性手术中的应用效果.

创新盘点
本研究全面的分析舒适护理在直肠癌根治术中的应用效果, 且文章中的观察指标新型, 客观性强, 更充分的说明舒适护理对提高患者生活质量具有重要的作用.

表 1 舒适组与常规组护理舒适度评分对比 (n = 56, mean ± SD, 分)

分组	心理舒适度	生理舒适度	社会舒适度	环境舒适度
舒适组	76.6 ± 10.4	79.5 ± 9.8	77.3 ± 8.9	89.4 ± 9.5
常规组	60.2 ± 8.9	62.4 ± 8.4	66.4 ± 7.9	71.3 ± 10.4
t值	6.319	6.147	5.403	7.814
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 舒适组与常规组术后并发症对比观察 (n = 56)

分组	褥疮	排便困难	皮肤感染	并发生发生率n(%)
舒适组	0	2	0	2(3.6)
常规组	1	4	4	9(16.1)
χ^2值				9.344
P值				<0.05

1.2.3 评定方法: 舒适度评定: 依据Kolcaba制定的舒适状况量表进行评估, 主要包括心理、生理和社会以及环境4个方面, 且每项评分均为0-100分, 分值越高表示舒适度越好[5].

生活质量(quality of life, QOL)评定: 依据QOL评分进行评估, 分值为0-60分, 分值越高则表示患者的QOL越高[6].

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 护理舒适度观察 舒适组心理、生理和社会以及环境舒适度评分均高于常规组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 QOL评分观察 舒适组QOL评分55.3分±6.4分, 常规组QOL评分44.7分±6.1分, 舒适组高于常规组, 差异有统计学意义(t = 11.431, P<0.05).

2.3 术后并发症观察 舒适组术后并发症发生率3.6%, 常规组术后并发症发生率16.1%, 舒适组明显的低于常规组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

应用要点
此次的临床研究阐述了舒适护理对提高直肠癌根治术患者的生活质量效果, 且对预后直肠癌根治术的护理具有较强的指导作用. 同时, 舒适护理也是新型护理方法, 在未来的护理过程中具有较好的应用前景.

3 讨论

直肠癌是临床中常见恶性肿瘤, 且在近年来其发病率也在不断的增加, 对患者的QOL具有重要的影响. 临床中常常采取根治性手术进行治疗, 目的是更好的控制病情发展, 延长患者的生存期, 进一步提高其QOL[7,8]. 临床实施手术治疗的过程中, 属于一种应激操作, 很容易对患者的心理和身体上造成极大的影响[9]. 因此, 手术的过程中加强针对性的护理是可行的, 对改善患者的预后和降低相关并发症具有重要的作用.

随着人们生活水平的不断提高, 常规的护理已经越来越满足不了患者的需求, 提高临床护理质量在临床中具有重要的意义. 舒适护理是近年来发展的一种新型护理方法, 且效果明显[10,11]. 这种护理方法主要是贯穿在整个临床护理工作中, 且全面的渗透到每一项护理事项中, 从而改善患者的临床症状, 使其能够更好的配合临床治疗, 降低相关并发症的发生[12]. 此次的临床研究分析, 对于根治性手术患者在常规护理的基础上实施舒适护理是可行的, 能够提高患者的QOL, 并且提高其舒适度, 进一步降低术后的并发症发生. 主要是由于整个护理的过程中, 加强针对性的护理, 并且合理的利用专业知识和技巧对患者进行施护, 大大地降低患者手术前和手术后的紧张感. 同时, 护理人员以舒适护理贯穿在护理过程中, 让患者在护理的过程中得到尊重, 更好的满足患者的护理需求, 从而增加了患者对手术的信心, 并且主动的配合手术, 提高整体效果[13,14]. 舒适护理的实施充分的体现了“以患者为中心”的新型护理理念, 大大地减轻了患者痛苦, 提高其临床护理舒适度[15]. 舒适护理的实施更注重实际的临床操作和护理, 让患者得到全面的关注, 从而改善了QOL.

总之, 临床中对于直肠根治术患者实施舒适护理效果明显, 能够提高其QOL. 同时, 进一步提高护理舒适度, 降低手术后的相关并发症, 值得临床中应用.

4 参考文献

1 常秀平. 舒适护理对直肠癌根治术患者舒适度及生活质量的作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 333-334
2 符娟. 舒适护理在直肠癌根治术中应用效果分析. 中国社区医师(医学专业) 2011; 13: 297
3 禹代凤, 严茂春, 邓蓉, 张继秀. 舒适护理在直肠癌患者围术期中的应用. 现代医药卫生 2012; 28: 2440-2441
4 刘福艳, 张秀洲, 耿君. 舒适护理在肺癌根治术患者围术期的应用. 齐鲁护理杂志 2009; 15: 41-42
5 廖丽琳. 舒适护理在腹腔镜下直肠癌根治术中的应用. 现代医药卫生 2012; 28: 2617-2619
6 袁菊. 舒适护理理念在直肠癌根治术后吻合口瘘患者中的应用效果分析. 内蒙古中医药 2014; 33: 156
7 周淑珍, 张丽华, 张丽霞, 陈幼燕. 舒适护理在结直肠癌手术患者中的应用. 中华现代护理杂志 2014; 20: 537-539
8 孙彩霞. 舒适护理干预在直肠癌miles术患者应用中的效果评价. 黄山: 第四届安徽肿瘤内科大会暨第二届苏皖肿瘤内科治疗进展学术会议, 2012
9 王雪琴, 王咏梅. 结直肠癌患者围手术期舒适护理的效果观察. 中国现代医药杂志 2013; 15: 85-86
10 Borzou SR, Anosheh M, Mohammadi E, Kazemnejad A. Patients' perception of comfort facilitators during hemodialysis procedure: a qualitative study. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e19055 [PMID: 25237587 DOI: 10.5812/ircmj.19055]
11 辛若梅, 吴媛, 童秀兰. 舒适护理对直肠癌Miles术后患者康复的作用. 国际护理学杂志 2013; 32: 89-91
12 李艳艳. 舒适护理在中低位直肠癌外翻肛门切除吻合术中的应用. 中国医药导报 2012; 9: 151-152
13 徐敏, 徐静. 对结直肠癌手术患者开展舒适护理效果观察. 中华全科医学 2012; 10: 1323-1324
14 唐晓, 李永翠. 进展期中低位直肠癌围手术期的舒适护理与生活质量. 国际护理学杂志 2010; 29: 901-903
15 胡星兰. 舒适护理在腹腔镜直肠癌根治术中的应用. 中国实用护理杂志 2011; 27: 30-31

同行评价

本研究对以后直肠癌根治术患者的临床护理具有较好的指导作用. 观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高, 文章可读性强, 值得临床中应用.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1674

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1674-1678
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效

张 洁, 班丽英

背景资料
大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明显, 可表现为便血, 腹痛, 腹块、发热等症状. 该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素, 其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素.

张洁, 班丽英, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科 辽宁省 大连市 116011
张洁, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤综合治疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由张洁与班丽英共同写作完成.
通讯作者: 班丽英, 教授, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科.
bly7011@163.com
电话: 0411-83635963
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-09
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer

Jie Zhang, Li-Ying Ban

Jie Zhang, Li-Ying Ban, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Correspondence to: Li-Ying Ban, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. bly7011@163.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-09
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer.

METHODS: One hundred and seventy-eight patients with advanced colorectal cancer were divided into either an observation group (85 cases) or a control group (93 cases). The observation group was treated by bevacizumab combined with chemotherapy, and the control group was treated by XELOX chemotherapy. The clinical effects, side effects, and quality of life were compared for the two groups.

RESULTS: The response rate for the observation group was significantly better than that for the control group (67.06% *vs* 47.31%, $P < 0.05$). The rate of bone marrow suppression for the observation group was significantly lower than that for the control group (26.32% *vs* 50.54%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the rates of bone marrow suppression, neurotoxicity, gastrointestinal reaction, liver and kidney toxicity, or immune system disorders (25.88% *vs* 26.88%, 17.65% *vs* 20.43%, 20.00% *vs* 23.66%, 15.29% *vs* 11.83%, 11.76% *vs* 8.60%, $P > 0.05$). The scores of quality of life for the observation group posttreatment were similar to prior-treatment values (65.62 ± 3.34 *vs* 67.83 ± 4.06, 67.67 ± 3.46 *vs* 69.26 ± 3.98, 66.15 ± 3.52 *vs* 68.11 ± 3.96, 66.58 ± 3.51 *vs* 68.02 ± 4.02, 66.83 ± 3.55 *vs* 68.39 ± 3.81, $P > 0.05$). The scores of quality of life for the control group were significantly lower after treatment than prior-treatment (51.57 ± 3.26 *vs* 67.89 ± 4.11, 54.62 ± 3.31 *vs* 69.30 ± 3.89, 53.24 ± 3.28 *vs* 68.15 ± 3.92, 52.26 ± 3.22 *vs* 67.97 ± 4.11, 53.16 ± 3.28 *vs* 68.41 ± 3.80, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Bevacizumab combined with chemotherapy has better clinical effects than chemotherapy alone in the treatment of advanced colorectal cancer, without significant impact on side effects and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced colorectal cancer; Bevacizumab; Chemotherapy

同行评议者
顾晋, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学肿瘤医院

Zhang J, Ban LY. Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1674-1678 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1674

摘要

目的: 探讨对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗的临床效果.

方法: 随机选取大连医科大学附属第一医院收治的178例晚期大肠癌患者, 按照实际治疗方案分为观察组85例和对照组93例, 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 对照组患者给予XELOX方案治疗, 比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量.

结果: 观察组患者临床疗效显著优于对照组(67.06% *vs* 47.31%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者骨髓抑制、神经毒性、肠胃道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较(25.88% *vs* 26.88%、17.65% *vs* 20.43%、20.00% *vs* 23.66%、15.29% *vs* 11.83%、11.76% *vs* 8.60%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较(65.62分±3.34分 *vs* 67.83分±4.06分、67.67分±3.46分 *vs* 69.26分±3.98分、66.15分±3.52分 *vs* 68.11分±3.96分、66.58分±3.51分 *vs* 68.02分±4.02分、66.83分±3.55分 *vs* 68.39分±3.81分, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较(51.57分±3.26分 *vs* 67.89分±4.11分、54.62分±3.31分 *vs* 69.30分±3.89分、53.24分±3.28分 *vs* 68.15分±3.92分、52.26分±3.22分 *vs* 67.97分±4.11分、53.16分±3.28分 *vs* 68.41分±3.80分), 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗, 能有提高患者的近期疗效, 不增加化疗不良反应, 对患者生活质量影响较小, 值得推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 晚期大肠癌; 贝伐珠单抗; 化疗

核心提示: 本研究中, 对照组通过采用奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案治疗, 患者的近期疗效仅为47.31%, 远远低于观察组的67.06%, 表明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差. 因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案.

张洁, 班丽英. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1674-1678 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1674

研发前沿

患者在发病时多有手术切除的机会, 但出现复发及转移的患者比较多. 临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主, 常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等, 但整体疗效并不理想, 且不良反应较多, 不利于患者耐受, 从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用.

0 引言

大肠癌是一种较为常见的消化系恶性肿瘤, 可发生在结肠的各个部位[1]. 临床中对晚期大肠癌主要以化疗为主, 其中以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)等方案为主. 贝伐珠单抗是一种人源单克隆抗体, 近年来在肿瘤中逐渐得到应用[2]. 为了分析贝伐珠单抗联合化疗方案在晚期大肠癌临床中应用价值, 大连医科大学附属第一医院对178例患者进行分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取大连医科大学附属第一医院于2010-10/2013-09收治178例晚期大肠癌患者作为研究对象. 纳入标准: (1)符合《西医诊断学》[3]中大肠癌的相关诊断标准; (2)术后病理和临床特征确诊为TNM分期标准中Ⅳ期大肠癌者; (3)预计生存期>3 mo; (4)均签署知情同意书者. 排除标准: (1)合并严重性感染者; (2)合并严重性心、肝、肾功能不全者; (3)妊娠、哺乳期妇女. 按照实际治疗方案将178例患者分为观察组85例和对照组93例. 其中观察组男37例, 女48例, 年龄为23-76岁, 平均年龄为48.6岁±2.2岁; 对照组男44例, 女49例, 年龄为20-75岁, 平均年龄为47.3岁±1.8岁. 两组患者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字H20000337); 贝伐珠单抗注射液(瑞士罗氏制药公司生产, 批准文号S20120068); 卡培他滨(上海罗氏制药有限公司生产, 国药准字J20080101).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m^2, 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m^2•d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 贝伐珠单抗注射液5 mg/kg, 1次/2 wk, 或7.5 mg/kg, 1次/3 wk. 共治疗8个周期.

相关报道
临床研究表明, 贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢, 无需均通过肾脏和肝脏的消除, 从而能有效减少肝肾不良反应.

表 1 两组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	85	25(29.41)	32(37.65)	13(15.29)	15(17.65)	57(67.06)[a]
对照组	93	16(17.20)	28(30.11)	22(23.66)	27(29.03)	44(47.31)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	骨髓抑制	神经毒性	肠胃道反应	肝肾毒性	免疫系统障碍
观察组	85	22(25.88)	15(17.65)	17(20.00)	13(15.29)	10(11.76)
对照组	93	25(26.88)	19(20.43)	22(23.66)	11(11.83)	8(8.60)

表 3 两组患者治疗后生活质量评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	时间	*n*	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活	总分
观察组	化疗前	85	67.83 ± 4.06	69.26 ± 3.98	68.11 ± 3.96	68.02 ± 4.02	68.39 ± 3.81
	化疗后		65.62 ± 3.34	67.67 ± 3.46	66.15 ± 3.52	66.58 ± 3.51	66.83 ± 3.55
对照组	化疗前	93	67.89 ± 4.11	69.30 ± 3.89	68.15 ± 3.92	67.97 ± 4.11	68.41 ± 3.80
	化疗后		51.57 ± 3.26[a]	54.62 ± 3.31[a]	53.24 ± 3.28[a]	52.26 ± 3.22[a]	53.16 ± 3.28[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 同组化疗前.

对照组给予XELOX方案治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m^2, 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m^2•d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 共治疗8个周期.

1.2.2 观察指标: 观察与比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量. 其中, 生活质量评分采用李凌江等[4]制定的《生活质量综合评定问卷》进行评价.

1.2.3 疗效评价标准: 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤的疗效标准[5]对本研究结果进行判定. (1)完全缓解(complete remission, CR): 全部可见病变完全消失, 且维持时间>4 wk; (2)部分缓解(partial remission, PR): 病灶最大径及其最大垂直径的乘积减少>50%, 且维持时间>4 wk; (3)稳定(stable disease, SD): 病灶两径乘积减少<25%, 或增加<25%, 无新病灶出现; (4)进展(progressive disease, PD): 病灶两径乘积增加>25%, 或有新的病灶出现. 总有效率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数×100%

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效显著优于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 两组患者骨髓抑制、神经毒性、肠胃道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者化疗后生活质量评分比较 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明

显, 可表现为便血, 腹痛, 腹块、发热等症状[6]. 该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素, 其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素. 患者在发病时多有手术切除的机会, 但出现复发及转移的患者比较多. 临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主, 常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等, 但整体疗效并不理想, 且不良反应较多, 不利于患者耐受, 从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用[7]. 本研究中, 对照组通过采用XELOX方案治疗, 患者的近期疗效仅为47.31%, 远远低于观察组的67.06%, 表明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差. 因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案.

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种常见的促血管生成因子, 其能促进血管内皮细胞增殖及促进新生血管的生成[8]. 临床研究[9]表明, 肿瘤细胞能自分泌与旁分泌出VEGF, 从而进行肿瘤血管内皮细胞刺激, 促使内皮细胞增殖、迁移及肿瘤持续生长, 且提高血管通透性, 导致周围组织纤维蛋白沉着及内皮细胞浸润, 使肿瘤细胞进入新生血管, 从而促进肿瘤转移. 大肠癌患者的肿瘤组织与血清中的VECF呈高表达, 且和肿瘤转移、复发有关. 故VEGF可作为抗结肠癌血管生成治疗的重要靶点.

本研究中, 观察组的总有效率为67.06%, 显著高于对照组的47.31%, 表明贝伐珠单抗联合化疗能获得较好的近期疗效. 主要是由于贝伐珠单抗是一种重组的人类单克隆抗体, 也是一种可抑制肿瘤血管生成的药物[10]. 该药物的作用机制为通过结合VEGF及抑制生物活性, 从而抑制内皮细胞的有丝分裂, 使血管通透性增加及减少新生血管的形成, 从而起到抑制肿瘤生长及转移的目的[11,12]. 临床研究[13]表明, 贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢, 无需均通过肾脏和肝脏的消除, 从而能有效减少肝肾不良反应. 本研究中两组患者骨髓抑制、神经毒性、肠胃道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率基本相似, 表明贝伐珠单抗不会增加患者化疗不良反应发生率. 而奥沙利铂作为第三代的铂类抗肿瘤药物, 可用于经氟脲嘧啶治疗失败后的结肠癌转移患者中, 能取得较好的治疗效果[14]. 而且, 相对于顺铂, 奥沙利铂引起的不良反应更少, 且程度更轻, 更有利于患者耐受[15]. 另外, 贝伐珠单抗还能有效促进肿瘤血管正常化, 促使组织间隙压下降及减少血管通透性, 使达到肿瘤细胞的化疗药物浓度增加, 从而起到增效的作用[16]. 本研究中观察组患者化疗后各项生活质量评分与化疗前比较无明显变化, 而对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 表明贝伐珠单抗对善患者生活质量影响较小.

总之, 对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗, 可提高患者的近期疗效, 且不增加化疗不良反应, 对患者生活质量影响较小, 值得推广.

同行评价

本研究选题实用, 语言流畅, 有较好的可读性.

4 参考文献

1 冉飞武, 张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展. 癌症进展 2008; 6: 229-235
2 张力, 王志强. 大肠癌靶向治疗进展. 中国癌症杂志 2007; 17: 18-23
3 王汝琨. 西医诊断学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2008: 214-215
4 李凌江, 杨德森. 生活质量综合评定问卷(成人用)心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 88-100
5 贾菲, 周小鸽. WHO肿瘤分类及诊断标准: 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学(美). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 158-160
6 Salazar R, Grasselli J, Santos C, Tabernero J. Tenth anniversary of bevacizumab in colorectal cancer: has it fulfilled its promise? *Future Oncol* 2014; 10: 149-152 [PMID: 24490598 DOI: 10.2217/fon.14.6]
7 朱春荣, 熊峰, 朱彦博, 宋乐冬, 陶敏. 贝伐单抗联合FOLFOX4或FOLFIRI方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. 江苏医药 2012; 32: 2306-2307
8 吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3666-3672
9 Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, Adinin R, Overman MJ, Valero V, Wen S, Lieu C, Yan S, Tran HT, Ellis LM, Abbruzzese JL, Heymach JV. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010; 28: 453-459 [PMID: 20008624 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8252]
10 魏世东, 孙劲文. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效分析. 临床和实验医学杂志 2014; 17: 292-294
11 柴延兰, 肖菊香, 锁爱莉, 侯银银, 刑雯, 王颖, 陈海艳. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. 现代肿瘤医学 2013; 28: 2040-2043
12 房智慧, 马会芳, 张凯, 张伟杰, 王留兴. 贝伐单抗联合XELOX方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. 实用医学杂志 2013; 30: 3928-3930
13 赵静, 张文, 李文桦, 朱丹. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. 中国癌症杂志 2011; 21: 799-802
14 姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿密啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 149-152
15 Tsuchida K, Asari M, Numata K, Yoshida T, Osaragi T, Yoneyama K, Kasahara A, Yamamoto

Y, Rino Y, Masuda M. [Feasibility of bevacizumab for elderly patients with metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 1379-1383 [PMID: 22996773]

16 Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, Tebbutt NC, Li J, Kim TW, Koynov KD, Kurteva G, Pintér T, Cheng Y, van Eyll B, Pike L, Fielding A, Robertson JD, Saunders MP. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol* 2012; 30: 3596-3603 [PMID: 22965965 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6031]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1679

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1679-1682
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会

喻 研, 罗 艺, 黄焕军

喻研, 黄焕军, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
罗艺, 武汉市结核病防治所 湖北省武汉市 430030
喻研, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.
湖北省自然科学基金资助项目, No. 2012FFB02318
作者贡献分布: 黄焕军设计课题、提供病例及修改论文; 喻研调整课题、收集数据、统计分析及撰写论文; 罗艺提供病历、收集数据、统计分析.
通讯作者: 黄焕军, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. hjhuang12345@126.com
电话: 027-83663333
收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-08-10
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2015-04-08

Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis

Yan Yu, Yi Luo, Huan-Jun Huang

Yan Yu, Huan-Jun Huang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Yi Luo, Tuberculosis Prevention Center in Wuhan, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Correspondence to: Huan-Jun Huang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. hjhuang12345@126.com
Received: 2014-06-20 Revised: 2014-08-10
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To investigate the indications and methods for the application of glucocorticoid treatment in exudative tuberculous peritonitis (TBP) in order to achieve the best treatment effect.

METHODS: Thirty patients with exudative TBP hospitalized in the same period were chosen as subjects and given glucocorticoid 2 wk after anti-tuberculosis treatment. According to the result of glucocorticoid treatment, the patients were divided into either group A (excellent and effective; n = 18) or group B (invalid or deteriorated; n = 12). The basic conditions, clinical manifestations, complications, auxiliary examination, treatment effect and prognosis were compared for the two groups.

RESULTS: Patients in groups A and B had different average age (29.1 years ± 29.1 years *vs* 48.5 years ± 20.8 years, $P < 0.05$). Complications in groups A and B were as follows: adhesive type TBP (2/18 *vs* 9/12), intestinal tuberculosis (1/18 *vs* 2/12), tuberculous pleurisy (12/18 *vs* 2/12), and ovarian tuberculosis (1/18 *vs* 2/12) ($P < 0.05$ for all). In group A, 12 cases had high fever, and 5 cases had moderate fever; in group B, 5 cases had moderate fever, and 7 cases had low grade fever. PPD test was strongly positive in 10 cases and positive in 8 cases in group A, and positive in 5 cases and weakly positive in 7 cases in group B. In group A, ESR was greater than 100 mm/h in 10 cases, 50-100 mm/h in 4 cases, and 20-50 mm/h in 1 case; in group B, ESR was 50-60 mm/h in 2 cases and 20-50 mm/h in 10 cases. In group A, 8 cases had massive ascites, and 10 cases had moderate ascites; in group B, 3 cases had moderate ascites, and 9 cases had mild ascites. In group A, 14 cases had an excellent response, their urine volume increased 300-500 mL/d, and abdominal distention was greatly relieved; 4 cases had effective results, their urine volume increased 200-350 mL/d, and distension was alleviated. Only a small amount of ascites was detected by ultrasound after four weeks of glucocorticoid treatment and

背景资料
结核性腹膜炎是由结核菌引起的腹膜感染, 糖皮质激素在促进腹水消退和减少纤维组织增生的方面具有积极的治疗意义, 但其使用不当反而会出现不良反应和并发症使得治疗失败、病情恶化.

同行评议者
白岚, 教授, 主任医师, 南方医院患侨科; 董蕾, 主任, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

■研发前沿
糖皮质激素对于结核性腹膜炎的治疗是一把双刃剑, 合理运用该药才能起到良好的治疗作用.

ascites disappeared after 6-8 wk. In contrast, no significant improvement was observed in all the 12 cases of group B. Ascites was not reduced and distension was not improved after the glucocorticoid treatment. Ascites disappeared after 5-8 wk. In a follow-up period of 6 mo, all patients had neither disease progression nor related complications and recovered well.

CONCLUSION: Glucocorticoid is mainly suitable for exudative TBP patients who had strong allergic reaction. After 2 wk of regular anti-tuberculosis treatment, the application of glucocorticoid following the principle of short period, small quantity, draught, and decrement is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tuberculous peritonitis; Exudative; Glucocorticoids

Yu Y, Luo Y, Huang HJ. Our experience with glucocorticoid treatment of tuberculous peritonitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1679-1682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1679.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1679

摘要

目的: 探讨糖皮质激素应用于渗出型结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis, TBP)的适应证和方法以期达到最佳疗效.

方法: 以同期30例渗出型TBP为研究对象, 抗结核治疗2 wk后加用糖皮质激素治疗. 依疗效将患者分为A组(显效和有效)和B组(无效或恶化), 对比分析2组病例的基本情况、临床表现、合并症、辅助检查、治疗效果和预后.

结果: A组18例, B组12例, 两组平均年龄(29.1岁±10.2岁 *vs* 48.5岁±20.8岁, $P<0.05$). A、B两组合并症如下: 黏连型TBP, 肠结核, 结核性胸膜炎, 卵巢结核(2/18 *vs* 9/12, 1/18 *vs* 2/12, 12/18 *vs* 2/12, 1/18 *vs* 2/12, $P<0.05$). A组高热12例, 中度发热5例; B组中度发热5例, 低热7例. A组结核菌素试验强阳性10例, 阳性8例; B组阳性5例, 弱阳性7例. A组10例血沉>100 mm/h, 4例血沉50-100 mm/h, 1例血沉≥20 mm/h且<50 mm/h; B组2例血沉50-60 mm/h, 10例血沉≥20 mm/h且<50 mm/h. A组中大量腹水8例, 中量腹水10例; B组中量腹水3例, 少量腹水9例. A组14例显效, 尿量增加300-500 mL/d, 腹胀明显减轻; 4例有效, 尿量增加200-350 mL/d, 腹胀减轻. 使用激素4 wk后复查提示少量腹水, 6-8 wk后腹水消失. B组12例无效, 腹水无明显减少, 腹胀未好转. 5-8 wk后腹水消失. 随访6 mo, 所有病例未发现疾病进展, 未出现相关并发症, 恢复良好.

结论: 糖皮质激素主要适用于变态反应强烈的渗出型TBP. 在规律抗结核治疗2 wk后遵循短期、小量、顿服、递减的原则应用糖皮质激素是安全有效的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结核性腹膜炎; 渗出型; 糖皮质激素

核心提示: 本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 为治疗渗出型结核性腹膜炎提供了一定理论依据.

喻研, 罗艺, 黄焕军. 糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1679-1682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1679.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1679

0 引言

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis, TBP)是由结核菌引起的腹膜感染, 糖皮质激素在促进腹水消退和减少纤维组织增生的方面具有积极的治疗意义, 但其使用不当反而会出现不良反应和并发症使得治疗失败、病情恶化. 因此, 规范糖皮质激素在TBP中的应用显得尤为重要, 目前相关报道较少. 我们对武汉同济医院和武汉市结核病防治所2006-01/2014-01收治的30例渗出型TBP使用糖皮质激素的情况进行分析, 探讨该药物的适应证, 最佳治疗时机, 最佳剂量和途径及治疗效果和预后, 旨在为合理应用糖皮质激素治疗TBP提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 本组30例渗出型TBP患者中, 男14例, 女16例, 年龄18-71岁. 其中11例合并黏连型TBP. 所有患者均排除了干酪型TBP、门脉高压性腹水、癌性腹水、腹腔非特异性的感染和结缔组织病所致的腹膜炎.

1.2 方法 TBP结核性腹膜炎的诊断和分型标准参照《内科学》(第六版)[1]. TBP抗结核治疗最初6 mo采用2HRZE/4HE方案, 异烟肼

■相关报道
对于变态反应严重的结核性胸膜炎使用糖皮质激素治疗能促进胸水吸收, 预防胸膜黏连.

(INH)0.3 g/d, 利福平(RFP)0.45 g/d, 吡嗪酰胺(PZA)1.0-1.5 g/d, 乙胺丁醇(EMB)0.75 g/d. 同时常规给予护肝、抽腹水及支持治疗. 在规律抗结核治疗2 wk后加用糖皮质激素[2]. 用法: 每日清晨8点顿服强的松30 mg, 使用1 wk后有效者开始减量, 减量1次/wk, 减5 mg/次, 减到15 mg时, 减量2.5 mg/wk, 总疗程10 wk. 激素使用1 wk后无效或出现病情恶化则立即停用. 同时给予制酸、补钙治疗预防不良反应. 疗效判定标准: 显效: 腹水显著减少、腹胀明显缓解; 有效: 腹水减少、腹胀减轻; 无效: 腹水量或腹部症状无变化; 恶化: 腹水增多, 或症状加重. 将疗效为显效和有效的病例设定为A组, 将疗效为无效或恶化的病例设定为B组, 对比分析两组患者的基本情况、临床表现、合并症、辅助检查、治疗效果和预后.

统计学处理 主要采用百分率和均数的分析. 计量资料采用mean±SD表示, 用SPSS13.0统计软件进行处理. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 A组18例, B组12例, 两组平均年龄(29.1岁±10.2岁 *vs* 48.5岁±20.8岁, $P<0.05$). A、B两组合并症如下: 黏连型TBP(2/18 *vs* 9/12, $P<0.05$), 肠结核(1/18 *vs* 2/12, $P<0.05$), 结核性胸膜炎(12/18 *vs* 2/12, $P<0.05$), 肺结核(4/18 *vs* 3/12, $P>0.05$), 卵巢结核(1/18 *vs* 2/12, $P<0.05$).

2.2 临床表现及辅助检查 A、B两组患者的主要症状有: 腹胀、腹痛、腹泻、发热、恶心、呕吐、纳差、盗汗、体质量减轻、乏力、胸痛、气促、咳嗽, 其中A组高热12例, 中度发热5例; B组中度发热5例, 低热7例. A、B两组患者的主要体征有: 移动性浊音阳性、腹部压痛、腹部包块、腹部触诊柔韧感、双下肺呼吸音消失. 辅助检查: A组结核菌素试验强阳性10例, 阳性8例; B组阳性5例, 弱阳性7例. A组10例血沉>100 mm/h, 4例血沉50-100 mm/h, 1例血沉≥20 mm/h且<50 mm/h; B组2例血沉50-60 mm/h, 10例血沉≥20 mm/h且<50 mm/h. A组血CA125水平为345-454 ng/L, 腹水CA125为586-788 ng/L; B组血CA125水平为133-677 ng/L, 腹水CA125为225-902 ng/L. 腹水检查均为渗出液, 以淋巴细胞为主, 腹水腺苷脱氨酶45-57 U/L. 腹部B超和/或CT检查: A组中大量腹水8例, 中量腹水10例, 腹腔淋巴结肿大4例, 腹膜增厚6例, 黏连2例, 盲肠局部黏膜增厚伴溃疡1例, 1例卵巢肿大; B组中量腹水3例, 少量腹水9例, 腹腔淋巴结肿大4例, 腹膜增厚、黏连9例, 末端回肠和盲肠局部黏膜增厚伴溃疡2例, 2例卵巢肿大. 胸部X线: A组胸腔积液12例, 包块4例, 心包积液1例; B组胸腔积液2例, 空洞2例, 包块1例.

2.3 治疗效果和预后 A组14例显效, 患者使用激素的次日尿量增加300-500 mL, 此后每日尿量约1500-2000 mL, 腹胀明显减轻, 气促减轻, 高热缓解, 食欲改善; 4例有效, 患者在使用激素的次日尿量增加200-350 mL, 此后每日尿量约1000-1300 mL, 腹胀减轻, 体温下降. 随访6 mo, 使用激素4 wk后复查B超提示少量腹水(较之前的中、大量腹水相比明显减少), 6-8 wk后腹水消失. 期间所有病例未发现疾病进展, 未出现相关并发症, 恢复良好. B组12例无效, 患者使用激素5 d尿量无明显增加, 腹水无明显减少, 腹胀症状缓解不明显, 也未出现疾病进展和相关并发症. 随访6 mo, 5-8 wk后腹水消失, 所有患者恢复良好.

3 讨论

TBP是由结核杆菌引起的慢性弥漫性腹膜感染, 是临床常见的肺外结核之一, 在世界范围内, 占全部结核病例的0.1%-0.7%, 以渗出型多见[1,3]. 目前提倡遵循早期、规律、适量、联用及全程的抗结核原则进行综合治疗, 部分病例可联合使用糖皮质激素[4,5]. 对渗出型TBP应用糖皮质激素能迅速减轻全身中毒症状, 改善患者一般情况, 减少渗出, 加速腹水吸收, 减少黏连[6-8]. 黏连型TBP以增殖性病变为主, 有时合并肠结核或腹腔淋巴结核. 糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用, 在不使用抗结核药物的情况下使用会导致结核病进展[9,10]. 他不仅不能促进病变的吸收, 还可能导致肠结核穿孔或肠系膜淋巴结核破溃, 引起弥漫性腹膜炎, 故在黏连型TBP不推荐使用激素[11]. 干酪型TBP禁用激素. 因为激素能促进干酪性病变液化, 而且掩盖肠穿孔的症状和体征, 从而延误病情. 本研究对渗出型TBP(部分合并黏连型TBP)使用小剂量糖皮质激素(强的松30 mg/d)未出现明显结核病进展、恶化的情况, 与文献报道一致[12]. 因此, 使用激素的时机和剂量非常重要. 本研究提示2 wk的规律的HRZE抗结核方案是充分的, 在此基础上加用小剂量激素是比较安全的. 对于对合并肠结核, 特别是溃疡型肠结核的渗出型TBP应用激素前充分、

创新盘点
本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 为治疗渗出型结核性腹膜炎提供了一定理论依据.

应用要点
本文认为糖皮质激素主要适用于变态反应强烈的渗出型结核性腹膜炎, 在规律抗结核治疗2 wk后应短期、小量、顿服、递减性地应用糖皮质激素, 对治疗渗出型结核性腹膜炎有积极的作用.

同行评价

本文探讨了糖皮质激素治疗渗出型结核性腹膜炎的适应证和方法, 内容实用, 对临床有很好的指导意义.

规律的抗痨非常关键, 能减少因免疫抑制所致结核菌大量繁殖导致肠穿孔的风险.

糖皮质激素并非适用于所有的渗出型TBP. 本研究中, 年轻、有明显的结核中毒症状、中-大量腹水、伴有胸水、PPD试验强阳性、血沉显著增快的TBP患者激素治疗效果好; 而中老年患者、无明显的结核中毒症状、少量腹水、PPD试验弱阳性、血沉轻度增快的TBP患者激素治疗效果不明显. 原因可能为前者的机体变态反应更为强烈, 而这恰恰是激素治疗的靶点[13]. 我们认为以上指标可用于预测TBP使用激素疗效. 腹水量少、年龄大的患者使用激素获益不大. 因为, 少量腹水难以引起严重的肠黏连, 或病变以黏连型TBP为主, 使用激素无效, 反而可能因为患者本身免疫力弱而导致结核播散. 超声检查可以灵敏地探测TBP的腹膜黏连程度及腹水量, 可作为使用激素前评估病情的检测手段[14]. 此外, TBP患者的血清和腹水CA125水平显著增高, 其可能与炎症对腹膜的刺激有关, 也可能与女性卵巢结核有关[3,15,16]. 因此, 其水平高低与腹膜炎症程度不完全平行, 不宜作为评价是否需加用激素的指标.

TBP应用糖皮质激素应遵循短期、小量、顿服、递减的原则. 一般成人口服强的松, 第1-2周30-40 mg/d(≤0.5 mg/kg), 继之每周递减2.5-5.0 mg, 直至5 mg/d, 维持1-2 wk即可停药[4]. 本研究在使用激素的同时预防性给予制酸剂、钙剂、护肝药物能有效地预防其不良反应.

总之, 糖皮质激素主要适用于渗出型TBP, 尤其是变态反应强烈的病例. 在规律抗结核治疗2 wk后遵循短期、小量、顿服、递减的原则应用糖皮质激素是安全有效的.

4 参考文献

1 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 402-405
2 李淑德, 许国铭. 结核性腹膜炎的诊断与治疗. 胃肠病学 2005; 10: 191-192
3 宋怀宇, 王波. 欠发达地区结核性腹膜炎40例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1998-2005
4 谢鹏雁. 糖皮质激素治疗常见消化疾病临床要点. 中国实用内科杂志 2013; 33: 768-770
5 黄海军, 陈美娟, 严蓉, 王洪. 肝硬化合并结核性腹膜炎的诊治分析. 医学研究杂志 2013; 42: 152-154
6 王晓平, 翟鸥. 结核性腹膜炎126例临床分析. 潍坊医学院学报 2008; 30: 187-188
7 楚丽香. 综合治疗结核性腹膜炎68例研究. 中外医疗 2012; 29: 90-92
8 He Q, Xie CM, Tan SY, Lin LB, Deng XH, Yi XP, Cai XS, Xu YY, Guan P, Liu Y. [Effects of glucocorticoids on tuberculous pleural effusion: experiment with rats]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2285-2289 [PMID: 19087681]
9 Alrajhi AA, Halim MA, al-Hokail A, Alrabiah F, al-Omran K. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 52-56 [PMID: 9675450 DOI: 10.1086/514627]
10 Haas DW. Is adjunctive corticosteroid therapy indicated during tuberculous peritonitis? *Clin Infect Dis* 1998; 27: 57-58 [PMID: 9675451 DOI: 10.1086/514628]
11 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 497
12 方如塘, 魏香兰, 林涛. 结核性腹膜炎并急性血行播散型肺结核1例. 重庆医学 2011; 40: 1455-1456
13 陈昌远, 邓忠霞. 糖皮质激素序贯防治结核性胸膜炎胸膜粘连肥厚的临床研究. 中国社区医生 2013; 15: 84
14 于德林, 刘彬, 王昱. 超声诊断在结核性腹膜炎中的临床应用. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4413-4414
15 徐美华, 张桂英, 张鹏. CA125在结核性腹膜炎患者中的临床意义. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1156-1157
16 金辉, 燕善军. 结核性腹膜炎诊断技术的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 830-832

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1683

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1683-1689
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析

李建国, 胡 旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜

李建国, 胡旭, 郑兴斌, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563000
李永杰, 方孟园, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563000
李茜茜, 遂宁市中心医院肿瘤一科 四川省遂宁市 629000
李建国, 医学博士, 主要从事微创腹部外科研究.
作者贡献分布: 此课题由李建国设计并撰写; 文献资料由胡旭与方孟园搜集; 数据统计分析由李永杰与李茜茜整理; 写作审校由郑兴斌完成.
通讯作者: 郑兴斌, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院胃肠外科.
zhengxb163@163.com
电话: 0852-8608244
收稿日期: 2015-01-05 修回日期: 2015-02-05
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults

Jian-Guo Li, Xu Hu, Xing-Bin Zheng, Yong-Jie Li, Meng-Yuan Fang, Xi-Xi Li

Jian-Guo Li, Xu Hu, Xing-Bin Zheng, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Yong-Jie Li, Meng-Yuan Fang, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Xi-Xi Li, Department of Oncology I, Suining Center Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Xing-Bin Zheng, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan Distract, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. zhengxb163@163.com
Received: 2015-01-05 Revised: 2015-02-05
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of totally extraperitoneal prosthetic (TEP) *vs* Lichtentein tension-free repair of inguinal hernia in adults.

METHODS: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine disc (CBMdisc), Wanfang Database, VIP Database, Foreign Medical Journal Full-Text Service (FMJS), PubMed and Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of TEP *vs* Lichtentein tension-free repair of inguinal hernia in adults. RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: We included 12 prospective randomized controlled trials with 3249 cases. Meta-analysis showed that: (1) operation time: results from 10 studies (n = 2642) showed a significant difference between the TEP group and Lichtenstein group (MD = 6.23, 95%CI: 2.07-10.38, P = 0.003); (2) postoperative complications: results from 10 studies (n = 2740) showed a significant difference between the two groups (OR = 0.56, 95%CI: 0.46-0.69, P < 0.0001); (3) hospital stay: results from 6 studies (n = 348) showed no significant difference between the two groups (MD = -0.84, 95%CI: -1.81-0.13, P = 0.09); (4) time to resumption of normal physical activity: results from 7 studies (n = 2329) showed a significant difference between the two groups (MD = -4.27, 95%CI: -5.58--2.96, P < 0.0001).

CONCLUSION: Compared with the Lichtenstein group, the TEP group is associated with significantly reduced postoperative complication and time to resumption of normal physical activity. However, operation time in the

背景资料
腹股沟疝是外科常见疾病和多发病, 手术是治疗腹股沟疝的有效方法, 当前最为常用的术式是Lichtenstein修补术和完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP), 但其各自疗效、并发症、复发率等优缺点不同, 临床医师对两种术式的选择仍存在着困惑.

同行评议者
孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

研发前沿
腹腔镜疝修补术与开放式手术相比，术后并发症和复发率减少，然而其费用却较高、手术时间长，同时对手术者的技术要求较高. 尤其是TEP修补术，由于不在腹腔内操作，术后恢复正常活动时间缩短了，但需要在全麻下进行.

Lichtenstein group is significantly lower than that in the TEP group. Larger and high quality studies are needed to verify our findings.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TEP; Lichtenstein tension-free repair; Hernia repair; Inguinal hernia; Meta-analysis

Li JG, Hu X, Zheng XB, Li YJ, Fang MY, Li XX. A meta-analysis of totally extraperitoneal prosthetic compared with Lichtenstein tension-free repair of groin hernia in adults. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1683-1689 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1683.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1683

摘要

目的: 对比分析完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝临床疗效和安全.

方法: 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普网、西文生物医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane图书馆等数据库, 查找自建库以来至2014-05国内外关于TEP与Lichtenstein修补术临床疗效分析的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT). 按照纳入与排除标准选择文献、提取资料、评价质量后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析.

结果: 共纳入12项前瞻性随机对照研究, 3249例患者, 其中TEP修补术1591例, Lichtenstein修补术1658例. Meta分析结果显示: (1)手术时间: 10项研究(n = 2642)的手术时间差异具有统计学意义(MD = 6.23, 95%CI: 2.07-10.38, P = 0.003); (2)术后并发症: 9项研究(n = 2740)术后并发症的发生率差异具有显著统计学意义(OR = 0.56, 95%CI: 0.46-0.69, P<0.0001); (3)住院时间: 6个研究(n = 348)住院时间差异无统计学意义(MD = -0.84, 95%CI: -1.81-0.13, P = 0.09); (4)恢复正常活动时间: 7项研究(n = 2329)两组间差异具有显著统计学意义(MD = -4.27, 95%CI: -5.58--2.96, P<0.0001).

结论: 与Lichtenstein修补术相比, TEP能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间, 其手术时间却较长, 但仍需要更多长期的、高质量、大样本、多中心的研究加以验证.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 完全腹膜外疝修补术; Lichtenstein修补术; 疝修补术; 腹股沟疝; Meta分析

核心提示: 随着微创外科学的兴起与发展, 完全腹膜外疝修补术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)治疗成人腹股沟疝日益成为常用术式, 本研究团队通过询证医学方法证实, 在术后并发症和恢复正常活动时间方面, TEP修补术与Lichtenstein修补术相比均具有其显著优势.

李建国, 胡旭, 郑兴斌, 李永杰, 方孟园, 李茜茜. 完全腹膜外疝修补术与Lichtenstein修补术治疗成人腹股沟疝随机对照试验的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1683-1689
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1683.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1683

0 引言

腹股沟疝是外科常见疾病和多发病, 据有关流行病学资料统计, 腹股沟疝的发病率约为1‰-5‰[1]. 腹股沟疝的临床表现尤以形成嵌顿较为严重, 当嵌顿的内容物为肠管时, 不仅局部疼痛明显, 而且还会出现阵发性腹部绞痛、恶心、呕吐、便秘、腹胀等机械性肠梗阻的表现, 甚至影响血运并进一步恶化发展为绞窄性疝. 针对腹股沟疝最有效的治疗方式仍是手术, 当前最为常用的术式是平片无张力疝修补术(Lichtenstein修补术)和全腹膜外补片植入术(totally extraperitoneal prosthetic, TEP)修补术, 但其各自疗效、并发症、复发率等优缺点不同, 该两种术式的选择仍存在着困惑, 为了进一步比较这两种术式的临床疗效和安全性, 本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析, 以期为临床实践提供最佳证据.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索中国知识资源总库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库、西文生物医学期刊文献数据库、PubMed、Cochrane图书馆. 检索时间为建库至2014-05公开发表的文章. 中文数据库检索词为“完全腹膜外疝修补术、开放式、疝修补术、腹股沟疝”, 英文数据库检索词为“TEP, Lichtenstein, inguinal hernia”. 同时追溯纳入

文献的参考文献, 并手工检索相关会议文献及未公开发表的文按确定的纳入、排除标准进行筛选.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 研究类型: RCT, 发表文种及时间不限; 研究对象: 成人腹股沟疝需经疝修补术治疗者; 干预措施: TEP和Lichtenstein; 结局指标包含以下至少1条: (1)手术时间; (2)术后疼痛; (3)术后并发症; (4)住院时间; (5)恢复正常活动时间.

1.2.2 排除标准: (1)研究类型、研究对象、干预措施不符合纳入标准; (2)文献数据资料不完整、重复发表、非临床研究、无对照研究.

1.2.3 数据提取: 提取研究作者、发表时间、患者人数、年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、随访、相关测量指标(手术时间、术后疼痛、术后并发症、平均住院天数、恢复正常活动时间)等信息.

1.2.4 文献质量评价: 由2名研究者独立进行文献选择、质量评价和资料提取, 若遇分歧讨论解决. 纳入研究的方法学质量按Cochrane Reviewer's Handbook 5.0关于RCT的标准进行评价, 其项目包括: (1)随机分配方法是否正确; (2)是否做到分配隐藏法; (3)是否采用盲法; (4)有无失访或退出. 基于以上标准文献质量分为3个等级: A级(有低度偏倚可能), B级(有中度偏倚可能), C级(有重度偏倚可能).

统计学处理 采用Cochrane协作网RevMan5.1软件[2]进行Meta分析. 异质性分析采用χ^2检验. 当各研究间无统计学异质性时($P\geq 0.1$, $I^2\leq 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$), 则采用随机效应模型进行分析. 同时分析异致性来源, 当异质性源于低质量研究时, 进行敏感性分析. 如研究间异质性过大或无法找寻数据来源时, 采用描述性分析. 漏斗图法判断是否存在发表偏倚. 计数资料变量采用相对危险度(relative risk, RR), 连续性变量采用均数差值(mean difference, MD), 各效应量均以95%CI表示. 当$P<0.05$时, 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入文献的结果 最初共检出文献719篇, 经Note Express2.0软件去重, 阅读文题和摘要, 排除非RCT或不符合纳入标准的文献, 进一步阅读全文后, 最终纳入12项前瞻性RCT[3-14], 其中8篇英文[3-10], 1篇土耳其语[11], 3篇中文[12-14], 共3249例患者. TEP组1591例, Lichtenstein组1658例. 纳入研究的一般特征如表1.

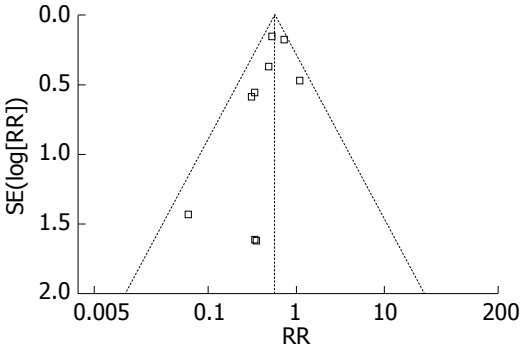


图 1 发表偏倚的漏斗图.

2.2 纳入研究文献的方法学质量评价和发表偏倚评估 对纳入的12篇文献进行质量评价: 2个评为A级, 8个评为B级, 2个评为C级(表1), 总体文献质量等级较高. 以并发症发生率结果做倒漏斗图分析如图1, 结果显示左右大致对称, 表明本研究中无明显发表偏倚.

2.3 疗效评价

2.3.1 手术时间: 10项研究(n = 2642)[4,6-14]报道了手术时间. 异质性检验发现研究之间存在异质性($P<0.00001$, I^2 = 93%). 分析异质性来源为纳入研究的时间和地域跨度较大, 不同时期、不同地区的手术技术差别较大, 故采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示: MD = 6.23, 95%CI: 2.07-10.38, P = 0.003, 两组间差异有统计学意义, TEP组手术时间较Lichtenstein组长(图2).

2.3.2 术后并发症: 9项研究(n = 2740)[3-7,9,10,13,14]报道了术后并发症. 异质性检验发现研究之间无明显异质性(P = 0.35, I^2 = 10%), 同质性较好, 采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示: OR = 0.56, 95%CI: 0.46-0.69, $P<0.00001$, 两组间差异有统计学意义, 与Lichtenstein组相比TEP组术后并发症发生率明显减低(图3).

2.3.3 住院时间: 6项研究(n = 348)[4,7,9,11-13]报道了住院时间, 异质性检验发现研究之间存在异质性($P<0.00001$, I^2 = 99%), 考虑其原因为不同国家、地域的医疗水平不同以及病情严重程度不同, 住院时间基线不一致, 故采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示MD = -0.84, 95%CI: -1.81-0.13, P = 0.09, 差异无统计学意

相关报道

以往研究发现腹腔镜经腹腹膜前补片植入术(transabdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair, TAPP)与TEP修补术相比, 在手术时间、住院天数、住院费用、术后恢复工作时间及术后疼痛等差异均无统计学意义, 故此本论文注重对TEP术与Lichtenstein修补术进行对比研究.

创新盘点 运用询证医学进行分析，对由多项关于腹股沟疝修补术的研究结果进行综合，保证研究结果质量的前提下，增加样本量对总体的说服力，研究结论对临床医师的术式选择具有指导意义.

表 1　纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	病例数(*n*)		年龄(岁)		性别(M/F, *n*)		BMI		随访(mo)	测量指标	质量等级
	T	L	T	L	T	L	T	L			
Bringman等[3]2003	92	103	25 ± 3	54 ± 11	92/0	92/0	25 ± 3	25 ± 3	28	(2)	A
Dedemadi等[4]2006	26	32	65(28–92)		–		78 ± 15.9/(1.76 ± 5)^2		36	(1)(2)(3)(4)	B
Eker等[5]2012	336	324	55	56	333/3	318/6	25	25	60	(1)	B
Eklund等[6]2006	665	706	53 ± 10	52 ± 10	665/0	706/0	–		3	(1)(2)(4)	B
Hamza等[7]2010	25	25	34.91 ± 13.0	35.12 ± 15.1	25/0	25/0	23.2 ± 5.3	24.34 ± 14.22	6	(1)(2)(3)	B
Langeveld等[8]2010	336	324	55	56	333/3	318/6	25	25	12	(2)(4)	B
Lal等[9]2003	25	25	36.72 ± 12.08	37.80 ± 12.43	25/0	25/0	–		13	(1)(2)(3)(4)	B
Pokorny等[10]2008	36	69	48(19–73)	52(19–84)	35/1	64/5	25(21–30)	25(19–33)	–	(1)	C
Tanriverdi等[11]2013	25	25	50.52 ± 10.99	51.32 ± 15.85	21/4	25/0	25.85 ± 3.07	25.70 ± 2.44	–	(2)(3)(4)	C
张杰等[12]2012	25	25	34.91 ± 13.22	35.12 ± 10.11	25/0	25/0	23.21 ± 5.30	24.34 ± 14.2	24	(2)(3)(4)	A
温顺前等[13]2009	44	46	59.9 ± 14.7	62.1 ± 13.1	40/2	44/4	–		15	(1)(2)(3)(4)	B
王卫军等[14]2012	84	84	48.2 ± 17.1	52.1 ± 17.5	71/13	69/15	–		16	(1)(2)	B

(1)手术时间; (2)术后并发症; (3)住院时间; (4)恢复活动时间. T: 完全腹膜外疝修补术; L: Lichtenstein修补术; BMI: 身体质量指数.

义(图4).

2.3.4 恢复正常活动时间: 7项研究(n = 2329)[4,6,8,9,11-13]报道了恢复正常活动时间, 异质性检验发现研究之间存在异质性(P<0.00001, I^2 = 99%), 所有研究均无明确统一的恢复正常活动时间的标准, 故7项所报道的恢复正常活动时间存在明显的异质性, 采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示: MD = -4.27, 95%CI: -5.58--2.96), P<0.00001, 两组间差异具有显著统计学意义, TEP组较Lichtenstein组恢复正常活动时间短(图5).

3 讨论

1989年Lichtenstein等[15]首先提出无张力疝修补术的理念, Lichtenstein术成为开放式无张力疝修补手术标准手术方式. 1992年Arregui等[16]首次报道了经腹腔腹膜前补片植入术(transabdominal preperitoneal, TAPP), 其方法是在腹腔内打开腹膜, 并在腹膜前间隙将补片植入. 1993年McKernan[17]报道了TEP, 与TAPP相比其进路不同, TEP是直接进入腹膜前间隙植入补片而未进入腹腔, 可以避免内脏和血管损伤、肠黏连等并发症的发生, 近年来随着微创外科的快速发展, 尤其是腹腔镜技术的日益成熟, TEP术式得到广泛推广使用. 因此我们对腹腔镜TEP术与开放式Lichtenstein术的临床疗效做Meta分析.

Study or Subgroup	TEP组 Mean	SD	Total	Lichtenstein组 Mean	SD	Total	Weight (%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Dedemadi等[4]2006	56	9	26	45	8	32	12.5	11.00[6.57, 15.43]
Eklund等[6]2006	55	28	665	55	20.8	706	13.7	0.00[−2.62, 2.62]
Hamza等[7]2010	77.41	43.21	25	34.21	23.5	25	3.5	43.20[23.92, 62.48]
Lal等[9]2003	75.72	31.57	25	54	15	25	5.6	21.72[8.02, 35.42]
Langeveld等[8]2010	54	19	336	49	13.5	324	13.8	5.00[2.49, 7.51]
Pokorny等[10]2008	1.3	0.52	36	0.8	0.22	69	14.5	0.50[0.32, 0.68]
Tanriverdi等[11]2013	70.42	14.99	25	56.16	20.68	25	7.9	14.26[4.25, 24.27]
张杰等[12]2012	77.43	43.21	25	34.21	23.51	25	3.5	43.22[23.94, 62.50]
温顺前等[13]2009	37.13	11.27	40	53.18	13.44	40	11.6	−16.05[−21.49, −10.61]
王卫军等[14]2012	50.50	14.10	84	46.20	4.50	84	13.4	4.30[1.13, 7.47]
Total(95%CI)			1287			1355	100.0	6.23[2.07, 10.38]

Heterogeneity: Tau^2 = 30.98; Chi^2 = 129.12, df = 9(P<0.00001); I^2 = 93%
Test for overall effect: Z = 2.94(P = 0.003)

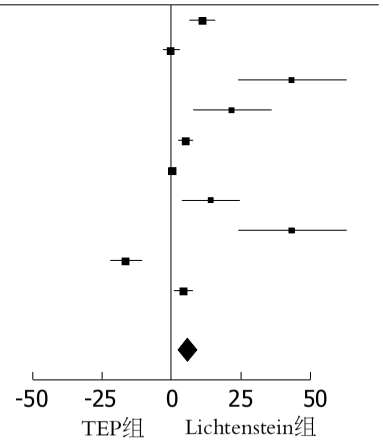


图 2　手术时间的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

本系统评价纳入了10项研究[4,6-14]对两种术式的手术时间进行比较, 结果表明TEP术手术时间明显长于Lichtenstein术(P<0.05), Lichtenstein修补术的平均手术时间短, 既反映出医生对Lichtenstein修补术的熟练掌握程度, 也表明该修补方法相对简单, 汪美英[18]对Lichtenstein无张力疝修补术做了综述, 阐述了该方法给患者带来的益处和良好的手术效果. 而TEP则由于技术难度相对较大, 需要较长的学习曲线[19]. 随着腹腔镜操作设备的改进和熟练程度的提高, 腹腔镜疝修补的手术时间会比开放性疝修补更短.

与Lichtenstein术相比, 所纳入的9项研究[3-7,9,10,13,14]中TEP术在术中并发症的发生率上明显低于前者, 差异有统计学意义(OR = 0.56, 95%CI: 0.46-0.69, P<0.00001), 这与景恩义等[20]所做的一份系统评价的结果相悖. 腹腔镜疝修补手术实质上是微创外科在疝修补领域的应用, TEP术业已成为治疗腹股沟疝的金标准术式, 而Lichtenstein手术需经开腹完成, 增加了手术创伤和围手术期并发症的发生, 诸如血管损伤造成的出血、神经损伤、内脏损伤及麻醉相关的并发症; TEP手术完全在腹膜外进行, 相对创伤较小. 术后并发症主要有血清肿、血肿、切口感染、尿潴留、睾丸疼痛、神经痛等, 由于各个文献差异很大, 未进行进一步亚组分析.

本研究结果还表明, 住院时间方面两者无统计学意义(P = 0.09), 考虑其原因为出院标准缺乏基线一致性, 不同地区、不同时间对住院时间要求不同; 术后恢复正常活动时间方面, TEP组明显短于Lichtenstein组(P<0.00001), 因腹腔镜手术本身即具有创伤小、术后下床活动时间短、术后恢复快等优势. 这与所Bingener等[21]所报道的结果一致.

本研究的局限性: 本研究纳入的12篇[3-14]文献均为前瞻性RCT, 质量相对较高, 其研究结果具有一定的价值. 但在临床工作中, 由于每个患者的具体病情不同和术

■应用要点
本文通过系统评价得出如下结论: 与Lichtenstein修补术相比, TEP修补术能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间, 其手术时间却较长, 临床选择具体术式还应个体化, 以期获得最后的治疗效果.

名词解释

前瞻性研究: 是把研究对象选定, 研究方式预定好, 相关的影响因素纳入统计范围, 在这些条件下, 根据这些因素去做持续的追踪研究、分析判断, 最后在原订计划的时间内做出评估, 把符合原来设计的方法的所有例子都要列入统计, 最终选择的结果经过计算, 得出纳入统计范围中, 相关影响波动有效的因素构成重点目标, 继而对这些因素进行深入研究.

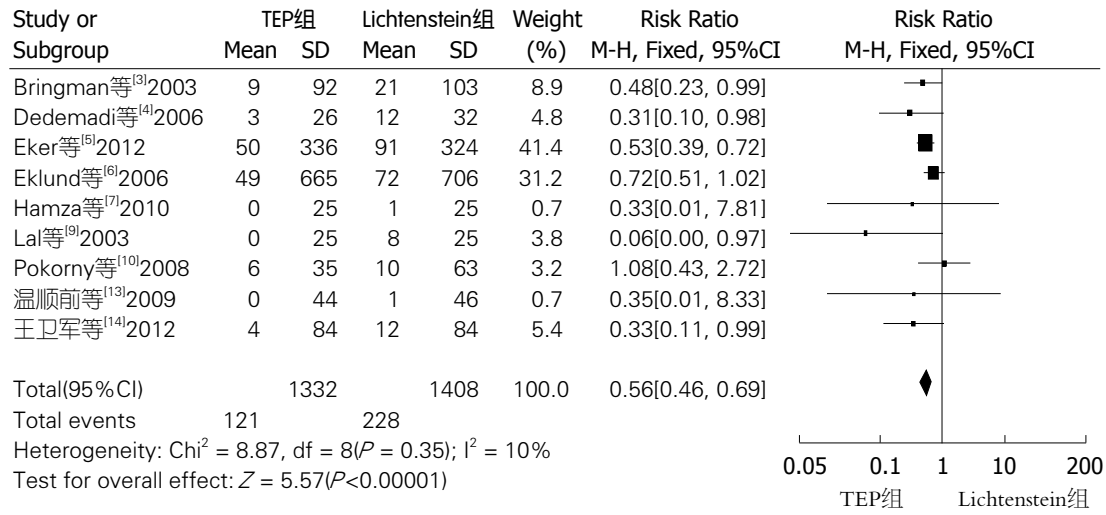


图 3 术后并发症发生率的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

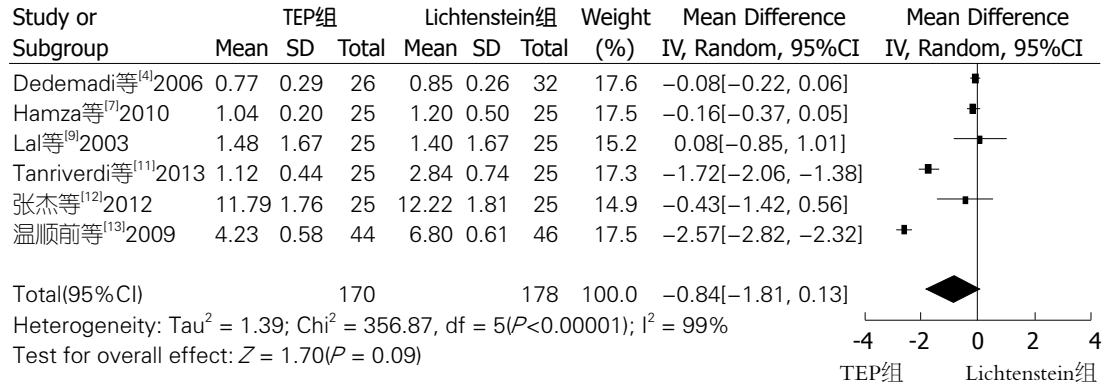


图 4 住院时间的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

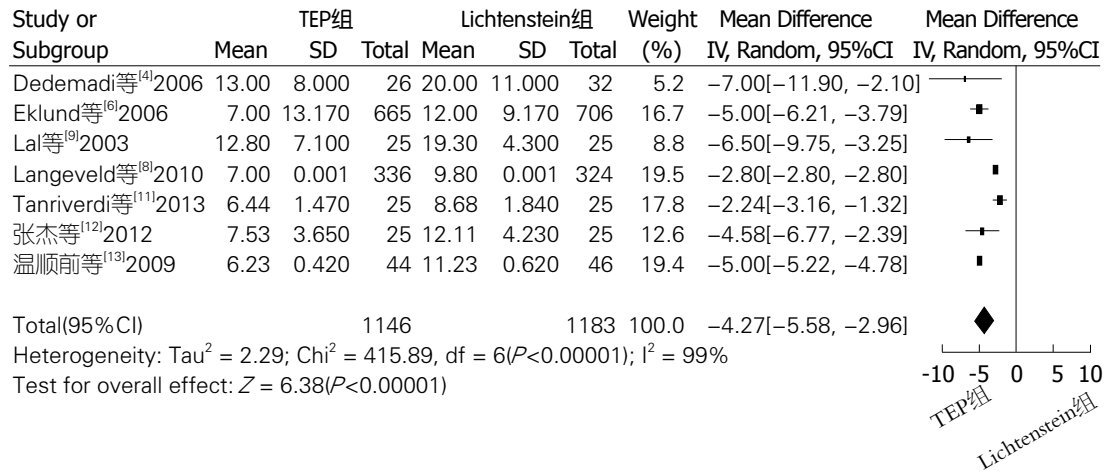


图 5 术后恢复工作时间的森林图. TEP: 完全腹膜外疝修补术.

者腹腔镜操作及手术技巧熟练程度不同, 两组术中情况缺乏基线一致性, 可能造成两组结果的差异性. 比如疼痛指标是较难准确评估的参数, 个体差异、个人对疼痛的预期和社会环境均会影响疼痛的感知和表达, 且所纳入的研究中采用不同时间、不同评价标准[数字疼痛分级法(numerical rating scale, NRS)和疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)]进行疼痛评分, 故未将术后疼痛纳入该系统评价. 建议今后的对照研究在方法学上应采用统一的评价

标准, 以提高研究报告合并效应的质量; 研究结果的报告应符合CONSORT声明[22], 提供详尽、透明的研究信息以判断研究结果的真实性.

总之, 本次系统评价结果: 与Lichtenstein修补术相比, TEP术能显著减少成人腹股沟疝修补术后并发症和恢复正常活动时间, 其手术时间却较长, 临床选择具体术式还应个体化, 以期获得最后的治疗效果. 期望今后在更高质量、大样本RCT的基础上对TEP术和Lichtenstein术的疗效和安全性进行全面系统评价.

4 参考文献

1 杨喜光, 向国安. 腹腔镜腹股沟疝修补术的研究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2009; 3: 984-988
2 曾宪涛, Joey SW, Kwong, 田国祥, 董圣杰. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 89-91
3 Bringman S, Ramel S, Heikkinen TJ, Englund T, Westman B, Anderberg B. Tension-free inguinal hernia repair: TEP versus mesh-plug versus Lichtenstein: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003; 237: 142-147 [PMID: 12496542 DOI: 10.1097/00000658-200301000-00020]
4 Dedemadi G, Sgourakis G, Karaliotas C, Christofides T, Kouraklis G, Karaliotas C. Comparison of laparoscopic and open tension-free repair of recurrent inguinal hernias: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2006; 20: 1099-1104 [PMID: 16763926 DOI: 10.1007/s00464-005-0621-8]
5 Eker HH, Langeveld HR, Klitsie PJ, van't Riet M, Stassen LP, Weidema WF, Steyerberg EW, Lange JF, Bonjer HJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of total extraperitoneal inguinal hernioplasty vs Lichtenstein repair: a long-term follow-up study. *Arch Surg* 2012; 147: 256-260 [PMID: 22430907 DOI: 10.1001/archsurg.2011.2023]
6 Eklund A, Rudberg C, Smedberg S, Enander LK, Leijonmarck CE, Osterberg J, Montgomery A. Short-term results of a randomized clinical trial comparing Lichtenstein open repair with totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2006; 93: 1060-1068 [PMID: 16862612 DOI: 10.1002/bjs.5405]
7 Hamza Y, Gabr E, Hammadi H, Khalil R. Four-arm randomized trial comparing laparoscopic and open hernia repairs. *Int J Surg* 2010; 8: 25-28 [PMID: 19796714 DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.09.010]
8 Langeveld HR, van't Riet M, Weidema WF, Stassen LP, Steyerberg EW, Lange J, Bonjer HJ, Jeekel J. Total extraperitoneal inguinal hernia repair compared with Lichtenstein (the LEVEL-Trial): a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010; 251: 819-824 [PMID: 20395851 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c32]
9 Lal P, Kajla RK, Chander J, Saha R, Ramteke VK. Randomized controlled study of laparoscopic total extraperitoneal versus open Lichtenstein inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 2003; 17: 850-856 [PMID: 12658428 DOI: 10.1007/s00464-002-8575-6]
10 Pokorny H, Klingler A, Schmid T, Fortelny R, Hollinsky C, Kawji R, Steiner E, Pernthaler H, Függer R, Scheyer M. Recurrence and complications after laparoscopic versus open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized multicenter trial. *Hernia* 2008; 12: 385-389 [PMID: 18283518 DOI: 10.1007/s10029-008-0357-1]
11 Tanrıverdi HO, Cengiz F, Yakan S, Şenlikçi A, Üstüner MA, Ihan E. Can laparoscopic total extraperitoneal repair of inguinal hernia be preferred to conventional method? A randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4: 80-83 [DOI: 10.5799/ahinjs.01.2013.01.0238]
12 张杰, 周少波, 褚亮, 张昕. 经腹腔镜与开放式疝修补手术的随机对照研究. 蚌埠医学院学报 2012; 37: 898-900
13 温顺前, 林唯栋, 谢学羿, 张武. 腹腔镜经腹膜前、完全腹膜外和无张力疝修补术的前瞻性对照研究. 中华普通外科学文献(电子版) 2009; 3: 487-490
14 王卫军, 陈军政, 方钱, 李剑锋, 金鹏飞, 李智涛. 腹腔镜腹股沟疝修补术与Lichtenstein无张力疝修补术的前瞻性随机对照研究. 中国微创外科杂志 2012; 12: 692-695
15 Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157: 188-193 [PMID: 2916733]
16 Arregui ME, Davis CJ, Yucel O, Nagan RF. Laparoscopic mesh repair of inguinal hernia using a preperitoneal approach: a preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 53-58 [PMID: 1341501 DOI: 10.1016/0002-9610(89)90526-6]
17 McKernan JB, Laws HL. Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally extraperitoneal prosthetic approach. *Surg Endosc* 1993; 7: 26-28 [PMID: 8424228]
18 汪美英. 腹股沟疝修补术式研究进展. 海南医学院学报 2007; 13: 592-598
19 McCormack K, Wake BL, Fraser C, Vale L, Perez J, Grant A. Transabdominal pre-peritoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic techniques for inguinal hernia repair: a systematic review. *Hernia* 2005; 9: 109-114 [PMID: 15703862 DOI: 10.1007/s10029-004-0309-3]
20 景恩义, 刘雅莉, 杨克虎, 郭天康. 腹腔镜与开放式无张力疝修补术治疗成人腹股沟疝疗效的系统评价. 中国循证医学杂志 2010; 10: 875-881
21 Bingener J, Buck L, Richards M, Michalek J, Schwesinger W, Sirinek K. Long-term outcomes in laparoscopic vs open ventral hernia repair. *Arch Surg* 2007; 142: 562-567 [PMID: 17576893 DOI: 10.1001/archsurg.142.6.562]
22 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011; 9: 672-677 [PMID: 22019563 DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.09.004]

同行评价

本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的临床前瞻性随机对照试验进行Meta分析, 比较了Lichtenstein修补术和TEP修补术的临床疗效和安全性, 为临床工作的术式选择提供参考, 具有一定的临床价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1690

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1690-1694
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征

刘仲栋, 李丽艳

背景资料
我国2型糖尿病发病率占糖尿病总发病率的90%以上, 患者随着病情进展可引起多个器官、多个系统的并发症, 其中胃轻瘫、消化性溃疡等胃肠道症状较为常见, 已经逐渐引起了临床医生的重视.

刘仲栋, 李丽艳, 天津市南开区中医医院内分泌科 天津市 300102
刘仲栋, 副主任医师, 主要从事内分泌的研究.
作者贡献分布: 本文主要由刘仲栋与李丽艳共同写作完成.
通讯作者: 李丽艳, 主治医师, 300102, 天津市南开区广开新街28号, 天津市南开区中医医院内分泌科. liuzdongl@163.com
电话: 022-27457208
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-09
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes

Zhong-Dong Liu, Li-Yan Li

Zhong-Dong Liu, Li-Yan Li, Department of Endocrinology, Nankai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300102, China
Correspondence to: Li-Yan Li, Attending Physician, Department of Endocrinology, Nankai Hospital of Traditional Chinese Medicine, 28 Guangkaixin Street, Nankai District, Tianjin 300102, China. liuzdongl@163.com
Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-09
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

Abstract

AIM: To explore the clinical characteristics of peptic ulcer associated with type 2 diabetes.

METHODS: One hundred and sixteen patients with type 2 diabetes and peptic ulcer were included in an experiment group, and 110 peptic ulcer patients without diabetes were included in a control group. The location of ulcer, maximum diameter, therapeutic effects, the rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, and complication were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of gastric ulcer for the experiment group was significantly higher than that for the control group (50.00% *vs* 36.36%, $P < 0.05$), while the rate of duodenal ulcer for the experiment group was significantly lower than that for the control group (31.03% *vs* 50.91%, $P < 0.05$). The rate of maximum ulcer diameter >10.0 mm for the experiment group was significantly higher than that for the control group (31.90% *vs* 25.45%, $P < 0.05$), while the rates of healing and *H. pylori* eradication for the experiment group were significantly lower than those for the control group (28.45% *vs* 40.91%, 45.33% *vs* 71.43%, $P < 0.05$). The rate of anemia for the experiment group was significantly higher than that for the control group (76.72% *vs* 59.09%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Peptic ulcer in patients with type 2 diabetes tends to affect the stomach and have larger lesions, a high rate of bleeding, and low rates of healing and *H. pylori* eradication.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes; Peptic ulcer; Characteristic

Liu ZD, Li LY. Clinical characteristic of peptic ulcer associated with type 2 diabetes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1690-1694 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1690.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1690

摘要

目的: 探讨2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特征.

方法: 比较天津市南开区中医医院收治的116例2型糖尿病合并消化性溃疡患者(实验

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

组)和110例非糖尿病消化性溃疡患者(对照组)的临床资料, 分析两组患者消化性溃疡发生部位、最大直径、治疗效果、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率以及并发症发生情况上的差异性.

结果: 实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组(50.00% *vs* 36.36%), 十二指肠溃疡发生率显著低于对照组(31.03% *vs* 50.91%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者消化性溃疡最大直径>10.0 mm者所占比例显著高于对照组(31.90% *vs* 25.45%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者愈合率和*H. pylori*根除率均显著低于对照组(28.45% *vs* 40.91%、45.33% *vs* 71.43%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者贫血发生率显著高于对照组(76.72% *vs* 59.09%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 2型糖尿病患者消化性溃疡发病部位主要为胃部, 病灶直径较大较深, 出血风险更高, 临床治疗难度更大, 愈合和*H. pylori*根除效果较单纯消化性溃疡者差.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 2型糖尿病; 消化性溃疡; 特点

核心提示: 本研究中实验组患者消化性溃疡最大直径>10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 提示糖尿病患者消化性溃疡较深较大, 这与大部分糖尿病患者消化性溃疡症状不明显, 出现消化性溃疡症状时胃镜检查可见溃疡已经较为严重, 治疗时需重点关注.

刘仲栋, 李丽艳. 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1690-1694 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1690.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1690

0 引言

随着我国居民饮食结构的改变和老龄化的加剧导致糖尿病发生率逐年升高, 已经成为了继肿瘤和心血管疾病之后的第三大严重威胁人类健康的慢性疾病[1]. 中国2型糖尿病发病率占糖尿病总发病率的90%以上, 患者随着病情进展可引起多个器官、多个系统的并发症, 其中胃轻瘫、消化性溃疡等胃肠道症状较为常见, 已经逐渐引起了临床医生的重视[2]. 2型糖尿病合并消化性溃疡不仅大大增加了治疗难度, 也增加了患者因消化系出血量而导致失血性休克甚至死亡的风险[3]. 本研究对天津市南开区中医医院收治的2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特点进行分析, 以期为临床治疗提供指导和帮助, 报道如下.

研发前沿
2型糖尿病合并消化性溃疡不仅大大增加了治疗难度, 也增加了患者因消化系出血量而导致失血性休克甚至死亡的风险.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2014-05天津市南开区中医医院收治的116例2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床资料作为实验组. 所有患者均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》[4]中2型糖尿病相关诊断标准且经胃镜检查在内镜直视下有溃疡面. 排除入院后出现应激性血糖升高者, 胃镜检查为恶性消化性溃疡者, 入选前2 wk内服用抗生素或其他可能引起消化性溃疡药物者, 有糖尿病急症(酮症酸中毒等)者以及合并重要脏器功能障碍者. 收集同期天津市南开区中医医院收治的110例非糖尿病消化性溃疡患者的临床资料作为对照组, 均经常规胃镜检查确诊为消化性溃疡. 实验组男74例, 女42例, 患者年龄为39-82岁, 平均年龄为57.66岁±9.88岁; 对照组男70例, 女40例, 患者年龄为35-80岁, 平均年龄为55.67岁±9.79岁. 两组患者在性别、年龄等临床资料上差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 奥美拉唑肠溶片(山东新时代药业有限公司, 国药准字: H20044871, 10 mg×28片); 阿莫西林胶囊(吉林敖东集团大连药业股份有限公司, 国药准字: H21021274, 0.25 g×24粒); 克拉霉素片(河南天方药业股份有限公司, 国药准字: H20046141, 0.25 g×6片).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规三联疗法治疗消化性溃疡, 奥美拉唑肠溶片口服, 10 mg/次, 2次/d, 阿莫西林胶囊口服, 0.5 g/次, 2次/d, 克拉霉素片口服, 0.25 g/次, 2次/d, 连续治疗4 wk后观察临床效果.

1.2.2 检查: 患者均于常规胃镜下观察消化性溃疡发生部位及最大直径, 同时观察有无合并出血、穿孔及幽门梗阻等并发症的发生. 对患者进行^{14}C尿素呼气试验检测, 记录幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性情况.

1.2.3 观察指标: 比较两组患者消化性溃疡发生部位、最大直径、治疗效果、*H. pylori*根除率以及并发症发生情况. 疗程结束后1 mo复查*H. pylori*根除情况: 以胃黏膜组织切片染色镜检

相关报道 Rodríguez-Perálvarez等的研究指出糖尿病患者由于发病后出现微血管病变, 可引起胃黏膜血流量下降而影响胃黏膜防御机制, 抵抗胃溃疡发生能力下降, 从而引起胃溃疡发生率升高.

表 1 两组患者消化性溃疡发生部位比较 *n*(%)

分组	*n*	胃	十二指肠	复合性
实验组	116	58(50.00)[a]	36(31.03)[a]	22(18.97)
对照组	110	40(36.36)	56(50.91)	14(12.73)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组患者消化性溃疡最大直径大小比较 *n*(%)

分组	*n*	<5.0 mm	5.0–10.0 mm	>10.0 mm
实验组	116	27(23.28)	52(44.83)	37(31.90)[a]
对照组	110	29(26.36)	53(48.18)	28(25.45)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者治疗效果比较 *n*(%)

分组	*n*	愈合	好转	无效
实验组	116	33(28.45)[a]	74(63.79)	9(7.76)[a]
对照组	110	45(40.91)	62(56.36)	3(2.73)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 4 两组治疗前后*H. pylori*阳性率比较 *n*(%)

分组	*n*	治疗前	治疗后	*H. pylori*根除率
实验组	116	75(64.66)	41(35.34)	45.33(34/75)[a]
对照组	110	70(63.64)	20(18.18)	71.43(50/70)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

结果和^{14}C尿素呼气试验检测结果为依据, 阴性检测结果表示*H. pylori*根除[5]. 疗效评价以胃镜检查结果为依据: 愈合: 溃疡愈合, 周围炎症完全消失; 好转: 溃疡面积明显缩小, 周围炎症基本消失; 无效: 溃疡无变化或缩小<50%, 临床体征无改善[6].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者消化性溃疡发生部位比较 实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组, 十二指肠溃疡发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 两组复合性溃疡发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组患者消化性溃疡最大直径比较 实验组患者消化性溃疡最大直径>10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 两组患者消化性溃疡最大直径<5.0 mm和5.0-10.0 mm者所占比例比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗效果 实验组患者愈合率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者治疗前后*H. pylori*阳性率比较 实验组患者*H. pylori*根除率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.5 两组患者并发症发生情况比较 实验组患者贫血发生率显著高于对照组, 差异具有统计学

表 5 两组患者并发症发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	呕血、黑便	贫血	穿孔	梗阻
实验组	116	65(56.03)	89(76.72)[a]	2(1.72)	0(0.00)
对照组	110	64(58.18)	65(59.09)	1(0.91)	0(0.00)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

创新判断
本研究对天津市南开区中医医院收治的2型糖尿病合并消化性溃疡患者的临床特点进行分析, 以期为临床治疗提供指导和帮助.

意义(*P*<0.05); 两组患者呕血、黑便及穿孔发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表5).

3 讨论

2型糖尿病合并消化性溃疡不仅增加了治疗难度, 而且由于部分患者仅有腹胀、恶心、上腹不适等不明显消化性溃疡症状, 也增加了漏诊和误诊的风险, 是临床医生普遍关注的问题[7]. 研究2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特点, 与非糖尿病消化性溃疡患者进行比较分析能够为2型糖尿病合并消化性溃疡的鉴别和治疗提供可靠依据.

Rodríguez-Perálvarez等[8]的研究指出糖尿病患者由于发病后出现微血管病变, 可引起胃黏膜血流量下降而影响胃黏膜防御机制, 抵抗胃溃疡发生能力下降, 从而引起胃溃疡发生率升高. 国内相关研究[9,10]指出, 糖尿病患者高血糖状态引起的神经系统损伤影响了迷走神经, 导致胃酸分泌下降, 也是引起胃溃疡发生率升高的重要原因. 另外, 糖尿病患者长期口服降糖药物所造成的胃黏膜损伤以及糖尿病病情进展后出现的多器官病变等也是导致糖尿病患者消化性溃疡多发于胃部的主要危险因素[11]. 本研究中实验组患者胃溃疡发生率显著高于对照组, 与上述研究报道结果一致. 而实验组患者十二指肠溃疡发生率显著低于对照组, 分析原因主要为2型糖尿病患者多存在胃轻瘫, 导致胃排空延迟, 因此十二指肠的侵害程度更低[12,13].

本研究中实验组患者消化性溃疡最大直径>10.0 mm者所占比例显著高于对照组, 提示糖尿病患者消化性溃疡较深较大, 这与大部分糖尿病患者消化性溃疡症状不明显, 出现消化性溃疡症状时胃镜检查可见溃疡已经较为严重, 治疗时需重点关注[14]. 建议临床医师重视对糖尿病患者定期进行胃镜检查, 及时、及早发现消化性溃疡, 以免错失最佳治疗时机.

Peng等[12]的研究结果显示, 糖尿病患者多存在高血糖、自主神经病变、胃酸分泌减少等情况导致胃排空延迟, 为*H. pylori*的生存提供了更有利的环境, 导致常规治疗方案*H. pylori*根除效果不理想. 本研究结果还显示, 实验组患者愈合率和*H. pylori*根除率均显著低于对照组, 分析原因主要为糖尿病患者经常规治疗方案治疗后溃疡愈合效果和*H. pylori*根除效果差, 与上述研究报道相符.

总之, 2型糖尿病患者消化性溃疡发病部位主要为胃部, 病灶直径较大较深, 出血风险更高, 临床治疗难度更大, 愈合和*H. pylori*根除效果较单纯消化性溃疡者差, 临床治疗时需要医师重视.

4 参考文献

1 张天成. 糖尿病胃肠道并发症. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2868-2871
2 高革, 曹建彪, 王继恒, 杜囚鹏, 贾飞创, 韩英. 2型糖尿病患者合并消化性溃疡的临床特点. 临床误诊误治 2010; 23: 31-32
3 孙亚东, 孙述臣, 马彦. 2型糖尿病合并消化性溃疡的临床特点. 中国老年学杂志 2006; 26: 1704-1705
4 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
5 Schimke K, Chubb SA, Davis WA, Phillips P, Davis TM. Antiplatelet therapy, Helicobacter pylori infection and complicated peptic ulcer disease in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2009; 26: 70-75 [PMID: 19125763 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02637.x]
6 Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 41-48 [PMID: 9884032]
7 马丽娜, 冯明. 老年人糖尿病合并消化性溃疡的临床特点. 中华老年多器官疾病杂志 2010; 9: 175, 177
8 Rodríguez-Perálvarez ML, Jurado-García J, Benítez-Cantero JM, Vignote-Alguacil M, González-Galilea A, Pleguezuelo-Navarro M, González-Menchen A, Gómez-Morá A, De Dios Vega JF. [Fulminant ischemic gastropathy: the final stage of a difficult-to-diagnose disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 700-703 [PMID: 21051112 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.08.005]
9 钟清连, 黄群, 李涛, 何剑琴, 黄健, 王晓玲, 林嘉裕, 颜雯. 减少糖尿病合并消化性溃疡患者临床风险的循证应用. 中国全科医学 2014; 17: 2362-2366

同行评价
本研究设计合理, 结果可靠, 有一定的临床借鉴意义.

10 李波静, 聂志红, 韦庭炫, 朱庆云, 李传元, 田涛, 谢平平. 2型糖尿病伴发消化性溃疡愈合质量及其复发的临床评析. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 1124-1126
11 陆文权. 糖尿病合并消化性溃疡患者120例临床疗效分析. 内科 2012; 7: 477-478
12 Peng YL, Leu HB, Luo JC, Huang CC, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1295-1299 [PMID: 23488965 DOI: 10.1111/jgh.12190]
13 吴标良, 王民登, 周喜汉, 韦华, 何明杰. 糖尿病合并甲状腺功能减退患者胃排空能力与幽门螺杆菌感染率的变化. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1408-1410
14 杨伶俐, 徐帆, 李全秀. 幽门螺旋杆菌所致消化性溃疡治疗研究进展. 中国医药导报 2009; 6: 7-9

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1695

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1695-1698
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

Killian–Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例

王 龙, 曹 杰, 丁 平, 辛 毅, 代海萍

王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍, 安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)消化内科 安徽省宿州市 234000
王龙, 主治医师, 主要从事胃肠疾病研究.
作者贡献分布: 王龙整理资料和完成论文撰写; 曹杰与丁平协助查询相关文献; 辛毅与代海萍审核及指导写作.
通讯作者: 曹杰, 副主任医师, 234000, 安徽省宿州市埇桥区汴河中路299号, 安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)消化内科. caojiewen@126.com
电话: 0557-3688537
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-10
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-08

Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report

Long Wang, Jie Cao, Ping Ding, Yi Xin, Hai-Ping Dai

Long Wang, Jie Cao, Ping Ding, Yi Xin, Hai-Ping Dai, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Suzhou 234000, Anhui Province, China
Correspondence to: Jie Cao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital), 299 Bianhe Middle Road, Yongqiao District, Suzhou 234000, Anhui Province, China. caojiewen@126.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-10
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-08

Abstract

Pharyngo-esophageal diverticula (also called pharyngeal bursa) consist of two main types, Zenker's diverticulum and Killian-Jamieson's diverticulum. In this paper, we report a case of Killian-Jamieson's diverticulum with esophageal stenosis. We reviewed the related literature and investigate the characteristics of symptoms, imaging examinations, history and the course of the disease. By comparing with Zenker's diverticulum, we further discuss the pathogenesis, etiological and risk factors, symptoms, diagnosis and treatment of this rare disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Killian-Jamieson; Diverticulum; Esophagus; Stenosis

Wang L, Cao J, Ding P, Xin Y, Dai HP. Killian-Jamieson diverticulum with severe stenosis of the esophagus: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1695-1698 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1695.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1695

摘要

咽食管憩室也叫咽囊, 主要有Zenker憩室和Killian-Jamieson憩室2种形式. 本文通过1例Killian-Jamieson憩室伴食道重度狭窄的患者, 结合患者症状、影像学检查以及病史发展的特点, 并对相关文献进行回顾和分析, 与Zenker憩室相对比, 以进一步探讨此种罕见疾病的发生发展机制、诱发和影响因素、症状特点、诊断要点以及治疗方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Killian–Jamieson; 憩室; 食道; 狭窄

核心提示: 咽食管憩室主要有2种形式, 咽部黏膜向后面凸出的称为Zenker憩室, 向侧面凸出的称为Killian-Jamieson憩室. Killian-Jamieson憩室较Zenker憩室发病率低, 双侧憩室更为罕见. 发病机制可能为咽部压力过高, 致咽部薄弱区膨出, 属于挤出性假性憩室. 治疗以手术为主.

背景资料
Killian-Jamieson憩室是一种咽食管憩室, 发病率较低, 于1908年被Killian首次描述, 后被Jamieson证实, 因此被称为Killian-Jamieson憩室.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

研发前沿
咽食管憩室的发病机制以及影响因素仍在探讨之中, 治疗以传统的手术方法为主, 但内镜等微创治疗方法也取得显著进展.

王龙, 曹杰, 丁平, 辛毅, 代海萍. Killian–Jamieson憩室伴食道重度狭窄1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1695–1698
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1695.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1695

0 引言

Killian-Jamieson憩室是一种咽食管憩室, 发病率较低, 于1908年被Killian[1]首次描述, 随着病例报道的逐渐增多和对症状、影像学表现及疾病进展特点的不断认识、总结, 对此罕见病的发病机制、诊断及治疗方法正在不断完善.

1 病例报告

男, 61岁, 农民. 因“进食吞咽困难1 mo余”, 于2015-01-15入住宿州市立医院. 经追问病史, 患者否认有进食强酸、强碱、腐蚀性液体史, 否认咽部烫伤史, 自述有“支气管哮喘、慢性支气管炎”40年, 10年前有不慎“鱼刺卡伤”史, 未进行检查治疗, 此后反复感咽部吞咽不适、反酸、反食、口臭、咳嗽, 并出现进食后颈部“咕噜咕噜”声响, 抑制胃酸、促胃动力、抗炎等治疗有效, 但反复发作. 最近1年症状明显并进行性加重, 近1 mo进食吞咽困难, 伴有明显咳嗽、咳痰, 进食后明显. 无呕血、黑便, 无发热、呼吸困难. 为求进一步诊治入住宿州市立医院. 查体: 神志清楚, 精神可, 消瘦老年貌, 皮肤巩膜无黄染, 双肺呼吸音粗糙, 可闻及湿性啰音, 腹部平软, 全腹部无明显压痛. 入院查血常规、肝肾功能、血糖、电解质未见明显异常. 电子胃镜提示咽部生理结构异常, 距门齿20 cm处管腔狭窄, 黏膜光滑, 内镜加压后仍不能通过(图1). 胃肠钡餐示食管中上段狭窄, 食管中上段憩室, 黏膜皱襞排列规则, 管壁光整, 钡剂进入胃腔后可见间隔性反流入食管, 并见钡剂呛入气管(图2). 胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)示咽部结构异常, 食管憩室伴局部不规则、支气管扩张、剑鞘状气管畸形(图3). 入院后予以抑制胃酸、促进胃肠动力治疗以改善胃食管反流及咽部刺激症状, 并予以抗炎、祛痰治疗改善呼吸系统症状及拟行鼻胃镜等相关检查以进一步检查, 此患者经对症治疗1 wk出院.

2 讨论

咽食管憩室也叫咽囊, 主要有2种形式, 咽部黏膜向后面凸出的称为Zenker憩室, 向侧面凸出的称为Killian-Jamieson憩室. Killian-Jamieson憩室于1908年被Killian[1]首次描述, 为食管颈段侧壁憩室或食管连接区侧壁憩室, 多发生于颈部食管前侧壁(环咽肌横行纤维和食管外侧纵行肌下的间隙), 表现为侧向突出(少部分为双侧对称型)咽食管憩室. 这一发现后来被Jamieson[2]证实, 因此被称为Killian-Jamieson憩室. Zenker憩室则为黏膜在下咽缩肌的斜行纤维和环咽肌的横行纤维围成的解剖学裸区(Killian三角区)的咽下斜肌的后正中线膨出, 主要由于咽食管连结部后壁的肌肉缺陷所致. 吞咽困难、咳嗽、上腹不适等症状在Killian-Jamieson憩室中较为常见, 约半数患者会出现明显的咽部运动和吞咽运动异常, 但少见于Zenker憩室, Zenker憩室则更多表现为食物反流入口腔和吸入性肺炎的症状[3]. Killian-Jamieson憩室较Zenker憩室更为罕见, 常被误认为甲状腺肿块而被B超意外发现. Zenker憩室发生在环咽肌后壁(食管上部与咽交界薄弱处), 而Killian-Jamieson憩室多发生在咽食管交界处与环状软骨相邻的颈部食管前外侧壁且横向延伸, 若憩室较大, 此两种憩室用钡餐X线很难区分, 必要时可以用CT区分起源部位. 虽然两型憩室解剖相关, 但症状和手术方式是不同的, 目前Zenker憩室可通过多种内镜微创

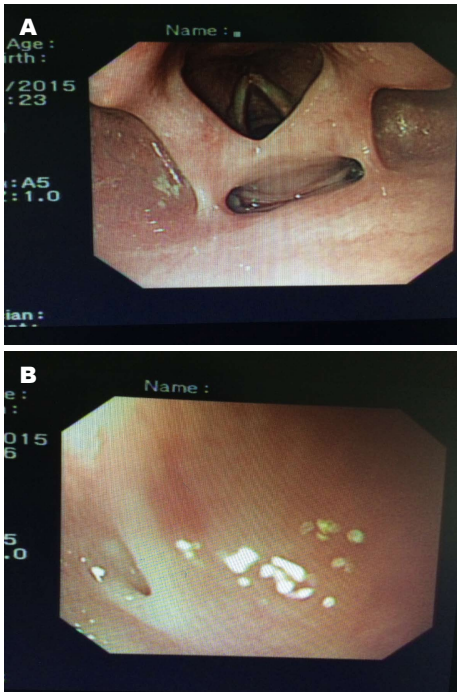


图 1 内镜检查见咽食管结构异常. A: 咽部结构异常和食道入口处黏连情况; B: 狭小的食管入口和周围增大的食管旁憩室.

相关报道
2001年Rubesin等对16例Killian-Jamieson憩室和26例Zenker憩室进行比较, Zenker憩室更容易出现进食梗阻、咳嗽、反流误吸等症状, 且体积较之更大. 而2010年徐京京在《食管憩室的发生机制及外科治疗进展》中提到Zenker憩室可通过多种内镜微创治疗, 而由于Killian-Jamieson憩室临近喉返神经, 而多采用直视下的外科手术治疗.

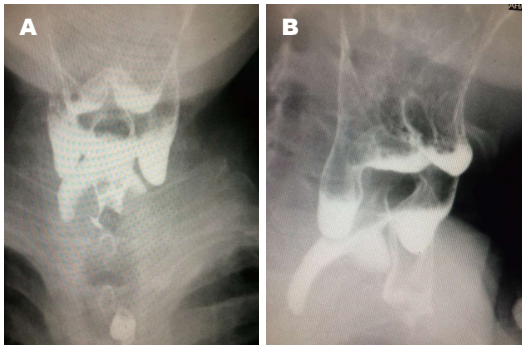


图 2 钡剂X线的表现. A: 钡剂X线可见双侧梨状窝和下部咽食管憩室明显的钡剂聚集; B: 钡剂X线可见双侧梨状窝和下部咽食管憩室明显的钡剂聚积, 局部食管狭窄.

治疗方法, 并在减少创伤、缩短麻醉时间和住院天数等方面获得较多益处[4], 而由于Killian-Jamieson憩室临近喉返神经, 而多采用直视下的外科手术治疗[5,6].

2001年Rubesin等[7]报告了7年期间发现的16例Killian-Jamieson憩室并与4年期间发现的26例Zenker憩室做了比较, Zenker憩室较之更容易出现进食梗阻、咳嗽、反流误吸等症状, Zenker憩室体积较Killian-Jamieson憩室大, 体积平均约其4倍以上, 同时发现约25%的Killian-Jamieson憩室为双侧, 因此双侧Killian-Jamieson憩室更为罕见. 其发病机制可能为咽部压力过高, 致后咽部薄弱区膨出; 食管黏膜和黏膜下层从环咽肌和下咽缩肌疝出而致, 属于挤出性假性憩室. 此外, 胃食管反流、食管运动功能障碍、先天性发育不良、老年性组织萎缩等均有利于疝的形成[8].

结合此例患者, 老年(66岁)、男性, 有咽部可疑受伤、局部炎症史, 有明显胃食管反流史, 病程较长并进行性加重, 典型的吞咽异物感和气过水声, 结合胃镜、钡餐X线典型的咽食管对称性向两侧突出憩室, 诊断Killian-Jamieson憩室基本明确. 此病罕见, 且该患者合并严重的食管狭窄, 多种基础疾病(胃食管反流、支气管扩张)使病情和症状更为复杂, 并互为因果、互相促进、恶性循环.

该患者经完善相关生化检查及影像学检查, 不支持食管恶性病变. 询问病史患者提到曾有“鱼刺卡伤”史, 鱼刺卡伤多为局部炎症、糜烂、机化, 并可能出现食管气管瘘道, 但两次胃肠钡餐检查(包括外院一次)均未见食管气管瘘, CT亦未见鱼刺机化影像, 考虑为咽部异物感及慢性炎性刺激. 患者有长期慢性支

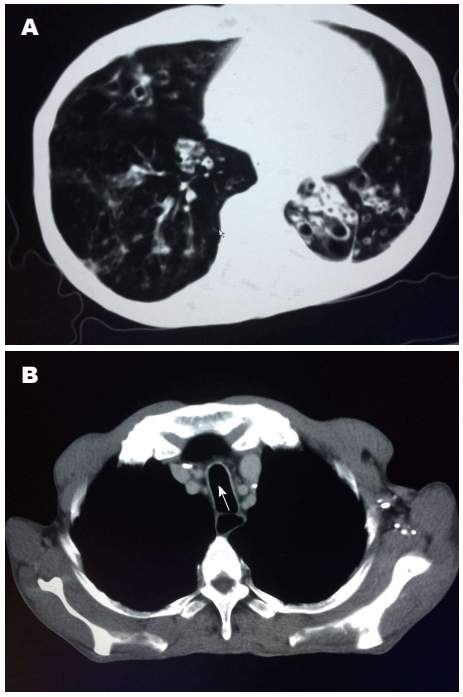


图 3 胸部CT的表现. A: 胸部CT示双肺支气管扩张伴感染; B: 肺部CT示剑鞘状气管畸形(箭头处). CT: 计算机断层扫描.

气管炎、支气管扩张史, 反复咳嗽、咳痰、气喘, 反复的胸腹压增高可诱发和加重胃食管反流, 李晓萌[9]的一项研究表明, 胃食管反流病可反过来加重支气管扩张症状和体征, 两者互为促进并形成恶性循环. 患者有反复咳嗽、咳痰史, 数十年后逐渐出现反复反酸、反食、进食不适, 胃肠钡餐亦证实反复胃腔胃液反流进入咽部并呛入气管, 导致反复食管炎症和咽部慢性炎症, 致使咽部黏连、梗阻, 咽部压力增大, 最终出现食管上段憩室和胃食管反流、食管狭窄、支气管扩张等病情的加重.

患者咽部生理结构异常, 考虑长期慢性炎性刺激所致黏连可能性大, 但也不排除先天性可能; 同时需要特别注意的是, 在行胃镜检查时, 应在直视下进入食管入口, 要缓缓进镜, 边进镜边观察, 避免引起咽部损伤以及食管上段憩室、血管、占位病变等处严重并发症的发生.

3 参考文献

1 Killian G. Über den Mund der Speiseröhre. *Zeitschrift für Ohrenheilkunde* 1908; 55: 1-44
2 Jamieson EB. Illustrations of regional anatomy. Edinburgh: E&S Livingstone Ltd, 1934(Section 2): 44
3 Boisvert RD, Bethune DC, Acton D, Klassen DR. Bilateral Killian-Jamieson diverticula: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 173-174 [PMID: 20352145]

创新盘点
此例患者病史及影像学资料相对完整, 且合并有食管狭窄、胃食管反流、支气管扩张等疾病, 病情和症状更为复杂, 为进一步探讨Killian-Jamieson憩室的发病机制、影响因素、治疗方法提供了新的资料.

应用要点
本文对咽食管憩室发病机制做了分析和回顾, 并对胃食管反流与支气管扩张的联系以及相关并发症做了探讨, 并为相关疾病的临床诊断、鉴别、治疗提供一定的依据.

同行评价

本病在国内报道较少, 对临床工作具有较大指导意义.

4 徐京京. 食管憩室的发生机制及外科治疗进展. 中国医疗前沿 2010; 12: 13-14

5 Kim DC, Hwang JJ, Lee WS, Lee SA, Kim YH, Chee HK. Surgical treatment of killian-jamieson diverticulum. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 45: 272-274 [PMID: 22880178 DOI: 10.5090/kjtcs.2012.45.4.272]

6 Mimatsu K, Oida T, Kano H, Kawasaki A, Fukino N, Kida K, Kuboi Y, Amano S. Killian-jamieson diverticula presenting synchronously with thyroid adenoma. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 188-194 [PMID: 23687487 DOI: 10.1159/000350672]

7 Rubesin SE, Levine MS. Killian-Jamieson diverticula: radiographic findings in 16 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 85-89 [PMID: 11418403 DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770085]

8 徐红, 陈更, 吴双, 徐为然, 何平, 张帆. 内镜发现Zenker憩室一例. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 483

9 李晓萌. 支气管扩张合并胃食管反流临床研究. 吉林: 吉林大学, 2013

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i10.1699

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): 1699-1702
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例

顾 进, 邵 星, 涂 奎, 魏 丹, 赵礼金

顾进, 涂奎, 赵礼金, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科 贵州省遵义市 563003
邵星, 遵义医学院附属医院烧伤整形外科 贵州省遵义市 563003
魏丹, 遵义医学院附属口腔医院病理科 贵州省遵义市 563003
顾进, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的研究.
作者贡献分布: 本文由邵星与涂奎收集整理临床资料; 魏丹进行病理分析; 顾进撰写; 赵礼金审校.
通讯作者: 赵礼金, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科. 386421696@qq.com
电话: 0851-28608244
收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-02-10
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-08

A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum

Jin Gu, Xing Shao, Kui Tu, Dan Wei, Li-Jin Zhao

Jin Gu, Kui Tu, Li-Jin Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Xing Shao, Department of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Dan Wei, Department of Pathology, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Li-Jin Zhao, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com
Received: 2015-01-16 Revised: 2015-02-10
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-08

Abstract

This paper reports a case of patient suffering from a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum (SFTR) with hypoglycemia who was cured by surgery. Immunohistochemistry results show that the tumor cells positively expressed CD34, Bcl-2, CD99, Vimentin, and insulin, but were negative for EMA, HMB45, S100, and SMA. The excessive expression of insulin-like growth factor may be an important cause of hypoglycemia in SFTR patients. The diffuse expression of CD34 in the tumor is a highly specific marker of SFT. Complete resection may be the best treatment for such type of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Solitary fibrous tumor; Hypoglycemia

Gu J, Shao X, Tu K, Wei D, Zhao LJ. A case of hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor in the retroperitoneum. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1699-1702 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1699.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1699

摘要

本文报道1例腹膜后孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor in the retroperitoneum, SFTR)伴低血糖患者经手术治愈. 免疫组织化学提示CD34、Bcl-2、CD99、Vimentin和Insulin(+); EMA、HMB45、S100和SMA(-)表达. SFTR能过表达胰岛素样生长因子, 可能是导致低血糖发生的重要原因; CD34弥漫性阳性是SFT高度特异性标记; 完整的手术切除是最好的预后指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 孤立性纤维瘤; 低血糖症

核心提示: 腹膜后孤立性纤维瘤(solitary fibrous

背景资料
孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤, 好发于20-70岁, 男女比例无明显差异. 常见于胸膜, 亦可发生于全身各处. 其生物学特性多呈良性或交界性, 少数表现恶性.

同行评议者
韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

研发前沿
近年来研究发现SFT偶可伴发低血糖症, 其发病机制尚不十分清楚, 可能与肿瘤过度表达类胰岛素样生长因子Ⅱ((insulin-like growth factor 2, IGF-2)有关. 手术切除是目前治疗该病的主要手段.

tumor in the retroperitoneum)临床罕见, 部分患者出现低血糖表现, 与肿瘤过表达胰岛素样物质相关, 完整性手术切除是治疗该病的最佳手段, 影像学检查对诊断有一定帮助, 但确诊尚需借助免疫组织化学检查.

顾进, 邵星, 涂奎, 魏丹, 赵礼金. 腹膜后孤立性纤维瘤致低血糖症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1699-1702
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1699.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1699

0 引言

孤立性纤维瘤(solitary fibrous tumor, SFT)是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤[1], 好发于20-70岁, 男女比例无明显差异, 常发生于脏层胸膜[2], 还可发生于纵膈、眼眶、乳房、肺、肝、胰腺、肾脏等部位, 原发于腹膜后并导致低血糖症者鲜有报道, 现将遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的腹膜后SFT致低血糖症1例的临床诊治情况报告如下.

1 病例报告

男, 64岁, 因“反复发作心悸、大汗伴意识障碍4 mo”入院, 4 mo前患者无明显诱因反复出现心慌、疲软、大汗淋漓, 偶伴有意识障碍, 发作时自测血糖值2 mmol/L左右(正常值范围: 3.9-6.1 mmol/L), 多于3:00-7:00之间发作, 进食后症状可缓解, 血糖值恢复正常水平, 间歇期无明显异常. 为进一步诊治于遵义医学院附属医院肝胆胰外科住院治疗, 查体: 体温37.0 ℃, 脉搏80次/min, 呼吸16次/min, 血压108/70 mmHg, 全身皮肤巩膜无黄染, 心肺查体无特殊, 腹稍膨隆, 左上腹扪及直径约13 cm无痛性包块, 质硬, 活动欠佳, 余查无明显阳性体征. 辅助检查: 空腹C肽92.0 pmol/L, 胰岛素0.1 uIU/mL; 发作时C肽<10 pmol/L(正常值范围: 300-600 pmol/L), 胰岛素0.1 uIU/mL(正常值范围: 10-25 uIU/mL). 肿瘤标志物(-). 上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强示(图1): 左中上腹实质性分叶状肿块, 增强扫描呈中度不均匀强化, 肿瘤内可见扭曲血管影及“假包膜征”. 提示间叶类肿瘤可能性大, 不除外胰尾部肿瘤. 细针穿刺活检: 低度恶性肿瘤; SFT, 不除外梭形细胞瘤或肉瘤. 诊断: 胰腺肿瘤: (1)胰腺癌? (2)胰腺β细胞瘤? 间叶类肿瘤: (1)纤维瘤? (2)腹膜后脂肪肉瘤? (3)胃肠间质瘤? 行剖腹探查术, 术中见肿块位于左上腹, 腹膜后胰腺后下方, 包膜完整, 质硬, 分叶状, 与胰腺分界清楚. 打开胃结肠韧带, 紧贴肿块包膜行完整性切除(图2).

相关报道
国内外文献对该病仅见个案报道, 其导致低血糖症的发病机制尚待进一步研究探讨.

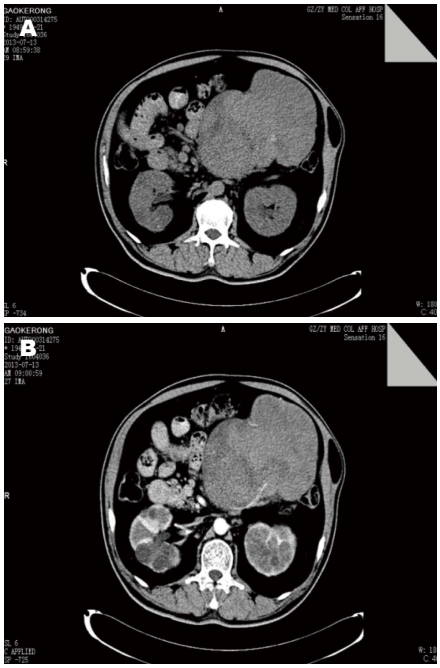


图 1 腹膜后孤立性纤维瘤的CT表现. A: 肿瘤位于左中上腹, 分叶状; B: 动脉期呈中度不均匀强化, 瘤内可见扭曲血管影.

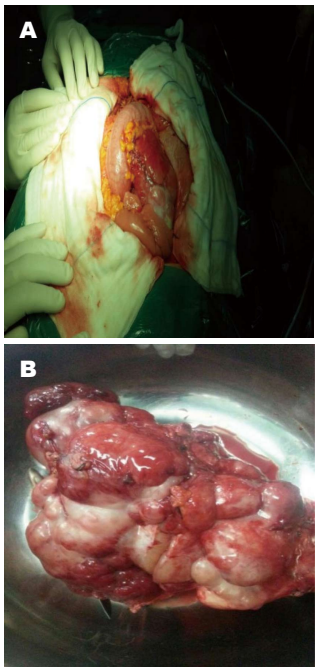


图 2 腹膜后孤立性纤维瘤术中情况. A: 肿瘤位于左上腹腹膜后, 胰腺后下方, 包膜完整; B: 瘤体大小20 cm×8 cm, 质量约4 kg, 质硬, 分叶状.

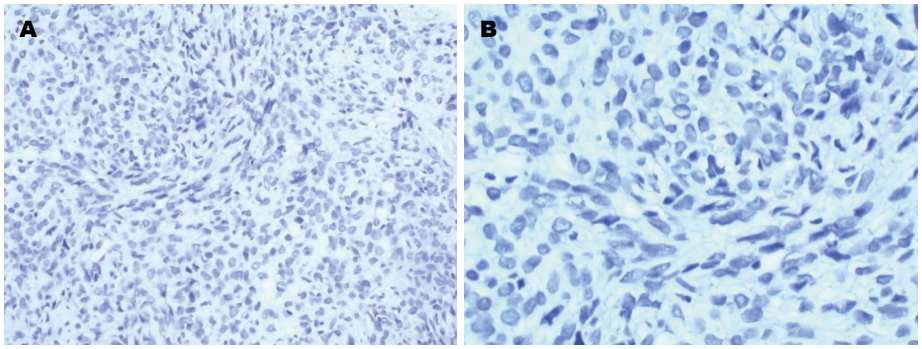


图 3　腹膜后孤立性纤维瘤HE染色结果. A: 细胞密集区与疏松区交替存在(HE × 200); B: 细胞呈短梭形, 未见细胞异形及核分裂(HE × 400).

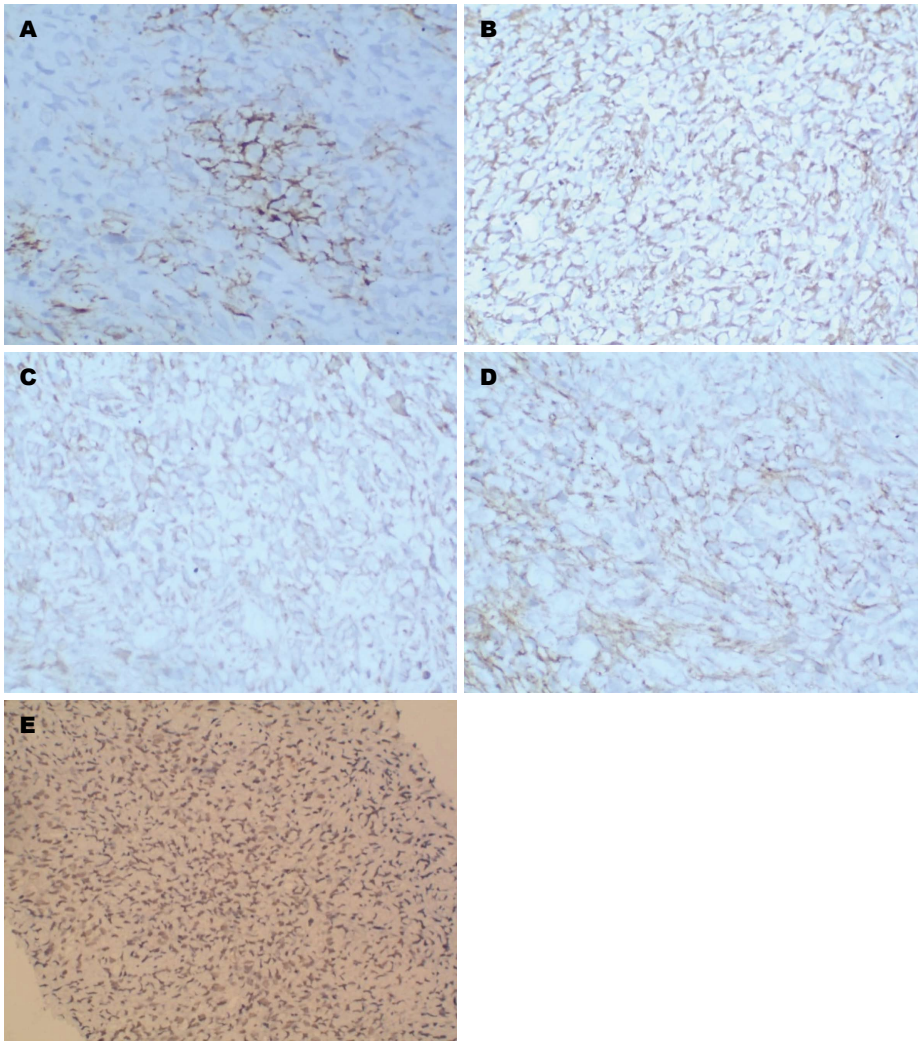


图 4　腹膜后孤立性纤维瘤的免疫组织化学结果(免疫组织化学 × 200). A: CD34(+); B: Vimentin(+); C: Bcl-2(+); D: CD99(+); E: insulin(+).

术后病理结果回示: 肿瘤细胞呈短梭形, 细胞核圆形、卵圆形, 未见细胞异形及核分裂, 胞质较少, 细胞排列无特征性结构. 部分区域细胞排列密集, 细胞密集区与细胞疏松区交替存在(图3). 进行免疫组织化学染色, 结果提示肿瘤细胞CD34、Vimentin、Bcl-2、CD99和Insulin表达阳性(图4), EMA、HMB45、S100和SMA表达阴性.

患者术后第2天血糖值即恢复正常水平, 低血糖症状消失. 患者恢复良好, 无手术相关

创新盘点
本文通过对1例SFTR病例研究, 证实肿瘤确实能合成胰岛素样物质. 同时提出了作者对该病诊断及治疗要点的一些认识.

应用要点
SFT虽多为良性, 但其可导致低血糖的发生, 成为威胁患者长期生存的一大因素, 提高对该病的临床认识十分关键.

并发症出现. 术后随访12 mo, 患者无低血糖症状发作, 复查腹部CT未见肿瘤复发或转移.

2 讨论

SFT是一种罕见的软组织肿瘤, 过去认为该肿瘤仅发生于胸膜, 近年来研究发现该肿瘤除胸膜外还可发生于全身多处. 多数呈良性或交界性, 少数报道呈恶性. 原发性腹膜后SFT(SFT in the retroperitoneum, SFTR)临床罕见. SFTR多无典型临床表现, 往往因肿瘤发生占位效应或体检时发现, 少数情况下可引起低血糖症状. 本例SFTR患者以低血糖为首发症状, 术后低血糖症状消失. 我们考虑其低血糖与肿瘤间可能存在密切关联, 但其机制尚不明确. 1921年, Karl W. Doege首先发现在纵膈纤维肉瘤患者中出现低血糖症状, 指出低血糖的发生可能与肿瘤过表达胰岛素样生长因子Ⅱ(insulin-like growth factor 2, IGF-2)有关. 其后许多文献报道了这一现象, 称之为非胰岛细胞肿瘤性低血糖症(non-islet cell tumor-induced hypoglycemia, NICTH), 泛指由胰岛细胞肿瘤以外的其他肿瘤所引起的低血糖症[3,4], 其特点表现为反复空腹发作低血糖, 发作时血糖值<2.8 mmol/L, 进食后迅速缓解(即Whipple三联症), 且发作时血浆胰岛素水平和C肽水平同时降低. 近年来研究[5,6]表明, 非胰岛细胞肿瘤过度表达的IGF-2可与胰岛素受体、IGF-1受体结合, 使肿瘤及其周围组织对葡萄糖的利用增强, 同时抑制生长激素分泌, 导致其介导的对抗低血糖调节机制受损, 故而发生严重低血糖症. 本例患者表现为反复发作空腹低血糖症, 发作时血浆C肽<10 pmol/L, 胰岛素0.1 uIU/mL. 免疫组织化学Insulin阳性表达, 证实了肿瘤确实能合成胰岛素样物质.

影像学检查对SFT诊断有一定价值, 但无特异性. CT下肿瘤多呈分叶状, 肿瘤内密度不均, 与肿瘤内大量胶原纤维分布不均有关, 强化程度与肿瘤血管、瘤内细胞密集程度和胶原纤维的分布密切相关, 无显著特异性. 部分学者[7,8]认为: MRI对肿瘤诊断有重要价值, 典型表现为T2WI呈现肿瘤内部散在片状或结节状低信号. SFT的确诊仍然依靠病理学检查, 病理学特点主要表现为几乎全部肿瘤细胞均弥漫性表达Vimentin、CD34、Bcl-2和CD99, 其中CD34弥漫性表达被认为是该肿瘤的高度特异性标记[9].

我们认为对SFTR的治疗应该早期行完整性手术切除, 对于首次术后有复发者, 临床仍应行再次手术切除. 完整切除是预防肿瘤复发的关键[10]. 虽然绝大部分SFT呈良性生物学特性, 但建立长期随访机制仍十分重要.

总之, 我们报道此病例的目的是为了提高临床医师对SFTR病的认识, 尤其当该病导致低血糖发生时, 影像学检查应作为必要的初诊手段, 同时结合血浆胰岛素和C肽水平下降, 应考虑此病的可能性.

名词解释

孤立性纤维瘤(SFT): 是一种起源于表达CD34抗原的树突状间充质细胞的软组织肿瘤. 1931年Klemperer和Rabin首次报道起源于胸膜的SFT. 后发现该肿瘤可发生于全身多个组织、脏器; 非胰岛细胞肿瘤性低血糖症(NICTH): 泛指由胰岛细胞肿瘤以外的其他肿瘤所引起的低血糖症.

同行评价

本文报道1例孤立性纤维瘤伴低血糖症, 经手术治愈. 该例为罕见病, 有报道价值.

3 参考文献

1 Fletcher CDM , Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone(WHO classification of tumors). Loyon: IARC Press, 2002: 109-125
2 Nagasako Y, Misawa K, Kohashi S, Sano H. Solitary fibrous tumor in the retroperitoneum. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 322-323 [PMID: 14759789 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.07.023]
3 姚合斌. 非胰岛细胞肿瘤性低血糖. 海军总医院学报 2010; 23: 223-226
4 陈逸青, 章秋. 非胰岛细胞瘤性低血糖的研究进展. 医学综述 2013; 19: 236-239
5 徐薛芬, 唐宝龙. 发作性低血糖性精神障碍的胸腔孤立性纤维瘤1例. 安徽医学 2013; 33: 380-381
6 陆洁莉, 赵咏桔, 王颖, 唐金凤, 王卫庆, 张炜, 刘建民, 罗邦尧, 陈中元, 金晓龙, 宁光, 李小英. 胰岛素样生长因子II表达异常与胸膜孤立性纤维瘤致低血糖. 中华内分泌代谢杂志 2005; 21: 533-534
7 任基伟, 郑芳, 戴幼华, 王秀云, 靳宏星. 孤立性纤维瘤的CT和MR征象分析. 医学影像学杂志 2012; 22: 845-847
8 施斌斌, 孙骏, 吴晶涛, 征锦. 腹膜后孤立性纤维瘤的CT表现. 医学影像学杂志 2013; 23: 918-920
9 蔚青, 金晓龙. 胸腔孤立性纤维瘤伴阵发性低血糖症1例报道并文献复习. 诊断病理学杂志 2003; 10: 163-165
10 朱群山, 陈平, 赵伟. 腹腔巨大孤立性纤维性肿瘤 1 例. 中国现代普通外科进展 2011; 13: 81-82

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写P, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 教授
河北医科大学第二医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

沈琳 副教授
北京大学临床肿瘤学院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

王晓锋 副主任医师
中国中医科学院广安门医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑丽端 教授
华中科技大学同济医学附属协和医院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月8日; 23(10): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月





Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 4 月 18 日　第 23 卷　第 11 期　(Volume 23 Number 11)



11/2015

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

ISSN 1009-3079
11>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年四月十八日
第二十三卷
第十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市, 自治区, 特别行政区和美国. 其中, 上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位.

总顾问
陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
荚卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双副教授
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

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

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赫宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年4月18日 第23卷 第11期 (总第487期)

述评

1703 胰腺癌干细胞的研究进展和展望

朱亚运, 袁周

基础研究

1712 沉默*FOXC1*基因对人胰腺癌细胞增殖的影响

喻超, 江建新, 孙诚谊

1721 DSS诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的动态评估

李富凤, 王汝俊, 潘华新, 巫燕莉, 李燕舞

1728 吞噬细胞的磷脂酰丝氨酸外翻与其血清依赖的调理作用的关系

陈辉, 邵红伟, 陆晓敏, 何免, 沈晗, 吴凤麟, 王辉, 黄树林

临床研究

1736 Th9细胞在乙型肝炎肝硬化患者中的表达及意义

王家旭, 郭晓云, 姜海行, 罗薇, 陈梅, 卢东红, 岑瑜

1745 CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C在人直肠癌中的表达及其与转移的关系

罗建, 于丽君, 孔露, 李东宁, 王昶, 李骢, 梁品

文献综述

1755 肝性脑病的治疗进展

徐瑞, 常江

1763 男女肝硬化的差异及女性肝硬化的特点

李德亮, 刘冰熔

1770 IL-22在肝脏疾病中作用的研究进展

程婷婷, 王凤梅, 吕洪敏

1776 Kupffer细胞在细菌感染性疾病中的作用

朱端权, 李培志

1784 巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系

刘晨晨, 张振玉

研究快报

1791 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS变化及中药干预效果

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

1796 别嘌呤醇对肠道缺血再灌注损伤的保护作用

代小娟, 杨涛, 许美霞, 曹好好, 张晓霞, 毕传华, 许涛

临床经验

1801 奥美拉唑对慢性肾衰竭尿毒症患者上消化道出血的临床预防效果及护理

楼燕娟

1805 不同部位上消化道黏膜下肿瘤临床特征及治疗方法

陆芬英, 施新岗, 王伟, 李兆申, 陆志平, 成翠娥, 吴钢

1812 青少年非酒精性脂肪肝合并2型糖尿病的危险因素

刘建强, 张志坚, 王雯, 林克荣, 柳刚, 江传燊, 陈志平, 李海涛, 林五连

1818 Forns指数对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化无创诊断的价值

饶建国, 郜玉峰, 叶珺, 魏艳艳, 李芳, 邹桂舟

1825 中老年患者行肝叶切除后麻醉恢复期躁动的临床护理

蒋维娜

1829 胆囊息肉样变的M值临床意义

王彦超, 张小昭, 连文波, 张示杰

1834 腹腔镜二次手术与ERCP治疗胆总管再发结石的疗效比较

胡伟东, 陈超波, 赵万文, 顾盐炎

1840 血液净化治疗重症急性胰腺炎的护理效果

张慧, 吉凤华, 刘卫荣

1844 根据胰管直径等因素选择不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响

陈炜, 冯春林, 主鹤亭

1849 电针对严重功能性便秘患者血浆NOS和5-HT含量的影响及意义

徐华芳, 张红星, 周利, 冯程

1855 集中术前访视在胃肠手术患者中的应用效果

蒋列琴

病例报告

1861 肝脏局灶性结节增生1例

李伟男, 彭慈军, 梅永, 舒德军, 李雄雄, 谢万桃

附　　录　Ⅰ - Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息
1754　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
1783　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1790　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1811　《世界华人消化杂志》外文字符标准
1824　《世界华人消化杂志》栏目设置
1833　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事　《世界华人消化杂志》编委, 袁周, 教授, 副主任医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科. 2006年毕业于复旦大学, 2010年在约翰•霍普金斯医院胰腺中心做访问学者. 临床上精通肝胆胰疾病的诊断和治疗, 尤其在肝胆胰疾病的微创治疗方面更为突出. 科学研究以肝胆胰肿瘤复发转移为主要方向, 以溶瘤腺病毒-基因治疗、肿瘤干细胞和循环肿瘤细胞为重点. 参与国家级与省部级课题数项, 其中国家自然基金项目和上海市自然科学基金项目各1项. 在国内外权威学术期刊上发表文章30余篇, 其中SCI收录10篇, 参编专著3本.

本期责任人　编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊　1993-01-15
改　刊　1998-01-25
出　版　2015-04-18
原刊名　新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 11 April 18, 2015

EDITORIAL

1703 Pancreatic cancer stem cells: Advances and perspectives

Zhu YY, Yuan Z

BASIC RESEARCH

1712 Effect of siRNA-mediated *FOXC1* gene silencing on proliferation of pancreatic cancer cells

Yu C, Jiang JX, Sun CY

1721 Dynamic evaluation of a mouse model of DSS induced ulcerative colitis

Li FF, Wang RJ, Pan HX, Wu YL, Li YW

1728 Relationship between phosphatidylserine exposure and serum-dependent opsonization in phagocytes

Chen H, Shao HW, Lu XM, He M, Shen H, Wu FL, Wang H, Huang SL

CLINICAL RESEARCH

1736 Circulatory Th9 cells in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis

Wang JX, Guo XY, Jiang HX, Luo W, Chen M, Lu DH, Cen Y

1745 Expression of CCXCKR, VEGF-A and VEGF-C in rectal carcinoma and their relationship with lymph node metastasis

Luo J, Yu LJ, Kong L, Li DN, Wang C, Li C, Liang P

REVIEW

1755 Progress in treatment of hepatic encephalopathy

Xu R, Chang J

1763 A review of differences in cirrhosis between men and women and characteristics of cirrhosis in females

Li DL, Liu BR

1770 Role of interleukin-22 in liver diseases

Cheng TT, Wang FM, Lv HM

1776 Role of Kupffer cells in bacterial infectious diseases

Zhu DQ, Li PZ

1784 Relationship between cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease

Liu CC, Zhang ZY

RAPID COMMUNICATION

1791 Changes in levels of GAS, CCK, and SS in serum and gastric tissue of spleen deficiency rats: Effect of traditional Chinese medicine intervention

Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF

1796 Protective effect of allopurinol against intestinal ischemia-reperfusion injury

Dai XJ, Yang T, Xu MX, Cao HH, Zhang XX, Bi CH, Xu T

CLINICAL PRACTICE

1801 Omeprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in uremia patients with hemofiltration: Clinical efficacy and nursing

Lou YJ

1805 Clinical characteristics and treatments for upper gastrointestinal submucosal tumors located in different sites

Lu FY, Shi XG, Wang W, Li ZS, Lu ZP, Cheng CE, Wu G

1812 Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus in adolescents

Liu JQ, Zhang ZJ, Wang W, Lin KR, Liu G, Jiang CS, Chen ZP, Li HT, Lin WL

1818 Value of Forns index for noninvasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

Rao JG, Gao YF, Ye J, Wei YY, Li F, Zou GZ

1825 Clinical nursing of agitation in anesthesia recovery period in elderly patients after hepalobectomy

Jiang WN

1829 Clinical significance of M value in gallbladder polypoid lesions

Wang YC, Zhang XZ, Lian WB, Zhang SJ

1834 Second laparoscopic surgery *vs* endoscopic retrograde cholangiopancreatography for treatment of recurrent common bile duct stones: A randomized study

Hu WD, Chen CB, Zhao WW, Gu YY

1840 Blood purification for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Clinical and nursing efficacy

Zhang H, Ji FH, Liu WR

1844 Effects of different procedures of pancreaticojejunostomy selected based on pancreatic duct diameter and other factors on postoperative recovery

Chen W, Feng CL, Zhu HT

1849 Electro-acupuncture regulates plasma NOS and 5-HT levels in patients with severe functional constipation

Xu HF, Zhang HX, Zhou L, Feng C

1855 Effects of centralized preoperative interview in patients with gastrointestinal operation

Jiang LQ

CASE REPORT

1861 A case of focal nodular hyperplasia of the liver

Li WN, Peng CJ, Mei Y, Shu DJ, Li XX, Xie WT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 11 April 18, 2015

APPENDIX
I - V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou Yuan, Professor, Associate Chief Physician, Department of Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated to the Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1703

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1703-1711
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胰腺癌干细胞的研究进展和展望

朱亚运, 袁 周

朱亚运, 袁周, 上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科 上海市 200233
袁周, 教授, 副主任医师, 主要从事肝癌和胰腺癌的相关研究.
作者贡献分布: 朱亚运主要负责该述评的写作及相关参考文献的收集; 袁周完成该述评的初步审阅并以自身的专业素养为基础为此文提出了宝贵的修改意见, 对最终稿件的完成大有裨益.
通讯作者: 袁周, 教授, 副主任医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科.
zhouyuan851@163.com
电话: 021-64369181
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-04
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-18

Pancreatic cancer stem cells: Advances and perspectives

Ya-Yun Zhu, Zhou Yuan

Ya-Yun Zhu, Zhou Yuan, Department of Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China
Correspondence to: Zhou Yuan, Professor, Associate Chief Physician, Department of Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated to the Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. zhouyuan851@163.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-04
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-18

Abstract

The evolution of certain types of malignancies including pancreatic carcinoma, as verified in mountains of literature published since the 1970s, is due in great measure to cancer stem cells located within the hierarchically organized tumor structure. However, by now, the results of numerous attempts to relate cancer stem cell theory to malignant biological behavior of cancers have appeared rather discouraging in terms of explaining and overcoming tumor heterogeneity in both *in vitro* and *in vivo* conditions. In seeking to describe the cancer stem cells in pancreatic adenocarcinoma, in the current editorial, we rely primarily on the existing evidence to gain a comprehensive perspective toward this area.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Cancer stem cells; Signaling networks; Tumor heterogeneity; Targeted-therapy

Zhu YY, Yuan Z. Pancreatic cancer stem cells: Advances and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1703-1711 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1703.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1703

摘要

自20世纪90年代以来, 肿瘤干细胞学说得到了越来越多的研究支持, 该学说认为肿瘤干细胞可以对称和不对称分裂的方式分别产生肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞两种后代, 从而参与肿瘤层次结构的维持和稳定, 是肿瘤发生、化疗抗性以及复发转移的根本原因. 然而近几十年来, 在解释和克服肿瘤异质性方面, 无论是在体内还是体外实验中, 很多试图在肿瘤干细胞理论与肿瘤恶性生物学行为之间形成因果关系的努力却都取得了一些成果. 在本文中, 我们利用该领域现有的证据来介绍近年来肿瘤干细胞在胰腺癌领域内取得的成果和所面临的挑战以及将来可能的进展方向.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

背景资料
近年来, 越来越多的证据表明在多种肿瘤以及肿瘤恶性行为的产生过程中, 肿瘤干细胞都起着重要的作用. 胰腺癌干细胞最先是在2007年由Li及其团队在人胰腺癌移植免疫缺陷鼠模型中分离出来的. 这些细胞表面存在着CD24、CD44和上皮特异性抗原(epithelial specific antige, ESA)的高表达. 而后, 相关研究将胰腺癌干细胞研究深入到机制层面, 展开了对这群细胞生存、增殖和侵袭机制的研究.

同行评议者
梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

研发前沿
胰腺癌的发生、转移、复发以及对放化疗措施的抗性都与(在肿瘤细胞中由占极少数的)胰腺癌干细胞相关. 因此对于不同的肿瘤干细胞表面标志物的选择须具有针对性. 此外, 肿瘤干细胞的可塑性(特定条件下可转变成非干性肿瘤细胞), 这种干性和非干性肿瘤细胞之间的转化及其平衡的维持机制目前仍知之甚少.

关键词: 胰腺癌; 肿瘤干细胞; 信号网络; 肿瘤异质性; 靶向治疗

核心提示: 自20世纪90年代以来, 肿瘤干细胞学说得到了越来越多的研究支持, 该学说认为肿瘤干细胞在可以对称和不对称分裂的方式分别产生肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞两种后代, 从而参与肿瘤层次结构的维持和稳定, 是肿瘤发生、化疗抗性以及复发转移的根本原因. 然而近几十年来, 在解释和克服肿瘤异质性方面, 无论是在体内还是体外实验中, 很多试图在肿瘤干细胞理论与肿瘤恶性生物学行为之间形成因果关系的努力却都取得了一些成果. 本文我们利用该领域现有的研究成果来介绍近年来肿瘤干细胞在胰腺癌领域内取得的成果和所面临的挑战以及将来可能的进展方向.

朱亚运, 袁周. 胰腺癌干细胞的研究进展和展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1703-1711 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1703.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1703

0 引言

胰腺癌的发病率逐年上升, 其死亡率居高不下, 是目前肿瘤相关死亡的第四大病因, 每年有227000例死于胰腺癌[1]. 外科手术切除仍然是胰腺癌患者能得到根治的唯一希望, 然而仅有不到20%的胰腺癌患者有根治性手术机会, 大部分患者因为局部肿瘤晚期或者远处转移而无法手术, 即使在根治性手术治疗后的患者中, 大部分患者将会发生远处转移或局部复发而导致死亡. 此外, 胰腺癌对放化疗不敏感, 也没有特异的靶向药物. 因此, 胰腺癌患者的5年生存率不足5%[1]. 那么是否存在一种能从根本上解决胰腺癌治疗难题的策略呢? 肿瘤干细胞理论从一定程度上给这个问题做出了一个让人充满希望的回答.

肿瘤干细胞理论认为在正常组织和肿瘤的生长更新过程中, 均有一小部分增殖活性较弱的细胞起着“细胞库”的作用, 他们分别被称为正常组织干细胞和肿瘤干细胞. 二者的区别在于, 肿瘤干细胞具有无限增殖潜力, 可通过对称和/或不对称分列方式产生无数肿瘤干细胞或者肿瘤细胞后代, 而正常组织干细胞只能在维持细胞总数稳定的范围内进行分裂, 因而肿瘤干细胞可以实现自我更新. 参与肿瘤干细胞自我更新过程调节的因素有诸多种, 主要涉及到一些细胞信号转导通路的异常激活和某些基因位点的突变. 肿瘤干细胞是肿瘤的发生、化疗药物抗性、生长、复发、和转移等各个恶性侵袭过程的“源头”. 因此研究人员开始考虑把肿瘤干细胞作为治疗的靶点, 期望能从肿瘤的“根基”处着手达到治愈肿瘤的目的.

肿瘤干细胞的存在最先是在急性粒细胞白血病被证实, 随后在一些实体肿瘤中也得到了的证实. 近年来, 越来越多的证据表明在多种肿瘤以及肿瘤恶性行为的产生过程中, 肿瘤干细胞都起着重要的作用. 胰腺癌干细胞最先是在2007年由Li[2]及其团队在人胰腺癌移植免疫缺陷鼠模型中分离出来的. 这些细胞表面存在着CD24、CD44和上皮特异性抗原(epithelial specific antige, ESA)的高表达. 而后, 相关研究将胰腺癌干细胞研究深入到机制层面, 展开了对这群细胞生存、增殖和侵袭机制的研究. 而这些研究正是在为将来新型药物的开发做理论和实践方面的铺垫, 新型的药物将更加特异性地靶向杀死肿瘤干细胞, 而不是像目前一线放化疗手段那样, 杀死肿瘤细胞的同时也无可避免的造成了机体正常细胞、组织的损伤.

1 胰腺癌干细胞的表面标志物

肿瘤干细胞是肿瘤的结构和功能的基础, 也是肿瘤治疗的潜在的新型突破点之一. 因而, 想要更具有针对性的研究肿瘤干细胞的生物学特性及其相关调控机制, 首先要解决的就是找到一种合适的方法将肿瘤干细胞从众多肿瘤细胞中分离出来. 20世纪90年代有研究人员[3]在研究人急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)时发现了极少量的肿瘤细胞, 其表面CD34和CD38的表达量相对于其他肿瘤细胞是明显异常的, 进一步的研究证实AML患者来源的$CD34^+$-$CD38^-$白血病细胞在移植到非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷(nonobese diabetic/severe combined immunodeficient, NOD/SCID)小鼠后, 可以使小鼠发生AML, 而流式细胞学实验和连续移植实验分别证明了这些细胞具有和正常造血干细胞相类似的分化能力和自我更新能力, 首次提出白血病干细胞概念. Al-Hajj等[4]随后用流式细胞技术在乳腺癌中发现表面分子$CD44^+CD24^{-/low}ESA^+$的肿瘤细胞在免疫缺陷

小鼠中具有高度的成瘤潜力, 并首次在实体瘤中提出肿瘤干细胞概念. Lee等[5]发现胰腺癌中$CD44^+CD24^+ESA^+$表达的肿瘤细胞虽然只占到肿瘤细胞的0.2%-0.8%, 但在NOD/SCID小鼠模型中却显示了高于其余肿瘤细胞100倍的成瘤潜力. 此外, 尚有其他标志分子在一系列的研究中陆续被报道出来. 例如在脑部[6]、结肠[7]、肺[8]、乳腺[9]、前列腺[10]等处的一些肿瘤中均有CD133抗原的高度表达并被认为是肿瘤干细胞的表面标志分子. 在胰腺癌中, 通过流式细胞学实验等手段可以将胰腺癌患者来源的$CD133^+$[11]肿瘤细胞和来自胰腺上皮内瘤变的$DCLK1^+$(微管调控家族成员之一)[12]肿瘤细胞分离出来, 参与进一步的功能学实验, 结果发现二者都具有明显并稳定的成瘤能力. 此外相关研究表明, nestin[13]、乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)[14]、ABCG和c-Met[13]也可能是胰腺癌干细胞的表面标志分子. 然而, 另有研究[15]表明, $CD44^+CD24^+ESA^+$肿瘤细胞和$CD133^+$肿瘤细胞之间存在着明显的重叠, 提示在不同患者、不同肿瘤亚型、同一肿瘤不同进展阶段以及不同部位的肿瘤之间, 肿瘤干细胞的数量、分布以及干细胞样特性都会有所不同. 简言之, 在肿瘤干细胞分化为肿瘤细胞过程的不同阶段肿瘤干细胞可能会有不同的表面标志物. 于是, 可推断肿瘤干细胞自身可能具有异质性. 这势必会给精确定位肿瘤干细胞带来很大的难题. 肿瘤的异质性问题一直是困扰研究者们的一大难题, 需要更多的努力来认识从而解决这一问题.

同时, 在肿瘤干细胞表面标志位的特异性方面也存在诸多质疑, 例如, CD133表达阳性在脑部的肿瘤(恶性胶质瘤等)中可作为区分肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞的有效标志[16,17], 但是在脑恶性胶质瘤中, CD133表达阴性的肿瘤细胞同样具有成瘤能力[18,19], 虽然该结果尚未在胰腺癌中得到印证, 但是此类研究为研究者敲响了警钟, 因为一旦肿瘤干细胞表面标志物不具有很高的特异性, 那么靶向肿瘤干细胞的药物可能对正常干细胞产生不良反应, 从而导致靶向治疗将受到极大的限制.

2 胰腺癌干细胞的信号调节通路

肿瘤干细胞, 顾名思义, 这类细胞与正常干细胞具有很大相似之处, 具体表现在肿瘤干细胞的自我更新、增殖以及多向分化等能力, 此外其复杂的信号调节网络也与干细胞相类似, 不同之处在于肿瘤干细胞的增殖不受到邻近干细胞龛的调控, 任何可以帮助干细胞躲避干细胞龛调控的突变或者变异均有可能引起肿瘤干细胞的异常增殖, 而这往往是由于肿瘤干细胞的调控通路被异常激活, 进而在肿瘤细胞的产生、增殖、生长代谢、转移、肿瘤血管形成等方面发挥重要作用[20,21].

相关报道
近年来关于胰腺癌干细胞的研究精华多被本述评引用在内, 这类研究最终的目的是找到高度特异性的胰腺癌干细胞筛选、定位靶点, 进一步研制新型的靶向药物来定向消灭胰腺癌干细胞, 最终达到极大改善胰腺癌患者预后甚至实现治愈胰腺癌.

2.1 Hedgehog(Hh)信号通路 Hh信号通路对胚胎形成至关重要, 在成人体内该信号通路通常会处于无活性的状态, 在组织损伤的时候会被再激活以参与修复和再生过程. 已有研究[22]表明该通路的异常激活是多种肿瘤形成过程的重要环节. 在人体中, 通常有3种Hh蛋白, 分别是Sonic Hh(Shh)、Indian Hh和Desert Hh, 其中研究最广泛的是Shh蛋白, 这些蛋白由细胞表面Patched1受体结合, 从而阻断Patched1受体介导的对Smoothened(Smo, Patched1下游的跨膜蛋白)的抑制效应, 于是Smo蛋白得以累积, 进而导致Gli(转录因子, 有Gli1, 2, 3等成员)家族激活并转位至细胞核引起相关靶基因的表达. $CD44^+CD24^+ESA^+$的胰腺癌干细胞中可检测到高于$CD44^-CD24^-ESA^-$者数十倍量的Shh蛋白转录产物[5], 有文献[22]报道, 在胰腺上皮内瘤变(癌前病变)的小鼠模型中, 瘤变的细胞内可检测到过度表达的Patched1和Smo蛋白, 以及由胰腺特异的*Pdx-1*启动子引发的过表达后产生的Shh蛋白, 通过环巴胺(一种Smo蛋白抑制剂)阻断Smo之后, 与对照组相比, 实验细胞株全部凋亡, 随后的实验结果提示这类细胞可能是潜在的胰腺癌干细胞.

2.2 Wingless(Wnt)信号通路 经典Wnt信号级联放大通道在很多形态发生过程中起着协调胚胎形成和细胞稳态的作用, 在干细胞里, Wnt信号通路及其下游的转录因子淋巴增强因子-1/T细胞因子(lymphoid enhancer factor-1/T-cell factor, Lef/Tcf)同干细胞龛的维持紧密相关[23], Wnt蛋白作为配体与七次跨膜受体Frizzled结合从而激活Wnt信号级联放大通路, 进而抑制糖原合成酶-3β(glycogen synthetase-3β, Gsk3β)的活性. 在Wnt未与Frizzled结合时, Gsk3β的作用是使β-catenin磷酸化, 接着β-catenin通过APC/Axin/GSK3b复合体以泛素介导途径被降解. 当二者结合时, 未被磷酸化的

创新盘点

本文不仅对胰腺癌干细胞这一研究领域近年来的发展做出了高度概括、凝练的总结, 另读者对该领域有基本的了解和认识, 还对胰腺癌干细胞领域的研究现状及所面临的困境做出了阐释, 对胰腺癌干细胞领域的年轻研究人员具有一定的指导性意义, 建议读者全面阅读本述评及所参考的经典文献, 望对读者有所启发.

β-catenin得以在胞质内积聚, 进而进入细胞核通过Lef/Tcf转录复合体来影响基因的表达[24,25]. 由此可见, Wnt作为配体在该信号传导通路中起着“扳机”的作用, 用Wnt抑制因子(Wnt inhibiting factors, WIFs)阻断Wnt的结合活性, 可以在一定程度上减弱肿瘤干细胞的增殖、成瘤能力[26]. 同样的, 阻断Wnt的跨膜受体Frizzled也可以达到相似的目的.

2.3 Notch信号传导通路 *Notch*基因在人体内是高度保守的, 目前所知该组基因负责编码4种受体, 分别是Notch1-4, 这4种受体有5个配体, 其中包括3个Delta-like配体(Delta-like1, 3, 4)和两个Jagged配体(Jagged1, 2). Notch受体及其相应的配体是介导细胞核细胞之间直接接触的单次跨膜蛋白[27], 二者的结合可以促发金属蛋白酶和γ-分泌酶催化Notch受体跨膜亚基S2、S3和S4进行溶蛋白性裂解[28], 进而导致Notch受体的细胞内结构域(Notch intracellular domain, NCID)进入细胞核与包括诸如RBP-J在内的DNA结合蛋白相结合, 并使之转变为转录激活剂, Notch的效应器主要有hairy-related helix-loop-helix转录因子, 如Hes和Hey[29].

此外, PTEN、BMP-4、BMI-1和PI3K/Akt等信号通路的异常激活也都可能参与胰腺癌干细胞多种特性(生长、增殖、成瘤、耐药等)的调控[5,20,21]. 然而, 通过去除肿瘤干细胞达到治疗肿瘤目标的想法现在长久以来一直面临的一大挑战是信号传导通路之间错综复杂的联系. 例如, PI3K/Akt通路可以抑制Hh通路主要组分的降解, 因而对Hh通路作用的发挥起着关键性的作用, 通过阻断PI3k/Akt通路的这一作用可以使Hh通路活性大大降低, 进而可以增加乳腺癌对他莫西芬治疗的敏感性[30]. 这带给我们的思考是, 是否可以考虑同时阻断多个对肿瘤干细胞生存具有重要作用的信号通路来达到有效治疗甚至根治肿瘤的最终目的. 然而, 即使是同一信号通路在不同的肿瘤中所起的作用也不尽相同, 以*Notch*基因为例, 其在不同的髓系恶性肿瘤中, 可以同时作为原癌基因和抑癌基因参与肿瘤的发生和抑制[31,32]. 这无疑又是肿瘤治疗的一大难题. 虽然在胰腺癌中尚未有类似的结果发表, 但这应该引起我们的思考. 此外, Notch信号通路可能具有组织类型依赖性, 即在不同类型的组织中可能会有不同甚至相反的作用, 这同样值得我们进一步探索和研究.

3 胰腺癌干细胞和肿瘤转移之间的关系

肿瘤干细胞假说认为肿瘤的形成和维持, 靠的是极小一部分的未分化的细胞, 这些细胞具有自我更新和分化为肿瘤细胞的能力, 在胰腺癌中, 这部分细胞可通过细胞表面分子CD133的表达来证实存在和识别(流式细胞学实验和组织学实验等), 肿瘤细胞的散播是肿瘤转移过程中的关键, 而(肿瘤)细胞的迁徙过程需要一个重要的媒介, 即基质细胞源性因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1). 在部分胰腺癌干细胞中可以检测到该因子的特异性受体CXCR4, 因此可作出如下结论: CXCR4阳性的胰腺癌干细胞可能在胰腺癌的转移中具有非常的意义. 因而相对于$CD133^{+}CXCR4^{-}$胰腺癌干细胞, $CD133^{+}CXCR4^{+}$的胰腺癌干细胞被称为“迁移肿瘤干细胞(migrating cancer stem cells)”, 清除这部分细胞之后, 胰腺癌的肝转移发生率会大大降低[11]. 然而, 处于静止状态的肿瘤干细胞获得转移表型的重要条件是要经历上皮-间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 在此过程中, 上皮细胞逐渐失去极性和细胞间黏附能力而获得间叶细胞表型, 具体表现为上皮细胞标志物E-cadherin等的减少和间叶细胞标志物Fibronectin和Vimentin等的增多. 有些因子和蛋白会参与到EMT过程的调控, 例如转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)、Id蛋白、Smad、微小RNA、mTORC和FoxQ等[33-38]. 其中TGF-β和其他一些转录因子(Twist、Snail、Slug及KLF8等)[39-43]以及一些外源药物, 如沙利霉素等. 胶质母细胞瘤(glioblastoma)是一种致命的脑瘤, 其侵袭性和对治疗的抗性来自于一小群肿瘤细胞(胶质母细胞瘤干细胞), 麻省理工医院的研究人员[44]发现, 在19种肿瘤干细胞特异性的转录因子中, 有4种转录因子(POU3F2、SOX2、SALL2及OLIG2)可以诱导胶质母细胞瘤干细胞表型的获得, 其活性可以帮助人们鉴别这些肿瘤干细胞. 这为胰腺癌领域的研究提供了新的思路.

EMT在肿瘤转移中的转移中的作用已得到广泛认同, 在肺癌中, 有些研究发现白藜芦醇(3,4,5-反式三羟基二苯基乙烯)可以有效阻

断TGF-β诱导的EMT过程, 表现在上皮细胞标志物的增多和间叶细胞标志物的减少[45]. 在乳腺癌小鼠模型中, 沙利霉素可选择性杀死上皮肿瘤干细胞, 化疗效能明显优于乳腺癌常规化疗药物紫杉醇[46]. 类似的效果在胰腺癌中也有所报道[47,48].

微小RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤干细胞的调控中也发挥着重要作用, 理论和实验水平上可以作为可能的胰腺癌治疗靶点[49,50]. 最近的一项研究[51]显示, 胰腺癌干细胞中, 通过敲除SMAD4, 可下调miRNA494的表达, 进而FoxM1的表达水平和β-catenin信号通路的活性, 导致β-catenin在胞质内被水解, 不能进入细胞核发挥功能, 最终减弱细胞的增殖、转移和侵袭能力, 同时可增加胰腺癌对化疗药物吉西他滨的敏感性, 此外, 在处于EMT过程中的来源于转移性乳腺癌样本的肿瘤细胞中, miRNA 200和miRNA 205的表达是明显下调的[52,53]. 其临床意义在于这些miRNA有可能成为胰腺癌患者的预后指标.

4 胰腺癌干细胞和肿瘤耐药机制

胰腺癌患者预后极差的主要原因之一就是对放化疗手段极高的抗性, 表现为肿瘤干细胞与普通肿瘤细胞相比具有更强的抗药性, 在多轮放化疗之后, 肿瘤干细胞会富集, 化疗药物抗性也会增强[54-56]. 因此研究的热点多集中在对肿瘤干细胞本身及其信号调控网络的探究. 但至今, 关于肿瘤干细胞耐药的机制主要有如下: (1)细胞膜上表达ABCG2药物泵是最主要的耐药方式; (2)其他包括肿瘤干细胞处于静止期, DNA修复能力增强, 具有抗凋亡作用, 受信号转导通路的调控, 以及点突变, 基因激活和基因扩增等.

来自Baylor医学院的研究团队揭示了一种与正常组织干细胞响应创伤相似的新机制, 或许可以解释经过多个周期化疗药物治疗后膀胱癌干细胞(bladder cancer stem cells, $CK14^{+}$)会积极促成化疗耐药的原因, 靶向癌症干细胞的这种“增殖创伤反应”有可能成为一种新的治疗干预方法, 并可能对于其他上皮来源的恶性肿瘤具有相同的意义[57]. 在血液系统的恶性肿瘤中, 来自上海交通大学医学院的研究人员最新发现急性淋巴细胞白血病干细胞通过在化疗的过程中会在骨髓中建造一种微环境(可能是由间叶细胞构成), 形成一种临时庇护而逃避化疗药物的伤害, 但是该微环境的形成及其对肿瘤干细胞的保护机制仍不为人所知[58]. 这些研究仅仅是给研究者们提供了一个方法, 未来, 希望有更多的研究会投入到对肿瘤干细胞耐药机制更加深入的探讨上来.

5 胰腺癌干细胞和循环肿瘤细胞

胰腺癌复发和转移最主要是因为在发病早期肿瘤细胞已经发生了血源性播散, 进入循环的这部分肿瘤细胞就被称为循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)[59,60]. 肿瘤细胞进入血液循环主要通过两种方式, 一是被动机械挤压等脱落; 二是主动通过EMT过程入血, 其中以前者较为常见[59]. 肿瘤干细胞首次被报道存在于癌症患者血液中是19世纪60年代[61]. 循环肿瘤细胞同肿瘤(乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌以及胰腺癌等)患者的疾病进展和不良的预后相关, 然而因为循环肿瘤细胞的数目极少, 即使是在转移性极高的恶性肿瘤中也难以有效检测到, 为达到检测的目的, 富集和高敏感性的检测手段是必不可少的. 目前最常用的检测手段是CellSearch, 通过上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecules, EpCam)抗体对肿瘤干细胞进行免疫磁珠捕获, 具体方法参见文献[62,63].

如前文所述, EMT过程使肿瘤干细胞获得转移表型, 进入循环后被称为循环肿瘤干细胞或者“转移肿瘤干细胞”, 在到达远处器官或病灶, 会再经历MET过程变成肿瘤干细胞从而实现肿瘤的远处转移. 这对我们的思考启发在于如下几点: (1)是否可以找到更好的手段敏感而又精确地检测到循环肿瘤细胞以便于更好研究他们与肿瘤原发灶处的肿瘤细胞之间的关系, 从而可以更好地阐明循环肿瘤(干)细胞与肿瘤进展、转移以及患者预后的关系; (2)是否可以通过某种途径来清除循环肿瘤(干)细胞, 以减少癌症患者的转移发生率和从而改善预后. 在胰腺癌中, 我们面临的挑战更艰巨, 首先, 胰腺癌恶性程度极高, 患者从确诊到死亡的最短时间可为2 mo, 而循环肿瘤细胞的检出率相较于乳腺癌、结直肠癌等其他肿瘤更低, 那么针对循环肿瘤(干)细胞在胰腺癌的预后和预防转移方面的研究是否真的具有

应用要点

本文没有对胰腺癌干细胞生物学行为的机制做深入的探讨, 仅作了概要性的论述, 在揭示胰腺癌干细胞领域的研究现状及所面临的困境方面做出了总结, 提出了该领域研究未来的重要方向, 在实际研究中对研究方向的选择可能具有一定的指导意义.

名词解释
干细胞龛: 干细胞龛(the stem cell niche)是干细胞的集中存储部位, 通过特定的细胞外基质和龛细胞提供特殊的微环境, 对维持干细胞的高增殖力和诱导定向分化起关键作用. 龛可以理解为体内或体外的干细胞微环境, 在胚胎发育过程中, 多种龛因子影响胚胎干细胞的基因表达, 进而调控着胚胎干细胞的自我更新以及分化. 在人体中, 干细胞龛维持着成体干细胞处于休眠状态, 一旦组织受伤, 周围的微环境会传递信号给成体干细胞, 引起成体干细胞的自我更新和分化.

意义呢? 其次, 胰腺癌早期发现困难, 多数患者一经诊断多数已经处于疾病的进展或者晚期, 已错过最佳手术时机, 从某种角度来看, 如果提高了循环胰腺癌(干)细胞的检出率, 是否可以通过较为简单的检测手段实现胰腺癌的早期诊断?

6 胰腺癌干细胞靶向治疗所处的困境

胰腺癌的发生、转移、复发以及对放化疗措施的抗性都与(在肿瘤细胞中由占极少数的)胰腺癌干细胞相关. 而目前胰腺癌的标准化疗的基础仍然是吉西他滨(和5-氟尿嘧啶), 常规的静脉化疗在杀死肿瘤细胞的同时不可避免的对正常组织也会产生一定的损害. 在开发既能特异性的杀死肿瘤干细胞而又具有高度安全性的药物反面的尝试一直都在进行, 例如有研究以肿瘤干细胞相关信号通路和EMT为治疗靶向实现良好的实验效果[64-66], 然而该方法涉及到的环节和靶点众多, 难以高效特异地杀死肿瘤细胞, 今后研究的目标应该是找到更具有特异性的治疗靶点. 肿瘤干细胞表面标志物, 如CD133、ESA、CD24等在胰腺癌治疗方面的研究中可以作为治疗的靶点来有效清除肿瘤干细胞[3]. 肿瘤干细胞表面白植物的特异性同样面临广泛的质疑, 肿瘤干细胞的异质性成为攻克治疗难关的最大难题. 胰腺癌干细胞可能具有不同的类型, 每种类型具有各自不同的表面标志物, 因此对于不同的肿瘤干细胞表面标志物的选择须具有针对性. 此外, 肿瘤干细胞的的可塑性(特定条件下可转变成非干性肿瘤细胞), 这种干性和非干性肿瘤细胞之间的转化及其平衡的维持机制目前仍知之甚少, 机制问题的阐明必然会给后续治疗方案的设计提供有效的指导.

7 结论

肿瘤干细胞研究已具有几十年的历史, 在肿瘤干细胞的识别、分离、转移、耐药等方面的研究均取得了很大的成果, 也揭示了多种机制. 胰腺癌的恶性程度之高, 手术机会之小, 治疗效果之差, 对人类的健康造成了极大的威胁, 显然亟需一种新型有效且更有针对性的治疗手段. 在这种背景下, 胰腺癌干细胞靶向治疗是最理想的治疗方式, 然而和其他肿瘤干细胞一样, 胰腺癌干细胞自身的异质性一直是胰腺癌治疗的最大挑战之一, 也是胰腺癌干细胞靶向治疗研究取得实际临床意义的限速点. 但相信随着人们对肿瘤干细胞生长增殖、转移和耐药机制研究的不断深入, 胰腺癌在治疗和预后方面都会有巨大进展.

8 参考文献

1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
2 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]
3 Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006; 12: 1167-1174 [PMID: 16998484 DOI: 10.1038/nml1483]
4 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3983-3988 [PMID: 12629218 DOI: 10.1073/pnas.0530291100]
5 Lee CJ, Dosch J, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2806-2812 [PMID: 18539958 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6702]
6 Yan X, Ma L, Yi D, Yoon JG, Diercks A, Foltz G, Price ND, Hood LE, Tian Q. A CD133-related gene expression signature identifies an aggressive glioblastoma subtype with excessive mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 1591-1596 [PMID: 21220328 DOI: 10.1073/pnas.1018696108]
7 Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120 [PMID: 18497886 DOI: 10.1172/JCI34401]
8 Bertolini G, Roz L, Perego P, Tortoreto M, Fontanella E, Gatti L, Pratesi G, Fabbri A, Andriani F, Tinelli S, Roz E, Caserini R, Lo Vullo S, Camerini T, Mariani L, Delia D, Calabrò E, Pastorino U, Sozzi G. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 16281-16286 [PMID: 19805294 DOI: 10.1073/pnas.0905653106]
9 Meyer MJ, Fleming JM, Lin AF, Hussnain SA, Ginsburg E, Vonderhaar BK. CD44posCD49fhiCD133/2hi defines xenograft-initiating cells in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 4624-4633 [PMID: 20484027 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3619]
10 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ,

Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951 [PMID: 16322242 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018]
11 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]
12 Bailey JM, Alsina J, Rasheed ZA, McAllister FM, Fu YY, Plentz R, Zhang H, Pasricha PJ, Bardeesy N, Matsui W, Maitra A, Leach SD. DCLK1 marks a morphologically distinct subpopulation of cells with stem cell properties in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2014; 146: 245-256 [PMID: 24096005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.050]
13 Matsuda Y, Kure S, Ishiwata T. Nestin and other putative cancer stem cell markers in pancreatic cancer. *Med Mol Morphol* 2012; 45: 59-65 [PMID: 22718289 DOI: 10.1007/s00795-012-0571-x]
14 Duong HQ, Hwang JS, Kim HJ, Kang HJ, Seong YS, Bae I. Aldehyde dehydrogenase 1A1 confers intrinsic and acquired resistance to gemcitabine in human pancreatic adenocarcinoma MIA PaCa-2 cells. *Int J Oncol* 2012; 41: 855-861 [PMID: 22710732 DOI: 10.3892/ijo.2012.1516]
15 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065]
16 Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444: 756-760 [PMID: 17051156 DOI: 10.1038/nature12624]
17 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]
18 Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, Aigner L, Brawanski A, Bogdahn U, Beier CP. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res* 2007; 67: 4010-4015 [PMID: 17483311 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4180]
19 Wang J, Sakariassen PØ, Tsinkalovsky O, Immervoll H, Bøe SO, Svendsen A, Prestegarden L, Røsland G, Thorsen F, Stuhr L, Molven A, Bjerkvig R, Enger PØ. CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells. *Int J Cancer* 2008; 122: 761-768 [PMID: 17955491 DOI: 10.1002/ijc.23130]
20 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]
21 Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; 296: 1655-1657 [PMID: 12040186 DOI: 10.1126/science.296.5573.1655]
22 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]
23 Rizvi AZ, Wong MH. Epithelial stem cells and their niche: there's no place like home. *Stem Cells* 2005; 23: 150-165 [PMID: 15671140]
24 Huber O, Korn R, McLaughlin J, Ohsugi M, Herrmann BG, Kemler R. Nuclear localization of beta-catenin by interaction with transcription factor LEF-1. *Mech Dev* 1996; 59: 3-10 [PMID: 8892228 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0096]
25 Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 59-88 [PMID: 9891778 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.14.1.59]
26 Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 11-26 [PMID: 23258168]
27 Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells* 2006; 24: 2437-2447 [PMID: 16888285 DOI: 10.1038/nrc3419]
28 Fiúza UM, Arias AM. Cell and molecular biology of Notch. *J Endocrinol* 2007; 194: 459-474 [PMID: 17761886 DOI: 10.1677/JOE-07-0242]
29 Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003; 194: 237-255 [PMID: 12548545]
30 Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY, Nuovo G, Li X, Shapiro CL, Majumder S. Hedgehog signaling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/AKT pathway. *Cancer Res* 2012; 72: 5048-5059 [PMID: 22875023 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1248]
31 Lobry C, Oh P, Mansour MR, Look AT, Aifantis I. Notch signaling: switching an oncogene to a tumor suppressor. *Blood* 2014; 123: 2451-2459 [PMID: 24608975 DOI: 10.1182/blood-2013-08-355818]
32 Radtke F, Raj K. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 756-767 [PMID: 14570040 DOI: 10.1038/nrc1186]
33 Wellner U, Brabletz T, Keck T. ZEB1 in Pancreatic Cancer. *Cancers* (Basel) 2010; 2: 1617-1628 [PMID: 24281177 DOI: 10.3390/cancers2031617]
34 Padua D, Massagué J. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res* 2009; 19: 89-102 [PMID: 19050696 DOI: 10.1038/cr.2008.316]
35 Lasorella A, Benezra R, Iavarone A. The ID proteins: master regulators of cancer stem cells and tumour aggressiveness. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 77-91 [PMID: 24442143 DOI: 10.1038/nrc3638]
36 Gulhati P, Bowen KA, Liu J, Stevens PD, Rychahou PG, Chen M, Lee EY, Weiss HL, O'Connor KL, Gao T, Evers BM. mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer via RhoA and Rac1 signaling pathways. *Cancer Res* 2011; 71: 3246-3256 [PMID: 21430067 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4058]
37 Bao B, Azmi AS, Aboukameel A, Ahmad A, Bolling-Fischer A, Sethi S, Ali S, Li Y, Kong D, Banerjee S, Back J, Sarkar FH. Pancreatic cancer stem-like cells display aggressive behavior

同行评价
文章理论基础扎实, 论述深入, 从不同角度论述了胰腺癌和干细胞的关系, 以及理论基础和临床前景, 具有很好的研究价值.

mediated via activation of FoxQ1. *J Biol Chem* 2014; 289: 14520-14533 [PMID: 24719318 DOI: 10.1074/jbc.M113.532887]
38 Chen YW, Hsiao PJ, Weng CC, Kuo KK, Kuo TL, Wu DC, Hung WC, Cheng KH. SMAD4 loss triggers the phenotypic changes of pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 181 [PMID: 24625091 DOI: 10.1186/1471-2407-14-181]
39 Carpenter RL, Paw I, Dewhirst MW, Lo HW. Akt phosphorylates and activates HSF-1 independent of heat shock, leading to Slug overexpression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of HER2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene* 2015; 34: 546-557 [PMID: 24469056]
40 Ishikawa D, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S, Saito Y, Yamada S, Miyake H. Effect of Twist and Bmi1 on intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 2032-2037 [PMID: 24909638 DOI: 10.1111/jgh.12652]
41 Lin F, Shen Z, Tang LN, Zheng SE, Sun YJ, Min DL, Yao Y. KLF8 knockdown suppresses proliferation and invasion in human osteosarcoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1613-1617 [PMID: 24604387 DOI: 10.3892/mmr.2014.2027]
42 Zhang H, Liu L, Wang Y, Zhao G, Xie R, Liu C, Xiao X, Wu K, Nie Y, Zhang H, Fan D. KLF8 involves in TGF-beta-induced EMT and promotes invasion and migration in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1033-1042 [PMID: 23504025 DOI: 10.1007/s00432-012-1363-3]
43 Zheng H, Shen M, Zha YL, Li W, Wei Y, Blanco MA, Ren G, Zhou T, Storz P, Wang HY, Kang Y. PKD1 phosphorylation-dependent degradation of SNAIL by SCF-FBXO11 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Cell* 2014; 26: 358-373 [PMID: 25203322 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.022]
44 Suvà ML, Rheinbay E, Gillespie SM, Patel AP, Wakimoto H, Rabkin SD, Riggi N, Chi AS, Cahill DP, Nahed BV, Curry WT, Martuza RL, Rivera MN, Rossetti N, Kasif S, Beik S, Kadri S, Tirosh I, Wortman I, Shalek AK, Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Louis DN, Bernstein BE. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell* 2014; 157: 580-594 [PMID: 24726434 DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.030]
45 Wang H, Zhang H, Tang L, Chen H, Wu C, Zhao M, Yang Y, Chen X, Liu G. Resveratrol inhibits TGF-β1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis. *Toxicology* 2013; 303: 139-146 [PMID: 23146760 DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.017]
46 Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659 [PMID: 19682730 DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.034]
47 Zhang GN, Liang Y, Zhou LJ, Chen SP, Chen G, Zhang TP, Kang T, Zhao YP. Combination of salinomycin and gemcitabine eliminates pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 313: 137-144 [PMID: 22030254 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.030]
48 He L, Wang F, Dai WQ, Wu D, Lin CL, Wu SM, Cheng P, Zhang Y, Shen M, Wang CF, Lu J, Zhou YQ, Xu XF, Xu L, Guo CY. Mechanism of action of salinomycin on growth and migration in pancreatic cancer cell lines. *Pancreatology* 2013; 13: 72-78 [PMID: 23395573 DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.314]
49 Liu S, Patel SH, Ginestier C, Ibarra I, Martin-Trevino R, Bai S, McDermott SP, Shang L, Ke J, Ou SJ, Heath A, Zhang KJ, Korkaya H, Clouthier SG, Charafe-Jauffret E, Birnbaum D, Hannon GJ, Wicha MS. MicroRNA93 regulates proliferation and differentiation of normal and malignant breast stem cells. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002751 [PMID: 22685420 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002751]
50 Rosanò L, Spinella F, Di Castro V, Nicotra MR, Dedhar S, de Herreros AG, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 11649-11657 [PMID: 16357176 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2123]
51 Li L, Li Z, Kong X, Xie D, Jia Z, Jiang W, Cui J, Du Y, Wei D, Huang S, Xie K. Down-regulation of microRNA-494 via loss of SMAD4 increases FOXM1 and β-catenin signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Gastroenterology* 2014; 147: 485-497.e18 [PMID: 24859161 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.048]
52 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]
53 Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22: 894-907 [PMID: 18381893 DOI: 10.1101/gad.1640608]
54 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]
55 Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275-291 [PMID: 24607403 DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006]
56 Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-319 [PMID: 21386835 DOI: 10.1038/nm.2304]
57 Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, Pazhanisamy S, Krasnow R, Lerner SP, Chen F, Roh TT, Lay E, Ho PL, Chan KS. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature* 2015; 517: 209-213 [PMID: 25470039 DOI: 10.1038/nature14034]
58 Duan CW, Shi J, Chen J, Wang B, Yu YH, Qin X, Zhou XC, Cai YJ, Li ZQ, Zhang F, Yin MZ, Tao Y, Mi JQ, Li LH, Enver T, Chen GQ, Hong DL. Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy. *Cancer Cell* 2014; 25:

778-793 [PMID: 24937459 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.015]
59 Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 58-68 [PMID: 18167340 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.12.003]
60 Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 329-340 [PMID: 18404148 DOI: 10.1038/nrc2375]
61 Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-149
62 Andreopoulou E, Yang LY, Rangel KM, Reuben JM, Hsu L, Krishnamurthy S, Valero V, Fritsche HA, Cristofanilli M. Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: AdnaGen AdnaTest BreastCancer Select/Detect™ versus Veridex CellSearch™ system. *Int J Cancer* 2012; 130: 1590-1597 [PMID: 21469140 DOI: 10.1002/ijc.26111]
63 Bhagat AA, Hou HW, Li LD, Lim CT, Han J. Pinched flow coupled shear-modulated inertial microfluidics for high-throughput rare blood cell separation. *Lab Chip* 2011; 11: 1870-1878 [PMID: 21505682 DOI: 10.1039/c0lc00633e]
64 Zhu Z, Khan MA, Weiler M, Blaes J, Jestaedt L, Geibert M, Zou P, Gronych J, Bernhardt O, Korshunov A, Bugner V, Lichter P, Radlwimmer B, Heiland S, Bendszus M, Wick W, Liu HK. Targeting self-renewal in high-grade brain tumors leads to loss of brain tumor stem cells and prolonged survival. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 185-198 [PMID: 24835569 DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.007]
65 Wei P, Niu M, Pan S, Zhou Y, Shuai C, Wang J, Peng S, Li G. Cancer stem-like cell: a novel target for nasopharyngeal carcinoma therapy. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 44 [PMID: 25158069 DOI: 10.1186/scrt433]
66 Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway as a new therapeutic target in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2335-2342 [PMID: 24605030 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2335]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1712

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1712-1720
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

沉默*FOXC1*基因对人胰腺癌细胞增殖的影响

喻 超, 江建新, 孙诚谊

背景资料
胰腺癌高度恶性、预后较差, 5年生存率不到5%; 大多数患者因确诊时伴有局部和/或远处的侵袭转移而丧失手术时机, 即使行根治性切除术, 效果也不理想, 胰腺癌的早期转移、极易复发及化疗耐药是其致死的关键因素. 所以, 研究促进胰腺癌发生发展的关键分子, 对治疗胰腺癌具有重要意义.

喻超, 江建新, 孙诚谊, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550001
喻超, 副主任医师, 主要从事肝胆胰腺疾病的基础与临床研究.
国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2014DFA31420
国家自然科学基金资助项目, No. 81160311
贵州省卫生计生委科学技术基金资助项目, No. gzwjkj2014-2-112
作者贡献分布: 主要实验、资料分析、统计及文章撰写由喻超完成; 研究设计、文章修改及审阅由江建新与孙诚谊完成.
通讯作者: 孙诚谊, 教授, 550001, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院肝胆外科. sunchengyi2014@163.com
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Effect of siRNA-mediated *FOXC1* gene silencing on proliferation of pancreatic cancer cells

Chao Yu, Jian-Xin Jiang, Cheng-Yi Sun

Chao Yu, Jian-Xin Jiang, Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550001, Guizhou Province, China
Supported by: International Science & Technology Cooperation Program of China, No. 2014DFA31420; National Natural Science Foundation of China, No. 81160311; Guizhou Provincial Health and Family Planning Commission of Science and Technology Fund, No. gzwjkj2014-2-112
Correspondence to: Cheng-Yi Sun, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. sunchengyi2014@163.com
Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate small interfering RNA (siRNA)-mediated silencing of fork head box protein C1 (*FOXC1*) gene on the proliferation human pancreatic cancer Capan-2 and PANC-1 cells and to explore the possible underlying mechanisms.

METHODS: Quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to examine the expression of FOXC1 mRNA in pancreatic cancer cell lines and primary carcinoma tissues from human patients. The human pancreatic cancer cells were divided into two groups: an FOXC1 siRNA group (experimental group) and an NC siRNA group (negative control group). qRT-PCR and Western blot were used to detect FOXC1 mRNA and protein expression in pancreatic cancer cells and to determine proliferation rate after transfection with 5-ethynyl-2′-deoxyuridine (EdU). Flow cytometry was used to examine cell cycle distribution. Western blot analysis was used to detect the expression of cell cycle related proteins P21, P53, and Cyclin D1.

RESULTS: FOXC1 mRNA expression in pancreatic cancer cells and pancreatic cancer tissues were significantly higher than in normal epithelial cells and matched tumor adjacent pancreatic tissue, respectively ($P < 0.05$). qRT-PCR and Western blot analysis showed that FOXC1 siRNA effectively silenced the transcription and expression of FOXC1 in pancreatic cancer cells. EdU cell proliferation experiments showed that compared with the control group, silencing *FOXC1* gene expression in pancreatic cancer cells significantly decreased cell proliferation ($P < 0.05$). FCM results showed that compared with the control group, FOXC1 silencing arrested the tumor cells in G_0/G_1

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

phase ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that compared with the control group, Cyclin D1 expression was significantly decreased ($P < 0.05$), while P21 and P53 expression was unchanged.

CONCLUSION: FOXC1 siRNA can effectively silence the *FOXC1* gene expression in human pancreatic cancer Capan-2 PANC-1 cells. FOXC1 silencing inhibits pancreatic cancer cell proliferation and arrests cell cycle in G_0/G_1 phase, suggesting that FOXC1 alters cell proliferation possibly by regulation of the cell cycle through, in part, regulating the expression of Cyclin D1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *FOXC1* gene; Small interfering RNA; Pancreatic cancer; Proliferation

Yu C, Jiang JX, Sun CY. Effect of siRNA-mediated *FOXC1* gene silencing on proliferation of pancreatic cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1712-1720 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1712.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1712

摘要

目的: 研究小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)沉默人胰腺癌Capan-2、PANC-1细胞中叉头框蛋白C1(fork head box C1, *FOXC1*)基因对胰腺癌细胞增殖能力的影响及作用机制.

方法: 以胰腺癌细胞、原发胰腺癌组织为研究对象, 实时定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测FOXC1 mRNA在胰腺癌细胞及组织中的表达情况; 将人胰腺癌细胞分为2组: FOXC1 siRNA组(实验组)、NC siRNA组(阴性对照组), 脂质体转染法将FOXC1 siRNA转染入胰腺癌细胞, qRT-PCR、Western blot技术检测胰腺癌细胞FOXC1 mRNA及蛋白表达变化, 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)细胞增殖法检测各组胰腺癌细胞增殖情况; 流式细胞技术(flow cytometry, FCM)检测各组胰腺癌细胞的周期分布, Western blot技术分析周期相关蛋白P21、P53、Cyclin D1蛋白表达情况.

结果: qRT-PCR结果提示: 相比正常胰腺上皮细胞和癌旁胰腺组织, FOXC1 mRNA在胰腺癌细胞及胰腺癌组织中表达较高($P<0.05$); qRT-PCR及Western blot结果显示FOXC1 siRNA有效沉默了胰腺癌细胞*FOXC1*基因的转录和表达, EdU细胞增殖实验提示: 沉默了胰腺癌细胞*FOXC1*基因表达后, 胰腺癌细胞胞的增殖能力明显下降, 较阴性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); FCM结果显示: 沉默了胰腺癌细胞*FOXC1*基因表达后胰腺癌细胞被阻滞在G_0/G_1期, 较阴性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); Western blot结果显示: 较阴性对照组, P21、P53表达水平无明显变化, Cyclin D1表达水平下降, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: FOXC1 siRNA能够有效沉默人胰腺癌Capan-2、PANC-1细胞*FOXC1*基因的表达, 抑制其增殖, 将细胞周期阻滞于G_0/G_1期, 提示FOXC1影响细胞增殖可能是通过调控细胞周期实现的, 其机制可能是部分通过调控细胞周期蛋白Cyclin D1的表达而实现.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *FOXC1*基因; 小干扰RNA; 胰腺癌; 增殖

核心提示: 本研究采用小干扰RNA技术, 有效沉默了胰腺癌细胞中转录因子叉头框蛋白C1(fork head box C1, *FOXC1*)基因表达, 阻滞细胞周期于G_0/G_1期, 抑制了胰腺癌细胞的增殖, 其机制可能部分通过调控细胞周期蛋白Cyclin D1的表达而实现, 可能为胰腺癌治疗提供参考靶点和理论依据.

喻超, 江建新, 孙诚谊. 沉默*FOXC1*基因对人胰腺癌细胞增殖的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1712-1720 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1712.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1712

0 引言

胰腺癌恶性程度高, 预后差, 5年生存率不足5%, 其发生和发展与多种因素相关, 而多基因改变被认为是维持其恶性生物学行为的主要原因[1-7]. 肿瘤细胞的主要生物学特征之一是细胞的异常增殖, 这也是决定肿瘤恶性生物学行为的一个重要参数. 肿瘤细胞的异常增殖与肿瘤的浸润、转移以及肿瘤复发等行为

研发前沿

叉头框蛋白C1(fork head box C1, *FOXC1*)基因是一种转录因子, 早期对FOXC1的研究发现, 其主要与Axenfeld-Rieger综合症和胚胎发育有关; 近年来, 越来越多的研究发现FOXC1与肿瘤的发生、发展密切相关. *FOXC1*基因在胰腺癌中的作用却知之甚少.

相关报道 有研究报道, *FOXC1*基因高表达者颅内无瘤生存期显著缩短, 此外, FOXC1的异位表达可增强肿瘤侵袭性, 加快细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 应用shRNA敲除基底细胞样乳腺癌癌细胞中内源性高表达的FOXC1后, 肿瘤丧失侵袭性行为.

密切相关. 因此, 抑制肿瘤增殖一直是肿瘤学研究的热点. 转录因子叉头框蛋白C1(fork head box C1, *FOXC1*)是叉头框转录因子基因家族(FOX家族)的一员, FOX家族蛋白参与许多细胞生物学进程, 在胚胎发育和肿瘤发生发展中发挥重要作用, 参与乳腺癌[8,9]、胃癌[10]等的发生与发展, 但在胰腺癌中的报告很少. 本研究以胰腺癌细胞和组织为研究对象, 通过实时定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测*FOXC1*基因的表达情况, 并通过小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)沉默胰腺癌细胞中*FOXC1*基因表达, 观察其对胰腺癌细胞增殖的影响, 并探讨其可能的作用机制, 为胰腺癌的基因诊断与治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞系: Capan-2、PANC-1购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC); 人胰腺导管上皮(HPDE)细胞(来源: Ontario Cancer Institute, Ontario, Canada), 原代人正常胰腺上皮细胞(Normal Epithelia, 来源: 上海睿星生物公司); 原发性胰腺癌组织: 住院并接受手术切除的胰腺癌组织和癌旁对应无瘤组织18例, 全部标本均经组织学确诊, 实验的设计与实施, 符合伦理学要求. 胎牛血清购自美国Gibco公司; 逆转录(RT)试剂盒、聚合酶链反应(PCR)相关SYBR Premix试剂、FOXC1上游、下游引物购自宝生物工程(大连)有限公司; Lipofectamine2000购自Invitrogen公司; 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)试剂盒, FOXC1 siRNA购自广州市锐博生物科技有限公司, siRNA序列如下: 靶序列: 5'-CCAGTGAACGGGAATAGTA-3'; 正义链: 5'-CCAGUGAACGGGAAUAGUAdTdT-3'反义链: 5'-dTdT GGUCACUUGCCCUUAUCAU-3'; FOXC1、GAPDH一抗购自Abcam公司; Cyclin D1、P53、P21一抗购自武汉博士德生物技术公司; 辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG购自Santa Cruz公司; 激光扫描共聚焦显微镜LSM710型(德国 ZEISS).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: Capan-2、PANC-1细胞常规培养; HPDE, Normal Epithelia细胞培养在含有10%胎牛血清的CS-C培养基中[11,12], 细胞培养在37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱内, 根据细胞的生长情况2-3 d更换新鲜培养基继续培养或细胞传代培养.

1.2.2 qRT-PCR检测胰腺癌细胞及胰腺癌组织FOXC1 mRNA表达: 参考文献[13]: TRIzol法提取胰腺癌Capan-2和PANC-1细胞及18对原发性胰腺癌组织总RNA, 检测RNA的$A_{260/280}$值为1.8-2.0之间为RNA样品合格. 按宝生物(大连)工程有限公司提供的PCR反应步骤检查FOXC1 mRNA的表达. PCR检测系统为BIO-RED公司, 采用两步法PCR扩增标准程序上机操作, 反应结束后确认FOXC1的扩增曲线和融解曲线, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$方法计算FOXC1 mRNA相对表达量: $\triangle Ct = Ct_{待测基因}-Ct_{U6}$; $2^{-\triangle\triangle Ct}$即为各实验组待测基因的相对表达量.

1.2.3 FOXC1 siRNA转染与验证: 取对数生长期的Capan-2与PANC-1细胞, 胰酶消化后, 用10%FBS培养液重悬, 细胞接种于6孔板. 根据说明书建议, 将siRNA浓度稀释为50 nmol/L, 用脂质体转染法转染siRNA, qRT-PCR及Western blot验证胰腺癌细胞*FOXC1*基因的沉默效率.

1.2.4 EdU细胞增殖检测实验: EdU是一种人工合成的胸腺嘧啶核苷类似物, 能够在DNA复制时期代替胸腺嘧啶渗入正在合成的DNA分子中, 其连有的炔烃基团在天然化合物中极少见, EdU可与荧光染料Apollo产生特异性反应, 根据Apollo染料的荧光数量即可直观地观察到细胞DNA的复制活性, 了解细胞增殖情况[14,15]. 分别将NC siRNA组及FOXC1 siRNA组接种于共聚焦培养皿, 100 μL 50 μmol/L EdU培养液孵育2 h, 4%多聚甲醛固定, 50 μL 2 mg/mL甘氨酸溶液脱色, 分步Apollo、Hoechst染色反应液染色, 激光扫描共聚焦显微镜观察并拍照记录, 图像Merge后, 计算Apollo染色阳性细胞与Hoechst染色阳性细胞的比值, *t*检验分析组间差异.

1.2.5 流式细胞技术检测细胞周期分布: 胰酶消化对数生长期的各组人胰腺癌细胞, 收集到离心管中, 室温离心(1000 r/min, 5 min)收集细胞, 用4 ℃预冷的PBS重悬洗涤细胞2次后, 加入200 μL PBS重悬细胞, 缓慢滴加1.5 mL预冷处理的无水乙醇, 最后放置在-20 ℃固定过夜.

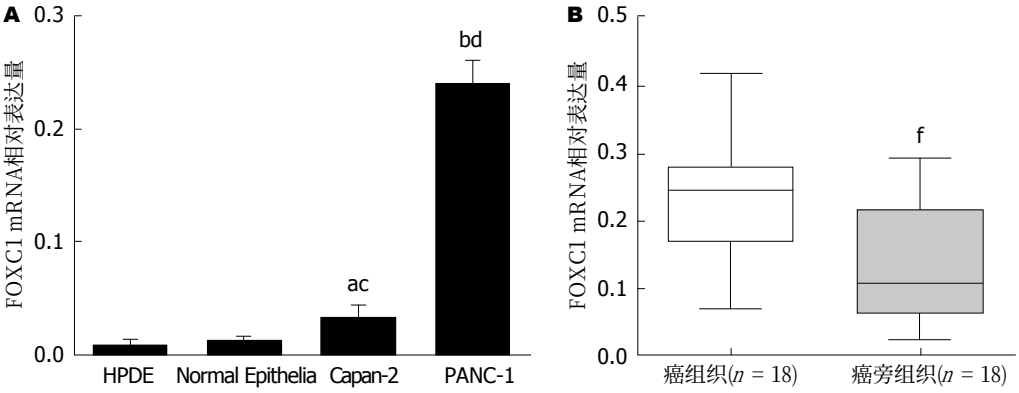


图 1　FOXC1 mRNA在胰腺癌细胞及组织中相对表达量. A: FOXC1 mRNA在2株正常胰腺上皮细胞及胰腺癌Capan-2、PANC-1细胞中相对表达量. B: FOXC1 mRNA在18对胰腺癌及对应癌旁组织中相对表达量. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* HPDE; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* Normal Epithelia; [f]*P*<0.01 *vs* 癌组织.

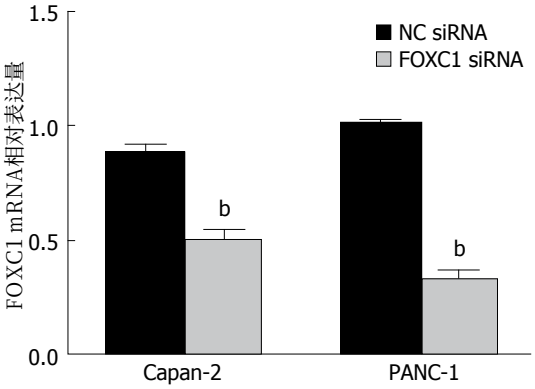


图 2　qRT-PCR验证FOXC1 siRNA转染后对FOXC1 mRNA表达水平的改变. [b]*P*<0.01 *vs* NC siRNA.

第2天, 取出存放的固定好的细胞, 离心(1000 r/min, 4 ℃, 5 min)收集细胞, 4 ℃预冷的PBS洗2次, 500 μL PBS重悬细胞, 然后加入终浓度为50 μg/mL的RNA酶及碘化丙啶(propidium iodide, PI), 室温条件下避光反应30 min. 用300目筛网过滤得单细胞悬液, 流式仪检测细胞周期的分布, 采用CellQuest和ModFit软件分析实验结果, 每组细胞设置3个复孔.

1.2.6 Western blot检测*FOXC1*基因沉默对胰腺癌细胞增殖相关蛋白的影响: Western blot法检腺癌细胞生长相关通路蛋白P21、P53及Cyclin D1的表达, 初步探讨*FOXC1*基因沉默对胰腺癌细胞增殖抑制的机制, 收集各组细胞, 裂解后提取总蛋白, BCA法检测蛋白浓度后, 蛋白上样量50 μg, 聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳, 电转至硝酸纤维素膜上, 5%脱脂奶粉封闭, 按抗体使用说明用5%脱脂奶粉稀释一抗, 4 ℃孵育过夜, TBST洗3次, 每次15 min. 加入对应的HRP标记的二抗室温孵育1 h. TBST洗3次, 每次15 min, ECL发光, 曝光机上曝光, 根据曝光结果可调整曝光时间, 采集图像后用图像分析软件Image J进行灰度分析, 以GAPDH作为内参.

统计学处理 实验结果数据采用SPSS19.0进行统计分析, 以mean±SD记录, 组间差异采用*t*检验, *P*<0.05为差异有统计学意义. 所有实验重复3次.

2 结果

2.1 FOXC1 mRNA在人胰腺癌细胞及正常胰腺癌组织中表达　采用qRT-PCR检测目的基因FOXC1 mRNA在2株人胰腺癌Capan-2和PANC-1细胞及2株正常胰腺上皮细胞(HPDE、Normal Epithelia)中表达情况, 结果显示, FOXC1 mRNA在胰腺癌细胞中的相对表达量比正常胰腺上皮细胞低, 两组之间差异有统计学意义(图1A). 同时, 检测18例原发性胰腺癌组织和癌旁对应无瘤组织FOXC1 mRNA表达情况, 结果显示, FOXC1 mRNA在胰腺癌组织中表达比正常胰腺组织中高, 两组之间差异有统计学意义(图1B).

2.2 FOXC1 siRNA转染后FOXC1 mRNA及蛋白验证　人胰腺癌Capan-2和PANC-1细胞转染FOXC1 siRNA后48 h, 采用qRT-PCR检测目的基因FOXC1 mRNA的表达情况, 判断沉默效果, 实验组较阴性对照组, 2株胰腺癌细胞FOXC1 mRNA的表达量均减少>70%, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 图2). 同时, 采用Western blot进一步检测目的基因*FOXC1*蛋白的表达情况, 结果与qRT-PCR一致, 2株胰腺癌细胞FOXC1蛋白的表达量减少分别达72.56%和78.23%, 差异有统计

创新盘点
文献报道*FOXC1*基因能促进肿瘤的血管生成和侵袭转移, 加快肿瘤的EMT进程, 而本研究发现胰腺癌组织及细胞中*FOXC1*基因高表达, 与胰腺癌细胞的恶性增殖密切相关.

应用要点
研究发现*FOXC1*在胰腺癌中是一种癌基因, 其过表达会促进胰腺癌细胞增殖, 可望为胰腺癌的基因诊断和生物靶向治疗提供新的思路.

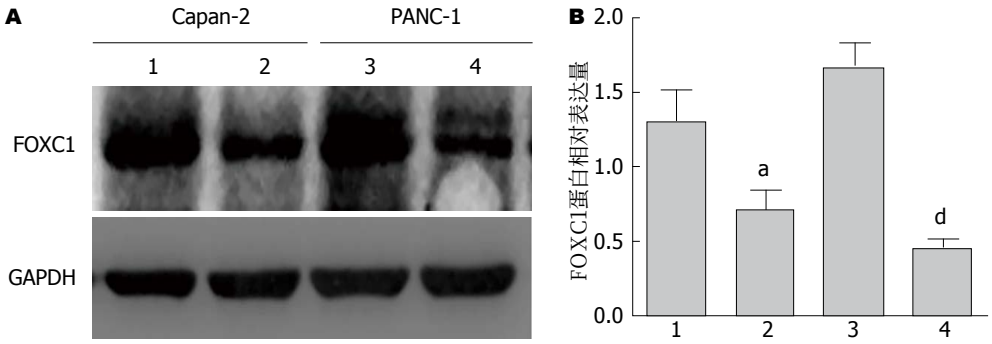


图 3　Western blot验证FOXC1 siRNA转染后对胰腺癌细胞FOXC1蛋白表达. A: Western blot结果; B: FOXC1蛋白相对表达量. 1: Capan-2细胞阴性对照组; 2: Capan-2细胞FOXC1 siRNA组; 3: PANC-1细胞阴性对照组; 4: PANC-1细胞FOXC1 siRNA组. [a]P<0.05 *vs* Capan-2细胞阴性对照组; [d]P<0.01 *vs* PANC-1细胞阴性对照组.

学意义(P<0.05, 图3).

2.3 EdU检测siRNA沉默胰腺癌细胞*FOXC1*基因表达后对其增殖能力的影响　人胰腺癌Capan-2和PANC-1细胞转染FOXC1 siRNA后48 h, 采用EdU检测siRNA沉默胰腺癌细胞增殖情况, FOXC1 siRNA能够明显抑制胰腺癌Capan-2和PANC-1细胞增殖, 实验组较阴性对照组, 胰腺癌增殖细胞分别减少38.23%和42.17%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 图4).

2.4 流式细胞术检测siRNA沉默胰腺癌细胞*FOXC1*基因的表达后引起对人胰腺癌细胞周期分布的影响　与阴性对照组比较, 两株胰腺癌细胞FOXC1 siRNA组细胞处于G_0/G_1细胞周期的细胞比例均明显增高, S期、G_2/M期所占比例均减少, 差异具有统计学意义(P<0.05)(图5).

2.5 Western blot验证*FOXC1*基因沉默对周期相关蛋白的影响　采用Western blot检测胰腺癌细胞生长相关通路蛋白, 内源性P21、P53及Cyclin D1的表达, 初步探讨*FOXC1*基因沉默对胰腺癌细胞增殖抑制的可能机制, 以GAPDH作为内参, 与阴性对照组比较, 结果显示, FOXC1 siRNA组Cyclin D1的表达明显被抑制, 蛋白表达量分别下降了86.23%和52.71%, 差异具有统计学意义(P<0.05)(图6).

3 讨论

转录因子FOXC1属于FOXC亚族, 该亚族目前发现2个成员, 分别为FOXC1和FOXC2, *FOXC1*基因位于染色体6p25, 全长3500 bp, 仅包含一个长于1600 bp的外显子, 编码的蛋白含553个氨基酸残基, 蛋白产物FOXC1从N端至C端依次为转录激活区(active domain 1, AD1)、叉头区(forkhead domain, FHD)、抑制区/磷酸化区和转录激活区(active domain 2, AD2)[16], 在叉头区内的两端各有一个核定位信号(nuclear localizationsignal, NLS), 其中C端为经典NLS基序. 早期对FOXC1的研究发现, 其主要与Axenfeld-Rieger综合症和胚胎发育有关[17-20], 近年来的研究表明, FOXC1在肿瘤发生、发展中发挥重要作用. Hayashi等[21]发现FOXC1与Notch信号和血管内皮生长因子相互作用多步骤地调节血管基因的表达, 诱导肿瘤血管生成. Ray等[9]研究发现, FOXC1 mRNA高表达者颅内无瘤生存期显著缩短, 此外, FOXC1的异位表达可诱导肿瘤侵袭性增强, 如促进细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 而EMT正是肿瘤细胞从原位向远处迁移和侵袭的重要细胞生物学机制[22,23]. 应用shRNA敲除基底细胞样乳腺癌癌细胞中内源性高表达的FOXC1后, 肿瘤丧失侵袭性行为.

然而, *FOXC1*基因在胰腺癌中的作用却知之甚少, 首先, 我们应用qRT-PCR检测*FOXC1*基因在原发性胰腺癌组织及胰腺癌细胞中的表达情况, 我们发现, FOXC1在原发性胰腺癌组织及胰腺癌细胞中均高表达, 说明其可能跟胰腺癌的发生、发展相关, 为了进一步探讨FOXC1在胰腺癌中的具体作用, 我们通过siRNA技术, 沉默胰腺癌细胞*FOXC1*基因表达, 发现胰腺癌细胞的增殖受到明显抑制. 细胞的增殖和细胞周期密切相关[24-26]. 癌细胞和正常细胞一样细胞周期依次包括G_0期、G_1期、S期、G_2期、M期. S期为DNA合成期、M期为细胞分裂期、G_1-S期的转换是细胞周期中的关键调节点, 外界因素影响干扰癌细

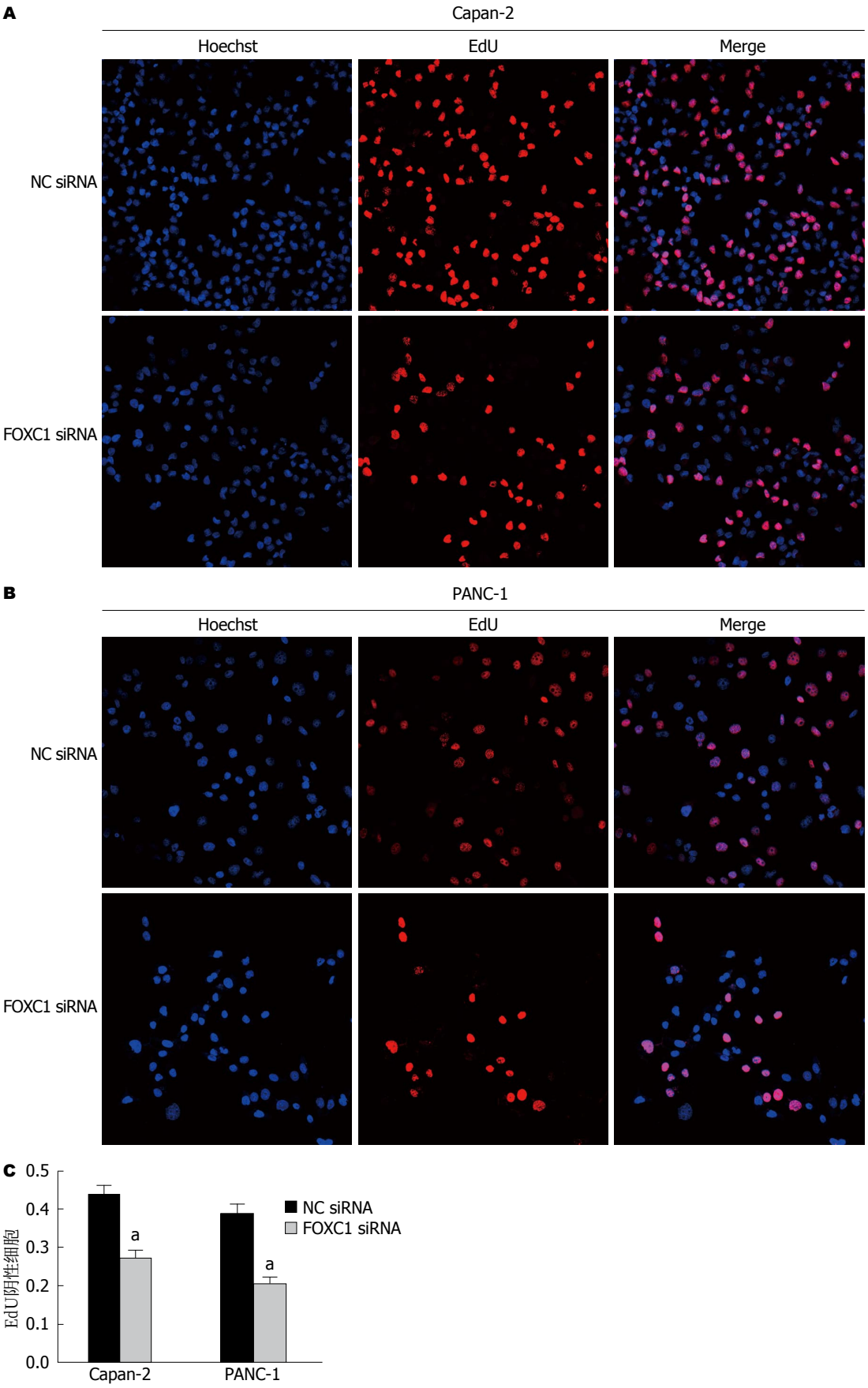


图 4　EdU检测siRNA沉默*FOXC1*基因表达后, 胰腺癌细胞增殖情况. A: 胰腺癌Capan-2细胞; B: 胰腺癌PANC-1细胞; C: 实验重复3次后定量统计结果. $^{a}P<0.05$ *vs* NC siRNA. 红色为Apollo染色阳性, 代表处于增殖期的细胞; 蓝色为Hochest染色阳性, 代表所有的细胞.

同行评价

*FOXC1*基因在胰腺癌中的研究甚少, 其上下游调控机制尚未完全明确, 本文在揭示胰腺癌的进展机制方面具有一定的意义, 可能为治疗提供参考靶点和理论依据.

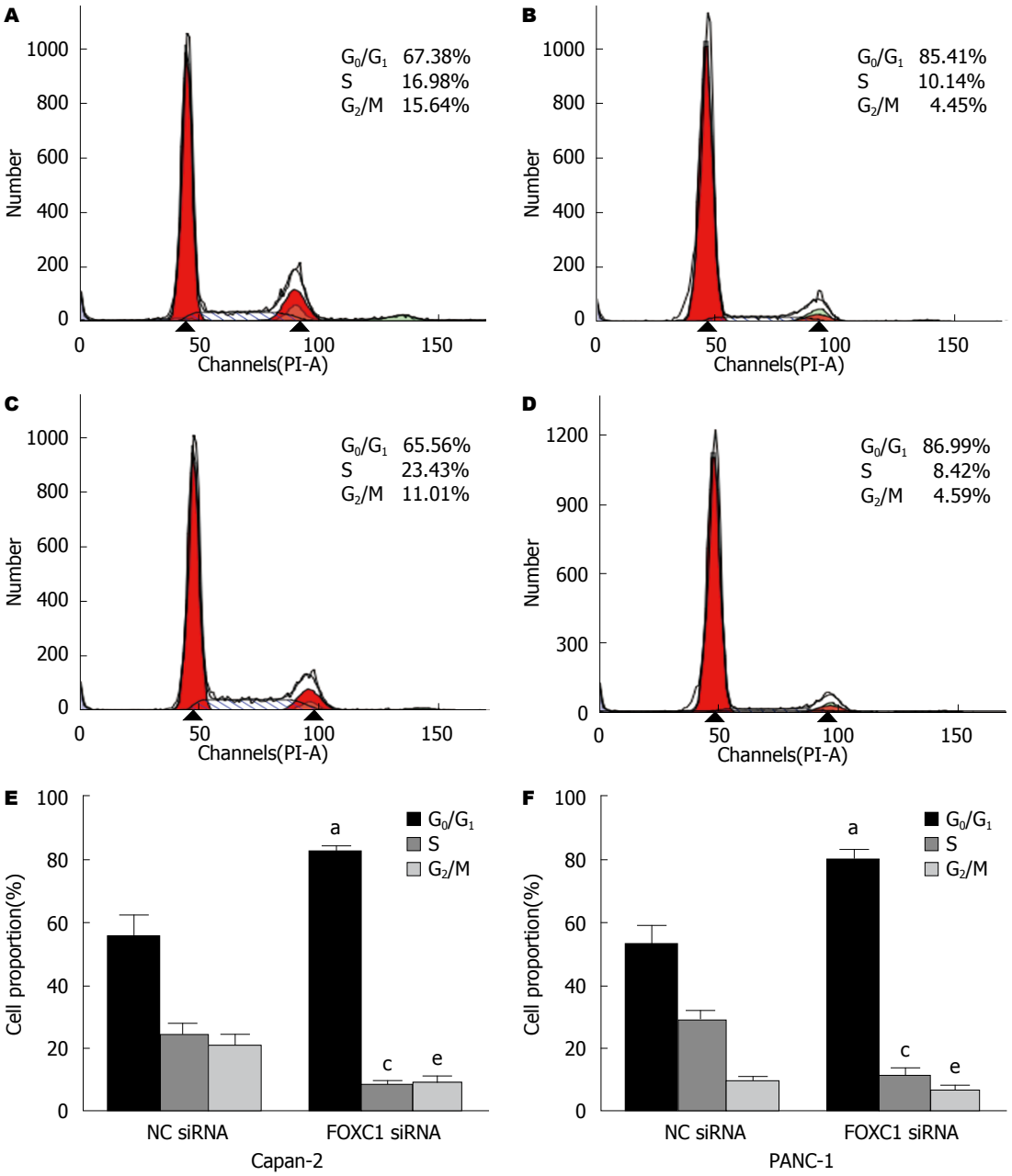


图 5　流式细胞术检测siRNA沉默*FOXC1*基因表达后，胰腺癌细胞周期分布情况. A: Capan-2细胞阴性对照组; B: Capan-2细胞FOXC1 siRNA组; C: PANC-1细胞阴性对照组; D: PANC-1细胞FOXC1 siRNA组; E: Capan-2细胞周期分布统计图; F: PANC-1细胞周期分布统计图. [a]*P*<0.05 *vs* NC siRNA G_0/G_1期; [c]*P*<0.05 *vs* NC siRNA S期; [e]*P*<0.05 *vs* NC siRNA G_2/M期.

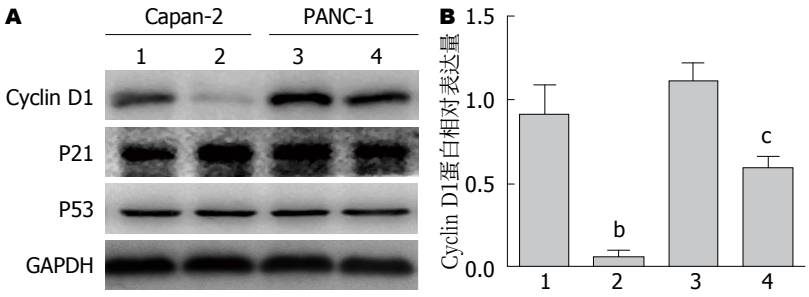


图 6　Western blot验证*FOXC1*基因沉默对细胞周期相关蛋白的影响. A: Western blot结果; B: Cyclin D1蛋白相对表达量. 1: Capan-2细胞阴性对照组; 2: Capan-2细胞FOXC1 siRNA组; 3: PANC-1细胞阴性对照组; 4: PANC-1细胞FOXC1 siRNA组. [b]*P*<0.01 *vs* Capan-2细胞阴性对照组; [c]*P*<0.05 *vs* PANC-1细胞阴性对照组.

胞G_1-S期转换都可能影响到细胞周期的进行, 抑制癌细胞的增殖[27,28], 我们通过流式细胞周期分析进一步发现siRNA沉默胰腺癌细胞*FOXC1*基因表达后, 细胞被阻滞于G_0/G_1期, 并通过Western blot验证细胞周期相关的几个蛋白P53、P21、Cyclin D1的表达变化, 我们发现周期蛋白Cyclin D1的表达明显受到抑制. *Cyclin D1*是细胞周期蛋白中的一员, 主要负责细胞周期的G_1-S期的转换, 是公认的癌基因[29-31]. 可见, FOXC1影响胰腺癌细胞的增殖机制可能是部分通过调控细胞周期蛋白Cyclin D1而实现的.

总之, 本研究发现*FOXC1*在胰腺癌中是作为癌基因形式存在, 并通过调控细胞周期蛋白Cyclin D1的表达影响胰腺癌细胞的增殖, 这为胰腺癌的基因诊断和生物靶向治疗提供新的思路.

4 参考文献

1 Danovi SA, Wong HH, Lemoine NR. Targeted therapies for pancreatic cancer. *Br Med Bull* 2008; 87: 97-130 [PMID: 18753179 DOI: 10.1093/bmb/ldn027]

2 Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, Li N, Zhao P, Li GL, Wu LY, He J. Report of incidence and mortality in china cancer registries, 2008. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 171-180 [PMID: 23359321 DOI: 10.1007/s11670-012-0171-2]

3 Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267 [PMID: 20422030 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000267]

4 Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 897-909 [PMID: 12459728 DOI: 10.1038/nrc949]

5 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]

6 Michl P, Gress TM. Current concepts and novel targets in advanced pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 317-326 [PMID: 23112132 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303588]

7 Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE, Donald GW, Isacoff W, Wainberg ZA, Hines OJ, Donahue TR, Reber HA, Tomlinson JS. Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4322-4329 [PMID: 23943022 DOI: 10.1245/s10434-013-3159-3]

8 Ray PS, Bagaria SP, Wang J, Shamonki JM, Ye X, Sim MS, Steen S, Qu Y, Cui X, Giuliano AE. Basal-like breast cancer defined by FOXC1 expression offers superior prognostic value: a retrospective immunohistochemical study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3839-3847 [PMID: 21424368 DOI: 10.1245/s10434-011-1657-8]

9 Ray PS, Wang J, Qu Y, Sim MS, Shamonki J, Bagaria SP, Ye X, Liu B, Elashoff D, Hoon DS, Walter MA, Martens JW, Richardson AL, Giuliano AE, Cui X. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 3870-3876 [PMID: 20406990 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN- 09-4120]

10 Xu Y, Shao QS, Yao HB, Jin Y, Ma YY, Jia LH. Overexpression of FOXC1 correlates with poor prognosis in gastric cancer patients. *Histopathology* 2014; 64: 963-970 [PMID: 24329718 DOI: 10.1111/his.12347]

11 Xiao J, Peng F, Yu C, Wang M, Li X, Li Z, Jiang J, Sun C. microRNA-137 modulates pancreatic cancer cells tumor growth, invasion and sensitivity to chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7442-7450 [PMID: 25550779]

12 Li Z, Li X, Yu C, Wang M, Peng F, Xiao J, Tian R, Jiang J, Sun C. MicroRNA-100 regulates pancreatic cancer cells growth and sensitivity to chemotherapy through targeting FGFR3. *Tumour Biol* 2014; 35: 11751-11759 [PMID: 25344675 DOI: 10.1007/s13277-014-2271-8]

13 Yu C, Yang SL, Fang X, Jiang JX, Sun CY, Huang T. Hypoxia disrupts the expression levels of circadian rhythm genes in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4002-4008 [PMID: 25591621 DOI: 10.3892/mmr.2015. 3199]

14 Qiu S, Huang D, Yin D, Li F, Li X, Kung HF, Peng Y. Suppression of tumorigenicity by microRNA-138 through inhibition of EZH2-CDK4/6-pRb-E2F1 signal loop in glioblastoma multiforme. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1697-1707 [PMID: 23707559 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.015]

15 Yang S, Luo A, Hao X, Lai Z, Ding T, Ma X, Mayinuer M, Shen W, Wang X, Lu Y, Ma D, Wang S. Peroxiredoxin 2 inhibits granulosa cell apoptosis during follicle atresia through the NFKB pathway in mice. *Biol Reprod* 2011; 84: 1182-1189 [PMID: 21248284 DOI: 10.1095/biolreprod.110.087569]

16 Berry FB, Saleem RA, Walter MA. FOXC1 transcriptional regulation is mediated by N- and C-terminal activation domains and contains a phosphorylated transcriptional inhibitory domain. *J Biol Chem* 2002; 277: 10292-10297 [PMID: 11782474 DOI: 10.1074/jbc.M110266200]

17 Nishimura DY, Searby CC, Alward WL, Walton D, Craig JE, Mackey DA, Kawase K, Kanis AB, Patil SR, Stone EM, Sheffield VC. A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 364-372 [PMID: 11170889 DOI: 10.1086/318183]

18 Tanwar M, Kumar M, Dada T, Sihota R, Dada R. MYOC and FOXC1 gene analysis in primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2010; 16: 1996-2006 [PMID: 21031026]

19 Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, Chizhikov VV, Bassuk AG, Ades LC, Krantz ID, Dobyns WB, Millen KJ. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. *Nat Genet* 2009; 41: 1037-1042 [PMID: 19668217

DOI: 10.1038/ng.422]
20 Kume T. The cooperative roles of Foxc1 and Foxc2 in cardiovascular development. *Adv Exp Med Biol* 2009; 665: 63-77 [PMID: 20429416]
21 Hayashi H, Kume T. Forkhead transcription factors regulate expression of the chemokine receptor CXCR4 in endothelial cells and CXCL12-induced cell migration. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 584-589 [PMID: 18187037 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.183]
22 Jechlinger M, Grunert S, Tamir IH, Janda E, Lüdemann S, Waerner T, Seither P, Weith A, Beug H, Kraut N. Expression profiling of epithelial plasticity in tumor progression. *Oncogene* 2003; 22: 7155-7169 [PMID: 14562044 DOI: 10.1038/sj.onc.1206887]
23 Strizzi L, Bianco C, Normanno N, Seno M, Wechselberger C, Wallace-Jones B, Khan NI, Hirota M, Sun Y, Sanicola M, Salomon DS. Epithelial mesenchymal transition is a characteristic of hyperplasias and tumors in mammary gland from MMTV-Cripto-1 transgenic mice. *J Cell Physiol* 2004; 201: 266-276 [PMID: 15334661 DOI: 10.1002/jcp.20062]
24 Schwartz GK, Shah MA. Targeting the cell cycle: a new approach to cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9408-9421 [PMID: 16361640 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.5594]
25 Olivera-Martinez I, Schurch N, Li RA, Song J, Halley PA, Das RM, Burt DW, Barton GJ, Storey KG. Major transcriptome re-organisation and abrupt changes in signalling, cell cycle and chromatin regulation at neural differentiation in vivo. *Development* 2014; 141: 3266-3276 [PMID: 25063452 DOI: 10.1242/dev.112623]
26 Galderisi U, Jori FP, Giordano A. Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene* 2003; 22: 5208-5219 [PMID: 12910258 DOI: 10.1038/sj.onc.1206558]
27 Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-348 [PMID: 11357141 DOI: 10.1038/35077213]
28 Massagué J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature* 2004; 432: 298-306 [PMID: 15549091 DOI: 10.1038/nature03094]
29 Motokura T, Bloom T, Kim HG, Jüppner H, Ruderman JV, Kronenberg HM, Arnold A. A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. *Nature* 1991; 350: 512-515 [PMID: 1826542 DOI: 10.1038/350512a0]
30 Lew DJ, Dulić V, Reed SI. Isolation of three novel human cyclins by rescue of G1 cyclin (Cln) function in yeast. *Cell* 1991; 66: 1197-1206 [PMID: 1833066]
31 Russell A, Thompson MA, Hendley J, Trute L, Armes J, Germain D. Cyclin D1 and D3 associate with the SCF complex and are coordinately elevated in breast cancer. *Oncogene* 1999; 18: 1983-1991 [PMID: 10208420 DOI: 10.1038/sj.onc.1202511]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1721

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1721-1727
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

DSS诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的动态评估

李富凤, 王汝俊, 潘华新, 巫燕莉, 李燕舞

李富凤, 王汝俊, 潘华新, 巫燕莉, 李燕舞, 广州中医药大学脾胃研究所 广东省广州市 510405
李富凤, 主要从事中药复方药理研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81202627
作者贡献分布: 课题设计由李燕舞完成; 研究过程由李富凤完成; 试剂由巫燕莉提供; 数据分析由李富凤完成; 论文写作由李富凤、王汝俊及潘华新完成.
通讯作者: 李燕舞, 副教授, 510405, 广东省广州市白云区机场路12号, 广州中医药大学脾胃研究所. 599249557@qq.com
电话: 020-36585555
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-02-22
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

Dynamic evaluation of a mouse model of DSS induced ulcerative colitis

Fu-Feng Li, Ru-Jun Wang, Hua-Xin Pan, Yan-Li Wu, Yan-Wu Li

Fu-Feng Li, Ru-Jun Wang, Hua-Xin Pan, Yan-Li Wu, Yan-Wu Li, Institute of Spleen and Stomach, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81202627
Correspondence to: Yan-Wu Li, Associate Professor, Institute of Spleen and Stomach, Guangzhou University of TCM, 12 Jichang Road, Baiyun District, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China. 599249557@qq.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-02-22
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To develop an experimental mouse model of ulcerative colitis (UC) and to dynamically monitor the colonic injures, pathological changes, and contents of interleukin (IL)-1β, IL-18, and IL-33 in plasma and colonic mucosa to evaluate the model.

METHODS: Sixty-four C57BL/6 mice were randomly divided into either a normal group or a model group. The model group was fed 3% dextran sulfate sodium (DSS) solution for a week, followed by normal drinking water for another 3 wk. We then dynamically observed fecal condition, alterations of colon length and weight, pathological changes, colonic mucosa inflammation score and contents of IL-1β, IL-18, and IL-33 in plasma and colonic mucosa every week.

RESULTS: One week after modeling, the mice developed diarrhea, bloody stools, crouching, and huddled together. Pathological examination showed colon epithelial erosion, bleeding, multifocal ulcers and numerous inflammation cells infiltrating the mucosa and submucosa. Compared to the normal group, the colon weight was markedly increased ($P < 0.05$), the colon length was significantly shortened ($P < 0.01$), the colonic mucosa inflammation score was significantly increased ($P < 0.01$), and the contents of IL-1β, IL-18, and IL-33 in both plasma and mucosa were significantly elevated ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the model group. At the end of the second week, compared to the normal group, the model group had gradually decreased bleeding, a large number of inflammatory cells in the submucosa, increased colon weight ($P < 0.01$), shortened colon length ($P < 0.01$), increased colonic mucosa inflammation score ($P < 0.01$), and dramatically elevated contents of IL-1β and IL-18 in plasma and IL-18 in colonic mucosa ($P < 0.05$). At the third and fourth weeks, the mouse activity and fecal condition returned to normal, inflammation cells could be seen in colonic mucosa, muscle fiber was

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是多呈反复发作的慢性病程, 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)成功诱导UC急性期模型基础上进行UC急慢性动物模型研究具有一定趋势. 近几年发现的与白介素(interleukin, IL)-1β结构和功能类似的IL-18、IL-33细胞因子在机体免疫机制中发挥着重要作用, 其在UC炎症过程中扮演的角色也成为研究的热点.

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

研发前沿
本文在结肠炎症评价及病理形态学的基础上, 以Nod样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体活化为核心, 选择其下游的炎症因子IL-1β、IL-18和IL-33进行分析, 探讨该炎性体活化在UC发病机制中的作用, 对于治疗性药物的研发具有指导作用.

arranged disorderly; compared to normal group, colon weight was increased ($P < 0.01$), colon length was shortened ($P < 0.01$), but colonic mucosa inflammation score and the contents of IL-1β, IL-18, and IL-33 showed no significant changes in the model group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The dynamic changes in the mouse UC model show a shift from acute to chronic disease process, and this mouse model could be used for studying UC mechanism and treatment in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dextran sulfate sodium; C57BL/6; Ulcerative colitis; Interleukin-1β; Interleukin-18; Interleukin-33

Li FF, Wang RJ, Pan HX, Wu YL, Li YW. Dynamic evaluation of a mouse model of DSS induced ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1721-1727 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1721.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1721

摘要

目的: 通过葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导建立小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)急、慢性模型, 并动态监测小鼠结肠损伤、病理变化及血浆、结肠黏膜中白介素(interleukin, IL)-1β、IL-18、IL-33等细胞因子的变化, 以评估该模型.

方法: 64只C57BL/6小鼠随机分为正常组和模型组. 模型组采用3%DSS(分子量36000-50000)饮水1 wk造成结肠损伤, 再恢复正常饮水3 wk, 分别于第1、2、3、4周4个时间点对小鼠进行动态观察: 小鼠粪便性状改变; 结肠长度及结肠质量变化; 结肠病理变化; 结肠黏膜炎症评分; 血浆与结肠黏膜中IL-1β、IL-18、IL-33变化.

结果: 造模1 wk后, 小鼠出现腹泻、血便、懒动、蜷缩成堆, 病理观察见结肠上皮糜烂、出血、多病灶浅溃疡, 大量炎性细胞浸润黏膜及黏膜下层; 与正常组相比, 模型组结肠质量增加($P<0.05$), 结肠长度缩短($P<0.01$), 结肠黏膜炎症评分明显增高($P<0.01$); 血浆和结肠黏膜中炎症因子IL-1β、IL-18、IL-33的含量显著升高($P<0.05$、$P<0.01$); 造模2 wk后, 模型小鼠血便逐渐减少, 结肠黏膜下可见大量炎细胞浸润, 结肠质量增高($P<0.01$), 结肠长度减少($P<0.01$), 结肠黏膜炎症评分增高($P<0.01$), 血浆中IL-1β、IL-18的浓度与结肠黏膜中IL-18的浓度仍明显高于正常组($P<0.05$); 造模后3、4 wk, 小鼠活动及粪便性状恢复正常, 结肠黏膜仍可见炎细胞浸润, 肌纤维排列紊乱, 结肠质量增加($P<0.01$), 结肠长度缩短($P<0.01$), 黏膜炎症评分、血浆与结肠黏膜中IL-1β、IL-18、IL-33含量与正常组比较差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 上述指标的动态监测结果在一定程度上体现了DSS诱导的小鼠UC模型从急性到慢性的病理变化过程, 可以为临床及相关药物作用研究提供病理模型.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 右旋葡聚糖硫酸钠; C57BL/6; 溃疡性结肠炎; 白介素-1β; 白介素-18; 白介素-33

核心提示: 本研究通过葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium)诱导小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型的动态观察, 建立了UC的研究所需的病理动物模型. 该模型为临床及相关药物作用的研究提供了病理动物模型, 对UC治疗的进一步研究具有重要意义.

李富凤, 王汝俊, 潘华新, 巫燕莉, 李燕舞. DSS诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的动态评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1721-1727 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1721.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1721

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以直肠、结肠黏膜及黏膜下层的炎症和溃疡形成为病理特点的非特异性炎性肠病, 多呈反复发作的慢性病程. 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型的肠道病变与人类病理形态最为近似[1]. 有大量文献[2-4]报道DSS诱导小鼠UC急性期模型的建立, 对UC疾病的发生、发展及药物作用的时机和周期研究存在一定局限性. 本实验模型选取4 wk作为考察小鼠UC炎症发生发展的时间段, 分别以1、2、3、4 wk 4个时间点动态监测的方式观察DSS诱导的UC小鼠从急

表 1 正常组与模型组小鼠结肠质量及长度 (mean ± SD, n = 8)

分组	1 wk		2 wk		3 wk		4 wk	
	质量(g)	长度(cm)	质量(g)	长度(cm)	质量(g)	长度(cm)	质量(g)	长度(cm)
正常组	0.104±0.011	6.460±0.320	0.130±0.013	7.590±0.290	0.137±0.008	7.930±0.520	0.126±0.021	6.410±0.420
模型组	0.118±0.010[a]	5.050±0.250[b]	0.170±0.019[b]	6.350±0.330[b]	0.183±0.029[b]	6.930±0.290[b]	0.176±0.017[b]	6.340±0.270

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常组.

相关报道 Pastorelli等较为系统阐述了IL-33/ST2的分布、表达、激活途径等, 对IL-33/ST2与肠道疾病的病理机制有一个全面的阐述, 语言表达清楚, 脉络清晰, 结构严谨, 对读者发散性思维具有启发.

性发作期到慢性缓解期的变化过程, 以评价DSS诱导的UC急慢性病理模型.

1 材料和方法

1.1 材料 C57BL/6小鼠, 雌雄各半, 体质量18-22 g, 由广东省实验动物中心提供(动物合格证号: No. 44007200004497). DSS(M.W. = 36000-50000, 广州市红烁林生物科技有限公司); ELISA试剂盒(广州辰冉生物科技有限公司). TDZ5-WS多管架自动平衡离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司); DKZ系列电热恒温振荡水槽(上海一恒科技有限公司); iMark Microplate Reader(BIO-RAD).

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: 64只C57BL/6小鼠随机分为正常组和模型组. 正常组正常饮水28 d, 模型组给3%DSS水溶液7 d, 每隔1 d更换新鲜的DSS溶液, 后给自来水21 d. 于第1、2、3、4周4个时间点处死部分小鼠(8只/组).

1.2.2 观察小鼠一般情况: 体质量、饮食饮水量、大便性状、便血率.

1.2.3 采集小鼠结肠质量及结肠长度数据: 用颈椎脱臼法处死小鼠, 剖腹, 取肛门至回盲部的结肠并测量结肠长度, 沿肠系膜边缘纵向剖开, 清理肠内容物并称取整段结肠质量.

1.2.4 HE染色观察结肠形态学改变: 剪取中段约0.5 cm结肠, 用生理盐水清洗后迅速固定于4%甲醛中, 石蜡包埋, HE染色, 光镜下观察.

1.2.5 肠黏膜炎症评分: 按Cooper等方法, 评分分为5个等级, 0级: 少量炎细胞; 1级: 黏膜固有层和黏膜下层轻度炎症; 2: 黏膜固有层和黏膜下层重度炎症; 3级: 全结肠壁轻度炎症; 4: 全结肠壁重度炎症.

1.2.6 白介素(interleukin, IL)-1β、IL-18、IL-33水平测定: 用ELISA法测定血浆及结肠黏膜中IL-1β、IL-18、IL-33含量, 操作严格按ELISA试剂盒说明进行.

统计学处理 数据均用mean±SD表示, 采用SPSS13.0软件进行统计学分析, 各组间的差异比较用t检验(方差齐)或者t'检验(方差不齐), 设$\alpha = 0.05$, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般体征 与正常组相比, 模型组呈急性期表现: 造模第3天, 出现血便, 大便松散. 造模第6天, 小鼠饮食饮水量减少, 体质量减轻, 便血、腹泻, 蜷缩成堆, 精神萎靡, 毛色无光, 饮用DSS 1 wk后剖开小鼠结肠可见肠壁肿胀充血, 部分小鼠肠内脏器黏连, 肉眼未见明显溃疡灶. 第2周呈急性后期表现: 小鼠体质量增加, 饮食饮水恢复正常, 腹泻症状轻微, 便血减少甚至消失, 但活动量不增多, 病理见炎症细胞浸润加重, 可涉及到肌层. 缓解期小鼠活动量增加, 体质量增加, 毛色较有光泽, 病理示炎症减轻, 结肠肌纤维排列紊乱, 结肠处于自身修复状态.

2.2 小鼠结肠质量及长度变化 与正常组比较, 模型组小鼠结肠质量在结肠炎急慢性过程中(1、2、3、4 wk)显著增加(P<0.05), 肉眼可见结肠水肿充血; 模型组结肠长度(1、2、3 wk)显著缩短(P<0.01), 结肠组织变厚, 脆性增加, 缺少弹性, 镜下观察见结肠肌层纤维结构排列紊乱, 有多灶性小溃疡(表1).

2.3 病理形态学观察 结肠由黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层组成. 黏膜层向腔内突起形成皱褶, 皱褶表面被覆单层柱状上皮, 其间有大量杯状细胞, 固有层致密. 病理观察显示: 1、2、3、4 wk正常组小鼠结肠未见明显病理改变. 1 wk模型组黏膜下层结缔组织有些疏松, 有大量炎性细胞浸润, 结缔组织有些坏

创新盘点

有以下两点为本文独具的特点: 一是造模周期的选择. 较多文献报道采用7-10 d UC急性期作为观察周期, 本文选取了1、2、3、4 wk作为观察时间点, 全面动态检测了动物UC发生发展过程, 为UC临床机理研究及药物干预时机提供了参考; 二是对于细胞因子的选择, IL-1β、IL-18及IL-33前炎症因子均作为NLRP3炎性体下游炎症因子, 信号通路激活后发挥固有免疫作用, 对UC病机研究提供一定参考.

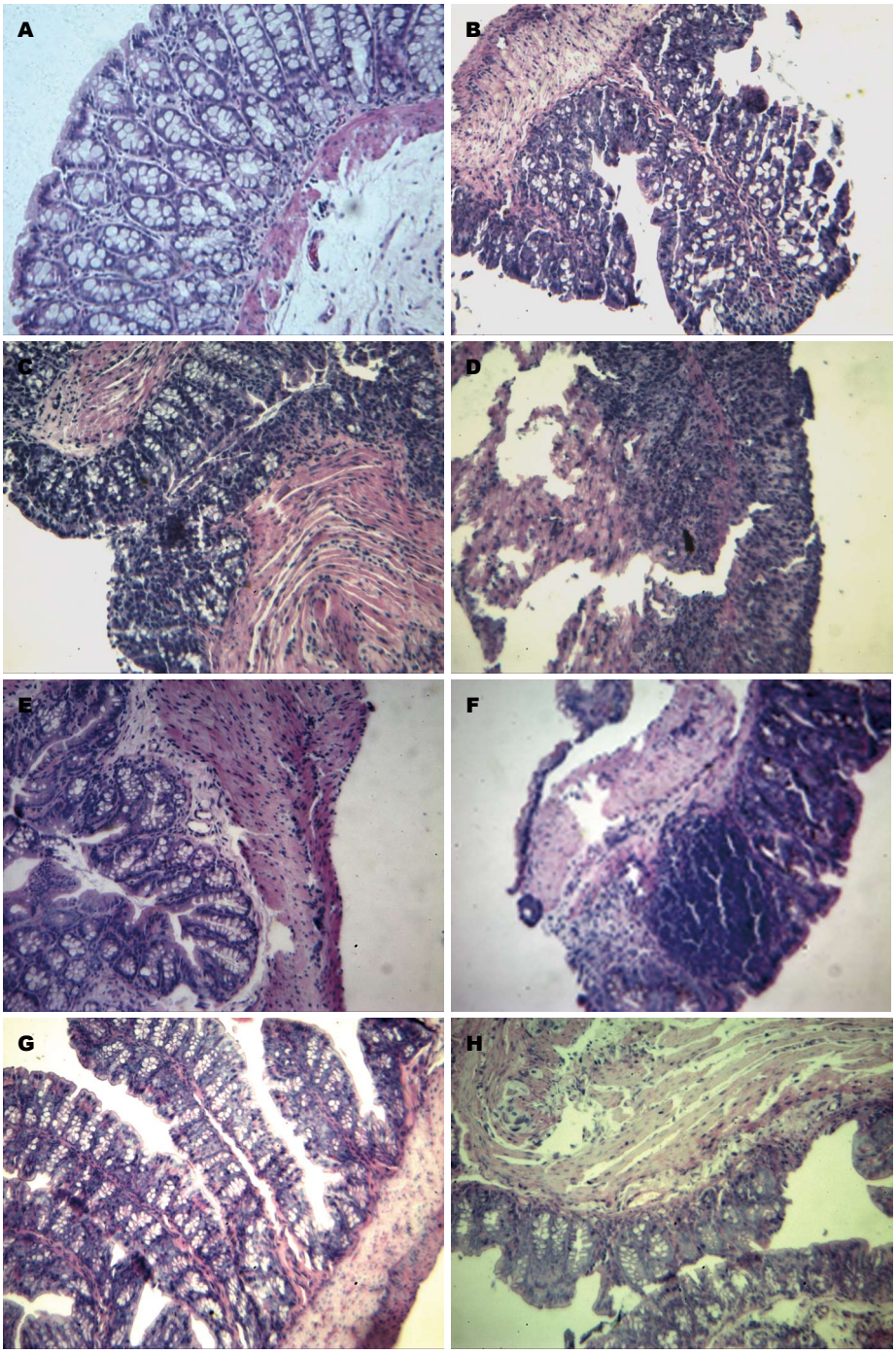


图 1　病理形态学观察(HE × 100). A: 正常小鼠结肠(1 wk); B: DSS模型小鼠结肠(1 wk); C: 正常小鼠结肠(2 wk); D: DSS模型小鼠结肠(2 wk); E: 正常小鼠结肠(3 wk); F: DSS模型小鼠结肠(3 wk); G: 正常小鼠结肠(4 wk); H: DSS模型小鼠结肠(4 wk). DSS: 葡聚糖硫酸钠.

死, 黏膜上皮细胞有少量坏死脱落. 2 wk模型组黏膜上皮细胞坏死明显, 上皮细胞脱落, 大量炎性细胞浸润, 黏膜下层有大量炎性细胞浸润, 肌层肌纤维溶解脱落, 周围有炎性细胞浸润. 3 wk模型组黏膜下层淋巴小结增生明显, 周围有明显的炎性细胞浸润, 黏膜上皮有少量细胞坏死脱落. 4 wk模型组黏膜上皮局部有缺损, 炎性细胞浸润明显, 黏膜下层结构疏松水肿明显, 炎性细胞浸润, 肌层纤维排列紊乱, 肌纤维间有点状坏死, 周围有炎性细胞浸润(图1).

2.4 结肠黏膜炎症评分　与正常组相比, 模型组结肠在1、2 wk黏膜层及黏膜下层有大量炎症性细胞浸润, 2 wk程度最重, 可涉及肌层; 3、4

表 2 结肠黏膜炎症评分 (mean ± SD, n = 8)

时间	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk
正常组	0.375±0.518	1.250±0.707	1.380±0.916	1.500±0.926
模型组	1.750±0.463[b]	2.710±0.951[b]	1.880±0.835	1.630±1.188

[b]P<0.01 *vs* 正常组.

wk炎症因子浸润程度明显减轻, Cooper评分与正常组差异无统计学意义(表2).

2.5 IL-1β、IL-18、IL-33的表达 在第1周结肠炎急性期时, 模型组血浆及结肠中IL-1β、IL-18、IL-33的表达较正常组均显著增高; 结肠炎急性后期2 wk时, 模型组血浆中IL-1β、IL-18和结肠组织中IL-18表达仍处于较高水平, 与正常组差异有统计学意义, 第3、4周上述炎症因子含量逐步降低, 与正常组比较差异无统计学意义(表3, 4).

3 讨论

UC以患者腹痛腹泻、便血为主要症状, 活动期与缓解期常交替发作, 病程缠绵. 建立类似人类UC急慢性动物模型对研究UC的发病机制及药物治疗作用十分必要. 日本大草敏史于1985年首次应用DSS制备了鼠UC模型. DSS诱导动物UC模型制备简单、经济, 能较好复制人UC复发缓解的特点. 本实验于1、2、3、4 wk 4个时间点处死小鼠欲动态观察DSS诱导小鼠UC模型急慢性过程的病理变化. 实验发现DSS诱导的小鼠UC具有从急性到慢性发病过程的特点: 造模3 d后小鼠出现便血、腹泻、体质量减轻等症, 1 wk病理示大量炎症细胞浸润肠道黏膜及黏膜下层, 起病快, 炎症反应强烈, 黏膜层变薄、黏膜腺体受损或消失及溃疡形成, 这些结肠炎改变与以往研究[1,2,5-8]观察到的病变相似, 是UC急性期表现; 2 wk内小鼠整体症状有所改善, 病理示大量炎细胞以浆细胞、淋巴细胞浸润为主浸润肌层组织, 提示肠道促炎症细胞因子开始大量产生, 炎症反应进一步加重, Cooper肠黏膜炎症评分达到最高. 整体症状改善可能与自身免疫的激活、吞噬细胞大量清除肠道致炎因子有关, 此为炎症急性后期; 3、4 wk镜下观察见肌层有肌纤维的增生, 结构排列紊乱, 结肠仍存在水肿、充血, Cooper肠黏膜炎症评分示炎症因子水平与正常对照组差异无统计学意义, 此为UC的缓解期. 本实验模型在急慢性病理过程与人UC病理变化接近, 可为UC病机及治疗方法研究提供病理模型.

IL-1β是一种由单核细胞、肥大细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等分泌产生具有多种功能的细胞因子, 尤其在应对病原入侵时宿主反应的启动与发展中起着关键性作用, 是免疫与炎症启动的重要调节因子. 有研究[9]发现, UC患者组IL-1β水平显著高于对照组, 受累黏膜的IL-1β显著高于未受累黏膜, 后者又显著高于正常组, 随着病情的缓解, IL-1β水平又显著降低, 说明IL-1β确实参与UC发生、发展过程. IL-1β可以通过诱导释放H_2O_2, 影响Ca^{2+}释放和NK-A的信号转导途径的开关, 从而导致UC患者的结肠平滑肌收缩功能紊乱[10], 可引起腹泻症状. 本实验小鼠UC活动期(1 wk)腹泻症状明显, 血浆及结肠组织IL-1β的含量显著增加, 而缓解期(3、4 wk)下降, 与文献[11-15]报道一致.

IL-18是一种炎症前细胞因子, 研究表明, IL-18与UC的发生密切相关, 文献[16]报道在UC中IL-18能降低IL-4、IL-10的产生, 另一方面, IL-18可促进肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、IL-8、IL-6、IL-1、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等细胞因子的产生, 促进炎症的级联反应[17,18]. 本实验通过ELISA法检测小鼠UC血浆和结肠组织中IL-18表达变化与文献[19]报道的人体UC急慢性期相似. 有研究[20]显示, UC活动期患者血清IL-18(376.91 pg/mL±119.24 pg/mL)水平与对照组(183.27 pg/mL±89.63 pg/mL)及UC缓解期(228.15 pg/mL±113.76 pg/mL)患者比较差异有统计学意义, UC缓解期患者与正常对照组比较差异无统计学意义. 其表达的高低与UC疾病严重程度、病变累及范围有关, IL-18表达水平

应用要点

DSS诱导的小鼠结肠炎急、慢性病理变化模型对临床研究UC急慢性交替出现的病理机制具有一定参考性, 本文以动态观察方式对DSS诱导的小鼠结肠炎模型进行全面评估, 为临床UC机制及药物研究提供依据, 具有一定的先进性.

名词解释

Th1/Th2: Th1细胞由Th0细胞在IL-12等细胞因子作用下分化而成, 主要分泌IL-2、干扰素(interferon, IFN)-γ、TNF等, 功能为辅助细胞毒性T细胞分化, 介导细胞免疫应答, 参与迟发型超敏反应等;

Th2细胞: Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10, 其主要功能为刺激B细胞增殖并产生抗体, 与体液免疫相关;

IL-33/ST2信号通路: IL-33是近年来发现的IL-1超家族的一员, 其特异性受体是ST2, IL-33/ST2信号通路可直接诱导Th2细胞因子的产生, IL-4、IL-5、IL-13等, 从而影响机体的固有免疫.

表 3 血浆中IL-1β、IL-18、IL-33的含量变化 (n = 8, mean ± SD, pg/mL)

分组	1 wk			2 wk			3 wk			4 wk		
	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33
正常组	35.96±5.37	1.21±0.48	45.37±2.64	45.05±20.70	1.45±0.29	46.95±3.99	49.31±18.91	1.64±0.31	41.77±6.79	46.17±21.85	1.60±1.04	42.14±8.37
模型组	74.46±22.49[b]	2.26±1.10[a]	68.45±24.71[a]	66.92±12.73[a]	1.91±0.41[a]	52.20±19.84	46.16±5.99	1.99±1.06	43.18±23.83	47.89±8.88	2.36±0.12	45.97±9.54

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常组. IL: 白介素.

表 4 结肠中IL-1β、IL-18、IL-33的含量变化 (n = 8, mean ± SD, pg/mL)

分组	1 wk			2 wk			3 wk			4 wk		
	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33	IL-1β	IL-18	IL-33
正常组	560.89±161.42	31.75±7.32	278.40±98.20	514.59±186.67	34.14±0.71	241.50±55.10	500.55±184.84	34.56±0.52	242.70±63.40	413.34±67.53	34.84±1.13	260.50±49.30
模型组	869.41±312.98[a]	50.84±18.85[a]	417.70±61.50[b]	449.05±93.11	35.23±0.84[a]	213.9±75.1	508.11±129.99	38.93±12.48	316.00±136.00	442.03±226.96	34.57±0.34	277.40±53.30

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常组. IL: 白介素.

可作为观察UC患者病情进展及判断预后的参考指标[21].

IL-33是IL-1家族的新成员[22], 在胃肠道中显著高表达. IL-33在未受到炎症刺激时主要存在于细胞核内[23], IL-33是一种Th2型辅助因子, IL-33与Th2细胞膜上的受体结合经IL-33/ST2信号通路, 促进细胞因子IL-4、IL-5、IL-13等[22,24]抗炎性细胞因子的表达, IL-33表达在肌成纤维细胞中, 被认为可以修复破损的组织. 但目前认为其可以促进Th1型免疫反应, 也可以诱导IL-1和IL-18的分泌. 因此IL-33是一种双重功能的细胞因子[25-27], 在不同的组织中可表现为促炎或抗炎的作用. 在炎症性肠病研究[28]发现, UC活动期患者结肠黏膜组织中IL-33在蛋白及mRNA表达水平与对照组相比显著上调, 同时血液中IL-33表达量也升高. 当患者给予抗TNF单克隆抗体治疗后, UC患者血液中IL-33较治疗前下降, 而sST2水平升高[29]. 本实验中显示IL-33血浆及结肠组织含量仅在UC模型急性期显著增高, 可能参与结肠黏膜的炎症反应.

可见, 在UC的急性发病阶段, 结肠炎症明显, 炎症因子分泌显著增高, 而UC后期, 炎症因子虽然降低至正常水平, 但结肠组织结构仍然异常, 提示在UC慢性期结肠黏膜防御能力可能降低, 结肠黏膜屏障功能较为低下, 是易于复发的阶段, 在此阶段用药可能降低该病的复发率. 该模型的建立也为UC慢性期治疗药物的评价提供基础.

4 参考文献

1 Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 1990; 98: 694-702 [PMID: 1688816]

2 张艳丽, 黄循锪, 王承党. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 37-40

3 彭小青, 李夏雨, 王玮, 李楠, 马健, 沈守荣. TH1/TH2细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达. 中南大学学报 2013; 38: 1020-1028

4 王晓娟, 姜斌, 李丽君, 姚晖, 邓虹珠. 苦豆子总碱对急性期溃疡性结肠炎小鼠血清IL-1β, IL-4的影响. 中国中药杂志 2015; 35: 1177-1180

5 王群英, 陈村龙, 王继德, 赖卓胜, 刘荣, 张亚历. 葡聚糖硫酸钠致溃疡性结肠炎小鼠模型的建立. 第一军医大学学报 2002; 22: 608-610

6 Murano M, Maemura K, Hirata I, Toshina K, Nishikawa T, Hamamoto N, Sasaki S, Saitoh O, Katsu K. Therapeutic effect of intracolonically administered nuclear factor kappa B (p65) antisense oligonucleotide on mouse dextran

sulphate sodium (DSS)-induced colitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 51-58 [PMID: 10759763 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01183.x]
7 Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bloemena E, Peña AS, Meuwissen SG, Van Rees EP. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 385-391 [PMID: 9844047 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00728.x]
8 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249 [PMID: 8350599]
9 丁伟群, 林庚金, 徐三荣, 钱立平. 溃疡性结肠炎发病中白介素水平的变化. 复旦学报 2001; 28: 330-333
10 曹秀红, 张学彦, 张晓娜. 白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 40-45
11 Leal RF, Coy CS, Ayrizono ML, Fagundes JJ, Milanski M, Saad MJ, Velloso LA, Góes JR. Differential expression of pro-inflammatory cytokines and a pro-apoptotic protein in pelvic ileal pouches for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 33-38 [PMID: 18512010 DOI: 10.1007/s10151-008-0395-9]
12 Chang YY, Ouyang Q. [Expression and significance of mucosal beta-defensin-2, TNFalpha and IL-1beta in ulcerative colitis]. *Zhonghua NeiKe ZaZhi* 2008; 47: 11-14 [PMID: 18346318]
13 Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, Wasilewska A, Drews M, Majewski P, Karpiński T, Zwoździak B. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp* (Warsz) 2009; 57: 291-294 [PMID: 19578817 DOI: 10.1007/s00005-009-0031-z]
14 蒋志坚, 曹文涛, 石巍. 溃疡性结肠炎患者血清TNF-α、IL-1β的临床意义. 中国现代医生 2009; 47: 63-65
15 万德惠, 徐萍. 溃疡性结肠炎患者血浆白介素-1β的变化. 江西医药 2006; 41: 485-486
16 温忠慧, 欧阳钦, 张虎, 易智慧, 王玉芳. IL-18在结肠炎小鼠结肠粘膜中的表达及作用探讨. 四川大学学报 2005; 36: 676-678
17 Olee T, Hashimoto S, Quach J, Lotz M. IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol* 1999; 162: 1096-1100 [PMID: 9916738]
18 Morel JC, Park CC, Kumar P, Koch AE. Interleukin-18 induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast CXC chemokine production through NFkappaB activation. *Lab Invest* 2001; 81: 1371-1383 [PMID: 11598150 DOI: 10.1038/labinvest.3780351]
19 Haas SL, Abbatista M, Brade J, Singer MV, Böcker U. Interleukin-18 serum levels in inflammatory bowel diseases: correlation with disease activity and inflammatory markers. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 140-145 [PMID: 19274491]
20 张丁丁, 游自立, 杨明清, 张玲英. 溃疡性结肠炎患者血清IL-18的变化及意义. 现代中西医结合杂志 2012; 11: 586-588
21 Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Jaroszewicz J, Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 605-608 [PMID: 15641156 DOI: 10.3748/wjg.v11.i4.605]
22 Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-490 [PMID: 16286016 DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015]
23 Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, Brandtzaeg P, Erard M, Haraldsen G, Girard JP. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol* 2003; 163: 69-79 [PMID: 12819012 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63631-0]
24 Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 2008; 181: 5981-5989 [PMID: 18941187 DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.5981]
25 Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res* 2012; 52: 89-99 [DOI: 10.1007/s12026-012-8283-9]
26 Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, Bouche G, Girard JP. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 282-287 [PMID: 17185418]
27 Yang Q, Li G, Zhu Y, Liu L, Chen E, Turnquist H, Zhang X, Finn OJ, Chen X, Lu B. IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8+ T cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 3351-3360 [PMID: 21887788 DOI: 10.1002/eji.201141629]
28 Seidelin JB, Bjerrum JT, Coskun M, Widjaya B, Vainer B, Nielsen OH. IL-33 is upregulated in colonocytes of ulcerative colitis. *Immunol Lett* 2010; 128: 80-85 [PMID: 19913053 DOI: 10.1016/j.imlet.2009.11.001]
29 Pastorelli L, Garg RR, Hoang SB, Spina L, Mattioli B, Scarpa M, Fiocchi C, Vecchi M, Pizarro TT. Epithelial-derived IL-33 and its receptor ST2 are dysregulated in ulcerative colitis and in experimental Th1/Th2 driven enteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 8017-8022 [PMID: 20385815 DOI: 10.1073/pnas.0912678107]

同行评价

本文以DSS诱导建立C57BL/6小鼠UC模型, 该模型为临床及相关药物作用的研究提供了病理动物模型, 对于基础研究具有一定的参考价值, 对UC治疗的进一步研究具有重要意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1728

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1728-1735
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

吞噬细胞的磷脂酰丝氨酸外翻与其血清依赖的调理作用的关系

陈 辉, 邵红伟, 陆晓敏, 何 免, 沈 晗, 吴凤麟, 王 辉, 黄树林

背景资料
单核吞噬细胞表现出血清依赖的调理作用, 表明血清微环境对其正常生理功能的重要作用, 但具体机制仍待进一步研究. 组成型的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外翻是单核吞噬细胞的特征, 且与其特定的吞噬功能密切相关. 两者之间是否存在某种联系值得进行研究.

陈辉, 邵红伟, 陆晓敏, 何免, 沈晗, 吴凤麟, 王辉, 黄树林, 广东药学院生命科学与生物制药学院 广东省生物技术候选药物研究重点实验室 广东省广州市 510006
陈辉, 在读硕士, 主要从事免疫分子生物学方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 31100664, 31300737, 81303292
广东省自然科学基金资助项目, Nos. 10151022401000024, S2012040007958
作者贡献分布: 陈辉与邵红伟对此文所做贡献均等; 此课题由邵红伟设计; 研究过程由陈辉与陆晓敏操作完成; MDA检测由陆晓敏与何免操作完成; 吞噬实验由沈晗与吴凤麟操作完成; 部分数据分析由王辉与黄树林操作完成; 论文写作由陈辉与邵红伟完成.
通讯作者: 邵红伟, 副教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药学院生命科学与生物制药学院, 广东省生物技术候选药物研究重点实验室. shaohongwei@gdpu.edu.cn
电话: 020-39352632
收稿日期: 2015-01-25 修回日期: 2015-02-17
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Relationship between phosphatidylserine exposure and serum-dependent opsonization in phagocytes

Hui Chen, Hong-Wei Shao, Xiao-Min Lu, Mian He, Han Shen, Feng-Lin Wu, Hui Wang, Shu-Lin Huang

Hui Chen, Hong-Wei Shao, Xiao-Min Lu, Mian He, Han Shen, Feng-Lin Wu, Hui Wang, Shu-Lin Huang, School of Biosciences and Biopharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Province Key Laboratory for Biotechnology Drug Candidates, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 31100664, 31300737 and 81303292; Natural Science Foundation of Guangdong Province, Nos. 10151022401000024 and S2012040007958
Correspondence to: Hong-Wei Shao, Associate Professor, School of Biosciences and Biopharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Province Key Laboratory for Biotechnology Drug Candidates, 280 Waihuan East Road, HEMC, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China. shaohongwei@gdpu.edu.cn
Received: 2015-01-25 Revised: 2015-02-17
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the exposure of phosphatidylserine (PS) and serum-dependent opsonization in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), to lay a foundation for exploring the influence of physiological microenvironment on the function of phagocytes.

METHODS: PBMCs were isolated from the peripheral blood of healthy individuals using Ficoll-paque and treated by RPMI 1640 medium with or without serum after washing with PBS. The phosphatidylserine (PS) exposure was detected by annexin V staining before and after *in vitro* serum incubation. Malondialdehyde (MDA) in treated PBMCs was examined by spectrophotometry to evaluate the interference of lipid peroxidation. The PS exposure in different subsets of PBMCs was analyzed by flow cytometry with anti-CD3, anti-CD56 and anti-HLA-DR staining. Phagocytosis was detected by FCM after incubation with bacteria expressing green fluorescent protein (GFP).

RESULTS: PS^+ cells significantly increased in PBMCs after serum incubation, and short-term serum incubation immediately induced the increase of PS^+ cells. Serum incubation had no influence on the membrane MDA

同行评议者
陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

content, which excluded the interference by the products of lipid peroxidation. Cell subset analysis showed that HLA-DR$^+$ mononuclear phagocytes were the main cells exposing PS in PBMCs and significantly increased in Annexin V$^+$ cells. Bacterial phagocytosis showed that the exposed PS was involved in the serum-dependent opsonization.

CONCLUSION: The exposure of PS is serum-dependent and is involved in the opsonization of bacteria by PBMCs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Phagocytes; Phosphatidylserine; Serum-dependent opsonization; Exposure

Chen H, Shao HW, Lu XM, He M, Shen H, Wu FL, Wang H, Huang SL. Relationship between phosphatidylserine exposure and serum-dependent opsonization in phagocytes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1728-1735 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1728.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1728

摘要

目的: 探讨外周血中单核吞噬细胞的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外翻与其血清依赖的调理作用之间的关系, 为探索生理微环境对于吞噬细胞功能的影响奠定基础.

方法: 基于Ficoll-paque密度梯度离心法分离外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC), 经过PBS充分洗涤之后利用含有和不含血清的RPMI 1640培养基处理细胞, 一定时间之后利用Annexin V染色检测血清处理前后PS外翻的情况; 通过比色法检测胞膜丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量, 以考察脂质过氧化产物对Annexin V检测结果的影响; 通过anti-CD3、anti-CD56、anti-HLA-DR等不同的表面分子抗体染色, 利用流式分析PBMC中不同细胞群的PS外翻情况; 利用表达绿色荧光蛋白的细菌与PBMC共孵育, 通过流式细胞术检测细胞的吞噬能力.

结果: 流式分析表明PBMC经血清处理后PS$^+$细胞比例明显升高, 并且这种升高发生在血清短暂的处理之后; 血清处理对于细胞膜MDA的含量没有显著影响, 排除了脂质过氧化对PS检测的影响; 针对PBMC的细胞表型分析表明HLA-DR$^+$单核吞噬细胞是PBMC中对血清处理敏感的主要细胞亚群, 其在血清处理后Annexin V$^+$细胞中的比例有显著的增加(P<0.05); 细菌吞噬实验表明外翻的PS参与了血清诱导的调理作用.

结论: 吞噬细胞PS外翻是血清依赖的, 并且这种外翻的PS参与了对细菌的调理作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 吞噬细胞; 磷脂酰丝氨酸; 血清依赖的调理作用; 外翻

核心提示: 本文对单核吞噬细胞血清依赖的调理作用与其组成型的胞膜磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外翻之间的联系进行了研究, 表明吞噬细胞胞膜的PS外翻是血清依赖的, 并且这种能够被血清孵育促进的外翻PS参与了对细菌的调理作用.

研发前沿
单核吞噬细胞具有血清依赖的调理作用, 血清中发挥调理作用的分子种类众多, 但具体机制还不清楚. PS外翻促进单核吞噬细胞吞噬凋亡的细胞, 但对Fc受体介导的吞噬作用没有影响, 且导致单核吞噬细胞表面PS外翻的机制仍有争议, 因此有必要对此开展研究.

陈辉, 邵红伟, 陆晓敏, 何免, 沈晗, 吴凤麟, 王辉, 黄树林. 吞噬细胞的磷脂酰丝氨酸外翻与其血清依赖的调理作用的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1728-1735 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1728.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1728

0 引言

作为天然免疫的重要组成部分, 血清调理素(serum opsonin)-包括补体和抗体-能够有效地促进吞噬细胞的吞噬作用, 此即调理作用(opsonization)[1-5]. 有研究[6,7]表明, 一些吞噬细胞只有在血清存在的情况下, 才能发挥吞噬作用, 这种现象称之为血清依赖的调理作用. 一般来说, 调理作用的目的是清除一些被调理(opsonized)的颗粒性抗原, 这一过程通常是由吞噬细胞膜表面的特异性受体介导的, 如FcR、CR1等[8-12]. 目前发现血清中能够发挥调理作用的分子还有很多, 如血小板反应蛋白Ⅰ、β2糖蛋白Ⅰ、C反应蛋白、DNA酶Ⅰ等等[13-17], 而这些分子是否借助特定的膜受体发挥调理作用、通过哪些受体发挥作用、是否还有其他影响调理作用的机制等很多问题目前还不清楚, 因此有必要对血清依赖的调理作用的机制进行进一步的研究.

磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)是细胞膜的一种成分, 通常位于细胞膜的内层, 在细胞发生凋亡的时候, 细胞膜的这种不对称性发生了破坏[18,19], 导致PS的外翻(inside-to-outside movement or flop). 然而, PS外翻并不总是意味

相关报道
Callahan等发现吞噬细胞表面PS对于细胞的吞噬功能必不可少, 表明PS参与了吞噬作用. Liu等发现肝脏吞噬含有PS的脂质体具有血清依赖的现象, 表明血清处理对于PS参与的吞噬具有密切关系. Mapes等的报道表明导致单核细胞表面PS外翻的机制尚不清楚.

着细胞的凋亡[20], 如单核细胞来源的吞噬细胞表面就组成型的表达PS, 并且有研究表明这种PS外翻与其特定的吞噬功能密切相关[21,22]. 如果封闭其表面的PS, 单核吞噬细胞吞噬凋亡胸腺细胞的活性显著下降, 但是对其他受体介导的吞噬活性并无抑制作用[21], 因此表面外翻的PS是单核吞噬细胞特定清除凋亡细胞所必需的. 然而, 目前对于单核吞噬细胞表面PS外翻的机制有不同的看法, 有人认为由凋亡细胞上脱落下来的囊泡被吞噬细胞摄取后将外翻的PS传递给了后者[22,23]. 还有人认为是PS转运蛋白将PS从胞膜内侧转运到了外侧, 或者是膜的不对称性在单核吞噬细胞中与其他细胞有所不同[22]. 因此导致单核细胞表面PS外翻的机制仍然是不清楚的.

众所周知, 细胞所处的微环境对于细胞发挥生理功能具有重要的影响, 单核吞噬细胞在体内通常处于血清所组成的微环境中, 因此我们考虑吞噬细胞的PS外翻与血清依赖的调理作用之间是否存在某种联系呢? 在本文中我们对这一问题进行了研究.

在本研究中, 我们通过Annexin V染色来示踪PS. 结果显示外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)在体外刚分离出来时, PS外翻的细胞比例很低, 但是在经过一段时间培养后再进行检测时, 这群细胞的比例显著升高, 这种PS外翻的现象在接触血清后的很短时间内(1 h内)就能检测到. 通过流式表型分析, 这群细胞大多是MHC-Ⅱ$^+$的, 证明其确是PBMC中的单核吞噬细胞. 我们对细胞的吞噬能力进行了检测, 结果表明在血清诱导的PS外翻的前提下, 加入能与PS特异性结合的Annexin V, 能够显著地增加细胞吞噬细菌的能力, 因此我们的研究表明, 血清能够诱导PBMC的胞膜PS外翻, 并且外翻的PS参与了对细菌的调理作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人外周血来自于实验室志愿者, 经肝素钠抗凝管采集. 表达绿色荧光蛋白的大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)由华南理工大学蓝东明副教授惠赠. Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit Ⅰ购自美国BD公司; 细胞脂质丙二醛(malondialdehyde, MDA)活性TBARS光度法定量检测试剂盒购自上海杰美基因医药科技有限公司; anti-CD3, anti-CD56和anti-HLA-DR单克隆抗体购自美国Beckman Coulter公司; Ficoll-paque分离液购自美国GE公司; RPMI 1640培养基和胎牛血清均购自美国Life公司.

1.2 方法

1.2.1 PBMC的分离: 健康人外周血经抗凝管采集后, 用等量的生理盐水进行稀释, 稀释后的外周血小心铺加于含适量Ficoll-paque淋巴细胞分离液的液面上, 随后按要求进行离心、吸取和洗涤, 洗涤后的PBMC或进行流式检测或重悬于相应的培养基中进行后续实验.

1.2.2 PBMC的体外处理: 长时间培养: 新鲜分离的PBMC或者立即上机检测, 或者重悬于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 同时加入终浓度为1000 IU/mL的IL-2, 以及100 IU/mL的氨苄青霉素和50 μg/mL的链霉素, 每3 d进行半量换液, 在培养的3 d和7 d分别进行相应的检测.

短期处理: 新鲜分离的PBMC重悬于含有或者不含胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 于37 ℃ 50 mL/L CO_2条件下培养1 h, 然后收集细胞进行相应的检测.

1.2.3 Annexin V-FITC/PI双标记检测: 取1×10^{6}个细胞, 收集于1.5 mL离心管中, 400 *g*离心8 min, 弃上清液, 用预冷的PBS洗涤2次, 重悬于100 μL binding buffer中. 避光加入2.5 μL Annexin V-FITC和5 μL PI于细胞悬液中, 轻轻混匀. 常温避光染色15 min. 再加入400 μL binding buffer混悬细胞, 转移至流式管, 1 h内进行流式分析.

1.2.4 TBARS光度法脂质过氧化检测: 取2×10^{7}个细胞, 参照Genmed公司脂质过氧化检测试剂盒的检测方法, 提取总蛋白, BCA法测定总蛋白浓度, 并调节蛋白浓度一致(在20-50 mg/mL范围内), 酶标仪检测MDA的吸光值.

1.2.5 流式抗体与Annexin V-FITC共染: 取1×10^{6}个细胞, PBS洗涤、重悬后加入相应荧光标记的单克隆抗体, 避光染色20 min后用预冷的PBS洗涤2次, 重悬于100 μL binding buffer中, 按上述方法加入Annexin V-FITC进行染色, 1 h内进行流式分析.

1.2.6 PBMC的吞噬效率检测: 利用4%甲醛对绿色荧光蛋白细菌进行固定, 经PBS洗涤后, 取100 μL菌液加入各组PBMC细胞, 于37 ℃ 50 mL/L CO_2条件下培养30 min后, 利用流式细胞

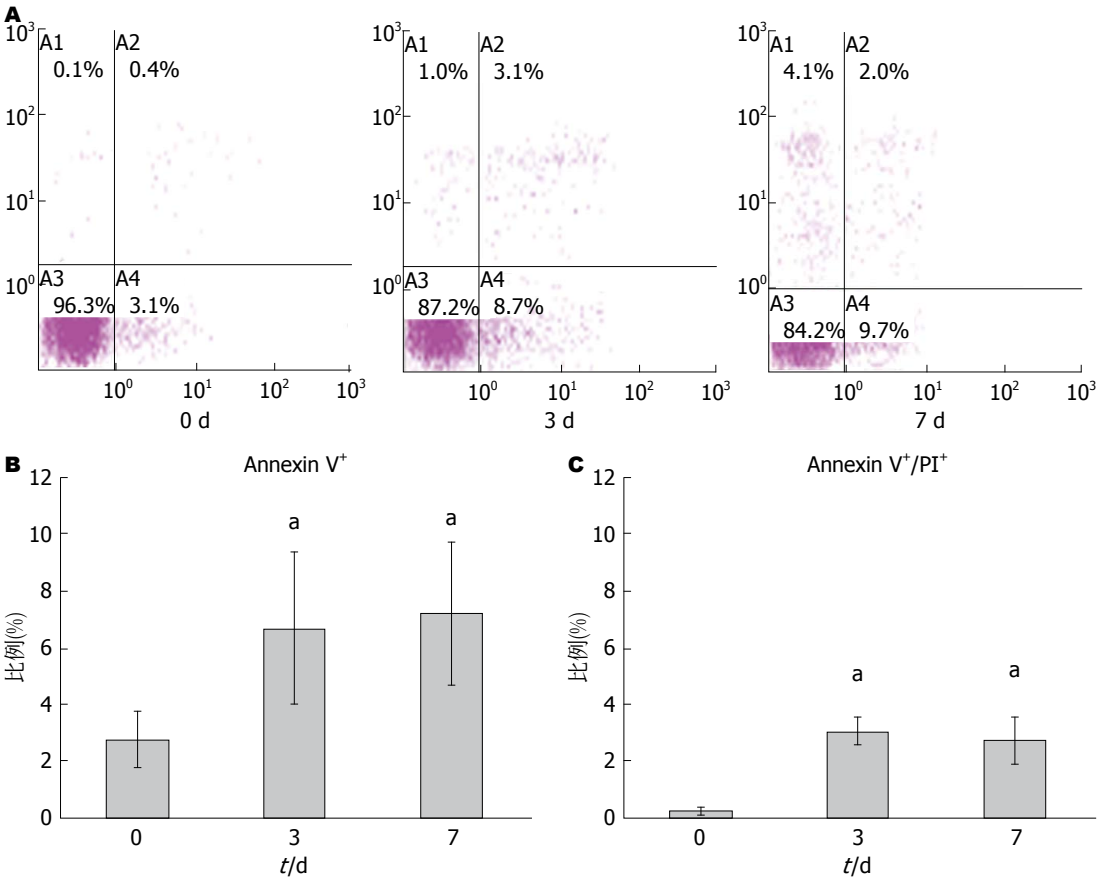


图 1　PBMC经血清培养后PS⁺细胞比例明显升高. A: 流式分析PBMC的Annexin V/PI双染结果; B: Annexin V⁺细胞的统计结果; C: Annexin V⁺/PI⁺细胞的统计结果. [a]P<0.05 *vs* 0 d组. PBMC: 外周血单核细胞; PS: 磷脂酰丝氨酸.

仪检测细胞的吞噬效率, 将FS阈值设为100, 以去除游离细菌的干扰.

统计学处理 本实验相关数据利用Excel进行统计分析, 相关数据以mean±SD表示, 采用单因素方差分析比较各组差异. 当P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 PBMC体外培养前后PS⁺细胞比例的变化 利用Ficoll-paque从外周血中分离PBMC, 经生理盐水洗涤后, 一部分进行Annexin V/PI染色, 并进行流式检测. 其余部分重悬于含10%FBS的RPMI 1640培养基中, 于37 ℃, 50 mL/L CO_2条件下培养, 分别在培养的3 d和7 d收集细胞, 利用流式检测Annexin V/PI的染色情况. 结果显示, 培养后的PBMC其Annexin V染色阳性比例有显著的增加(图1A, B), 刚分离时PBMC中Annexin V⁺细胞比例为2%左右, 在培养至第3天时, 这一比例超过了6%, 第7天时仍略有上升. 但是增加的Annexin V单阳性的这部分细胞并没有随着时间的增加而进入Annexin V/PI双阳性象限(图1C), 第7天和第3天时Annexin V⁺/PI⁺差异没有统计学意义(P<0.05), 从而证明Annexin V单阳性的这部分细胞并不是处于早期凋亡状态的细胞, 而只是发生了PS外翻.

2.2 经过短暂的血清处理后PS⁺细胞的变化 取新鲜分离的PBMC样本, 经生理盐水洗涤后, 分别用含有或者不含胎牛血清的RPMI 1640培养基重悬, 于37 ℃、50 mL/L CO_2条件下培养1 h后, 收集细胞进行Annexin V-FITC/PI双标记流式检测. 结果显示, 含血清培养基处理的PBMC其Annexin V⁺细胞比例显著高于不含血清培养基处理组, 且具有显著性差异(P<0.05), 而PI染色阳性细胞在处理前后并没有显著差异(图2). 这表明血清处理能够显著促使PBMC胞膜的PS外翻.

2.3 不同培养条件下MDA的含量检测 有研究指出, Annexin V除了能与PS结合外, 还能够与细胞膜中的一些脂质过氧化产物, 如MDA结合[20]. 因此为了排除Annexin V染色是由于PBMC胞膜中的MDA增加造成的, 我们对各

创新盘点
本研究结果表明外周血单核吞噬细胞的胞膜PS外翻是血清依赖的, 并且这种血清诱导的PS外翻参与了对细菌的调理作用, 本研究结果将血清依赖的调理作用这一现象与吞噬细胞PS外翻的表型特征联系在了一起, 为揭示吞噬细胞的吞噬机制开拓了思路.

应用要点

本研究表明血清处理可以通过增加单核吞噬细胞PS外翻而促进其吞噬能力, 从而为阐明吞噬细胞的作用机制奠定了基础, 本研究结果还可为利用这一机制增加或抑制吞噬细胞对颗粒性抗原, 如病毒、携药脂质体、外泌体等的吞噬能力提供了思路.

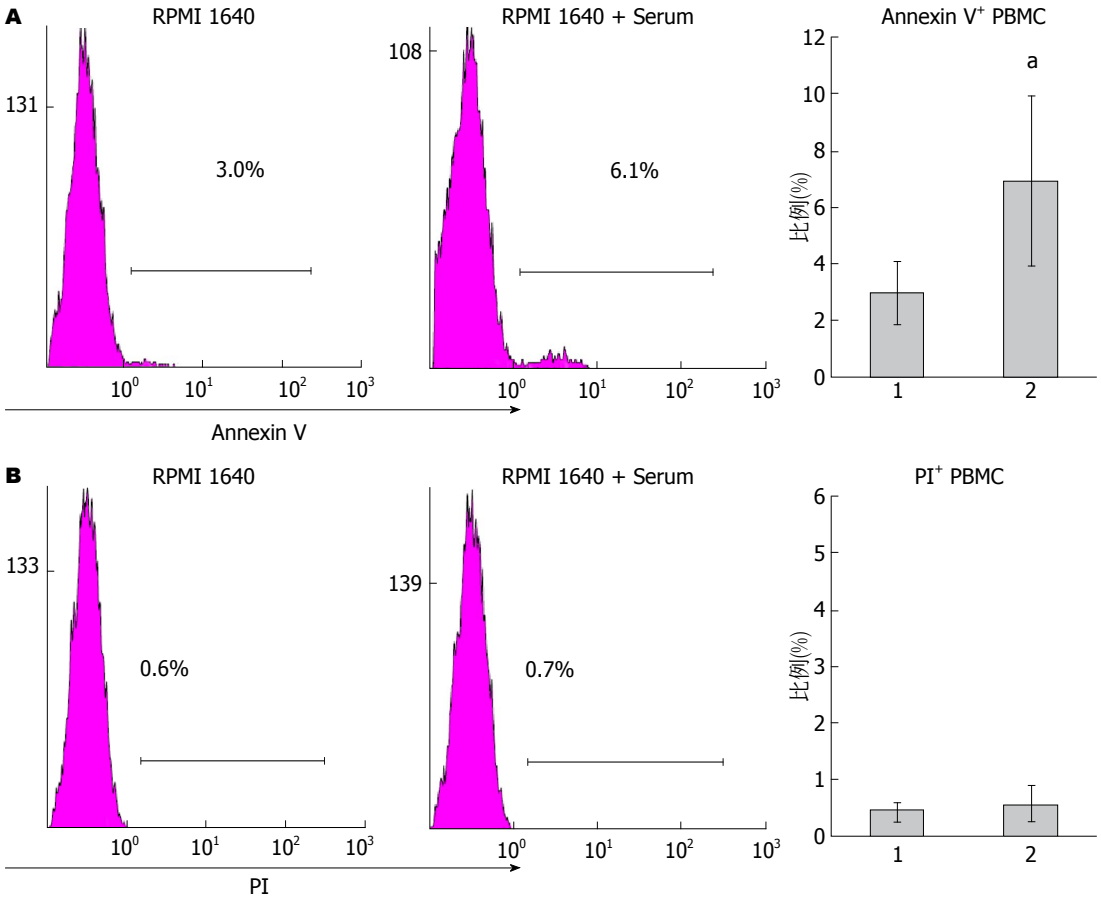


图 2 流式分析经过短暂血清处理的PBMC. A: 不同处理组PBMC中Annexin V$^+$细胞的比例; B: 不同处理组PBMC中PI$^+$细胞的比例. $^aP<0.05$ *vs* RPMI 1640组. 1: RPMI 1640组; 2: RPMI 1640+Serum组. PBMC: 外周血单核细胞.

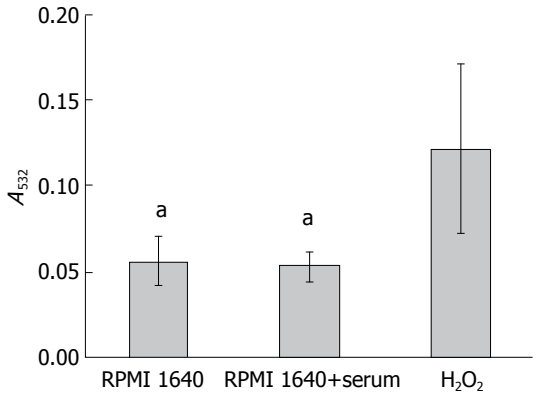
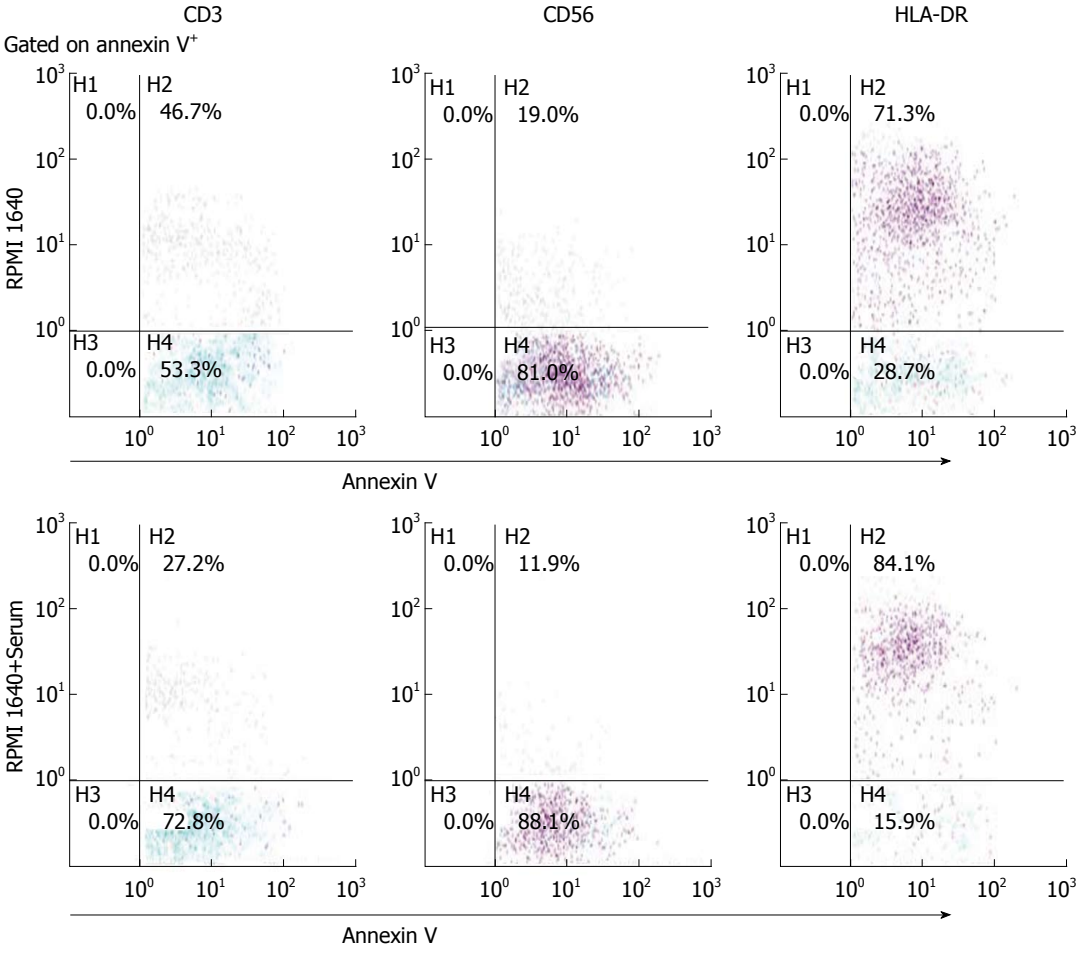


图 3 不同处理后PBMC的MDA含量检测. $^aP<0.05$ *vs* H_2O_2组. PBMC: 外周血单核细胞; MDA: 丙二醛.

组PBMC中的MDA含量进行了检测, 以H_2O_2处理组作为阳性对照. 结果表明(图3), 含血清培养基处理的PBMC胞膜MDA含量与不含血清培养基处理的PBMC组没有显著差异, 但是两者均与H_2O_2处理组差异具有统计学意义($P<0.05$), 这表明PBMC中Annexin V染色阳性确实是由于PS外翻造成的.

2.4 PBMC中PS$^+$细胞的表型 由于PBMC中含有不同类型的细胞, 我们又对不同类型细胞表面PS外翻的情况进行了检测. 结果显示(图4), 在检测的几种PBMC细胞中, 血清处理后annexin V$^+$细胞中只有HLA-DR$^+$细胞的PS外翻显著增加, 其他几种细胞的比例都是下降的, 且差异均具有统计学意义($P<0.05$). 这表明PBMC中的单核吞噬细胞是对血清处理敏感的主要细胞亚群, 血清接触是促使其PS外翻的重要条件.

2.5 PS外翻对细胞吞噬细菌能力的影响 为了阐明外翻的PS是否能够影响细胞的吞噬作用, 我们对血清处理前后PBMC吞噬绿色荧光蛋白细菌的能力进行了检测(图5). 结果表明, 未经血清处理的PBMC其吞噬能力非常低, 只有1%左右的细胞具有吞噬能力; 经过血清处理后, 吞噬细胞的比例超过了9%; 而利用PS特异性的配体Annexin V与血清一起处理PBMC, 则吞噬细胞的比例增加到了12%左右, 并且未经血清处理组与其他两组间差异具有统计学意义($P<0.01$), 其他两组之间差异也具有统计学意



名词解释

血清依赖的调理作用: 是指一些吞噬细胞只有在血清存在的情况下, 才能发挥吞噬作用的现象; PS外翻: PS是细胞膜的一种成分, 通常位于细胞膜的内层, 在某些特定的细胞类型或者凋亡的细胞中, 这种膜的不对称性发生了改变, 从内层翻转到外层的现象即为PS外翻.

图 4 Annexin V$^+$ PBMC中不同细胞亚群的流式分析. PBMC: 外周血单核细胞.

义(P<0.05). 这一结果表明, 外翻的PS参与了吞噬细胞对细菌的吞噬作用.

3 讨论

大部分的细胞其氨基磷脂都是分布在细胞膜的内侧, 这是一个耗能的过程[24-27], 表明这种分布对于正常的细胞功能至关重要. 然而部分类型的细胞如巨噬细胞、血小板、B淋巴细胞、成肌细胞等, 在正常生理状态下, 其PS组成型的位于胞膜外侧[28-30], 表明暴露的PS对于这些细胞的功能和分化非常重要.

有研究[21]表明, PS外翻对于吞噬细胞发挥吞噬凋亡细胞的功能具有促进作用, 但是对于Fc受体介导的对红细胞的吞噬作用没有影响. 然而如前所述, 对于吞噬细胞PS外翻的机制, 目前还没有统一的看法. 而吞噬细胞血清依赖的调理作用这一现象, 使得我们认识到有必要对血清处理和PS外翻之间的联系进行研究.

我们的结果显示, 体外新鲜分离的PBMC在接触血清之前, 其PS$^+$细胞比例很低, 一旦接触血清, PS$^+$细胞的比例很快有显著性的升高(图2). 结合细胞表型分析, 升高的PS$^+$细胞主要是HLA-DR$^+$的(图3), 表明血清接触主要促进PBMC中单核吞噬细胞的PS外翻. 短暂的接触就能诱导显著的PS外翻, 并且发生在没有外来凋亡细胞存在的情况下, 这一结果排除了吞噬细胞摄取凋亡细胞脱落的囊泡从而导致其PS显露在胞外的可能性. 同时由于这种PS外翻发生的时间较短(可以发生在1 h甚至更短的时间内), 不太可能依赖于某些基因表达的变化, 因此这也表明, 是血清中的某种特定成分直接诱导或者通过细胞膜上的PS转运蛋白导致单核吞噬细胞发生了PS的外翻. 此外, 针对细菌的吞噬能力检测显示, 血清诱导的PS外翻参与了吞噬细胞对细菌的调理作用, 这表明血清调理作用, 不仅可以通过FcR和补体受体等分子发挥作用, 也可以通过PS发挥作用.

至于血清中的何种成分诱导了单核吞噬细胞的PS外翻, 血清诱导的PS外翻是否需要细

同行评价

通过检测血清处理后PBMC的PS外翻情况及不同细胞亚群的占比, 发现HLA-DR$^+$单核吞噬细胞作为PBMC中对血清处理敏感的主要细胞亚群, 依赖血清刺激参与了对细菌的调理作用. 研究内容及课题设计合理, 具有一定的研究意义.

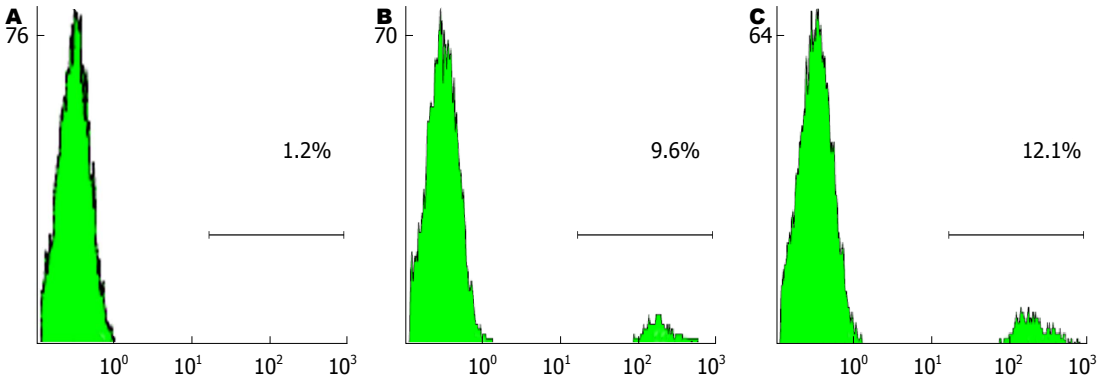


图 5 PBMC吞噬绿色荧光蛋白细菌的流式分析. A: RPMI 1640处理组; B: 含血清RPMI 1640处理组; C: 含血清RPMI 1640与Annexin V共同处理组. PBMC: 外周血单核细胞.

胞膜中PS转运蛋白的参与以及何种转运蛋白的参与, 这种表型变化对其功能有何意义, 这些问题都有待进一步的深入研究.

总之, 本研究表明吞噬细胞PS外翻是血清依赖的, 并且这种外翻的PS参与了对细菌的调理作用, 这一结果为揭示吞噬细胞PS外翻的机制提供了思路.

4 参考文献

1 Zarafonetis C, Harmon DR, Clark PF. The Influence of Temperature upon Opsonization and Phagocytosis. *J Bacteriol* 1947; 53: 343-349 [PMID: 16561277]

2 Victor J, Beall FA. Mechanisms of citrate inhibition of phagocytosis and opsonization. *J Infect Dis* 1954; 95: 285-290 [PMID: 13212128 DOI: 10.1093/infdis/95.3.285]

3 Martin WJ. Assay for the immunosuppressive capacity of antilymphocyte serum. I. Evidence for opsonization. *J Immunol* 1969; 103: 979-989 [PMID: 5350977]

4 Mulye M, Bechill MP, Grose W, Ferreira VP, Lafontaine ER, Wooten RM. Delineating the importance of serum opsonins and the bacterial capsule in affecting the uptake and killing of Burkholderia pseudomallei by murine neutrophils and macrophages. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2988 [PMID: 25144195 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002988]

5 Bidula S, Sexton DW, Abdolrasouli A, Shah A, Reed A, Armstrong-James D, Schelenz S. The Serum Opsonin L-ficolin Is Detected in Lungs of Human Transplant Recipients Following Fungal Infections and Modulates Inflammation and Killing of Aspergillus fumigatus. *J Infect Dis* 2015 Jan 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25612732 DOI: 10.1093/infdis/jiv027]

6 Liu D, Liu F, Song YK. Recognition and clearance of liposomes containing phosphatidylserine are mediated by serum opsonin. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1235: 140-146 [PMID: 7718601]

7 Leijh PC, van den Barselaar MT, van Zwet TL, Dubbeldeman-Rempt I, van Furth R. Kinetics of phagocytosis of Staphylococcus aureus and Escherichia coli by human granulocytes. *Immunology* 1979; 37: 453-465 [PMID: 381182]

8 Ali F, Lee ME, Iannelli F, Pozzi G, Mitchell TJ, Read RC, Dockrell DH. Streptococcus pneumoniae-associated human macrophage apoptosis after bacterial internalization via complement and Fcgamma receptors correlates with intracellular bacterial load. *J Infect Dis* 2003; 188: 1119-1131 [PMID: 14551881 DOI: 10.1086/378675]

9 Berger M, Norvell TM, Tosi MF, Emancipator SN, Konstan MW, Schreiber JR. Tissue-specific Fc gamma and complement receptor expression by alveolar macrophages determines relative importance of IgG and complement in promoting phagocytosis of Pseudomonas aeruginosa. *Pediatr Res* 1994; 35: 68-77 [PMID: 8134202 DOI: 10.1203/00006450-199401000-00015]

10 Nardin A, Lindorfer MA, Taylor RP. How are immune complexes bound to the primate erythrocyte complement receptor transferred to acceptor phagocytic cells? *Mol Immunol* 1999; 36: 827-835 [PMID: 10698336]

11 Thomas-Rudolph D, Du Clos TW, Snapper CM, Mold C. C-reactive protein enhances immunity to Streptococcus pneumoniae by targeting uptake to Fc gamma R on dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178: 7283-7291 [PMID: 17513778 DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.7283]

12 Polando R, Dixit UG, Carter CR, Jones B, Whitcomb JP, Ballhorn W, Harintho M, Jerde CL, Wilson ME, McDowell MA. The roles of complement receptor 3 and Fcγ receptors during Leishmania phagosome maturation. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 921-932 [PMID: 23543768 DOI: 10.1189/jlb.0212086]

13 Mevorach D. Opsonization of apoptotic cells. Implications for uptake and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 926: 226-235 [PMID: 11193038 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05615.x]

14 Gaipl US, Kuhn A, Sheriff A, Munoz LE, Franz S, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. Clearance of apoptotic cells in human SLE. *Curr Dir Autoimmun* 2006; 9: 173-187 [PMID: 16394661 DOI: 10.1159/000090781]

15 Reed JH, Clancy RM, Purcell AW, Kim MY,

Gordon TP, Buyon JP. β2-glycoprotein I and protection from anti-SSA/Ro60-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *J Immunol* 2011; 187: 520-526 [PMID: 21602492 DOI: 10.4049/jimmunol.1100122]
16 Goundis D, Reid KB. Properdin, the terminal complement components, thrombospondin and the circumsporozoite protein of malaria parasites contain similar sequence motifs. *Nature* 1988; 335: 82-85 [PMID: 3045564 DOI: 10.1038/335082a0]
17 Manfredi AA, Rovere P, Heltai S, Galati G, Nebbia G, Tincani A, Balestrieri G, Sabbadini MG. Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. II. Role of beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 215-223 [PMID: 9485079]
18 Tanaka Y, Schroit AJ. Insertion of fluorescent phosphatidylserine into the plasma membrane of red blood cells. Recognition by autologous macrophages. *J Biol Chem* 1983; 258: 11335-11343 [PMID: 6885820]
19 Biermann M, Maueröder C, Brauner JM, Chaurio R, Janko C, Herrmann M, Muñoz LE. Surface code--biophysical signals for apoptotic cell clearance. *Phys Biol* 2013; 10: 065007 [PMID: 24305041 DOI: 10.1088/1478-3975/10/6/065007]
20 Balasubramanian K, Schroit AJ. Aminophospholipid asymmetry: A matter of life and death. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 701-734 [PMID: 12471163 DOI: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142459]
21 Callahan MK, Williamson P, Schlegel RA. Surface expression of phosphatidylserine on macrophages is required for phagocytosis of apoptotic thymocytes. *Cell Death Differ* 2000; 7: 645-653 [PMID: 10889509]
22 Mapes J, Chen YZ, Kim A, Mitani S, Kang BH, Xue D. CED-1, CED-7, and TTR-52 regulate surface phosphatidylserine expression on apoptotic and phagocytic cells. *Curr Biol* 2012; 22: 1267-1275 [PMID: 22727702 DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.052]
23 Zhang Y, Wang H, Kage-Nakadai E, Mitani S, Wang X. C. elegans secreted lipid-binding protein NRF-5 mediates PS appearance on phagocytes for cell corpse engulfment. *Curr Biol* 2012; 22: 1276-1284 [PMID: 22727700 DOI: 10.1016/j.cub.2012.06.004]
24 Pomorski T, Hrafnsdóttir S, Devaux PF, van Meer G. Lipid distribution and transport across cellular membranes. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12: 139-148 [PMID: 11292380 DOI: 10.1006/scdb.2000.0231]
25 Kim JE, Han M, Hanl KS, Kim HK. Vitamin E inhibition on platelet procoagulant activity: involvement of aminophospholipid translocase activity. *Thromb Res* 2011; 127: 435-442 [PMID: 21296386 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.01.007]
26 Mioka T, Fujimura-Kamada K, Tanaka K. Asymmetric distribution of phosphatidylserine is generated in the absence of phospholipid flippases in Saccharomyces cerevisiae. *Microbiologyopen* 2014; 3: 803-821 [PMID: 25220349 DOI: 10.1002/mbo3.211]
27 Son M, London E. The dependence of lipid asymmetry upon polar headgroup structure. *J Lipid Res* 2013; 54: 3385-3393 [PMID: 24101657 DOI: 10.1194/jlr.M041749]
28 Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF. Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation. *Biochim Biophys Acta* 1983; 736: 57-66 [PMID: 6418205 DOI: 10.1016/0005-2736(83)90169-4]
29 Dillon SR, Constantinescu A, Schlissel MS. Annexin V binds to positively selected B cells. *J Immunol* 2001; 166: 58-71 [PMID: 11123277 DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.58]
30 Sessions A, Horwitz AF. Differentiation-related differences in the plasma membrane phospholipid asymmetry of myogenic and fibrogenic cells. *Biochim Biophys Acta* 1983; 728: 103-111 [PMID: 6830770 DOI: 10.1016/0005-2736(83)90442-X]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1736

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1736-1744
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Th9细胞在乙型肝炎肝硬化患者中的表达及意义

王家旭, 郭晓云, 姜海行, 罗 薇, 陈 梅, 卢东红, 岑 瑜

背景资料
Th9细胞是新近发现的一类独立的CD4$^+$ T淋巴细胞亚群, 以高水平分泌白介-9(interleukin-9, IL-9)为特点. Th9细胞及其效应分子IL-9的功能是多元的, 报道称他们参与不同形式的炎症、肿瘤和自身免疫性疾病等. 趋化因子家族及其受体具有募集、迁移肿瘤细胞功能, 他们在生物、基因抗肿瘤疗效方面显示出巨大的潜力.

王家旭, 郭晓云, 姜海行, 罗薇, 陈梅, 卢东红, 岑瑜, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
王家旭, 在读硕士, 主要从事肝纤维化机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260083
作者贡献分布: 此课题由郭晓云、姜海行、罗薇及王家旭设计; 研究过程由王家旭、卢东红、陈梅及岑瑜操作完成; 研究所用试剂及分析工具由姜海行提供; 数据分析由王家旭完成; 本论文写作由王家旭完成.
通讯作者: 郭晓云, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科.
withoutgloom@sohu.com
电话: 0771-5356725
收稿日期: 2015-01-11 修回日期: 2015-02-12
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Circulatory Th9 cells in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis

Jia-Xu Wang, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang, Wei Luo, Mei Chen, Dong-Hong Lu, Yu Cen

Jia-Xu Wang, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang, Wei Luo, Mei Chen, Dong-Hong Lu, Yu Cen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260083
Correspondence to: Xiao-Yun Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. withoutgloom@sohu.com
Received: 2015-01-11 Revised: 2015-02-12
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the phenotype and function of circulatory T-helper 9 (Th9) cells in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis, as well as the impact of the macrophage inflammatory protein 3a (MIP-3a, CCL20)/CCR6 axis on Th9 cell expression.

METHODS: Peripheral blood and liver tissue samples were collected from 18 patients with hepatitis B associated cirrhosis and 6 healthy donors. Expression and phenotype of Th9 cells in the peripheral blood were tested by flow cytometry. Serum interleukin-9 (IL-9) and CCL20 levels were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemical staining was used to detect the expression of CCR6 and CCL20 proteins in liver tissues.

RESULTS: Compared with normal controls, the frequency of Th9 cells in the hepatitis B-associated cirrhosis group and serum level of IL-9 significantly increased. The levels of Th9 cells and IL-9 were associated with severity of liver cirrhosis. In addition, expression of CCR4 and CCR6 chemokine receptors in Th9 cells was significantly increased. Immunohistochemistry showed that the expression of CCL20 and CCR6 proteins was significantly increased in the hepatitis B associated cirrhosis group.

CONCLUSION: Th9 cells may be involved in the development and progression of hepatitis B associated liver cirrhosis, and the CCL20/CCR6 axis may play a role in Th9 cell infiltration in liver tissue.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Th9 cells; Interleukin-9; CCR6/CCL20; Hepatitis B virus associated liver cirrhosis

同行评议者
李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

Wang JX, Guo XY, Jiang HX, Luo W, Chen M, Lu DH, Cen Y. Circulatory Th9 cells in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1736-1744 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1736.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1736

摘要

目的: 探讨Th9细胞在乙型肝炎肝硬化患者中的表型和作用, 以及巨噬细胞炎症蛋白-3a(macrophage inflammatory protein 3a, MIP-3a)/CCL20与CC类趋化因子受体6(CC chemokine receptor 6, CCR6)趋化轴对Th9细胞可能影响.

方法: 收集18例乙型肝炎肝硬化患者和6例健康捐献者的外周血和肝组织. 流式细胞术检测外周血中Th9细胞的表达和表型, ELISA检测血清白介素-9(interleukin-9, IL-9)和CCL20的水平, 肝组织石蜡切片免疫组织化学检测趋化因子CCL20和其受体CCR6的表达.

结果: 与健康对照组相比, 乙型肝炎肝硬化组Th9细胞的频率和血清IL-9水平显著升高. 患者Th9细胞和IL-9的水平与肝纤维化的严重性相关. Th9细胞高表达CCR4和CCR6趋化因子受体. 免疫组织化学结果显示乙型肝炎肝硬化组肝细胞和星状细胞等高表达CCL20和CCR6.

结论: Th9细胞可能参与乙型肝炎肝硬化的发生发展, CCL20/CCR6趋化轴可能在Th9细胞趋向肝组织过程中发挥作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Th9细胞; 白介素-9; CCR6/CCL20; 乙型肝炎肝硬化

核心提示: Th9细胞是一种新型的辅助T细胞亚群, 他及其效应分子白介素-9(interleukin-9)参与多种疾病的病理生理过程, 但是是否参与乙型肝炎肝硬化的发生发展尚未有报道; Th9细胞相关趋化因子家族及其受体尚未明确, Th9细胞到达肝脏的迁移募集机制有待进一步解答.

王家旭, 郭晓云, 姜海行, 罗薇, 陈梅, 卢东红, 岑瑜. Th9细胞在乙型肝炎肝硬化患者中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1736-1744 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1736.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1736

0 引言

Th9细胞是最新被定义的$CD4^+$ T细胞之一, 以强烈分泌白介素-9(interleukin-9, IL-9)被鉴定, 是独立于Th1、Th2和Th17以外的一群独特的Th细胞亚群. 在TGF-β和IL-4的作用下, 由初始$CD4^+$ T细胞分化而来[1,2]. 信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6), 转录因子PU.1[spleen focus forming virus (SFFV) proviral integration oncogene, spi-l或PU.1][3,4], 干扰素调节因子4[5](interferon response factor 4, IRF4)和GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3, GATA3)[6]被认为是Th9细胞不可或缺的核心转录因子. IL-25、IL-21和Ⅰ型干扰素均参与了Th9细胞的分化调节[7]. Th9细胞的功能是多元的, 有报道称他们参与不同形式的炎症、肿瘤和自身免疫性疾病等[8-11].

慢性乙型肝炎临床病程是高度可变的, 从无症状携带者状态发展肝硬化, 肝功能失代偿或者肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 肝纤维化和肝硬化的发生, 是慢性肝脏炎症或损伤发展, 细胞外基质(extracellular matrixc, ECM)的过度积累的结果[12]. ECM主要来源于活化的肝星状细胞(hepatocyte stellate cell, HSC), 而表达α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)是HSC活化的标志. 已有报道Th17细胞[13,14]、Th22细胞[15]在肝硬化发挥有重要作用. 但是目前尚未有Th9细胞在乙型肝炎肝硬化研究中的报道. 本研究旨在探索乙型肝炎肝硬化患者中Th9细胞的表达、表型和募集.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新诊断的18例乙型肝炎肝硬化患者和6例健康志愿者的外周血标本. 同时收集18例肝硬化患者新鲜的肝组织标本和6例正常肝组织. 所有的患者来自广西医科大学第一附属医院2013-12/2014-06住院行肝移植术或者肝硬化组织活检的患者, 正常肝组织来自正常供肝标本. 采集肝组织前1 d清晨空腹抽取外周静脉血5 mL, 取下肝组织后立即放入液氮中保存. 这项研究经广西医科大学伦理委员会批准并得到每个参与者的书面知情同意. 所有患者肝硬化的诊断标准符合美国国家病毒性肝炎预治程序. 而且入选的患者前6 mo内没有采取抗病毒治疗或免疫抑制药物. 乙型肝炎肝硬化患者并发丙型肝病毒、戊型肝炎病毒或人类免疫缺陷

研发前沿
对Th9细胞、趋化因子家族及其受体的研究是近年来医学研究的热点, Th9细胞的发现极大推进了我们对$CD4^+$ T细胞在疾病中作用的了解. CCR6/CCL20趋化轴的研究有助于进一步研究Th9细胞作用机制和迁移募集, 但Th9细胞与CCR6/CCL20趋化轴的关系、在疾病中如何相互作用还有待进一步深入研究.

相关报道 近年来, Th9细胞在炎症、肿瘤等疾病中的作用引起了极大的关注. 但有关Th9细胞相关趋化因子及其受体的研究与报道很稀少, 尤其Th9细胞在肝脏生理、病理活动中所发挥作用以及Th9细胞趋化募集、分化调控等尚未有报道, 其具体作用机制亟待进一步的研究.

表 1 入选样本的临床特点

类别	正常对照组	乙型肝炎肝硬化组
n	6	18
年龄(岁)	26(25-27)	43(31-61)
性别(男/女)	3/3	11/7
ALT(IU/L)	正常	58.60±43.51
AST(IU/L)	正常	82.00±53.19
总胆红素(μmol/L)	正常	75.06±97.57
凝血酶原时间(s)		18.11±7.67
白蛋白(g/L)		28.60±6.10
HBV DNA(copies/mL)		
1×10^3-1×10^5	0	12
>1×10^5	0	6

ALT: 谷丙转氨酶; AST:谷草转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒.

病毒感染、自身免疫性肝病、酒精性肝病和其他类型的慢性炎性疾病被排除. 另收集健康对照者, 均无肝炎病史, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物均阴性, 肝功能各项指标正常. 入选样本的特点如表1. CD4-APC、IL-9-AF647、IL-22-PE、CCR4-PerCP-Cy5.5、CCR6-PerCP-Cy5.5抗体及同型对照抗体、固定破膜剂、莫能霉素、溶血素购自美国BD公司, 佛波醇乙酯(PMA)、离子霉素购自美国Sigma公司. IL-9 ELISA试剂盒购自苏州卡尔文生物科技有限公司; CCL20 ELISA试剂盒购自美国RD公司. CCR6(多克隆兔抗人, Origene, 美国), CCL20(多克隆兔抗人, 博奥森, 北京). α-SMA一抗购自Sigma-Aldrich公司; 免疫组织化学试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测外周血Th9细胞的表型和频率: 用肝素抗凝真空采血管采集静脉血3 mL取500 μL全血, 加入PMA(50 ng/mL)、离子霉素(1 μg/mL)、莫能霉素(0.7 μg/mL), 放入含50 mL/L CO_2培养箱孵育5 h. 然后加入CD4-APC、CCR6-PerCP-Cy5.5抗体5 μL, 室温避光孵育25 min. 加入1×溶血素, 混匀, 室温避光孵育10 min. 300 *g*离心5 min, 弃上清液, 加入250 μL破膜剂充分混匀, 室温避光孵育25 min, 500 *g*离心5 min, 弃上清液, 将其分两管, 实验管加入IL-9-AF488抗体、IL-22-PE抗体, 对照管加入同型对照抗体, 室温避光孵育30 min后, 用1%多聚甲醛300 μL固定, 24 h上机检测. 所有制备好的样本均用流式细胞仪进行检测, 采用FlowJo7.6.1软件进行分析. $CD4^+IL9^+IL\text{-}22^-$定义为Th9细胞.

1.2.2 ELISA检测血浆IL-9水平: 将前述剩余的血离心取血浆, 并保存于-80 ℃冰箱. 血浆IL-9和CCL20的表达水平通过ELISA来检测, 严格按照说明书进行.

1.2.3 免疫组织化学染色检测肝脏组织中α-SMA、CCR6和CCL20的表达: 肝组织石蜡包埋标本3 μm厚连续切片, 采用SP法, 切片、脱蜡、水化、抗原修复、一抗、二抗温育、二氨基联苯胺显色、苏木精复染、脱水、透明、封片后于显微镜下观察. 以PBS代替第一抗体作为空白对照. CCR6表达在细胞膜和CCL20表达在细胞质和细胞间隙, 棕褐色或棕黄色反应产物代表抗原的定位, 背景呈紫蓝色. 每个标本由两名独立观察员计算5个不同高倍视野(×400), 使用Image proplus 6.0图像分析系统半定量测定α-SMA、CCR6和CCL20的表达, 计算平均光密度值(integrated optical density, IOD), 同一标本3张切片测量值取均值.

统计学处理 采用SPSS16.0对数据进行分析, 结果图用GraphPad Prism 5.0软件以mean±SD的形式输出. 两组比较采用非配对*t*检验, 不服从正态分布时用秩和检验, 方差不齐时用*t'*检验, 3组之间的比较采用单因素方差分析, 相关性分析根据数据类型进行Pearson或者Spearman相关性分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Th9细胞的频率和血清IL-9的水平升高 我们首先检测了外周血中Th9细胞的频率和血清IL-9水平, 流式细胞检测如图1A, $CD4^+IL9^+IL\text{-}22^-$定义为Th9细胞. 此外还存在IL-9和IL-22双阳性的$CD4^+$ T细胞. 结果显示与健康对照组相比, 乙型肝炎肝硬化组外周血Th9细胞的频率和血清IL-9水平显著升高(分别为: 3.55%±1.69% *vs* 0.97%±0.24%, $P<0.05$; 25.55 pg/mL±4.62 pg/mL *vs* 16.18 pg/mL±1.32 pg/mL, $P<0.05$).

2.2 相关性分析 相关分析表明, Th9细胞比例与肝硬化组患者的年龄、性别、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白蛋白、HBV-DNA无相关性; 与凝血酶原时间和总胆红素水平呈正相关性(图2), 凝血酶原时间越长, 总胆红素水平越高, 外周血Th9细胞比例越高. 血清

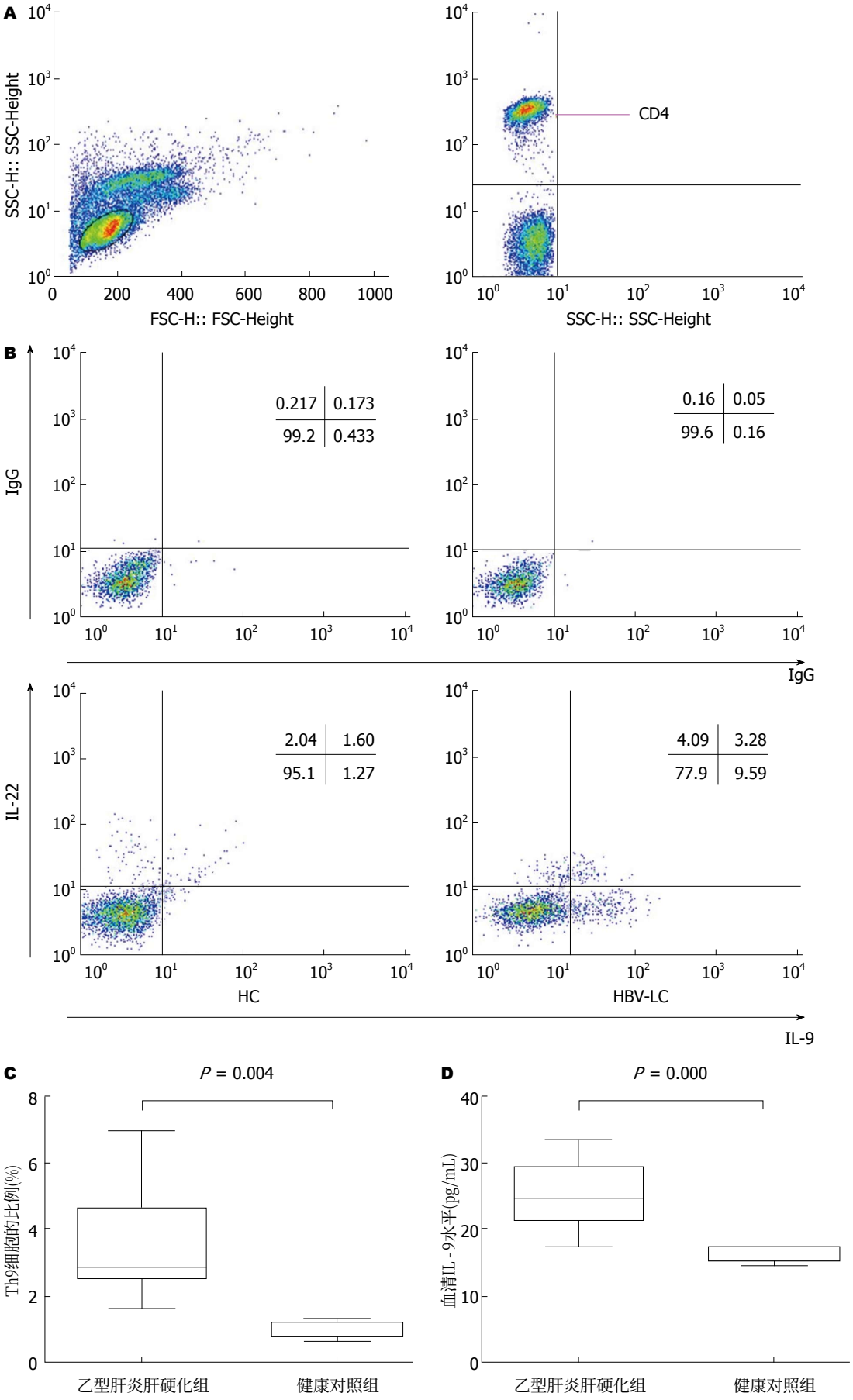


图 1　外周血循环中Th9细胞的比例. A: 外周血中细胞流式散点图, 分离出CD4; B: 代表CD4中分离Th9细胞流式散点图,

创新盘点

首次证明了Th9细胞和IL-9在乙型肝炎肝硬化患者中表达上调，提示了Th9细胞和IL-9与乙型肝炎肝硬化的发生发展有关；同时发现Th9细胞高表达CCR4和CCR6，提示CCR6/CCL20趋化轴可能参与Th9细胞在肝脏的募集.

应用要点

本文研究Th9细胞和IL-9在乙型肝炎肝硬化患者中的关系, 提示了Th9细胞和IL-9与乙型肝炎肝硬化的发生发展有关, 同时提示CCR6/CCL20趋化轴可能参与Th9细胞在肝脏的募集. 有助于完善对Th9细胞的认识, 为进一步研究Th9细胞在疾病中的趋化迁移及作用机制提供一些方向, 后续研发相应针对Th9细胞作用的生物制剂做铺垫.

通过表达$CD4^+IL-9^+$和$IL-22^-$确定$CD4^+$ T细胞内Th9细胞; C: 箱式图分析乙型肝炎肝硬化组和健康对照组Th9细胞的比例(n = 18), 差异有统计学意义(均P<0.05); D: 箱式图分析乙型肝炎肝硬化组和健康对照组血清IL-9水平(n = 35), 差异有统计学意义(均P<0.05). IL-9: 白介素-9.

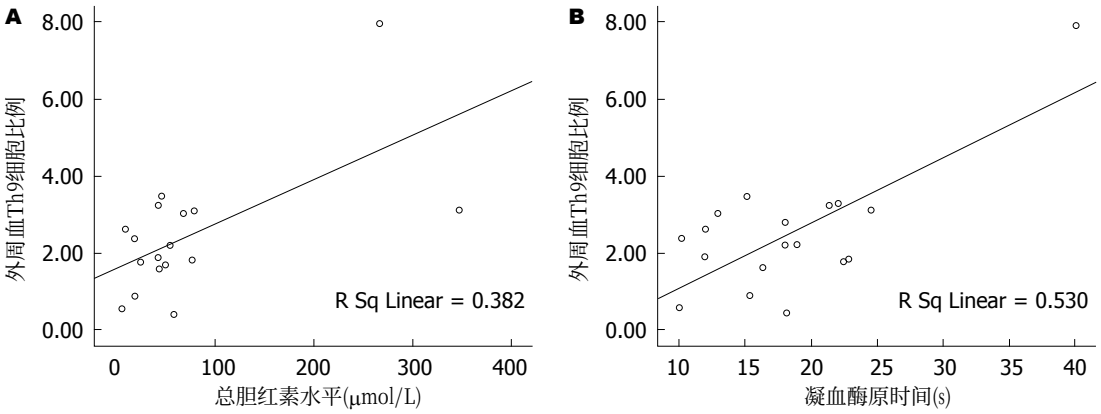


图 2　相关性分析. A: Th9细胞比例与乙型肝炎肝硬化组总胆红素水平的相关分析; B: Th9细胞比例与乙型肝炎肝硬化组凝血酶原时间的相关分析.

表 2　乙型肝炎肝硬化样本的临床特点与Th9细胞比例和IL-9水平的Spearman相关分析

类别	Th9细胞		IL-9水平	
	r值	P值	r值	P值
年龄	0.485	0.570	0.413	0.671
性别	0.317	0.631	0.297	0.530
ALT	-0.144	0.609	-0.272	0.290
AST	-0.110	0.968	-0.215	0.408
总胆红素	0.617	0.014	-0.060	0.819
凝血酶原时间	0.725	0.002	-0.155	0.552
白蛋白	-0.363	0.337	0.072	0.885
HBV DNA	-0.130	0.644	-0.204	0.432

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; IL-9: 白介素-9.

IL-9的水平与肝硬化组患者的年龄、性别、ALT、AST、白蛋白、HBV DNA、凝血酶原时间、总胆红素水平无相关性(表2).

2.3 Th9细胞的表型特征 为了进一步了解Th9细胞的表型特点, 我们运用流式细胞术对趋化因子受体CCR4, CCR6进行了检测. 流式结果显示Th9细胞表达高水平的CCR4和CCR6受体, 而且与健康对照组相比, 乙型肝炎肝硬化组$CCR4^+$ Th9细胞, $CCR6^+$ Th9细胞的比例显著升高(分别是85.8%±12.5% *vs* 56.4%±2.36%, P<0.05; 78.1%±10.6% *vs* 56.4%±9.04%, P<0.05, 差异有统计学意义)(图3).

2.4 α-SMA、CCR6和CCL20的表达 为了了解CCR6和CCL20是否影响Th9细胞的募集, 我们用ELISA检测了血清CCL20的水平和免疫组织化学检测了肝组织中CCR6和CCL20的表达. 结果显示乙型肝炎肝硬化组血清CCL20的水平比正常对照组显著升高(224.77 pg/mL±33.73 pg/mL *vs* 34.58 pg/mL±3.72 pg/mL, P<0.05). 免疫组织化学的结果显示CCR6表达在汇管区中浸润的淋巴细胞的细胞膜, CCL20表达在汇管区树突状细胞、肝星状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和胆管上皮细胞的细胞膜和细胞质(图4). 与健康对照相比, 乙型肝炎肝硬化组CCR6和CCL20表达均显著增高(0.027±0.021 *vs* 0.006±0.001, 0.033±0.011 *vs* 0.017±0.006, 均P<0.05). 此外在门静脉、汇管区及纤维间隔区域内可见有α-SMA大量表达(图4), 且随纤维

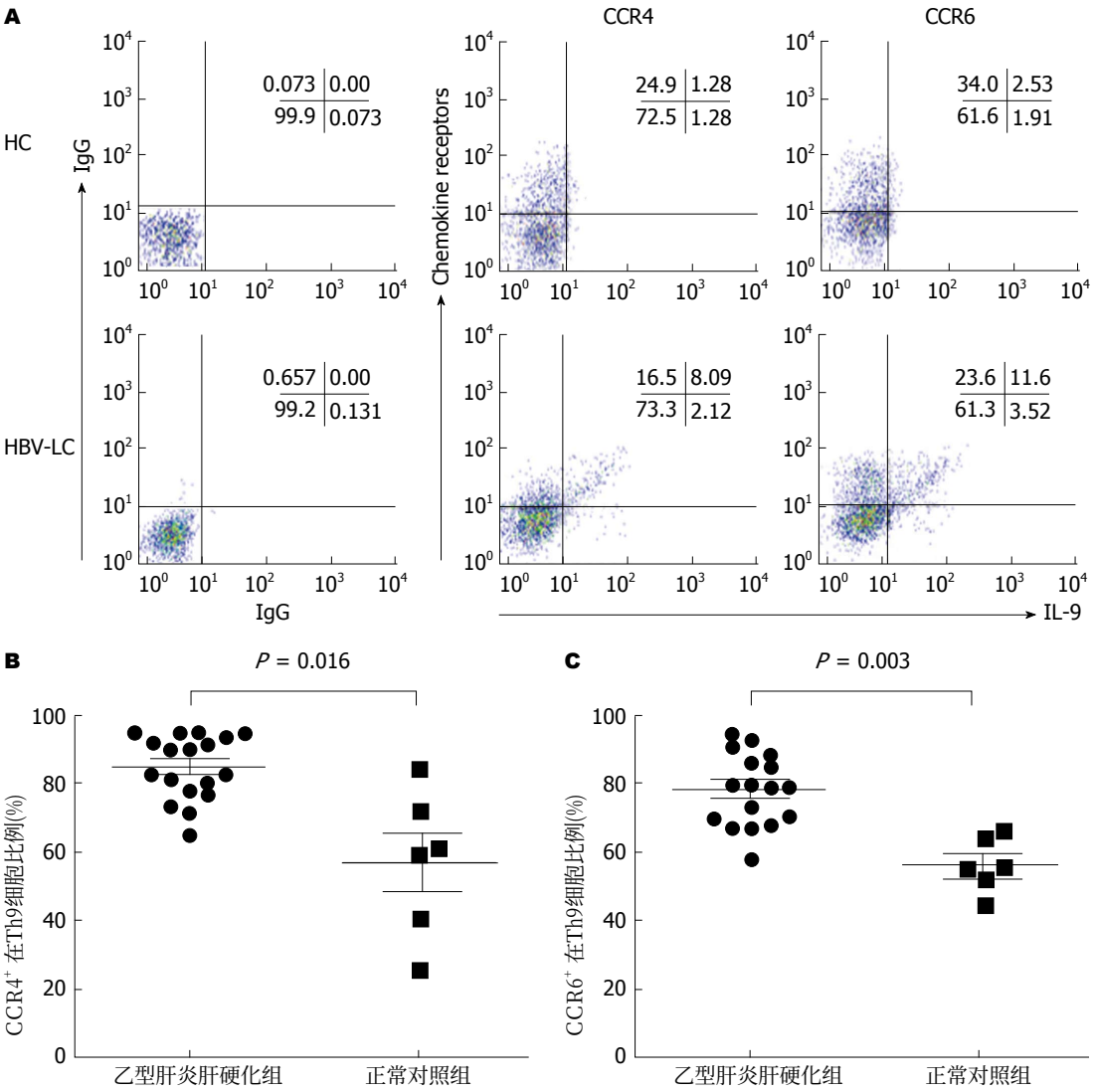


图 3　TPE中的Th9细胞上趋化因子受体的表达水平. A: 流式散点图显示外周血中Th9细胞上CCR4和CCR6的表达水平; B: 乙型肝炎肝硬化组和正常对照组外周血中$CCR4^+$ Th9细胞比例的汇总统计图(n = 18); C: 乙型肝炎肝硬化组和正常对照组外周血中$CCR6^+$ Th9细胞比例的汇总统计图(n = 18). 横线代表mean±SD, 数据采用Wilcoxion秩和检验进行分析.

化程度加重而增加, 与对照组相比, 肝硬化组α-SMA表达明显增加(0.054±0.018 *vs* 0.007±0.001, P<0.05). 相关分析显示肝组织中α-SMA和CCR6、CCL20表达呈正相关(r = 0.492、0.516, 均P<0.05).

3 讨论

IL-9最先被描述为一个Th2型细胞因子, 他的很多的作用类似于IL-4[16]. IL-4和TGFβ可以促进Th0和Th2细胞可以分化为Th9细胞. IL-9主要由Th9细胞分泌. IL-9对$CD4^+$ T细胞亚群发挥多效性作用, 影响效应细胞的分化及功能[17,18]. IL-9参与调节炎症的进展和肿瘤免疫[19]. 如Ouyang等[20]开展了有关Th9细胞和IL-9在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)进展的研究, 他们发现外周血$CD4^+IL\text{-}9^+$ T细胞比例和血清IL-9 mRNA水平在SLE患者明显升高. 此外, 血清IL-9水平和$CD4^+IL\text{-}9^+$ T细胞的百分比与SLE疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)显著相关. 因此, 他们认为, IL-9可能参与SLE的发病机制. 然而在乙型肝炎肝硬化中尚没有Th9作用的报道. 本研究发现与健康对照组相比, 乙型肝炎肝硬化患者外周血Th9细胞比例和血清IL-9水平显著增高, 同时我们研究发现Th9细胞比例和血清IL-9水平与肝硬化组患者的年龄、性别、ALT、AST、白蛋白、HBV-DNA、凝血酶原时间和总胆红素水平无相关性. 这些可

名词解释
CCL/CCR生物轴: 每个趋化因子在机体发挥其作用的前提是必须与相应的受体结合, 一种趋化因子可以与不同的受体结合, 一种受体也可以与不同的因子结合.

同行评价
该论文探讨了Th9细胞在乙型肝炎肝硬化患者中的表达及意义. 研究具有一定的创新性和实用价值, 研究设计合理, 具有一定的学术价值.

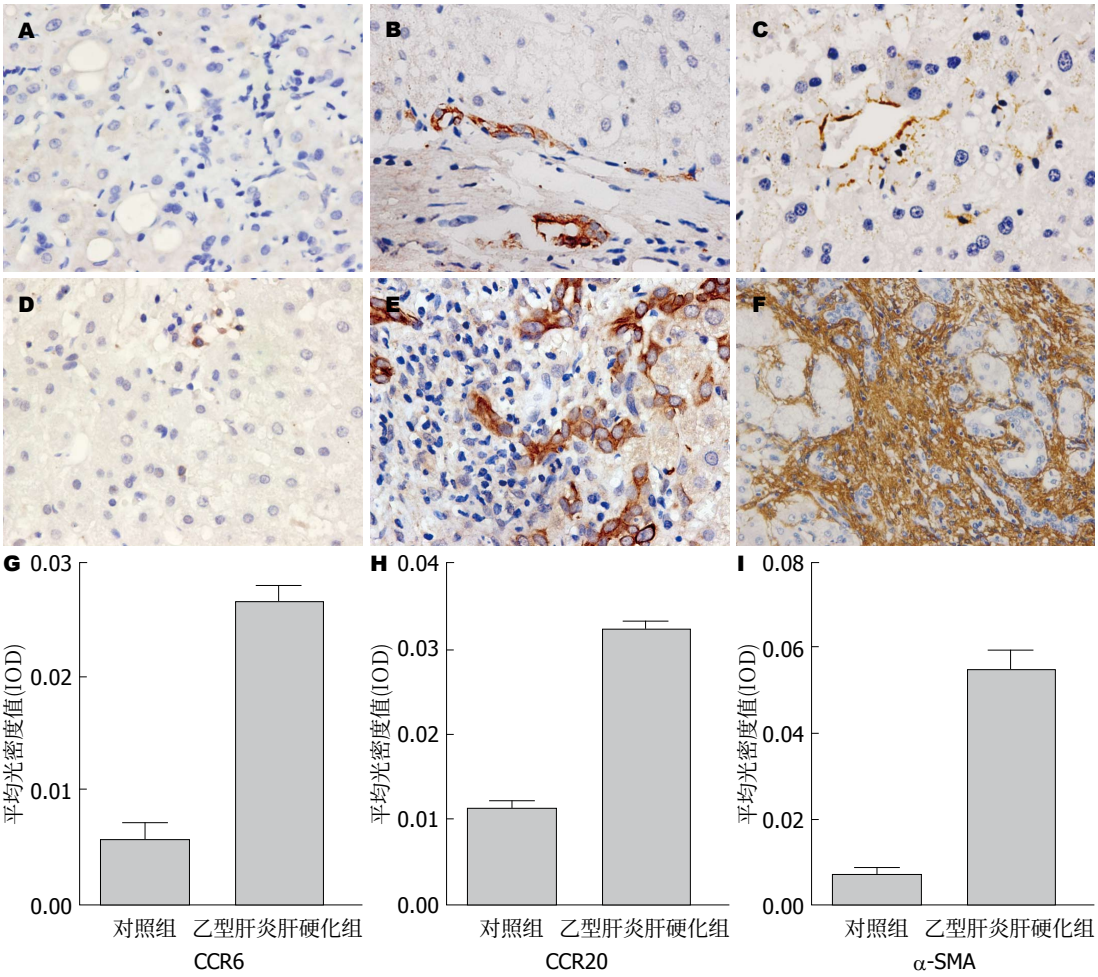


图 4　肝组织CCR6、CCL20及α-SMA的免疫组织化学染色. A、D: 分别是对照组和肝硬化组CCR6的免疫组织化学染色, CCR6表达在细胞膜(×400); B、E: 分别为对照组和肝硬化组肝组织CCL20的免疫组织化学染色, CCL20表达在细胞膜、细胞质(×400); C、F: 分别为对照组和肝硬化组肝组织肝硬化组肝组织α-SMA的免疫组织化学染色. α-SMA表达在汇管区及纤维间隔区域. 棕色信号是阳性表达的细胞(×400); G: 柱形图分析肝组织CCR6的免疫组织化学染色平均光密度值; H: 柱形图分析肝组织CCL20的免疫组织化学染色平均光密度值; I: 柱形图分析肝组织α-SMA的免疫组织化学染色平均光密度值. 均$P<0.05$, 差异有统计学意义. α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白.

能与肝硬化状态下炎症细胞浸润减少有关. 且多项研究已经表明, ALT水平和肝纤维化之间没有明显的联系[21-24], 因此ALT、AST不能完全反映肝纤维化的严重程度. Shao等[25]在HBV DNA>10×10^{5}拷贝/mL的慢性乙型肝炎患者研究中发现血清HBV DNA水平与肝脏组织学分级或者肝脏疾病的阶段无明显相关. 这可能是在免疫清除期时, 血清HBV DNA水平与肝纤维化无明显关联, 尽管组织学明显异常[26]. 此外, 这也可能与我们的标本量过少, 实验结果易出现统计偏差有关. 而凝血酶原时间、白蛋白和总胆红素水平作为Child-Pugh评分的依据, 是肝纤维化或者肝硬化的预测因子[17], 我们的结果显示乙型肝炎肝硬化患者外周血Th9细胞比例和血清IL-9水平显著增高; Th9细胞比例与凝血酶原时间和总胆红素水平呈正相关性, 凝血酶原时间越长, 总胆红素水平越高, 外周血Th9细胞比例越高. 这提示Th9细胞和IL-9可能参与了乙型肝炎肝硬化的发生发展过程, 但是具体发挥什么作用, 是促进肝硬化形成还是抑制肝硬化形成尚不明确, 需要进一步的研究予以证实.

Th细胞向炎症部位的迁移是其执行效应功能所必需的. 趋化因子家族及其受体, 是一类具有趋化、募集、迁移细胞功能的小分子蛋白, 参与体内许多重要的生理和病理效应. 最近Kara等[27]在过敏性和自身免疫性疾病中, 研究了调节Th9细胞迁移到炎症区域的趋化因子受体轴, 发现大多数Th9细胞表达CCR3、CCR6和CXCR3, 这些受体的表达有助于解释Th9细胞募集到不同的炎症部位. 在过敏性炎

症, Th9细胞通过CCR3和CCR6, 但不是CXCR3, 迁移到腹腔, 而在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE), Th9细胞迁移到中枢神经系统涉及CXCR3和CCR6, 但没有CCR3. 表明Th9细胞比其他Th细胞亚群表达更广泛的功能性趋化因子受体. Ye等[28]在结核性胸腔积液(tuberculous pleurisy effusion, TPE)的研究结果显示TPE来源的胸膜间皮细胞(pleural mesothelial cells, PMCs)几乎全部表达CCL20, Th9细胞高表达CCL20的配体CCR6. 体外趋化实验证实TPE和PMCs培养上清具有诱导Th9迁移的能力, 以中和抗体阻断CCL20则显著地削弱这种趋化效应. 因此, 结核感染环境中PMCs所分泌的CCL20可能参与Th9细胞的胸膜腔浸润过程.

然而在本研究中, 我们通过流式细胞术检测了Th9细胞的表型, 研究结果显示Th9细胞高表达趋化因子受体CCR4、CCR6. 出现Th9细胞表型的差异可能是Th9细胞不表达特有的趋化因子的受体, 而是与其他已知的Th细胞亚群共享趋化因子受体. 这些提示Th9细胞在乙型肝炎肝硬化的肝脏微环境中可能拥有他自身的T细胞标记和趋化因子受体表达谱. 此外, 我们的研究发现与健康对照组相比, 乙型肝炎肝硬化组的血清CCL20的水平显著高和肝组织中α-SMA、CCR6、CCL20相关蛋白高表达, 并且还CCR6、CCL20与α-SMA的表达呈正相关. α-SMA是HSC活化的标志, HSC活化又是肝纤维化发生发展中的主要步骤[29]. 因此这些提示CCR6/CCL20趋化轴可能参与乙型肝炎肝纤维化的发生. 与这相类似的, Hammerich等[30]发现CCL20与CCR6与慢性肝损伤的研究有关; Affò等[31]在酒精性肝硬化的研究中证明CCL20与CCR6结合介导酒精性的肝炎和肝纤维化. 然而Th9细胞是否通过CCR6/CCL20趋化轴迁移到肝内炎症部位发挥作用, 需要通过趋化因子受体敲除模型系统等进一步试验.

本研究中存在一些局限性: 由于除了TH9细胞外, 许多类型的$CD4^+$ T细胞如Th2, Th17和Treg细胞能够分泌IL-9, 因此流式细胞术检测中干扰素-γ, IL-4, IL-17和Foxp3负染色可能有利于获得更多更纯的Th9细胞; 由于样本量过小易出现统计偏差, 我们需要进行一个更大规模的标本的研究, 才有助于明确Th9细胞在乙型肝炎肝纤维化中的作用.

总之, 我们的研究首次证明了Th9细胞和IL-9在乙型肝炎肝硬化患者中表达上调, 提示了Th9细胞和IL-9与乙型肝炎肝硬化的发生发展有关, 同时提示CCR6/CCL20趋化轴可能参与Th9细胞在肝脏的募集.

4 参考文献

1 Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, Mitsdoerffer M, Strom TB, Elyaman W, Ho IC, Khoury S, Oukka M, Kuchroo VK. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355 [PMID: 18997793 DOI: 10.1038/ni.1677]

2 Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346 [PMID: 18931678 DOI: 10.1038/ni.1659]

3 Chang HC, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky GL, Jabeen R, McKinley C, Ahyi AN, Han L, Nguyen ET, Robertson MJ, Perumal NB, Tepper RS, Nutt SL, Kaplan MH. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol* 2010; 11: 527-534 [PMID: 20431622 DOI: 10.1038/ni.1867]

4 Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer F, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. Corrigendum: TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2015; 16: 214 [PMID: 25594468 DOI: 10.1038/ni0215-214c]

5 Staudt V, Bothur E, Klein M, Lingnau K, Reuter S, Grebe N, Gerlitzki B, Hoffmann M, Ulges A, Taube C, Dehzad N, Becker M, Stassen M, Steinborn A, Lohoff M, Schild H, Schmitt E, Bopp T. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity* 2010; 33: 192-202 [PMID: 20674401 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.014]

6 Pang N, Zhang F, Ma X, Zhang Z, Zhao H, Xin Y, Wang S, Zhu Y, Wen H, Ding J. Th9/IL-9 profile in human echinococcosis: their involvement in immune response during infection by Echinococcus granulosus. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 781649 [PMID: 24799769 DOI: 10.1155/2014/781649]

7 Wong MT, Ye JJ, Alonso MN, Landrigan A, Cheung RK, Engleman E, Utz PJ. Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21. *Immunol Cell Biol* 2010; 88: 624-631 [PMID: 20421880 DOI: 10.1038/icb.2010.53]

8 Jia L, Wu C. Differentiation, regulation and function of Th9 cells. *Adv Exp Med Biol* 2014; 841: 181-207 [PMID: 25261208 DOI: 10.1007/978-94-017-9487-9_7]

9 Végran F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Th9 cells: a novel CD4 T-cell subset in the immune war against cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 475-479 [PMID: 25589348 DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-2748]

10 Pan HF, Leng RX, Li XP, Zheng SG, Ye DQ. Targeting T-helper 9 cells and interleukin-9 in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 515-522 [PMID: 25215394]

11 Lu Y, Hong S, Li H, Park J, Hong B, Wang L, Zheng Y, Liu Z, Xu J, He J, Yang J, Qian J, Yi Q. Th9 cells promote antitumor immune responses in vivo. *J Clin Invest* 2012; 122: 4160-4171 [PMID: 23064366 DOI: 10.1172/jci65459]

12 Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J* 2008; 411: 1-18 [PMID: 18333835 DOI: 10.1042/bj20071570]

13 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, Jin L, Zhou C, Fu J, Gao B, Fu Y, Wang FS. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014; 59: 1331-1342 [PMID: 24677193 DOI: 10.1002/hep.26916]

14 Shi M, Wei J, Dong J, Meng W, Ma J, Wang T, Wang N, Wang Y. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis. *Mol Med Rep* 2015; 11: 121-126 [PMID: 25323532 DOI: 10.3892/mmr.2014.2681]

15 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]

16 Schmitt E, Klein M, Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol* 2014; 35: 61-68 [PMID: 24215739 DOI: 10.1016/j.it.2013.10.004]

17 Li H, Rostami A. IL-9: basic biology, signaling pathways in CD4+ T cells and implications for autoimmunity. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5: 198-209 [PMID: 20020328 DOI: 10.1007/s11481-009-9186-y]

18 Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, Jetten AM, Khoury SJ, Fuhlbrigge RC, Kuchroo VK, Clark RA, Kupper TS. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1248-1253 [PMID: 22772464 DOI: 10.1038/nm.2856]

19 Lu Y, Yi Q. Utilizing TH9 cells as a novel therapeutic strategy for malignancies. *Oncoimmunology* 2013; 2: e23084 [PMID: 23802062 DOI: 10.4161/onci.23084]

20 Ouyang H, Shi Y, Liu Z, Feng S, Li L, Su N, Lu Y, Kong S. Increased interleukin 9 and CD4+IL-9+ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1031-1037 [PMID: 23291628 DOI: 10.3892/mmr.2013.1258]

21 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384 [PMID: 18471514 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075]

22 Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, Forouzanfar MH, Abedian S, Tavangar SM, Mohamadkhani A, Ghoujeghi F, Estakhri A, Nouri N, Farzadi Z, Najjari A, Malekzadeh R. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2537-2545 [PMID: 17029616 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00788.x]

23 Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Sung JJ. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 616-623 [PMID: 15743360 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41289.x]

24 Seto WK, Lai CL, Ip PP, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Hung IF, Yuen MF. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7: e32622 [PMID: 22389715 DOI: 10.1371/journal.pone.0032622]

25 Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, Dong JQ. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2104-2107 [PMID: 17465456]

26 Yuen MF, Ng IO, Fan ST, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Sum SS, Chan AO, Lai CL. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2032-2037 [PMID: 15447768 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40440.x]

27 Kara EE, Comerford I, Bastow CR, Fenix KA, Litchfield W, Handel TM, McColl SR. Distinct chemokine receptor axes regulate Th9 cell trafficking to allergic and autoimmune inflammatory sites. *J Immunol* 2013; 191: 1110-1117 [PMID: 23797668 DOI: 10.4049/jimmunol.1203089]

28 Ye ZJ, Yuan ML, Zhou Q, Du RH, Yang WB, Xiong XZ, Zhang JC, Wu C, Qin SM, Shi HZ. Differentiation and recruitment of Th9 cells stimulated by pleural mesothelial cells in human Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS One* 2012; 7: e31710 [PMID: 22363712 DOI: 10.1371/journal.pone.0031710]

29 Urtasun R, Nieto N. [Hepatic stellate cells and oxidative stress]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 223-230 [PMID: 17590105]

30 Hammerich L, Bangen JM, Govaere O, Zimmermann HW, Gassler N, Huss S, Liedtke C, Prinz I, Lira SA, Luedde T, Roskams T, Trautwein C, Heymann F, Tacke F. Chemokine receptor CCR6-dependent accumulation of γδ T cells in injured liver restricts hepatic inflammation and fibrosis. *Hepatology* 2014; 59: 630-642 [PMID: 23959575 DOI: 10.1002/hep.26697]

31 Affò S, Morales-Ibanez O, Rodrigo-Torres D, Altamirano J, Blaya D, Dapito DH, Millán C, Coll M, Caviglia JM, Arroyo V, Caballería J, Schwabe RF, Ginès P, Bataller R, Sancho-Bru P. CCL20 mediates lipopolysaccharide induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis. *Gut* 2014; 63: 1782-1792 [PMID: 24415562 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306098]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1745

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1745-1754
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C在人直肠癌中的表达及其与转移的关系

罗 建, 于丽君, 孔 露, 李东宁, 王 昶, 李 骢, 梁 品

罗建, 大连市甘井子区人民医院外科 辽宁省大连市 116033
于丽君, 大连医科大学组胚教研室 辽宁省大连市 116044
孔露, 李东宁, 王昶, 李骢, 大连医科大学病理生理学教研室 辽宁省大连市 116044
梁品, 大连医科大学附属第一医院胃肠外科 辽宁省大连市 116011
罗建, 副主任医师, 主要从事胃肠外科的临床研究.
大连市科技局社会发展项目, No. 2010E15SF180
辽宁省教育厅科技计划项目, No. L2013340
作者贡献分布: 本课题由罗建与梁品设计; 研究过程由罗建、孔露、李东宁、王昶及李骢共同操作完成; 研究所用试剂由梁品提供; 切片阅片及结果判读由梁品、于丽君及罗建完成; 本论文写作由罗建完成.
通讯作者: 梁品, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院胃肠外科.
paper1226@163.com
电话: 0411-83635963
收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-18

Expression of CCXCKR, VEGF-A and VEGF-C in rectal carcinoma and their relationship with lymph node metastasis

Jian Luo, Li-Jun Yu, Lu Kong, Dong-Ning Li, Chang Wang, Cong Li, Pin Liang

Jian Luo, Department of Surgery, People's Hospital in Ganjingzi District, Dalian 116033, Liaoning Province, China
Li-Jun Yu, Department of Histology and Embryology, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China
Lu Kong, Dong-Ning Li, Chang Wang, Cong Li, Department of Pathophysiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China
Pin Liang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: Society Development Project of Dalian, No. 2010E15SF180; Science and Technology Program of the Education Department of Liaoning Province, No. L2013340
Correspondence to: Pin Liang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. paper1226@163.com
Received: 2015-01-27 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To detect the expressions of ChemoCentryx chemokine receptor (CCXCKR), vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and -C in rectal carcinoma, and to analyze their relationship with lymph node metastasis.

METHODS: The immunohistochemical SP method was used to examine the expression of CCXCKR, VEGF-A and -C in 50 rectal carcinoma tissues, 50 para-cancerous tissues, and 11 normal rectal tissues. The 50 rectal carcinoma patients were divided into two groups: patients (n = 19) with lymph node metastasis and those without (n = 31). The correlation between the expression of CCXCKR, VEGF-A and C and lymph node metastasis was analyzed.

RESULTS: The expression of CCXCKR in both normal rectal tissues and para-cancerous tissues were significantly higher than that in rectal carcinoma tissues (P < 0.01). The expression of CCXCKR in the rectal carcinoma group with lymph node metastasis was significantly lower than that without lymph

背景资料
直肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 本研究应用免疫组织化学SP法检测人正常直肠组织、癌旁组织、癌组织中ChemoCentryx趋化因子受体(ChemoCentryx chemokine receptor, CCXCKR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A和VEGF-C的表达, 旨在探讨其表达与直肠癌淋巴结转移之间的关系, 为直肠癌的早期诊断和肿瘤转移潜能的预测提供形态学依据.

同行评议者
李革, 副教授, 延边大学附属医院

研发前沿
近年来, 大肠癌的发病呈上升趋势, 其致死率之高的最关键因素是其极强的侵袭性和转移力, 迄今为止, 其转移的具体机制仍然没有被完全阐明. 特别是有关直肠癌的研究, 更是鲜有专门的报道.

node metastasis ($P < 0.01$). Positive expression rates of VEGF-A and -C in rectal carcinoma tissues and para-cancerous tissues were significantly higher than those in normal rectal tissues ($P < 0.01$), and the expression of VEGF-A and -C in the rectal carcinoma group with lymph node metastasis was significantly higher than that without lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was a positive correlation between expression of VEGF-A and -C, and a significantly negative correlation between CCXCKR and VEGF-A or C ($r = -0.360$, $P < 0.05$; $r = -0.326$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Low expression of CCXCKR and high expression of VEGF-A and VEGF-C in rectal carcinoma are closely related to lymph node metastasis. CCXCKR probably can inhibit the occurrence and metastasis of rectal carcinoma. Combined detection of CCXCKR, VEGF-A and VEGF-C should be a useful prognostic indicator for rectal carcinoma patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal carcinoma; ChemoCentryx chemokine receptor; Vascular endothelial growth factor; Metastasis

Luo J, Yu LJ, Kong L, Li DN, Wang C, Li C, Liang P. Expression of CCXCKR, VEGF-A and VEGF-C in rectal carcinoma and their relationship with lymph node metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1745-1754 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1745.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1745

摘要

目的: 研究ChemoCentryx趋化因子受体(ChemoCentryx chemokine receptor, CCXCKR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)A和C在直肠癌组织、癌旁组织、正常直肠组织中的表达, 探讨其与淋巴结转移的关系.

方法: 应用免疫组织化学SP法检测50例手术切除的直肠癌组织、癌旁组织和11例正常直肠组织中CCXCKR、VEGF-A、VEGF-C的表达情况. 将50例直肠癌患者根据有无淋巴结转移分为: 淋巴结转移组(19例)与无淋巴结转移组, 并采用免疫组织化学方法分别检测CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C在有无淋巴结转移的直肠癌组织中的表达情况, 以探讨CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C与淋巴结转移的关系.

结果: CCXCKR在正常直肠组织、癌旁组织中表达明显高于直肠癌组织($P<0.01$), 在淋巴结转移组CCXCKR的表达明显低于淋巴结未转移组($P<0.01$). 而直肠癌组织、癌旁组织中VEGF-A和VEGF-C表达阳性率明显高于正常直肠组织($P<0.01$), 其中在淋巴结转移组两者的表达明显高于淋巴结未转移组($P<0.05$). VEGF-A和VEGF-C在直肠癌组织中的表达呈正相关($r = 0.703$, $P<0.0l$), 而CCXCKR与VEGF-A及VEGF-C在直肠癌组织中的表达均分别呈负相关($r = -0.360$, $P<0.05$、$r = -0.326$, $P<0.05$).

结论: 直肠癌中CCXCKR低表达、VEGF-A与VEGF-C高表达与直肠癌淋巴结转移密切相关, CCXCKR可能对直肠癌的发生和转移有抑制作用, CCXCKR、VEGF-A与VEGF-C联合检测, 对直肠癌预后的判断具有实际意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠癌; ChemoCentryx趋化因子受体; 血管内皮生长因子; 转移

核心提示: ChemoCentryx趋化因子受体(ChemoCentryx chemokine receptor, CCXCKR)对于肿瘤的发生和转移起到抑制作用, 而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A、C两者的协同作用具有强烈的诱导淋巴管新生的能力, 增加了淋巴转移的风险. 因此, VEGF-A、C, CCXCKR可作为预测直肠癌淋巴转移的重要指标, 并有望成为直肠癌转移分子治疗的新靶点.

罗建, 于丽君, 孔露, 李东宁, 王昶, 李骢, 梁品. CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C在人直肠癌中的表达及其与转移的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1745-1754 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1745.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1745

0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 包括直肠癌和结肠癌, 转移是影响大肠癌预后的主要因素[1,2]. 然而, 目前尚缺乏有效方法对大肠癌术后可能发生肿瘤转移的潜能进行预测和早期诊断. 趋化因子及其受体是一类

调节白细胞迁移的分泌性小分子[3]. 目前认为其不仅存在广泛, 而且参与多种人类恶性肿瘤的发生发展, 大量实验证实趋化因子及其受体网络还能够影响着淋巴细胞的迁移, 以及肿瘤细胞在淋巴道的转移[4-6]. 在趋化因子体系中, 存在着一类特殊类型的受体, 他们能识别和结合配体, 但并不引起任何信号转导, 即具有捕获趋化因子使其信号湮灭的能力, 被称之为趋化因子诱饵受体[7,8]. ChemoCentryx趋化因子受体(ChemoCentryx chemokine receptor, CCXCKR)是新被人们发现的诱饵受体[9]. CCXCKR有可能通过湮灭趋化因子的信号, 导致某些趋化因子与其受体结合受阻, 从而使他们失去了利于肿瘤细胞在淋巴道转移的作用. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前公认的刺激肿瘤血管生长的最主要因子, 在恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用[10,11]. VEGF-A和VEFG-C作为VEGF的家族成员中的一员, 在多种肿瘤中都有不同表达, 他们能与血管内皮细胞上的受体结合, 直接促进肿瘤内血管的新生, 并能促使肿瘤细胞基底膜水解, 最终导致肿瘤的生长、侵袭和转移[12,13]. 本研究应用免疫组织化SP法检测人正常直肠组织、癌旁组织、癌组织中CCXCKR、VEGF-A和VEGF-C的表达, 旨在探讨其表达与直肠癌淋巴结转移之间的关系, 同时为研究直肠癌组织CCXCKR、VEGF-A和VEGF-C的表达与转移潜能的相关性提供形态学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集大连医科大学附属第一医院病理科2012-05-01/2012-10-31手术切除的直肠癌存档蜡块50例、正常直肠组织蜡块11例, 其中每例直肠癌蜡块均包含取自于癌中央区(即癌内)及癌组织和周围正常组织交界区(即癌旁)的组织, 术前未接受过化疗. 根据病理学结果将其分为淋巴结转移组和无淋巴结转移组. 男性27例、女性23例, 28-89岁, 病例均有完整的标本背景资料, 包括年龄、性别、肿瘤的大小、病理学检查结果等. CCXCKR多克隆抗体购自Abcam公司, 工作浓度(1∶150); VEGF-A多克隆抗体购自Bioworld公司, 工作浓度(1∶120); VEGF-C多克隆抗体购自Abgent公司, 工作浓度(1∶30), 上述抗体均用PBS稀释. 免疫组织化学试剂盒和DAB试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 采用辣根过氧化酶标记的SP法. 以PBS代替CCXCKR、VEGF-A及VEGF-C抗体做为阴性对照. 染色采用DAB方法.

1.2.2 结果判定: VEGF-A、VEGF-C及CCXCKR蛋白阳性染色均为组织染色呈棕黄色或棕褐色颗粒, 主要存在于细胞膜或细胞质, 偶见于胞核. 染色结果采用双评分半定量法进行评分: 选择染色良好区域, 随机计数5个高倍视野(10×40), 从阳性细胞百分率和染色强度两个方面评分. (1)阳性细胞百分率<10%为0分, 10%-49%为1分, 50%-74%为2分, ≥75%为3分; (2)阳性细胞的染色强度定为: 无着色为0分, 轻度着色为1分, 中度着色为2分, 重度着色或胞浆中出现深棕色斑块为3分. 根据两项得分之和为染色结果, <2分为阴性; ≥2分为阳性, 其中2分为弱阳性(+), 3-4分为中等阳性(++), 5-6分为强阳性(+++).

统计学处理 数据采用SPSS11.5统计软件分析, 组间比较采用χ^2检验, 等级数据使用Spearman等级相关. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CCXCKR在直肠癌组织中的表达 CCXCKR蛋白表达阳性着色呈弥漫性或散在分布的棕黄色颗粒, 主要定位于细胞浆内. CCXCKR在11例正常直肠组织中阳性表达的(+-+++)有11例, 阳性表达率为100%. 在50例癌旁组织中阳性表达(+-+++)有40例, 阳性表达率为80%. 在50例直肠癌组织中阳性表达的(+-+++)仅有21例, 阳性表达率为42%. 说明在直肠癌组织中CCXCKR蛋白呈低表达, 阳性率与正常直肠组织和癌旁组织相比差异有显著统计学意义(P<0.01), 而癌旁组与正常直肠组差异无统计学意义(P>0.05)(表1, 图1A, B).

2.2 VEGF-A在直肠癌组织中的表达 VEGF-A蛋白阳性着色为棕黄色或棕褐色, 主要位于细胞浆内. VEGF-A在50例直肠癌组织中阳性表达的(+-+++)有41例, 阳性表达率为82%. 在50例癌旁组织中阳性表达(+-+++)有37例, 阳性

相关报道
Gosling等已经证实CCXCKR基因在人类造血细胞和器官上有表达, 同时一些非造血器官也有表达. 国内有学者在mRNA和蛋白质水平上首次证实多种人乳腺癌细胞系可表达CCXCKR, 但具有高转移特性的乳腺癌细胞系的CCXCKR的表达降低. 同时, 观察到在乳腺癌患者中CCXCKR高表达者腋窝淋巴结转移少, 患者存活期长.

创新盘点

本研究在人正常直肠组织、癌旁组织、癌组织中分别进行CCXCKR、VEGF-A和VEGF-C的检测. 并探讨其表达与淋巴结转移的关系. 明确CCXCKR、VEGF-A和VEGF-C是否参与了大肠癌的淋巴道转移. 进一步揭开其转移机制, 寻找抑制肿瘤转移新的治疗靶点.

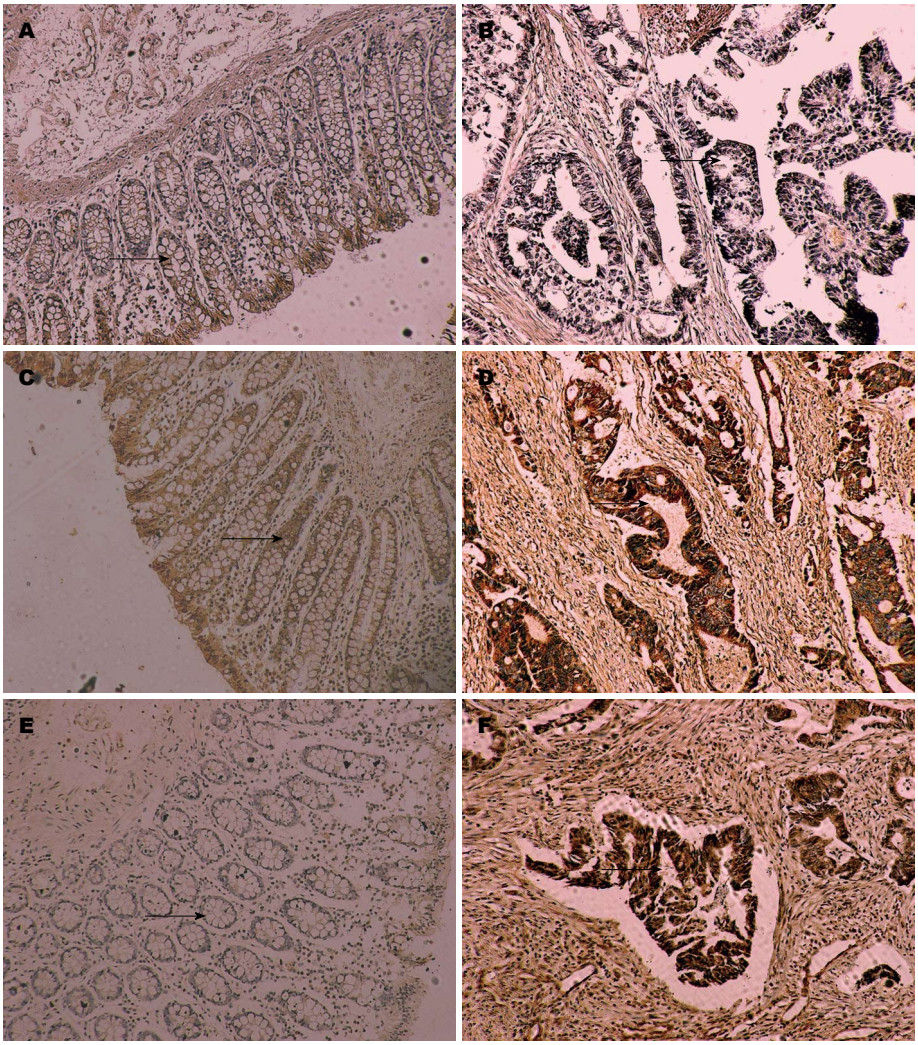


图 1 CCXCKR、VEGF-A与VEGF-C在直肠癌及正常组织中的表达(×400). A: 正常直肠组织中CCXCKR的表达; B: 直肠癌组织中CCXCKR的表达; C: 正常直肠组织中VEGF-A的表达; D: 直肠癌组织中VEGF-A的表达; E: 正常直肠组织中VEGF-C的表达; F: 直肠癌组织中VEGF-C的表达. 箭头示相应蛋白的表达. CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子.

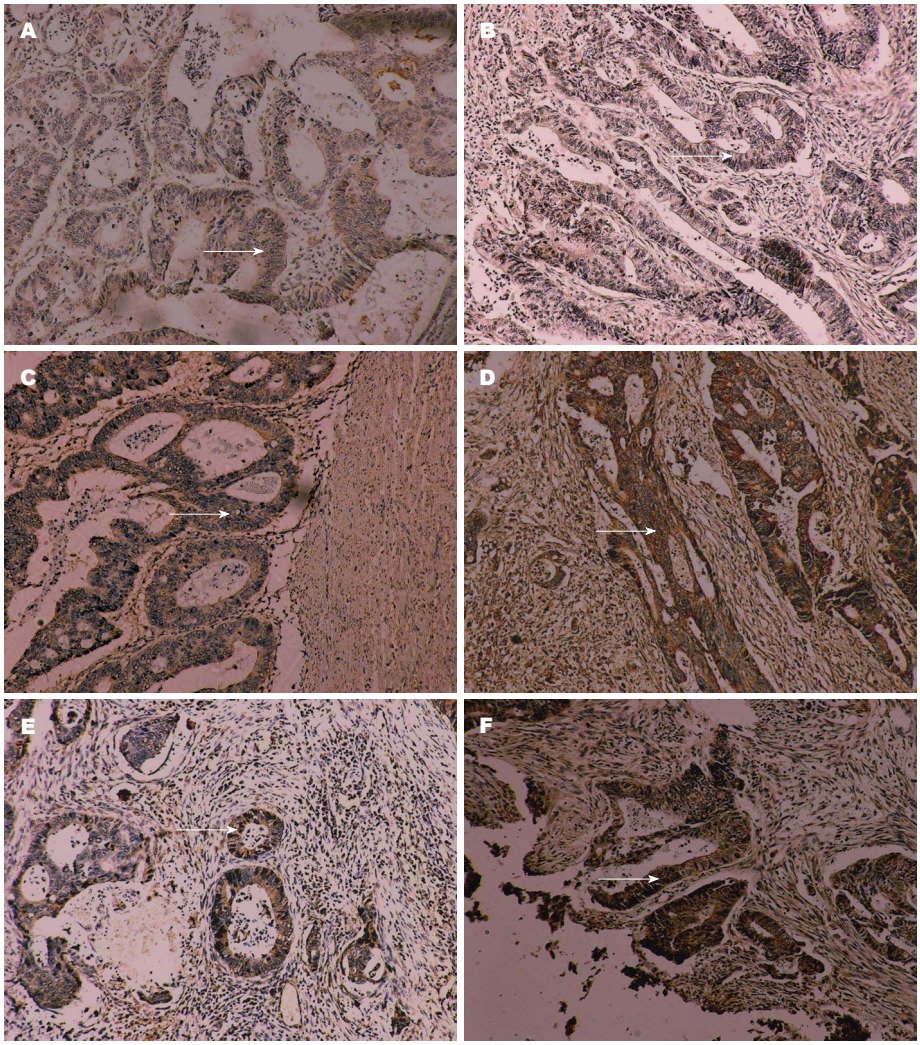
表 1 CCXCKR在癌组织、癌旁组织和正常直肠组织中的表达

分组	*n*	CCXCKR的表达				总阳性率(%)
		–	+	++	+++	
直肠癌组织	50	29	11	6	4	42
癌旁组织	50	10	19	15	6	80
正常直肠组织	11	0	3	5	3	100

CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体.

表达率为74%. 在11例正常直肠组织中仅有1例呈弱阳性表达, 其余均为阴性表达. 说明在直肠癌组织及癌旁组织中VEGF-A蛋白呈高表达, 阳性率与正常直肠组织相比差异有显著统计学意义(P<0.01), 癌旁组与直肠癌组差异无统计学意义(P>0.05)(表2, 图1C, D).

2.3 VEGF-C在直肠癌组织中的表达 VEGF-C蛋白表达阳性着色呈弥漫性或散在分布的棕黄色颗粒, 主要定位于细胞浆内. VEGF-C在50例直肠癌组织中阳性表达的(+-+++)有42例, 阳性表达率为84%. 在50例癌旁组织中阳性表达(+-+++)有39例, 阳性表达率为78%. 在11例正



应用要点
当今治疗直肠癌的最大挑战仍然是如何防治肿瘤的转移扩散, 其中淋巴转移是一个重要途径. 我们探讨CCXCKR、VEGF-A和VEGF-C是否参与及如何影响肿瘤细胞在淋巴道的转移, 为进一步研究抗肿瘤新药提供实验基础及理论依据.

图 2　CCKCKR、VEGF-A及VEGF-C蛋白表达与淋巴结转移的关系(×400). A: 无转移组组织中CCXCKR的表达; B: 转移组组织中CCXCKR的表达; C: 无转移组组织中VEGF-A的表达; D: 转移组组织中VEGF-A的表达; E: 无转移组组织中VEGF-C的表达; F: 转移组组织中VEGF-C的表达. 箭头示相应蛋白的表达. CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子.

表 2　VEGF-A在癌组织、癌旁组织和正常直肠组织中的表达

分组	*n*	VEGF-A的表达				总阳性率(%)
		–	+	++	+++	
直肠癌组织	50	9	5	24	12	82.0
癌旁组织	50	13	6	22	9	74.0
正常直肠组织	11	10	1	0	0	9.1

VEGF: 血管内皮生长因子.

常直肠组织中无阳性表达. 说明在直肠癌组织及癌旁组织中VEGF-C蛋白呈高表达, 阳性率与正常直肠组织相比差异有显著统计学意义(P<0.01), 癌旁组与直肠癌组差异无统计学意义(P>0.05)(表3, 图1E, F).

2.4 CCKCKR蛋白表达与淋巴结转移的关系　19例淋巴结转移标本中CCKCKR表达阳性的有2例(阳性率10.5%), 在无淋巴结转移的31例标本中有19例为阳性表达(阳性率61.3%). 两组比较差异均有统计学意义(P<0.01)(表4, 图2).

2.5 VEGF-A、VEGF-C蛋白表达与淋巴结转

名词解释
趋化因子结合蛋白: 也被称作“非典型”趋化因子受体或者诱饵受体, 是一类趋化因子受体亚家族. 趋化因子诱饵受体虽然也有经典的7次跨膜结构, 但缺乏胞内具有信号转导作用的区段, 故只能结合配基而无信号转导作用. 从而有效地内化同源趋化因子配基并使其降解.

表 3 VEGF-C在癌组织、癌旁组织和正常直肠组织中的表达

分组	n	VEGF-C的表达				总阳性率(%)
		–	+	++	+++	
直肠癌组织	50	8	9	21	12	84
癌旁组织	50	11	9	20	10	78
正常直肠组织	11	11	0	0	0	0

VEGF: 血管内皮生长因子.

表 4 CCKCKR在淋巴结转移组及无转移组的表达情况比较 n(%)

分组	n	CCXCKR表达	
		阴性	阳性
癌组织	50	29(58.0)	21(42.0)
有淋巴结转移	19	17(89.5)	2(10.5)
无淋巴结转移	31	12(38.7)	19(61.3)

CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体.

移的关系 19例淋巴结转移标本中VEGF-A、VEGF-C的表达均为阳性(100%), 而在无淋巴结转移的31例标本中则分别有22例(70.1%)、23例(74.2%)为阳性表达. 淋巴结转移组与无转移组比较, VEGF-A、VEGF-C蛋白表达差异均有统计学意义(P<0.05)(表5, 图2).

2.6 直肠癌中VEGF-A与VEGF-C的关系 50例直肠癌组织中, VEGF-A表达阳性的41例直肠癌组织中有40例VEGF-C表达阳性, 1例表达阴性, 而在42例VEGF-C表达阳性的直肠癌组织中有40例VEGF-A表达阳性, 2例表达阴性. 经Spearman等级相关分析显示直肠癌组织中VEGF-A与VEGF-C的蛋白表达呈明显的正相关(r = 0.703, P<0.01)(表6).

2.7 直肠癌中CCXCKR与VEGF-A的关系 50例直肠癌组织中, CCXCKR表达阳性的21例直肠癌组织中有13例VEGF-A表达阳性, 8例表达阴性, 而在41例VEGF-A表达阳性的直肠癌组织中有13例CCXCKR表达阳性, 28例表达阴性. 经Spearman等级相关分析显示直肠癌组织中CCXCKR与VEGF-A的蛋白表达呈明显的负相关性(r = -0.360, P<0.05)(表7).

2.8 直肠癌中CCXCKR与VEGF-C的关系 50例直肠癌组织中, CCXCKR表达阳性的21例直肠癌组织中有13例VEGF-C表达阳性, 8例表达阴性, 而在42例VEGF-C表达阳性的直肠癌组织中有13例CCXCKR表达阳性, 29例表达阴性. 经Spearman等级相关分析显示直肠癌组织中CCXCKR与VEGF-C的蛋白表达呈明显的负相关性(r = -0.326, P<0.05)(表8).

3 讨论

近年来, 随着生活水平的提高及膳食结构的改变, 大肠癌的发病呈上升趋势, 严重影响患者的生活质量[14], 其致死率之高的最关键因素是其极强的侵袭性和转移力[15], 迄今为止, 其转移的具体机制仍然没有被完全阐明. 特别是有关直肠癌的研究, 更是鲜有专门的报道. 趋化因子受体和相应的趋化因子配基已被证明在恶性肿瘤转移中发挥重要作用[16-18]. 趋化因子是一类单链小分子的蛋白质超家族, 参与免疫、造血、器官发育、炎症、艾滋病、肿瘤等生理病理过程. 趋化因子受体是7次跨膜G蛋白偶联受体家族成员, 可识别和结合特定的趋化因子, 从而促进肿瘤的发生、发展及转移[19-21]. 趋化因子结合蛋白也被称作“非典型”趋化因子受体或者诱饵受体, 是一类趋化因子受体亚家族. 趋化因子诱饵受体虽然也有经典的7次跨膜结构, 但缺乏胞内具有信号转导作用的区段, 故只能结合配基而无信号转导作用. 从而有效地内化同源趋化因子配基并使其降解[22-24].

CCXCKR是继DARC和D6之后被发现的第3个“非典型”趋化因子受体结合蛋白. CCXCKR作为诱饵受体家族的一员, 可结合并清除他所能识别的配基, 因此我们推测CCXCKR通过湮灭有促进肿瘤细胞转移功能的趋化因子, 减少或阻断这些趋化因子与其受体的结合, 进而抑制肿瘤淋巴管的增生及肿瘤细胞经淋巴道转移. Gosling等[25]已经证实*CCXCKR*基因在人类造血细胞和器官上有表达, 同时在一些非造血器官也有表达. 有学

表 5　VEGF-A和VEGF-C在淋巴结转移组与无转移组的表达情况比较

分组	*n*	VEGF-A表达		VEGF-C表达	
		阴性	阳性	阴性	阳性
癌组织*n*(%)	50	9(18)	41(82)	8(16)	42(84)
有淋巴结转移	19	0	19	0	19
无淋巴结转移	31	9	22	8	23

VEGF: 血管内皮生长因子.

表 6　VEGF-A和VEGF-C的相关性 (*n*)

VEGF-A	VEGF-C				合计
	–	+	++	+++	
-	7	1	1	0	9
+	1	4	0	0	5
++	0	2	17	5	24
+++	0	2	3	7	12
合计	8	9	21	12	50

VEGF: 血管内皮生长因子.

表 7　CCXCKR和VEGF-A的相关性 (*n*)

CCXCKR	VEGF-A				合计
	–	+	++	+++	
-	1	3	19	6	29
+	2	0	3	6	11
++	2	2	2	0	6
+++	4	0	0	0	4
合计	9	5	24	12	50

CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子.

表 8　CCXCKR和VEGF-C的相关性 (*n*)

CCXCKR	VEGF-C				合计
	–	+	++	+++	
-	0	7	16	6	29
+	2	0	3	6	11
++	3	2	1	0	6
+++	3	0	1	0	4
合计	8	9	21	12	50

CCXCKR: ChemoCentryx趋化因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子.

者在人肺结节病[26]中发现, 患病组和对照组的所有支气管肺泡细胞样本都检测到CCXCKR mRNA的表达, 并且患病组的CCXCKR的转录显著上调. 我们的研究发现在正常直肠组织、癌旁组织及直肠癌组织中均有CCXCKR表达, 但与正常组织及癌旁组织相比, 其在直肠癌组

同行评价

本文主要研究了CCXCKR、VEGF-A和C在直肠癌组织、癌旁组织、正常直肠组织中的表达, 并探讨其与淋巴结转移的关系, 得出一些好的结论, 为直肠癌的治疗及预后的估计打下一定的基础. 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的科学价值.

织阳性率明显降低. 同时, 我们还发现伴有淋巴结转移的直肠癌组织CCXCKR表达明显低于没有淋巴结转移的直肠癌组织, 两组相比差异有统计学意义(P<0.01). 提示CCXCKR的表达在直肠癌的发生、发展中具有重要的作用. 其与相应趋化因子结合后可减弱这些趋化因子与功能性受体结合的比例, 从而不同程度的阻断了肿瘤的生长和转移.

肿瘤的生长需要血管提供氧和营养物质. 如果没有新生血管生成, 肿瘤组织最终的结果不是坏死就是维持在体积很小的静息状态[27]. VEFG被公认为是众多促血管内皮增生细胞因子中作用最强, 同时也是最重要、最为关键的始动因子[28]. VEGF家族目前发现的有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E, 胎盘生长因子及其受体VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3等. 其中VEGF-A主要作用是刺激血管内皮生长; 而VEGF-C则主要介导淋巴管生成, 与淋巴结转移关系密切. VEGF-A引起内皮细胞的增殖、迁移、诱导血管生成从而促进肿瘤的生长和转移[29,30]. VEGF-C作为最早被发现的淋巴管生长因子, 因其能结合VEGFR-2和VEGFR-3, 故VEGF-C同时具有促血管生成和淋巴管生成的作用[31,32]. VEGFR-2主要表达在血管内皮细胞, 当VEGF-C与之结合后能诱导血管生成, 而VEGFR-3则主要分布在血管以及淋巴管系统的内皮细胞内, 在成人的组织中, VEGFR-3主要分布于血管淋巴系统. 故VEGF-C较之于VEGF家族的其他成员, 其功能主要为促进淋巴管生成, 并和肿瘤细胞通过淋巴道转移密切相关. 本实验证实, VEGF-A和VEGF-C在直肠癌癌组织中及瘤旁组织中均有明显表达, 与正常直肠组织相比差异有统计学意义. 表明VEGF-A和VEGF-C在正常直肠组织中基本处于失活状态, 但在癌变的情况下, 肿瘤细胞通过自分泌环或旁分泌而发挥血管及淋巴管生成的作用. VEGF-A的增高与VEGF-C显著相关. 两者有可能共同促进直肠癌的侵袭和转移. 同时, 与没有淋巴结转移的直肠癌组织相比, VEGF-A和VEGF-C在淋巴结转移组均有较高的表达, 其差异具有统计学意义(P<0.01). 这也与上述结论相吻合. 同时, 我们还注意到CCXCKR的表达与VEGF-A与VEGF-C均呈明显的负相关, 因此, 我们猜测上述因子可能共同参与了直肠癌的转移.

总之, CCXCKR对于肿瘤的发生和转移起到抑制作用, 而VEGF-A、C两者的协同作用有强烈的诱导淋巴管新生的能力, 增加了淋巴转移的风险. 因此, VEGF-A、C, CCXCKR可作为预测直肠癌淋巴转移的重要指标, 并有望成为直肠癌转移分子治疗的新靶点. 联合检测上述指标, 对直肠癌预后的判断更具有实际意义.

4 参考文献

1 Papageorgis P, Cheng K, Ozturk S, Gong Y, Lambert AW, Abdolmaleky HM, Zhou JR, Thiagalingam S. Smad4 inactivation promotes malignancy and drug resistance of colon cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 998-1008 [PMID: 21245094 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3269]

2 Jin K, Lan H, Xie B, He K, Xu Z, Li G, Han N, Teng L, Cao F. Antitumor effects of FP3 in combination with capecitabine on PDTT xenograft models of primary colon carcinoma and related lymphatic and hepatic metastases. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 737-744 [PMID: 22617773 DOI: 10.4161/cbt.20556]

3 Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity* 2012; 36: 705-716 [PMID: 22633458 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.05.008]

4 Hinton CV, Avraham S, Avraham HK. Role of the CXCR4/CXCL12 signaling axis in breast cancer metastasis to the brain. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 97-105 [PMID: 18814042 DOI: 10.1007/s10585-008-9210-2]

5 Mo W, Chen J, Patel A, Zhang L, Chau V, Li Y, Cho W, Lim K, Xu J, Lazar AJ, Creighton CJ, Bolshakov S, McKay RM, Lev D, Le LQ, Parada LF. CXCR4/CXCL12 mediate autocrine cell-cycle progression in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cell* 2013; 152: 1077-1090 [PMID: 23434321 DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.053]

6 Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 2013; 339: 286-291 [PMID: 23329041 DOI: 10.1126/science.1232227]

7 Graham GJ, Locati M, Mantovani A, Rot A, Thelen M. The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors. *Immunol Lett* 2012; 145: 30-38 [PMID: 22698181 DOI: 10.1016/j.imlet.2012.04.004]

8 Cancellieri C, Vacchini A, Locati M, Bonecchi R, Borroni EM. Atypical chemokine receptors: from silence to sound. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 231-236 [PMID: 23356288 DOI: 10.1042/BST20120246]

9 Feng LY, Ou ZL, Wu FY, Shen ZZ, Shao ZM. Involvement of a novel chemokine decoy receptor CCX-CKR in breast cancer growth, metastasis and patient survival. *Clin Cancer*

Res 2009; 15: 2962-2970 [PMID: 19383822 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2495]
10 Jin K, Lan H, Cao F, Han N, Xu Z, Li G, He K, Teng L. Differential response to EGFR- and VEGF-targeted therapies in patient-derived tumor tissue xenograft models of colon carcinoma and related metastases. *Int J Oncol* 2012; 41: 583-588 [PMID: 22581265 DOI: 10.3892/ijo.2012.1469]
11 孔令建, 赵晶, 曲波, 樊微微, 高善玲. Survivin、COX-2及VEGF在大肠癌中的表达及与肿瘤微血管密度的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2048-2053
12 Yeh CY, Chiang JM, Hsieh PS, Tsai WS, Tang R, Changchien CR, Chen JS, Wang JY, Wu RC, Hung HY. Immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrilysin (MMP-7) in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum to predict lymph node metastases or distant metastases. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1943-1946 [PMID: 22024063 DOI: 10.5754/hge11203]
13 Li Q, Wang D, Li J, Chen P. Clinicopathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. *BMC Cancer* 2011; 11: 277 [PMID: 21708009 DOI: 10.1186/1471-2407-11-277]
14 Osti MF, Agolli L, Bracci S, Masoni L, Valeriani M, Falco T, De Sanctis V, Maurizi Enrici R. Neoadjuvant chemoradiation with concomitant boost radiotherapy associated to capecitabine in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 835-842 [PMID: 24825722 DOI: 10.1007/s00384-014-1879-x]
15 周燕红, 何小飞, 高卉, 王瑶芬. JNK信号通路在大肠癌侵袭和转移中的作用及机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2142-2146
16 Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, Abrams SI, Kozbor D. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E1291-E1300 [PMID: 23509246 DOI: 10.1073/pnas.1220580110]
17 Chen HW, Du CW, Wei XL, Khoo US, Zhang GJ. Cytoplasmic CXCR4 high-expression exhibits distinct poor clinicopathological characteristics and predicts poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Curr Mol Med* 2013; 13: 410-416 [PMID: 23331013 DOI: 10.2174/1566524011313030010]
18 Chen J, Yao Y, Gong C, Yu F, Su S, Chen J, Liu B, Deng H, Wang F, Lin L, Yao H, Su F, Anderson KS, Liu Q, Ewen ME, Yao X, Song E. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell* 2011; 19: 541-555 [PMID: 21481794 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.02.006]
19 Steiner JL, Murphy EA. Importance of chemokine (CC-motif) ligand 2 in breast cancer. *Int J Biol Markers* 2012; 27: e179-e185 [PMID: 22865298 DOI: 10.5301/JBM.2012.9345]
20 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]
21 Gu XL, Ou ZL, Lin FJ, Yang XL, Luo JM, Shen ZZ, Shao ZM. Expression of CXCL14 and its anticancer role in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 725-735 [PMID: 22910931 DOI: 10.1007/s10549-012-2206-2]
22 Hou T, Liang D, Xu L, Huang X, Huang Y, Zhang Y. Atypical chemokine receptors predict lymph node metastasis and prognosis in patients with cervical squamous cell cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 181-187 [PMID: 23603371 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.015]
23 Zhu Z, Sun Z, Wang Z, Guo P, Zheng X, Xu H. Prognostic impact of atypical chemokine receptor expression in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2013; 183: 177-183 [PMID: 23462454 DOI: 10.1016/j.jss.2013.01.023]
24 Zeng XH, Ou ZL, Yu KD, Feng LY, Yin WJ, Li J, Shen ZZ, Shao ZM. Coexpression of atypical chemokine binders (ACBs) in breast cancer predicts better outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 715-727 [PMID: 20369284 DOI: 10.1007/s10549-010-0875-2]
25 Gosling J, Dairaghi DJ, Wang Y, Hanley M, Talbot D, Miao Z, Schall TJ. Cutting edge: identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK. *J Immunol* 2000; 164: 2851-2856 [PMID: 10706668 DOI: 10.4049/jimmunol.164.6.2851]
26 Kriegova E, Tsyrulnyk A, Arakelyan A, Mrazek F, Ordeltova M, Petzmann S, Zatloukal J, Kolek V, du Bois RM, Popper H, Petrek M. Expression of CCX CKR in pulmonary sarcoidosis. *Inflamm Res* 2006; 55: 441-445 [PMID: 17109071 DOI: 10.1007/s00011-006-6019-9]
27 Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med* 2011; 32: 88-111 [PMID: 21565214 DOI: 10.1016/j.mam.2011.04.004]
28 Wang R, Zhao N, Li S, Fang JH, Chen MX, Yang J, Jia WH, Yuan Y, Zhuang SM. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42. *Hepatology* 2013; 58: 642-653 [PMID: 23468064 DOI: 10.1002/hep.26373]
29 Mao D, Zhang Y, Lu H, Zhang H. Molecular basis underlying inhibition of metastasis of gastric cancer by anti-VEGFa treatment. *Tumour Biol* 2014; 35: 8217-8223 [PMID: 24850176 DOI: 10.1007/s13277-014-2095-6]
30 Geng L, Chaudhuri A, Talmon G, Wisecarver JL, Wang J. TGF-Beta suppresses VEGFA-mediated angiogenesis in colon cancer metastasis. *PLoS One* 2013; 8: e59918 [PMID: 23536895 DOI: 10.1371/journal.pone.0059918]
31 Issa A, Le TX, Shoushtari AN, Shields JD, Swartz MA. Vascular endothelial growth factor-C and C-C chemokine receptor 7 in tumor cell-lymphatic cross-talk promote invasive phenotype. *Cancer*

Res 2009; 69: 349-357 [PMID: 19118020 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1875]
32 Khromova N, Kopnin P, Rybko V, Kopnin BP. Downregulation of VEGF-C expression in lung and colon cancer cells decelerates tumor growth and inhibits metastasis via multiple mechanisms. *Oncogene* 2012; 31: 1389-1397 [PMID: 21804602 DOI: 10.1038/onc.2011.330]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”. 本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1755

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1755-1762
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝性脑病的治疗进展

徐 瑞, 常 江

徐瑞, 常江, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650101
徐瑞, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 常江进行课题设计并负责审校; 徐瑞负责查找文献并写文章.
通讯作者: 常江, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科.
cjcjchangjiang@sina.com
电话: 0871-63402360
收稿日期: 2014-12-03 修回日期: 2014-12-30
接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-04-18

Progress in treatment of hepatic encephalopathy

Rui Xu, Jiang Chang

Rui Xu, Jiang Chang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Correspondence to: Jiang Chang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. cjcjchangjiang@sina.com
Received: 2014-12-03 Revised: 2014-12-30
Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-04-18

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a common complication of severe liver disease and a common cause of mortality. Clinical features range from clinically imperceptible symptoms in minimal HE which require neuropsychological testing to identify, to abnormal behavior, mental deterioration, and even coma or death. It is a reversible progressive neuropsychiatric disorder that is associated with a decrease in quality of life and an increase in rate of hospitalization and consequent costs because patients are at risk for recurrence. Unfortunately, the prevalence of HE continues to rise for several reasons. For one, patients with viral hepatitis are now developing cirrhosis. Additionally, we are currently in the midst of a global obesity epidemic, which fuels the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease, and these patients are now presenting in larger numbers with complications of chronic liver disease such as HE. The high morbidity and mortality combined with the costs underline the importance to search the effective treatment for HE. This article reviews the progress in the treatment of HE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Treatment; Liver cirrhosis

Xu R, Chang J. Progress in treatment of hepatic encephalopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1755-1762 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1755.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1755

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是严重肝病常见的并发症及死亡原因. 临床上可表现为从不易察觉的, 只有通过神经心理测试才能检测出的轻微性HE, 到行为异常, 智力减退, 甚至昏迷, 死亡. 是一种可逆的神经精神障碍, 不仅降低患者的生活质量, 且因其具有复发的危险, 导致患者频繁住院, 由此产生的医疗费用也增加. 不幸的是, HE的发病率持续升高, 原因之一是部分病毒性肝炎

背景资料
肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)和各种急慢性肝病, 门体分流有关, 具有较高的死亡率及复发率, 发病率也在逐年上升. 是一种可逆的神经精神障碍综合征, 本文在努力搜集国内外最新资料的基础上, 对HE的治疗进展作一概述, 以期给此病的治疗提供一些借鉴.

同行评议者
金山, 主任医师, 内蒙古医学院附属医院普通外科

■研发前沿
本文通过综合对比各家之言, 努力从众多的治疗措施中提炼出比较安全有效的措施, 也对该病一些新的认识作了综述, 及有针对性的措施. 如文中提到的营养支持, 肠道菌群, 幽门螺杆菌对此疾病发生发展的影响以及针对这些因素所做的措施. 本文还提及一些新药, 如: 聚乙二醇3350-电解质溶液、苯丁酸甘油、磷酸铁柠檬酸钾.

患者如今已发展为肝硬化; 原因之二是我们正处于全球肥胖的潮流中, 代谢综合征与非酒精性脂肪肝的发病率增加, 大多数患者出现慢性肝病相关的并发症, 如HE. 基于HE较高的发病率和死亡率及与之相关的医疗费用, 寻求有效的治疗方法十分重要. 本文将对HE治疗的进展作一概述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝性脑病; 治疗; 肝硬化

核心提示: 肝性脑病(hepatic encephalopathy)是一种神经精神异常综合征, 与各种急慢性肝病, 门体分流有关, 氨中毒学说是其主要发病机制, 治疗上以药物治疗为主, 非药物治疗为辅, 并且不可忽视营养支持的作用及患者出院后的长期维持治疗.

徐瑞, 常江. 肝性脑病的治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1755-1762 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1755.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1755

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种由于急慢性肝功能严重障碍或各种门体分流异常所致, 以代谢紊乱为基础的, 并排除了其他已知脑病的神经精神异常综合征. 分为隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)和显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE), 前者包括轻微性肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)和HE Ⅰ期, 后者包括HE Ⅱ-Ⅳ期, 可分为反复发作性和持续性HE[1]. 其发病机制较复杂, 至今未完全阐明. 包括: 氨中毒学说、γ-氨基丁酸神经递质与假性神经递质学说、细菌感染与炎症反应等, 但氨中毒学说仍是其主要发病机制. 文献[2]报道, 肝硬化合并腹水的患者, 1年内发生HE的风险为15%, 一旦患者发生HE, 1年内的死亡率可达60%. 目前的治疗主要是降低血氨浓度, 治疗包括两部分: 住院期间的治疗及出院后的维持治疗. 本文就近几年来对其治疗措施作一概述.

1 营养支持

约75%的HE患者存在中至重度蛋白质-能量营养不良, 营养不良是HE及其他肝硬化并发症的危险因素, 患者对蛋白质的需求量比正常人高, 且有发生禁食反应的危险, 因此, 对HE患者进行营养支持十分重要[3]. 研究[4]显示, 对MHE患者进行营养支持有助于提高患者的生活质量, 改善MHE. 进食早餐, 可提高MHE患者的注意力与操作能力[5]. 当然, 患者的依从性是一个问题, 且营养方案的制定应遵循个体化原则.

1.1 能量摄入 肝硬化患者, 肝糖原储备能力下降, 机体通过糖异生, 把氨基酸转化成葡萄糖. 糖异生是一个非常耗能的过程, 与静息能量消耗增加有关. 这种能量消耗的增加需要相应增加能量摄入来抵消. 国际肝性脑病和氮质代谢学会(International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN)推荐, 按理想体质量计算, 每日的能量摄入为35-40 kcal/kg体质量, 对于肥胖的患者, 可适当减少到20-25 kcal/kg体质量[6], 能量的减少应考虑减少碳水化合物与脂肪供能, 而蛋白质的提供的能量应保持不变[7].

1.2 蛋白质摄入 肝硬化患者由于糖异生, 可导致骨骼肌肌肉蛋白的损耗, 骨骼肌的损耗是HE的危险因素[8], 且患者更容易产生类似正常人饥饿状态下的禁食反应, 因此, HE患者应避免长期限制蛋白质摄入. ISHEN推荐, 按理想体质量计算, 蛋白质每天的摄入量为: 1.2-1.5 g/kg体质量[6]. 但是, 蛋白质的来源十分重要. 植物蛋白含有的膳食纤维多, 膳食纤维可促进排便, 降低肠道pH, 增加粪便中氨的排泄, 调节肠道微生物[9], 并且植物蛋白含鸟氨酸与精氨酸, 可提高尿素循环效率, 促进氨的排泄[10]. Amodio等[6]认为每天应摄入30-40 g植物蛋白. 研究[11]表明, 长期口服支链氨基酸, 亦有利于HE患者的营养支持. 与肉类蛋白相比, 牛奶中的蛋白质容易被吸收, 可降低HE发生的危险性[7].

1.3 碳水化合物与脂肪的摄入 对于HE患者, 关于碳水化合物与脂肪的摄入量及配方目前尚无定论[7]. 研究[12]认为, 复合性碳水化合物可延缓机体进入禁食反应的时间, 减少氨的产生. 坚果, 包括杏仁、榛子、花生, 是富含脂肪的食物, 对于恶病质食欲减低的患者, 可作为其能量来源[7].

1.4 维生素 水溶性维生素的缺乏, 特别是硫胺素, 与一系列精神症状有关. 研究表明, 酒精

性肝硬化与非酒精性肝硬化都存在维生素缺乏. 多种维生素的补充, 经济实惠且不良反应少. 需要注意的是韦尼克氏脑病, 共济失调、混淆和记忆丧失是HE与韦尼克氏脑病的共有临床表现, 但后者可通过眼球震颤、上睑下垂、和瘫痪侧共轭凝视等症状而与HE区别出来, 当怀疑有韦尼克氏脑病时, 应立即补充维生素B1[6].

1.5 微量元素

1.5.1 锌: 锌缺乏在肝硬化者中很常见, 终末期肝病模型评分(model for end-stage liver disease, MELD)为12的患者, 锌缺乏的发生率为96%[13]. 补锌能增加鸟氨酸氨基甲酰转移酶与谷氨酰胺合成酶的活性, 从而提高机体对氨的代谢. 但是, 近期的一项临床试验显示, HE患者并没有从补锌的治疗中获益, 即使获益, 也是很微小的[14]. 补锌对HE认知功能的改善作用目前仍存在争议[13].

1.5.2 钠: 低钠血症可直接或通过相互作用的方式影响大脑功能, 从而导致HE, 是被认可的HE的危险因素[15,16]. 且随着血清钠的降低, 对乳果糖治疗的疗效下降[17]. 因此, HE患者, 及时纠正低钠血症, 不仅可改善患者的认知功能, 且能提高乳果糖的治疗效果. 但低钠血症应该逐步纠正, 因为患者发生脑桥中央髓鞘溶解症的风险增加[18]. 当钠摄入少, 水摄入多时, 低钠血症更易发生[19], 所以HE患者应注意水盐平衡[7].

1.5.3 其他微量元素: 钙, 镁, 铁, 虽然与HE的病理生理没有直接关联, 但是能引起认知功能的变化, 意识混乱, 昏迷, 继发性痴呆[20]. 高钙血症与低镁, 铁缺乏应予纠正[6,21]. 有报道[22], 肝硬化患者硒是缺乏的, 但是硒缺乏与肝硬化的关系及抗氧化硒蛋白与HE的关系尚有待研究.

1.6 膳食纤维与益生菌 Amodio等[7]认为应鼓励HE患者食用膳食纤维丰富的食物及益生菌丰富的食物, 如: 酸奶或其他发酵食品[23]. 对于有HE病史的患者, 推荐每天25-45 g膳食纤维[7]. 高纤维饮食, 可减低食欲, 避免摄入过多能量, 对肥胖患者有益[24]. 目前尚未发现, 益生菌或益生元对HE患者有营养支持作用[6].

1.7 膳食模式 能量摄入的时机很重要, 白天均匀小餐, 禁食时间不宜超过3-6 h, 且小餐应平均分布于一天中. 鼓励患者夜间加餐, 因夜间加餐可纠正异常底物利用, 更有效的影响底物利用率与氮潴留. 并能改善患者健康相关的生活质量, 减少HE发生的频率及重症HE的发生, 提高生存率[6]. 夜间小餐至少应包含50 g碳水化合物[25], 且富含支链氨基酸有助于维持蛋白质合成, 减少HE的发生, 降低死亡率[26].

2 药物治疗

2.1 不吸收的双糖 包括乳果糖和乳梨醇, 其作用机制是: 在肠道双歧乳酸杆菌的作用下分解成低分子量有机酸, 酸化肠道, 减少氨的吸收. 乳果糖还可作为营养物质促进肠道双歧杆菌的生长, 其分解产物可以刺激肠道蠕动, 缓解便秘, 加速肠道细菌与毒素的排除, 糖尿病患者亦可使用[27]. 是目前治疗HE的一线药物. 可改善MHE患者的认知功能, 提高健康相关的生活质量以及对机动车的驾驶能力[28], 减缓向OHE的进展[29], 且可预防HE的再次发生[30]. 需要注意的是, 过量使用乳果糖可引起误吸, 脱水, 高钠血症等不良反应, 使患者依从性下降, 严重时可诱发HE, 且对乳果糖依从性降低是HE再次发生的常见原因[31].

2.2 肠道不吸收的抗生素 新霉素是肠道吸收甚少的氨基糖苷类抗生素, 是美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗HE的药物, 但其疗效有限, 且具有神经毒性、耳毒性等不良反应, 因而限制了他的临床应用[32]. 非氨基糖苷类抗生素利福昔明, 具有广谱的抗肠道细菌作用[33], 但对肠道正常菌群不产生影响[34]. Bajaj等[28]发现, 利福昔明治疗的HE患者中, 抗炎因子白介素-10 (interleukin-10, IL-10)增加, 故利福昔明可能具有调节肠道局部免疫反应与炎症的作用. 2010年, 美国FDA批准利福昔明用于维持OHE的长期缓解, 预防复发. 近年来, 随着对利福昔明的研究, 对其在治疗HE方面, 有了新的认识. 利福昔明治疗MHE 2 mo, 可改善临界视觉闪烁频率测试, 神经测试, 疗效与益生菌, 门冬氨酸-鸟氨酸相当[35], 甚至可逆转MHE[36]. 利福昔明与乳果糖连用, 与单用乳果糖相比, 更能有效的治疗OHE[37]. Mullen等[38]对出院后使用利福昔明的OHE患者进行2年的随访发现, 利福昔明并没有增加患者感染的风险, 且耐药率低, 是对OHE患者出院后进

相关报道
丁惠国等在2014年发表在《中国医学前沿杂志》中关于中国HE诊治共识意见, 对HE的发病机制, 诊断及治疗进行了深刻剖析, 具有一定实用价值.

创新盘点
此文章与其他相关的或类似文章的不同点在于注重引用国内外新近的研究结果,重视对系统评价及Meta分析结果的总结分析. 从营养支持, 药物及非药物治疗方面对HE的治疗作了全面总结.

行长期维持治疗的安全, 有效的药物. 虽然已有不少回顾性研究表明利福昔明用于HE的长期治疗是安全, 有效的, 但尚需高质量的研究进一步明确其用于长期治疗的安全性与有效性, 以及其与乳果糖, 支链氨基酸连用的效果. 关于利福昔明, 目前最大的争议是其价格贵, 从经济学方面分析, 不是治疗HE的首选, 且因价格贵, 多数患者不能坚持用药, 依从性下降[39].

2.3 门冬氨酸-鸟氨酸 LOLA(*L*-ornithine-*L*-aspartate)是*L*-鸟氨酸, *L*-天冬氨酸的复合物. 研究[40]表明, LOLA可降低血氨, 对OHE、MHE均有改善作用. 但不是所有研究均认为, LOLA对HE有改善作用[41]. 由于缺乏高质量的研究, 故任何关于LOLA治疗HE的研究结论, 读者应三思[42]. 目前, 多数国家把他作为辅助药物, 一项来自巴基斯坦的研究表明, LOLA作为辅剂, 与乳果糖合用, 与单用乳果糖相比, 能更有效的改善HE[43].

2.4 支链氨基酸 支链氨基酸是谷氨酸的原料, 有助于骨骼肌中氨的代谢. 支链氨基酸的补充可增加胰岛素分泌, 从而增加葡萄糖的利用率和减少肌肉蛋白的代谢[44], 提高免疫功能, 降低肝细胞癌的发生[45], 降低大脑中芳香族氨基酸的含量, 减少假性神经递质的形成[46]. 研究[47]表明, 长期口服支链氨基酸(大约0.25 g/kg体质量), 不仅可改善HE患者的营养状态, 且可减少HE的再次发生率.

2.5 益生菌 肝硬化时, 肠道屏障受损, 肠蠕动减慢, 双歧杆菌等益生菌数量减少, 大肠杆菌、梭菌大量繁殖并产生大量内毒素和氨, 这些肠道屏障受损引起的改变, 特别是细菌移位和细菌毒素的产生、摄取增加, 与HE、自发性细菌性腹膜炎等肝硬化并发症密切相关[48]. 益生菌是活性的非病原微生物, 作用机制是: 酸化肠道, 竞争营养物质, 产生抗菌物质, 抑制肠道病原菌, 减少细菌移位, 调节肠道通透性及炎症反应[23]. 益生菌可改善MHE患者的神经心理测试, 认知功能[49], 延缓向OHE的发展[50]. Saji等[51]给予MHE患者4 wk的益生菌治疗, 结果发现, 与安慰剂相比, 多项指标, 如血氨, 数字连接实验并未得到明显改善, 短期的益生菌治疗并不能改善MHE.

2.6 二甲胺四环素与地塞米松 二甲胺四环素与地塞米松均具有调节炎症反应与氧化应激的作用, 且二甲胺四环素可有效减轻细胞毒性水肿, 降低颅内压, 对急性肝损伤所致的HE有治疗作用, 但尚有待研究[52].

2.7 幽门螺杆菌与HE 血氨升高是HE的主要发病机制. 氨主要来源于消化系, 除了肠道产尿素酶细菌可产氨外, 幽门螺杆菌亦可产氨, HE患者可能从根除幽门螺杆菌的治疗中获益[53].

2.8 其他药物 其他药物, 如聚乙二醇3350-电解质溶液[54]、苯丁酸甘油[55]、磷酸铁柠檬酸钾[56]对HE均有改善作用, 但尚有待研究.

3 非药物治疗

3.1 关于门体分流的经皮栓塞术 对于有大量分流者, 可行经皮栓塞术, 已有两项回顾性研究证明, 对存在大量分流的顽固性HE患者进行栓塞术是有效与安全的, 长期随访发现, 患者静脉曲张出血的风险并没有增加[57,58]. 而栓塞后再次发生HE, Laleman等[57]认为与肝功能有关, MELD>11分的患者, 栓塞后易再次复发.

3.2 分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS) 该系统于1999年被引进, 基于白蛋白透析的原理, 该系统可清除胆红素、胆酸、一氧化二氮, 内源性苯二氮卓类和氨等毒素. 有研究[59]表明, MARS通过降低循环血液中的芳香族氨基酸, 内毒素而改善HE. FAD批准MARS可用于因慢性肝功能失代偿引起的HE. 其他非生物型人工肝方法, 如: 血浆置换, 血液滤过, 血液滤过透析也可在一定程度上清楚内毒素、胆红素、血氨等, 改善肝功能衰竭者HE症状[60,61].

3.3 冰帽 冰帽是最简单的一种选择性低温方法, 可减缓脑代谢, 减轻脑水肿, 降低颅内压. 张玉波等[62]研究发现, 在原有治疗的基础上加用冰帽, 有助于改善OHE患者意识恢复后认知功能的缺损.

3.4 肝移植(liver transplantation, LT) 对上述治疗无效的患者, 可考虑LT. HE并不是LT的适应征, 除非患者的肝功能很差. 但是, 临床上当HE严重影响患者的生活质量, 药物使用到最大剂量也无效时, 即使肝功良好, 也进行LT[3]. 由于门体分流的存在, LT后, 患者仍有可能发生HE, 因此, 移植前或移植过程中需明确分流的诊断, 并行栓塞[63]. LT后HE可得到改善, 但会加重神经退行性疾病, 如: 阿尔茨

海默氏症, 且移植后免疫抑制剂的使用会增加肿瘤的发生[3]. 因此需充分认识到, 并不是所有HE患者通过LT, 均可逆转[64], HE患者进行LT时, 应慎重.

4 出院后的后续治疗

HE患者, 尤其是反复发作性OHE患者出院后, 仍需长期维持治疗. 乳果糖, 益生菌, 利福昔明均可减少HE的复发率[30,38]. 此外, 对患者进行教育及正确使用药物, 尤其是乳果糖, 可减少HE的复发率[65].

5 结论

当前的治疗综合了营养支持, 有潜在疗效的药物, 关于门体分流的栓塞术及非生物型人工肝方法. 但仍需要对HE的治疗作进一步研究, 探讨最佳治疗方案, 尤其是从经济学方面考虑, 对患者经济且有效的药物.

6 参考文献

1 Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-747 [PMID: 21306407 DOI: 10.1111/j.1365-2036 .2011.04590.x]

2 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682 [PMID: 20186844 DOI: 10.1002/hep.23500]

3 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735 [PMID: 25042402 DOI: 10.1002/hep.27210]

4 Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, Kanazawa H, Iwasa M, Sakaida I, Moriwaki H, Murawaki Y, Suzuki K, Okita K. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepatol Res* 2013; 43: 452-458 [PMID: 22994429 DOI: 10.1111/j.1872-034x.2012.01092.x]

5 Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, Lusthaus M, Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 137-140 [PMID: 20444959 DOI: 10.3945/ajcn.2010.29211]

6 Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 58: 325-336 [PMID: 23471642 DOI: 10.1002/hep.26370]

7 Amodio P, Canesso F, Montagnese S. Dietary management of hepatic encephalopathy revisited. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 448-452 [PMID: 25025262 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000084]

8 Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, Lattanzi B, Riggio O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 281-284 [PMID: 23224378 DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z]

9 Boler BM, Serao MC, Bauer LL, Staeger MA, Boileau TW, Swanson KS, Fahey GC. Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fibre consumption by healthy adult men. *Br J Nutr* 2011; 106: 1864-1871 [PMID: 21736814 DOI: 10.1017/S0007114511002388]

10 Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S120-S127 [PMID: 21992950 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31822fecfe]

11 Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011; 43: 18-22 [PMID: 21339541]

12 Mpabanzi L, Deutz N, Hayes PC, Dejong CH, Olde Damink SW, Jalan R. Overnight glucose infusion suppresses renal ammoniagenesis and reduces hyperammonaemia induced by a simulated bleed in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 921-928 [PMID: 22360430 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05044.x]

13 Takuma Y, Nouso K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1080-1090 [PMID: 20822500 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04448.x]

14 Somi MH, Rezaeifar P, Ostad Rahimi A, Moshrefi B. Effects of low dose zinc supplementation on biochemical markers in non-alcoholic cirrhosis: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2012; 15: 472-476 [PMID: 22827782 DOI: 012158/AIM.006]

15 Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, Rami L, Monté-Rubio GC, Martín-Llahí M, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1382-1389 [PMID: 19455124 DOI: 10.1038/ajg.2009.293]

16 Córdoba J, García-Martinez R, Simón-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 73-80 [PMID: 20217202 DOI: 10.1007/s11011-010-9172-3]

应用要点

此文章不仅重视所引用文章的新颖性, 而且注重所引用文章的权威性, 精心对比, 分析不同文章的治疗措施. 选择可信度高的治疗, 具有一定的临床应用价值, 同时, 也综述了一些前沿的东西, 对未来的指导研究也有参考价值.

同行评价
此文章语言流畅, 引用较新文献, 对HE的治疗的研究作了较好总结, 内容具有重要临床价值.

17 Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29: 1365-1371 [PMID: 19555401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02067.x]
18 Lee EM, Kang JK, Yun SC, Kim KH, Kim SJ, Hwang KS, Lee SG. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis following orthotopic liver transplantation. *Eur Neurol* 2009; 62: 362-368 [PMID: 19797900 DOI: 10.1159/000242426]
19 Rogers IR, Hew-Butler T. Exercise-associated hyponatremia: overzealous fluid consumption. *Wilderness Environ Med* 2009; 20: 139-143 [PMID: 19594207 DOI: 10.1580/08-WEME-CON-231R2.1]
20 Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. *J Int Med Res* 2007; 35: 1-19 [PMID: 17408051]
21 Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, Ariogul S. Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 220-224 [PMID: 22456776]
22 Steinbrenner H, Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 152-157 [PMID: 23500141 DOI: 10.1016/j.abb.2013.02.021]
23 Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, Pleuss JA, Krakower G, Hoffmann RG, Binion DG. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1707-1715 [PMID: 18691193 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x]
24 Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, Anastasovska J, Ghourab S, Hankir M, Zhang S, Carling D, Swann JR, Gibson G, Viardot A, Morrison D, Louise Thomas E, Bell JD. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611 [PMID: 24781306 DOI: 10.1038/ncomms4611]
25 Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 430-441 [PMID: 22004479 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x]
26 Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, Fiorentino F, Vecchione R, D' Angelo S. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 813-822 [PMID: 22142548 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07043.x]
27 张春红. 乳果糖联合双歧杆菌活菌片治疗肝性脑病的疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2014; 17: 108-109
28 Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164-1171 [PMID: 22135042 DOI: 10.1002/hep.25507]
29 Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1329-1335 [PMID: 22606978 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x]
30 Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-1050 [PMID: 22710579 DOI: 10.1038/ajg.2012.113]
31 Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1012-1017 [PMID: 20136802 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04257.x]
32 Cheong HC, Jeong TG, Cho YB, Yang BJ, Kim TH, Kim HC, Cho EY. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 157-160 [PMID: 21757988 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.2.157]
33 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
34 Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
35 Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 225-232 [PMID: 25038208 DOI: 10.4103/1319-3767.136975]
36 Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316 [PMID: 21157444 DOI: 10.1038/ajg.2010.455]
37 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463 [PMID: 23877348 DOI: 10.1038/ajg.2013.219]
38 Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1390-1397.e2[PMID: 24365449 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.021]
39 Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer Adherence* 2014;

8: 331-338 [PMID: 24672227 DOI: 10.2147/PPA.S41565]
40 Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-792 [PMID: 23425108 DOI: 10.1111/jgh.12142]
41 Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, Oliboni L, Magnus A, Kruel LP, Prieb R, Fernandes LN. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 956-963 [PMID: 24033861 DOI: 10.1111/hepr.12235]
42 Waghray N, Waghray A, Mullen K. Treatment options for covert hepatic encephalopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 229-241 [PMID: 24623592 DOI: 10.1007/s11938-014-0014-y]
43 Abid S, Jafri W, Mumtaz K, Islam M, Abbas Z, Shah HA, Hamid S. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21: 666-671 [PMID: 22078345 DOI: 11.2011/JCPSP.666671]
44 Leenders M, van Loon LJ. Leucine as a pharmaconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; 69: 675-689 [PMID: 22029833 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00443.x]
45 Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 2011; 54: 1063-1070 [PMID: 21563202 DOI: 10.1002/hep.24412]
46 Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 537-547 [PMID: 20002027 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x]
47 Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Aagaard NK, Risum N, Vilstrup H. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013; 143: 1263-1268 [PMID: 23739310 DOI: 10.3945/jn.113.174375]
48 Schnabl B. Linking intestinal homeostasis and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 264-270 [PMID: 23493073 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835ff948]
49 Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662-671 [PMID: 21251030 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x]
50 Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1003–1008.e1 [PMID: 24246768 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.006]
51 Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011; 32: 128-132 [PMID: 21922877]
52 Gamal M, Abdel Wahab Z, Eshra M, Rashed L, Sharawy N. Comparative Neuroprotective Effects of Dexamethasone and Minocycline during Hepatic Encephalopathy. *Neurol Res Int* 2014; 2014: 254683 [PMID: 24693424 DOI: 10.1155/2014/254683]
53 Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Does H. pylori eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 491-499 [PMID: 24583758 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000108]
54 Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-1733 [PMID: 25243839 DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4746]
55 Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS, Alexeeva O, Zupanets IA, Grinevich V, Baranovsky A, Dudar L, Fadieienko G, Kharchenko N, Klaryts'ka I, Morozov V, Grewal P, McCashland T, Reddy KG, Reddy KR, Syplyviy V, Bass NM, Dickinson K, Norris C, Coakley D, Mokhtarani M, Scharschmidt BF. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 1073-1083 [PMID: 23847109 DOI: 10.1002/hep.26611]
56 Burkard T, Biedermann A, Herold C, Dietlein M, Rauch M, Diefenbach M. Treatment with a potassium-iron-phosphate-citrate complex improves PSE scores and quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 352-358 [PMID: 23117470 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835afaa5]
57 Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinos E, Burroughs AK, Cordoba J, Nevens F. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57: 2448-2457 [PMID: 23401201 DOI: 10.1002/hep.26314]
58 Singh S, Kamath PS, Andrews JC, Leise MD. Embolization of spontaneous portosystemic shunts for management of severe persistent hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 735-736 [PMID: 23775720 DOI: 10.1002/hep.26575]
59 Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Stange J, Blei AT. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-1862 [PMID: 17975845]
60 Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 17-26 [PMID: 22482522 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.002]
61 Arata S, Tanaka K, Takayama K, Moriwaki Y,

Suzuki N, Sugiyama M, Aoyagi K. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* 2010; 10: 10 [PMID: 20492684 DOI: 10.1186/1471-227X-10-10]

62 张玉波, 刘振坤, 陈立敏, 袁亚松, 纪志伟, 李佳桂. 冰帽参与治愈显著肝性脑病后患者认知功能的评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 679-684

63 Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, Quiroga J. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: Treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009; 15: 111-114 [PMID: 19109845 DOI: 10.1002/lt.21552]

64 Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, Vargas V, Córdoba J. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011; 17: 38-46 [PMID: 21254343 DOI: 10.1002/lt.22197]

65 Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 247-252 [PMID: 21931378 DOI: 10.1038/ajg.2011.314]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1763

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1763-1769
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

男女肝硬化的差异及女性肝硬化的特点

李德亮, 刘冰熔

李德亮, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150000
李德亮, 在读硕士, 主要从事内镜下微创治疗及消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本篇综述由李德亮完成; 刘冰熔校审.
通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科.
li_deliang@163.com
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2015-01-11 修回日期: 2015-02-14
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

A review of differences in cirrhosis between men and women and characteristics of cirrhosis in females

De-Liang Li, Bing-Rong Liu

De-Liang Li, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Bing-Rong Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. li_deliang@163.com
Received: 2015-01-11 Revised: 2015-02-14
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract

There are differences in the disease susceptibility, natural history of liver disease, complications and treatment response between females and males with cirrhosis. Pre-menopausal status for female patients is protective against viral hepatitis C, non-alcoholic steatohepatitis and primary biliary cirrhosis. Smoking accompanied with drinking is a strong risk factor for cirrhosis and malignancies in women with chronic liver disease. Pregnancy increases the incidence of variceal hemorrhage and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. The choice of contraceptive measures between patients with liver cirrhosis and normal people is the same. The selection of drugs and surgical treatment in female patients with liver cirrhosis before and after pregnancy complications have obvious differences. The organ distribution of model for end-stage liver disease (MELD) scoring system is detrimental to female patients, but the introduction of new drugs for viral hepatitis C is expected to change this difference.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Pregnancy; Management; Women

Li DL, Liu BR. A review of differences in cirrhosis between men and women and characteristics of cirrhosis in females. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1763-1769 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1763.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1763

摘要

女性肝硬化患者在易感性倾向、肝脏疾病的自然史、并发症及治疗反应与男性患者是有差异的. 绝经前时期对丙型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎及原发性胆汁性肝硬化的女性患者是一个保护阶段. 抽烟同时伴有饮酒的女性患者发展为肝硬化和恶性肿瘤的比率较高, 肝硬化女性患者妊娠增加了静脉曲张出血和肝性脑病发生率. 肝硬化女性患者避孕措施的选择和正常人群

背景资料
男性和女性在肝脏疾病的易感性倾向、自然史、并发症及治疗反应是有差异的. 女性患者抽烟同时伴有饮酒发展为肝硬化和恶性肿瘤的比率较高, 在妊娠前后并发症的药物选择及手术治疗有明显差异. 虽然女性患病率比男性低, 但是女性肝硬化仍然代表着重大的疾病负担.

同行评议者
丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

研发前沿
雌激素对女性是一种保护作用, 能延缓肝纤维化的进程, 保护肝细胞的氧化损伤, 抑制促炎性细胞因子的分泌, 并且绝经前的女性比绝经后的女性和男性在药物治疗方面有更好的效果. 因此, 雌激素的具体作用机制及药物开发将是未来发展的方向.

是一样. 女性肝硬化患者妊娠前后并发症的药物选择及手术治疗有明显差异. 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统的器官分配对女性患者是不利的, 但新的丙型病毒性肝炎药物的引入有望改变这个差异.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 妊娠; 治疗; 女性

核心提示: 本文旨在明确肝硬化在男性和女性之间的差异, 以及肝硬化女性患者的治疗和解决肝硬化女性患者在生育、怀孕和避孕方面的独特治疗方式. 最后, 有效抗病毒药物的应用将可能改变女性在肝移植方面处于的不利地位.

李德亮, 刘冰熔. 男女肝硬化的差异及女性肝硬化的特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1763-1769 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1763.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1763

0 引言

肝硬化主要是由各种因素引起的肝脏损害, 导致肝细胞出现广泛性坏死, 网状蛋白结构遭到破坏, 肝细胞结节出现再生情况, 同时形成大量的结缔组织, 造成纤维分隔, 并形成假性肝小叶, 从而导致肝脏变硬, 并出现枯萎的情况[1]. 此种疾病的临床症状表现为门脉高压、肝功能损坏等, 早期时症状并不明显, 但晚期时会出现肝性脑病、消化系出血、感染等严重的并发症. 但男性和女性肝硬化患者在易感性倾向, 肝脏疾病的自然史, 并发症及治疗反应是有差异的.

1 男性和女性肝硬化患者的病因差异

男性和女性在基因表达及肝细胞功能的不同导致肝脏疾病的自然病程的差异, 这些影响了疾病的病因、临床进程、治疗反应及并发症[2]. 男性最有可能患丙型病毒性肝炎和酒精性肝硬化, 而女性主要患自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)[3].

1.1 病毒性肝炎 女性清除急性丙型病毒性肝炎的比率高于男性, 在慢性丙型病毒性肝炎中, 女性与纤维化的进程减缓有关, 绝经期前女性的进程慢于男性和绝经期后的女性[4], 大部分女性患丙型肝炎肝硬化是在绝经后期. 绝经前的女性比绝经后的女性和男性对以干扰素为基础的治疗有更好的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)[5]. 然而, 对于女性, 绝经前是开始治疗的最好时间, 此时肝纤维化的进展速度是比较慢的. 在慢性乙型病毒性肝炎中, 男性和女性自然病程的差异是不太明显, 但是女性在清除乙型肝炎表面抗原和经历e抗原血清学转化方面是优于男性, 女性e抗原血清学转换后乙型肝炎复发的几率是很小的[6].

1.2 酒精性肝病 饮酒的女性比男性更易发生酒精性肝病, 酒精性肝病不同于慢性病毒性肝炎, 其有更迅速的纤维化进程, 甚至在戒酒之后也是如此[7]. 女性对酒精性肝病易感性增加的原因是多方面的, 包括体表面积小导致的血中酒精浓度高和胃代谢率较低. 有吸烟特别同时伴有饮酒的肝脏疾病女性患者, 将更容易发展为肝纤维化和肝硬化[8-10].

1.3 非酒精性脂肪性肝病 近年来, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)导致的肝硬化越来越受到人们的重视, 其确切发病率尚不清楚. 在严重肥胖人群中NAFLD发病率超过90%, 其中高达5%的患者存在潜在肝硬化. 而在女性患者中, 绝经前状态似乎是非酒精性脂肪性肝炎相关的肝纤维化进展的一个保护因素, 在非酒精性脂肪性肝炎患者中, 男性和绝经后的妇女比<50岁的女性发展为肝纤维化的风险更高[11]. 因此, 在肝纤维化风险增加之前, 生殖年龄代表一个合适的阶段去咨询和改变生活方式. 激素替代治疗已经被发现对绝经后非酒精性脂肪性肝炎妇女有保护作用[12].

1.4 PBC 好发于中老年女性, 但其病因和确切发病机制至今尚不完全清楚, 可能与遗传因素、病毒和细菌感染、自身免疫状态及环境因素等有关[13]. 雌激素能影响器官特异或非特异的自身免疫性疾病, 调节人体的免疫系统[14]. 因此, 在绝经后的女性, 雌激素的明显下降导致其对机体的保护作用下降, 可能是导致中老年女性的发病率升高的原因.

2 男性和女性肝硬化并发症差异

2.1 癌症的风险 在所有人群当中, 男性性别是

发展为肝细胞癌的一个危险因素[15]. 肝硬化的男性比女性发展为肝癌的风险高2-3倍, 而在中等风险的欧洲人群中有更大的差异, 在美国, 1992-2004年, 肝癌在男性中发病率为6.7/100000, 而女性仅为2/100000[16], 这种差异可能是雌激素会降低致癌性炎症和继发性肝癌的风险[17].

尽管妇女发展为肝癌的总体风险较低, 但是饮酒已经被证实作为肝癌的一个危险因素, 对男性和女性的影响是一样的[18,19]. 因此, 肝硬化的女性, 不论是何种基础肝脏疾病, 都有发展为肝细胞癌的风险, 并且应该和男性遵循相似的筛查指南.

2.2 骨代谢疾病 骨质流失的主要风险因素是慢性胆汁淤积和肝硬化本身, 但是额外的较小风险因素对于肝硬化患者来说是运用类固醇激素治疗、女性性别及绝经后状态. 因此, 所有肝硬化患者应该行腰椎和髋部的骨密度测定. 除了补充足够的钙和维生素D以及加强负重运动, 纠正引起骨质流失的可逆性因素是非常有必要的[20].

2.3 门脉性肺动脉高压 门脉性肺动脉高压是肝硬化一个少见的并发症, 似乎在女性患者中更为常见[21]. Kawut等[22]对34例门脉高压的患者和141名对照组的研究中证实门脉性肺动高压的两个明确危险因素是女性性别和自身免疫性肝炎. 门脉性肺动高压的治疗在男性和女性中是一样的.

2.4 食管胃底静脉曲张破裂出血 曲张静脉破裂出血在男性和女性肝硬化患者当中差异不是很明显, 但是肝硬化妊娠的女性患者, 由于门静脉血流量的增加带动更多的血液进入门体侧支循环, 这些变化加剧了肝硬化患者已经存在的门脉高压进而导致30%-50%的患者发生曲张静脉破裂出血, 特别是在已有静脉曲张的患者中, 这种出血的风险在孕中期和分娩期间最大[23].

2.5 肝性脑病 肝硬化终末期的患者发展为肝性脑病在男性和女性中发生的几率是相似的, 但妊娠期女性患者, 由于血容量增加及血流动力学改变使食道、胃底静脉曲张破裂出血的危险性增加[24], 同时妊娠期体内雌激素水平提高加重了肝脏的负担, 分娩时出血、休克、劳累等使肝脏受损, 都会诱发肝性脑病, 成为孕妇死亡的原因[25].

3 女性避孕或口服避孕药

乙型肝炎病毒携带的女性要在妊娠前作检查, 对自己的肝脏储备功能要有了解后再决定是否适宜妊娠. 肝硬化患者避孕方式的选择通常与正常人一样, 口服避孕药有效率达99%, 但慢性肝脏疾病的患者, 不建议其口服避孕药, 是因为避孕药与胆汁淤积和肝癌的发生风险有关, 但没有证据表明口服避孕药和肝癌有直接联系[26,27]. 对肝脏疾病的患者来说, 孕激素制剂避孕药是安全的, 对肝脏有很小的不良反应, 每3 mo应用1次醋酸甲羟孕酮能维持良好的疗效[28]. 宫内避孕器是控制生育的最有效的方式, 也没有增加肝移植受者和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者的风险. 屏障法(避孕套和杀精税号)可以安全的使用.

4 肝硬化妊娠特点

最近的数据[29]显示: 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)系统评分10分或者更高可以预测早产儿的增加和出生率的下降. 对于正常存活的婴儿, 没有出现先天性肝硬化的报道, 但胎儿窘迫及低体质量胎儿的发生率明显增高[30]. 妊娠合并肝硬化患者在后期出现高血压综合征的几率也要高于正常人. 妊娠合并肝硬化患者出现死亡的主要原因有产后出血、消化系出血、肝性脑病等因素, 对于患者的危害巨大[31,32]. 一般而言, 肝硬化妇女不易妊娠, 但是对于已妊娠的这类患者应根据肝功能状态、孕周综合分析, 决定其继续妊娠的可行性和终止妊娠的时机及方法, 以保证孕妇的安全, 并尽可能获得健康的孩子.

5 肝硬化妊娠患者的治疗

5.1 一般治疗 肝硬化妊娠患者的最佳治疗策略需要肝病医生, 内镜医生及高危产科医生的协调合作, 对胎儿及母体风险的孕前咨询是非要有必要的. 肝脏疾病的药物治疗应当持续并且尽量减少致畸的发生. 自身免疫性肝炎患者的硫唑嘌呤和强的松的治疗必须贯穿整个妊娠过程中[33]. 在Wilson病中, 为了避免疾病的突发, 妊娠期间必须用螯合剂维持, 应用锌、曲恩汀和青霉胺D治疗对胎儿预后有好处, 即使后者可能引起罕见的胚胎病[34,35]. 乙型肝炎的抗病毒药物(最常用替诺福韦或拉米夫定)在

相关报道
肝移植作为终末期肝硬化患者的最佳治疗方法, 但女性患者在肝移植方面处于不利地位, Moylan等的研究表明肝移植中基于性别的差异, 更加说明了女性肝移植率低的原因.

创新盘点
我们总结了肝硬化在男性和女性之间的不同, 以及女性患者在并发症、避孕、妊娠和治疗方面的独特之处.

妊娠过程中应当持续应用, 而丙型肝炎的治疗具有较高的致畸率. 因此在妊娠过程中尽量避免治疗. 在PBC患者中必须在整个妊娠过程中应用熊去氧胆酸维持治疗, 并且在孕中期及孕末期治疗以防止原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者胆汁淤积的进行性加重[36].

5.2 门脉高压的治疗 内镜对孕前曲张静脉的筛查及评估是必可不少的, 如果筛查没有发现曲张静脉, 在孕中期应当重复筛查. 既往没有消化系出血史的患者中, 怀孕前应用β-受体阻滞剂和内镜治疗可以控制中重度食管静脉曲张. 怀孕期间对高危险的曲张静脉进行预防性结扎治疗是安全有效的[32]. 既往有胃肠道出血的曲张静脉可以应用硬化剂闭塞血管. 而对内镜治疗失败或肝功能良好的大曲张静脉, 在妊娠前可以考虑做分流手术. 静脉曲张手术治疗可以改善母体和胎儿的预后, 但是外科的分流手术不可能完全堵塞血管并且经颈静脉肝内门体支架分流术(transjugular in-trahepatic portosystemic stent-shuant, TIPSS)干预会增加婴儿的辐射[37].

5.3 急性静脉曲张出血的治疗 内镜治疗与非妊娠患者相似, 出血的急性期, 应用辅助药物治疗是有限的, 加压素是禁忌的, 是由于其有导致胎盘缺血及潜在的致畸性的风险. 而应用奥曲肽是有争议的, 虽然他是B类药物, 但他会引起内脏血管收缩和可能导致胎盘突然缺血及分离. TIPSS的应用将使胎儿暴露于辐射下并且必须权衡母体的身体状态[38]. 应该考虑对曲张静脉行内镜下套扎和硬化等连续性治疗.

5.4 肝硬化妊娠患者的围产期 肝硬化产妇的剖宫产、早产、胎盘早剥、产妇输血及孕产妇死亡比率比正常人群高, Murthy等[39]对187例肝硬化患者和正常人群分娩过程的对比研究表明: 剖腹产率: 50%(正常人群为26%); 早产率: 38%(正常人群为7%); 胎盘早剥率: 5.6%(正常人群为1.1%); 产妇输血率: 12.8%(正常人群为0.6%); 孕产妇死亡率: 1%(正常人群为0%), 住院期间分娩过程中, 有6.5%的患者出现静脉曲张破裂出血, 10%出现腹水, 1.1%出现肝性脑病. 此外, 有发生静脉血栓栓塞, 妊娠高血压, 围产期出血和感染的高风险. 当患者有大的食管或胃底静脉曲张, 为了降低通过阴道分娩过程中曲张静脉破裂出血的风险, 剖宫产是可取的[36].

5.5 激素替代疗法 激素替代疗法在PBC和慢性活动性肝炎患者中可以安全的使用[40], 他可以预防丙型肝炎纤维化[4], 降低病毒性肝炎导致肝癌的风险和减缓肝纤维化的进程[41]. 激素替代疗法对绝经后的女性有效, 也有证据支持二膦酸盐用于骨质疏松症的治疗.

5.6 肝移植 2002年美国器官共享网将MELD评分作为美国成人肝移植的新标准, 提出该评分既可用于评估肝脏疾病的严重程度和预测等待肝移植期间患者的死亡风险, 也可用于预测肝移植疗效[42]. MELD评分由血清胆红素水平、血清肌酐水平、凝血酶原时间和肝病原发病因组成, 可客观而量化地反映肝、肾功能状态, 而肾功能状态已成为肝移植患者预后的一个独立影响因素[43]. 但是通过MELD评分系统, 由于女性相比于男性有更少的肌肉块和血清肌酐, 女性对肝移植可能处于不利地位.

2002-2007年, 美国器官共享网络(the United Network of Organ Sharing, UNOS)数据[44]中, 40393例肝移植的患者中, 女性患者仅占36%, 可能是由于女性比男性有更低的血清肌酐和MELD评分; 在等待肝源名单中死亡率的分析表明, 与有相同MELD评分的男性相比, 女性死亡率增加了19%, 这种差异可能与女性有低肌肉块和低肌酐水平有关[45]; 2008年, Moylan等[46]表明: 在等待肝源的3年时间里, 女性接受肝移植的比率较小, 仅占34.5%; 其他几项研究[47,48]也已经证实了在肝移植中基于性别的差异.

肝移植后5年存活率在男性和女性中是相似的, 但是丙型肝炎肝移植后的女性预后较差导致女性的生存率进一步降低[49]. 对移植受者注册系统(Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR)数据的长期研究已经证实患有丙型肝炎的女性受者生存率较低, 并且他们比丙型肝炎男性受者5年的死亡率高出14%[50]. 女性肝移植后丙型肝炎进展更差的原因还不清楚, 这个原因似乎不能用受者年龄, 活体肝移植的增加, 肝癌的减少, 排斥的增加或者供体的性别来解释[51], 而新的抗病毒药物疗效的提高将有希望消除这个差异.

6 结论

虽然目前对肝脏疾病和有关并发症的治疗在男性和女性之间是相似的, 但是易感性倾向、肝脏疾病的自然史、并发症及治疗反应在性别之间有显著差异. 绝经期前女性肝纤维化的进程慢于男性和绝经期后的女性, 是病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和PBC的一个保护因素, 慢性肝脏疾病的女性患者, 抽烟和喝酒有潜在的增加肝纤维化和肝硬化的风险, 甚至超过男性人群.

女性肝癌的风险低于男性, 但不论是何种基础肝脏疾病, 都有发展为肝细胞癌的风险, 也需要筛选. 绝经后的肝硬化女性比同期的男性有更多的骨质疏松疾病和门脉性肺动脉高压. 肝硬化妊娠的患者容易发生曲张静脉破裂出血和肝性脑病. 肝硬化女性妊娠需要根据自身的状态对母体和胎儿的风险进行仔细的评估.

妊娠前及妊娠期的曲张静脉积极治疗是非常有必要的. 围产期为了降低母体和胎儿的风险, 剖宫产是可取的. 育龄期的女性应根据自身的情况采取合适的避孕措施. 绝经后的女性可以考虑激素替代疗法.

MELD评分系统的器官分配原则对女性患者来说是不利的, 但这种差异不能完全用女性低肌肉块和低肌酐水平来解释. 更多有效的丙型病毒性肝炎抗病毒药的引入将有可能提高女性患者肝移植后的生存率, 进而有希望改善器官分配上的差异.

应用要点

慢性肝脏疾病女性的治疗是非常独特的, 我们需要对并发症、生育和怀孕的咨询和筛查, 使女性患者得到更加独特的治疗.

7 参考文献

1 姜涛, 界玉红, 曹永顺, 金清龙. 中国吉林地区肝硬化合并上消化道出血874例临床分析. 中国老年学杂志 2011; 25: 55-56

2 Baik M, Yu JH, Hennighausen L. Growth hormone-STAT5 regulation of growth, hepatocellular carcinoma, and liver metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1229: 29-37 [PMID: 21793836 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06100.x]

3 Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Pedersen R, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1782-1787 [PMID: 20179691 DOI: 10.1038/ajg.2010.46]

4 Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-1433 [PMID: 15565616 DOI: 10.1002/hep.20463]

5 Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, Petta S, Losi L, Taliani G, Trande P, Lei B, Graziosi A, Bernabucci V, Critelli R, Pazienza P, Rendina M, Antonelli A, Francavilla A. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 818-829 [PMID: 21167831 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.027]

6 Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179 [PMID: 16121378 DOI: 10.1002/jmv.20434]

7 Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratziu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-265 [PMID: 12586290 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00413-0]

8 Dam MK, Flensborg-Madsen T, Eliasen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 585-591 [PMID: 23506154 DOI: 10.3109/00365521.2013.777469]

9 Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 218-224 [PMID: 21703179 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.031]

10 Liu B, Balkwill A, Roddam A, Brown A, Beral V. Separate and joint effects of alcohol and smoking on the risks of cirrhosis and gallbladder disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 153-160 [PMID: 19033524 DOI: 10.1093/aje/kwn280]

11 Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406-1414 [PMID: 24123276 DOI: 10.1002/hep.26761]

12 Liu SH, Lazo M, Koteish A, Kao WH, Shih MH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Oral contraceptive pill use is associated with reduced odds of nonalcoholic fatty liver disease in menstruating women: results from NHANES III. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1151-1159 [PMID: 23188092 DOI: 10.1007/s00535-012-0715-8]

13 Invernizzi P, Selmi C, Gershwin ME. Update on primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 401-408 [PMID: 20359968 DOI: 10.1016/j.dld.2010.02.014]

14 Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, Meroni PL. Rheumatoid arthritis: a female challenge. *Womens Health* (Lond Engl) 2008; 4: 195-201 [PMID: 19072521 DOI: 10.2217/17455057.4.2.195]

15 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]

16 Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations

名词解释

终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分公式: R = 0.957×In(肌酐mg/dL)+0.378×In(胆红素mg/dL)+1.120×In(INR)+0.643×病因(胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0, 病毒等其他原因肝硬化为1), 反映肝功能情况, 判断晚期肝病病情. 该评分首先被应用于预测终末期肝病行经颈静脉肝内门体支架分流术术后患者的死亡率, 其R值越大, 风险越高, 生存率越低. 2002-02美国器官共享网络正式将MELD评分作为成人肝移植的标准.

in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *Am J Med* 2008; 121: 525-531 [PMID: 18501235 DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.005]

17 Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942-1949 [PMID: 23197466 DOI: 10.1002/hep.26176]

18 Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-S78 [PMID: 15508106 DOI: 10.1016/j.gastro.2004.09.018]

19 El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 62-65 [PMID: 11124821 DOI: 10/S0270-9139(01)45875-7]

20 Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 747-766, viii [PMID: 16207574 DOI: 10.1016/j.cld.2005.07.003]

21 Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 421-438 [PMID: 24679504 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.004]

22 Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS, Fallon MB. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196-203 [PMID: 18537192 DOI: 10.1002/hep.22275]

23 Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 156-165 [PMID: 9638910 DOI: 10.1016/S0146-0005(98)80048-7]

24 Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. [Liver diseases and pregnancy]. *Rev Med Interne* 2015; 36: 211-218 [PMID: 25591870 DOI: 10.1016/j.revmed.2014.10.355]

25 Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012; 38: J239-J244 [PMID: 22261501 DOI: 10.1016/j.jaut.2011.12.002]

26 Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 47: 506-513 [PMID: 17462781 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.015]

27 Milts. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56: 275-284 [PMID: 9437555 DOI: 10.1016/S0010-7824(97)00158-3]

28 Tagy AH, Saker ME, Moussa AA, Kolgah A. The effect of low-dose combined oral contraceptive pills versus injectable contraceptive (Depot Provera) on liver function tests of women with compensated bilharzial liver fibrosis. *Contraception* 2001; 64: 173-176 [PMID: 11704097 DOI: 10.1016/S0010-7824(01)00248-7]

29 Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 694-699 [PMID: 21570482 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.036]

30 余敏敏, 郭彩玉, 吴岷岷. 妊娠合并肝硬化27例临床分析. 江苏临床医学杂志 2011; 52: 66-67

31 Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 14: 1081-1091 [PMID: 18668664 DOI: 10.1002/it.21572]

32 Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 407-436, ix [PMID: 12635424 DOI: 10.1016/S0889-8553(02)00071-7]

33 Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 214-226 [PMID: 17520519 DOI: 10.1055/s-2007-979472]

34 Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111 [PMID: 18506894 DOI: 10.1002/hep.22261]

35 Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531-532 [PMID: 10655282]

36 Ducarme G, Bernuau J, Luton D. [Primary biliary cirrhosis and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2014; 43: 335-341 [PMID: 23628147 DOI: 10.1016/j.jgyn.2013.03.016]

37 Cheng YS. Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 812-822 [PMID: 327818]

38 Savage C, Patel J, Lepe MR, Lazarre CH, Rees CR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for recurrent gastrointestinal bleeding during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 902-904 [PMID: 17609451 DOI: 10.1016/j.jvir.2007.03.009]

39 Murthy SK, Heathcote EJ, Nguyen GC. Impact of cirrhosis and liver transplant on maternal health during labor and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1367-1372, 1372.e1 [PMID: 19686866 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.008]

40 Menon KV, Angulo P, Boe GM, Lindor KD. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 889-892 [PMID: 12738473 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07341.x]

41 Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, Bedossa P, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390-395 [PMID: 17005762 DOI: 10.1136/gut.2006.101931]

42 Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from Child to MELD. *Med Clin North Am* 2009; 93: 931-950, ix [PMID: 19577123 DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.010]

43 Dellon ES, Galanko JA, Medapalli RK, Russo MW. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2183-2190 [PMID: 16827789 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01454.x]

44 Myers RP, Shaheen AA, Aspinall AI, Quinn RR, Burak KW. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular

filtration rate. *J Hepatol* 2011; 54: 462-470 [PMID: 21109324 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.015]
45 Lai JC, Terrault NA, Vittinghoff E, Biggins SW. Height contributes to the gender difference in wait-list mortality under the MELD-based liver allocation system. *Am J Transplant* 2010; 10: 2658-2664 [PMID: 21087414 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03326.x]
46 Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA* 2008; 300: 2371-2378 [PMID: 19033587 DOI: 10.1001/jama.2008.720]
47 Volk ML, Choi H, Warren GJ, Sonnenday CJ, Marrero JA, Heisler M. Geographic variation in organ availability is responsible for disparities in liver transplantation between Hispanics and Caucasians. *Am J Transplant* 2009; 9: 2113-2118 [PMID: 19624565 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02744.x]
48 Bryce CL, Angus DC, Arnold RM, Chang CC, Farrell MH, Manzarbeitia C, Marino IR, Roberts MS. Sociodemographic differences in early access to liver transplantation services. *Am J Transplant* 2009; 9: 2092-2101 [PMID: 19645706 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02737.x]
49 Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896 [PMID: 11910340 DOI: 10.1053/gast.2002.32418]
50 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1003-1019 [PMID: 20420649 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03037.x]
51 Lai JC, Verna EC, Brown RS, O'Leary JG, Trotter JF, Forman LM, Duman JD, Foster RG, Stravitz RT, Terrault NA. Hepatitis C virus-infected women have a higher risk of advanced fibrosis and graft loss after liver transplantation than men. *Hepatology* 2011; 54: 418-424 [PMID: 21538434 DOI: 10.1002/hep.24390]

同行评价
文章从病因、并发症、治疗等方面综述了女性肝硬化患者的特点, 反映了最新的学术进展, 对临床工作具有一定指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1770

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1770-1775
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

IL-22在肝脏疾病中作用的研究进展

程婷婷, 王凤梅, 吕洪敏

背景资料
白介素-22(interleukin-22, IL-22)作为一种新型免疫介质, 与多种炎症性疾病以及自身免疫性疾病相关, 例如: 银屑病、溃疡性结肠炎等, 逐渐引起人们的重视. 最近研究表明IL-22在急慢性肝病患者体内有不同的表达水平及意义, 为肝脏疾病的防治提供了一个新的研究方向.

同行评议者
李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

程婷婷, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170
王凤梅, 吕洪敏, 天津市第三中心医院消化(肝病)科 天津市 300170
程婷婷, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的相关研究.
作者贡献分布: 本文文献分析及综述写作由程婷婷完成; 吕洪敏与王凤梅审校.
通讯作者: 吕洪敏, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化(肝病)科.
lvhongming58@163.com
电话: 022-84112209
收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-02-16
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

Role of interleukin-22 in liver diseases

Ting-Ting Cheng, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv

Ting-Ting Cheng, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China
Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China
Correspondence to: Hong-Min Lv, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lvhongming58@163.com
Received: 2015-01-23 Revised: 2015-02-16
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract
Interleukin (IL)-22, which is discovered by the Dumoutier team during the stimulation of murine BW5147 T lymphoma cells with IL-9, is a member of the IL-10 cytokine family because of the similarity of structure and encoding genes. IL-22 is involved in many inflammatory diseases and autoimmune diseases, such as psoriasis, ulcerative colitis, and systemic lupus erythematosus. Recently it has been found that IL-22 can protect against liver injury and promote hepatocytes proliferation. This paper will make a brief introduction of the role of IL-22 in liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-22; Hepatitis; Liver fibrosis; Liver cancer; Liver failure

Cheng TT, Wang FM, Lv HM. Role of interleukin-22 in liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1170-1175 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1170

摘要
白介素-22(interleukin-22, IL-22)是一种分泌蛋白, 在Dumoutier等用IL-9刺激T淋巴瘤细胞系时发现, 因其结构与编码基因等的相似性, 归于IL-10家族, 具有促进炎症反应与抵抗炎症反应的双重作用, 在银屑病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮等多种炎症性疾病及自身免疫性疾病中发挥重要作用. 目前研究认为, IL-22能够促进肝细胞的再生与增殖, 对抗多种毒性物质造成的肝毒性和肝脏损伤, 参与了肝脏疾病的发生发展过程, 逐渐受到人们的关注. 本文重点讨论IL-22在肝炎、肝纤维化、肝癌甚或肝功能衰竭中的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素-22; 肝炎; 肝纤维化; 肝癌; 肝衰竭

核心提示: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)隶属于IL-10家族, 是新近发现的一种免疫介质, 具有抗炎、促炎的双重作用, 在肝脏疾病的进

展过程中亦是一把双刃剑. 此外信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3)信号传导途径在IL-22作用的发挥中也起到了较为重要的作用.

程婷婷, 王凤梅, 吕洪敏. IL-22在肝脏疾病中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1170-1175 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1170

0 引言

白介素-22(interleukin-22, IL-22)在2000年由Dumoutier等[1]发现, 是179个氨基酸以非平行方式排列形成的糖基化单体束样蛋白[2], 主要由激活的辅助性T细胞22(T help cell 22, Th22)、Th17、Th1以及NK、NKT等细胞分泌[3], 通过与IL-22受体1(IL-22 receptor 1, IL-22R1)和IL-10R2的结合发挥作用[2-5], IL-22R1的分布较IL-10R2相对局限, 仅分布于肺、胃肠道、肝脏、肾脏、皮肤等少数器官[5,6]. IL-22在控制细菌感染、调节内稳态、对抗组织损伤等方面均具有重要作用[2,3,7]. 目前IL-22在银屑病中的作用机制较为明确[8]. 人们对其在肝脏、肾脏以及肺等实质性器官也进行了相应的研究[7,9-15], 并经过多项动物实验证实, IL-22具有明确的肝细胞保护作用. Radaeva等[14]发现IL-22通过诱导各种抗细胞凋亡蛋白和促有丝分裂蛋白的表达, 减少肝细胞凋亡, 促进肝细胞存活和增殖. 预防性注射IL-22还可以减轻对乙酰氨基酚造成的肝毒性[15]. 总之, IL-22具有成为治疗肝病药物的潜力, 本文着重对IL-22在肝炎、肝纤维化、肝癌以及临床危重症-肝功能衰竭中所起到的作用作一简要介绍.

1 IL-22与肝炎

1.1 IL-22与病毒性肝炎 病毒感染是肝脏炎症最常见原因, 全球约有1/3的人口曾感染或正在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 有3.5-4.0亿的人口为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者, 持续的乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染是肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(简称肝癌)发生率不断上升的主要原因[16], 故应对其进行重点防治.

虽然研究[17-22]表明IL-22在乙型肝炎和丙型肝炎患者体内均有较高表达, 且分泌IL-22的Th17、Th22等的水平在病毒性肝炎患者肝脏中亦增加[21], 但是其在病毒性肝炎中的作用尚不明确. Zhang等[23]发现IL-22可以促进炎症基因的表达以及炎症细胞向肝脏聚集, 经抗IL-22抗体处理后, 肝脏损伤减轻, 并且IL-22在急性乙型肝炎患者外周血中的表达水平高于慢性患者. IL-22的表达水平与慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏的Knodell组织学活动指数和纤维化呈负相关, 对CHB患者早期的炎症损伤具有一定的保护作用, 对肝纤维化的发展也有一定的抑制作用[19]. 但研究[24]发现, 由于受影响组织及组织微环境的不同, IL-22会体现出致病与保护的双重作用, Cobleigh等[25]认为IL-22在急性乙型肝炎中起促炎、免疫增效、促进病毒清除的作用; 而对CHB患者则能够促进其肝细胞的再生和存活, 代偿性保护肝脏, 但在某种情况下, 对CHB患者会有一定的致病作用, 这是因为CHB是一个复杂的动态过程, 在此期间谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平会有很大的波动[16,25], 并且有研究报道IL-22与ALT有一定的相关性[19,20].

IL-22虽然与干扰素γ共用IL-10R2受体[26], 但他既不会影响HBsAg和乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度等指数[27], 也不会改变干扰素α或者β和抗病毒蛋白MxA以及2',5'-寡腺苷酸合成酶的表达水平[17], 抗病毒作用微弱[28].

1.2 IL-22与非病毒性肝炎 除病毒性肝炎以外, 大量饮酒、高脂饮食等不健康的生活方式以及肥胖等因素引起的酒精性和非酒精性脂肪性肝病是引起肝炎的又一常见原因. 并且作为重要的慢性非传染性疾病, 已取代病毒性肝炎成为全球第一大肝病, 由此引起的人类健康问题不容忽视[29]. IL-22可以通过抗氧化应激、抗凋亡、促细胞增殖和抗菌作用来改善和缓解酒精性肝病的损伤及炎症反应, 剔除肝细胞中的信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的基因, 这种保护作用消失, 强调了STAT3在IL-22对抗酒精性肝损伤、肝炎中的重要作用[30]. Xing等[31]的小鼠酒精性肝毒性模型也证明了IL-22对酒精性肝损伤的保护作用. 重组鼠IL-22可以下调脂肪生成相关的转录因子及酶的基因表达,

研发前沿
最近研究表明IL-22能够促进肝癌的生长与转移, 而该作用的发挥很大程度上依赖于信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的激活, 对IL-22信号传导途径的研究以及控制有助于我们对肝癌的攻克.

相关报道
对乙酰氨基酚是引起肝脏毒性和急性肝损伤的一个重要原因, Patrick等发现IL-22可以缓解由此造成的肝组织坏死, 降低谷丙转氨酶的水平等, 首次证实其在药物肝毒性方面的作用.

创新盘点
本文按照肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌、肝功能衰竭的疾病进展顺序进行论述, 并提出了可能参与其中的机制, 使人们对IL-22在肝脏疾病中的表达水平及作用有更加系统和全面的了解.

降低肝脏中甘油三脂、胆固醇、脂肪酸合酶、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的含量, 具有调节脂质代谢、改善肝脏脂肪变性的作用[32], 此外, IL-22还能够逆转高糖血症和胰岛素抵抗, 增强胰岛素的敏感性, 改善代谢紊乱[33], 对肥胖、高脂饮食、代谢问题引起的脂肪型肝病起到调节作用, 避免进一步发展.

原发性胆汁性肝硬化(primary billary cirrhosis, PBC)是一种病因未明的自身免疫性疾病, 主要表现为肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏、汇管区炎症、慢性胆汁淤积和纤维化. 有研究[34]报道发现剔除编码IL-22的基因可以减轻PBC模型中门管区的炎症和胆管损伤, 为自身免疫性肝病的治疗提供了一个新方向, 但目前此方向的研究还有所欠缺.

缺血再灌注损伤在外科手术和器官移植中十分普遍, 发生在肝移植手术过程中, 会引起肝脏的炎症反应和组织坏死, 导致排斥反应, 研究[35]发现IL-22可以降低血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的水平, 下调促炎症因子的表达, 减轻肝脏损伤. 王小飞等[36]发现IL-22参与了肝移植术后急性排斥反应的发生过程, 发挥保护肝细胞, 促进肝细胞再生和防治缺血再灌注损伤的作用, 并推测其通过STAT3通路发挥效应.

2 IL-22与肝纤维化、肝硬化

长期慢性炎症刺激会诱导肝细胞的凋亡、坏死, 结缔组织增生与纤维隔形成, 导致肝小叶破坏和假小叶形成, 从而发展为肝硬化. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是参与肝硬化形成过程的重要细胞, 有静止和激活两种状态, 在肝脏受到炎症或机械损伤等刺激时被激活, 通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的改建, 细胞收缩使肝窦内压升高, 促使肝硬化的形成.因此使激活的HSCs凋亡对限制肝纤维化的进展非常重要[37]. 研究[38]报道, HSCs上有IL-22R1受体, IL-22与之结合后, 能够诱导HSCs的衰老, 加速肝纤维化溶解, 减轻纤维化程度; 敲除STAT3和细胞因子信号抑制因子3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)的基因后, IL-22不能正常诱导HSCs的衰老, 推测STAT3-SOCS3-p53信号轴可能是IL-22诱导HSCs的凋亡, 抑制肝纤维化进展的主要机制. Meng等[39]的研究也证实了此观点. 然而Zhao等[40]发现HBV感染相关的肝硬化患者肝组织内的IL-22阳性细胞数量明显高于无肝硬化的患者及健康对照组, 与患者肝纤维化程度的评分呈正相关, 即IL-22通过激活HSCs增加相应趋化因子的表达使Th17细胞向炎症部位迁移, 产生更多的IL-22, 招募更多的炎症因子, 形成一个由IL-22, HSCs和Th17细胞组成的正反馈循环, 加重肝脏的炎症反应, 促进肝纤维化的进展. Kronenberge等[41]对晚期肝硬化患者的研究发现体内高表达IL-22的患者的生存期明显降低, 与肝硬化进程和结局有关, 可以独立于年龄、C反应蛋白、相关并发症等预测患者的生存期, 对肝硬化患者起到一定的保护作用, 但是在含量超过一定阈值后, 可能会成为一种致病因素.

3 IL-22与肝癌

肝癌是一种常见的恶性肿瘤, 恶性程度高, 进展快, 预后差, 常发生于慢性炎症广泛纤维化的基础上. 鉴于IL-22在肝炎中表现出相对的保护作用, 推测IL-22可能抑制肝癌的进展, 但因其允许炎症受损细胞的存活, 反而可能会促进肝癌的发生、发展[42]. Jiang等[43]发现IL-22在肝癌患者血清及肿瘤浸润的淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)中高表达; 且病理分级为Ⅲ、Ⅳ级的肝癌患者的IL-22水平显著高于Ⅰ、Ⅱ级患者; 经IL-22$^+$TILs处理的小鼠, 肿瘤体积增大, 腹部、肺脏出现转移灶; IL-22在由二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的肝癌模型中高表达, 促进肿瘤的形成, 敲除编码IL-22的基因后, 肿瘤发生率降低. 单纯的IL-22高表达不会诱导肝癌的发生, 但经DEN处理后, 高表达IL-22的转基因(IL-22 transgenic, IL-22TG)鼠和对照组相比, 肿瘤和非肿瘤组织中IL-22的含量和肝癌的发生率明显升高, 肿瘤数目明显增多, 体积也明显增大, 表明IL-22的致癌物增效作用[20]. Qin等[44]也发现IL-22和Th22细胞在肝癌患者血清、肿瘤及癌旁组织中高表达, TNM分期中3-4期患者的水平高于1-2期患者, 进一步提示IL-22促肿瘤作用, 上述作用的机制可能与IL-22通过诱导STAT3的磷酸化, 引起抗凋亡蛋白2/XL(B-cell lymphoma-2/XL, Bcl-2/XL), 细胞周期蛋

白D1(CyclinD1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的高表达有关. 因此IL-22与肝癌的严重程度有一定的相关性, 有助于肝癌的诊断和生存期的预测.

4 IL-22与肝功能衰竭

肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群[45]. 肝功能衰竭起病急、进展迅速, 是死亡率极高的临床危重症.

有研究[46]报道肝切除术前注入外源性的IL-22不会促进肝细胞的增殖, 但是阻断IL-22却会导致肝细胞增殖能力下降, 提示IL-22参与了肝切除术后肝细胞的再生过程. 肝脏祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)在一定的肝损伤情况下可以分化为胆管上皮细胞和肝实质细胞, 促进肝细胞的再生, 修复肝损伤, 起代偿性作用[47-49]. CHB患者尤其是与CHB相关的肝衰竭患者肝组织中的LPCs明显升高, 与IL-22阳性的细胞数量呈正相关, 说明IL-22促进了LPCs的再生[50]. 经重组人IL-22处理的小鼠, 肝组织炎症、损伤程度明显降低, 很大程度上延长了肝衰竭小鼠的生存期, 降低了由*D*-氨基半乳糖胺和脂多糖诱导的肝衰竭发生率, 这与IL-22上调Bcl-xL、抗氧化剂血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、氧化还原因子-1(redox factor-1, Ref-1)的表达, 下调TNF-α, 从而限制细胞凋亡, 抑制氧化应激反应有关[51].

5 结论

IL-22具有保护和致病的双重作用, 是一把双刃剑, 在肝脏疾病中主要体现为: 抑制肝细胞的凋亡、坏死, 促进肝细胞再生, 一定范围内缓解、抑制肝纤维化的进展; 促进肝癌的发生发展等. IL-22在病毒性肝炎的不同时期, 同一时期的不同条件下也可以表现出不同的作用. 因此, 我们还需要对肝脏疾病的致病因素、发展阶段, 肝脏组织微环境及IL-22的表达水平等条件为变量进行研究, 明确IL-22的作用、作用机制及其影响因素, 并且更加深入的了解STAT3信号传导途径, 从信号传导通路上对其进行控制, 从而有效利用IL-22预防疾病发生、控制病情进展或者是预警, 使IL-22有明确的、强有力的理论依据服务于肝脏疾病诊疗, 服务于临床.

6 参考文献

1 Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000; 164: 1814-1819 [PMID: 10657629 DOI: 10.4049/jimmunol.164.4.1814]

2 Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17-31 [PMID: 20127093 DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x]

3 Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R, Wolk K. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 365-379 [PMID: 20870448 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.002]

4 Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 864-871 [PMID: 19578368 DOI: 10.1038/ni.1770]

5 Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, Wood WI, Goddard AD, Gurney AL. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem* 2000; 275: 31335-31339 [PMID: 10875937 DOI: 10.1074/jbc.M005304200]

6 Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241-254 [PMID: 15308104 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.007]

7 Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 250-254 [PMID: 20305686 DOI: 10.1038/cmi.2010.5]

8 严静, 刘涛峰, 张虹亚. 与银屑病免疫相关的细胞因子研究进展. 免疫学杂志 2010; 26: 1096-1098

9 Lerman G, Sharon M, Leibowitz-Amit R, Sidi Y, Avni D. The crosstalk between IL-22 signaling and miR-197 in human keratinocytes. *PLoS One* 2014; 9: e107467 [PMID: 25208211 DOI: 10.1371/journal.pone.0107467]

10 Peng Y, Gao X, Yang J, Shekhar S, Wang S, Fan Y, Zhao W, Yang X. Interleukin-22 promotes T helper 1 (Th1)/Th17 immunity in chlamydial lung infection. *Mol Med* 2014; 20: 109-119 [PMID: 24531835 DOI: 10.2119/molmed.2013.00115]

11 Liu F, Pan X, Zhou L, Zhou J, Chen B, Shi J, Gao W, Lu L. Genetic polymorphisms and plasma levels of interleukin-22 contribute to the development of nonsmall cell lung cancer. *DNA Cell Biol* 2014; 33: 705-714 [PMID: 24956177 DOI: 10.1089/dna.2014.2432]

12 Zhang F, Shang D, Zhang Y, Tian Y. Interleukin-22 suppresses the growth of A498 renal cell carcinoma cells via regulation of STAT1 pathway. *PLoS One* 2011; 6: e20382 [PMID: 21625390 DOI: 10.1371/journal.pone.0020382]

应用要点

IL-22在多种药物诱导的肝损伤中都表现出明确的保护作用, 能够促进肝细胞的再生与存活, 亦能诱导肝星状细胞的凋亡与衰老, 延缓肝纤维化的进展, 对预防肝脏外科治疗过程中出现的缺血再灌注损伤也有一定的作用, 为肝脏疾病的诊治提供了一个新的研究方向.

名词解释
STAT: 含有SH2和SH3结构域, 可与特定的含磷酸化酪氨酸的肽段结合. STAT磷酸化后, 聚合成为活化的转录激活因子形式, 进入胞核内与靶基因结合, 促进其转录, 目前已成功克隆出6种STAT.

13 Trivella DB, Ferreira-Júnior JR, Dumoutier L, Renauld JC, Polikarpov I. Structure and function of interleukin-22 and other members of the interleukin-10 family. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 2909-2935 [PMID: 20454917 DOI: 10.1007/s00018-010-0380-0]
14 Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004; 39: 1332-1342 [PMID: 15122762 DOI: 10.1002/hep.20184]
15 Scheiermann P, Bachmann M, Goren I, Zwissler B, Pfeilschifter J, Mühl H. Application of interleukin-22 mediates protection in experimental acetaminophen-induced acute liver injury. *Am J Pathol* 2013; 182: 1107-1113 [PMID: 23375450 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.12.010]
16 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
17 Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, Heeg MH, Göke B, Diepolder HM, Auernhammer CJ, Brand S. The role of interleukin-22 in hepatitis C virus infection. *Cytokine* 2008; 41: 209-216 [PMID: 18191408 DOI: 10.1016/j.cyto.2007.11.016]
18 Foster RG, Golden-Mason L, Rutebemberwa A, Rosen HR. Interleukin (IL)-17/IL-22-producing T cells enriched within the liver of patients with chronic hepatitis C viral (HCV) infection. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 381-389 [PMID: 22183819 DOI: 10.1007/s10620-011-1997-z]
19 Xiang X, Gui H, King NJ, Cole L, Wang H, Xie Q, Bao S. IL-22 and non-ELR-CXC chemokine expression in chronic hepatitis B virus-infected liver. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 611-619 [PMID: 21946664 DOI: 10.1038/icb.2011.79]
20 Park O, Wang H, Weng H, Feigenbaum L, Li H, Yin S, Ki SH, Yoo SH, Dooley S, Wang FS, Young HA, Gao B. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression. *Hepatology* 2011; 54: 252-261 [PMID: 21465510 DOI: 10.1002/hep.24339]
21 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
22 Amadei B, Urbani S, Cazaly A, Fisicaro P, Zerbini A, Ahmed P, Missale G, Ferrari C, Khakoo SI. Activation of natural killer cells during acute infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 138: 1536-1545 [PMID: 20080094 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.006]
23 Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, Huang CX, Booth CJ, Bai XF, Robek MD. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2011; 141: 1897-1906 [PMID: 21708106 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.051]
24 Rutz S, Ouyang W. Regulation of interleukin-10 and interleukin-22 expression in T helper cells. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 605-612 [PMID: 21862302 DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.018]
25 Cobleigh MA, Robek MD. Protective and pathological properties of IL-22 in liver disease: implications for viral hepatitis. *Am J Pathol* 2013; 182: 21-28 [PMID: 23159948 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.043]
26 Cho O, Cheong JY, Jun KJ, Kim SS, Chwae YJ, Kim K, Park S, Cho SW. Relevance of interleukin-10RB to chronic hepatitis B virus infection and biological activities of interferon-λ and interleukin-22. *Hepatol Int* 2013; 7: 111-118 [PMID: 23519428 DOI: 10.1007/s12072-012-9361-8]
27 Wang B, Zhao XP, Fan YC, Zhang JJ, Zhao J, Wang K. IL-17A but not IL-22 suppresses the replication of hepatitis B virus mediated by over-expression of MxA and OAS mRNA in the HepG2.2.15 cell line. *Antiviral Res* 2013; 97: 285-292 [PMID: 23274784 DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.12.018]
28 Pagliaccetti NE, Chu EN, Bolen CR, Kleinstein SH, Robek MD. Lambda and alpha interferons inhibit hepatitis B virus replication through a common molecular mechanism but with different in vivo activities. *Virology* 2010; 401: 197-206 [PMID: 20303135 DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.022]
29 宓余强, 施军平, 范建高. 脂肪性肝病诊疗规范化专家建议. 中国实用内科杂志 2013; 33: 525-529
30 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]
31 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Wang JX, Xu DG. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 1290-1294 [PMID: 21737938 DOI: 10.1271/bbb.110061]
32 Yang L, Zhang Y, Wang L, Fan F, Zhu L, Li Z, Ruan X, Huang H, Wang Z, Huang Z, Huang Y, Yan X, Chen Y. Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22. *J Hepatol* 2010; 53: 339-347 [PMID: 20452699 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.004]
33 Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, Zhang J, Lesch J, Lee WP, Ross J, Diehl L, van Bruggen N, Kolumam G, Ouyang W. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature* 2014; 514: 237-241 [PMID: 25119041 DOI: 10.1038/nature13564]
34 Kawata K, Tsuda M, Yang GX, Zhang W, Tanaka H, Tsuneyama K, Leung P, He XS, Knechtle S, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Identification of potential cytokine pathways for therapeutic intervention in murine primary biliary cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e74225 [PMID: 24040208 DOI: 10.1371/journal.pone.0074225]
35 Chestovich PJ, Uchida Y, Chang W, Ajalat M, Lassman C, Sabat R, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*

2012; 93: 485-492 [PMID: 22262131 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182449136]
36 王小飞, 张轶, 张玉君, 赖洁娟, 杨占宇. IL-17及IL-22在大鼠肝移植排斥反应中的表达及意义. 免疫学杂志 2012; 28: 369-373
37 Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
38 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
39 Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, Cong M, Iwaisako K, Liu X, Zhang M, Osterreicher CH, Stickel F, Ley K, Brenner DA, Kisseleva T. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 765-776.e1-3 [PMID: 22687286 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.049]
40 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, Jin L, Zhou C, Fu J, Gao B, Fu Y, Wang FS. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014; 59: 1331-1342 [PMID: 24677193 DOI: 10.1002/hep.26916]
41 Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, Brunner F, Kapper L, Filmann N, Waidmann O, Herrmann E, Pfeilschifter J, Zeuzem S, Piiper A, Mühl H. Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *BMC Med* 2012; 10: 102 [PMID: 22967278 DOI: 10.1186/1741-7015-10-102]
42 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007; 27: 647-659 [PMID: 17919941 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.07.023]
43 Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology* 2011; 54: 900-909 [PMID: 21674558 DOI: 10.1002/hep.24486]
44 Qin S, Ma S, Huang X, Lu D, Zhou Y, Jiang H. Th22 cells are associated with hepatocellular carcinoma development and progression. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 135-141 [PMID: 24826053 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.14]
45 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南. 中华传染病杂志 2006; 24: 422-425
46 Ren X, Hu B, Colletti LM. IL-22 is involved in liver regeneration after hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G74-G80 [PMID: 19875704 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]
47 Greenbaum LE, Wells RG. The role of stem cells in liver repair and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 222-229 [PMID: 19914396 DOI: 10.1016/j.biocel.2009.11.006]
48 Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]
49 Roskams T, Katoonizadeh A, Komuta M. Hepatic progenitor cells: an update. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 705-718 [PMID: 21055691 DOI: 10.1016/j.cld.2010.08.003]
50 Feng D, Kong X, Weng H, Park O, Wang H, Dooley S, Gershwin ME, Gao B. Interleukin-22 promotes proliferation of liver stem/progenitor cells in mice and patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2012; 143: 188-198.e7 [PMID: 22484119 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.044]
51 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Gao J, Wang JX, Xu DG. Hepatoprotective effects of IL-22 on fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *Cytokine* 2011; 56: 174-179 [PMID: 21843953 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.022]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

文章从4方面分别论述了IL-22在肝脏疾病中的作用, 结构清晰、合理, 较好地反映了IL-22在肝脏疾病中作用的最新进展.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1776

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1776-1783
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Kupffer细胞在细菌感染性疾病中的作用

朱端权, 李培志

背景资料
Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)又叫肝脏固有巨噬细胞, 是机体最大的单核巨噬细胞群. 他们定居在肝血窦, 组成肝脏的第一道防线, 抵御来自肠道的细菌、细菌产物以及内毒素的攻击. 激活以后的KCs通过表达模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、甘露糖受体, 以及NOD样受体等, 与微生物表面病原体相关分子模式相互作用, 主要介导天然免疫应答. KCs在细菌感染性疾病中扮演重要角色, 研究其激活的分子机制可为治疗相关炎症性疾病提供新的思路.

朱端权, 重庆市万州区第一人民医院外科 重庆市 404100
李培志, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010
朱端权, 副主任医师, 主要从事炎症信号转导的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81301656, 81401622
作者贡献分布: 本文综述由朱端权完成; 李培志审校.
通讯作者: 李培志, 住院医师, 400010, 重庆市临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科. lipeizhi@163.com
电话: 023-63693521 传真: 023-63693532
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-03
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-18

Role of Kupffer cells in bacterial infectious diseases

Duan-Quan Zhu, Pei-Zhi Li

Duan-Quan Zhu, Department of Surgery, the First People's Hospital of Wanzhou District, Chongqing City, Chongqing 404100, China
Pei-Zhi Li, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81301656 and 81401622
Correspondence to: Pei-Zhi Li, Resident Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. lipeizhi@163.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-03
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-18

Abstract
Kupffer cells (KCs) are also known as liver inherent macrophages, which account for the largest part of human tissue macrophages and participate in the pathogenesis of various liver diseases. *In vitro* study using primary culture is a valuable tool for the exploration of specific immunological functions of KCs. Obtaining KCs with high purity and activity is the basis for research. A large number of phagocytosable particles and soluble substances can activate KCs by binding to specific receptors on the membrane. The most important molecule that activates KCs is lipopolysaccharide (LPS). A tiny quantity of LPS will drive a Toll-like receptor 4 (TLR4) -dependent proinflammatory response that alerts the host to the presence of infection. Higher quantities of LPS, which reach the cytoplasm, will trigger inflammasome activation, interleukin-1 beta (IL-1β) production and, ultimately, cell death. KCs play an important role in sepsis, endotoxin tolerance and acute pancreatitis. In this review, we describe the role of KCs in these diseases and the underlying molecular mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary culture; Infectious diseases; Kupffer cells

Zhu DQ, Li PZ. Role of Kupffer cells in bacterial infectious diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1776-1783 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1776.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1776

摘要
Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的巨噬细胞群, 他们参与了肝脏多种疾病的发生发展. 体外原代培养是研究KCs生物学功能的重要手段, 获得较多数量、较高纯度和活性的KCs是研究其作用机制的首要条件. 许多吞噬颗粒和可溶性物质都可以和KCs细胞膜上的受体结合进而激活KCs, 其中最重要的是脂多糖(lipopolysaccharide,

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

LPS). LPS经过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号途径直接激活KCs, 导致一系列炎症因子产生增多. 高浓度的LPS还可以直接进入细胞内, 导致Caspase11途径的激活, 促进白介素-1β(interleukin 1 beta, IL-1β)的成熟和释放. KCs在脓毒症、内毒素耐受以及急性胰腺炎中扮演了重要角色, 本文将对其在上述疾病中的作用及相关分子机制做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原代培养; 感染性疾病; Kupffer细胞

核心提示: 在内毒素血症或脓毒症时脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以进入巨噬细胞胞质内的LPS并激活Caspase11非经典NLRP3炎症小体, 促进白介素(interleukin, IL)-1α、IL-1β以及IL-18的成熟和分泌, 导致细胞炎症性死亡(pyroptosis). 这种新发现的巨噬细胞激活机制还不完全清楚, 有待进一步研究.

朱端权, 李培志. Kupffer细胞在细菌感染性疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1776-1783 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1776.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1776

0 引言

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)又叫肝脏固有巨噬细胞, 占肝脏所有非实质细胞数量的20%-35%, 占人体组织巨噬细胞的80%-90%, 是最大的单核巨噬细胞群. 他们定居在肝血窦, 组成肝脏的第一道防线, 抵御来自肠道的细菌、细菌产物以及内毒素的攻击[1,2]. 激活以后的KCs通过表达模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、甘露糖受体, 以及NOD样受体等, 与微生物表面病原体相关分子模式相互作用, 主要介导天然免疫应答. 体外原代培养是研究KCs生物学功能的重要手段; KCs在细菌感染性疾病中扮演重要角色, 本文将对KCS分离培养方法、KCs激活的分子机制、KCs在脓毒症、内毒素耐受以及急性胰腺炎中的作用做一综述.

1 KCs的分离方法

KCs参与了肝脏多种疾病的发生发展, 包括非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝脏纤维化、肝移植免疫耐受、内毒性肝损伤等[3]. 体外原代培养是研究KCs生物学功能的重要手段. 获得较多数量、较高纯度和活性的KCs是研究其作用机制的首要条件. 从肝脏中分离培养KCs的方法多种多样, 各有优缺点. 我们实验室采用肝脏在体PBS灌注, 离体胶原酶 消化, 密度梯度离心以及选择性贴壁进行KCs分离、纯化和培养, 取得了良好的效果[4]. 其具体操作步骤如下, 在无菌条件下暴露小鼠或者大鼠肝脏以及门静脉, 以2 mL/min的速度匀速灌注液PBS液5 mL, 直至肝脏各叶颜色逐渐变淡、变黄, 如果一次灌注5 mL PBS效果不理想, 可再次灌注. 取下肝脏, 加入终浓度为0.1%的Ⅳ型胶原酶消化约30-40 min后, 经200目金属滤网过滤后制备成单细胞悬液. 随后在4 ℃进行离心, 第1次及第2次离心均为300 *g*×5 min、弃上清液留沉淀; 第3次离心50 *g*×3 min、弃沉淀留上清液; 第4次离心300 *g*× 5 min、弃上清液留沉淀. 将沉淀中加入含10%胎牛血清和100 U/mL青霉素/链霉素的DMEM培养基, 在50 mL/L CO_2的细胞孵箱中培养2 h, 更换培养基后及得到纯化的KCs. 采用此方法1只25 g左右的小鼠可分离出KCs数量约5×10^6-6×10^6, 纯度>92%, 活性为98.5%, 1只200 g左右的大鼠可分离出KCs数量约1×10^7, KCs纯度为90%, 活性为95%[5]. 该方法不需要繁琐的步骤, 复杂的技巧和特殊设备, 较为简单实用, 分离出的KCs纯度和数量均可满足后期实验的要求. 有其他学者采用在体肝脏胶原酶原位灌注、两步Peroll液密度梯度离心以及选择性贴壁法分离提纯SD大鼠KCs, 得到的KCs数量约1.1×10^7/肝脏±0.2×10^7/肝脏, 活性约93.5%±1.8%, 纯度>90%. 此方法由于采用胶原酶原位灌注, 消耗的胶原酶较多, 采用Peroll液离心增加了分离的时间和操作的难度, KCs的活性受到明显影响[6]. 另外有一些学者采用四步法分离提纯KCs, 即酶消化处理肝脏, 密度梯度离心, 离心淘洗以及选择性贴壁[7]. 离心淘洗技术是根据反向流动离心原理设计的, 用于离心淘洗的整套装置包括内有标准淘洗室的淘洗器钻头, 蠕动泵, 以及用于装样、收集细胞的附加装置. 采用此四步法每只大鼠肝脏可以获得KCs数量约80×10^6-100×10^6, 纯度>95%, 活性为98%, 虽然此方法在一定程度上提高了KCs的纯度, 但是离心淘洗设备昂贵, 步骤

研发前沿
本文章研究领域中的研究热点、重点是KCs的激活机制, 其中最重要的是LPS激活KCs的分子机制. LPS主要通过3种方式激活KCs: (1)细胞外的LPS通过细胞膜或者内吞体上的TLRs激活KCs; (2)直接通过补体系统激活KCs; (3)进入细胞内的LPS通过Caspase11激活KCs. 前面两种方式已经研究的比较清楚, 第3种方式的具体信号通路及调控方式还有待进一步研究.

相关报道 Bilzer等对KCs的生理学特性, 表面分子标记、激活机制、与白细胞的相互作用、在免疫耐受以及肝脏再生中的作用做了比较详细的阐述.

繁琐, 大大增加了实验成本, 降低了分离效率. Kitani等[8]介绍了一种比较简单的方法分离提取大鼠KCs, 他们将含有肝脏实质细胞和间质细胞的细胞悬液接种在培养瓶中, 等待7-10 d后, 其中的肝细胞绝大部分死亡分解或者转化为成纤维细胞, 而KCs细胞则疯狂增殖, 将上述混合培养的细胞从培养瓶中分离下来后转移到塑料培养皿中, KCs细胞可以迅速贴壁, 而其他细胞仍然悬浮在培养液中, 通过换液和冲洗即可获得纯度较高的KCs(95%-99%), 但是此方法消耗的时间太长, 不利于后期试验的进行. 有研究[9]报道, 采用Percoll液密度梯度离心联合免疫磁珠法分离KCs, 取得了较好的效果. 此方法将经过密度梯度离心后的肝间质细胞与PE标记的F4/80或者CD11b抗体在40 ℃下共同孵育30 min, 随后再加入IgG Dynabeads免疫磁珠2 ℃-8 ℃孵育20 min, 弃去上清液, 经过洗涤4次后及获得KCs. 与传统密度梯度分选方法相比, 该方法稳定、可靠, 可获得高纯度(90%-99%)、高回收率的分选细胞群. 微珠无毒性, 对细胞无损伤, 可以纯化有活力和功能活性的细胞而不影响其活性. 操作简便、快速, 分选后细胞适用于后续实验, 如流式细胞术、显微镜分析和分子生物学研究等, 分选后细胞同样适用于体外细胞培养和体内实验后对KCs细胞功能检测. 目前关于提取人肝脏中KCs的报道较少, Alabraba等[10]介绍了一种方法取得了较好的效果, 但没有得到广泛应用.

2 KCs的激活机制

许多吞噬颗粒和可溶性物质都可以和KCs细胞膜上的受体结合进而激活KCs. KCs最重要的激活物包括补体因子C3a和C5a、细菌和真菌的β-葡聚糖、G$^-$细菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS). LPS可以经过TLR4信号途径直接激活KCs, 导致肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α), 白介素(interleukin, IL)-1b、IL-6、IL-12、IL-18、IL-10以及抗菌素干扰素(interferon, IFN)-γ的产生增多[11]. 这个过程需要LPS黏附蛋白(LPS binding protein, LBP)以及CD14的参与. 在血液中LPS与LBP结合在一起, LBP是一种主要由肝脏产生并分泌到外周血中的急性期蛋白, 他能够显著降低激活KCs所需的LPS浓度, 因此LPS-LBP这种结合方式对于生理状态下低浓度的LPS激活KCs具有重要意义[12]. 由于KCs定居在肝血窦, 因此他们与循环系统中的单核细胞相比, 长期暴露在较高浓度的LPS环境之下. 与其他单核巨噬细胞不同, KCs静息状态下表达CD14维持在较低的基线水平, 但是多种刺激因素包括LPS都可以使CD14表达上调. CD14表达量的改变可能决定了肝脏对于LPS毒性作用的敏感性. 由于CD14是一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白, 没有跨膜结构域, LPS要将信号传导致细胞内还需要有其他跨膜蛋白的参与, 其中TLR4是最著名和研究最为深入的跨膜蛋白[13]. LPS-TLR4信号的传导同时需要MD2的参与, 他是一种与TLR4保外结构域非常相似的分泌蛋白. LPS/LBP/CD14复合物与TLR4结合后募集髓样分化因子88(MYD88)在细胞膜的胞质面形成由细胞凋亡抑制蛋白(cellular Inhibitor of apoptosis proteins, cIAP)、肿瘤坏死因子受体相关因子(tumour necrosis factor receptor-associated factors, TRAFs)、IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAKs)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β活化激酶1(TGF beta activated kinase 1, TAK1)组成的多蛋白复合体, 随后激活Jun氨基端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)、p38-MAPK和核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)信号途径[14,15]. LPS还可以与内吞体上的TLR4结合, 通过TRIF募集下游信号分子TRAF3以及其他蛋白质组成TRIF相关复合物, 进而激活TANK连接激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)和I-κB激酶ε(I κB kinase-ε, IKKε), 上调IRF3以及Ⅰ型干扰素α(type Ⅰ interferon α, IFN-α)的表达[16,17]. LPS还可以与KCs细胞TLR2结合, 此过程同样需要LPB和CD14的参与. 在内毒素血症的小鼠KCs内可以检测到TLR2表达的上调, 表明其在肝脏先天性免疫中起到一定作用[12,18].

此外, 门静脉或者循环系统中高浓度的LPS可以直接通过补体系统激活KCs. 当补体系统激活以后, C3和C5裂解产生活性片段C3a和C5a, 随后激活他们特异性的受体C3aR和C5aR. 激活后的C3aR和C5aR与G蛋白偶联受体磷脂酶C(phospholipase C, PLC)相连, 此酶是KCs信号转导关键因子之一. PLC酶活性增

强导致蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化, 内质网Ca^{2+}外流以及细胞外Ca^{2+}经过L型钙通道内流. 有实验[1]证据表明PKC参与到NADPH氧化酶的激活, 而Ca^{2+}内流则引起磷脂酶的激活以及花生四烯酸的合成.

最近研究[19-21]发现, 高浓度的LPS可以直接进入胞浆内, 通过TLR4非依赖性途径激活巨噬细胞. 此途径主要由Caspase11介导, 能够引起非经典NLRP3炎症小体的激活, 促进IL-1β、IL-18的成熟和释放, 最重要的是诱发细胞的炎症性坏死, 这种坏死方式被称作“pyroptosis”. Caspase11信号途径的发现来源于对炎症小体激活机制的研究. 炎症小体是位于胞质内的巨大多蛋白复合体, 他能够感知细胞内外多种危险信号, 引起相应的生物学反应[22]. 研究最多的是NLRP3炎症小体, 他包括能够感知微生物感染信号的NLRP3蛋白, 配体分子ASC, 以及随后被募集激活并产生酶效应的Caspase1. 通过NLRP3/ASC激活Caspase1的方式通常被称为经典NLRP3炎症小体途径[19]. 虽然大多数激活物(如ATP、胆固醇、双链DNA)都是通过经典途径来激活Caspase1, 但是当细胞感染肠道病原体或者LPS时(如大肠埃希菌、霍乱弧菌等), Caspase11却提供了另外一种新的激活模式, 即非经典NLRP3炎症小体途径: 病原体或者LPS进入细胞后, 募集激活Caspase11, Caspase11作用于Caspase1, 引起IL-1β、IL-1α以及IL-18的释放, 导致细胞发生炎症性死亡[23-25]. Caspase11依赖性的细胞死亡可能是引起小鼠发生致死性脓毒症休克的关键因素之一, 因为Caspase11$^{-/-}$小鼠对致死性脓毒症具有明显的抵抗能力, 其存活率显著高于Caspase1$^{-/-}$小鼠和野生型小鼠[20]. 研究[19,26]表明, Caspase11激活的方式有可能两种. 第一种是自身激活, 诱导产生足够量的proCaspase11对于这种激活方式是必须的. LPS与TLR4结合后形成内吞体, 并激活TRIF信号通路, 促进IFNα/β的分泌, IFNα/β作用于相应的受体, 激活JAK/STAT转录因子, 上调proCaspase11蛋白表达, proCaspase11蛋白表达量达到一定阈值后启动自身激活模式, 最终引起Caspase11的自身活化. 另外一种是蛋白/受体介导的激活方式. 研究者推测胞质内存在某种未被人们发现的蛋白或者受体, 这种受体或者蛋白由LPS或G$^-$菌诱导产生, 与Caspase11识别并将其激活. 研究显示, 少量的LPS会促进proCaspase11蛋白表达的上调, 但不会引起Caspase11的激活; 而大量LPS则主要通过进入细胞内激活Caspase11. 提示第二种激活方式可能比第一种更加重要, 但此种激活方式的分子机制还不完全清楚[24]. 另外, 人的巨噬细胞是否同样存在Caspase11信号途径的激活也不得而知, 这也将成为未来研究的方向.

应用要点

KCs在脓毒症、内毒素耐受以及急性胰腺炎中扮演了重要角色, 本文将对治疗相关炎症性疾病提供新的作用靶点和思路.

3 KCs在脓毒症中的作用

脓毒症是重症监护室患者最常见的死亡原因之一[27]. 临床上大约一半的脓毒症是由于细菌感染引起, 这些细菌大多数来自肠道和胆道, 比较常见的病原体包括大肠埃希菌, 铜绿假单胞菌等[28]. 巨噬细胞是固有免疫中重要成员之一, 他们通过分泌细胞因子, 吞噬以及抗原提呈将固有免疫和适应性免疫紧密联系在一起. 研究表明, 脓毒症的发生发展与巨噬细胞功能障碍密切相关[29]. 脓毒症时肠黏膜屏障受损, 来自肠道的大量细菌, 内毒素等通过门静脉进入肝脏. 肝脏中的巨噬细胞KCs占有全身巨噬细胞总量的80%-90%, 他们定居在肝血窦间隙, 一方面构成清除肠源性病原微生物及细菌产物的第一道屏障; 另一方面KCs与细菌产物结合后被激活, 除了自身产生大量促炎因子(如TNF-α, IL-1, IL-6)引起全身系统性炎症综合征外, 他们还募集其他炎症细胞向肝脏聚集, 这些细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞等. 因此, KCs在脓毒症中的作用是双向的, 他们在清除病原体的同时引起炎症级联反应, 过度的炎症反应则导致组织器官发生损伤[30]. 研究[31]发现, 在脓毒症时, KCs可以通过上调gp130的表达阻止肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)发生Fas依赖性细胞凋亡, 产生保护性效应; 敲除KCs细胞功能后, Fas表达上调, LSEC细胞凋亡增加, 因此研究者认为KCs对于维持LSEC的活性是必须的. 在过去的几个世纪, 脓毒症的治疗一直建立在抑制促炎因子和细胞因子的分泌之上, 因为这种方法经过动物实验被证明是行之有效的. 然而大量临床试验证明, 这种传统的抑制免疫系统的方法对于治疗脓毒症是不成功的[32]. 绝大多数脓毒症患者不是因为过度的炎症反应带来的并发

同行评价
虽然大家对本文题目并不陌生, 但作者综述的参考文献较全、较新, 编排条理清晰, 对感兴趣者有较好的参考意义.

症死亡, 而是由于严重的免疫抑制引起的二次(机会)感染而死亡. 目前, 大多数研究者将脓毒症的发生发展分为两个阶段, 第一个阶段为“过度炎症反应期”, 此阶段主要表现为单核巨噬细胞系统激活, 中性粒细胞聚集, 促炎因子分泌迅速增加, 导致器官发生炎症性损伤; 第二个阶段为“免疫麻痹期”, 此阶段中性粒细胞反应受损, 单核巨噬细胞凋亡增加、表面抗原分子HLA-DR表达下调导致抗原提呈能力降低, 淋巴细胞表达抑制性受体分子上调, 导致机体发生机会性感染[33,34]. 目前, 关于KCs在脓毒症“免疫麻痹期”时期的作用以及分子机制的研究还比较少, 如何调节KCs的功能使其在此阶段发挥正常的免疫效应可能是治疗脓毒症的一种新思路.

4 KCs与内毒素耐受

内毒素耐受(endotoxin tolerance, ET)是机体最重要的防御体制之一, 他是指用小剂量的LPS预处理机体或者细胞后, 机体或细胞对随后给予的更大剂量的LPS不产生反应或者低反应[35-37]. Kupffer细胞中TLR4信号分子活性改变或者受到抑制是LPS耐受的形成机制之一, 而此过程与负性调节因子的参与密切相关, 迄今为止发现的调节因子有IRAK-M、细胞信号抑制剂1(suppressor of cytokine signaling 1, SCOS1)及SH2结构含磷酸肌醇[Src homology 2 (SH2) domain-containing inositol-5-phosphatase 1, SHIP1]等, 他们通过不同的作用方式和作用位点对TLR4信号进行负性调控, 减少促炎因子的表达, 诱导LPS耐受. IRAK-M是IRAK1/IRAK4激酶的抑制剂, IRAK-M表达的上调可以阻断此复合物的活化, 进而阻断其下游NF-κB的激活, 减少多种促炎因子的表达[38-40]. SHIP1可以抑制LPS诱导的MAPKs的激活, 从而阻断JNK、p38的磷酸化, 减少IL-1、IL-6等多种细胞因子的释放[41]. 同样, SCOS1对于LPS耐受的形成也是必须的, 他能够负性调节TLR4-MYD88依赖信号途径, *SCOS1*基因缺失的小鼠对LPS的敏感性明显增高[42]. Twist-2是一种带有螺旋-环-螺旋结构的转录因子, 他能够黏附到细胞因子启动子的E boxes, 从而抑制NF-κB结合到启动子邻近的κB位点, 从而阻断促炎基因的转录[43]. 在内毒素耐受动物的肝组织中, 炎症细胞浸润明显减少, 而Twist-2的表达量增高. 在内毒素耐受的KCs中, Twist-2的基因和蛋白表达量明显上调, 而*TNF-α*基因转录以及NF-κB活性明显受到抑制. 利用shRNA沉默Twist-2的表达后, KCs对LPS的敏感性明显增加, 内毒素耐受效应受损[44]. 然而内毒素耐受的机制是复杂的, 探索发现是否存在其他类似的负性调节因子是值得研究的问题. 比如, TRAF3能够负性调节TLR4依赖的MAPK信号的激活, 同时能够上调IL-10的表达, 但他是否参与了内毒素耐受的诱导还不清楚[45-47].

5 KCs与急性胰腺炎

急性胰腺炎是一种比较常见的高死亡率疾病, 20%的患者发展成为急性重症胰腺炎, 其死亡率高达30%. 在胰腺炎的早期, 胰蛋白酶的过早激活引起炎症因子的大量释放. 这些炎症因子通过门静脉进入肝脏激活炎症细胞, 特别是KCs[48]. 激活后的KCs引起炎症级联反应, 导致细胞因子大量产生, 如TNF-α、IL-1β、TGF-β、IL-6、IFN-γ等, 最终引起系统并发症和器官衰竭. 牛磺酸可以通过下调KCs细胞内p38 MAPK的磷酸化, 阻断NF-κB的激活, 从而减轻大鼠重症急性胰腺炎导致的肝损伤[49]. 在出血性坏死性胰腺炎的小鼠模型中, 利用GdCl3封闭KCs的功能后, 系统TNF-α、IL-1、IL-6的水平显著降低, 小鼠的生存率显著提高. 研究者通过PCR检测肝组织中细胞因子的产生情况, 并测定其在动脉以及静脉循环中的含量水平. 他们发现, 在胰腺炎时肝静脉血中细胞因子的含量远远高于门静脉血, 提示肝脏释放了大量细胞因子进入外周血[50]. 为了证明KCs是TNF-α的主要来源, 有研究[51]直接检测了培养的KCs分泌TNF-α的情况. 结果发现, 在急性胰腺炎3 h以后分离出的KCs比对照组KCs产生的TNF-α高出5倍以上. 上述研究表明, 肝脏特别是KCs在急性胰腺炎的发生发展中占有比较关键的地位, 因为他将胰腺的局部炎症过程与系统性器官功能紊乱联系在了一起.

6 结论

KCs作为体内最大的巨噬细胞群, 参与了脓毒症、内毒素耐受以及急性胰腺炎的发生发展. 深入研究KCs的激活机制, 在多层面、多途径

调控KCs的免疫功能, 将为治疗相关疾病提供新的思路.

7 参考文献

1 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186 [PMID: 17105582 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x]

2 Park SW, Kang JW, Lee SM. Role of Kupffer cells in ischemic injury in alcoholic fatty liver. *J Surg Res* 2015; 194: 91-100 [PMID: 25438955 DOI: 10.1016/j.jss.2014.09.021]

3 Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 2013; 496: 445-455 [PMID: 23619691 DOI: 10.1038/nature12034]

4 Li PZ, Li JZ, Li M, Gong JP, He K. An efficient method to isolate and culture mouse Kupffer cells. *Immunol Lett* 2014; 158: 52-56 [PMID: 24333337 DOI: 10.1016/j.imlet.2013.12.002]

5 Zeng WQ, Zhang JQ, Li Y, Yang K, Chen YP, Liu ZJ. A new method to isolate and culture rat kupffer cells. *PLoS One* 2013; 8: e70832 [PMID: 23967115 DOI: 10.1371/journal.pone.0070832]

6 Liu H, Cao H, Wu ZY. Isolation of Kupffer cells and their suppressive effects on T lymphocyte growth in rat orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3133-3136 [PMID: 17589933]

7 Valatas V, Xidakis C, Roumpaki H, Kolios G, Kouroumalis EA. Isolation of rat Kupffer cells: a combined methodology for highly purified primary cultures. *Cell Biol Int* 2003; 27: 67-73 [PMID: 12713802]

8 Kitani H, Takenouchi T, Sato M, Yoshioka M, Yamanaka N. A novel isolation method for macrophage-like cells from mixed primary cultures of adult rat liver cells. *J Immunol Methods* 2010; 360: 47-55 [PMID: 20600081 DOI: 10.1016/j.jim.2010.06.004]

9 Chang C, Xu C. Transcriptome atlas of glutamine family amino acid metabolism-related genes in eight regenerating liver cell types. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1189-1198 [PMID: 20716061 DOI: 10.1042/cbi20090352]

10 Alabraba EB, Curbishley SM, Lai WK, Wigmore SJ, Adams DH, Afford SC. A new approach to isolation and culture of human Kupffer cells. *J Immunol Methods* 2007; 326: 139-144 [PMID: 17692868 DOI: 10.1016/j.jim.2007.06.014]

11 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]

12 Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-797 [PMID: 23720329 DOI: 10.1002/cphy.c120026]

13 Luan X, Liu Y, Li M. The role of CD14 and Toll-like receptor 4 of Kupffer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2012; 44: 937-941 [PMID: 22564590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.001]

14 Klein DC, Skjesol A, Kers-Rebel E, Sherstova T, Sporsheim B, Egeberg KW, Stokke BT, Espevik T, Husebye H. CD14, TLR4 and TRAM show different trafficking dynamics during LPS stimulation. *Traffic* 2015 Feb 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25707286 DOI: 10.1111/tra.12274]

15 Byun EB, Sung NY, Park JN, Yang MS, Park SH, Byun EH. Gamma-irradiated resveratrol negatively regulates LPS-induced MAPK and NF-κB signaling through TLR4 in macrophages. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 249-259 [PMID: 25701505 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.015]

16 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 453-460 [PMID: 23681101 DOI: 10.1038/nri3446]

17 Chuffa L, Fioruci-Fontanelli BA, Mendes LO, Ferreira Seiva FR, Martinez M, Fávaro WJ, Domeniconi RF, Pinheiro P, Delazari Dos Santos L, Martinez F. Melatonin attenuates the TLR4-mediated inflammatory response through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in an in vivo model of ovarian cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 34 [PMID: 25655081 DOI: 10.1186/s12885-015-1032-4]

18 Tsutsui H, Nishiguchi S. Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 7711-7730 [PMID: 24802875 DOI: 10.3390/ijms15057711]

19 Viganò E, Mortellaro A. Caspase-11: the driving factor for noncanonical inflammasomes. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2240-2245 [PMID: 24037676 DOI: 10.1002/eji.201343800]

20 Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, Ramani SR, Gonzalez LC, Akashi-Takamura S, Miyake K, Zhang J, Lee WP, Muszyński A, Forsberg LS, Carlson RW, Dixit VM. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science* 2013; 341: 1246-1249 [PMID: 23887873 DOI: 10.1126/science.1240248]

21 Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, Ernst RK, Miao EA. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science* 2013; 341: 1250-1253 [PMID: 24031018 DOI: 10.1126/science.1240988]

22 Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 397-411 [PMID: 23702978 DOI: 10.1038/nri3452]

23 Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Vande Walle L, Louie S, Dong J, Newton K, Qu Y, Liu J, Heldens S, Zhang J, Lee WP, Roose-Girma M, Dixit VM. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* 2011; 479: 117-121 [PMID: 22002608 DOI: 10.1038/nature10558]

24 Broz P, Monack DM. Noncanonical inflammasomes: caspase-11 activation and effector mechanisms. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003144 [PMID: 23468620 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003144]

25 Broz P, Ruby T, Belhocine K, Bouley DM, Kayagaki N, Dixit VM, Monack DM. Caspase-11 increases susceptibility to Salmonella infection in the absence of caspase-1. *Nature* 2012; 490: 288-291 [PMID: 22895188 DOI: 10.1038/nature11419]

26 Rathinam VA, Fitzgerald KA. Immunology:

Lipopolysaccharide sensing on the inside. *Nature* 2013; 501: 173-175 [PMID: 24005321 DOI: 10.1038/nature12556]
27 Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1572-1578 [PMID: 25444488 DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.07.009]
28 Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-851 [PMID: 23984731 DOI: 10.1056/NEJMra1208623]
29 Huang X, Venet F, Wang YL, Lepape A, Yuan Z, Chen Y, Swan R, Kherouf H, Monneret G, Chung CS, Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6303-6308 [PMID: 19332785 DOI: 10.1073/pnas.0809422106]
30 Wei SD, Li JZ, Liu ZJ, Chen Q, Chen Y, Chen M, Gong JP. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells. *Hepatol Res* 2011; 41: 989-999 [PMID: 21951872 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00852.x]
31 Hutchins NA, Chung CS, Borgerding JN, Ayala CA, Ayala A. Kupffer cells protect liver sinusoidal endothelial cells from Fas-dependent apoptosis in sepsis by down-regulating gp130. *Am J Pathol* 2013; 182: 742-754 [PMID: 23306157 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.023]
32 Opal SM, Laterre PF, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira JP, Wittebole X, Dugernier T, Perrotin D, Tidswell M, Jauregui L, Krell K, Pachl J, Takahashi T, Peckelsen C, Cordasco E, Chang CS, Oeyen S, Aikawa N, Maruyama T, Schein R, Kalil AC, Van Nuffelen M, Lynn M, Rossignol DP, Gogate J, Roberts MB, Wheeler JL, Vincent JL. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1154-1162 [PMID: 23512062 DOI: 10.1001/jama.2013.2194]
33 Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1287-1293 [PMID: 23590272 DOI: 10.1164/rccm.201301-0036CP]
34 Maddux AB, Douglas IS. Is the developmentally immature immune response in pediatric sepsis a recapitulation of immune tolerance? *Immunology* 2015 Feb 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25691226 DOI: 10.1111/imm.12454]
35 Ariga SK, Abatepaulo FB, Melo ES, Velasco IT, Pinheiro da Silva F, de Lima TM, Soriano FG. Endotoxin tolerance drives neutrophil to infectious site. *Shock* 2014; 42: 168-173 [PMID: 24667625 DOI: 10.1097/shk.0000000000000175]
36 Cubillos-Zapata C, Hernández-Jiménez E, Toledano V, Esteban-Burgos L, Fernández-Ruíz I, Gómez-Piña V, Del Fresno C, Siliceo M, Prieto-Chinchiña P, Pérez de Diego R, Boscá L, Fresno M, Arnalich F, López-Collazo E. NFκB2/p100 is a key factor for endotoxin tolerance in human monocytes: a demonstration using primary human monocytes from patients with sepsis. *J Immunol* 2014; 193: 4195-4202 [PMID: 25225662 DOI: 10.4049/jimmunol.1400721]
37 Fallarino F, Pallotta MT, Matino D, Gargaro M, Orabona C, Vacca C, Mondanelli G, Allegrucci M, Boon L, Romani R, Talesa VN, Puccetti P, Grohmann U. LPS-conditioned dendritic cells confer endotoxin tolerance contingent on tryptophan catabolism. *Immunobiology* 2015; 220: 315-321 [PMID: 25278421 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.09.017]
38 Liu ZJ, Yan LN, Li XH, Xu FL, Chen XF, You HB, Gong JP. Up-regulation of IRAK-M is essential for endotoxin tolerance induced by a low dose of lipopolysaccharide in Kupffer cells. *J Surg Res* 2008; 150: 34-39 [PMID: 18533191 DOI: 10.1016/j.jss.2007.12.759]
39 Peng Q, O'Loughlin JL, Humphrey MB. DOK3 negatively regulates LPS responses and endotoxin tolerance. *PLoS One* 2012; 7: e39967 [PMID: 22761938 DOI: 10.1371/journal.pone.0039967]
40 Ho PC, Tsui YC, Feng X, Greaves DR, Wei LN. NF-κB-mediated degradation of the coactivator RIP140 regulates inflammatory responses and contributes to endotoxin tolerance. *Nat Immunol* 2012; 13: 379-386 [PMID: 22388040 DOI: 10.1038/ni.2238]
41 Xiong Y, Medvedev AE. Induction of endotoxin tolerance in vivo inhibits activation of IRAK4 and increases negative regulators IRAK-M, SHIP-1, and A20. *J Leukoc Biol* 2011; 90: 1141-1148 [PMID: 21934070 DOI: 10.1189/jlb.0611273]
42 Liu ZJ, Liu XL, Zhao J, Shi YJ, Yan LN, Chen XF, Li XH, You HB, Xu FL, Gong JP. The effects of SOCS-1 on liver endotoxin tolerance development induced by a low dose of lipopolysaccharide are related to dampen NF-kappaB-mediated pathway. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 568-577 [PMID: 18378198 DOI: 10.1016/j.dld.2007.12.019]
43 Sharabi AB, Lee SH, Goodell MA, Huang XF, Chen SY. Enhanced generation of myeloid lineages in hematopoietic differentiation from embryonic stem cells by silencing transcriptional repressor Twist-2. *Cloning Stem Cells* 2009; 11: 523-533 [PMID: 20025523 DOI: 10.1089/clo.2009.0020]
44 Li P, Li M, He K, Zhong K, Gong J, You H. The effects of Twist-2 on liver endotoxin tolerance induced by a low dose of lipopolysaccharide. *Inflammation* 2014; 37: 55-64 [PMID: 24005898 DOI: 10.1007/s10753-013-9711-2]
45 Tseng PH, Matsuzawa A, Zhang W, Mino T, Vignali DA, Karin M. Different modes of ubiquitination of the adaptor TRAF3 selectively activate the expression of type I interferons and proinflammatory cytokines. *Nat Immunol* 2010; 11: 70-75 [PMID: 19898473 DOI: 10.1038/ni.1819]
46 Lalani AI, Moore CR, Luo C, Kreider BZ, Liu Y, Morse HC, Xie P. Myeloid cell TRAF3 regulates immune responses and inhibits inflammation and tumor development in mice. *J Immunol* 2015; 194: 334-348 [PMID: 25422508 DOI: 10.4049/jimmunol.1401548]
47 Häcker H, Tseng PH, Karin M. Expanding TRAF

function: TRAF3 as a tri-faced immune regulator. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 457-468 [PMID: 21660053 DOI: 10.1038/nri2998]
48 Liu HB, Cui NQ, Li DH, Chen C. Role of Kupffer cells in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis-associated lung injury of rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 403-407 [PMID: 16489639]
49 Wei S, Huang Q, Li J, Liu Z, You H, Chen Y, Gong J. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2012; 35: 690-701 [PMID: 21833764 DOI: 10.1007/s10753-011-9362-0]
50 Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA, Todd KE, Lane JS, Hines OJ, Reber HA. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000; 21: 414-420 [PMID: 11075997]
51 Folch E, Prats N, Hotter G, López S, Gelpi E, Roselló-Catafau J, Closa D. P-selectin expression and Kupffer cell activation in rat acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1535-1544 [PMID: 11007102]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1784

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1784-1790
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系

刘晨晨, 张振玉

背景资料
近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率逐渐增高, 但其致病因素尚未阐明, 因而缺少特异性的治疗手段. 近来不断有研究提示: 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染可能在IBD的发病和疾病进展中有一定的作用, HCMV感染与IBD的关系引起了临床医师的共同关注.

刘晨晨, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006
刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究.
作者贡献分布: 本文由刘晨晨完成; 张振玉审校.
通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科. zhangzhenyu808@126.com
电话: 025-52271261
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-01-31
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-04-18

Relationship between cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-01-31
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-04-18

Abstract
Human cytomegalovirus (HCMV) is a common opportunistic pathogenic virus, which causes dormant or latent infection following primary infection in immunocompetent individuals and overt infection in immunocompromised patients. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent inflammatory illness and patients with IBD are often immunosuppressed, through combined action of potentially malnutrition, use of immunosuppressants, etc. These factors predispose patients with IBD to an increased risk of developing HCMV infection. The number of IBD patients with concomitant HCMV infection is increasing and the adverse role of HCMV in IBD has drawn much attention from clinicians. Recent evidence suggests that HCMV may play an essential role in the progression of IBD, and elucidating the possible association between HCMV infection and IBD as well as the underlying mechanisms has great diagnostic and therapeutic implications. Here we review the possible relationship between HCMV and IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cytomegalovirus; Inflammatory bowel disease; Antiviral treatment

Liu CC, Zhang ZY. Relationship between cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1784-1790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1784.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1784

摘要
人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是常见的机会性致病病毒, 在免疫功能正常个体中常表现为隐性或潜伏感染, 在免疫功能受损个体中常呈现显性感染. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性的肠道炎症性疾病; IBD患者由于营养不良及使用免疫抑制剂等原因, 感染HCMV的风险明显增加. IBD合并HCMV感染的患者逐渐增多,

同行评议者
邹敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

HCMV感染加重IBD病情的现象引起了临床医师的共同关注. 研究表明HCMV感染可能在IBD病情发展变化中起重要作用, 及时诊断IBD患者中HCMV的感染并正确治疗对患者的预后有很大改善作用. 本文就巨细胞病毒感染与IBD中的关系及其治疗进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 巨细胞病毒; 炎症性肠病; 抗病毒治疗

核心提示: 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病和疾病进展过程中有一定的作用, 其中HCMV与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的关系更加密切; 难治性UC合并HCMV感染时, 抗病毒治疗有效; 抗病毒治疗时机的选择仍需要进一步的探究, 抗肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α)疗法和GMAA疗法在治疗IBD合并HCMV感染方面有很好的应用前景.

刘晨晨, 张振玉. 巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1784-1790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1784.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1784

0 引言

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)属于β-疱疹病毒科, 是常见的引起机会性感染的病毒之一. 多因素分析显示女性、老年、组织学活动的全结肠炎及使用硫唑嘌呤是HCMV感染的独立危险因素[1]. 近年的研究[2]显示, HCMV在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病和疾病进展中有一定作用, IBD尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者常规使用免疫抑制剂而易于感染HCMV, UC患者中HCMV感染可以引起明显的临床不良结局. 及时诊断和治疗IBD患者中HCMV感染对改善患者预后有重要意义, 本文就HCMV与IBD的关系及治疗进展作一综述.

1 HCMV

HCMV属于β-疱疹病毒科, 是双链DNA病毒, 由235 kb基因编码, 为种属特异性的病原体[3]. HCMV是常见的机会性致病病毒, 在世界人口中的感染率是60%-100%[2]. 研究[4]显示正常个体HCMV感染的独立危险因素包括激素用药史和近1 mo的输血史. 初次感染通常发生在儿童时期, 而后病毒在体内终生潜伏[5]. 初次感染HCMV后, 病毒在中性粒细胞、T淋巴细胞、上皮细胞、肾上皮细胞中处于潜伏状态; 当宿主免疫功能低下时, 潜伏的HCMV容易被激活. HCMV可在体内任何器官中复制而引起急性感染, 肠道HCMV感染引起的病理改变与缺血性肠炎、IBD、败血症、抗生素相关肠炎等类似.

研发前沿
研究显示, HCMV与IBD有一定的关系, 但HCMV在IBD患者病程中的确切作用, 目前仍不清楚; IBD合并HCMV感染的患者治疗中关于激素和抗病毒药物的使用目前尚无共识意见, 尤其是对激素抵抗的UC合并HCMV感染患者的治疗有待进一步的探讨.

2 IBD

IBD是一种自身免疫性疾病, 以肠道广泛性、慢性、复发性炎症为特征, 主要分为UC和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 美国有100-130万例IBD患者, 每年新发病例超过100万, 发病高峰年龄是15-30岁, 世界范围内CD的发病率迅速增加[6], 尤其是在发展中国家[7]. UC的发病率比CD高, 与CD类似, UC在发达国家尤其是北欧和北美的发病率较高[4]. 这可能部分与西方的生活和饮食习惯有关. IBD的直接病因仍不明确, 目前广为接受的IBD的发病机制是遗传和环境因素导致针对正常肠道菌群的免疫细胞被激活(如T细胞、树突状细胞), 从而引起肠道的慢性炎症; 许多可能的致病菌群如耶尔深菌和结核分枝杆菌逐渐受到重视[8]. 肠道慢性炎症可以诱发其他病原体如HCMV等的感染而上调核因子活化核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、炎症因子和趋化因子使IBD病情加重[9].

3 巨细胞病毒感染与IBD

近年来, IBD合并HCMV感染的病例逐渐增多, 诸多证据显示病毒感染尤其是HCMV与IBD的发病和病情加重有关[10,11]. IBD患者合并HCMV的初次感染和潜伏病毒的激活时会使结肠炎症加重并且表现为激素依赖; 然而是激素的免疫抑制效应导致HCMV的再激活还是病毒改变了IBD病程导致激素依赖产生, 目前尚不明确[12,13].

首例UC合并HCMV感染是由Powell等[14]于1961年报道的, 随后IBD与HCMV关系的研究逐渐深入. IBD患者由于严重的营养不良、使用免疫抑制剂及免疫功能受损等因素而处

相关报道 Pillet等的研究显示, IBD复发和HCMV感染及潜伏状态病毒的激活有明显的相关性; Hommes等的Meta分析显示, 潜伏HCMV的再激活对IBD复发患者有毒性作用; Kim等的研究显示: 在IBD合并HCMV感染的患者中, 尤其是难治性IBD患者中应用抗病毒治疗对患者的长期预后有益.

于免疫抑制状态, 加上HCMV病毒对炎症组织的趋向性, IBD患者感染HCMV的风险明显增加[15]. 中重度IBD患者中HCMV感染率是21%-34%, 难治性IBD患者HCMV的感染率是30%[1]. CD患者血清学HCMV阳性率为70%而大便HCMV阳性率低于5%[16]. HCMV在CD中作用的证据有限, 但HCMV病毒在UC患者中结肠组织中普遍存在[17], UC患者中HCMV的感染较CD中更常见[18], HCMV与UC的联系更密切[19-21]. 在众多的细胞因子中, 肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)与HCMV激活的相关性更强. HCMV通过招募单核细胞等而迁移至肠道炎症部位, 随后病毒被TNF-α, γ-干扰素(interferon γ, INF-γ)等炎症介质激活, 继而激活了促炎信号通路, 从而增加了肠道的通透性[22]. HCMV感染在UC尤其是在重症UC和难治性UC中有重要作用, 难治性UC的出现与HCMV的再激活有关[20,23], 原因可能是病毒增加了肠道的通透性、加重了肠道的炎症反应[22].

大多数IBD患者是在应用免疫抑制剂或激素过程中产生了HCMV感染, 在没有使用上述药物的患者中这种感染很少见[24]. 但有文章报道了1例57岁的男性UC患者在未使用上述药物的情况下产生了HCMV相关的中毒性巨结肠, 提示HCMV感染可能与中毒性巨结肠有关系[25]. HCMV在IBD患者中的自然病程并不完全清楚, 尤其是关于HCMV阳性而没有接受抗病毒治疗的IBD患者临床结局的研究甚少. 有部分研究显示: 随着IBD患者疾病的进展, HCMV会自然消失, 抗病毒治疗对IBD病情的改善作用有限[20,26]. 尽管IBD复发和HCMV的再激活有明显的相关性, 但二者的因果关系一直是争论的焦点[27]. 一项Meta分析的结果显示, HCMV的再激活对IBD患者有毒性作用, 增加了患者激素抵抗和结肠切除的风险[28]. 另外, 亦有研究认为HCMV只是消化系统炎症程度的一个标志物, 是无致病作用的“旁观者”, 在适当免疫抑制剂的治疗下会消失[29]. 目前大多数观点认为: IBD患者中潜伏HCMV的激活可以导致严重的肠炎, 尤其是在使用免疫抑制剂的UC的患者中.

T细胞受体α(T cell receptor α, TCR-α)敲除(knockout, KO)的小鼠可以自发产生肠道的炎症反应, 是人类UC的动物模型; 因为CMV有很强的种属特异性[3], HCMV并不能感染小鼠. 小鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, MCMV)和HCMV的基因序列有高度的同源性, MCMV潜伏感染的TCR-α KO小鼠可以模拟UC患者中潜伏HCMV的复发, 在研究HCMV的致病过程中有重要的作用[30]. TCR-α KO小鼠感染MCMV后, 肠道内出现了自发的炎症反应, 病变与UC类似, MCMV感染的TCR-α KO小鼠发展成了比对照组小鼠更严重的肠炎. 免疫组织化学结果显示: 随着小鼠肠道炎症的进展, 受MCMV感染的细胞数目增加, 并且这种细胞主要分布在炎症累及的结肠黏膜中, 与临床现象一致; 临床上重症UC中HCMV只存于炎症累及的结肠黏膜中, 而在炎症未累及的组织中则没有检测到HCMV. 免疫组织化学结果显示: MCMV潜伏在血管周围的基质细胞, 随着UC患者结肠炎症的进展, 结肠黏膜中HCMV的感染可以从血管周围的基质细胞向内皮细胞和上皮细胞中迁移, 从而导致病毒播散[31].

4 IBD合并HCMV感染的治疗

4.1 抗病毒治疗之争 目前HCMV感染对IBD患者预后的影响尚不明确, 对IBD合并HCMV感染的治疗有很多不确定的方面, 尤其是对血液中病毒载量略高于正常或者结肠活检标本中仅有少量病毒阳性细胞的IBD患者. 在IBD合并HCMV感染患者中使用抗病毒疗法一直备受争议.

4.1.1 不支持抗病毒治疗的证据: 一项纳入了110例住院IBD患者的研究[32]评估了HCMV感染对患者疾病复发情况的影响及抗病毒治疗对潜伏HCMV再激活的患者病情的影响, 结果显示HCMV的激活不会影响IBD的复发, 抗病毒治疗也不影响IBD的病情; 33例HCMV阳性的患者中22例接受了抗病毒治疗, 3 mo抗病毒之后治疗组与对照组相比, 在患者临床和生物学结局、住院时间和结肠切除率方面无显著性差异; 提示HCMV感染是无致病作用的“旁观者”, 抗病毒治疗没有必要. 但是本研究有明显的局限性: 回顾性研究和非随机化设计. 有研究评估了抗病毒治疗对IBD合并HCMV感染的患者临床结局的影响, 结果显示: 67.0%-100.0%的患者达到了临床缓解,

54.8%的患者对传统疗法反应较好, 而不需要用抗病毒治疗[20,33].

4.1.2 支持抗病毒治疗的证据: 目前提示在IBD合并HCMV感染患者中应用抗病毒药物有效的证据大多是基于小样本的研究. 研究显示, 在活动性结肠炎和HCMV感染的IBD患者, 尤其是UC和难治性IBD患者中应用抗病毒治疗对患者的长期预后有有益作用[34]. 有报道称UC合并HCMV感染的难治性UC患者中应用抗病毒治疗有一定效果, HCMV感染使UC难以控制, 特异性的抗病毒治疗可能更有利. 一项前瞻性多中心的研究纳入了72例中到重度UC患者, 对于激素抵抗合并HCMV感染患者给予更昔洛韦抗病毒治疗, 对于激素反应良好合并HCMV感染患者继续使用激素疗法, 而不用抗病毒治疗. 结果显示: 79%激素抵抗合并HCMV感染的UC患者在使用更昔洛韦治疗后病情缓解. 而对激素治疗反应良好的UC患者不需要抗病毒治疗. 在中到重度的UC患者中, HCMV感染很常见, 尤其是激素抵抗的患者; 更昔洛韦对治疗激素抵抗合并CMV感染的患者有效[26]. 隐蔽HCMV感染如不进行抗病毒治疗死亡率是71.0%, 如积极抗病毒治疗, 死亡率降至14.5%-17.6%, 不及时进行抗病毒治疗会导致患者结肠切除甚至死亡[35]. 抗病毒治疗对合并HCMV感染的UC患者的确切效果仍需要高水平的临床试验来证实.

4.1.3 抗病毒治疗时机的选择: UC患者结肠组织中HCMV DNA载量是决定患者是否需要抗病毒治疗的重要指标. Roblin等[36]的研究显示, 当UC患者结肠活检组织中HCMV DNA载量超过250拷贝/mg时需要抗病毒治疗. 结肠黏膜中高水平的HCMV DNA会影响免疫调节剂的治疗效果, 为防止高病毒载量的UC患者在免疫抑制剂治疗过程中HCMV病毒的进一步激活, 应该实施抗病毒治疗. 然而, 将组织中250拷贝/mg HCMV DNA负荷量为作为开始实施抗病毒治疗的标准是否最佳仍需进一步研究. 尽管UC合并HCMV感染患者中的抗病毒治疗可能有效, 但是不同研究结果的分歧很大, 而且抗病毒治疗会有一定的不良反应, 不是所有UC合并HCMV感染的患者都需要抗病毒治疗. 目前, 还没有确切的方法衡量哪种患者适用抗病毒治疗.

5 新型疗法

5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)和激素常用于UC患者诱导缓解和维持缓解的治疗. 对5-ASA治疗反应差的患者, 激素则是诱导缓解治疗的替代选择. TNF-α在HCMV感染中有重要作用, 通常认为HCMV的复发是由TNF-α促发的, 最近的研究显示抗TNF-α制剂治疗激素抵抗的UC有效[37,38]. D'Ovidio等[16]的研究显示: 在使用英夫利昔治疗IBD的过程中, 活动性HCMV感染并无明显的致病性, 患者对英夫利昔的反应性没有受到HCMV感染的影响. Pillet等[27]提议使用抗TNF-α制剂治疗UC合并HCMV感染的患者, 但是免疫抑制剂疗法有诸多的不良反应如机会性感染、输液反应、骨髓抑制等[39]. 此提议的正确性仍需要进一步的研究来证实. 最近的研究[40,41]显示, 免疫调节剂和抗TNF-α制剂联合使用会增加患者恶性淋巴瘤等恶性肿瘤的风险. 因此UC患者安全有效的诱导缓解和维持缓解的治疗方法仍待探索.

目前UC的病理机制并不明确, UC患者血液循环中白细胞和免疫复合物增加[42], 嗜中性粒细胞和单核细胞/巨噬细胞产生TNF-α和IFN-γ等促炎因子, 这些促炎因子加重了UC患者肠道的炎症反应[43,44]. 局部炎症控制的不佳会导致HCMV感染和UC复发病情复杂化, 在治疗UC合并HCMV感染时, 抗炎治疗不会导致HCMV的激活和复发[25]. 粒细胞单核细胞单采疗法(GMAA)是UC的天然生物学疗法, 通过选择性地清除产生炎症因子的粒细胞和巨噬细胞而降低炎症反应. 一些研究报道了GMAA治疗UC的有效性, 并且加强GMAA疗法(每周2个疗程)比普通GMAA(每周1个疗程)可以更快地取得临床缓解[45,46]. Yoshino等[47]的一项Meta分析显示, GMAA不会导致潜伏HCMV的激活, 与激素相比, 患者对GMAA应答率更高, 患者的临床缓解率也更高; GMAA是UC患者一项安全有效的治疗措施, 是活动性UC患者在开始激素治疗前合适的治疗方案. Fukuchi等[48]等报道了GMAA治疗无激素用药史的活动性UC合并HCMV感染患者的有效性, 结果显: 示此类患者应用GMAA治疗的临床缓解率是73.3%; 并且接受GMAA治疗达到临床缓解的患者, 其结肠黏膜活检结果显示HCMV DNA均转阴. 因此GMAA是治疗活动性UC合并HCMV感染很

创新盘点

本文详细介绍了HCMV感染在IBD病程中作用的相关研究, 并简要探讨了IBD合并HCMV感染治疗方面的挑战和争议, 如是否使用抗病毒治疗及时机选择等问题; 同时简介了其治疗方面的研究进展.

应用要点
本文详细介绍了HCMV与IBD关系的研究进展, 以及IBD合并HCMV感染治疗方面的困惑和争议问题, 简介了最新的治疗方法. 对理解HCMV在IBD病程中的作用有一定的参考价值, 对临床治疗有一定的指导意义.

有前景的方法.

6 结论

随着对IBD合并HCMV感染研究的逐渐深入, 明确了HCMV感染在IBD病程中有一定作用, 但确切的作用及机制仍是争论的焦点; 潜伏HCMV再次激活只是免疫功能受抑制的IBD患者疾病过程中的伴发现象还是对疾病的严重程度和患者的预后有不良影响? 目前仍不清楚. 在对IBD合并HCMV感染的患者, 尤其是仅有少量病毒负荷患者的治疗方面, 目前仍缺少共识. 针对以上诸多问题, 更多高质量的基础和临床研究亟待进行.

7 参考文献

1 Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2456-2462 [PMID: 19093204 DOI: 10.1007/s10620-008-0639-6]
2 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108 [PMID: 17036379 DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102]
3 Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three-dimensional visualization of tegument/capsid interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999; 260: 10-16 [PMID: 10405351 DOI: 10.1006/viro.1999.9791]
4 Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 357-362 [PMID: 23695429 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32836229fb]
5 方风琴, 季育华. 人巨细胞病毒潜伏-激活研究的新进展. 检验医学 2010; 25: 240-243
6 Ko JH, Peck KR, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, Ha YE, Kang CI, Chung DR, Kim YH, Lee NY, Kim KM, Song JH. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: e20-e26 [PMID: 25452594 DOI: 10.1093/cid/ciu969]
7 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
8 Davis WC, Madsen-Bouterse SA. Crohn's disease and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis: the need for a study is long overdue. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 1-6 [PMID: 22209202 DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.12.005]
9 Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-1627 [PMID: 20232408 DOI: 10.1002/ibd.21275]
10 吉阳, 黎锐平, 王明丽. 人巨细胞病毒感染与炎症性肠病的相关研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2070-2074
11 Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 18-27 [PMID: 18174904 DOI: 10.1038/ncpgasthep1004]
12 Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SP. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 141-148 [PMID: 21172262 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.03.002]
13 薛猛, 姒健敏. 巨细胞病毒: 激素难治性溃疡性结肠炎的一个可能病因. 胃肠病学 2013; 18: 580-585
14 Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961; 30: 334-340 [PMID: 13737621]
15 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03949.x]
16 D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol* 2008; 43: 180-183 [PMID: 18614396 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.002]
17 Mariguela VC, Chacha SG, Cunha Ade A, Troncon LE, Zucoloto S, Figueiredo LT. Cytomegalovirus in colorectal cancer and idiopathic ulcerative colitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50: 83-87 [PMID: 18488086]
18 Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1498-1499 [PMID: 20198427 DOI: 10.1007/s10620-010-1162-0]
19 Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2012; 8: 230-239 [PMID: 22723754]
20 Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers* 2011; 2011: 282507 [PMID: 21731826]
21 Whittem CG, Williams AD, Williams CS. Murine Colitis modeling using Dextran Sulfate Sodium (DSS). *J Vis Exp* 2010; (35): 1652 [PMID: 20087313 DOI: 10.3791/1652]
22 Onyeagocha C, Hossain MS, Kumar A, Jones RM, Roback J, Gewirtz AT. Latent cytomegalovirus infection exacerbates experimental colitis. *Am J Pathol* 2009; 175: 2034-2042 [PMID: 19815702 DOI: 10.2353/ajpath.2009.090471]
23 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1174-1177
24 Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-899 [PMID: 11280572 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03672.x]
25 Inoue K, Wakabayashi N, Fukumoto K, Yamada

S, Bito N, Yoshida N, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Kishimoto M, Yanagisawa A, Naito Y. Toxic megacolon associated with cytomegalovirus infection in a patient with steroid-naïve ulcerative colitis. *Intern Med* 2012; 51: 2739-2743 [PMID: 23037465]

26 Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 51-56 [PMID: 21552140 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c]

27 Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 541-548 [PMID: 22538204 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.018]

28 Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-250 [PMID: 15290919]

29 Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, Okamoto S, Morohoshi Y, Izumiya M, Ichikawa H, Sato T, Inoue N, Ogata H, Hibi T. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-337 [PMID: 17156136 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x]

30 Matsumura K, Nakase H, Kosugi I, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Kawasaki H, Arai Y, Iwashita T, Nagasawa T, Chiba T. Establishment of a novel mouse model of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection: in vivo identification of cytomegalovirus persistent infected cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1951-1963 [PMID: 23839229 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318293c5bf]

31 Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res* 2014; 12: 5-11 [PMID: 25349558 DOI: 10.5217/ir.2014.12.1.5]

32 Delvincourt M, Lopez A, Pillet S, Bourrier A, Seksik P, Cosnes J, Carrat F, Gozlan J, Beaugerie L, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Sokol H. The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 712-720 [PMID: 24506221 DOI: 10.1111/apt.12650]

33 Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Boix J, Cabré E, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-1379 [PMID: 18452205 DOI: 10.1002/ibd.20498]

34 Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1146-1151 [PMID: 25089547 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000175]

35 Criscuoli V, Rizzuto MR, Montalbano L, Gallo E, Cottone M. Natural history of cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 633-638 [PMID: 21350712 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.633]

36 Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2001-2008 [PMID: 21788989 DOI: 10.1038/ajg.2011.202]

37 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095]

38 Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 886-891 [PMID: 20546441 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06206.x]

39 Talar-Williams C, Sneller MC. Complications of corticosteroid therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 131-136 [PMID: 8080631]

40 Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-267 [PMID: 17255842 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31802f6424]

41 Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-2153 [PMID: 22031357 DOI: 10.1038/ajg.2011.283]

42 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]

43 Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000; 51: 289-298 [PMID: 10774465 DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.289]

44 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hämling J, Koop I, Groessner B, Lochs H, Raedler A. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-461 [PMID: 9989717]

45 Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, Asakura H, Tanaka T, Kasukawa R, Kimura K, Suzuki Y, Nagamachi Y, Muto T, Nagawa H, Iizuka B, Baba S, Nasu M, Kataoka T, Kashiwagi N, Saniabadi AR.

同行评价

该文章详细介绍了CMV与IBD之间的关系, 并对其治疗进展进行一系列的简介, 本文有一定的科学性、创新性和可读性. 能够较好地反映目前国内外CMV与IBD之间关系的先进水平.

Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001; 16: 1-9 [PMID: 11309823 DOI: 10.1002/jca.1000]

46 Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, Tozawa K, Tanaka T, Maruyama Y, Matsushita I, Iwaoka Y, Kikuch K, Saniabadi AR. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004; 70: 36-44 [PMID: 15297776]

47 Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 219-226 [PMID: 24268950 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.011]

48 Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Ohmori K, Ubukata S, Ueda A, Eguchi T, Yamashita H, Ito D, Ashida K. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 803-811 [PMID: 23352104]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1791

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1791-1795
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS变化及中药干预效果

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

吴德坤, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011
黄瑞诚, 广西中医药大学继续教育学院 广西壮族自治区南宁市 530001
广西自然科学基金面上资助项目, No. 2014GXNSFAA118140
作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由吴德坤完成; 样本取材和细胞培养由唐友明与莫启章完成; 酶联免疫分析和评分由郑景辉与秦伟夫完成; 课题设计、文章修改和审阅由黄瑞诚完成.
通讯作者: 黄瑞诚, 讲师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学继续教育学院.
2990675070@qq.com
电话: 0771-3103605
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-03-14
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-18

Changes in levels of GAS, CCK, and SS in serum and gastric tissue of spleen deficiency rats: Effect of traditional Chinese medicine intervention

De-Kun Wu, Rui-Cheng Huang, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin

De-Kun Wu, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin, Ruikang Hospital, Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Rui-Cheng Huang, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118140
Correspondence to: Rui-Cheng Huang, Lecturer, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, 179 Mingxiu West Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 2990675070@qq.com
Received: 2015-01-24 Revised: 2015-03-14
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the changes in levels of gastrin (GAS), cholecystokinin (CCK), somatostatin (SS) in serum and gastric tissue of spleen deficiency rats and the effect of traditional Chinese medicine intervention.

METHODS: Thirty-six SD rats were randomly divided into three groups by random number table method. Twelve rats were fed distilled water as a control group, and 24 rats were used to induce spleen deficiency (chronic restraint stress + excess fatigue + eating disorders). Twelve spleen deficiency rats were used as an observation group, and the other 12 spleen deficiency rats fed Sijunzi decoction for 7 d as a treatment group. Levels of GAS, CCK, and SS in serum and gastric tissue were detected by ELISA.

RESULTS: The levels of GAS, CCK, and SS in serum and GAS in gastric tissue were significantly lower in the observation group than in the control group, while CCK and SS in gastric tissue were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). GAS, CCK, and SS in serum and GAS in gastric tissue were significantly higher in the treatment group than in the observation group, while CCK and SS in gastric tissue were significantly lower than those in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Gastrointestinal hormones

背景资料
很多学者认为脾虚与感染、遗传易感染性、精神心理障碍等因素有关, 其病因尚未完全阐明, 也无确切的治疗方法, 主要根据临床表现实施对症治疗. 检测机体胃肠激素水平的改变, 可了解脾虚病症的变化, 具有重要的指导意义.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

研发前沿
本研究通过不同分组, 将大鼠分为对照组、观察组、治疗组, 实施不同的处理方案, 观察各组大鼠胃肠激素指标的改变情况, 分析胃肠激素与脾虚的关系, 但研究对象数量较少, 仍需要进一步扩大.

GAS, CCK, and SS in serum and gastric tissue of spleen deficiency rats show abnormal changes. Traditional Chinese medicine intervention can effectively correct abnormal fluctuations of GAS, CCK, and SS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spleen deficiency rats; Serum; Gastric tissue; Gastrointestinal hormone; Gastrin; Cholecystokinin; Somatostatin; Traditional Chinese medicine intervention

Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF. Changes in levels of GAS, CCK, and SS in serum and gastric tissue of spleen deficiency rats: Effect of traditional Chinese medicine intervention. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1791-1795 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1791.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1791

摘要

目的: 探讨脾虚大鼠血清及胃组织中胃泌素(gastrin, GAS)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)变化及中药干预效果.

方法: 选取SD大鼠36只, 采用随机数字表法分为3组, 12只大鼠灌服蒸馏水为对照组, 24只大鼠制备脾虚模型(慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失调), 其中12只脾虚大鼠为观察组, 12只脾虚大鼠给予四君子汤灌胃7 d为治疗组, 采用酶联免疫分析法检测大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS水平.

结果: 观察组大鼠血清中GAS水平、CCK水平、SS水平、胃组织中GAS水平均明显低于对照组, 而胃组织中CCK水平、SS水平均明显高于对照组. 治疗组大鼠血清中GAS水平、CCK水平、SS水平、胃组织中GAS水平均明显高于观察组, 而胃组织中CCK水平、SS水平均明显低于观察组. 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论: 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS均出现了异常变化, 中药干预可有效纠正胃肠激素GAS、CCK、SS异常波动.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 脾虚大鼠; 血清; 胃组织; 胃肠激素; 胃泌素; 胆囊收缩素; 生长抑素; 中药干预

相关报道
陈贤坤等报道, 强肌健力方能改善和促进消化道机能及胃肠动力学, 其作用机制与调节胃泌素(gastrin, GAS)和胃动素(motilin, MTL)分泌水平有关. 但黄芪多糖对GAS和MTL分泌没有调节作用, 需与方中其他药物联合应用方能显效. 宋文朗报道, 四君子汤干预脾虚证慢性胃炎合并胃动力障碍的临床效果显著.

核心提示: 脾虚是常见病症, 以吸收功能障碍为主, 伴有不同程度的内分泌系统、神经系统、运动功能、免疫功能紊乱, 机体营养状况低下, 是一种多器官功能衰弱的综合病理性变化. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素胃泌素(gastrin, GAS)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)均出现了异常变化, 中药干预可有效纠正胃肠激素GAS、CCK、SS异常波动.

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS变化及中药干预效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1791-1795 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1791.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1791

0 引言

中医认为, 脾虚是常见病症, 以吸收功能障碍为主, 伴有不同程度的内分泌系统、神经系统、运动功能、免疫功能紊乱, 机体营养状况低下, 是一种多器官功能衰弱的综合病理性变化[1,2]. 脾虚发生后, 机体胃肠激素也会发生明显改变[3,4], 这些常见激素包括胃泌素(gastrin, GAS)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)等. 因而, 中药治疗脾虚, 可对症入药, 此次研究选用了四君子汤. 为了探讨脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS变化及中药干预效果, 此次研究选取SD大鼠36只, 采用随机数字表法分为3组, 12只空白对照, 12只脾虚模型, 12只脾虚模型用中药治疗, 分别检测每只大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、CCK、SS水平, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD♂大鼠36只, 3-4月龄, 体质量216-274 g, 平均体质量为252.3 g±10.8 g, 购自广州医科大学实验动物中心, 动物合格证号为0051622. 实验动物提前1 wk购得, 每笼6只分养. GAS酶联免疫试剂盒(批号CK-E90576R)、CCK酶联免疫试剂盒(批号CK-E30403R)、SS酶联免疫试剂盒(批号CK-E30378R)均购自GIBCO公司. BenchMark Plus酶标仪购自美国BIO-RAD公司. DF110型电子分析天平购自常熟市衡器厂. XYJ80-2型离心机购自上海将来实验设备有限公司. HH-4数

显恒温水浴箱购自江苏金坛市亿通电子有限公司. KDC-2044低俗冷冻离心机购自武汉爱斯佩科学仪器有限公司. 四君子汤配方中, 人参、茯苓、白术、甘草等配比为3∶3∶3∶2, 第1次用药时, 加10倍水量, 浸泡4 h, 行常规煎煮2次, 40 min/次, 过滤后将滤液放置于70 ℃-80 ℃水浴中进行浓缩, 让每mL药液中含生药2 g, 然后冷却, 放置于4 ℃冰箱中贮存, 临用时将其稀释到所需浓度, 每日灌胃生药量相当于60 kg成人临床用药量5倍[5].

1.2 方法

1.2.1 分组及建模: SD大鼠36只采用随机数字表法分为3组. 12只大鼠灌服蒸馏水为对照组, 每日上下午灌服蒸馏水2 mL/次, 灌服3 wk. 余24只大鼠制备脾虚模型, 方法为慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失调[6]. 实验前, 让建模大鼠进行预游泳, 游泳时间在10-20 min, 适合于建模, 在每日上午8点将建模大鼠束缚于盒中3 h, 在每日下午2点将其放入盛有22 ℃±1 ℃温水的塑料桶中游泳10 min, 实施隔日喂养, 隔日禁食, 隔日给足食量, 连续喂养3 wk.

1.2.2 喂养方式: 12只脾虚建模大鼠为观察组, 12只脾虚大鼠给予四君子汤灌胃7 d为治疗组, 每日上午灌服四君子汤1 mL/100 g体质量, 灌胃容积为1 mL/100 g体质量. 对照组与观察组大鼠于第3周末取材. 治疗组大鼠于第4周末取材. 给予大鼠末次灌药后, 禁食24 h, 但不禁水, 测体质量, 采血后, 行断头处死, 取待测胃组织.

1.2.3 检测指标: 血清测量: 取大鼠股动脉血4 mL, 静置2 h, 2000 r/min离心10 min, 取上清, 置于尖底管, 保存于4 ℃低温冰箱, 采用酶联免疫分析法检测胃肠激素GAS、CCK、SS水平. 胃组织测量: 将大鼠处死后, 快速取近胃小弯胃组织, 称质量, 用眼科小刀快速剪碎, 置于离心管中, 2000 r/min离心10 min, 取上清, 保存于4 ℃低温冰箱, 采用酶联免疫分析法检测胃肠激素GAS、CCK、SS水平.

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用*t*检验和*F*检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组大鼠血清及胃组织中GAS水平比较 观察组大鼠血清中GAS水平、胃组织中GAS水平均明显低于对照组. 治疗组大鼠血清中GAS水平、胃组织中GAS水平均明显高于观察组. 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 3组大鼠血清及胃组织中CCK水平比较 观察组大鼠血清中CCK水平明显低于对照组, 而胃组织中CCK水平明显高于对照组. 治疗组大鼠血清中CCK水平明显高于观察组, 而胃组织中CCK水平明显低于观察组. 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 3组大鼠血清及胃组织中SS水平比较 观察组大鼠血清中SS水平明显低于对照组, 而胃组织中SS水平明显高于对照组. 治疗组大鼠血清中SS水平明显高于观察组, 而胃组织中SS水平明显低于观察组. 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

脾虚证是临床常见病症, 主要指脾气、脾阳或脾阴不足所呈现之各种症候, 属脏腑辨证中常见之证型, 是以消化系统为主的多器官功能紊乱综合征[7,8]. 中医认为: 脾虚, 病苦泄注, 腹满, 气逆, 霍乱, 呕吐, 黄疸, 心烦不得卧, 肠鸣. 若虚则生寒, 令人心腹胀满, 水谷不消, 噫气吞酸, 食辄呕吐, 霍乱泄利, 四肢沉重, 多思气结, 恶闻人声. 脾虚证患者多伴有不同程度的内分泌系统、神经系统、运动功能、免疫功能紊乱, 机体营养状况低下, 机体胃肠激素也会发生明显改变.

胃肠激素是胃肠道和胰组织等处的细胞释放出的生物活性物质, 不仅存在于胃肠道,还存在于神经组织和胰腺内. 胃肠激素不仅有激素作用, 还有神经递质和调质作用, 对于胃肠道正常的生理功能具有重要的临床意义. GAS是一种重要胃肠激素[9,10], 是由存在于胃幽门部黏膜的G细胞分泌的, 进入血中再作用于胃, 促进胃液分泌. 胃泌素也具有促进胃蛋白酶分泌、胰液分泌、胆液分泌、胰岛素分泌等的作用, 但效果不强. 胃泌素对胃肠运动具有中度的刺激作用, 可明显提高幽门泵活动, 让幽门进一步扩张而促使胃排空, 还能直接刺激机体胃肠平滑肌的收缩作用.

CCK又称缩胆囊素, 是由小肠黏膜I细胞释放的一种肽类激素, 其主要作用是促进胰腺腺泡分泌各种消化酶, 促胆囊收缩, 排出胆汁,

创新盘点
本研究通过不同大鼠间分组比较, 发现脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素GAS、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)均出现了异常变化, 中药干预可有效纠正胃肠激素GAS、CCK、SS异常波动, 治疗效果显著.

应用要点
关键在于大鼠分组与建模, 应用药物治疗后, 大鼠病症得到了有效缓解, 认为中药治疗有效, 具有一定的临床指导意义.

名词解释

脾虚: 是常见病症, 以吸收功能障碍为主, 伴有不同程度的内分泌系统、神经系统、运动功能、免疫功能紊乱, 机体营养状况低下, 是一种多器官功能衰弱的综合病理性变化.

表 1　3组大鼠血清及胃组织中GAS水平比较 (n = 12, mean ± SD, ng/L)

分组	血清中GAS水平	胃组织中GAS水平
对照组	132.37±15.48	150.24±14.36
观察组	105.42±11.93[a]	124.35±16.72[a]
治疗组	128.76±13.04[c]	147.81±12.50[c]
F值	6.769	6.215
P值	0.023	0.028

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 观察组. GAS: 胃泌素.

表 2　3组大鼠血清及胃组织中CCK水平比较 (n = 12, mean ± SD, ng/L)

分组	血清中CCK水平	胃组织中CCK水平
对照组	119.85±7.38	135.26±8.41
观察组	96.54±5.13[a]	168.72±6.34[a]
治疗组	114.62±4.09[c]	138.97±3.56[c]
F值	6.673	6.973
P值	0.024	0.021

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 观察组. CCK: 胆囊收缩素.

兴奋胰酶分泌[11,12]. 胆囊收缩素在血中很快降解, 其半衰期仅为3 min左右, 但其生物作用明显, 可刺激胰酶分泌与合成, 增强胰碳酸氢盐分泌, 刺激胆囊收缩与奥狄氏括约肌松弛, 还可兴奋肝胆汁分泌, 调节小肠、结肠运动, 也可作为饱感因素调节摄食. 胆囊收缩素还可作用于迷走神经传入纤维, 通过迷走-迷走反射刺激胰酶分泌, 通过激活磷脂酰基醇系统, 在Ca^{2+}介导下对胰腺起作用. CCK与胰泌素具有协同作用.

SS是存在于胃黏膜、胰岛、胃肠道神经、垂体后叶和中枢神经系统中的肽激素, 可以抑制生长激素、甲状腺刺激激素、胰岛素、胰高血糖素的分泌, 可以抑制由试验餐和5肽胃泌素刺激的胃酸分泌, 可抑制胃蛋白酶、胃泌素的释放, 可以显著减少内脏血流, 降低门静脉压力, 降低侧枝循环的血流和压力, 减少肝脏血流量, 还可以减少胰腺的内外分泌以及胃小肠和胆囊的分泌, 降低酶活性, 对胰腺细胞有保护作用, 能抑制胰高血糖素的分泌, 并影响胃肠道吸收和营养功能[13,14].

本次研究的结果表明, 观察组大鼠血清中GAS水平、CCK水平、SS水平、胃组织中GAS水平均明显低于对照组, 而胃组织中CCK水平、SS水平均明显高于对照组. 说明脾虚大鼠体内胃肠激素水平发生了显著改变, GAS水平的显著降低会造成平滑肌松弛, 其张力和蠕动能力也会明显下降, 延长了胃排空时间, 使得小肠运动功能减弱, 造成胰腺外分泌功能障碍, 诱发消化功能降低. 胃组织中SS水平显著升高, 会对机体胃肠运动与胃肠激素的释放产生较强的抑制效果, 而血液中SS水平则会出现快速下降. CCK是由内分泌细胞释放到血中的, 其变化与SS同步, 抑制了胃排空, 产生了饱腹感而抑制了摄食行为.

表 3　3组大鼠血清及胃组织中SS水平比较 (n = 12, mean ± SD, ng/L)

分组	血清中SS水平	胃组织中SS水平
对照组	43.15±3.94	46.38±4.21
观察组	34.08±2.73[a]	70.19±5.36[b]
治疗组	42.46±3.57[c]	49.24±3.80[c]
F值	6.531	9.217
P值	0.025	0.003

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 观察组. SS: 生长抑素.

四君子汤是临床治疗脾虚的常用药物[15,16], 主要成分为人参、茯苓、白术、甘草, 其中人参能调节中枢神经系统兴奋过程和抑制过程的平衡, 使紧张造成紊乱的神经过程得以恢复. 茯苓可宁心安神, 败毒抗癌, 其药性平和, 利湿而不伤正气, 能增强免疫力, 松弛消化道平滑肌, 抑制胃酸分泌. 白术用于脾胃虚弱治疗, 可消痞除胀、健脾燥湿止泻. 甘草有抗炎和抗变态反映的功能, 是常用的缓和剂, 能促进胃部黏液形成和分泌, 延长上皮细胞寿命. 诸药合用可通过神经-内分泌免疫调节环路来健脾益气, 已达到治疗脾虚的目的.

本次研究的结果也表明, 治疗组大鼠血清中GAS水平、CCK水平、SS水平、胃组织中GAS水平均明显高于观察组, 而胃组织中CCK水平、SS水平均明显低于观察组. 说明四君子汤是治疗脾虚的有效方剂, 可有效纠正胃肠激素GAS、CCK、SS异常波动, 使其恢复正常水平. 但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较少, 数据波动可能有偏差, 基础实验无法保证每个大鼠的条件一致, 存在一定的个体差

异, 该治疗方法能否彻底治疗脾虚仍需进一步研究.

4 参考文献

1 尹光耀. “病证结合”医学体系研究-关于脾虚证“病证结合”内涵及外延的探讨. 中华中医药杂志 2012; 27: 2710-2715
2 张寅, 刘玥, 王新月, 李献平, 王铮, 李骁峰, 林子涵, 黄微. 不同健康状态人群中医脾虚证检出率及症状特点的增龄变化规律研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 1615-1618
3 陈贤坤, 马媛媛, 赵慧, 陈芝喜. 强肌健力方及黄芪多糖对脾虚大鼠胃肠激素水平的影响. 中药新药与临床药理 2011; 22: 590-593
4 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1002-1007
5 孙晓芬, 程卫东, 段永强, 邢文婷, 周燚炎. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素SS、GAS和CCK的变化及中药干预研究. 时珍国医国药 2014; 25: 756-758
6 吕瑶. 小柴胡汤对实验性功能性消化不良大鼠(肝郁脾虚型)胃肠运动及胃肠激素的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2012: 2-4
7 杨泽民, 陈蔚文. 脾虚证与物质能量代谢紊乱相关性研究进展. 广州中医药大学学报 2012; 29: 332-336
8 宋文朗. 四君子汤对脾虚证慢性胃炎患者胃动力的影响. 安徽医药 2013; 17: 298-300
9 张吉仲, 李利民, 黄利, 宁楠, 刘圆. 半夏泻心汤及其拆方对脾虚大鼠胃泌素和生长抑素的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 15-17
10 雷英, 贺志有, 刘丽莎, 张帆, 侯茜. 参苓白术散对脾虚证小鼠血清淀粉酶、D-木糖、胃泌素及小肠组织学变化的研究. 中药药理与临床 2012; 28: 5-8
11 张海燕, 陈君千, 张望, 黄绍刚, 黄穗平. 脾虚证模型大鼠血清中血管活性肠肽和胆囊收缩素的变化及四君子汤的干预作用. 吉林中医药 2014; 34: 609-611
12 郭前坤, 汪正芳, 张声生. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠血浆胆囊收缩素及生长抑素含量的影响. 北京中医药 2012; 31: 776-779
13 谭静, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 刘密, 彭艳. 艾灸对脾虚大鼠血浆β-内啡肽、胃动素、生长抑素的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3498-3502
14 包海兰, 梁靓靓, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型FD大鼠胃泌素和生长抑素的影响. 实用药物与临床 2012; 15: 691-694
15 廖乐乐, 罗翱翔, 唐干益, 李敏, 韩阳儒, 许鸿智. 四君子汤对大黄脾虚模型小鼠的影响. 广东药学院学报 2013; 29: 202-205
16 黎同明, 潘雪刁, 金桂芳, 王桂香. 四君子汤对脾虚大鼠肠黏膜SMS mRNA表达的影响. 中药材 2011; 34: 762-765

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本研究设计了对照组、观察组、治疗组, 分析了脾虚造成的胃肠激素GAS、CCK、SS改变, 研究了中药干预治疗脾虚后胃肠激素GAS、CCK、SS的改善情况, 认为效果显著.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1796

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1796-1800
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

别嘌呤醇对肠道缺血再灌注损伤的保护作用

代小娟, 杨 涛, 许美霞, 曹好好, 张晓霞, 毕传华, 许 涛

背景资料
别嘌呤醇可减少缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)时自由基的产生. 近年来多项研究证实别嘌呤醇通过其抗氧化作用对心肌细胞起到保护作用, 从而改善心肌缺血、改善心衰功能; 还有研究表示其对缺血缺氧性脑病有保护作用, 然而其对肠黏膜I/RI有无保护作用尚无研究.

代小娟, 杨涛, 许美霞, 曹好好, 张晓霞, 毕传华, 许涛, 武汉市普爱医院重症医学科 湖北省武汉市 430015
代小娟, 住院医师, 主要从事重症患者胃肠黏膜损伤的研究.
作者贡献分布: 许涛主要完成课题的设计与指导, 参与全部研究过程、提供指导、论文修改及提供课题经费; 代小娟负责试剂采购、数据处理与分析及论文的撰写; 杨涛、许美霞及曹好好负责动物购买、试剂配制、观测指标测定及汇总; 张晓霞与毕传华负责实验相关资料收集与论文修改.
通讯作者: 许涛, 副教授, 副主任医师, 430015, 武汉市解放大道76号, 武汉市普爱医院重症医学科. 5955098@qq.com
电话: 027-68831578
收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-18

Protective effect of allopurinol against intestinal ischemia-reperfusion injury

Xiao-Juan Dai, Tao Yang, Mei-Xia Xu, Hao-Hao Cao, Xiao-Xia Zhang, Chuan-Hua Bi, Tao Xu

Xiao-Juan Dai, Tao Yang, Mei-Xia Xu, Hao-Hao Cao, Xiao-Xia Zhang, Chuan-Hua Bi, Tao Xu, Department of Intensive Care Unit, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430015, Hubei Province, China
Correspondence to: Tao Xu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Intensive Care Unit, Puai Hospital of Wuhan City, 76 Jiefang Road, Wuhan 430015, Hubei Province, China. 5955098@qq.com
Received: 2015-01-27 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of allopurinol against intestinal ischemia-reperfusion injury.

METHODS: Thirty male SD rats were randomly divided into a sham operation group, an allopurinol group and a saline group, with 10 rats in each group. A rat model of intestinal ischemia was established. Serum content of diamine oxidase (DAO), tissue level of malondialdehyde (MDA) and activity of xanthine oxidase (XO) were detected by colorimetry.

RESULTS: Ileal mucosa Chiu's score differed significantly among the three groups ($P < 0.05$), and the score in the allopurinol group was significantly lower that in the saline group ($P < 0.05$), but significantly higher than that in the sham operation group ($P < 0.05$). Serum DAO levels differed significantly among the three groups ($P < 0.05$), and serum DAO levels in the allopurinol group was significantly higher than that in the sham operation group ($P < 0.05$), but significantly lower than that in the saline group ($P < 0.05$). MDA contents in the ileum differed significantly among the three groups ($P < 0.05$), and ileal tissue MDA in the allopurinol group was significantly higher than that in the sham operation group ($P < 0.05$), but significantly lower than that in the saline group ($P < 0.05$). XO activity differed significantly among the three groups ($P < 0.05$), and XO activity in the allopurinol group was significantly higher than that in the sham operation group ($P < 0.05$), but significantly lower than that in the saline group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Allopurinol has a protective effect against intestinal ischemia-reperfusion injury possibly through its antioxidant and free radical scavenging activities.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal ischemia-reperfusion injury; Allopurinol; Diamine oxidase

同行评议者
唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

Dai XJ, Yang T, Xu MX, Cao HH, Zhang XX, Bi CH,

Xu T. Protective effect of allopurinol against intestinal ischemia-reperfusion injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1796-1800 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1796.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1796

摘要

目的: 探讨别嘌呤醇在肠道缺血再灌注中的保护作用.

方法: 根据随机数字表法将30只♂SD大鼠分为假手术组、别嘌醇组和生理盐水组, 每组10只. 参照KoiKe等方法复制肠模型, 采用比色法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量及黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性. 应用SPSS16.0统计软件进行分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

结果: 3组大鼠回肠黏膜Chiu氏评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而别嘌呤醇组评分则与生理盐水组比较明显降低($P<0.05$), 但仍高于假手术组($P<0.05$). 3组大鼠血清DAO水平不同, 差异有统计学意义($P<0.05$); 别嘌呤醇组大鼠血清DAO水平显著高于假手术组($P<0.05$); 与生理盐水组比较, 别嘌呤醇组血清DAO水平明显降低($P<0.05$). 3组大鼠回肠组织中MDA含量比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 别嘌呤醇组大鼠回肠组织中MDA含量明显高于假手术组($P<0.05$); 显著低于生理盐水组($P<0.05$). 3组大鼠回肠组织中XO活性测定比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 别嘌呤醇组回肠组织中XO活性测定与假手术组比较均明显升高($P<0.05$); 显著低于生理盐水组($P<0.05$).

结论: 别嘌呤醇通过抗氧化、清除自由基的作用, 对肠道缺血再灌注损伤有保护作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道缺血再灌注损伤; 别嘌呤醇; 二胺氧化酶

核心提示: 别嘌呤醇作为黄嘌呤氧化酶的特异性抑制剂, 可明显降低黄嘌呤氧化酶的活性, 本研究预先给予治疗剂量的别嘌呤醇, 以肠黏膜损伤的特异性指标(二胺氧化酶)作为观察指标, 从而证实别嘌呤醇对大鼠肠黏膜再灌注损伤起到保护作用.

代小娟, 杨涛, 许美霞, 曹好好, 张晓霞, 毕传华, 许涛. 别嘌呤醇对肠道缺血再灌注损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1796-1800 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1796.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1796

研发前沿
肠道I/RI的预防是近几年研究的热点, 别嘌呤醇作为一种抗氧化剂对肠道I/RI应起到一定的作用, 目前无相关实验研究. 本文还可进一步通过细胞凋亡指数、XO蛋白的表达等作为观察指标, 证实别嘌呤醇的保护作用.

0 引言

肠道是对缺血反应最敏感的组织之一, 当机体处于休克状态时, 为了保证心、脑等重要器官的供血, 首先减少内脏(胃肠黏膜)和皮肤等部位的血流, 即表现为该部位的供血血管收缩. 当缺血的肠黏膜恢复血流后极易引起肠黏膜损伤, 即肠缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI). 别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)的特异性抑制剂, 可减少I/RI时自由基的产生. 自1963年用于临床以来, 其主要临床应用为治疗痛风, 近年来别嘌呤醇在心血管疾病中的应用日益受到国内外学者广泛的关注[1-4], 通过其抗氧化作用对心肌细胞损伤起到了保护作用. 有研究[5]显示其通过抗氧化、清除自由基的作用对缺血缺氧性脑病有保护作用, 然而其对肠黏膜I/RI有无保护作用尚无研究, 本文主要研究预先给予治疗剂量的别嘌呤醇, 是否对大鼠肠黏膜再灌注损伤起到保护作用.

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂SD大鼠30只, 体质量180-220 g[购自华中科技大学实验动物中心, SCXK(鄂)20100009]. 别嘌呤醇片为泰州美通药业公司产品; 二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)测试盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性检测试剂盒均购自南京建成生物研究所. Agilent1100型高效液相色谱仪购自美国Agilent公司. XO活性在721分光光度计下测定, 以U/g组织表示.

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型: 将30只SD大鼠按随机数字表法分为3组: 假手术组、别嘌呤醇预处理组、生理盐水组, 每组10只. 参照Koike等[6]方法复制肠模型, 腹腔麻醉的方式, 腹腔内注射20%乌拉坦(0.5 mL/10 g), 然后经腹正中切口, 分离肠系膜上动脉, 动脉夹夹闭, 缝合切口, 1 h后经原切口进腹, 取出动脉夹, 恢复肠黏膜血供. 肠系膜上动脉夹闭成功标志为: 动脉夹

创新盘点
别嘌呤醇的临床应用主要为痛风, 对I/RI的临床应用尚未触及, 本研究通过动物实验证实对肠道I/RI的保护作用, 从而为以后的临床应用奠定基础.

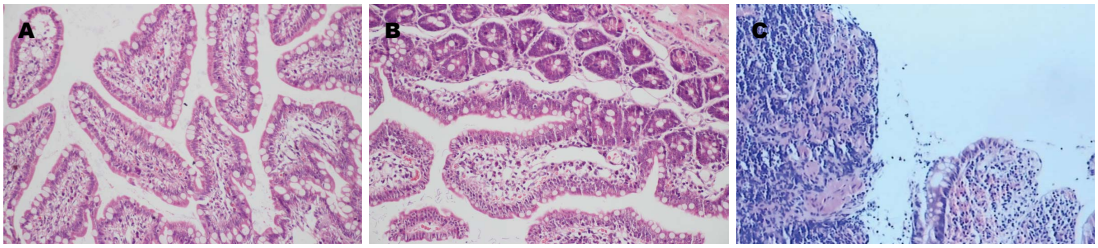


图 1　各组回肠黏膜组织HE染色(×200). A: 假手术组: 正常肠黏膜; B: 别嘌呤醇组: 黏膜内可见散在散在炎性细胞; C: 生理盐水组: 腺体崩解, 并可见大量坏死组织.

夹闭后肠管立即收缩, 肠壁变苍白, 肠系膜上动脉搏动消失, 开放血管后血管搏动恢复, 肠壁出现充血. 假手术组: 仅分离肠系膜上动脉不夹闭. 别嘌呤醇预处理组: 术前3 d开始口服别嘌呤醇(120 mg/kg, 2次/d); 生理盐水组: 则在相同时间点给予等量的生盐水灌胃处理.

1.2.2 标本收集: 别嘌呤醇预处理组和生理盐水组, 假手术组大鼠于再灌注120 min后处死, 于同一时间点分别采集动脉血4 mL, 室温静置40 min, 1000 *g* 4 ℃离心10 min, 收集血清, -20 ℃保存. 距离回盲部5 cm处各组大鼠分别切取长约8 cm的末端回肠, 分成两段, 一段置入40 g/L中性甲醛固定, 用作病理检测; 另一段以4 ℃生理盐水冲洗干净, 随即在液氮中储存并将其研磨成粉末, -70 ℃保存待测.

1.2.3 组织病理学检测: 固定的回肠组织块常规HE染色, 光镜下观察. 由两位病理科医师遵循单盲法, 并对各标本的肠黏膜进行Chiu氏评分[7], 分值与损伤程度呈正相关.

1.2.4 血清DAO的检测: 血清DAO水平的测定将冻存的血清在冰上融解后, 1000 *g* 4 ℃离心15 min, 取上清液, 采用紫外比色法测定DAO水平, 具体操作参照试剂盒说明书进行.

1.2.5 回肠组织MDA含量及XO活性的检测: 将储存的回肠组织粉末加入0.02 mol/L Tris-HCl(pH = 7.3)匀浆后, 16000 *g* 94 ℃离心20 min, 提取上清液. MDA含量及XO活性采用硫代巴比妥酸比色法测定, 具体操作参照各试剂盒说明书进行.

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析, 计量资料采用mean±SD表示. 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD-*t*检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 组织病理学改变及回肠黏膜Chiu氏六级评分 假手术组大鼠回肠黏膜形态正常(图1A); 别嘌呤醇预处理组大鼠回肠黏膜绒毛轻度水肿、顶端可见少量上皮细胞脱落, 腺体轻、中度受损, 固有层可见充血水肿, 淋巴管扩张(图1B); 生理盐水组大鼠回肠黏膜大量绒毛崩解, 腺体破坏明显, 上皮与固有层分离、可见出血及溃疡形成(图1C). 3组大鼠回肠黏膜Chiu氏评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 生理盐水组的回肠黏膜Chiu氏评分显著高于假手术组($P<0.05$), 而别嘌呤醇预处理组评分则与生理盐水组比较明显降低($P<0.05$), 但仍高于假手术组($P<0.05$)(表1).

2.2 各组大鼠血清DAO水平 3组大鼠血清DAO水平不同, 差异有统计学意义($P<0.05$). 生理盐水组和别嘌呤醇预处理组大鼠血清DAO水平显著高于假手术组($P<0.05$); 与生理盐水组比较, 别嘌呤醇预处理组血清DAO水平明显降低($P<0.05$)(表1).

2.3 各组大鼠回肠组织中MDA含量 3组大鼠回肠组织中MDA含量比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 生理盐水组和别嘌呤醇预处理组大鼠回肠组织中MDA含量明显高于假手术组($P<0.05$); 别嘌呤醇预处理组大鼠回肠组织中MDA含量显著低于生理盐水组($P<0.05$)(表1).

2.4 回肠组织中XO活性测定 3组大鼠回肠组织中XO活性不同, 差异有统计学意义($P<0.05$). 生理盐水组及别嘌呤醇预处理组回肠组织中XO活性测定与假手术组比较均明显升高($P<0.05$); 与生理盐水组相比, 别嘌呤醇预处理组XO活性测定明显降低($P<0.05$)(表1).

3 讨论

I/RI可造成肠黏膜屏障功能障碍, 肠道细菌易位和内毒素血症, 导致肠功能衰竭, 甚至诱发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 从而危及生命.

表 1　各组大鼠间回肠黏膜Chiu评分、血清DAO水平、回肠组织MDA含量与XO活性 (n = 10, mean ± SD)

分组	Chiu评分(分)	DAO(U/L)	MDA(μmol/g)	XO活性(U/g)
假手术组	0.20±0.42	13.59±1.21	3.91±0.53	10.18±0.87
生理盐水组	3.50±0.85[a]	25.11±4.37[a]	18.12±1.00[a]	13.73±0.64[a]
别嘌呤醇组	1.80±0.63[ac]	21.17±0.47[ac]	10.08±1.17[ac]	12.3±0.59[ac]
F值	62.846	49.461	572.598	64.401
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[a]P<0.05 *vs* 假手术组; [c]P<0.05 *vs* 生理盐水组. DAO: 二胺氧化酶; MDA: 丙二醛; XO: 黄嘌呤氧化酶.

应用要点

别嘌呤醇的临床应用较局限, 根据其抗氧化作用等重要的药理作用, 可在预防重要器官I/RI得到广泛应用.

别嘌呤醇作为XO的特异性抑制剂, 通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性, 减少自由基的生成, 并且能直接清除自由基, 故被用于防治缺血性器官组织损伤[8]. 口服别嘌呤醇可在胃肠道内完全吸收, 其半衰期约为14-28 h, 多项研究[9,10]证实当别嘌呤醇的口服剂量在<50 mg/kg时能有效抑制XO的活性, 当剂量达100 mg/kg时可以发挥清除自由基的作用, 且增大剂量时无不良反应的发生.

黄嘌呤氧化酶系统大量存在于肠黏膜内, 当肠道发生缺血再灌注时, 该系统被激活, 生成黄嘌呤, 同时产生大量不稳定的氧自由基, 不稳定的氧自由基具有高度化学反应活性, 其可直接攻击细胞的脂类, 蛋白质及核酸等成分, 造成细胞结构和功能紊乱, 从而引起肠黏膜损伤[11]. 故氧自由基大量生成是肠黏膜缺血再灌注时组织氧化损伤的重要环节.

XO活性高低与氧自由基的含量呈正相关性, 故其可作为反映氧自由基的灵敏指标[12]. MDA是氧自由基通过攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸, 引起脂质过氧化作用而形成的过氧化物, 其是自由基的代谢产物, 故其含量反映了细胞脂质过氧化的程度, 可间接地反映出细胞损伤的程度.

本研究病理检查结果显示: 阻断组大鼠回肠黏膜结构破坏严重、回肠黏膜Chiu氏评分增加, 这说明肠道缺血再灌注对大鼠回肠黏膜产生了严重损伤, 这与既往的研究结果一致[13]. 别嘌呤醇组的MDA含量明显降低, 说明应用该剂量的别嘌呤醇预处理可降低肠道I/RI后的氧自由基水平. 别嘌呤醇组的XO活性明显低于生理盐水组, 差异有统计学意义, 说明别嘌呤醇通过抑制氧化应激及减少能量代谢对大鼠肠道I/RI起到一定的保护作用. 故别嘌呤醇可通过其抗氧化作用, 清除自由基的机制保护缺血再灌注后肠道黏膜的损伤.

DAO是肠黏膜上层绒毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶, 主要存在于哺乳动物小肠绒毛上皮细胞中, 极少量分布在胎盘和肾脏中, 控制肠黏膜的增殖. 肠黏膜细胞受损、坏死后, 该酶释放入血, 导致血浆和肠腔DAO活性增高而肠黏膜DAO活性降低. DAO活性与黏膜细胞的核酸和蛋白质合成密切相关, 主要是通过调节细胞离子平衡; 影响胞内传导通路; 抑制膜脂质过氧化促进细胞修复等环节[14], 保护肠黏膜. 外周血中DAO活性稳定, 通过测定外周血中DAO活性能快速敏感的反映小肠黏膜的损伤和修复程度[14,15]. DAO可作为肠黏膜上皮细胞成熟度和完整性的血浆标志物. 本研究结果显示: 生理盐水组DAO显著高于假手术组及别嘌呤醇组, 别嘌呤醇预处理组的DAO含量明显降低. 故本研究以肠黏膜损伤的特异性标志物DAO作为衡量指标, 从而证实别嘌呤醇预处理组的肠黏膜损伤程度明显减低, 说明其对I/RI后的肠黏膜有一定的保护作用.

别嘌呤醇作为一种抗氧化剂, 能有效地清除自由基, 从而能减轻缺氧缺血性肠黏膜损伤. 其作用机制可能为: (1)增强缺血组织的抗氧化能力; (2)直接清除自由基; (3)减少能量代谢障碍; (4)减少尿酸及炎性反应; (5)抗细胞凋亡作用. 由于别嘌醇的药效学较明确, 价格便宜, 因此, 能成为临床应用防治I/RI的药物.

4　参考文献

1　樊宽鲁, 夏勇, 李东野, 陈清枝. 别嘌呤醇对缺血再灌注心肌P38MAPK活化和凋亡的影响. 吉林医学 2010; 11: 5699-5700

同行评价

国内关于减轻肠道I/RI的研究较少, 该文章新颖性较好, 有一定的学术价值; 课题研究设计较为合理, 方法比较可靠, 对临床工作有一定的指导价值.

2 王真真, 刘地川, 蔡敏, 吴健. 探讨别嘌呤醇抗氧化作用机制在改善心衰大鼠心功能中的作用. 第三军医大学学报 2014; 36: 1021-1025

3 Hirsch GA, Bottomley PA, Gerstenblith G, Weiss RG. Allopurinol acutely increases adenosine triphospate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 802-808 [PMID: 22361399]

4 Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Müller M, Fuchs M, Hilfiker-Kleiner D, Hornig B, Drexler H, Landmesser U. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2004; 110: 2175-2179 [PMID: 15466649]

5 胡勇, 邵肖梅, 张旭东. 别嘌呤醇对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用. 复旦学报 2004; 31: 5-9

6 Koike K, Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Tuder RM, Banerjee A. Endotoxin after gut ischemia/reperfusion causes irreversible lung injury. *J Surg Res* 1992; 52: 656-662 [PMID: 1326681 DOI: 10.1016/0022-4804(92)90145-P]

7 Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; 101: 478-483 [PMID: 5457245 DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009]

8 Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, Van De Bor M, Berger HM. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998; 101: 185-193 [PMID: 9445490]

9 Moorhouse PC, Grootveld M, Halliwell B, Quinlan JG, Gutteridge JM. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett* 1987; 213: 23-28 [PMID: 3030809]

10 Tran EH, Hardin-Pouzet H, Verge G, Owens T. Astrocytes and microglia express inducible nitric oxide synthase in mice with experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1997; 74: 121-129 [PMID: 9119964 DOI: 10.1016/S0165-5728(96)00215-9]

11 Granell S, Bulbena O, Genesca M, Sabater L, Sastre J, Gelpi E, Closa D. Mobilization of xanthine oxidase from the gastrointestinal tract in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 1 [PMID: 14728722]

12 Dubick MA, Williams C, Elgjo GI, Kramer GC. High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock* 2005; 24: 139-144 [PMID: 16044084]

13 陈图锋, 黄婵燕, 戴珍桦, 王钟兴. 全反式维甲酸在肠道缺血再灌注损伤中的抗氧化作用. 中华消化外科杂志 2013; 11: 867-872

14 Bounous G, Echavé V, Vobecky SJ, Navert H, Wollin A. Acute necrosis of the intestinal mucosa with high serum levels of diamine oxidase. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 872-874 [PMID: 6432501 DOI: 10.1007/BF01318436]

15 Wollin A, Navert H, Bounous G. Effect of intestinal ischemia on diamine oxidase activity in rat intestinal tissue and blood. *Gastroenterology* 1981; 80: 349-355 [PMID: 6778762]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1801

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1801-1804
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

奥美拉唑对慢性肾衰竭尿毒症患者上消化道出血的临床预防效果及护理

楼燕娟

楼燕娟, 义乌市中心医院血液净化中心 浙江省义乌市 322000
楼燕娟, 护师, 主要从事临床护理的研究.
作者贡献分布: 本文由楼燕娟完成.
通讯作者: 楼燕娟, 护师, 322000, 浙江义乌市江东路699号, 义乌市中心医院血液净化中心. louyanjua@163.com
电话: 579-85209666
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-07
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-18

Omeprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in uremia patients with hemofiltration: Clinical efficacy and nursing

Yan-Juan Lou

Yan-Juan Lou, Blood Purification Centre, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Yan-Juan Lou, Nurse, Blood Purification Centre, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. louyanjua@163.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-07
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy of omeprazole to prevent upper gastrointestinal bleeding in uremia patients with hemofiltration and determine appropriate nursing measures.

METHODS: One hundred and twelve patients with uremia treated at our hospital were divided into either a control group or a treatment group, both of which received hemofiltration and targeted nursing. The treatment group was additionally given omeprazole treatment. Clinical efficacy was observed and compared for the two groups.

RESULTS: The gastric pH, incidence rate of upper gastrointestinal bleeding and mortality rate of the control group were 5.22 ± 1.43, 12.5% and 7.1%, respectively; the corresponding values in the treatment group were 6.54 ± 1.54, 1.8% and 0.0%. The gastric pH was significantly higher in the treatment group that in the control group ($P < 0.05$), while the incidence rate of upper gastrointestinal bleeding and mortality rate were significantly lower in the treatment group ($P < 0.05$). The rates of nausea and vomiting, headache, anemia and diarrhea did not differ significantly between the control group and treatment group (5.4% *vs* 3.6%, 3.6% *vs* 1.8%, 0.0% *vs* 0.0%, 3.6% *vs* 0.0%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Using omeprazole to prevent upper gastrointestinal bleeding in uremia patients with hemofiltration is effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemofiltration; Upper gastrointestinal bleeding; Omeprazole; Clinical efficacy; Uremia

Lou YJ. Omeprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in uremia patients with hemofiltration: Clinical efficacy and nursing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1801-1804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1801.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1801

背景资料
慢性肾衰竭为一种肾功能不可逆衰退性疾病, 而尿毒症即为慢性肾衰竭终末期表现出的综合临床症状. 血液透析为治疗尿毒症常用方法, 虽然该方法疗效明显, 但也有一定不良反应.

同行评议者
林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

研发前沿
一般认为预防上消化道出血为减轻该并发症对尿毒症治疗影响的有效方法, 但采用何种方法及药物为目前争论焦点.

摘要

目的: 研究慢性肾衰竭尿毒症在采用血液透析治疗时应用奥美拉唑预防上消化道出血临床效果及护理方法.

方法: 选取2010-05/2013-04浙江义乌市中心医院收治的慢性肾衰竭尿毒症患者112例, 随机分为观察组及对照组, 均给予血液透析治疗及针对性护理, 而观察组患者再给予奥美拉唑治疗, 治疗后观察治疗效果.

结果: 对照组胃液pH(5.22±1.43), 上消化道出血率12.5%, 死亡率7.1%; 观察组胃液pH(6.54±1.54), 上消化道出血率1.8%, 死亡率0.0%; 观察组胃液pH高于对照组, 上消化道出血率及死亡率低于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 对照组恶心呕吐、头痛、贫血及腹泻发生率分别为5.4%、3.6%、0.0%及3.6%; 观察组恶心呕吐、头痛、贫血及腹泻发生率分别为3.6%、1.8%、0.0%及0.0%; 两组患者间各并发症发生率差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 慢性肾衰竭尿毒症患者在采用血液透析治疗时应用奥美拉唑预防上消化道出血临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 血液透析; 上消化道出血; 奥美拉唑; 临床效果; 尿毒症

核心提示: 慢性肾衰竭尿毒症患者在采用血液透析治疗时应用奥美拉唑预防上消化道出血临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

楼燕娟. 奥美拉唑对慢性肾衰竭尿毒症患者上消化道出血的临床预防效果及护理. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1801-1804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1801.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1801

0 引言

慢性肾衰竭为一种肾功能不可逆衰退性疾病, 而尿毒症即为慢性肾衰竭终末期表现出的综合临床症状. 血液透析为治疗尿毒症常用方法, 虽然该方法疗效明显, 但也有一定不良反应[1-3]. 上消化道出血为血液透析治疗尿毒症常见并发症, 研究表明其发病率占10%左右. 患者治疗时发生上消化道出血可加重尿毒症病情, 并造成恶性循环, 甚至导致患者死亡[4,5]. 一般认为预防上消化道出血为减轻该并发症对尿毒症治疗影响的有效方法, 但采用何种方法及药物为目前争论焦点. 本文对义乌市中心医院收治的慢性肾衰竭尿毒症患者给予血液透析治疗, 并在治疗时给予奥美拉唑预防上消化道出血, 而且取得满意效果, 现报道如下.

相关报道
上消化道出血为血液透析治疗尿毒症常见并发症, 研究表明其发病率占10%左右. 患者治疗时发生上消化道出血可加重尿毒症病情, 并造成恶性循环, 甚至导致患者死亡.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-05/2013-04浙江义乌市中心医院收治的慢性肾衰竭尿毒症患者112例, 均经临床检查确诊为尿毒症, 符合《内科学》[6]中关于尿毒症的相关诊断标准: (1)有恶心呕吐、腹痛腹胀等明显尿毒症临床表现; (2)内生肌酐清除率不超过10 mL/min, 且血肌酐超过707 μmol/L; (3)有酸中毒、钾代谢失衡等表现. 排除合并其他心、肺及肝等严重疾病患者, 有消化系出血、溃疡史患者, 入院时有消化系出血患者及对奥美拉唑有禁忌症患者. 将纳入患者按随机数字表法分为观察组及对照组, 各56例. 其中对照组男性31例, 女性25例, 年龄21-71岁, 平均54.5岁±3.2岁, 透析时间1 wk-10 mo, 平均2.88 mo±1.21 mo; 观察组男32例, 女24例, 年龄21-71岁, 平均55.2岁±3.1岁, 透析时间1 wk-10 mo, 平均2.57 mo±3.0 mo, 具体如表1. 两组患者在基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性(P>0.05). 本研究经义乌市中心医院伦理委员会批准同意. 透析机为Fresenius 4008B(德国), 透析器为聚砜膜F6, 透析液为碳酸氢盐透析液; 奥美拉唑, 阿斯利康制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20033394.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均进行血液透析治疗, 血液流量200-220 mL/min, 透析液流量500-550 mL/min, 3 h/次, 3次/wk[7]. 对照组患者不给予促进胃动力, 抑制胃酸药物分泌等药物, 观察组给予奥美拉唑, 将40 mg溶于100 mL生理盐水中, 1次/d, 连续治疗5 d[8].

1.2.2 护理: 两组患者均给予有针对性的护理服务. (1)治疗前评估: 血液透析治疗前对患者进行病情及生命体征的评估, 包括血压、体质量、是否有出血倾向等; (2)健康宣教与护患沟通: 入院后护理人员需向患者及其家

表 1　两组患者一般资料比较 (n = 56)

分组	年龄(岁)	性别(男性/女性)	透析时间(mo)	血肌酐(μmol/L)	尿毒症致病原因(n)					
					慢性肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	狼疮性肾炎	多囊肾	其他
对照组	54.5±3.2	31/25	2.88±1.21	744.3±43.4	19	12	9	7	5	4
观察组	55.2±3.1	32/24	2.57±3.00	761.3±42.1	21	11	9	7	4	4
χ^2/t值	t = 0.881	χ^2 = 1.003	t = 0.574	t = 0.671			χ^2 = 1.382			
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05			

表 2　治疗后两组患者各指标比较 (n = 56)

分组	胃液pH	上消化道出血n(%)	死亡n(%)
对照组	5.22±1.43	7(12.5)	4(7.1)
观察组	6.54±1.54	1(1.8)	0(0.0)
χ^2/t值	t = 5.443	χ^2 = 4.846	χ^2 = 4.148
P值	<0.05	<0.05	<0.05

属详细介绍患者病情, 治疗药物及治疗方法等, 使患者及其家属对病情及治疗有感性的认识, 从而使患者及其家属对治疗做好充分的准备[9]; (3)治疗中护理: 患者在进行血液透析时, 护理人员需严密监测患者各项生命, 如血压、血糖等; 在治疗时护理需加强巡视, 定期帮助患者翻身, 使患者得到舒适体位; 若患者在血液透析治疗时出现上消化道出血情况, 护理人员需及时向主治医师报告, 并对症用药; 患者在治疗时可适当进食流质或半流质食物, 如米汤、牛奶等, 以帮助患者恢复体力; 患者治疗时护理人员也需严密监测患者病情, 如患者是否有呕血、头晕及变黑等情况; (4)心理护理[10]: 因患者已达慢性肾衰竭晚期, 因此入院治疗时心理难免出现失望, 悲观及恐惧等不良、消极反应, 甚至可能对血液透析治疗产生抵触心理, 这不仅影响治疗, 也影响患者健康及生命, 因此护理人员需及时与患者沟通, 向其介绍治疗方法, 治疗效果及成功案例, 帮助患者放下心理包袱, 使其以积极的心态面对治疗.

1.2.3 效果评价: 治疗后统计患者上消化道出血、死亡情况及不良反应等情况.

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组患者各指标比较 对照组胃液pH(5.22±1.43), 上消化道出血率12.5%, 死亡率7.1%; 观察组胃液pH(6.54±1.54), 上消化道出血率1.8%, 死亡率0.0%; 观察组胃液pH高于对照组, 上消化道出血率及死亡率低于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者不良反应比较 对照组恶心呕吐、头痛、贫血及腹泻发生率分别为5.4%、3.6%、0.0%及3.6%; 观察组恶心呕吐、头痛、贫血及腹泻发生率分别为3.6%、1.8%、0.0%及0.0%; 两组患者间各并发症发生率差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

尿毒症为慢性肾衰竭终末期表现, 血液滤过为治疗尿毒症常用方法, 虽然该方法临床效果满意, 但患者治疗时也可发生一定不良反应, 其中上消化道出血为严重并发症, 其中约3%-7%尿毒症患者死亡原因即为上消化道出血[11-13].

目前研究认为尿毒症患者在采用血液滤过治疗发生上消化道出血主要原因为如下: (1)尿毒症可导致患者促胃液素分泌增多, 而且患者由于肾功能受损导致促胃液素排泄和分解受到障碍, 从而导致促胃液素大量积累,

创新盘点
本文为慢性肾衰竭尿毒症患者上消化道出血的预防提供一定依据.

应用要点
奥美拉唑可有效预防慢性肾衰竭尿毒症患者上消化道出血.

名词解释
慢性肾衰竭: 为一种肾功能不可逆衰退性疾病; 尿毒症: 即为慢性肾衰竭终末期表现出的综合临床症状.

表 3 两组患者不良反应比较 [n = 56, n(%)]

分组	恶心呕吐	头痛	贫血	腹泻
对照组	3(5.4)	2(3.6)	0(0.0)	2(3.6)
观察组	2(3.6)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2值	0.209	0.343	-	2.036
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

并进一步引起胃酸分泌增多, 导致上消化道出血[14]; (2)尿毒症也可影响血小板正常功能, 导致血小板功能障碍及数量的减少, 从而引起上消化道出血; (3)尿毒症分泌的毒素可以刺激胃肠道黏膜, 导致胃肠道黏膜受损, 从而溃疡及出血[15].

因此尿毒症患者在进行血液滤过治疗时需采取一定措施以预防上消化道出血. 在本文治疗中我们对收治的尿毒症患者均给予血液滤过治疗及有针对性的护理, 而且观察组患者又给予了奥美拉唑以预防上消化道出血, 结果发现观察组患者胃液pH值明显下降, 而且观察组上消化道出血率及死亡分别仅为1.8%与0.0%, 显著性低于对照组的12.5%与7.1%, 这说明奥美拉唑可有效预防患者上消化道出血, 并且有效降低患者死亡率. 在对患者治疗时不良反应统计中我们发现, 两组患者恶心呕吐、贫血及腹泻等不良反应发生率差异无统计学意义, 这说明血液滤过治疗时采用奥美拉唑预防上消化道出血无明显不良反应.

总之, 慢性肾衰竭尿毒症患者在采用血液透析治疗时应用奥美拉唑预防上消化道出血临床效果满意, 可降低患者上消化道出血及死亡率, 建议在临床治疗中推广应用.

同行评价
本研究设计合理, 方法可靠.

4 参考文献

1 魏炜, 尹益民, 谭峰. 血管回声跟踪技术在评价不同透析方式对尿毒症患者股动脉弹性功能影响的应用价值. 实用医学杂志 2014; 30: 3248-3251
2 计春燕, 汪毅, 谭诗云, 刘浩. 埃索美拉唑联合无肝素血液透析防治尿毒症患者上消化道出血的效果研究. 中国全科医学 2011; 14: 3465-3467
3 金东华, 石永兵, 沈华英, 施晓松, 何涛, 宋锴, 詹周兵. 不同透析方式对老年尿毒症患者皮肤瘙痒症的疗效. 中华老年医学杂志 2012; 31: 1092-1096
4 Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 990-995 [PMID: 19248200 DOI: 10.3748/wjg.15.990]
5 程友忠. 奥美拉唑联合醋酸奥曲肽注射液治疗尿毒症并发上消化道出血43例临床分析. 实用医院临床杂志 2011; 8: 155-156
6 叶任高. 内科学(5版). 北京: 人民卫生出版社, 2001: 319
7 罗宇鸿, 陆建枫, 陈菊艳, 李丽莹, 卢芸. 兰索拉唑联合无肝素血液透析治疗尿毒症并发上消化道出血临床观察. 河北医药 2011; 33: 2434-2435
8 畅飞, 安军民, 张莉, 孟梅霞. 奥美拉唑预防尿毒症血液透析患者上消化道出血的临床观察. 海南医学 2013; 24: 3049-3050
9 杨佳. 尿毒症维持性血液透析患者并发上消化道出血的护理. 重庆医学 2013; 42: 3591-3592
10 陈雪玲. 护理干预对尿毒症血液透析患者心理的影响. 护士进修杂志 2012; 27: 837-839
11 李娟, 程守斌, 周艳玲. 伴晚期肝硬化终末期肾脏病患者不同透析治疗的临床效果比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1010-1014
12 Just PM, Riella MC, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, de Charro F. Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy* 2008; 86: 163-180 [PMID: 18243397 DOI: 10.1016/j.healthpol.2007.12.004]
13 雷天霞, 史美娜, 雷晓毅, 徐桂华, 黄玉林. 老年上消化道出血210例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3164-3166
14 李杨麟. 尿毒症并发上消化道出血的危险因素分析. 重庆医学 2006; 35: 1390-1391
15 刘玉梅. 低分子肝素在上消化道出血血液透析患者中的临床应用体会. 中国基层医药 2010; 17: 672-673

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1805

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1805-1811
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

不同部位上消化道黏膜下肿瘤临床特征及治疗方法

陆芬英, 施新岗, 王 伟, 李兆申, 陆志平, 成翠娥, 吴 钢

陆芬英, 陆志平, 成翠娥, 吴钢, 扬州大学附属第五临床医学院(常熟市第二人民医院)消化内科 江苏省常熟市 215500
施新岗, 王伟, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433
陆芬英, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究及内镜诊疗研究.
作者贡献分布: 陆芬英与施新岗对此文所作贡献均等; 此课题由陆芬英、施新岗、王伟、李兆申及陆志平设计; 研究过程由陆芬英、施新岗及王伟操作完成; 数据分析由陆芬英、王伟、成翠娥及吴钢完成; 本论文写作由陆芬英、施新岗、王伟及陆志平完成.
通讯作者: 施新岗, 教授, 200433, 上海市杨浦区长海路174号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科.
sxg1022@sina.com
电话: 021-31161345
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-16
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

Clinical characteristics and treatments for upper gastrointestinal submucosal tumors located in different sites

Fen-Ying Lu, Xin-Gang Shi, Wei Wang, Zhao-Shen Li, Zhi-Ping Lu, Cui-E Cheng, Gang Wu

Fen-Ying Lu, Zhi-Ping Lu, Cui-E Cheng, Gang Wu, Department of Gastroenterology, the Fifth Clinical Medical College Affiliated to Yangzhou University (the Second People's Hospital of Changshu), Changshu 215500, Jiangsu Province, China
Xin-Gang Shi, Wei Wang, Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China
Correspondence to: Xin-Gang Shi, Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, 174 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. sxg1022@sina.com
Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-16
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics and treatment methods for upper gastrointestinal submucosal tumors located in different sites.

METHODS: One hundred and fifty-nine patients with upper gastrointestinal tract submucosal tumors were included. Endoscopic submucosal dissection (ESD) was performed, and the resected lesions were subjected to pathological examination. Gender and age composition ratio, maximum diameter of lesions, operation time and the rate of complications were compared among tumors located in different sites. All patients underwent gastroscopy two and six months after operation.

RESULTS: There were 28 lesions in the esophagus, 12 in the cardia, 44 in the gastric fundus, 48 in the gastric body (including 2 cases of residual stomach), 22 in the gastric sinus, and 5 in the duodenum. Complete resection was performed in 155 (155/159, 97.5%) cases, and 154 cases were resected as a whole piece (154/159, 96.9%). In the esophagus, 16 cases were resected by submucosal tunneling endoscopic resection; in the gastric fundus, 16 cases were resected by endoscopic filtering resection. There was no significant difference in operation time between submucosal tunneling endoscopic resection and ordinary ESD for tumors in the esophagus. There was also no significant difference in operation time between endoscopic filtering resection and ordinary ESD for tumors in the gastric fundus. The pathologic diagnoses mainly included leiomyoma, stromal tumors

背景资料
内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗消化系黏膜下病变的一种新技术, 本文总结了不同部位病灶的临床特征及病理结果, 以及手术方式及并发症发生情况.

同行评议者
冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

研发前沿
ESD作为一种内镜下治疗手段, 具有较高的有效性及安全性, 如何提高手术成功率, 减少其并发症如出血及穿孔等发生率尚待进一步研究.

and ectopic pancreas. The major complications were perforation, intraoperative bleeding and postoperative delayed bleeding. A total of 19 cases developed perforation and underwent endoscopic filtering resection to close the wound successfully. Intraoperative bleeding was managed successfully with electric coagulation forceps and titanium clip in all patients. The two cases with postoperative delayed bleeding were managed successfully by emergency endoscopic titanium clipping. All patients underwent gastroscopy after two and six months, which revealed that the wound healed well, and no recurrence occurred.

CONCLUSION: Upper gastrointestinal submucosal tumors located in different sites show different clinical and pathological features, and different ESD operation methods should be selected.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Upper digestive tract; Submucosal tumor

Lu FY, Shi XG, Wang W, Li ZS, Lu ZP, Cheng CE, Wu G. Clinical characteristics and treatments for upper gastrointestinal submucosal tumors located in different sites. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1805-1811 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1805.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1805

摘要

目的: 探讨上消化道不同部位黏膜下肿瘤的临床特征及治疗方法.

方法: 收集159例上消化道不同部位黏膜下肿瘤患者, 行内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除病灶, 切除后病灶均送病理, 比较不同部位性别及年龄组成比, 病灶最大直径, 手术时间及并发症发生率, 所有患者2 mo及6 mo后复查胃镜.

结果: 159例患者中, 病灶位于食道28例, 贲门12例, 胃底44例, 胃体48例(其中2例为残胃), 胃窦22例, 十二指肠5例. 病灶完全切除155例(155/159, 97.5%), 术中病灶行整块切除154例(154/159, 96.9%), 食道者16例以隧道法切除, 胃底者16例行全层切除. 病灶位于食道者, 隧道法及普通ESD术手术时间相比差异无统计学意义. 病灶位于胃底者, 普通ESD术及全层切除法手术时间相比差异无统计学意义. 术后病理主要包括平滑肌瘤、间质瘤及异位胰腺. 本研究中共发生术中穿孔19例, 后均行全层切除术, 成功闭合创面; 所有术中出血均以电凝止血钳及钛夹成功止血, 术后迟发性出血发生2例, 均经急诊内镜下钛夹成功止血. 所有患者术后2 mo及6 mo复查胃镜, 所有患者创面愈合良好, 未见复发.

结论: 上消化道黏膜下肿瘤根据其不同生长部位, 有其不同临床及病理特征, 可采用不同ESD手术方式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜下黏膜剥离术; 上消化道; 黏膜下肿瘤

核心提示: 对于不同部位的黏膜下病灶, 可采取不同的手术方式, 如食道者可选用隧道法, 而胃底病灶可采用全层切除术. 不同部位黏膜下病灶病理类型有一定倾向性, 对于间质瘤及神经内分泌肿瘤高发部位, 需密切随访, 防止病灶恶变.

陆芬英, 施新岗, 王伟, 李兆申, 陆志平, 成翠娥, 吴钢. 不同部位上消化道黏膜下肿瘤临床特征及治疗方法. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1805-1811 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1805.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1805

0 引言

胃肠道黏膜下肿瘤是一类来自胃壁非上皮性间叶组织的肿瘤, 主要包括间质瘤、平滑肌瘤、脂肪瘤、神经源性肿瘤、纤维瘤等, 这类患者通常无明显症状, 于常规体检时发现病灶[1]. 内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗消化系黏膜下病变的一种新技术, 能够完整切除黏膜下病灶, 以得到病理学诊断, 该项技术已经在日本等国家广泛开展. 目前已经有多项研究[2-4]证实: 不管在上消化道还是下消化道病变中, ESD技术能够完整切除黏膜下肿瘤, 即使病灶来源于固有肌层. 本文收集2012-10/2013-09入住长海医院消化科159例不同部位黏膜下肿瘤患者的病历资料, 总结不同部位病灶的临床特征及病理结果, 以及

手术方式及并发症发生情况.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-10/2013-09入住长海医院消化科患者159例, 所有患者均在常规胃镜检查时发现病灶, 并经超声胃镜检查证实, 病灶来源于黏膜层以下, 病灶直径0.5-9.0 cm, 且超声内镜下无腔外生长征象. 159例患者中, 男性73例, 女性86例, 年龄16-78岁, 平均年龄51岁±12.4岁. OLYMPUS XQ-260J胃镜, 内镜注射针, dual刀, IT-2刀, 止血钳, 透明帽, ERBE高频电发生器, OLYMPUS止血夹, 尼龙圈, 圈套器及1∶10000肾上腺素甘油果糖注射溶液等.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者收住入院前均行超声胃镜检查, 提示病灶起源于黏膜层以下, 无腔外生长表现, 术前完善血常规, 凝血功能, 评估心肺功能, 签署知情同意书.

1.2.2 操作步骤: 所有患者均在静脉麻醉下完成ESD术, 病变位于食管及贲门者实施气管插管. 具体步骤如下: (1)标记: 以dual刀于病灶边缘外0.5 cm以ERBE20指数标记; (2)注射: 于标记处用注射针将1∶10000肾上腺素甘油果糖注射液注射于黏膜下层; (3)预切开: 以dual刀以ERBE50指数进行病灶预切开; (4)剥离瘤体, 以IT-2刀剥离瘤体, 术中出血以止血钳电凝止血, 术后予止血夹夹闭显露血管或者创面, 术中穿孔患者行全层切除术(图1).

1.2.3 术后处理: 所有患者术后禁食, 常规静滴抑酸药物及抗生素2 d, 口服胃黏膜保护剂, 监测生命体征, 无明显并发症者术后24 h进食流质, 如无不适, 3-5 d后改为半流质, 约2 wk后进食普食, 术后3-5 d出院. 行全层切除者胃肠减压3 d, 每日冲洗胃管保持通畅, 72 h后进食流质, 3-5 d后改为半流质.

1.2.4 标本处理: 病灶均送病理科, 部分患者行免疫组织化学检测CD34、CD117、Desmin、SMA等.

1.2.5 随访: 所有患者出院后口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)2 mo, 停药后复查胃镜, 至术后6 mo及1年再次复查胃镜, 观察手术部位愈合情况及有无复发.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计数资料均以mean±SD表示, 两两比较采用t检验, P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床及病理特征 159例患者中, 病灶位于食道28例、贲门12例、胃底44例、胃体48例(2例为残胃)、胃窦22例、十二指肠5例. 食道中男性17例, 女性11例; 贲门中男性7例, 女性5例; 胃底中男性11例, 女性33例; 胃体中男性21例, 女性27例; 胃窦中男性15例, 女性7例, 十二指肠中男性2例, 女性3例. 本研究统计了不同部位黏膜下肿瘤病理构成比(表1).

2.2 手术情况

2.2.1 一般情况: 159例患者中, 病灶完全切除155例(155/159, 97.5%), 有4例患者因病灶体积大, 最大直径>5 cm, 起源于固有肌层深层, 后行部分切除, 术后病理证实为异位胰腺及平滑肌瘤, 剩余病灶未予特殊处理. 术中病灶行整块切除154例(154/159, 96.9%), 5例患者因病灶起源深, 体积大, 或是瘤体呈不规则形, 术中将圈套器切碎瘤体, 予分块切除. 食道者16例以隧道法切除, 胃底者16例行全层切除. 不同部位手术时间如表2, 其中食道隧道法及普通ESD术手术时间相比差异无统计学意义(t = 1.096, P>0.05), 胃底者普通ESD术及全层切除法手术时间相比差异无统计学意义(t = 0.768, P>0.05).

2.2.2 并发症: 本研究中发生术中穿孔19例, 其中16例位于胃底, 3例位于胃体, 未有术后迟发性穿孔. 术中穿孔首先均以腹腔抽气减压, 18例以钛夹夹闭浆膜层缺损面, 1例以钛夹及尼龙圈修补创面. 所有患者术后均加强抗感染治疗, 留置胃肠减压及禁食3 d, 所有患者恢复可, 均未出现延迟性穿孔及腹腔感染. 术中出血均以热止血钳电凝止血或钛夹夹闭血管, 其中1例位于胃体及1例位于胃窦患者均于术后4-5 h发生呕血, 2例均经急诊内镜下钛夹夹闭出血血管, 其中1例输红悬液400 mL, 后均未再发生出血.

2.2.3 复查及随访: 所有患者术后2 mo及6 mo后复查胃镜, 创面愈合好, 无1例复发, 随访至今均无狭窄发生.

3 讨论

胃黏膜下病变包括胃黏膜下肿瘤和其他非肿瘤性病变, 肿瘤性病变包括间质瘤、平滑肌

相关报道
Bialek等报道, 起源于黏膜肌层及黏膜下层病灶手术速度明显高于起源于固有肌层患者.

创新盘点

本文主要总结了消化系不同部位病灶的临床特征及病理结果, 以及手术方式及并发症发生情况, 病灶位于食道者采取了普通ESD术及隧道法, 病灶位于胃底者采用了普通ESD术及全层切除法.

表 1 消化系不同部位黏膜下肿瘤病理结果比较 *n*(%)

部位	*n*	间质瘤	平滑肌瘤	异位胰腺	脂肪瘤	其他[1]
食道	28	3(10.7)	21(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(14.3)
贲门	12	0(0.0)	11(91.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)
胃底	44	33(75.0)	9(20.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.5)
胃体	48	18(37.5)	19(39.6)	3(6.3)	1(2.1)	7(14.5)
胃窦	22	0(0.0)	2(9.1)	7(31.8)	2(9.1)	11(50.0)
十二指肠	5	0(0.0)	1(20.0)	2(40.0)	0(0.0)	2(40.0)

[1]其他: 食道2例囊肿, 1例海绵血管瘤, 1例肉芽肿性炎症; 贲门1例囊肿; 胃底1例错构瘤, 1例神经鞘瘤; 胃体包括3例神经内分泌肿瘤, 2例钙化性纤维性假瘤, 1例囊肿, 1例绒毛状腺瘤; 胃窦包括4例管状腺瘤, 4例增生性息肉, 1例血管球瘤, 1例囊性胃炎及1例炎性肌纤维母细胞瘤; 十二指肠包括1例Brunner腺瘤, 1例神经内分泌肿瘤.

表 2 不同部位黏膜下肿瘤手术时间比较 (min)

部位	手术时间	最大值	最小值
食道(普通法)	41.5±23.8	75.0	16.0
食道(隧道法)	50.5±19.7	100.0	28.0
贲门	53.6±29.6	106.0	10.0
胃底(普通法)	45.1±34.8	150.0	15.0
胃底(全层切除)	38.1±13.8	67.0	20.0
胃体	44.2±29.5	138.0	11.0
胃窦	43.1±21.8	113.0	14.0
十二指肠	30.6±16.3	49.0	14.0

瘤、脂肪瘤、血管瘤及类癌等, 而非肿瘤性病变包括异位胰腺、囊肿、血肿及曲张静脉. 在常规胃镜下, 胃黏膜下病变表层完整, 普通活检不能做出定性诊断. 超声内镜能够根据病灶回声及均匀度等大概判断病变的起源及性质, 分辨出血流性及非血流性病变, 但不能对病变做出定性诊断. 有文献[5]报道, 即使是超声内镜下细针穿刺技术(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration EUS-FNA), 其病理结果与外科手术结果仍有一定的差异, 而ESD能够完整切下病变, 并做出病理诊断乃至免疫组织化学, 用以指导临床治疗.

本研究将上消化道分为食管、贲门、胃底、胃体、胃窦及十二指肠6组, 分别总结了这些不同部位病灶的手术时间及病理结果. 发现术后病理以平滑肌瘤及间质瘤为主, 其次为异位胰腺及脂肪瘤. 不同部位黏膜下病灶病理结果有明显差异, 食管及贲门以平滑肌瘤为主, 胃底者以间质瘤为主, 胃体者则间质瘤及平滑肌瘤所占比例相近, 胃窦则以异位胰腺居多, 其他少见的包括神经内分泌肿瘤及错构瘤等. 因间质瘤及神经内分泌肿瘤有恶变倾向[6], 且间质瘤如直径>5 cm, 易发生消化系出血及远处转移[7], 故如常规胃镜检查于间质瘤高发部位如胃底, 胃体发现黏膜下病灶, 需密切随访, 尽早切除明确诊断.

Bialek等[8]报道, 起源于黏膜肌层及黏膜下层病灶手术速度明显高于起源于固有肌层患者, 手术时间不同一方面考虑与病灶部位有关, 另外考虑与病灶起源, 体积大小及病灶形状等均有关联. 本研究中发现隧道法切除食道黏膜下病灶平均手术时间与普通ESD术相比, 两者差异无统计学意义, 但由于隧道法可在隧道内将瘤体完整切除, 可保持瘤体表面黏膜的完整性, 故大大减少了穿孔、感染、气胸及纵膈气肿等的发生率, 且在建立隧道过程中, 隧道内血管清晰可见, 如发生出血, 处理容易, 可为手术提供清晰的视野[9], 故对于食道黏膜下肿瘤, 如无明显禁忌, 可首选隧道法切除. 另外, 本研究中44例胃底患者中, 18例因术中穿孔, 后转为全层切除术, 但统计发现两者手术时间相比差异无统计学意义, 全层切除没有因为手术的复杂性而增加手术时间.

异位胰腺是一种先天性疾病, 是正常胰腺以外的孤立胰腺组织, 有其独立的血供及神经内分泌系统. 患者通常表现为腹部不适或者腹痛等症状, 也有患者表现为黑便, 呕吐等, 有少部分患者无明显临床表现, 病灶可位于消化系各部位, 但以胃窦部最多见[10]. 超声内镜下可表现为低回声、等回声、高回声及混合回声等, 部分病例内部可见管状结构, 大部分病灶边界不清, 无包膜[11], 诊断无特异

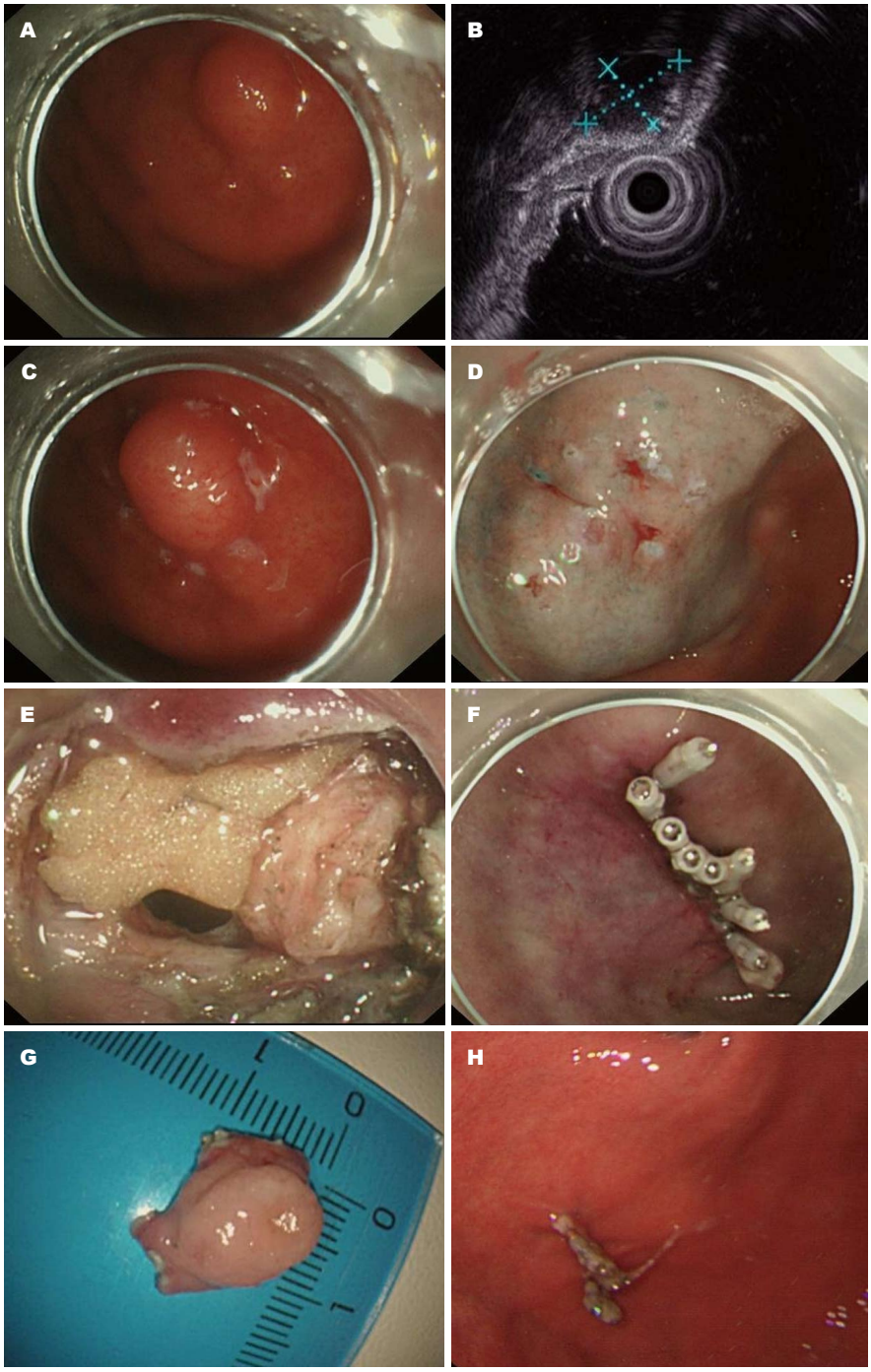


图 1　胃底黏膜下肿瘤ESD操作步骤. A: 胃镜示胃底黏膜下隆起性病变; B: 超声胃镜示病变起源于固有肌层; C: 电凝标记切除范围; D: 局部注射; E: 剥离过程中发生穿孔, 露出黄色网膜; F: 钛夹夹闭创面; G: 切除的瘤体; H: 2 mo后复查创面. ESD: 内镜下黏膜剥离术.

应用要点
对于不同部位的黏膜下病灶, 可采取不同的手术方式, 如食道者可选用隧道法, 而胃底病灶可采用全层切除术. ESD术中发生穿孔后, 不必急于外科手术, 可内镜下以止血夹夹闭创面或采用尼龙圈及止血夹联合使用夹闭创面.

性, 故容易被误诊为平滑肌瘤及间质瘤等. 彭泞萍等[12]通过研究证实, 异位胰腺组织大部分呈团块状, 而有少部分呈散在分布, 且散在分布者易浸润至固有肌层, 导致不能完整剥离, 创面大, 易发生出血, 穿孔等并发症. 本研究中1例患者因胃窦病灶浸润至固有肌层, 且与周围组织分界不清, 后未完全切除, 终止操作, 术后病理证实为异位胰腺, 未予特殊处理. 若术中强行将病灶完全剥离, 极易发生大的穿孔, 出血及腹膜炎等并发症, 严重者需外科手术治疗. 而另一异位胰腺患者术后发生迟发性出血, 该病灶体积大, 最大直径5.5 cm, 位于胃体上部前壁, 超声胃镜提示起源于固有肌层, 剥离后创面较大较深, 4 h后发生出血, 考虑原因为异位胰腺血供丰富, 术后未能以止血夹完全夹闭血管残端所致. 故对于术

名词解释
内镜下黏膜剥离术(ESD): 是治疗消化系黏膜下病变的一种新技术, 方法是在内镜黏膜下注射基础上利用dual刀及IT刀等将病变所在黏膜剥离, 能够完整切除黏膜下病灶.

中高度怀疑异位胰腺患者, 术中需谨慎操作, 尽量夹闭手术残端血管, 防止术中及术后大出血.

ESD术常见并发症为出血及穿孔, 本研究发生迟发性出血2例(2/159, 1.3%), 穿孔19例(19/159, 11.9%), 其中16例穿孔(16/19, 84.2%)发生于胃底, 与多项研究[8,13-15]结果一致, 研究发现术中穿孔与病灶大小及患者性别、年龄等无明显相关性, 考虑胃底易发生穿孔与以下因素有关: (1)胃底黏膜下肿瘤以间质瘤为主, 经超声胃镜证实大部分起源于固有肌层, 外层仅有浆膜层; (2)胃底部胃壁厚度较其他部位薄; (3)胃底部病灶通常于反转胃镜下操作, 手术难度大, 考虑也为造成穿孔原因之一. 鉴于该部位的特殊性, 考虑对于胃底黏膜下肿瘤, 如术中发生穿孔, 可采用全层切除, 以止血夹及尼龙圈闭合创面.

总结经验如下: (1)对于不同部位的黏膜下病灶, 可采取不同的手术方式, 如食道者可选用隧道法, 而胃底病灶可采用全层切除术; (2)如病灶体积大, 起源深, 与固有肌层紧密相连, 考虑到ESD术极有可能发生穿孔及出血, 内镜下无法处理, 需及时终止手术, 可转外科手术或者待已经部分切除病灶病理结果决定下一步治疗方案; (3)ESD术中发生穿孔后, 不必急于外科手术, 可内镜下以止血夹夹闭创面或采用尼龙圈及止血夹联合使用夹闭创面; (4)不同部位黏膜下病灶病理类型有一定倾向性, 对于间质瘤及神经内分泌肿瘤高发部位, 需密切随访, 防止病灶恶变; (5)位于胃窦及胃体部位病灶, 如高度怀疑异位胰腺, 且病灶体积大, 起源深, 形状不规则, 剥离后创面大, 术后需仔细观察创面底部及切缘血管, 以电凝止血钳或者止血夹充分止血.

总之, 不同部位上消化道黏膜下病灶, 有其不同临床及病理特征, 可采用不同ESD手术方式以达到最佳治疗效果. ESD作为一种内镜下治疗手段, 具有高效及低并发症的特点, 其并发症如出血及穿孔均可在内镜下成功处理.

4 参考文献

1 Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-1186 [PMID: 14515284 DOI: 10.1002/bjs.4352]
2 Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Polkowski M, Milkiewicz P, Karpińska K, Ławniczak M, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286 [PMID: 22032850 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.029]
3 Park YS, Park SW, Kim TI, Song SY, Choi EH, Chung JB, Kang JK. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electrosurgical knife. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 409-415 [PMID: 14997145]
4 Chu YY, Lien JM, Tsai MH, Chiu CT, Chen TC, Yang KC, Ng SC. Modified endoscopic submucosal dissection with enucleation for treatment of gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 124 [PMID: 22978826 DOI: 10.1186/1471-230X-12-124]
5 Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43 [PMID: 11756912 DOI: 10.1067/mge.2002.120323]
6 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83 [PMID: 17193820 DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001]
7 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58 [PMID: 10636102 DOI: 10.1097/00000658-200001000-00008]
8 Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Karpińska K, Marlicz W, Milkiewicz P, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of neoplastic lesions in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1953-1961 [PMID: 23569341 DOI: 10.3748/wjg.v19.i12.1953]
9 von Delius S, Gillen S, Doundoulakis E, Schneider A, Wilhelm D, Fiolka A, Wagenpfeil S, Schmid RM, Feussner H, Meining A. Comparison of transgastric access techniques for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 940-947 [PMID: 18561921 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.091]
10 Ormarsson OT, Gudmundsdottir I, Mårvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas. *World J Surg* 2006; 30: 1682-1689 [PMID: 16902740]
11 Kim JH, Lim JS, Lee YC, Hyung WJ, Lee JH, Kim MJ, Chung JB. Endosonographic features of gastric ectopic pancreases distinguishable from mesenchymal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e301-e307 [PMID: 18522684 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05351.x]
12 彭浒萍, 岳辉, 何锋坚, 邵兰, 刘素英, 王伟飞, 魏清柱, 彭芊芊, 李清峰. 内镜下粘膜剥离术和内镜隧道技术对胃异位胰腺的诊断值. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 376-379
13 Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial

tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]
14 Bai J, Wang Y, Guo H, Zhang P, Ling X, Zhao X. Endoscopic resection of small gastrointestinal stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1950-1954 [PMID: 20204697 DOI: 10.1007/s10620-010-1168-7]
15 Zhang S, Chao GQ, Li M, Ni GB, Lv B. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1710-1716 [PMID: 23381103 DOI: 10.1007/s10620-013-2559-3]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

ESD作为一种内镜下治疗手段, 具有高效及低并发症的特点, 其并发症如出血及穿孔均可在内镜下成功处理. 本文病例数较多, 资料齐全, 图片清晰, 有随访结果, 对上消化道黏膜下肿瘤的内镜诊断与治疗具有较好的指导意义.

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1812

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1812-1817
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

青少年非酒精性脂肪肝合并2型糖尿病的危险因素

刘建强, 张志坚, 王 雯, 林克荣, 柳 刚, 江传燊, 陈志平, 李海涛, 林五连

刘建强, 张志坚, 王雯, 林克荣, 柳刚, 江传燊, 陈志平, 李海涛, 林五连, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科 福建医科大学福总临床学院 福建省福州市 350025
刘建强, 主治医师, 主要从事脂肪肝的基础及临床、消化系肿瘤的内镜诊治等研究.
作者贡献分布: 此课题由刘建强与张志坚设计; 研究内容由刘建强、柳刚、江传燊、陈志平、李海涛及林五连统计汇总; 数据分析由刘建强与林克荣完成; 本论文写作由刘建强与王雯完成.
通讯作者: 张志坚, 教授, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科, 福建医科大学福总临床学院. zzjian1964@sohu.com
电话: 0591-24937074
收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-02-17
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

背景资料
随着人们生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率显著增加, 肥胖青少年中NAFLD患病率甚至高达77%. 研究表明NAFLD患者中约1/3合并糖尿病, 因此探究青少年NAFLD合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的危险因素就显得尤为重要.

Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus in adolescents

Jian-Qiang Liu, Zhi-Jian Zhang, Wen Wang, Ke-Rong Lin, Gang Liu, Chuan-Shen Jiang, Zhi-Ping Chen, Hai-Tao Li, Wu-Lian Lin

Jian-Qiang Liu, Zhi-Jian Zhang, Wen Wang, Ke-Rong Lin, Gang Liu, Chuan-Shen Jiang, Zhi-Ping Chen, Hai-Tao Li, Wu-Lian Lin, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA; Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China
Correspondence to: Zhi-Jian Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA; Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, 156 Xierhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. zzjian1964@sohu.com
Received: 2015-01-20 Revised: 2015-02-17
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in adolescents.

METHODS: A long-term follow-up study of 721 urban adolescents showed that there were 134 NAFLD cases and 17 cases of T2DM. Twelve NAFLD patients had combined T2DM. The risk factors for NAFLD combined with T2DM were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses.

RESULTS: The NAFLD prevalence rate in urban adolescents was 18.6%. The prevalence rate in males was significantly higher than that in females ($P < 0.05$). The percentage of patients with a fatty liver family history, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), ratio of intra-abdominal obesity, 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG) and rate of T2DM in NAFLD patients were significantly higher than those in non-NAFLD patients ($P < 0.05$). BMI, WHR, severity of fatty liver, fasting blood glucose (FBG), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamine transferase (γ-GT), total cholesterol (TC), and the percentages of patients with diabetes family history or fatty liver family history in NAFLD patients with T2DM were significantly higher than those in NAFLD patients without T2DM ($P < 0.05$). Univariate logistic regression analysis showed that age, BMI $\geqslant$ 28 kg/m^2, intra-abdominal obesity, fatty liver family history and diabetes family history were significantly related to NAFLD combined with T2DM. In the following multivariate logistic regression, only BMI $\geqslant$ 28 kg/m^2 and diabetes family history were

同行评议者
郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

significantly related to NAFLD combined with T2DM in adolescents.

CONCLUSION: The rate of T2DM in NAFLD adolescents is significantly higher than that in non-NAFLD adolescents. Obesity (BMI ⩾ 28 kg/m^2) and diabetes family history are risk factors for NAFLD combined with T2DM in adolescents. Controlling weight effectively is urgent to NAFLD patients with a diabetes family history in adolescents.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Urban adolescent; Risk factors

Liu JQ, Zhang ZJ, Wang W, Lin KR, Liu G, Jiang CS, Chen ZP, Li HT, Lin WL. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus in adolescents. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1812-1817 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1812.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1812

摘要

目的: 探讨青少年非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者发生2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的危险因素.

方法: 通过对721例城镇青少年的长期随访, 共有134例患有NAFLD, 17例患有T2DM, 其中12例为NAFLD合并T2DM. 采用单因素及多因素Logistic回归分析青少年NAFLD患者合并T2DM的危险因素.

结果: 研究样本的NAFLD患病率为18.6%, 男性NAFLD患病率显著高于女性(P<0.05). NAFLD患者的脂肪肝家族史比例、体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比、中心性肥胖率、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)及T2DM的发病率均显著高于非NAFLD青少年(P<0.05). NAFLD患者合并T2DM的BMI、腰臀比、脂肪肝严重程度、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、γ-谷氨酰转移酶(gamma glutamine transferase, γ-GT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、脂肪肝及糖尿病家族史的比例均显著高于未合并T2DM的NAFLD患者(P<0.05). 单因素Logistic回归分析表明, 年龄、BMI⩾28 kg/m^2、中心性肥胖、脂肪肝及糖尿病家族史与城镇青少年NAFLD合并T2DM显著相关. 进一步的多因素Logistic回归分析表明, 仅BMI⩾28 kg/m^2、糖尿病家族史是青少年NAFLD合并T2DM的危险因素.

结论: 青少年NAFLD患者T2DM的发病率显著高于非NAFLD青少年, 肥胖(BMI⩾28 kg/m^2)和糖尿病家族史是青少年NAFLD患者合并T2DM的危险因素, 对于有糖尿病家族史的青少年NAFLD患者应有效控制体质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 2型糖尿病; 城镇青少年; 危险因素

核心提示: 肥胖和糖尿病家族史是青少年非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的危险因素, 因此对于有糖尿病家族史的青少年NAFLD患者应有效控制体质量, 以预防和减少T2DM患病风险.

刘建强, 张志坚, 王雯, 林克荣, 柳刚, 江传燊, 陈志平, 李海涛, 林五连. 青少年非酒精性脂肪肝合并2型糖尿病的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1812-1817 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1812.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1812

0 引言

随着人们生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率显著增加, NAFLD在普通人群中的患病率为20%-30%[1,2], 肥胖青少年中NAFLD患病率甚至高达77%[3]. 研究[4]表明胰岛素抵抗是NAFLD的发病基础, 青少年NAFLD与糖尿病有着非常密切的关系, NAFLD患者中约1/3合并糖尿病. 目前关于NAFLD与糖尿病孰为因果, 还是互为因果尚存争议. 大多数研究[5,6]关注于2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并NAFLD的危险因素, 而NAFLD合并糖尿病的研究较少, 对于青少年NAFLD合并糖尿病更是缺少关注. 本研究通过对既往流行病学调查人群的随访复查, 旨在探究青少年NAFLD患者发生T2DM的患病特征及危险因素, 现报告如下.

研发前沿
研究发现NAFLD患病率不断攀升, 青少年NAFLD的患病率近20%, 并已成为青少年肝病的主要病因. 青少年NAFLD患者中T2DM的发病率显著高于非NAFLD青少年, 但青少年NAFLD患者并发T2DM的危险因素尚不清楚.

相关报道 Birkenfeld等报道NAFLD与胰岛素抵抗、T2DM有着非常密切的联系, 在T2DM患者中NAFLD的患病率甚至高达50%-70%, 而NAFLD患者中有30%合并T2DM.

1 材料和方法

1.1 材料 研究样本为2008-04按照整群随机抽样的原则在福州市鼓楼区77个居委会中抽取3个居委会(梦山社区居委会、梅峰社区居委会、锦江社区居委会), 每个居委会随机抽取10个居民小组, 逐户调查居民小组内所有10-19岁的市民, 共计958例青少年完成流行病学调查[7]. 于2014-02/04随访复查, 完成此次随访者共721例(75.3%), 其中男性395例, 女性326例.

1.2 方法

1.2.1 观察指标: (1)一般情况: 城镇青少年的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比(腰围和臀围的比值), 脂肪肝、糖尿病家族史(被调查个体的一级和二级亲属中有脂肪肝或糖尿病患者)等; (2)肝脏彩超检查; (3)实验室检查: 抽取空腹静脉血, 测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)、肝功能指标[谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、γ-谷氨酰转移酶(gamma glutamine transferase, γ-GT)]以及血脂[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)].

1.2.2 诊断标准: 所有NAFLD患者均符合中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组2010年修订的NAFLD诊断标准[8], T2DM患者均符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1999年制定的T2DM诊断标准. 中心性肥胖诊断依据WHO于2008年制定的标准: 男性腰臀比>0.9, 女性腰臀比>0.85.

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 计量资料采用mean±SD表示, 两组间均数比较用*t*检验, 计数资料组间比较采用χ^2检验, 频数资料的比较用秩和检验. 对NAFLD合并T2DM的危险因素分析采用Logistic回归, $P<0.05$为差异有统计学意义, 所有统计检验均为双侧检验.

2 结果

2.1 一般情况 超声诊断脂肪肝149例, 符合NAFLD诊断标准134例, 患有T2DM17例, 共有12例NAFLD合并T2DM. 本研究样本的NAFLD患病率为18.6%(134/721), 男性NAFLD患病率(21.3%)显著高于女性NAFLD患病率(15.3%)($P<0.05$). 有脂肪肝家族史180例, 糖尿病家族史73例. NAFLD患者中有脂肪肝家族史的比例、BMI、腰臀比、中心性肥胖比例、AST、γ-GT、TC、2 h PBG均显著高于非NAFLD青少年($P<0.05$), 而且NAFLD患者中T2DM的发病率(9.0%)显著高于非NAFLD青少年的T2DM发病率(0.9%)($P<0.001$)(表1).

2.2 青少年NAFLD患者合并T2DM与未合并T2DM的相关指标比较 青少年NAFLD患者中, 合并T2DM的BMI、腰臀比、中心性肥胖比例、脂肪肝严重程度、AST、γ-GT、TC、FPG、2 h PBG显著高于未合并T2DM的NAFLD患者($P<0.05$), 而且有脂肪肝家族史、糖尿病家族史者的比例亦显著高于未合并T2DM的青少年NAFLD患者($P<0.01$)(表2).

2.3 NAFLD合并T2DM的危险因素分析 单因素Logistic回归分析结果表明, 年龄、BMI≥28 kg/m^2、中心性肥胖、脂肪肝家族史、糖尿病家族史与城镇青少年NAFLD患者合并T2DM显著相关. 进一步的多因素Logistic回归分析表明, BMI≥28 kg/m^2、糖尿病家族史是城镇青少年NAFLD患者合并T2DM的危险因素(表3).

3 讨论

NAFLD是指一种无过量饮酒史, 以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征. 随着人们生活方式的改变, NAFLD成为一种常见的慢性非感染性肝脏疾病, 而且其患病率不断攀升, 变成一个全世界范围的公共健康问题. 欧美约20%-33%的成年人患有NAFLD[9,10], 青少年NAFLD的患病率近20%, 并已成为青少年肝病的主要病因[11,12].

T2DM与NAFLD作为代谢相关的疾病, 都存在脂质代谢异常和胰岛素抵抗的共同机制. 由于肝脏是产生并利用葡萄糖的器官, 因此肝功能状态会影响血糖尤其是FBG水平. 而且胰岛素、胰高血糖素等激素均在肝脏灭活, 肝功能异常会导致激素水平的变化, 并进一步会影响血糖水平. 研究[13]表明在青少年人群中NAFLD与T2DM有着非常密切的联系, NAFLD和T2DM常常共存[14], 在T2DM患者中NAFLD的患病率甚至高达50%-70%[15,16], 而NAFLD患者中有30%合并T2DM[17,18].

表 1　NAFLD与非NAFLD的相关指标比较

相关指标	NAFLD	非NAFLD	*P*值
n	134	587	
年龄(岁)	21.80±2.90	21.40±2.30	0.108
性别(男/女)	84/50	311/276	0.044
脂肪肝家族史(*n*)	63	117	0.000
糖尿病家族史(*n*)	14	59	0.874
BMI(kg/m^2)	22.00±3.60	20.60±2.40	0.000
腰臀比	0.84±0.07	0.82±0.05	0.000
中心性肥胖(*n*)	45	91	0.000
ALT(mmol/L)	35.20±6.60	34.30±6.90	0.170
AST(mmol/L)	38.40±7.30	35.60±6.80	0.000
γ-GT(mmol/L)	45.70±9.10	42.50±8.80	0.000
TG(mmol/L)	1.05±0.29	1.01±0.25	0.079
TC(mmol/L)	4.05±0.68	3.92±0.63	0.034
FBG(mmol/L)	5.30±2.10	5.00±1.90	0.106
2 h PBG(mmol/L)	7.40±3.60	6.70±3.30	0.030
T2DM发病率[%(n_1/*n*)]	9.0(12/134)	0.9(5/587)	0.000

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; γ-GT: γ-谷氨酰转移酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖; T2DM: 2型糖尿病.

表 2　NAFLD患者中合并T2DM与未合并T2DM的相关指标比较

指标	合并T2DM	未合并T2DM	*P*值
n	12	122	
年龄(岁)	23.00±2.30	21.70±2.30	0.054
性别(男/女)	9/3	76/46	0.535
脂肪肝家族史(*n*)	10	53	0.000
糖尿病家族史(*n*)	7	29	0.001
BMI(kg/m^2)	26.10±3.70	21.80±3.50	0.009
腰臀比	0.89±0.09	0.84±0.07	0.023
中心性肥胖(*n*)	11	34	0.000
脂肪肝程度(轻/中/重)	2/5/5	74/35/13	0.001
ALT(mmol/L)	35.20±6.60	34.30±6.90	0.170
AST(mmol/L)	38.40±7.30	35.60±6.80	0.000
γ-GT(mmol/L)	45.70±9.10	42.50±8.80	0.000
TG(mmol/L)	1.29±0.36	1.04±0.28	0.058
TC(mmol/L)	4.67±0.87	3.98±0.66	0.023
FBG(mmol/L)	6.70±2.60	5.00±1.80	0.000
2 h PBG(mmol/L)	8.60±3.40	7.20±3.00	0.000

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; T2DM: 2型糖尿病; BMI: 体质量指数; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; γ-GT: γ-谷氨酰转移酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖.

创新盘点

本文通过对既往流行病学调查样本的随访研究, 多因素Logistic回归分析表明肥胖、糖尿病家族史是青少年NAFLD合并T2DM的危险因素. 因此对于青少年NAFLD患者来说, 有效控制体质量可能成为预防和减少T2DM患病风险的唯一有效措施.

本研究样本中城镇青少年的NAFLD患病率为18.6%, 与6年前此样本的NAFLD患病率仅为4.6%相比显著上升, 表明随着年龄的增长青少年NAFLD患病率逐渐上升. 此外, 男性NAFLD患病率显著高于女性, NAFLD患者的脂肪肝家族史比例、BMI、腰臀比、中心

应用要点

本研究发现肥胖、糖尿病家族史是青少年NAFLD合并T2DM的危险因素, 由于糖尿病家族史不可改变, 因此临床上应积极控制体质量以期达到预防或减少青少年NAFLD患者的T2DM患病风险.

表 3 城镇青少年NAFLD合并T2DM的危险因素Logistic回归分析

影响因素	单因素Logistic		多因素Logistic	
	95%CI	*P*值	95%CI	*P*值
年龄	1.081-1.759	0.010	0.977-1.724	0.072
性别	0.477-3.368	0.634		
BMI≥28 kg/m^2	29.285-278.789	0.000	7.782-2092.000	0.001
中心性肥胖	4.926-35.774	0.000	0.153-12.643	0.769
脂肪肝家族史	3.362-32.482	0.000	0.057-4.810	0.566
糖尿病家族史	2.493-18.368	0.000	2.219-34.981	0.002

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; T2DM: 2型糖尿病; BMI: 体质量指数.

性肥胖比例显著高于非NAFLD青少年, 说明脂肪肝家族史与肥胖是NAFLD患病的危险因素[19]. 而且NAFLD患者的AST、γ-GT、TC、2 h PBG亦显著高于非NAFLD青少年, 表明肥胖合并代谢紊乱仍然是青少年NAFLD患病的主要病因[20]. 此外, NAFLD患者T2DM的发病率显著高于非NAFLD青少年, 这证明了青少年NAFLD与T2DM的发病相关[21].

合并T2DM的青少年NAFLD患者的BMI、腰臀比、中心性肥胖比例、脂肪肝严重程度、AST、γ-GT、TC、FPG、2 h PBG等指标均显著高于未合并T2DM的NAFLD患者, 其脂肪肝、糖尿病家族史者的比例亦显著高于未合并T2DM的NAFLD患者. 这表明合并T2DM的青少年NAFLD, 其肥胖和代谢紊乱较未合并T2DM的NAFLD患者更为严重. 青少年NAFLD患者并发T2DM与其糖尿病家族史有关, 可能是由于遗传易感性的原因, 亦可能是因为家庭中共同的饮食生活方式导致青少年过早患有NAFLD有关. 因此对于青少年脂肪肝患者, 尤其是有糖尿病家族史的患者, 定期行肝脏超声检查外, 还应密切监测血糖.

此外, 既往研究[22]表明控制体质量尤其是当BMI下降15%以上时, 可有效改善肝功能和胰岛素抵抗. 本研究中单因素Logistic回归分析结果表明, 年龄、BMI≥28 kg/m^2、中心性肥胖、脂肪肝及糖尿病家族史与城镇青少年NAFLD患者并发T2DM显著相关. 进一步的多因素Logistic回归分析表明, 仅BMI≥28 kg/m^2、糖尿病家族史是城镇青少年NAFLD患者并发T2DM的危险因素. 这表明肥胖是NAFLD和T2DM的共同危险因素, 也反映出糖尿病家族史使得青少年NAFLD患者更易于发生T2DM, 也符合T2DM有较强的遗传倾向的特点. 也就是说对于青少年NAFLD患者, 如伴有肥胖和糖尿病家族史, 其并发T2DM的风险大大增加.

总之, 青少年中NAFLD患者T2DM的发病率显著高于非NAFLD青少年, 肥胖(BMI≥28 kg/m^2)和糖尿病家族史是城镇青少年NAFLD患者合并T2DM的危险因素. 对于有糖尿病家族史的青少年NAFLD患者, 除定期监测血糖之外, 还应积极控制体质量, 从而降低其患T2DM的风险. 由于本研究为回顾性研究, 尚需进一步的前瞻性研究证实.

4 参考文献

1 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52 [PMID: 15895401 DOI: 10.1002/hep.20734]

2 Liao XH, Cao X, Liu J, Xie XH, Sun YH, Zhong BH. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5334-5339 [PMID: 23983438 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5334]

3 Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1257-1263 [PMID: 15278103 DOI: 10.1038/sj.ijo.0802734]

4 Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E906-E916 [PMID: 12959938 DOI: 10.1152/ajpendo.00117.2003]

5 邸倩. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝58例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1497-1500

6 郭敏, 郗光霞, 杨娜, 姚红. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的代谢相关危险因素分析. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 631-635

7 刘建强, 张志坚, 陈志平, 李海涛. 958例城镇青少年

非酒精性脂肪性肝病的患病特征及危险因素调查分析. 山东医药 2010; 50: 20-22
8 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166
9 Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883-889 [PMID: 17402991 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03246.x]
10 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
11 Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393 [PMID: 17015527 DOI: 10.1542/peds.2006-1212]
12 Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P, Ambrosini GL, O'Sullivan TA, Ayonrinde OT, Olynyk JK, Black LJ, Beilin LJ, Mori TA, Hands BP, Adams LA. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 778-785 [PMID: 23545714 DOI: 10.1038/ajg.2013.95]
13 Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713-723 [PMID: 23929732 DOI: 10.1002/hep.26672]
14 Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 456-465 [PMID: 21556019 DOI: 10.1038/nrendo.2011.72]
15 Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330-344 [PMID: 23507799 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41]
16 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]
17 林克荣, 杨慧莹, 张志坚, 王雯, 乐乔良, 朱金照, 李达周, 刘建强, 柳刚. 非酒精性脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子-α, 脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2613-2618
18 Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012; 35: 873-878 [PMID: 22374640 DOI: 10.2337/dc11-1849]
19 Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Koizumi M, Tokumoto Y, Ueda T, Yamamoto S, Abe M, Kitai K, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 413-422 [PMID: 22933183 DOI: 10.1007/s00535-012-0650-8]
20 Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis* 2009; 204: 538-543 [PMID: 19013572 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.034]
21 Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1209-1213 [PMID: 17655622 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00399.x]
22 Al-Jiffri O, Al-Sharif FM, Abd El-Kader SM, Ashmawy EM. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *Afr Health Sci* 2013; 13: 667-672 [PMID: 24250305 DOI: 10.4314/ahs.v13i3.21]

同行评价
本研究选题具有较强的现实意义, 论文撰写条理清楚, 研究结果为青少年NAFLD患者预防和减少T2DM患病风险提供依据.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1818

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1818-1824
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Forns指数对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化无创诊断的价值

饶建国, 郜玉峰, 叶 珺, 魏艳艳, 李 芳, 邹桂舟

背景资料
肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的重要中间环节, 肝纤维化早期诊断对于阻止疾病进展和改善预后具有重要意义. 肝脏穿刺活检是肝纤维化程度诊断的金标准, 但其为损伤性检查, 患者依从性差, 且短期内不能重复检查. 因此, 探索建立肝纤维化无创性评估模型成为近年来的研究热点.

饶建国, 郜玉峰, 叶珺, 魏艳艳, 李芳, 邹桂舟, 安徽医科大学第二附属医院肝病科 安徽省合肥市 230601
饶建国, 六安市人民医院感染病科 安徽省六安市 237005
饶建国, 主治医师, 在读硕士, 主要从事肝纤维化的基础和临床研究.
安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. KJ2014A107
作者贡献分布: 本课题由郜玉峰与邹桂舟设计; 研究过程由饶建国、叶珺、魏艳艳及李芳操作完成; 数据分析由饶建国与郜玉峰完成; 本论文写作由饶建国完成.
通讯作者: 郜玉峰, 副教授, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院肝病科. aygyf@126.com
电话: 0551-63869590
收稿日期: 2015-01-28 修回日期: 2015-02-26
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Value of Forns index for noninvasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

Jian-Guo Rao, Yu-Feng Gao, Jun Ye, Yan-Yan Wei, Fang Li, Gui-Zhou Zou

Jian-Guo Rao, Yu-Feng Gao, Jun Ye, Yan-Yan Wei, Fang Li, Gui-Zhou Zou, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China
Jian-Guo Rao, Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Provincial Education Department, No. KJ2014A107
Correspondence to: Yu-Feng Gao, Associate Professor, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. aygyf@126.com
Received: 2015-01-28 Revised: 2015-02-26
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To assess the value of Forns index for noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: The severity of liver fibrosis in 361 CHB patients was assessed by liver biopsy, and routine laboratory indicators were examined to calculate the Forns index. The diagnostic value of Forns index in significant fibrosis, advanced fibrosis and cirrhosis was assessed using the area under the receive operating characteristic curve analysis.

RESULTS: With the increase in the severity of liver fibrosis, the mean age and mean levels of γ-glutamyl transpeptidase (GGT), globulin (GLB), aspartate transaminase (AST) and Forns index gradually increased in patients with chronic HBV infection, and the mean levels of albumin (ALB), HBV DNA, cholesterol and platelet (PLT) gradually decreased, which had significant differences between the S1-S4 groups ($P < 0.05$). The Spearman rank correlation analysis showed that there was a significantly positive correlation between Forns index and liver fibrosis stage ($r = 0.451$, $P < 0.001$). The cutoff value of Forns index was 4.873 for significant liver fibrosis, with a sensitivity of 68.7% and a specificity of 70.3%. The cutoff value of Forns index was 5.432 for advanced liver fibrosis, with a sensitivity of 70.2% and a specificity of 71.8%. The cutoff value of Forns index was 6.289 for cirrhosis, with a sensitivity of 76.7% and a specificity of 81.1%.

CONCLUSION: Forns index is a simple and effective noninvasive model to predict the severity of liver fibrosis.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Forns index; Liver fibrosis; Hepatitis B virus; Liver biopsy

Rao JG, Gao YF, Ye J, Wei YY, Li F, Zou GZ. Value of Forns index for noninvasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1818-1824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1818.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1818

摘要

目的: 探讨Forns指数对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者肝纤维化程度的无创诊断价值.

方法: 对361例慢性HBV感染患者进行肝穿刺病理检查, 并同时检测穿刺当天患者的肝功能、HBV五项指标、HBV DNA和血常规等指标, 根据Forns计算公式得出Forns值, 以肝脏病理结果为金标准绘制Forns指数的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积(area under curve, AUC), 评价其对显著纤维化, 严重纤维化和肝硬化的预测价值.

结果: 随着肝纤维化程度的加重, 患者的白蛋白、HBV DNA水平、胆固醇和血小板逐渐降低; 而年龄、谷氨酰转肽酶、球蛋白、谷草转氨酶水平和Forns指数随肝纤维化程度加重而逐渐升高, 差异有统计学意义(P<0.05). Spearman等级相关性分析显示, Forns指数与肝纤维化分期呈显著正相关性(r = 0.451, P<0.001). Forns指数以4.873为截断值, 诊断显著肝纤维化的灵敏度68.7%, 特异度70.3%; 以5.432为截断值, 诊断严重肝纤维化的灵敏度70.2%, 特异度71.8%; 以6.289分值为截断值, 诊断肝硬化的灵敏度76.7%, 特异度81.1%.

结论: Forns指数是一种简单、有效的无创肝纤维化评价指标, 可使大部分慢性HBV感染患者避免肝穿活检.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Forns指数; 肝纤维化; 乙型肝炎病毒; 肝脏穿刺

核心提示: Forns指数使用年龄、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transpeptidase)、胆固醇和血小板(platelet)等4个常规血清学指标, 临床应用简便, 预测价值良好, 可使大部分慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染患者避免肝穿活检, 是一种简单、有效的肝纤维化程度无创评价指标.

饶建国, 郜玉峰, 叶珺, 魏艳艳, 李芳, 邹桂舟. Forns指数对慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化无创诊断的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1818-1824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1818.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1818

研发前沿

近年来, 无创纤维化模型快速发展, 但各个评价指标的灵敏度和特异度存在一定差异, 具体的临床应用价值仍然需要进一步大样本验证. 在无创性肝纤维化预测模型中, 以常规血清学指标作为指标的方法因临床可操作性强, 更容易被临床医生所接受. 因此, 探索建立灵敏度和特异度均较高的评价模型已成为研究的热点和重点.

0 引言

肝纤维化是慢性肝炎向肝硬化发展的重要中间环节, 对于肝纤维化早期诊断和及时干预对于疾病的进展及预后的改善具有重要意义[1]. 肝脏穿刺活组织检查目前是肝纤维化程度诊断的金标准[2,3], 但肝穿活检为损伤性检查, 患者依从性差, 且短期内不能重复检查[4]. 因此, 近年来, 探索建立无创性评估肝纤维化模型已成为肝病领域的研究热点[5]. 近年来的研究表明Forns指数对慢性丙型肝炎病毒感染者的无创肝纤维化判断具有较好价值[6,7]. 但Forns指数对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者是否同样也有较好的预测价值尚鲜见报道. 因此, 本研究通过对361例进行肝穿刺检查的慢性HBV感染者进行Forns指数预测肝纤维化程度的价值评价.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-02/2014-08在安徽医科大学第二附属医院肝病科住院接受肝组织活检的361例慢性HBV感染者为研究对象, 其中男性274例, 女性87例, 年龄11-72岁, 平均年龄38.28岁±11.49岁, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性209例, 占57.9%, 所有患者诊断符合2010年中国慢性乙型肝炎防治指南标准[8], 并符合以下条件: (1)明确HBV感染至少6 mo以上; (2)无黄疸且谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)正常值上限5倍以下; (3)未行抗病毒治疗; (4)排除其他嗜肝病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝及自身免疫性肝病. HBV五项指标试剂由广州中山生物科技有限公司提供, HBV DNA检测试剂由上海复兴生物高科技有限公司提供, 最低下限为1×10^3

相关报道 Forns指数是Forns等建立的用于丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者的肝纤维化无创诊断模型, 使用年龄、γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)、胆固醇和血小板(platelet, PLT)等4个常规血清学指标. Alboraie等针对HCV感染者研究中认为Forns指数对显著性肝纤维化的预测价值高于APRI、FIB-4和Egy评分. 但Forns指数是否适用于慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者尚不明确.

表 1 不同炎症分期患者临床指标比较

临床指标	炎症程度			F/χ^2值	P值
	G0-1期	G2期	G3-4期		
男/女(n)	167/52	84/31	23/4	1.801	0.406
年龄(岁)	36.42±11.20	38.48±11.56[a]	39.19±12.39	1.627	0.198
E抗原(+/-)	126/93	67/48	16/11	0.039	0.981
白蛋白	40.45±4.72	39.47±4.51[a]	37.75±5.73[a]	4.748	0.009
球蛋白	26.00±4.98	27.45±4.37	25.79±4.60[d]	3.854	0.022
谷丙转氨(U/L)	50.54±21.16	75.47±27.05[a]	78.63±32.17[a]	9.657	0.000
谷草转氨(U/L)	34.89±14.80	48.33±19.79[a]	48.67±20.68[a]	10.321	0.000
lgHBV DNA	6.01±1.73	5.91±1.52	5.80±1.49	0.298	0.742
血小板(10^9/L)	166.19±58.50	151.67±57.88[a]	125.89±42.14[ad]	7.022	0.001
Forns指数	4.53±2.21	5.33±2.21	6.17±2.58	9.366	0.000

[a]P<0.05 *vs* G0-1组; [d]P<0.01 *vs* G2组. HBV: 乙型肝炎病毒.

copies/mL.

1.2 方法

1.2.1 生化指标和病毒学指标检测: 所有患者肝穿当天早晨空腹采血送检相关指标. 采用ELASA法检测HBV五项, 采用实时荧光定量PCR法检测HBV DNA, 采用美国Beckman BX 800全自动生化仪分别检测肝功能和血脂, ALT(正常值≤40 U/L)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)(正常值≤40 U/L), 采用美国Beckman LH750血球分析仪进行血小板(platelet, PLT)检测.

1.2.2 肝活组织检查和病理学诊断: 在超声引导下采用一秒钟快速穿刺活检术穿刺获取肝脏组织, 长度约1.5-2.0 cm, 甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片, 经HE染色及网状纤维和/或Masson三色染色, 光学显微镜观察, 分别由两名病理医师进行阅片诊断. 肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)参照《2000年病毒性肝炎防治方案》的诊断标准[9].

1.2.3 Forns计算: Forns指数 = 7.811-3.131×ln(PLT)+0.781×ln[γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)]+3.467×ln(年龄)-0.014×(胆固醇mg/dL)[6]. 其中胆固醇的单位为mg/dL, 因我们研究中的胆固醇单位为mmol/L, 换算公式为: 1 mmol/L×38.67 = 1 mg/dL.

统计学处理 应用SPSS17.0软件, 定量资料采用方差分析, 定性资料采用卡方检验, 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定Forns评价显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的截断值, 以及各截断值的灵敏度(sensitivity, SN)、特异度(specificity, SP), 并应用Medcalc软件计算阳性预测值、阴性预测值(negative predictive value, NPV); Forns与肝脏纤维化分期的等级相关性应用Spearman分析, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性HBV感染者肝脏炎症程度与临床指标的相关性 361例慢性HBV感染者肝脏炎症程度的分布为: G0-1期219例, G2期115例, G3-4期27例. 与临床指标的相关性分析结果显示: 随着炎症程度加重, 患者的白蛋白(albumin, ALB), PLT和HBV DNA水平逐渐降低, ALT, AST和Forns指数逐渐升高, 差异有统计学意义(表1).

2.2 慢性HBV感染者肝脏纤维化程度与临床指标的相关性 361例慢性HBV感染者肝脏纤维化程度的分布为: S0-1级195例, S2级82例, S3级41例, S4级43例. 与临床指标的相关性分析结果显示: 患者的ALB、HBV DNA水平和PLT随纤维化程度加重而逐渐降低, 而患者的年龄、球蛋白(globulin, GLB)水平、AST、GGT及Forns指数随肝纤维化程度加重而逐渐升高, 差异有统计学意义(表2).

2.3 不同年龄组患者临床指标的比较 根据年龄将所有患者分为3组(年龄<20岁、20-39岁、≥40岁)进行组间比较, 结果显示随着年龄的增长, E抗原阴性患者的比例逐渐增加, Forns指数逐渐升高, 而PLT、ALB、ALT和HBV DNA水平

表 2　不同纤维化分期患者临床指标比较

临床指标	纤维化程度				F/χ^2值	P值
	S0–1级	S2级	S3级	S4级		
n	195	82	41	43		
男/女(n)	143/52	63/19	28/13	38/5	6.670	0.051
年龄(岁)	35.08±11.44	37.76±10.77	39.90±11.89[a]	43.88±9.06[ad]	8.454	0.000
E抗原(+/-)	122/73	40/42	21/20	26/17	5.404	0.144
lgHBV DNA	6.23±1.73	5.77±1.58	5.51±1.68[a]	5.58±1.16[a]	3.881	0.009
白蛋白	40.57±3.99	40.50±4.12	39.55±7.22	36.54±5.07[adf]	9.323	0.000
血小板(10^9/L)	176.34±57.10	148.54±51.83[a]	148.39±57.72	106.63±41.46[adf]	21.436	0.000
球蛋白	25.90±4.63	26.07±4.09	27.77±5.35[a]	28.36±5.21[ad]	4.591	0.004
谷丙转氨酶(U/L)	55.67±33.48	65.82±31.05	65.63±30.82	64.95±33.39	1.418	0.237
谷氨酰转肽酶(U/L)	26.43±13.22	38.56±18.81[a]	56.07±25.45[a]	58.00±26.85[ad]	11.06	0.000
胆固醇(mmol/L)	4.14±0.87	4.08±0.72	3.98±0.74[a]	3.77±0.75[a]	2.743	0.040
谷草转氨酶(U/L)	34.99±14.32	42.98±20.37[a]	48.85±17.33[a]	50.26±20.81[a]	7.820	0.000
Forns指数	4.07±1.98	5.23±2.13[a]	5.64±2.34[a]	7.41±1.61[adf]	35.570	0.000

[a]P<0.05 *vs* S0-1级; [d]P<0.01 *vs* S2级; [f]P<0.01 *vs* S3级. HBV: 乙型肝炎病毒.

表 3　不同年龄段慢性HBV感染者临床指标比较

临床指标	年龄(岁)			F/χ^2值	P值
	<20	20–39	≥40		
男/女(n)	167/52	84/31	23/4	1.801	0.406
E抗原(+/-)	18/0	139/57	52/95	57.313	0.000
白蛋白	42.11±4.70	40.40±4.22[a]	39.06±5.33[a]	5.354	0.005
球蛋白	26.09±3.63	26.50±4.26	26.41±5.44	0.063	0.939
谷丙转氨酶(U/L)	70.78±32.89	66.08±29.31[a]	51.09±22.86[a]	5.187	0.006
谷草转氨酶(U/L)	39.89±12.71	41.34±18.89	38.71±18.19	0.483	0.617
lgHBV DNA	7.20±1.17	6.27±1.64	5.41±1.53	18.350	0.000
血小板(10^9/L)	227.17±53.04	167.74±56.80[a]	137.88±52.64[ad]	27.161	0.000
S2-4比例(%)	33.33	40.81	54.42	15.830	0.045
Forns指数	1.70±1.26	4.14±1.75	6.46±1.81	127.900	0.000

[a]P<0.05 *vs* <20岁组; [d]P<0.01 *vs* 20-39岁组. HBV: 乙型肝炎病毒.

逐渐下降, 差异有统计学意义(表3).

2.4 Forns指数在肝纤维化程度中的预测价值　根据肝纤维化程度的轻重设定3个评判点, 即显著纤维化(≥S2)166例(45.98%)、严重纤维化(≥S3)84例(23.26%)、肝硬化(S4)43例(11.91%). 利用ROC曲线评价Forns指数的预测价值, 并计算出显著纤维化、严重纤维化、肝硬化相对应的Forns指数最佳截断值、SN和SP(表4). 在361例患者中, 以4.873为截断值, 诊断显著肝纤维化的SN为68.7%, SP为70.3%; 以5.432为截断值, 诊断严重肝纤维化的SN为70.2%, SP为71.8%; 以6.289为截断值, 诊断肝硬化的SN为76.7%, SP为81.1%(表4)(图1).

2.5 Forns指数与肝纤维化程度的相关性　Spearman等级相关性分析显示, Forns指数与肝纤维化分期呈显著正相关性(r = 0.451, P<0.001).

3 讨论

中国HBV感染患者的感染途径多以母婴传播为主, 我们将所有患者按年龄分组后发现, 随着年龄的增长, 出现S2-4级纤维化的比例逐渐升高, 超过40岁的慢性HBV感染者其S2-4的比例高达54.42%, 证明在临床上无创性评估肝纤维化程度中应考虑年龄的因素. 根据肝纤维化分级与临床指标比较的结果显示,

创新盘点

本文通过对361例接受肝穿刺活检的慢性HBV感染者进行Forns指数的无创肝纤维化诊断价值评价, 显示其在慢性HBV感染者中也具有较高的预测价值, 为无创性肝纤维化的诊断提供了一个新的方向.

应用要点

Forns指数采用常规生化指标预测肝纤维化程度, 并与年龄相结合, 预测能力良好, 临床可操作性强, 可避免大部分慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者进行肝活检, 具有广阔的临床应用价值.

表 4 Forns指数对肝纤维化程度预测分析

分组	*n*	Forns指数	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
≥S2级	166	4.873	0.734	0.682-0.786	68.7	70.3	66.32	72.52
≥S3级	84	5.432	0.764	0.706-0.822	70.2	71.8	43.00	88.82
≥S4级	43	6.289	0.855	0.808-0.902	76.7	81.1	35.43	96.26

CI: 可信区间; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值; AUC: 曲线下面积.

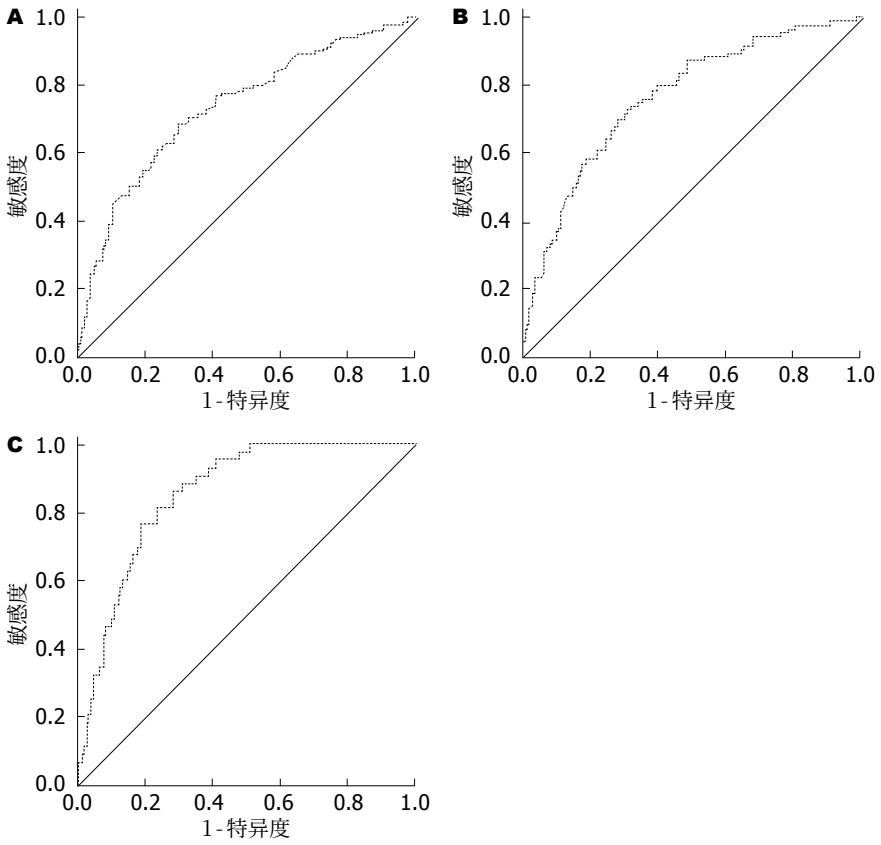


图 1 Forns指数预测慢性HBV感染者肝纤维化程度的ROC曲线. A: 显著肝纤维化; B: 严重肝纤维化; C: 肝硬化.

患者的ALB、HBV DNA水平、胆固醇和PLT随纤维化程度加重而逐渐降低, 而患者的年龄、GGT、GLB、AST水平和Forns指数随肝纤维化程度加重而逐渐升高, 差异有统计学意义.

近年来, 无创纤维化模型和检测手段快速发展, 但各个评价系统的SN、SP存在一定差异, 具体的临床实践应用价值仍然需要进一步大样本验证[10,11]. 在无创性预测模型中, 以常规血清学指标作为参数的方法已成为研究的热点[12]. Forns指数是Forns等提出的包括年龄、GGT、胆固醇和PLT等4个指标的用于丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者的肝纤维化无创诊断模型, 均使用常规血清学指标, 并与年龄相结合, 这些指标简单易得, 为其临床应用提供了基础. Forns指数建立时对预测有无显著的肝纤维化确定了2个临界值: 4.2和6.9, Forns指数<4.2表示无肝纤维化的NPV为96%, SN为94%, SP为51%, Forns指数>6.9表示有显著肝纤维化的PPV为66%, SN为30%, SP为95%, 曲线下面积(area under curve, AUC)达到0.81[6]. Alboraie等[13]针对HCV感染者的研究中也认为Forns指数对显著性肝纤维化的预测价值高于APRI、FIB-4和Egy评分. 但Forns等[6]研究显示指数对轻微肝纤维化的有良好的鉴别

能力, 但对显著性肝纤维化的阳性诊断率不高, 这可能与入选患者中显著性肝纤维化患者的比例只有25%有关, 且该研究是针对于丙型肝炎患者所建立, 是否适合慢性HBV感染患者尚不明确. 考虑到Forns指数中的4个指标在前面的分析中显示不同纤维化组间均存在显著性差异, 因此, 我们探索以Forns指数预测慢性HBV感染者肝纤维化程度的价值. 我们针对慢性HBV感染患者的研究结果显示, 随着纤维化程度的加重, Forns指数水平逐渐升高, 不同纤维化分级组Forns指数存在显著性差异, Spearman等级相关性分析显示, Forns指数与肝纤维化分期呈显著正相关性, r = 0.451, P<0.001. 进一步通过ROC曲线分析的结果显示, Forns指数预测显著肝纤维化、严重肝纤维化和肝硬化的截断值为4.873、5.432、6.289, SN分别为68.7%, 70.2%和76.7%, SP分别为70.8%, 71.3%和81.1%, 其AUC分别为0.734、0.764、0.855, AUC均>0.7, 表明有实际的临床价值, 且其用于诊断S3和S4的NPV分别高达88.82%和96.24%, 提示在严重肝纤维化和肝硬化的预测中Forns指数其有较好的敏感性和特异性, 这可能与HBV感染后的肝纤维化机制与HCV不完全相同有关. 我们的研究结果与刘京等[14]对111例慢性HBV感染者Forns指数无创性诊断的结果一致, 提示有较好的重复性. Hassan等[15]研究显示, Forns指数在肝硬化食道胃底静脉曲张的预测中也有一定价值, Forns指数阶截断值为6.9时预测食道静脉曲张的准确性可以达到70%. Choi等[16]最新研究还显示, Forns指数<6.9的肝癌患者比>6.9的肝癌患者有更长的无复发生存期, 提示Forns指数可能在肝癌的复发中也有预测作用.

上述结果显示, Forns指数在慢性HBV感染患者显著纤维化、严重纤维化和肝硬化的预测中均有较高的预测价值, 且随着肝纤维化程度的加重, SN、SP和NPV逐渐增加, 对于严重肝纤维化和肝硬化的无创诊断有较高的意义, 但Forns指数尚不能达到对各阶段肝纤维化均达到80%以上SN和SP的效果. 因此在肝纤维化的无创诊断中, 部分患者还需要结合其他无创纤维化模型进一步评价肝纤维化程度, 以早期确定慢性HBV感染者, 尤其是ALT水平持续正常或轻微升高患者的治疗时机, 并使大部分患者避免肝穿活检创伤性检查.

4 参考文献

1 周伯平, 崇雨田. 病毒性肝炎. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 676-677
2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539 [PMID: 17256718 DOI: 10.1002/hep.21513]
3 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
4 Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 301-304 [PMID: 11819452]
5 Nguyen D, Talwalkar JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 2107-2110 [PMID: 21547935 DOI: 10.1002/hep.24401]
6 Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992 [PMID: 12297848 DOI: 10.1053/jhep.2002.36128]
7 Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, Serdar MA, Kurdas OO, Gonen C. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 240-247 [PMID: 24460024 DOI: 10.3109/00365513.2013.879392]
8 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华传染病杂志 2011; 29: 65-80
9 中华医学会传染病与肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
10 Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 218-231 [PMID: 24714123]
11 Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-335 [PMID: 21254180 DOI: 10.1002/hep.24013]
12 Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12031-12038 [PMID: 25232240 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12031]
13 Alboraie M, Khairy M, Elsharkawy M, Asem N, Elsharkawy A, Esmat G. Value of Egy-Score in diagnosis of significant, advanced hepatic fibrosis and cirrhosis compared to aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, FIB-4 and Forns' index in chronic hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2014 Jul 3. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24995544 DOI: 10.1111/hepr.12385]
14 刘京, 刘映霞, 董常峰, 姚思敏, 李莎茜, 袁静, 陈川铁, 赵美芬, 林益敏, 彭忠田. ARFI、Forns指数、FIB-4和APRI无创诊断慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的研究. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 18-21
15 Hassan EM, Omran DA, El Beshlawey ML, Abdo

名词解释

肝纤维化程度: 可分为轻微纤维化、显著纤维化、严重纤维化、肝硬化4种. 轻微纤维化是指纤维化分级≤1级; 显著纤维化是指纤维化分级≥2级; 严重纤维化是指纤维化分级≤3级; 肝硬化是指纤维化分级=4级.

同行评价
肝纤维化的无创诊断虽仍在探索中, 本研究的无创肝纤维化预测模型使用的检查指标均为临床常用、易获取的指标, 且对肝纤维化的无创诊断有较好的预测能力, 有临床应用价值.

M, El Askary A. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37: 58-65 [PMID: 24365388 DOI: 10.1016/j.gastrohep. 2013.09.008]

16 Choi WM, Lee JH, Ahn H, Cho H, Cho YY, Lee M, Yoo JJ, Cho Y, Lee DH, Lee YB, Cho EJ, Yu SJ, Yi NJ, Lee KW, Kim YJ, Yoon JH, Suh KS, Kim CY, Lee HS. Forns index predicts recurrence and death in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2015 Jan 2. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25556714 DOI: 10.1111/liv.12776]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1825

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1825-1828
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中老年患者行肝叶切除后麻醉恢复期躁动的临床护理

蒋维娜

蒋维娜, 浙江省诸暨市中心医院普外科 浙江省诸暨市 311800
蒋维娜, 主管护师, 主要从事普外科护理的研究.
作者贡献分布: 本研究由蒋维娜独立完成.
通讯作者: 蒋维娜, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院普外科. 596412019@qq.com
收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-02-24
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Clinical nursing of agitation in anesthesia recovery period in elderly patients after hepalobectomy

Wei-Na Jiang

Wei-Na Jiang, Department of General Surgery, the Center Hospital of Zhuji City, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Wei-Na Jiang, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, the Center Hospital of Zhuji City, 98 Zhugong Road, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. 596412019@qq.com
Received: 2015-01-26 Revised: 2015-02-24
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To develop effective nursing measures for agitation in anesthesia recovery period in elderly patients after hepalobectomy.

METHODS: Eighty-one elderly patients who underwent hepalobectomy at our hospital from May 2011 to 2012 were included in a control group, and 79 elderly patients who underwent hepalobectomy at our hospital from June 2012 to June 2013 were included in an observation group. The control group received routine care, and the observation group was given targeted nursing. The Riker sedation-agitation scale (SAS) was used to grade the agitation in the two groups, in order to evaluate the effect of targeted nursing.

RESULTS: The observation group had a total of 12 cases of agitation and 3 cases of SAS grade 6 agitation in anesthesia recovery period, significantly lower than the corresponding figures in the control group (28 cases and 15 cases) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Targeted nursing can effectively reduce the proportion of patients with agitation in anesthesia recovery period in elderly patients after hepalobectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Hepalobectomy; Anesthesia recovery; Agitation; Clinical nursing

Jiang WN. Clinical nursing of agitation in anesthesia recovery period in elderly patients after hepalobectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1825-1828
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1825.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1825

摘要

目的: 分析对全麻行肝叶切除术的中老年患者, 如何开展有效的护理, 以减少麻醉恢复期躁动情况.

方法: 诸暨市中心医院从2012-06开始, 针对于麻醉恢复期躁动, 施行了针对性的护理. 选取2011-05/2012-05于诸暨市中心医院开展肝叶切除术的81例中老年患者为对照组; 选取2012-06/2013-06于诸暨市中心

背景资料
术后恢复期对于肝叶切除患者而言, 至关重要, 对于中老年患者尤为如此. 麻醉恢复期躁动, 则是这一阶段较为危险的并发症之一, 可能进一步引发其他更具威胁性的问题, 甚至间接导致患者死亡. 基于其形成机制在目前尚未被完全探明, 浙江省诸暨市中心医院对出现此类情况的患者做了深入的分析, 最终制定了一套较为全面而具备针对性的护理方案, 实际应用下取得了较为显著的效果.

同行评议者
张倜, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科; 天津医科大学肿瘤医院

医院开展肝叶切除术的79例中老年患者为研究组. 对两组患者行Riker镇静-躁动分级, 观察两组患者躁动的比例, 以评价针对性护理的效果.

结果: 观察组麻醉恢复期躁动总数为12例、Riker 6级为3例, 明显低于对照组对应的28例和15例的数据, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 诸暨市中心医院采取的针对性护理措施能够有效降低患者出现麻醉恢复期躁动的比例, 值得借鉴.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 中老年患者; 肝叶切除术; 麻醉恢复期; 躁动; 临床护理

核心提示: 本研究以肝叶切除术的79例中老年患者为研究组, 对两组患者行Riker镇静-躁动分级, 观察两组患者躁动的比例, 以评价针对性护理的效果, 结果表明采取的针对性护理措施能够有效降低患者出现麻醉恢复期躁动的比例, 值得借鉴.

蒋维娜. 中老年患者行肝叶切除后麻醉恢复期躁动的临床护理. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1825-1828 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1825.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1825

0 引言

术后恢复期对于肝叶切除患者而言, 至关重要, 对于中老年患者尤为如此. 麻醉恢复期躁动, 则是这一阶段较为危险的并发症之一, 可能进一步引发其他更具威胁性的问题, 甚至间接导致患者死亡. 基于其形成机制在目前尚未被完全探明, 浙江省诸暨市中心医院对出现此类情况的患者做了深入的分析, 最终制定了一套较为全面而具备针对性的护理方案, 实际应用下取得了较为显著的效果. 本文则以160例不同时期入院的患者作为研究对象, 深入探讨了哪些护理方案对降低麻醉恢复期躁动具有积极意义, 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 浙江省诸暨市中心医院于2012-06开始全面实行麻醉恢复期躁动的针对性护理, 以这一时间点为分割点, 随机挑选81例于2011-05/2012-05在诸暨市中心医院行肝叶切除术中老年患者为对照组, 同时随机挑选79例于2012-06/2013-06在诸暨市中心医院新肝叶切除术的中老年患者为研究组, 开展本项研究, 所有患者年龄均超过45岁, 且均在全麻条件下开展手术. 其中对照组患者男女比例为39∶42, 平均年龄54.5岁±4.0岁, 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) Ⅰ级、Ⅱ级患者的比例为37∶44; 观察组患者男女比例为37∶42, 平均年龄55.8岁±6.1岁, ASA Ⅰ级、Ⅱ级患者的比例为34∶45. 两组患者一般资料的差异无统计学意义(P>0.05)(表1), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理方案: 对照组: 行一般的常规护理, 主要包括常规术前宣讲、术后关注患者生命体征数据、行约束带保护、确保各种管道畅通等. 观察组: 行针对性护理, 主要措施包括: (1)术前心理护理. 首先, 可以在不违背一般原则的基础上, 鼓励患者家属进行探视; 其次, 还需要在术前深入了解患者的心理状况, 降低其畏惧、紧张心理的出现率, 从侧面降低各种催眠、镇静及镇痛药物的使用率; 最后, 还应该就手术的关键事项, 如麻醉方式、主刀医生基本情况、麻醉恢复期的一般感觉等进行深入的分析; (2)术后镇痛护理. 疼痛是患者最先恢复的知觉之一, 过于强烈极易引起患者出现躁动情况, 因此需要积极应用适量的镇痛药物, 浙江省诸暨市中心医院对此类患者均行芬太尼静脉注射, 剂量固定为1 μg/kg; (3)口腔及呼吸道护理. 带患者恢复循环功能、呼吸情况正常之后, 即可及时拔除气管导管, 并进行口腔及呼吸道的一般清理; (4)躁动强化护理. 针对于已经出现了躁动情况的患者, 必须强化护理, 一方面需要耐心解释各种问题出现的原因, 使患者能够在心理上承受躁动的影响, 另一方面还需要调整并控制患者的体位, 密切关注各种医学管道的情况, 与此同时, 也可以视情况对患者使用小剂量丙泊酚等, 当然, 对于部分患者, 导致其出现躁动的因素较为明确, 如气管导管折叠或者无法忍受气管导管等, 行对症处理之后一般可解决问题; (5)其他重要护理措施. 手术成功后, 需要充分排除患者体内残余麻醉药; 手术结束前, 即可停止吸入全麻药物, 改行短期麻醉药物; 术后避免应用阿

研发前沿
目前对中老年患者行肝叶切除后麻醉恢复期躁动护理研究并不深入, 只能从相关性研究上, 得出导致躁动可能与患者对麻醉药物的敏感性、自身年龄、性别、手术类型有关, 则在其他人关于麻醉恢复其躁动的研究中有较为明确的说明. 基于此, 目前最有效的护理主要还是针对于患者的身心情况、降低外界刺激等方面.

相关报道
研究显示, 麻醉恢复期躁动是肝叶切除术后较为严重的并发症之一, 其虽然很少直接致命, 但却可能会导致一系列非常危险的状况出现, 需要积极避免.

表 1　两组临床资料对比

分组	*n*	男性：女性	平均年龄(岁)	ASA Ⅰ级：ASA Ⅱ级
观察组	79	37：42	55.8±6.1	34：45
对照组	81	39：42	54.5±4.0	37：44
χ^2/*t*值		0.0276	1.5979	0.1130
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05

ASA: 美国麻醉师协会.

表 2　麻醉恢复期躁动出现率对比 *n*(%)

分组	*n*	躁动总数	Riker 5级	Riker 6级	Riker 7级
观察组	79	12(15.2)	7(8.9)	3(3.8)	2(2.5)
对照组	81	28(34.6)	9(11.1)	15(18.5)	4(4.9)
χ^2值		8.0096	0.2250	8.6806	0.6418
*P*值		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

片类药物, 如纳洛酮等; 患者呼吸正常后, 注入新斯的明等.

1.2.2 观察指标: 主要统计两组患者出现麻醉恢复期躁动的比例. 行Riker镇静-躁动分级, 视5级、6级、7级患者为出现躁动, 且级别越高, 表示躁动程度越高.

统计学处理 分析软件为SPSS19.0计量数据以mean±SD的形式表示, 行*t*检验, 对躁动患者例数等计数数据, 以*n*(%)的形式表示, 行卡方检验. 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

麻醉恢复期躁动出现率对比如表2, 观察组麻醉恢复期躁动总数为12例、Riker 6级为3例, 明显低于对照组对应的28例和15例的数据, 差异具统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

麻醉恢复期躁动是肝叶切除术后较为严重的并发症之一, 其虽然很少直接致命, 但却可能会导致一系列非常危险的状况出现, 需要我们积极避免[1]. 恢复期期护理中, 要密切观察患者, 确保患者安全. 气管插管全麻术后麻醉恢复期护士应密切观察患者的血压、心率、呼吸的节律和频率、缺氧状况、血氧饱和度、注意观察意识状态和瞳孔、尿量, 大多数患者能在安静平稳的状态下苏醒过来[2]. 为防止患者突然躁动而发生坠床、擦伤和碰伤, 因挣扎而使静脉穿刺针脱出、气管导管拔出等意外情况, 可用约束带进行协调约束, 固定好患者的四肢, 并密切观察患者四肢血运、皮肤温度, 静脉注射部位等情况, 确保皮肤无受压损伤[3,4]. 若患者出现手足躁动或挣扎动作, 应避免训斥或强行制止, 可以利用中间清醒阶段唤醒患者, 并进行说服引导, 使患者安静. 应及时、良好的术后镇痛. 术后伤口疼痛不仅使患者难受, 且可使血压升高、心率增快而增加心脏做功[5,6]. 同时可影响患者的呼吸交换量和咳痰, 增加术后肺部合并症. 因此术后镇痛非常重要. 如患者躁动确是疼痛引起, 则应遵医嘱立即给予止痛剂, 给药后要严密观察患者呼吸的节律、频率, 保持呼吸道通畅, 如出现舌后坠, 影响呼吸时应及时放置口咽通气管, 给予面罩加压吸氧[7-9].

防止因躁动引起的患者自身的伤害: 如遇异常躁动或症状异常的患者, 应及时进行动脉血气分析, 以免发生低氧血症或二氧化碳潴留. 血氧饱和度低于90%时, 应给予氧疗, 可避免因缺氧导致的烦躁不安, 有利于伤口的愈合. 如是酸中毒、低血压等病情所致, 应及时报告医生给予相应的处理[10-12]. 总之, 插管全麻术后麻醉恢复期是患者情况多变的高危时期, 必须严密观察, 密切监测患者的心率、血压、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SPO_2)、呼吸末CO_2分压及呼吸频率等, 根据不同情况作出相应的处理. 对躁动患者要进行综合分析、找

创新盘点
本研究显示防止因躁动引起的患者自身的伤害: 如遇异常躁动或症状异常的患者, 应及时进行动脉血气分析, 以免发生低氧血症或二氧化碳潴留, 血氧饱和度低于90%时, 应给予氧疗, 可避免因缺氧导致的烦躁不安, 有利于伤口的愈合. 如是酸中毒、低血压等病情所致, 应及时报告医生给予相应的处理.

应用要点
本研究证实目前最有效的护理主要还是针对于患者的身心情况、降低外界刺激等方面. 本例的研究显示, 综合应用心理护理、镇痛护理、口腔及呼吸道护理等能够有效降低患者出现躁动的比例, 值得推广应用.

同行评价
本研究深入分析了全麻行肝叶切除术的中老年患者如何开展有效护理, 以减少麻醉恢复期躁动情况, 通过病例研究提出了新的观点和方法, 值得推广和应用.

出相关因素, 对症处理, 确保患者安全渡过麻醉恢复期[13,14].

目前对该症状的研究并不深入, 我们只能从相关性研究上, 得出导致躁动可能与患者对麻醉药物的敏感性、自身年龄、性别、手术类型有关, 则在其他人关于麻醉恢复其躁动的研究中有较为明确的说明[15,16]. 基于此, 目前最有效的护理主要还是针对于患者的身心情况、降低外界刺激等方面. 本例的研究显示, 综合应用心理护理、镇痛护理、口腔及呼吸道护理等能够有效降低患者出现躁动的比例, 值得推广应用. 另有部分研究显示, 体温护理、应用右美托咪啶等也有一定的效果, 但本文的研究中并未涉及, 因此需要广大同行开展更为深入的研究.

4 参考文献

1 杨青凤, 施兰兰, 杨光. 气管插管患者麻醉恢复期躁动的原因及护理. 吉林医学 2012; 33: 7085-7086
2 黄毓婵, 朱琼芳, 陈旭素. 舒适护理在小儿咽喉手术后麻醉恢复期躁动的应用. 临床护理杂志 2013; 12: 41-43
3 王杨. 体温保护对患者麻醉恢复期躁动的影响. 中华护理学会第15届全国手术室护理学术交流会议论文集, 2011: 975-977
4 王竹梅, 杨志军, 安裕文. 腹腔镜胆囊切除术老年患者瑞芬太尼复合异丙酚靶控输注静脉麻醉的效果. 中华麻醉学杂志 2005; 25: 710-712
5 吴志农. 腹腔镜手术在妇科疾病诊治中的应用. 中国基层医药 2010; 17: 57-58
6 刘军秀, 姚书忠, 何勉. 60岁以上老年妇女腹腔镜手术临床分析. 中国妇产科临床杂志 2008; 9: 226-227
7 甘丽霞, 梁宁. CO2气腹对老年患者呼吸循环功能影响的研究进展. 广西医学 2010; 32: 860-861
8 周翔, 王庆利, 季蒙. 异丙酚联合瑞芬太尼靶控输注与恒速输注模式在颅脑外科手术中效果比较. 实用医学杂志 2009; 11: 1254-1255
9 姚东旭, 魏立民, 李民. 瑞芬太尼和丙泊酚靶控输注用于老年病人妇科腹腔镜手术麻醉的研究. 中国微创外科杂志 2009; 9: 116-118
10 王寿勇, 张诗海, 姚尚龙. 地塞米松对体外循环下心脏瓣膜置换术患者肺弥散功能的保护作用. 中华麻醉学杂志 2006; 26: 489-491
11 周燕, 于向民, 李玲. 地塞米松对大鼠坐骨神经损伤后脊髓神经元碱性成纤维细胞生长因子的影响. 医学研究生学报 2009; 22: 697-700
12 郝玉梅, 刘新华, 米美清. 神经阻滞联合甲钴胺注射液治疗带状疱疹后神经痛的临床观察. 内蒙古医学杂志 2012; 44: 478-479
13 朱红波, 任秋生, 郑珊珊. 两种防治腰硬联合麻醉后神经根损伤方法的疗效比较. 中国现代医生 2011; 49: 80-81
14 李利琼, 彭清维, 唐方. 地塞米松对麻醉穿刺时神经根损伤的影响. 中国全科医学 2011; 17: 20-21
15 王景川, 焦保良, 李琳. 地塞米松防治硬膜外麻醉神经损伤临床症状效果观察. 河北北方学院学报(自然科学版) 2011; 27: 71-72
16 张燕, 李羽斌, 胡佳燕. 瑞芬太尼与芬太尼在胸腔镜手术中的麻醉效果比较. 中国基层医药 2011; 17: 2367-2368

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1829

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1829-1833
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胆囊息肉样变的M值临床意义

王彦超, 张小昭, 连文波, 张示杰

王彦超, 张小昭, 连文波, 张示杰, 石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
王彦超, 在读研究生, 主要从事肝胆胰腺肿瘤的相关研究.
国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI05B00
新疆建设兵团科技计划基金资助项目, No. 2013AB026
作者贡献分布: 王彦超与张示杰对此文所做贡献均等; 此课题由张示杰、王彦超、张小昭及连文波设计; 技术操作由王彦超、张小昭、连文波及张示杰完成; 数据分析及论文写作由王彦超完成.
通讯作者: 张示杰, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科.
zsj-sh@tom.com
电话: 0993-2859449
收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Clinical significance of M value in gallbladder polypoid lesions

Yan-Chao Wang, Xiao-Zhao Zhang, Wen-Bo Lian, Shi-Jie Zhang

Yan-Chao Wang, Xiao-Zhao Zhang, Wen-Bo Lian, Shi-Jie Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: National Science and Technology Support Program, No. 2013BAI05B00; Xinjiang Production and Construction Corps Science and Technology Program, No. 2013AB026
Correspondence to: Shi-Jie Zhang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zsj-sh@tom.com
Received: 2014-12-15 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of M value, which is calculated according to ultrasonic features of gallbladder polypoid lesions.

METHODS: Clinical data for 114 patients with gallbladder polypoid lesions were collected from January 2011 to December 2013 at the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University. The data recorded all patients' ultrasonic characteristics including lesion size, location, number, pedicle size, echo intensity, gallbladder wall thickening or not, and boundary of polypoid lesions. The M value was calculated according to the formula $M = 0.02 \times age + 0.31 \times X_1 + 0.9 \times X_2 + 0.15 \times X_3 - 5.5$, and postoperative pathology was used as a reference.

RESULTS: The 114 patients were divided into different types of gallbladder polypoid lesions or gallbladder cancer after surgery according to pathological diagnosis. Among these patients, 79 (69.30%) had cholesterol polyps, 14 (12.28%) had inflammatory polyps, 3 (2.63%) gallbladder adenomyomatosis, 4 (3.51%) adenomatous polyps, 4 (3.51%) malignant adenomas, and 10 (8.77%) gallbladder cancer. Among them, 93 (81.58%) cases had an M value < 0 and all of them were benign lesions; 7 (6.14%) cases had an M value ≥ 0 but < 2.5, including 4 benign lesions, 2 precancerous lesions, and 1 malignant lesion; 14 (12.28%) cases had an M value ≥ 2.5, including 13 malignant lesions and 1 precancerous lesion. There was a positive correlation between M value and pathological type ($r = 0.881$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The M value has important

背景资料
不同病理类型胆囊息肉样变(polypoid lesion of gallbladder, PLG)的临床治疗方案及其预后各有不同, 国内对PLG的手术指征常根据PLG的大小或有无临床症状, 以及术者的临床经验来评判, 缺乏一定的量化指标. 如何定义一个明确的量化指标成为目前临床研究的热点.

同行评议者
万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科; 郑建明, 教授, 主任医师, 二军医大学附属长海医院病理科

研发前沿
目前胆囊息肉样变的诊断首选方法仍是超声检查, 记录胆囊息肉样变的超声影像学表现, 通过公示计算得出M值可预先判断胆囊息肉样变的性质, 简便易行, 对临床工作具有一定的指导意义.

significance in clinical diagnosis and guiding treatment of gallbladder polypoid lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polypoid lesion of the gallbladder; Ultrasound; M value

Wang YC, Zhang XZ, Lian WB, Zhang SJ. Clinical significance of M value in gallbladder polypoid lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1829-1833 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1829.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1829

摘要

目的: 探讨根据胆囊息肉样变的超声影像学特征计算得到的M值对胆囊息肉样变临床诊断和治疗的指导意义.

方法: 收集2011-01/2013-12收治的114例胆囊息肉样变患者临床资料, 记录所有患者术前超声的影像学特点: 大小、部位、单发或多发、蒂是否宽大、回声强度、胆囊壁是否增厚、息肉样病变边缘是否光滑等, 按照M值公式(M = 0.02×年龄+0.31×X_1+0.9×X_2+0.15×X_3-5.5)计算得出M值, 并结合术后病理分型进行统计学分析.

结果: 术后经病理诊断为不同类型胆囊息肉或胆囊癌114例, 其中胆固醇性息肉79例(69.30%), 炎症息肉14例(12.28%), 胆囊腺肌增生症3例(2.63%), 腺瘤性息肉4例(3.51%), 腺瘤恶变4例(3.51%), 胆囊癌10例(8.77%); M<0者93例(81.58%); 均为良性病变; 0≤M<2.5者7例(6.14%), 4例良性病变, 2例癌前病变, 1例恶性病变; M≥2.5者14例(12.28%), 13例恶性病变, 1例癌前病变. M值与病理分型具有正相关关系(r = 0.881, P<0.001), 即M值越大, 胆囊息肉样变可能为恶性的程度越高.

结论: 通过M值可初步预测胆囊息肉样变的良恶性, 对其临床诊断和指导治疗具有重要意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆囊息肉样变; 超声; M值

核心提示: 判断胆囊息肉样变是否为良恶性只能通过术后的病理检查, 通过胆囊息肉样变的超声影像学表现计算M值, 可预先对胆囊息肉样变的良恶性做出较为准确的初步判断, 对指导其临床治疗具有一定的意义.

王彦超, 张小昭, 连文波, 张示杰. 胆囊息肉样变的M值临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1829-1833 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1829.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1829

0 引言

胆囊息肉样变(polypoid lesion of gallbladder, PLG)不是单一的疾病, 泛指来源于胆囊壁, 并向腔内呈息肉状突起生长的所有非结石性隆起样病变总称[1], 在临床上习惯简称为胆囊息肉. 是按照影像学和形态学得出的概念. 目前按照病理分型可将PLG分为真性肿瘤性息肉和非真性肿瘤性息肉两大类, 其中真性肿瘤性息肉包括腺瘤性息肉、腺瘤恶变及胆囊癌, 有报道称腺瘤性息肉作为一种癌前病变, 具有较高的癌变率[2], 非真性肿瘤性息肉包括胆固醇性息肉、炎性息肉、胆囊腺肌增生症等. 不同病理类型PLG的临床治疗方案及其预后各有不同[3-5]. 目前国内对PLG的手术指征常根据PLG的大小或有无临床症状, 以及术者的临床经验来评判, 缺乏一定的量化指标. 有专家提出采用胆囊息肉的M值测定来对胆囊息肉样变进行界定量化, 分别对胆囊息肉样变患者的年龄、病变的形态、大小、部位等进行测量和记录, 按照M值公式进行评分, 进而判断其可能病理分型, 手术指征等[6]. 本研究拟通过对PLG的超声M值的测定, 结合术后病理分型进行相关分析, 探讨PLG的超声M值测定对临床诊断及制订治疗方案是否存在指导意义, 研究结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集石河子大学医学院第一附属医院2011-01/2013-12收治的114例胆囊息肉样变患者, 其中男45例, 女69例, 男女比例约为1∶1.5; 年龄24-76岁, 平均46.82岁; 汉族111例, 少数民族3例. 术前常规行腹部超声检查, 部分不能明确诊断者行电子计算机断层扫描技术(computed tomography, CT)或核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)检查,

相关报道
对胆囊息肉样变的诊断和鉴别诊断应综合考虑, 研究表明通过胆囊息肉样变的超声影像学特点(大小、部位、单/多发、是否有蒂、是否有血供等), 结合患者临床资料可对胆囊息肉样变的诊断和鉴别诊断提供一定的依据.

表 1 胆囊息肉样变B超影像学特征

病理分型	*n*	息肉部位 (*n*)			息肉数目 (*n*)		息肉回声 (*n*)		息肉底部胆囊壁(*n*)		息肉边缘 (*n*)		息肉蒂 (*n*)		息肉大小 (mm)
		颈部	体部	底部	单发	多发	中低	其他	增厚	其他	光滑	不光滑	宽大	其他	
胆固醇性息肉	79	0	58	21	12	67	7	72	3	76	78	1	11	68	4-15
炎性息肉	14	1	11	2	6	8	2	12	0	14	12	2	3	11	6-12
腺肌增生症	3	0	3	0	2	1	1	2	1	2	3	0	1	2	11-13
腺瘤性息肉	4	0	3	1	4	0	3	1	2	2	2	2	3	1	12-18
腺瘤恶变	4	0	3	1	3	1	4	0	3	1	0	4	4	0	13-22
胆囊癌	10	1	8	1	10	0	10	0	10	0	0	10	10	0	13-33

表 2 PLG的M值与病理分型的对照 *n*(%)

M值	胆固醇性息肉	炎性息肉	腺肌增生症	腺瘤性息肉	腺瘤恶变	胆囊癌	合计
M<0	77(67.55)	14(12.28)	2(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	93(81.58)
0≤M<2.5	2(1.75)	0(0.00)	1(0.88)	3(2.63)	1(0.88)	0(0.00)	7(6.14)
M≥2.5	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.88)	3(2.63)	10(8.77)	14(12.28)

均初步诊断为胆囊息肉样变, 部分患者存在不同的临床表现和症状, 所有病例均行胆囊切除术并常规送病理检查.

1.2 方法 患者检查前禁食8-12 h, 并在前1 d晚餐时禁食或少食油脂高的食物, 若已行胃肠钡餐造影则间隔两日后再行腹部超声检查. 仪器设备采用日立图腾, 探头频率3.5 MHz. 测量患者胆囊息肉样病变的形态、回声、部位、大小、数目、胆囊息肉样变底部的胆囊壁厚度. 按照M值的测定公式M = 0.02×年龄(岁)+0.31×X_1+0.9×X_2+0.15×X_3-5.5, X_1为胆囊息肉样变的部位: 颈部3分, 体部2分, 底部1分, 如多发则按最大者记; X_2为息肉的形态: 边缘不光滑1分, 光滑0分; 中等低回声1分, 其他0分; 蒂宽大1分, 其他0分; 息肉底部胆囊壁厚2分, 无变化0分; 单发病变1分, 多发0分; 以上各项求和为X_2的值; X_3为胆囊息肉的大小, 以毫米(mm)为标准, 多发病灶取最大值计入[6].

统计学处理 数据采用SPSS19.0软件进行分析, 组间比较采取*t*检验, 计数资料比较采用χ^2检验, M值与病理分型之间采用直线相关分析, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 总体表现 术后经病理诊断为胆囊息肉样变114例, 其中胆固醇性息肉79例(69.30%), 炎症息肉14例(12.28%), 胆囊腺肌增生症3例(2.63%), 腺瘤性息肉4例(3.51%), 腺瘤恶变4例(3.51%), 胆囊癌10例(8.77%), 各类分型的B超影像学特征如表1.

2.2 胆囊息肉样变的M值与病理分型的对比 M<0者93例(81.58%), 均为良性病变; 0≤M<2.5者7例(6.14%), 4例良性病变, 2例癌前病变, 1例恶性病变; M≥2.5者14例(12.28%), 13例恶性病变, 1例癌前病变(表2).

2.3 胆囊息肉样变的病理分型与M值的直线相关分析 通过SPSS19.0软件进行胆囊息肉样变病理分型与M值的直线相关分析得出结果, 发现其病理分型与M值评分具有显著正相关的关系, 即根据胆囊息肉样变的超声影像学表现代入M值公式计算后得到的M值越大, 该胆囊息肉样变可能为恶性的程度越高($r = 0.881$, $P<0.001$).

3 讨论

PLG目前在临床上属于常见病, Myers等[7]报道PLG发病率在5%左右. 中国人群中患病率为9.5%, 略高于其他国家[8]. 由于其临床表现以及症状不明显, 很难发现, 多数患者在常规体检行腹部超声时才发现. 有临床统计数据显示, 胆囊息肉样病变大多属于良性病

创新盘点
通过超声影像学表现, 计算M值, 结合术后病理分型, 采用直线相关分析得出结论: M值越大, 胆囊息肉样变为恶性的程度越高. 在一定程度上避免了漏诊和误诊可能为恶性的病例.

应用要点
通过该指标可对胆囊息肉样变的性质进行比较准确的判断, 可为临床医师对其治疗方式的选择提供合理的依据.

名词解释
腺瘤性息肉: 又称胆囊腺瘤, 是胆囊常见的良性肿瘤, 一直被认为是胆囊癌的癌前病变, 常与慢性炎症和结石有关, 单纯腺瘤多为单发, 有粗短蒂, 多位于体部或底部; 乳头状腺瘤常为多发, 呈分支样结构, 在结缔组织支架内散在分布多数囊性腺体.

变, 仅有7.7%的胆囊息肉样病变属于恶性病变[9], 例如腺瘤性息肉, 目前被公认为是一种癌前病变, 发病率虽然低(0.2%-0.5%), 但是其癌变的概率较高, 据报道[10]称其癌变率可高达19.3%-58.8%, 若不及时发现并治疗有可能发展成为胆囊癌.

随着近几年腹部彩超设备的不断发展, PLG的诊断水平得到不断提升, 术前胆囊息肉的检出率可高达95%以上[11]; 常规腹部彩超检查具有简便易行, 无损伤, 可反复使用, 诊断准确率高等优点, 且超声可于多轴断层、多角度、多方位进行观察[12-15], 诊断价值优于CT或MRI, 目前已成为胆囊息肉样变的首选诊断方法.

关于胆囊息肉样变的治疗方案一直是临床的热点话题, 一部分学者认为, 对于诊断出胆囊息肉样变患者都采取手术治疗的方法, 避免出现恶变隐患, 危害患者生命健康[16]; 还有一部分学者认为需要严格手术适应症, 因为大多数胆囊息肉样变为胆固醇性息肉, 目前尚未见癌变报道[17]. 尤其是近几年人们对胆囊的功能越来越了解, 针对胆囊息肉样变患者该不该切除胆囊, 不同的地区, 不同的医院对其手术指征的把握程度不同, 对于PLG的治疗方案也不尽相同. 如何设计一个合理的实用的量化指标来明确胆囊息肉样变的手术指征具有重要的临床意义.

陈孝平等[6]提出通过超声检查可以预测胆囊息肉病变, 根据公式计算得出M值: M<0为良性病变, 0≤M<2.5为癌前危象, M>2.5按癌变对待. 本组资料所有患者均经术前常规腹部超声检查, 记录相关数据后通过M值计算公式得出结果. 结果表明: M<0组的病例均为良性胆囊息肉, 其中胆固醇性息肉77例, 炎性息肉14例, 胆囊腺肌增生症2例; 故没有临床症状且M<0的患者可予以观察, 暂不予以手术治疗, 定期复查B超; M<0并出现临床症状患者应先予以保守治疗, 当保守治疗无明显效果时, 可考虑行手术治疗; 0≤M<2.5组的病例有2例胆固醇性息肉, 3例为腺瘤性息肉, 考虑为癌前病变, 1例腺瘤恶变, 可见该组具有一定恶变可能性, 故该类患者应及时行手术治疗, 以免延误治疗时机. M≥2.5组有1例癌前病变, 3例腺瘤恶变, 10例胆囊癌, 该组病例均发生恶变, 故该类患者应立即行手术治疗. 本组资料结果与陈孝平等[6]提出的观点相一致.

总之, 胆囊息肉样变患者经腹部超声检查后行M值计算测定对于患者的临床诊断及治疗方案的制定具有重要临床指导意义, 有助于发现并识别可能为恶性的病灶, 其具有较为广泛的临床应用价值. 但本研究病例数较少, 还需进一步扩大病例数以提升其准确性.

4 参考文献

1 黄志强. 胆道外科手术学. 北京: 人民军医出版社, 2010: 365
2 孙丽萍, 徐辉雄, 刘琳娜, 郭乐杭, 张一峰, 徐军妹, 章晶, 刘畅. 超声造影在胆囊息肉样病变鉴别诊断中的应用价值. 中华医学超声杂志: 电子版 2013; 10: 1013-1019
3 Ito H, Hann LE, D'Angelica M, Allen P, Fong Y, Dematteo RP, Klimstra DS, Blumgart LH, Jarnagin WR. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and followup. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 570-575 [PMID: 19476792 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.011]
4 Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 359-367, x [PMID: 20478491 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.001]
5 Cha BH, Hwang JH, Lee SH, Kim JE, Cho JY, Kim H, Kim SY. Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2216-2222 [PMID: 21633532 DOI: 10.3748/wjg.v17.i17.2216]
6 陈孝平, 陈汉. 肝胆外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 384-385
7 Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 187-194 [PMID: 11930198]
8 Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, Chiu CT. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 965-969 [PMID: 17725602 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05071.x]
9 Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004; 188: 186-190 [PMID: 15249249 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.043]
10 赵育芳, 刘利平, 杨婧, 张扬, 刘静静. 超声在胆囊息肉样病变良恶性鉴别诊断中的应用价值. 中国当代医药 2014; 21: 101-103
11 吴梓芳. 经腹部彩色多普勒超声诊断良性胆囊息肉样病变的应用价值. 中国医药导刊 2013; 15: 1795-1798
12 罗渝昆. 超声造影在胆囊息肉样病变诊断中的应用. 中华医学超声杂志: 电子版 2012; 9: 2-4
13 丁木拉提, 艾塞提, 克依木. 浅谈基层医院如何掌握胆囊息肉样病变手术指征. 中华肝胆外科杂志 2007; 13: 562-563

14 康德. 胆囊息肉样病变的超声诊断价值探讨. 肝胆外科杂志 2007; 15: 292-294
15 陈春梅. 超声对胆囊息肉样病变性质的诊断价值: 附43例分析. 福建医药杂志 2007; 29: 53-54
16 王桂玲, 王玉华, 任连成. 胆囊息肉手术时机的选择. 河北医药 2015; 37: 412-413
17 罗加农, 段绍斌. 新疆地区胆囊息肉样病变331例临床分析. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1144-1147

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本文收集临床资料和术前B超的影像学特点, 并结合术后病理结果进行统计学分析, 结果显示, M值与病理类型间具有统计学意义. 证实M值有助于发现并识别可能的恶性病灶, 简单实用, 这对临床根据M值, 正确处理胆囊息肉样变具有重要的意义.

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的493位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1834

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1834-1839
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹腔镜二次手术与ERCP治疗胆总管再发结石的疗效比较

胡伟东, 陈超波, 赵万文, 顾盐炎

背景资料
肝内外胆管结石的发病率逐渐增长, 患者行手术治疗后胆总管易再发结石, 二次胆道手术因为严重腹腔黏连及术中胆总管的难以辨认导致手术难度较大, 如何选择合适手术方式尚无明确定论.

胡伟东, 陈超波, 赵万文, 顾盐炎, 无锡市锡山人民医院普外科 江苏省无锡市 214011
胡伟东, 主治医师, 主要从事胆道疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由陈超波与胡伟东设计; 研究过程由胡伟东、赵万文及顾盐炎操作完成; 数据分析由胡伟东、赵万文及顾盐炎完成; 本论文写作由胡伟东、陈超波及赵万文完成.
通讯作者: 陈超波, 主治医师, 214011, 江苏省无锡市广瑞路588号, 无锡市锡山人民医院普外科. bobo-chen@163.com
电话: 0510-82402084
收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-02-13
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-18

Second laparoscopic surgery *vs* endoscopic retrograde cholangiopancreatography for treatment of recurrent common bile duct stones: A randomized study

Wei-Dong Hu, Chao-Bo Chen, Wan-Wen Zhao, Yan-Yan Gu

Wei-Dong Hu, Chao-Bo Chen, Wan-Wen Zhao, Yan-Yan Gu, Department of General Surgery, Xishan People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Chao-Bo Chen, Attending Physician, Department of General Surgery, Xishan People's Hospital of Wuxi City, 588 Guangrui Road, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China. bobo-chen@163.com
Received: 2015-01-23 Revised: 2015-02-13
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To compare the curative effects of a second laparoscopic surgery with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the treatment of recurrence of common bile duct stones.

METHODS: A total of 1372 patients who underwent laparoscopic choledocholithotomy from 2007 to 2013 at our hospital were included in this study. Among them, 68 had recurrent common bile duct stones, of whom 35 underwent a second laparoscopic surgery and 33 received ERCP. The patients were observed for their postoperative liver function, length of hospital stay, and hospitalization expense, and the complications were also assessed.

RESULTS: There were no significant differences between the two groups in liver function at 2 wk postoperatively ($P > 0.05$), hospitalization expenses ($t = 1.515$, $P = 0.135$), operation duration ($t = 1.923$, $P = 0.059$) and time to recovery of gastrointestinal function ($t = 1.807$, $P = 0.075$). Compared with the ERCP group, the laparoscopic surgery group had significantly longer hospitalization time ($t = 3.929$, $P < 0.001$) and a significantly lower rate of complications ($P = 0.025$). No serious complication was seen in the laparoscope surgery group, but 3 cases appeared in the ERCP group.

CONCLUSION: For patients with simple recurrent common bile duct stones, a second laparoscopic surgery is more reasonable than ERCP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

Key Words: Laparoscopy; ERCP; Second biliary surgery; Common bile duct stones

Hu WD, Chen CB, Zhao WW, Gu YY. Second laparoscopic surgery *vs* endoscopic retrograde cholangiopancreatography for treatment of recurrent common bile duct stones: A randomized study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1834-1839 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1834.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1834

摘要

目的: 探讨腹腔镜二次手术与经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗胆总管再发结石的疗效评估.

方法: 选取2007-01/2013-01 1372例行胆总管结石切开取石患者, 其中符合标准的单纯胆总管再发结石68例, 35例行腹腔镜手术, 33例行ERCP术, 观察患者术后肝功能, 住院时间、费用等, 同时评估并发症发生情况.

结果: 两组患者术后2 wk肝功能指标率(P>0.05)、住院费用(t = 1.515, P = 0.135)、手术时间(t = 1.923, P = 0.059)、胃肠道功能恢复时间(t = 1.807, P = 0.075)差异均无统计学意义; 腹腔镜组与ERCP组相比, 住院时间明显延长, 比较差异有统计学意义(t = 3.929, P<0.001); 腹腔镜手术组术后并发症发生率明显低于ERCP组(P = 0.025).

结论: 对于单纯胆总管再发结石患者, 腹腔镜行二次手术和ERCP相比更为合理, 而ERCP治疗胆总管再发结石的手术指征需要进一步探讨.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 内镜逆行性胰胆管造影术; 胆总管结石二次手术; 胆管结石

核心提示: 对于单纯胆总管再发结石患者, 腹腔镜行二次手术和内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相比更为合理, 而ERCP治疗胆总管再发结石的手术指征需要进一步探讨.

胡伟东, 陈超波, 赵万文, 顾盐炎. 腹腔镜二次手术与ERCP治疗胆总管再发结石的疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1834-1839 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1834.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1834

0 引言

目前肝内外胆管结石的发病率呈逐渐增长的趋势, 其发病原因与胆道细菌感染、饮食习惯改变导致胆汁滞留有关[1]. 很多肝内外胆管结石患者行手术治疗后胆总管易再发结石, 尽管腹腔镜联合内镜治疗胆总管结石等技术在临床上被广泛开展, 但是二次胆道手术因为严重腹腔黏连及术中胆总管的难以辨认导致手术难度较大, 故而传统认为腹腔镜手术是胆总管再次手术的禁忌[2]. 近年来随着腹腔镜技术的不断提高, 腹腔镜行二次胆道手术的研究被广泛开展[3-5], 同时, 经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)在临床上治疗胆总管结石同时也被广泛采用[6,7]; 然而国内外尚无关于腹腔镜和ERCP治疗胆总管再发结石疗效分析的相关报道, 为更好的评估胆总管再发结石的治疗方案, 我们分析了从2007-01/2013-01 1372例胆总管结石患者, 78例出现再发结石, 选取符合标准的68例, 其中行腹腔镜胆总管切开取石术35例, ERCP术33例, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均为2007-01/2013-01无锡市锡山人民医院普外科1372例行胆总管结石切开取石患者(包括开腹手术及腹腔镜手术), 其中78例出现再发结石, 选取符合标准的68例, 其中男性30例, 女性38例, 年龄35-72岁, 平均50.8岁, 随访时间均>1年, 其中35例行腹腔镜手术, 无1例中转开腹; 33例行ERCP取石术(表1).

纳入标准: (1)所有患者均有胆道手术史; 临床表现: 发热(体温>38 ℃), 白细胞升高[白细胞计数(white blood cell count, WBC)>10×10^9/L]; 不同程度的胆红素及胆系酶升高; (2)术前计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)或者多普勒超声等影像学检查诊断明确, 均为单纯胆总管结石, 肝内胆管未见明显结石、狭窄或者占位性病变, 胆总管直径≥10 mm; (3)排除胆管变异或者Mirizzi综合征等特殊情况; (4)排除导致肝功能严重异常的疾病; (5)排除严重心肺功能不全导致手术困难的患者.

研发前沿
国内外尚无关于腹腔镜和内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗胆总管再发结石疗效分析的相关报道, 更好的评估胆总管再发结石的治疗方案是下一步研究的热点.

相关报道
Varban等研究发现随着腹腔镜技术的不断提高, 腹腔镜行二次胆道手术被广泛开展; Sugiyama等研究认为ERCP在临床上治疗胆总管结石也被广泛采用.

表 1 两组患者术前一般情况及肝功能比较

临床特征	腹腔镜手术组	ERCP组	χ^2/t值	P值
一般情况				
n	35	33		
性别(男/女)	14/21	15/18	0.002	0.945
年龄(岁)	54.3±10.8	58.1±8.2	1.627	0.109
胆总管直径(mm)	12.0±3.0	13.0±3.0	1.374	0.174
肝功能				
ALT(U/L)	76.2±8.4	81.1±13.6	1.799	0.077
AST(U/L)	89.8±11.2	85.7±9.1	1.651	0.103
TB(μmol/L)	54.3±4.1	51.2±8.7	1.897	0.062
DB(μmol/L)	25.7±3.4	28.4±7.5	1.930	0.058
AKP(IU/L)	201.5±22.5	190.3±25.9	1.907	0.061
GGT(IU/L)	85.4±11.5	79.7±15.4	1.736	0.087
ALB(g/L)	45.9±5.1	48.2±7.3	1.513	0.135

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; AKP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转移酶; ALB: 白蛋白.

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜手术: 手术均采用Newphew腹腔镜器械, 于脐孔下缘气腹针穿刺建立气腹(压力为13-15 mmHg), 10 mm Trocar穿刺入腹(A点), 剑突下3 cm横行切口1-2 cm再置入10 mm Trocar(B点), 右锁骨中线肋缘下置入两个5 mm Trocar(C、D点). 进腹后仔细分离腹腔黏连, 肝下间隙彻底清晰暴露胆囊三角; 仔细辨认胆总管, 穿刺针穿刺再次确认胆总管. 暴露胆总管前壁, 切开约5-7 mm, 以能置入胆道镜并可取出结石为准, 术中可适当调整切口大小; C点置入胆道镜行网篮取石, 完毕后胆道镜再次确认胆总管无结石残留后, 置入对应型号T管, 3-0线8字缝合或者可吸收线连续缝合后固定, 常规胆囊床或者右肝肾间隙放置引流管D点引出.

1.2.2 ERCP: 患者生命体征平稳, 能耐受取石术, 则予ERCP取石. 方法包括内镜括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)和内镜乳头气囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD), 对壶腹部结石嵌顿无法插管者, 先予针状刀切开. 结石<1.0 cm者, 采用EST或EPBD后取石; 而结石>1.0 cm者采用EST的方法, 经EST或EPBD后, 对于结石<1.5 cm者, 直接使用网篮取石; 而1.5 cm≤结石≤2.0 cm者需先使用机械碎石后再用网篮或气囊取石; 泥沙样结石采用取石气囊取石.

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 比较采用t检验, 率的比较使用χ^2检验; P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 疗效比较 两组患者术后2 wk肝功能指标率差异均无统计学意义(P>0.05), 腹腔镜组与ERCP组相比, 住院费用差异无统计学意义(t = 1.515, P = 0.135), 腹腔镜组与ERCP组相比, 住院时间明显延长, 比较差异有统计学意义(t = 3.929, P<0.001); 同时两组之间胃肠道功能恢复时间差异无统计学意义(t = 1.807, P = 0.075)(表2).

经年龄分亚组(以65岁为分组标准)后发现, >65岁患者行ERCP后胃肠道功能恢复时间明显下降, 差异有统计学意义(t = 2.344, P<0.041), 术后住院时间缩短(t = 4.057, P<0.001), 提示在老年患者中ERCP可能为更好的治疗方式(表3), 但因分亚组后病例数过少, 结论并不十分明确, 需今后扩大样本后进一步证实.

2.2 并发症 腹腔镜手术组术后1 wk出现胆漏1例, 经抗感染、保持引流通、保守治疗2 wk后愈合; ERCP组术后12 h乳头扩约肌出血1例, 行急诊内镜下止血; 3例术后1天出现急性胰腺炎, 予对症生长抑素抑酶、加强抗感染等处理后, 3-7 d后恢复; 所有患者均随访超过1年, ERCP组3例出现反流性胆管炎, 反复右上腹

表 2　腹腔镜手术与ERCP疗效比较 (mean ± SD)

比较指标	腹腔镜手术组	ERCP组	*t*值	*P*值
n	35	33		
术后2 wk肝功能				
ALT(U/L)	40.2±8.5	38.5±7.8	0.858	0.394
AST(U/L)	37.8±7.8	41.2±6.4	1.958	0.054
TB(μmol/L)	20.6±3.4	18.7±5.1	1.817	0.074
DB(μmol/L)	12.6±2.7	11.7±3.2	1.256	0.214
AKP(IU/L)	81.8±12.4	85.3±9.7	1.291	0.201
GGT(IU/L)	44.7±10.5	48.1±8.2	1.482	0.148
胃肠道恢复时间(h)	26.9±4.2	25.2±3.5	1.807	0.075
术后住院时间(d)	7.5±1.6	5.4±2.7	3.929	<0.001
手术时间(min)	76.0±14.0	69.0±16.0	1.923	0.059
住院费用(千元)	12.6±1.7	11.9±2.1	1.515	0.135

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; AKP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转移酶.

表 3　不同年龄(>65岁)腹腔镜手术与ERCP疗效比较 (mean ± SD)

比较指标	腹腔镜手术组	ERCP组	*t*值	*P*值
n	16	13		
术后2 wk肝功能				
ALT(U/L)	39.2±8.9	40.1±5.6	0.846	0.399
AST(U/L)	38.2±3.8	41.4±9.6	1.963	0.051
TB(μmol/L)	19.3±5.4	19.9±7.3	1.456	0.189
DB(μmol/L)	12.0±2.2	11.4±8.2	1.135	0.288
AKP(IU/L)	88.5±14.4	86.9±9.4	1.382	0.135
GGT(IU/L)	42.6±13.4	47.2±8.9	1.366	0.196
胃肠道恢复时间(h)	26.2±1.8	21.5±5.5	2.344	0.041
术后住院时间(d)	7.9±1.6	5.6±2.7	4.057	<0.001
手术时间(min)	75.0±18.0	68.0±19.0	1.998	0.055
住院费用(千元)	12.5±1.4	11.8±2.7	1.674	0.133

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; AKP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转移酶.

创新盘点

本文评估了胆总管再发结石的治疗方案, 探讨了两种方案的优劣, 并总结了相关的手术经验.

疼痛, 发热伴恶心、呕吐等, 予对症抗感染、奥美拉唑等抑酸控制病情; 本研究中, 腹腔镜手术组术后总共出现并发症1例, ERCP出现并发症7例, 两者相比差异有统计学意义(P = 0.025)(表4).

3 讨论

目前, 随着微创技术的发展, 肝胆外科也随之进入到微创时代, 腔镜外科技术、内镜外科技术、超声介入技术、放射介入的广泛应用, 使很多手术的手术指征不断放宽; 同时很大程度上减少了患者术后康复时间和提高了患者预后[8-10]. 腹腔镜手术技术的提高和内镜的应用使临床对于肝内外胆管结石的疗效有很大提高. 然而, 胆道二次手术不同于首次手术, 腹腔的广泛黏连、重要解剖结构的辨认困难、Oddi括约肌反复炎症刺激水肿等情况导致手术难度大大增加[11-13]. 腹腔镜行胆道二次手术操作难度较大、技术要求较高, 但较开腹手术相比仍然有着显著的优势, 首先腹腔镜手术有着普遍优势: 手术创伤小、胃肠功能恢复快, 术后住院时间短, 同时切口感染等并发症较开腹手术显著减少[14-16]; 临床上我们总结了几点手术经验, 报告如下:

应用要点
本文对胆总管再发结石的治疗方案进行了对比分析, 对于今后二次胆道手术的方式选择具有一定借鉴和指导意义.

表 4 腹腔镜手术与ERCP并发症比较 (*n*)

并发症	腹腔镜手术组	ERCP组	*P*值
n	35	33	
胆漏	1	0	
术后出血	0	1	
急性胰腺炎	0	3	
反流性胆管炎	0	3	
合计	1	7	0.025

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术.

3.1 术前评估 术前评估除了常规生化等, 影像学检查至关重要, 多普勒彩超作为经典胆道手术前检查, 然而只能评估确定胆总管的内径, 胆总管内结石大致大小、位置, 而胆总管下端常常因为肠道积气, 而显示不清; 这些对于二次胆道手术远远不够, 术前MRCP和CT能很好地弥补这些缺陷. 术前结合CT及MRCP能够很好地对胆总管直径、结石位置、数目、大小有基本的判断, 更重要的可以了解存在的可能导致术中血管、严重胆管损伤的胆管及血管变异, 同时常常可以发现因为胆管结石反复刺激引起的隐秘性胆管病变, 而这些对于保证围手术期成功和安全及其重要.

3.2 手术操作 操作通道建立及黏连分离为避免穿刺过程损伤组织和血管, First Trocar应该远离原手术切口, 由于首次胆道手术的切口多位于右上腹, 尤其在肝脏脏面, 所以选择脐切口作为First Trocar是最优选择. 气腹建立后仔细分离腹腔黏连, 重点肝脏脏面即肝下间隙的仔细分离, 我们通常沿肝缘下用吸引器仔细推剥致密黏连组织, 保证术野清晰, 发现明显的黏连索带时电凝离断, 这种锐钝性结合的方法一般都可以获得满意的解剖暴露, 这是手术最关键所在. 原则是紧贴肝脏脏面分离, 首次手术后十二指肠都会上移至肝十二指肠韧带上前方, 而胆总管位于其深面; 通常在把十二指肠从肝脏面剥离后就可显露胆总管, 同时手术会引起胆管壁发生纤维增生改变, 从而失去正常的色泽, 所以在切开前必须使用穿刺探查, 保证手术安全.

3.3 术后处理 术中处理胆道镜探查取石完毕后, 若胆管壁质地尚可, 胆道镜确定乳头通畅即可以选择一期缝合, 我们常采用3-0可吸收线行8字缝合或连续缝合. 若结石为泥沙洋, 取石后胆道镜探查胆汁浑浊、乳头炎症狭窄水肿或者胆管壁质地较脆, 缝合易被切割等情况都必须选择T管引流. 有些病例胆道手术导致胆总管有疤痕, 故一期缝合胆总管或者放置T管不能强行缝合, 避免术后胆管狭窄的发生; 因为胆管狭窄比胆漏术后并发症严重的多. 术后出现少量胆漏的患者, 只要保证引流通畅, 胆漏通常在术后2 wk-1 mo内自动愈合, 所以常规放置可靠的引流也是必不可少的.

对于单纯胆总管结石二次手术, 我们临床上同时也采取ERCP等内镜治疗方法, 但是胆总管二次手术, Oddi括约肌由于首次手术反复探查及结石炎症的反复刺激, 导致乳头括约肌常常处于水肿状态; 而ERCP的缺点就是破坏乳头括约肌, 特别是在结石较大的病例上, 形式上的微创却隐藏着功能上的巨创, 本研究中, 胆道二次手术行ERCP取石并发症明显增加, 并出现反流性胆管炎等严重并发症. 故相比之下腹腔镜行胆道二次手术显得更为合理. 此类患者有再次产生肝内外胆管结石可能, 本研究中, 腹腔镜手术组3例患者术后1 mo再次出现肝内外胆管结石, ERCP组1例出现再发结石, 腹腔镜胆道二次手术由于术中放置T管, 术后可以经窦道胆道镜反复取石或者冲洗胆管, 从而避免严重的胆管炎的发生; 故腹腔镜行胆道二次手术具有更强的临床实用性, 本研究中虽通过年龄分亚组进行了分析, 但因病例数过少, 结论不够确切, 对于胆道二次手术行ERCP取石的手术指征需要进一步的研究和探讨.

4 参考文献

1 Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004-1021 [PMID: 18321943 DOI: 10.1136/gut.2007.121657]
2 霍新合, 寇炳岳, 李明, 徐建力. 肝内外胆管结石腹腔镜、内镜联合微创手术方案研究. 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 382-384
3 唐彪, 欧阳正晟, 段群欢. 多种手术方式治疗复发性肝内外胆管结石的疗效比较. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 1151-1154
4 陈伟荣. 二次胆道手术治疗肝胆管结石的疗效观察. 现代诊断与治疗 2014; 25: 451-452
5 Varban O, Assimos D, Passman C, Westcott C. Video. Laparoscopic common bile duct exploration and holmium laser lithotripsy: a novel approach to the management of common

bile duct stones. *Surg Endosc* 2010; 24: 1759-1764 [PMID: 20177943 DOI: 10.1007/s00464-009-0837-0]
6 田正凤, 申素芳, 陈洪, 王林恒. ERCP治疗胆总管结石的临床分析. 中外医疗 2010; 29: 18, 20
7 Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. *Gut* 2004; 53: 1856-1859 [PMID: 15542528 DOI: 10.1136/gut.2004.041020]
8 黄志强. 微创外科与外科微创化-21世纪外科的主旋律. 中华外科杂志 2002; 40: 9-12
9 陈晓鹏, 张卫东, 王东. 微创时代肝胆外科的现状与思考. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 269-271
10 姜洪池, 代文杰, 陆朝阳. 普外科微创理念与实践. 中华外科杂志 2006; 44: 292-294
11 邢汉银. 肝内外胆管结石二次手术特点及疗效分析. 吉林医学 2014; 35: 1930
12 孙玉春, 孙正安, 洪良宝. 二次肝胆道手术临床治疗效果观察. 中外医疗 2013; 32: 50-51
13 何效东, 熊剑平, 高静涛, 胡兵, 李庆怀. 胆道多次手术原因分析及处理对策. 肝胆胰外科杂志 2000; 12: 147-148
14 熊沛, 彭毅, 周晓初, 叶建宇, 张风涛, 钟立明, 尹耀新, 巴磊, 周汉新. 腹腔镜胆道再次手术的临床探讨. 中国微创外科杂志 2003; 3: 331-332
15 李建军, 卢榜裕. 腹腔镜在胆道外科中的应用研究进展. 医学文选 2013; 5: 616-619, 631
16 李艺业, 吴伟, 罗奎. 腹腔镜在再次胆道手术中的临床应用. 中国现代医药杂志 2014; 18: 82-83

同行评价

对于单纯胆总管再发结石患者, 腹腔镜行二次手术和ERCP相比更为合理, 而ERCP治疗胆总管再发结石的手术指征需要进一步探讨. 虽然类似研究及结论较多, 但仍有一定的临床意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1840

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1840-1843
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

血液净化治疗重症急性胰腺炎的护理效果

张 慧, 吉凤华, 刘卫荣

背景资料
急性胰腺炎为常见病症, 多数患者病情较轻, 及时治疗便可治愈, 若不及时治疗, 可进一步引起多器官功能衰竭, 并最终导致患者死亡.

张慧, 吉凤华, 刘卫荣, 唐山市工人医院重症医学科 河北省唐山市 063000
张慧, 副主任护师, 主要从事血液净化、机械通气、各种急危重患者的护理管理与抢救、院内感染的控制、临床护理管理及重症医学科的研究.
作者贡献分布: 张慧主要负责课题设计、研究过程的观察与监控、数据分析及论文书写; 吉凤华负责研究过程的观察与数据分析; 刘卫荣负责文献检索、数据整理和分析.
通讯作者: 张慧, 副主任护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山市工人医院重症医学科. zh2088878@163.com
电话: 0315-2305205
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-09
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Blood purification for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Clinical and nursing efficacy

Hui Zhang, Feng-Hua Ji, Wei-Rong Liu

Hui Zhang, Feng-Hua Ji, Wei-Rong Liu, Department of Critical Care Medicine, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Hui Zhang, Associate Chief Nurse, Department of Critical Care Medicine, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zh2088878@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-09
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To explore the clinical and nursing efficacy in patients with severe acute pancreatitis treated by blood purification.

METHODS: Fifty-three patients with severe acute pancreatitis who underwent conventional treatment and continuous veno-venous hemofiltration treatment at our hospital were included, and all patients received targeted nursing. Clinical efficacy was observed.

RESULTS: Serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), lipase (LPS), blood amylase (AMS) and alanine transaminase (ALT) levels after treatment were 121.3 μmol/L ± 65.4 μmol/L, 14.3 mmol/L ± 4.1 mmol/L, 382.1 U/L ± 131.6 U/L, 465.3 U/L ± 105.4 U/L, and 57.5 U/L ± 27.6 U/L, respectively, which were significantly improved compared with the levels before treatment ($P < 0.05$). Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE Ⅱ) scores were also significantly improved compared with the values before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Blood purification combined with targeted nursing for treatment of patients with severe acute pancreatitis is effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Blood purification; Targeted nursing; Clinical efficacy

Zhang H, Ji FH, Liu WR. Blood purification for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Clinical and nursing efficacy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1840-1843 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1840.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1840

摘要

目的: 研究血液净化治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床及护理效果.

同行评议者
王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

方法: 选取2010-06/2013-05唐山市工人医院收治的SAP患者53例, 均先采用禁食, 胃肠减压等常规方法治疗, 并在常规治疗基础上再进行连续性静脉-静脉血液滤过治疗, 而且所有患者在治疗过程同时给予针对性护理. 治疗后观察及评价疗效.

结果: 治疗后患者血肌酐(serum creatinine, SCr)、血淀粉酶(blood urea nitrogen, BUN)、脂肪酶(lipase, LPS)、血淀粉酶(blood amylase, AMS)及谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平分别为121.3 μmol/L±65.4 μmol/L、14.3 mmol/L±4.1 mmol/L、382.1 U/L±131.6 U/L、465.3 U/L±105.4 U/L、57.5 U/L±27.6 U/L, 治疗后患者这些血生化指标较治疗前有显著性改善(P<0.05). 而且患者治疗后多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)及急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHEⅡ)评分也较治疗前有显著性改善(P<0.05).

结论: 对SAP患者给予血液净化治疗, 并在治疗时给予针对性护理的临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重症急性胰腺炎; 血液净化; 针对性护理; 临床效果

核心提示: 对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)患者给予血液净化治疗, 并在治疗时给予针对性护理的临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

张慧, 吉凤华, 刘卫荣. 血液净化治疗重症急性胰腺炎的护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1840-1843 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1840.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1840

0 引言

急性胰腺炎为常见病症, 多数患者病情较轻, 及时治疗便可治愈, 急性胰腺炎中约10%为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)[1,2]. SAP病情较重, 进展较快, 若不及时治疗, 可进一步引起多器官功能衰竭, 并最终导致患者死亡. 研究表明细胞因子和炎症介质的释放在SAP发病中起到重要作用, 若能有效清除患者体内多余炎性介质, 则可改善患者预后, 降低患者死亡率. 常规治疗SAP方法主要为纠正水电解质, 抑制胰腺分泌等, 虽然这些方法也具有一定疗效, 但患者预后还不尽如人意[3,4]. 连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)为一种血液净化方法, 他在清除患者体内细胞因子, 炎症介质等方面具有满意效果[5,6]. 本文对唐山市工人医院收治的SAP患者给予连续性血液净化治疗, 并在治疗过程中给予有针对性的护理, 现报道如下.

研发前沿
连续性血液净化为一种血液净化方法, 他在清除患者体内细胞因子, 炎症介质等放方面具有满意效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-06/2013-05唐山市工人医院收治的SAP患者53例, 均经临床检查, 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查及B超检查等确诊为SAP, 符合SAP相关诊断标准[7]. 患者腹部B超检查显示胰腺肿大, 胰腺周围有胰液渗出. 排除合并其他严重心, 肺及肝等疾病患者, 对本文报道治疗方法有禁忌症患者及病历资料不完全患者. 本文纳入53例患者中男33例, 女20例, 年龄22-69岁, 平均51.2岁±4.3岁, 急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHEⅡ)评分8.0-14.0分, 平均12.1分±3.2分, 发病时间3-48 h, 平均25.6 h±3.2 h, 患者SAP诱发原因中胆源性25例, 暴饮暴食17例, 酒精性7例, 其他4例. 本文纳入患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均先采用常规方法治疗, 如纠正水电解质, 禁食, 胃肠减压, 镇静镇痛, 抗休克, 抑制胰腺分泌, 改善胰腺微循环及抗感染治疗等[8]. 所有患者在常规治疗基础上在给予CBP治疗, 方法为连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH), 一般在患者发病3 d内进行, CVVH治疗主要方法为: 采用股静脉留置双腔深静脉导管建立临时静脉通道, 应用费森尤斯血液净化机(德国), 滤器为HF1200, 膜面积为1.4 m^2, 置换液为改良Port配方(南京军区南京总医院); 置换液流量30-50 mL/min, 血液流量120-150 mL/min, 并根据患者情况及时调整; 治疗时根据患者电解质情况, 及时补充钾钠离子及纠正酸碱失衡, 并用低分子肝素钙进行抗凝治疗; 治疗时间为1-2 d治疗1次, 治疗2-3次, 评价治疗效果[9,10].

相关报道 血液净化在治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)方面具有满意效果, 若再给予高质量护理, 其临床效果将更为满意.

表 1 患者治疗前后血生化指标比较

时间	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	LPS(U/L)	AMS(U/L)	ALT(U/L)
治疗前	386.4±76.5	23.5±4.3	873.8±143.6	792.5±113.2	105.4±32.3
治疗后	121.3±65.4	14.3±4.1	382.1±131.6	465.3±105.4	57.5±27.6
*t*值	6.584	8.665	7.843	5.381	4.785
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

SCr: 血肌酐; BUN: 血淀粉酶; LPS: 脂肪酶; AMS: 血淀粉酶; ALT: 谷丙转氨酶.

表 2 患者治疗前后MODS及APACHE Ⅱ评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	MODS评分	APACHE Ⅱ评分
治疗前	8.8±1.4	12.1±3.2
治疗后	4.2±1.3	8.4±3.0
*t*值	7.882	5.481
*P*值	<0.05	<0.05

MODS: 多器官功能障碍综合征; APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分.

1.2.2 护理: 所有患者在采用CBP治疗时均给予有针对性的护理, 主要有: (1)治疗时严密监测患者各项生命体征: 血压为CBP治疗时重要指标, 因此护理人员需严密监测患者血压, 观察血压波动情况, 若出现异常, 及时上报主治医师, 并对症用药; 水、电解质水平也为CBP治疗时重要指标, 若患者出现器官衰竭, 患者体内水、电解质水平将失衡, 因此护理人员在患者治疗时需严密监测患者水、电解质水平, 关注患者是否出现肝肾功能障碍等情况[11]; (2)感染为SAP患者CBP治疗时常见并发症, 其原因主要为治疗时禁食导致的抵抗力下降, 医源性感染及留置导管引发的感染等, 因此护理人员需根据上述原因进行有针对性的感染控制; 加强基础护理为控制感染最为有效的方法, 如做好尿道, 肛周等感染易发部位的感染控制, 定期为患者更换干净, 干燥床单, 被套等; (3)出血为SAP患者在进行CBP治疗时常见并发症, 出血部位主要集中在消化系, 穿刺点及腹腔等, 因此护理人员需做好针对出血的护理, 如监测患者血压, 观察患者有无出血点等; 对于已发生出血患者, 需进行针对性的治疗, 如使用止血剂, 抑酸剂等; (4)心理护理: 由于SAP病情较重, 治疗时间较长, 患者心理难免出现紧张, 焦虑及恐惧心理, 因此护理人员需经常与患者进行沟通, 了解患者心理状态, 鼓励和支持患者, 帮助患者渡过难关.

1.2.3 效果评价: 记录和比较患者治疗前后血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清脂肪酶(lipase, LPS)、血淀粉酶(blood amylase, AMS)及谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)等血生化指标等, 同时比较多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)及APACHE Ⅱ评分.

统计学处理 应用SPSS13.0进行数据统计与分析, 以mean±SD表示数据, 计量资料采用*t*检验, 以*P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者治疗前后血生化指标比较 如表1所示治疗前患者SCr、BUN、LPS、AMS及ALT水平分别为386.4 μmol/L±76.5 μmol/L、23.5 mmol/L±4.3 mmol/L、873.8 U/L±143.6 U/L、792.5 U/L±113.2 U/L、105.4 U/L±32.3 U/L; 治疗后患者SCr、BUN、LPS、AMS及ALT水平分别为121.3 μmol/L±65.4 μmol/L、14.3 mmol/L±4.1 mmol/L、382.1 U/L±131.6 U/L、465.3 U/L±105.4 U/L、57.5 U/L±27.6 U/L; 治疗后患者血生化指标均有所改善, 且差异具有统计学意义(*P*<0.05).

2.2 患者治疗前后MODS及APACHE Ⅱ评分比较 如表2所示治疗前患者MODS评分及APACHE Ⅱ评分分别为8.8分±1.4分, 12.1分±3.2分; 治疗后患者MODS评分及APACHE Ⅱ评分分别为4.2分±1.3分, 8.4分±3.0分; 治疗后患者MODS评分及APACHE Ⅱ评分有显著性改善(*P*<0.05).

3 讨论

近年来SAP发病率有逐年上升趋势, 严重威胁患者健康. 研究表明细胞因子和炎症介质在

SAP发病中扮演重要角色, 患者胰腺损伤可导致部位胰蛋白酶活化并消化胰腺组织, 导致胰腺坏死[12,13]. 胰腺坏死后部位坏死组织可进入血液及腹腔, 引起炎症反应并增加毛细血管通透性, 导致大量炎症介质进入血液循环, 作用于各组织器官. 各组织器官暴露于炎症介质时又可大量释放炎症介质及细胞因子, 从而加重炎症反应, 甚至导致多器官功能衰竭. 因此炎症介质及细胞因子在SAP进展中有着重要作用[14].

血液净化为治疗危重症疾病重要方法, 他具有良好的吸附作用, 可有效清除血液中炎症介质及细胞因子, 阻断炎症反应, 从而阻断SAP的进一步发展. 而且血液净化还可纠正水电解质, 酸碱平衡, 改善胰腺微循环, 清除内毒素, 起到治疗SAP的目的[15].

在本文治疗中, 我们对所有患者均给予了血液净化治疗, 并在治疗过程中又给予针对性护理, 治疗后结果发现患者SCr、BUN、LPS、AMS等血生化指标均有显著性改善, 这说明患者治疗后炎症反应有明显减轻, 肝肾功能有明显改善. 而且患者治疗MODS及APACHEⅡ评分均有所降低, 这提示患者器官功能衰竭情况有明显改善, 病情有明显减轻.

总之, 对SAP患者给予血液净化治疗, 并在治疗时给予针对性护理的临床效果满意, 建议在临床治疗中推广应用.

4 参考文献

1 黄朝晖, 彭侃夫, 李宁, 吴忆, 张莹, 吴雄飞. 重症急性胰腺炎血液净化模式和时机的选择. 中国中西医结合急救杂志 2013; 20: 332-336

2 Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004 [PMID: 15057739]

3 杨林, 钟文旗, 彭爱民, 夏敬彪. 血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2012; 19: 107-108

4 朝亚. 连续血液净化治疗老年重症急性胰腺炎患者的疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 4003-4004

5 Du XG, Chen XM, Gan H, Li ZR, Wen YJ, Wang XC. Continuous blood purification ameliorates RhoA-mediated endothelial permeability in severe acute pancreatitis patients with lung injury. *Int J Artif Organs* 2011; 34: 348-356 [PMID: 21534245 DOI: 10.5301/IJAO.2011.7742]

6 林军, 单红卫, 叶剑鸿, 华丽, 刘慧恒. 不同血液净化方法治疗重症急性胰腺炎的比较研究. 中国急救医学 2013; 33: 618-621

7 樊景云, 黄宗文, 郭佳, 何馥倩, 陈燕, 马悦. APACHEⅡ评分系统在重症急性胰腺炎预后评估中的应用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 792-795

8 杨丽敏, 陈兵, 刘毅, 丁红叶, 李立宇. 连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎临床评价. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 633-637

9 李水胜, 高宏宇, 于丹. 持续性与间歇性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并急性肾衰竭的疗效比较. 内科急危重症杂志 2010; 16: 139-142

10 胡占升, 刘爱华. 持续血液净化辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 山东医药 2011; 51: 72-73

11 顾冬梅. 重症急性胰腺炎患者经血液净化治疗后的护理. 护士进修杂 2014; 29: 707-710

12 唐文富, 万美华. 重症急性胰腺炎的循证临床进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 292-298

13 郭佳, 黄宗文. 持续血液净化疗法在重症急性胰腺炎中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1323-1326

14 王小毅, 谭金祥, 任国胜. 血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 重庆医学 2005; 34: 1823-1824

15 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216

同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 对SAP的治疗具有一定参考意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1844

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1844-1848
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

根据胰管直径等因素选择不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响

陈 炜, 冯春林, 主鹤亭

背景资料
Wipple术是治疗壶腹周围和壶腹肿瘤最常用和最有效的方案, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种胰肠吻合方式成为医师们关注的重点.

陈炜, 冯春林, 主鹤亭, 遵义医学院第三附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563002
陈炜, 副主任医师, 主要从事肝胆胰外科临床研究.
作者贡献分布: 此文主要由陈炜完成; 研究过程由陈炜、冯春林及主鹤亭操作完成; 试剂提供和数据分析由陈炜、冯春林及主鹤亭完成; 本论文写作由陈炜完成.
通讯作者: 陈炜, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰北路1号, 遵义医学院第三附属医院肝胆外科.
chenwei138852@163.com
电话: 0852-8930870
收稿日期: 2015-01-11 修回日期: 2015-02-06
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-18

Effects of different procedures of pancreaticojejunostomy selected based on pancreatic duct diameter and other factors on postoperative recovery

Wei Chen, Chun-Lin Feng, He-Ting Zhu

Wei Chen, Chun-Lin Feng, He-Ting Zhu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563002, Guizhou Province, China
Correspondence to: Wei Chen, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 1 Phoenix North Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. chenwei138852@163.com
Received: 2015-01-11 Revised: 2015-02-06
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To assess the effects of different procedures of pancreaticojejunostomy selected based on pancreatic duct diameter and other factors on postoperative recovery.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for 108 patients who underwent pancreaticojejunostomy at the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College from January 2010 to January 2014. For patients with a pancreatic duct diameter ⩾ 3 mm (n = 42), pancreaticojejunostomy was adopted (group A). There were 66 patients with a duct diameter < 3 mm, of whom 28 had a relatively thick pancreatic stump larger than the diameter of the jejunum and received the modified Child pancreaticojejunostomy (group B), and the remaining 38 with a pancreatic stump diameter smaller than the diameter of the jejunum received binding pancreaticojejunostomy (group C). The rate of postoperative complications and clinical efficacy were compared for the two groups.

RESULTS: The pancreatic duct diameter was significantly larger in group A than in groups B and C (P < 0.05), while the pancreatic stump was the largest in group B, significantly larger than the other two groups (P < 0.05). The total time of surgery was not statistically significant among the three groups (P > 0.05). There were nine cases of pancreatic fistula in all of the patients, and the total rate of pancreatic fistula was 8.33%. The rates of postoperative abdominal bleeding, pancreatic fistula, digestive dysfunction, abdominal infection, death, and the average length of stay were not statistically significant among the three groups (P > 0.05).

CONCLUSION: Selection of pancreaticojejunostomy

同行评议者
张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科

based on the patient's pancreatic duct diameter, jejunum diameter and the diameter of the pancreatic stump is a reasonable way.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreaticojejunostomy; Duct diameter; Procedure; Postoperative recovery

Chen W, Feng CL, Zhu HT. Effects of different procedures of pancreaticojejunostomy selected based on pancreatic duct diameter and other factors on postoperative recovery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1844-1848 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1844.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1844

摘要

目的: 探究根据胰管直径等因素选择不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响.

方法: 采取回顾性的方法对2010-01/2014-01遵义医学院第三附属医院接收治疗的进行胰十二指肠切除术的108例患者的临床资料进行分析. 其中胰管直径≥3 mm的患者42例, 给予其胰管空肠黏膜吻合术进行治疗, 为胰管空肠黏膜吻合组. 胰管直径<3 mm的患者66例, 其中28例患者的胰腺残端比较粗大, 且较空肠管径大的患者给予改良Child胰肠吻合术进行治疗, 为改良Child胰肠吻合组, 其余38例患者胰腺残端直径<空肠管径, 给予其套入加捆绑式胰肠吻合术进行治疗, 为套入加捆绑式胰肠吻合组. 对比不同胰肠吻合方式患者的术后并发症发生率, 并对其临床疗效进行评价.

结果: 3组患者中胰管空肠黏膜吻合组患者的胰管直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义(P<0.05). 3组患者中改良Child胰肠吻合组患者的胰腺残端直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义(P<0.05). 比较3种手术方式的术中出血量、胰肠吻合时间、手术总时间之间的差异不具有统计学意义(P>0.05). 3组患者共发生9例胰瘘, 总胰瘘发生率为8.33%. 比较3组患者的术后腹腔出血、胰瘘、消化功能异常、腹腔感染、死亡和平均住院时间差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 在进行Wipple术时, 根据患者的胰管直径、空肠管径和胰腺残端直径选择合理的胰肠吻合方式对患者术后的恢复有一定的促进作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰十二指肠切除术; 胰管直径; 胰肠吻合方式; 术后恢复

核心提示: 临床中采取胰管空肠黏膜吻合、套入加捆绑式胰肠吻合、改良Child胰肠吻合3种吻合方式是可行的, 但是每种吻合方式都有其适应证和优缺点, 因而结合患者的自身情况采取合理的吻合方式, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

陈炜, 冯春林, 主鹤亭. 根据胰管直径等因素选择不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1844-1848 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1844.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1844

0 引言

胰十二指肠切除术(Wipple术)是治疗壶腹周围和壶腹肿瘤最常用和最有效的方案. 由于其手术操作复杂, 对患者造成的创伤较大, 且术后病死率和并发症发生率较高, 因而选择合理的胰肠吻合方式是影响手术疗效最重要的因素[1]. 胰肠吻合的主要方式有胰管空肠黏膜吻合、套入加捆绑式胰肠吻合、改良Child胰肠吻合3种[2]. 但是采用何种吻合方式最合理有效仍然是研究的重点, 因此本文回顾性分析遵义医学院第三附属医院2010-01/2014-01接收治疗的进行Wipple术的108例患者的临床资料, 对根据胰管直径等因素选择不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响进行了探究, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2010-01/2014-01遵义医学院第三附属医院接受治疗的进行Wipple术的108例患者的临床资料. 其中男性72例, 女性36例. 年龄为34-68岁, 平均年龄为49.3岁±4.2岁. 比较3组患者的一般资料和术前临床资料差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1, 2).

1.2 方法

1.2.1 改良Child胰肠吻合: 先将4-0 Prolene在胰腺后壁距断面约0.5-1.0 cm的位置, 使用水平褥式缝合法将空肠对系膜缘浆肌层和胰腺残端后

研发前沿
本研究中对采取何种胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响进行探究, 就临床中常见的胰肠吻合方式进行分析, 了解其适应证与临床效果.

相关报道
临床中对于Wipple术的临床治疗效果已经有较多的报道, 并且临床中采取的胰肠吻合方式也比较多. 而本研究中重点对胰管空肠黏膜吻合、套入加捆绑式胰肠吻合、改良Child胰肠吻合3组吻合方式进行分析.

创新盘点
Wipple术一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述采取不同胰肠吻合方式对患者术后恢复的影响, 可以降低术后相关手术并发症的发生率.

表 1　3组患者的临床资料比较 (*n*)

分组	*n*	性别		年龄(岁)		病理类型构成				ASA分级	
		男性	女性	<60	≥60	胰头癌	壶腹部癌	胆管下端癌	十二指肠乳头癌	Ⅰ-Ⅱ级	Ⅱ级以上
改良Child胰肠吻合组	28	18	10	15	13	17	5	4	2	23	5
胰管空肠黏膜吻合组	42	28	14	22	20	23	10	5	4	32	10
套入加捆绑式胰肠吻合组	38	26	12	19	19	23	7	5	3	28	10
χ^2值		2.354		1.863		3.284				2.864	
*P*值		>0.05		>0.05		>0.05				>0.05	

ASA: 美国麻醉师协会.

缘包膜缝合起来. 在空肠对系膜缘上打开直径与胰腺残端相似的孔, 使用4-0 Prolene线连续将胰腺残端后缘和空肠后壁全层缝合起来, 将支撑管固定并缝合于胰管内, 然后将支撑胰管放入空肠中, 采用相同的方法将胰腺残端前缘和空肠前壁全层连续缝合起来, 将空肠前壁浆肌层和胰腺前壁包膜在距离胰腺断面约0.5-1.0 cm的位置进行连续缝合, 胰肠吻合结束[3].

1.2.2 胰管空肠黏膜吻合术: 使用4-0 Prolene线将空肠对系膜缘浆肌层和胰腺残端后缘组织在距离胰腺断面约0.5-1.0 cm的位置进行连续水平的褥式缝合. 然后在空肠黏膜处打开一个与胰管直径差不多的小孔, 对空肠黏膜后壁和胰管进行间断缝合约3-4针后在胰管内放置胰管支撑管, 胰管较粗的患者放置不同管径的小儿胃管, 胰管较细的患者放置硅胶管即可. 将支撑管缝合并固定后, 对空肠黏膜和胰管前壁进行间断缝合3-4针后, 对空肠前壁浆肌层和胰腺残端前壁进行连续缝合, 吻合完成[4].

1.2.3 套入加捆绑式胰肠吻合: 先将相应直径的硅胶管插入主胰管, 采用4-0可吸收缝线将主胰管固定并缝合, 将脾静脉和胰腺残端分离后游离至距离胰腺残端约3.0 cm. 在屈氏韧带下部约15.0 cm的位置将空肠和其系膜横断, 然后外翻空肠断端黏膜至3.0 cm, 采用电凝对外翻的肠黏膜进行破坏. 将胰腺断端和空肠断端逐渐靠拢后将受到破坏的黏膜面套入胰腺残端, 将胰腺外包膜和空肠断段进行间断缝合. 使用2-0可吸收线将距离空肠断段约2.0 cm处没有血管区的系膜环绕胰肠吻合口进行捆绑, 确保空肠能够紧密的将胰腺包裹住, 此时可以看到结扎处的空肠向内陷入2-3 mm. 吻合结束[5].

1.2.4 观察指标: (1)临床疗效: 包括胰腺残端直径、胰管直径、胰肠吻合时间、胰腺质地、手术总时间、术中出血量; (2)术后并发症: 包括腹腔感染和腹腔出血; (3)术后胰瘘[6]: 术后超过3 d后, 不论腹腔引流量的情况如何, 引流液淀粉酶值>血液淀粉酶值最大值的3倍; (4)消化系功能异常: 术后1 mo后, 患者仍然存在脂肪泻, 同时可以排除由其他原因造成的消化不良和腹泻; (5)胰腺残端直径 = (左右径+上下径)/2; (6)术后平均住院时间.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用χ^2检验. 计量结果用mean±SD表示, 采用独立样本*t*检验, 以*P*<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术中3组患者各项数据比较 研究结果显示, 3组患者中胰管空肠黏膜吻合组患者的胰管直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 3组患者中改良Child胰肠吻合组患者的胰腺残端直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 比较3种手术方式的术中出血量、胰肠吻合时间、手术总时间之间的差异不具有统计学意义(*P*>0.05)(表3).

2.2 3组患者术后并发症比较 研究结果显示, 3组患者共发生9例胰瘘, 总胰瘘发生率为8.33%. 比较3组患者的术后腹腔出血、胰瘘、消化功能异常、腹腔感染、死亡和平均住院时间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表4).

3 讨论

胰腺是解剖的重要部位, 其周围有许多复杂的血管和组织, 因而Wipple术是外科手术中较为复杂和重要的手术之一[7]. Wipple术最常见的并发症为胰瘘, 发生率约为5%-30%. 严重的胰

表 2　术前3组患者临床资料比较

分组	*n*	年龄(岁)	Alb(g/L)	Hb(g/L)	T-Bil(μmol/L)	PT(s)	ALT(U/L)
改良Child胰肠吻合组	28	58.6±14.8	36.2±5.2	117.2±12.6	133.7±107.5	13.1±3.8	187.9±187.7
胰管空肠黏膜吻合组	42	52.1±17.6	35.5±4.6	120.6±14.3	125.8±112.6	12.5±3.9	203.7±150.3
套入加捆绑式胰肠吻合组	38	57.3±15.9	32.8±3.9	118.5±14.7	127.1±110.5	12.2±3.5	201.2±148.9
*t*值		1.957	1.819	1.763	1.602	1.819	1.602
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Alb: 白蛋白; Hb: 血红蛋白的浓度值; T-Bil: 总胆红素; PT: 凝血酶原时间; ALT: 丙氨酸转氨酶.

表 3　术中3组患者各项数据比较

分组	*n*	胰管直径(mm)	胰腺残端直径(mm)	胰腺质地(*n*)		手术时间(h)	胰肠吻合时间(min)	术中出血量(mL)
				软	硬			
改良Child胰肠吻合组	28	2.2±0.6	39.0±6.0	14	14	6.4±1.7	13.0±7.0	233.0±117.0
胰管空肠黏膜吻合组	42	3.9±0.8	31.0±7.0	18	24	6.6±1.3	12.0±7.0	242.0±105.0
套入加捆绑式胰肠吻合组	38	2.1±0.8	23.0±4.0	20	18	6.2±1.5	15.0±8.0	232.0±111.0
χ^2/*t*值		2.419	2.276	2.963		1.741	1.843	1.783
*P*值		<0.05	<0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

表 4　3组患者术后并发症比较

分组	*n*	腹腔出血(*n*)	胰瘘(*n*)	消化功能异常(*n*)	腹腔感染(*n*)	死亡(*n*)	平均住院时间(d)
改良Child胰肠吻合组	28	1	3	4	1	1	11.9±1.2
胰管空肠黏膜吻合组	42	1	4	3	2	1	9.8±1.1
套入加捆绑式胰肠吻合组	38	1	4	5	2	2	12.4±0.9
χ^2/*t*值		2.784	1.518	3.384	1.163	1.947	1.783
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明胰管空肠黏膜吻合、套入加捆绑式胰肠吻合、改良Child胰肠吻合在Wipple术中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

瘘可能会导致患者胰液和胆汁混入腹腔内, 激活胰酶, 进而造成血管感染和腐蚀, 最终导致患者发生致命性的腹腔大出血[8]. 因而成功实施Wipple术的关键为如何合理有效地减少术后胰瘘的发生率. 临床中根据各种手术方案的特点和患者的具体情况将Wipple术的胰肠吻合方案主要分为胰管空肠黏膜吻合、套入加捆绑式胰肠吻合、改良Child胰肠吻合3种[9].

胰管空肠黏膜吻合术能够有效确保空肠黏膜和胰管之间的连续和畅通, 较好的保持胰腺外的分泌功能和吻合口的畅通, 是能够确保正常生理需求的手术方案[10]. 空肠浆膜将胰腺断面全部覆盖后封闭了胰腺残端, 极大的避免了胰液对吻合口的腐蚀, 且能够减少胰腺残端出血和感染的发生率. 但是在临床实践中我们发现胰管空肠黏膜吻合术仅适合于胰管直径≥3 mm的患者, 当胰管直径≥3 mm时能够确保实施胰管空肠黏膜吻合术的质量[11]. 但是对于胰管较细小、胰腺质地较软的患者, 胰管空肠黏膜的吻合质量达不到要求, 勉强进行后可能会加大术后胰瘘的发生率[12]. 套入加捆绑式胰肠吻合主要是采用“以捆代缝”的方案, 将空肠黏膜和胰腺断端进行缝合, 使空肠浆肌鞘将胰腺残端包裹住, 极大地缩短了愈合时间, 同时将胰腺断端和空肠浆肌鞘进行捆绑后, 能够消除胰腺和空肠之间的空隙, 阻止了胰液渗入间隙[13]. 但是套入加捆绑式胰肠吻合术不能适用于胰腺残端过于粗大的患者, 这类患者的胰管直径没有显著的扩张, 胰腺质地较为柔软, 因而应当使用具有较强适应性的改良Child胰肠吻合法进行治疗[2]. 本文研究结果显示, 3组患者中胰管空肠黏膜吻合组患者的胰管直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 3组患者中改良Child异常吻合组患者

同行评价
研究中阐述采取胰管空肠黏膜吻合、改良Child胰肠吻合、套入加捆绑式胰肠吻合3种方式的适应证和对患者术后恢复的影响, 对以后的治疗具有较好的指导作用.

的胰腺残端直径最大, 与其他两组相比较差异具有统计学意义($P<0.05$). 比较3种手术方式的术中出血量、胰肠吻合时间、手术总时间之间的差异无统计学意义($P>0.05$). 比较3组患者的术后腹腔出血、胰瘘、消化功能异常、腹腔感染、死亡和平均住院时间差异不具有统计学意义($P>0.05$). 因而每一种胰肠吻合方式都有各自的适应证和优缺点, 因此并不是一种技术便能够适应所有的情况, 因而应当熟悉每种吻合方式的适应证, 联合患者的实际情况, 选择最合理的胰肠吻合方式进行治疗[14].

总之, 在进行Wipple术时, 根据患者的胰管直径、空肠管径和胰腺残端直径选择合理的胰肠吻合方式对患者术后的恢复有一定的促进作用.

4 参考文献

1 Wang L, Su Ap, Zhang Y, Yang M, Yue Pj, Tian Bl. Reduction of alkaline reflux gastritis and marginal ulcer by modified Braun enteroenterostomy in gastroenterologic reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2014; 189: 41-47 [PMID: 24679695 DOI: 10.1016/j.jss.2014.01.025]
2 胡梅, 李娜, 胡伟琦. 不同胰肠吻合术式对胰十二指肠切除患者的疗效比较. 浙江临床医学 2014; 16: 416-417
3 汪明庆, 熊茂明, 胡孔旺, 陈博, 韩文秀, 杨文奇, 徐阿曼, 孟翔凌. 改良Child术式预防胰十二指肠切除术后并发症的应用研究. 肝胆外科杂志 2014; 22: 30-33
4 王树钢, 于巍巍, 费立明. 改良胰管空肠黏膜吻合术在胰十二指肠切除术中的应用(附76例报告). 中国现代普通外科进展 2014; 17: 627-628
5 刘学礼, 程平, 吴卫国, 胡涛. 捆绑式胰肠吻合术25例临床体会. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 328-329
6 张秋学, 王铁功, 刘汝海, 李学锋, 杨东山, 张磊, 张执全, 李凤山. 不同胰肠吻合方式胰十二指肠切除术后胰瘘发生率比较. 实用医学杂志 2013; 29: 3002-3004
7 Wu JM, Kuo TC, Yang CY, Chiang PY, Jeng YM, Huang PH, Tien YW. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 242-249 [PMID: 22864799 DOI: 10.1245/s10434-012-2577-y]
8 卫洪波. 腹腔镜胰十二指肠切除术的技术难点与对策. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 781-783
9 李修成, 董明, 盛伟伟, 邱丽爽, 柳青峰, 董齐. 胰十二指肠切除术胰肠吻合方式与胰漏发生相关性的Meta分析. 中华外科杂志 2014; 52: 662-667
10 阿民布和, 闫巍, 孙志鹏, 张能维. 胰十二指肠切除术后两种胰管空肠黏膜吻合方法的比较研究. 实用临床医药杂志 2012; 16: 63-65
11 刘巍, 花荣, 孙勇伟, 张俊峰, 霍砚淼, 刘德军, 吴志勇, 施维锦. 胰十二指肠切除术胰肠吻合方式的选择及术后胰漏危险因素分析. 中华外科杂志 2014; 52: 16-19
12 刘巍, 花荣, 陈炜, 孙勇伟, 吴志勇. 胰十二指肠切除术中胰肠吻合方式的选择. 中华普通外科杂志 2014; 29: 340-343
13 张磊, 常琦, 刘勇峰, 吴耀禄. 捆绑式胰肠吻合治疗胰腺横断11例临床观察. 陕西医学杂志 2014; 213: 818-819
14 薛洪峰. 胰十二指肠切除术中胰肠吻合方式的选择. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1132-1134

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1849

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1849-1854
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

电针对严重功能性便秘患者血浆NOS和5–HT含量的影响及意义

徐华芳, 张红星, 周 利, 冯 程

徐华芳, 冯程, 湖北中医药大学针灸骨伤学院 湖北省武汉市 430060
张红星, 周利, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022
徐华芳, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病的研究.
“十二五”国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2012BAI24B01
作者贡献分布: 徐华芳与张红星对此文所作贡献均等; 课题基于“十二五”国家科技支撑计划项目“电针治疗严重功能性便秘有效性和安全性国际多中心随机对照试验”武汉分中心的研究; 研究过程由徐华芳、周利及冯程操作完成; 数据收集与分析由徐华芳与张红星完成; 研究所用新试剂及分析工具由张红星提供; 本论文写作由徐华芳完成.
通讯作者: 张红星, 主任医师, 中国中医科学院传承博士后, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道225号, 武汉市中西医结合医院针灸科. zhxzj99@yahoo.com
电话: 027-85697887
收稿日期: 2014-12-21 修回日期: 2015-01-06
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-04-18

Electro-acupuncture regulates plasma NOS and 5-HT levels in patients with severe functional constipation

Hua-Fang Xu, Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Cheng Feng

Hua-Fang Xu, Cheng Feng, College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: the National Science and Technology Pillar Program During the Twelfth Five-year Plan Period, No. 2012BAI24B01
Correspondence to: Hong-Xing Zhang, Chief Physician, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, 225 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhxzj99@yahoo.com
Received: 2014-12-21 Revised: 2015-01-06
Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To observe the effect of electro-acupuncture on plasma levels of nitric oxide synthase (NOS) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in patients with severe functional constipation, and to explore the underlying mechanism.

METHODS: Sixty patients with severe functional constipation were randomly divided into two groups to receive electro-acupuncture (EA group) or sham electro-acupuncture (sham EA group), respectively. Cleveland clinic score (CCS) score and plasma NOS and 5-TH levels were compared between the two groups before and after treatment, and the therapeutic effect on severe functional constipation was assessed.

RESULTS: After treatment, the clinical curative effect was better in the EA group than in the sham EA group ($P < 0.01$), and plasma levels of NOS and 5-HT were significantly reduced in the EA group (NOS: 0.83 ng/mL ± 0.22 ng/mL *vs* 1.70 ng/mL ± 0.08 ng/mL, $P < 0.01$; 5-HT: 496.97 ng/mL ± 25.53 ng/mL *vs* 394.36 ng/mL ± 20.38 ng/mL, $P < 0.01$) and sham EA group (NOS: 0.83 ng/mL ± 0.22 ng/mL *vs* 1.04 ng/mL ± 0.19 ng/mL, $P < 0.01$; 5-HT: 496.97 ng/mL ± 25.53 ng/mL *vs* 452.29 ng/mL ± 20.19 ng/mL, $P < 0.01$). The improvement or reduction was more

背景资料
严重功能性便秘(severe functional constipation, sFC)是临床消化系统的常见病, 充分运用中医针灸理论对sFC实施电针疗法是中医针灸治疗的一大特色和优势, 因此探讨中医电针治疗sFC的机制具有重要意义.

同行评议者
郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

研发前沿
一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是肠黏膜重要的调节性神经递质, 对调节肠道蠕动起着重要的作用, 尤其是针对NOS的研究, 已逐渐成为探索消化系统功能性疾病病理机制的研究热点.

significant in the EA group than in the sham EA group.

CONCLUSION: Electro-acupuncture exerts its therapeutic effects possibly by regulating expression of NOS and 5-HT in the intestinal mucosa of patients with severe functional constipation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TCM; Electro-acupuncture; Severe functional constipation; Nitric oxide synthase; 5-hydroxytryptamine

Xu HF, Zhang HX, Zhou L, Feng C. Electro-acupuncture regulates plasma NOS and 5-HT levels in patients with severe functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1849-1854 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1849.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1849

摘要

目的: 通过观察电针对严重功能性便秘患者血浆一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量的影响, 探讨电针治疗严重功能性便秘的可能机制.

方法: 将符合纳入标准的60例病例采用中央随机系统随机分为电针治疗组和sham电针治疗组. 通过比较治疗前后的便秘临床评分(cleveland clinic score, CCS)方面的变化及测定血浆NOS和5-HT的水平, 观察两组对严重功能性便秘的治疗效果.

结果: 治疗后, 电针组临床疗效和症状积分的评定量化后经卡方检验, 治疗效果优于sham电针组(P<0.01). 电针组治疗后严重功能性便秘患者血浆中NOS和5-HT的含量水平比治疗前分别降低和升高明显(NOS: 0.83 ng/mL±0.22 ng/mL *vs* 1.70 ng/mL±0.08 ng/mL, P<0.01; 5-HT: 496.97 ng/mL±25.53 ng/mL *vs* 394.36 ng/mL±20.38 ng/mL, P<0.01), 且电针组治疗效果明显高于sham电针组(NOS: 0.83 ng/mL±0.22 ng/mL *vs* 1.04 ng/mL±0.19 ng/mL, P<0.01; 5-HT: 496.97 ng/mL±25.53 ng/mL *vs* 452.29 ng/mL±20.19 ng/mL, P<0.01), 两组比较差异有统计学意义.

结论: 电针治疗严重功能性便秘的作用机制可能与调节肠黏膜中NOS和5-HT的表达有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 中医针灸; 电针; 严重功能性便秘; 一氧化氮合酶; 5-羟色胺

核心提示: 电针能显著降低严重功能性便秘(severe functional constipation, sFC)患者血浆一氧化氮合酶(nitric oxide synthase)和提高5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)的含量, 降低对胃肠平滑肌的抑制作用和提高胃肠平滑肌的兴奋性, 促进肠道蠕动, 促进排便, 治疗sFC, 防止复发.

徐华芳, 张红星, 周利, 冯程. 电针对严重功能性便秘患者血浆NOS和5-HT含量的影响及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1849-1854 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1849.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1849

0 引言

严重功能性便秘(severe functional constipation, sFC)是临床消化系统的常见病、多发病之一, 其病因复杂, 病理机制迄今尚未完全清楚. 电针治疗sFC有深厚的理论基础和临床实践经验, 电针疗法是临床用于治疗功能性胃肠病的常用方法. 谭丽等[1]发现一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的异常表达可诱导过量的NO生成, 过多的NO使结肠收缩处于持续的抑制状态, 肠道蠕动减弱等, 导致sFC的发生. 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)对胃肠道表现为兴奋作用[2], 若其表达水平明显下降, 可降低对胃肠道的兴奋性, 亦可引发sFC. 本研究的目的是探讨电针疗法对sFC患者血浆中NOS和5-HT含量的影响, 进一步阐明电针治疗sFC的可能机制, 为治疗sFC提供科学理论基础.

相关报道
刘志顺等曾研究电针治疗sFC的临床效用, 他的临床研究发现电针天枢、腹结、上巨虚可以明显改善sFC患者的临床症状, 但其仅从电针对sFC患者的临床疗效面进行研究, 并未对电针治疗sFC的作用机制进行探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究对象来自2012-09/2013-10湖北中医药大学及华中科技大学同济医学院联合附属武汉市中西医结合医院针灸科门诊收治的符合sFC诊断标准的患者64例. 根据患者就诊时间将病例按中央随机系统随机分为电针治疗组(简称电针组)31例和sham电针治疗组(简称sham电针组/假电针组)33例, 其中电

针组脱落1例, sham电针组脱落3例. 均符合功能性便秘罗马III标准[3]并经全身体检及特殊检查排除器质性便秘. 纳入标准: (1)符合罗马III标准中功能性便秘诊断标准; (2)严重便秘, 即周完全自主排便次数≤2次, 且目前已持续3 mo以上; (3)年龄为18岁≤年龄≤75岁; (4)在进入治疗前至少2 wk内没有使用过任何治疗便秘的药物(应急处理除外), 近3 mo未接受针对便秘的针灸治疗, 未参加其他正在进行的临床研究; (5)签署知情同意书, 自愿参加本项研究者. 排除标准: (1)肠易激综合征及器质性或药物引起的便秘; (2)合并有严重心、肝、肾损害或认知功能障碍、失语、精神障碍, 或无法配合检查及治疗者; (3)妊娠或哺乳期患者; (4)腹主动脉瘤、肝脾异常肿大等; (5)凝血功能障碍者或一直使用抗凝药如法华林、肝素之类药者; (6)安装心脏起搏器者. NOS和5-HT试剂盒购自武汉巴菲尔生物技术服务有限公司(货号分别为: E-EL-H0753、E-EL-0033). 针具: 苏州医疗用品厂有限公司生产的华佗牌一次性针灸针, 生产企业许可证: 苏食药监械生产许2001-0020号, 规格: 粗细规格为0.30 mm, 长短规格为1、1.5、2寸. 电针仪: 韩式穴位神经刺激仪HANS-200A型, 南京济生医疗科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)取穴及定位标准: 参照2012年王华主编的全国中医药行业高等教育"十二五"规划教材•全国高等中医药院校规划教材(第9版)《针灸学》[4]: 电针组(双侧天枢、腹结、上巨虚)、sham电针组(天枢旁, 天枢穴水平旁开1寸, 脾经和胃经连线中点; 腹结旁, 腹结穴水平旁开1寸, 脾经和胃经连线中点; 上巨虚旁, 上巨虚穴水平旁开, 胃经和胆经连线中点); (2)操作: 电针组: 嘱患者仰卧位, 皮肤常规消毒. 天枢和腹结穴, 采用2-3寸不锈钢毫针快速破皮, 后缓慢垂直深刺, 直至腹膜壁层即止(刺至腹膜壁层的标准: 患者针刺破皮痛后再次感觉揪痛或较剧烈的刺痛, 同时医者自觉针尖抵触感), 不提插捻转, 再分别横向连接电针仪电极于双侧天枢和腹结穴的针柄上.电针参数: 疏密波, 2-15 Hz、电流强度0.1-1.0 mA, 以患者腹部肌肉轻微颤动为度. 上巨虚穴, 用1.5寸毫针直刺1寸, 小幅度均匀提插捻转3次, 局部酸胀感为得气; 留针期间, 每10 min行小幅度均匀提插捻转手法1次, 共做手法3次. Sham电针组: 嘱患者仰卧位, 皮肤常规消毒. 采用1寸不锈钢毫针, 配以特定长度套管, 使针体正好被垂直敲入皮肤2 mm(进入皮下脂肪层), 不提插捻转, 然后连接电针仪特制电源线电极于双侧天枢旁和腹结旁非穴点针柄上, 频率2-15 Hz, 电流强度在0.5 mA. 特制电源线为中间电线剪断, 外表如常; 即电针仪显示接通状态, 但实际未通电; 频次同试验组. 告知患者是一种有效的轻微电流输入, 可能感觉不到刺激, 但电流是输出的. 两组每次留针30 min, 前2 wk治疗5次/wk, 后6 wk治疗3次/wk, 连续治疗8 wk, 共治疗28次. 两组患者检查前2 wk内禁用各类影响胃肠动力的药物, 2 wk前停用泻药和刺激性食物. 治疗期间生活习惯不变. 两组不再使用其他药物.

1.2.2 疗效判定: 参照文献[5], 计算sFC患者治疗前后便秘临床评分(cleveland clinic score, CCS)减分差值. CCS量表分别对排便频率、排便费劲、排便感到未排尽、腹部疼痛、每次大便时间、排便时需要帮助的类型、每天排便不成功的次数、便秘病程等8项内容进行评分, 除排便时需要帮助的类型采用3分法(0-2分) 计分, 其余7个方面均采用5分法(0-4分), 将各项目评分分值相加, 分值越高便秘程度越重. 临床治愈: 大便正常或大便恢复到病前水平. 显效: 大便情况明显好转, 接近于病前状况, 腹痛、便质干结、排便时间延长、排便周期延长、排便感不爽中伴有任一症状. 积分减少60%及以上. 有效: 大便情况好转, 排便间隔时间缩短, 或排便时间缩短, 或便质干结改善, 或腹痛减轻, 或排便感改善. 腹痛、便质干结、排便时间延长、排便周期延长、排便感不爽中伴有任意两个症状者, 且积分减少30%, 而不足60%. 未愈: 大便情况基本无改善, 积分减少不足30%. 计算公式: (治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%.

1.2.3 标本采集与处理: 分别于入组第1天和末次治疗当天各监测1次. 嘱患者清晨空腹, 抽取静脉血4 mL置入不含添加剂的普通负压采血管中, 再将采血管放入37 ℃恒温水箱静置1 h, 用3000 r/min离心机离心10 min, 提取上层血浆放置于已消毒好的EP试管中, 并置于-7 ℃电冰箱内备测. 采用酶联免疫吸附试验法测定各样本NOS和5-HT含量.

创新盘点

本研究依据临床治疗经验, 系统、规范地研究了电针治疗sFC的作用靶点, 具有较高的应用价值.

应用要点
本文对电针治疗严重功能性便秘的可能机制进行了初步探讨, 发现电针疗法可以显著降低sFC患者血浆NOS水平和提高5-HT的水平, 从而能较好改善sFC患者的便秘症状. 为临床治疗sFC提供了又一种有效的治疗方法.

表 1 患者治疗前一般情况比较 (n = 30)

分组	性别		年龄(岁, mean ± SD)	病程(年, mean ± SD)
	男	女		
电针组	12	18	52.73±14.70	3.79±3.64
假电针组	11	19	53.20±12.10	4.03±3.28

表 2 临床疗效比较 (n = 30)

分组	临床治愈(n)	显效(n)	有效(n)	未愈(n)	总有效率(%)
电针组	40	43	10	7	100
假电针组	13	17	37	33	100

表 3 CCS评分的比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
电针组	10.87±3.18	4.32±0.84[bd]
假电针组	11.16±3.34	7.84±0.62[b]

[b]P<0.01 *vs* 治疗前; [d]P<0.01 *vs* 假电针组.

1.2.4 血浆NOS测定: (1)设定空白孔、样品孔和标准品孔. 空白孔加样品稀释液100 μL, 余孔分别加标准品或待测样品100 μL. 给酶标板覆膜, 37 ℃孵育90 min; (2)弃液甩干后, 每孔加入Detection Ab工作液100 μL(在使用前15 min内配制), 酶标板加上覆膜, 37 ℃温育60 min; (3)弃液甩干后, 洗板3次, 每次浸泡1-2 min, 大约350 μL/孔, 甩干并在吸水纸上轻拍将孔内液体拍干; (4)每孔加HRP Conjugate工作液(临用前15 min内配制)100 μL, 加上覆膜, 37 ℃温育30 min; (5)弃液甩干, 洗板5次, 方法同步骤(3); (6)每孔加底物溶液90 μL, 酶标板加上覆膜37 ℃避光孵育15 min; (7)每孔加终止液50 μL, 终止反应, 此时蓝色立转黄色; (8)立即用酶标仪在450 nm波长测量各孔的吸光度(A)值. 应提前打开酶标仪电源, 预热仪器, 设置好检测程序. 用标准品得到的数据用Excel作标准曲线, 根据标准曲线回归方程计算样品的浓度.

1.2.5 血浆5-HT检测: (1)设定空白孔、样品孔和标准品孔. 空白孔加样品稀释液50 μL, 再在每个孔中加入Detection Ab工作液50 μL(在使用前15 min内配制), 酶标板加上覆膜, 37 ℃温育45 min. 其余步骤同NOS测定(3)-(8).

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 等级资料采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 经χ^2检验, 两组患者一般情况比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 临床疗效与CCS评分比较 根据记分结果把治疗效果分别评定为临床痊愈、显效、有效和未愈4个层次. 经卡方检验, 两组临床疗效整体比较差异有统计学意义(P<0.01), 电针组疗效明显优于sham电针组(P<0.01)(表2); 两组治疗前后CCS积分比较差异有统计学意义(P<0.01), 电针组改善率明显优于sham电针组(P<0.01)(表3).

2.3 治疗前后两组血浆NOS和5-HT的含量变化 结果显示, 经8 wk治疗后, 两组患者血浆中NOS含量与治疗前相比明显下降(P<0.01), 5-HT含量与治疗前相比明显提升(P<0.01), 且电针组治疗后患者血浆中NOS含量明显低于sham电针组患者(P<0.01), 5-HT含量明显高于sham电针组患者(P<0.01), 说明电针组的治疗作用优于sham电针组(P<0.01)(表4).

3 讨论

FC发病机制十分复杂, 目前国际上尚未完全明了[6], 可能是肠神经系统及Cajal间质系统的功能异常[7]以及盆底功能障碍、泻药滥用、胃肠功能紊乱、精神饮食因素异常、胃肠道激素水平异、常内脏感觉过敏等诸多因素作用的结果.现代研究表明, 肠道动力下降[8]、肠道神经递质(如NOS、5-HT等)含量异常[9]是形成FC的重要病理基础之一.

NO是肠道抑制性神经递质之一, 广泛存

表 4　治疗前后血浆NOS和5–HT的含量变化 (n = 30, mean ± SD, ng/mL)

分组	NOS		5–HT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
电针组	1.70±0.08	0.83±0.22[bd]	394.36 ±20.38	496.97±25.53[bd]
假电针组	1.64 ±0.06	1.04±0.19[b]	415.66±23.40	452.29±20.19[b]

[b]P<0.01 *vs* 治疗前; [d]P<0.01 *vs* 假电针组. NOS: 一氧化氮合酶; 5-HT: 5-羟色胺.

名词解释

sFC是指排除肠道、全身器质性疾病和药物所致便秘之外的以便秘为主症的功能性疾病, 有完全排尽感的自主排便次数<2次/wk, 是FC发展到较严重阶段的定义.

在于患者肠黏膜中, 患者肠黏膜内NO异常增多, 既可使结肠动力减弱, 兴奋性降低, 还通过提高胃肠平滑肌内环磷酸鸟苷(cGMP)的浓度而导致平滑肌松弛. 说明NO含量升高在sFC的发病中起着促进作用. 而NOS是催化NO合成唯一的关键酶, 其活性变化直接影响NO的生成量及其生物学效应. NOS是脑肠肽的一种, 广泛存在于脑肠神经系统中, 能松弛胃肠道、调节肠蠕动. 生理状态, 使肠道组织缓慢释放NO, 维持NO正常需要量, 发挥正常的信息传递作用; 病理状态, 在内毒素和某些细胞因子刺激下, 可持续合成NO, 导致内源性NO合成增多, 使肠运动减弱, 从而产生便秘. 现代研究表明[10], NOS阳性神经元细胞的大量表达, 能引起对肠道收缩的持续性抑制, 从而导致便秘的产生. 近年来, NOS和NO由于是肠神经系统中最主要的抑制性神经递质而在便秘发病机制中的作用受到广泛关注[1,11,12].

5-HT又叫血清素, 是一种杂环胺, 主要存在于胃肠道黏膜的嗜铬细胞里, 约占总量的80%. 作为一种兴奋性的神经递质, 直接兴奋胃肠平滑肌、胆碱能神经元及非胆碱能神经元, 对消化系表现出兴奋作用[13]. 5-HT在肠道中的主要作用是促进肠管蠕动、促进水电解质和黏液分泌, 还可改善肠壁局部血液循环. 是胃肠道重要的神经递质和旁分泌分子, 通过功能不同的5-HT受体调节胃肠道动力和分泌功能. 通过5-HT4、5-HTPI受体介导激活存在于黏膜下的内在感觉神经元并释放乙酰胆碱或钙蛋白基因相关肽, 使第二指令神经元产生慢兴奋突触后电位, 最后激发肠壁的蠕动反射, 能引起胃肠道平滑肌的收缩, 促进肠道蠕动, 从而促进排便. 现代研究表明[14], 5-HT是调节胃肠动力、内脏敏感性以及肠道分泌的重要因素, 参与便秘的病理生理过程.

严重功能性便秘属祖国医学“便秘”的范畴,《黄帝内经》称本病为“大便难”、“后不利”、“秘涩”、“秘结”、“大便涩滞”等,《伤寒论》称之为“阳结”、“阴结”、“脾约”[15]. 其发生主要由饮食不节、情志失调、外邪犯胃、禀赋不足等因素引起热结、气滞、寒凝、气血阴阳亏虚导致肠道传到失司而发. 大肠传导失常为病理基础, 与肺、脾、胃、肝、肾等脏腑的功能失调有关. 病位在大肠, 主责之于传导功能失司, 故治疗以“通”立法[16]. 我们采用电针疗法, 取得了较好疗效. 电针疗法作为中医学特色疗法之一, 治疗便秘疗效确切, 其简、便、验、廉之特点, 临床上已得到证实. 电针有电刺激和加强针感的双重作用, 疏密波以兴奋效应为主, 促进血液循环, 兴奋胃肠平滑肌, 加快胃肠道蠕动, 促进排便. 选穴: 天枢位于脐旁, 属胃经, 大肠募穴, 恰为人身之中点, 升降清浊之枢纽, 人体气机上下沟通, 升降沉浮, 均过于此, 阳明大肠经气深聚于此, 故针刺可通调肠腑, 促进结肠运动[17]. 腹结位于下腹部, 属脾经, 功善调理肠胃, 宣通下焦, 针刺之, 寓疏散腹中结滞之意. 上巨虚为大肠下合穴, “合治内腑”, 功善调肠和胃, 通经和络. 天枢、腹结、上巨虚治便秘古有记载,《针灸四十经治疗诀》:“大便虚秘天枢间, 中极腹结连大横, 大肠腧与支沟会, 足三里穴及大敦.”《灵枢•杂病》:“腹满、食不化、腹响响然, 不能大便, 取足太阴.....”. 诸穴合用, 共奏通调腑气之功.

本实验结果表明, 电针疗法能降低患者血浆中NOS和提升患者血浆中5-HT的表达水平(P<0.01), 且疗效优于sham电针组.说明电针治疗sFC的作用机制可能与调节肠黏膜中NOS和5-HT的表达有关, 通过降低肠黏膜中NOS的含量和提高肠黏膜中5-HT的含量, 促进胃肠平滑肌的收缩, 促进肠道排便, 从而达到治疗sFC的作用. 关于电针调节肠黏膜中NOS和5-HT的生成与表达的机制问题, 还有待进一步深入研究.

同行评价

本文就电针对sFC患者血浆NOS和5-HT含量的影响做了一定探讨, 具有一定的临床研究价值.

4 参考文献

1 谭丽, 谭至柔, 黄雪, 秦荔荣. 不同类型一氧化氮合酶在慢传输型便秘大鼠结肠中的表达. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 64-66

2 邱剑锋, 肖诚, 李国栋, 舒涛. 养血润肠方对实验性小鼠血虚型慢性功能性便秘结肠肌间神经丛5-HT和AchE的影响. 江西中医学院学报 2007; 19: 64-66

3 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]

4 王华, 杜元灏. 针灸学. 第9版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 46, 48, 54

5 American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 1: S1-S4 [PMID: 16008640 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_1.x]

6 袁纬堂, 刘金波, 杨会锋. 少量钡餐胃肠传输功能检查及其临床意义. 中国医师进修杂志外科班 2006; 29: 14-16

7 Bassotti G, Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4609-4613 [PMID: 16937428 DOI: 10.3748/wjg.v12.i29.4609]

8 Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1360-1368 [PMID: 14523145 DOI: 10.1056/NEJMra020995]

9 Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio F, Cadei M, Morelli A, Panagiotis T, Cathomas G, Salerni B. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut* 2006; 55: 41-46 [PMID: 16041063 DOI: 10.1136/gut.2005.0731]

10 Tomita R, Fujisaki S, Ikeda T, Fukuzawa M. Role of nitric oxide in the colon of patients with slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 593-600 [PMID: 12004206 DOI: 10.1007/s10350-004-6251-8]

11 赵仕彭, 桂林, 卞红磊, 张燕, 赵发, 王莹. 便秘大鼠肠壁内一氧化氮合酶表达和肠嗜铬细胞改变的可复性研究. 结直肠肛门外科 2008; 14: 21-24

12 Cortesini C, Cianchi F, Infantino A, Lise M. Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2450-2455 [PMID: 7587830 DOI: 10.1007/BF020632]

13 王强. 5-羟色胺的检测及临床意义. 国外医学临床生物化学与检验学册 2004; 25: 149-151

14 Crowell MD, Shetzline MA, Moses PL, Mawe GM, Talley NJ. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 55-60 [PMID: 14983974]

15 徐英峰, 方东. 电针治疗功能性便秘23例临床分析. 中国煤炭工业医学杂志 2006; 9: 1254

16 郑华斌, 张永辉, 陈媛. 合募配穴法针刺治疗慢性功能性便秘35例观察. 国医论坛 2014; 29: 31

17 刘志顺, 郑成哲, 张维, 赵宏, 刘元石. 深刺天枢治疗老年性便秘近期观察. 中国针灸 2004; 24: 155-156

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1855

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1855-1860
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

集中术前访视在胃肠手术患者中的应用效果

蒋列琴

蒋列琴, 东阳市人民医院手术室 浙江省东阳市 322100
蒋列琴, 主管护师, 主要从事手术室护理的研究.
作者贡献分布: 本文主要由蒋列琴写作完成.
通讯作者: 蒋列琴, 主管护师, 322100, 浙江省东阳市吴宁西路60号, 东阳市人民医院手术室. jianglieqin123@163.com
电话: 0579-86856021
收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-02-24
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-18

Effects of centralized preoperative interview in patients with gastrointestinal operation

Lie-Qin Jiang

Lie-Qin Jiang, Operation Room, People's Hospital of Dongyang City, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Lie-Qin Jiang, Nurse-in-Charge, Operation Room, People's Hospital of Dongyang City, 60 Wuning West Road, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China. jianglieqin123@163.com
Received: 2015-02-03 Revised: 2015-02-24
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of preoperative interview in patients with gastrointestinal operation.

METHODS: One hundred and sixty patients undergoing gastrointestinal operation at People's Hospital of Dongyang City were divided into an observation group and a control groups according to the way of preoperative interview, with 80 cases in each group. The control group received conventional preoperative interview, and the observation group received centralized preoperative interview. The rate of interview, total interview time, anxiety and depression status, complications, and postoperative satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of interview in the observation group was significantly higher than that in the control group (t = 20.949, P = 0.000), but the total interview time was significantly shorter than the control group (t = 26.881, P = 0.000). Before the intervention, anxiety and depression scores had no statistical differences between the two groups; after intervention, anxiety and depression scores were significantly decreased in both groups, and the decrease was more significant in the observation group (t = 9.438, P = 0.000; t = 8.641, P = 0.000). The numbers of cases of postoperative nausea (t = 21.055, P = 0.000), sore throat (t = 25.004, P = 0.000) and wound infection (t = 5.129, P = 0.024) in the observation group were significantly lower centralized than in the control group. The number of patients who were very satisfied (t = 20.783, P = 0.000) and the total satisfaction (t = 12.471, P = 0.000) were significantly higher in the observation group than in the control group.

CONCLUSION: Centralized preoperative interview can effectively improve the interview rate, shorten the total interview time, improve anxiety and depression, reduce postoperative complications, and improve the patient's satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
随着食品安全问题的逐步提升以及人们生活习惯的改变, 胃肠疾病的发生越来越普遍, 手术治疗是其中一种常规的治疗方式, 但是手术本身是一种侵入性操作, 而且患者会对治疗手段具有不同程度的紧张和恐惧等负面情绪, 轻者可能会对手术的进程产生影响, 重者可能会伴随严重失眠、食欲减退、精神状态差等不良状况, 会严重影响患者的预后, 甚至会引发多种术后并发症的发生.

同行评议者
顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

研发前沿
手术是一种侵入式操作, 对于手术患者术前均存在不同程度的恐惧、焦虑、抑郁等负面情绪, 不良情绪可能会对患者预后造成或多或少的影响, 不仅会引发患者行为的异常, 机体内分泌功能紊乱, 神经功能障碍, 还可能会引发患者术后并发症的发生, 延缓患者康复速度.

Key Words: Centralized preoperative visit; Gastrointestinal operation; Complications

Jiang LQ. Effects of centralized preoperative interview in patients with gastrointestinal operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1855-1860 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1855.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1855

摘要

目的: 探讨集中术前访视在胃肠手术患者中的应用效果.

方法: 选取在东阳市人民医院手术室接受胃肠手术的患者160例, 根据患者术前访视的方式不同将患者分为对照组和观察组, 每组患者80例, 接受常规术前访视的患者为对照组, 接受集中术前访视的患者为观察组, 比较两组患者访视率以及总访视时间, 两组患者术后抑郁焦虑状况, 两组患者术后并发症的发生, 以及术后满意度.

结果: 观察组患者访视率明显高于对照组(t = 20.949, P = 0.000), 总访视时间明显短于对照组(t = 26.881, P = 0.000); 干预前, 两组患者焦虑和抑郁的评分的差异无统计学意义, 干预后, 两组患者焦虑和抑郁的评分与干预前均有显著下降, 观察组患者焦虑(t = 9.438, P = 0.000)和抑郁(t = 8.641, P = 0.000)评分明显的低于对照组; 观察组患者术后恶心(t = 21.055, P = 0.000)、咽喉疼痛(t = 25.004, P = 0.000)以及切口感染(t = 5.129, P = 0.024)例数明显低于对照组; 观察组患者的十分满意例数(t = 20.783, P = 0.000)以及总满意度(t = 12.471, P = 0.000)均明显高于对照组, 且差异均具有统计学意义.

结论: 集中术前访视应用与胃肠手术患者不仅可以有效地提升访视率, 缩短总访视时间, 改善患者的焦虑和抑郁情绪, 改善患者术后并发症的发生, 还可以有效地提升患者的满意度, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 集中术前访视; 胃肠手术; 并发症

核心提示: 集中术前访视应用与胃肠手术患者不仅可以有效地提升访视率, 缩短总访视时间, 改善患者的焦虑和抑郁情绪, 改善患者术后并发症的发生, 还可以有效地提升患者的满意度, 值得临床推广.

蒋列琴. 集中术前访视在胃肠手术患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1855-1860 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1855.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1855

0 引言

目前, 随着人们生活习惯的改变, 胃肠疾病的发生越来越普遍, 手术治疗是其中一种常规的治疗方式, 但是手术本身是一种侵入性操作, 而且患者术前会对手术产生不同程度的紧张和恐惧等负面情绪, 轻者可能会对手术的进程产生影响, 重者可能会伴随严重失眠、食欲减退、精神状态差等不良状况出现, 甚至严重影响患者的预后, 引发多种术后并发症的发生[1-3]. 因此, 大型的胃肠手术治疗对患者情绪状态的要求较高, 不仅要求患者具有良好的精神状态, 而且还要具备对手术的耐受性和配合性[4-6]. 所以, 全面提高术前访视质量尤为重要. 浙江省东阳市人民医院将集中术前访视应用于胃肠手术患者的护理过程中, 取得了满意的疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-06/2014-06在东阳市人民医院手术室接受胃肠手术的患者160例, 其中, 男性患者92例, 女性患者68例, 平均年龄为42.36岁±13.26岁(22-73岁), 手术方式的分布情况为全胃切除术患者32例, 胃癌根治术为68例, 结肠癌根治术为60例, 受教育程度为初中及其以下学历患者为46例, 高中学历患者91例, 大学及其以上学历患者23例. 研究经过东阳市人民医院伦理委员会审查同意. 纳入标准: 患者的年龄的标准为18-75岁的患者; 神志清醒, 不合并其他精神类疾病的患者, 可以正确的表达自己意愿的患者; 具有胃肠道疾病拟行择期手术的患者; 均为自愿参加本研究, 且签订了知情同意书的患者. 排除标准: 术前接受过其他手术治疗的患者排除; 神志不清, 不能正确表达自己意愿的患者排除; 术前接受过化疗或者放疗的患者排除; 具有消化系梗阻的患者排除; 不愿参加本研究的患者排除.

1.2 方法

1.2.1 分组: 本研究根据患者术前访视的方式不同将患者分为对照组和观察组, 每组患

表 1 两组患者一般资料的比较

分组	性别(n)		年龄(岁)	手术方式分布(n)			教育方式分布(n)		
	男	女		全胃切除术	胃癌根治术	结肠癌根治术	初中	高中	大学
对照组	48	32	39.36±12.93	17	35	28	22	46	12
观察组	44	36	44.72±10.42	15	33	32	24	45	11
t/χ^2值	0.407		0.627		0.428			0.139	
P值	0.524		0.207		0.513			0.709	

相关报道 有研究报道, 利用集中术前访视在面部神经患者中有较好的应用, 可以较好的提高访视效果, 还可以明显的提升访视率, 为本文利用集中术前访视对胃肠手术患者术前术后的护理提供了科学的依据.

者80例. 东阳市人民医院手术室于2013-01开始将集中术前访视应用于胃肠手术患者中. 2011-06/2012-12在东阳市人民医院行胃肠手术接受常规术前访视的患者为对照组, 2013-01/2014-06在东阳市人民医院行胃肠手术接受集中术前访视的患者为观察组.

1.2.2 对照组访视方式: 对照组患者术前接受常规访视, 简单介绍东阳市人民医院的医院环境, 术前对患者术前、术中、术后需要注意的事项进行简单的介绍, 并积极鼓励患者以轻松的状态接受手术.

1.2.3 观察组访视方式: 观察组患者接受集中术前访视[7], 具体步骤为: (1)首先建立集中访视小组: 小组成员包括东阳市人民医院3名工作经验丰富的护理骨干, 需要具备良好的形象以及沟通能力, 还有一名责任护士, 责任护士负责不同类型的手术患者接受个性化术前访视, 并做好督促和记录; (2)材料的准备: 对对照组患者及其家属进行相关知识的问答, 并对回答的结果进行总结分析, 将普遍关心的问题进行总结, 编写, 绘制相关的表格, 并安排专业人员对患者关心的问题给予录像、拍照制作相关的多媒体材料, 并将该材料作为观察组患者术前访视宣讲的主要材料; (3)访视安排: 集中访视时间安排于患者术前1 d的清晨开始, 地点为患者病区休息室, 访视时间在患者入院时即通知患者及其家属; (4)访视具体过程: 术前患者病情评估, 3名护士以及相关的责任护士在访视前1 d对需要明天访视患者病历进行熟悉, 并与相关的主治医师相互沟通会诊, 根据病情以及身体状况对患者做出评估. 集中访视步骤大约30 min, 相关护士人员利用多媒体课件对不同治疗方式的患者对手术环境以及麻醉状态进行不同的介绍, 还要对不同患者在围术期该注意的情况以及需要配合的事项均一一做个性化的介绍, 最后集中讨论以及心理疏导阶段, 该阶段持30 min, 对患者及其家属提出的各种问题集中解答, 并对具有明显心理问题的患者进行单独的心理疏导以及个性化的讲解.

1.2.4 评价指标: 评价两组患者访视率以及总访视时间, 两组患者术后抑郁, 焦虑状况, 统计两组患者术后并发症的发生, 其中包括恶心、呕吐、咽喉疼痛、急性胃扩张以及切口感染, 以及术后满意度. 其中, 患者抑郁状况采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS), 焦虑状况采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS). SAS, SDS两个量表的Cronbach α系数分别为0.934, 0.845, 评分越高说明焦虑和抑郁的情况越显著. 满意度的评价包括十分满意、满意、不满意3个等级. 所有量表的发放和收回均有专人完成, 而且经过专门的培训, 使用统一的规范用语.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS19.0统计软件进行处理, 定量数据均采用mean±SD进行表示; 计量资料采用t检验; 计数资料均采用χ^2检验, 等级资料采用非参数秩和检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 研究结果显示, 两组患者的性别比例, 年龄分布, 手术方式以及教育方式的分布情况的差异均无统计学意义, 具有可比性(表1).

2.2 两组患者访视率以及总访视时间的比较 研究结果显示, 观察组患者的访视率明显的高于对照组, 观察组患者的总访视时间明显的短于对照组, 差异具有统计学意义(表2).

2.3 两组患者抑郁和焦虑情况的比较 研究结果显示, 干预前, 两组患者抑郁和焦虑的评分差异无统计学意义, 干预后, 两组患者的抑郁和焦虑评分较干预前均有显著下降, 观察组患者

创新盘点

本文的创新点为将集中术前访视应用于胃肠手术患者中，胃肠手术的术前访视的报道较多，但是利用术前集中访视的较少，术前集中访视应用于临床的报道较少，将术前集中访视与胃肠手术患者的护理相结合这是本文的创新点.

表 2 两组患者访视率以及总访视时间的比较 (n = 80)

分组	访视例数及访视率[n(%)]	总访视时间(min)
对照组	57(71.25)	193.32±42.62
观察组	79(98.75)	87.21±24.86
t/χ^2值	20.949	26.881
P值	0.000	0.000

表 3 两组患者抑郁和焦虑情况的比较 (mean ± SD, 分)

分组	SDS评分		t值	P值	SAS评分		t值	P值
	干预前	干预后			干预前	干预后		
对照组	34.72±3.82	25.83±2.62	7.942	0.000	36.04±3.52	27.53±2.74	8.547	0.000
观察组	35.21±3.77	18.52±2.04	12.416	0.000	34.06±3.47	20.26±2.35	16.572	0.000
t值	0.218	8.641			0.349	9.438		
P值	0.635	0.000			0.527	0.000		

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

表 4 两组患者术后并发症的比较 (n = 80)

分组	并发症分布			
	恶心	咽喉疼痛	急性胃扩张	切口感染
对照组	51	47	7	5
观察组	22	16	3	0
χ^2值	21.055	25.004	1.696	5.129
P值	0.000	0.000	0.193	0.024

表 5 两组患者满意度的比较

分组	满意度分布(n)			总满意度(%)
	十分满意	满意	不满意	
对照组	21	39	20	75.00
观察组	44	32	4	97.50
Z/χ^2值		20.783		12.471
P值		0.000		0.000

焦虑和抑郁评分明显的低于对照组，且差异均具有统计学意义(表3).

2.4 两组患者术后并发症的比较 研究结果显示，观察组患者术后恶心、咽喉疼痛、切口感染的例数明显的低于对照组，且差异具有统计学意义(表4).

2.5 两组患者满意度的比较 研究结果显示，观察组患者的十分满意的例数以及总满意度均明显的高于对照组，且差异具有统计学意义(表5).

3 讨论

手术是一种侵入式操作，患者术前均存在对于手术不同程度的恐惧、抑郁、焦虑等负面情绪，不良情绪可能会对患者预后造成影响，不仅会引发患者行为的异常，机体内分泌功能紊

乱, 神经功能障碍, 还可能会间接影响患者术后并发症的发生, 延缓患者康复速度[8-10]. 本研究将集中术前访视应用于胃肠手术患者, 取得了满意的效果.

本研究发现观察组患者的访视率明显的高于对照组, 观察组患者的总访视时间明显的短于对照组 提示集中术前访视可以有效地提高访视率以及缩短总访视时间. 原因为集中术前访视采用多媒体课件, 形象生动, 有利于激发患者和家属的学习兴趣, 避免了一对一逐个访视, 单纯口述的单调枯燥的讲授方式; 集中访视教授的专业知识更加系统、完整, 避免了由于护理人员不同专业素质造成的漏洞、知识滞后等弊端. 可以在有限的时间内, 让更多的患者更加直观、全面的了解手术相关知识, 印象更加深刻. 可以有效地提升访视效果. 传统的一对一的术前访视[11,12], 需要对患者逐一进行, 而且患者的时间与护士的时间均不确定, 会存在访视时患者不在的状况, 集中访视解决了上述时间的错位, 所以, 集中术前访视可以有效地提升患者的访视率, 而且有效地缩短了总的访视时间.

干预前, 两组患者抑郁和焦虑的评分的差异无统计学意义, 干预后, 两组患者的焦虑和抑郁的评分与干预前均有显著的下降, 且观察组患者焦虑和抑郁评分明显的低于对照组提示, 集中术前访视可以有效地改善患者的抑郁和焦虑的情绪. 可能的原因为集中术前访视, 采用多媒体的形式对患者关心以及有疑虑的事件均进行细致的描述, 而且将所有的患者集中在一起可以使成员之间相互讨论表达自己原来不敢或者不愿意的问题, 可以有效地改善患者面对医护人员紧张的情绪, 促使资料态度以及配合行为的改变, 让学习的气氛更加融洽和轻松[13,14], 这样有利于患者自身心理压力的释放, 有效地改善患者的焦虑和抑郁的情绪.

观察组患者术后并发症中恶心, 咽喉疼痛以及切口感染的例数明显的低于对照组, 且具有统计学意义. 研究结果提示, 集中术前访视可以显著的改善患者术后并发症的发生. 可能的原因为术前患者存在不同程度的紧张和恐惧的负面情绪, 集中访视在改善患者的抑郁和焦虑情绪的基础上有效提升患者的依从性, 降低了手术风险以及不良反应的发生[15]. 集中访视有效地提升了访视的效率, 可以让医护人员对患者进行积极的心理疏导, 让患者与医护人员之间产生信任感, 对围术期的护理以及患者配合度均具有明显的有利影响. 所以集中术前护理可以有效地改善患者术后并发症的发生.

总之, 集中术前访视应用与胃肠手术患者不仅可以有效地提升访视率, 缩短总访视时间, 改善患者的焦虑和抑郁情绪, 改善患者术后并发症的发生, 还可以有效地提升患者的满意度, 值得临床推广.

应用要点

集中术前访视应用与胃肠手术患者不仅可以有效地提升访视率, 缩短总访视时间, 改善患者的焦虑和抑郁情绪, 改善患者术后并发症的发生, 还可以有效的提升患者的满意度, 值得临床推广.

4 参考文献

1 何颖, 王艳荣, 党玲. 老年患者胃肠手术快速康复的外科护理. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2461-2465
2 余雪, 钮林霞, 吴明柯. 老年胃肠手术患者切口感染分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4702-4703, 4706
3 Zaghiyan K, Felder S, Ovsepyan G, Murrell Z, Sokol T, Moore B, Fleshner P. A prospective randomized controlled trial of sugared chewing gum on gastrointestinal recovery after major colorectal surgery in patients managed with early enteral feeding. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 328-335 [PMID: 23392147 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827e4971]
4 Carey S, Laws R, Ferrie S, Young J, Allman-Farinelli M. Struggling with food and eating--life after major upper gastrointestinal surgery. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2749-2757 [PMID: 23715818 DOI: 10.1007/s00520-013-1858-8]
5 李娟, 肖西平, 华屿, 高娜. 老年胃肠手术患者切口感染分析与护理对策. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 2078-2079
6 张兰梅, 张秀平, 欧少瑛, 赵艺敏, 甘楚明, 潘丽莹, 何秀兴. 应用DVD手术相关信息集中术前访视对患者遵医行为的影响. 护理实践与研究 2013; 10: 44-45
7 马丽娜, 王艳杰, 郜倩. 集中术前访视在面神经减压手术患者中的应用. 护士进修杂志 2014; 11: 1012-1013
8 李秋明, 魏颖, 吴小华. 个性化多形式术前访视模式的应用研究. 国际护理学杂志 2011; 30: 226-228
9 Sandel T, Eide PK. Long-term results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia and hemifacial spasms according to preoperative symptomatology. *Acta Neurochir* (Wien) 2013; 155: 1681-1692; discussion 1692 [PMID: 23873123 DOI: 10.1007/s00701-013-1816-8]
10 陶应田, 何磊, 余超, 朱广玉, 涂从银, 文刚. 胃肠肿瘤术后消化系出血的原因及治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2357-2360
11 Betti S, Sironi A, Saino G, Ricci C, Bonavina L. Effect of the informed consent process on anxiety and comprehension of patients undergoing esophageal and gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 922-927 [PMID: 21484486 DOI: 10.1007/s11605-011-1517-7]
12 林润, 陈锦秀. 监护室护士术前访视的实施与管理.

同行评价

本研究内容实用，结果可靠，参考文献合理，有一定的参考价值.

中华现代护理杂志 2011; 17: 3549-3551

13 McCahill LE, May M, Morrow JB, Khandavalli S, Shabahang B, Kemmeter P, Pimiento JM. Esophagectomy outcomes at a mid-volume cancer center utilizing prospective multidisciplinary care and a 2-surgeon team approach. *Am J Surg* 2014; 207: 380-386; discussion 385-386 [PMID: 24581762 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.013]

14 Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012; 21: e87-e95 [PMID: 22317969 DOI: 10.1016/j.suronc.2012.01.002]

15 Kim HR, Lee WY, Jung KU, Yun HR, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Chun HK. Early surgical outcomes of NiTi endoluminal compression anastomotic clip (NiTi CAC 30) use in patients with gastrointestinal malignancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 472-478 [PMID: 22670638 DOI: 10.1089/lap.2011.0406]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i11.1861

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): 1861-1864
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

肝脏局灶性结节增生1例

李伟男, 彭慈军, 梅 永, 舒德军, 李雄雄, 谢万桃

李伟男, 彭慈军, 梅永, 舒德军, 李雄雄, 谢万桃, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003
李伟男, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究.
作者贡献分布: 本文撰写主要由李伟男完成; 梅永、舒德军、李雄雄及谢万桃共同参与文献检索及图片收集整理工作; 由彭慈军审校.
通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆外科.
doctorpengcijun@163.com
电话: 0851-28608244
收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-02-13 在线出版日期: 2015-04-18

A case of focal nodular hyperplasia of the liver

Wei-Nan Li, Ci-Jun Peng, Yong Mei, De-Jun Shu, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie

Wei-Nan Li, Ci-Jun Peng, Yong Mei, De-Jun Shu, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com
Received: 2015-01-20 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-02-13 Published online: 2015-04-18

Abstract
Focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver is an uncommon clinical entity. This paper reports a case of a female patient with FNH. She was admitted to hospital for "A physical examination shows that there is a space-occupying lesion in the liver more than 4 days ago". She received a routine physical examination, and a computed tomography (CT) scan showed a space-occupying lesion in her liver, which is suspected of being a hepatocellular adenoma. Surgical exploration was performed, and a diagnosis of FNH was made by postoperative pathology. No recurrence or metastasis occurred during nine months of follow-up. Since FNH is rare, we discuss the etiology, diagnosis, therapy and prognosis of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Focal nodular hyperplasia of the liver; Liver; Diagnosis; Treatment

Li WN, Peng CJ, Mei Y, Shu DJ, Li XX, Xie WT. A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(11): 1861-1864 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1861.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1861

摘要
肝脏局灶性结节状增生(focal nodular hyperplasia, FNH)临床少见, 本文报道1例女性患者, 因"体检发现肝脏占位4 d多"入院, 常规体检行计算机断层扫描检查提示肝脏占位: 肝细胞腺瘤? 行手术探查及术后病理检查提示局灶性结节状增生, 术后随访9 mo, 无复发及转移. 本文系统探讨FNH的病因、发病机制、鉴别诊断及治疗等.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝脏局灶性结节增生; 肝脏; 诊断; 治疗

核心提示: 肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia)是一种并发症较少且无恶变倾向的良性肿瘤, 无特异性的临床表现, 无肝病史, 甲

背景资料
肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是一种临床少见且易误诊的肝脏良性病变, 缺乏特异性的临床表现, 目前病因不明, 与其他肝脏肿瘤性病变鉴别困难, 易误诊为肝细胞肝癌、肝腺瘤等, 较少有并发症且无恶变倾向, 因此一旦考虑本病, 需密切随访, 一般不考虑手术治疗.

同行评议者
姚鹏, 主任医师, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝病科

研发前沿
该病临床报道较少, 随着影像学技术的进步及临床医生认识的不断加深, 诊断率有所提高, 但有时仍难与肝癌、肝腺瘤等其他疾病相鉴别, 因此有效运用多种影像学检查, 必要时结合病理穿刺活检, 进一步提高诊断率, 对治疗该病有重要的意义.

胎蛋白(α-fetoprotein)正常, 影像学检查难以做到定性诊断, 往往由于不能排除恶性肿瘤而行剖腹探查, 临床上应结合多种影像学检查, 必要时行病理穿刺活检明确诊断, 避免不必要的手术治疗.

李伟男, 彭慈军, 梅永, 舒德军, 李雄雄, 谢万桃. 肝脏局灶性结节增生1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1861-1864
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1861.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1861

0 引言

肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是临床上一种误诊率极高的良性肿瘤. 虽随着影像学技术的进步及临床医生对FNH的认识不断加深, FNH的诊断率有所提高, 但临床上有时仍很难与原发性肝癌、肝腺瘤等疾病相鉴别. 现遵义医学院附属医院于2014-05收治该病患者1例, 结合相关文献回顾, 对FNH的诊断及治疗进行分析, 进一步增加对FNH的认识, 尽量避免误诊、漏诊.

1 病例报告

患者, 女性, 36岁, 因体检发现肝脏占位4 d多, 于2014-05-14入院, 患者在单位体检时行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示肝右叶后下段肿瘤, 肝腺瘤可能性大, 无腹痛、腹胀, 无腹泻等消化系症状. 为求进一步诊治, 门诊以“肝脏占位: 肝细胞腺瘤?”收入遵义医学院附属医院肝胆外科. 入院时查体: 全身皮肤、黏膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺无明显异常, 腹平软, 无压痛, 全腹未触及包块, 脾未触及. 入院时辅助检查: 血常规、大小便常规、肝功能、肾功能、多肿瘤芯片、甲型肝炎、乙型肝炎均正常. 腹部彩超检查提示: 肝右叶下缘可见大小约56 mm×52 mm实性中低回声包块, 边界清, 内部回声欠均, 包块内血流信号丰富, 肝血管分布走行清晰. CT检查提示(图1): 肝右叶后下段见大小约52 mm×46 mm×48 mm等密度、稍低密度肿块, 内可见小片不规侧低密度影, 增强扫描动脉期病变明显不均匀强化, 静脉期、延迟期病变恢复等、低密度. 余肝脏未见异常. 考虑肝脏腺瘤可能性大. 诊断: 肝脏占位: 肝细胞腺瘤? 为明确诊断于2014-05-19行右肝肿瘤切除治疗, 术中见肿瘤形态规则, 包膜紧张, 表面光滑, 质地稍硬. 术后病理检查(图2): 送检肝组织内纤维间隔形成, 间隔内可见厚壁血管, 肝组织未见异型性, 小胆管增生; 病理诊断: 肝细胞局灶性结节增生. 术后恢复顺利, 随访至今, 无异常表现.

相关报道
据报道FNH约占肝脏原发性肿瘤的8%, 该病无恶性, 部分病灶可自行消退. 对于有临床症状的FNH, 介入治疗或腹腔镜下肝切除术是较好选择.

2 讨论

FNH于1958年由Edmondson首先命名[1]. 目前病因及发病机制尚不完全清楚. 约占原发性肝脏肿瘤疾病的8%, 来源于肝细胞, 是正常肝组织不正常结构排列而形成的实质性团块, 因血供丰富而易误诊为肝癌, 无恶变倾向. 大多数FNH患者无特异性的临床症状, 少部分患者可出现上腹部疼痛、饱胀、厌食、恶心、呕吐等消化系症状. FNH极少数可压迫胆道, 造成肝内胆汁淤积, 进而引起转氨酶的升高. 有文献[2]报道FNH破裂出血引起急性腹痛, 但此类报道十分罕见, 本研究未发现相关情况.

FNH的实验室检查常无特异性, 本病例亦是如此, 故一定程度上增加了临床上对FNH的诊断困难. FNH的诊断主要依靠影像学检查, 包括超声检查、CT及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查. 超声下可见FNH病灶主要为低回声或等回声光团. CT对FNH的诊断具有一定的特异性, 其CT平扫表现呈等密或低密度, 部分中心伴有更低密度区, 主要由星芒状中心瘢痕组织形成, 肿块边界不清, 边缘偶有浅的分叶, 缺乏特异性; FNH血供丰富, 动态增强扫描动脉期病灶实质部分可显著强化, 多呈均匀强化, 当病灶中心存在瘢痕时, 其中心向边缘呈放射状分布的低密度影像为FNH的特征; 门脉期、平衡期病灶密度呈等或高密度, 病灶中心瘢痕组织在动脉期低于强化的肝实质, 瘢痕内或有显示供血动脉, 随时间延迟, 中心瘢痕组织延迟强化. 本例病灶可见中心组织瘢痕, 动脉期呈不均匀强化. 典型的MRI表现为T1加权像(T1 weighted imaging, T1WI)呈低或稍低信号、T2加权像(T2 weighted imaging, T2WI)呈等或稍高信号, 信号均匀, 中心或可见瘢痕; 动态增强扫描病变动脉期显著增强、门脉期轻度或明显增强、延迟期瘢痕轻度增强. MRI检查对FNH具有较高的诊断价值, 应用增强多期扫描对明确肝脏FNH的诊断, 其敏感性和特异性比CT和超声都高[3,4], 网状内皮系统吞噬的特异性增强剂超顺磁性氧化铁(SPIO)可

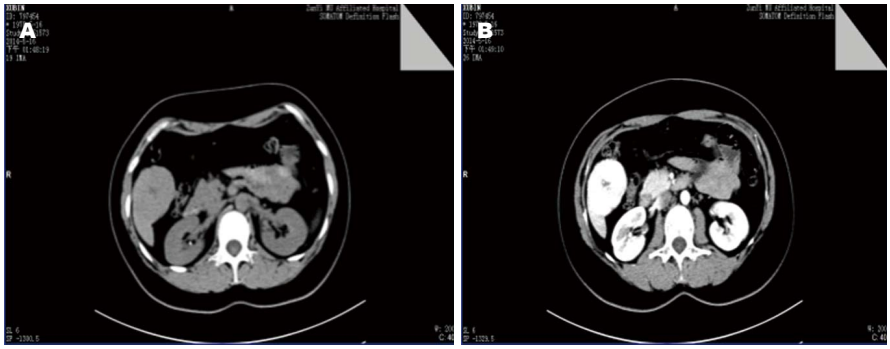


图 1　计算机断层扫描检查结果. A: 肝右叶后下段见大小约52 mm×46 mm×48 mm等密度、稍低密度肿块; B: 增强扫描动脉期病变明显不均匀强化, 中央可见瘢痕.

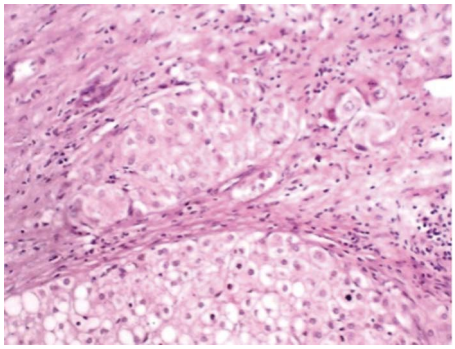


图 2　送检肝组织(HE × 200).

进一步提高MRI的诊断率. CT和MRI平扫及动态增强扫描检查对FNH均有较高诊断价值, 两种影像学检查结合有助于提高与其他富血管恶性肿瘤的鉴别诊断能力. 但病理活检仍是诊断的“金标准”, 虽然有人提出行穿刺有可能导致出血、感染的风险, 但为了避免不必要的手术治疗, 对于不典型病理, 必要时可穿刺活检明确诊断. Nguyen等[5]总结了168例FNH的305个病灶形态学特点, 归纳为经典型(80%)和非经典型(20%), 后者又可分为: 毛细胆管扩张型、混合性增生与腺瘤样型、伴细胞不典型性型3个亚型. 95.0%的不典型者与17.6%的典型者大体上无中央星状瘢痕. 经典型FNH肿瘤大小从数毫米到10 cm以上, 边界清楚但无包膜, 常具有特征性的中央或偏心性星形瘢痕.

该病需与肝癌、肝腺瘤及肝血管瘤等相鉴别. 肝癌多见于中老年, 常有肝炎、肝硬化病史, 甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)增高, 增强CT表现为“快进快出”的特点. 肝腺瘤多发生于生育期长期服用口服避孕药的女性, 瘤体较大, 有时可见包膜, 特征表现为内部出血, MRI检查示肝腺瘤内有时也可见中央低密度瘢痕, 且病理上对应于不同宽度的坏死带, 并有纤维组织浸润, 血供差, 增强时无强化, 但临床上往往很难与非典型FNH相鉴别, 本例FNH就被误诊为肝腺瘤而行手术治疗. 肝血管瘤增强CT表现为早期从周边开始呈结节状或环形强化, 逐渐向中心推进, 延迟期呈等密度或高密度充填, 部分不典型小血管瘤动脉期病灶亦可全部充填, 门脉期、延迟期呈略高密度或等密度, 与FNH鉴别困难, 此时MRI的检查有利于两者的鉴别, 血管瘤在T2WI上呈“灯泡征”. FNH为良性病变, 对于无症状的FNH患者不需采取任何特殊治疗, FNH较少发生瘤内出血、自发性破裂等并发症, 且无恶变倾向, 预后良好[6]. 但临床上由于FNH缺乏典型的临床表现及影像学特征, 术前往往不能明确诊断, 不能排除恶性肿瘤而行手术探查. 文献[7]表明, 对于诊断上不能排除恶性肿瘤者; 肿瘤>5 cm, 引起腹痛、瘤体破裂出血或压迫症状者需要手术切除. 文献报道选择性动脉栓塞对缩小病灶、减轻症状有较好的效果[8]. 针对手术切除困难者, 术中可行快速冰冻检查, 如明确诊断FNH, 则不必勉强切除肿瘤, 进行结扎供应病灶的肝动脉分支或选择性肝动脉栓塞, 使病灶缩小.

总之, FNH是一种良性肿瘤性疾病, 较少有并发症且无恶变倾向, 一般不主张手术治疗. 因此, 临床上可使用多种影像学检查手段, 对于部分诊断不明的可积极的结合病理穿刺活检提高FNH的诊断率, 避免不必要的手术.

3　参考文献

1　Di Carlo I, Urrico GS, Ursino V, Russello D, Puleo S, Latteri F. Simultaneous occurrence of adenoma,

创新盘点

本研究对FNH进行系统性报道, 对指导临床运用具有一定价值, 需指出的是, 在临床工作中, 肝脏占位性病变需考虑该疾病的可能, 特别需要指出的是对于没有肝病史、甲胎蛋白正常的患者, 应该警惕该病, 应结合病史、实验室检查、影像学检查, 与其他疾病相鉴别.

名词解释

快进快出: 计算机断层扫描检查中动脉期成结节状强化, 门静脉及平衡期成低密度/信号, 常见于见于肝癌;
超顺磁性氧化铁(SPIO): 分布于含有大量吞噬细胞(Kupffer细胞)的正常肝组织, 使T2加权像信号减低, 肝组织呈背景均匀一致的黑色, 而肝转移瘤和原发性肝细胞癌等恶性肿瘤由于内部缺乏吞噬细胞、增强后信号不降低, 从而增加肿瘤与肝组织之间的对比.

同行评价

本文介绍1例FNH患者情况及其诊疗过程, 并分析了该病的具体情况, 本文病例分析全面, 要点突出, 讨论条理分明, 总结了该病的诊疗特点和目前前沿的处理方法, 对临床具有一定的指导及借鉴意义.

focal nodular hyperplasia, and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 227-230 [PMID: 12542613 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02840.x]

2 Hardwigsen J, Pons J, Veit V, Garcia S, Le Treut YP. A life-threatening complication of focal nodular hyperplasia. *J Hepatol* 2001; 35: 310-312 [PMID: 11580160 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00096-4]

3 Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JN, de Man RA. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004; 24: 3-17; discussion 18-19 [PMID: 14730031 DOI: 10.1148/rg.241035050]

4 Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003; 229: 75-79 [PMID: 12944594 DOI: 10.1148/radiol.2291021284]

5 Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1441-1454 [PMID: 10584697 DOI: 10.1097/00000478-199912000-00001]

6 Leconte I, Van Beers BE, Lacrosse M, Sempoux C, Jamart J, Materne R, Baudrez V, Horsmans Y. Focal nodular hyperplasia: natural course observed with CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 61-66 [PMID: 10667661]

7 周海军, 沈彬, 肖卫星. 12例肝脏局灶性结节增生的治疗体会. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 510-511

8 Gómez García MP, Cruz González I, Peña Baranda B, Atín del Campo VM, Méndez Martín JJ. [Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia by arterial embolization]. *Cir Esp* 2014; 92: 135-137 [PMID: 24216287]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由493位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁焕娟 副主任护师
青岛市市立医院消化内一科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘永宁 副主任护师
辽宁大连医科大学附属一院护理部

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王娅兰 教授
重庆医科大学基础医学院病理教研室

王怡 主任医师
天津市传染病医院 天津市肝病研究所

王铮 副研究员
西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

姚定康 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

张琳琳 副教授
哈尔滨医科大学大庆分校护理学院

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

智绪亭 教授
山东大学齐鲁医院普外科

钟良 主任医师
上海复旦大学附属华山医院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月18日; 23(11): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月





Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 4 月 28 日　　第 23 卷　　第 12 期　　(Volume 23 Number 12)



12/2015

ISSN 1009-3079
12>

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年四月二十八日
第二十三卷
第十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省15位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师
消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授

谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

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

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年4月28日 第23卷 第12期 (总第488期)

述评

1865 胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考
赖全友, 王德盛

基础研究

1873 以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质
付娆, 张学荣, 廖明, 付道莹

1883 氧化苦参碱对TGF-β1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响
陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利

1890 抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗
李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环

临床研究

1897 SDF-1α可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素
刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明

文献综述

1903 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展
陈简, 方林, 施瑞华

1910 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系
程雪, 罗亚文, 易学东

1917 Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展
张安元, 刘一鸣, 龚建平

1924 共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展
魏真真, 李楠

1930 Wnt/β-catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展
李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩

研究快报

1937 硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备
薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁

1943 健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c-fos的影响
陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒

临床经验

1949 宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例
曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 叶晓锋

1956 智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值
肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌

1963 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价
吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全

1968 优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用
陈丽娟, 朱晓敏

1973 肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试
齐明华, 黄海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平

1980 不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效
尹碧辉

1984 综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果
王丽丽, 曹小宁

1989 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较
杨彩云, 黄海波, 彭登高

1994 抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果
胡耶芳, 邓碧珠

1999 脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义
何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华

2003 英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析
石云华, 何松

2011 分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用
张敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟

2017 辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性
段晓伟, 唐郡, 刘卫, 孔德润

病例报告

2022 合并肺结核的腹膜间皮瘤1例
陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱伟

附　录　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2015年国内国际会议预告

志　谢　I　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

1923 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
1929 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1955 《世界华人消化杂志》正文要求
1962 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
1988 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2016 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2021 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2028 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王德盛, 教授, 硕士生导师, 医学博士, 710032, 陕西省西安市新城区长乐西路127号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科. 现任中华医学会外科学分会脾脏学组委员、中国医师学会外科学分会胆道学组委员、全军普外学会创伤学组副组长、全军器官移植专业委员, 陕西省医学会器官移植分会委员、陕西省医学会普通外科分会胆道学组委员, 中国人寿保险医学顾问, 日本大阪大学客座研究员;《*WORLD J GASTROENTERO*》、《世界华人消化杂志》、《中华消化外科杂志》等多种专业杂志编委. 长期在临床外科工作, 对普通外科常见疾病有很深的理论知识及丰富熟练的临床处理技能, 在器官移植免疫、肿瘤的转移复发等基础研究领域成果卓著, 发表SCI收录论文15余篇, 国内源期刊论文60余篇, 主编专著6部, 参编专著7部. 获得国家自然科学基金资助项目2项, 陕西省基金2项; 获中华医学奖一等奖1项、陕西省科技进步一等奖2项, 国家教学成果二等奖和军队教学成果一等奖各1项. 被授予“陕西省青年突击手”称号, 荣立三等功1次.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-04-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 12 April 28, 2015

EDITORIAL

1865 Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization

Lai QY, Wang DS

BASIC RESEARCH

1873 Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology

Fu R, Zhang XR, Liao M, Fu DY

1883 Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF-β1

Chen K, Rong YM, Cao WL, Zong LF, Ji RL

1890 Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent

Li CM, Zhang L, Hou YH, Li N, Che MH

CLINICAL RESEARCH

1897 SDF-1α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer

Liu C, Zhu CY, Wang GS, Zhu YM

REVIEW

1903 Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia

Chen J, Fang L, Shi RH

1910 Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients

Cheng X, Luo YW, Yi XD

1917 Kupffer cells and liver transplantation

Zhang AY, Liu YM, Gong JP

1924 Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis

Wei ZZ, Li N

1930 Wnt/β-catenin signaling pathway and colorectal cancer

Li YR, Hou Y, Gu YF, Chen YQ, Zhu P, Wang H

RAPID COMMUNICATION

1937 Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis

Xue G, Liu JF, Yan C, Zhang QX, Zheng L, Hou YN

1943 Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Chen GH, Liu YL, Du HY, Zhang XF, Zhao SW, Hu N, Jin JW, Yu HL, Wang YH

CLINICAL PRACTICE

1949 Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases

Cao JQ, Wang GH, Yang WJ, Dai GF, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Ye XF

1956 Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions

Xiao D, Wang JL, Li RX, Guo QZ, Hu JF, Chen NJ, Cheng B

1963 Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis

Wu HZ, Lei LM, Huang S, Lai YQ

1968 Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding

Chen LJ, Zhu XM

1973 Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)

Qi MH, Huang H, Dong JX, Hao YT, Zhou YP

1980 Effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis

Yin BH

1984 Effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery

Wang LL, Cao XN

1989 Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia

Yang CY, Huang HB, Peng DG

1994 Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia

Hu YF, Deng BZ

1999 Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis

He X, Wang WZ, Zhao CH, Sun JS, Wang LH

2003 Infliximab and azathioprine combination therapy *vs* monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Shi YH, He S

2011 Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery

Zhang M, Xu GH, Luo CF, Wang WX, Meng DJ

2017 Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia

Duan XW, Tang J, Liu W, Kong DR

CASE REPORT

2022 Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report

Chen CB, Qiu YD, Hu WD, Gu YY, Zhao WW, Shi QF, Zhu W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 12 April 28, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, 127 Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1865

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1865-1872
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考

赖全友, 王德盛

赖全友, 王德盛, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科 陕西省西安市 710032
王德盛, 教授, 硕士生导师, 主要从事肝胆胰良恶性肿瘤、腹部战创伤等疾病的临床与基础研究.
作者贡献分布: 赖全友负责文献资料收集与论文写作; 王德盛负责论文修改与审校.
通讯作者: 王德盛, 教授, 硕士生导师, 710032, 陕西省西安市新城区长乐西路127号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科. wangdesh@163.com
电话: 029-84775259
收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-22
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-04-28

Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization

Quan-You Lai, De-Sheng Wang

Quan-You Lai, De-Sheng Wang, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Correspondence to: De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepato-biliary and Pancreato-splenic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of PLA, 127 Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangdesh@163.com
Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-22
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-04-28

Abstract
Gallbladder cancer is the most common malignant tumor of the biliary tract. It is difficult to diagnose early due to the lack of special symptoms and physical signs. Most cases are diagnosed in advanced stages and the response to traditional chemotherapy and radiotherapy is extremely limited, with modest impact on overall survival. Despite improvements in outcome associated with extended resections, selection of patients for such extensive surgery remains controversial. In this article, we analyze and discuss the key issues about the surgical management of gallbladder cancer, with the hope of a more comprehensive recognition of this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder cancer; Surgical treatment; R0 resection; Lymphadenectomy

Lai QY, Wang DS. Surgical treatment of gallbladder cancer: Strategy and optimization. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1865-1872 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1865.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1865

摘要
胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 因其缺乏早期特异性症状和体征, 因此多数病例发现时已属中晚期, 且对放化疗不敏感, 总的预后较差. 根治性的胆囊癌切除术可延长患者的生存时间, 然而目前对于具体手术方式的选择尚存在一些争议. 本文就胆囊癌术式的合理规范化选择进行分析和探讨, 希望提高对于胆囊癌手术治疗的认识.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆囊癌; 外科治疗; R0切除; 淋巴清扫

核心提示: 胆囊癌术式的选择应该根据临床病理分期进行, 不同病理分期结合患者的一般情况而选择不同的术式. 如不能决定术式与切除范围, 则术中快速冰冻病理检查以确定切缘和引流淋巴结阳性与否应该成为判断的依据.

背景资料
胆囊癌是消化系恶性程度很高的肿瘤, 因其缺乏早期特异性临床症状和体征, 多数病例发现时已属晚期. 目前手术是可能治愈的唯一方式, 提高手术治疗效果, 改善患者预后的关键在于选择规范合理的手术方式. 而目前临床对于胆囊癌术式的认识和实施尚不统一, 部分分期术式的选择还存在很多争议.

同行评议者
张倜, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

研发前沿
胆囊癌的手术方式主要是根据不同临床病理分期进行选择的. 而每个分期具体的术式选择又存在一些争议. 选择扩大切除范围以达到肿瘤的根治性切除还是缩小切除范围以减少手术创伤是目前争议的焦点. 如何保证在肿瘤根治性切除的前提下尽量减少手术创伤是研究的热点问题.

赖全友, 王德盛. 胆囊癌外科规范化治疗策略的探讨与思考. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1865-1872 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1865.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1865

0 引言

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 约占整个胆道系统肿瘤的80%-95%[1,2]. 其发病率约为0.8%-1.2%, 位居消化系第5位[3]. 日本、韩国、印度、巴基斯坦、智利等国家和地区发病率较高[1]. 由于早期胆囊癌缺乏特异性临床症状和体征, 并且肿瘤恶性程度高、侵袭性强, 加之胆囊特殊的解剖位置, 容易侵犯肝脏等周围组织, 所以多数病例发现时已经较晚[4], 大多数有症状的患者手术不能完整切除肿瘤[5]. 只有约10%的患者确诊时还能进行手术治疗[6], 约50%的病例发现时已经出现了转移[6,7]. 胆囊癌患者总的预后较差. 意外胆囊癌中位生存期平均有26.5 mo, 而术前确诊或者怀疑的患者则只有9.2 mo[8]. 胆囊癌患者5年总的生存率仅仅只有5%[1,9]. 提高胆囊癌患者生存期、改善预后的关键在于早期诊断、早期手术以及选择合理规范的手术方式, 而目前临床对于胆囊癌术式的认识和实施尚不统一, 部分分期术式的选择还存在很多争议, 因此对于胆囊癌手术方式的规范选择需要一个重新的探讨和认识.

1 胆囊癌外科治疗术式的选择

由于目前缺乏有效的辅助放化疗手段, 手术切除肿瘤仍旧是胆囊癌最有效的治疗手段[10,11]. 手术方式主要包括单纯胆囊切除术、胆囊癌根治性切除术、胆囊癌扩大根治术及姑息性手术等. 胆囊癌不同临床分期外科治疗术式的选择如图1所示. 有报道达到R0切除的胆囊癌患者总的5年生存率为21%-69%, 而未达到R0切除的患者则几乎为0[12]. 因此手术治疗的目的是能够达到肿瘤完整切除, 获得阴性切缘, 即达到R0切除[13]. 然而研究[14]表明即使是扩大根治术, 也只有43%的患者能够获得这个效果.

1.1 Tis和T1a期的手术选择 原位癌(Tis)和T1a期的胆囊癌肿瘤仅局限于黏膜层和固有层, 通常认为此类患者通过单纯胆囊切除术即可达到根治的目的[15,16], 更进一步的手术不能更好的改善预后反而增加了手术的创伤[17,18]. 此外有研究[19,20]表明Tis和T1a期患者淋巴结转移率不超过2.5%, 因此也不建议行淋巴结清扫. 有报道[18]Tis和T1a期胆囊癌患者行单纯胆囊切除术可以达到外科治愈, 其5年生存率为100%. Shirai等[21]对比了行单纯胆囊切除术和根治性切除术的T1期患者, 发现预后没有差别, 因此认为不需要再行任何进一步外科治疗. 然而Tis和T1a期患者占所有胆囊癌患者的比例不超过10%[10,22].

1.2 T1b期的手术选择 T1b期肿瘤侵及胆囊肌层, 对此类患者行单纯胆囊切除术还是根治性胆囊切除术尚存在一些争议. Bach等[23]一项包含39例的研究报道了T1期胆囊癌的患者经过单纯胆囊切除术治疗后, 5年生存率可以达到100%[10,22]. Wakai等[17]报道了T1b期患者行单纯胆囊切除术10年生存率为87%. 同样日本学者一项包含了498例患者的回顾性研究发现, T1a和T1b期5年生存率分别为99%和95%, 单纯胆囊切除术和根治性切除术对于改善T1期患者生存率差异无统计学意义[24]. 然而也有学者[25,26]认为T1b期中约有3%-28%的患者出现阳性淋巴结, 如果仅仅行单纯胆囊切除术, 有导致局部再发的可能. Pawlik等[27]对115例接受单纯胆囊切除术患者的术后病理分析研究显示, 46%的患者肿瘤切缘呈现阳性. 另有报道[18,28]行单纯胆囊切除术的T1b期患者有15%-20%的存在隐性淋巴结转移, 有10%的存在胆囊床肿瘤残余. You等[29]的报道指出有3.8%的患者出现了淋巴结转移, 1.9%的患者出现了淋巴管浸润, 对这部分患者实施根治性胆囊切除术, 其5年生存率可以达到96%. Lee等[30]对141例T1b期患者研究发现, 肝脏部分切除和淋巴结清扫并没有显示更好的预后结果, 但是阳性切缘和淋巴结转移却预示着很差的预后. 另有研究[31]显示根治性胆囊切除术和单纯胆囊切除术的生存率差异无统计学意义, 然而根治性胆囊切除术患者的复发率只有7%, 而单纯胆囊切除术的复发率却升高到了17%. 因此, T1b期患者手术治疗争议的焦点在于单纯胆囊切除术能否保证R0切除. 我们认为可以术中对肿瘤切缘与局部淋巴结施行快速冰冻病理检查, 对于明确的没有淋巴转移和切缘阴性的T1b期患者, 实施单纯胆囊切除术即可, 而对于确定的或者高度怀疑的有切缘阳性或淋巴转移的T1b患者, 行胆囊根治性切除术对于患者远期复发率的降低有明显改善. 我国学者报道了术中快速冰冻病理检查的灵敏度和特异度分别为83.3%

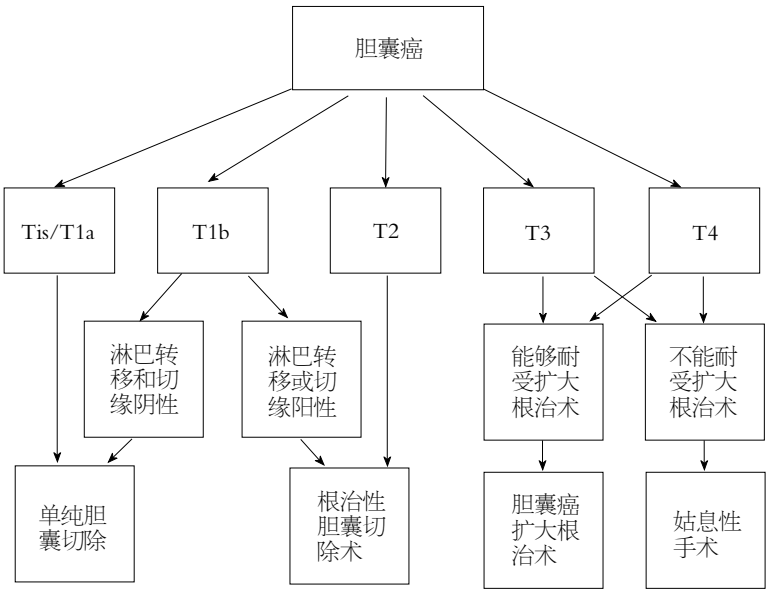


图 1　胆囊癌外科治疗术式的选择.

相关报道
为了保证在肿瘤根治性切除的前提下尽量减少手术损伤, 已有文献提出可以施行术中快速冰冻病理检查来确定肿瘤切缘和引流淋巴结阳性与否, 从而决定是否进一步扩大手术切除范围. 并且有报道术中快速冰冻病理检查效果良好.

和100%[32].

1.3 T2期的手术选择 T2期胆囊癌侵及肌层及周围结缔组织, 而没有扩大到超出浆膜和侵犯肝脏, 但由于胆囊和肝脏连接的部分没有浆膜层[33], 即使T2期肿瘤确认局限于胆囊壁内, 单纯的胆囊切除也不能到达根治性切除的目的[20]. 很多研究[34-36]已经报道了包含部分肝脏切除的根治性胆囊切除术对于提高T2期胆囊癌患者的生存期有重要意义. 有学者研究[37]发现T2期患者行单纯胆囊切除术切缘阳性率高达24%, 淋巴结转移率高达39%-54%[38,39]. 对于T2期胆囊癌患者, 根治性胆囊切除术可以明显提高5年生存率[24,40]. Shindoh等[41]一项包含252例T2期患者, 平均随访时间为58.9 mo的研究显示, 相比于单纯胆囊切除术, 根治性切除术减少了51%的死亡风险. Chijiiwa等[40]发现T2期胆囊癌患者单纯胆囊切除术5年生存率仅仅只有17%, 而根治性切除术则提高到了59%. 另有学者[23,42]报道了T2期单纯胆囊切除术和根治性胆囊切除术的5年存活率分别为40%和90%. 这些数据表明, 胆囊根治性切除术治疗T2期患者其复发率显著低于单纯胆囊切除术, 而生存率则明显高于单纯胆囊切除术, 因此T2期患者一般建议行胆囊根治性切除术.

胆囊根治性切除术是指切除胆囊床肝脏Ⅳ和Ⅴ段边缘至少2 cm, 并且进行N1站的淋巴结清扫. 与T1期相比, T2期淋巴结转移率明显升高, 5年生存率明显降低, 因此更加要强调T2期的区域淋巴结清扫. T2期患者的淋巴结清扫包括门静脉、肝动脉和肝门旁淋巴以及周围组织. 甚至有学者[43]认为应该对T2期淋巴的清扫更加彻底, 除了上面提及的淋巴结外, 他们还提议胰头后方、十二指肠部分淋巴结及腹腔干淋巴结的清扫. Bartlett等[44]对T2期的患者实行胆囊床肝脏Ⅳb和Ⅴ段切除, 在清扫N1站淋巴结的同时清扫了了N2站淋巴结, 结果显示, 患者3年生存率可以到达90%-100%. 然而, 对于胆囊床肝脏的切除范围尚存在一些争议. 有学者主张切除范围应该达到至少30 mm[9], 因为部分胆囊的静脉直接引流入肝脏的胆囊床, 有1/4的T2期患者显微镜下可见胆囊癌肿瘤侵袭肝脏边缘的深度达2.5 cm[45], 对于这些患者肝脏胆囊床切除范围必须超过25 mm才能达到R0切除. 而Yoshikawa等[46]对201例患者的回顾性研究发现, 胆囊床肝段的切除只有对肿瘤侵袭肝脏超过20 mm深度的患者预后有改善. 另有学者[47]提出对于肿瘤位于肝脏面, 侵袭到胆囊床或者胆囊颈的T2期患者应该行肝脏部分切除术, 而对于肿瘤位于腹膜侧的患者, 肝脏部分切除不是必须的. 这些研究也提示我们, 可以根据术中胆囊床肝脏切缘的冰冻病理检查结果来进行切除范围的选择, 直至达到阴性切缘, R0切除.

1.4 T3期的手术选择 T3期的胆囊癌肿瘤已经穿透浆膜, 可能直接侵袭临近的器官组织, 如肝脏、十二指肠、胰腺等, 这种情况下需要更加彻底的切除, 除行右半肝及尾状叶(如果有)切除外[18], 还需行区域淋巴结清扫及其他可能

创新盘点
文章分析比较了近年来胆囊癌不同临床分期不同术式治疗的优劣, 并探讨总结了具体分期最佳的术式选择, 提出术中快速冰冻病理检查应该成为手术切除范围判断的依据.

受侵袭的组织的清除[48]. 甚至有学者[18,48]提出施行临近器官组织切除, 包括行胰十二指肠切除术以提高预后. Cubertafond等[49]研究显示T3期患者平均生存期为8 mo, 中位生存期为6 mo. 日本学者对T3期患者行扩大根治术, 5年生存率为44%[50]. 同样Kondo等[51]也报道了对晚期胆囊癌行胰十二指肠切除术的R0切除, 5年生存率可以达到52.7%. 这些研究表明胆囊癌扩大根治术对于提高T3期患者的生存率是有一定意义的. 然而也有学者认为胆囊扩大根治术的主要困难并不在于肿瘤局部侵犯器官的切除难度, 而是在于受累淋巴结清扫的彻底性, 即使将肿瘤完整切除, 做到切缘阴性, 也不能确定无远处淋巴结转移. 而这些扩大根治手术局部创伤大、并发症多、死亡率高, 预后改善作用有限, 对于手术适应证的选择还需商榷[52,53].

1.5 T4期的手术选择 有学者[54]认为T4期的胆囊癌已经出现广泛的门静脉和肝动脉侵袭以及远处转移, 此时行手术治疗已经不能完整切除肿瘤了. Cubertafond等[49]报道了T4期患者中位生存期和平均生存期仅为2 mo和3 mo. 然而有研究[35,55]显示随着外科技术及麻醉水平的提高, 对T3和T4期患者行更加广泛的外科切除是安全的, 并且有一个不错的长期生存率. 日本一项研究[56]报道了对T3和T4期患者行非解剖性肝切除或者胰十二指肠切除术后, 患者5年生存率可以达到50%, 中位生存期为58.5 mo. 另有学者[57]对比了肝胰十二指肠切除术和非手术患者的预后, 结果显示, 肝胰十二指肠切除术患者1年和2年生存率分别为57.0%和28.6%, 而非手术治疗患者1年生存率仅仅只有5.8%, 中位生存期只有2 mo. 这说明积极地手术干预对于改善T4期患者的预后可能有一定实际意义.

一般认为T4期中已经发生远处转移的患者极少有根治性切除的可能, 而在复发的患者中, 再切除达到根治的机会也很少[58]. 此时应以姑息治疗, 改善患者生活质量为主, 如单纯胆囊切除减少血管组织压迫、胆肠胃肠吻合保持腔道通畅等. Donohue等[59]发现尽管根治性切除术对于个别患者可能有积极的作用, 但是对于提高总的5年生存率没有明显意义(根治性手术与单纯胆囊切除术5年生存率分别为33%和32%). 我国学者一项包含60例N2站淋巴结转移的进展期胆囊癌病例的回顾性研究[60]显示, 扩大的淋巴结清扫相对于区域淋巴结切除并没有改善患者的预后, 反而增加了病残率和死亡率, 因此不建议有N2站淋巴结转移的进展期胆囊癌行扩大的淋巴结清扫术. 然而, 也有学者研究[61]提示T4N0期患者经过积极手术治疗可以长期存活. 甚至在年纪超过70岁的患者, 经过手术治疗也可以延长生存期[44,62]. 这些研究表明随着外科技术的不断改进、麻醉水平的提高及监护条件的改善, 手术并发症及死亡率逐渐降低, 对于那些能够耐受手术的患者, 扩大根治术可能会改善晚期患者的预后.

2 腹腔镜手术与传统开腹手术

由于胆囊癌隐匿的高侵袭性, 而腹腔镜检查可以发现大约有39%-48%的患者不适合手术[63,64], 因此有学者建议腹腔镜相比于开腹手术应该成为一种优先的常规检查, 一旦在腔镜下发现转移, 那么组织活检可以避免非治疗性的剖腹手术[65].

Rakić等[12]认为对于术前怀疑或者已经明确是胆囊恶性疾病的患者施行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是胆囊癌治疗的绝对禁忌证. 研究[8,24]发现约20%的胆囊癌患者在行腹腔镜手术时会发生胆囊破裂, 这些发生术中胆囊破裂的患者生存率明显低于那些术中胆囊未破裂的患者. 因为腹腔镜相对于开腹手术容易导致肿瘤的腹腔播散和取出胆囊的腹壁穿刺点的种植转移, 因此有学者提出对于胆囊癌患者腹腔镜穿刺点应该行腹壁全层切除[40,66]. 有报道[67]术中胆囊穿孔相比于胆囊未穿孔的患者, 腹壁穿刺点的种植转移率从9%增加到了40%. 另有研究[18]显示LC的意外胆囊癌患者中, 穿刺点种植转移率高达17%. 并且CO_2形成的气腹也可能会促进肿瘤的播散[68]. 但是也有学者研究[69]发现腹腔镜手术腹壁种植转移的发生率并没有提高. Gourgiotis等[9]对8例患者术中使用保护性回收袋, 结果发现这一措施并没有阻止穿刺部位的种植转移. 有研究[70]也报道了LC相比传统开腹手术并没有明确不利的影响, 术中更加小心地取出胆囊, 防止胆囊破裂及胆汁溢出可以降低腹壁穿刺部位的种植转移率[71,72]. 对于Tis、T1a和T1b期患者, 实施LC手术5年生存率也可达到85%-100%, 与传统开腹手术差异无统计学意义[32], 而众所周知LC在减少手术创伤、减

短恢复时间等方面具有明显的传统开腹手术无可匹敌的优势. 并且已有学者[73]在更为复杂的条件下行腹腔镜胆囊癌扩大根治术, 效果也良好. 因此, 不必将腹腔镜手术刻意排除在胆囊癌治疗方法的大门外.

3 意外胆囊癌的手术治疗

意外胆囊癌通常是指术前检查未能发现, 而在术中或者术后依靠病理检查结果证实的胆囊癌[74,75]. 文献报道[76]只有30%左右的胆囊癌是术前发现的, 而70%-75%的胆囊癌属于意外胆囊癌[77]. 有研究[15,78]显示意外胆囊癌的发病率为0.19%-2.8.0%, 此类患者大多数临床分期为T1和T2期[28,79]. 再次手术行根治性切除是T2和T3期胆囊癌患者获得长期生存的唯一机会[80], 因此有学者提出意外胆囊癌病理证实为T2、T3分期的患者, 需再次手术行根治性切除, 避免肿瘤残余[81]. 手术方式包括非解剖性肝切除(胆囊床切除, 即Ⅳb和Ⅴ段切除), 或者是标准的解剖性肝切除, 如右半肝切除术. 具体局部切除和淋巴结清扫范围需根据术中探查、肿瘤切缘阳性与否来判断.

4 结论

尽管在过去的几十年里, 手术技术取得了长足的进步, 然而进展期胆囊癌患者的治疗进展却很小[5,82]. 早期诊断、早期治疗、选择规范合理的手术方式, 在达到R0切除的前提下尽可能地减少手术损伤是提高胆囊癌生存率的关键. Tis和T1期患者所占比例极少, 而T4期患者无论手术与否预后都较差, 因此我们要重视对胆囊癌中T2和T3期的患者行根治性手术以提高术后存活率. 对于部分分期肿瘤的切除和淋巴结清扫范围不能确定的病例, 术中快速冰冻病理检查以确定切缘阴性和淋巴清扫干净与否意义非凡, 毕竟我们目前所使用的临床分期主要都是根据肿瘤侵袭深度和淋巴结转移状况来判断的.

应用要点

对手术切缘和引流淋巴结行术中快速冰冻病理检查, 如切缘与淋巴结均为阴性, 则可不必扩大手术范围; 如切缘或淋巴结阳性, 则应扩大切除范围直至切缘和淋巴结阴性. 这样既能达到肿瘤的根治性切除, 又能最大程度的减少手术创伤.

5 参考文献

1 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]

2 Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, Alonso de Ruiz P, Aristi Urista G, Nervi F. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-364 [PMID: 11760569 DOI: 10.3322/canjclin.51.6.349]

3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]

4 Lam CM, Yuen AW, Wai AC, Leung RM, Lee AY, Ng KK, Fan ST. Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis: a population-based study. *Surg Endosc* 2005; 19: 697-701 [PMID: 15776204 DOI: 10.1007/s00464-004-9116-2]

5 Åndrén-Sandberg A, Deng Y. Aspects on gallbladder cancer in 2014. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 326-331 [PMID: 24686434 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000068]

6 Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1402-1410 [PMID: 10894571 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02070.x]

7 Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 848-854 [PMID: 16769541 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.002]

8 Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, Gross E, Hopt UT. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002; 16: 828-832 [PMID: 11997831 DOI: 10.1007/s00464-001-9085-7]

9 Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 252-264 [PMID: 18466866 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011]

10 Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 827-832 [PMID: 17109082 DOI: 10.1245/s10434-006-9224-4]

11 Garg PK, Pandey D, Sharma J. The surgical management of gallbladder cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 155-166 [PMID: 25155211 DOI: 10.1586/17474124.2014.943188]

12 Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]

13 Joo I, Lee JY, Kim JH, Kim SJ, Kim MA, Han JK, Choi BI. Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol* 2013; 23: 730-738 [PMID: 23247807 DOI: 10.1007/s00330-012-2641-9]

14 Yeh CN, Jan YY, Chao TC, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 176-181 [PMID: 11444747 DOI: 10.1097/00019509-200106000-00005]

15 Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009; 33: 2657-2663 [PMID: 19823903 DOI: 10.1007/s00268-009-0249-2]

16 Lee SE, Jang JY, Kim SW. The surgical strategy for treating T1 gallbladder cancer. *Korean J*

名词解释

R0切除: 指手术完整根治性切除肿瘤, 获得大体或者显微镜下阴性切缘;

意外胆囊癌: 指术前临床检查未能发现, 诊断为胆囊良性疾病而行胆囊切除术, 在术中或术后经病理检查而确诊的胆囊癌.

Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 13: 69-75

17 Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-678 [PMID: 11350438 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01749.x]

18 Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 671-681 [PMID: 17468929 DOI: 10.1007/s11605-006-0075-x]

19 Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-180 [PMID: 21245989 DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.174]

20 Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 903-907 [PMID: 19261430 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.005]

21 Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg* 1992; 216: 565-568 [PMID: 1359844 DOI: 10.1097/00000658-199211000-00007]

22 Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2006; 243: 767-771; discussion 771-774 [PMID: 16772780 DOI: 10.1097/01.sla.0000219737.81943.4e]

23 Bach AM, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH. Gallbladder cancer: can ultrasonography evaluate extent of disease? *J Ultrasound Med* 1998; 17: 303-309 [PMID: 9586703]

24 Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 256-260 [PMID: 12140616 DOI: 10.1007/s005340200028]

25 Cho JY, Nam JS, Park MS, Yu JS, Paik YH, Lee SJ, Lee DK, Yoon DS. A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J* 2005; 46: 526-531 [PMID: 16127778]

26 Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, Fakih M, Kepner J, Soehnlein N, Lawrence D, Javle MM. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3202-3209 [PMID: 17705089 DOI: 10.1245/s10434-007-9539-9]

27 Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-1486; discussion 1486-1487 [PMID: 17846848 DOI: 10.1007/s11605-007-0309-6]

28 Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghì A, Di Vita M, Cappellani A. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019-4027 [PMID: 22912553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4019]

29 You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008; 247: 835-838 [PMID: 18438121 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181675842]

30 Lee SE, Jang JY, Kim SW, Han HS, Kim HJ, Yun SS, Cho BH, Yu HC, Lee WJ, Yoon DS, Choi DW, Choi SH, Hong SC, Lee SM, Kim HJ, Choi IS, Song IS, Park SJ, Jo S. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3654-3660 [PMID: 24743905 DOI: 10.1245/s10434-014-3527-7]

31 Kapoor VK, Haribhakti SP. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gall bladder. *Trop Gastroenterol* 1995; 16: 74-75 [PMID: 8854963]

32 Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, Wang WB, Yu JC, Wu GZ, Lu CL. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009; 33: 2651-2656 [PMID: 19760311 DOI: 10.1007/s00268-009-0218-9]

33 Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome? *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 642-653 [PMID: 22168580 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x]

34 Choi SB, Han HJ, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for T2 gallbladder cancer following surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 668-678 [PMID: 20033339 DOI: 10.1007/s11605-009-1132-z]

35 Dai M, Fong Y, Lowy A. Treatment of T3 gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2040-2042 [PMID: 19194769 DOI: 10.1007/s11605-009-0810-1]

36 Kohya N, Miyazaki K. Hepatectomy of segment 4a and 5 combined with extra-hepatic bile duct resection for T2 and T3 gallbladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 498-502 [PMID: 18314875 DOI: 10.1002/jso.20982]

37 Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, Saijo S, Matsuno S. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994; 81: 1655-1657 [PMID: 7827897 DOI: 10.1002/bjs.1800811131]

38 Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 224: 639-646 [PMID: 8916879 DOI: 10.1097/00000658-199611000-00008]

39 Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-821 [PMID: 8909516 DOI: 10.1016/S0039-6060(96)80089-4]

40 Chijiiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 600-607 [PMID: 11333097 DOI: 10.1016/S1072-7515(01)00814-6]

41 Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, Javle M, Conrad C, Maru DM, Aoki T, Vigano L, Ribero D, Kokudo N, Capussotti L, Vauthey JN. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in t2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739 [PMID: 24854451 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000728]

42 Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-331 [PMID: 1558412 DOI: 10.1097/00000658-199204000-00004]

43 Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol* 2012; 21: e183-e191 [PMID: 23025910 DOI: 10.1016/j.suronc.2012.08.002]

44 Bartlett DL. Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 145-155 [PMID: 11126379 DOI: 10.1002/1098-2388(200009)19: 2<145: : AID-SSU7>3.0.CO; 2-6]

45 Endo I, Shimada H, Takimoto A, Fujii Y, Miura Y, Sugita M, Morioka D, Masunari H, Tanaka K, Sekido H, Togo S. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 692-696 [PMID: 15175901 DOI: 10.1007/s00268-004-7289-4]

46 Yoshikawa T, Araida T, Azuma T, Takasaki K. Bisubsegmental liver resection for gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 14-19 [PMID: 9496479]

47 Lee H, Choi DW, Park JY, Youn S, Kwon W, Heo JS, Choi SH, Jang KT. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Ann Surg Oncol* 2014 Dec 18. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25519930 DOI: 10.1245/s10434-014-4300-7]

48 Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 331-342, x [PMID: 20478489 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.006]

49 Cubertafond P, Gainant A, Cucchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-280 [PMID: 8147608 DOI: 10.1097/00000658-199403000-00007]

50 Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1995; 19: 758-763 [PMID: 7571677 DOI: 10.1007/BF00295925]

51 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179-184 [PMID: 11856130 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02001.x]

52 Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, Hemming A, Taylor B, Langer B, Greig P, Gallinger S. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005; 241: 385-394 [PMID: 15729060 DOI: 10.1097/01.sla.0000154118.07704.ef]

53 Batra Y, Pal S, Dutta U, Desai P, Garg PK, Makharia G, Ahuja V, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK, Tandon RK. Gallbladder cancer in India: a dismal picture. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 309-314 [PMID: 15683437 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03576.x]

54 Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, Nakajima N, Suwa T. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 478-481 [PMID: 8665234]

55 Jin LX, Pitt SC, Hall BL, Pitt HA. Aggressive surgical management of gallbladder cancer: at what cost? *Surgery* 2013; 154: 266-273 [PMID: 23830031 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.022]

56 Ajiki T, Fujimori T, Onoyama H, Yamamoto M, Kitazawa S, Maeda S, Saitoh Y. K-ras gene mutation in gall bladder carcinomas and dysplasia. *Gut* 1996; 38: 426-429 [PMID: 8675098 DOI: 10.1136/gut.38.3.426]

57 Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande K, Sahni P, Chattopadhyay K. The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol* 2002; 12: 1993-1999 [PMID: 12136317 DOI: 10.1007/s00330-002-1440-0]

58 Scheingraber S, Justinger C, Stremovskaia T, Weinrich M, Igna D, Schilling MK. The standardized surgical approach improves outcome of gallbladder cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 55 [PMID: 17517122 DOI: 10.1186/1477-7819-5-55]

59 Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990; 125: 237-241 [PMID: 2302063 DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410140115019]

60 Niu GC, Shen CM, Cui W, Li Q. Surgical treatment of advanced gallbladder cancer. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 5-10 [PMID: 25616200 DOI: 10.1097/COC.0b013e318287bb48]

61 Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-148 [PMID: 1247951 DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37: 1<141: : AID-CNCR2820370121>3.0.CO; 2-Y]

62 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-422 [PMID: 10759735 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01384.x]

63 Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: a nine year experience. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2171-2173 [PMID: 15810087 DOI: 10.3748/wjg.v11.i14.2171]

64 Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 242-247 [PMID: 11525368 DOI: 10.1097/00129689-200108000-00003]

65 Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002; 235: 392-399 [PMID: 11882761 DOI: 10.1097/00000658-200203000-00011]

66 Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients

同行评价

胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 近年来在我国有明显增加趋势. 由于其恶性度极高, 危害极大. 本文就胆囊癌术式的合理规范化选择进行了综述分析, 对于提高胆囊癌手术治疗的认识具有一定的指导意义.

with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26: 867-871 [PMID: 11960212 DOI: 10.1007/s00268-002-6274-z]
67 Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998; 124: 831-838 [PMID: 9823395 DOI: 10.1016/S0039-6060(98)70005-4]
68 Jacobi CA, Sabat R, Böhm B, Zieren HU, Volk HD, Müller JM. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 1997; 121: 72-78 [PMID: 9001554 DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90185-9]
69 Lundberg O, Kristoffersson A. Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy. *Surgery* 2000; 127: 296-300 [PMID: 10715985 DOI: 10.1067/msy.2000.104487]
70 Puhalla H, Wild T, Bareck E, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S, Depisch D, Laengle F, Gruenberger T. Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 857-863 [PMID: 12477478 DOI: 10.1053/ejso.2002.1301]
71 Chan KM, Yeh TS, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for early gallbladder carcinoma: long-term outcome in comparison with conventional open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006; 20: 1867-1871 [PMID: 17031747 DOI: 10.1007/s00464-005-0195-5]
72 Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D, Nagino M, Nimura Y. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 391-398 [PMID: 16258808 DOI: 10.1007/s00534-005-0996-x]
73 Gumbs AA, Hoffman JP. Laparoscopic completion radical cholecystectomy for T2 gallbladder cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 3221-3223 [PMID: 20499105 DOI: 10.1007/s00464-010-1102-2]
74 Rathanaswamy S, Misra S, Kumar V, Chintamani J, Agarwal A, Gupta S. Incidentally detected gallbladder cancer- the controversies and algorithmic approach to management. *Indian J Surg* 2012; 74: 248-254 [PMID: 23730052 DOI: 10.1007/s12262-012-0592-7]
75 Yip VS, Gomez D, Brown S, Byrne C, White D, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Management of incidental and suspicious gallbladder cancer: focus on early referral to a tertiary centre. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 641-647 [PMID: 24279377 DOI: 10.1111/hpb.12189]
76 Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 4-10 [PMID: 11869005 DOI: 10.1053/ejso.2001.1175]
77 Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4,770 patients. *Cancer* 2007; 110: 572-580 [PMID: 17594719 DOI: 10.1002/cncr.22815]
78 Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, Marola S, Martino V. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S20 [PMID: 24268097 DOI: 10.1186/1471-2482-13-S2-S20]
79 Cho SY, Park SJ, Kim SH, Han SS, Kim YK, Lee KW. Comparative analysis between clinical outcomes of primary radical resection and second completion radical resection for T2 gallbladder cancer: single-center experience. *World J Surg* 2010; 34: 1572-1578 [PMID: 20333380 DOI: 10.1007/s00268-010-0522-4]
80 Fujita T. Surgical strategy for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 254-256 [PMID: 25592471 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.012]
81 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
82 Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist* 2010; 15: 168-181 [PMID: 20147507 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0302]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1873

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1873-1882
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质

付 娆, 张学荣, 廖 明, 付道莹

付娆, 张学荣, 廖明, 付道莹, 广西医科大学医学科学实验中心 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西壮族自治区南宁市 530021
付娆, 在读硕士, 主要从事肝纤维化药物治疗及其蛋白质组学研究.
广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019167
广西区域性高发肿瘤防治研究(教育部)重点实验室基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-03, GK2014-ZZ05
作者贡献分布: 此课题由廖明设计; 研究过程由付娆与付道莹完成; 张学荣指导; 数据分析由付娆完成; 本论文写作由付娆完成; 廖明审校.
通讯作者: 廖明, 副研究员, 博士, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学医学科学实验中心, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室. lminggx@163.com
电话: 0771-5358354
收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology

Rao Fu, Xue-Rong Zhang, Ming Liao, Dao-Ying Fu

Rao Fu, Xue-Rong Zhang, Ming Liao, Dao-Ying Fu, Experimental Center for Medical Science, Guangxi Medical University; Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: Guangxi Natural Science Foundation Program, No. 2013GXNSFBA019167; Foundation of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nos. GK2013-13-A-01-03 and GK2014-ZZ05
Correspondence to: Ming Liao, Associate Researcher, Experimental Center for Medical Science, Guangxi Medical University; Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Ministry of Education, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lminggx@163.com

Received: 2015-01-12 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To identify differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis.

METHODS: Sprague-Dawley rats were randomly divided into a diethylinitrosamine (DEN) group and a normal control group. The DEN group was administrated 0.01% DEN solution in water for 18 wk, and the control group was given vehicle. The animals were sacrificed at the end of the 4th, 10th, 12th, or 18th week. Liver tissue proteins were quantified and identified using the isobaric tags for relative an absolute quantitation (iTRAQ) technology with two dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (2DLC-MS/MS). The functions of differentially expressed proteins were analyzed by bioinformatics.

RESULTS: A total of 530 proteins were identified by MS, and the numbers of differentially expressed proteins at the four time points were 128, 113, 106 and 127, respectively. Forty-nine proteins were identified simultaneously at two or more time points, of which 37 were up-regulated and 12 down-regulated. Bioinformatics analysis indicated that differentially expressed proteins are associated with post-translational modification, transcription, recombination and signal transduction pathways.

CONCLUSION: The protein changes in the process of rat hepatocarcinogenesis can be

背景资料
尽管肝纤维化是慢性肝病发展成肝癌的主要中心环节, 但是, 迄今肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清楚, 临床上更是缺乏肝纤维化转化为肝癌的预警指标. 二乙基亚硝胺制备大鼠肝纤维化-肝癌模型已是较成熟技术, 可利用此模型进行实验研究.

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科; 董蕾, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 吴江锋, 教授, 三峡大学医学院形态学部

研发前沿
分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中差异表达的蛋白, 为寻找肝癌早期诊断指标提供研究基础.

observed dynamically by iTRAQ combined with LC-ESI-MS/MS. Six proteins (peroxiredoxin-1, peroxiredoxin-2, thiosulfate sulfurtransferase, eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, alpha-2-HS-glycoprotein, and superoxide dismutase 1) are associated closely with hepatic fibrosis or hepatic carcinoma, and they may play critical roles in hepatocarcinogenesis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocarcinogenesis; Differential protein; iTRAQ

Fu R, Zhang XR, Liao M, Fu DY. Proteomic identification of differentially expressed proteins in rat hepatocarcinogenesis using iTRAQ technology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1873-1882 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1873.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1873

摘要

目的: 分析大鼠肝纤维化发展成为肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白, 以寻找其发展过程中的关键蛋白.

方法: 以二乙基亚硝胺(diethylinitrosamine, DEN)建立大鼠肝纤维化-肝癌模型, 采用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术结合2D-LC-MS/MS(two dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry)定量蛋白质组学技术, 分析和鉴定建模过程中的第4、10、12、18周肝组织蛋白质的差异表达, 经生物信息学分析差异表达的蛋白质功能.

结果: 质谱分析共鉴定到530种蛋白质. 4个时间点鉴定到的差异蛋白质数量分别为128、113、106、127个, 均重复鉴定到的差异蛋白为49个, 其中上调蛋白37个, 下调蛋白12个. 通过对这些差异蛋白进行功能分析, 发现他们参与翻译后修饰、转录、重组和信号传导等过程.

结论: iTRAQ结合LC-ESI-MS/MS定量蛋白质组学技术能整体、动态分析的大鼠肝纤维化演变肝癌过程中的蛋白质表达变化, 其中鉴定到过氧化物还原酶1(peroxiredoxin-1, Prdx1)、过氧化物还原酶2(peroxiredoxin-2, Prdx2)、硫代硫酸硫基转移酶(thiosulfate sulfurtransferase, Tst)、真核翻译起始因子3b(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, eIF3b)、α2-HS-糖蛋白(alpha-2-HS-glycoprotein, Ahsg)和超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)蛋白可能是肝纤维化发展为肝癌过程中的关键蛋白, 值得进一步深入探讨研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化–肝癌模型; 差异蛋白; iTRAQ

核心提示: 本文利用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术筛选肝纤维化发展为肝癌过程中的差异蛋白, 分析得到的6种关键蛋白对下一步寻找肝癌早期诊断指标奠定基础.

付娆, 张学荣, 廖明, 付道莹. 以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1873–1882 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1873.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1873

0 引言

肝纤维化是肝硬化、肝癌乃至肝功能衰竭的共同病理基础和必经阶段. 近年来, 研究者对肝纤维化与肝癌的关系进行了尝试性研究, 在研究肝纤维化发展成肝癌过程的相关因子中, 有研究[1-4]发现与肝纤维化密切相关的Toll样受体4(Toll-like receptor-4)、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88)和核因子κB有促进肝癌作用. 另外, Matsuzaki等[5]报道肝纤维化因子转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β1在肝癌的进程中, 能促进肝癌的发生, 可通过上调E-钙黏蛋白(E-cadherin), 阻断TGF-β1受体激肽抑制, 阻止肝癌细胞的移行和侵袭[6-8].

尽管肝纤维化是慢性肝病发展成肝癌的主要中心环节. 但是, 迄今肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清, 临床上更是缺乏肝纤维化转化成肝癌的预警检测指标. 而一直以来, 动物模型是肿瘤基础研究中的重要材料, 更是筛选肿瘤多阶段演进过程中的关键因子时不可或缺的手段. 我们曾经利用二乙基亚硝胺(diethylinitrosamine, DEN)建立了大鼠肝纤维化-肝癌模型, 并动态观察大鼠肝纤维化-肝癌发生过程中的病理形态特点. HE染色显示了肝脏损伤、坏死-肝纤维化-肝癌的发展过程, 该动物模型可动态观察肝癌发生发展进程[9].

同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术能精确定性和定量, 且具有极高灵敏度, 非常适合于高通量的筛选和鉴定组织中蛋白质表达水平的差异[10,11]. 因此, 为从整体、动态、网络的水平上对肝纤维化发展成肝癌过程中涉及的关键蛋白质进行研究, 本项目以大鼠肝纤维化-肝癌模型, 通过iTRAQ技术分析在造模过程中不同时间点大鼠肝组织中蛋白质的表达差异, 探寻肝纤维化发展成为肝癌的关键蛋白质.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂, SD大鼠, 体质量180-220 g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK桂(2013-0003). 哺乳动物组织蛋白裂解液(Thermo); Protease Inhibitor Cocktail(Amresco); iTRAQ Reagents-8plex Chemistry试剂盒、TEAB(Applied Biosystems公司); PolySULFOETHYL A色谱柱(规格100 mm×2.1 mm, Polylc公司); MAGIC C18AQ液相色谱柱(规格100 μm×150 mm, Michrom公司); 考马斯亮蓝试剂(Thermo公司); 美国BIO-RAD电泳仪; AB Sciex TOF5800质谱仪(Applied Biosystems公司).

1.2 方法

1.2.1 大鼠肝纤维化-肝癌模型的建立及分组: SD大鼠80只, 采用分笼饲养, 标准饲料喂养, 定期更换垫料, 自由喂养1 wk后, 从第2周开始, 采用完全随机分实验组(40只)和对照组(40只), 实验组饮用蒸馏水配制成的0.01%DEN(Sigma公司产品, 其纯度为99.9%)溶液, 自由饮用8 wk, 停药2 wk, 此间断期, 改为普通喂养, 而后再继续给药喂养5 wk停药, 普通喂养直至第18周; 对照组, 常规自由饮水. 模型建立参照本研究以前的方法[9], 在诱癌第4、10、12周分别处死实验组大鼠6只, 处死对照组大鼠6只, 第18周处死全部剩余大鼠, 处死之前均给予3.5%水合氯醛(用0.9%生理盐水配制)10 mL/kg腹腔注射麻醉, 待麻醉成功后迅速取肝脏, -80 ℃保存备用.

1.2.2 肝蛋白质提取: 取造模各时间点内的大鼠肝组织1 g剪碎后合并, 加入10 mL蛋白裂解液, 置于玻璃匀浆管中研磨均匀后超声破碎30 s, 再以20000 *g*转速于4 ℃离心30 min, 取上清液5 mL与-20 ℃预冷丙酮以1∶5混合均匀, 于-20 ℃冰箱静置2 h后, 以5000 *g*转速离心5 min, 弃上清液, 用iTRAQ试剂盒中自带的溶解液dissolution buffer(40 μL)和1%SDS(2 μL)充分混悬溶解蛋白沉淀, 再以25000 *g*转速于4 ℃离心20 min, 取上清, 采用Bradford方法测定蛋白质含量, 并进行SDS-PAGE电泳检测蛋白质的提取质量.

1.2.3 蛋白质酶解和iTRAQ标记: 按上述定量结果, 取蛋白100 μg, 分别置于5个EP管中, 每管加入还原剂2 μL, 混匀, 60 ℃反应1 h; 加入半胱氨酸封闭试剂1 μL, 室温处理10 min. 按酶∶蛋白 = 1∶20的比例分两次加入Trypsin, 第1次加入后于37 ℃酶解4 h, 再次加入后于37 ℃酶解12 h. 真空冷冻干燥肽段后, 0.5 mol/L TEAB复溶肽段. 根据iTRAQ标记试剂盒说明进行肽段标记, iTRAQ试剂113、114、115、116分别标记造模第4、10、12、18周的肝组织蛋白质, 117标记对照组肝组织蛋白质. 合并各管标记好的样品, 经标记后的样品用SymmetryC18柱进行脱盐处理后, 真空冷冻干燥, 置于4 ℃备用.

1.2.4 肽段的液相分离: 第一维强阳离子柱分离: 缓冲液A液含10 mmol/L KH_2PO_4和25%ACN, pH 3; 缓冲液B液含10 mmol/L KH_2PO_4、500 mmol/L KCl和25%ACN, pH 3. 用200 μL缓冲液A液复溶标记后已抽干的混合肽段. 分两次梯度洗脱, 每次进样100 μL, 设紫外检测波长为214 nm/280 nm, 流速为200 μL/min. 线性梯度洗脱程序为: 15-65 min, 0%-80% B液; 65-70 min, 80%-100% B液. 根据洗脱峰形和时间, 最终得到20个馏分, 将各馏分分别用SymmetryC18柱进行脱盐处理, 真空冷冻干燥备用.

1.2.5 蛋白质的液相色谱-电喷雾电离串联质谱法(liquid chromatography electrospray ionisation tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)分析: 第二维反相液相液质联用(reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry, RPLC-MS), 流动相A(水∶乙腈∶甲酸 = 98∶2∶0.1)流动相B液(水∶乙腈∶甲酸 = 2∶98∶0.1), 每次进样量为8.8 μL, RPLC柱线性梯度洗脱程序为: 0-10 min, 进样; 10-12 min, 5% B液; 12-16 min, 5%-13% B液; 16-71 min, 13%-30% B液; 71-85 min, 30%-40% B液; 85-90 min, 40%-80% B液; 90-95 min, 80% B液; 5 min恢复柱料, 100 min结束. 多肽的串联质谱鉴定和相对定量分析采用5800 MALDITOF/TOF质谱

相关报道

Price和Perkins等的研究发现沉默过氧化物还原酶1基因对肝癌的发展有抑制作用; Wang等发现硫代硫酸硫基转移酶蛋白在药物治疗组中的表达含量较肝纤维化组明显降低.

创新盘点
本文通过动物模型动态观察肝癌发生发展进程, 探寻肝纤维化发展为肝癌的关键蛋白.

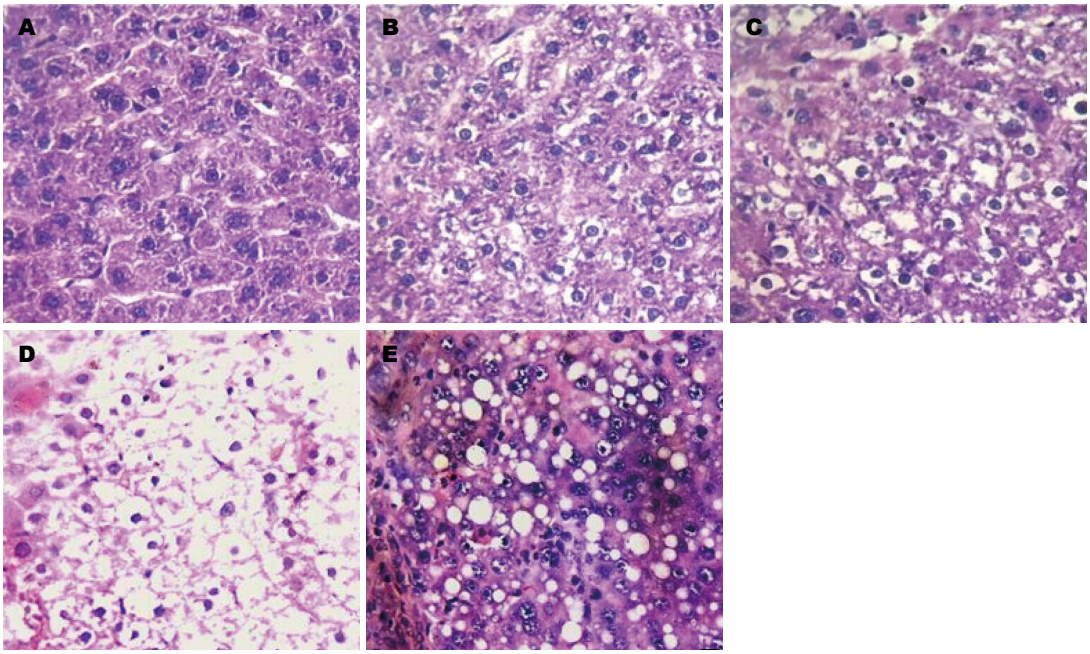


图 1 大鼠肝组织病理学HE染色(HE×100). A: 对照组; B: 4 wk; C: 10 wk; D: 12 wk; E: 18 wk.

分析仪. 具体操作参数: 一级质谱(MS)激光激发1250次, 在阳离子模式下用反射模式进行检测, 随后选择信噪比>50的母离子做二级质谱(MS/MS)分析, 每个样品点上最多选择25个母离子. 二级MS/MS激光激发2500次, 碰撞能量为2 kV, CID碰撞小室内的氮气压力维持在2.0×10^{-4} Pa.

1.2.6 蛋白质鉴定和定量: 质谱分析数据采用ProteinPilot 3.0在Uniprot数据库中进行检索鉴定蛋白, 报告置信度在95%以上的蛋白质同时用m/z 113、114、115、116和117报告离子的峰面积积分进行相对定量分析, 以m/z 117为对照, 按113∶117、114∶117、115∶117、116∶117比值, 选择$P \leq 0.05$的结果进行报告. 对有一个以上高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白不再进行人工确认, 对不含高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白, 用手工方法对MS/MS图谱碎片离子进行检查确认. 参考文献[12-14]和统计学意义, 当差异倍数达到1.2倍以上或低于0.7倍, 且经统计检验其P值<0.05时, 视为差异表达蛋白质.

统计学处理 采用Uniprot数据库中的注释信息分析iTRAQ筛选出来的肝癌组织差异表达蛋白, 通过GO分析数据库(http://www.geneontology.org/)进行GO分析, 用Reactome数据库中的生物代谢途径数据分析肝组织差异蛋白涉及的生物代谢途径, 从生物学进程(biological process, BP)和分子功能(molecular function, MF)这两个方面进行显著性分析. STRING9.0数据库构建肝癌组织差异表达蛋白相互作用网络图. 实验数据的结果用mean±SE进行表示, 组间比较采用单因素方差分析, 数据处理使用SPSS16.0软件, 认为P<0.05时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠生理状态和病理学观察 在造模过程中, 对照组大鼠无自然死亡, 肝脏未见病理改变; 实验组共有13只大鼠死亡, 死亡率为32.5%(13/40), 其中在12-15周死亡9只, 死亡原因疑为肺部炎症, 肝硬化等, 在15-18周死亡4只, 经解剖发现腹腔大量出血. 至实验结束时, 剩余的9只大鼠全部成癌. 病理学观察结果: 第4周: 肝损伤肝炎期, 肝细胞变性肿胀并不同程度的脂肪变性, 小叶内存在点状坏死及炎性细胞浸润; 第10周: 肝纤维化, 肝细胞严重脂肪性、灶性坏死, 门管区出现纤维组织增生; 第12周: 肝纤维-肝硬化期, 肝纤维组织增生, 肝缘变钝, 质地变硬; 第18周: 肝癌期, 肝细胞呈多形性, 异型性明显, 胞核增大, 胞质少, 可见多畸形的单核、多核瘤巨细胞和核分裂相(图1).

2.2 肝组织差异表达蛋白的iTRAQ分析 iTRAQ标记结合LC-ESI-MS/MS串联质谱鉴定到530种肝组织蛋白. 设定蛋白丰度差异达到>1.2倍

表 1　大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织表达上调的蛋白

Accession	Protein Description	Ratio			
		113 : 117	114 : 117	115 : 117	116 : 117
tr|G3V786	Protein Akr1b8	2.773	4.983	4.739	3.730
sp|P24329	Thiosulfate sulfurtransferase	1.584	2.554	1.538	3.647
sp|P07335	Creatine kinase B−type	2.33	2.835	1.907	3.435
sp|B1H267	Sorting nexin−5	3.564	4.846	3.727	3.193
sp|P38983	40S ribosomal protein SA	2.569	2.521	1.409	3.135
tr|Q6P7Q6	Galectin	1.842	1.503	1.642	2.819
sp|Q4G061	Eukaryotic translation initiation factor	2.328	4.656	2.689	2.813
tr|Q6I8Q6	Histone H2A	2.609	1.336	1.343	2.784
sp|Q5FVQ4	Malectin	1.822	1.503	1.642	2.819
sp|Q4KM35	Proteasome subunit beta type−10	1.975	2.163	1.532	2.437
tr|D4AAV1	Protein Amdhd1	2.337	2.217	1.896	2.423
sp|P45479	Palmitoyl−protein thioesterase 1	2.649	2.383	1.288	2.419
sp|P97584	Prostaglandin reductase 1	1.691	2.433	2.593	2.341
sp|O35796	Complement component 1 Q	1.222	1.334	1.274	2.315
sp|B0BN18	Prefoldin subunit 2	2.569	1.296	2.172	2.043
sp|P80067	Dipeptidyl peptidase 1	1.908	1.423	1.614	2.009
tr|Q6AY21	GTPase activating protein	2.064	2.519	1.280	1.934
tr|F1LM19	(SH3 domain) binding protein 2 Alpha−2−HS−glycoprotein	1.963	1.283	1.274	1.903
sp|Q920L2	Succinate dehydrogenase	1.571	1.443	1.594	1.722
sp|P35704	[ubiquinone] flavoprotein subunit Peroxiredoxin−2	1.395	1.561	1.679	1.701
sp|Q5M827	Pirin	2.095	2.816	2.061	1.701
sp|Q63716	Peroxiredoxin−1	1.606	1.827	1.762	1.689
sp|Q62812	Myosin−9	1.252	1.222	1.894	1.681
sp|Q10758	Keratin, type II cytoskeletal 8	1.394	1.339	1.334	1.646
tr|G3V9E3	Caldesmon 1	2.335	1.589	1.630	1.636
sp|Q9ER34	Aconitate hydratase	1.351	1.365	1.369	1.565
sp|P32755	4−hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	1.26	1.482	1.205	1.527
sp|Q8CFN2	Cell division control protein 42 homolog	1.483	1.570	1.329	1.504
tr|M0RBJ7	Complement C3	1.292	1.268	1.789	1.472
sp|Q99MC0	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 14A	1.775	1.653	1.945	1.467
sp|Q9Z0U5	Aldehyde oxidase 1	1.605	1.859	2.322	1.399
tr|F1LP60	Moesin	1.378	1.201	1.281	1.383
sp|P09811	Glycogen phosphorylase	2.818	4.695	1.802	1.322
sp|P17220	Proteasome subunit alpha type−2	1.521	1.557	1.332	1.282
sp|P28064	Proteasome subunit beta type−8	1.256	1.381	1.399	1.259
sp|P46413	Glutathione synthetase	1.253	1.306	1.224	1.214
tr|F1LNY0	Uncharacterized protein	1.316	1.376	1.439	1.194

应用要点
分析肝纤维化发展为肝癌过程中的差异表达蛋白，为获得肝脏疾病之间的内在关联提供实验参考依据.

(上调)或<0.7倍(下调), 且经统计检验其P<0.05的为差异蛋白, 与对照组相比, 模型组4个时间点分别鉴定到的差异蛋白质数量分别为128、113、106、127个, 其中在4个时间点均显著表达差异的蛋白49个, 上调表达的蛋白37个, 下调蛋白12个. 重复均鉴定到的上调和下调的蛋白分别如表1, 2.

2.3 差异表达蛋白的生物信息学分析及关键蛋白表达动态变化 对差异表达蛋白进行GO分析, 研究这些蛋白的功能. BP分析发现, 差异表达蛋白大多参与信号传导、代谢合成和外界刺激压力反应(图2). MF分析揭示, 这些蛋白大多具有结合核苷酸或受体、参与水解代谢反应、转录活性等功能(图3). 运用STRING 9.0检索差异蛋白相互作用(图4). 其中, 相互作用关键节点蛋白过氧化物还原酶

名词解释
iTRAQ技术: 利用多种胺活性试剂对蛋白质水解的肽段进行标记, 再结合串联质谱对肽段进行标记精确的鉴别和定量.

表 2　大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织表达下调的蛋白

Accession	Protein Description	Ratio			
		113 : 117	114 : 117	115 : 117	116 : 117
sp|P02761	Major urinary protein	0.213	0.338	0.373	0.208
tr|G3V697	Clock homolog	0.180	0.490	0.471	0.667
sp|O09171	Betaine−−homocysteine *S*−methyltransferase 1	0.644	0.446	0.508	0.337
sp|P04762	Catalase	0.577	0.547	0.519	0.576
tr|M0RDH0	Glycine *N*−methyltransferase	0.546	0.393	0.555	0.510
sp|Q8CHM7	2−hydroxyacyl−CoA lyase	0.652	0.579	0.590	0.581
sp|Q5M876	*N*−acyl−aromatic−*L*−amino acid amidohydrolase	0.663	0.599	0.593	0.613
sp|P04904	Glutathione *S*−transferase	0.481	0.429	0.649	0.499
sp|P52759	Ribonuclease UK114	0.522	0.656	0.396	0.546
tr|D3ZIC2	Protein Uroc1	0.450	0.395	0.679	0.245
sp|P07632	Superoxide dismutase	0.697	0.648	0.769	0.498
sp|Q4QQW3	Hydroxyacid−oxoacid transhydrogenase	0.646	0.396	0.772	0.425

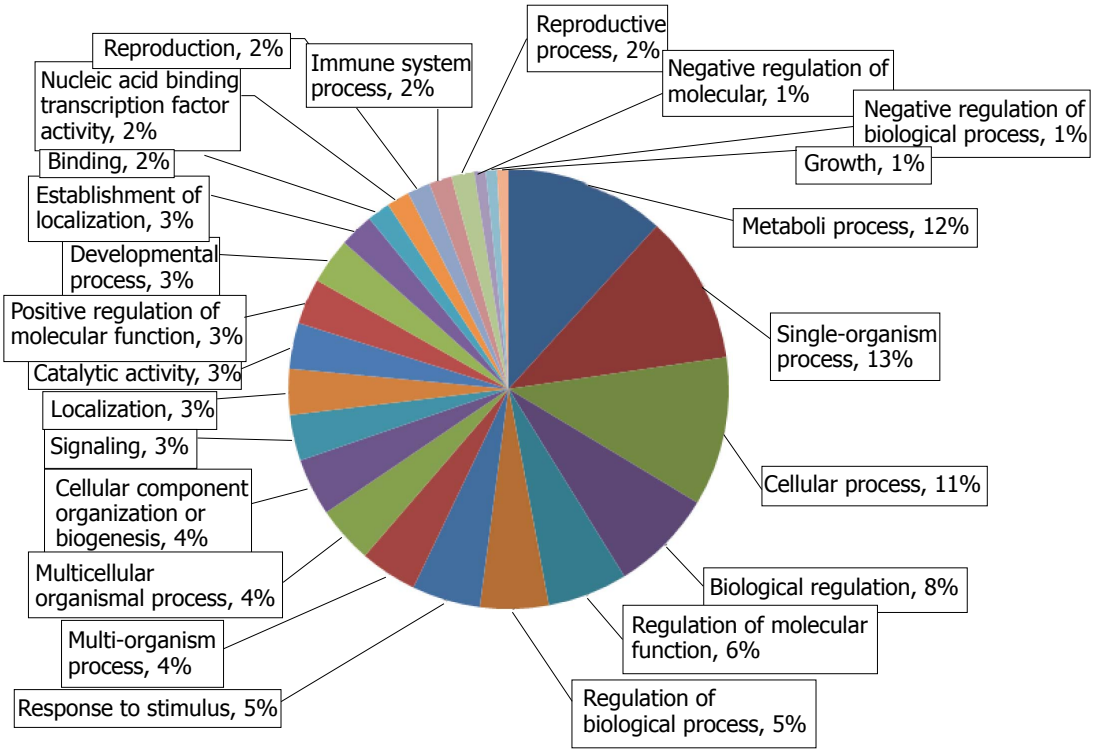


图 2　差异表达蛋白的生物进程分析.

1(peroxiredoxin-1, Prdx1)蛋白、过氧化物还原酶2(peroxiredoxin-2, Prdx2)蛋白、超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)蛋白、真核翻译起始因子3b(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b, eIF3b)蛋白、α2-HS-糖蛋白(alpha-2-HS-glycoprotein, Ahsg)蛋白和硫代硫酸硫基转移酶(thiosulfate sulfurtransferase, Tst)蛋白在肝癌发生过程中的含量变化如图5, Prdx1蛋白在第10周表达量达到最高, 之后的第12周、第18周表达量逐渐递减; Prdx2蛋白随着诱癌时间加长, 其表达量逐渐增高, 第18周表达量最高, 较对照组增加了1.7倍. Tst蛋白表达量趋势为: 逐步增高后降低再增高, 在第10周表达量达到最大. eIF3b蛋白表达量尤为显著, 第4周蛋白量高于正常组2.3倍, 第10周再次成倍增长达到最高峰, 之后有所降低. Ahsg蛋白表达量在第4、18周时相近且较高, 第10、12周表达量降低. SOD1蛋白量

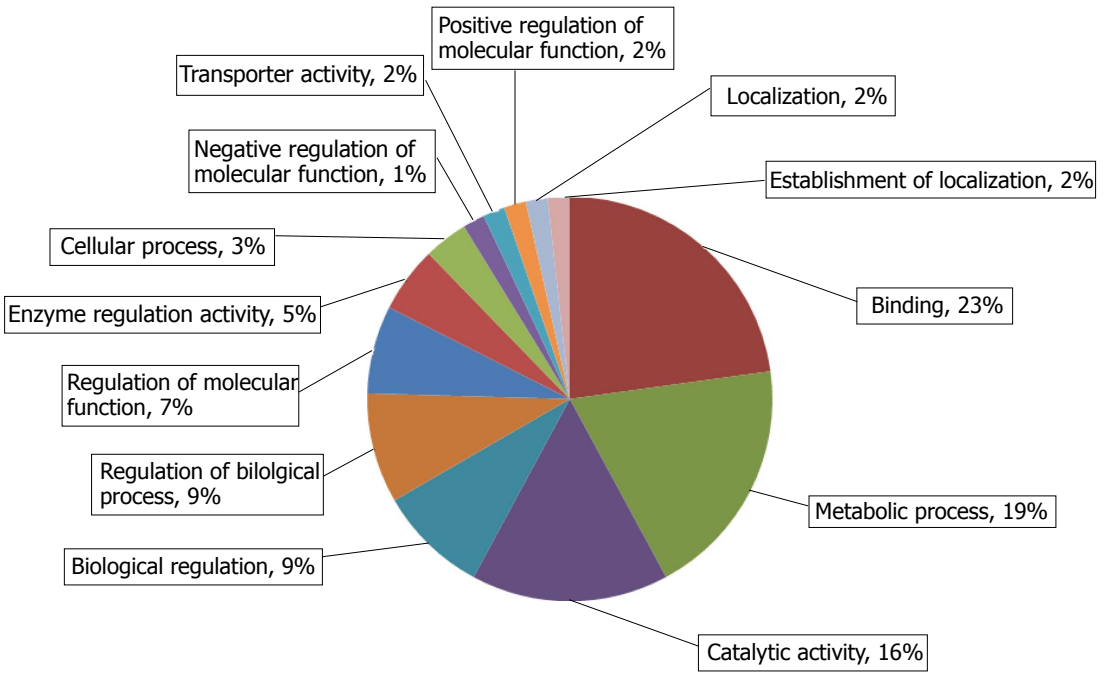


图 3　差异表达蛋白的分子功能分析.

同行评价

本文选题新颖, 技术方法可行, 结果具有一定的学术价值和科学性, 对肝纤维化发展为肝癌的临床研究具有一定参考价值.

在4-10周表达量开始逐渐降低, 在第12周表达量有少许增加, 第18周表达量降到最低, 不足正常组表达量的一半.

3 讨论

肝纤维化是慢性肝病发展成为肝硬化、肝癌的主要中心环节. 但是, 目前肝纤维化促肝癌的发生机制仍不清楚, 临床上更是缺乏肝纤维化转化成肝癌的预警检测指标, 因此, 寻找肝纤维化演化成肝癌过程中的关键蛋白, 用于肝癌的早期发现、早期诊断和早期治疗, 以及用于癌变机制研究和药物靶标设计有着重要的意义.

在前期的研究中, 我们发现在肝纤维化-肝癌模型大鼠中第4、10、12、18周时间点为肝纤维化发展为肝癌进程的关键时间点[9]. 本研究采用iTRAQ技术分析这4个时间点大鼠肝组织中蛋白质表达的差异, 旨在研究肝纤维化发展为肝癌过程中的关键蛋白. 经生物信息学分析发现, 关键蛋白Prdx1蛋白、Prdx2蛋白和SOD1蛋白在相互作用网图中处于功能网络交叉点, 而eIF3b蛋白、Ahsg蛋白和Tst蛋白参与了肿瘤疾病的恶性表达及肝脏衰竭过程[15,16], 以上蛋白可能在肝纤维化转变为肝癌过程中扮演重要角色.

Prdx1属于抗氧化蛋白超家族, 王永[17]在临床研究肝癌中发现: Prdx1蛋白在肝癌组织中的阳性表达率为57.7%, 在正常肝组织的阳性率为33.3%, 两者差异有统计学意义, 与肿瘤肝内转移灶分化程度有关. 在肝癌细胞实验中发现, *Prdx1*基因沉默后, 肝癌细胞形态发生变化且生长缓慢, 对肝癌的发展有抑制作用[18]. Prdx1高表达可以增强TGF-β1诱导的上皮细胞间质转化和细胞迁移[19]. 有研究[20]指出二萜类化合物腺花素作用于靶蛋白Prdx1杀死肝癌细胞, 说明Prdx1的表达与肝癌的发生和发展密切相关. 本实验中Prdx1蛋白在建模期4个时间点的表达量显著高于正常组, 在第10周最高, 随后小幅度波动, 其动态变化可能与肝组织受到DEN的损伤后正常小叶被破坏有关, 使得肝纤维化-肝癌的重要蛋白Prdx1的表达持续上升, 并在肝癌形成初期维持较高的表达水平.

Prdx2与Prdx1同属于抗氧化蛋白超家族. 有研究[21,22]表明: 在乳腺癌、间皮瘤、头颈部肿瘤中Prdx2表达水平增加. 下调Prdx2的表达可以增加头颈部肿瘤细胞和胃癌细胞对顺铂的敏感性[23,24], 还可以增强TNF-α和TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand)诱导的细胞凋亡, 抑制肿瘤发生. Prdx2通过调控TGF-β1参与细胞凋亡、分化、增殖, 在本实验中, 与对照组相比, Prdx2在第4周表达量加倍可能是由于在DEN诱导下肝组织结缔组织异常增生引起的, 在第4、10、12、18周其表达量逐级递增可能是由肝纤维化进入

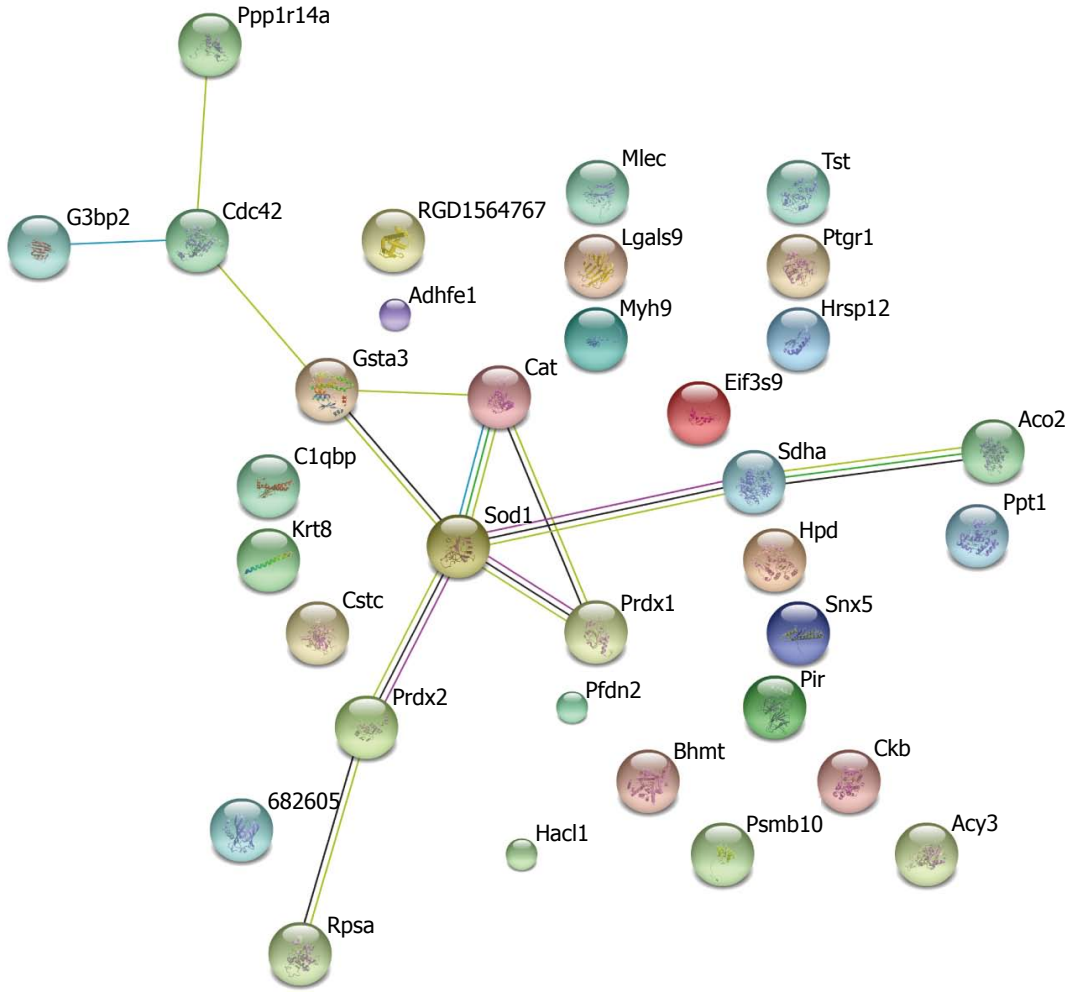


图 4　差异表达蛋白的相互作用分析.

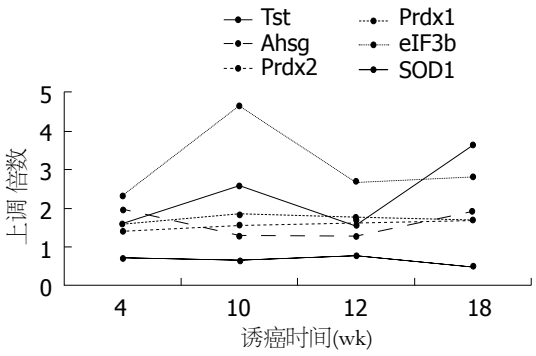


图 5　差异表达关键蛋白表达量的动态变化.

肝癌过程中炎症反应的加剧引起的.

Tst在肝脏生物转化中起着不可或缺的作用. 结合反应是肝脏生物化学作用中最重要的生物转化方式, 而硫酸结合反应是其中之一, 其催化剂为Tst. 此外, 有学者在研究PLP(phellinus linteus polysaccharide)抑制肝纤维化蛋白组学分析中表明, Tst在药物治疗组中的表达含量较肝纤维化组明显降低[25]. 本实验中Tst的表达量在第10周达到一个小高峰提示肝脏发生重度肝纤维化, 出现多量的肝细胞增生性病变, 第12周表达量降低可能是由于肝纤维化向癌变过度期间肝损伤的加剧短暂阻碍了其表达, 在第18周其表达量达到最大值说明: 肝癌的形成导致肝脏转化功能的病态活跃从而使得Tst表达量大幅度增高.

eIF3b是eIF3家族成员之一. Zhang等[26]在分析过表达eIF3亚基中发现5种亚基(即eIF3a、eIF3b、eIF3c、eIF3h和eIF3i)过表达时蛋白合成速度增加, 非锚定性生长能力增加, 其凋亡和其他恶性表型增强. 过表达的3a、3b或3c子单元导致整个eIF3活性增加[27]. 本实验结果显示eIF3b作为翻译起始因子对肝组织的病变过程较敏感, 在建模初期第4-10周其表达量增高极为明显, 并在第10周表达量骤增提示肝组织在DEN影响下发生大量异常蛋白的合成, 第12, 18周表达量有所降低但是仍然高于对照组, 可能是由于肝细胞在肝纤维化-肝癌

向肝癌发展期间纤维组织增生、假小叶形成, 异型性增多阻碍了其表达.

Ahsg是由肝脏分泌的一种糖蛋白, 近几年对Ahsg的研究兴趣集中在他的抗炎作用, 这一作用可能与肝衰竭的发生机制有关[28]. 张玉玲等[29]在对血清蛋白组学分析时提出Ahsg可作为肝脏疾病的标志物. 本研究分析了Ahsg在肝纤维化-肝癌模型中的表达量动态变化, 在肝组织受DEN化学损伤时(即第4周)Ahsg表达急速上升, 可能是由于大鼠肌体对外来损伤的一种快速反应所致; 在大鼠肝脏纤维化向肝癌发展时期(肝纤维化-肝癌模型的第10-12周), Ahsg的表达趋于平稳(但仍然高于对照组), 提示大鼠肝脏已成纤维性, 对损伤有一定的耐受性; 在肝组织完全癌变期(第18周)Ahsg的表达再次升高, 说明在DEN持续干扰下, 大鼠肝脏深度受损并癌变, 可能作为关键蛋白的Ahsg蛋白表达继续上调.

SOD1广泛存在于生物体内, 是清除细胞内O^{2-}的关键酶, 将O^{2-}歧化生成H_2O_2, 后者在过氧化氢酶的作用下分解为H_2O和O_2而彻底解毒, 两者在解毒过程中相辅相成, 共同作用. 韦薇[30]在研究树鼩诱发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)差异表达基因中发现*SOD1*在树鼩HCC、癌旁及癌前肝组织中均可检测到, 但表达量不同, HCC中SOD1蛋白表达的综合得分明显低于癌旁及癌前肝组织, 与本实验结果基本相符. 本实验中SOD1的表达量在第4-10周逐渐降低且低于正常组, 是由于肝组织损伤及纤维化的扩大导致有氧能力降低, 生成SOD1的能力减弱, 在肝纤维化向肝癌过渡期(即第12周)其表达量小幅度增加可能是由于纤维化细胞转变为癌细胞过程中细胞进行快速分化导致有氧氧化能力非正常态增强, 第18周SOD1表达量骤减(不足正常表达量的一半)表明肝组织完全癌变, 其正常功能丧失.

总之, 本文通过对肝组织蛋白组学数据进行分析, 筛选得到的Prdx1、Prdx2、Tst、eIF3b、Ahsg和SOD1可能为肝纤维化发展成肝癌过程中的关键蛋白, 但这些蛋白在肝癌发生、发展中的作用机制还尚未清楚, 下一步工作将对这些蛋白进行深入研究, 分析他们之间的相互关系和调控网络, 为进一步研究肝癌的发生机制提供理论依据.

4 参考文献

1 Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 1324-1332 [PMID: 17952090 DOI: 10.1038/nm1663]

2 Luedde T, Trautwein C. A molecular link between inflammation and fibrogenesis: the bacterial microflora influences hepatic fibrosis via toll-like receptor 4-dependent modification of transforming growth factor-beta signaling in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2008; 47: 1089-1091 [PMID: 18306215 DOI: 10.1002/hep.22232]

3 Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121-124 [PMID: 17615358 DOI: 10.1126/science.1140485]

4 Machida K, Tsukamoto H, Mkrtchyan H, Duan L, Dynnyk A, Liu HM, Asahina K, Govindarajan S, Ray R, Ou JH, Seki E, Deshaies R, Miyake K, Lai MM. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1548-1553 [PMID: 19171902 DOI: 10.1073/pnas.0807390106]

5 Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Kaibori M, Kamiyama Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Okazaki K, Seki T. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 48-57 [PMID: 17596875 DOI: 10.1002/hep.21672]

6 Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008; 47: 1557-1566 [PMID: 18318443 DOI: 10.1002/hep.22201]

7 Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor-beta gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology* 2008; 47: 2059-2067 [PMID: 18506891 DOI: 10.1002/hep.22283]

8 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]

9 李彦, 李小弟, 廖明. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝纤维化-肝癌动物模型的建立. 实验动物科学 2013; 30: 20-23

10 赵焱, 应万涛, 钱小红. 质谱MRM技术在蛋白质组学研究中的应用. 生命的化学 2008; 28: 210-213

11 Orvisky E, Drake SK, Martin BM, Abdel-Hamid M, Ressom HW, Varghese RS, An Y, Saha D, Hortin GL, Loffredo CA, Goldman R. Enrichment of low molecular weight fraction of serum for MS analysis of peptides associated with hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 2006; 6: 2895-2902 [PMID: 16586431 DOI: 10.1002/pmic.200500443]

12 Zhang L, Selão TT, Pisareva T, Qian J, Sze SK, Carlberg I, Norling B. Deletion of Synechocystis sp. PCC 6803 leader peptidase LepB1 affects

photosynthetic complexes and respiration. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 1192-1203 [PMID: 23358502 DOI: 10.1074/mcp.M112.022145]
13 Ahn JM, Sung HJ, Yoon YH, Kim BG, Yang WS, Lee C, Park HM, Kim BJ, Kim BG, Lee SY, An HJ, Cho JY. Integrated glycoproteomics demonstrates fucosylated serum paraoxonase 1 alterations in small cell lung cancer. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 30-48 [PMID: 24085812 DOI: 10.1074/mcp.M113.028621]
14 Zhang P, Li C, Zhang P, Jin C, Pan D, Bao Y. iTRAQ-based proteomics reveals novel members involved in pathogen challenge in sea cucumber Apostichopus japonicus. *PLoS One* 2014; 9: e100492 [PMID: 24949634 DOI: 10.1371/journal.pone.0100492]
15 Wang Z, Chen J, Sun J, Cui Z, Wu H. RNA interference-mediated silencing of eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B (EIF3B) gene expression inhibits proliferation of colon cancer cells. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 119 [PMID: 22734884 DOI: 10.1186/1477-7819-10-119]
16 Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, Ekiz F, Coban S, Yuksel O, Armutcu F, Akbal E. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1076-1081 [PMID: 23510962 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd699]
17 王永. ILK及prdx1在肝癌中的表达与意义. 长沙: 中南大学湘雅医学院, 2013
18 Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, Tector AJ, Vianna RM, Johnstone PA, Cardenes HR. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3191-3198 [PMID: 22025126 DOI: 10.1002/cncr.26404]
19 Ha B, Kim EK, Kim JH, Lee HN, Lee KO, Lee SY, Jang HH. Human peroxiredoxin 1 modulates TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through its peroxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 33-37 [PMID: 22475482 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.103]
20 Hou JK, Huang Y, He W, Yan ZW, Fan L, Liu MH, Xiao WL, Sun HD, Chen GQ. Adenanthin targets peroxiredoxin I/II to kill hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1400 [PMID: 25188510 DOI: 10.1038/cddis.2014.345]
21 Kinnula VL, Lehtonen S, Sormunen R, Kaarteenaho-Wiik R, Kang SW, Rhee SG, Soini Y. Overexpression of peroxiredoxins I, II, III, V, and VI in malignant mesothelioma. *J Pathol* 2002; 196: 316-323 [PMID: 11857495 DOI: 10.1002/path.1042]
22 Karihtala P, Mäntyniemi A, Kang SW, Kinnula VL, Soini Y. Peroxiredoxins in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3418-3424 [PMID: 12960131]
23 Park SH, Chung YM, Lee YS, Kim HJ, Kim JS, Chae HZ, Yoo YD. Antisense of human peroxiredoxin II enhances radiation-induced cell death. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4915-4920 [PMID: 11156252]
24 Yo YD, Chung YM, Park JK, Ahn CM, Kim SK, Kim HJ. Synergistic effect of peroxiredoxin II antisense on cisplatin-induced cell death. *Exp Mol Med* 2002; 34: 273-277 [PMID: 12515392 DOI: 10.1038/emm.2002.38]
25 Wang H, Wu G, Park HJ, Jiang PP, Sit WH, van Griensven LJ, Wan JM. Protective effect of Phellinus linteus polysaccharide extracts against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: a proteomics analysis. *Chin Med* 2012; 7: 23 [PMID: 23075396 DOI: 10.1186/1749-8546-7-23]
26 Zhang L, Pan X, Hershey JW. Individual overexpression of five subunits of human translation initiation factor eIF3 promotes malignant transformation of immortal fibroblast cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 5790-5800 [PMID: 17170115 DOI: 10.1074/jbc.M606284200]
27 Moser K, White FM. Phosphoproteomic analysis of rat liver by high capacity IMAC and LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2006; 5: 98-104 [PMID: 16396499 DOI: 10.1021/pr0503073]
28 Dai XH, Zhang P, Xiao MF, Zhou RR, Zhang BX, Hu GS, Huang ZB, Fan XG. Protective role of α2HS-glycoprotein in HBV-associated liver failure. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3846-3856 [PMID: 21747711 DOI: 10.3390/ijms12063846]
29 张玉玲, 韩涛, 张敏, 张倩. 慢加急性肝衰竭预后标志物的研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1078-1081
30 韦薇. 肝癌发生过程中差异表达基因的研究. 南宁: 广西医科大学, 2004

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1883

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1883-1889
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

氧化苦参碱对TGF-β1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响

陈 凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利

陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利, 武警后勤学院附属医院消化二科 天津市 300162
陈凯, 主要从事消化系统疾病分子机制的研究.
武警后勤学院种子基金面上基金资助项目, No. WHM201222
西青医院院级面上基金资助项目, No. xqlx201406
国家自然科学基金资助项目, No. 81173393
武警后勤学院创新团队基金资助项目, No. WHTD201310
天津市应用基础及前沿技术研究计划基金资助项目, No. 12JCZDJC25500
武警后勤学院附属医院种子基金面上基金资助项目, No. FYM201114
作者贡献分布: 陈凯、荣亚梅及宗林飞参与研究过程、数据分析及论文写作, 曹卫丽协助; 课题的设计与试剂的提供由冀润利完成.
通讯作者: 冀润利, 副主任医师, 300162, 天津市河东区成林路220号, 武警后勤学院附属医院消化二科.
base_19901s@163.com
电话: 022-60577731
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF-β1

Kai Chen, Ya-Mei Rong, Wei-Li Cao, Lin-Fei Zong, Run-Li Ji

Kai Chen, Ya-Mei Rong, Wei-Li Cao, Lin-Fei Zong, Run-Li Ji, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China
Supported by: Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces Foundation, No. WHM201222; Xiqing Hospital Foundation, No. xqlx201406; National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; Innovative Research Team Foundation of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, No. WHTD201310; Tianjin Research Program of Application and Advanced Technology, No. 12JCZDJC25500; Foundation of Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, No. FYM201114
Correspondence to: Run-Li Ji, Associate Chief Physician, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, 220 Chenglin Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. base_19901s@163.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of oxymatrine (OM) on the expression of molecules of the Smad signal pathway in pancreatic stellate cell line (LTC-14 cells) stimulated with transforming growth factor-β1 (TGF-β1).

METHODS: LTC-14 cells were divided into a normal control group, a TGF-β1 stimulated group and a TGF-β1 + OM (1 mg/mL) group. The mRNA and protein were extracted from LTC-14 cells 12 h after treatment. The mRNA and protein expression of Smad2/3/4/7 was detected by real-time PCR and Western blot, respectively.

RESULTS: Compared with the TGF-β1 stimulated group, the mRNA and protein expression of Smad2/3/4 was dramatically reduced in the OM treated group ($P < 0.05$). Compared with the TGF-β1 stimulated group, the mRNA expression of Smad7 was significantly decreased in the OM treated group ($P < 0.05$), whereas the Smad7 protein expression was increased.

CONCLUSION: OM might exert a therapeutic

背景资料
慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)胰腺纤维化缺乏有效的治疗药物, 氧化苦参碱(oxymatrine, OM)作为传统中药, 具有广泛的抗器官纤维化的作用. 转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smad通路在疾病中的作用越来越引起人们关注, OM是否可以通过该通路来发挥抗纤维化的作用亟待研究证实.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

研发前沿
近年来许多研究发现OM在各种脏器中的抗纤维化作用, 在肝、肾、肺等器官对TGF-Smad通路下某些因子的研究亦见发表, 但对胰腺纤维化中对相关通路的系统研究仍有待进一步研究.

effect against pancreatic fibrosis in pancreatic stellate cells stimulated with TGF-β1 by interfering with the mRNA and protein expression of molecules of the TGF-β1/Smad pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Pancreatic stellate cells; Transforming growth factor-β1; Smad

Chen K, Rong YM, Cao WL, Zong LF, Ji RL. Effect of oxymatrine on expression of molecules of Smad signal pathway in pancreatic stellate cells stimulated with TGF-β1. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1883-1889 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1883.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1883

摘要

目的: 观察氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)刺激的胰腺星状细胞株LTC-14细胞株Smad通路信号分子Smad2/3/4/7的影响.

方法: 取大鼠胰腺星状细胞株LTC-14细胞, 分别分为对照组、TGF-β1刺激组、OM干预组[TGF-β1+OM(1 mg/mL)]组. 12 h后提取细胞RNA及蛋白, 应用实时定量PCR及Western blot检测基因及蛋白表达量的变化情况.

结果: OM干预组与TGF-β1刺激组相比, OM干预组均可降低*Smad2/3/4*基因及蛋白表达, 结果有统计学意义(OM干预组 *vs* TGF-β1刺激组, $P<0.05$). OM干预组与TGF-β1刺激组相比, OM干预组使*Smad7*基因表达降低(OM干预组 *vs* TGF-β1刺激组, $P<0.05$), Smad7蛋白表达升高(OM干预组 *vs* TGF-β1刺激组, $P<0.05$).

结论: 体外实验中OM可以干预TGF-β1/Smad通路相关信号因子的基因蛋白表达; 可能对TGF-β1介导的胰腺星状细胞为核心的胰腺纤维化过程存在治疗作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 氧化苦参碱; 胰腺形状细胞; 转化生长因子β1; Smad

核心提示: 氧化苦参碱(oxymatrine, OM)通过影响转化生长因子β(transforming growth factor-β)/Smad通路下的Smad3、Smad7等信号因子的基因、蛋白表达来影响胰腺星状细胞的功能, 从而研究OM治疗慢性胰腺炎的可能机制.

陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 宗林飞, 冀润利. 氧化苦参碱对TGF-β1刺激的胰腺星状细胞Smad通路相关因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1883-1889 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1883.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1883

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的典型病理表现为以胰腺实质纤维化为主. 胰纤维化的形成主要由于以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与沉积增加, 降解减少, 两者失去动态平衡所致[1].

近来发现胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)的活化是CP胰腺纤维化的中心环节, PSC是ECM的主要来源细胞, 激活的PSC可以产生Ⅰ型、Ⅲ型胶原及纤连蛋白等主要的ECM成分[2]. 目前认为, 在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态, 他能表达细胞骨架蛋白如结蛋白、波形蛋白、胶质原纤维酸性蛋白. 当PSC激活时, 其形态和功能都发生变化, 胞内储维生素A的脂滴减少, PSC大量增殖, 转化为成肌纤维细胞样细胞, 合成和分泌多种ECM成分[3].

转化生长因子β1(transforming growth factor-1, TGF-β1)是最强效的致纤维化细胞因子, 在PSC激活活化中扮演重要角色, TGF-β1下游的Smad通路是其经典通路[4]. 在信号转导过程中, 磷酸化的转化生长因子受体(transforming growth factor receptor, TβR)激活Smad2和Smad3羧基端4个氨基酸的保守序列(S-S-X-S), 磷酸化的Smad2和Smad3结合Smad4形成异聚体, 并移位至细胞核. 在细胞核中Smad复合物利用Smad同家族序列CAGAC直接识别目的基因, 调节基因的转录. Smad7是TGF-β1信号转导抑制分子, 可与Smad2或Smad3竞争结合TGF-β1型受体或Smad4, 阻断Smad2或Smad3被磷酸化并转位至细胞核内, 抑制信号的转导[5].

苦参系药用豆科槐属植物苦参(*sophora flavescens ait*)的干燥根, 性寒味苦, 始载于我国最早的药学文献《神农本草经》. 随着分离提取技术的进步, 发现在苦参、苦豆子、广豆根中存在同一类以氧化苦参碱(oxymatrine, OM)为代表的生物碱. 近年大量的实验和临床研

表 1 引物序列

引物名称		DNA序列
β-actin	上游引物	5'-AGATCCTGACCGAGCGTGGC-3'
	下游引物	5'-CCAGGGAGGAAGAGGATGCG-3'
Smad2	上游引物	5'-CTGCCGCCTCTGGATGACT-3'
	下游引物	5'-TGGTGGTGTTTCTGGGATGTAA-3'
Smad3	上游引物	5'-GGCAGGAGGAGAAGTGGT-3'
	下游引物	5'-AGTGACCTGGGGATGGTA-3'
Smad4	上游引物	5'-CAGGTGCCTCAGTGACCAGC-3'
	下游引物	5'-CCAGGACCAGGGATGTTTCC-3'
Smad7	上游引物	5'-AACTGCAGACTGTCCAGACG-3'
	下游引物	5'-TCCCCACTCGAGTCTTCTCC-3'

相关报道 Zion等对体外培养胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)和在体实验通过腹腔注射雨蛙肽制备的胰腺纤维化模型小鼠, 经药物干预Smad3信号分子表达, 降低其磷酸化激活, 降低了胰腺纤维化, 提示Smad3信号的激活与胰腺纤维化密切相关.

究[6-8]结果表明OM具有明显的抗器官纤维化作用, 其在抗肝脏纤维化中的作用被广泛研究和证实, 但在胰腺中其是否通过影响TGF-β1/Smad通路干预PSC活化、胰腺组织纤维化进程尚未见文献报道.

1 材料和方法

1.1 材料 胎牛血清购自Gibco公司; 青链霉素混合液购自Solarbio公司; IMDM培养基购自HyClone公司; TGF-β1购自Peprotech公司; OM购自Sigma公司; 胰酶消化液购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; TRIzol购自Invitrogen公司; 750 mL/L乙醇(分析纯)、氯仿(分析纯)、异丙醇(分析纯)、DEPC水购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; MTT试剂购自Invitrogen公司; 实时荧光定量PCR扩增试剂盒和逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司. Smad2、3、4、7多克隆抗体、β-actin单克隆抗体购自Proteintech公司; DMSO购自Sigma公司; BCA蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: LTC-14细胞株是由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授惠赠[9]. 细胞在含10%胎牛血清的IMDM培养基中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2的孵育箱(相对湿度为95%)中培养. 将细胞培养于含10%胎牛血清的IMDM培养基中, 待细胞生长到培养瓶约70%-80%密度时, 用0.25%胰酶消化液将细胞消化后传代. 取对数生长期细胞用于试验研究.

1.2.2 细胞增殖试验(MTT法): 参考Ling等[10] PANC-1细胞试验中OM浓度, 按照倍比稀释原则将OM分为0、0.1、1.0、5.0 mg/mL浓度分为4组, 每组按照培养时间分为6、12、24 h 3组, 每组设3个重复孔. 将传代培养的LTC-14细胞株用胰酶消化液消化之后, 稀释成1×10^3个/L的细胞悬液, 并接种于96孔细胞板, 每孔加入100 μL培养基, 培养24 h后, 换入100 μL无血清无双抗的IMDM培养基饥饿4 h, 然后每孔分别加入含相应浓度OM, 30 min后加入预实验摸出的最佳刺激浓度的TGF-β1继续培养. 分别于相应时间点取出96孔板, 加入含0.5%浓度的MTT(5 mg/mL)的培养基100 μL, 4 h后终止培养, 弃去培养基, 每个孔中加入150 μL DMSO, 置于摇床上低速振荡10 min, 用酶联免疫检测仪570 nm测定各孔吸光度值(A_{570}).

1.2.3 Real-time PCR检测细胞基因表达: 于6孔板培养细胞, 分对照组、TGF-β1组、TGF-β1+OM组3组使用预实验及上述实验最佳TGF-β1刺激浓度以及最佳OM干预浓度、时间培养细胞. 终止培养后, TRIzol法提取细胞RNA, 逆转录cDNA后使用SYBR green染料法进行Real-time PCR检测*Smad2*、*3*、*4*、*7*基因表达量的变化. 引物设计经由PubMed下引物合成程序Primer-BLAST设计, 如表1.

1.2.4 Western blot检测细胞蛋白表达: 于100 mm培养皿中培养细胞, 分对照组、TGF-β1组、TGF-β1+OM组3组使用预实验及MTT实验最佳TGF-β1刺激浓度以及最佳OM干预浓度、时间培养细胞. 终止培养后, RIPA裂解提取细胞总蛋白, 经BSA蛋白定量法蛋白定量, 经变性蛋白电泳、转膜, 一抗4 ℃孵育过夜, TBST摇床洗膜15 min×4次, 二抗室温摇床孵育2 h, TBST摇床洗膜15 min×4次, ECL法化学发光, 暗室底物显影压片, ImageJ软件灰度比较分析.

统计学处理 使用GraphPad Prism 6统计学

创新盘点

本文探讨了体外星状细胞在TGF-β/Smad经典通路下途径限制、抑制及共同介质型Smad分子在外源性TGF-β1激活、OM干预下的变化情况，已阐述OM在治疗CP胰腺纤维化的可能机制.

表 2 PCR产物表达量分析 (mean ± SD, %)

分组	Smad2	Smad3	Smad4	Smad7
Normal组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
TGF-β1组	1.72 ± 0.41[a]	116.1 ± 27.61[b]	1.31 ± 0.12[a]	8.97 ± 0.88[b]
TGF-β1+OM组	0.41 ± 0.11[d]	12.9 ± 7.15[d]	0.49 ± 0.18[d]	5.32 ± 1.54[c]

数据以目的基因与管家基因β-actin吸光度比的百分数表示. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* Normal组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* TGF-β1组. TGF-β1: 转化生长因子β1; OM: 氧化苦参碱.

表 3 Western blot蛋白表达量分析 (mean ± SD, %)

分组	Smad2	Smad3	Smad4	Smad7
Normal组	0.26 ± 0.13	0.31 ± 0.10	0.63 ± 0.09	0.85 ± 0.31
TGF-β1组	0.77 ± 0.11[b]	0.99 ± 0.11[b]	1.04 ± 0.13[a]	0.16 ± 0.05[b]
TGF-β1+OM组	0.31 ± 0.10[d]	0.49 ± 0.14[d]	0.46 ± 0.14[d]	0.62 ± 0.05[d]

数据以目的蛋白与β-actin条带灰度值表示. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* Normal组; [d]*P*<0.01 *vs* TGF-β1组. TGF-β1: 转化生长因子β1; OM: 氧化苦参碱.

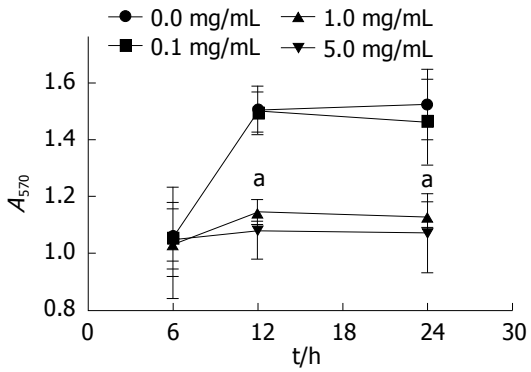


图 1 不同OM浓度时间对LTC-14活性影响. [a]*P*<0.05 *vs* 0.0 mg/mL OM组. OM: 氧化苦参碱.

软件分析处理数据, 数据用mean±SD表示, 组间比较用单因素方差分析. *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 OM不同浓度抑制星状细胞活力及增殖 不同浓度OM于不同时间点MTT法检测LTC-14细胞增殖活性, OM浓度1.0、5.0 mg/mL在12、24 h时较低浓度(0、0.1 mg/mL)时$A_{570\ nm}$结果差异有统计学意义(*P*<0.01)(图1).

2.2 OM作用下Smad2/3/4/7的mRNA表达 与对照组相比, 加入预实验得出最佳TGF-β1浓度8 ng/mL处理12 h后, Smad2表达量上调1.72倍, Smad3上调116.1倍, Smad4上调1.31倍, Smad7上调8.97倍(均*P*<0.05).

加入TGF-β1前30 min预加入1.0 mg/mL OM, 处理12 h后与对照组相比Smad2下降至0.41倍, Smad3下降至12.9倍, Smad4下降至0.49倍, Smad7下降至5.32倍, 较TGF-β1组, 差异有统计学意义(均*P*<0.05)(表2).

2.3 OM作用下Smad2/3/4/7的蛋白表达 与对照组相比, 加入8 ng/mL TGF-β1处理12 h后, Smad2蛋白表达量上调2.96倍, Smad3上调3.19倍, Smad4上调1.65倍, Smad7下调0.19倍(均*P*<0.05).

加入TGF-β1前30 min预加入1.0 mg/mL OM, 处理12 h后与对照组相比Smad2下降至1.19倍, Smad3下降至1.58倍, Smad4下降至0.73倍, Smad7回复至0.72倍, 较TGF-β1组, 差异有统计学意义(均*P*<0.05)(表3).

3 讨论

CP的主要病理机制是胰腺组织纤维化. 研究[11,12]表明, PSC活化、增殖在CP胰腺纤维化中处于核心地位. PSC活化后通过自分泌、旁分泌途径分泌多种细胞因子, 使ECM合成增多, 而降解相对减少, 过多的ECM沉积导致胰腺纤维化的发生发展. 在胰腺纤维化发生、发展过程中, 有多种转录因子和信号转导通路参与, 其中TGF-β是胰腺纤维化中的最强刺激因子[13,14], 而TGF-β又是主要通过TGF-β/Smad通路发挥他的生物学作用的. 信号传导中, TβR先与TGF-β结合. 其中, TβR为必需的信号传

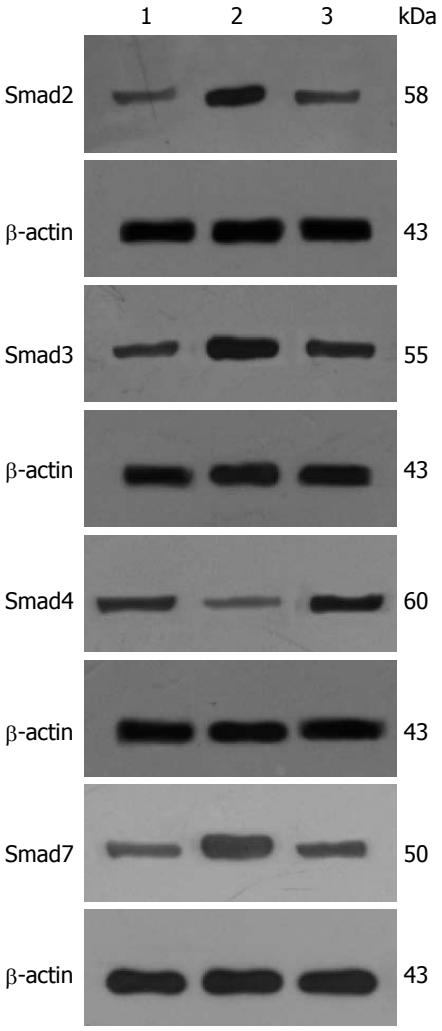


图 2　不同细胞因子蛋白表达量. 1: Normal组; 2: TGF-β1组; 3: TGF-β1+OM组. TGF-β1: 转化生长因子β1; OM: 氧化苦参碱.

导介质[15]. TGF-β信号传导的过程是: TGF-β先后与TβRⅠ/Ⅱ分子结合形成复合物; 从而使TGF-β信号向下游传导激活Smad通路. 根据Smad蛋白在TGF-β家族中信号传导中的作用可以分为3类: (1)途径限制型Smad(pathway-restricted Smad); (2)共同介质型Smad; (3)抑制型Smad[16,17]. 本实验中研究的信号分子Smad2、Smad3为途径限制性, Smad4为共同介质型, Smad7为抑制型. 他们的表达量及激活情况可以反映该条通路的激活与否, 信号是否经由该条通路下传.

有研究[18,19]指出, 经过转基因技术体内过度表达TGF-β的小鼠胰腺有相当程度的纤维化, 表现出类似CP的病理特征. 当胰腺组织受到理化刺激时, 胰腺腺泡细胞分泌TGF-β使PSC活化, 细胞内脂滴消失, 向间质细胞转化, 分泌多种ECM[20,21]. 而活化后的PSC细胞又能自分泌包括TGF-β在内的多种细胞因子, 而自激活, 持续性的自激活导致了纤维化的进展[22]. 从这点出发, 本实验设计了外源性的TGF-β1作为体外培养PSC模拟纤维化的刺激物来进行试验, 在8 ng/mL时可见明显的*Smad2*、*Smad3*基因高表达, 提示TGF-β1/Smad通路的启动, 而*Smad7*基因也出现了升高, 提示负反馈调控机制也在发挥作用 .

在人体多数器官中Smad信号通路作为TGF-β信号转导的经典通路也参与到了TGF-β诱导的纤维化中来. Liang等[23]研究发现熊去氧胆酸可通过抑制Smad3的表达、增加Smad7的表达来作用于TGF-β/Smad通路从而发挥其抑制组织纤维化的作用. Latella等[24]采用腹腔注射二甲基亚硝胺的方法诱导*Smad3*基因敲除小鼠和野生型小鼠发生肝纤维化结果发现野生型小鼠肝纤维化程度高于Smad3敲除小鼠, 表明Smad3信号因子缺失能够对组织纤维化起到抵抗作用. 徐新保等[25]发现反义*Smad4*基因能有效减少*Smad4*基因的表达部分阻断TGF-β信号传导系统, 以阻止HSC的活化, 减少ECM的产生, 从而减缓组织纤维化的发展. 在胰腺中Ohnishi等[26]发现, TGF-β通过Smad2依赖途径促进PSCs的活化, 使用病毒转染抑制Smad2信号分子表达后PSC的活化被抑制了. Zion等[27]对体外培养PSC和在体实验通过腹腔注射雨蛙肽制备的胰腺纤维化模型小鼠, 经药物干预Smad3信号分子表达, 降低其磷酸化激活, 降低了胰腺纤维化, 提示Smad3信号的激活与胰腺纤维化密切相关. 马松林等[28]通过对34例胰腺纤维化患者组织标本免疫组织化学染色发现TGF-β1、Smad3表达升高, Smad7表达降低, 提示TGF-β1和Smad3的高表达以及Smad7的低表达可能促进胰腺纤维化的发生发展, 提示通过靶向性阻断TGF-β/Smad信号通路的传导可能会阻断胰腺纤维化的进展, 从而达到治疗胰腺纤维化、CP的目的.

在OM的研究中, 学者们也发现其能通过干预TGF-β/Smad通路各信号分子抑制组织纤维化. 曾维政等[29]研究发现, 对于CCl_4诱导的大鼠肝纤维化模型中加入OM干预能降低Smad4分子的蛋白表达, 提高Smad7分子的蛋白表达, Masson染色显示组织纤维化程度相应的降低. 我们前期研究也发现OM能降低由DDC诱导的大鼠胰腺纤维化程度, 但其的主要

应用要点

通过对OM对PSC中TGF-β/Smad经典通路的影响, 对OM治疗胰腺纤维化的可能机制进行研究, 为治疗胰腺纤维化提供可能的作用靶点.

名词解释
LTC-14细胞株: 由德国Rostock大学医院的Robert Jaster教授杂交成功的永生化大鼠PSC株.

作用机制还不明确[30].

本实验发现加入一定浓度OM可以降低星状细胞活性, 抑制PSC增殖, MTT试验发现1.0 mg/mL的OM浓度可以很明显的抑制LTC-14细胞的细胞活性, 减少其增殖. 对于该现象机制研究发现加入外源性TGF-β1后Smad2、3、4均有不同程度的表达升高, 这种升高说明整条通路的激活, 而加入OM后表达降低, 说明OM在一定程度上抑制了该条通路上信号的传导; Smad7在加入TGF-β1后基因表达也出现了升高, 而蛋白表达降低, 这可能与负反馈调控和蛋白水平上的消耗有关, 加入OM后Smad7蛋白表达明显增多, 这种现象提示OM可能是通过增加Smad7信号分子的蛋白表达来抑制TGF-β/Smad信号通路的.

OM通过降低Smad2、3、4的表达, 升高Smad7蛋白表达, 多方面抑制TGF-β/Smad信号通路的转导, 从而抑制PSC细胞的增殖活化. 而信号分子之间具体的相互作用机制以及OM明确的结合位点还需要后续实验深入讨论. 深入研究TGF-β/Smad信号通路在PSC活化中的作用以及OM在其中处于何种角色, 不仅有助于进一步阐明胰腺纤维化的发病机制, 也可为临床治疗CP提供关键靶标和有效的治疗药物.

4 参考文献

1 Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon* 2014; 60: 530-550 [PMID: 25510320 DOI: 10.1016/j.disamonth.2014.11.002]

2 Cooper MA, Makary MA, Ng J, Cui Y, Singh VK, Matsukuma K, Andersen DK. Extent of pancreatic fibrosis as a determinant of symptom resolution after the Frey procedure: a clinico-pathologic analysis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 682-687 [PMID: 23345052]

3 Long D, Lu J, Luo L, Guo Y, Li C, Wu W, Shan J, Li L, Li S, Li Y, Lin T, Feng L. Effects of octreotide on activated pancreatic stellate cell-induced pancreas graft fibrosis in rats. *J Surg Res* 2012; 176: 248-259 [PMID: 21816420 DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.009]

4 Zhang H, Liu C, Kong Y, Huang H, Wang C, Zhang H. TGFβ signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1613-1618 [PMID: 25355597]

5 Ungefroren H, Sebens S, Giehl K, Helm O, Groth S, Fändrich F, Röcken C, Sipos B, Lehnert H, Gieseler F. Rac1b negatively regulates TGF-β1-induced cell motility in pancreatic ductal epithelial cells by suppressing Smad signalling. *Oncotarget* 2014; 5: 277-290 [PMID: 24378395]

6 Yang J, Hou Y, Ji G, Song Z, Liu Y, Dai G, Zhang Y, Chen J. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 180-190 [PMID: 24296297]

7 Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]

8 Liu L, Lu W, Ma Z, Li Z. Oxymatrine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via the inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and the TGF-β/Smad signaling pathway. *Int J Mol Med* 2012; 29: 815-822 [PMID: 22367596]

9 Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, Yang ZJ, Lu A, Yung KK, Bian Z. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8: e82201 [PMID: 24312641 DOI: 10.1371/journal.pone.0082201]

10 Ling Q, Xu X, Wei X, Wang W, Zhou B, Wang B, Zheng S. Oxymatrine induces human pancreatic cancer PANC-1 cells apoptosis via regulating expression of Bcl-2 and IAP families, and releasing of cytochrome c. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 66 [PMID: 21714853]

11 Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S48-S54 [PMID: 19896099]

12 Uchida M, Ito T, Nakamura T, Hijioka M, Igarashi H, Oono T, Kato M, Nakamura K, Suzuki K, Takayanagi R, Jensen RT. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas and acute and chronic pancreatitis and effect of their activation by a CX3CR1 agonist. *Pancreas* 2014; 43: 708-719 [PMID: 24681877 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000109]

13 Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x]

14 Sanvito F, Nichols A, Herrera PL, Huarte J, Wohlwend A, Vassalli JD, Orci L. TGF-beta 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF-alpha, triggers insulin-dependent diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1279-1286 [PMID: 8554587 DOI: 10.1006/bbrc.1995.2906]

15 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]

16 Suzuki H, Yagi K, Kondo M, Kato M, Miyazono K, Miyazawa K. c-Ski inhibits the TGF-beta signaling pathway through stabilization of inactive Smad complexes on Smad-binding elements. *Oncogene* 2004; 23: 5068-5076 [PMID: 15107821 DOI: 10.1038/sj.onc.1207690]

17 Lu N, Liu Y, Tang A, Chen L, Miao D, Yuan X.

Hepatocyte-Specific Ablation of PP2A Catalytic Subunit α Attenuates Liver Fibrosis Progression via TGF-β1/Smad Signaling. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 794862 [PMID: 25710025 DOI: 10.1155/2015/794862]

18 Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G164-G172 [PMID: 11123210]

19 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)-β-induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF-β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]

20 Apte MV, Haber PS, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999; 44: 534-541 [PMID: 10075961 DOI: 10.1136/gut.44.4.534]

21 Lee H, Lim C, Lee J, Kim N, Bang S, Lee H, Min B, Park G, Noda M, Stetler-Stevenson WG, Oh J. TGF-beta signaling preserves RECK expression in activated pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2008; 104: 1065-1074 [PMID: 18300271 DOI: 10.1002/jcb.21692]

22 Shek FW, Benyon RC, Walker FM, McCrudden PR, Pender SL, Williams EJ, Johnson PA, Johnson CD, Bateman AC, Fine DR, Iredale JP. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol* 2002; 160: 1787-1798 [PMID: 12000730 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61125-X]

23 Liang TJ, Yuan JH, Tan YR, Ren WH, Han GQ, Zhang J, Wang LC, Qin CY. Effect of ursodeoxycholic acid on TGF beta1/Smad signaling pathway in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J* (Engl) 2009; 122: 1209-1213 [PMID: 19493473]

24 Latella G, Vetuschi A, Sferra R, Catitti V, D'Angelo A, Zanninelli G, Flanders KC, Gaudio E. Targeted disruption of Smad3 confers resistance to the development of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in mice. *Liver Int* 2009; 29: 997-1009 [PMID: 19422482]

25 徐新保, 冷希圣, 杨晓. 反义Smad4基因转染对抗昆明小鼠肝脏纤维化发展的效果观察. 中华普通外科杂志 2004; 19: 50-52

26 Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279: 8873-8878 [PMID: 14688282 DOI: 10.1074/jbc.M309698200]

27 Zion O, Genin O, Kawada N, Yoshizato K, Roffe S, Nagler A, Iovanna JL, Halevy O, Pines M. Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention. *Pancreas* 2009; 38: 427-435 [PMID: 19188864 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181967670]

28 马松林, 赵秋, 龚勇, 王渝, 杨芳. 纤维化胰腺组织中TGF-β1、Smad3、Smad7的表达及意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 185-188

29 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德. 氧化苦参碱对肝纤维化大鼠Smad基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 984-987

30 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中Ⅰ型胶原及α-SMA的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1331-1336

同行评价

相关研究国内仍较少, 对CP今后的治疗探讨或进一步研究有指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1890

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1890-1896
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗

李春梅, 张 林, 侯艳红, 李 楠, 车明环

李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环, 中国人民解放军第309医院消化科 北京市 100091
李春梅, 河北北方学院 河北省张家口市 075000
李春梅, 硕士, 主要从事消化系肿瘤的分子生物学研究.
作者贡献分布: 主要实验、数据分析、文章起草由李春梅完成; 数据搜集与整理由侯艳红、李楠及车明环完成; 课题设计、文章修改和审阅由张林完成.
通讯作者: 张林, 副主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院消化科.
stepinghuns2@aliyun.com
电话: 010-66473146
收稿日期: 2014-12-19 修回日期: 2015-02-13
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-04-28

背景资料
聚氰基丙烯酸正丁酯(polybutylcyanoacrylate, PBCA)是目前研究最为广泛和深入的纳米材料之一. 已有研究利用聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒(polybutylcyanoacrylate nanoparticles, PBCA-NP)为载体运载5-氟尿嘧啶、吉西他滨、顺铂等抗肿瘤药物应用于各部位肿瘤治疗, 其中包括胰腺癌. 然而纳米粒子本身没有与肿瘤细胞特异性结合的靶向性特点, 单纯的纳米粒子难以在肿瘤细胞内集聚, 将表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)偶联于纳米粒子表面可起到肿瘤靶向治疗作用.

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent

Chun-Mei Li, Lin Zhang, Yan-Hong Hou, Nan Li, Ming-Huan Che

Chun-Mei Li, Lin Zhang, Yan-Hong Hou, Nan Li, Ming-Huan Che, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China
Chun-Mei Li, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China
Correspondence to: Lin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. stepinghuns2@aliyun.com
Received: 2014-12-19 Revised: 2015-02-13
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the capability of epidermal growth factor receptor (EGFR)-grafted polybutylcyanoacrylate nanoparticles (EGFR-PBCA-NP) carrying gemcitabine (GEM) to treat pancreatic cancer.

METHODS: GEM nanoparticles were prepared by emulsion polymerization, and the particle size, drug-loading rate and encapsulation efficiency were characterized. Different numbers of PANC-1 cells in 100 μL PBS were inoculated subcutaneously into the right flank of Balb/c (nu/nu) mice to establish a xenograft model. The mice were divided into five groups (n = 10 each). The drugs were injected through the mouse tail vein to observe tumor inhibition. Every three days the short diameter and long diameter of tumors were measured to calculate tumor volume. After 12 d, the mice were killed. Tumor weight and volume were measured in nude mice bearing xenografts to calculate the tumor inhibition rate. Xenograft nude mice were randomly divided into two groups. Tumor tissues were removed from the mice which were sacrificed at 1, 5, and 12 h after the injection for frozen section fluorescence examinations.

RESULTS: As compared with the control group, the weight and volume of human pancreatic cancer xenografts of nude mice in the experimental group were decreased significantly (P < 0.05). The two indexes in the EGFR-GEM-PBCA-NP group were significantly better than those in other groups. In the experimental group (EGFR-Cy3-PBCA-NP), fluorescence intensity at 1, 5, and 12 h was stronger than that in the control group (Cy3-PBCA-NP), and fluorescence intensity in the experimental group at 5 h was stronger than that at 1 and 12 h.

CONCLUSION: EGFR-GEM-PBCA-NP shows a good receptor targeting ability and a significant inhibitory effect on human pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PBCA-NP; Gemcitabine; EGFR; Pancreatic adenocarcinoma; Transplanted tumor

Li CM, Zhang L, Hou YH, Li N, Che MH. Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using anti-EGFR antibody as a targeting agent. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1890-1896 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1890.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1890

摘要

目的: 制备表面偶联抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗的聚氰基丙烯酸正丁酯纳米微球(EGFR-grafted polybutylcyanoacrylate nanoparticles, EGFR-PBCA-NP), 研究负载吉西他滨(gemcitabine, GEM)的靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用.

方法: (1)采用乳化聚合法制备负载GEM的纳米微球, 测定载药纳米粒的粒径、载药率、包封率; (2)建立裸鼠胰腺癌模型, 随机分为5组, 每组10只. 每3 d尾静脉给药1次, 治疗前测量肿瘤长径(a)和短径(b), 计算肿瘤体积. 治疗12 d停药后处死裸鼠剥离瘤体测量肿瘤大小, 对瘤体进行称质量并计算抑瘤率; (3)随机将荷瘤小鼠分为两组, 每组于给药后1、5、12 h处死, 提取肿瘤组织用于冰冻切片荧光观察.

结果: 与对照组相比各实验组移植瘤的瘤质量抑制率和体积差异具有统计学意义(P<0.05), 其中EGFR-GEM-PBCA-NP组显著优于其他各组. EGFR-Cy3-PBCA-NP组荧光强度于1、5、12 h均强于Cy3-PBCA-NP组, 并且实验组于5 h时荧光强度强于1、12 h.

结论: EGFR-GEM-PBCA-NP对EGFR阳性的裸鼠人胰腺癌移植瘤有明显的靶向性和显著的抑瘤作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒; 吉西他滨; 表皮生长因子受体; 胰腺癌; 移植瘤

核心提示: 聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒(polybutylcyanoacrylate nanoparticles)作为药物载体不但对药物有靶向传输功能还能有效克服化疗药物应用引起的相关不良反应. 我们严格限制纳米粒子粒径大小有效防止网状内皮系统(reticuloe endothelin system)对载药纳米粒子吞噬作用, 同时利用抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗与胰腺癌表面EGFR特异性识别的特性发挥吉西他滨靶向治疗的作用.

研发前沿
通过特殊工艺EGFR可与纳米粒子结合形成螯合剂起到靶向导向作用, 另外严格限制纳米粒子粒径大小可有效逃避网状内皮系统(reticuloe endothelin system, RES)吞噬功能, 使载药纳米粒子最大限度发挥治疗作用.

李春梅, 张林, 侯艳红, 李楠, 车明环. 抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1890-1896 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1890.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1890

0 引言

胰腺癌恶性程度高且预后极差, 目前发病率呈不断的上升趋势, 其早期症状不典型, 至出现明显症状时多已进入晚期, 大多已失去了手术根治机会. 另外由于胰腺癌位置深, 周围有胃肠、脊髓等器官组织对放疗敏感性差且耐受剂量低, 故放疗效果亦不理想. 因此化疗作为中晚期胰腺癌的主要治疗措施受到广泛关注和重视. 尽管不断有新的抗肿瘤药物问世, 目前对于胰腺癌疗效最为肯定的仍是吉西他滨(gemcitabine, GEM)[1]. GEM是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 目前主要用于晚期胰腺癌、晚期非小细胞肺癌、局限期或转移性膀胱癌及转移性乳腺癌的治疗[2-6]. 然而GEM给药后杀伤癌细胞的同时也损伤正常组织, 并且可能引发骨髓抑制和胃肠道毒性等严重不良反应[7], 以上因素均限制了该药在临床上的应用. 近来纳米粒载药系统的开发利用为实现抗肿瘤药的靶向及可控释放指明了新的方向[8,9]. 量子点[10]、磁性铁氧化物[11]、纳米金[12]以及可生物降解的聚合物[13]等纳米颗粒已经被开发用于癌症的诊断及治疗[8]. 氰基丙烯酸酯是目前研究最多的可生物降解材料之一, 代谢产物主要为CO_2、NH_3、尿素、尿酸等且均可经过自身代谢排出体外. 聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒(polybutylcyanoacrylate nanoparticles, PBCA-NP)是以氰基丙烯酸酯为单体通过控制其聚合条件制备出的毫微粒, 因其表面具有丰富的*COOR*、*CN*等基团, 不同特性的药物可通过聚合渗入运载于纳米粒子内部或利用化学与物理吸附的方式牢固地附着

相关报道
钱亦淳等观察偶联西妥昔单抗(C225)的金纳米颗粒(AuNPs)对肺腺癌A549细胞株的作用, 研究其对细胞功能以及相关蛋白的影响并探讨其分子机制. 结果发现C225-AuNPs能够显著抑制肺腺癌细胞增殖、迁移, 促进凋亡.

于纳米粒子表面. 然而, 粒径>100 nm纳米颗粒易受网状内皮系统(reticuloe endothelin system, RES)吞噬导致肿瘤部位药物浓度较低. 为了达到更好的生物利用度, PBCA纳米粒子通常偶联特异性单抗、转铁蛋白或肿瘤靶向短肽等物质实现物质主动靶向治疗的目的[14-16]. 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路在细胞存活、增殖和分化的调节中具有重要作用[17-19]. 研究[20]发现在胰腺癌中EGFR表达上调, 他为癌症检测和治疗提供了靶向作用点. 因此, 将EGFR标记于PBCA纳米粒子表面将是一个靶向药物递送很好的介体. 本研究中我们成功制备了表面偶联抗EGFR单抗的载药PBCA-NP, 将EGFR的靶向识别作用与PBCA运载功能相结合, 就负载GEM的靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用进行了初步的研究.

1 材料和方法

1.1 材料 α-氰基丙烯酸正丁酯(BCA)(北京瞬康医用胶有限公司); Dextran-70、PluronicF-127(德国BASF公司); 西妥昔单抗(默克公司); 吲哚菁绿(Cy3, 上海晶纯生化科技股份有限公司); 其他试剂为国产分析纯. 85-2恒温加热磁力搅拌器(上海志威电器有限公司); 微孔滤膜(欣惠泽奥有限公司), Zeta sizer Nano ZS90型激光粒径分析仪(英国马尔文公司); H-600透射电镜(日本Hitachi公司); IX71荧光显微镜(日本Olympus公司). 人胰腺癌细胞株PANC-1(北京富众科技发展有限公司), 细胞培养于含胎牛血清、青霉素、链霉素的DMEM培养液中; 5-6周龄♂Balb/c–nu裸鼠由中国人民解放军309医院结核研究所动物实验室提供, 分笼饲养于SPF级动物实验室; FA604A电子天平(上海精天电子仪器有限公司); 游标卡尺(Mitutoyo/三丰).

1.2 方法

1.2.1 纳米粒子的制备: GEM-PBCA-NP的制备: 称取Dxtran-70 100 mg、PluronicF-127 75 mg及GEM置于10 mL烧杯中加蒸馏水溶解, 用0.1 mol/L盐酸溶液调节pH至1.4, 定容至5 mL, 在25 ℃电磁600 r/min搅拌下缓加入0.06 mL α-BCA单体, 搅拌5 h后, 用0.1 mol/L NaOH溶液调节pH至7.0, 继续搅拌0.5 h, 用微孔滤膜过滤, 即得乳白色胶体溶液. 将微球稀释到合适的浓度后, 用激光散射粒度分析仪来观察微球粒径的大小及分布. GEM-PBCA-NP纳米粒子中GEM的含量用光谱法测定. EGFR-GEM-PBCA-NP的包封率和载药率由下述公式分别计算: 载药量 = 纳米粒子中GEM质量/纳米粒子质量×100%, 包封率 = 纳米粒子中GEM质量/GEM×100%投药量.

EGFR-GEM-PBCA-NP的制备: 将GEM-PBCA-NP与抗EGFR单克隆抗体溶于pH 7.4的SBF溶液中, 之后于一定转速磁力搅拌下按一定比例加入碳二亚胺溶液, 将所得溶液离心分离, 超声分散后用去离子水洗涤3遍, 冷冻干燥后可得到GEM-PBCA-NP与抗EGFR单克隆抗体的交联物EGFR-GEM-PBCA-NP. 用激光散射粒度分析仪来观察微球粒径的大小及分布. 并计算包封率及载药率.

荧光纳米粒子的制备: 将Dxtran-70、PluronicF-127及Cy3用蒸馏水溶解后作为水相, 余制备方式同GEM-PBCA-NP的制备. 将制备好的含荧光Cy3-PBCA-NP(含量: 0.5 mg/mL)用于制备含荧光的EGFR-Cy3-PBCA-NP, 方式同EGFR-GEM-PBCA-NP的制备.

1.2.2 胰腺癌裸鼠模型的构建: 取对数生长期的人胰腺癌PANC-1细胞株悬液, 调整细胞浓度至1×10^7个/mL供皮下接种. 取4-6周龄的裸鼠, 遵循无菌操作的原则, 于每只裸鼠右侧肩胛部皮下种植细胞悬液0.1 mL(含1×10^6个细胞). 建立荷人胰腺癌裸鼠皮下移植瘤模型. 裸鼠造模成功后第14天计算出每组裸鼠瘤体体积的平均值.

1.2.3 EGFR-GEM-PBCA-NP治疗裸鼠人胰腺癌模型: 50只裸鼠造模成功第14天后将荷瘤裸鼠随机分为5组. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组(EGFR-GEM-PBCA-NP, n = 10); 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组(GEM-PBCA-NP, n = 10); 组3: GEM原料药组(GEM, n = 10); 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组(PBCA-NP, n = 10); 组5: 生理盐水组(NS). 其中组1、2、3每次给药时GEM的量均为2.5 mg/kg, 组4、5分别给予等量的纳米粒子溶液和生理盐水. 每3 d尾静脉给药1次. 利用游标卡尺测量治疗前(造模第14天)肿瘤长径(a)和短径(b), 每个径线均测3次取平均值计算肿瘤体积, 肿瘤体积$V=a\times b^2\times 1/2$. 同样利用游标卡尺于用药后计算肿瘤体积1次/3 d.

表 1　各组裸鼠用药前后肿瘤体积 (mean ± SD, mm^3)

分组	治疗前	治疗后			
		3 d	6 d	9 d	12 d
组1	57.27 ± 1.57	43.30 ± 1.61[a]	34.24 ± 2.63[a]	23.21 ± 3.75[a]	13.73 ± 1.19[a]
组2	54.45 ± 3.24	48.44 ± 1.81[a]	39.84 ± 0.47[a]	31.27 ± 1.35[a]	23.15 ± 1.78[a]
组3	54.45 ± 2.86	48.60 ± 0.86[a]	42.07 ± 1.75[a]	37.25 ± 2.30[a]	29.94 ± 1.14[a]
组4	54.45 ± 3.10	64.02 ± 3.21	73.63 ± 1.59	81.62 ± 1.78	92.80 ± 3.11
组5	54.86 ± 1.19	65.22 ± 3.35	73.24 ± 2.04	82.07 ± 2.36	92.91 ± 3.79

[a]*P*<0.05 *vs* 组5. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

创新盘点

本研究独创性的制备了表面偶联抗EGFR单抗的载药PBCA-NP, 并将纳米粒子大小限定于100 nm以下, 将抗EGFR单抗与胰腺癌细胞的靶向识别作用与PBCA运载功能相结合, 为胰腺癌靶向性化疗研究方面提供了新的思路.

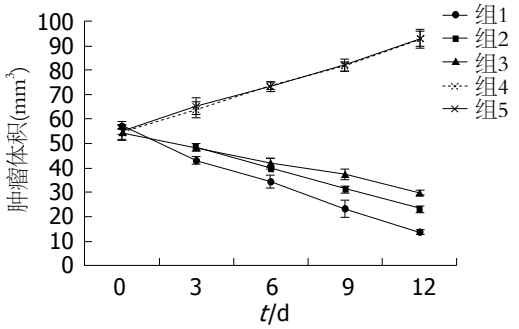


图 1　各组裸鼠肿瘤体积随用药时间变化. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

治疗12 d停药后处死裸鼠剥离瘤体测量肿瘤大小, 对瘤体进行称质量并计算抑瘤率, 抑瘤率 = (1-治疗组平均瘤质量/对照组平均瘤质量)×100%. 给药期间对裸鼠生存状态进行监测.

1.2.4 荧光纳米粒子于肿瘤组织的分布: 随机取6只荷瘤小鼠分为2组: 实验组注射EGFR-Cy3-PBCA-NP溶液(10 mg/kg)与对照组注射等量Cy3-PBCA-NP. 分别于1、5、12 h行颈椎脱臼处死小鼠, 取肿瘤组织, 用生理盐水洗净, 滤纸吸干多余水分, 迅速放入液氮中冷冻、随后将冰冻组织切片, 将组织切片贴于载玻片后, 用P0126封片, 置于倒置荧光显微镜下检测激发Cy3所发的荧光.

统计学处理 计量资料均以mean±SD表示, 应用SPSS16.0统计软件进行统计分析, 两组间均数的比较采用*t*检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳米粒子的制备 所得到的纳米颗粒为光滑和独特的球形, 药物均匀地分散在聚合物基质中. 具有或不具有表面修饰的纳米粒表现出相似的物理特性. GEM-PBCA-NP和EGFR-GEM-PBCA-NP纳米粒的平均尺寸分别为48.9 nm ±3.05 nm和53.6 nm±2.24 nm. GEM的包封率和载药量在GEM-PBCA-NP和EGFR-GEM-PBCA-NP纳米粒分别为51.23%±2.96%、47.58%±1.97%、5.87%±0.81%、5.34%±0.75%, 可见表面修饰后纳米粒子并无明显变化. 同时成功制备了Cy3-PBCA-NP、EGFR-Cy3-PBCA-NP两种纳米粒子.

2.2 肿瘤体积 利用公式计算肿瘤体积, 于第12天完成最后1次测量后, 分别按分组对应记录肿瘤体积数据(表1, 图1)进行统计学分析, 第3、6、9、12天的GEM、GEM-PBCA-NP、EGFR-GEM-PBCA-NP组的肿瘤体积与生理盐水对照组比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 其中EGFR-GEM-PBCA-NP抑瘤效果最强. 在各组与GEM单药组进行比较时, 除了与第3天GEM-PBCA-NP组比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 其他两两比较差异均具有统计学意义(*P*<0.05).

2.3 瘤质量抑制率 荷瘤裸鼠治疗12 d停药后处死剥离瘤体, 对瘤体进行称质量并利用公式计算抑瘤率(表2). EGFR-GEM-PBCA-NP组(24.53 mg±3.72 mg)、GEM-PBCA-NP组(35.82 mg±5.44 mg)、GEM组(49.89 mg±6.11 mg)瘤质量与对照组比较差异有统计学意义(*P*<0.05). EGFR-GEM-PBCA-NP、GEM-PBCA-NP、GEM组两两比较差异均有统计学意义(*P*<0.05).

2.4 荧光纳米粒子在小鼠体内肿瘤部位的荧光分布 实验组小鼠尾静脉注射EGFR-Cy3-PBCA-NP, 对照组注射Cy3-PBCA-NP, 分别于1、5、12 h将小鼠肿瘤剥离制作冰冻切片, 在

应用要点

本研究方法中为了直观上观察抗EGFR单抗对于胰腺癌细胞的靶向性, 将其标记于Cy3-PBCA-NP表面, 在荧光显微镜下观察其在肿瘤部位的聚集情况, 从直观上就抗EGFR单抗的胰腺癌细胞靶向性给予肯定. 同时结合给药后瘤体体积与质量变化等定量方法, 从定性及定量两方面对靶向纳米粒子对胰腺癌的治疗作用进行综合分析.

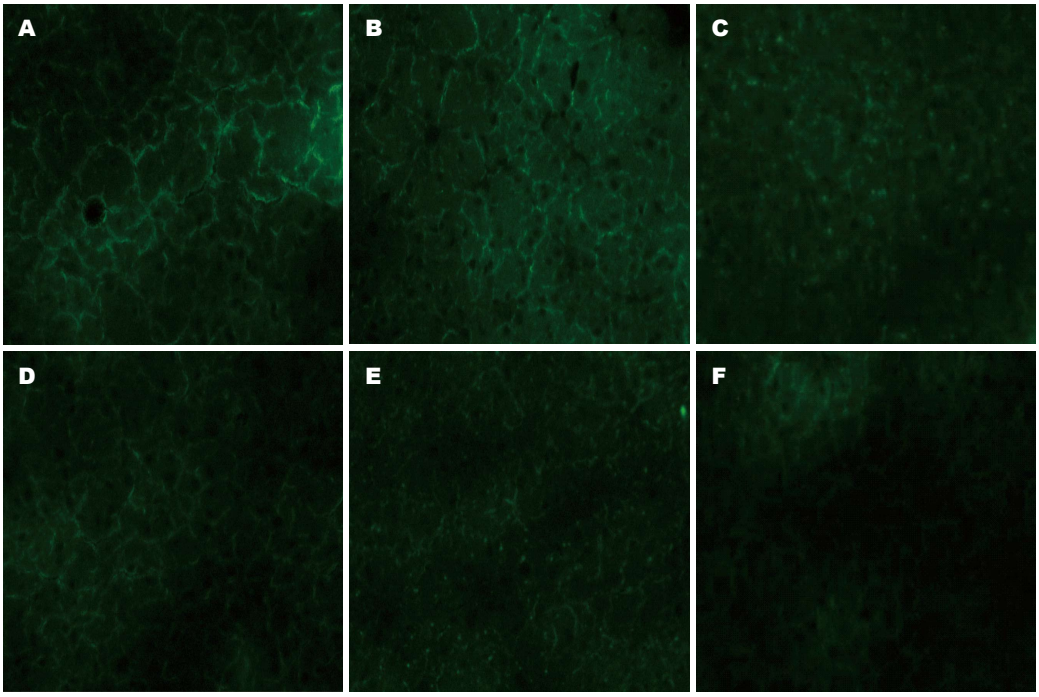


图 2　荧光显微镜下胰腺癌组织中荧光随时间的分布变化(× 200). A: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)1 h时组织荧光分布; B: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)5 h时组织荧光分布; C: 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP组)12 h时组织荧光分布; D: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)1 h时组织荧光分布; E: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)5 h时组织荧光分布; F: 对照组(Cy3-PBCA-NP组)12 h时组织荧光分布. PBCA-NP: 聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒; EGFR: 表皮生长因子受体.

表 2　各组裸鼠瘤质量及抑制率

分组	瘤质量(mg)	抑制率(%)
组1	24.53 ± 3.72[ace]	71.66
组2	35.82 ± 5.44[ac]	58.61
组3	49.89 ± 6.11[a]	42.36
组4	85.35 ± 4.71	–
组5	86.55 ± 4.01	–

[a]*P*<0.05 *vs* 组5; [c]*P*<0.05 *vs* 组3; [e]*P*<0.05 *vs* 组2. 组1: 西妥昔单抗偶联GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组2: GEM聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球组; 组3: GEM原料药组; 组4: 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒组; 组5: 生理盐水组. GEM: 吉西他滨.

荧光显微镜下观察并采集图像(图2). 实验组(EGFR-Cy3-PBCA-NP)荧光强度于1、5、12 h均强于对照组(Cy3-PBCA-NP). 且实验组于5 h时荧光强度强于1、12 h.

3 讨论

PBCA-NP作为药物载体不但对药物有靶向传输功能还能起到药物缓释作用, 从而有效克服癌症患者化疗药物应用引起的相关问题, 如全身性毒性、生物利用度差以及药物代谢途径异常等[21-23]. 在本研究中, 为了能延长GEM在体内的作用时间和实现对实体瘤治疗靶向性, 我们通过乳化聚合法制备了包被GEM的PBCA纳米粒, 另外为了防止载药纳米粒被RES巨噬细胞吞噬, 我们将纳米粒子粒径限制为100 nm以下, 结合我们前期的预实验研究发现48.9 nm±3.05 nm PBCA-NP在胰腺组织中分布明显, 且优于粒径为20、100、150、200 nm左右的纳米粒子. 因此此次试验我们制作了48.9 nm±3.05 nm GEM-PBCA-NP和53.6 nm±2.24 nm的EGFR-GEM-PBCA-NP实现纳米粒子在体内重新分布, 从而增加肿瘤部位聚集可能. 结果显示制备的纳米粒子分布均匀且稳定性较好, 基本符合进一步研究需要. 前期国外相关研究[20,24]已证明EGFR在胰腺癌中呈现过表达, 并且将其标记于纳米粒子表面作为药物、基因的靶向运输标志物, 证明了EGFR具有明显的靶向识别作用[25-27]. 因此设想将其标记于PBCA-NP表面即能发挥PBCA的优势又能增强其对肿瘤的靶向性. 将为未来医学领域胰腺癌的临床治疗产生巨大影响.

按照分组将制备的试剂分别按照组别注射入小鼠体内, 定期观察并测定瘤体的长、短径, 并计算出各时段的肿瘤体积. 通过实验结

果可知用药后3 d起GEM、GEM-PBCA-NP、EGFR-GEM-PBCA-NP 3组与对照组(NS组)比较均具有明显的肿瘤抑制作用, 其中EGFR-GEM-PBCA-NP组的肿瘤抑制能力强于GEM组、GEM-PBCA-NP组. PBCA-NP组与NS组比较差异无统计学意义, 说明PBCA-NP无肿瘤抑制作用且不干扰实验结果. 于15 d后处死小鼠称取瘤质量、计算肿瘤抑制率, 结果与肿瘤体积变化得出相同结论. 综合不同组别荷瘤小鼠瘤体体积及质量变化, 可以发现GEM经过PBCA包载后抑瘤效果强于未经处理的单药组, 这体现出PBCA-NP缓释药物的优势, 从而延长药物在体内的循环时间发挥更好的抗肿瘤效应. 另外由于PBCA-NP表面易于修饰, 将抗EGFR单抗偶联于PBCA-NP表面, 利用抗EGFR单抗与胰腺癌表面EGFR特异性识别的特性发挥GEM靶向治疗的作用. EGFR-GEM-PBCA-NP组肿瘤体积大小及抑瘤率明显强于其他组的实验结果给予以上理论有力的证明. 为了直观上观察抗EGFR单抗对于胰腺癌细胞的靶向性, 将其标记于具有荧光显像功能的Cy3-PBCA-NP表面, 观察其在肿瘤部位的聚集情况, 实验结果从直观上就抗EGFR单抗的胰腺癌细胞靶向性给予肯定, 进一步证明了抗EGFR单抗作为胰腺癌靶向治疗配体的可行性.

本实验仍有不足, 在纳米粒径选择上还有很大空间, 如在<100 nm的粒径范围内通过调控制备条件、原料剂量及稳定剂的类型可细化多个粒径, 通过动物实验对比筛选出胰腺癌靶向治疗的最佳粒径. 另外在纳米粒子表面修饰物的选择上还有很大研究空间, 如其他一些胰腺癌细胞靶向识别因子HER2、CKAAKN肽、CA19-9等[28-30]. 因此可以就不同靶向因子靶向性强弱作为研究对象, 从中筛选出最佳靶向配体, 从而实现最大限度的胰腺癌靶向治疗. 综合以上不足, 进一步完善实验方案, 将是我们未来的研究重点.

4 参考文献

1 Cohen SJ, Pinover WH, Watson JC, Meropol NJ. Pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 375-386 [PMID: 12057145 DOI: 10.1007/s11864-000-0065-2]

2 Chao YJ, Sy ED, Hsu HP, Shan YS. Predictors for resectability and survival in locally advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based neoadjuvant therapy. *BMC Surg* 2014; 14: 72 [PMID: 25258022 DOI: 10.1186/1471-2482-14-72]

3 Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 282-290 [PMID: 24070465 DOI: 10.1016/j.jgo.2013.04.005]

4 de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 8-16 [PMID: 25084222 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.041]

5 Watanabe M, Hara F, Kiyoto S, Takahashi M, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S. [Clinical experience with gemcitabine treatment for metastatic breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1355-1359 [PMID: 24105058]

6 Le HK, Graham L, Cha E, Morales JK, Manjili MH, Bear HD. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 900-909 [PMID: 19336265 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.03.015]

7 Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23: 32-35 [PMID: 8893879]

8 Wang EC, Wang AZ. Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integr Biol* (Camb) 2014; 6: 9-26 [PMID: 24104563 DOI: 10.1039/c3ib40165k]

9 Liboiron BD, Mayer LD. Nanoscale particulate systems for multidrug delivery: towards improved combination chemotherapy. *Ther Deliv* 2014; 5: 149-171 [PMID: 24483194 DOI: 10.4155/tde.13.149]

10 Ahmad J, Wahab R, Siddiqui MA, Musarrat J, Al-Khedhairy AA. Zinc oxide quantum dots: a potential candidate to detain liver cancer cells. *Bioprocess Biosyst Eng* 2015; 38: 155-163 [PMID: 25073692]

11 Orel V, Shevchenko A, Romanov A, Tselepi M, Mitrelias T, Barnes CH, Burlaka A, Lukin S, Shchepotin I. Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin. *Nanomedicine* 2015; 11: 47-55 [PMID: 25101880 DOI: 10.1016/j.nano.2014.07.007]

12 Rippel RA, Seifalian AM. Gold revolution--gold nanoparticles for modern medicine and surgery. *J Nanosci Nanotechnol* 2011; 11: 3740-3748 [PMID: 21780364 DOI: 10.1166/jnn.2011.4170]

13 Devulapally R, Paulmurugan R. Polymer nanoparticles for drug and small silencing RNA delivery to treat cancers of different phenotypes. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014; 6: 40-60 [PMID: 23996830 DOI: 10.1002/wnan.1242]

14 Reukov V, Maximov V, Vertegel A. Proteins conjugated to poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles as potential neuroprotective agents. *Biotechnol Bioeng* 2011; 108: 243-252 [PMID: 20939007 DOI: 10.1002/bit.22958]

15 Bernstein LR, Tanner T, Godfrey C, Noll B. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Met Based Drugs* 2000; 7: 33-47 [PMID: 18475921 DOI: 10.1155/MBD.2000.33]

16 Xu ZR, Wang WF, Liang XF, Liu ZH, Liu Y, Lin L, Zhu X. Protective Effects of Poly (butyl)

名词解释

网状内皮系统(RES): 人体内各处凡是具有吞噬能力的细胞, 如结缔组织中的巨噬细胞、血窦和淋巴窦中的网状细胞及内皮细胞等, 都归纳成为一个系统, 并认为他们都是共同来源于网状细胞; 表皮生长因子受体(EGFR): 本身具有酪氨酶激酶活性, 一旦与表皮生长因子(EGF)组合可启动细胞核内的有关基因, 从而促进细胞分裂增殖. 胰腺癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌和头颈部鳞癌的EGFR表达增高.

同行评价

本文对抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌靶向治疗开展了实验研究, 总体设计有创新性, 研究结果对于设计新型胰腺癌抗肿瘤药物提供了新的思路, 研究设计较好.

Cyanoacrylate Nanoparticles Containing Vasoactive Intestinal Peptide Against 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity In Vitro. *J Mol Neurosci* 2015; 55: 854-864 [PMID: 25326789 DOI: 10.1007/s12031-014-0438-9]

17 Jutten B, Rouschop KM. EGFR signaling and autophagy dependence for growth, survival, and therapy resistance. *Cell Cycle* 2014; 13: 42-51 [PMID: 24335351 DOI: 10.4161/cc.27518]

18 Ayuso-Sacido A, Moliterno JA, Kratovac S, Kapoor GS, O'Rourke DM, Holland EC, García-Verdugo JM, Roy NS, Boockvar JA. Activated EGFR signaling increases proliferation, survival, and migration and blocks neuronal differentiation in post-natal neural stem cells. *J Neurooncol* 2010; 97: 323-337 [PMID: 19855928 DOI: 10.1007/s11060-009-0035-x]

19 Zhou C, Qiu L, Sun Y, Healey S, Wanebo H, Kouttab N, Di W, Yan B, Wan Y. Inhibition of EGFR/PI3K/AKT cell survival pathway promotes TSA's effect on cell death and migration in human ovarian cancer cells. *Int J Oncol* 2006; 29: 269-278 [PMID: 16773209 DOI: 10.3892/ijo.29.1.269]

20 Harsha HC, Jimeno A, Molina H, Mihalas AB, Goggins MG, Hruban RH, Schulick RD, Kamath U, Maitra A, Hidalgo M, Pandey A. Activated epidermal growth factor receptor as a novel target in pancreatic cancer therapy. *J Proteome Res* 2008; 7: 4651-4658 [PMID: 18821783 DOI: 10.1021/pr800139r]

21 Kolter M, Ott M, Hauer C, Reimold I, Fricker G. Nanotoxicity of poly(n-butylcyano-acrylate) nanoparticles at the blood-brain barrier, in human whole blood and in vivo. *J Control Release* 2015; 197: 165-179 [PMID: 25445700 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.11.005]

22 Jin X, Huang A, Ping Q, Cao F, Su Z. Box-Behnken optimization design and enhanced oral bioavailability of thymopentin-loaded poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Pharmazie* 2011; 66: 339-347 [PMID: 21699067]

23 Couvreur P, Kante B, Roland M, Speiser P. Adsorption of antineoplastic drugs to polyalkylcyanoacrylate nanoparticles and their release in calf serum. *J Pharm Sci* 1979; 68: 1521-1524 [PMID: 529043 DOI: 10.1002/jps.2600681215]

24 Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, Hyslop T, Freydin B, Yeo CJ, Solomides C, Peiper SC, Witkiewicz AK. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3484-3493 [PMID: 22086503 DOI: 10.1002/cncr.26661]

25 Xu J, Singh A, Amiji MM. Redox-responsive targeted gelatin nanoparticles for delivery of combination wt-p53 expressing plasmid DNA and gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 75 [PMID: 24507760 DOI: 10.1186/1471-2407-14-75]

26 Wang Y, Zhou J, Qiu L, Wang X, Chen L, Liu T, Di W. Cisplatin-alginate conjugate liposomes for targeted delivery to EGFR-positive ovarian cancer cells. *Biomaterials* 2014; 35: 4297-4309 [PMID: 24565522 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.035]

27 Gao J, Xia Y, Chen H, Yu Y, Song J, Li W, Qian W, Wang H, Dai J, Guo Y. Polymer-lipid hybrid nanoparticles conjugated with anti-EGF receptor antibody for targeted drug delivery to hepatocellular carcinoma. *Nanomedicine* (Lond) 2014; 9: 279-293 [PMID: 23721168 DOI: 10.2217/nnm.13.20]

28 Arora S, Swaminathan SK, Kirtane A, Srivastava SK, Bhardwaj A, Singh S, Panyam J, Singh AP. Synthesis, characterization, and evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based nanoformulation of miRNA-150: potential implications for pancreatic cancer therapy. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 2933-2942 [PMID: 24971005]

29 Valetti S, Maione F, Mura S, Stella B, Desmaële D, Noiray M, Vergnaud J, Vauthier C, Cattel L, Giraudo E, Couvreur P. Peptide-functionalized nanoparticles for selective targeting of pancreatic tumor. *J Control Release* 2014; 192: 29-39 [PMID: 24984010]

30 Girgis MD, Federman N, Rochefort MM, McCabe KE, Wu AM, Nagy JO, Denny C, Tomlinson JS. An engineered anti-CA19-9 cys-diabody for positron emission tomography imaging of pancreatic cancer and targeting of polymerized liposomal nanoparticles. *J Surg Res* 2013; 185: 45-55 [PMID: 23827791 DOI: 10.1016/j.jss.2013.05.095]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1897

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1897-1902
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

SDF-1α可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素

刘 超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明

刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明, 三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院胃肠外科 湖北省宜昌市 443003
刘超, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的发病机制、诊断及治疗的研究.
作者贡献分布: 课题的设计由刘超完成; 试剂采购由王广胜完成; 研究过程由刘超、朱晨宇及王广胜共同完成; 数据分析汇总写论文写作由刘超完成; 朱耀明对整个过程进行指导.
通讯作者: 朱耀明, 教授, 主任医师, 443003, 湖北省宜昌市夷陵大道183号, 三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院胃肠外科. 5407733@qq.com
电话: 0717-6486497
收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

SDF-1α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer

Chao Liu, Chen-Yu Zhu, Guang-Sheng Wang, Yao-Ming Zhu

Chao Liu, Chen-Yu Zhu, Guang-Sheng Wang, Yao-Ming Zhu, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Department of Gastrointestinal Surgery, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China
Correspondence to: Yao-Ming Zhu, Professor, Chief Physician, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; Department of Gastrointestinal Surgery, Yichang Central People's Hospital, 183 Yiling Avenue, Yichang 443003, Hubei Province, China. 5407733@qq.com
Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between the expression of stromal cell-derived factor-1α (SDF-1α) and lymph node metastasis in gastric cancer patients.

METHODS: The expression of SDF-1α in gastric cancer tissues from 152 patients was detected by immunohistochemistry. The correlations of SDF-1α with clinicopathologic features were analyzed.

RESULTS: SDF-1α expression was significantly correlated with tumor lymphatic vessel invasion (P = 0.016) and lymph node metastasis (P = 0.003), but not with patients age, gender, tumor size, gross type, depth of invasion or degree of differentiation (P = 0.003). Undifferentiated histology (HR = 3.312; 95%CI: 1.414-7.825, P = 0.008), lymphatic vessel invasion (HR = 11.215; 95%CI: 2.780-45.978, P = 0.002) and SDF-1α expression (HR = 3.194; 95%CI: 1.313-7.296, P = 0.013) were identified to be risk factors for gastric cancer. Undifferentiated histology (HR = 3.054; 95%CI: 1.176-8.614, P = 0.039), lymphatic vessel invasion (HR = 8.651; 95%CI: 1.731-44.959, P = 0.008) and SDF-1α expression (HR = 2.219; 95%CI: 1.327-10.346, P = 0.015) were also identified to be independent risk factors for lymph node metastasis in gastric cancer patients.

CONCLUSION: SDF-1α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stromal cell-derived factor-1α; Gastric cancer; Lymph node metastasis

Liu C, Zhu CY, Wang GS, Zhu YM. SDF-1α may be an independent risk factor for lymph node metastasis in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

背景资料
胃癌的死亡率逐年上升, 而淋巴结转移是影响胃癌患者5年生存率的最重要因素之一, 许多研究已经表明, 间质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)的表达在肿瘤的转移中起重要作用, 另据报道, SDF-1α在胃癌表达的增加与肝脏转移显著相关. 我们推测SDF-1α也参与了胃癌的淋巴结转移. 这表明SDF-1α可以作为一种生物标志物. 本研究就是探寻SDF-1α的表达和胃癌淋巴结转移之间的相关性.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

2015; 23(12): 1897-1902 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1897.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1897

摘要

目的: 探讨间质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)的表达与胃癌淋巴结转移的关系.

方法: 应用免疫组织化学检测SDF-1α在152例胃癌组织中的表达, 将表达结果与患者临床病理特征进行相关性分析, 并对胃癌淋巴结的转移危险因素进行单因素分析和多因素分析.

结果: SDF-1α表达与肿瘤淋巴管浸润(P = 0.016)和淋巴结转移(P = 0.003)密切相关, 而与患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、大体分型、浸润深度和组织分化程度(P>0.05)等无相关性; 未分化的组织学(HR = 3.312; 95%CI: 1.414-7.825, P = 0.008)、淋巴管浸润(HR = 11.215; 95%CI: 2.780-45.978, P = 0.002)和SDF-1α(HR = 3.194; 95%CI: 1.313-7.296, P = 0.013)是胃癌患者的危险因素; 未分化的组织学(HR = 3.054; 95%CI: 1.176-8.614, P = 0.039)、淋巴管浸润(HR = 8.651; 95%CI: 1.731-44.959, P = 0.008)和SDF-1α(HR = 2.219; 95%CI: 1.327-10.346, P = 0.015)是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素.

结论: SDF-1α可能是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 间质细胞衍生因子1α; 胃癌; 淋巴结转移

核心提示: 本文探讨了间质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)的表达与胃癌淋巴结转移的关系, 结论是SDF-1α很可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 如果上述结论被证实, SDF-1α可以作为胃癌淋巴结转移的预测指标, 更准确地对胃癌患者分期, 对胃癌的治疗有极大的指导意义. 甚至可以通过抑制SDF-1α来达到治疗胃癌的目的.

刘超, 朱晨宇, 王广胜, 朱耀明. SDF-1α可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1897-1902 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1897.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1897

研发前沿

SDF-1α通过与其特异性受体CXCR4相互作用促进肿瘤的进展, CXCR4是肿瘤转移扩散到有SDF-1α表达的器官中必不可少的, 他使肿瘤细胞进入有利于肿瘤细胞存活和生长的环境. 但SDF-1α和CXCR4相互作用的机制以及如何进一步促进胃癌进展, 包括淋巴结转移, 都尚不清楚. 此外, SDF-1α表达的测定是依赖免疫组织化学的, 更精确的方法如Western印迹, 定量mRNA表达, 或基因表达谱能否有同样的结论需要更多的实验去证实. 以上是当今研究的热点, 也是亟待解决的问题.

相关报道

Arigami等报道, CXCR4表达显著与淋巴结转移有关. Yasumoto等报道, 体内和体外研究均表明CXCR4和/或SDF-1α在胃癌中的表达与腹膜转移相关. Ishigam等报道, SDF-1α的表达是胃癌的独立预后因素. 如本文所述, SDF-1α通过与CXCR4的相互作用促使肿瘤的进展和转移, 可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素.

0 引言

胃癌是一个重大的公共卫生问题, 在我国, 胃癌已成为死亡率第三的癌症[1]. 手术切除仍是胃癌主要的治疗方法, 术后组织病理学特征, 如原发肿瘤浸润深度和淋巴结受累程度作为重要预后因素的应用指导着术后综合治疗, 提高了生存率, 但胃癌的总体生存期仍然不能令人满意, 而淋巴结是否转移被认为是影响胃癌预后的显著因素, 有淋巴结转移者的生存率明显低于无转移者[2]. 有研究[3]试图利用分子标记来评估胃癌的预后. 间质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)是一种表达在多种恶性肿瘤中, 在肿瘤发生, 增殖, 血管生成等方面有显著作用的小型细胞因子样蛋白质[4,5]. SDF-1α由在肿瘤微环境内占很大比例的间质细胞和各种类型的肿瘤细胞产生, 通过其唯一生理受体趋化因子受体4(CXCR4)的相互作用而发挥其功能[6-12]. 最近, 许多研究[13,14]已经表明, CXCR4和SDF-1之间的相互作用在肿瘤的转移中起重要作用. Iwasa等[15]报道CXCR4和SDF-1在胃癌表达的增加与肝脏转移显著相关. 我们推测CXCR4/SDF-1轴也参与了胃癌的淋巴结转移. 据报道[16], 在胃癌的病例中, SDF-1α在原发癌中的表达是患者癌症不同阶段的独立预后因素, 这表明SDF-1α可以作为一种生物标志物. 本研究就是探寻SDF-1α的表达和胃癌淋巴结转移之间可能的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 152例胃癌组织标本均来自2011-11/2013-10在宜昌市中心人民医院行胃癌切除患者, 术后经病理证实. 所有病例术前均未接受放疗和化疗. 组织标本离体后立即取材, 每例标本分为2份, 一份用于病理检测, 另一部分4%多聚甲醛固定准备行苏木素-伊红染色和免疫组织化学. 该患者人群包括男98例, 女54例, 年龄35-76岁(平均年龄57.8岁).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学操作步骤: 免疫组织化学染色使用单克隆抗-SDF-1α抗体(MAB350, R&D Systems公司, 明尼阿波利斯, 美国明尼苏达州)进行免疫组织化学染色, 胃癌组织微块被切成4 μm切片, 贴覆于经过防脱片处理的玻片上, 68 ℃烤片30 min; 二甲苯脱蜡, 酒精梯度脱水;

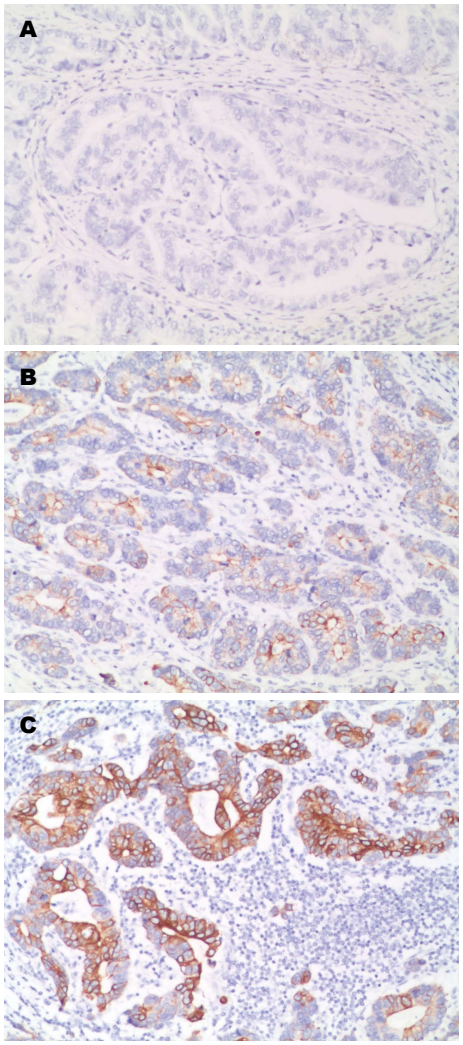


图 1　胃癌组织中SDF-1α的表达(×400). A: 无染色强度; B: 弱染色强度; C: 强染色强度. SDF-1α: 间质细胞衍生因子-1α.

3%过氧化氢孵育30 min; PBS洗涤3次, 每次5 min; 将切片浸入0.01 mol/L枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中煮沸(95 ℃, 15-20 min)进行抗原修复, 将切片自然冷却至室温, PBS洗涤3次, 每次5 min; 除去PBS, 滴加一抗, 室温孵育30 min, PBS液冲洗3 min×3次; 除去PBS, 滴加二抗, 室温孵育30 min, PBS液冲洗3 min×3次; 除去PBS, 滴加预备好的显色剂DAB工作液, 室温孵育5 min; 蒸馏水冲洗, 终止显色, 苏木精复染; 常规脱水, 透明, 干燥, 中性树胶封片, 显微镜下进行观察分析并拍照.

1.2.2 结果判定: 结果由两位以上病理科医师独立进行观察判断, 由IPP软件统计每张照片阳性细胞所占百分率. 阳性细胞占有<30%为阴性, 百分比≥30%为阳性[17].

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计分析. SDF-1α的表达与临床病理特征的相关性评估采用χ^2检验, 有关淋巴结转移的因素分析, 采用Logistic回归分析. P<0.05为差异有统计学意义.

表 1　SDF-1α的表达与胃癌患者临床指标的关系

特征	SDF-1α阳性率%(n_1/n)	χ^2值	P值
年龄(岁)		1.754	0.185
≤65	40.57(43/106)		
>65	52.17(24/46)		
性别		0.744	0.388
男	46.30(50/108)		
女	38.64(17/44)		
肿瘤部位		0.721	0.697
胃底	28.57(2/7)		
胃体	44.58(37/83)		
胃窦	45.16(28/62)		
肿瘤大小(cm)		0.357	0.550
≤2	47.27(26/55)		
>2	42.27(41/97)		
大体分型		3.013	0.390
息肉样型	55.56(5/9)		
局限溃疡型	34.88(15/43)		
浸润溃疡型	45.45(40/88)		
弥漫浸润型	58.33(7/12)		
浸润深度		0.301	0.860
黏膜及黏膜下	38.89(7/18)		
肌层及浆膜下	43.96(40/91)		
穿透浆膜	46.51(20/43)		
组织分化程度		0.003	0.953
分化的	43.93(47/107)		
未分化的	44.44(20/45)		
淋巴管浸润		5.781	0.016
无	31.58(18/57)		
有	51.58(49/95)		
淋巴结转移		8.776	0.003
无	29.51(18/61)		
有	53.85(49/91)		

SDF-1α: 间质细胞衍生因子-1α.

2 结果

2.1 胃癌组织中SDF-1α表达 SDF-1α的表达(黄色为染色): 阴性(如图1A), 85例(55.9%), 阳性(如图1B, C), 67例(44.1%). 将患者按SDF-1α的表达分为两组, 在SDF-1α阳性组(n = 67)被定义为患者有SDF-1α的表达, 而SDF-1α阴性组(n = 85)定义为患者无SDF-1α的表达.

2.2 SDF-1α的表达与临床病理因素之间的关系 如表1, 年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤大体分型、肿瘤浸润深度和组织分化程

创新盘点

本文探讨了SDF-1α与淋巴结转移的相关性, 证实了SDF-1α与胃癌淋巴结转移显著相关, 同时, 应用多变量分析的方法排除了其他因素的干扰, 确定了SDF-1α是胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 进一步提高了SDF-1α潜在的临床研究价值.

应用要点

本文的结论指出, SDF-1α很可能是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 如果最终应用多种研究方法证实了SDF-1α确实是胃癌淋巴结转移的独立危险因素, SDF-1α拮抗剂可能作为抗肿瘤药物用于动物实验, 进而临床试验, 甚至最终应用于临床治疗胃癌.

表 2 胃癌淋巴结转移危险因素的单因素分析

因素	风险比	95%CI	*P*值
年龄>65岁	1.423	0.575-3.352	0.498
男性	1.568	0.503-3.054	0.652
肿瘤部位(胃窦)	1.071	0.457-2.488	0.846
肿瘤大小>2 cm	2.654	0.898-6.479	0.081
大体分型(浸润溃疡型)	1.902	0.605-5.913	0.310
浸润深度(肌层及浆膜下)	2.316	0.283-16.977	0.511
组织分化程度(未分化)	3.312	1.414-7.825	0.008
淋巴管浸润(有)	11.215	2.780-45.978	0.002
SDF-1α表达(阳性)	3.194	1.313-7.296	0.013

SDF-1α: 间质细胞衍生因子-1α.

表 3 胃癌淋巴结转移危险因素的多因素分析

因素	风险比	95%CI	*P*值
年龄>65岁	1.642	0.563-4.216	0.421
男性	1.723	0.561-4.268	0.432
肿瘤部位(胃窦)	1.387	0.522-3.690	1.403
肿瘤大小>2 cm	2.520	0.713-7.161	2.297
大体分型(浸润溃疡型)	2.215	0.595-7.765	0.294
浸润深度(肌层及浆膜下)	1.236	0.074-22.437	0.980
组织分化程度(未分化)	3.054	1.176-8.614	0.039
淋巴管浸润(有)	8.651	1.731-44.959	0.008
SDF-1α表达(阳性)	2.219	1.327-10.346	0.015

SDF-1α: 间质细胞衍生因子-1α.

度等在SDF-1α阳性和阴性组差异无统计学意义. 然而, SDF-1α表达阳性组显著与淋巴管浸润($P = 0.016$)和淋巴结转移($P = 0.003$)相关.

为了分析可能影响胃癌淋巴结转移的临床病理因素, 进行单因素分析. 如表2, 未分化组织学[风险比(HR) = 3.312; 95%CI: 1.414-7.825, $P = 0.008$], 淋巴管浸润(HR = 11.215; 95%CI: 2.780-45.978, $P = 0.002$)和SDF-1α阳性(HR = 3.194; 95%CI: 1.313-7.296, $P = 0.013$). 统计学上均是影响胃癌患者淋巴结转移的显著风险因素.

为了确定这些变量独立的预后效果, 多变量分析采用Logistic回归分析进行. 结果再次表明, 未分化组织学(HR = 3.054; 95%CI: 1.176-8.614, $P = 0.039$), 淋巴管浸润(HR = 8.651, 95%CI: 1.731-44.959, $P = 0.008$)和SDF-1α阳性(HR = 2.219; 95%CI: 1.327-10.346, $P = 0.015$)是预测胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素(表3).

3 讨论

淋巴结转移被认为是影响胃癌患者5年生存率的最重要因素之一, 无淋巴结转移患者的5年生存率显著高于有淋巴结转移者[18]. 大量研究正在探寻胃癌淋巴结转移独特的生物学标志物.

SDF-1α通过与其特异性受体CXCR4相互作用促进肿瘤的进展, 研究[19]已经证明, CXCR4是在许多类型的癌症细胞表达的主要趋化因子受体. 并证明了CXCR4/SDF-1轴在细胞存活、增殖、迁移和肿瘤细胞黏附中扮演重要角色. CXCR4是肿瘤转移扩散到有SDF-1α表达的器官中必不可少的, 他使肿瘤细胞进入有利于肿瘤细胞存活和生长的环境[20]. Müller等[21]报道, 在人乳腺癌细胞系和原发性乳腺肿瘤以及转移淋巴结, 乳腺癌的代表性转移部位中都有高CXCR4的表达, 也有SDF-1α的高表达. Orimo等[22]报道, SDF-1α通过直接的旁分泌刺激显著影响CXCR4表达的人乳腺癌细胞. 因此, CXCR4和SDF-1α的表达可能代表了

各种类型的癌症有价值的预后指标. 此外, 肿瘤模型中显示, CXCR4拮抗剂可能具有抗肿瘤活性, 这表明CXCR4和SDF-1α在各种不同的肿瘤的扩散和发展中起重要作用, 因此可能作为肿瘤新治疗的潜在目标[23].

最近, 某些报告已经表明, SDF-1α的表达与多种类型的癌症, 包括恶性神经胶质瘤、食道癌、非小细胞肺癌和大肠癌的进展和转移有关[24-28]. 在胃癌中, Sasaki等[26]报道, SDF-1α的表达显著与淋巴结转移、浸润深度、淋巴管浸润、肿瘤直径、更高的阶段有关. Sekiya等[29]还发现, SDF-1α在肠型胃癌的表达与淋巴管浸润和淋巴结及肝转移明显相关. 这些发现使人们猜测, SDF-1α是胃癌淋巴结转移的预测指标.

本研究中, 我们发现, SDF-1α在胃癌的表达显著与淋巴管浸润和淋巴结转移有关, 而与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、大体类型、浸润深度或组织学无关(表1). 淋巴结转移危险因素的单因素分析结果显示, 淋巴管浸润、未分化的组织学和SDF-1α的表达是胃癌患者的危险因素(表2). 此外, 多因素分析清楚地表明, SDF-1α的表达是胃癌淋巴结转移的独立危险因素. 这些数据表明, SDF-1α的表达与胃癌患者淋巴结转移显著相关.

SDF-1α促进胃癌淋巴结转移的机制尚不清楚, 一种可能的解释是, SDF-1α参与肿瘤进展中的自分泌和/或旁分泌机制, 促使肿瘤细胞黏附在基底膜的层黏连蛋白上, 从而容易脱离原发灶, 侵入细胞外基质及基底膜, 进而穿过肿瘤内淋巴管[30,31]; 另一种可能的机制是, SDF-1α可能通过吸引内皮细胞到肿瘤微环境中促进肿瘤血管生成, 肿瘤细胞更具侵袭性, 表达趋化因子受体CXCR4的肿瘤细胞脱离原发肿瘤, 侵入淋巴结. 此外, 抑制SDF-1α/CXCR4受体途径可以抑制肿瘤的血管生成, 进而抑制胃癌的生长[32,33].

总之, 本研究表明, SDF-1α的表达可能是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素, 提示SDF-1α是一个有用的评估指标. 不过, 关于SDF-1α与胃癌淋巴结转移关系的机制, 还需更多的研究进一步阐明.

4 参考文献

1 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10

2 何海浪, 周贤梅. VEGF-C/VEGFR-3及SDF-1/CXCR4信号途径与肿瘤淋巴管新生的关系. 现代肿瘤医学 2014; 22: 1958-1962

3 徐秀连. Aurka、LGR5以及SDF-1在胃癌中的表达变化及其临床病理相关性的研究. 南充: 川北医学院, 2013

4 王剑威, 郑淑芳, 展晓红, 赵宗芹. 胃癌组织SDF-1及其受体CXCR4表达和临床意义. 齐鲁医学杂志 2010; 25: 195-197, 201

5 陆航, 刘学政. 趋化因子受体CXCR4及其配体SDF-1在胃癌中的表达与临床病理因素的关系. 现代预防医学 2010; 11: 2155-2158

6 戴伟钢, 董文广, 王天宝. SDF-1/CXCR4轴与肿瘤. 消化肿瘤杂志(电子版) 2010; 2: 115-118

7 Tsuboi K, Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Yamamura Y, Nakao A. Expression of CXCL12 and CXCR4 in pT3-stage gastric cancer does not correlate with peritoneal metastasis. *Oncol Rep* 2008; 20: 1117-1123 [PMID: 18949410]

8 王静, 张国新. OPN通过SDF-1/CXCR4轴调控胃癌细胞的生物学行为. 南京医科大学学报(自然科学版) 2013; 33: 1055-1059

9 Lee HJ, Kim SW, Kim HY, Li S, Yun HJ, Song KS, Kim S, Jo DY. Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 473-480 [PMID: 19148483]

10 邹萍, 张佐阳, 吴继锋. 胃癌组织中CXCL12和CXCR4的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2012; 28: 265-269

11 陈友权, 于燕妮. 趋化因子SDF-1及其受体CXCR4在进展期胃癌中的表达及临床意义. 长沙: 中华医学会病理学分会2010年学术年会日程及论文汇编, 2010

12 Lee HJ, Huang SM, Kim HY, Oh YS, Hwang JY, Liang ZL, Ki Min J, Yun HJ, Sul JY, Kim S, Jo DY, Kim JM. Evaluation of the combined expression of chemokine SDF-1α and its receptor CXCR4 as a prognostic marker for gastric cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 499-504 [PMID: 22977531]

13 何甜, 唐慧, 郭强. 趋化因子CXCL12和趋化因子受体CXCR4与胃癌的研究进展. 云南医药 2011; 32: 439-443

14 Zhao BC, Zhao B, Han JG, Ma HC, Wang ZJ. Adipose-derived stem cells promote gastric cancer cell growth, migration and invasion through SDF-1/CXCR4 axis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1382-1389 [PMID: 21443090]

15 Iwasa S, Yanagawa T, Fan J, Katoh R. Expression of CXCR4 and its ligand SDF-1 in intestinal-type gastric cancer is associated with lymph node and liver metastasis. *Anticancer Res* 2009; 29: 4751-4758 [PMID: 20032431]

16 陈友权, 于燕妮. 胃癌中SDF-1、CXCR4、MMP-2和MMP-9的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2012; 28: 135-139, 143

17 杨军, 康安静, 苏宝山, 陈晓黎. 免疫组织化学检测结果判读进展. 中华临床医师杂志: 电子版 2014; 8: 3699-3703

18 Li C, Kim S, Lai JF, Oh SJ, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 764-769 [PMID: 18043971]

19 Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med* 1996; 184: 1101-1109 [PMID:

名词解释

间质细胞衍生因子-1(SDF-1): 是一种强效的化学引诱物细胞因子, 具有各种生物功能, 例如干细胞动员、炎性细胞浸润和血管生成; CXCR4/SDF-1轴: CXCR4是SDF-1在体内唯一的受体, CXCR4和SDF-1的相互作用促使了肿瘤的进展和转移, 把这种作用体系称为CXCR4/SDF-1轴.

同行评价

本文探讨了SDF-1α表达与胃癌淋巴结转移的相关性, 对胃癌的预后评估有一定参考价值.

9064327]
20 Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood* 2006; 107: 1761-1767 [PMID: 16269611 DOI: 10.1182/blood-2005-08-3182]
21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036]
22 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-348 [PMID: 15882617 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.034]
23 Schimanski CC, Galle PR, Moehler M. Chemokine receptor CXCR4-prognostic factor for gastrointestinal tumors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4721-4724 [PMID: 18720530 DOI: 10.3748/wjg.14.4721]
24 Salmaggi A, Gelati M, Pollo B, Marras C, Silvani A, Balestrini MR, Eoli M, Fariselli L, Broggi G, Boiardi A. CXCL12 expression is predictive of a shorter time to tumor progression in low-grade glioma: a single-institution study in 50 patients. *J Neurooncol* 2005; 74: 287-293 [PMID: 16132525 DOI: 10.1007/s11060-004-7327-y]
25 Calatozzolo C, Maderna E, Pollo B, Gelati M, Marras C, Silvani A, Croci D, Boiardi A, Salmaggi A. Prognostic value of CXCL12 expression in 40 low-grade oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 827-832 [PMID: 16760646]
26 Sasaki K, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Okumura H, Setoyama T, Uchikado Y, Kita Y, Tamotsu K, Hanazono K, Owaki T, Aikou T. Expression of CXCL12 and its receptor CXCR4 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2009; 21: 65-71 [PMID: 19082444 DOI: 10.3892/or_00000190]
27 Wagner PL, Hyjek E, Vazquez MF, Meherally D, Liu YF, Chadwick PA, Rengifo T, Sica GL, Port JL, Lee PC, Paul S, Altorki NK, Saqi A. CXCL12 and CXCR4 in adenocarcinoma of the lung: association with metastasis and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 615-621 [PMID: 19258077 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.039]
28 Yoshitake N, Fukui H, Yamagishi H, Sekikawa A, Fujii S, Tomita S, Ichikawa K, Imura J, Hiraishi H, Fujimori T. Expression of SDF-1 alpha and nuclear CXCR4 predicts lymph node metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1682-1689 [PMID: 18443596]
29 Sekiya R, Kajiyama H, Sakai K, Umezu T, Mizuno M, Shibata K, Yamamoto E, Fujiwara S, Nagasaka T, Kikkawa F. Expression of CXCR4 indicates poor prognosis in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Hum Pathol* 2012; 43: 904-910 [PMID: 22169254 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.08.002]
30 Rempel SA, Dudas S, Ge S, Gutiérrez JA. Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXC chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 102-111 [PMID: 10656438]
31 Barbieri F, Bajetto A, Stumm R, Pattarozzi A, Porcile C, Zona G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Minuto F, Spaziante R, Schettini G, Ferone D, Florio T. Overexpression of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 induces autocrine/paracrine cell proliferation in human pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5022-5032 [PMID: 18698020 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4717]
32 Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Jazag A, Ijichi H, Tanaka Y, Washida M, Morikane K, Fukushima Y, Yamori T, Tsuruo T, Kawabe T, Miyagishi M, Taira K, Sata M, Omata M. Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner. *Cancer Res* 2005; 65: 5864-5871 [PMID: 15994964 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3833]
33 Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, Saitoh Y, Arita Y, Shinohara K, Minami T, Nakayama T, Sakurai H, Takahashi Y, Yoshie O, Saiki I. Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2181-2187 [PMID: 16489019 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3393]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1903

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1903-1909
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展

陈 简, 方 林, 施瑞华

陈简, 方林, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
陈简, 在读硕士, 主要从事贲门失迟缓症、食管早癌及食管支架的应用研究.
作者贡献分布: 陈简参与相关文献搜集、论文的撰写工作; 方林协助文献搜集; 施瑞华指导.
通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
ruihuashi@126.com
电话: 025-68136035
收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-01-31
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia

Jian Chen, Lin Fang, Rui-Hua Shi

Jian Chen, Lin Fang, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com
Received: 2015-01-03 Revised: 2015-01-31
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract
Achalasia is a motility disorder of the esophagus, characterized by aperistalsis of the esophageal body and incomplete relaxation of the lower esophageal sphincter (LES). Peroral endoscopic myotomy (POEM) is an emerging novel endoscopic procedure for the treatment of achalasia by incision of LES *via* a submucosal tunnel. On the basis of initial data suggesting an acceptable safety profile and excellent short-term symptom resolution, there is growing enthusiasm in favor of POEM. In this review we outline the technical aspects of POEM, summarize the available data on safety and outcomes, and suggest future directions for further advancement of this minimally invasive approach for the treatment of achalasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peroral endoscopic myotomy; Achalasia; Treatment

Chen J, Fang L, Shi RH. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1903-1909 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1903.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1903

摘要
贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛不良为特征. 经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)是治疗AC的一种新兴方法, 其主要是通过经口的内镜, 在食管黏膜层与固有肌层之间建立一条隧道, 通过该隧道对LES进行切开, 以缓解患者症状. POEM因近期疗效确切及创伤小等特点, 目前受到广泛关注. 本文就POEM手术最新的进展情况做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经口内镜下肌层切开术; 贲门失弛缓症; 临床应用

背景资料
随着内镜技术的广泛应用及发展, 经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)逐渐成为解决贲门失弛缓症(achalasia, AC)的最新方式, 自2010年由日本学者Inoue等首次尝试成功后, 其疗效及安全性日渐得到关注. 其主要是利用胃镜直视下切开食管下段肌层, 以解除食管括约肌的松弛障碍.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

研发前沿
新型分离胶(cook medical技术)应用于隧道建立, 操作时只需将10-15 mL分离胶注入预先在隧道上口处黏膜下用生理盐水+靛胭脂混合溶液注射形成的丘状隆起, 便可自动形成黏膜下隧道, 隧道末端将终止于EGJ, 术者可以在此基础之上再稍行分离, 达到想要的长度.

核心提示: 贲门失弛缓症(achalasia , AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter)松弛不良为特征. 临床表现为吞咽困难、食物反流、胸骨后不适或疼痛、体质量减轻等. 目前, 该病病因尚未完全明确, 其治疗旨在缓解患者症状. 近些年, 随着内镜技术的广泛应用及发展, 经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy)逐渐成为解决AC的最新方式.

陈简, 方林, 施瑞华. 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1903-1909
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1903.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1903

0 引言

贲门失弛缓症(achalasia , AC)是一种食管动力学功能障碍性疾病, 以食管体部正常蠕动消失、吞咽时食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛不良为特征. 临床表现为吞咽困难、食物反流、胸骨后不适或疼痛, 严重者会出现消瘦、体质量减轻. 目前, 其病因尚未完全明确, 有研究[1,2]提出, 该病是可能由于感染或自身免疫机制导致肌间神经节节后变性, 致血管活性肠肽及一氧化氮释放缺失, 致LES松弛障碍. 目前, 该病的治疗旨在缓解患者症状, 以降低LES压力、松弛食管下端为主要原则. 其方法包括: 药物治疗(钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物)、内镜下治疗(球囊扩张、肉毒杆菌毒素注射、支架植入)、外科手术治疗(Heller手术)等. 经多年的临床总结, 外科Heller手术是目前疗效最为肯定的治疗方案[3].

近些年, 随着内镜技术的广泛应用及发展, 特别是内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术的开展, 经口内镜下食管肌层切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)逐渐成为解决AC的最新方式, 其主要是利用胃镜直视下切开食管下段肌层, 以解除食管括约肌的松弛障碍, 自2010年由日本学者Inoue等首次尝试成功后, 其疗效及安全性日渐得到关注[4,5].

1 术前及术后

1.1 术前检查及准备 患者术前完善常规入院检查及凝血功能、心电图、胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、胃镜、超声胃镜、高分辨率食管测压(high resolution esophageal pressure, HRM)、食管吞钡造影等检查. 手术前患者流质饮食2 d, 严重者予胃管引流食管内潴留物.

1.2 术后处理 饮食: 术后禁食、禁饮24 h, 取半卧位, 可根据情况适当补液; 术后24-72 h进食流质, 可下床适度活动; 术后72 h后进食半流质; 术后2 wk可进食易消化软食. 药物: 术后静脉使用质子泵抑制剂3 d, 其后继续口服4 wk; 术后静脉使用抗生素(第三代头孢), 但用药总时间不超过72 h[6].

2 手术操作

POEM手术时, 患者一般在气管插管和全身麻醉下进行, 术中多采用CO_2气体灌注. POEM手术操作步骤可分为隧道入口的切开、隧道的建立、肌层的切开、隧道入口的闭合. 各个步骤中尚有许多细节存在不同的观点, 以下分别予以讨论.

2.1 隧道入口类型 既往多采取纵行开口(纵行切形切开黏膜2 cm), 现在也有术者采取横行切口及45度斜行切口[7]. 令狐恩强等[8]将两组不同切口方式进行了临床对比试验, 发现横行切口组患者的气体相关并发症率低于纵行切开组(9.8% *vs* 41.7%), 同时手术耗时也更短. 这是因为横行切口较宽且开口外张, 镜身与隧道存在缝隙, 操作便利, 同时隧道与外界相通, 不断注入的CO_2气体可以及时排出, 避免了在隧道内过量积聚, 最终进入纵膈、胸腔内.

但是横切口的封口相对困难, 因此第一枚钛夹要定位于横切口下缘中点的位置. 这样原来横行的切口会因其牵拉而自然的变成倒置的三角形, 此后的钛夹依次紧贴第一枚钛夹自下而上的逐一释放即可. 这种横行切口纵行闭合的方式, 也预防了食管狭窄的发生[7]. 斜行切开是则可以兼顾横行切开的优势而同时降低其封口时的操作难度.

2.2 隧道方位 对肌层切开的方位也是在不断的研究探索当中. 初期报道的隧道多建立在前壁12点钟方向或者前侧壁2点钟方向. 目前也有术者将肌切的方位选择在后外侧壁5点钟方向. 不同的方位建立, 各有特点.

LES的周围构成复杂: 悬吊肌纤维束(sling fiber)为强健的环形肌束, 其两端分布附着于5及11点钟方向, 强力着力于7点钟方向的后外

侧壁. 此外还有着力于2至3点钟方向的环形钩状肌纤维束(circular clasp fiber), 肌肉力量稍薄弱. 这些肌束共同维持HIS角结构, 防止胃内食物反流进入食管[9].

前壁及前侧壁切开因完整的保留了悬吊肌纤维束Sling fiber, 术后胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)相对较低. 而后壁及后外侧壁切开由于部分切断了悬吊肌纤维束Sling fibers, 可能导致术后反流率增加, 但对症状的长期缓解可能起到积极作用. 另因食管位于后纵膈, 即使穿孔, 食管腔与胸腔的贯通几率相对较低, 气胸发生可能性也较低[10,11].

2.3 隧道建立技术 初期报道的POEM手术多采用TT刀进行黏膜下的分离及肌层切开操作[12]. TT刀的喷射电凝模式可以不接触组织而实现黏膜下的分离, 操作安全. 其不足在于不具注射功能, 在建立隧道时, 需不断的更换刀具及注射针, 现在已被海博刀代替[13,14]. 海博刀整合了水束分离技术和内镜下电切电凝技术, 高压无针式水束可将黏膜抬起分离, 并及时电切电凝, 无需频繁更换器械, 使手术时间大大缩减[15]. 其O型陶瓷顶端也有利于由浅及深逐层进行肌肉切开.

现在较新的黏膜分离技术为一种的新型分离胶(Cook medical技术). 操作时先需在选定的隧道上口处黏膜下注射生理盐水+靛胭脂混合溶液, 以形成丘状隆起, 再将10-15 mL分离胶用配套提供的注射器由隆起注入, 便可自动形成黏膜下隧道, 隧道末端将终止于EGJ, 术者可以在此基础之上再稍行分离, 达到想要的长度. 以这种方法不易损伤黏膜, 形成的隧道均匀良好, 且隧道内胶体抽吸容易, 不影响后续操作. Mouen将其运用于动物实验, 结果表明该技术可大大缩短手术时间[手术开始至肌层切开耗时28 min(20-39 min)][16].

2.4 肌层切开长度 早期报道的POEM术, 采取肌层短距切开(3-5 cm), Wang等[17]研究也证实了其满意的短期疗效. 为获得更好的长期缓解, Inoue参考外科的Heller手术操作标准, 将切开长度扩展至8-10 cm, 贲门下的切开长度达2 cm. 目前的国内外POEM手术多采取这一标准[4,5].

长距切开可能更好的缓解症状, 但同时也增加术后GERD的发生可能. POEM手术相较Heller手术, 一个显著的操作优势在于, 术者可以较为自由的选择食管肌层切开的长度[3]. 现在也有学者提出, 应根据患者的具体情况(病程、治疗史、测压结果、食管形态等)选择肌层切开的长度. 如AC-痉挛型(芝加哥III型), 乙状结肠型食管, LES测压压力较高者, 症状复发再次治疗者需适当延长切开长度, 其具体的标准尚待进一步研究制定[11].

2.5 肌层切开深度 传统POEM手术多只切开环行肌层, 采取这一术式是因为食管浆膜层缺失, 保留外侧纵行肌是可以减少术中穿孔的发生机会. 外科普遍认为, 胃食管连接部周围的全肌层切开是长期缓解率的保证. 目前也有一些术者采用全层切开方式. Stavropoulos[11]称在他们工作经验中, 单纯环形肌肉切开常不能得到满意的疗效, 而全层切开患者则效果较好. 但早前, 有学者在猪的模型中, 比较两种切开深度后动物的LES压力缓解情况, 结果没有统计学差异[18]. 最近的一项前瞻对比性研究[19]提示, 全层切开并不增加患者穿孔的发生率, 但可明显缩短手术时间. 而经过短期的随访, 两组患者的症状及LES压力改善情况未表现出明显的差异.

国内的令狐恩强[20]提出了眼睛式括约肌离断术的新方式. 即在环形肌层切开后, 分别在齿状线上下全层切开纵行肌, 于齿状线相对位置保留1 cm左右的纵行肌, 以期望其产生抗反流作用, 此切开方式的效果尚在观察中.

2.6 切口封闭技术 手术的最后操作即为封闭切口, 目前均使用钛夹夹闭, 一般需5-10枚[21]. 手术切口一般均能良好封闭, 横行切口虽较纵行切口封闭稍困难, 但有经验术者只需掌握横行切口纵行封闭法, 也能顺利完成. 据Saxena等[22]报道, 他们曾操作一例食管严重扭曲患者, 术末各类钛夹均无法封闭切口, 尝试使用了一枚OTSCs(Over-The-Scope-Clip system), 5 min内即迅速夹闭, 且术后胸片显示封闭完全, 无裂口遗留. OTSCs相比普通钛夹具有更大的咬合力及更广角的打开范围, 这使得各类切口均可快速完全的封闭. 但OTSCs价格昂贵, 并不适应普及使用, 对于食管扭曲严重患者, 不失为一个良好的后备选择.

相关报道 Sharata等报道了POEM治疗广泛食管痉挛(diffuse esophageal spasm, DES)、胡桃夹食管的情况, 疗效满意.

3 适应证

POEM手术可以使初治的AC患者症状得到迅速缓解, 包括AC-痉挛型及乙状结肠型, 术后疗效也令人满意. 对于既往曾接受过内镜下

创新盘点
本文详细阐述了POEM治疗AC的疗效比较、手术具体术式及拓展适应证等的最新临床研究进展.

介入治疗复发的患者, POEM也是一个很好的选择. 经腹腔镜Heller肌层切开术(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)虽然拥有较好的长期缓解率, 但仍有3.5%-15.0%的治疗失败或复发率[21,23]. 需再治的患者常需要切开贲门下更远端的肌肉, 这点LHM难以做到, 但POEM是经自然腔道手术, 技术上可以达到要求. 接受POEM作为二次治疗的患者, 术后疗效均令人满意. 由于既往操作, 食管瘢痕黏连形成, POEM手术时间较初治者长, 主要是用于黏膜下隧道的分离建立[24-26].

目前有学者开始把POEM用于其他的食管痉挛性疾病, 包括: 广泛食管痉挛(diffuse esophageal spasm, DES)、高度收缩食管(Jackhammer食管)、胡桃夹食管、高压力LES等. 研究[24,27-29]报道了POEM治疗DES、胡桃夹食管的情况, 疗效满意.

4 疗效评价

自2010年首例POEM报道以来, 国内外又相继发表了大量有关POEM术后疗效的报道. 以Eckard评分下降至3分以下为治疗成功的标准, POEM手术的术后缓解率可达到90.9%-100.0%, 短期疗效肯定. 除症状的缓解外, LES压力、贲门口直径及食管排空时间等客观指标均有明显改善[1]. Von Renteln等[30]对接受POEM全肌层切开的70例患者进行随访发现, 术后3 mo治疗成功率达97%, Eckard评分由术前的7分下降至1分, LES压力由术前的28 mmHg下降到9 mmHg; 术后6 mo及12 mo的治疗成功率分别为88.5%和82.4%. Kumbhari等[31]应用功能性管腔成像探头(EndoFLIP)对比手术前后结果发现, EGJ内径及横断面面积由术前的6.3 mm和32.9 mm^2扩张至11.30 mm和102.38 mm^2[32]. 目前关于POEM长期疗效的报道仍然较少. Von Renteln等[30]对70例术后患者1年后随访, 症状缓解率达82.4%[30]. 最近的一篇报道中Chen等[33]对术后的45例患者进行定期随访, 术后2年Eckard评分平均值为2.02, LES-IRP为11.03 mmHg, 疗效满意. 进一步对不同分型的患者(芝加哥Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型各14、24、7例)的疗效进行了比较, 术后每6 mo至满2年随访期, 期间的症状评分及测压都未发现明显差异. 根据芝加哥分型[34], Greene等[35]对不同分型的患者的术后症状缓解、吞钡试验进行了比较, 获得了类似的结果.

5 并发症情况

术后并发症包括: (1)近期并发症: 出血, 感染, 穿孔及气体周围组织内漏出(皮下、纵膈积气、气胸、气腹)等, 其中后者最为常见; (2)远期并发症: 主要关注GERD. 关于气体相关并发症的发生情况, 各报道差异悬殊, Von Renteln等[30]报道的70例手术患者中无1例发生, 而Costamagna等[36]报道纵膈积气的发生率则高达100%(11/11). 不同的研究之间的并发症的差异可能和POEM手术操作过程中的一些细节不同有关, 如隧道切口类型(横切口或纵切口), 肌层切开深度(环肌切开或全层肌切开), 患者病情的严重程度等. 气体相关并发症多可自行缓解, 严重者, 如严重气胸影响呼吸者可予以穿刺放气, 一般均可很快缓解. 出血(0-7.14%)、穿孔(0-8.33%)及肺部感染(0-6.25%)的发生率均不高. 穿孔一般发生在贲门附近, 此处为胃与食管连接处, 隧道内紧张度较高, 操作时黏膜损伤可能性增加. 肺部感染一般与麻醉时误吸有关. 目前尚未出现POEM手术的并发症导致严重临床结果或者死亡的报道. 黏膜穿孔可予以钛夹夹闭[37-42].

理论上, POEM手术减少了对LES周围的抗反流屏障的破坏(膈食管韧带、His角、胃食管阀瓣等), 反流的发生率较Heller手术少[38,43]. 既往报道GERD的发生情况差异较大. von Rahden等[14]报道POEM术后GERD的发生率较低, <10%, Portland术后GERD发生率高达44 %. 这一差异可能与术者采取的肌层切开方位及切开深度、长度有关. GERD发生可使用质子泵抑制剂控制症状.

6 与LHM比较

在AC的治疗方式上, 外科Heller手术是目前疗效最为肯定的治疗方案, 特别是LHM因其创伤小在外科广泛开展. 目前已经有小型的试验报道称POEM与LHM具有相同的短期试验效果及安全性[44-47]. 近期, Bhayani等[48]对两种治疗方式进行了前瞻性的分析. 结果表明POEM手术明显缩短了手术耗时及住院时间, 术后1 mo接受POEM手术的患者Eckard评分下降幅度更大, 术后6 mo时两组评分情况相当. 术后两组患者的异常酸暴露比例各达到了39%(POEM)、32%(LHM), 差异无统计学意义. 两种治疗的长期疗效的比较尚且有缺乏相

关数据. 在并发症方面, POEM术后GERD的发生率达(0-37%), Heller不加抗反流手术(Dor胃底折叠术), 则为60%. 加做抗反流手术后仍为10%-30%的GERD发生率[48,49], 且加抗反流手术会增加对组织的损伤.

POEM是经自然腔道手术, 手术创伤较LHM更小, 患者术后恢复更快. 且操作中术者可以比较自由的控制肌切的长度与深度, 在这点上显然比Heller更具优势, 特别是某些需要延长贲门下肌切长度的情况, 如: 痉挛性AC、乙状结肠型食管等[50]. 且已有报道, 有患者在Heller术后失败或复发后接受POEM作为二次治疗方案, 结果证明, 临床症状及LES压力均获得良好的缓解, 故POEM也可以作为Heller术后再治疗的一个良好选择.

7 结论

POEM是治疗AC的新方式, 大量的研究结果已肯定了卓越短期有效性及安全性, 目前一些报道长期疗效满意, 但仍需更大样本, 进一步观察. 未来可能根据患者的不同病情(LES压力、芝加哥分型、LES肌层厚度、有无手术治疗史等), 制定个体化的手术切开操作(肌切方位、深度、长度等), 故相关的细则需进一步研究制定. 同时一些新的技术可能引进, 如本文前面所述的运用分离胶快速安全的建立黏膜下通道, 运用OTSCs封闭难以封的切口等. 未来, POEM有望成为AC的首选治疗方案.

8 参考文献

1 Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-828 [PMID: 11564508]
2 Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm - diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1393-1402 [PMID: 16669954]
3 Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut* 2011; 60: 869-876 [PMID: 21303915 DOI: 10.1136/gut.2010.212423]
4 Friedel D, Modayil R, Stavropoulos SN. Per-oral endoscopic myotomy: major advance in achalasia treatment and in endoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17746-17755 [PMID: 25548473 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17746]
5 Talukdar R, Inoue H, Reddy DN. Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2014 Dec 25. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25539695]
6 von Rahden BH, Filser J, Reimer S, Inoue H, Germer CT. [Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia. Literature review and own initial experience]. *Chirurg* 2014; 85: 420-432 [PMID: 24352827 DOI: 10.1007/s00104-013-2639-0]
7 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 10: 153-156
8 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症疗效及安全性评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 483-486
9 Stein HJ, Liebermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117: 692-698 [PMID: 7778032]
10 Rohof WO, Hirsch DP, Kessing BF, Boeckxstaens GE. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012; 143: 328-335 [PMID: 22562023 DOI: 10.1053/j.gastro.2012]
11 Stavropoulos SN, Modayil RJ, Friedel D, Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 3322-3338 [PMID: 23549760 DOI: 10.1007/s00464-013-2913]
12 Kumta NA, Mehta S, Kedia P, Weaver K, Sharaiha RZ, Fukami N, Minami H, Casas F, Gaidhane M, Lambroza A, Kahaleh M. Peroral endoscopic myotomy: establishing a new program. *Clin Endosc* 2014; 47: 389-397 [PMID: 25324996 DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.389]
13 Stavropoulos SN, Harris MD, Hida S, Brathwaite C, Demetriou C, Grendell J. Endoscopic submucosal myotomy for the treatment of achalasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1309-1311 [PMID: 21111876 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.016]
14 von Rahden BH, Filser J, Seyfried F, Veldhoen S, Reimer S, Germer CT. [Diagnostics and therapy of achalasia]. *Chirurg* 2014; 85: 1055-1063 [PMID: 25421249 DOI: 10.1007/s00104-014-2803-1]
15 Cai MY, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Zhong YS, Li QL, Chen WF, Hu JW, Cui Z, Zhu BQ. Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique. *Surg Endosc* 2014; 28: 1158-1165 [PMID: 24232052]
16 Khashab MA, Sharaiha RZ, Saxena P, Law JK, Singh VK, Lennon AM, Shin EJ, Canto MI, Aguila G, Okolo PI, Stavropoulos SN, Inoue H, Pasricha PJ, Kalloo AN. Novel technique of auto-tunneling during peroral endoscopic myotomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 119-122 [PMID: 23261101 DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.011]
17 Wang J, Tan N, Xiao Y, Chen J, Chen B, Ma Z, Zhang D, Chen M, Cui Y. Safety and efficacy of the modified peroral endoscopic myotomy with shorter myotomy for achalasia patients: a prospective study. *Dis Esophagus* 2014 Sep 12. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25214469 DOI: 10.1111/dote.12280]
18 Ciotola F, Ditaranto A, Bilder C, Badaloni A, Lowenstein D, Riganti JM, Hoppo T, Jobe B, Nachman F, Nieponice A. Electrical stimulation to increase lower esophageal sphincter pressure after POEM. *Surg Endosc* 2015; 29: 230-235 [PMID: 24986009 DOI: 10.1007/s00464-014-3643-2]
19 Li QL, Chen WF, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD,

应用要点

文中对POEM治疗AC的具体手术操作细节: 隧道方位、隧道建立技术、肌层切开长度、肌层切开深度、切口封闭技术做了较为全面的总结, 对于临床医生的操作具有一定的指导意义.

名词解释

高分辨率食管测压(HRM): 采用密集分布的压力传感器同步采集整个食管的压力数据, 通过计算机软件转变为三维空间图像, 便于简单、直观的分析结果.

Hu JW, Cai MY, Zhang YQ, Qin WZ, Ren Z. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 442-451 [PMID: 23891074 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013]

20 令狐恩强. 经口内镜下肌切开术中食管下括约肌切开的新概念. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 1-2

21 Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin* 2011; 21: 519-525 [PMID: 22040634 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.08.005]

22 Saxena P, Chavez YH, Kord Valeshabad A, Kalloo AN, Khashab MA. An alternative method for mucosal flap closure during peroral endoscopic myotomy using an over-the-scope clipping device. *Endoscopy* 2013; 45: 579-581 [PMID: 23592391 DOI: 10.1055/s-0032-1326398]

23 Petersen RP, Pellegrini CA. Revisional surgery after Heller myotomy for esophageal achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 321-325 [PMID: 20975503 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181f39fdb]

24 Sharata A, Kurian AA, Dunst CM, Bhayani NH, Reavis KM, Swanström LL. Peroral endoscopic myotomy (POEM) is safe and effective in the setting of prior endoscopic intervention. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1188-1192 [PMID: 23609138]

25 Ling T, Guo H, Zou X. Effect of peroral endoscopic myotomy in achalasia patients with failure of prior pneumatic dilation: a prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1609-1613 [PMID: 24628480 DOI: 10.1111/jgh.12570]

26 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283]

27 Shiwaku H, Inoue H, Beppu R, Nakashima R, Minami H, Shiroshita T, Yamauchi Y, Hoshino S, Yamashita Y. Successful treatment of diffuse esophageal spasm by peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 149-150 [PMID: 22482919 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.008]

28 Khashab MA, Saxena P, Kumbhari V, Nandwani M, Roland BC, Stein E, Clarke JO, Stavropoulos S, Inoue H, Pasricha PJ. Peroral endoscopic myotomy as a platform for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 136-139 [PMID: 24342590 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.021]

29 Kristensen HØ, Bjerregaard NC, Rask P, Mortensen FV, Kunda R. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for nutcracker esophagus. Three cases with 12 months follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1285-1289 [PMID: 25225846 DOI: 10.3109/00365521.2014.958096]

30 Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013; 145: 309-311. e1-e3 [PMID: 23665071 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057]

31 Kumbhari V, Saxena P, Messallam AA, Aguila G, Tieu AH, El-Zein M, Kalloo AN, Khashab MA. Fluoroscopy to document the extent of cardiomyotomy during peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E369-E370 [PMID: 25254580 DOI: 10.1055/s-0034-1377353]

32 Familiari P, Gigante G, Marchese M, Boskoski I, Bove V, Tringali A, Perri V, Onder G, Costamagna G. EndoFLIP system for the intraoperative evaluation of peroral endoscopic myotomy. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 77-83 [PMID: 24918011 DOI: 10.1177/2050640614521193]

33 Chen X, Li QP, Ji GZ, Ge XX, Zhang XH, Zhao XY, Miao L. Two-year follow-up for 45 patients with achalasia who underwent peroral endoscopic myotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 2014 Sep 4. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25193955]

34 Maradey-Romero C, Gabbard S, Fass R. Treatment of esophageal motility disorders based on the chicago classification. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 441-455 [PMID: 25263532 DOI: 10.1007/s11938-014-0032-9]

35 Greene CL, Chang EJ, Oh DS, Worrell SG, Hagen JA, DeMeester SR. High resolution manometry sub-classification of Achalasia: does it really matter? : Does Achalasia sub-classification matter? *Surg Endosc* 2014 Sep 24. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25249148]

36 Costamagna G, Marchese M, Familiari P, Tringali A, Inoue H, Perri V. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for oesophageal achalasia: preliminary results in humans. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 827-832 [PMID: 22609465 DOI: 10.1016/j.dld.2012.04.003]

37 von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011]

38 Chiu PW, Wu JC, Teoh AY, Chan Y, Wong SK, Liu SY, Yung MY, Lam CC, Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia: from bench to bedside (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 29-38 [PMID: 23043852 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.018]

39 Ren Z, Zhong Y, Zhou P, Xu M, Cai M, Li L, Shi Q, Yao L. Perioperative management and treatment for complications during and after peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (EA) (data from 119 cases). *Surg Endosc* 2012; 26: 3267-3272 [PMID: 22609984 DOI: 10.1007/s00464-012-2336-y]

40 Zhou PH, Li QL, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Cai MY, Hu JW, Li L, Zhang YQ, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Cui Z. Peroral endoscopic remyotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013; 45: 161-166 [PMID: 23389963 DOI: 10.1055/s-0032-1326203]

41 Verlaan T, Rohof WO, Bredenoord AJ, Eberl S,

Rösch T, Fockens P. Effect of peroral endoscopic myotomy on esophagogastric junction physiology in patients with achalasia. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 39-44 [PMID: 23453184 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.006]

42 Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, Matsushima K, Akazawa Y, Ohnita K, Takeshima F, Inoue H, Nakao K. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: clinical impact of 28 cases. *Dig Endosc* 2014; 26: 43-51 [PMID: 23581563 DOI: 10.1111/den.12086]

43 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]

44 Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery* 2013; 154: 893-897; discussion 897-900 [PMID: 24074429 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.042]

45 Teitelbaum EN, Rajeswaran S, Zhang R, Sieberg RT, Miller FH, Soper NJ, Hungness ES. Peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy produce a similar short-term anatomic and functional effect. *Surgery* 2013; 154: 885-891; discussion 891-892 [PMID: 24074428 DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.051]

46 Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Soper NJ. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 228-235 [PMID: 23054897 DOI: 10.1007/s11605-012-2030-3]

47 Teitelbaum EN, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Hirano I, Boris L, Nicodème F, Lin Z, Hungness ES. Esophagogastric junction distensibility measurements during Heller myotomy and POEM for achalasia predict postoperative symptomatic outcomes. *Surg Endosc* 2015; 29: 522-528 [PMID: 25055891 DOI: 10.1007/s00464-014-3733-1]

48 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000268]

49 Orenstein SB, Raigani S, Wu YV, Pauli EM, Phillips MS, Ponsky JL, Marks JM. Peroral endoscopic myotomy (POEM) leads to similar results in patients with and without prior endoscopic or surgical therapy. *Surg Endosc* 2014; Sep 24. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25249143]

50 Valdovinos MA, Zavala-Solares MR, Coss-Adame E. Esophageal hypomotility and spastic motor disorders: current diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 421 [PMID: 25376746 DOI: 10.1007/s11894-014-0421-1]

同行评价

本文是新技术临床应用的综合介绍, 对消化科临床医师有指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1910

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1910-1916
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD–1/PD–L1表达的关系

程 雪, 罗亚文, 易学东

背景资料
在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是引起肝损伤及终末期肝病的主要原因, 目前认为HBV的不断复制并由此导致的宿主免疫调控的异常是HBV感染后慢性化的主要原因, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与慢性HBV感染后结局相关.

同行评议者
陈泽雄, 主任医师, 中山大学附属第一医院中医科; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 管世鹤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽医科大学第二附属医院; 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

程雪, 罗亚文, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563003
易学东, 遵义医学院附属医院药剂科 贵州省遵义市 563003
程雪, 在读硕士, 主要从事慢性乙型肝炎免疫发病机制与治疗研究.
贵州省科技厅社会发展攻关基金资助项目, No. 黔科合SY字[2011]3048
作者贡献分布: 本综述由程雪完成; 罗亚文负责审校; 易学东协助发表.
通讯作者: 罗亚文, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院感染科. luoyw719@163.com
收稿日期: 2015–01–14 修回日期: 2015–03–13
接受日期: 2015–03–18 在线出版日期: 2015–04–28

Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Xue-Dong Yi

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Xue-Dong Yi, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Supported by: Science and Technology Program of Guizhou Science and Technology Commission, No. SY[2011]3048
Correspondence to: Ya-Wen Luo, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. luoyw719@163.com
Received: 2015-01-14 Revised: 2015-03-13
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract
In China, the immune pathological damage of hepatocytes induced by the persistent replication of hepatitis B virus (HBV) is regarded as the reason that leads to HBV infection chronicity and aggravates the patient's condition. Therefore, antiviral therapy is effective measures to prevent the aggravation of patient's condition after HBV infection. Among several pathogenic mechanisms associated with the host immune dysregulation, programmed death 1 (PD-1)/PD-1 ligand 1 (PD-L1) pathway is believed to be related with the outcome of HBV infection. This review will discuss the relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B (CHB) patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; PD-1/PD-L1

Cheng X, Luo YW, Yi XD. Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1910-1916 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1910

摘要
在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在体内不断复制并由此导致的肝细胞免疫病理损伤是HBV感染后慢性化及病情加重的原因, 因此, 抗病毒是阻止病情进展的有效手段. 在多种与宿主免疫调控异常有关的发病机制中, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分

子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与HBV感染后结局相关, 本文就慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达间关系进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 程序性死亡分子1/程序性死亡分子1配体

核心提示: 本文通过综述近年来国内外有关程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路与T细胞间关系, α-干扰素、核苷(酸)类似物抗病毒后病毒学应答及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)/抗-HBe血清学转换与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达关系的研究结果进行了剖析, 并对其在慢性乙型肝炎治疗中的作用进行了展望.

程雪, 罗亚文, 易学东. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1910-1916 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1910

0 引言

目前认为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染激发宿主免疫调控的异常是导致慢性肝损伤的主要原因, 已有的研究认为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者体内免疫调控异常主要表现为抗HBV的特异性细胞免疫功能低下, 同时伴有不同程度的树突状细胞、细胞毒性T细胞功能损伤, Th(helper T cells)1/Th2比例失衡, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路异常, 调节性T细胞数量及功能异常等方面, 其中对PD-1/PD-L1表达与慢性HBV感染后肝损害关系的研究较为成熟; 有效的抗病毒治疗是阻止CHB患者病情进展的根本手段, 但不同的CHB患者的抗病毒的应答不同, 是否与自身免疫应答有关, 我们从PD-1/PD-L1通路与抗病毒疗效间关系进行综述.

1 PD-1、PD-L1及PD-1/PD-L1通路

1.1 PD-1 人的*PD-1*基因位于染色体的2q37.35, PD-1也称CD279, 他是分子量为55 kDa的单体型Ⅰ型跨膜蛋白[1], 是CD28免疫球蛋白超家族成员, PD-1由细胞外区、跨膜区和胞内区3部分构成, 胞外区在与配体结合中起主要作用, PD-1的胞浆区尾部有2个酪氨酸残基, N端酪氨酸残基参与构成一个免疫受体酪氨酸抑制基序, C端酪氨酸残基则参与构成一个免疫受体酪氨酸转换基序, 具有高度保守性, 提示其具有重要功能[2]; PD-1主要表达于活化的$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、NKT细胞、B细胞以及单核细胞等表面.

1.2 PD-L1 PD-1的配体包括PD-L1和PD-L2, PD-L1又称CD274或B7-H1, 人类的*PD-L1*基因定位于人9q24.2, 可编码290个氨基酸, PD-L1表达广泛, T细胞、B细胞、mDCs(myeloid dendritic cells)、血管内皮细胞、多种间质细胞等均可被诱导表达PD-L1[3]; 相对PD-L1, PD-L2的表达较局限, 在人类, PD-L2仅表达于抗原提呈细胞和血管内皮细胞上[4,5].

1.3 PD-1/PD-L1通路 T细胞活化需双信号, 第一信号是抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)递呈的与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合的抗原肽, 第二信号是APC表面分子提供的共刺激信号[6]. 在多条共刺激信号途径中, 负向的协同共刺激分子PD-1及其配体PD-L1的信号途径是最新认为与慢性病毒感染关系最为密切, 且是很有治疗前景的靶位. 由于PD-L1广泛的表达, 提示PD-1/PD-L1信号通路免疫调控的广泛性, 导致其在自身免疫性疾病[7,8]、移植排斥反应[9,10]、肿瘤免疫逃逸[11,12]及病毒感染尤其是慢性病毒感染性疾病[13-15]的发生、发展密切相关, 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)等慢性病毒感染中, T细胞的功能耗竭显示和PD-1的表达密切相关, 阻断PD-1/PD-L1能恢复耗竭T细胞的功能. 在HBV感染与PD-1/PD-L1表达关系的研究发现: 在急性HBV感染早期, HBV特异性$CD8^+$ T细胞上PD-1的表达明显增加[16-18]; 而来自同一个体的巨细胞病毒和流感病毒特异性$CD8^+$ T细胞上PD-1保持在低水平, 说明了PD-1表达在急性HBV感染者特异性$CD8^+$ T细胞上高表达具有特异性[19]; 既往研究[20-23]提示CHB患者T淋巴细胞功能下降可能与外周血T细胞上PD-1/PD-L1的表达升高有关; 总之, 既往研究提示HBV感染后T细胞上有PD-1、PD-L1的

研发前沿

目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒疗效与宿主免疫状态的关系是本领域的研究热点、重点, 进一步深入了解宿主免疫状态与抗病毒疗效的关系, 提高抗病毒疗效是亟待研究的问题.

相关报道
国内外研究发现: CHB患者抗病毒治疗对宿主免疫状态在一定程度上有所影响, 而免疫状态的变化与抗病毒疗效有关.

表达, 且其表达水平与特异性T细胞功能有关.

2 CHB患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

目前临床上针对CHB患者的抗病毒药物主要是α-干扰素(interferon-α, IFN-α)和核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA), 干扰素可通过免疫调节机制作用于细胞和体液免疫的几乎每个环节, 还可诱导产生抗病毒蛋白, 从而增强机体清除病毒的能力[24]; NA主要通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而发挥抗HBV作用, 可明显抑制HBV DNA的复制. 目前CHB患者的抗病毒治疗主要以HBV DNA载量下降及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)/抗-HBe的血清转换作为评价疗效的重要指标, 但由于抗病毒机制不同, 两类药物对CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1的影响是否不同, 免疫细胞上PD-1/PD-L1水平变化是否与疗效有关?

2.1 IFN-α治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系 在慢性HBV感染中, IFN-α可通过免疫调节增强机体抗病毒的能力, 目前关于IFN-α疗效与机体免疫关系的研究涉及多种免疫调节机制, 我们已知外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)是参与CHB患者固有免疫应答的免疫细胞, Geng等[25]和潘修成等[26]均报道CHB患者PBMC上PD-L1表达水平增高, 且与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平呈正相关, 而与HBV复制水平无关; 随后Zhang等[27]的研究表明CHB患者PBMC上PD-1也明显增加, 但未发现PD-1的表达水平与ALT和HBV载量之间存在相关性; Han等[28]还发现CHB患者HBeAg能上调外周血单核细胞上PD-1/PD-L1的表达. CHB患者在普通IFN-α治疗过程中[29], PBMC上PD-L1表达与肝脏炎症呈正相关, 而与HBV病毒载量变化亦无明显相关性, 但在出现HBeAg/抗-HBe血清学转换的完全应答组PBMC上PD-L1表达水平显著下降; 以上研究提示CHB患者PBMC上PD-L1的表达可能与肝脏炎症程度有关, 似乎与HBV DNA载量无关, 但普通IFN-α抗病毒后PBMC上PD-L1表达下降者可能更易于实现HBeAg/抗-HBe血清学转换. 以往的研究[30]已知记忆性$CD8^+$ T细胞在清除HBV的免疫应答中起着重要作用, 在聚乙二醇α-干扰素(pegylated-interferon-α, Peg-IFN-α)治疗的CHB患者, 随着HBV DNA载量的下降, 记忆性$CD8^+$ T细胞上的PD-1表达下调, 记忆性$CD8^+$ T细胞抗病毒功能也随之恢复, 从而加速HBV的清除. mDCs作为重要的抗原提呈细胞之一, 在HBV的清除中起着重要作用, Peg-IFN-α-2a治疗CHB患者时发现[31]: CHB患者随着Peg-IFN-α-2a抗病毒时间的延长, HBV DNA明显下降及肝脏炎症程度改善的有效组患者mDCs上B7-H1的表达呈现下降趋势, 而无效组患者mDCs细胞上B7-H1表达水平上调; 耿楠等[32]的研究亦发现Peg-IFN-α治疗12 wk, 发生早期病毒学应答的CHB患者mDCs上B7-H1表达下降而非早期病毒学应答组mDCs上B7-H1表达呈持续高水平, 以上研究提示mDCs上B7-H1表达水平的变化与Peg-IFN-α的抗病毒疗效有关. 特异性$CD8^+$ T细胞介导的细胞免疫在慢性HBV感染后病毒清除中起重要作用, 特异性$CD8^+$ T细胞在HBV慢性感染阶段体现为功能性损伤, 是HBV慢性持续性感染的重要原因之一, 有研究[33,34]表明: CHB患者Peg-IFN-α抗病毒过程中随着HBV DNA载量的下降, $CD8^+$ T细胞上PD-1表达下调, 动态研究发现$CD8^+$ T细胞上PD-1表达与HBV DNA载量呈正相关, 由此可见, Peg-IFN-α可能通过下调$CD8^+$ T细胞上PD-1, 从而使$CD8^+$ T淋巴细胞的功能得到改善, 抑制病毒复制, 改善肝脏炎性反应, 最终发挥抗病毒疗效. 但对$CD4^+$ T细胞上PD-1的表达的变化, 不同的研究者却得出不同结论[33,35], 可能与不同种类$CD4^+$ T细胞与HBV清除间的关系不同有关, 有待于以后大量的研究证实. 总之, 通过CHB患者干扰素抗病毒治疗与免疫细胞上的PD-1/PD-L1间关系研究发现: 干扰素治疗可影响CHB患者不同免疫细胞上的PD-1/PD-L1的表达, 但不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达不同, PD-1/PD-L1水平的变化可能使免疫细胞的功能得到恢复, 从而有利于病毒的清除, 协同增强干扰素的抗病毒效果.

2.2 NA抗病毒治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

2.2.1 NA抗病毒治疗后病毒学应答与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: NA通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而具有强大抗病毒活力, 目前已知NA本身对抗HBV

免疫并无直接作用, 在免疫应答中作为与慢性HBV感染相关的PD-1/PD-L1通路, 两者在NA抗病毒后病毒学应答间存在怎样的联系? 作为CHB患者清除HBV的主要效应细胞, 既往研究[22,36-39]已证实HBV特异性T细胞功能耗竭引起的其增殖及产生细胞因子能力的降低是导致HBV持续感染的重要原因, 而PD-1/PD-L1通路与T细胞功能耗竭密切相关. 在NA抗病毒治疗CHB患者的研究[40-45]发现, 无论是否发生HBeAg血清学转换, 随着血清HBV DNA载量的下降, $CD8^+$ T细胞上PD-1的表达也随之下降, $CD8^+$ T细胞的功能得以恢复, 以协同促进HBV的清除. Evans等[42]通过测定NA抗病毒前后IFN-γ水平及PD-1 mRNA进一步发现, 随着HBV DNA载量的下降, PD-1 mRNA与PD-1的表达呈平行下降趋势, 病毒特异性T细胞的活性和分泌IFN-γ的能力得到改善, 自身抗病毒能力得以增强. Li等[40]的研究还发现: 在核苷类药物治疗的前24 wk $PD\text{-}1^+CD8^+$ T细胞的数量与HBV DNA的载量下降呈正相关, 然而这种相关性只持续到第36周, 从治疗的第36周开始, $PD\text{-}1^+CD8^+$ T细胞的数量并不随HBV DNA的下降继续下降, 反而在HBV DNA继续下降时有上升趋势, 这可能是引起核苷类治疗时仍发生HBV持续感染的原因, 提示两者在抗病毒后期并非发挥协同作用. 而Hou等[46]研究发现NA抗病毒治疗过程中无论是否发生病毒学应答, 在第12周时, $CD8^+$ T细胞上PD-1的表达水平相似, 但早期病毒学应答组$CD4^+$ T细胞上PD-1的表达明显下降, 而非早期病毒学应答组$CD4^+$ T细胞上PD-1表达却未发现显著变化, 但是在抗病毒治疗的第24周和52周时, 发生病毒学应答组$CD8^+$ T、$CD4^+$ T细胞上PD-1的表达要比未发生病毒学应答组明显降低, 因此24 wk可能作为$CD8^+$ T、$CD4^+$ T细胞上PD-1表达预测病毒学应答的一个时间点, 在该时间点发生病毒学应答组$CD8^+$ T、$CD4^+$ T细胞上PD-1表达的下降和HBV DNA水平的下降直接相关, 而非病毒学应答组, 却未发现这种相关性的存在, 原因不清楚. 抗病毒治疗过程中除了T淋巴细胞表面PD-1表达的变化, 有学者还发现在抗病毒治疗过程中PBMC上PD-L1的表达也有所变化. 吴列秀等[47]在恩替卡韦抗病毒治疗第24周时发现病毒学应答组PBMC表面B7-H1表达水平明显下降, 无应答组患者PBMC上B7-H1表达水平变化不大, 病毒学应答组PBMC上B7-H1表达水平明显低于无应答组, 但继续观察第24周至第48周时虽也有下降但意义不大, 提示NA抗病毒疗效与PBMC上B7-H1表达水平有关, 但可能只限于24 wk内疗效判断. 谢冬英等[48]通过对人类白细胞抗原-A2(human leukocyte antigen-A2, HLA-A2), HBeAg阳性CHB患者在口服替比夫定治疗24 wk时, 还发现随着HBV DNA水平的下降, PBMC表面PD-L1的表达以及HBV特异性$CD8^+$ T淋巴细胞PD-1表达均逐渐下降. 因此, CHB患者在NA治疗中病毒学应答与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达有关, 但只限于抗病毒的一定阶段, 即其变化可能存在时效关系, 还需要进一步大样本更长期的观察证实.

2.2.2 NA抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: 由于NA对CHB患者免疫系统无直接作用, 因此, 低的HBeAg血清学转换率是其特点. 我们已知CHB患者外周血高滴度的抗原能刺激HBV特异性$CD8^+$ T细胞上PD-1的表达增加, 病毒载量和HBeAg共同引起PD-1的表达和T细胞的功能受损[49]. 接受NA治疗的HBeAg阳性CHB患者[42], 经过抗病毒治疗后, 随HBV DNA载量的下降, $CD8^+$ T上PD-1表达均有下降, 但与未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组相比, 发生HBeAg血清学转换组在$CD8^+$ T细胞上PD-1表达下降的基础上又进一步下降了50%, 表明抗病毒治疗后$CD8^+$ T上PD-1表达的持续下降和HBeAg/抗-HBe血清学转换密切相关; 同样Xia等[41]通过动态观察HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦抗病毒治疗过程, 不同时期外周血T淋巴细胞上PD-1表达的变化也发现相似的结论: 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组$CD4^+$ T及$CD8^+$ T细胞表面PD-1表达较未发生血清学转换组明显下降, 且是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换还与$CD8^+$ T细胞上PD-1的下降速度和幅度密切相关, 提示抗病毒治疗后T淋巴细胞上PD-1水平, 尤其是$CD8^+$ T细胞上PD-1的快速下降对后期HBeAg/抗-HBe血清学转换有一定的预测作用. 此外, 谢冬英等[50]的研究表明发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组分别与HBeAg消失但未产生抗-HBe组、HBeAg仍阳性组相比, PBMC、HBV特异性$CD8^+$ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1下降幅度更明显, 且PBMC、$CD8^+$ T细胞上PD-1表达的平均值较基线下降幅度也明显

创新盘点

本文对CHB患者抗病毒药物: 干扰素(interferon, IFN)及核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA)疗效与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1的变化关系进行总结, 探讨抗病毒机制不同的两类药疗效与免疫细胞上PD-1/PD-L1的关系, 进一步为提高CHB患者抗病毒疗效及与免疫调控的联合治疗奠定基础.

应用要点

从CHB患者抗病毒治疗后病毒学、血清学应答与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达变化的关系, 进一步探讨抗病毒疗效与免疫状态的关系, 旨在提高CHB患者的抗病毒疗效提供依据.

高于未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组; 其同样的情况在不变的自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞也有所体现, CHB患者经替比夫定抗病毒治疗后发现, 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组与未发生血清学转换组的患者相比, iNKT细胞上PD-1的表达明显下降; 在抗病毒治疗过程中, 由于iNKT细胞表面PD-1表达的下降使iNKT细胞凋亡减少, 增强机体的抗病毒免疫应答有利于病毒的清除[51]. 但Hou等[46]报道CHB患者经抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换组和未发生血清学转换组相比, 两组的$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞上PD-1的表达从基线到52 wk时都未见明显差异, 这与以上的报道都不同. 总之, NA抗病毒治疗HBeAg阳性CHB患者是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换与多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均有关, 尤其是抗病毒后HBV特异性$CD8^+$ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1持续进行性下降者更易出现HBeAg/抗-HBe血清学转换, 以实现NA抗病毒的完全应答.

3 结论

以上研究结果表明, 无论是IFN-α还是NA抗病毒治疗后CHB患者多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均发生了变化, 这种变化可能存在时效关系, 与是否发生病毒学应答及HBeAg/抗-HBe血清学转换有关, 虽然目前在CHB患者针对阻断PD-1/PD-L1通路的免疫治疗还没有用于临床, 但结合目前国内外大量关于抗病毒治疗与PD-1/PD-L1表达关系的研究, 发现抗病毒治疗能通过改变多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达来恢复其功能, 从而有利于清除HBV, 提高抗病毒治疗效果, 因此, CHB患者抗病毒后免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达究竟出现怎样的变化, 在什么阶段出现的变化能更好地预测抗病毒疗效, 抗病毒与PD-1/PD-L1间关系的具体机制是什么, 是我们今后需要进一步完善的工作.

4 参考文献

1 Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895 [PMID: 1396582]

2 申健, 刘芃, 刘映峰, 马骊. PD-1/PD-L1信号通路: 研究现况与展望. 现代免疫学 2011; 31: 335-339

3 Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217: 45-59 [PMID: 21276005 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x]

4 Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med* 2006; 203: 2223-2227 [PMID: 17000870 DOI: 10.1084/jem.20061800]

5 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2: 261-268 [PMID: 11224527 DOI: 10.1038/85330]

6 Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 29-53 [PMID: 11861596 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806]

7 Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol* 2014; 153: 145-152 [PMID: 24780173 DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010]

8 Greisen SR, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hvid M, Deleuran B. Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 101-108 [PMID: 24182347 DOI: 10.3109/03009742.2013.823517]

9 Liu C, Chen H, Jia J, Hong T, Wang C. DCs sensitized with mPD-L1-Ig fusion protein improve the effect of heart transplantation in mice by promoting the generation of T-reg cells. *Cell Immunol* 2014; 290: 169-177 [PMID: 24997656 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.005]

10 Guo X, Jie Y, Ren D, Zeng H, Zhang Y, He Y, Pan Z. In vitro-expanded CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells controls corneal allograft rejection. *Hum Immunol* 2012; 73: 1061-1067 [PMID: 22939904 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.014]

11 Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3111-3116 [PMID: 25625924 DOI: 10.4161/21645515.2014.983409]

12 Shen JK, Cote GM, Choy E, Hornicek FJ, Duan Z. Targeting programmed cell death ligand 1 in osteosarcoma: an auto-commentary on therapeutic potential. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954467 [PMID: 25610746 DOI: 10.4161/21624011.2014.954467]

13 Mehraj V, Jenabian MA, Vyboh K, Routy JP. Immune Suppression by Myeloid Cells in HIV Infection: New Targets for Immunotherapy. *Open AIDS J* 2014; 8: 66-78 [PMID: 25624956 DOI: 10.2174/1874613601408010066]

14 Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8(+) T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]

15 Cheng HY, Kang PJ, Chuang YH, Wang YH, Jan

MC, Wu CF, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Yu MW. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e95870 [PMID: 25427199 DOI: 10.1371/journal.pone.0095870]
16 Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, Jin B, Xu B, Zou ZS, Zhang SY, Li BS, Wang HF, Wu H, Lau GK, Fu YX, Wang FS. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008; 134: 1938-1949, 1949. e1-e3 [PMID: 18455515 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.037]
17 Xu B, Zhang Z, Shi Y, Chen XY, Wang FS. [PD-1 up-regulation influenced apoptosis of HBV-specific CD8 T cells in patients with acute resolved hepatitis B]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2009; 89: 1158-1161 [PMID: 19595077]
18 Gu LL, Xu B, Zhang JY, Zhang Z, Wang FS. [Dynamic expression of PD-1 in HBV-specific cytotoxic T lymphocytes correlates with memory T-cell development in acute hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 649-653 [PMID: 18822202]
19 金波, 张纪元, 张政, 王慧芬, 王福生. PD-1表达对急性乙型肝炎患者HBV特异性CD8+ T细胞功能的影响. 肝脏 2008; 13: 310-314
20 Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60: 47-53 [PMID: 20661763 DOI: 10.1007/s00011-010-0233-1]
21 Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014; 2: 270-274 [PMID: 24649109 DOI: 10.3892/br.2014.217]
22 Raziorrouh B, Heeg M, Kurktschiev P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, Wächtler M, Spannagl M, Denk G, Ulsenheimer A, Bengsch B, Pircher H, Diepolder HM, Grüner NH, Jung MC. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One* 2014; 9: e105703 [PMID: 25144233 DOI: 10.1371/journal.pone.0105703]
23 Xu P, Chen YJ, Chen H, Zhu XY, Song HF, Cao LJ, Wang XF. The expression of programmed death-1 in circulating CD4+ and CD8+ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics. *Gut Liver* 2014; 8: 186-195 [PMID: 24672661 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.186]
24 孙冉, 余祖江. 干扰素治疗病毒性肝炎的机制. 医药论坛杂志 2010; 31: 205-207
25 Geng L, Jiang G, Fang Y, Dong S, Xie H, Chen Y, Shen M, Zheng S. B7-H1 expression is upregulated in peripheral blood CD14+ monocytes of patients with chronic hepatitis B virus infection, which correlates with higher serum IL-10 levels. *J Viral Hepat* 2006; 13: 725-733 [PMID: 17052271 DOI: 10.1111/j.13652893.2006.00746.x]
26 潘修成, 辛杰晶, 任劲松, 毛娟娟, 刘梅, 李丽, 陈明. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞PD-L1表达对T淋巴细胞功能的抑制作用. 中华临床医师杂志 2011; 5: 1788-1791
27 Zhang M, Xiao XQ, Liu SF, Liang YS, Peng ML, Xu Y, Gong GZ. [Demethylation pattern of PD-1 gene in promoter region is associated with the PD-1 expression on peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 336-340 [PMID: 23660203]
28 Han YP, Li J, Jiang LF, Xu QQ, Liu B, Dong L, Chen N, Kong LH, Xie FR, Huang ZH. [Hepatitis B e antigen from chronic hepatitis B patients induces Th1/Th2 cytokine imbalance in vitro]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 584-589 [PMID: 24119737 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.006]
29 辛杰晶, 潘修成, 毛娟娟, 任劲松, 刘梅, 李丽. α-干扰素治疗慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞比例及单核细胞程序性死亡受体-1配体表达的变化及意义. 徐州医学院学报 2011; 31: 163-165
30 Liu YZ, Hou FQ, Ding P, Ren YY, Li SH, Wang GQ. Pegylated interferon α enhances recovery of memory T cells in e antigen positive chronic hepatitis B patients. *Virol J* 2012; 9: 274 [PMID: 23158844 DOI: 10.1186/1743-422X-9-274]
31 李永纲, 陈良恩, 陈国凤, 王福生. 聚乙二醇化干扰素α-2a治疗慢性乙型肝炎患者免疫细胞B7-H1表达的特点及其临床意义. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 421-524
32 耿楠, 陈新月. 干扰素治疗慢性乙型肝炎患者B7-H1/PD-1表达与早期病毒学应答的关系. 中国病案 2011; 12: 63-65
33 梁雪松, 李成忠, 万谟彬, 张迁. 外周血T细胞表面PD-1在慢性乙型肝炎患者干扰素治疗期间的表达. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2899-2902
34 程健, 孙静, 周文三, 严晓敏, 刘勇, 许林, 吴静, 林丽, 吴超. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗早期T细胞表面PD-1的表达. 胃肠病学 2009; 14: 483-487
35 Ma H, Zhang HH, Wei L. Frequency of T-cell FoxP3+ Treg and CD4+/CD8+ PD-1 expression is related to HBeAg seroconversion in hepatitis B patients on pegylated interferon. *Chin Med J* (Engl) 2013; 126: 267-273 [PMID: 23324275]
36 Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol* 2014; 61: 1212-1219 [PMID: 25016223 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.005]
37 Zhou JY, Zhou DF, Li JQ. [PD-1 expression in HBcAg-specific CD8+ T cells of adolescents with chronic HBV infection]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 27-32 [PMID: 23663759 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.01.009]
38 Aoki J, Kowazaki Y, Ohtsuki T, Okamoto R, Ohashi K, Hayashi S, Sakamaki H, Kohara M, Kimura K. Kinetics of peripheral hepatitis B virus-specific CD8+ T cells in patients with onset of viral reactivation. *J Gastroenterol* 2013; 48: 728-737 [PMID: 23011082 DOI: 10.1007/s00535-012-0676-y]
39 Wenjin Z, Chuanhui P, Yunle W, Lateef SA, Shusen Z. Longitudinal fluctuations in PD1 and PD-L1 expression in association with changes in anti-viral immune response in chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 109 [PMID: 22894700 DOI: 10.1186/1471-230X-12-109]
40 Li CZ, Hu JJ, Xue JY, Yin W, Liu YY, Fan WH, Xu H, Liang XS. Viral infection parameters not nucleoside analogue itself correlates with host immunity in nucleoside analogue therapy for chronic hepatitis

同行评价

本文综述了慢乙肝患者抗病毒治疗(IFN和NA)与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系, 文章结合目前的研究热点选题, 论点鲜明, 层次分明, 内容有助于深入了解PD-1/PD-L1通路在慢性乙型肝炎发病机制与治疗中的可能作用, 具有一定的科研价值.

B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9486-9496 [PMID: 25071343 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9486]
41 Xia J, Xu L, Liu Y, Yan XM, Li XH, Hao YY, Cheng J, Wu C. [Relationship between PD-1 expression on peripheral T lymphcytes and HBeAg seroconversion after entecavir treatment in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 93-97 [PMID: 21492509 DOI: 10.3760/cma.j.issn.10073418.2011.02.005]
42 Evans A, Riva A, Cooksley H, Phillips S, Puranik S, Nathwani A, Brett S, Chokshi S, Naoumov NV. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology* 2008; 48: 759-769 [PMID: 18697210 DOI: 10.1002/hep.22419]
43 Ma L, Cai YJ, Yu L, Feng JY, Wang J, Li C, Niu JQ, Jiang YF. Treatment with telbivudine positively regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1304-1311 [PMID: 23274669 DOI: 10.1128/AAC.02181-12]
44 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
45 Sherman AC, Trehanpati N, Daucher M, Davey RT, Masur H, Sarin SK, Kottilil S, Kohli A. Augmentation of hepatitis B virus-specific cellular immunity with programmed death receptor-1/programmed death receptor-L1 blockade in hepatitis B virus and HIV/hepatitis B virus coinfected patients treated with adefovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 665-672 [PMID: 23259453 DOI: 10.1089/AID.2012.0320]
46 Hou FQ, Wu XJ, Wang Y, Chen J, Liu YZ, Ren YY, Song G, Ding YP, Yu M, Wang GQ. Rapid downregulation of programmed death-1 and interferon-γ-inducible protein-10 expression is associated with favourable outcome during antiviral treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013; 20 Suppl 1: 18-26 [PMID: 23458521 DOI: 10.1111/jvh.12060]
47 吴列秀, 蔺淑梅, 张曦, 郑书琴, 叶峰, 陈天艳, 赵英仁, 张树林. 接受恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞B7-H1表达的动态变化. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 929-931
48 谢冬英, 林炳亮, 陈凤娟, 邓洪, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗过程中程序性死亡分子1及其配体表达的变化. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 646-650
49 Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol* 2008; 45: 963-970 [PMID: 17868872 DOI: 10.1016/j.molimm.2007.07.038]
50 谢冬英, 陈凤娟, 邓洪, 林炳亮, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血单个核细胞表达程序性死亡分子-1及其配体与血清乙型肝炎病毒DNA水平的相关性. 中华传染病杂志 2011; 29: 216-220
51 Shi TD, Zhang JM, Wang XF, Chen M, Sun H, Chen CB, Ren H. Effects of antiviral therapy with Telbivudine on peripheral iNKT cells in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Med* 2012; 12: 105-113 [PMID: 21748522 DOI: 10.1007/s10238-011-0151-8]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1917

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1917-1923
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展

张安元, 刘一鸣, 龚建平

张安元, 荣昌县医院外科 重庆市荣昌县 402460
刘一鸣, 龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010
张安元, 副主任医师, 主要从事普通外科学的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81300364, 81200329, 81370580
作者贡献分布: 本文综述由张安元与刘一鸣完成; 龚建平审校.
通讯作者: 龚建平, 教授, 主任医师, 400010, 重庆市临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科.
gongjianping11@126.com
电话: 023-69927343 传真: 023-63693532
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-04
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Kupffer cells and liver transplantation

An-Yuan Zhang, Yi-Ming Liu, Jian-Ping Gong

An-Yuan Zhang, Department of General Surgery, People's Hospital of Rongchang County, Chongqing 402460, China
Yi-Ming Liu, Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81300364, 81200329, and 81370580
Correspondence to: Jian-Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-04
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

Nowadays, liver transplantation is globally considered the most effective treatment for end-stage liver diseases. Ischemia-reperfusion (I/R) injury and immune rejection response (IRR) are the two major imperfections which severely affect the recipients' prognosis and survival rate without satisfactory clinical management strategies. Therefore, exploring effective methods to improve I/R injury and IRR have important clinical significance under circumstances of shortage of donor livers. Kupffer cells (KCs) are the largest population of antigen representing cells (APCs) which settle in the liver. As the first defensive line of the live, KCs exhibit various biological effects. However, the exact mechanisms responsible for the role of KCs in I/R injury and IRR remain elusive. We hereby review the current finding about the role of KCs in I/R injury and IRR.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kupffer cells; Liver transplantation; Ischemia-reperfusion injury; Immune rejection response

Zhang AY, Liu YM, Gong JP. Kupffer cells and liver transplantation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1917-1923 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1917.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1917

摘要

肝移植被公认为目前治疗终末期肝病最有效的手段, 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)及急慢性免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍是影响预后及生存率的重要因素, 遗憾的是, 目前临床上的对症方案效果差强人意, 且在当前供体紧缺的背景下, 探索改善肝脏移植术后I/RI及急慢性IRR的有效方法, 具有重要的临床意义. Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是定居于肝脏的体内最大的抗原呈递细胞群, 作为肝内第一防线, 在移植后I/RI及IRR中具有

背景资料
肝移植是目前治疗终末期肝病最有效的手段, 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)及急慢性免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍是影响预后及生存率的重要因素. 目前临床上的对症方案效果不佳. 因此, 探索改善肝脏移植术后I/RI及急慢性IRR的有效方法, 具有重要的临床意义. Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)作为肝内第一防线, 在移植后的病理生理中具有多样性效能, 明确其具体机制具有重要的意义.

同行评议者
孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

研发前沿
如何减轻移植术后I/RI及诱导特异性免疫耐受是目前肝移植研究领域的两大难点及热点, 因机体系统极其复杂而精密, 如何调控上述两个病理过程并未清楚阐明. 而对源头初始诱发因素的研究亟待加强.

多样性效能, 但其在影响肝移植术后的病理进展中的具体机制目前尚未完全明了, 故此将我们的研究发现及目前最新的研究结果做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Kupffer细胞; 肝移植; 缺血再灌注损伤; 免疫排斥反应

核心提示: Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)在肝移植术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)期及免疫排斥反应(immune rejection response)期的病理生理中起着关键作用. 我们认为调节KCs极性、调节Th细胞分化倾向以及凋亡细胞清除这三者在术后病理生理中最为重要, 故结合我们的研究及最新研究进展做出综述.

张安元, 刘一鸣, 龚建平. Kupffer细胞与肝脏移植的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1917-1923 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1917.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1917

0 引言

肝移植被公认为目前治疗终末期肝病最有效的手段, 经过大半个世纪的发展, 已取得初步成果[1-7]. 但术后缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)和免疫排斥反应(immune rejection response, IRR)仍然是其无法回避的两大难题[8-13]. 持续性的I/RI是术后发生原发性移植物功能障碍、脓毒症休克、多器官功能衰竭等并发症的主要原因之一; 而除外供体和受体是同卵双生或者受体接受免疫抑制治疗, 绝大多数移植肝脏在1-2 wk内都会发生IRR[14-19]. 在当前供体紧缺的背景下, 探索改善肝移植后I/RI及避免IRR的有效办法, 具有重要的临床意义. Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)作为肝内第一防线, 具备很强的吞噬清除及呈递能力, 在I/RI及IRR中扮演着重要的角色[20,21].

1 KCs与移植术后I/RI

I/RI是肝移植术后一个常见而又复杂的过程, 涉及微循环障碍, 炎症细胞的激活与浸润, 促炎因子通路传导、活性氧族、活性氮族介质的释放等诸多环节[22,23]. 在肝脏移植手术中, 在无肝期肠道明显淤血、肿胀. 在缺血缺氧的环境下, 肠道菌群失调, 产生大量有毒物质; 上皮细胞通透性增加, 毒素入血; 而处于冷缺血期的肝脏KCs同样因缺血缺氧而处于对有毒物质敏感性增强的预激活状态[24-26]. 当肝脏恢复灌注时, 肠道有害物质随门静脉血流汇入肝血窦, 预激活状态的KCs被其活化并大量吞噬清除肠源有害物质, 产生多效作用.

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是I/RI肠源性有毒物质的主要组成部分, 也是KCs活化的主要刺激源. KCs上LPS受体CD14与LPS连接蛋白(LPS binding protein, LBP)结合后经细胞内Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路触发级联反应, 经经典途径激活并上调核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)转录活性, 并使其下游受调控的炎症因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1、6、8等过度表达, 参与I/RI[27]. 近年来研究[28]证实缺氧状况下引起的NF-κB活性增强主要是通过经典途径; 而I/RI本身就包含缺血缺氧的过程. 因此, NF-κB经经典途径过度激活可能是缺血再灌注过程中的关键因素. 然而我们在实验中却发现, 用抗-CD14单克隆抗体阻断CD14与LBP的结合, 仅能一定程度降低NF-κB转录活性, 提示还有其他通路(非经典途径)参与了这一过程[29]. 我们通过建立内毒素耐受(endotoxin tolerance, ET)的SD大鼠移植后I/RI模型, 发现ET组术后I/RI情况得到明显的改善. NF-κB转录活性受抑制的同时TNF-α表达下调, 并伴有人白介素受体相关激酶4(interleukin receptor-associated kinase 4, IRAK-4)的表达减少[30,31]. TNF-α作为在肝内主要由KCs表达的强效促炎因子, 具有诱导黏附因子集聚、激活补体促进细胞凋亡坏死等效应. 但另有研究[32]显示, TNF-α也有诱导肝细胞增殖及再生以及诱导Th0向$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg分化等作用. IRAK-4是TLR-4信号通路中的“桥梁因子”, 也是调节NF-κB活性的关键上游因子. 由于ET模型无法运用于临床, 我们从信号通路着手, 发现经过氨基乙磺酸(taurine)预处理的大鼠肝移植后I/RI水平较对照组明显减弱, IRAK-4的表达及NF-κB转录活性明显受抑制伴TNF-α、IL-6表达减少, 且IL-6的浓度与移植肝功能紊乱程度成正相关. 而IL-10表达则上调. 但上述处理因素均不能完全消除NF-κB的过度激活效应[32-37]. 前期文献报道[38], 氨基乙酸(glycine)在LPS诱导的肝损伤中起着负性调节作用, 其

通过激活氨基乙酸门控氯离子通道(glycine-gated chloride channel)抑制胞外Ca^{2+}内流, 阻断胞内第二信使作用. 我们在术前1 h用glycine预处理供肝, 发现预处理组中glycine可有效抑制MAPK的磷酸化及阻碍NF-κB的核转位, 进而导致下游信号级联反应中断, TNF-α等细胞因子表达明显减少[39]. 同时, 我们也观察到, 完全阻断NF-κB的功能具有肝不良反应, 反而加重I/RI以及IRR. 因此, 如何能抑制KCs中NF-κB的过度激活而不影响其基础功能呢? 我们实验[40]证实: NBD多肽可通过竞争性抑制IKK复合物的形成, 抑制移植术后LPS刺激下的NF-κB过度激活, 导致TNF-α、IL-6等促炎因子分泌减少; 而在生理状态下NBD多肽则对下游细胞因子无影响. 提示NBD多肽能消除NF-κB的过度激活同时又保有其基础功能, 同时减轻I/RI, 但其分子机制仍有待于进一步阐明.

此外, 活化的KCs可产生过量的活性氧族(reactive oxygen species, ROS)以及活性氮族(reactive nitrogen species, RNS). 其能直接导致肝细胞膜通透性增加甚至溶解坏死并抑制线粒体氧化磷酸化效能, 减少肝内能量物质的产生和传递. 活化的KCs还可通过分泌血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)和血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)等介质激活趋化中性粒细胞、诱导细胞间黏附分子表达以及促进血小板黏附等效应协同加重I/RI的程度. 但也有文献报道活化的KCs在I/RI过程中可上调具有细胞保护作用的血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, 通过清除促炎因子在移植肝脏微循环中的积聚, 进而保护I/RI对移植肝的破坏[41-44]. I/RI的进展是一种复杂的多细胞多因子多层面协同效应, KCs在这一过程中表现出“两面性”, 故如何调节KCs功能应是I/RI研究领域重要的研究方向.

2 KCs与移植后免疫反应

移植后急性排斥反应(acute rejection response, AcR)是影响患者术后生存率及生存质量的关键因素. 鉴于非特异性免疫抑制剂的诸多并发症, 诱导术后移植物免疫耐受成为避免慢性失功及长期服用免疫抑制剂的最佳途径. 免疫耐受是指机体免疫系统接受供体抗原后产生的特异性的免疫无应答状态. 当机体再次接触同一抗原刺激后, 不会发生免疫应答但机体对其他抗原仍具有正常的提呈及免疫应答能力[45]. 目前, 移植领域研究广泛认为AcR实质是由活化的T淋巴细胞及各类细胞因子协同作用介导的炎症反应, 移植肝脏术后, 大量的供体抗原进入受体, 激活肝脏内部具有高效呈递功能的KCs细胞及树突状细胞等, 活化的抗原呈递细胞在呈递抗原并活化初始T细胞的同时, 还有诱导大量黏附因子、趋化因子向肝脏集聚, 使移植肝脏长期处于炎症浸润状态, 容易诱发肝脏细胞死亡/凋亡、肝脏纤维化、胆管压力过大、血栓形成等病理改变, 破坏移植肝脏的功能, 导致肝脏移植失败和排斥. T细胞活化是造成上述现象的主要原因, 其活化需要APC上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类抗原与T细胞上的T细胞受体(T cell receptor, TCR)的结合和APC上共刺激分子(如CD80、CD86及CD40等)与相应受体结合的双信号刺激. 因此, APC和T细胞在AcR中发挥着关键作用[46].

前文提到, KCs作为体内数量最大的APC群, 具备很强的抗原呈递潜能. 活化的KCs可明显上调其细胞膜表面MHCⅡ类抗原以及共刺激分子的表达, 高效呈递同种异体抗原, 激活初始T细胞. 活化的T细胞在各种信号通路的调控下进一步分化为Th1/Th2/Th17/Treg等亚型, 各亚型的T细胞具有分泌不同细胞因子, 调节机体免疫应答, 维持机体稳态等多种功能, 在移植免疫中发挥重要作用. 我们前期研究证实[47,48]: 在LEW-BN肝移植AcR模型中, 受体移植肝及外周血中Th1类细胞因子干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、IL-2及Th17类细胞因子IL-17、IL-6及IL-23的表达明显增高, Th1类细胞因子主要通过增加移植物血管黏附性等方式促进炎症细胞积聚, 进而协同增强Th17细胞及其分泌的细胞因子对移植物的持续性破坏, 同时抑制Th0细胞向Th2/Treg类细胞分化, 致使移植肝脏组织大量炎症因子浸润, 促进AcR的发生. 而在BN-LEW自发耐受模型中, Th2及Treg类细胞因子IL-10、IL-4、转化增长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)等抑炎因子较Th1/Th17类细胞因子的表达显著增高. 此外我们还观察到在耐受组移植肝汇管区炎症细胞浸润程度较排斥组明显减轻, 减少且有大量浸润T淋巴细胞凋亡, 肝脏功能明显改善, 提示免疫耐受的形成可能与移植物局部活

相关报道

目前器官移植领域针对I/RI及急性排斥反应的研究主要通过不同的靶细胞/靶点针对终末端效应细胞及细胞因子进行"对症"调控, 虽能一定程度上改善上述两个病理改变的进展, 但最终维持效果均不理想, 因此目前研究趋势倾向于向上游挖掘, 争取从源头解决这些问题.

创新盘点

本文综述以我们课题组多年研究成果为基础, 结合目前最新研究进展进行总结. 我们认为在移植后的病理生理中, 调节KCs极性、调控效应T细胞及其相关细胞因子分泌谱以及增强局部凋亡的炎症细胞吞噬清除三者缺一不可, 而在这其中KCs的状态又居中心位置. 同时协调这三者, 可能诱导移植肝脏在术后处于一个比较理想的状态.

化T细胞凋亡密切相关.

活化KCs可经过不同信号通路调控, 表达多种凋亡诱导因子, 因此对活化的T细胞增殖具有很强的抑制效应. 我们的研究显示, KCs可经NF-κB途径上调其表面FasL的表达, 从而诱导Fas^+ T细胞凋亡伴IL-4的表达增高, 促炎因子分泌降低, 明显延长AcR模型大鼠术后生存率. 而我们用$GdCl_3$阻断KCs内NF-κB的活性, 可破坏已经形成的免疫耐受状态, 且IFN-γ和TNF-α的表达上调. 提示Fas-FasL通路是诱导移植后免疫耐受的重要通路[49]. 近来也有文献报道, FasL已成为监测人体肝移植后AcR的重要观测指标[50]. 此外我们还发现, 通过上调KCs中半乳凝集素(galectin, Gal)1和9的表达, 与表达于Th细胞表面的各自配体结合后可特异性诱导Th1/Th17细胞凋亡, 同时维持Th2/Treg细胞的数量及功能, 诱导免疫平衡向Th2/Treg偏移, 延长移植肝存活时间[51]. 可我们在研究[52,53]中还发现: (1)在体外共培养实验中, 应用多级浓度anti-FasL抗体或转染Gal-1/9过表达质粒并不能完全消除KCs对T细胞的抑制作用; (2)在动物试验中, 单一减少Th1型细胞因子IL-2分泌、阻断ICOS共刺激通路及GITRL通路或增强肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)表达等, 虽能延长移植物存活时间, 但都较难获得移植物的长期存活. 提示诱导长期、稳定的免疫耐受应从调节KCs极性、功能及T细胞分化凋亡等多层面进行.

KCs细胞可因所处局部微环境不同, 极化为不同的亚型(M1/M2). M1型KCs表型特点为$IL\text{-}12^{high}$、$IL\text{-}23^{high}$、$IL\text{-}10^{low}$, 其可分泌多种炎症因子(IL-1、IL-6、IL-12、IL-23、TNF-α等)也表达大量的MHC-Ⅱ和B7共刺激分子, 高效呈递抗原, 参与Th1/Th17型免疫应答. M2型KCs表型特点为$IL\text{-}12^{low}$, $IL\text{-}23^{low}$, $IL\text{-}10^{high}$. MHC-Ⅱ和共刺激分子表达减少并分泌大量IL-4、IL-10、TGF-β等抑炎因子, 介导Th2型活化及免疫调控[54-57]. 组蛋白去乙酰化酶11(histone deacetylase 11, HDAC11)是第Ⅳ类HDACs成员, 我们研究[58]发现: 在LEW-BN肝移植AcR模型中, 沉默KCs中HDAC11的表达, 可上调KCs自分泌IL-10的能力. 同时MHC-Ⅱ类抗原及B7等共刺激分子的表达显著下降, 诱导KCs向M2型极化, 明显改善移植肝脏情况. 此外, 有文献报道[59], microRNA(miRNA)在免疫调节中起着重要的作用. 我们也发现, 抑制KCs细胞中miR-155表达可下调其表面分子MHCⅡ, CD86和CD40的表达, 减弱其抗原呈递功能, 并抑制SOCS1/JAK/STAT炎症通路, 减少KCs分泌促炎细胞因子, 还可抑制T淋巴细胞增殖, 增加T淋巴细胞凋亡, 其机制与KCs上调FasL表达有关; 同时, KCs分泌IFN-γ减少而IL-10表达增加, 局部炎症反应受到抑制, 有利于免疫耐受微环境的诱导形成.

近来有研究[60]显示: 在肝移植后, 及时有效清除凋亡细胞能减少吞噬细胞促炎因子(如TNF-α、IL-1β、IFN-γ等)的释放, 增加其抗炎因子(如IL-10、TGF-β、IDO等)的分泌或诱导初始Th0细胞向Treg分化, 负向调控免疫反应. 但若凋亡细胞清除障碍, 凋亡细胞继发性坏死则可致抗原特异性免疫反应, 大量分泌诸如IFN-γ、IL-2等强效促炎因子, 破坏移植肝脏结构及功能, 诱发排斥反应或破坏已形成的免疫耐受. 我们发现Tim-4(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-4)能促进Th2型细胞因子的分泌和凋亡T细胞的吞噬清除, 并使KCs向M2型极化, 具有较高的研究价值, 但其具体分子机制尚在研究之中.

3 结论

肝移植后IRI及IRR是决定受体生存率及生活质量的核心因素. 两类反应呈序列式及重叠式发展, 是一个复杂的多机制, 多因素协同作用效应, KCs在其中扮演着不可或缺的角色. 在缺血再灌注阶段, 活化的KCs可经过TLR4通路激活NF-κB, 导致大量炎症细胞蓄积同时可诱导Ca^{2+}内流使细胞死亡, 加重损伤, 但KCs也可通过上调HO-1等因子的表达, 清除蓄积的炎症因子. 在AcR期, KCs在不同的因子诱导活化后, 根据不同的极化结果, 既可分泌促炎因子也能分泌抑炎因子, 并诱导初始T细胞向不同的方向分化, 即有促进排斥反应的作用也具有诱导移植肝脏免疫耐受的效能. 但其完整分子机制仍不清楚. 因此, 以KCs细胞为靶细胞, 阐明以及利用其在肝脏移植后病理生理中的双重效用机制具有重要的研究价值及临床意义.

4 参考文献

1 Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V,

D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5363-5374 [PMID: 24833866]
2 Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98: 119-152 [PMID: 24266918]
3 Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4: 24-32 [PMID: 25674385 DOI: 10.5582/irdr.2014.01031]
4 Londoño MC, Abraldes JG, Altamirano J, Decaens T, Forns X. Clinical trial watch: Reports from the AASLD Liver Meeting®, Boston, November 2014. *J Hepatol* 2015 Jan 31. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25646885 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.028]
5 Salvadori M, Bertoni E. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013. *World J Transplant* 2014; 4: 243-266 [PMID: 25540734 DOI: 10.5500/wjt.v4.i4.243]
6 Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée JC, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *J Hepatol* 2015; 62: 701-711 [PMID: 25450714 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.032]
7 Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living-donor vs deceased-donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 626-631 [PMID: 25276278 DOI: 10.4254/wjh.v6.i9.626]
8 Cunningham EC, Sharland AF, Bishop GA. Liver transplant tolerance and its application to the clinic: can we exploit the high dose effect? *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 419692 [PMID: 24307909 DOI: 10.1155/2013/419692]
9 Akhtar MZ, Henderson T, Sutherland A, Vogel T, Friend PJ. Novel approaches to preventing ischemia-reperfusion injury during liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 2083-2092 [PMID: 23953517 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.04.004]
10 Karatzas T, Neri AA, Baibaki ME, Dontas IA. Rodent models of hepatic ischemia-reperfusion injury: time and percentage-related pathophysiological mechanisms. *J Surg Res* 2014; 191: 399-412 [PMID: 25033703 DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.024]
11 Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, Nastou D, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 906965 [PMID: 24799983 DOI: 10.1155/2014/906965]
12 Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 125-137 [PMID: 24686540]
13 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]
14 Kong X, Sun R, Chen Y, Wei H, Tian Z. γδT cells drive myeloid-derived suppressor cell-mediated CD8+ T cell exhaustion in hepatitis B virus-induced immunotolerance. *J Immunol* 2014; 193: 1645-1653 [PMID: 25015833 DOI: 10.4049/jimmunol.1303432]
15 Waterfield M, Khan IS, Cortez JT, Fan U, Metzger T, Greer A, Fasano K, Martinez-Llordella M, Pollack JL, Erle DJ, Su M, Anderson MS. The transcriptional regulator Aire coopts the repressive ATF7ip-MBD1 complex for the induction of immunotolerance. *Nat Immunol* 2014; 15: 258-265 [PMID: 24464130 DOI: 10.1038/ni.2820]
16 Sood S, Testro AG. Immune monitoring post liver transplant. *World J Transplant* 2014; 4: 30-39 [PMID: 24669365 DOI: 10.5500/wjt.v4.i1.30]
17 Zhai Y, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1563-1569 [PMID: 21668640 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03579.x]
18 Lentsch AB. Regulatory mechanisms of injury and repair after hepatic ischemia/reperfusion. *Scientifica* (Cairo) 2012; 2012: 513192 [PMID: 24278708 DOI: 10.6064/2012/513192]
19 Macedo FI, Miranda LE. Role of ischemic preconditioning in liver transplant: a review of literature. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 1-3 [PMID: 20199363]
20 Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-797 [PMID: 23720329 DOI: 10.1002/cphy.c120026]
21 Huang HF, Zeng Z, Chen MQ. Roles of Kupffer cells in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1251-1257 [PMID: 22440189 DOI: 10.5754/hge12046]
22 Tamura T, Kondo T, Pak S, Nakano Y, Murata S, Fukunaga K, Ohkohchi N. Interaction between Kupffer cells and platelets in the early period of hepatic ischemia-reperfusion injury--an in vivo study. *J Surg Res* 2012; 178: 443-451 [PMID: 22480836 DOI: 10.1016/j.jss.2011.12.010]
23 Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Montenovo M, Dick A, Rayhill S, Perkins J, Reyes J. Differential rates of ischemic cholangiopathy and graft survival associated with induction therapy in DCD liver transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 251-258 [PMID: 25534449 DOI: 10.1111/ajt.12962]
24 Jia JJ, Li JH, Jiang L, Lin BY, Wang L, Su R, Zhou L, Zheng SS. Liver protection strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 34-42 [PMID: 25655288]
25 Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. *Arch Toxicol* 2015 Jan 8. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25566829]
26 Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME, Chen Y, Pasea L, Harper SF, Pettigrew GJ. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl* 2015; 21: 487-499 [PMID: 25545865 DOI: 10.1002/lt.24072]
27 Katsargyris A, Klonaris C, Alexandrou A, Giakoustidis AE, Vasileiou I, Theocharis S. Toll-like receptors in liver ischemia reperfusion injury: a novel target for therapeutic modulation? *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 427-442 [PMID: 19335065 DOI: 10.1517/14728220902794939]
28 Howell J, Gow P, Angus P, Visvanathan K. Role

■应用要点

通过明确KCs在肝移植术后的病理生理中的具体分子机制, 以期为临床肝移植提供足量的实验依据, 并提供一个有价值的治疗靶点.

名词解释

Kupffer细胞(KCs): 是定居于肝脏肝血窦内的非实质性细胞, 是体内最大的巨噬细胞群, 也是体内最大的抗原呈递细胞群. 作为肝内第一防线, 在不同刺激源刺激下, 可活化为M1型及M2型KCs, 在移植后I/RI及IRR扮演着"双刃剑"的角色, 具有很高的科研价值及临床意义.

of toll-like receptors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 270-280 [PMID: 24243591 DOI: 10.1002/lt.23793]

29 Peng Y, Liu ZJ, Gong JP, Liu HZ, Gan L, Li SB. [Expression of CD14 and Toll-like receptor 4 on Kupffer cells and its role in ischemia-reperfusion injury on rat liver graft]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2005; 43: 274-276 [PMID: 15842929]

30 Li JD, Peng Y, Peng XY, Li QL, Li Q. Suppression of nuclear factor-kappaB activity in Kupffer cells protects rat liver graft from ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2010; 42: 1582-1586 [PMID: 20620478 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.077]

31 Cheng MX, Chen ZZ, Cai YL, Liu CA, Tu B. Astragaloside IV protects against ischemia reperfusion in a murine model of orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 1456-1461 [PMID: 21693217 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.066]

32 Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Liver regeneration after liver transplantation. *Eur Surg Res* 2012; 48: 139-153 [PMID: 22572792 DOI: 10.1159/000337865]

33 Luan X, Liu Y, Li M. The role of CD14 and Toll-like receptor 4 of Kupffer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2012; 44: 937-941 [PMID: 22564590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.001]

34 Li J, Lai X, Chen Y, Niu B, Gong J. Endotoxin tolerance attenuates liver ischemia/reperfusion injury by down-regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 in kupffer cells. *Transplant Proc* 2011; 43: 2531-2535 [PMID: 21911118 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.045]

35 Langdale LA, Hoagland V, Benz W, Riehle KJ, Campbell JS, Liggitt DH, Fausto N. Suppressor of cytokine signaling expression with increasing severity of murine hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2008; 49: 198-206 [PMID: 18471922 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.014]

36 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269-1339 [PMID: 19789382 DOI: 10.1152/physrev.00027.2008]

37 Sun K, Chen Y, Liang SY, Liu ZJ, Liao WY, Ou ZB, Tu B, Gong JP. Effect of taurine on IRAK4 and NF-kappa B in Kupffer cells from rat liver grafts after ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2012; 204: 389-395 [PMID: 22771449 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.020]

38 Yamashina S, Ikejima K, Enomoto N, Takei Y, Sato N. Glycine as a therapeutic immuno-nutrient for alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 162S-165S [PMID: 16344603]

39 Liu ZJ, Yan LN, Li SW, You HB, Gong JP. Glycine blunts transplantative liver ischemia-reperfusion injury by downregulating interleukin 1 receptor associated kinase-4. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1479-1486 [PMID: 17049125]

40 Cheng MX, Gong JP, Chen Y, Liu ZJ, Tu B, Liu CA. NBD peptides protect against ischemia reperfusion after orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 176: 666-671 [PMID: 22381173 DOI: 10.1016/j.jss.2011.12.005]

41 Bhogal RH, Sutaria R, Afford SC. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl* 2011; 17: 95; author reply 96 [PMID: 21254351 DOI: 10.1002/lt.22205]

42 Ruan Z, Shibamoto T, Shimo T, Koizumi T, Tsuchida H, Kurata Y, Ogura T, Kubo K. Effects of platelet-activating factor and thromboxane A2 on isolated perfused guinea pig liver. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004; 73: 73-85 [PMID: 15165033]

43 Karidis NP, Kouraklis G, Theocharis SE. Platelet-activating factor in liver injury: a relational scope. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3695-3706 [PMID: 16773686]

44 Tsuchihashi S, Fondevila C, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase system in ischemia and reperfusion injury. *Ann Transplant* 2004; 9: 84-87 [PMID: 15478901]

45 Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 91-101 [PMID: 19235662 DOI: 10.1055/s-0029-1192058]

46 Carambia A, Herkel J. CD4 T cells in hepatic immune tolerance. *J Autoimmun* 2010; 34: 23-28 [PMID: 19720498 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.08.006]

47 Chen Y, Chen J, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Peng Y, Yan L, Gong J. Relationship between TH1/TH2 cytokines and immune tolerance in liver transplantation in rats. *Transplant Proc* 2008; 40: 2691-2695 [PMID: 18929837 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.014]

48 Li J, Lai X, Liao W, He Y, Liu Y, Gong J. The dynamic changes of Th17/Treg cytokines in rat liver transplant rejection and tolerance. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 962-967 [PMID: 21376155 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.02.010]

49 Chen Y, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Chen J, Peng Y, Yan L, Gong J. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. *Liver Transpl* 2008; 14: 823-836 [PMID: 18508376 DOI: 10.1002/lt.21450]

50 Miyagawa-Hayashino A, Tsuruyama T, Egawa H, Haga H, Sakashita H, Okuno T, Toyokuni S, Tamaki K, Yamabe H, Manabe T, Uemoto S. FasL expression in hepatic antigen-presenting cells and phagocytosis of apoptotic T cells by FasL+ Kupffer cells are indicators of rejection activity in human liver allografts. *Am J Pathol* 2007; 171: 1499-1508 [PMID: 17823283]

51 Chen Y, Yan T, Shi LJ, Liu Z, Liang SY, Luan XF, Long FW, Chen J, Peng Y, Yan LN, Gong JP. Knockdown of interleukin-2 by shRNA-mediated RNA interference prolongs liver allograft survival. *J Surg Res* 2010; 159: 582-587 [PMID: 19589546 DOI: 10.1016/j.jss.2008.09.019]

52 Chen Y, Liu H, Liu Z, Liang S, Chen J, Long F, Peng Y, Yan L, Gong J. Blockade of inducible costimulator pathway to prevent acute rejection in rat liver transplantation. *Am J Surg* 2009; 198: 244-249 [PMID: 19628063 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.09.014]

53 Liang S, Chen Y, Long F, Li J, Cheng M, Shi Y, Gong J. Correlation between augmenter of liver regeneration and IFN-γ expression in graft after rat orthotopic liver transplantation. *J Surg Res* 2012; 178: 968-973 [PMID: 22819311 DOI: 10.1016/j.jss.2012.06.032]

54 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]
55 Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol* 2013; 34: 216-223 [PMID: 23218730 DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001]
56 Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 750-761 [PMID: 22025054 DOI: 10.1038/nri3088]
57 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]
58 Lian ZR, Xu YF, Wang XB, Gong JP, Liu ZJ. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 359-368 [PMID: 21392795 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.035]
59 Li J, Gong J, Li P, Li M, Liu Y, Liang S, Gong J. Knockdown of microRNA-155 in Kupffer cells results in immunosuppressive effects and prolongs survival of mouse liver allografts. *Transplantation* 2014; 97: 626-635 [PMID: 24531847 DOI: 10.1097/TP.0000000000000061]
60 Kuchroo VK, Dardalhon V, Xiao S, Anderson AC. New roles for TIM family members in immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 577-580 [PMID: 18617884 DOI: 10.1038/nri2366]

同行评价
本文主要探讨KCs与肝移植术后I/RI以及抑制免疫排斥的关系, 从分子水平来探究KCs在肝移植后的作用机制.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1924

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1924-1929
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展

魏真真, 李 楠

背景资料
近年来, 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制、相关诊断、预后等方面做了多项研究, 本文就以上方面作一综述.

魏真真, 李楠, 中国人民解放军总参谋部总医院(第309医院)消化内科 北京市 100091
作者贡献分布: 本文综述由魏真真完成; 李楠审校.
通讯作者: 李楠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区黑山扈甲17号, 中国人民解放军总参谋部总医院(第309医院)消化内科. 379470900@qq.com
电话: 010-55473125
收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-23
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis

Zhen-Zhen Wei, Nan Li

Zhen-Zhen Wei, Nan Li, Department of Gastroenterology, the General Staff General Hospital (the 309th Hospital) of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China
Correspondence to: Nan Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the General Staff General Hospital (the 309th Hospital) of Chinese People's Liberation Army, Jia 17 Heishanhu, Haidian District, Beijing 100091, China. 379470900@qq.com
Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-23
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract
The etiology of ulcerative colitis (UC) is not very clear. Most scholars believe that intestinal inflammation caused by immune system abnormalities plays an important role in the pathogenesis of UC. The clinical course of UC is characterized by episodes of exacerbation and remission alternately. Traditional electronic endoscopy with random biopsy plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of UC. However, this method has some deficiencies, such as poor sensitivity, cumbersome procedures, bleeding caused by multiple biopsies and other complications. The advent of high resolution confocal laser endomicroscopy (CLE) can allow real-time, noninvasive histopathological examination *in vivo*, to achieve the goal of "virtual biopsy". This paper reviews the application of CLE in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Confocal laser endomicroscopy; Ulcerative colitis; Research progress

Wei ZZ, Li N. Application of confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1924-1929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1924.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1924

摘要
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病因尚不十分清楚, 大多数学者认为肠道免疫系统异常所引起的炎症反应在其发病机制中起着重要作用, 临床主要表现为发作期与缓解期交替的慢性病程经过, 传统电子内镜及内镜引导下的随机活组织病理检查在疾病的诊断、治疗以及预后判断中发挥着重要作用, 然而, 上述方法存在灵敏度差、程序繁琐以及多处活检引起的出血等各种并发症的不足. 随着技术的发展, 高分辨率共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)新设备在行常规内镜检查的同时, 可以无创地实现实时在体组织病理学水平的检查, 达到"虚拟活检"的目的, 本文就CLE在UC中的研究应用作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

同行评议者
刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

关键词: 共聚焦激光显微内镜; 溃疡性结肠炎; 研究进展

核心提示: 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)作为一种新兴设备, 无创的将内镜、组织病理学检查同步实施, 不仅简化检查步骤、提高诊断效率, 而且避免了内镜下随机活检带来的多种并发症, 在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者复杂的临床背景下, CLE作为一种新的显象模式有望得到很好的应用.

魏真真, 李楠. 共聚焦激光显微内镜在溃疡性结肠炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1924-1929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1924.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1924

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病机制尚不十分明晰的慢性非特异性炎症性疾病, 病变主要累及结肠和直肠, 病变黏膜表现为连续性非阶段性分布的特点, 典型的临床表现主要有腹痛、腹泻、黏液脓血便等不适症状. 内镜及内镜引导下的随机活组织病理学检查在UC患者的诊断、指导治疗、监测癌前病变及相关结直肠癌中起着不可替代的作用[1-3]. 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)作为一种新兴技术, 无创的将内镜、组织病理学检查同步实施, 不仅简化检查步骤、提高诊断效率[4], 而且避免了随机活检带来的多种并发症.

CLE是基于机体局部(盐酸吖啶黄0.02%, 5-10 mL, 成像前30 s局部喷洒))或全身(荧光素钠10% , 5-10 mL, 静脉注射)应用荧光对比剂后, 应用低功率的激光照射组织而成像的一种新的内镜成像技术[5,6]. 他的工作原理是根据对所观察组织能获得放大1000倍的内镜图像, 联合荧光剂在不同组织中分布差异的特性, 由激光激发来观察组织结构的微观变化. UC的炎症病变限于黏膜及黏膜下层, 内镜及内镜下引导的活组织检查是判定疾病的标准, CLE的Z轴扫描范围从上皮细胞表层可达到固有层(0-250 μm)深度, 在检查病灶表面形态学结构的同时, 还能观测黏膜组织学的微观变化, 不但能达到即时“虚拟活检”的目的, 而且有利于靶向活检, 这使得CLE在UC患者中能得到很好的应用. 目前可在临床中使用的CLE设备有两种类型, 一种是将微型化的共聚焦激光显微镜头, 安装在传统电子内镜远端的整合式内镜(integrated confocal laser endomicroscopy, iCLE); 另一种则是将可移动性微探头通过传统电子内镜活检钳道, 可对靶组织进行检查的微探头式共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)[7,8].

1 CLE在UC患者发病机制中的研究

目前学者普遍认为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病是多因素如环境、遗传及免疫等综合作用的结果, 其中细菌和免疫系统的相互作用是UC发病的关键作用机制[9-12], Günther等[13]做的一项研究指出, 肠黏膜细胞脱落作为一项潜在的作用机制, 可使肠道内细菌渗透到肠黏膜内, 多项涉及黏膜活检的细菌培养、PCR、免疫组织化学等技术已经用于检测黏膜内细菌的存在[14,15], 然而活检样本的取出不仅破坏了黏膜的完整性及组织结构体系, 而且有碍于黏膜内细菌的准确定位, 介于CLE能获得实时活体黏膜层的内镜放大图像, Moussata等[16]首先用CLE在UC患者的肠黏膜内细菌方面做了研究, 结果显示以荧光原位杂交技术作为判断的金标准, 静脉应用荧光素后CLE识别出黏膜内细菌的敏感性为89%、特异性为100%, 回顾性研究结果表明UC患者肠道黏膜内细菌较对照组显著增高, 这个结果同时被其指导的前瞻性研究所证实, 该研究同时指出UC患者结肠和回肠末端黏膜内的细菌和对照组相比明显增多. 在2013年Neumann等[17]做的一项研究中, 发现局部应用吖啶黄后, CLE也能观察到黏膜内细菌的存在.

在UC的发病机制中肠腔内的抗原、毒素、微生物渗透到肠壁是人们研究的反复主题[18], 在炎症性肠道肠黏膜细胞脱落可使肠屏障功能受损, 一项试验为了证明CLE是否能够检测到黏膜细胞间隙及屏障功能障碍, 研究结果显示在炎症性肠道黏膜细胞脱落后造成的不完全封闭, 可使肠壁和肠腔间的物质相互流动, 在静脉应用荧光素后, CLE图像显示荧光素通过上皮细胞空隙渗漏到肠腔, 这是黏膜屏障功能障碍的生物学标志[19], 在上皮细胞脱落部位非肠道正常微生物进入到肠壁可激活黏膜的免疫系统, 最终导致肠道慢性炎症[20].

2 CLE在UC相关诊断中的应用

目前认为UC和克罗恩病(Crohn's disease, CD)

研发前沿
CLE使一些疾病的内镜诊断和病理组织学诊断有效地结合起来, 可以定位诊断、指导靶向活检, 并在将来有望取代耗时费力的传统组织病理切片技术.

相关报道
CLE作为一种新型成像技术, 在Barrett't食管、胃上皮化生、乳糜泻、结肠腺瘤及结肠癌等多种胃肠道疾病中得到应用, 也已涉及对于胆管和肝等疾病的检查及检测.

创新要点

近年来CLE在胃肠道癌前病变筛查及相关鉴别诊断等方面的文献报道较多, 然而在UC疾病研究中的综合阐述尚缺乏, 为方便大家能更全面及有针对性的学习相关知识, 本文就CLE在UC方面的应用进展作一综述.

属于IBD的不同亚类[21], 对于IBD的治疗UC和CD的鉴别诊断是至关重要的, 准确的诊断能够提供特定的治疗策略、预后评估以及可能的手术方式选择[22-24]. CLE允许在内镜检查时体内表征体系结构和细胞细节, Tontini等[25]第一次评估CLE鉴别UC和CD的有效性, 该研究组依据CLE内镜成像所见提出了IDEA评分系统, 内镜图像表现为和UC相关的异常结构包括: 严重及弥漫的扭曲结构、不规则的肠道表面、隐窝减少, 出现以上所见则每项加3分, 而间断的畸形隐窝、局灶隐窝炎、不连续的炎症等和CD相关病变的缺失则每项加1分, 评分范围为0-12分, <6分诊断为CD, ≥6分为UC, 用IDEA评分体系鉴别UC和CD的总体准确度93.7%.

慢性UC患者的腺瘤样肿块(adenoma-like mass, ALM)大多采用内镜下治疗, 而不典型增生样变(dysplasia-associated lesiond mass, DALM)被认为和高级别的上皮内瘤变和结直肠癌有关, 多是采取结直肠手术切除方式[26], 正确治疗方式的选择需要对上述疾病进行准确的鉴别. Kiesslich等[27]用CLE对36例ALM或DALM的患者进行在体鉴别诊断, 分别在病变处及4处毗邻的黏膜部位进行显微成像, 运用修改的美因兹标准, CLE在体诊断ALM及DALM的结果, 和靶向活检的组织病理学的结果进行比较, 研究显示诊断一致性的系数Kappa值为0.91, 准确性为97%, 在95%的可信区间86%-99%内. 研究者[28]得出运用CLE可以在体准确鉴别ALM及DALM结论, 同时认为可安全的帮助患者选择合适的治疗方式.

UC患者长期反复发作的炎症反应, 发展为结肠炎相关结直肠癌的危险明显增加[29], 为了降低患者患结直肠癌的风险及改善预后, 及时发现上皮内瘤变等癌前病变并早期治疗是有效途径, AGA指南推荐诊断为UC病史达8年以上的患者, 需要定期对全肠道进行活组织病理学检查[30], 尽管如此, 仍有很多平坦、小病灶的遗漏[5,29,31], 而且广泛的活组织取样会带来出血等各种并发症的发生. CLE具有在体组织病理学观察的能力, 在常规肠镜检查的同时可实现靶向活检, 可减低样本取样量, 提高病变检出率, 减少漏诊的发生[32,33]. 有研究[4,34-36]资料显示, 染色内镜联合CLE在检出上皮内瘤变时, 阳性率比传统肠镜检查高4.75倍, 活检样本量减少50%, 其敏感性和特异性分别为94.7%、98.3%, 研究者认为CLE不仅增加了内镜检出上皮内瘤变的阳性率, 而且可显著减少组织活检需要的样本量. 后来多项研究也证实了上述研究结论.

3 CLE在UC预后判断中的价值

CLE可检测出小肠细胞脱落造成的肠细胞间隙, Kiesslich等[19]首先发现增加的小肠上皮细胞间隙密度使处于IBD临床缓解期患者复发的危险增加, 另一项试验在于研究小肠上皮细胞间隙密度和UC患者的住院及手术率是否有关, 入组20例UC患者, 随访中位时间为14 mo, 结果显示间隙密度高的UC患者住院及手术的风险更高, 间隙密度每增加1%有关的危险比为1.10(95%的可信区间为1.01-1.20), 同时我们还表明间隙密度和疾病的持续时间有关, Spearman关联系数为0.44, $P = 0.004$[37].

Li等[38]在靶向活检病理检测之前, 先用CLE对43例传统结肠镜下非活动期UC患者进行炎症活动性评估, 根据内镜图像下隐窝形态结构分为4个炎症等级, C、D级代表活动期炎症反应, 而后分析上述分级标准与UC患者在后期随访中疾病复发的关系, 结果表明内镜图像显示C、D等级炎症反应预测疾病复发的敏感性、特异性、准确性分别为64%、88.9%、74.4%, 我们认为CLE在预测UC患者疾病复发方面的可靠性, 可以和传统的金标准病理组织学结果相比[39].

近年来UC患者的治疗目标不仅仅局限于症状消失及控制疾病的活动性, 组织学水平的黏膜愈合成为重要的治疗终点[40-43]. 在UC患者组织学愈合意味着没有残留的黏膜炎症、隐窝结构扭曲或萎缩等明显改变[44], 在进行内镜检察时, CLE能够观察到炎症细胞浸润、隐窝及血管结构紊乱, 因此能够在体评估UC患者组织病理学水平的黏膜愈合, 是实时评估UC患者组织学愈合的一种可靠工具[45]. 研究[46-48]表明, 组织学愈合可使UC患者的临床结果改善, 与持续的临床缓解、住院及手术率的减少、疾病花费减低有关[40,49-51], 同时组织学水平的发现在疾病复发的预测中也有着重要作用, 急性炎症细胞浸润比无细胞浸润更容易复发[52].

4 结论

CLE可无损伤由表及里地显示组织横断面的微观结构, 作为实时模拟组织病理学诊断的一种新型内镜成像技术, 革命性的改变了我们对UC患者的诊断及治疗思维, 运用CLE, 我们能够更高效率的发现UC相关病变及预测复发, 并指导

我们做出正确的干预措施以提高患者的预后. CLE使一些疾病的内镜诊断和病理组织学诊断有效地结合起来, 可以指导靶向活检以避免大量的无效活检带来的多种并发症, 并在将来有望取代耗时费力的传统组织病理切片技术. 在以后的临床应用, 我们需要更多的多中心的研究来评估CLE这项技术在UC患者检查中的成本效益, 在UC患者复杂的临床背景下, CLE作为一种新的显像模式有望得到很好的应用.

5 参考文献

1 Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, Lim WC, Kelvin T, Gibson PR, Gearry RB, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, Rerknimitr R, Wei SC, Leung WK, de Silva HJ, Leong RW. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 453-468 [PMID: 20370724 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]

2 Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-851 [PMID: 23870728 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001]

3 Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-990 [PMID: 23040452 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.003]

4 Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, Vieth M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874-882 [PMID: 17383417]

5 Humphris J, Swartz D, Egan BJ, Leong RW. Status of confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal disease. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 9-20 [PMID: 22803291]

6 Neumann H, Kiesslich R. Endomicroscopy and endocytoscopy in IBD. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 695-705 [PMID: 23735111 DOI: 10.1016/j.giec.2013.03.006]

7 Neumann H, Kiesslich R, Wallace MB, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications. *Gastroenterology* 2010; 139: 388-392, 392. e1-e2 [PMID: 20561523 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.029]

8 Goetz M, Watson A, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. *J Biophotonics* 2011; 4: 498-508 [PMID: 21567975 DOI: 10.1002/jbio.201100022]

9 Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 41-62 [PMID: 12122743]

10 Colombel JF, Watson AJ, Neurath MF. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 429-433 [PMID: 18079284]

11 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]

12 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 329-342 [PMID: 24751956 DOI: 10.1038/nri3661]

13 Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 regulates TNF-α-induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature* 2011; 477: 335-339 [PMID: 21921917 DOI: 10.1038/nature10400]

14 Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1145-1150 [PMID: 11106094]

15 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1131-1140 [PMID: 15754393]

16 Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, Biesterfeld S, Flourie B, Saurin JC, Galle PR, Neurath MF, Watson AJ, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut* 2011; 60: 26-33 [PMID: 20980342 DOI: 10.1136/gut.2010.213264]

17 Neumann H, Günther C, Vieth M, Grauer M, Wittkopf N, Mudter J, Becker C, Schoerner C, Atreya R, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of Clostridium difficile associated colitis - a pilot study. *PLoS One* 2013; 8: e58753 [PMID: 23527018 DOI: 10.1371/journal.pone.0058753]

18 Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 362-381 [PMID: 20725949 DOI: 10.1002/ibd.21403]

19 Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D, Gloeckner A, Lim LG, Goetz M, Pritchard DM, Galle PR, Neurath MF, Watson AJ. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 1146-1153 [PMID: 22115910 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300695]

20 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]

21 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]

22 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*

应用要点

运用CLE, 我们能够更高效率的发现UC相关病变及预测复发, 并指导我们做出正确的干预措施以提高患者的预后.

名词解释

共聚焦激光显微内镜(CLE): 共聚焦显微内镜及内窥镜技术的集合, 通过特殊荧光剂在不同组织中分布差异的特性, 在行内镜检查的同时使用激光激发无创伤的产生人体局部组织学图像的装置.

2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]

23 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62 [PMID: 21122489 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.002]

24 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607 [PMID: 21464096 DOI: 10.1136/gut.2010.224154]

25 Tontini GE, Mudter J, Vieth M, Atreya R, Günther C, Zopf Y, Wildner D, Kiesslich R, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Confocal laser endomicroscopy for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study. *Endoscopy* 2014 Dec 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25521573]

26 Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J. Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3184-3191 [PMID: 21912466 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3184]

27 Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, Polglase A, McLaren W, Janell D, Thomas S, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127: 706-713 [PMID: 15362025]

28 Hurlstone DP, Thomson M, Brown S, Tiffin N, Cross SS, Hunter MD. Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia-associated lesional mass and adenoma-like mass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1235-1241 [PMID: 17690019]

29 Goetz M. Colonoscopic surveillance in inflammatory bowel disease: state of the art reduction of biopsies. *Dig Dis* 2011; 29 Suppl 1: 36-40 [PMID: 22104751 DOI: 10.1159/000331123]

30 Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, Lewis JD, Ullman TA, James T, McLeod R, Burgart LJ, Allen J, Brill JV. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-745 [PMID: 20141808 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.037]

31 Iacucci M, Uraoka T, Fort Gasia M, Yahagi N. Novel diagnostic and therapeutic techniques for surveillance of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 361-370 [PMID: 25157526]

32 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, Nafe B, Jung M, Galle PR, Neurath MF. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880-888 [PMID: 12671882]

33 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260 [PMID: 14724160]

34 van den Broek FJ, van Es JA, van Eeden S, Stokkers PC, Ponsioen CY, Reitsma JB, Fockens P, Dekker E. Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011; 43: 116-122 [PMID: 21165821 DOI: 10.1055/s-0030-1255954]

35 Hlavaty T, Huorka M, Koller T, Zita P, Kresanova E, Rychly B, Toth J. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 680-689 [PMID: 21602687 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834791b4]

36 Rispo A, Castiglione F, Staibano S, Esposito D, Maione F, Siano M, Salvatori F, Masone S, Persico M, De Palma GD. Diagnostic accuracy of confocal laser endomicroscopy in diagnosing dysplasia in patients affected by long-standing ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 414-420 [PMID: 23125900 DOI: 10.4253/wjge.v4.i9.414]

37 Turcotte JF, Wong K, Mah SJ, Dieleman LA, Kao D, Kroeker K, Claggett B, Saltzman JR, Wine E, Fedorak RN, Liu JJ. Increased epithelial gaps in the small intestine are predictive of hospitalization and surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e19 [PMID: 23238291 DOI: 10.1038/ctg.2012.13]

38 Li CQ, Xie XJ, Yu T, Gu XM, Zuo XL, Zhou CJ, Huang WQ, Chen H, Li YQ. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1391-1396 [PMID: 19935787 DOI: 10.1038/ajg.2009.664]

39 Li CQ, Liu J, Ji R, Li Z, Xie XJ, Li YQ. Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 45 [PMID: 24618122 DOI: 10.1186/1471-230X-14-45]

40 Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-346 [PMID: 19637362 DOI: 10.1002/ibd.20997]

41 Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 315 [PMID: 23354742 DOI: 10.1007/s11894-013-0315-7]

42 Hartmann F, Stein J. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 368-376 [PMID: 20491741 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04354.x]

43 Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-240 [PMID: 18832520 DOI: 10.1136/gut.2008.154302]

44 Levine TS, Tzardi M, Mitchell S, Sowter C, Price AB. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 319-323 [PMID: 8655709]

45 Gheorghe C, Cotruta B, Iacob R, Becheanu G,

Dumbrava M, Gheorghe L. Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 423-426 [PMID: 22187709]
46 Travis SP, Higgins PD, Orchard T, Van Der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, O'Morain C, Panés J, Sturm A, Reinisch W, Kamm MA, D'Haens G. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 113-124 [PMID: 21615435 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04701.x]
47 Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis* 2010; 28: 548-555 [PMID: 20926885 DOI: 10.1159/000320415]
48 Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 43-52 [PMID: 25523555 DOI: 10.3109/00365521.2014.977943]
49 Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 15-29 [PMID: 19949430 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.203]
50 Ha C, Kornbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 471-478 [PMID: 20886319 DOI: 10.1007/s11894-010-0146-8]
51 Korelitz BI, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4980-4986 [PMID: 24803809 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4980]
52 Salvatori F, Siciliano S, Maione F, Esposito D, Masone S, Persico M, De Palma GD. Confocal Laser Endomicroscopy in the Study of Colonic Mucosa in IBD Patients: A Review. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 525098 [PMID: 22474440 DOI: 10.1155/2012/525098]

同行评价
本文就CLE在UC中的研究应用进行综述, CLE新设备在行常规内镜检查的同时, 可以无创地实现实时在体组织病理学水平的检查, 达到“虚拟活检”的目的, 革命性的改变了我们对UC患者的诊断及治疗思维. 本文对临床有一定指导价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1930

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1930-1936
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Wnt/β–catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展

李悠然, 侯 毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺 平, 王 浩

背景资料
结直肠癌是高发病率和死亡率的恶性肿瘤, 实验研究发现Wnt/β-catenin信号转导通路可以通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响, 并据此在实验治疗上取得一定的进展.

李悠然, 侯毅, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029
谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩, 南京中医药大学附属医院肛肠外科 江苏省南京市 210029
李悠然, 在读博士, 主要从事中医外科学和肛肠病学的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81473565
江苏省"十二五"中医药重点学科基金资助项目, No. JS1301
作者贡献分布: 本文由谷云飞、陈邑岐及竺平设计; 文献搜集由王浩完成; 论文写作由李悠然与侯毅完成; 谷云飞审校.
通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院肛肠外科.
guyunfei127@126.com
电话: 0258-6617141
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Wnt/β-catenin signaling pathway and colorectal cancer

You-Ran Li, Yi Hou, Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang

You-Ran Li, Yi Hou, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473565; Key Subject of Chinese Medicine of Jiangsu Province of China, No. JS1301
Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract
The Wnt/β-catenin signaling pathway is an extensively studied Wnt signaling pathway. It plays a critical role in embryogenesis, organogenesis and tumorigenesis. Colorectal cancer has high rates of incidence and mortality, and it is critical to elucidate the mechanisms responsible for the pathogenesis of colorectal cancer. Molecular studies indicate that aberrant activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway occurs in colorectal cancer frequently, and this signaling pathway may provide new potential targets for the treatment of colorectal cancer. In this article, we give an overview of the Wnt/β-catenin signaling pathway and discuss its relationship with colorectal cancer and its potential use as therapeutic targets for this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wnt/β-catenin signaling pathway; Colorectal cancer; Research progress

Li YR, Hou Y, Gu YF, Chen YQ, Zhu P, Wang H. Wnt/β-catenin signaling pathway and colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1930-1936
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1930

摘要
Wnt/β-catenin信号通路(Wnt经典信号通路)是目前Wnt信号通路中研究较为深入的一条分支. 他在从果蝇到人类的胚胎发育、组织器官形成以及肿瘤发生等重大事件中扮演重要角色. 结直肠癌具有发病率和死亡率高的特征, 故对其机制进行深入地研究十分重要. 结直肠癌的分子生物学研究经常可以发现Wnt/β-catenin信号通路的异常激活. 因此,

同行评议者
周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

研究Wnt/β-catenin信号通路可能为临床结直肠癌的治疗提供新的潜在靶点. 通过回顾近年来相关文献, 就Wnt/β-catenin信号通路和其与结直肠癌的关系及以Wnt/β-catenin信号通路为靶点的抗结直肠肿瘤研究做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Wnt/β-catenin信号通路; 结直肠肿瘤; 研究进展

核心提示: 基于Wnt/β-catenin信号转导通路在调控结直肠肿瘤发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用, 可以从其细胞膜水平、细胞质水平、细胞核水平等方面研发不同层次的分子靶向抗结直肠肿瘤药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择.

李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩. Wnt/β-catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1930-1936 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1930

0 引言

全球范围内[1]结直肠癌的发病率已位居第3位, 其中40%-50%患者都出现转移. 尽管在欧美国家[2]的发病率有所下降, 但在经济转型国家中的发病率仍呈爆发性增长. 在我国[3-6], 随着生活水平的不断提高带来的饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率呈上升趋势, 对人民的健康和生命构成严重的威胁. Wnt信号通路可分为经典通路和非经典通路, 其中Wnt经典通路目前研究较为深入. 目前现有的研究资料[7-9]表明Wnt经典信号转导途径在调控结直肠癌的发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要的研究意义. 因此, 本文就Wnt经典信号通路在结直肠癌中的研究现状做一综述.

1 Wnt经典信号通路

Wnt经典信号通路即Wnt/β-catenin信号途径, 在进化上具有高度保守性, 从果蝇到高等哺乳动物, 组成成员具有高度同源性. Wnt蛋白是由*Wnt*基因编码的一组富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白家族, 以自分泌或旁分泌的方式激活, 然后与细胞表面基质及其特异性受体相互作用, 启动细胞内信号传导途径, 从而传导生长刺激信号, 参与不同的发育机制.

1.1 Wnt经典信号通路的组成 其主要成分包括Wnt家族分泌蛋白(Wnt)、卷曲家族跨膜受体蛋白(frizzled, Frz)、辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)、糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、支架蛋白(Axin)、细胞质内的松散蛋白(dishevelled, Dsh)、β-连环蛋白(β-catenin)、结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、酪蛋白激酶1α(carsein kinase, CK1α)、T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhance factor, TCF/LEF)家族转录调节因子等.

1.2 Wnt经典信号通路转导模式 当前Wnt经典信号转导模式[10]是细胞膜外的Wnt蛋白与卷曲蛋白和LRP5/6蛋白组成的受体复合物结合, 从而使Dsh蛋白磷酸化, 并与Axin结合, 引发β-catenin降解复合物(主要由GSK-3β、Axin、APC组成)解体, 抑制细胞质中β-catenin磷酸化降解过程. 未磷酸化的β-catenin不断积累于细胞质, 然后转位进入细胞核, 与TCF/LEF结合, 启动下游基因转录. 没有Wnt信号分子存在的时候, β-catenin降解复合物被泛素连接酶复合体E3的亚单位β-Trcp(β-transducin repeat-containing proteins)识别并泛素化, 然后被蛋白酶体降解. 当β-catenin降解复合物崩解后, β-catenin在细胞质中的浓度保持稳定. 通过对β-catenin降解复合物的内在组成成分的研究深入, 一种新的信号转导模型被提出[11]. 没有Wnt信号分子存在的时候, 蛋白酶体需要对被β-Trcp识别泛素化后的β-catenin降解复合物反复崩解, 从而降解细胞质中的β-catenin. 即使Axin已与LRP结合, β-catenin降解复合物仍然可以磷酸化β-catenin, 但β-Trcp对这种复合物的识别泛素化的功能被关闭. 新合成的β-catenin逐渐积累.

2 Wnt经典信号通路的主要成员与结直肠癌的关系

APC蛋白: *APC*基因[12]是一种抑癌基因, 定位于染色体5q21-q22, 其蛋白几乎在所有脏器表达, 但在正常结肠黏膜其mRNA水平特别高. APC蛋白分子量300 kDa, 在胞浆内表达, 氨基段是一段重复序列, 具有调控细胞骨架的功能, 其中间区域存在与Axin、β-catenin结合的位点, 羧基端直接和间接地影响β-catenin与微管

研发前沿

Wnt/β-catenin信号转导通路作为介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径是结直肠癌侵袭的机制研究的热点, 靶向治疗研究的重点是TCF/β-catenin复合体和其下游靶基因. 开发不良反应更小、安全性更高的靶向药物尚需进一步探索.

相关报道
β-catenin不仅可以作为抗肿瘤治疗的靶点, 而且可以作为肿瘤诊断和预后标志物.

间信号传递[13]. *APC*基因是公认与结直肠癌发生的密切相关的重要基因. 当*APC*基因发生突变时, 使其蛋白中原本应与β-catenin结合的区域发生异常, 从而无法下调β-catenin的表达, 并使其转移至细胞核, 引发细胞异常增殖, 最终导致结直肠癌的发生[14].

β-catenin: β-catenin[15]是1980年由德国Walt Birchmeier在对细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的研究过程中发现的. β-catenin是Armadillo蛋白家族成员的一个亚型, 由*CTNNB1*基因(定位于染色体3p21.3-p22)产生, 不仅是一种细胞骨架蛋白, 而且是经典Wnt信号通路中关键调节因子, 在Wnt信号的刺激下, 胞浆中β-catenin水平逐渐升高并转位至细胞核, 调节靶基因的表达, 引起细胞增殖分化的异常. β-catenin本身是一种多功能蛋白, 分子量[16]约92-95 kDa, 由781个氨基酸组成, 其中心区域42个氨基酸含有12个不完全重复序列的区域(被称为Arm repeats). Arm repeats由3个α螺旋组成, 整个蛋白三维结构呈哑铃状的右手超螺旋结构. 这种结构在与APC、Axin、TCF/LEF等蛋白结合的过程中起到重要的作用. β-catenin氨基末端存在多个磷酸化位点, 与β-catenin下调有关, 这些位点的突变或缺失, 可导致β-catenin稳定和持续活化. 此外, 细胞内的β-catenin[17]可以与E-cad形成特殊的复合体, 并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上, 对保证上皮细胞的完整和功能具有重要意义. Vermeulen等[18]发现结肠癌干细胞中β-catenin转录活性表达较高, 并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路, 从而增强该信号通路的效应. 也有学者[19]观察到结直肠肿瘤侵袭面的癌细胞中β-catenin在细胞核积聚, 而在肿瘤内部的癌细胞中β-catenin在细胞膜积聚的现象, 结合“肿瘤干细胞学说”, 这可能是由于β-catenin高表达导致肿瘤干细胞播散, 进而导致肿瘤的侵袭和转移. Huang等[19]报道通过对大样本的散发性结直肠癌进行基因芯片分析, 发现细胞核内β-catenin表达上调是其预后不良的独立因素之一.

Axin: Axin是一种大分子框架蛋白, 包含Wnt/β-catenin信号途径中多个重要成员的结合位点. Kikuchi首次通过从大鼠克隆Axin阐释了其负性调节Wnt途径的作用机制, 随着研究逐渐深入, 人们开始发现Axin对Wnt/β-catenin通路实际上可以发挥双重调节的作用[20]. 一方面, Axin可以通过参与“破坏β-catenin的复合物”形成, 促进β-catenin的降解, 发挥抑制Wnt/β-catenin通路的作用; 另一方面, Axin可以通过与LRP5/6的相互作用和加速GSK-3β进入细胞膜促进LRP5/6的磷酸化, 开启Wnt/β-catenin通路. 一项大型的队列研究[21]显示Axin2在结直肠肿瘤的侵袭面和内部表达明显上调, 且主要分布在细胞质中, 提示Axin2表达上调可能是导致进展期结直肠癌致病原因之一.

Dsh: Dsh[22]是机体组织细胞中广泛存在的胞浆蛋白, 当Wnt信号与相应细胞表面受体结合后, Dsh利用其PDZ结构域将信号转移至下游受体复合物上, 从而抑制β-catenin的降解, 是Wnt信号通路中的正性调节因子. 以往认为DIX结构域在Dsh和Axin的相互作用中发挥作用, 从而为Axin和GSK-3β的重定位提供平台, 促进LRP6的磷酸化以发起下游信号. 最新研究[23,24]发现Dsh和Axin的DIX结构域并不直接作用, DIX之后的序列对Dsh-Axin的相互作用也是必要的. 一项对60例台湾结直肠癌伴肝转移患者的研究发现55%(33/60)结直肠肿瘤标本中DVL1过度表达并集中在细胞质中, 其研究者认为DVL1过度表达程度与肿瘤侵袭的深度、周围神经的侵犯以及肝转移的状态具有相关性.

Frz: 卷曲蛋白是Wnt的受体, 是一种7次跨膜蛋白, 结构类似于G蛋白耦联型受体. 完整的卷曲蛋白结构[25]包括了胞外N端富含半胱氨酸的结构域(cysteine rich domain, CRD), CRD结构是Frz配体连接位点, 能与Wnt结合. 近来有研究表明Frz的表达可能影响着结直肠癌生物学特性和肿瘤微环境[26].

3 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的影响

结直肠肿瘤的发生发展是多因素、多基因、多阶段渐进性累积的演变过程, 其中Wnt经典信号转导途径在调控其发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用. 尽管Wnt经典信号存在多种负性调节因子, 但其并非单纯调控单一事件, 而是通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响.

3.1 Wnt经典信号通路的异常激活导致结直肠癌的发生

85%遗传性和散发性的结直肠癌都是由

于*APC*基因和*β-catenin*基因突变引起Wnt经典信号通路的异常激活造成. 因此, 在遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary non polyposis colorectal cancer, HNPCC)的肿瘤标本[27]中可以发现Wnt经典信号通路中β-catenin、E-cad、TCF-4、PTEN的表达异常. 在大部分的结直肠癌中也经常可以发现Wnt经典通路中*APC*、*Axin*基因的功能缺失突变或β-catenin氨基端丝/苏氨酸降解控制区域突变. 目前一般认为Wnt通路的异常激活引发结肠癌的机制与Wnt维持隐窝干细胞和增殖前体细胞的机制类似, 通过调控下游靶基因*cyclinD*和*c-myc*的基因表达, 使细胞长久维持在一个不断增殖的类似于前体细胞的状态, 也为其他的致癌突变提供了一个窗口.

3.2 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的进展、侵袭和转移的影响 2001年Reya等[28,29]提出“肿瘤干细胞学说”, 认为肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中、为数不多具有自我更新能力、多分化潜能和无限增殖的细胞. 2006年英美两国的癌症研究协会[30]将肿瘤干细胞定义为肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群的细胞. 该学说[31]认为肿瘤干细胞的侵袭、转移等生物学特征决定了肿瘤的进展、复发和转移. 肿瘤干细胞的特性使其可能作为“种子”转移到远处的器官或组织, 从而在受到特异趋化因子受体调节的情况下, 增殖形成与原发肿瘤类型完全相同的肿瘤. 随着从结直肠癌中分离得到以CD133、CD44及CD166为标志物的一系列肿瘤干细胞[32], 为结直肠癌干细胞存在提供实验依据. Wnt经典信号通路是已被证明介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径之一. Vermeulen等[18]与Prasetyanti等[33]发现结肠癌干细胞中β-catenin转录活性表达较高, 并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路, 从而增强该信号通路的效应.

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的概念由Greenberg和Hay于1982年率先提出, 是上皮细胞失去上皮特性获得间质细胞表型的一种生物现象[34]. 发生EMT的上皮细胞的特性蛋白(如E-cad)表达下调, 间质细胞的表型蛋白(如N钙黏素)表达上调, 尽管逐渐丧失原有的上皮细胞特性, 但获得了间质细胞的特性, 因此, 表现出迁移和运动能力增强, 可发生浸润和转移[35]. 大部分散发性的结直肠癌的肿瘤组织侵袭前沿发生EMT的肿瘤细胞大多具有干细胞特性. E-cad[36]是细胞连接的重要分子, 参与介导上皮型细胞的黏附, 胚胎发育以及正常上皮中上皮细胞层的形成和维持. 在Wnt经典信号中, E-cad可以与细胞内的β-catenin形成特殊地复合体, 并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上, 从而保证上皮细胞的完整和功能发挥. E-cad的缺失或下调是EMT发生过程中的重要标志. Wnt经典信号通路的异常与EMT具有相关性. 有研究[37]发现Wnt经典信号激活可以使Slug、Snail、Twist过度表达, 由于Slug、Snail、Twist是E-cad的抑制剂, E-cad合成减少, 有助于结直肠肿瘤细胞发生EMT, 脱离原组织, 同时, 异常激活的Wnt经典信号会导致细胞核内β-catenin高表达, 使癌细胞具备了EMT和干细胞形成的能力, 加重结直肠肿瘤的侵袭和转移.

创新盘点
本文综述了Wnt/β-catenin信号转导通路调控结直肠肿瘤的发生发展以及侵袭转移等方面的作用机制以及基于该通路的靶向治疗, 为深入研究结直肠癌的机制和药物提供理论依据和思路.

4 以Wnt经典信号通路为靶点的抗肿瘤治疗进展

基于Wnt经典信号通路在结直肠肿瘤的发生发展以及侵袭转移中发挥重要作用以及信号通路自身的复杂性, 可以通过在细胞膜水平抑制细胞膜受体与Wnt配体结合、在细胞质水平抑制信号通路中的β-catenin水平或成员蛋白水平、在细胞核水平抑制TCF/β-catenin复合体及其靶基因等方面研发不同层次的抗结直肠肿瘤药物.

4.1 细胞膜水平 目前已知的四大类Wnt拮抗因子, 分别是分泌型卷曲相关蛋白SFRP(secreted frizzled-related protein, sFRP)、Wnt抑制因子WIF(Wnt inhibitory factor)、DKK家族(Dickkopf family)、Wise/Sost家族蛋白. 他们都属于分泌型糖蛋白, 前二者能与Wnt结合, 从而竞争性抑制Wnt与Frz/LRP受体结合, 后二者能与LRP5/6结合而阻遏信号通路的传导. sFRP[38]是Wnt信号通路最早被发现的胞外拮抗剂, 可通过竞争性抑制抑制Frz家族跨膜受体蛋白与Wnt蛋白结合, 从而抑制Wnt经典信号通路. 实验证明在结肠癌中, 即使Wnt经典信号通路的下游组分存在变异, 恢复表达sFRP仍然能够减少Wnt经典信号通路的表达. 一项采用逆转录PCR和免疫组织化学技术对60例结直肠肿瘤标本进行sFRP1、β-catenin和E-cad与临床病理因素的相关性分析的研究表明下调sFRP1在结直肠癌中的表达可以使Wnt经典信号通路异常激活, 从而导致β-catenin和E-cad的异常表达, 因此, 其有望

应用要点
Wnt/β-catenin信号转导通路与结直肠癌关系密切, 为进一步探讨通路中各组分及相互作用机制以及研发抗肿瘤药物提供应用前景.

成为抗结直肠癌的新治疗靶点[39]. WIF可以抑制Wnt蛋白活性, 从而阻断信号通路的传导, 抑制结直肠癌细胞增殖. 大量的研究表明姜黄素及其衍生物可以靶向作用于结直肠癌细胞Wnt经典信号通路, 其中双去氧基姜黄素已被证实通过对*WIF-1*启动子低甲基化恢复WIF-1表达, 下调Wnt经典信号通路[40]. DKK家族包括4个基因(*DKK1-4*)和一个DKK3相关基因*DKK1L*. DKK蛋白是由255-350个氨基酸残基构成的糖蛋白, 包括信号序列和两个富含半胱氨酸恒定区. 来自日本的一项关于结直肠癌的体内和体外实验研究[41]发现大多数结直肠癌标本中Dickkopf-4和-2表达上调, 这种异常表达的现象可被视为Wnt经典信号通路已被异常激活的标志.

4.2 细胞质水平

4.2.1 β-catenin水平: β-catenin由胞浆向胞内转位作为Wnt经典信号通路被激活的关键标志. 调控β-catenin水平是抗肿瘤治疗中的重要作用靶点. 目前主要是基于蛋白和基因两个方面来调控β-catenin水平.

近来研究[42]显示非甾体抗炎药物可以调控β-catenin蛋白水平作为结直肠肿瘤的化学预防药物. 以舒林酸为例, 实验发现其通过降低β-catenin转录的蛋白水平抑制Wnt经典信号通路的原理, 抑制人结肠癌细胞的生长并诱导其凋亡. 但传统非甾体抗炎药物(如舒林酸、阿斯匹林)作为抗癌药物时的严重不良反应也不容忽视. 因此, 开发不良反应更小、安全性更高的非甾体抗炎药物衍生物是值得探索的方向. 基于这个思路, 已有实验研究[43]显示酿酒米可以抑制结肠癌细胞的增殖和诱导其凋亡, 并通过Wnt经典信号通路抑制COX-2和β-catenin的蛋白表达水平降低结肠肿瘤的发生率.

随着分子生物学和遗传工程的发展, 基因治疗应运而生, 反义RNA和RNA干扰技术便是其中之一. 既往通过反义RNA和RNA干扰技术抑制*β-catenin*基因(*CTNNB1*)表达抑制结肠肿瘤细胞(Sw480、Colo201、DLD1)的增殖、非贴附性生长已得到相关研究[44]的进一步肯定. 最新的一项研究[45]采用RNA干扰技术下调CTNNB1表达, 可以观察到LoVo细胞系的浸润、迁移明显受到抑制, 并推测其机制可能是通过下调CTNNB1表达, 降低了MMP-7和CD44v6的蛋白表达. 这些结果表明β-catenin在结肠肿瘤细胞的生长中扮演了重要的角色, 开发使CTNNB1失活的靶向药物治疗结肠肿瘤的新方向.

4.2.2 信号通路成员蛋白水平: 由于在Wnt经典信号通路成员蛋白中存在许多具有抑制肿瘤作用的负性调节因子, 因此, 信号通路的负性调节因子也是抗肿瘤的靶点. 以GSK-3β为例, 黄酮类的木犀草素可以通过下调磷酸化的GSK-3β, 降低β-catenin介导的核因子转导活性, 抑制Wnt经典信号通路, 从而使HCT-15结肠肿瘤细胞阻滞于G_2/M期[46].

4.3 细胞核水平 尽管高通量筛选已经发现许多抑制Wnt经典信号通路上游的药物, 但是其无法在下游突变的结直肠肿瘤中发挥疗效[47]. 细胞核内TCF/β-catenin复合体启动下游靶基因的转录诱发肿瘤的产生是异常激活的Wnt经典信号通路的效应结果. 据此, 以TCF/β-catenin复合体和其下游靶基因作为靶点, 不仅适用于Wnt/β-catenin上游过度激活的结直肠肿瘤, 也可应用于Wnt/β-catenin下游突变的结直肠肿瘤, 具有重大的突破意义. 近年来, 通过高通量化合物筛选出许多菌类化合物(如2,4-二胺-奎唑啉)抑制TCF/β-catenin复合体的转录活性. 目前已有学者报道通过导向化合物ICG-001选择性结合结肠癌SW480细胞中cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein binding protein, CBP), 影响β-catenin与CBP的结合, 抑制了TCF/β-catenin复合体对下游靶基因的调节, 并在随后的裸鼠动物模型中得到验证[48]. 在结肠癌细胞中选择性复制的溶瘤腺病毒也可以抑制TCF/β-catenin复合体的转录活性达到使癌细胞裂解死亡的结果[49]. 白藜芦醇是这方面研究结直肠癌的代表性药物, 可以作用于Wnt经典信号通路下游靶基因*cyclinD1*和*GSK3β*, 但不改变β-catenin的数量及其在细胞质和细胞核内的分布. 免疫共沉淀结合体外分析证实白藜芦醇可以抑制TCF/β-catenin复合体转录活性, 从而抑制Wnt经典信号通路[50].

5 结论

Wnt经典信号通路的开启和关闭影响着胚胎的发育、细胞分化和生长代谢, 当然也与结直肠癌的发生、发展有密切关系. 此信号通路的靶基因在结直肠肿瘤的形成和侵袭转移中作用显著, 此外还与Notch、Hedgehog、TGF-β等其他几条重要的信号通路相互交织、协同, 共同参与结直肠癌的发生、演变. 信号通路间的通讯尽管增加Wnt经典信号通路的复杂性, 但

同时也有利于开发不同层次的靶向治疗药物. 随着分子生物学的发展, 未来可以诞生更多基于Wnt经典信号通路的抗结直肠癌的分子靶向药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择.

6 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694 [PMID: 19505900 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090]

3 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010年版). 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 865-875

4 汪建平. 中国《结直肠癌诊疗规范(2010年版)》解读. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 1-4

5 汪建平. 中国结直肠癌诊疗现状–进步与局限并存. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 989-992

6 何振华, 张森. 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1297-1302

7 Shim AR, Dong GZ, Lee HJ, Ryu JH. Atractylochromene Is a Repressor of Wnt/β-Catenin Signaling in Colon Cancer Cells. *Biomol Ther* (Seoul) 2015; 23: 26-30 [PMID: 25593640 DOI: 10.4062/biomolther.2014.095]

8 Oh S, Gwak J, Park S, Yang CS. Green tea polyphenol EGCG suppresses Wnt/β-catenin signaling by promoting GSK-3β- and PP2A-independent β-catenin phosphorylation/degradation. *Biofactors* 2014; 40: 586-595 [PMID: 25352148 DOI: 10.1002/biof.1185]

9 Li TW, Peng H, Yang H, Kurniawidjaja S, Panthaki P, Zheng Y, Mato JM, Lu SC. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β-catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. *Mol Pharmacol* 2015; 87: 77-86 [PMID: 25338671 DOI: 10.1124/mol.114.095679]

10 Kimelman D, Xu W. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* 2006; 25: 7482-7491 [PMID: 17143292 DOI: 10.1038/sj.onc.1210055]

11 Li VS, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Mahmoudi T, Clevers H. Wnt signaling through inhibition of β-catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 2012; 149: 1245-1256 [PMID: 22682247 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.002]

12 Roberts DM, Pronobis MI, Poulton JS, Kane EG, Peifer M. Regulation of Wnt signaling by the tumor suppressor adenomatous polyposis coli does not require the ability to enter the nucleus or a particular cytoplasmic localization. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 2041-2056 [PMID: 22513088 DOI: 10.1091/mic.E11-11-0965]

13 Bahmanyar S, Nelson WJ, Barth AI. Role of APC and its binding partners in regulating microtubules in mitosis. *Adv Exp Med Biol* 2009; 656: 65-74 [PMID: 19928353 DOI: 10.1007/978-1-4419-1145-2_6]

14 Scholer-Dahirel A, Schlabach MR, Loo A, Bagdasarian L, Meyer R, Guo R, Woolfenden S, Yu KK, Markovits J, Killary K, Sonkin D, Yao YM, Warmuth M, Sellers WR, Schlegel R, Stegmeier F, Mosher RE, McLaughlin ME. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 17135-17140 [PMID: 21949247 DOI: 10.1073/pnas.1104182108]

15 Tan CW, Gardiner BS, Hirokawa Y, Layton MJ, Smith DW, Burgess AW. Wnt signalling pathway parameters for mammalian cells. *PLoS One* 2012; 7: e31882 [PMID: 22363759 DOI: 10.137/journal.pone.0031882]

16 Rosenbluh J, Wang X, Hahn WC. Genomic insights into WNT/β-catenin signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 103-109 [PMID: 24365576 DOI: 10.1016/j.tips.2013.11.007]

17 Chang HY, Kao MC, Way TD, Ho CT, Fu E. Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 5357-5363 [PMID: 21504235 DOI: 10.1021/jf200598w]

18 Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]

19 Huang D, Du X. Crosstalk between tumor cells and microenvironment via Wnt pathway in colorectal cancer dissemination. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1823-1827 [PMID: 18350618 DOI: 10.3748/wjg.14.1823]

20 Song X, Wang S, Li L. New insights into the regulation of Axin function in canonical Wnt signaling pathway. *Protein Cell* 2014; 5: 186-193 [PMID: 24474204 DOI: 10.1007/s13238-014-0019-2]

21 Schaal U, Grenz S, Merkel S, Rau TT, Hadjihannas MV, Kremmer E, Chudasama P, Croner RS, Behrens J, Stürzl M, Naschberger E. Expression and localization of axin 2 in colorectal carcinoma and its clinical implication. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1469-1478 [PMID: 23702820 DOI: 10.1007/s00384-013-1709-6]

22 Punchihewa C, Ferreira AM, Cassell R, Rodrigues P, Fujii N. Sequence requirement and subtype specificity in the high-affinity interaction between human frizzled and dishevelled proteins. *Protein Sci* 2009; 18: 994-1002 [PMID: 19388021 DOI: 10.1002/pro.109]

23 Qin Y, Li L, Pan W, Wu D. Regulation of phosphatidylinositol kinases and metabolism by Wnt3a and Dvl. *J Biol Chem* 2009; 284: 22544-22548 [PMID: 19561074 DOI: 10.1074/jbc.M109.014399]

24 Huang MY, Yen LC, Liu HC, Liu PP, Chung FY, Wang TN, Wang JY, Lin SR. Significant overexpression of DVL1 in Taiwanese colorectal cancer patients with liver metastasis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20492-20507 [PMID: 24129181 DOI: 10.3390/ijms141020492]

25 Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science* 2012; 337: 59-64 [PMID: 22653731 DOI: 10.1126/Science.1222879]

26 Planutis K, Planutiene M, Nguyen AV, Moyer MP, Holcombe RF. Invasive colon cancer, but not non-invasive adenomas induce a gradient effect of Wnt

名词解释

高通量筛选(HTS)技术: 简言之就是可以通过一次实验获得大量的信息, 并从中找到有价值的信息.

同行评价

本文比较全面和深入综述了Wnt/β-catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展, 研究本身比较重要, 条理清晰, 逻辑性强, 具有一定的新颖性.

pathway receptor frizzled 1 (Fz1) expression in the tumor microenvironment. *J Transl Med* 2013; 11: 50 [PMID: 23442549 DOI: 10.1186/1479-5876-11-50]

27 Isinger-Ekstrand A, Therkildsen C, Bernstein I, Nilbert M. Deranged Wnt signaling is frequent in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2011; 10: 239-243 [PMID: 21132538 DOI: 10.1007/s10689-010-9406-x]

28 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955]

29 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850 [PMID: 15829953 DOI: 10.1038/nature03319]

30 Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339-9344 [PMID: 16990346 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126]

31 Stoica G. Cancer stem cells: Current status and future directions. *Vet J* 2015 Feb 7. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25744804 DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.02.002]

32 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034]

33 Prasetyanti PR, Zimberlin CD, Bots M, Vermeulen L, Melo Fde S, Medema JP. Regulation of stem cell self-renewal and differentiation by Wnt and Notch are conserved throughout the adenoma-carcinoma sequence in the colon. *Mol Cancer* 2013; 12: 126 [PMID: 24144042 DOI: 10.1186/1476-4598-12-126]

34 Landis-Piwowar KR, Iyer NR. Cancer chemoprevention: current state of the art. *Cancer Growth Metastasis* 2014; 7: 19-25 [PMID: 24987270 DOI: 10.4137/CGM.s11288]

35 Costabile V, Duraturo F, Delrio P, Rega D, Pace U, Liccardo R, Rossi GB, Genesio R, Nitsch L, Izzo P, De Rosa M. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int J Oncol* 2015; 46: 1913-1923 [PMID: 25738332 DOI: 10.3892/ijo.2015.2911]

36 Xiao S, Liu L, Lu X, Long J, Zhou X, Fang M. The prognostic significance of bromodomain PHD-finger transcription factor in colorectal carcinoma and association with vimentin and E-cadherin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Feb 26. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25716692 DOI: 10.1007/s00432-015-1937-y]

37 Stemmer V, de Craene B, Berx G, Behrens J. Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. *Oncogene* 2008; 27: 5075-5080 [PMID: 18469861 DOI: 10.1038/onc.2008.140]

38 Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, Cisneros E, Lopez-Rios J. Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *J Cell Sci* 2008; 121: 737-746 [PMID: 18322270 DOI: 10.1242/jcs.026096]

39 Ou YR, Liu J, Gao S, Jing GY, Cheng ZN, Dong XQ. [Expression of secreted frizzled related protein 1, β-catenin and E-cadherin in colorectal carcinoma and its clinicopathological significances]. *Zhejiang Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 43: 397-405 [PMID: 25187453]

40 Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. *Chin Med* 2011; 6: 31 [PMID: 21859497 DOI: 10.1186/1749-8546-6-31]

41 Matsui A, Yamaguchi T, Maekawa S, Miyazaki C, Takano S, Uetake T, Inoue T, Otaka M, Otsuka H, Sato T, Yamashita A, Takahashi Y, Enomoto N. DICKKOPF-4 and -2 genes are upregulated in human colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1923-1930 [PMID: 19659606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01272.x]

42 Tai WP, Hu PJ, Wu J, Lin XC. The inhibition of Wnt/β-catenin signaling pathway in human colon cancer cells by sulindac. *Tumori* 2014; 100: 97-101 [PMID: 24675499 DOI: 10.1700/1430.15823]

43 Tan BL, Esa NM, Rahman HS, Hamzah H, Karim R. Brewers' rice induces apoptosis in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats via suppression of cell proliferation and the Wnt signaling pathway. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 304 [PMID: 25129221 DOI: 10.1186/1472-6882-14-304]

44 Herbst A, Jurinovic V, Krebs S, Thieme SE, Blum H, Göke B, Kolligs FT. Comprehensive analysis of β-catenin target genes in colorectal carcinoma cell lines with deregulated Wnt/β-catenin signaling. *BMC Genomics* 2014; 15: 74 [PMID: 24467841 DOI: 10.1186/1471-2164-15-74]

45 Han J, Gao B, Jin X, Xu Z, Li Z, Sun Y, Song B. Small interfering RNA-mediated downregulation of beta-catenin inhibits invasion and migration of colon cancer cells in vitro. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR273-BR280 [PMID: 22739727 DOI: 10.12659/MSM.883205]

46 Pandurangan AK, Dharmalingam P, Sadagopan SK, Ramar M, Munusamy A, Ganapasam S. Luteolin induces growth arrest in colon cancer cells through involvement of Wnt/β-catenin/GSK-3β signaling. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2013; 32: 131-139 [PMID: 24099426]

47 Wang H, Zhou H, Zou Y, Liu Q, Guo C, Gao G, Shao C, Gong Y. Resveratrol modulates angiogenesis through the GSK3β/β-catenin/TCF-dependent pathway in human endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1386-1395 [PMID: 20696143 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.034]

48 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]

49 Kaplan JM. Adenovirus-based cancer gene therapy. *Curr Gene Ther* 2005; 5: 595-605 [PMID: 16457649 DOI: 10.2174/156652305774964677]

50 Chen HJ, Hsu LS, Shia YT, Lin MW, Lin CM. The β-catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 1143-1153 [PMID: 22935447 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.011]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1937

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1937-1942
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备

薛 改, 刘建芳, 闫 成, 张庆霞, 郑 丽, 侯艳宁

薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁, 白求恩国际和平医院药剂科 河北省石家庄市 050082
薛改, 侯艳宁, 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017
薛改, 主管药师, 在读博士, 主要从事肝病治疗机制的研究.
军队“十二五”重点课题基金资助项目, No. BWS11J002
作者贡献分布: 本文的实验设计由薛改与侯艳宁共同完成; 实验过程由薛改、闫成、张庆霞及郑丽共同完成; 数据分析及论文撰写由薛改完成; 刘建芳与侯艳宁审校.
通讯作者: 侯艳宁, 教授, 主任药师, 博士生导师, 050082, 河北省石家庄市中山西路398号, 白求恩国际和平医院药剂科. biph2011@163.com
电话: 0311-87978818 传真: 0311-87978502
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis

Gai Xue, Jian-Fang Liu, Cheng Yan, Qing-Xia Zhang, Li Zheng, Yan-Ning Hou

Gai Xue, Jian-Fang Liu, Cheng Yan, Qing-Xia Zhang, Li Zheng, Yan-Ning Hou, Department of Pharmacology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China
Gai Xue, Yan-Ning Hou, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China
Supported by: Military Key Project of “Twelfth Five Year Plan”, No. BWS11J002
Correspondence to: Yan-Ning Hou, Professor, Chief Pharmacist, Department of Pharmacology, Bethune International Peace Hospital, 398 Zhongshan West Road, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China. biph2011@163.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To establish a stable and efficient rat model of thioacetamide (TAA) induced hepatic fibrosis.

METHODS: Male SD rats were randomly divided into a normal group and a model group. The model group was intragastrically administrated 3% TAA at 160 mg/kg body weight and the normal group was administrated distilled water. Serum and hepatic tissue samples were collected after 6 wk. Serum levels of ammonia (BAM), alkaline phosphatase (AKP), total bilirubin (TBIL), albumin/globulin (ALB/GLB) and cell factors including hepatocyte growth factor (HGF), heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), interleukin-6 (IL-6), and α-smooth muscle antibody (α-SMA) were detected. Histopathological examination of liver tissue was conducted by HE staining and Masson staining, and the degree of liver fibrosis was observed under a microscope. The natural repair of hepatic fibrosis was observed by HE staining 11 wk after stopping administration of TAA.

RESULTS: The rate of hepatic fibrosis was 100% after intragastric administration of TAA for 6 wk. Compared with the control group, the liver function in the model group changed significantly; serum levels of BAM, AKP and TBIL increased significantly, and the ratio of ALB/GLB decreased significantly ($P < 0.01$). Serum levels of HGF and HB-EGF decreased significantly, and serum IL-6 and α-SMA increased significantly ($P < 0.01$). The degree of hepatic fibrosis was not changed until 11 weeks after stopping TAA.

CONCLUSION: A stable and persistent rat model of hepatic fibrosis has been successfully prepared by intragastric administration

背景资料
肝纤维化在我国为常见肝脏疾病, 发病率高, 由此导致的严重肝硬化, 肝功能衰竭等终末期肝病至今仍是人类健康的沉重负担和五大死因之一. 阻断肝纤维化的进一步发展是肝病治疗中的一个关键问题. 而制备出标准而理想的肝纤维化模型是肝脏疾病研究的基础.

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研发前沿
理想的纤维化动物模型应与人类疾病特征相似, 且造模方法简单, 模型形成率高, 重现性好. 迄今为止, 模型制作尚没有统一的标准, 建立一种稳定而持久的肝纤维化模型, 已成为亟待解决的问题.

of TAA for 6 wk. This is a convenient and practical method to establish a rat liver fibrosis model with a high rate of hepatic fibrosis formation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Hepatic cirrhosis; Thioacetamide; Gavage

Xue G, Liu JF, Yan C, Zhang QX, Zheng L, Hou YN. Establishment of a rat model of thioacetamide induced hepatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1937-1942 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1937.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1937

摘要

目的: 用硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)灌胃法诱导大鼠形成肝纤维化, 建立一种稳定持久实用的大鼠肝纤维化模型.

方法: 将♂SD大鼠随机分为正常组和模型组, 模型组采用质量浓度为3%的TAA对SD大鼠进行隔天灌胃, 灌胃量为160 mg/kg体质量[灌胃体积(mL)为体质量(g)/187.5]; 正常组采用溶剂蒸馏水代替TAA灌胃. 灌胃6 wk后处死大鼠, 采集血清和肝组织, 血清分别进行肝功能(血氨、碱性磷酸酶、总胆红素、白蛋白/球蛋白)和细胞因子[肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、α-平滑肌抗体(α-smooth muscle antibody, α-SMA)]水平检测, 肝组织分别进行HE和Masson染色, 并对纤维化程度进行病理分级. 留取部分成模大鼠, 停止灌服TAA 11 wk后, 取肝组织做HE染色, 观察肝纤维化自愈情况.

结果: TAA灌胃6 wk后, 大鼠肝纤维化形成率为100%. 与对照组相比, 模型组大鼠肝功能变化显著, 其中血氨、碱性磷酸酶和总胆红素浓度显著升高, 白蛋白/球蛋白比值显著降低(P<0.01); 血清中细胞因子HGF与HB-EGF水平显著降低, IL-6、α-SMA水平显著升高(P<0.01). 停用TAA 11 wk后, 与11 wk前相比, HE染色显示肝组织纤维化程度, 未见显著变化.

结论: TAA灌胃6 wk可以形成稳定和持久的肝纤维化, 肝纤维化形成率高且速度快, 是一种简便实用的肝纤维化模型制备方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; 肝硬化; 硫代乙酰胺; 灌胃法

核心提示: 目前, 最为常用的CCl_4所导致的肝纤维化模型存在缺陷, 即自愈性, 一旦停药, 肝脏纤维化程度会逐渐减轻, 这个问题在观察药物的长期作用效果时尤为显著. 而硫代乙酰胺(thioacetamide)灌胃诱导的大鼠肝纤维化模型持久稳定, 无自愈性.

薛改, 刘建芳, 闫成, 张庆霞, 郑丽, 侯艳宁. 硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1937-1942 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1937.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1937

0 引言

肝纤维化在我国为常见肝脏疾病, 发病率高, 由此导致的严重肝硬化、肝功能衰竭等终末期肝病死亡率达到20%-50%, 至今仍是人类健康的沉重负担和五大死因之一[1]. 研究[2-4]认为, 肝纤维化是肝脏对各种原因所致肝损伤的创伤愈合反应, 是进一步向肝硬化发展的重要环节, 也是原发性肝癌发病的危险因素之一. 因此, 阻断肝纤维化的进一步发展是肝病治疗中的一个关键问题. 而制备出标准而理想的肝纤维化模型是肝脏疾病研究的基础. 本实验参考文献[5,6]后进行改良, 拟应用硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)灌胃法制备肝纤维化模型, 以期建立一种简单实用、稳定持久、接近人类肝纤维化形成过程的动物模型, 为肝脏疾病的研究提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级健康成年SD♂大鼠82只(购自河北省实验动物中心, 合格证号: 1305066), 体质量180 g±20 g, 动物适应新环境7 d后再进行实验, 实验过程对动物的处置符合动物伦理学要求. TAA购自Sigma公司; 血氨(blood ammonia, BAM)测试盒(货号: A086)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)测试盒(货号: A059-2)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)测试盒(货号: C018), 均购自南京建成生物工程研究所; 大鼠血清白蛋白(albumin, ALB)ELISA检测

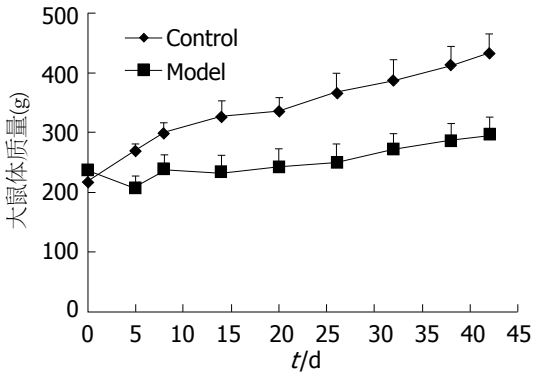


图 1 硫代乙酰胺灌胃对大鼠体质量的影响.

试剂盒, 大鼠球蛋白(globulin, GLB)ELISA检测试剂盒, 均购自ImmunoWay公司; 大鼠肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)ELISA试剂盒, 大鼠肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor, HB-EGF)ELISA试剂盒, 大鼠白介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒, 大鼠α-平滑肌抗体(α-smooth muscle antibody, α-SMA)ELISA试剂盒, 均购自Bmassay公司. VersaMax连续波长多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司).

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: 大鼠按体质量随机分为2组: 第1组: 正常对照组6只: 正常饲养. 第2组: TAA灌胃组76只: TAA灌胃浓度为3%, 灌胃量按160 mg/kg计算, 隔天灌胃1次, 每周称质量1次, 根据体质量变化调整TAA的灌胃量, 调整方法: (1)1 wk内体质量下降5%以内者维持原用量; (2)1 wk内体质量下降5%-10%者用量减少为原用量的1/2; (3)1 wk内体质量下降10%以上者暂停注射, 待体质量停止下降再调整用量, 以避免死亡.

1.2.2 标本采集及指标检测: 造模期间大鼠一般情况的观察指标主要有体质量的监测, 活动情况, 饮食情况, 死亡情况等. TAA灌胃组在灌胃6 wk时麻醉大鼠后心脏取血, 分离血清, 分别测定BAM、AKP、ALB、GLB、TBIL、HGF、HB-EGF、IL-6、α-SMA的浓度. 严格按试剂说明书操作, 步骤从略. 并取同一部位肝组织标本用40 g/L的甲醛溶液固定24 h, 石蜡包埋, 5 μm厚连续切片, 进行常规HE染色和纤维特染Masson染色, 行病理组织学检查. TAA灌胃组大鼠在灌胃6 wk后留存6只大鼠, 继续饲养11 wk后取肝叶做常规HE染色, 观察肝纤维化复原情况.

1.2.3 肝纤维化分期标准: 肝脏胶原纤维染色采用Masson染色法, 主要观察纤维组织增生纤维间隔、假小叶形成情况. 肝纤维化程度病理分期目前普遍采用英国肝脏病理学家Scheuer[7]1994年提出的方案: S0级无纤维化; S1级门管区及其周围星芒状纤维化; S2级纤维间隔形成; S3级众多纤维间隔使肝小叶结构凌乱, 伴假小叶形成趋势; S4级早期肝硬化.

统计学处理 统计结果以mean±SD表示; 用SPSS13.0统计软件, 采用完全随机设计两均数t检验对数据进行统计分析. 统计结果以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察 造模期间, 正常大鼠毛发光泽, 活动正常, 而进行TAA灌胃的大鼠则普遍出现皮毛蓬乱无光泽, 精神萎靡, 活动减少, 体质量低于正常组(图1), 并出现死亡现象, 死亡率为19.7%. TAA灌胃组与正常组相比, 饮水量和进食量未见明显变化.

2.2 肝脏外观及纤维化程度检测 大体观察: 正常肝脏颜色鲜红, 有光泽, 质软, 边缘锐(图2A); TAA灌胃组肝组织颜色灰暗, 无光泽, 表面粗糙, 可见颗粒状结节形成, 质地硬, 边缘钝(图2B). 大鼠肝脏切片常规HE染色可见, 正常组肝脏肝细胞形态正常, 肝小叶结构完整, 肝板以中央静脉为中心, 呈条索状向四周放射样排列, 且排列整齐(图2C); TAA灌胃组肝脏切片可见, 纤维组织增生, 小叶结构破坏; 肝细胞再生形成不具正常结构的假小叶, 存在炎细胞浸润和胆管细胞增生(图2D). Masson染色可见, TAA灌胃组肝脏切片蓝色深染的纤维更加清晰明显(图2F), 进一步验证了肝纤维化的形成, 纤维化形成率达100%. 肝纤维化程度按分期标准所占比例分别为S0级0.0%、S1级21.7%、S2级21.7%、S3级13.1%、S4级43.5%. TAA灌胃6 wk, 停药11 wk后, 处死大鼠观察大体肝脏及肝组织的常规HE染色, 肝纤维化分期均为S4级.

2.3 TAA灌胃前后肝功能检测 与对照组相比, BAM、TBIL和AKP的血清浓度均显著升高(P<0.01), ALB/GLB的血清浓度显著降低(P<0.01). 其中, AKP的浓度升高为对照组的2.9倍, TBIL的浓度升高超过3倍, 说明伴随肝纤维化的形成, 肝功能已经出现明显的异常(表1).

2.4 TAA灌胃前后细胞因子检测 与对照组

创新盘点

本实验所建立的大鼠肝纤维化模型, 与人类肝纤维化的形成过程类似, 并在模型建立后检测了细胞因子肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)、肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor)、白介素-6(interleukin-6)与α-平滑肌抗体(α-smooth muscle antibody)的血清浓度, 为肝脏疾病的治疗及机制研究提供了更多的数据.

应用要点

本文建立了一种方法简单且稳定持久的肝纤维化模型，是研究肝纤维化、肝硬化等肝脏疾病治疗及其机制探讨的理想动物模型.

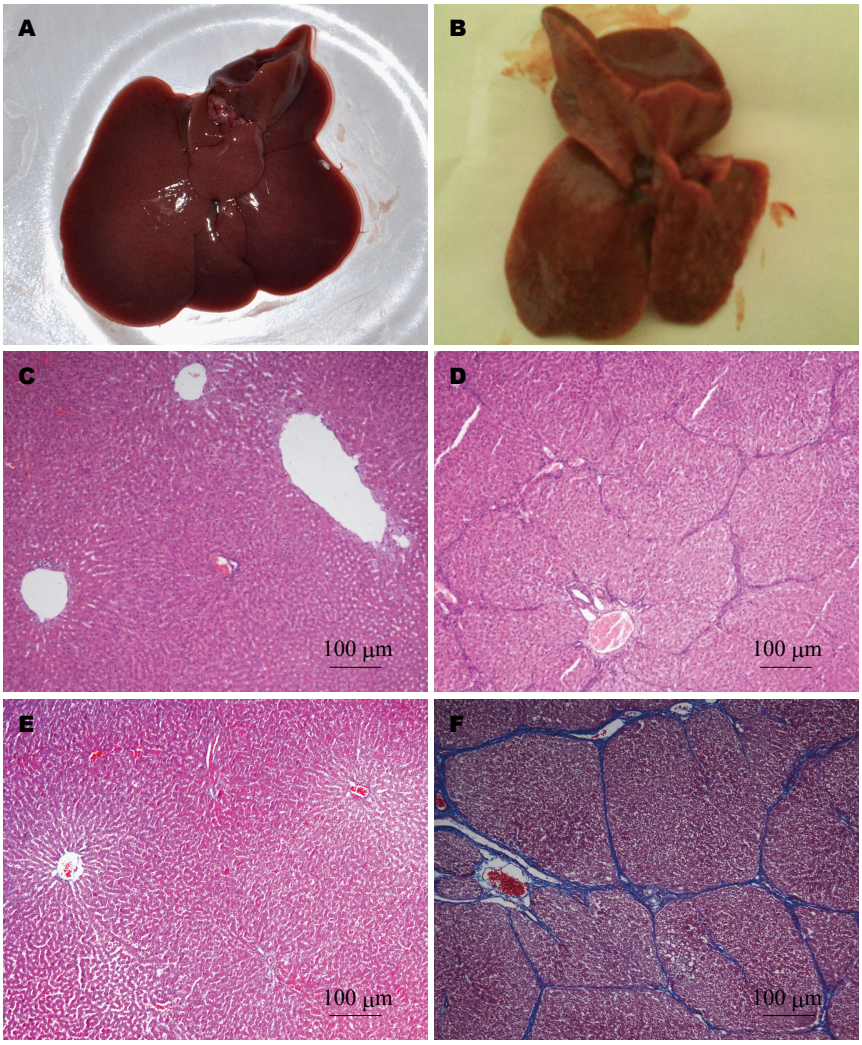


图 2　肝纤维化大鼠模型肝脏大体及组织病理观察. A: 对照组肝脏; B: 模型组肝脏; C: 对照组肝脏HE染色(×100); D: 模型组肝脏HE染色(×100); E: 对照组肝脏Masson染色(×100); F: 模型组肝脏Masson染色(×100).

表 1　TAA灌胃6 wk后肝功能变化 (mean ± SD, *n* = 6)

分组	BAM(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	AKP(mg/mL)	ALB/GLB
对照组	80.79 ± 17.27	2.01 ± 0.87	0.10 ± 0.02	1.68 ± 0.23
模型组	182.10 ± 13.28[b]	6.12 ± 0.57[b]	0.29 ± 0.07[b]	1.00 ± 0.10[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 对照组. TAA: 硫代乙酰胺; BAM: 血氨; AKP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; ALB/GLB: 白蛋白/球蛋白.

相比, HGF和HB-EGF的血清浓度显著降低(*P*<0.01), IL-6和α-SMA的血清浓度显著升高(*P*<0.01). 说明肝纤维化的形成, 伴随有相关细胞因子的改变, 这为研究肝纤维化的机制提供了数据(表2).

3 讨论

理想的纤维化动物模型应与人类疾病特征相似, 且造模方法简单, 模型形成率高, 重现性好. 迄今为止, 模型制作尚没有统一的标准, 究其原因, 与肝纤维化的病因多样性、动物和人的种属差异等有关. 在现今常用的动物模型中, CCl_4所导致的肝纤维化模型最为常用, 然而CCl_4等化学性肝纤维化模型对不同动物致纤维化的程度差异较大, 且肝不良反应剧烈、动物死亡率高[8]. 而且, CCl_4所导致的肝纤维化存在自愈性, 即在药物存在的情况下, 可形成肝纤维化, 一旦停药, 肝脏纤维化程度会逐渐减

表 2 TAA灌胃6 wk后细胞因子水平变化 (n = 6, mean ± SD, pg/mL)

分组	HGF	HB-EGF	IL-6	α-SMA
对照组	282.91 ± 20.15	214.54 ± 17.17	881.55 ± 68.64	4362.08 ± 721.68
模型组	163.65 ± 12.85[b]	158.3 ± 19.00[b]	1520.5 ± 44.48[b]	9210.09 ± 327.12[b]

[b]P<0.01 *vs* 对照组. TAA: 硫代乙酰胺; HGF: 肝细胞生长因子; HB-EGF: 肝素结合表皮生长因子; IL-6: 白介素-6; α-SMA: α-平滑肌抗体.

■名词解释

硫代乙酰胺(TAA): 为一种慢性致癌物, 其诱导慢性肝损伤的机制是影响蛋白合成及肝细胞中酶的代谢, 在组织学和生化代谢的变化上与各种病因引起的人类肝硬化改变很相似, 诱导所产生的肝纤维化更为稳定和持久.

轻, 因此在研究治疗药物治疗作用同时, 可能会引起假阳性的出现, 尤其是观察药物的长期作用效果时, 这个问题尤为显著[9,10]. 研究者[11-14]在研究干细胞对肝纤维化的治疗作用时, 选用CCl_4作为形成肝纤维化的药物, 为了避免肝纤维化的自愈性, 通常是在给予干细胞治疗的同时, 继续给予CCl_4, 以避免肝纤维化自愈性的干扰. 这样的结果引发了以下思考: CCl_4是否在干细胞发挥作用的同时对干细胞存在一定的影响? 是有益的作用还是有害的作用? 答案未知; 而且这种给药方式称之为治疗作用还是预防作用还需要商榷. 因此, 一种稳定而持久的肝纤维化模型的建立, 就显得尤为重要.

TAA诱导慢性肝损伤的机制是影响蛋白合成及肝细胞中酶的代谢, 在组织学和生化代谢的变化上与各种病因引起的人类肝硬化改变很相似, 诱导所产生的肝纤维化更为稳定和持久. 有研究者[15]采用TAA饮水诱导肝硬化的形成, 本研究也选取了一组动物采用此法, 结果显示TAA饮水与灌胃在肝纤维化形成后的持久性无差别, 但是饮TAA水法诱导需要的时间较长, 有文献[16]报道为5 mo, 还有报道为1年[17], 此外因TAA水有特殊的味道, 大鼠拒饮, 饮TAA水法饮水量不能很好地控制, 饮水量约为正常组的1/3, 饮水量的减少使得大鼠血液黏稠, 采血难度加大. 我们在水中加入了甜味剂(0.05%蛋白糖), 增加甜味, 问题仍没有得到显著改善. TAA灌胃法能很好地控制给药量, 且与腹腔注射给药[18]相比, 有不形成黏连的优点, 且更加接近人类肝纤维化的形成途径. 监测大鼠体质量发现, TAA灌胃组大鼠在TAA灌胃1 wk后体质量略有下降, 以后缓慢增长, 增长速度与正常组相比显著降低, 符合肝纤维化大鼠的特征.

在应用TAA灌胃法制备大鼠肝纤维化模型后, 检测了肝功能的变化, 与正常组相比, 模型组的BAM、AKP和TBIL的水平均有显著性升高, 而ALB/GLB比值显著下降, 说明在肝纤维化形成的同时, 肝功能已明显受损. 肝细胞的坏死导致了AKP的外溢、BAM和TBIL的代谢异常以及白蛋白的合成障碍. 因此, 这些肝功能指标为TAA所致肝纤维化的敏感指标.

研究[19]认为, 肝纤维化的形成其实质是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和降解失衡, 导致细胞内基质在肝内的过量沉积. 在肝纤维化的病理发展过程中, 肝星形细胞发挥着重要的作用, 因为他是肝脏内胶原和其他ECM的主要来源细胞, 并调节基质金属蛋白酶的活性. 正常情况下, 肝星形细胞对肝内的基质的调节处于动态的平衡, 当刺激因子刺激肝脏时, 星形细胞会被激活, 进而转变为成肌纤维细胞并分泌α-SMA, α-SMA为激活的肝星形细胞和成肌纤维细胞的共同标志[20,21], α-SMA水平的升高预示了肝纤维化的形成. 本研究结果显示TAA灌胃后α-SMA水平显著升高, 因此α-SMA有望作为肝纤维化的一个血清学指标.

HGF是肝细胞生长和增殖所必需的重要细胞因子之一, 此外HGF还被认为具有诱导肝星形细胞和成肌纤维细胞凋亡的作用[10], 正常情况下, HGF由肝细胞和星形细胞共同分泌, 肝纤维化的形成导致了大量肝细胞的变性和坏死以及ECM的大量堆积, 因此HGF的水平会下降, 本研究结果显示肝纤维化模型组大鼠血清HGF水平显著降低, 一方面是肝细胞严重受损的表现; 另一方面也为治疗提供了检测指标.

总之, 本实验所建立的大鼠肝纤维化模型, 方法简单且稳定持久, 与人类肝纤维化的形成过程类似, 是研究肝纤维化治疗及其机制探讨的理想动物模型.

4 参考文献

1 Jia JD, Zhuang H. A winning war against hepatitis B virus infection in China. *Chin Med J* (Engl) 2007; 120: 2157-2158 [PMID: 18167195]
2 Fujii T, Fuchs BC, Yamada S, Lauwers GY,

同行评价

本研究紧扣当前危害人民健康的常见病, 实验设计合理, 造模统计分析合理, 参考文献较新. TAA诱导大鼠持久性肝纤维化模型, 是研究肝纤维化治疗及其机制探讨的理想动物模型, 此模型的建立将有助于基础和临床研究者对肝纤维化患者进行早期干预治疗.

Kulu Y, Goodwin JM, Lanuti M, Tanabe KK. Mouse model of carbon tetrachloride induced liver fibrosis: Histopathological changes and expression of CD133 and epidermal growth factor. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 79 [PMID: 20618941 DOI: 10.1186/1471-230X-10-79]

3 Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102 [PMID: 24256728 DOI: 10.1038/nature12681]

4 Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 155-167 [PMID: 22626794 DOI: 10.4103/1319-3767.96445]

5 Al-Humadi H, Theocharis S, Dontas I, Stolakis V, Zarros A, Kyriakaki A, Al-Saigh R, Liapi C. Hepatic injury due to combined choline-deprivation and thioacetamide administration: an experimental approach to liver diseases. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3168-3177 [PMID: 22777615 DOI: 10.1007/s10620-012-2299-9]

6 Lee TF, Lin YL, Huang YT. Protective effects of kaerophyllin against liver fibrogenesis in rats. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 607-616 [PMID: 22103576 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02625.x]

7 Scheuer PJ. Taxonomy of chronic hepatitis. In: 4th Biennial Scientific Meeting of Asian Pacific Association for the Invited Study of the Liver. 1994 Jan 26-29; Kuala Lumpur, Malaysia. 1994: 403

8 马学惠. 肝纤维化动物模型的造模方法. 中华肝脏病杂志 1996; 4: 58-60

9 Esrefoglu M. Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6757-6773 [PMID: 24187451 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6757]

10 王汉裕, 刘拥军. 间充质干细胞治疗肝纤维化: 促进纤维化还是逆转纤维化? 分子诊断与治疗杂志 2014; 6: 217-221

11 Yan Y, Xu W, Qian H, Si Y, Zhu W, Cao H, Zhou H, Mao F. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver Int* 2009; 29: 356-365 [PMID: 19141029 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01855.x]

12 Tsai PC, Fu TW, Chen YM, Ko TL, Chen TH, Shih YH, Hung SC, Fu YS. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 484-495 [PMID: 19399744 DOI: 10.1002/lt.21715]

13 Ren H, Zhao Q, Cheng T, Lu S, Chen Z, Meng L, Zhu X, Yang S, Xing W, Xiao Y, Ren Q, Chi Y, Gu D, Yang R, Han ZC. No contribution of umbilical cord mesenchymal stromal cells to capillarization and venularization of hepatic sinusoids accompanied by hepatic differentiation in carbon tetrachloride-induced mouse liver fibrosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 371-383 [PMID: 20184502 DOI: 10.3109/14653241003596661]

14 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]

15 Hwang S, Hong HN, Kim HS, Park SR, Won YJ, Choi ST, Choi D, Lee SG. Hepatogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Cell Biol Int* 2012; 36: 279-288 [PMID: 21966929 DOI: 10.1042/CBI20110325]

16 郭争荣, 刘金霞, 程志, 候艳宁, 李兵顺, 李敏然, 孙殿兴. 软肝升白颗粒对硫代乙酰胺诱发大鼠肝硬化模型的影响. 山东医药 2012; 52: 41-43

17 Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, Hartland SN, Vernon M, Duffield JS, Benyon RC, Forbes SJ, Iredale JP. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 1965-1975 [PMID: 22223197 DOI: 10.1002/hep.25567]

18 Ling H, Roux E, Hempel D, Tao J, Smith M, Lonning S, Zuk A, Arbeeny C, Ledbetter S. Transforming growth factor β neutralization ameliorates pre-existing hepatic fibrosis and reduces cholangiocarcinoma in thioacetamide-treated rats. *PLoS One* 2013; 8: e54499 [PMID: 23349909 DOI: 10.1371/journal.pone.0054499]

19 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]

20 Salguero Palacios R, Roderfeld M, Hemmann S, Rath T, Atanasova S, Tschuschner A, Gressner OA, Weiskirchen R, Graf J, Roeb E. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice. *Lab Invest* 2008; 88: 1192-1203 [PMID: 18794850 DOI: 10.1038/labinvest.2008.91]

21 Magness ST, Bataller R, Yang L, Brenner DA. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. *Hepatology* 2004; 40: 1151-1159 [PMID: 15389867 DOI: 10.1002/hep.20427]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1943

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1943-1948
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c–fos的影响

陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡 楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒

陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒, 河北省中药研究与开发重点实验室 承德医学院中药研究所 河北省承德市 067000
陈光晖, 副研究员, 医学博士, 主要从事中药药理毒理的研究.
河北省教育厅优秀青年基金资助项目, No. YQ2014002
作者贡献分布: 此课题由王迎寒负责, 张晓峰指导; 王迎寒进行文献检索及实验设计; 实验操作及数据采集由陈光晖、杜海燕、刘玉玲、王迎寒、赵素微、胡楠、靳继伟及于海龙共同完成; 数据分析及论文撰写由陈光晖与王迎寒完成; 实验指导与论文修改由张晓峰完成.
通讯作者: 王迎寒, 讲师, 067000, 河北省承德市安远路, 河北省中药研究与开发重点实验室, 承德医学院中药研究所.
wyh811018@163.com
电话: 0314-2290076
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-24
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Guang-Hui Chen, Yu-Ling Liu, Hai-Yan Du, Xiao-Feng Zhang, Su-Wei Zhao, Nan Hu, Ji-Wei Jin, Hai-Long Yu, Ying-Han Wang

Guang-Hui Chen, Yu-Ling Liu, Hai-Yan Du, Xiao-Feng Zhang, Su-Wei Zhao, Nan Hu, Ji-Wei Jin, Hai-Long Yu, Ying-Han Wang, Hebei Province Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine; Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China
Supported by: Excellent Youth Foundation of Hebei Educational Committee, No. YQ2014002
Correspondence to: Ying-Han Wang, Lecturer, Hebei Province Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine; Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Anyuan Road, Chengde 067000, Hebei Province, China. wyh811018@163.com

Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-24
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS).

METHODS: A rat model of D-IBS was established by intragastric administration of Sennae decoction combined with restraint stress. Rats were divided into several groups. Jianpi Huashi granule was given to rats in Jianpi Huashi groups, pinaverium bromide tablets to rats in the positive group and water to the other groups. Maclab/4e 4-channel physiology recorder was used to record colon motion curves and evaluate colonic motility using motility index. Immunohistochemistry assay was used to detect the expression of c-fos in the spinal horn, prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamus. ELISA was used to detect the contents of c-fos and 5-hydroxytryptamine in the spinal cord and hippocampus.

RESULTS: In the D-IBS model group, the colonic motility index increased significantly compared to the normal group (939.01 ± 91.96 *vs* 574.78 ± 53.33, $P < 0.01$). The expression of c-fos in the spinal horn, prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamus was significantly increased in the model group compared to the normal group (0.25 ± 0.03 *vs* 0.08 ± 0.01, 0.15 ± 0.02 *vs* 0.06 ± 0.01, 0.23 ± 0.02 *vs* 0.08 ± 0.02, 0.16 ± 0.02 *vs* 0.07 ± 0.01, $P < 0.01$ for all). The contents of c-fos in the spinal cord

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的消化系统疾病, 多发于青壮年, 发病率高, 因缺乏有效的治疗药, 目前临床上多采用对症治疗, 虽能改善症状, 但复发率高, 严重影响患者生活质量, 且耗费医疗资源巨大, 已成为科研工作者亟待解决的关键问题.

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿
IBS的发病机制尚未完全阐明, 研究证明, 脑-肠轴的调节作用在其发病中起着重要的作用. 脑肠肽c-fos作为神经元激活的标志物, 已成为IBS研究的关注热点.

and hippocampus were increased significantly in the model group compared to the normal group (19.68 ± 1.17 *vs* 11.10 ± 2.59, 12.32 ± 1.22 *vs* 5.38 ± 0.88, $P < 0.01$ for both). After treatment, the colonic motility index in the medium- and high-dose Jianpi Huashi granule groups was significantly decreased (731.91 ± 67.34, 695.20 ± 80.58 *vs* 939.01 ± 91.96, $P < 0.01$ for both), the expression of c-fos was significantly reduced (0.14 ± 0.02, 0.10 ± 0.01 *vs* 0.25 ± 0.03; 0.11 ± 0.01, 0.09 ± 0.02 *vs* 0.15 ± 0.02; 0.16 ± 0.01, 0.12 ± 0.01 *vs* 0.23 ± 0.02; 0.12 ± 0.01, 0.09 ± 0.01 *vs* 0.16 ± 0.02, $P < 0.01$ for all), and the content of c-fos was also significantly decreased (16.02 ± 1.58, 15.62 ± 1.64 *vs* 19.68 ± 1.17; 8.53 ± 2.05, 7.28 ± 1.54 *vs* 12.32 ± 1.22, $P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: Jianpi Huashi granule regulates colonic motility in rats with D-IBS possibly by modulating the expression of c-fos in the central nerve system.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianpi Huashi granule; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Colonic motility; C-fos

Chen GH, Liu YL, Du HY, Zhang XF, Zhao SW, Hu N, Jin JW, Yu HL, Wang YH. Influence of Jianpi Huashi granule on colonic motility and c-fos expression in the central nerve system in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1943-1948 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1943.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1943

摘要

目的: 观察健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)模型大鼠结肠运动功能的影响, 并从中枢c-fos角度探讨其作用机制.

方法: 采用番泻叶灌胃结合束缚应激法建立D-IBS大鼠模型, 应用健脾化湿颗粒进行干预, 采用Maclab/4e四导生理记录仪描记大鼠结肠运动曲线, 计算结肠运动指数, 并用免疫组织化学法检测脊髓腰膨大、前额叶皮质、海马、下丘脑中c-fos的表达, ELISA法检测脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量.

结果: 与正常组相比, D-IBS模型组大鼠结肠运动指数(939.01±91.96 *vs* 574.78±53.33)明显增加($P<0.01$). 中枢c-fos的表达(0.25±0.03 *vs* 0.08±0.01、0.15±0.02 *vs* 0.06±0.01、0.23±0.02 *vs* 0.08±0.02、0.16±0.02 *vs* 0.07±0.01)明显升高($P<0.01$). c-fos含量(19.68±1.17 *vs* 11.10±2.59、12.32±1.22 *vs* 5.38±0.88)明显增加($P<0.01$). 与模型组相比, 健脾化湿颗粒中、高剂量组大鼠结肠运动指数(731.91±67.34、695.20±80.58 *vs* 939.01±91.96)明显降低($P<0.01$). 中枢c-fos的表达(0.14±0.02、0.10±0.01 *vs* 0.25±0.03; 0.11±0.01、0.09±0.02 *vs* 0.15±0.02; 0.16±0.01、0.12±0.01 *vs* 0.23±0.02; 0.12±0.01、0.09±0.01 *vs* 0.16±0.02)明显降低($P<0.01$). c-fos含量(16.02±1.58、15.62±1.64 *vs* 19.68±1.17; 8.53±2.05、7.28±1.54 *vs* 12.32±1.22)明显降低($P<0.01$).

结论: 健脾化湿颗粒改善D-IBS模型大鼠结肠运动功能的作用机制, 可能与其调节中枢c-fos的表达有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **健脾化湿颗粒; 腹泻型肠易激综合征; 结肠运动;** C-fos

核心提示: 通过观察健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动功能的影响, 从中枢c-fos角度探讨其可能的作用机制, 证实健脾化湿颗粒能改善模型大鼠结肠运动功能, 作用机制与其调节中枢c-fos的表达有关.

陈光晖, 刘玉玲, 杜海燕, 张晓峰, 赵素微, 胡楠, 靳继伟, 于海龙, 王迎寒. 健脾化湿颗粒对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠运动及中枢c-fos的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1943-1948 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1943.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1943

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的慢性功能性肠病, 根据排便情况将其分为腹泻型、便秘型、混合型和不定型, 以腹泻型较为多见, 占患者总数的74.0%[1], 且常伴有不同程度和类型的精神心理异常. IBS的全球患病率高, 在西方国家的发病率为3%-20%[2], 亚洲国家的发病率约为5%-10%[3], 既影响患者的生活质量和工作效率, 又消耗大量的公共卫生资源, 日益引起重视. 目前其病因和发病机制尚未完全阐明, 近年来, 人们日渐认识到脑-肠轴在IBS的发病中占有重要地

相关报道
王运东等发现D-IBS大鼠脊髓c-fos阳性神经元明显高于正常组, 表明D-IBS模型大鼠的脊髓神经元的功能受到部分影响, 在胃肠感觉和运动的神经反射弧传递敏感性调节中起一定的作用, 为临床治疗提供了有价值信息.

位. 研究[4]发现, 24.8%的IBS患者伴有抑郁和/或焦虑状态, 紧张、抑郁、焦虑等情绪可通过脑-肠轴引起胃肠道感觉、运动、分泌等功能的障碍, 进而诱发或加重IBS的症状. 在脑-肠轴中, 存在着一类具有激素和神经递质双重功能的小分子肽类被称为脑肠肽, 在调节内脏感觉、分泌和运动中起着十分重要的作用. 脑肠肽c-fos已经被作为神经元激活的标志物, 在脑-肠轴研究中成为关注热点[5], 在IBS的发病中起着重要的作用.

健脾化湿颗粒源于上海名中医马贵同的临床常用方, 由炙黄芪、益智仁、炒白术、茯苓、砂仁等10味中药配伍而成, 适用于D-IBS, 症见肠鸣、腹泻、腹痛、消瘦或五更泻等, 具有理气健脾、化湿止泻、温肾、理气、调肝等功效. 本实验拟采用灌胃番泻叶结合束缚应激的方法建立D-IBS大鼠模型, 应用健脾化湿颗粒进行干预, 观察各组大鼠的结肠运动功能, 并从中枢c-fos角度初步研究其作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠72只, 体质量250 g±20 g, SPF级, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 许可证号: SCXK(京)2009-0004. 饲养于承德医学院清洁级实验动物房, 实验前1 wk动物以适应实验环境. 番泻叶(安国市昌达中药材饮片有限公司, 批号: 1009002)捡择后置于沸水中浸泡25 min, 双层纱布过滤, 滤液减压浓缩成生药含量为0.3 g/mL. 健脾化湿颗粒(承德医学院中药研究所制备). 得舒特(法国苏威特公司, 批号: 627414). Maclab/4e四导生理记录仪, QUAD Bridge生物放大器(澳大利ADInstrument公司); YP200型压力换能器(北京新航兴业科贸有限公司); 自制带导管的水囊; Excelsior™ ES自动组织脱水机(美国Thermo Scientific司); Histocentre 3™组织包埋机(美国Thermo Scientific公司); RM2125型常规轮转石蜡切片机(德国Leica公司); TK-218型恒温摊片烤片机(湖北泰维医疗科技有限责任公司); BH-2型显微镜及摄像装置(日本Olympus公司); Multiskan MK 3酶标仪(Thermo Labsystems); 兔抗鼠c-fos多克隆一抗(北京博奥森生物技术有限公司); 兔Streptavidin-HRP试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司); c-fos ELISA试剂盒(上海索宝生物科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 分组: 将72只大鼠随机分为6组, 每组12只, 分别为正常组、模型组、阳性对照组、健脾化湿颗粒低剂量组、健脾化湿颗粒中剂量组、健脾化化湿颗粒高剂量组.

1.2.2 建立D-IBS大鼠模型[6]: 适应性饲养1 wk后开始造模: 各组大鼠实验前禁食12 h, 自由饮水, 除正常组外, 其余各组大鼠分别予以番泻叶煎剂(0.3 g/mL)灌胃, 灌胃剂量为(10 mL/kg)[7], 1次/d, 连续灌胃14 d. 14 d后在灌服完番泻叶煎剂后即用透明胶带束缚大鼠的前上肢, 胸部及肩部1 h, 1次/d, 再持续14 d, 正常组全程只予以生理盐水灌胃, 灌胃剂量为(10 mL/kg).

1.2.3 给药处理: 正常组: 每日只予以生理盐水灌胃; 模型组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min予以生理盐水灌胃; 阳性对照组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min予以得舒特(3 mg/mL)灌胃; 低、中、高剂量组: 2 wk后在灌服番泻叶后60 min分别予以健脾化湿颗粒0.25、0.5、1.0灌胃. 给药剂量均为10 mL/kg, 持续给药2 wk.

1.2.4 观察指标: (1)结肠运动指数[8]: 将压力换能器与四导生理记录仪相连, 用注射器注满水, 排净气泡, 将自制的橡胶小囊与塑料导管(直径2 mm)相连, 并用手术线扎紧, 用注射器注满水, 排净气泡, 将导管与三通管(一端连接压力换能器, 另一端连接1 mL注射器)相连接, 整个管路密闭. 大鼠实验前禁食24 h, 自由饮水, 实验时, 在大鼠肛门内滴两滴液体石腊, 轻轻地将用液体石蜡润滑的橡胶小囊及导管经大鼠肛门插入肠道7 cm处, 用医用胶布把导管固定于大鼠尾根处, 防止滑脱, 缓慢地向橡胶小囊内注水, 一边注水一边观察记录仪描记情况, 当达到最适前负荷(即描记曲线最灵敏)时, 停止注水, 稳定30 min, 描记30 min. 分别观察建模前(d0)、建模7 d(d7)、建模14 d(d14)、药物干预7 d(d21)、药物干预14 d(d28)不同实验阶段大鼠的结肠运动曲线, 计算5 min内的结肠运动指数(用记录仪自带软件计算曲线下面积), 取其均值; (2)免疫组织化学法检测各组大鼠脊髓腰膨大、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的表达: 各组大鼠最后1次描记结肠运动后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉处死, 立即取出腰膨大段脊髓和脑组织, 放入4%多聚甲醛中固定. 常规石蜡包埋, 切片, 片厚5 μm; 常规脱蜡至水; 抗原修复, 滴加内源性过氧化物酶

创新盘点

本文通过用健脾化湿颗粒干预D-IBS模型大鼠, 验证其改善结肠运动的作用, 并初步揭示了其作用机制可能与调节脑肠肽c-fos有关.

应用要点
健脾化湿颗粒源于临床常用方, 具有理气健脾, 给湿止泻的作用, 适用于D-IBS, 本文为该方临床治疗D-IBS提供了理论依据.

表 1 健脾化湿颗粒对各组大鼠结肠运动的影响 (n = 8, mean ± SD)

分组	剂量 (g/kg)	结肠运动指数(mmHg•S)				
		d0	d7	d14	d21	d28
正常组	–	562.93 ± 52.47	563.73 ± 53.30	569.29 ± 54.41	573.87 ± 52.91	574.78 ± 53.33
模型组	–	551.49 ± 51.13	773.28 ± 84.76[b]	866.95 ± 93.95[b]	928.40 ± 88.89	939.01 ± 91.96
低剂量组	2.50	570.53 ± 59.10	784.20 ± 70.00[b]	891.34 ± 90.65[b]	871.50 ± 60.00[f]	856.46 ± 76.72
中剂量组	5.00	580.55 ± 53.04	795.57 ± 81.56[b]	901.39 ± 94.86[b]	851.86 ± 88.77[f]	731.91 ± 67.34[d]
高剂量组	10.00	577.76 ± 63.25	776.40 ± 90.13[b]	898.22 ± 100.27[b]	826.90 ± 71.11[f]	695.20 ± 80.58[de]
阳性药组	0.03	563.94 ± 64.60	768.46 ± 72.35[b]	885.30 ± 97.64[b]	722.80 ± 67.85[d]	784.87 ± 81.61[d]

[b]P<0.01 *vs* 正常组; [d]P<0.01 *vs* 模型组; [e]P<0.05, [f]P<0.01 *vs* 阳性药组.

封闭液, 37 ℃孵育15 min; 滴加山羊血清封闭, 滴加稀释抗体(c-fos以1∶150比例稀释, 用PBS替代一抗作为阴性对照), 4 ℃过夜; 滴加二抗, 37 ℃孵育30 min; 滴加HRP标记的链霉亲和素, 孵育15 min, DAB显色, 苏木素复染, 1%盐酸乙醇分化数秒, 镜下控制, 自来水返蓝, 脱水、透明, 中性树胶封片; (3)ELISA法检测各组大鼠脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量: 各组大鼠结肠运动描记后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉处死, 迅速取出腰膨大段脊髓和海马组织, 切割样本后, 称取重量. 加入一定量的PBS(pH 7.4), -80 ℃保存备用. 实验时加入一定量的PBS(pH 7.4), 用匀浆器将样本匀浆充分, 离心20 min(2000-3000 r/min), 用微量移液器仔细收集上清. 按照ELISA试剂盒说明书操作. 计算出样品浓度, 再乘以稀释倍数, 即为样品的实际浓度.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理, 所有结果用mean±SD表示, 各组间差异的比较采用单因素方差分析, 两两比较方差齐者采用*LSD*检验, 方差不齐者采用*Dunnett's T3*检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠结肠运动指数变化 由表1可知, 建模前, 各组大鼠结肠运动差异无统计学意义(P>0.05). 建模后(d7, d14), 各建模组与正常组比较, 大鼠结肠运动指数显著增加(P<0.01), 提示建模成功. 药物干预7 d(d21), 与模型组相比, 健脾化湿颗粒各剂量组大鼠结肠运动差异无统计学意义(P>0.05), 而阳性对照组大鼠结肠运动显著降低(P<0.01); 药物干预14 d(d28), 各治疗组大鼠结肠运动指数均降低, 健脾化湿颗粒中、高剂量组和阳性对照组差异有统计学意义(P<0.01), 而低剂量组差异无统计学意义(P>0.05); 中、高剂量组与低剂量组相比差异有统计学意义(P<0.01), 高剂量组与阳性对照组比较差异有统计学意义(P<0.05).

2.2 免疫组织化学法检测各组大鼠腰膨大段脊髓、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的表达 由表2可知, 与正常相比, 模型组大鼠脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著升高(P<0.01). 与模型组相比, 各治疗组c-fos的阳性表达均有不同程度的降低, 中、高剂量组与阳性对照组脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著降低(P<0.05, P<0.01), 低剂量组前额叶皮质、海马中c-fos的阳性表达亦降低显著(P<0.05, P<0.01); 与阳性对照组相比, 中、高剂量组脊髓背角、前额叶皮质、海马和下丘脑中c-fos的阳性表达均显著降低(P<0.05, P<0.01), 低剂量组脊髓背角中c-fos的阳性表达显著升高(P<0.05).

2.3 ELISA法检测各组大鼠脊髓腰膨大和海马中c-fos的含量 结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠脊髓和海马中c-fos含量显著增加(P<0.01). 与模型组相比, 除低剂量组外, 其他各治疗组脊髓和海马中的c-fos含量均显著降低(P<0.05, P<0.01). 与阳性对照组相比, 高剂量组脊髓和海马中的含量均显著降低(P<0.05); 低剂量组海马中c-fos的含量显著升高(P<0.05)(表3).

3 讨论

中医学中无IBS之病症名, 多归属于“郁证”、“泄泻”、“痛泻”“便秘”等范畴. 认为本病多由于饮食不节、情志失调、外邪内侵等原因, 导致肝气郁结日久, 疏泄不利, 横逆犯脾, 木强而土弱, 脾胃运化失权, 升降失

表 2　各组大鼠脊髓与脑中c-fos的表达 (mean ± SD)

分组	剂量(g/kg)	脊髓	前额叶皮质	海马	下丘脑
正常组	–	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01
模型组	–	0.25 ± 0.03^{b}	0.15 ± 0.02^{b}	0.23 ± 0.02^{b}	0.16 ± 0.02^{b}
低剂量组	2.50	0.23 ± 0.03^{e}	0.13 ± 0.02^{c}	0.19 ± 0.01^{d}	0.15 ± 0.01
中剂量组	5.00	0.14 ± 0.02^{de}	0.11 ± 0.01^{de}	0.16 ± 0.01^{de}	0.12 ± 0.01^{de}
高剂量组	10.00	0.10 ± 0.01^{df}	0.09 ± 0.02^{de}	0.12 ± 0.01^{df}	0.09 ± 0.01^{df}
阳性药组	0.03	0.20 ± 0.02^{d}	0.13 ± 0.02^{c}	0.18 ± 0.01^{d}	0.14 ± 0.01^{c}

^{b}P<0.01 *vs* 正常组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 模型组; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* 阳性药组.

表 3　ELISA法检测各组大鼠脊髓及海马中c-fos含量 (mean ± SD, ng/mL)

分组	剂量(g/kg)	脊髓	海马
正常组	–	11.10 ± 2.59	5.38 ± 0.88
模型组	–	19.68 ± 1.17^{b}	12.32 ± 1.22^{b}
低剂量组	2.50	17.92 ± 1.87	11.29 ± 1.04^{e}
中剂量组	5.00	16.02 ± 1.58^{d}	8.53 ± 2.05^{d}
高剂量组	10.00	15.62 ± 1.64^{de}	7.28 ± 1.54^{de}
阳性药组	0.03	17.41 ± 1.40^{c}	9.26 ± 1.30^{d}

^{b}P<0.01 *vs* 正常组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 模型组; ^{e}P<0.05 *vs* 阳性药组.

名词解释

即刻早期基因: 细胞在受到外部刺激后最先表达的一组基因. *c-fos*是其中一种, 大部存在于中枢神经系统中, 在肠道亦有分布, 可由多种刺激如光线刺激、机械刺激、缺氧、疼痛刺激等诱导表达.

调, 肠道气机不畅, 传导失司而发病. 健脾化湿颗粒由炙黄芪、益智仁、炒白术、茯苓、砂仁、乌药、陈皮、炒白芍、防风、炙甘草10味中药组成, 其中包含痛泻要方成分. 全方紧紧抓住泄泻的病机“脾虚”、“湿胜”这两个核心环节, 传统汤剂有三十多年的临床应用经验, 适用于D-IBS, 症见腹泻、腹痛、肠鸣、五更泻等, 经临床观察, 疗效显著. 健脾化湿颗粒是在中医理论指导下, 结合古方与现代工艺制备而成, 且颗粒剂用量小、服用方便. 前期实验已证明本方对D-IBS模型大鼠有很好的治疗效果, 能够改善结肠运动功能和腹泻症状[9]. 本实验在前期研究基础上, 采用番泻叶灌胃结合束缚应激法制备D-IBS大鼠模型, 采用水囊法在大鼠清醒状态下动态记录实验过程中不同时间点大鼠结肠运动曲线, 计算结肠运动指数. 研究发现, 建模后, 除正常组外, 各建模组大鼠结肠运动指数明显增加, 与正常组比较差异有统计学意义, 说明经建模后各组大鼠的结肠运动亢进, 这种造模的方法能够较好的模拟人类D-IBS患者肠道动力异常的发病特点. 用不同剂量健脾化湿颗粒进行干预, 并与阳性对照药得舒特进行对比, 发现中、高剂量组可以显著降低D-IBS大鼠的结肠运动指数, 且高剂量组优于得舒特组, 提示健脾化湿颗粒大剂量对D-IBS模型大鼠的结肠运动功能有很好的改善作用.

*c-fos*是即刻早期基因(immediate early genes, IEGs)的一种, 大部存在于中枢神经系统中, 在肠道亦有分布, 又被称为原癌基因或快速反应基因. IEGs是指细胞在受到外部刺激后最先表达的一组基因. 正常情况下, *c-fos*基因在许多种类的细胞中处于低表达水平甚至不表达, 参与神经细胞的发育、生长、记忆和信息的传递过程[10], 并且也是细胞对外界刺激-转录耦连的参与物. 实验证实, 多种刺激如光线刺激、机械刺激、缺氧、疼痛刺激等均可诱导中枢神经系统中*c-fos*基因的表达[11-13], 慢性心理应激及药物诱导可致c-fos在大鼠海马、大脑皮质、和纹状体阳性表达, 其中以海马最为密集[14], 说明c-fos在介导药物调控心理应激反应及抗应激损伤中发挥着重要的作用, 其表达水平的变化可能是用药的作用环节, 也说明c-fos是调控心理应激反应和抗应激损伤的作用靶点之一. c-fos的表达与IBS的肠道运动和内脏高敏感存在一定的联系. 研究[15]发现,

同行评价

本研究立题有依据, 研究设计严谨, 动物制模规范, 分组对照合理, 结果可信, 论点明确, 对腹泻型IBS的临床和机制研究有参考意义.

D-IBS模型大鼠脊髓c-fos阳性神经元明显高于正常组, 表明IBS模型大鼠的脊髓神经元的功能受到部分影响, 在胃肠感觉和运动的神经反射弧传递敏感性调节中起一定的作用. 另有研究[16]表明, IBS患者焦虑、抑郁等负性情感与结肠黏膜的c-fos表达相关.

本实验中, 采用免疫组织化学法检测各组大鼠脊髓腰膨大和大脑-边缘系统中前额叶皮质、海马、下丘脑中c-fos的阳性表达, 采用ELISA法检测各组大鼠脊髓腰膨大和边缘系统中重要区域海马中c-fos的含量, 结果显示, 模型组大鼠脊髓和脑中c-fos的阳性表达和含量均较正常组显著增加, 说明D-IBS模型大鼠体内存在c-fos水平升高的病理状态, 经治疗后, 各治疗组大鼠中枢c-fos有不同程度的改善, 得舒特显示出近期疗效好而远期效果欠佳的特点; 而健脾化湿颗粒则是远期疗效确切, 尤其是中高剂量组在疗效上优于得舒特. 由此我们推测: c-fos升高有可能使大鼠对应激的反应能力增强、内脏敏感性增高、胃肠运动亢进, 从而产生腹痛、腹泻等肠道激惹症状, 健脾化湿颗粒可能通过降低中枢c-fos而产生治疗D-IBS的作用.

4 参考文献

1 熊理守, 陈旻湖, 陈惠新, 许岸高, 胡品津. 社会人群中肠易激综合征的症状学特征. 胃肠病学 2004; 9: 277-279

2 Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691-699 [PMID: 20074154 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06120.x]

3 Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873]

4 付朝伟, 徐庵, 陈维清. 中国十大城市常见消化系统疾病患者抑郁、焦虑现况调查. 继续医学教育 2007; 21: 20-22

5 Ait-Belgnaoui A, Eutamene H, Houdeau E, Bueno L, Fioramonti J, Theodorou V. Lactobacillus farciminis treatment attenuates stress-induced overexpression of Fos protein in spinal and supraspinal sites after colorectal distension in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 567-573, e18-e19 [PMID: 19309441 DOI: 10.1111/j.1365-2982]

6 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 14: 69-72

7 王迎寒, 刘玉玲, 陈光晖, 张晓峰. 健脾化湿颗粒对IBS模型大鼠血浆胃动素的影响. 承德医学院学报 2010; 27: 239-241

8 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阚晓溪, 阮从潇, 张瑞杰, 朱晓新. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及5-羟色胺含量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1226-1233

9 王迎寒, 刘玉玲, 陈光晖, 张晓峰. 健脾化湿颗粒对IBS模型大鼠小肠运动的影响. 实验动物科学 2009; 26: 26-29

10 尹士优, 胡淑萍. 运动与杏仁核原癌基因c-fos的研究综述. 山西师范大学体育学院学报 2008; 23: 133

11 程景丽. 脑缺血再灌注后c-fos基因表达与神经细胞凋亡关系的研究进展. 内蒙古医学杂志 2009; 41: 65

12 Dawson AM. Origion of pain in the irritable bowel syndrome. In: Read NW d. Irritable bowel syndrome. Philadephia: Grune & Stratton, 1985: 155-162

13 Mönnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M, Klapp B, Wiedenmann B, Heymann-Mönnikes I. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19: 201-211 [PMID: 11752838]

14 岳竹君, 李冬华, 白霞. 肠易激综合征模型大鼠不同脑区核团c-fos的蛋白表达. 时珍国医国药 2012; 23: 857-858

15 王运东, 张俊秀, 牛小平, 韩真. C-Fos在腹泻型肠易激综合征大鼠模型脊髓中的表达及意义. 国际消化病杂志 2010; 30: 50-53

16 张瑜, 卜平. 肠易激综合征患者负性情感与结肠CCK、c-fos相关性研究. 实用临床医药杂志 2010; 14: 29-33

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1949

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1949-1955
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例

曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢 琳, 于梦雅, 叶晓锋

曹建桥, 王冠华, 代国锋, 宁夏医科大学临床医学院 宁夏回族自治区银川市 750004
杨文君, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 宁夏医科大学生殖与遗传重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004
叶晓锋, 宁夏医科大学总医院肿瘤外科 宁夏回族自治区银川市 750004
曹建桥, 在读硕士, 主要从事胸腹部肿瘤的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81160249
宁夏科技支撑计划基金资助项目, No. 2013ZYS099
大学生创新创业基金资助项目, No. 201410752010
作者贡献分布: 叶晓锋与杨文君对此文所作贡献均等; 此课题由叶晓锋与杨文君设计; 研究过程由曹建桥、王冠华、杨文君、代国锋、张宏飞、谢琳及于梦雅收集资料完成; 数据分析由曹建桥完成; 本论文写作由曹建桥、杨文君及叶晓锋完成.
通讯作者: 叶晓锋, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街804号, 宁夏医科大学总医院肿瘤外科.
yxf6212@sina.com.cn
电话: 0951-6743770
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-03-02
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases

Jian-Qiao Cao, Guan-Hua Wang, Wen-Jun Yang, Guo-Feng Dai, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, Xiao-Feng Ye

Jian-Qiao Cao, Guan-Hua Wang, Guo-Feng Dai, the Clinical Medicine School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Wen-Jun Yang, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, the Key Lab of Reproduction and Genetics, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Xiao-Feng Ye, Department of Surgical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160249; the Technology Support Program of Ningxia, No. 2013ZYS099; the Innovation and Venture Funds for College Students, No. 201410752010
Correspondence to: Xiao-Feng Ye, Professor, Department of Surgical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yxf6212@sina.com.cn
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-03-02
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) in 1524 cases of Hui and Han patients.

METHODS: A total of 1524 patients confirmed to have AEG by gastroscopy and pathology at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2002 to December 2012 were involved. Relevant data including gender, age, blood type, alcohol addiction, pathological differentiation, and TNM stage were collected and input into Excel spreadsheet. SPSS17.0 software was used to perform statistical analysis.

RESULTS: Among 1524 AEG cases, 273 (17.9%) were Hui patients and 1251 (82.1%) were Han patients. There was no significant difference between Hui and Han patients in age (χ^2 = 0.668, P = 0.716). Most patients in the two groups were older than 60 years.

背景资料
食管胃交界腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)相比于胃远端癌和食管上段癌, 具有特殊的生物学行为, 且5年存活率较低, 学术界近年倾向将其列为一类独立类型的肿瘤. 近10年来, 虽然全球范围内远端胃癌的发病率逐渐下降, 但是AEG的发病率呈明显上升趋势.

同行评议者
郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

研发前沿
我国的食管癌与胃癌高发，但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道. 本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析，以探讨回汉族AEG发病特点，为临床AEG患者的诊治提供参考依据.

There was no significant difference between Hui and Han patients in gender (χ^2 = 0.313, P = 0.622), and most patients in the two groups were males. There were no significant differences between Hui and Han patients in ABO blood type or family medical history (χ^2 = 2.995, P = 0.392; χ^2 = 0.222, P = 0.894). There was a significant difference between the two groups in smoking and drinking history (χ^2 = 32.221, P < 0.0001; χ^2 = 34.176, P < 0.0001). Although there was no significant difference between the two groups in pathological type or TNM stage (χ^2 = 8.221, P = 0.084; χ^2 = 1.162, P = 0.762), the main pathological differentiation type in the two groups was lowly differentiated adenocarcinoma, and TNM stage was mainly Ⅳ.

CONCLUSION: There were no significant differences between the two groups in age, gender, ABO blood type, family medical history, pathological type, or TNM stage. AEG has a higher incidence in older males who have smoking and drinking history. Main pathological type was lowly differentiated adenocarcinoma, and TNM stage was mainly Ⅳ. Early diagnosis and treatment as well as healthy and rational lifestyle may be helpful in the prevention and treatment of AEG.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Ethnic minority; Clinical and pathological features

Cao JQ, Wang GH, Yang WJ, Dai GF, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Ye XF. Clinical and pathological characteristics of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Hui and Han patients from Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 1524 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1949-1955 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1949.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1949

摘要

目的: 探究1524例回汉族食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)患者的临床病理特征.

方法: 选择2002-01/2012-12于宁夏医科大学总医院住院治疗，经胃镜和病理证实的1524例AEG患者为研究对象，收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标，输入Excel表格，建立数据库. 采用SPSS17.0统计分析回汉族患者间各指标差异是否存在统计学意义.

结果: 1524例AEG患者中回族273例(17.9%)，汉族1251例(82.1%)，回汉族AEG患者间在年龄构成差异无统计学意义(χ^2 = 0.668, P = 0.716)，两组患者年龄均以>60岁为主；回汉族AEG患者间性别构成无统计学意义(χ^2 = 0.313, P = 0.622)，两组患者均以男性为主；回汉族AEG患者间ABO血型、家族史分布皆无统计学意义(χ^2 = 2.995, P = 0.392; χ^2 = 0.222, P = 0.894)；两组AEG患者有吸烟、饮酒史者分布差异有统计学意义(χ^2 = 32.221, P<0.0001; χ^2 = 34.176, P<0.0001)；虽然回汉族AEG患者间病理类型和TNM分期分布差异无明显统计学意义，不过两组间皆以低分化腺癌主(51.0%, 50.2%)，TNM分期以Ⅳ期主(49.1%, 48.2%).

结论: 回汉族AEG患者间在年龄构成、性别、ABO血型、家族史、病理类型以及TNM分期方面无明显差异. 回汉族AEG患者皆好发于老年男性，有吸烟饮酒史者；病理类型以低分化腺癌多见，TNM分期Ⅳ期多见. 合理健康的生活方式以及早诊早治是预防AEG发生以及改善预后的有效途径.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管胃交界部腺癌; 少数民族; 临床病理特征

核心提示: 本文通过对经胃镜和病理证实的1524例回汉族食管胃交界部腺癌为研究对象，收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标，统计分析回汉族患者的临床病理特征差异是否存在统计学意义.

曹建桥，王冠华，杨文君，代国锋，张宏飞，谢琳，于梦雅，叶晓锋. 宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1949-1955 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1949.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1949

0 引言

食管胃交界腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是指解剖学上贲门远端和近端各5 cm范围内，发生在食管和胃交界部的腺癌[1]. 相比于胃远端癌和食管上段癌，AEG具有特殊的生物学行为，且5年存活率较低[2,3]，学术界近年倾向将其列为一类独立

类型的肿瘤[4-6]. 目前AEG的分类主要有多种, 但是Siewert分类作为外科手术方式选择的依据已逐渐被临床认可. Siewert分为3型: Ⅰ型为食管远端腺癌, 肿瘤中心位于食管胃交界(esophagogastric junction, EGJ)线以上1-5 cm; Ⅱ型为贲门癌, 肿瘤中心位于EGJ线以上1 cm至以下2 cm; Ⅲ型为贲门下胃癌, 肿瘤中心位于EGJ线以下2-5 cm. 肿瘤中心位于EGJ线以上或以下5 cm分别定义为食管癌和胃非贲门腺癌[1].

近10年来, 虽然全球范围内远端胃癌的发病率逐渐下降, 但是AEG的发病率呈明显上升趋势[7], 在欧美, AEG的发病率以每年4%-10%的速度增长[8], 较20年前增高了300%[9,10]. 国内长时间以来对发生于EGJ区域的腺癌统称为“贲门癌”, 并定义为EGJ线下2 cm范围之内, 并且由于解剖部位不清而曾分别归类于食管癌和胃癌进行统计[11], 因而缺乏有关AEG本身的流行病学统计与临床数据分析. 我国的食管癌与胃癌高发, 且西北部的新疆、甘肃也存在着食管癌与胃癌的高发区域, 特别是在我国少数民族维吾尔族和哈萨克族, 胃癌和食管癌分别高发[12], 但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道. 本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析, 以探讨回汉族AEG发病特点, 为临床AEG患者的诊治提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-01/2012-12宁夏医科大学总院经胃镜和病理证实的1524例AEG患者为研究对象进行回顾性分析. 其中回族273例, 年龄26-89岁, 男240例, 女33例; 汉族1251例, 年龄23-89岁, 男1084例, 女167例. 收集整理包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库.

1.2 方法 本文病理学诊断标准依据AEG的诊断标准[1]: 位于EGJ近侧和远侧5 cm之内的腺癌.

收集整理患者资料包括性别、年龄、血型、烟酒嗜好、病理分化及TNM分期等指标. 病理类型根据其分化程度分为高分化型、中分化型、低分化型、黏液腺癌、印戒细胞癌5类进行分析. TNM分期按国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)联合制定的第7版《癌症分期手册》[13]对其进行分期.

统计学处理 将各项指标结果数量化, 用SPSS17.0统计软件对各项指标进行统计学分析. 其中, 分类变量采用χ^2检验, 连续变量采用秩和检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 回汉族AEG患者年龄构成及性别构成特点 1524例AEG患者中, 回族273例, 占17.9%, 年龄范围26-89岁, 平均年龄61.9岁, 中位年龄62.0岁; 汉族1251例, 占82.1%, 年龄范围23-89岁, 平均年龄62.6岁, 中位年龄63.0岁. 回族AEG青年患者(<40岁)8例(2.9%), 中年患者(40-60岁)95例(34.8%), 老年患者(>60岁)170例(62.3%), 汉族AEG青年患者(<40岁)29例(2.3%), 中年患者(40-60岁)416例(33.3%), 老年患者(>60岁)806例(64.4%), 回汉族间年龄构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.668, P = 0.716). 回族AEG患者男、女分别为240例(87.9%)和33例(12.1%), 男女比例为7.3∶1, 汉族AEG患者男、女分别问1084例(86.7%)和167例(13.3%), 男女比例为6.5∶1, 回汉族间性别构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.313, P = 0.622)(表1).

2.2 回汉族AEG患者ABO血型、吸烟饮酒史及家族史分布特点 回族AEG患者血型分布为A型79例(33.6%), B型59例(25.1%), O型75例(31.9%), AB型22例(9.4%), 汉族AEG患者血型分布为A型325例(29.0%), B型335例(29.9%), O型349例(31.2%), AB型110例(9.8%), 回汉族AEG患者间血型总体分布差异无统计学意义(χ^2 = 2.995, P = 0.392). 回族AEG患者吸烟者95例(36.1%), 汉族AEG患者吸烟者670例(55.4%), 回汉族间吸烟史分布差异有统计学意义(χ^2 = 32.221, P<0.0001); 回族AEG患者饮酒者32例(12.6%), 低于汉族AEG患者饮酒者(361例, 30.7%), 回汉族间AEG患者有饮酒史者分布差异有统计学意义(χ^2 = 34.176, P<0.0001). 回族AEG患者有家族史者19例(7.0%), 汉族AEG患者有家族史者83例(6.8%), 两组间有家族史者分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.222, P = 0.894)(表1).

2.3 回汉族AEG患者的病理分化及TNM分期特点 回族AEG患者病理分化分别为高分化腺癌

相关报道
陈志峰等发现, 西北部的新疆、甘肃也存在着食管癌与胃癌的高发区域, 特别是在我国少数民族维吾尔族和哈萨克族, 胃癌和食管癌分别高发, 但是目前针对回、汉族AEG临床病理特征的对比分析还鲜有报道.

创新盘点

回、汉族AEG患者皆好发于老年男性, 有吸烟饮酒史者; 病理类型以低分化腺癌多见, TNM分期Ⅳ期多见. 合理健康的生活方式以及早诊早治是预防AEG发生以及改善预后的有效途径.

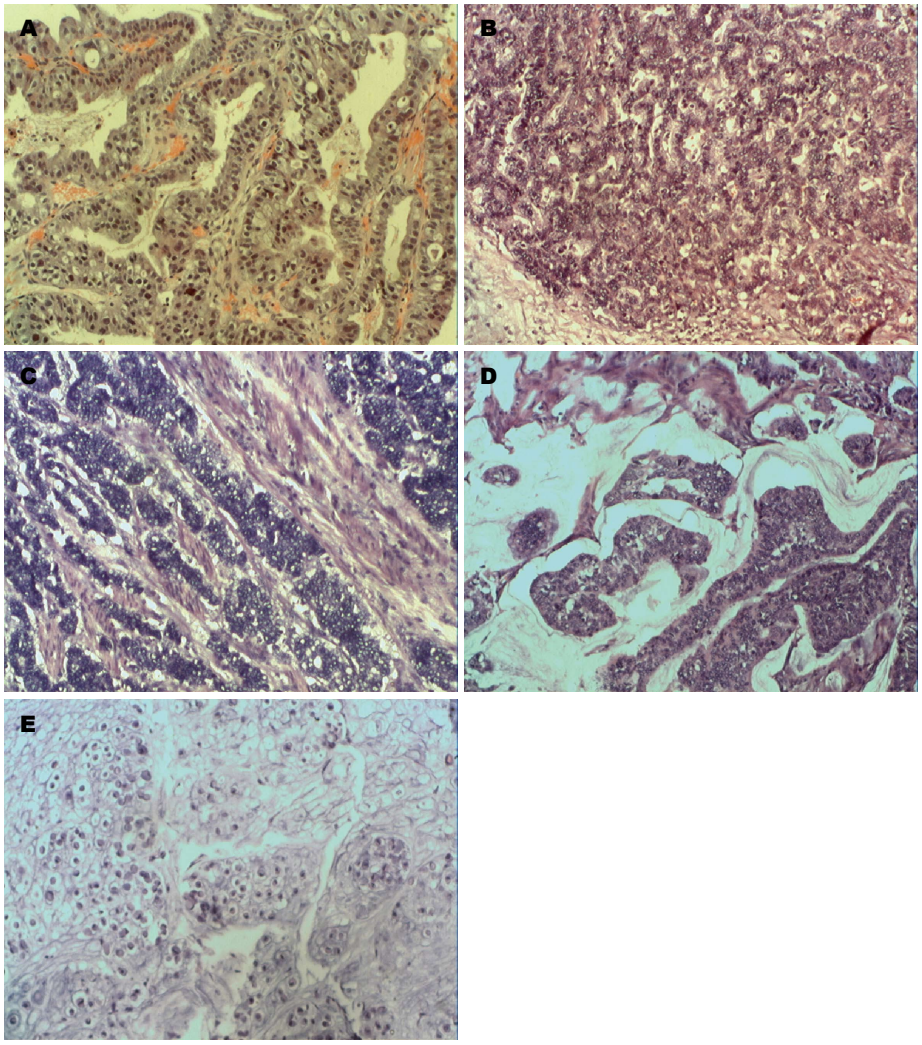
表 1 回汉族AEG患者临床病理特征比较 *n*(%)

临床指标	回族	汉族	χ^2值	*P*值
n	273	1251		
年龄(岁)			0.668	0.716
<40	8(2.9)	29(2.3)		
40–60	95(34.8)	416(33.3)		
>60	170(62.3)	806(64.4)		
性别			0.313	0.622
男	240(87.9)	1084(86.7)		
女	33(12.1)	167(13.3)		
血型			2.995	0.392
A型	79(33.6)	325(29.0)		
B型	59(25.1)	335(29.9)		
AB型	22(9.4)	110(9.8)		
O型	75(31.9)	349(31.2)		
吸烟史			32.221	<0.0001
是	95(36.1)	670(55.4)		
否	168(63.9)	539(44.6)		
饮酒史			34.176	<0.0001
是	32(12.6)	361(30.7)		
否	221(87.4)	813(69.3)		
家族史			0.222	0.894
是	19(7.0)	83(6.8)		
否	252(93.0)	1145(93.2)		
病理分化			8.221	0.084
高分化	14(7.3)	36(4.3)		
中分化	71(37.0)	295(35.3)		
低分化	98(51.0)	420(50.2)		
黏液腺癌	3(1.6)	34(4.1)		
印戒细胞癌	6(3.1)	51(6.1)		
TNM分期			1.162	0.762
Ⅰ期	26(15.6)	95(12.9)		
Ⅱ期	26(15.6)	124(16.9)		
Ⅲ期	33(19.8)	161(21.9)		
Ⅳ期	82(49.1)	354(48.2)		

14例(7.3%)(图1A), 中分化腺癌71例(37.0%)(图1B), 低分化腺癌98例(51.0%)(图1C), 黏液腺癌3例(1.6%)(图1D), 印戒细胞癌6例(3.1%); 汉族AEG患者病理分化分别为高分化腺癌36例(4.3%), 中分化腺癌295例(35.3%), 低分化腺癌420例(50.2%), 黏液腺癌34例(4.1%), 印戒细胞癌51例(6.1%)(图1E), 两个民族间病理分化分布差异无统计学意义(χ^2 = 8.221, *P* = 0.084). 回族AEG患者TNM分期: Ⅰ期26例(15.6%), Ⅱ期26例(15.6%), Ⅲ期33例(19.8%), Ⅳ期82例(49.1%); 汉族AEG患者TNM分期: Ⅰ期95例(12.9%), Ⅱ期124例(16.9%), Ⅲ期161例(21.9%), Ⅳ期354例(48.2%), 两个民族间TNM分期差异无统计学意义(χ^2 = 1.162, *P* = 0.762)(表1).

3 讨论

AEG是消化系常见的肿瘤, 其发生发展是一个多因素、多阶段变异的病理过程. 通过对宁夏回族自治区1524例回族与汉族AEG患者的病理临床资料进行对比分析, 我们发现老年患者(>60岁)在AEG患者中所占比例较高(回族：汉族为62.3%：64.4%), 究其原因, 可能是老年人因存在神经调节机制失调、平滑肌退行性病变及食管括约肌张力减低, 而导致胃-食管返流, 特别是嗜烟酒的患者, 酒和尼古丁可以



应用要点

本研究将针对1524例回汉族AEG患者的临床资料进行对比分析, 为探讨回汉族AEG发病特点提供询证依据, 为临床AEG的预防及诊治提供参考依据.

图 1　AEG患者病理图. A: 高分化腺癌(200×); B: 中分化腺癌(200×); C: 低分化腺癌(200×); D: 黏液腺癌(200×); E: 印戒细胞癌(400×).

降低下食管括约肌压力, 加重胃-食管返流, 从而引起EGJ炎症、修复、增生乃至癌变的发生[14,15]. 虽然我们的研究未发现回汉族AEG患者性别分布存在差异, 但是研究结果显示回汉族男女比例都约为7∶1(回族7.3∶1, 汉族约为6.5∶1), 男性患者明显多于女性, 与国外报道相符[10,16], 这可能与男性的劳动强度高、工作压力大、社会应酬多及不良的生活饮食习惯有关.

既往研究[17,18]表明, ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性, 彭德仁[19]的一项针对中国汉族人血型分布的研究显示, 中国北方人群血型分布B>O>A>AB. 哈丽娜等[20]针对回汉族宁夏大学生血型分布的流调资料显示: B型与O型血分布接近, 高于A型. 彭敏飞等[17]关于胃癌与ABO血型相关性的研究显示: 含A抗原的人群患胃癌的风险较高. 王在标等[21]在最近的一篇有关ABO血型与胃癌发生风险的Meta分析指出血型A可能是胃癌发生危险因素之一. 本研究AEG患者血型分布与彭敏飞等[17]报道的胃癌患者分布接近, 综合分析, 不排除A型血患AEG风险较大的可能, 具体原因与机制还有待于进一步探究.

在本研究中我们还发现回族患者中吸烟、饮酒人数明显少于汉族患者, 这与绝大多数回族信仰伊斯兰教, 视烟酒为禁忌的生活习惯相符. Cook等[22]研究分析显示, 吸烟与AEG的发生有非常明显的关联, 且与吸烟时间呈强剂量效应关系, 有长时间的吸烟史, 戒烟时间越长, 其患AEG的风险降低得越多. Sung等[23]在韩国基于人群的队列研究显示 , 在高水平吸烟饮酒的联合作用下, AEG风险会明显增加. 但是本研究中回族AEG患者吸烟饮酒者也存在一定比率(吸烟36.1%, 饮酒12.6%), 可能是

名词解释
食管胃交界腺癌(AEG): 指解剖学上贲门远端和近端各5 cm范围内, 发生在食管和胃交界部的腺癌.

近年随着生活节奏加快, 人口迁徙流动速度也日益增快, 回族聚居的格局在逐渐被打破, 许多回族居民的生活习惯受到不同程度影响, 也在发生改变所致.

另外, 本研究还显示回汉AEG患者高度恶性组(低分化腺癌+黏液腺癌+印戒细胞癌)所占比例皆较高(回族55.7%, 汉族60.4%), 而且回汉AEG患者肿瘤晚期(TNM Ⅲ期+TNM Ⅳ期)所占比例亦较高(回族68.9%, 汉族70.1%). 提示多数AEG患者就诊时已是中晚期, 病理分化差, 丧失最佳治疗时机. 可能是由于AEG早期症状不明显, 甚至晚期患者亦无明显的吞咽困难及剑突后疼痛, 易与慢性胃良性疾病相混淆, 容易导致患者延误就诊.

总之, 在我国宁夏地区提高AEG早诊早治的任务十分艰巨, 胃镜检查能够直接观察到被检查部位的真实情况, 更可通过对可疑病变部位进行病理活检及细胞学检查以进一步明确诊断, 再次提示加强AEG胃镜普查力度的必要性. 此外加强AEG的一级预防, 积极宣传倡导本地回汉族群众不吸烟、不酗酒, 科学饮食, 多吃新鲜蔬菜、水果、养成良好的生活和饮食习惯, 减少或消除各种致癌因素对人体产生的致癌作用, 都将是预防AEG发生以及改善预后的有效途径.

4 参考文献

1 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902]
2 Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-234 [PMID: 17329193 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6]
3 Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Sileni VC, Cagol M, Alfieri R, Corti L, Boso C, Zaninotto G, Peracchia A, Ancona E. Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery: twenty-five years of experience at a single institution. *Arch Surg* 2009; 144: 247-254; discussion 254 [PMID: 19289664 DOI: 10.1001/archsurg.2008.574]
4 Marsman WA, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2005; 92: 160-168 [PMID: 16299781 DOI: 10.1002/jso.20358]
5 von Rahden BH, Feith M, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: classification as esophageal or gastric cancer? *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 89-93 [PMID: 15688098 DOI: 10.1007/s00384-004-0646-9]
6 Chandrasoma P. What is adenocarcinoma of the esophagogastric junction? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 492-493 [PMID: 18289219 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01646_13.x]
7 Apisarnthanarax S, Tepper JE. Crossroads in the combined-modality management of gastroesophageal junction carcinomas. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2: 235-243 [PMID: 19259307]
8 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289 [PMID: 1995976 DOI: 10.1001/jama.1991.03460100089030]
9 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64, 1 [PMID: 10200776 DOI: 10.3322/canjclin.49.1.33]
10 Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-2053 [PMID: 9827707 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:]
11 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 4-9
12 陈志峰, 董稚明. 食管-胃交界腺癌地域发病特点与思考. 中国肿瘤临床 2011; 38: 57-60
13 Sobin LH, GosPodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Oxford UK: Willey-Blackwell, 2009: 63-77
14 Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1554-1566 [PMID: 15887151 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.032]
15 Altorjay A, Juhasz A, Kellner V, Sohar G, Fekete M, Sohar I. Metabolic changes in the lower esophageal sphincter influencing the result of anti-reflux surgical interventions in chronic gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1623-1628 [PMID: 15786538 DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1623]
16 Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 645-654 [PMID: 10922340 DOI: 10.1093/ije/29.4.645]
17 彭敏飞, 余素飞, 王静, 王冬莲. ABO血型与8种恶性肿瘤发生的危险度关系研究. 中国卫生检验杂志 2014; 24: 811-813, 823
18 Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, Corley DA, Sharp L, Lagergren J. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2067-2076 [PMID: 20456945 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.032]
19 彭德仁. 中国汉族人ABO血型的分布. 中国输血杂志 1991; 4: 20-23
20 哈丽娜, 周学莹, 于欣, 安乾飞. 宁夏医学类院校本科大学生血型分布状况调查分析. 中国卫生统计 2013; 30: 751-752
21 王在标, 尹慢慢, 蔡慧, 李勃, 赵昕, 马立业. ABO血型与胃癌发生风险的病例-对照研究及meta分析. 第二军医大学学报 2014; 35: 560-565
22 Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch

HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH, Giffen C, Casson AG, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Vaughan TL, Chow WH. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1344-1353 [PMID: 20716718 DOI: 10.1093/jnci/djq289]

23 Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, Choi IJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer* 2007; 97: 700-704 [PMID: 17637680 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603893]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文研究回汉族食管胃交界部腺癌患者的临床病理特征, 发现回汉族患者间在多个方面并无明显差异. 提示食管胃交界部腺癌与一些生活习惯有关. 研究结合临床, 有一定的实际意义.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1956

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1956-1962
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值

肖 丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程 斌

肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
肖丹, 江汉大学附属医院消化内科 湖北省武汉市 430015
肖丹, 主治医师, 主要从事消化内科与消化内镜的临床研究.
作者贡献分布: 此课题由程斌与肖丹设计; 研究过程与论文写作由肖丹、王金林、李荣香、郭巧珍、胡继芬、陈念钧及程斌共同完成.
通讯作者: 程斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. b.cheng@tih.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663208 传真: 027-83646605
收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2015-02-16
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-04-28

背景资料
目前中国早期胃癌的诊断率不足10%, 提高早期胃癌的诊断率是目前降低胃癌病死率最有效的方法. 胃平坦型病变为胃黏膜病变中较易漏诊的特殊类型, 富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)可提高胃平坦型病变及早期胃癌的诊断率.

同行评议者
蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions

Dan Xiao, Jin-Lin Wang, Rong-Xiang Li, Qiao-Zhen Guo, Ji-Fen Hu, Nian-Jun Chen, Bin Cheng

Dan Xiao, Jin-Lin Wang, Rong-Xiang Li, Qiao-Zhen Guo, Ji-Fen Hu, Nian-Jun Chen, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Dan Xiao, Department of Gastroenterology, Jianghan University Affiliated Hospital, Wuhan 430015, Hubei Province, China
Correspondence to: Bin Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tih.tjmu.edu.cn
Received: 2014-12-10 Revised: 2015-02-16
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy (FICE) in the diagnosis of flat gastric lesions.

METHODS: From September 2013 to August 2014, 248 patients with flat gastric lesions who underwent magnifying endoscopy combined with FICE were included. Pit patterns and capillary morphology were observed and typed to predict pathological outcome, and the results were compared with histological results to evaluate the consistency and relevance.

RESULTS: Gastric atrophy was mainly classified by FICE as types C, D, and E gastric pits patterns; intestinal metaplasia mainly as types D and E pits; high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancer mainly as types E and F gastric pits. Magnifying endoscopy combined with FICE had good consistency with histology in the diagnosis of atrophy, intestinal metaplasia, high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancer.

CONCLUSION: Magnifying endoscopy combined with FICE can accurately diagnose gastric atrophy, intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fujinon intelligent chromoendoscopy; Flat gastric lesions; Precancerous lesions; Gastric cancer; Endoscopic diagnosis

Xiao D, Wang JL, Li RX, Guo QZ, Hu JF, Chen NJ, Cheng B. Value of magnifying endoscopy combined with Fujinon intelligent chromoendoscopy in diagnosis of flat gastric lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015; 23(12): 1956-1962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1956.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1956

摘要

目的: 对胃平坦型病变进行富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)放大内镜观察, 对比FICE放大内镜与病理检查的一致性, 探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值.

方法: 2012-09/2014-08对江汉大学附属医院发现的248个胃黏膜平坦性病变进行富士能FICE放大内镜检查. 在FICE及放大模式观察病灶腺管开口与毛细血管形态, 对其形态进行分型, 并结合整体内镜下表现预测病理诊断. 将FICE放大内镜下的内镜判定结果与病理组织学结果进行对比, 评价其一致性与关联性. FICE内镜与病理诊断的一致性评价采用Kappa检验.

结果: 萎缩在FICE内镜下主要表现为C、D、E型胃小凹形态; 肠上皮化生在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 高级别上皮内瘤变及早期癌在FICE内镜下主要表现为E、F型胃小凹形态. FICE放大内镜技术判定萎缩、肠上皮化生、异型增生及早期癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性.

结论: FICE放大内镜技术有助于对病变性质如炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变及早期癌等的判断, 有较好的临床应用价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 智能分光染色技术; 胃平坦型病变; 癌前病变; 胃癌; 内镜诊断

核心提示: 通过富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)放大内镜判定胃萎缩、肠化、上皮内瘤变及胃癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性. 胃黏膜六种胃小凹形态与病理组织学改变存在一致性, 异性增生及胃癌在FICE放大内镜下主要表现为E、F型.

肖丹, 王金林, 李荣香, 郭巧珍, 胡继芬, 陈念钧, 程斌. 智能分光染色放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1956-1962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1956.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1956

0 引言

胃癌在我国是最常见的恶性肿瘤之一[1], 目前中国早期胃癌的诊断率不足10%[2]. 提高早期胃癌的诊断率仍然是降低胃癌死亡率最有效的方法. 为了提高早期胃癌的诊断, 发展了很多新的内镜技术如化学染色放大内镜、电子分光内镜、超声内镜、激光共聚焦显微内镜等. 电子分光内镜的代表是窄带成像技术(narrowband imaging, NBI)与富士能智能分光染色内镜(Fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE). FICE技术是从白光显像光谱中抽取出相应信息后, 再进行图像的再合成重建得到FICE图像, 相当于进行了电子染色. 运用FICE技术更易观察黏膜表面的细微结构和凹凸变化, 发现胃平坦、凹陷型病变, 靶向活检更准确, 而且通过放大技术观察病灶腺管开口及毛细血管形态, 从而提高早期胃癌及癌前病变的诊断水平.

平坦型病变在临床上较常见, 有些是良性, 有些是癌或癌前病变如上皮内瘤变、肠上皮化生, 需要进行鉴别, 而平坦型病变在普通白光下仅表现为浅表隆起或黏膜色泽变化, 很容易漏诊. 目前已有国内外学者应用FICE对胃肠病变诊断价值的临床初步研究, 但文献及报道较少. 本文对186例患者248个胃平坦型病变进行FICE放大内镜观察, 并活检行病理学检查, 比较分析FICE放大内镜与病理诊断的一致性, 旨在探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2014-08使用带FICE功能的主机及光源(富士能Fujinon4400主机), 高分辨率放大内镜(富士能FujinonEG-590ZW), 从江汉大学附属医院内镜中心选择普通内镜发现的可疑平坦型病变如黏膜浅表隆起或轻度凹陷、黏膜粗糙、轻微色泽改变等患者为研究对象, 采用富士能FICE内镜技术进行染色放大观察. 入组186例248个病变, 其中男85例, 女101例, 年龄20-78岁. 对入选病灶行FICE电子染色, 并放大60-200倍进行观察、评判, 再对病灶行靶向活检, 送病理组织学检查. 所有入选患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 检查当日禁食、禁饮水12 h.

研发前沿

FICE放大内镜观察到的胃小凹形态与病理组织学改变一致性较好, 多中心大样本的研究可望为制定FICE放大内镜对萎缩、肠化、异性增生及胃癌的判定标准提供依据.

相关报道 参考的文献中有研究显示胃小凹形态改变与黏膜炎症的严重程度以及上皮内瘤变和癌变呈明显正相关.

表 1 248个胃平坦型病变FICE内镜下腺管开口分型与病理组织学诊断的对照

小凹类型	*n*	炎症	萎缩	肠上皮化生	上皮内瘤变		胃癌
					低级别	高级别	
A型	20	20	0	0	0	0	0
B型	47	45	2	0	0	0	0
C型	43	5	31	15	0	0	0
D型	62	0	23	27	19	0	0
E型	50	0	9	30	18	9	1
F型	26	0	0	0	2	5	21
合计	248	70	65	84	39	14	22

FICE: 富士能智能分光染色内镜.

静脉全麻下进行, 术前10 min患者口服利多卡因及西甲基硅油(德国柏林化学股份公司)混合液10 mL, 充分祛除泡沫和黏液后对病变区域进行观察.

1.2.2 操作步骤: 内镜检查前, 在内镜头端安装透明帽, 胃镜操作由高年资内镜医师进行, 发现可疑病变后按下列顺序进行观察: (1)普通白光下初步观察病灶形态、边界、病灶与周围区域的差异, 采集图片; (2)转换至FICE模式观察, 放大至60-200倍观察病灶腺管开口与毛细血管形态, 采集图片, 对其形态进行分型; (3)在FICE加放大观察下, 对可疑病灶进行靶向活检送病理组织学检查. 活检标本予40 g/L甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋组织切片, 进行HE染色, 由经验丰富的病理专家进行诊断. 图像观察及分析: (1)选择最佳清晰度图像, 评价普通白光、FICE及FICE放大时病变轮廓、腺管开口形态及微血管形态; (2)将FICE放大内镜下观察到的病变腺管开口与微血管形态进行分型, 并结合整体内镜下表现预测判定病理诊断; (3)将FICE放大内镜下的内镜判定结果与最终的病理诊断进行比较, 评价其一致性与关联性.

1.2.3 评价标准: 胃黏膜腺管开口形态评价标准: 参考日本学者Sakaki等[3]总结的放大内镜下胃黏膜小凹形态分型标准, 将胃小凹可分为六型: A型(圆点状)、B型(线状)、C型(稀疏而粗大的线状)、D型(斑块状)、E型(绒毛状)和F型(不规则型). 微血管形态分为: Ⅰ型(规则型)、Ⅱ型(不规则型细网状)、Ⅲ型(不规则扭曲螺旋状或粗大新生血管). 将胃病灶病理学改变分为浅表性炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生、上皮内瘤变和癌. 分析时将高级别上皮内瘤变归于早期癌, 将轻、中度异型增生归类于低级别上皮内瘤变. 如同一病灶病理组织学诊断出现重叠者, 将其分别纳入所属级别.

FICE放大内镜对萎缩、肠化、异性增生及胃癌的判定标准: (1)萎缩: 内镜下见黏膜红白相间、白相为主, 皱襞变平或消失, 可伴有黏膜颗粒样或结节状表现, FICE模式+放大见胃小凹轮廓模糊、稀疏, 紊乱, 腺管开口表现为C、D、E型; 微血管形态表现为Ⅰ、Ⅱ型; (2)肠上皮化生: 内镜下黏膜显示灰白色扁平隆起或米粒状、颗粒状隆起, FICE模式+放大发现上皮表面或脑回样结构边缘存在浅蓝色嵴状结构(light blue crest, LBC), 腺管开口表现为D、E型; 微血管形态表现为Ⅰ、Ⅱ型; (3)重度异型增生及胃癌: 内镜下黏膜细微结构紊乱、消失、不规则, FICE模式+放大见腺管开口表现为E、F型; 微血管形态表现为Ⅱ、Ⅲ型.

统计学处理 数据均采用SPSS15.0统计分析软件, FICE内镜与病理诊断的一致性评价使用Kappa检验, Kappa值越大, 表示一致性越好, Kappa≥0.75表示一致性较好, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 FICE放大内镜下病变腺管开口分型与病理组织对照 从表1中可以看到248个胃平坦型病变中, 经病理证实的内镜诊断非萎缩性胃炎161例, 萎缩性胃炎65例, 胃癌22例, 其中单纯合并肠化70例, 单纯合并不典型增生39例, 即伴有肠化又伴有上皮内瘤变14例. 248个胃平坦型病变中, 病理诊断为单纯炎症病变中, 胃小凹开口形态主要有A型、B型, A圆点状型占28.6%, B型短棒状占64.3%, 提示单纯炎症在FICE内镜下主要表现为A、B型胃小凹形态;

表 2　病理诊断萎缩及非萎缩与FICE内镜判定的结果对比

FICE内镜诊断	病理诊断结果		合计
	萎缩	非萎缩	
萎缩	52	7	59
非萎缩	13	154	167
合计	65	161	226

FICE: 富士能智能分光染色内镜.

表 3　病理诊断肠化及非肠化与FICE内镜判定的结果对比

FICE内镜诊断	病理诊断结果		合计
	肠化	非肠化	
肠化	70	10	80
非肠化	14	132	146
合计	84	142	226

FICE: 富士能智能分光染色内镜.

表 4　理诊断胃癌及及非肿瘤性病变与FICE内镜判定的结果对比

FICE内镜诊断	病理诊断结果		合计
	胃癌及高级别上皮内瘤变	非肿瘤性病变	
胃癌及高级别上皮内瘤变	33	7	40
非肿瘤性病变	3	205	208
合计	36	212	248

FICE: 富士能智能分光染色内镜.

病理诊断为萎缩的病变中, 胃小凹开口形态主要有C型、D型、E型, C型树枝状占62%, D型斑块状占35.4%, E型绒毛状占13.8%, 提示萎缩在FICE内镜下主要表现为C、D、E型胃小凹形态; 病理诊断肠上皮化生的病变中, 胃小凹开口形态主要有C型、D型、E型, C型树枝状占17.9%, D型斑块状占32.1%, E型绒毛状占35.7%, 结果提示肠上皮化生在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 病理诊断上皮内瘤变的病变中, 胃小凹开口形态有D型、E型、F型, D型斑块状占35.8%, E型绒毛状占50.9%, F型不规则型占13.2%, 结果提示上皮内瘤变在FICE内镜下主要表现为D、E型胃小凹形态; 病理诊断胃癌的病变中, 胃小凹开口形态有E型、F型, E型绒毛状占4.5%, F型不规则型占95.5%, 结果提示胃癌在FICE内镜下主要表现为F型胃小凹形态(图1).

2.2 不同病理诊断与FICE放大内镜判定结果的一致性分析　从表2可知, 病理诊断萎缩性胃炎的65例病灶中, FICE内镜判定52例为萎缩性胃炎, 13例为非萎缩性胃炎, 病理诊断非萎缩性胃炎的161例病灶中, FICE内镜判定154例为非萎缩性胃炎, 7例为萎缩性胃炎. FICE内镜判定萎缩的敏感度80.0%, 特异度95.7%, 准确度92.0%, 阳性预测值88.1%, 阴性预测值92.2%. Kappa = 0.778, P = 0.047<0.05, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断萎缩具有较好的一致性.

从表3可知, 病理诊断肠上皮化生的84例病灶中, FICE内镜判定70例为肠上皮化生, 14例为非肠上皮化生, 病理诊断非肠上皮化生的142例病灶中, FICE内镜判定132例为非肠上皮化生, 10例为肠上皮化生. FICE内镜判定肠上皮化生的敏感度83.3%, 特异度93.0%, 准确度89.4%, 阳性预测值87.5%, 阴性预测值90.4%. Kappa = 0.770, P = 0.044<0.05, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断肠上皮化生具有较好的一致性.

从表4可知, 病理诊断胃癌及重度异型增生的36例病灶中, FICE内镜判定33例为胃癌及高级别上皮内瘤变, 3例为肿瘤性病变, 病理诊断非肿瘤性病变的212例病灶中, FICE内镜判定205例为非肿瘤性病变, 7例为胃癌及高级别上皮内瘤变. FICE内镜判定胃癌及高级别上皮内瘤变的敏感度91.7%, 特异度96.7%, 准确度96%, 阳性预测值82.5%, 阴性预测值98.6%. Kappa = 0.845, P = 0.048<0.05, 提示FICE内镜判定的结果与病理诊断胃癌及高级别上皮内瘤变具有较好的一致性.

3 讨论

胃平坦型病变为胃黏膜病变中较易漏诊的特殊类型, 平坦型病变表现为黏膜略隆起或凹凸不平, 甚至仅表现为黏膜色泽的改变, 在普通白光内镜下肉眼观察与正常黏膜差异不大, 易漏诊, 且活检范围较盲目, 不易得到准确的诊断结果. 因此, 只有提高对胃平坦型病变的发现率, 才可能真正提高早期胃癌的诊断率, 减少和避免其漏诊.

近年来, 放大染色内镜技术和电子分光内

创新盘点

目前对于窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)放大内镜模式下的胃小凹形态报道较多, 而FICE放大内镜的研究相对较少. 虽然对胃小凹的分型方法很多, 但缺乏统一的标准. 本文旨在探讨FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断中的应用价值.

应用要点
为FICE放大内镜在胃平坦型病变诊断与鉴别诊断中的应用提供新的参考与依据, 有望提高早期胃癌的诊断率, 减少和避免漏诊.

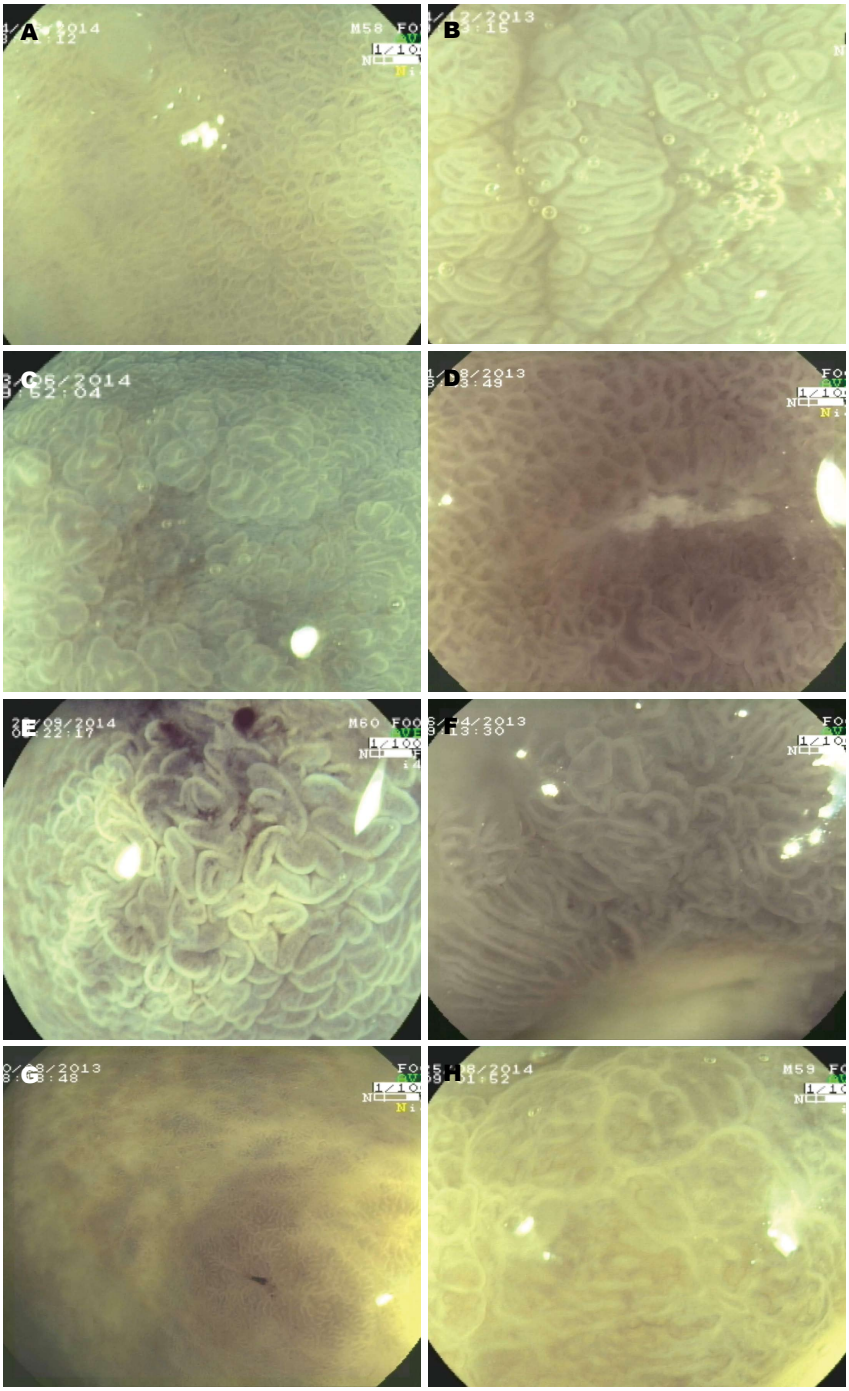


图 1　FICE放大内镜下不同病理诊断的胃小凹分型. A: A型胃小凹, 多见于正常胃胃底; B: B型胃小凹, 多见于正常胃窦或浅表性炎症; C: C型胃小凹, 病理诊断慢性炎症; D: D型胃小凹, 病理诊断低级别上皮内瘤变; E: E型胃小凹、LBC表现, 病理诊断炎症伴肠上皮化生; F: E型胃小凹, 病理诊断高级别上皮内瘤变; G: C型胃小凹, 病理诊断萎缩; H: F型胃小凹, 病理诊断胃腺癌. FICE: 富士能智能分光染色内镜; LBC: 浅蓝色嵴状结构.

镜技术在内镜诊断中取得长足的发展, FICE技术[4]是通过电子分光技术将彩色电荷耦合器件采集到的不同色彩进行分解、纯化, 从白光显像光谱中抽取出相应信息后, 再进行图像的再合成重建得到FICE图像, 他可提供400-600 nm之间任意波长组合的图像. 系统本身为操作者预设有10组不同波长组合, 以达到电子染色的最佳观察效果. 不同波长组合的图像可呈现不同深浅的颜色和层次深度, 可观察黏膜的细微结构和凹凸变化, 以及不同层次的毛细血管形态, 更有利于我们观察病灶的范围, 指导靶向活检. 电子分光内镜技术可替代色素内镜发现平坦型病变并观察其小凹分型[5]. 这样不仅可提高早期胃癌的检出率, 还有助于判断病变的

类型以及浸润程度, 指导合理治疗策略的制定. FICE内镜技术通过按键实行两种模式之间的快速转换, 且无需进行喷洒染色, 操作简单.

目前普遍认为胃癌可能是由慢性浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生发展而来[6]. 国际维也纳诊断标准[7]已明确把高级别上皮内瘤变作为胃癌最早期镜下可见阶段. 研究[8]提示对有癌前病变患者进行定期监测, 能够在早期发现大多数新发的肿瘤, 并改善其存活率. 研究[9]表明胃小凹形态改变与黏膜炎症的严重程度以及上皮内瘤变和癌变呈明显正相关.

胃黏膜表面微小结构的基本单位为胃小凹, 目前对于胃小凹的分型方法很多, 还没有统一的标准. NBI放大内镜模式下的胃小凹形态报道较多, 而FICE放大内镜的研究相对较少. 高孝忠等[10,11]参考Sakaki分型将胃小凹分为6型: Ⅰ型为圆点状, Ⅱ型为细条状, Ⅲ型为脑回状, Ⅳ型为卵圆状、鳞片状或网格状, Ⅴ1型为指状或绒毛状, Ⅴ2型可见冠状淡蓝色表现, Ⅵ型胃小凹形态异常, 明显减少, 分布错乱. NBI模式下萎缩性胃炎胃小凹主要表现为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ1型; 肠化生主要表现为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ1、Ⅴ2型.

本研究通过FICE放大内镜技术识别胃黏膜小凹形态, 并进行分型, 了解其是否有利于对炎症、萎缩、肠上皮化生、癌等胃黏膜疾病的诊断. 结果发现在FICE放大内镜下, 炎症主要表现为A、B型胃小凹; 萎缩主要表现为C、D、E型胃小凹; 肠上皮化生主要表现为D、E型胃小凹; 上皮内瘤变主要表现为D、E型胃小凹; 胃癌主要表现为F型胃小凹. 表明胃小凹的形态与病理组织学表现存在一定的相关性. 不同病理诊断与FICE内镜判定结果的一致性分析发现: FICE放大内镜技术判定萎缩、肠上皮化生、异型增生及胃癌的结果与病理诊断的结果具有较好的一致性, 通过FICE放大内镜技术判断6种胃小凹形态将有助于对炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生及早期癌等胃黏膜病变性质的诊断.

研究[12]证实, 观察胃黏膜微血管形态变化对早期胃癌的诊断具有重要意义, 目前国内外关于胃黏膜微血管形态的研究很多, 但尚无统一评价标准. Otsuka等[13]报道小凹变小、形态不一、呈不规则树枝状及有形态不规则的肿瘤血管为早期胃癌的特征.

研究[14]显示, NBI放大内镜发现的上皮表面LBC可提高活检的准确性, 与胃肠上皮化生的诊断率, 在研究肠上皮化生的内镜可视性中起着关键作用. 哥斯达黎加CIMA医院应用FICE技术对慢性萎缩性胃炎的完全及不完全肠化生进行区分, 结果提示FICE技术对不完全肠化生显示出明亮的高对比区域, 边缘稍暗, 表面呈规则椭圆形; 对完全肠化生则显示表面不规则, 有散在结节, 其边缘呈亮蓝色, 完全肠化生的程度与FICE显示的蓝色边缘的颜色深度成正比[15]. 本研究中FICE内镜下也可发现特征性的浅蓝色嵴状图形表现, 尚需进一步行大样本的研究观察来证实这一发现.

总之, FICE内镜技术在判断萎缩、肠上皮化生、异型增生、上皮内瘤变与早期胃癌方面与病理诊断具有较好的一致性与准确性, 但是, 建立一个易于普及与掌握的判定标准还有很多工作要做, 如术前采取措施清除分泌物与黏液, 保持胃黏膜清洁, 术中避免胃蠕动、呼吸运动及血管搏动的干扰等, 特别需要通过开展大样本多中心的前瞻性对照研究, 摸索建立一套统一的基于胃小凹与血管形态分型的判定标准, 这样有利于尽量减少活检, 避免对之后的内镜下黏膜切除术与内镜黏膜下层剥离术造成不利影响.

名词解释

富士能智能分光技术: 又称为多带现象或计算机虚拟色素内镜技术, 可通过模拟色素内镜, 再现黏膜表层细微结构及毛细血管走向.

4 参考文献

1 赫捷, 赵平, 陈万青. 中国肿瘤登记年报. 第1版. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28-297

2 中华医学会消化内镜分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2104年, 长沙). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 361-377

3 Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y, Kawamura S, Takemoto T. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy* 1978; 10: 269-274 [PMID: 738222 DOI: 10.1055/s-0028-1098307]

4 沈奕, 钟捷, 范荣. FICE技术应用于胃肠道病变的诊断. 国际消化病杂志 2009; 29: 305-307

5 Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, Okuno T, Yoshida S, Fujimori T. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-1093 [PMID: 15578300 DOI: 10.1055/s-2004-826039]

6 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*

同行评价

FICE放大内镜技术在胃平坦型病变诊断中具有一定指导意义.

1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]

7 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106 DOI: 10.1136/gut.51.1.130]

8 Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-381 [PMID: 11839718]

9 Yang JM, Chen L, Fan YL, Li XH, Yu X, Fang DC. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2552-2556 [PMID: 14606095]

10 高孝忠, 褚衍六, 乔秀丽, 王晓丰, 刘奉, 刘洁. 内镜窄带成像技术在早期胃癌及异型增生诊断中的应用. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 134-137

11 高孝忠, 褚衍六, 乔秀丽, 王晓丰, 刘奉, 刘洁. 内镜窄带成像技术在胃癌及癌前病变诊断中的应用. 中华消化杂志 2009; 29: 289-292

12 Yao K, Oishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 279-284 [PMID: 12145613 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70194-6]

13 Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N, Ando N, Ohashi A, Hirooka Y, Goto H. Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 165-169 [PMID: 14765314 DOI: 10.1055/s-2004-814184]

14 刘变英, 王颖, 雷宇锋, 李小会, 赵文婕, 王选桐. 内镜窄带成像技术诊断胃黏膜肠上皮化生的临床应用价值. 中国消化内镜 2008; 2: 64-66

15 黄旭明, 刘锦涛. 智能染色内镜和放大内镜的应用及对胃部疾病的诊断价值. 国际消化病杂志 2010; 30: 86-89

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1963

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1963-1967
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价

吴汉周, 雷力民, 黄 适, 赖远全

吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 230011
吴汉周, 主治医师, 主要从事消化内科的相关研究.
作者贡献分布: 本文主要由吴汉周写作完成; 雷力民、黄适及赖远全参与研究过程.
通讯作者: 吴汉周, 主治医师, 230011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科.
wuhzhou@126.com
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-09
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis

Han-Zhou Wu, Li-Min Lei, Shi Huang, Yuan-Quan Lai

Han-Zhou Wu, Li-Min Lei, Shi Huang, Yuan-Quan Lai, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 230011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Correspondence to: Han-Zhou Wu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 230011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wuhzhou@126.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-09
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-associated chronic gastritis.

METHODS: One hundred and twenty-five patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis were divided into a study group (63 cases) and a control group (62 cases). The study group was treated with standard triple therapy combined with dialectical traditional Chinese medicine therapy; the control group was treated with standard triple therapy alone. The quality of life score, the score of Patient-Reported Outcome (PRO), the total score of Chinese medicine symptoms, *H. pylori* eradication status, and effective rate were compared for the two groups.

RESULTS: The quality of life score and the score of PRO for the study group after treatment were lower than those before treatment (94.05 ± 6.22 *vs* 103.33 ± 7.85, 66.32 ± 15.56 *vs* 83.26 ± 20.11, $P < 0.05$). The quality of life score and the PRO score for the study group after treatment were significantly lower than those for the control group (94.05 ± 6.22 *vs* 101.06 ± 7.32, 66.32 ± 15.56 *vs* 71.47 ± 19.58, $P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of *H. pylori* eradication between the two groups (90.48% *vs* 79.03%, $P > 0.05$). The total scores of Chinese medicine symptoms for the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (6.27 ± 5.66 *vs* 13.38 ± 8.29, 4.68 ± 3.91 *vs* 13.38 ± 8.29, 6.65 ± 6.17 *vs* 13.37 ± 8.33, 5.57 ± 6.27 *vs* 13.37 ± 8.33, $P < 0.05$). There was no significant difference in the total scores of Chinese medicine symptoms for the two groups (13.38 ± 8.29 *vs* 13.37 ± 8.33, 6.27 ± 5.66 *vs* 6.65 ± 6.17, 4.68 ± 3.91 *vs* 5.57 ± 6.27, $P > 0.05$). The effective rate for the study

背景资料
根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗能够促进胃炎愈合, 减少复发可能性, 但单纯西药三联或四联疗法难以取得满意的*H. pylori*根除效果. 目前临床*H. pylori*相关性胃炎的治疗研究多集中于中西医结合根除方案, 但中药如何辨证根除*H. pylori*、如何组合根除方案尚需更多研究.

同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

研发前沿
*H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 根除*H. pylori*是该病的主要治疗原则, 而*H. pylori*根除效果也会直接对患者预后产生明显影响.

group was significantly higher than that for the control group (84.13% *vs* 69.35%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Triple therapy combined with traditional Chinese medicine can improve clinical symptoms and quality of life, and increase the effective rate and the rate of *H. pylori* eradication in patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Triple therapy; Traditional Chinese medicine; Differentiation treatment; *Helicobacter pylori*; Gastritis

Wu HZ, Lei LM, Huang S, Lai YQ. Clinical effects of triple therapy combined with traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1963-1967 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1963.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1963

摘要

目的: 探讨三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性胃炎的临床效果.

方法: 按照不同治疗方案将125例*H. pylori*相关性胃炎患者分为实验组63例和对照组62例, 实验组患者给予标准三联疗法联合中药辨证治疗, 对照组患者仅给予标准三联疗法治疗, 比较两组患者治疗前后生存质量评分、报告结局指标(patient-reported outcome, PRO)评分、中医症状总评分、*H. pylori*根除情况以及疗程结束时临床效果.

结果: 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于治疗前(94.05分±6.22分 *vs* 103.33分±7.85分、66.32分±15.56分 *vs* 83.26分±20.11分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于对照组(94.05分±6.22分 *vs* 101.06分±7.32分、66.32分±15.56分 *vs* 71.47分±19.58分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者*H. pylori*根除率比较(90.48% *vs* 79.03%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著低于治疗前(6.27分±5.66分 *vs* 13.38分±8.29分、4.68分±3.91分 *vs* 13.38分±8.29分, 6.65分±6.17分 *vs* 13.37分±8.33分、5.57分±6.27分 *vs* 13.37分±8.33分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者不同时间中医症状总评分比较(13.38分±8.29分 *vs* 13.37分±8.33分、6.27分±5.66分 *vs* 6.65分±6.17分、4.68分±3.91分 *vs* 5.57分±6.27分), 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组(84.13% *vs* 69.35%), 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗可有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状, 提高生存质量、治疗效果和*H. pylori*根除率, 临床推广价值较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 三联疗法; 中药; 辨证治疗; 幽门螺杆菌; 胃炎

核心提示: 本研究结果显示, 中西医联合治疗组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高患者生存质量、改善预后效果.

吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全. 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1963-1967 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1963.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1963

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是引起胃炎、消化性溃疡的重要原因, *H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 患者病情严重时影响正常生活和工作[1]. 根除*H. pylori*治疗能够促进胃炎愈合, 减少复发可能性, 但单纯西药三联或四联疗法难以取得满意的*H. pylori*根除效果. 目前临床*H. pylori*相关性胃炎的治疗研究多集中于中西医结合根除方案, 但中药如何辨证根除*H. pylori*、如何组合根除方案尚需更多研究[2]. 现对广西中医药大学附属瑞康医院采用三联疗法联合中药辨证治疗*H. pylori*相关性胃炎的临床效果及优势进行分析, 为*H. pylori*相关性胃炎治疗方案的优化提供参考, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-05/2014-05广西中医药大学附属瑞康医院收治的125例*H. pylori*相

表 1 两组患者治疗前后生存质量评分及PRO评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	生存质量评分		PRO评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	63	103.33 ± 7.85	94.05 ± 6.22[ac]	83.26 ± 20.11	66.32 ± 15.56[ac]
对照组	62	104.26 ± 7.88	101.06 ± 7.32	84.02 ± 20.15	71.47 ± 19.58[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组.

相关报道 目前临床治疗*H. pylori*相关性胃炎的主要方案为抗生素联合治疗, 由于抗生素在临床上的长期滥用和不规范应用导致*H. pylori*耐药性增强, 因此现行的抗生素治疗方案多为三联、四联疗法、序贯疗法等.

关性胃炎患者的临床资料. 所有患者均符合《中国慢性胃炎共识意见》[3]中慢性胃炎西医诊断标准和《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011•天津)》[4]中慢性胃炎中医诊断标准, *H. pylori*检查呈阳性. 所有入选者入选前4 wk内未服用抗生素、秘剂、质子泵抑制剂、H2受体抑制剂等可对本研究结果产生影响的药物. 排除合并重度异型增生者、有上消化道出血者、有胃肠道肿瘤者、心肝肾等重要脏器功能障碍者以及对本研究所用药物过敏者. 按照不同治疗方案将患者分为实验组63例和对照组62例, 实验组男24例, 女39例, 患者年龄为18-65岁, 平均年龄为45.22岁±10.06岁, 病程为3 mo-24年, 平均病程为3.69年±2.66年; 对照组男25例, 女37例, 患者年龄为18-64岁, 平均年龄为44.85岁±9.98岁, 病程为4 mo-23年, 平均病程为3.77年±2.53年. 两组患者在性别、年龄、病程等差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性. 奥美拉唑肠溶片(山东新时代药业有限公司, 国药准字: H20044871, 10 mg×28片); 阿莫西林胶囊(吉林敖东集团大连药业股份有限公司, 国药准字: H21021274, 0.25 g×24粒); 克拉霉素片(河南天方药业股份有限公司, 国药准字: H20046141, 0.25 g×6片).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予标准三联疗法治疗: 奥美拉唑肠溶片口服, 10 mg/次, 2次/d, 阿莫西林胶囊口服, 0.5 g/次, 2次/d, 克拉霉素片口服, 0.25 g/次, 2次/d, 连续治疗2 wk. 实验组患者在此基础上加用中医辨证治疗: 肝胃不和证者给予柴胡疏肝散治疗, 基本方: 百合30 g、炒白芍24 g、枳壳、佛手、乌药各15 g、柴胡、香附、苏梗、陈皮各12 g、生甘草6 g; 脾胃湿热证者给予连朴饮治疗, 基本方: 厚朴、神曲各15 g, 苏荷梗、陈皮、法半夏、黄连、黄芩、佩兰各12 g, 滑石10 g, 白蔻仁6 g; 脾胃虚弱证者给予六君子汤治疗, 基本方: 茯苓、生黄芪各30 g, 炒白术18 g, 党参、陈皮、木香各12 g, 法半夏、炙甘草各9 g, 砂仁6 g; 胃阴不足证者给予沙参麦冬汤治疗, 基本方: 北沙参、百合各30 g, 生地、乌药、炒白术各15 g, 麦冬、玉竹、佛手各12 g, 生甘草6 g[5]. 1剂/d, 连续治疗2 wk.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者治疗前后生存质量评分、报告结局指标(patient-reported outcome, PRO)评分及中医症状总评分, 并比较*H. pylori*根除情况和疗程结束时临床效果.

生存质量评分量表共33项问题, 其中13-19题为0-2分, 3-12题为0-3分, 1、2、20-22、32-36题为0-5分, 23-31题为0-6分, 共0-148分[6]. PRO量表共31项问题, 每项0-5分, 共0-155分[7]. 中医症状总评分包括主证: 胃胀、胃痛1 wk内发作天数, 发作1 d记1分, 最高7分; 次证: 恶心呕吐、嗳气、反酸烧心, 有则记2分, 无则记0分[8]. *H. pylori*快速尿素酶试验: 试剂变红为阳性, 保持黄色不变为阴性[9]. 临床疗效评价标准: 痊愈: 临床症状和体征完全消失, 中医症状总评分下降95%以上; 显效: 临床症状和体征基本消失, 中医症状总评分下降70%以上; 有效: 临床症状和体征有所改善, 中医症状总评分下降30%以上; 无效: 临床症状和体征无改善, 中医症状总评分下降不超过30%[10].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后生存质量评分及PRO评分比较 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于治疗前, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者*H. pylori*根除情况比较 实验组患

同行评价
本研究选题尚可, 结果科学, 对临床医师有一定的参考价值.

表 2 两组患者治疗前后中医症状总评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	*n*	治疗前	治疗后	随访1 mo后
实验组	63	13.38 ± 8.29	6.27 ± 5.66[a]	4.68 ± 3.91[b]
对照组	62	13.37 ± 8.33	6.65 ± 6.17[a]	5.57 ± 6.27[b]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 同组治疗前.

表 3 两组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	痊愈	显效	有效	无效	总有效
实验组	63	23(36.51)	11(17.46)	19(30.16)	10(15.87)	53(84.13)[a]
对照组	62	17(27.42)	12(19.35)	14(22.58)	19(30.65)	43(69.35)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

者*H. pylori*根除57例(90.48%), 对照组患者*H. pylori*根除49例(79.03%), 两组患者*H. pylori*根除率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.3 两组患者治疗前后中医症状总评分比较 两组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著低于治疗前, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 两组患者不同时间中医症状总评分比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.4 两组患者临床疗效比较 实验组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3); 治疗期间对照组患者出现2例疑似药物过敏, 实验组患者未发生任何不良反应.

3 讨论

*H. pylori*相关性胃炎在临床上较为常见, 根除*H. pylori*是该病的主要治疗原则, 而*H. pylori*根除效果也会直接对患者预后产生明显影响. 目前临床治疗*H. pylori*相关性胃炎的主要方案为抗生素联合治疗, 由于抗生素在临床上的长期滥用和不规范应用导致*H. pylori*耐药性增强, 因此现行的抗生素治疗方案多为三联、四联疗法、序贯疗法等[11]. 但由于抗生素用量较大、用药周期也较长, 导致不良反应明显, 严重制约了治疗方案的顺利实施. 与四联疗法比较, 三联疗法虽根除*H. pylori*效果有所下降, 但用药剂量较小, 不良反应也较小, 患者治疗依从性更高, 因此本研究中采用标准三联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎. 临床上已有研究[12]表明, 中药在改善慢性胃炎临床症状和抑制*H. pylori*上均有显著临床效果. 本研究中尝试在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗, 以期为*H. pylori*相关性胃炎的中西医结合治疗提供参考.

传统中医学认为, *H. pylori*相关性胃炎属“胃脘痛”、“痞满”等范畴, 主要病机为外邪犯胃、饮食不节、情志失调引起的胃气郁滞和胃失和降[13]. *H. pylori*相关性胃炎多为实证, 目前临床上尚无统一的分型标准, 但多数文献将*H. pylori*相关性胃炎分为肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚弱证及胃阴不足证等[14]. 不同证型患者存在病因、病机差异, 需采取辩证治疗以达到标本兼治的目的. 方中炒白芍可补气益血、止痛消炎; 枳壳、陈皮能够健脾开胃; 佛手、木香能疏肝理气和胃止痛; 乌药、白蔻仁可散寒理气健胃[15]; 柴胡、香附等则可和解表里、疏肝解郁; 百合、厚朴、法半夏等可燥湿化痰; 神曲、砂仁则健脾消食, 理气化湿; 黄连、黄芩可清热燥湿, 泻火解毒; 生黄芪、党参则可补气健脾; 炒白术、茯苓、玉竹等能够健脾益气, 燥湿利水; 北沙参、麦冬可养阴清肺, 祛痰止咳; 佩兰芳香化湿, 醒脾开胃; 滑石祛湿敛疮; 甘草则调和诸药[16].

本研究结果显示, 中西医联合治疗组患者治疗后生存质量评分及PRO评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高患者生存质量、改善预后效果; 中西医联合治疗组患者治疗后及随访1 mo后中医症状总评分均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗能够有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状和体征, 促进康复; 中西医联合治疗组患者*H.*

*pylori*根除率和临床疗效均显著优于单纯西医组, 提示中医辨证治疗可有效提高*H. pylori*根除和治疗效果.

总之, 在标准三联疗法基础上实施中医辨证治疗可有效改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状, 提高生存质量、治疗效果和*H. pylori*根除率, 临床推广价值较高.

4 参考文献

1 孙业敏, 吕占泰. 幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展. 辽宁中医学院学报 2005; 7: 404-405
2 张显涛, 沈洪, 刘亚军, 顾培青. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 85-87
3 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 119-128
4 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 南方医科大学南方医院. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011•天津). 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 172-177
5 俞芹, 黄海芹, 曹力, 李佃贵. 中医药治疗HP相关性胃炎思路与方法. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 87-88
6 McIntosh S, Adams J. Anxiety and quality of recovery in day surgery: A questionnaire study using Hospital Anxiety and Depression Scale and Quality of Recovery Score. *Int J Nurs Pract* 2011; 17: 85-92 [PMID: 21251158 DOI: 10.1111/j.1440-172X.2010.01910.x]
7 段锦绣, 刘保延, 赵宏, 刘志顺. 浅谈中医药PRO量表的研制. 天津中医药 2009; 26: 519-521
8 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 256-257
9 张丽颖, 李振华, 李保双, 蔡毅东, 唐旭东. 13C-尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 177-181
10 顾银颖, 徐进康. 幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的诊疗研究. 吉林中医药 2012; 32: 364-365, 369
11 苏爱平, 许翠萍, 房晓芬, 王建春, 张太新. 幽门螺杆菌感染在慢性胃炎患者中的危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3810-3813
12 胡锦洋, 王红梅, 蒋士生. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展. 湖南中医杂志 2012; 28: 123-127
13 燕东, 刘绍能, 李理, 时磊. 慢性胃炎幽门螺杆菌及病理与中医辨证之间的关系. 吉林中医药 2010; 30: 403-405
14 周慧敏, 吕文亮, 高清华, 周燕萍, 王阶, 李天望, 刘林. 慢性胃炎脾胃湿热证与血清胃泌素及幽门螺杆菌感染的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 845-847
15 黄鹰, 温屯清, 曾亮, 周昊, 罗全. 柴胡疏肝散加味治疗Hp相关性胃炎50例临床观察. 中医药导报 2007; 13: 33-34
16 高艳. 加味香砂六君子汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床观察. 时珍国医国药 2011; 22: 1283-1284

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1968

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1968-1972
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用

陈丽娟, 朱晓敏

陈丽娟, 朱晓敏, 浙江省天台县人民医院院感科 浙江省台州市 317200
陈丽娟, 主管护师, 主要从事医院感染管理与内科护理的研究.
作者贡献分布: 此文主要由陈丽娟完成; 研究过程由陈丽娟与朱晓敏操作完成; 试剂提供与数据分析由陈丽娟与朱晓敏完成; 本论文写作由陈丽娟完成.
通讯作者: 陈丽娟, 主管护师, 317200, 浙江省台州市天台县城关劳动路335号, 浙江省天台县人民医院院感科.
cljuanchen@163.com
电话: 0576-83987166
收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

背景资料
对肝硬化伴上消化道出血进行护理干预是临床中常用的康复手段, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种护理干预方案能够达到较好的临床效果成为护士们关注的重点.

同行评议者
卢根娣, 教授, 主任护师, 长征医院护理部; 靳雁, 副主任护师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding

Li-Juan Chen, Xiao-Min Zhu

Li-Juan Chen, Xiao-Min Zhu, Department of Hospital Infection-Control, Tiantai County People's Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317200, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Li-Juan Chen, Nurse-in-Charge, Department of Hospital Infection-Control, Tiantai County People's Hospital of Zhejiang Province, 335 Chengguan Laodong Road, Tiantai County, Taizhou 317200, Zhejiang Province, China. cljuanchen@163.com
Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: Eighty hepatitis B-associated cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding treated from January 2012 to December 2014 at Tiantai County People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 40 cases in each group. The observation group received quality nursing care, and the control group received routine nursing intervention. Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding and complications were compared between the two groups. Life quality and patient satisfaction with nursing were also compared.

RESULTS: Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding and complications were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Life quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patient satisfaction with nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (95.0% *vs* 80.2%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Quality nursing intervention can improve therapeutic effects, the patient's quality of life and satisfaction with care in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Quality care intervention; Cirrhosis; Upper gastrointestinal bleeding

Chen LJ, Zhu XM. Clinical effects of quality nursing intervention in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1968-1972 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1968.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1968

摘要

目的: 观察优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用效果.

方法: 选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者. 采用随机数表法将80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者分为观察组和对照组, 各40例. 给予观察组患者优质护理干预, 给予对照组患者常规护理干预. 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度.

结果: 观察组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者对护理的满意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.2%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 对乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者采取优质护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度, 可以在临床上进一步推广和使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 优质护理干预; 肝硬化; 上消化道出血

核心提示: 临床中将优质护理干预措施应用于肝硬化伴上消化道出血患者中是可行的, 术后也恢复比较快, 患者满意度较高, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

陈丽娟, 朱晓敏. 优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1968-1972
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1968.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1968

0 引言

肝硬化(hepatic cirrhosis)是常见的临床疾病, 是由于多种或一种病因反复或长期作用而造成的肝脏进行性、慢性、弥漫性损害[1]. 我国乙型肝炎的发病率较高, 大部分患者均为由乙型肝炎引起肝硬化, 小部分患者为血吸虫和酒精引起的肝硬化. 肝脏内的肝细胞出现坏死、形成假小叶、肝小叶遭到破坏等, 均会使肝脏变硬和变形, 进而发展为肝硬化[2]. 早期肝硬化没有显著表现, 但是晚期肝硬化会出现较多的并发症. 其中以上消化道出血为最常见的并发症, 主要表现为胃底静脉破裂或食管静脉破裂而引起大量的呕血和黑便, 导致患者出血性休克或诱发肝性脑病, 严重影响了患者的生活质量[3]. 有研究[4]指出, 采取优质护理干预能够有效改善患者的预后. 因此本文选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院接受治疗的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者为研究对象, 对优质护理干预在乙型肝炎后肝硬化上消化道出血护理中的应用效果进行了探究. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12浙江省天台县人民医院院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者, 其中男45例, 女35例. 年龄为48-58岁, 平均年龄为53岁±5岁. 肝功能Child-Pugh分级均为B级水平. 采用随机数表法将80例患者分为观察组和对照组, 每组各40例. 观察组中男22例, 女18例. 年龄为48-56岁, 平均年龄为52岁±4岁. 对照组患者中男23例, 女17例. 年龄为49-57岁, 平均年龄为53岁±4岁. 两组患者均经过医院伦理委员会批准, 且均知情同意参加此次研究, 两组的性别、年龄差异不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)肝功能Child-Pugh分级在B级水平, 经临床诊断为乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血的患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者.

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)由其他疾病等导致的内部出血; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重的精神疾病患者.

1.2.3 护理干预: 对照组: 对照组患者采用常规护理方法. 其中包括对患者病情的密切观察, 准确的估量患者的出血量, 密切注意患者有无活动性出血, 不定时检测患者的粪、血常规和各项生化指标, 做好饮食指导和对重要脏器功能的检测工作等. 观察组: (1)优质心理护理干预:

研发前沿
本研究中对优质护理干预措施在肝硬化伴上消化道出血中的应用进行探究, 就临床中的常规护理干预方式和优质护理干预措施的临床疗效进行分析, 了解其可行性与临床效果.

相关报道
临床中对于护理干预对肝硬化伴上消化道出血患者的临床疗效已经有较多的报道, 并且临床中采取的护理干预方式也比较多. 而本研究中重点对优质护理干预措施的临床疗效进行分析.

创新盘点
对肝硬化伴上消化道出血患者的护理干预一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述优质护理干预措施的临床疗效, 且这种护理干预方案的临床疗效较好, 能够缩短康复时间, 提高患者对护理的满意度.

上消化道出血属于急症, 对于突然出血的便血和呕血等症状, 患者常常没有心理准备, 因而会出现焦虑和恐惧的心理. 因而护理人员应当给予患者关心和心理支持, 不断稳定患者的情绪, 避免因心理带来的加重出血. 通过运用自己掌握的专业知识, 对患者耐心的讲解关于肝硬化伴消化系出血疾病的相关知识, 告知患者疾病相关注意事项, 介绍当代先进医疗技术及同类疾病救治成功病例, 消除患者的担忧, 帮助患者树立战胜疾病的信心. 由于病情反复, 患者多次出血, 处于孤独无助、痛苦和绝望之中, 因而在对患者进行各方面的护理时, 还应与患者多进行有效的沟通, 了解其家庭情况, 尽可能解决患者实际困难, 指导家属多陪在患者身边, 给予其关心和照顾, 争取得到家庭和社会的支持. 帮助患者稳定情绪. 主管医生、护士主动自我介绍, 以体贴和蔼, 热情主动、自信从容的态度接待患者, 采用亲切和蔼的语气询问患者的感受, 倾听患者的诉说. 患者呕血时, 护士耐心陪伴在身边, 及时清理污物和血迹, 减少其对患者造成的心理影响; (2)优质预见性护理干预: 预见性护理干预就是对可能发生的各种情况进行预见性准备, 提前做好各方面的协调工作, 密切配合, 缩短救治时间, 提高抢救成功率, 降低再出血的发生率, 减少院内获得性发病, 提高疾病的预后. 患者入院时对患者进行全面的护理评估, 了解患者的既往病史、生活习惯、饮食习惯等, 及时发现潜在的危险因素, 能够做到从容应对病情的变化. 患者出现大出血时对出血量和颜色进行评估, 对可能出现的失血性休克进行预见, 在建立多条静脉通道、备血、卧位、补液、输血等急救措施上做好准备, 及时纠正休克. 在补液时要确保使用最大安全输血速度, 减少输血时管道的不畅或堵塞, 降低输血反应的发生率, 确保没有输血管脱落和针刺现象的发生. 对患者进行补液、止血、输血后应当对患者的病情进行分析, 若发现患者在补液后血尿素氮仍然持续增高, 血红蛋白仍然持续下降且休克的临床症状也未见好转, 说明患者出血未停止, 应当及时给予止血治疗; (3)优质饮食护理干预: 合理的饮食护理有利于患者的康复. 急性大出血期间需要禁食禁水, 确保绝对卧床休息. 并给予患者禁食期间所需的营养供给. 出血停止后, 指导患者及家属按“禁食-全流质饮食-半流少渣饮食-软食-普食”的顺序逐步过渡进食, 同时饮食应当以清凉止血为主, 在不影响治疗的前提下尽量选用适合患者口味的饮食; (4)其他优质护理干预: 病房环境: 将患者安置在安静整洁、光线柔和、通风良好、温度适宜、相对独立的单人病室, 诊疗操作时做到说话轻、走路轻、关门窗轻、操作轻, 留家属陪同, 指导患者通过听轻音乐、看小品、幽默、喜剧片等来分散和转移注意力, 营造轻松的就医环境, 消除患者的孤独、恐惧感. 休息与活动: 保证患者有充足的休息和睡眠时间, 少量出血时应卧床休息, 大量出血时应绝对卧床休息, 协助患者定时变换合理体位, 适当对患者进行肢体按摩理疗, 使其身体上感到舒适放松. 安全护理: 卧床期间需加好床栏, 指导患者训练床上大小便, 嘱咐患者不擅自下床以防晕厥或跌倒. 患者呕血时, 将患者的头偏向一侧, 床边备吸引器, 防止血液吸入呼吸道引起患者窒息; 生活护理: 协助患者料理日常生活必需, 如翻身、进食、排泄等, 为患者做好鼻腔、口腔、皮肤的保护, 呕吐后及时协助漱口以消除异味, 保持口腔清洁, 避免患者因生活不便所引起的不舒适感.

应用要点
本研究是从临床角度出发, 进一步说明优质护理干预措施在肝硬化伴上消化道出血患者中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

1.2.4 观察指标: 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度. (1)采用生活质量指数问卷[5](quality of life index, QL-INDEX)对患者的生活质量进行评定. QL-INDEX共有6个条目, 分别对患者的活动、健康、日常生活、近期支持、生活质量总指数、总体精神进行评定, 每项使用3级积分(0、1、2), 分数越高表示患者的生活质量越好; (2)满意度: 采用天台县人民医院自行设计的满意度调查表进行问卷调查. 调查内容包括护士的业务水平、责任感、工作态度、实施护理的能力、对患者的关心度、病房环境的舒适度6个方面. 共25道题, 总分为100分. 其中分数>90分为非常满意, 75-90分为满意, 60-74分为一般, <60分为不满意. 满意率 = [(满意+非常满意)/40]×100%.

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析, 计量资料用t值检验, 计数资料用卡方检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的出血量、止血时间、再出血和

表 1　两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况 (n = 40)

分组	出血量(mL)	止血时间(h)	再出血n(%)	并发症n(%)
观察组	456.75 ± 28.87	29.75 ± 4.72	1(2.5)	2(5.0)
对照组	678.98 ± 34.68	36.97 ± 5.69	5(12.5)	6(15.0)
t/χ^2值	2.365	2.274	5.398	4.397
P值	0.021	0.035	0.017	0.041

表 2　两组患者护理干预后生活质量评分比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	活动	日常生活	健康	近期支持	总体精神	总指数
观察组	1.88 ± 0.36	1.69 ± 0.23	1.62 ± 0.51	1.66 ± 0.33	1.89 ± 0.24	8.65 ± 1.86
对照组	1.51 ± 0.53	1.50 ± 0.34	1.30 ± 0.48	1.35 ± 0.47	1.63 ± 0.43	7.12 ± 1.98
t值	2.435	2.383	2.276	2.293	2.365	2.175
P值	0.013	0.019	0.031	0.027	0.021	0.041

表 3　两组患者对护理的满意度情况比较 [n = 40, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	24(60.0)	14(35.0)	2(5.0)	0(0.0)	38(95.0)
对照组	17(42.5)	15(37.5)	6(15.0)	2(5.0)	32(80.0)
χ^2值					5.983
P值					0.031

并发症情况 研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 护理后两组患者的生活质量 研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者对护理的满意度情况 研究结果显示, 护理后观察组患者对护理的满意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.0%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

肝硬化伴上消化道出血是临床常见的急症, 严重者会导致患者发生大出血、休克, 具有较高的死亡率[6]. 肝硬化伴上消化道出血主要是由于食管胃底静脉曲张破裂造成的, 其中最常见的为食管胃底静脉曲张破裂, 其次是肝源性溃疡和门脉高压性胃病[7]. 有研究[8]指出, 合理有效的护理方案能够减少并发症, 降低死亡率. 由于患者病情反复发作、不稳定, 患者出现大出血或者严重并发症时, 容易出现恐惧、紧张、濒死等消极的情绪, 给患者的治疗造成影响. 优质护理服务是指在进行常规临床护理服务的基础上, 加强个性化和人性化的服务理念及措施, 能够显著提高护理人员的良好形象, 提高患者对护理的满意度, 创造良好的诊疗氛围[9]. 本文选取2012-01/2014-12天台县人民医院收治的80例乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者为研究对象, 对优质护理干预在肝硬化上消化道出血护理中的应用效果进行了探究.

本文研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 这是由于本文中观察组患者所采用的护理方法将优质护理干预观念深入贯穿在整个日常护理过程中, 并且采取预见性护理干预, 因而能够在患者出现异常情况的第一时间给予患者救助[10]. 同时优质护理干预能够缓解患者的不良心理状况, 为患者建立对抗疾病的信心, 有助于患者维持较好的心态[11]. 在肝硬化伴上消化道出血造成机体丢失大量血液, 使机体变得虚弱时, 给予患者良好的住院环境, 能够减少感染和便秘的发生, 进而减少肝性脑病和消化系再出血的发生[12]. 同时文中结果显示, 护理后观察组患者对护理的满

名词解释

生活质量指数: 是用来对一个国家或者地区的卫生保健、人民营养和国民教育水平进行综合评估的指标, 生活质量指数 = (婴儿死亡率指数+识字率指数+1岁平均寿命指数)/3, 生活质量指数<60为低素质人口, 生活质量指数>80为高素质人口.

同行评价

研究中阐述优质护理干预措施应用于肝硬化伴上消化道出血患者的可行性和临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

意率为95.0%, 对照组患者对护理的满意率为80.0%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 这是由于护士在给予患者护理时, 依靠自己精湛的技术、轻柔的动作和丰富的专业知识给予了患者体贴入微的护理[13]. 同时对患者进行心理护理, 并给予患者舒适的住院环境, 增加患者心理和生理的舒适度. 因此, 给予患者优质护理干预较常规护理能够显著提高患者的满意率和生活质量[14].

总之, 对乙型肝炎后肝硬化伴消化系出血患者采取优质护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度[15], 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

1 Zheng G, Zhang LJ, Zhong J, Wang Z, Qi R, Shi D, Lu GM. Cerebral blood flow measured by arterial-spin labeling MRI: a useful biomarker for characterization of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1981-1988 [PMID: 23849331 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.06.002]

2 陈娜, 刘翠琴. 优质护理服务模式在肝炎后肝硬化并消化道大出血患者中应用效果分析. 河北医药 2012; 34: 3663-3664

3 孙邦艳. 优质护理服务在乙肝后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果. 安徽医学 2013; 34: 1558-1559

4 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 132-134

5 斯春玲. 系统护理措施在上消化道出血护理中的应用. 中国基层医药 2013; 20: 614-615

6 Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013; 87: 132-138 [PMID: 23485720 DOI: 10.1159/000346083]

7 黄丽君, 曾秋莲. 肝硬化合并上消化道出血患者抑郁状况调查及护理干预. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2371-2372, 2379

8 刘佳. 优质护理服务措施在合并上消化道出血的肝硬化患者中的应用效果观察. 吉林医学 2013; 34: 6360

9 宋明芳. 护理干预在肝硬化并发上消化道出血患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 7-8

10 陈凤琴. 预见性护理在肝硬化合并急性上消化道出血的应用体会. 实用临床医药杂志 2012; 16: 171-173

11 孙娟, 习羽. 肝硬化并发上消化道出血126例诱因分析及护理. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 6-7

12 陈平. 36例肝硬化并发上消化道出血的舒适护理体会. 贵阳中医学院学报 2012; 34: 95-96

13 郑超英, 王菊青. 护理干预对预防肝硬化上消化道出血患者便秘的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 19-20

14 荆玉洁, 姚茹. 肝硬化合并上消化道出血的护理. 中国美容医学 2012; 21: 227

15 王亚红. 临床护理路径在肝硬化合并上消化道出血患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2012; 31: 2239-2240

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1973

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1973-1979
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试

齐明华, 黄 海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平

齐明华, 周元平, 南方医科大学南方医院感染内科 广东省 广州市 510000
齐明华, 北京大学深圳医院感染性疾病科 广东省深圳市 518036
黄海, 汕头大学医学院临床医学系 广东省汕头市 515000
董娇璇, 安徽医科大学临床医学系 安徽省合肥市 230000
郝元涛, 中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系 广东省广州市 510000
深圳市知识创新计划重点基金资助项目, No. JCYJ20120831144704365
作者贡献分布: 齐明华与周元平设计课题; 齐明华、黄海及董娇璇进行量表测评; 郝元涛统计分析; 齐明华与黄海论文写作.
通讯作者: 周元平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510000, 广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院感染内科. yuanpingzhou@163.com
电话: 020-62787310
收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-11
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)

Ming-Hua Qi, Hai Huang, Jiao-Xuan Dong, Yuan-Tao Hao, Yuan-Ping Zhou

Ming-Hua Qi, Yuan-Ping Zhou, Department of Infectious Disease, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China
Ming-Hua Qi, Department of Infectious Disease, Shenzhen Hospital, Beijing University, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China
Hai Huang, Department of Clinical Medicine, Shantou University Medical College, Shantou 515000, Guangdong Province, China
Jiao-Xuan Dong, Department of Clinical Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China
Yuan-Tao Hao, Department of Medical Statistics and Epidemiology, Public Health College, Zhongshan University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China
Supported by: Shenzhen Knowledge Innovation Plan Major Project, No. JCYJ20120831144704365
Correspondence to: Yuan-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Disease, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, 1838 Guangzhou Main Road North, Baiyun District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. yuanpingzhou@163.com
Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-11
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the reliability and validity of Chinese version of Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0)

METHODS: This was an observational, cross-sectional study in Chinese patients from Beijing University Shenzhen Hospital. Feasibility was assessed by analyzing administration times and missing responses. Ceiling and flooring effects were calculated and reliability was tested by examining internal consistency (Cronbach's alpha). Convergent validity was tested by examining correlations between LDQOL disease specific and Short Form health survey with 36 questions (SF-36) dimensions.

RESULTS: A total of 48 patients were included for analysis. Mean age was 39.3 years and 73% of the sample were male. Mean time to complete questionnaire was 35.8 min ±12.2 min. Missing responses were highest on the dimensions of sexual functioning. Ceiling effects were over 20% on 1 of the LDQOL's 12 disease-specific scales. Cronbach's alpha coefficients were over 0.70 on all but 6 dimensions. Correlations between SF-36 and LDQOL disease-specific dimensions generally fulfilled the hypotheses.

背景资料
生存质量的评估对于全面了解慢性患者的健康状态非常重要, 慢性肝病患者生存质量评估量表国内尚匮乏. 西方相关量表有数个, 但未经全面准确评估, 不能直接用于临床. 我们选择了较全面的慢性肝病生存质量量表1.0(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0), 汉化后进行测评, 填补了没有中文版本的不足.

同行评议者
朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

研发前沿

从世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对“健康”全面定义开始, “生存质量”的概念渐渐被医学界重视. 尤其在慢性病诊治的疗效评估方面, 他有“生存期”不能涵盖的内容, 成为新的评估指标之一. 慢性肝病的生存质量评估尚缺乏有效的量表, 引入西方量表十分必要.

CONCLUSION: The Chinese version of the LDQOL 1.0 has shown satisfactory reliability and validity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver disease; Quality of life; Questionnaire; Reliability; Validity

Qi MH, Huang H, Dong JX, Hao YT, Zhou YP. Reliability and validity of the Chinese version of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0). Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1973-1979 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1973.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1973

摘要

目的: 为了评估肝病的生存质量量表(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL)1.0中文版的信度、效度.

方法: 采用横断面的研究, 使用北京大学深圳医院的中国人病例. 通过记录量表的完成率、完成量表的时间和未完成问题的维度所占的比例来考察LDQOL 1.0中文版的可行性; 通过测试内在一致性(Cronbach's alpha)来检测LDQOL 1.0中文版的信度, 同时也计算出各个维度的天花板效应和地板效应; 通过计算LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的相关系数, 来考察LDQOL 1.0中文版的效度.

结果: 总共有48例肝病患者纳入统计分析. 平均年龄是39.3岁±2.6岁, 75%是男性患者. 完成量表的平均时间是33.5 min±12.2 min. 性功能和性功能障碍这两个维度在未完成问题的比例中占有最大的比重. 在LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度中, 仅有1个维度的天花板效应是超过20%的. 除了6个维度, 其余维度的Cronbach's alpha系数均>0.70. LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的相关系数基本验证了假设.

结论: LDQOL 1.0中文版具有较好的信度和效度.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝病; 生存质量; 量表; 信度; 效度

核心提示: 本文首次将国际通用的慢性肝病生存质量量表1.0(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0)汉化, 并在中国大陆地区选择慢性肝病的患者对汉化后的量表进行相关指标测试, 证实汉化后的LDQOL 1.0具有较好的信度和效度, 可供临床上用于对慢性肝病患者的生存质量评估, 成功首次引入这一量表.

齐明华, 黄海, 董娇璇, 郝元涛, 周元平. 肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1973-1979 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1973.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1973

0 引言

随着疾病谱的改变、健康观念的更新及医学模式的转变, 传统的评价疾病疗效和预后的方法已不能适应这一发展的需要. 如何将身体、心理、社会和一般健康状况诸多方面总和成一个指标, 来综合评价患者的康复程度呢? 生存质量的概念就由此而生. 生存质量的概念与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于健康的定义十分相似: “健康是一个身体、精神和社会关系各个方面完全良好的状态, 而不只是没有疾患” [1]. 而Senft等[2]认为, 生存质量是个体对生活和个人良好状态的总体满足感. WHO生存质量研究组认为生存质量是: 不同文化和价值体系中的人体对与他们的目标、期望、标准以及所关心的事情有关的生存状况的体验[3]. 生存质量的研究在国外开始于20世纪30年代, 70年代备受瞩目, 80年代形成新的研究热潮[4], 在过去的20年中, 越来越多的人认识到生存质量的重要性[5]. 测试生存质量, 不论对于更好地了解患者对疾病的感受, 对于治疗方法的改变, 还是对于评估医疗的有效性, 都有重要的作用. 目前, 大多数肝病的治疗仍无突破性进展, 为此, 医学界学者们在考虑用经典的临床测评疗效和预后方法对肝病患者的治疗方案进行选择的同时, 必须考虑如何提高肝病患者的生存质量. Ownby等[6]认为生存质量所用的量表不外乎两种: 一是重新制定的新量表; 二是利用现成的国外著名量表. 目前大部分的生存质量测定量表都产生并应用于西方国家, 鉴于生存质量的文化依赖性, 我们不能将国外的量表直接翻译过来使用, 必须要开发自己的肝病患者测定量表或者对西方量表进行汉化处理形成相应的中文版

量表. 本文拟以美国的慢性肝病生存质量量表1.0(Liver Disease Quality of Life Questionnaire, LDQOL 1.0)英文版为蓝本进行汉化, 并应用汉化后的LDQOL 1.0中文版, 通过对北京大学深圳医院感染科的48例肝病患者生存质量的测定, 来对LDQOL 1.0中文版进行性能测试.

1 材料和方法

1.1 材料 我们采用的LDQOL 1.0是美国肝病协会制定并发表于*The American Journal of Gastroenterology*上的版本, 经杂志的出版机构同意, 授权翻译, 许可证号3565630926770. 用于个人研究[7]. 选择2014-08正在住院的符合条件的10例患者用于对量表进行初试; 选择2014-01-01/12-15曾入住南方医科大学南方医院感染科的肝病患者48例用于对量表进行正式研究; 我们采用一对一的当面询问方式来完成相关量表的测试. 患者的入选条件: 年龄满18岁的患者; 平均年龄39.3岁±2.6岁; 病因包括: 慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、药物性肝炎. 患者需具备自主填写问卷的能力. 患者的排除条件: 对于肝性脑病或文化程度很低而不能理解问卷内容的患者排除在外.

1.2 方法

1.2.1 LDQOL 1.0中文版的解析: LDQOL 1.0是一个用于测试肝病患者生存质量的量表[7]. 他包括SF-36量表的36个条目和疾病特异性-12个维度的75个条目. 用于测试健康状况的SF-36量表共有8个维度: 躯体功能领域(10个条目), 躯体功能对角色功能的影响(4个条目), 情绪对角色功能的影响(3个条目), 社会功能(2个条目), 躯体疼痛(2个条目), 活力或疲乏状态(4个条目), 情绪状态(5个条目), 健康总体测评(5个条目). 这一量表是由美国医疗结局研究组在兰德公司健康保险项目的有关研究基础上修订而成的SF-36量表[8]. 他的研究已经较为成熟, 目前, SF-36量表的中文版已由方积乾教授编译研制完成[4], 并且已有数个较成功的中文版版本[9], 在我国已经得到广泛的应用, 故将SF-36量表直接整合进LDQOL 1.0中文版. LDQOL 1.0的疾病特异性-12个维度, 其中包括: 肝病的症状(17个条目), 肝病的影响(10个条目), 注意力(7个条目), 记忆力(6个条目), 社交质量(5个条目), 肝病产生的消极情绪(4个条目), 睡眠(5个条目), 孤独感(5个条目), 绝望感(4个条目), 肝病产生的耻辱感(6个条目), 性功能(3个条目), 性功能障碍(3个条目). 我们通过对英文版的LDQOL 1.0的疾病特异性-12个维度进行翻译和回译, 以及对量表进行初试和必要的修订, 最终得到中文版的疾病特异性-12个维度.

在中文版的疾病特异性-12个维度中, 每一个维度的原始得分被重新编码为0-100分, 维度的总得分采取简单的算术总和, 分值越高, 表明患者的生存质量越好. 在大多数条目中, 患者被问及在过去4 wk中他们/她们的肝病所造成的影响, 这一相同的回忆时段也同样在SF-36中被使用. 尽管LDQOL 1.0原始版本的完成方式是被设定为自我作答, 但我们仍旧采用一对一采访的方式来完成问卷, 因为这一种方式更能够保证量表的完成质量. 在计算LDQOL 1.0中文版的得分时, 只要维度中存在未被作答的问题, 我们将此份问卷的这一维度得分舍弃. 具体步骤如下: (1)量表的汉化过程: 目前, 学者们比较公认的制定中文版量表的步骤如下[10]: 首先了解、审定LDQOL 1.0英文版的发展、评价和使用情况; 接着对量表进行翻译和回译, 以及对量表进行初试和必要的修订; 然后进行正式研究以评价量表的应用价值; (2)文化调适: 我们是采用西方国家的量表来调查研究中国肝病患者, 故中西文化的差异容易在调查中使调查对象不明题意或理解错误. 因此, 为了保证选择性答案的完整性, 在翻译时就应尽量按中文的习惯方法, 对某些条目也要进行适当的修订使之适合中国文化的特殊性, 这过程称为文化调适[6]. 我们将LDQOL 1.0中文版在翻译和回译后进行了文化调适, 并在临床上将此表对少数患者进行预测试. 本调查是对临床上10例患者进行预测试, 将表的填写情况反馈给研究组, 对一些容易混淆或会引起不明题意的条目进行完善和补充, 最终所得的中文版量表在临床上简明易行.

1.2.2 LDQOL 1.0中文版性能测试: 选择量表的完成率、完成量表的时间和未完成问题的维度所占的比例3个指标来考察可行性; 通过计算天花板效应和地板效应, 来考察每一个维度的条目设计的合理性; 选用Cronbach's alpha(α)系数来考察信度[11]; 选用标准效度来考察效度[12].

相关报道

自从2000年评估慢性肝病患者生存质量的量表LDQOL 1.0问世以来, 得到越来越多的应用. 比如2003年有学者用西班牙版本评估了等待肝移植的肝病患者的生存质量, 2006年学者将其编译为韩语版本, 2010年再次有学者将其编译为西班牙版本, 评估信度和效度后发表.

创新盘点

在中国, 保志军联合SF-36和慢性肝病生存质量量表(CLDQ)中文版测定慢性肝病患者取得了较满意的结果; 聂勇站结合国人特点, 制定了CLDQ为基础的调查表; 李跃平编译了乙型肝炎患者生存质量量表. 但迄今为止, 没有人对LDQOL1.0进行系统编译, 因为LDQOL内容详实, 合并了SF-36和肝病特异性健康状况评估两个部分, 评估功能全面, 引入LDQOL具有较好的创新性.

统计学处理 由中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系完成, 采用SPSS17.0软件包直接算得Cronbach's α系数, 标准以>0.70为具有统计学意义, 其用于考察维度的内部一致性信度. 通过测定计算LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度与SF-36的8个维度之间的Pearson相关系数来考察效度, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 样本的特征 总共有55例肝病患者纳入问卷调查, 48份问卷结果具有统计意义, 调查对象的平均年龄是39.3岁, 75%是男性患者. 慢性乙型病毒性肝炎患者有30例, 占62.5%; 慢性丙型肝炎患者有7例, 占14.6%, 酒精性肝病患者5例, 占10.4%, 自身免疫性肝炎患者2例, 占4.2%; 药物性肝炎4例, 占8.3%(表1).

2.2 可行性 量表的完成率是87.3%, 完成量表的平均时间是33.5 min±12.2 min.

2.3 天花板效应、地板效应和信度 在SF-36中, 样本得分处于天花板效应的维度有4个; 在疾病特异性-12个维度中, 仅有1个. 在SF-36中, 样本得分处于地板效应的维度有2个; 而在疾病特异性-12个维度的各个维度中并不存在地板效应. LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的内在一致性是让人满意的. 除了6个维度以外, 其余维度的Cronbach's alpha(α)系数均≥0.70; 最小的α系数出现在社交质量这一维度(α = 0.11)(表2).

2.4 标准效度的检验 在疾病特异性-12个维度中, 主要测试躯体健康方面的维度(肝病的症状、肝病的影响)能与SF-36的躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、躯体疼痛和健康总体测评基本呈中度相关. 而疾病特异性-12个维度的注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、孤独感、绝望感和肝病产生的耻辱感等维度与SF-36的社会功能、活力或疲乏状态、情绪状态等维度基本相关(表3).

3 讨论

在编译肝病患者健康相关生存质量量表过程中, 我们参照世界卫生组织生存质量量表[3,13]和健康状况调查问卷[4]中文版的引进方法; 在翻译(将原量表译成中文)和回译(将译文译回英文, 与原文比较)后, 对量表做心理学考评.

我们选择了量表的完成率、完成量表的时间和未完成问题的维度所占的比重来描述可行性. 完成率要达到85%以上, 如过低, 说明量表过于复杂, 让人难以接受[4]. 尽管LDQOL 1.0中文版是一个比较大的量表, 但在本实验中, 量表完成率为87.3%, 平均完成时间为33.5 min±12.2 min, 说明可行性较好. 性功能和性功能障碍这两个维度在未完成问题的维度所占的比例中占有最大的比重, 比重均为48.9%. 出现这种结果, 考虑存在两个可能性, 一个可能是患者在回忆时期(4 wk)内并未进行性生活, 另一个可能是患者在调查者的面前羞于回答性功能这一维度的问题.

为了更好地评估LDQOL 1.0中文版的条目设计是否合理, 我们对各个维度进行了天花板效应和地板效应的检测. 在SF-36中, 天花板效应处于最小值的维度有: 情绪状态(天花板效应值为0)、健康总体测评(天花板效应值为0)、活力或疲乏状态(天花板效应值为2.1)、躯体功能领域(天花板效应值为8.3). 而天花板效应值超过20%的有4个(躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响、社会功能、躯体疼痛). 地板效应值为0的维度共有6个, 包括: 躯体功能领域、社会功能、躯体疼痛、活力或疲乏状态、情绪状态、健康总体测评; 其余2个维度(躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响)的地板效应值均超过了20%. 我们可以发现, SF-36量表的大多数维度的条目设计是合理的, 都具有很好的测评性能. 但是, “躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响”这两个维度的天花板效应值和地板效应值均超过了20%, 分析认为这两个维度的条目还存在一定缺陷, 测试结果可能不能真实地反映出相关测试内容的情况. 在疾病特异性-12个维度中, 天花板效应值不

表 1 样本量的统计和临床特征 (n = 48)

样本特征	n	比例(%)
性别		
男	36	75.0
病因		
慢性乙型病毒性肝炎	30	62.5
慢性丙型病毒性肝炎	7	14.6
酒精性肝病	5	10.4
自身免疫性肝炎	2	4.2
药物性肝炎	4	8.3

表 2　中文版LDQOL 1.0 维度的分布特征和信度检验

中文版LDQOL 1.0维度	条目数量	平均得分	标准方差	最小得分	最大得分	地板效应(%)	天花板效应(%)	Cronbach's α (95%CI)
SF-36的维度								
躯体功能领域	10	86.15	14.67	30.00	100	0.0	8.3	0.86(0.79-0.91)
躯体功能对角色功能的影响	4	43.75	41.10	0.00	100	37.5	22.9	0.82(0.72-0.89)
情绪对角色功能的影响	3	54.86	45.35	0.00	100	35.4	43.8	0.78(0.65-0.87)
社会功能	2	72.91	26.22	11.11	100	0.0	22.9	0.77(0.59-0.87)
躯体疼痛	2	68.33	24.26	20.00	100	0.0	31.3	0.92(0.86-0.96)
活力或疲乏状态	4	59.48	19.30	20.00	100	0.0	2.1	0.55(0.30-0.73)
情绪状态	5	63.33	19.46	12.00	96	0.0	0.0	0.82(0.73-0.89)
健康总体测评	5	52.50	15.05	15.00	80	0.0	0.0	0.35(0.01-0.60)
肝病特异性维度								
肝病的症状	17	79.37	17.31	36.47	100	0.0	10.4	0.85(0.78-0.91)
肝病的影响	10	78.33	19.72	2.50	100	0.0	6.3	0.89(0.84-0.93)
注意力	7	65.03	24.41	7.14	100	0.0	16.7	0.92(0.88-0.95)
记忆力	6	72.13	22.44	0.00	100	2.1	18.8	0.94(0.91-0.96)
社交质量	5	65.94	14.39	25.00	95	0.0	0.0	0.11(0.06-0.45)
消极情绪	4	61.59	26.01	0.00	100	4.2	6.3	0.72(0.56-0.83)
睡眠	5	59.17	17.82	30.00	100	0.0	4.2	0.61(0.40-0.76)
孤独感	5	77.08	18.42	25.00	100	0.0	12.5	0.67(0.50-0.80)
绝望感	4	62.63	20.49	0.00	100	2.1	2.1	0.63(0.43-0.78)
耻辱感	6	64.32	25.74	0.00	100	2.1	14.6	0.89(0.84-0.93)
性功能	3	67.13	27.22	0.00	100	2.1	6.3	0.89(0.79-0.95)
性功能障碍(男)	3	78.89	27.90	11.11	100	0.0	25.0	0.95(0.89-0.98)
性功能障碍(女)	3	75.93	38.76	0.00	100	8.3	25.0	0.98(0.91-0.99)

应用要点

我们将编译后的量表附在文后, 每个领域按百分制评估, 方便广大临床医生使用, 如果发现使用中有何问题, 可以联系我们改进.

超过20%的维度有11个(肝病的症状、肝病的影响、注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、睡眠、孤独感、绝望感、肝病产生的耻辱感、性功能), 仅有性功能障碍的天花板效应值是超过20%的. 而在疾病特异性-12个维度的各个维度中, 地板效应值均小于20%. 根据上述结果可以说明疾病特异性-12个维度的条目设计是让人满意的. 总而言之, LDQOL 1.0中文版仅有少数维度的天花板效应值和地板效应值是超过20%的, 因此量表的条目设计是比较合理的.

信度分析采用重测信度、分半信度、Cronbach's alpha(α)系数3个指标中的一种或几种均可. 我们选用了Cronbach's α系数. α系数用以考察量表中各条目与该领域测试目的一致性. McEvoy等[14]认为, 同组群的生存质量研究中信度为0.7合适, 而在针对个体水平的生存质量研究中0.90的标准是合适的, 但有专家发现这在实际操作过程中难以实现. Spiegel等[15]认为达到0.70以上就为信度好. 在本次调查中, LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的内在一致性是让人满意的. 在疾病特异性-12个维度中, α系数均≥0.70的维度共有8个(肝病的症状、肝病的影响、注意力、记忆力、肝病产生的消极情绪、肝病产生的耻辱感、性功能、性功能障碍); SF-36量表的8个维度中, α系数均≥0.70的维度共有6个(躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、情绪对角色功能的影响、社会功能、躯体疼痛、情绪状态). 这表明LDQOL 1.0中文版的信度水平是让人满意的. 值得关注的是, 在本次调查中, 有6个维度(活力或疲乏状态、健康总体测评、社交质量、睡眠、孤独感、绝望感)显示出较小的α系数(均<0.70), 相应的在原始版本的调查中, 这些维度(除了“活力或疲乏状态”)的α系数也都为较小值, 当然这些维度的α系数除了“社交质量”, 其余的均在0.70以上[7]. 我们认为, 这些维度(活力或疲乏状态、健康总体测评、社交质量、睡眠、孤独感、绝望感)的条目可能并不能较好地测试出相关内容的情况, 对于这些维度所包含的测试内容, 可能需要更好的他评量表来进行测评. 同时, 对于这

名词解释

信度: 信度系指测验结果的一致性、稳定性及可靠性, 一般多以内部一致性来加以表示该测验信度的高低. 信度系数愈高即表示该测验的结果愈一致、稳定与可靠; 效度: 即有效性, 他是指测量工具或手段能够准确测出所需测量的事物的程度. 效度是指所测量到的结果反映所想要考察内容的程度, 测量结果与要考察的内容越吻合, 则效度越高; 反之, 则效度越低. 效度分为三种类型: 内容效度、准则效度和结构效度.

表 3　中文版LDQOL 1.0中疾病特异性-12个维度和SF-36的维度之间的相关系数

中文版LDQOL 1.0疾病特异性-12个维度	SF-36的维度							
	PF	RP	RE	SF	BP	EF	EW	GH
SxD	0.56[b]	0.46[b]	0.41[b]	0.66[b]	0.52[b]	0.52[b]	0.63[b]	0.46[b]
ELD	0.40[d]	0.40[d]	0.30[a]	0.63[d]	0.36[a]	0.46[d]	0.40[d]	0.25
C	0.38[f]	0.45[f]	0.49[f]	0.53[f]	0.40[f]	0.53[f]	0.42[f]	0.23
M	0.44[h]	0.12	0.25	0.21	0.44[h]	0.34[c]	0.38[h]	0.25
QSI	0.13	0.18	0.27	0.40[j]	0.08	0.32[e]	0.24	0.28
HD	0.38[l]	0.35[g]	0.25	0.72[l]	0.35[g]	0.68[l]	0.60[l]	0.42[l]
Sle	0.29[g]	0.39[n]	0.44[n]	0.35[g]	0.42[n]	0.54[n]	0.62[n]	0.42[n]
Lon	0.48[p]	0.41[p]	0.33[j]	0.42[p]	0.42[p]	0.46[p]	0.51[p]	0.24
Hop	0.44[r]	0.25	0.13	0.30[k]	0.29[k]	0.35[k]	0.44[r]	0.45[r]
SLD	0.30[m]	0.24	0.24	0.41[t]	0.10	0.38[t]	0.31[m]	0.08
Sfu	0.66[v]	0.46[o]	0.26	0.50[v]	0.51[v]	0.56[v]	0.38	0.47[o]
Spro(m)	0.35	0.29	0.51[q]	0.25	0.30	0.33	0.15	0.10
Spro(f)	0.98[x]	0.85[s]	−0.28	0.61	0.85[s]	0.66	0.69	0.95[x]

[a]P<0.05; [c]P<0.05; [e]P<0.05; [g]P<0.05; [j]P<0.05; [k]P<0.05; [m]P<0.05; [o]P<0.05; [q]P<0.05; [s]P<0.05; [b]P<0.01;[d]P<0.01; [f]P<0.01; [h]P<0.01; [j]P<0.01; [l]P<0.01; [n]P<0.01; [p]P<0.01; [r]P<0.01; [t]P<0.01; [v]P<0.01; [x]P<0.01. PF: 躯体功能领域; RP: 躯体功能对角色功能的影响; RE: 情绪对角色功能的影响; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; EF: 活力或疲乏状态; EW: 情绪状态; GH: 健康总体测评; SxD: 肝病的症状; ELD: 肝病的影响; C: 注意力; M: 记忆力; QSI: 社交质量; HD: 肝病产生的消极情绪; Sle: 睡眠; Lon: 孤独感; Hop: 绝望感; SLD: 肝病产生的耻辱感; Sfu: 性功能; Spro: 性功能障碍.

些维度的信度检验, 未来还需要更大样本量的深入研究.

在LDQOL 1.0中文版效度测试中, 我们选取了标准效度这一指标. 标准效度是以一个公认的量表为标准, 检验新量表与标准量表测定结果的相关性. 因为并没有绝对的“金标准”来进行生存质量的测定, 目前大多数文献都是从SIP和健康状况调查问卷等国际上普遍应用的量表中选择一个或几个作为标准[16]. 如WHO生存质量量表是测定社区一般人群生存质量的普适性量表, 便选择同样是针对普通人群而非特殊人群的健康状况调查问卷作为标准. 我们选取了SF-36作为相对的“金标准”对LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度进行标准效度的评价. 在疾病特异性-12个维度中, 主要测试躯体健康方面的维度(肝病的症状、肝病的影响)能与SF-36的躯体功能领域、躯体功能对角色功能的影响、躯体疼痛和健康总体测评基本呈中度相关, 除了没有达到高度相关之外, 这与我们的猜测还是基本符合的. 除了SF-36的“情绪对角色功能的影响”这一维度, 疾病特异性-12个维度的注意力、记忆力、社交质量、肝病产生的消极情绪、孤独感、绝望感和肝病产生的耻辱感等维度与SF-36的社会功能、活力或疲乏状态、情绪状态等维度都基本相关, 这与我们的假设也是相互契合的. 但是, LDQOL 1.0中文版的疾病特异性-12个维度的标准效度考察并没有完全达到预期标准, 我们考虑可能是样本量偏小导致, 故往后还需继续增大样本量来进行更深一步地考察.

总之, 在LDQOL 1.0中文版的性能测试中, 其信度、效度的考察结果是让人满意的. 本次调查由于样本量偏小, 只是量表研制的初步探讨, 要制定完全适合我国肝病患者生存质量的量表, 尚需扩大样本量, 进行多中心研究.

4　参考文献

1 Rocha-Buelvas A, Trujillo-Montalvo E, Hidalgo-Patiño C, Hidalgo-Eraso A. Burden of disease in Nariño, Colombia, 2010. *Colomb Med* (Cali) 2014; 45: 96-103 [PMID: 25386034]

2 Senft JD, Warschkow R, Diener MK, Tarantino I, Steinemann DC, Lamm S, Simon T, Zerz A, Müller-Stich BP, Linke GR. The transvaginal hybrid NOTES versus conventionally assisted laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease (TRANSVERSAL) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 454 [PMID: 25414061 DOI: 10.1186/1745-6215-15-454]

3 Paudel P, Khadka J, Burnett A, Hani Y, Naduvilath T, Fricke TR. Papua New Guinea vision-specific

quality of life questionnaire: a new patient-reported outcome instrument to assess the impact of impaired vision. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014 Aug 17. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25132289]
4 郑巧兰, 田琪, 方积乾, 郝元涛. 世界卫生组织残疾人照顾质量量表中文版的信度和效度. 中国康复医学杂志 2013; 28: 334-338
5 Varma GR, Kusuma YS, Babu BV. Health-related quality of life of elderly living in the rural community and homes for the elderly in a district of India. Application of the short form 36 (SF-36) health survey questionnaire. *Z Gerontol Geriatr* 2010; 43: 259-263 [PMID: 19806290]
6 Ownby RL, Acevedo A, Jacobs RJ, Caballero J, Waldrop-Valverde D. Quality of life, health status, and health service utilization related to a new measure of health literacy: FLIGHT/VIDAS. *Patient Educ Couns* 2014; 96: 404-410 [PMID: 24856447]
7 Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keeffe EB, Artinian L, Kim S, Lazarovici D, Jensen DM, Busuttil RW, Martin P. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3552-3565 [PMID: 11151892]
8 Wong W, Lam CL, Leung KF, Zhao L. Psychometric properties of the Chinese quality of life instrument (HK version) in Chinese and Western medicine primary care settings. *Qual Life Res* 2012; 21: 873-886 [PMID: 21830166 DOI: 10.1007/s11136-011-9987-3]
9 曹新妹. 常用心理卫生评定量表的评定技术. 上海护理 2011; 11: 91-95
10 Ngo-Metzger Q, Sorkin DH, Mangione CM, Gandek B, Hays RD. Evaluating the SF-36 Health Survey (Version 2) in Older Vietnamese Americans. *J Aging Health* 2008; 20: 420-436 [PMID: 18381886 DOI: 10.1177/0898264308315855]
11 Hirai K, Kanda K, Takagai J, Hosokawa M. Development of the Hirai Cancer Fatigue Scale: Testing its reliability and validity. *Eur J Oncol Nurs* 2015 Feb 2. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25656217 DOI: 10.1016/j.ejon.2014.12.004]
12 Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Asaoka Y, Ohki T, Ohata M, Miyashita M. Validation of the Japanese version of HFS-14, a disease-specific quality of life scale for patients suffering from hand-foot syndrome. *Support Care Cancer* 2015 Feb 8. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25663543]
13 朱军红, 王瑛, 钟宝亮. 世界卫生组织生存质量量表简表中文版在美沙酮维持治疗门诊患者中应用的信效度验证. 中国药物依赖性杂志 2011; 20: 58-61
14 McEvoy MD, Hand WR, Furse CM, Field LC, Clark CA, Moitra VK, Nietert PJ, O'Connor MF, Nunnally ME. Validity and reliability assessment of detailed scoring checklists for use during perioperative emergency simulation training. *Simul Healthc* 2014; 9: 295-303 [PMID: 25188486 DOI: 10.1097/SIH.0000000000000048]
15 Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, Melmed GY, Chang L, Whitman C, Khanna PP, Paz SH, Hays T, Reise S, Khanna D. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1804-1814 [PMID: 25199473 DOI: 10.1038/ajg.2014.237]
16 Prcic A, Aganovic D, Hadziosmanovic O. Sickness Impact Profile (SIP) Score, a Good Alternative Instrument for Measuring Quality of Life in Patients with Ileal Urinary Diversions. *Acta Inform Med* 2013; 21: 160-165 [PMID: 24167383 DOI: 10.5455/aim.2013.21.160-165]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文将英文版肝病生存质量量表(LDQOL 1.0)编译为中文LDQOL 1.0版, 用于分析中国慢性肝病患者的生存质量, 发现LDQOL 1.0中文版对评价慢性肝病患者具有较好的信度和效度, 对临床有一定的参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1980

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1980-1983
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效

尹碧辉

背景资料
目前内镜介入手术是治疗轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)的主要手段, 但对于手术时机的选择仍旧存在争议. 部分学者认为在患者病情和炎症稳定的情况下行延期手术能够提高治疗效果, 减少并发症发生; 也有学者认为早期手术能够令早改善胰腺功能, 治疗效果更佳.

尹碧辉, 仙桃市第一人民医院普外科 湖北省仙桃市 433000
尹碧辉, 副主任医师, 主要从事肝胆胰与胃肠外科的研究.
作者贡献分布: 本文主要由尹碧辉写作完成.
通讯作者: 尹碧辉, 副主任医师, 433000, 湖北省仙桃市沔州大道中段29号, 仙桃市第一人民医院普外科.
ybhuihui@163.com
电话: 0728-3223533
收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-05
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis

Bi-Hui Yin

Bi-Hui Yin, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Xiantao City, Xiantao 433000, Hubei Province, China
Correspondence to: Bi-Hui Yin, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Xiantao City, 29 Mianzhou Middle Road, Xiantao 433000, Hubei Province, China. ybhuihui@163.com
Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-05
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To assess the effect of operation timing on efficacy of laparoscopic cholecystectomy (LC) combined with endoscopic sphincterotomy (EST) for patients with mild acute biliary pancreatitis (MABP).

METHODS: Eighty-six patients with MABP were divided into an experiment group (45 cases, early operation) and a control group (41 cases, delayed surgery) according to the operation timing. The intubation success rate, postoperative residual calculi, complications, hospitalization time after operation, and total treatment costs were compared for the two groups.

RESULTS: There was no significant difference in the rate of successful intubation (91.11% *vs* 95.12%, $P > 0.05$). The rate of postoperative residual calculi for the experiment group was significantly lower than that for the control group (6.67% *vs* 26.83%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of complications (0.00% *vs* 2.44%, 4.44% *vs* 2.44%, 6.67% *vs* 2.44%, 2.22% *vs* 0.00%, 6.67% *vs* 2.44%, $P < 0.05$). The hospitalization time after operation and total treatment costs for the experiment group were significantly lower than those for the control group (6.27 d ± 1.56 d *vs* 13.85 d ± 1.75 d, 6720.55 yuan ± 452.38 yuan *vs* 9527.82 yuan ± 711.06 yuan, $P < 0.05$).

CONCLUSION: MABP can improve the rate of postoperative residual calculi and reduce hospital stay and total treatment costs, but does not increase the rates of complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mild acute biliary pancreatitis; Operation timing; Laparoscopic cholecystectomy; Endoscopic sphincterotomy

同行评议者
孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院院长办

of laparoscopic cholecystectomy combined with endoscopic sphincterotomy for patients with mild acute biliary pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1980-1983 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1980.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1980

摘要

目的: 比较轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)患者不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗的临床效果.

方法: 按照不同手术时间将86例MAGP患者分为实验组(早期手术)45例和对照组(延期手术)41例, 比较两组患者插管情况、术后结石残留情况、并发症发生情况、术后住院时间及治疗总费用.

结果: 两组患者插管成功率比较(91.11% *vs* 95.12%), 差异无统计学意义(P>0.05); 实验组患者术后结石残留率显著低于对照组(6.67% *vs* 26.83%), 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组患者术后各并发腹腔积液、呼吸窘迫综合征、应激性溃疡、出血、胰腺炎加重发生率比较(0.00% *vs* 2.44%、4.44% *vs* 2.44%、6.67% *vs* 2.44%、2.22% *vs* 0.00%、6.67% *vs* 2.44%), 差异无统计学意义(P>0.05). 实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组(6.27 d±1.56 d *vs* 13.85 d±1.75 d)、(6720.55元±452.38元 *vs* 9527.82元±711.06元), 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 早期手术能够有效提高MAGP结石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会增加术后并发症发生率, 较延期手术更具临床优势.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 轻型急性胆源性胰腺炎; 手术时机; 腹腔镜胆囊切除术; 十二指肠镜下乳头切开术

核心提示: 本文对不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy)治疗的轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)患者手术效果进行比较分析, 显示早期手术能够有效提高MAGP结石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会增加术后并发症发生率, 具有更好的临床价值.

尹碧辉. 不同手术时机在LC联合EST治疗轻型急性胆源性胰腺炎中的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1980-1983
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1980.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1980

0 引言

轻型急性胆源性胰腺炎(mild acute gallstone pancreatitis, MAGP)属于急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的一种, 临床发病率较高[1]. 目前内镜介入手术是治疗MAGP的主要手段, 但对于手术时机的选择仍旧存在争议. 部分学者认为在患者病情和炎症稳定的情况下行延期手术能够提高治疗效果, 减少并发症发生; 也有学者认为早期手术能够今早改善胰腺功能, 治疗效果更佳[2]. 仙桃市第一人民医院对2012-08/2014-08不同手术时机行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合十二指肠镜下乳头切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗的MAGP患者手术效果进行比较分析, 探讨最佳手术时机的选择, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-08/2014-08仙桃市第一人民医院收治的86例MAGP患者的临床资料. 纳入标准: (1)符合中华医学会外科学会胰腺学组发布的《急性胰腺炎的临床诊断及分级标准》[3]中MAGP相关诊断标准; (2)符合中华消化杂志编辑委员会发布的《中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014年, 上海)》[4]中胆囊结石相关诊断标准, 经常规CT、B超等检查证实存在胆囊结石; (3)有LC和EST手术适应证; (4)能够独立配合完成本次研究且签署同意书. 排除标准: (1)合并其他胆、胰疾病者; (2)有严重心血管疾病者; (3)有恶性肿瘤者; (4)有重要脏器功能障碍者; (5)哺乳期或妊娠期妇女. 按照不同手术时间将86例患者分为实验组(早期手术)45例和对照组(延期手术)41例. 其中实验组男15例, 女30例, 平均53.82岁±7.13岁, 平均尿淀粉酶1610.26 U/L±181.30 U/L, 平均血淀粉酶811.58 U/L±216.52 U/L, 12例伴胆红素升高, 15例伴转氨酶升高; 对照组男13例, 女28例, 平均54.57岁±7.76岁, 平均尿

研发前沿
目前临床上对于手术治疗MAGP的时机问题仍旧存在争议, Harper等的研究指出早期对MAGP患者进行综合治疗能够稳定胆胰炎症, 便于控制患者病情, 手术延期后利于降低术后并发症发生率.

相关报道
邹劲林等的研究则指出, 早期即进行手术治疗能够尽早去除病因, 改善患者胰腺功能, 有利于提高手术效果.

应用要点
MAGP主要治疗方式为手术治疗，随着内镜技术的不断成熟，传统开腹取石已经逐渐被内镜介入治疗所取代，LC联合EST即为治疗MAGP的常用临床方案.

表 1　两组患者插管情况以及术后结石残留情况比较

分组	*n*	插管途径			插管成功	结石残留
		胆囊管残端	胆囊管贴近胆总管切口	胆总管与胆囊管交汇处		
实验组	45	14(31.11)	25(55.56)	6(13.33)	41(91.11)	3(6.67)[a]
对照组	41	13(31.71)	21(51.22)	7(17.07)	39(95.12)	11(26.83)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2　两组患者术后并发症发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	腹腔积液	呼吸窘迫综合征	应激性溃疡	出血	胰腺炎加重
实验组	45	0(0.00)	2(4.44)	3(6.67)	1(2.22)	3(6.67)
对照组	41	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	0(0.00)	1(2.44)

表 3　两组患者术后住院时间及治疗总费用比较

分组	*n*	术后住院时间(d)	治疗总费用(元)
实验组	45	6.27 ± 1.56[a]	6720.55 ± 452.38[a]
对照组	41	13.85 ± 1.75	9527.82 ± 711.06

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

淀粉酶1598.77 U/L±178.66 U/L, 平均血淀粉酶818.85 U/L±224.77 U/L, 11例伴胆红素升高, 13例伴转氨酶升高. 两组患者临床资料比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 两组患者术前常规禁食并给予抑制胰酶分泌治疗、胃肠减压、抗感染治疗以及纠正水电解质平衡等综合治疗, 根据患者诊断和检查结果由临床医师确定实施早期或延期手术.

1.2.2 手术过程: 实验组患者行早期手术治疗, 即入院后1-2 d给予LC联合EST治疗: 常规全麻下给予气管插管, 然后采用四孔法常规行LC, 插管途径视患者实际情况而定. LC完成之后将输尿管由胆囊管切口经胆总管尾端放入十二指肠腔, 以输尿管为引导缓慢置入十二指肠镜, 使用取石器将胆总管结石取出. 取石成功后调整输尿管置入胆总管的深度, 将切口缝合使输尿管固定并连接引流装置.

对照组患者行延期手术治疗, 即入院后2 wk给予LC联合EST治疗, 手术方式与实验组相同. 两组插管失败者中途转为腹腔镜胆总管探查取石术治疗并留置T型管引流.

1.2.3 观察指标: 比较两组患者插管情况、术后结石残留情况、并发症发生情况、术后住院时间及治疗总费用.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者插管情况以及术后结石残留情况比较 两组患者插管途径与插管成功率比较, 差异均无统计学意义(*P*>0.05); 实验组患者术后结石残留率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者术后并发症发生情况比较 两组患者术后各并发症发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者术后住院时间及治疗总费用比较 实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

ABP是消化系统常见疾病, 主要由于过度饮酒或胆疾病等引起, 其中MAGP临床发病率越占ABP总发病率的80%[5]. MAGP主要治疗方式为手术治疗, 随着内镜技术的不断成熟, 传统开腹取石已经逐渐被内镜介入治疗所取代, LC联合EST即为治疗MAGP的常用临床

方案[6]. 目前临床上对于手术治疗MAGP的时机问题仍旧存在争议, Harper等[7]的研究指出早期对MAGP患者进行综合治疗能够稳定胆胰炎症, 便于控制患者病情, 手术延期后利于降低术后并发症发生率; 而邹劲林等[8]的研究则指出, 早期即进行手术治疗能够尽早去除病因, 改善患者胰腺功能, 有利于提高手术效果.

本研究结果显示, 两组患者插管途径与插管成功率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 提示手术时机并不会影响术中插管操作, 对插管成功率也无明显影响. 而实验组患者术后结石残留率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表明早期手术能够有效提高MAGP患者结石清除效果[9]. 另外, 对照组患者结石残留率较高也可能与延期手术者结石较大且在体内停留时间较长[10]以及术前综合治疗对控制胆囊周围炎性黏连效果不佳有关[11]. 实验组患者术后住院时间及治疗总费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 分析原因主要为早期手术在短期内即清除了病因, 改善了胰腺功能, 缩短了康复时间, 而延期手术患者延长了康复时间, 也增加了治疗花费[12]. 两组患者术后各并发症发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 提示早期手术者并不会增加患者术后并发症发生率, 与金安琴等[13]的研究报道相似.

本研究中, 胆囊切除完成后将输尿管置入十二指肠腔中不仅能够有效指示乳头位置, 也能够指导狭窄胆管的切开方向以及切口大小, 术后检查也十分方便[14]. 但需要注意的是部分患者胆总管内径比较小, 因此建议避免在胆总管前壁进行切开取石的操作, 以防切口区胆管狭窄以及缝合后胆漏的发生[15]. 另外, 对于乳头较小隆起不明显的患者, 使用弓式刀不易完成插入胆总管的操作, 可选择针式刀[16]. EST术后给予胆管引流能够有效降低胆胰管压力, 对患者胆胰功能恢复有积极意义.

总之, 早期手术能够有效提高MAGP结石清除率, 减少术后住院时间及住院费用, 不会增加术后并发症发生率, 较延期手术更具临床优势.

同行评价

本研究内容实用, 设计合理, 有较好的参考价值.

4 参考文献

1 陈婧华, 陈垦, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2478-2483
2 柴琛, 曹农, 李强, 杨克虎. 内镜治疗急性胆源性胰腺炎的系统评价. 世界华人消化杂志 2010; 18: 404-408
3 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996年第二次方案). 中华外科杂志 1997; 35: 70-72
4 中华消化杂志编辑委员会. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014年, 上海). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 7-11
5 吕湖. 腹腔镜手术治疗急性胆源性胰腺炎的临床研究. 中国内镜杂志 2011; 17: 538-539, 542
6 杨维忠, 苏鲁, 段珊, 熊伟. 十二指肠镜联合腹腔镜治疗急性胆源性胰腺炎的疗效观察. 中国内镜杂志 2010; 16: 700-703
7 Harper SJ, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 23-37 [PMID: 20926469 DOI: 10.1258/acb.2010.010196]
8 邹劲林, 孙华宾, 李振东. 急性胆源性胰腺炎手术时机的探讨. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 160-162
9 陈安平, 徐俊波, 索运生, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 刘安, 王征夏. 腹腔镜术中联合十二指肠镜治疗细径胆总管结石121例报告. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2009; 3: 733-737
10 葛孟华, 余利荣, 方孙阳. 急性胆源性胰腺炎的微创治疗和手术时机. 中国微创外科杂志 2009; 9: 1005-1006
11 杨鹏. 手术时机的选择对轻型急性胆源性胰腺炎疗效的影响. 临床合理用药杂志 2012; 5: 27
12 张卫中, 辛栋轶, 周志军, 沈洁. 轻型急性胆源性胰腺炎胆囊切除的时机. 外科理论与实践 2012; 17: 168-170
13 金安琴, 黄晓俊, 王伟, 冯彦虎, 刘子燕. 早期内镜治疗急性胆源性胰腺炎46例临床研究. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 1001-1005
14 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆囊切除术术中联合十二指肠镜治疗正常直径胆总管结石158例. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 36-40
15 Kulvatunyou N, Watt J, Friese RS, Gries L, Green DJ, Joseph B, O'Keeffe T, Tang AL, Vercruysse G, Rhee P. Management of acute mild gallstone pancreatitis under acute care surgery: should patients be admitted to the surgery or medicine service? *Am J Surg* 2014; 208: 981-987; discussion 986-987 [PMID: 25312841 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.003]
16 陈安平, 李波, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜联合十二指肠镜在急性胆源性胰腺炎治疗中的应用. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2010; 3: 193-195

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1984

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1984-1988
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果

王丽丽, 曹小宁

背景资料
心外科手术种类较多, 术式均对机体有较大损伤, 常引起胃肠功能紊乱. 临床研究表明, 引起心外科患者术后胃肠功能紊乱的因素较多, 包括术前发生心力衰竭及肺动脉高压; 术中体外循环持续时间较长、手术创伤较大; 气管插管刺激; 术后麻醉药物残留和抗感染药物的应用等均可导致胃肠蠕动功能障碍或胃肠道菌群失调, 从而引起胃肠功能紊乱.

王丽丽, 曹小宁, 唐山工人医院心外科 河北省唐山市 063000
王丽丽, 主管护师, 主要从事心外科患者术后护理研究.
作者贡献分布: 本文主要由王丽丽与曹小宁共同写作完成.
通讯作者: 王丽丽, 主管护师, 063000, 河北省唐山市北区文化路27号, 唐山工人医院心外科. llwanglili@163.com
电话: 0315-2305091
收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery

Li-Li Wang, Xiao-Ning Cao

Li-Li Wang, Xiao-Ning Cao, Department of Cardiac Surgery, the Workers' Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Li-Li Wang, Nurse-in-Charge, Department of Cardiac Surgery, the Workers' Hospital of Tangshan, 27 Wenhua Road, North District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. llwanglili@163.com
Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To explore the effect of comprehensive nursing intervention on gastrointestinal function in patients after cardiac surgery.

METHODS: Ninety-five patients who underwent cardiac surgery were enrolled, including 40 cases as a control group who received traditional nursing and 55 cases as a study group who received comprehensive nursing care. The levels of motilin, the rate of gastric emptying, postoperative gastrointestinal functional recovery, and postoperative appetite were compared.

RESULTS: The levels of motilin for the two groups after intervention were significantly higher than those before intervention (675.26 ng/L ± 312.08 ng/L *vs* 343.51 ng/L ± 203.26 ng/L, 468.77 ng/L ± 211.85 ng/L *vs* 345.37 ng/L ± 210.08 ng/L, $P < 0.05$). The levels of motilin and the 24- and 72-h gastric emptying rates for the study group were significantly higher than those for the control group (675.26 ng/L ± 312.08 ng/L *vs* 468.77 ng/L ± 211.85 ng/L, 45.57% ± 16.85% *vs* 20.86% ± 15.97%, 51.26% ± 17.85% *vs* 31.77% ± 16.33%, $P < 0.05$). The times to first anal exhaust and defecation and the incidence of abdominal distension for the study group were significantly lower than those for the control group (28.33 h ± 1.96 h *vs* 34.12 h ± 1.80 h, 56.79 h ± 11.75 h *vs* 87.19 h ± 12.77 h, 10.91% *vs* 50.00%, $P < 0.05$). The rate of good appetite for the study group was significantly higher than that for the control group (56.36% *vs* 20.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive nursing intervention can improve gastrointestinal motility, gastric emptying and the levels of gastrin, and accelerate postoperative gastrointestinal functional recovery in patients after cardiac surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing care; Cardiac surgery; Gastrointestinal function

Wang LL, Cao XN. Effect of comprehensive nursing

同行评议者
李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部

intervention on gastrointestinal function recovery in patients after cardiac surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1984-1988 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1984.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1984

摘要

目的: 探讨综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的临床效果.

方法: 收集95例心外科手术患者的临床资料, 将2013-01前实施传统护理的40例患者归为对照组, 将2013-01后实施综合护理的55例患者归为实验组, 比较两组患者护理干预前后胃动素水平、干预后胃排空率、术后胃肠功能恢复情况以及术后食欲情况.

结果: 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较(675.26 ng/L±312.08 ng/L *vs* 343.51 ng/L±203.26 ng/L、468.77 ng/L±211.85 ng/L *vs* 345.37 ng/L±210.08 ng/L), 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率显著高于对照组(675.26 ng/L±312.08 ng/L *vs* 468.77 ng/L±211.85 ng/L、45.57%±16.85% *vs* 20.86%±15.97%、51.26%±17.85% *vs* 31.77%±16.33%), 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者术后排气时间、排便时间、腹胀发生率均显著低于对照组(28.33 h±1.96 h *vs* 34.12 h±1.80 h、56.79 h±11.75 h *vs* 87.19 h±12.77 h、10.91% *vs* 50.00%), 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者食欲良好率显著高于对照组(56.36% *vs* 20.00%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 综合护理干预能够有效增强胃肠蠕动, 促进胃排空, 改善胃泌素水平, 加速心外科患者术后胃肠功能恢复, 临床推广价值较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 综合护理; 心外科; 胃肠功能

核心提示: 本研究结果显示, 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示传统护理与综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上均有确切效果. 但实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05).

王丽丽, 曹小宁. 综合护理干预对心外科术后患者胃肠功能恢复的影响效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1984-1988
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1984.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1984

0 引言

心外科术后常因创伤、麻醉药物残留、抗生素使用等引起胃肠功能紊乱, 以腹胀、胃肠蠕动功能下降、排气和排便功能障碍等为主要临床表现, 严重影响患者术后恢复[1]. 因此, 采取有效护理干预促进心外科患者术后胃肠功能恢复, 缩短排气和排便时间, 改善胃排空对提高患者术后生活质量、缩短恢复时间具有重要意义. 现对唐山工人医院心外科采取综合护理干预在改善心外科术后患者胃肠功能恢复的临床优势进行分析, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-01/2014-01唐山工人医院心外科收治的95例患者的临床资料. 入选标准: (1)均于全麻低温体外循环下行冠脉搭桥术、换瓣术或先心病修补术治疗; (2)术后发生胃肠功能紊乱. 排除标准: (1)合并消化系炎症或感染者; (2)有消化系肿瘤或其他结构异常等器质性病变者; (3)有消化系溃疡或消化系出血病史者; (4)有凝血功能障碍者; (5)有肝肾功能疾病者以及入选前服用胃肠道药物者. 将唐山工人医院2013-01前实施传统护理的40例患者归为对照组, 将2013-01后实施综合护理的55例患者归为实验组. 实验组男29例, 女26例, 患者年龄为18-74岁, 平均年龄为55.46岁±11.27岁, 其中冠脉搭桥术20例、换瓣术16例、先心病修补术19例; 对照组男21例, 女19例, 患者年龄为19-72岁, 平均年龄为56.77岁±10.96岁, 其中冠脉搭桥术15例、换瓣术12例、先心病修补术13例. 两组患者在性别、年龄、手术方式等一般资料上差异无统计学意义(P>0.05), 具可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组患者给予传统护理干预, 包括密切观察病情、监控各项生命体征指标及肝肾功能指标, 加强基础护理, 预防并发症发生, 饮食控制, 营造整洁安静的病房环境, 指导和协助患者进行早期床上活动, 加强呼唤沟通以及心理护理等.

相关报道

张铁英等的研究表明心理护理干预与活动干预相互配合能够有效增强外科手术胃肠功能紊乱患者多个系统代谢, 能够在患者术后恢复期形成良性循环, 促使患者各系统代谢恢复正常.

应用要点
采取有效护理干预促进心外科患者术后胃肠功能恢复，缩短排气和排便时间，改善胃排空对提高患者术后生活质量、缩短恢复时间具有重要意义.

表 1 两组患者护理干预前后胃动素水平及干预后胃排空率比较 (mean ± SD)

分组	n	胃动素(ng/L)		胃排空率(%)	
		干预前	干预后	干预后24 h	干预后72 h
实验组	55	343.51 ± 203.26	675.26 ± 312.08[ac]	45.57 ± 16.85[c]	51.26 ± 17.85[c]
对照组	40	345.37 ± 210.08	468.77 ± 211.85[a]	20.86 ± 15.97	31.77 ± 16.33

[a]*P*<0.05 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组患者术后胃肠功能恢复情况比较

分组	n	排气时间(h)	排便时间(h)	腹胀[n(%)]
实验组	55	28.33 ± 1.96[a]	56.79 ± 11.75[a]	6(10.91)[a]
对照组	40	34.12 ± 1.80	87.19 ± 12.77	20(50.00)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

实验组患者给予综合护理干预, 即在传统护理干预基础上增加术后体位护理、早期活动护理、按摩护理. (1)术后体位护理: 指导患者术后去枕平卧6 h, 保证血液循环和肺通气量, 减轻腹部张力, 叮嘱患者避免经常移动体位引起伤口震动或牵拉; (2)早期活动护理: 术后指导患者进行3个阶段早期活动, 分别为术后6-24 h(第一阶段)进行呼吸运动、上肢运动、下肢运动; 术后24-72 h(第二阶段)活动内容与第一阶段相同, 但活动量增加1倍; 术后72 h以后(第三阶段)较第二阶段运动强度再次增加, 但需要注意患者体质恢复情况和运动时间, 避免切口裂开[2]; (3)按摩护理: 包括腹部按摩、背部按摩和足三里穴位按摩, 通过刺激穴位, 促进胃肠血运恢复, 增加胃肠蠕动, 促使胃肠功能加速恢复[3].

1.2.2 观察指标: 比较两组患者护理干预前及干预后3 d胃动素水平、干预后24、72 h胃排空率、术后胃肠功能恢复情况以及术后食欲情况. 胃动素水平检测: 抽取清晨空腹肘静脉血, 采用放射免疫法常规测定胃动素. 24、72 h胃排空率检测: 常规吞服钡条后于24、72 h摄床边腹部平片, 观察胃内钡条贮留数量及运行情况, 计算胃排空率. 术后排气时间、排便时间: 指患者术后送入病房起至首次肛门排气时间和排便时间. 腹胀诊断标准: 腹部膨隆, 肛门未排气, 听诊检查发现肠鸣音减弱或消失, 患者有轻微胀痛感[4]. 食欲恢复情况判断标准: 良好: 有饥饿感, 进食后患者无异常感觉; 一般: 无饥饿感, 但进食后无饱胀、恶心、呕吐感; 差: 无饥饿感, 进食后患者感觉饱胀, 并伴有恶性呕吐[5].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者护理干预前后胃动素水平及干预后胃排空率比较 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者干预后胃动素水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者术后胃肠功能恢复情况比较 实验组患者术后排气时间、排便时间均显著短于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 实验组患者术后腹胀发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组患者术后食欲情况比较 实验组患者食欲良好率显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

心外科手术种类较多, 术式均对机体有较大损伤, 常引起胃肠功能紊乱[6]. 临床研究[7]表明, 引起心外科患者术后胃肠功能紊乱的因素较

表 3　两组患者术后食欲情况比较 n(%)

分组	n	良好	一般	差
实验组	55	31(56.36)[a]	18(32.73)	6(10.91)[a]
对照组	40	8(20.00)	10(25.00)	22(55.00)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

多, 包括术前发生心力衰竭及肺动脉高压; 术中体外循环持续时间较长、手术创伤较大; 气管插管刺激; 术后麻醉药物残留和抗感染药物的应用等均可导致胃肠蠕动功能障碍或胃肠道菌群失调, 从而引起胃肠功能紊乱[8]. 腹胀以及排气和排便时间延迟等是心外科患者术后胃肠功能紊乱的主要临床表现[9], 如不能及时纠正可进一步引起腹压增加和膈肌上抬, 导致心脏压力增大, 甚至可导致呼吸困难或死亡[10]. 心外科患者术后胃肠功能不能顺利恢复对患者生存质量以及手术预后效果影响较为明显, 探讨有效综合护理干预改善患者术后胃肠功能恢复对心外科手术具有重要意义.

传统的护理方法较为僵化, 通过各种基础护理逐渐纠正患者胃肠功能, 但效果较为缓慢[11]. 张铁英等[12]的研究表明心理护理干预与活动干预相互配合能够有效增强外科手术胃肠功能紊乱患者多个系统代谢, 能够在患者术后恢复期形成良性循环, 促使患者各系统代谢恢复正常. 王雳等[13]的研究指出, 植物神经功能支配内脏代谢, 通过早期活动能够改善机体植物神经功能, 使交感神经兴奋性下降, 副交感神经张力升高, 有利于胃肠功能恢复, 也降低了腹胀发生率和严重程度. 同时, 按摩护理能够通过刺激穴位, 促进胃肠血运恢复, 促使胃肠功能加速恢复[14], 其中腹部按摩还可促使胃肠蠕动, 促进患者粪便排出[15].

本研究结果显示, 两组患者干预后胃动素水平均显著升高, 与干预前比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示传统护理与综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上均有确切效果[16]. 但实验组患者干预后胃动素水平及干预后24、72 h胃排空率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 表明综合护理在改善患者肠道神经功能和调节胃肠激素上效果更佳. 本研究中实验组患者术后排气时间、排便时间均显著短于对照组, 患者食欲良好率显著高于对照组, 术后腹胀发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 也表明综合护理在短期内能够有效改善患者胃肠功能, 增加食欲.

总之, 综合护理简单易操作, 干预能够有效增强胃肠蠕动, 促进胃排空, 改善胃泌素水平, 加速心外科患者术后胃肠功能恢复, 临床推广价值较高.

同行评价

本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 有一定的参考价值.

4　参考文献

1 柯美云. 胃肠功能和动力障碍研究进展. 现代消化及介入诊疗 2004; 9: 9-12
2 赵芳, 邓冬梅. 腹部手术后促进胃肠功能恢复方法及护理进展. 全科护理 2013; 11: 1798-1800
3 马丽红, 曲家珍, 张瑞华. 心脏病术后胃肠功能紊乱的中医辩证思路和疗效. 世界华人消化杂志 2008; 16: 784-786
4 Nakamura M, Hosoya Y, Yano M, Doki Y, Miyashiro I, Kurashina K, Morooka Y, Kishi K, Lefor AT. Extent of gastric resection impacts patient quality of life: the Dysfunction After Upper Gastrointestinal Surgery for Cancer (DAUGS32) scoring system. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 314-320 [PMID: 20809177 DOI: 10.1245/s10434-010-1290-y]
5 Roos S, Kärner A, Hallert C. Gastrointestinal symptoms and well-being of adults living on a gluten-free diet: a case for nursing in celiac disease. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 196-201 [PMID: 19506436 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181a85e7b]
6 徐菊玲. 老年患者腹腔镜胆囊切除术后胃肠功能紊乱的原因分析与护理. 护士进修杂志 2010; 25: 1271-1272
7 王继娟, 江巍, 阮新民, 林宇, 胡佳心, 林冬群, 陈晓伟. 心胸外科术后并发胃肠功能紊乱106例分析. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 76-77
8 王侠, 李晓庆, 刘晶梅, 吴焕林, 王继娟. 腹针对心脏术后胃肠功能紊乱患者胃肠激素影响的临床研究. 实用医学杂志 2010; 26: 862-863
9 Nakamura M, Hosoya Y, Umeshita K, Yano M, Doki Y, Miyashiro I, Dannoue H, Mori M, Kishi K, Lefor AT. Postoperative quality of life: development and validation of the "Dysfunction After Upper Gastrointestinal Surgery" scoring system. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 508-514 [PMID: 21862356 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.007]
10 Hocevar B, Gray M. Intestinal diversion (colostomy or ileostomy) in patients with severe bowel dysfunction following spinal cord injury. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35: 159-166 [PMID: 18344790 DOI: 10.1097/01.WON.0000313638.29623.40]
11 詹若朝. 老年人结直肠癌术后胃肠功能紊乱原因分析及护理. 齐齐哈尔医学院学报 2009; 30: 1527-1528
12 张铁英, 薛慧英, 葛鑫. 抗抑郁治疗对胃肠功能紊乱症状患者的干预效应. 中国临床康复 2005; 9: 6
13 王雳, 白爱平. 植物神经功能紊乱与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3010-3014
14 王晓燕, 吴富东, 王世军, 英振昊, 黄薛慧. 电针足三里穴对胃肠功能紊乱模型大鼠脏器微循环的影响

及穴位脏腑相关性理论探讨. 浙江中医药大学学报 2011; 35: 415-417
15 张蓉华. 中西医结合护理对腹部手术后胃肠功能紊乱的预防和临床疗效观察. 护士进修杂志 2012; 27: 1897-1898
16 Benton B, Norton C, Lindsay JO, Dolan S, Andreyev HJ. Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease? *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2011; 23: 538-551 [PMID: 21530194 DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.006]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1989

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1989-1993
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较

杨彩云, 黄海波, 彭登高

杨彩云, 黄海波, 彭登高, 南华大学附属第一医院新生儿科 湖南省衡阳市 421001
杨彩云, 主治医师, 主要从事儿科的相关研究.
衡阳市科技计划基金资助项目, No. 衡B11023
2014年十堰市科学技术研究与开发计划基金资助项目, No. 14Y50
作者贡献分布: 杨彩云负责课题的设计及论文写作; 黄海波负责研究过程与数据分析; 彭登高负责试剂的提供.
通讯作者: 杨彩云, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院新生儿科. ycy1507472@yeah.net
收稿日期: 2014-06-23 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2015-04-28

Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia

Cai-Yun Yang, Hai-Bo Huang, Deng-Gao Peng

Cai-Yun Yang, Hai-Bo Huang, Deng-Gao Peng, Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China
Supported by: Hengyang Municipal Science and Technology Program, No. Heng B11023; the 2014 Science and Technology Research Project of Shiyan City, No. 14Y50
Correspondence to: Cai-Yun Yang, Attending Physician, Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, 69 Chuanshan Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. ycy1507472@yeah.net
Received: 2014-06-23 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of mosapride and pantoprazole in the treatment of children with functional dyspepsia.

METHODS: Sixty children with functional dyspepsia were selected and randomly divided into either an observation group or a control group, with 30 cases in each group. Subjects in the observation group were treated with mosapride (5 mg, po, *tid*). Subjects in the control group were treated with pantoprazole (40 mg, po, *qd*). After 2 wk of treatment, the symptom score and clinical efficacy of the two groups were observed and compared.

RESULTS: After treatment, the scores of total symptoms, abdominal fullness after meals, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning sensation in the two groups were significantly lower than those before the treatment (observation group: 14.39 ± 7.13 *vs* 20.79 ± 11.36, 4.39 ± 1.37 *vs* 4.84 ± 5.16, 3.89 ± 1.19 *vs* 4.17 ± 4.43, 3.74 ± 1.05 *vs* 6.37 ± 5.36, 3.95 ± 1.98 *vs* 6.73 ± 6.21; control group: 13.57 ± 6.42 *vs* 20.68 ± 11.41, 3.27 ± 1.16 *vs* 4.91 ± 5.21, 3.16 ± 1.08 *vs* 4.20 ± 4.52, 4.29 ± 1.23 *vs* 6.29 ± 5.83, 4.17 ± 1.54 *vs* 6.82 ± 6.08; $P < 0.05$ for all). The scores of total symptoms, abdominal fullness after meals, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning sensation after treatment showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$ for all). The difference in the total response rate between the two groups was not statistically significant (70.00% *vs* 66.67%, $P > 0.05$). There were no significant differences in the response rates for postprandial distress syndrome and epigastric pain syndrome between the two groups (70.59% *vs* 64.71%, 69.23% *vs* 69.23%, $P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Both mosapride and pantoprazole

背景资料
功能性消化不良是消化内科临床上的常见病、多发病, 其发病机制目前尚不完全明确. 目前的研究多认为本病的发病和胃动力不足、排空障碍有关. 临床上以促胃肠动力药治疗早饱症状, 以质子泵抑制剂或者H2受体拮抗剂治疗腹痛、灼热感症状. 但是, 上述治疗方案是否能够使其临床疗效得到优化, 目前仍缺乏循证医学证据的支持.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿
功能性消化不良为非器质性病变, 不会对患儿的生命安全构成威胁, 但是其症状反复发作, 严重影响患儿的生活质量. 由于本病病情反复发作, 患儿家庭不仅承担了较重的经济负担, 也不利于公共卫生资源的合理分配.

have good efficacy in the treatment of children with functional dyspepsia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mosapride; Pantoprazole; Functional dyspepsia

Yang CY, Huang HB, Peng DG. Efficacy of mosapride and pantoprazole in treatment of children with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1989-1993 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1989.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1989

摘要

目的: 对比莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效.

方法: 选取在南华大学附属第一医院消化内科门诊就诊的60例功能性消化不良的患儿, 随机数字表法将其分为观察组和对照组各30例. 观察组患儿采用莫沙必利口服治疗, 每次5 mg, 3次/d; 对照组患儿采用泮托拉唑口服治疗, 每次40 mg, 1次/d. 治疗2 wk后, 对比两组患儿的症状积分和临床疗效.

结果: 经过1个疗程的治疗后, 两组患儿的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分均显著低于治疗前(观察组: 14.39±7.13 *vs* 20.79±11.36, 4.39±1.37 *vs* 4.84±5.16, 3.89±1.19 *vs* 4.17±4.43, 3.74±1.05 *vs* 6.37±5.36, 3.95±1.98 *vs* 6.73±6.21; 对照组: 13.57±6.42 *vs* 20.68±11.41, 3.27±1.16 *vs* 4.91±5.21, 3.16±1.08 *vs* 4.20±4.52, 4.29±1.23 *vs* 6.29±5.83, 4.17±1.54 *vs* 6.82±6.08)(均$P<0.05$); 而两组患儿治疗后的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分对比, 差异没有统计学意义(均$P>0.05$). 两组患儿的总有效率的对比(70.00% *vs* 66.67%), 差异没有统计学意义($P>0.05$); 两组患儿餐后不适综合征以及上腹痛综合征的总有效率的对比(70.59% *vs* 64.71%、69.23% *vs* 69.23%), 差异没有统计学意义(均$P>0.05$).

结论: 莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效相当. 儿童功能性消化不良的个体化治疗策略的制定还需要对其发病机制进行进一步的探索.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 莫沙必利; 泮托拉唑; 功能性消化不良

核心提示: 本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的临床疗效, 以探讨分型用药的合理性. 莫沙必利属于选择性5-羟色胺4受体激动剂, 对乙酰胆碱的释放起到促进作用, 从而达到促进胃肠蠕动、增加胃排空速度的目的. 本药在促进胃肠蠕动的同时, 并不明显增加胃酸的分泌, 同时由于本病的高选择性, 对5-羟色胺1、5-羟色胺2、肾上腺α1受体等均无明显的亲和性. 因此, 不会引起心脑血管不良事件, 安全性较高.

杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1989-1993 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1989.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1989

0 引言

功能性消化不良是以早饱、餐后饱胀、上腹部疼痛、上腹部灼热感为主要临床症状, 且无器质性病变的疾病. 本病是消化内科临床上的常见病、多发病, 其发病机制目前尚不完全明确[1,2]. 目前的研究多认为本病的发病和胃动力不足、排空障碍有关[3]. 临床上以促胃肠动力药治疗早饱症状, 以质子泵抑制剂或者H2受体拮抗剂治疗腹痛、灼热感症状[4]. 但是, 上述治疗方案是否能够使其临床疗效得到优化, 目前仍缺乏循证医学证据的支持[5]. 本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效, 为本病的治疗提供理论依据, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-05/2012-05于南华大学附属第一医院消化内科门诊就诊的功能性消化不良患儿60例, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各30例. 观察组中, 男14例, 女16例, 患儿年龄10-14岁, 平均年龄为12.37岁±1.53岁, 17例为餐后不适综合征, 13例为上腹痛综合征; 对照组中, 男12例, 女18例, 患儿年龄10-14岁, 平均年龄为13.28岁±1.07岁, 17例为餐后不适综合征, 13例为上腹痛综合征. 两组患儿在性别、年龄、临床症状上的对比, 差异没有统计学意义($P>0.05$), 两组患儿具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 参照罗马工作小组制定的罗马III诊断标准[6]中有关功能性消化不良的标准进行诊断. 所有患儿出现不同程度的饭后上腹部饱胀、疼痛不适、烧灼感等症状. 上述症状反复出现超过半年, 且近3 mo症状持续存在. 结合电子胃镜等相关辅助检查, 排除消化系溃疡、肿瘤等器质性病变的患儿. 如果患儿在平时饭后常出现饱胀感或者由于饱胀感导致进食量少于正常量者, 诊断为餐后不适综合征; 如果患儿存在间断性、中等程度以上的上腹部疼痛, 同时排除具有腹部其他部位疼痛、排便排气后腹痛减轻等其他原因导致腹痛的, 则诊断为上腹痛综合征. 排除同时符合餐后不适综合征和上腹痛综合征的患儿; 排除消化系幽门螺旋杆菌感染的患儿; 排除对本研究所用药物过敏以及近期有服用过促进胃肠动力药、质子泵抑制剂等可能影响疗效评价药物的患儿.

1.2.2 治疗方案: 观察组患儿给予口服枸橼酸莫沙必利片(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd生产, 进口药品注册证号: H20090657), 每次服用5 mg, 3次/d, 于三餐前服用, 2 wk为一个疗程; 对照组患儿给予口服泮托拉唑钠肠溶胶囊(山东仁和堂药业有限公司生产, 国药准字: H20093083), 每次服用40 mg, 1次/d, 于早餐前口服, 2 wk为一个疗程. 经过1个疗程的治疗后, 对比两组患儿的临床治疗效果.

1.2.3 疗效评价标准: 使用症状积分的方式评价患儿的临床疗效. 所有患儿均在接受治疗前后评估其症状积分. 功能性消化不良的症状包括早饱、饭后上腹部饱胀、上腹部灼热感、上腹部疼痛. 将患儿病情的严重程度分为4个层次, 分别为: 无症状; 提醒后才意识到有症状; 有自觉症状, 但对其生活、工作不构成影响; 有自觉症状, 且对其生活、工作构成明显影响. 对4个层次依次按照0、1、2、3分进行赋值. 每一个症状的积分为该症状在最近1 wk内发生的次数和其严重程度评分的乘积. 最终的评分结果为每一项症状评分结果的总和. 疗效指数 = (治疗前的总症状积分评分结果-治疗后的总症状积分评分结果)/治疗前的总症状积分评分结果×100%.

经过治疗后, 治疗指数>75%为显效; 治疗指数≥50%, 而<75%为有效; 治疗指数≥25%, 而<50%为改善; 治疗指数≥0%, 而<25%为无效; 治疗指数<0%为恶化. 总有效率为显效率和有效率两者之和[7].

1.2.4 观察指标: 对比两组患儿治疗前后的症状积分以及餐后不适综合征和上腹痛综合征的相关症状积分; 对比两组患儿总的临床疗效以及餐后不适综合征和上腹痛综合征的临床疗效.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件数据包进行数据录入并分析, 计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验; 计数资料采用例数(百分比)的形式表示, 组间比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后症状积分评估结果的对比 两组患儿治疗前的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分的对比, 差异均无统计学差异($P>0.05$); 经过1个疗程的治疗后, 两组患儿的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分均显著低于治疗前(均$P<0.05$); 而两组患儿治疗后的总症状积分、饭后上腹部饱胀积分、早饱积分、上腹部疼痛积分、上腹部灼热感积分对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 两组患儿临床疗效的对比 经过1个疗程的治疗后, 两组患儿的总有效率对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2); 两组患儿餐后不适综合征以及上腹痛综合征的总有效率对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3, 4).

3 讨论

功能性消化不良是胃肠道非器质性病变, 是消化系统常见的疾病之一. 由于人们生活工作压力的不断增加, 加上饮食习惯的不规律等原因, 本病的发病率也呈现逐年上升的趋势, 本病在儿童中的发病率也较高[8]. 本病为非器质性病变, 不会对患儿的生命安全构成威胁, 但是其症状反复发作, 严重影响患儿的生活质量[9]. 由于本病病情反复发作, 患儿家庭不仅承担了较重的经济负担, 也不利于公共卫生资源的合理分配[10]. 近几年的研究主张, 对于功能性消化不良的治疗, 应当遵循个体化治疗的原则[11]. 同时, 临床上根据功能性消化不良发病机制的不同, 将本病分为餐后不适综合征和上腹痛综合征两个亚型, 这也为个体化治疗方案的制定

相关报道
近几年的研究主张, 对于功能性消化不良的治疗, 应当遵循个体化治疗的原则. 同时, 临床上根据功能性消化不良发病机制的不同, 将本病分为餐后不适综合征和上腹痛综合征两个亚型, 这也为个体化治疗方案的制定提供一定的参考.

同行评价
本文设计科学, 写作规范, 内容对临床医师有一定的参考价值.

表 1　两组患儿治疗前后症状积分评估结果的对比情况 (n = 30, mean ± SD)

分组	时间	总症状积分	餐后不适综合征(n = 17)		上腹痛综合征(n = 13)	
			饭后上腹部饱胀	早饱	上腹部疼痛	上腹部灼热感
观察组	治疗前	20.79 ± 11.36	4.84 ± 5.16	4.17 ± 4.43	6.37 ± 5.36	6.73 ± 6.21
	治疗后	14.39 ± 7.13	4.39 ± 1.37	3.89 ± 1.19	3.74 ± 1.05	3.95 ± 1.98
t值		8.930	5.292	6.135	7.366	7.002
P值		0.011	0.039	0.027	0.015	0.019
对照组	治疗前	20.68 ± 11.41	4.91 ± 5.21	4.20 ± 4.52	6.29 ± 5.83	6.82 ± 6.08
	治疗后	13.57 ± 6.42	3.27 ± 1.16	3.16 ± 1.08	4.29 ± 1.23	4.17 ± 1.54
t值		9.012	6.478	6.732	5.298	6.394
P值		0.009	0.028	0.022	0.035	0.023

表 2　两组患儿临床疗效的对比情况 [n = 30, n(%)]

分组	显效	有效	改善	无效	总有效率
观察组	10(33.33)	11(36.67)	8(26.67)	1(3.33)	21(70.00)
对照组	11(36.67)	9(30.00)	8(26.67)	2(6.67)	20(66.67)
Z/χ^2值		−0.884			0.077
P值		0.376			0.781

表 3　两组患儿餐后不适综合征临床疗效的对比情况 [n = 17, n(%)]

分组	显效	有效	改善	无效	总有效率
观察组	8(47.06)	4(23.53)	4(23.53)	1(5.88)	12(70.59)
对照组	5(29.41)	6(35.29)	5(29.41)	1(5.88)	11(64.71)
Z/χ^2值		0.000			0.134
P值		1.000			0.714

表 4　两组患儿上腹痛综合征临床疗效的对比情况 [n = 13, n(%)]

分组	显效	有效	改善	无效	总有效率
观察组	2(15.38)	7(53.85)	4(30.77)	0(0.00)	9(69.23)
对照组	6(46.15)	3(23.08)	3(23.08)	1(7.69)	9(69.23)
Z/χ^2值		−1.917			0.000
P值		0.055			1.000

提供一定的参考.

本研究对比莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的临床疗效, 以探讨分型用药的合理性. 莫沙必利属于选择性5-羟色胺4受体激动剂, 对乙酰胆碱的释放起到促进作用, 从而达到促进胃肠蠕动、增加胃排空速度的目的[12]. 本药在促进胃肠蠕动的同时, 并不明显增加胃酸的分泌, 同时由于本病的高选择性, 对5-羟色胺1、5-羟色胺2、肾上腺α1受体等均无明显的亲和性. 因此, 不会引起心脑血管不良事件, 安全性较高[13]. 泮托拉唑属于质子泵抑制剂, 在酸性条件下转化为环次磺胺, 环次磺胺能够特异性地和质子泵发生不可逆性的结合, 从而达到抑制胃酸分泌、减轻胃内酸性环境的目的[14]. 在本研究中, 两组患儿各自服用莫沙必利或者泮托拉唑后, 症状积分均有显著的降低, 说明以上两种药物对缓解病情均有一定的作用.

国外对功能性消化不良患者采用安慰剂和质子泵抑制剂或者促胃肠动力剂进行随机

对照研究, 证明质子泵抑制剂或者促胃肠动力剂的临床疗效显著优于安慰剂[15]. 临床上认为, 由于餐后不适综合征是以饱胀感为主要症状, 提示其发病机制主要是胃肠动力不足、胃排空障碍, 采用促胃肠动力剂进行治疗的针对性更强. 而上腹痛综合征是以腹痛、灼热感为主要症状, 提示其发病机制是胃酸分泌过多, 对胃肠黏膜造成刺激为主, 采用质子泵抑制剂进行治疗更有针对性. 本研究采用莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良并对比两者的临床疗效. 结果发现, 观察组和对照组无论在功能性消化不良总的临床疗效和症状积分上的对比, 还是在餐后不适综合征以及上腹痛综合征的临床疗效和症状积分的对比上, 差异均无统计学意义, 这与蒋琦等[16]的研究结果基本一致. 这可能是因为功能性消化不良的两个亚型不能仅仅通过胃肠动力不足和胃酸分泌异常来解释, 所有根据以上的发病机制制定的治疗方案缺乏针对性, 难以作为制定儿童功能性消化不良个体化治疗方案的依据.

总之, 莫沙必利和泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良均有一定的临床疗效, 且两者的临床疗效相当. 儿童功能性消化不良的个体化治疗策略的制定还需要对其发病机制进行进一步的探索.

4 参考文献

1 吴启斌, 谢崇凡, 冯晓霞. 舒肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效观察. 重庆医学 2011; 40: 2149-2150

2 杨勇. 莫沙必利联合氟西汀治疗功能性消化不良的临床研究. 重庆医学 2010; 39: 598-599

3 Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2012; 47: 862-871 [PMID: 22766746 DOI: 10.1007/s00535-012-0625-9]

4 付遥垚, 刘诗. 功能性消化不良研究的若干进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 229-230, 233

5 Ang D, Talley NJ, Simren M, Janssen P, Boeckxstaens G, Tack J. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 634-649 [PMID: 21223343 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04566.x]

6 Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 299-302 [PMID: 18728525 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816c4372]

7 骆桂红. 小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良临床效果观察. 河北医学 2012; 18: 226-228

8 Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 187-194 [PMID: 19997854 DOI: 10.1007/s00535-009-0168-x]

9 Dal K, Deveci OS, Kucukazman M, Ata N, Sen O, Ozkan S, Yeniova AO, Başer S, Beyan E, Nazligul Y, Yavuz B, Ertugrul DT. Decreased parasympathetic activity in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 748-752 [PMID: 24901820 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000111]

10 夏春生, 刘华蓉, 达世平, 沈微. 不同质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的疗效分析. 重庆医学 2011; 40: 1778-1780

11 Talley NJ, Locke GR, Herrick LM, Silvernail VM, Prather CM, Lacy BE, DiBaise JK, Howden CW, Brenner DM, Bouras EP, El-Serag HB, Abraham BP, Moayyedi P, Zinsmeister AR. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 523-533 [PMID: 22343090 DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.002]

12 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01809.x]

13 Cho KH, Choi YK, Kang JH, Choi HG, Yong CS, Park YJ. Development of a novel combination tablet containing trimebutine maleate and mosapride citrate for the treatment of functional dyspepsia. *Int J Pharm* 2010; 400: 145-152 [PMID: 20826201 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.08.047]

14 沈斌, 张继明, 冯小敏, 沈水杰. 3种质子泵抑制药代谢性相互作用处方分析. 医药导报 2010; 29: 109-111

15 Tan VP, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BC. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6127-6133 [PMID: 23155342]

16 蒋琦, 丁小云, 章四杰, 王海勇, 俞杏萍, 谢双林. 莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的对照研究. 胃肠病学 2011; 16: 547-550

编辑: 田滢 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1994

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1994-1998
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果

胡耶芳, 邓碧珠

背景资料
精神心理、周围环境、饮食习惯等多种因素可加重功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者的病情; 同时有研究认为躯体化症状已成为影响FD患者病情严重程度的独立因素, 对患者的日常生活及工作造成严重不良影响.

胡耶芳, 邓碧珠, 桂林市中医医院临床药学室 广西壮族自治区桂林市 541002
胡耶芳, 主管药师, 主要从事临床药学的研究.
作者贡献分布: 本文主要由胡耶芳写作完成; 邓碧珠参与研究过程.
通讯作者: 胡耶芳, 主管药师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区临桂路2号, 桂林市中医医院临床药学室.
xiaohuyefnag@163.com
电话: 0773-2566420
收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-04-28

Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia

Ye-Fang Hu, Bi-Zhu Deng

Ye-Fang Hu, Bi-Zhu Deng, Department of Clinical Pharmaceutics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guilin City, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Correspondence to: Ye-Fang Hu, Pharmacist-in-Charge, Department of Clinical Pharmaceutics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guilin City, 2 Lingui Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xiaohuyefnag@163.com
Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To observe somatic symptoms of patients with functional dyspepsia (FD) and assess the effect of anti-somatization therapy on the quality of life in patients with FD.

METHODS: One hundred patients with FD were included in the study, and they were divided into an observation group and a control group. Patients in the control group were treated with conventional proton pump inhibitors (PPI) and/or prokinetics. Patients in the observation group were given anti-somatization therapy. The somatic symptoms and Nepean dyspepsia index (NDI) were compared after 4 wk of treatment.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (92.0% *vs* 70.0%, $P < 0.05$). PHQ-15 score after treatment in the observation group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in PHQ-15 score in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). As the treatment time extended, NDI score was improved in both groups, and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$). NDI score at 2-4 wk after treatment in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The quality of life in patients with FD is affected by somatic symptoms. For FD patients with poor response to conventional treatment, the quality of life could be improved by the combination of anti-somatization therapy and conventional therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-somatization; Functional dyspepsia; Flupentixol and melitrace tablets

Hu YF, Deng BZ. Effect of anti-somatization therapy on quality of life in patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1994-1998

同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1994.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1994

摘要

目的: 探讨抗躯体化症状疗法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的临床效果, 为其临床应用提供可参考依据.

方法: 选择100例确诊为FD且有躯体症状的患者作为研究对象, 采用随机数字法平均分为观察组与对照组, 对照组患者给予常规质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和/或促动力药治疗, 观察组患者在对照组基础上给予联合氟哌噻吨美利曲辛(抗躯体化症状治疗), 随访观察4 wk比较两组患者躯体化症状及Nepean消化不良指数(Nepean dyspepsia index, NDI)评分.

结果: 观察组总有效率(92.0%)明显高于对照组(70.0%), 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗后观察组PHQ-15总分及各躯体症状比例明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显(P>0.05). 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显(P<0.05); 不同时间段比较: 治疗前、治疗后1 wk两组NDI评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: FD患者可伴有躯体症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 抗躯体化症状; 功能性消化不良; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提示: 对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量.

胡耶芳, 邓碧珠. 抗躯体化症状疗法在功能性消化不良患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1994-1998
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1994.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1994

0 引言

临床上功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠病, 可表现为上腹痛、上腹胀等不适症状, 症状可持续或反复发作. 同时部分患者可伴有头晕、头痛、四肢疼痛等消化系统以外的症状, 临床上称为躯体化症状[1,2]. 研究[3]发现, 精神心理、周围环境、饮食习惯等多种因素可加重FD患者的病情; 同时有研究认为躯体化症状已成为影响FD患者病情严重程度的独立因素, 对患者的日常生活及工作造成严重不良影响. 在此背景下, 本研究即探讨抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果, 为其临床应用提供可参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-01/2014-12 102例确诊为FD且有躯体症状的患者作为研究对象, 男53例, 女49例, 年龄24-70岁, 平均年龄40.45岁±6.31岁, 病程6 mo-7年, 平均病程30.12 mo±3.56 mo. 有2例患者脱落, 剩余100例患者采用随机数字法平均分为观察组与对照组各50例, 两组资料比较差异无统计学意义(P>0.05). 纳入标准: 存在上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、恶心呕吐等症状至少6 mo, 诊断符合符合罗马III标准[4], 同时患者健康问卷躯体症状群量表15项(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)评分>4分. 排除标准: 消化系肿瘤、消化系溃疡、肠易激综合征、既往存在焦虑、抑郁者、近期服用影响消化系统药物者. 所有患者均签署知情同意书, 且经过伦理委员会批准. 兰索拉唑肠溶片(海南益尔药业有限公司, 国药准字H20041440, 规格: 15 mg/片); 枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字H20031110, 规格: 5 mg/片); 氟哌噻吨美利曲辛(H. Lundbeck A/S, 国药准字H20130126, 规格: 氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg/片).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 详细记录患者信息, 对照组给予常规兰索拉唑肠溶片30 mg, 1次/d, 及枸橼酸莫沙必利分散片5 mg, 3次/d治疗; 观察组患者在对照组基础上给予抗躯体化症状治疗, 即联合氟哌噻吨美利曲辛1片, 2次/d, 早晨及中午各1片治疗.

1.2.2 观察指标: 随访观察4 wk比较两组患者躯体化症状、PHQ-15及Nepean消化不良指数(Nepean dyspepsia index, NDI)评分.

PHQ-15评分共15个项目, 主要指过去的4 wk被躯体症状困扰的程度: 没有困扰为0分, 少许

研发前沿
情绪紧张、焦虑、抑郁等均可引起植物神经功能的紊乱, 使得胃肠道运动异常及分泌功能失调, 最终导致FD发作或加重. 而植物神经功能紊乱又常常合并有躯体化症状. 可见躯体化症状已成为影响FD患者生活质量的危险因素之一. 探讨抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果.

相关报道
明文等研究发现, 约有32.1%的伴有躯体化症状的FD患者常规PPI和/或促动力药治疗无效, 对该类患者采用联合抗躯体化症状治疗后4 wk PHQ-15总评分由7.3分±3.2分降为2.9分±2.2分. 同时胃痛、头痛、胸痛、头晕、气促、感到疲乏或精力不足、睡眠困难、口干在患者治疗前后的不同被扰程度(无影响、略有影响和有较大影响)中比较差异均有统计学意义(均P<0.05).

创新盘点
NDI是特异性评价消化不良症状与健康相关的生活质量量表, 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显; 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组.

表 1 两组患者疗效比较 (n = 50)

分组	显著(n)	有效(n)	有进步(n)	无效(n)	总有效率(%)
观察组	28	18	3	1	92.0
对照组	24	11	10	5	70.0
t值					7.862
P值					0.005

困扰为1, 很多困扰为2. 总分0-30分, 0-4分为无躯体症状; 5-9分为轻度躯体症状; 10-14分为中度躯体症状; ≥15分为重度躯体症状. NDI[5]为Nicholas J. Talley等于1998年编制, 是特异性评价消化不良症状与健康相关的生活质量量表, 共10项条目, 包括日常生活、疾病认知、工作学习、精神压力、饮食5个维度, 每项条目采用5分制, 总评分为各项条目评分累加分, 得分越低表明疾病对患者生活质量的影响越小.

疗效评价: (1)严重程度: 无症状为0分; 经提醒能回忆起症状为1分; 有症状但对日常生活的影响不大为2分; 有症状且对日常生活产生影响为3分; (2)记录每周FD症状出现天数. 以严重程度积分×天数计算得分, 以得分改善率评价疗效: [(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分]×100%. (1)显效为得分改善率>75%; (2)有效为50%<得分改善率≤75%; (3)有进步为25%<得分改善率≤50%; 无效为症状积分改善率≤25%或得分增高. 以显效+有效计算总有效率.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对数据进行处理. 数据资料经正态性检验, 符合正态分布数据的计量资料采用mean±SD进行描述, 两组间的比较采用独立样本t检验; 非正态分布资料采用中位数(四分位间距)表示, 采用秩和检验; 计数资料以构成比(%)表示, 行χ^2检验; 多组之间比较采用方差分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组间疗效比较 两组患者疗效分析结果显示: 观察组总有效率92.0%明显高于对照组70.0%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组治疗前后躯体化症状情况比较 两组治疗前后躯体化症状情况比较结果显示: 治疗前两组PHQ-15总分及各躯体症状比例比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后观察组PHQ-15总分及各躯体症状比例明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显(P>0.05)(表2).

2.3 两组治疗前后NDI评分比较 两组治疗前后NDI评分比较结果显示: 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显(P<0.05); 不同时间段比较: 治疗前、治疗后1 wk两组NDI评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

FD是临床较为常见的功能性胃肠道疾病, 目前FD的发病机制尚不明确, 但随着研究的深入, 有研究发现情绪紧张、焦虑、抑郁等均可引起植物神经功能的紊乱, 使得胃肠道运动异常及分泌功能失调, 最终导致FD发作或加重. 而植物神经功能紊乱又常常合并有躯体化症状, 因此有研究[6-8]随访发现, 约45.6%的伴有头晕、头痛等躯体化症状的FD患者5年后仍存在消化不良, 影响其日常生活及工作. 可见躯体化症状已成为影响FD患者生活质量的危险因素之一.

临床上躯体化症状, 是一种慢性精神疾病, 表现为一种或多种经常反复出现的全身躯体症状, 由于相关检查未发现器质性病变, 因此常常无法用医学来解释[9-11]. 本研究分析抗躯体化症状疗法在FD患者中的临床效果发现, 抗躯体化症状疗法患者总有效率(92.0%)明显高于对照组(70.0%). 可见抗躯体化症状疗法明显增加临床治疗效果.

本研究分析治疗前后躯体化症状发现, 治疗后观察组PHQ-15总分及各躯体症状比例明显下降, 而对照组PHQ-15总分及各躯体症状比例改善不明显. 可见对于部分FD患者, 常规治疗效果明显欠佳, 且常规治疗对躯体化症状改善不明显, 因此亦不能得到较好的临床效

应用要点
FD患者可伴有躯体症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量.

表 2　两组治疗前后躯体化症状情况比较 (n = 50)

躯体化症状	观察组		χ^2值	P值	对照组		χ^2值	P值
	治疗前	治疗后4 wk			治疗前	治疗后4 wk		
PHQ-15总分(分)	7.32 ± 2.12	2.73 ± 1.27	5.636	0.000	7.43 ± 2.41	6.90 ± 2.33	0.312	0.533
胃痛n(%)	26(52.0)	8(52.0)	14.439	0.000	24(48.0)	16(32.0)	2.667	0.102
头晕n(%)	22(44.0)	4(8.0)	16.840	0.000	23(46.0)	16(32.0)	2.060	0.151
头痛n(%)	20(40.0)	3(6.0)	16.318	0.000	17(34.0)	11(22.0)	1.786	0.181
气促n(%)	9(18.0)	1(2.0)	7.111	0.008	11(22.0)	8(16.0)	0.585	0.444
乏力n(%)	18(36.0)	3(6.0)	13.562	0.002	20(40.0)	13(26.0)	2.216	0.137
胸痛n(%)	13(26.0)	2(4.0)	9.490	0.002	16(32.0)	10(20.0)	1.871	0.171
睡眠障碍n(%)	16(32.0)	1(2.0)	15.946	0.000	18(36.0)	13(26.0)	1.169	0.280
其他n(%)	10(20.0)	1(2.0)	8.274	0.004	9(18.0)	8(16.0)	0.071	0.790

PHQ-15: 健康问卷躯体症状群量表15项.

表 3　两组治疗前后NDI评分比较 (n = 50, mean ± SD, 分)

时间	观察组	对照组	t值	P值
治疗前	23.30 ± 3.51	23.19 ± 2.36	0.639	0.302
治疗后1 wk	21.50 ± 2.33	20.73 ± 2.27	0.723	0.292
治疗后2 wk	19.93 ± 2.54	13.43 ± 2.55	3.111	0.005
治疗后3 wk	17.55 ± 5.86	8.76 ± 5.68	5.118	0.000
治疗后4 wk	15.44 ± 1.57	4.23 ± 1.38	5.727	0.000

NDI: Nepean消化不良指数.

果. 明文等[12]研究发现, 约有32.1%的伴有躯体化症状的FD患者常规PPI和/或促动力药治疗无效, 对该类患者采用联合抗躯体化症状治疗后4 wk PHQ-15总评分由7.3分±3.2分降为2.9分±2.2分, 差异有统计学意义(t = 12.653, P<0.01). 同时胃痛、头痛、胸痛、头晕、气促、感到疲乏或精力不足、睡眠困难、口干在患者治疗前后的不同被扰程度(无影响、略有影响和有较大影响)中比较差异均有统计学意义(χ^2 = 39.231, 6.796, 6.693, 15.520, 6.698, 51.572, 44.390, 16.506; 均P<0.05). 支持本研究结果. 分析认为本研究采用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体症状的治疗, 氟哌噻吨是一种神经阻滞剂, 小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用. 美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 低剂量应用时, 具有兴奋特性. 两种成分的合剂具有抗抑郁, 抗焦虑和兴奋特性[13]. 同时抗抑郁治疗可以明显减少或缓解患者的躯体症状[14].

本研究进一步分析治疗前后NDI评分发现, 随着治疗时间延长两组患者NDI评分均有改善, 但观察组患者改善更明显; 治疗后2-4 wk观察组NDI评分明显低于对照组. Abler等[15]研究发现, FD患者增加抗抑郁药物前NDI总评分为44.3分±11.7分, 加用抗抑郁药后为29.2分±6.9分, 差异有统计学意义(t = 12.503, P<0.01). 可见抗抑郁治疗可以明显改善患者日常生活质量. 分析可能与抗抑郁治疗后改善了患者的躯体症状有关.

总之, FD患者可伴有躯体症状, 在常规治疗基础上, 特别是对于常规治疗无效的患者, 加用氟哌噻吨美利曲辛片进行抗躯体化症状治疗, 可更好改善患者临床症状, 提高其日常生活质量.

名词解释

躯体化症状: 是一种慢性精神疾病, 其主要特征是存在一种或多种经常反复变化的、可涉及身体任何系统和器官的躯体症状, 其中许多无法用医学来解释, 经各种医学检查不能证实有任何器质性病变足以解释其躯体症状, 常导致患者长期反复就医和显著的社会功能障碍.

4　参考文献

1 Talley NJ, Herrick L, Locke GR. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 5-8 [PMID: 20136584 DOI: 10.1586/egh.09.73]

2 Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 767-774 [PMID: 23567354 DOI: 10.1038/ajg.2013.89]

同行评价

本研究有一定科学性、可读性.

3 Irwin MR. Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 605-620 [PMID: 21889682 DOI: 10.1016/j.psc.2011.05.005]

4 梁斌, 张军, 沈凯, 叶颖江, 林峰, 李勇, 张忠涛, 王杉. 厚朴排气合剂对开腹胃肠道手术后胃肠功能恢复影响的多中心前瞻性研究. 中华消化外科杂志 2012; 11: 574-578

5 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R, Holvoet L, Demyttenaere K, Tack J. Risk factors for impaired health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 261-274 [PMID: 21083672 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04510.x]

6 常小荣, 兰蕾, 严洁, 王小娟, 陈慧敏. 针刺足阳明经特定穴治疗功能性消化不良30例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 839-844

7 Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Gwee KA, Ang TL, Chang FY, Fock KM, Hongo M, Hou X, Kachintorn U, Ke M, Lai KH, Lee KJ, Lu CL, Mahadeva S, Miura S, Park H, Rhee PL, Sugano K, Vilaichone RK, Wong BC, Bak YT. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 150-168 [PMID: 22523724 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.150]

8 吴珺玮, 诸琦, 谭继宏, 马天乐, 陈颖, 钱爱华, 徐家裕. 肠易激综合征重叠功能性消化不良的问卷调查. 胃肠病学 2011; 16: 22-25

9 Jones MP, Coppens E, Vos R, Holvoet L, Luyten P, Tack J, Van Oudenhove L. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut* 2013; 62: 1573-1580 [PMID: 22917658 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302634]

10 陈胜良. 浅析抗焦虑抑郁药治疗功能性胃肠病的理论和实践. 中华消化杂志 2013; 33: 433-436

11 Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 191-198 [PMID: 21414093 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x]

12 明文, 贺国斌, 向军英, 张琴, 李群华. 抗躯体化症状治疗对功能性消化不良患者生活质量的疗效. 中华消化杂志 2014; 34: 800-804

13 朱传会, 李学良, 林琳. 胃食管反流病与功能性肠道疾病的重叠及其相关因素. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2303-2307

14 Larsson MB, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Ström M, Mayer EA, Walter SA. Brain responses to visceral stimuli reflect visceral sensitivity thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 463-472. e3 [PMID: 22108191 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.022]

15 Abler B, Seeringer A, Hartmann A, Grön G, Metzger C, Walter M, Stingl J. Neural correlates of antidepressant-related sexual dysfunction: a placebo-controlled fMRI study on healthy males under subchronic paroxetine and bupropion. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1837-1847 [PMID: 21544071 DOI: 10.1038/npp.2011.66]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.1999

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 1999-2002
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义

何 显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华

何显, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科 河北省衡水市 053000
王文智, 衡水市哈励逊国际和平医院检验科 河北省衡水市 053000
何显, 主治医师, 主要从事消化内科的研究.
作者贡献分布: 何显负责论文的设计与文章的撰写; 王文智负责实验研究; 赵彩红负责实验数据与资料整理; 孙建顺负责文章的审核、校对; 王丽华负责论文的写作指导.
通讯作者: 何显, 主治医师, 053000, 河北省衡水市人民东路180号, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科.
hexian0608@sina.com
电话: 0318-2187171
收稿日期: 2015-01-28 修回日期: 2015-03-04
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis

Xian He, Wen-Zhi Wang, Cai-Hong Zhao, Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang

Xian He, Cai-Hong Zhao, Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Wen-Zhi Wang, Department of Clinical Laboratory, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xian He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, 180 Renmin East Street, Hengshui 053000, Hebei Province, China. hexian0608@sina.com
Received: 2015-01-28 Revised: 2015-03-04
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the adponectin levels in serum and intestinal tissue of patients with ulcerative colitis and to analyze the clinical significance.

METHODS: Serum adiponectin levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and the presence of adiponectin in the intestinal mucosa was detected by immunohistochemical staining in 38 patients with ulcerative colitis and 10 healthy controls. The correlation of adiponectin level with the clinical characteristics of ulcerative colitis was analyzed.

RESULTS: The levels of adiponectin in serum and intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis were significantly higher than those in the normal control group, and can reflect the severity of ulcerative colitis to a certain extent. There was a significant positive correlation between adiponectin level in the intestinal mucosa and disease activity index in patients with active ulcerative colitis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Adiponectin may play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Adiponectin; Interleukin

He X, Wang WZ, Zhao CH, Sun JS, Wang LH. Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 1999-2002 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1999

摘要

目的: 检测溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜及血清脂联素水平, 探讨其

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative cilitise, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症. 其发病机制仍未完全阐明, 研究发现免疫调节紊乱是UC发病的关键因素. 通过研究脂联素在UC患者体内脂联素的变化, 为UC的发病机制及治疗提供临床靶点.

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

临床意义.

方法: 应用免疫组织化学染色及酶联免疫吸附试验检测38例UC患者和10例健康体检者肠黏膜及血清脂联素水平, 并分析其与UC临床特征的相关性.

结果: UC患者肠黏膜脂联素表达及血清脂联素水平均较正常对照组升高, 并在一定程度上反应UC患者病情严重程度. 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数正相关.

结论: 脂联素可能参与UC疾病的发生发展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 脂联素; 白介素

核心提示: 脂联素是今年发现的具有抗炎的脂肪细因子, 与胰岛素抵抗负相关, 在非酒精性肝病、肥胖、2型糖尿病患者体内表达降低. 有研究发现溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血清脂联素表达升高, 并与疾病活动指数具有相关性, 因此本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点.

何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华. 脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1999-2002 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1999

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结肠的慢性炎症性肠道疾病, 发病率近年呈上升趋势. 其主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便. 研究[1]认为UC的发病因素主要为宿主基因易感性、环境因素、感染及免疫因素等几方面相互作用的结果. 其中宿主免疫功能异常是UC发病的关键因素[1,2]. 近些年研究[3,4]发现脂联素、瘦素及抵抗素等脂肪细胞因子参与人体炎症发生、发展过程. 有研究[5]发现炎症性肠病患者肠黏膜脂肪组织中脂联素高度表达, 提示炎症性肠病患者肠黏膜脂肪细胞具有免疫调节作用, 肠黏膜脂肪组织分泌产生的脂联素等脂肪细胞因子参与炎症性肠病的发病过程. 故本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 进一步探讨脂联素在UC发病过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-07/2012-12衡水市哈励逊国际和平医院收治的UC患者38例, 其中男22例, 女16例; 年龄19-63岁, 平均年龄39岁±14岁, 平均体质量指数(body mass index, BMI)22.8 kg/m^2. 全部病例均符合2012年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[6]. 并根据该诊断标准将入组UC患者分为轻度(13例)、中度(14例)、重度(11例)3组. 所有入组病例均经过门诊或者住院治疗后达到病情缓解, 随访资料完整者(缓解期)15例. 正常对照组10例, 无慢性腹泻、便秘病史, 经病理证实为结肠息肉、自愿健康体检电子结肠镜检查全结肠未见异常者. 排除标准: (1)不符合上述诊断标准与入组标准; (2)重度UC患者, 病理提示肠黏膜肠上皮化生或异型增生者; 或者合并有消化系肿瘤病变患者; (3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)应用免疫抑制剂及研究中认为有任何不适宜入选的情况. 试验所用试剂由武汉博士德公司提供.

1.2 方法

1.2.1 UC患者血清脂联素检测: 所有受试者均于清晨空腹采肘静脉血5 mL, 离心取血清, 置-20 ℃冰箱保存待同时检测. 应用双抗夹心酶联免疫吸附实验检测血清脂联素水平.

1.2.2 UC患者肠黏膜脂联素检测: 采用Power Vision™二步法对UC患者肠黏膜进行脂联素免疫组织化学染色, 棕黄色着色为阳性表达, 用多功能病理图象分析仪测定脂联素表达面积百分比, 每张片子取中央和四周五个区域, 20倍物镜下计算平均面密度(阳性面积与统计场面积百分比).

1.2.3 UC的疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: DAI总分为腹泻次数、便血情况、内镜下黏膜表现、医师病情评估分数之和. 症状缓解<2分; 轻度活动3-5分; 中度活动6-10分; 重度活动11-12分.

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件对实验数据进行分析. 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验. 相关性分析采用Pearson相关分析. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 UC患者血清脂联素水平变化 与正常对照

研发前沿
脂联素是近年新发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抗炎调节免疫功能, 通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 分析其与疾病活动指数的相关性, 评价UC患者疾病状态及治疗效果.

相关报道
目前国内外对于脂联在UC患者体内的表达已有多篇报道, 多数研究认为脂联素在UC患者体内高表达, 认为脂联素参与UC患者发病过程中的炎症反应.

组相比, 中度(9.33 pg/mL±2.83 pg/mL)及重度(11.08 pg/mL±3.85 pg/mL)UC患者血清脂联素水平较正常对照组(8.36 pg/mL±2.59 pg/mL)明显升高(F = 13.296, P<0.05). 轻度UC患者(8.57 pg/mL±2.67 pg/mL)与正常对照组(8.36 pg/mL±2.59 pg/mL)相比血清脂联素水平无明显升高(P>0.05).

2.2 肠黏膜脂联素的变化 与正常对照组(4.04±0.71)相比, 轻、中、重度UC患者肠黏膜脂联素水平明显升高, 且以轻(5.54±0.49)、中(6.55±0.83)、重(8.48±0.77)组顺序依次递增, 各组间比较差异均有统计学意义. F值分别为45.675和63.386, 均P<0.05.

2.3 治疗前后脂联素变化 活动期UC患者血清及肠黏膜脂联素水平分别为(10.81 pg/mL±4.37 pg/mL、7.55±0.61), 与正常对照组(8.36 pg/mL±2.59 pg/mL、4.04±0.71)比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗后缓解期UC患者血清脂联素水平为(8.64 pg/mL±3.14 pg/mL, 与正常对照组(8.36 pg/mL±2.59 pg/mL)相比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 但是缓解期肠黏膜脂联素水平为(8.64 pg/mL±3.14 pg/mL), 仍高于正常对照组(4.04 pg/mL±0.71 pg/mL)(P<0.05). 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平均与疾病活动指数正相关(r = 0.916, P<0.05).

3 讨论

脂联素是近年发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 在非酒精性脂肪肝、肥胖、2型糖尿病患者体内低表达, 脂联素与胰岛素抵抗呈负相关[7,8]. 研究[9,10]发现脂联素通过抑制肿瘤坏死因子的产生及其活性, 抑制核因子的活化, 并诱导单核细胞、巨噬细胞及树突细胞产生IL-10等抗炎细胞因子, 发挥其抗炎作用.

Karmiris等[5]研究发现炎症性肠病患者血清脂联素水平升高, 但是, Waluga等[11]对UC患者研究发现, UC患者与健康对照组相比, 血清脂联素无明显升高, 研究认为脂联素不参与UC发病过程. 我们研究也发现轻度UC患者血清脂联素与正常对照组相比较, 血清脂联素无明显升高. 但是, 轻度UC患者肠黏膜脂联素表达升高, 与正常对照组相比差异具有统计学意义. 我们通过研究认为: 轻度UC患者免疫功能紊乱以病变肠黏膜为主, 故肠黏膜脂联素升高, 轻度UC患者全身炎症反应轻, 免疫功能平衡未出现紊乱, 血清脂联素与正常对照组相比无明显升高. 提示轻度UC患者病变以肠道局部黏膜为主, 全身炎症反应较轻.

在对脂联素基因敲除小鼠模型研究后发现, 在相同诱导条件下, 脂联素基因敲除小鼠较野生小鼠进展致更为严重的结肠炎症, 提示脂联素参与结肠黏膜炎症发生发展过程[12]. 在对葡聚糖硫酸酯钠诱导小鼠结肠炎模型中研究发现, 脂联素具有抑制肠上皮细胞趋化因子的产生, 抑制巨噬细胞的吞噬作用及促炎细胞因子的释放, 证实脂联素具有抑制肠黏膜炎症发生、发展的作用[13].

但是我们通过研究发现, 中、重度UC患者无论血清脂联素还是肠黏膜脂联素, 均较正常对照组明显升高, 随着病情进展, UC患者体内脂联素水平升高越明显. 这与多数研究认为脂联素在UC发病过程高表达相符合[14]. 提示脂联素参与UC患者发病过程. 随着疾病发生、发展, UC患者炎症反应由结肠黏膜局部进展到全身炎症反应, UC患者免疫平衡被打破, 进而出现各种临床症状.

Ponemone等[15]研究发现UC患者体内脂联素表达升高, 脂联素通过调节IL-10高表达发挥其抗炎作用. 我们通过研究认为UC患者体内脂联素水平升高, 与UC患者免疫失衡, 促炎细胞因子表达增强, 抗炎细胞因子表达减弱, 血清脂联素被动性升高, 上调抗炎细胞因子的表达, 发挥其抗炎作用, 以进一步恢复抗炎细胞因子与促炎细胞因子之间的平衡有关.

通过对UC患者治疗前后血清及肠黏膜脂联素水平变化发现, 缓解期UC患者血清脂联素水平与正常对照组差异无统计学意义, 但是治疗后UC患者肠黏膜脂联素水平仍高于正常对照组. 提示肠黏膜局部仍有炎症反应存在, 这有可能成为UC容易复发的原因. 通过脂联素水平与疾病活动指数研究发现, 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数呈正相关, 因此肠黏膜脂联素水平可作为评测UC疾病状态的一个参考指标.

当然, UC发病中涉及多种炎症因子, 并且相互影响. 我们对于UC患者体内脂联素的研究只是为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点. 脂联素在UC发病过程中的免疫调节作用仍需进一步、大样本研究.

创新盘点
通过检测轻、中、重3组UC患者血清及黏膜脂联素水平, 评价UC患者疾病严重程度及治疗效果.

应用要点
通过与正常对照组相比较, 评判血清脂联素及肠黏膜脂联素在UC患者疾病严重程度评价及治疗效果评判中的应用价值.

同行评价

脂联素在UC患者发病过程中的作用已有初步研究, 通过对UC患者血清及肠黏膜脂联素水平检测, 判定UC患者疾病程度及治疗效果. 但是血清脂联素及肠黏膜脂联素的检测技术仍需进一步研究应用.

4 参考文献

1 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

2 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2249-2254

3 Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550-1557 [PMID: 22407798 DOI: 10.1002/ibd.22893]

4 Olszanecka-Glinianowicz M, Handzlik-Orlik G, Orlik B, Chudek J. Adipokines in the pathogenesis of idiopathic inflammatory bowel disease. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 226-231 [PMID: 23873428]

5 Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105 [PMID: 16432373]

6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华消化杂志 2012; 51: 818-831

7 Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579 [PMID: 25232450 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570]

8 Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014; 10: 54-59 [PMID: 24877038 DOI: 10.12965/jer.140100]

9 Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 36896-36904 [PMID: 22948153 DOI: 10.1074/Jbc.M112.409516]

10 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783 [PMID: 16998510 DOI: 10.1038/nri1937]

11 Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6912-6917 [PMID: 24944482 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6912]

12 Saxena A, Fletcher E, Larsen B, Baliga MS, Durstine JL, Fayad R. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J Inflamm* (Lond) 2012; 9: 30 [PMID: 22909126 DOI: 10.1186/1476-9255-9-30]

13 Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861 [PMID: 16952554 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.015]

14 Batra A, Zeitz M, Siegmund B. Adipokine signaling in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1897-1905 [PMID: 19408337 DOI: 10.1002/ibd.20937]

15 Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, Fayad R. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010; 1: e1 [PMID: 23238652 DOI: 10.1038/ctg.2010.1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.2003

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 2003-2010
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析

石云华, 何 松

石云华, 何松, 重庆医科大学附属第二医院消化内科 重庆市 400010
石云华, 主要从事炎症性肠病的研究.
作者贡献分布: 此课题设计由何松完成; 研究过程与数据分析由何松与石云华完成; 本论文写作由石云华完成.
通讯作者: 何松, 主任医师, 400010, 重庆市临江路74号, 重庆医科大学附属第二医院消化内科. hedoctor65@sina.com
电话: 023-63693323
收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-03-17
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-04-28

Infliximab and azathioprine combination therapy *vs* monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Yun-Hua Shi, Song He

Yun-Hua Shi, Song He, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China
Correspondence to: Song He, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, 74 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. hedoctor65@sina.com
Received: 2015-01-16 Revised: 2015-03-17
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of infliximab (IFX) and azathioprine (AZA) combination therapy *vs* monotherapy in moderate to severe inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS: A comprehensive literature search was performed in MEDLINE, EMBASE, PubMed, Ovid, Google, Wanfang database, Vip database, China National Knowledge Infrastructure database (CNKI) and the Chinese biomedical literature database of randomized controlled clinical trials about IFX and AZA in IBD. Data of the included studies were extracted and their quality was evaluated to conduct a meta-analysis.

RESULTS: Based on the inclusion criteria, 6 prospective randomized controlled clinical studies were included in this study. Clinical remission rate and endoscopic remission rate were significantly improved in the combination group when compared with IFX or AZA monotherapy. However, there was no significant statistical difference in overall adverse reactions between the two groups.

CONCLUSION: For patients with moderate to severe IBD who failed the first-line treatment, combination of IFX and AZA is superior to monotherapy. Combination therapy can improve clinical remission and endoscopic mucosal healing efficacy, although overall adverse reactions show no significant difference compared with monotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Infliximab; Azathioprine; Inflammatory bowel disease

Shi YH, He S. Infliximab and azathioprine combination therapy *vs* monotherapy for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 2003-2010 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2003.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2003

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性系统性疾病, 本病发病病因尚不明确. 其治疗标准是针对炎症的非特异性抑制, 然而, 有相当一部分患者因非特异性治疗伴随严重不良反应而无法服用. 英夫利昔和其他针对肿瘤坏死因子的单克隆抗体在克罗恩患者临床缓解率方面已经体现出疗效. 近年来, 越来越多的学者针对IBD治疗方案的选择作出研究.

同行评议者
万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 钟良, 主任医师, 上海市乌鲁木齐中路12号, 上海复旦大学附属华山医院; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿

近年来, 众多学者研究证实英夫利昔与硫唑嘌呤联用比单药治疗IBD临床疗效好, 不良反应相当, 本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义, 但此结论还有待于组织大规模、多中心的临床研究来进一步论证.

摘要

目的: 比较英夫利昔(infliximab, IFX)与硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)联合用药与单药治疗中重度炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疗效及安全性, 用以指导IBD药物方案的选择.

方法: 从MEDLINE、EMBASE、PubMed、Ovid、谷歌、万方数据库、中国维普数据库、中国知网数据库以及中国生物医学文献数据库检索有关IFX与AZA联用及单药治疗IBD的随机对照试验. 并对纳入文献进行质量评价和数据提取进行Meta分析.

结果: 按照入选标准, 共纳入6篇随机对照试验文献, Meta分析结果显示: IFX与AZA联合用药治疗IBD的临床症状缓解率(RR = 1.33, 95%CI: 1.13-1.56, Z = 3.40, P = 0.0007)、内镜检测有效率(RR = 1.29, 95%CI: 1.05-1.58, Z = 2.43, P = 0.02)均优于IFX单药, 但两组间总体不良反应(RR = 1.01, 95%CI: 0.91-1.10, Z = 0.11, P = 0.91)差异无统计学意义. 联合用药治疗IBD临床症状缓解率(RR = 1.84, 95%CI: 1.53-2.20, Z = 6.54, P<0.001)、内镜检测有效率(RR = 2.06, 95%CI: 1.65-2.62, Z = 5.96, P<0.0001)均优于AZA单药, 但两组间总体不良反应(RR = 0.94, 95%CI: 0.86-1.03, Z = 1.34, P = 0.18)差异无统计学意义.

结论: 对于一线治疗无效的中重度IBD, IFX与AZA联合用药优于IFX或AZA单药治疗. 联合用药对临床缓解、内镜黏膜愈合均有明显的疗效, 且总不良反应与单药治疗比较差异无统计学意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 英夫利昔; 硫唑嘌呤; 炎症性肠病

核心提示: 本文研究结果表明英夫利昔联合硫唑嘌呤与单用英夫利昔或者硫唑嘌呤治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)比较, 在临床缓解、内镜下黏膜愈合情况均有更好疗效, 且联合用药的总不良反应与英夫利昔或硫唑嘌呤单药治疗IBD差异无统计学意义.

石云华, 何松. 英夫利昔与硫唑嘌呤联用与单药治疗炎症性肠病的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2003-2010
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2003.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2003

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)[1-3]. 这两种肠道炎症性疾病的病因迄今均未完全明确, 而发病率在我国乃至亚洲地区呈增高趋势[4]. 由于其IBD反复发作, 部分患者可以伴随终身, 严重影响生活质量, 故其治疗备受重视.

在既往的若干年中, IBD传统药物(5-ASA、SASP)治疗的疗效仍不十分理想, 对于中至重度的患者, 糖皮质激素无论在UC还是CD都不能维持其长期缓解[5]. 对于激素依赖或无效的患者, 仅半数应用免疫抑制类药物有效[6]. IBD发病的具体机制尚不清楚, 遗传、环境及免疫因素共同发挥了作用, 其中, 炎性因子过度表达是造成组织损伤的直接原因[7-9]. 多项研究[10-13]表明, 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)在IBD患者局部及全身表达异常, 在其发病中发挥了关键作用. 因此, 抗TNF-α治疗可能是阻断发病的一条理想途径. 英夫利昔(infliximab, IFX)是一种基因重组的人鼠嵌合的TNF-α的免疫球蛋白G1亚类单克隆抗体, 可直接中和TNF-α, 与巨噬细胞和T细胞表面表达的TNF-α高亲和力结合, 并通过抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)及补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)机制发挥药理作用[14-16]. 目前IFX单抗已被多项研究证实对IBD的诱导缓解和维持治疗有明显的效果. 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)为常用的免疫抑制剂, 是6-巯基嘌呤的咪唑衍生物, 目前较多用于IBD的治疗. 对于临床上传统治疗效果不佳的中重度IBD患者, 关于IFX联合AZA治疗IBD的报道越来越多, 本篇文章通过Meta分析的方法对先前研究结果进行统计合并后再综合评价, 克服单个研究样本量小结果变异大的缺陷, 使结果分析更客观, 从而对有争议的研究结果得出一个较为明确的结论.

1 材料和方法

1.1 材料 查阅IFX与AZA治疗IBD的相关文献, 检索外文数据库检索式包括: IBD相关关键词“inflammatory bowel disease”、“ulcerative colitis”、“Crohn's disease”, 结合以下关键

表 1 纳入文献的一般特征

纳入的研究	例数(C/I/A)	平均年龄(C/I/A)	治疗对象
Panaccione等[17]2014	80/78/79	38/38.5/40.7	中重度UC患者
L é mann等[21]2006	57/0/56	27/0/28	中重度CD患者
Ruffolo等[19]2010	169/169/170	34/35/35	中重度CD患者
段泽星等[20]2013	8/8/8	35.4/34.4/36.2	中重度CD患者
黄根等[18]2014	12/12/12	38.7/30.6/35.6	中重度UC患者
王智云等[22]2014	35/35/35	>21/>21/>21	中重度CD患者

C: 英夫利昔与硫唑嘌呤联合用药; I: 英夫利昔; A: 硫唑嘌呤; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

相关报道 既往已有大量研究证实硫唑嘌呤对IBD的疗效, Van Assche等学者研究亦证实英夫利昔对IBD的治疗有较好的效果. 近年来Lémann等研究证实英夫利昔与硫唑嘌呤联用治疗IBD疗效更佳.

词“infliximab”、“azathioprine”、“anti-tumor necrosis factor”以及“randomized”, “double-blind”, “placebo-controlled”关键词进行英文检索. 检索中文数据库检索式包括: “炎症性肠病”、“溃疡性结肠炎”、“克罗恩病”, 以及结合英夫利昔单抗、硫唑嘌呤的关键词进行中文检索. 查阅所有检出论文的参考文献作为补充.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究类型为原始研究; (2)采用IFX及AZA联用治疗IBD的文献; (3)文献内容符合随机对照试验; (4)结果数据为计量资料的文章.

1.2.2 排除标准: (1)研究样本中每组低于5人; (2)结果数据仅以中位数及间距方式提供者; (3)非随机对照试验文献、会议摘要、综述、Letter to editor述评、病例报道等类型的文献. 对于怀疑存在同一组数据多次发表的文献, 仅选择其中样本量最大者进行纳入.

1.2.3 文献质量评价: 因本研究所纳入文献属于随机对照研究, 故文献质量评价依据JADAD量表(牛津评分系统)标准进行.

统计学处理 所有统计分析过程在RevMan 5.1和STATA 12.0中完成, 比较结果以森林图表示. 主要结局指标为临床缓解、内镜下黏膜修复. 所有结果中计数资料统计结果采用优势比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示, 计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)及其95%CI表示. 各文献之间的异质性采用Q检验, 并以I^2表示, 若I^2>50%, 则采用随机效应模型(random effects model, REM)对其合并量进行计算, 否则采用固定效应模型(fixed effect model, FEM)进行计算. 我们采用敏感性分析以寻找纳入文献中对结果具有潜在显著影响的文献, 为评价纳入文献的代表性, 我们采用发表性偏倚对所纳入文献进行计算, 并采用常用的Egger检验和Begg检验进行评价. 异质性检验以P<0.10视为差异具有统计学意义, 其余所有统计推断以P<0.05视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 文献检索 共检索到192篇与IFX单抗或AZA治疗IBD潜在可能有关的文献, 按照入选标准, 共有6篇纳入, 其中5篇文献JADAD评分≥3分, 属于高质量文献, 文献特征如表1.

2.2 联合用药与IFX单药比较 Meta分析表明联合用药组比单用IFX组临床症状缓解率明显较高(RR = 1.33, 95%CI: 1.13-1.56, Z = 3.40, P = 0.0007)(图1). 联合用药治疗IBD在内镜下检测治疗效果明显比单用IFX单抗更有效, 差异具有统计学意义(RR = 1.29, 95%CI: 1.05-1.58, Z = 2.43, P = 0.02)(图2). 联合用药的严重不良反应发生率明显低于单用IFX单抗, 差异具有统计学意义(RR = 0.60, 95%CI: 0.39-0.93, Z = 2.31, P = 0.02)(图3). 联合用药的总体不良反应发生率与单用IFX单抗之间未见明显统计学差异(RR = 1.01, 95%CI: 0.92-1.10, Z = 0.11, P = 0.91)(图4).

2.3 联合用药与AZA单药比较 联合用药组比单用AZA组临床症状缓解率明显较高(RR = 1.84, 95%CI: 1.53-2.20, Z = 6.54, P<0.00001)(图5). 联合用药治疗IBD在内镜下检测治疗效果明显比单用AZA更有效, 差异具有统计学意义(RR = 2.06, 95%CI: 1.63-2.62, Z = 5.96, P<0.00001)(图6). 联合用药的严重不良反应发生率明显低于单用AZA, 差异具有统计学意义(RR = 0.56, 95%CI: 0.38-0.84, Z = 2.81, P = 0.005)(图7).

创新盘点

本文研究提示英夫利昔与硫唑嘌呤联用较单药治疗IBD达到临床缓解率及内镜下黏膜修复率高，既往国内外该类文章仅研究单用英夫利昔或硫唑嘌呤治疗IBD的疗效，本文研究为IBD治疗方案提供更多选择.

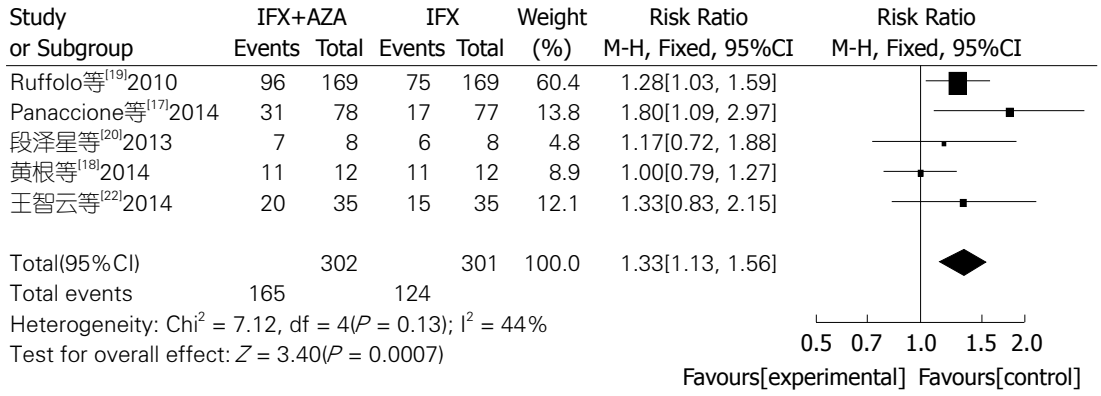


图 1　联合用药与单用英夫利西单抗临床缓解率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

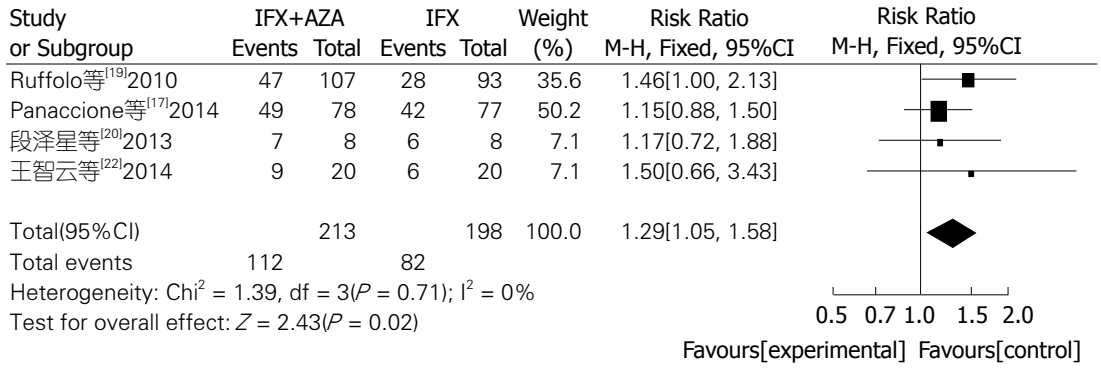


图 2　联合用药与单用英夫利西单抗内镜检测有效率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

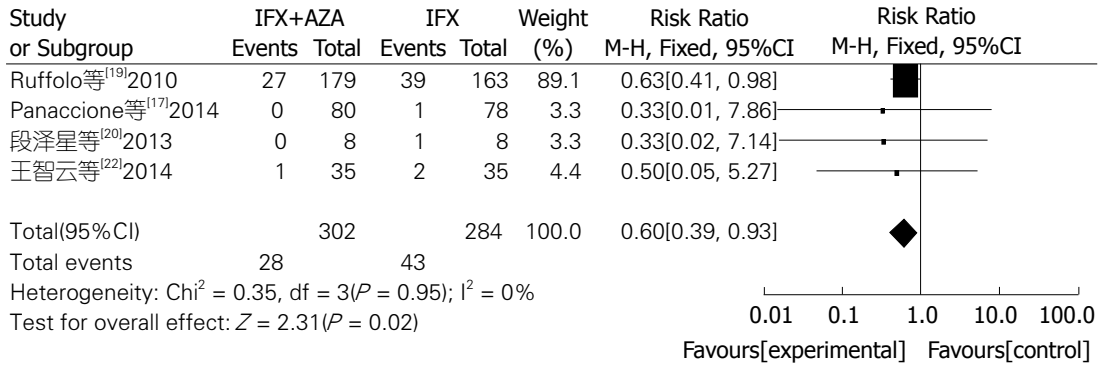


图 3　联合用药与单用英夫利西单抗严重不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

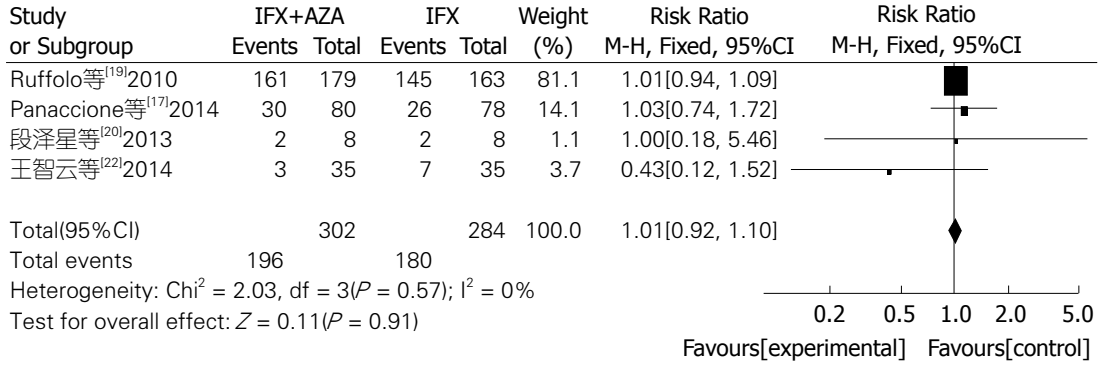


图 4　联合用药与单用英夫利西单抗总体不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

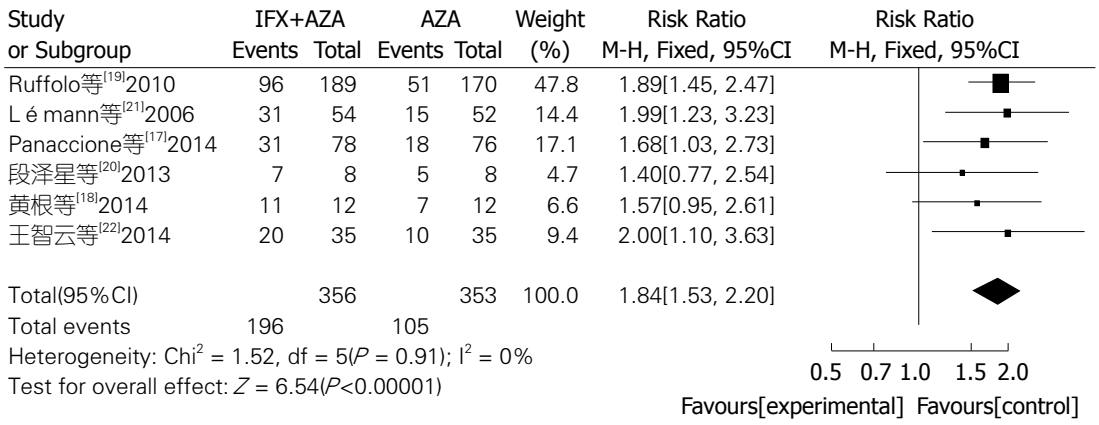


图 5 联合用药与单用硫唑嘌呤临床缓解率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

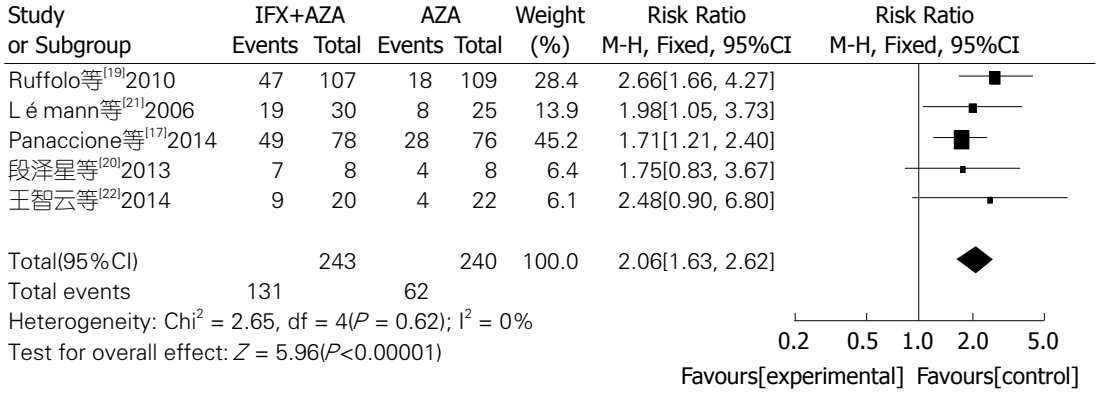


图 6 联合用药与单用硫唑嘌呤内镜检测有效率的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

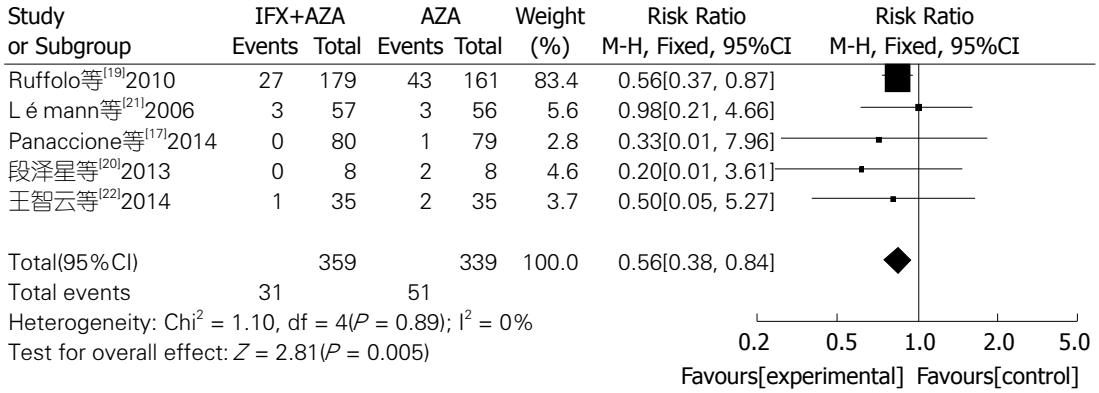


图 7 联合用药与单用硫唑嘌呤严重不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

联合用药的总体不良反应发生率与单用AZA之间差异无统计学意义(RR = 0.94, 95%CI: 0.86-1.03, $Z = 1.34$, $P = 0.18$)(图8).

2.4 纳入文献发表偏倚分析 我们采用发表性偏倚对所纳入文献进行计算, 其检验结果显示无论是Egger回归还是Begg检验差异均无统计学意义, 无明显发表偏倚, 进一步说明本文研究结果具有一定可靠性(图9, 10).

3 讨论

本研究旨在分析IFX联合AZA治疗IBD的有效性. 对纳入的有关比较疗效的6篇文献进行系统评价, 其中2篇[17,18]关于UC疗效(共273例患者), 4篇[19-22]关于CD的疗效(共750例患者), 结果显示, IFX联合AZA比单用此两种药物其中任何一种治疗IBD更有效, 对患者腹痛、血便等临床症状缓解率较为明显, 可不同程度的减轻全

应用要点

该研究结果表明, 英夫利昔联合硫唑嘌呤与单用该两药比较, 对于常规药物治疗无效及对激素依赖或抵抗的中、重度IBD有更好的治疗效果, 且联合用药的总不良反应与英夫利昔或硫唑嘌呤单药治疗差异无统计学意义. 因此本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义.

同行评价

本研究立题有依据, 研究设计严谨, 查阅中高质量文献, 纳入和排除病例要求严格, 疗效判断统一, 统计分析科学, 结论可信. 对IBD的治疗有参考意义.

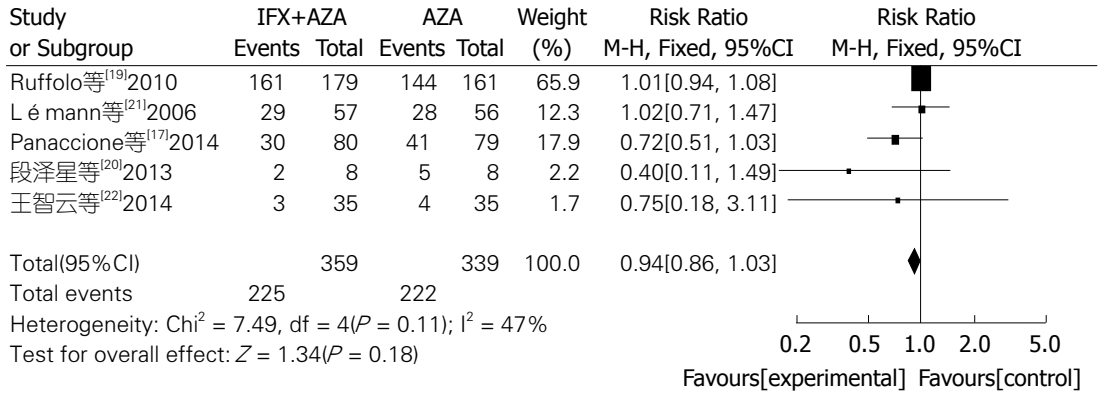


图 8 联合用药与单用硫唑嘌呤总体不良反应发生的Meta分析. IFX: 英夫利昔; AZA: 硫唑嘌呤.

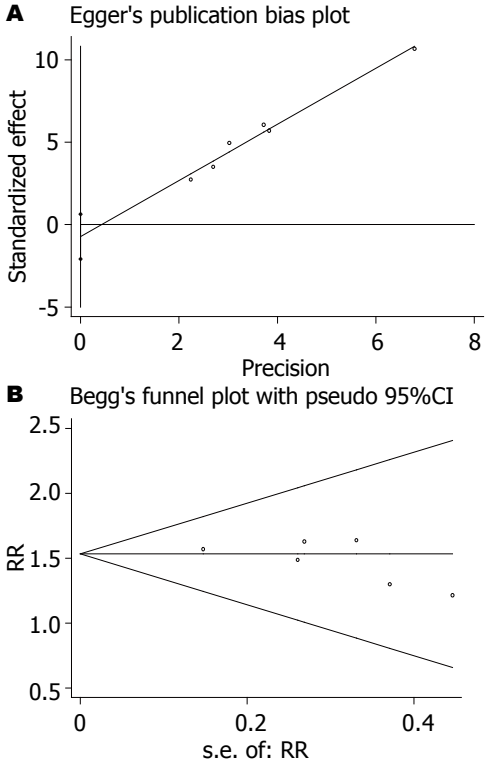


图 9 联合用药与英夫利西单药比较纳入文献发表性偏倚检验. A: Egger回归法, P = 0.21; B: Begg漏斗图法, P = 0.13.

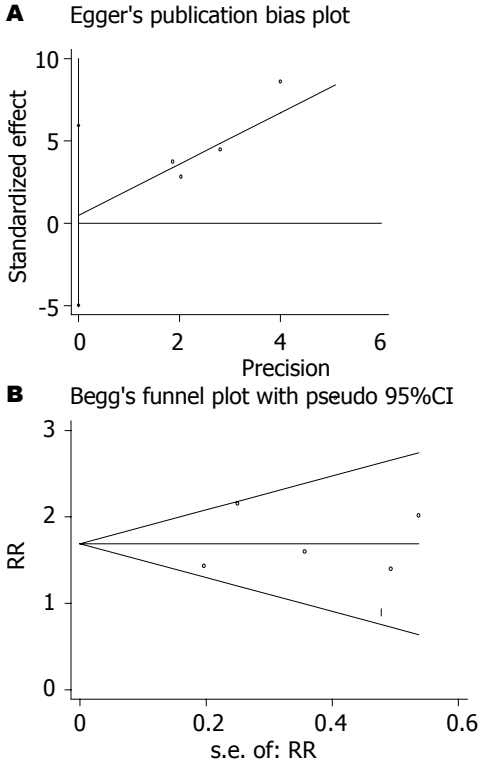


图 10 联合用药与硫唑嘌呤单药治疗纳入文献发表性偏倚检验. A: Egger回归法, P = 0.81; B: Begg漏斗图法, P = 0.80.

身症状, 减少手术治疗的机会, 降低IBD的活动指数, 提高生活质量, 降低IBD的死亡率和降低病变恶性变. 目前尚无足够资料明确何时可停止IFX联合AZA维持治疗. 最近有共识意见提出, IFX维持治疗达1年, 保持无糖皮质激素临床缓解、黏膜愈合及C反应蛋白水平正常者, 可考虑停用IFX, 继以免疫抑制剂维持治疗.

本研究中有些因素可能影响IFX联合AZA的疗效, 如患者年龄、疾病严重度、应用指征及药物剂量等, 而未进一步进行分层分析及亚组分析[23-25]. 纳入的文献中, 且均以第1次临床缓解作为疗效的判断, 以全面评估其疗效. 近年研究显示, IFX联合AZA治疗活动性IBD疗效优于单用IFX. IBD治疗的理想的终点目标是病情控制和防止复发, 而本Meta分析所检索到的和所纳入的研究, 其观察的结果都是大多为其临床活动指数的改变和内镜下改善的情况, 均为中间指标. 因此, 需要更多大型临床前瞻性的随机对照试验以评估其中长期疗效及肠外表现方面的疗效. 目前内镜随访评估IBD患者黏膜愈合情况已成为IBD药物治疗临床研究及日常临床实践的客观指标[26-29]. 寻找影响

黏膜愈合的预测因素有助于选择最可能由生物制剂治疗获益的患者.

IBD患者经治疗后达到内镜下病变肠黏膜愈合与IBD预后改善的关系近年备受重视. 并有主张应将内镜下肠黏膜愈合列为IBD疗效的评估标指标. Colombel一项随机双盲对照研究[19]显示, 26 wk疗程AZA、IFX、IFX+AZA组的内镜下肠黏膜愈合率分别为16.5%、30.1%及43.9%. 虽然生物制剂促进肠黏膜愈合的疗效更快、更高, 但AZA作为广泛应用的传统治疗药物, 其黏膜愈合的作用及意义仍值得进一步研究.

总之, IFX联合AZA与单用IFX或者AZA比较, 对于常规药物治疗无效及对激素依赖或抵抗的中、重度UC及CD有更好的治疗效果, 在临床缓解、内镜下黏膜愈合情况均有肯定疗效, 且联合用药的总不良反应与IFX或AZA单药治疗差异无统计学意义. 因此本研究为IBD治疗用药提供一定指导意义, 但此结论还有待于组织大规模、多中心的临床研究来进一步论证. 在临床应用上, IFX及AZA的剂量与病情严重程度之间的关系、其对于肠外表现方面的疗效、远期预后的研究、与免疫抑制剂的疗效比较现均较少, 需进一步研究.

4 参考文献

1 El-Matary W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 536-542 [PMID: 25390615]
2 Ghosh S. Are patient-reported outcome measures the way to go in inflammatory bowel disease? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 535 [PMID: 25390614]
3 Komatsu YC, Capareli GC, Boin MF, Lellis R, Freitas TH, Simone K. Skin gangrene as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 967-969 [PMID: 25387503 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143001]
4 Ben Musa R, Gampa A, Basu S, Keshavarzian A, Swanson G, Brown M, Abraham R, Bruninga K, Losurdo J, DeMeo M, Mobarhan S, Shapiro D, Mutlu E. Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15358-15366 [PMID: 25386085 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15358]
5 Kelly ME, Dodd J, Barry M. Triad of emboli in acute flare of ulcerative colitis. *Ir Med J* 2014; 107: 152-153 [PMID: 24908863]
6 [Pulmonary lesion in a female patient with hormone-dependent ulcerative colitis]. *Ter Arkh* 2012; 84: 52-55 [PMID: 22715664]
7 Elian SD, Souza EL, Vieira AT, Teixeira MM, Arantes RM, Nicoli JR, Martins FS. Bifidobacterium longum subsp. infantis BB-02 attenuates acute murine experimental model of inflammatory bowel disease. *Benef Microbes* 2015; 6: 277-286 [PMID: 25391346]
8 Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 259-263 [PMID: 25395998 DOI: 10.5114/pg.2014.46159]
9 Santana EF, Araujo EJ, Campanharo FF, Sarmento SG, Saito CS, Moron FA. Tuberculosis in pregnancy: a challenging differential diagnosisfor inflammatory bowel disease. *Ceska Gynekol* 2014; 79: 305-308 [PMID: 25398152]
10 Bressler B, Siegel CA. Beware of the swinging pendulum: anti-tumor necrosis factor monotherapy vs combination therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 884-887 [PMID: 24576727 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.018]
11 Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, Van Steen K, Laubender RP, Göke B, Seiderer J, Brand S, Ochsenkühn T. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 735-744 [PMID: 24788825 DOI: 10.1002/pds.3621]
12 Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1443-1451; quiz e88-e89 [PMID: 24462626 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.021]
13 Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, Fang G, Maciejewski ML, Farley JF. Predictors of treatment initiation with tumor necrosis factor-α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 1110-1120 [PMID: 25351972]
14 Guicciardi ME, Werneburg NW, Bronk SF, Franke A, Yagita H, Thomas G, Gores GJ. Cellular inhibitor of apoptosis (cIAP)-mediated ubiquitination of phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 (PACS-2) negatively regulates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) cytotoxicity. *PLoS One* 2014; 9: e92124 [PMID: 24633224 DOI: 10.1371/journal.pone.0092124]
15 Lee SH, Kim MJ, Kim DW, Kang CD, Kim SH. Amurensin G enhances the susceptibility to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated cytotoxicity of cancer stem-like cells of HCT-15 cells. *Cancer Sci* 2013; 104: 1632-1639 [PMID: 24118446 DOI: 10.1111/cas.12299]
16 Shyu PT, Oyong GG, Cabrera EC. Cytotoxicity of probiotics from Philippine commercial dairy products on cancer cells and the effect on expression of cfos and cjun early apoptotic-promoting genes and Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor-α proinflammatory cytokine genes. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 491740 [PMID: 25276792 DOI: 10.1155/2014/491740]
17 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC,

Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052]

18 黄根, 方念, 王农荣. 英夫利西单抗联合免疫抑制剂维持治疗溃疡性结肠炎的疗效. 实用临床医学 2014; 15: 1-25

19 Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1086-1087; author reply 1087-1088 [PMID: 20848681 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]

20 段泽星, 罗俊卿, 李伟强. 英夫利西单抗联合硫唑嘌呤治疗中重度克罗恩病的疗效研究. 胃肠病学 2013; 18: 229-232

21 Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061 [PMID: 16618399 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.014]

22 王智云, 郑柳, 张明红. 英夫利昔单抗与硫唑嘌呤联用治疗克罗恩病临床疗效观察. 实用临床医药杂志 2014; 18: 75-78

23 O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1-6 [PMID: 24280879 DOI: 10.1097/01.MIB.0000436951.80898.6d]

24 Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-264 [PMID: 19438424 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x]

25 Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 51-58 [PMID: 21535447 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04682.x]

26 Camus M, Pariente B, Dray X, Allez M, Marteau P. Endoscopy as a prognostic marker in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2013; 31: 351-356 [PMID: 24246986 DOI: 10.1159/000354691]

27 Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 370-377 [PMID: 24837226 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000074]

28 Kim DH, Park SJ, Park JJ, Yun YH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Effect of follow-up endoscopy on the outcomes of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2514-2522 [PMID: 24838498 DOI: 10.1007/s10620-014-3197-0]

29 Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, Chevaux JB, Faure P, Filippi J, Laharie D, Vuitton L, Bulois P, Gonzalez F, Trang C, Koch S, Bernardini D, Cellier C. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013; 45: 936-943 [PMID: 24165822 DOI: 10.1055/s-0033-1344783]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.2011

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 2011-2016
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用

张 敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟

张敏, 徐桂华, 孟娣娟, 南京中医药大学护理学院 江苏省南京市 210023
张敏, 罗彩凤, 江苏大学医学院护理系 江苏省镇江市 212002
王维新, 江苏大学附属第一人民医院普外科 江苏省镇江市 212000
张敏, 讲师, 在读博士, 主要从事护理教育、临床护理研究.
江苏省高校哲学社会科学研究基金资助项目, No. 2012SJD630012
作者贡献分布: 此课题由张敏、徐桂华及罗彩凤共同设计; 研究过程由张敏、罗彩凤、王维新及孟娣娟共同完成; 数据分析由张敏、孟娣娟及徐桂华共同完成; 论文写作由张敏与徐桂华完成.
通讯作者: 徐桂华, 教授, 210023, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道138号, 南京中医药大学护理学院. xgh_88@126.com
电话: 025-85811115
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery

Min Zhang, Gui-Hua Xu, Cai-Feng Luo, Wei-Xin Wang, Di-Juan Meng

Min Zhang, Gui-Hua Xu, Di-Juan Meng, Nursing College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China
Min Zhang, Cai-Feng Luo, Department of Nursing, Medical College, Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu Province, China
Wei-Xin Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China
Supported by: University Philosophy Social Science Research Fund of Jiangsu Province, No. 2012SJD630012
Correspondence to: Gui-Hua Xu, Professor, Nursing College, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Xianlin University City, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xgh_88@126.com

Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors undergoing elective surgery.

METHODS: One hundred and forty-five elderly patients undergoing selective surgery for gastrointestinal tumors were divided into two groups: an experimental group and a control group. The experimental group was given graded psychological nursing care, and the control group was given routine nursing care. Clinical effects were compared for the two groups

RESULTS: In the experimental group, scores of postoperative anxiety, depression, and sleep quality were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$); in the control group, postoperative anxiety score was significantly lower than preoperative anxiety score ($P < 0.05$). In the experimental group, postoperative anxiety, depression and sleep quality scores were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and operation compliance and inpatient satisfaction scores were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The rate of poor compliance incidents in the experiment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Poor compliance incidents in the two group included

背景资料
老年人是胃肠道肿瘤高发人群, 老年患者的交流能力与理解力降低, 加之手术创伤及对手术的担心、害怕, 致使老年患者在围手术期产生焦虑、抑郁等负性情绪, 影响手术依从性及术后康复. 现阶段心理护理, 缺乏具体的行为标准与准则, 多表现为护理人员对患者的说教或泛泛而谈, 缺乏针对性、个体化指导. 因此, 本研究将分级模式引入心理护理中, 即根据患者术前心理状况的轻、重、缓、急进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行干预. 旨在改善老年患者的心理状况, 消除恐惧、焦虑等负性情绪, 使患者以良好的心态接受手术, 增加老年患者对手术的依从性, 促进康复.

同行评议者
李连红, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

研发前沿

良好的心理状态利于疾病恢复, 心理护理越来越受到医护理人员的重视, 但在实施过程中, 因医护人员教育背景中缺乏人文、心理学科知识, 多数时候医护人员在开展心理护理时, 缺乏必要的手段和方法; 致使心理护理多流于形式; 或在实施过程中表现为面对患者的说教或泛泛而谈, 缺乏针对性; 同时也缺乏实施后具体的系统评价. 因此, 如何将心理护理真正落到实处, 建立心理护理实施的标准与评价系统是目前值得探讨的问题.

相关报道

研究指出: 多数患者有焦虑、抑郁、恐惧、紧张等负面情绪, 老年患者由于认知缺乏及交流能力降低, 更易出现, 普外科老年患者中焦虑、抑郁两种负性情绪多见, 严重影响手术和机体康复. 因此, 老年手术患者的心理护理尤为重要.

unplanned extubation, failure to cough, not following diet directions, inappropriate self care for artificial anus, treatment, nursing or exercise rejection as early as possible and failure to control mood.

CONCLUSION: Graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery can enhance the patients' compliance and improve their satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Graded model; Psychological nursing care; Elderly patients; Elective surgery; Digestive tract tumor

Zhang M, Xu GH, Luo CF, Wang WX, Meng DJ. Clinical effects of graded psychological nursing care in elderly patients with digestive tract tumors undergoing elective surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 2011-2016 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2011.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2011

摘要

目的: 探讨心理护理分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者中应用效果.

方法: 老年消化系肿瘤择期手术患者145例, 随机分为试验组和对照组, 实验组给予分级模式的心理护理, 对照组给予常规心理护理.

结果: (1)实验组术后焦虑、抑郁、睡眠质量得分显著低于术前(P<0.05); 对照组焦虑得分显著低于术前(P<0.05); (2)实验组术后焦虑、抑郁及睡眠质量得分显著低于对照组(P<0.05); 手术依从性及住院满意度显著高于对照组(P<0.05); (3)实验组依从性差事件发生率显著低于对照组(P<0.05); 两组依从性差主要在非计划性拔管、不能及时咳嗽、咳痰、不遵医嘱饮食、人工肛门自我护理落实不到位、拒绝治疗、护理、拒绝尽早下床活动、不能控制情绪方面.

结论: 分级模式的心理护理能有效缓解老年消化系肿瘤择期手术患者不良心理情绪, 增强手术依从性, 提高患者满意度, 利于手术及健康的恢复.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 分级模式; 心理护理; 老年患者; 择期手术; 消化系肿瘤

核心提示: 以焦虑自评量表(self-rating anxiety scale)与抑郁自评量表(self-rating depression scale)评定标准作为分级依据, 根据患者心理状态进行分级, 给予针对性、个体化的心理指导. 发现实验组负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度均好于对照组(P<0.05). 表明分级模式心理护理能切实满足患者心理需求.

张敏, 徐桂华, 罗彩凤, 王维新, 孟娣娟. 分级模式在老年胃肠道肿瘤择期手术患者心理护理中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2011-2016 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2011.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2011

0 引言

胃肠道肿瘤是老年人的常见病、多发病, 手术切除是主要治疗方法, 胃肠道肿瘤手术创伤大、预后差; 老年患者因机体衰老, 手术耐受性降低, 导致疾病恢复时间延长, 易出现并发症; 因此, 如何更好地度过围手术期对老年患者康复是至关重要的. 研究[1,2]表明, 良好的心态和较高手术依从性能够促进患者康复; 而积极心态能增强健康信念、改善疾病认知、提高手术依从性[2,3]; 老年患者因手术顾虑、丧偶、独居等原因易出现焦虑、抑郁、恐惧等心理[4], 这些负性情绪促使老年患者免疫功能下降, 降低了手术的依从性, 影响手术顺利进行和术后恢复. 因此, 如何作好老年胃肠道肿瘤择期手术患者的心理护理, 改善患者的心理状况, 提高手术依从性, 促进康复是值得探讨的问题, 本研究在老年胃肠道肿瘤择期术患者中采用心理护理分级模式[5], 即将分级概念引入心理护理中, 根据患者心理状态的轻、重、缓、急将患者进行分级, 在充分评估患者心理的基础上实施心理护理, 取得良好效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2014-08在江苏大学附属人民医院选取年龄>60岁的老年肠道肿瘤择期手术患者145例, 纳入标准: 均符合手术指证、对自身疾病知情、具有良好沟通能力、自觉自愿参与. 排除标准: 严重精神疾患、沟通障碍者. 随机分为实验组和对照组. 实验组平均年龄64.24岁±2.56岁; 对照组平均年龄66岁±4.13

表 1 两组术前一般资料及负性情绪、睡眠质量的比较

临床资料	实验组	对照组	χ^2值	*P*值
n	72	73		
性别			0.59	>0.05
男	42	38		
女	30	35		
病种			0.45	>0.05
胃癌	55	59		
结直肠癌	17	14		
合并症				
高血压	24	18	0.97	>0.05
糖尿病	6	9	0.52	>0.05
冠心病	11	8	0.52	>0.05
SAS(分)			0.28	>0.05
<50	10	8		
≥50	62	65		
SDS(分)			0.43	>0.05
<53	30	34		
≥53	42	39		
PSQI(分)			0.58	>0.05
<7	33	38		
≥7	39	35		

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

岁, 患者入院后24 h内进行一般资料、负性心理状况及睡眠质量评估, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性(表1).

1.2 方法 对照组随机给予心理护理; 实验组采用心理护理分级模式.

1.2.1 分级模式的心理护理: 心理护理分级模式[5]是将分级概念引入心理护理中, 其核心是根据患者心理状态的轻、重、缓、急将进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行心理护理, 前提在于评估, 核心在于分级. 研究[3,6]表明: 大多数老年患者存在焦虑、抑郁、孤独、恐惧等负面情绪; 普外科老年患者中以焦虑、抑郁两种负性情绪多见[6]; 因此, 本研究选用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)与抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)作为心理护理分级模式的依据, 根据量表评定标准进行等级划分. 具体如下: 根据患者术前得分(以SAS与SDS得分中最高一项作为参考值)与量表评定标准比较后进行分级, 达到重度焦虑或抑郁状态时划分为一级护理; 存在焦虑或抑郁状态, 但未达到严重程度者划分为二级护理; 无焦虑或抑郁状态者为三级护理.

根据患者实际心理状况进行分级, 贯穿围手术期全过程. 内容如下: (1)实验组患者, 入院后用《SAS自评量表》、《SDS自评量表》进行评定; 分为一级(严重焦虑或抑郁患者), 二级(轻、中度焦虑或抑郁患者), 三级(无焦虑或抑郁患者); (2)采用集体指导与个性化帮助相结合形式; (3)三级采用集体指导形式, 内容以共性护理为主; 一二级采用个体化帮助形式, 内容涵盖共性指导与个性帮助内容; (4)共性心理干预: 舒适环境: 保证病室环境清洁整齐, 术前每日上午十点和下午三点播放轻舒缓的音乐半小时; 良好沟通: 热情接待患者, 尊重患者隐私, 礼貌用语; 疾病知识教育: 包括治疗、护理方法, 术前准备事项, 饮食指导, 术后功能锻炼, 观察指标, 饮食营养及复查等; 术前2次、术后每周1次集中座谈, 鼓励患者充分发表意见; 放松技巧: 每日定时播放舒缓音乐; 术前2次集体进行放松技巧的学习, 包括深呼吸、冥想、腹式呼吸; 心理疏导: 鼓励患者讲述心里疑惑, 耐心倾听, 实时反馈; 鼓励家属给予及时关怀和耐心, 建立良好支持系统; (5)个体化护理: 配备专业护士, 采用面对面、多次短时交谈形式; 术前每日下午床边进行放松技巧的指导; 术后根据患者情况适时进行床边帮助; 重视评估, 及时发现问题, 选用相应心理护理措施, 做好记录; 阶梯式健康教育: 一级常规疾病、手术知识的讲解; 二级采用卡片、健康教育手册发放; 三级康复患者现身说法; 四级手术室、监护室的影像资料; 由浅入深引导患者深入了解手术流程和手术事宜; 治疗性沟通: 30 min/d以上; 鼓励家人对患者的陪伴, 防止发生意外; 积极语言鼓励, 正确应用非语言沟通技巧; 安全管理: 将刀具等危险性物品妥善保管, 密切注意患者情绪变化, 防止意外; 严重焦虑、抑郁患者给予药物治疗; 必要时请心理医师进行治疗.

1.2.2 评价指标: 两组患者心理状况比较: 采用SAS、SDS于入院24 h与术后1 wk进行测定, 两量表被广泛应用于人群心理健康调查, 具有良好的信度和效度.

SAS用于评价个体主观焦虑感受, 包含20个项目, 4级评分法, 评定患者现在或者过去1 wk内的焦虑情况, 各条目相加得总分, 分

创新盘点

目前心理护理的研究集中在护理措施的临床应用, 对于心理护理的分级研究较少, 本研究具有一定创新性.

应用要点
文中的心理护理分级模式具有一定应用价值, 分级标准易于操作, 可为心理护理的临床实践提供参考; 同时对于心理护理的实施标准与评价体系的建立, 具有一定借鉴作用.

表 2 两组手术前后自身负性情绪、睡眠质量比较 (mean ± SD, 分)

分组	实验组(n = 72)		t值	P值	对照组(n = 73)		t值	P值
	术前	术后			术前	术后		
SAS	68.78 ± 3.67	58.23 ± 3.89	16.74	0.00	67.26 ± 2.67	60.78 ± 3.46	12.67	0.00
SDS	58.67 ± 6.12	55.23 ± 3.62	4.11	0.00	57.56 ± 6.37	56.68 ± 1.09	1.16	0.24
PSQI	8.96 ± 4.23	6.34 ± 3.14	4.22	0.00	7.34 ± 2.63	8.34 ± 4.11	1.75	0.08

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

表 3 两组术后负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度比较 (mean ± SD, 分)

分组	实验组(n = 72)	对照组(n = 73)	t值	P值
SAS	58.23 ± 3.89	60.78 ± 3.46	4.17	0.00
SDS	55.23 ± 3.62	56.68 ± 1.09	3.26	0.00
PSQI	6.34 ± 3.14	8.34 ± 4.11	3.30	0.00
依从性	20.65 ± 4.98	18.99 ± 3.48	2.32	0.02
满意度	99.78 ± 6.34	98.02 ± 2.34	2.22	0.03

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数.

数越高, 焦虑水平越高. 本研究使用该量表标准分进行评定, 评价标准[5]: SAS标准分70分以上为严重焦虑, 60-69分为中度焦虑, 50-59分为轻度焦虑.

SDS用于评价抑郁状态的轻重程度, 包含20项条目, 4级评分法, 请患者根据最近1 wk内感受选择, 累积各条目分为总分, 总分越高, 抑郁情绪越严重. 本研究中采用SDS中国常模结果进行评定, 评价标准[5]: 53-62分为轻度抑郁, 63-72分为中度抑郁, 72分以上为重度抑郁.

两组患者睡眠质量比较: 采用具有良好信效度[7]的睡眠质量指数问卷(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)术后1 wk进行测定, 包括7个纬度: 主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍. 按0-3分等级计分, 分值越高, 睡眠质量越差.

两组患者手术依从性比较: 出院前1天采用手术依从性问卷调查, 包含4个纬度, 服从手术、乐观情绪、术前准备工作、术后康复事项; 共12个条目, 涉及服药、饮食、运动、心理、管道管理、肠道功能锻炼6项, 按0-2分等级计分, 总得分越高手术依从性越好.

两组患者住院满意度比较: 采用医院自制满意度调查问卷进行调查.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, 采用t检验及χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组手术前后自身负性情绪、睡眠质量比较 实验组术后焦虑、抑郁、睡眠质量得分显著低于术前(P<0.05); 对照组焦虑得分显著低于术前(P<0.05), 抑郁较术前得分低但差异无统计学意义, 睡眠质量得分高于术前但差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 两组术后负性情绪、睡眠质量、手术依从性及满意度比较 实验组术后焦虑、抑郁及睡眠质量得分显著低于对照组(P<0.05); 实验组手术依从性及住院满意度显著高于对照组(P<0.05)(表3).

2.3 两组依从性差事件发生率比较 实验组依从性差事件发生率显著低于对照组(χ^2 = 2.87, P = 0.01); 两组依从性差主要在非计划性拔管、不能及时咳嗽、咳痰、不遵医嘱饮食、人工肛门自我护理落实不到位、拒绝治疗、护理、拒绝尽早下床活动、不能控制情绪方面(表4).

3 讨论

3.1 老年胃肠道肿瘤择期手术患者有负性情绪、手术依从性差 研究[6,8-10]表明, 恶性肿瘤患

表 4　两组依从性差事件列表及发生率的比较 (*n*)

依从性差事件	实验组	对照组
非计划性拔管	1	2
不能及时咳嗽、咳痰	1	2
不遵医嘱饮食	0	3
人工肛门自我护理落实不到位	2	3
拒绝治疗、护理	0	4
拒绝尽早下床活动	1	3
不能控制情绪	0	2
依从性差事件例数	5	19

者存在心理问题, 以焦虑与抑郁情绪最为多见, 这种心理状态导致患者免疫力下降, 加之手术给患者带来的创伤和应激反应[11], 严重影响疾病的康复, 老年患者, 由于生理机能老化, 手术耐受性降低、疾病恢复时间延长, 尤其是高龄老年人听力下降导致沟通障碍, 带给患者极大地焦虑、恐惧、害怕等情绪[3,9,12]. 本研究也发现: 两组老年患者中术前超过80%患者有焦虑情绪、超过50%患者有抑郁情绪、45%以上患者自述有睡眠问题、术后对照组患者睡眠问题较术前更严重, 分析原因可能与切口疼痛、留置管道、人工肛门不适应等有关.

3.2 分级模式心理干预能缓解老年胃肠道肿瘤患者的负性情绪、提高依从行 心理护理是整体护理的核心内容, 越来越受到医护人员重视, 但在实际工作中, 护理人员教育背景中人文、心理、社会学科知识相对欠缺, 加之工作量较重, 工作中就出现不能及时、准确把握患者心理状况, 缺乏针对性和个体化[8], 造成目前临床心理护理干预不能针对患者实际问题, 多表现为在不同患者面前相同的安慰和泛泛的指导, 内容千篇一律, 缺乏个性化的指导.

老年胃肠道肿瘤择期手术患者, 一方面肿瘤本身给患者带来极大的身体不适, 同时出于对疾病预后的不确定性, 也给患者带来沉重的思想负担, 访谈中多数老年患者表示担心手术效果, 不能预知术后恢复情况, 担忧术后不能自理, 一半以上患者表示担心疾病的花费, 担忧给家庭及子女带来负担, 一些高龄老年患者在沟通的过程中由于听力和记忆力的减退, 需要家人的帮助, 甚至使用书写形式才能进行, 说明这部分人群急需专业化、个体化的心理指导与帮助.

心理护理分级模式是将分级概念引入心理护理中, 前提在于评估, 核心在于分级. 根据患者心理状态的轻、重、缓、急采取不同心理干预, 即在充分评估患者心理的基础上进行干预. 研究[3,9,12]表明: 大多数老年患者存在焦虑、抑郁、孤独等负面情绪; 普外科老年患者中以焦虑、抑郁两种负性情绪多见[6]; 因此, 本研究选用SAS与SDS量表作为心理护理分级模式的制订标准, 根据量表通用标准进行划分等级; 具体执行形式是在患者入院24 h内进行综合心理状况评估, 根据结果, 进行分层次、阶段性心理指导; 模式采用集体心理指导与个体化心理帮助相结合; 内容涉及共性心理问题, 如良好环境的建立、疾病和手术知识的宣教等, 以及个体化心理帮助, 重视评估, 强调个体化沟通交流, 重点在于心理护理分级侧重点不同, 三级心理护理以共性心理护理措施与集体学习、指导为主, 一二级心理护理重点在于加强评估, 重视个体化交流、帮助和指导. 研究[11,13-15]表明: 正确的心理干预可以缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪, 提高患者依从性; 也有学者发现分级模式心理护理在临床应用取得了良好效果[2,5], 本研究也发现: 实验组术后心理状况、睡眠质量较术前有显著改善, 实验组术后心理状况、满意度、睡眠质量、手术依从性显著好于对照组. 表明分级模式心理护理更加有利于对老年手术患者进行系统、专业性、个体化的关爱和指导, 使患者心理上对手术有充分的准备, 以更平稳的心态接受手术, 提高手术依从性, 促进疾病的康复; 也增加患者对护理人员的信任感, 利于护理措施的实施, 提高护理工作的满意度.

名词解释

心理护理分级模式: 是将分级概念引入心理护理中, 其核心是根据患者心理状态的轻、重、缓、急进行分级, 在充分评估患者心理的基础上进行心理护理, 前提在于评估, 核心在于分级.

4　参考文献

1 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 885-889
2 冯亚宇. 冠状动脉搭桥择期手术患者心理分级护理模式探讨. 护理学杂志 2013; 28: 85-86
3 陆静. 老年患者心理护理的研究进展. 护理实践与研究 2014; 11: 25-27
4 李志霞. 老年胆道手术患者围手术期的心理护理体会. 中国医药指南 2013; 11: 534-535
5 杨敏. 心胸外科成年择期大手术患者分级心理护理模式的探讨. 广州: 中南大学, 2009: 1-128
6 丁晔. 老年患者围手术期的心理问题及护理干预. 现代临床医学 2013; 39: 381-382
7 Friedman B, Price JL. Age-dependent cell death in the olfactory cortex: lack of transneuronal degeneration in neonates. *J Comp Neurol* 1986; 246: 20-31 [PMID: 3700716 DOI: 10.5665/sleep.2884]
8 胡全君. 胃肠恶性肿瘤手术患者抑郁、焦虑状况及其影响因素的研究. 山东: 青岛大学, 2012: 1-33

同行评价
本文将分级模式引入心理护理中, 并在胃肠道肿瘤择期手术的老年患者中进行实践, 取得了良好的效果, 值得借鉴.

9 许慧丽. 113例老年患者围手术期心理状态分析及护理对策的探讨. 中国初级卫生保健 2009; 23: 81-82
10 Gex-Fabry M, Geissbühler P, Raymond L. [The contribution of alcohol to nutrition: addition or substitution according to cultural origins]. *Soz Praventivmed* 1986; 31: 231-233 [PMID: 3765872 DOI: 10.1186/1471-2407-13-393]
11 刘秀兰, 任素珍, 支洪敏, 焦研. 术前心理干预对妇科手术患者围术期应激反应的影响. 山东医药 2012; 52: 69-70
12 廖珩, 魏君, 宋鑫, 洪玉环. 老年脑胶质瘤患者术后心理状况及其影响因素. 中国老年学杂志 2013; 33: 5971-5972
13 张雪丽, 谭莉, 孟凡文, 董慈, 霍晓辉, 牛巍巍, 纪素花. 心理干预或教育对胃镜检查患者血压、脉搏变化值、SAS评分及检查时间和呼吸抑制情况的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 421-425
14 杜献, 阮淑萍, 朱剑峰. 小组心理干预对妊娠期糖尿病患者焦虑抑郁情绪及妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2069-2072
15 匀翠华. 老年患者围手术期的心理护理. 中国医学创新 2010; 7: 135-137

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.2017

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 2017-2021
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性

段晓伟, 唐 郡, 刘 卫, 孔德润

段晓伟, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022
段晓伟, 唐郡, 刘卫, 中国人民解放军105医院消化内科 安徽省合肥市 230032
段晓伟, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81271736
国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. 201410366001
作者贡献分布: 此课题由段晓伟与孔德润设计; 研究过程由段晓伟、唐郡、刘卫及孔德润操作完成; 试剂提供与数据分析由段晓伟完成; 本论文写作由段晓伟完成.
通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. kongderun168@163.com
电话: 0551-62922039
收稿日期: 2015-02-04 修回日期: 2015-03-05
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia

Xiao-Wei Duan, Jun Tang, Wei Liu, De-Run Kong

Xiao-Wei Duan, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China
Xiao-Wei Duan, Jun Tang, Wei Liu, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230032, Anhui Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736; the National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program, No. 201410366001
Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. kongderun168@163.com
Received: 2015-02-04 Revised: 2015-03-05
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico in the treatment of elderly patients with hyperlipidemia.

METHODS: Ninety-two elderly patients with hyperlipidemia were randomly assigned to a study group (46 cases) and a control group (46 cases). Patients in the study group were treated with simvastatin combined with Bifico, while those in the control group were treated with simvastatin. After 8 wk of treatment, the efficacy and the changes in the lipid levels in the two groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded.

RESULTS: There was a statistically significant difference between the study group and the control group in the total effective rate (88.64% *vs* 71.73%, $P < 0.05$). Total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) showed significant differences in both groups between before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG and LDL-C in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions, such as gastrointestinal discomfort and elevated alanine aminotransferase (ALT), in the study group were significantly lower than those in the control group (21.74% *vs* 6.52%, 17.39% *vs* 4.35%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Simvastatin combined with Bifico has good efficacy and safety in elderly patients with hyperlipidemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Simvastatin; Bifico; Elderly; Hyperlipidemia; Efficacy; Safety

背景资料
高脂血症是心脑血管疾病的危险因素, 会严重威胁老年患者的生理和心理健康. 该疾患发病率高, 且普通降脂药物治疗效果不甚满意.

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

研发前沿
目前高脂血症的研究热点主要集中在发病机制及治疗药物方面, 但是临床研究中存在结论不统一的问题, 因此亟需多中心、大样本的临床研究.

Duan XW, Tang J, Liu W, Kong DR. Efficacy and safety of simvastatin combined with Bifico for elderly patients with hyperlipidemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 2017-2021 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2017.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2017

摘要

目的: 观察辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症的临床疗效及安全性.

方法: 选择老年高脂血症患者92例为研究对象, 随机分为试验组和对照组各46例. 试验组患者口服辛伐他汀及培菲康治疗, 对照组单用辛伐他汀治疗, 共治疗8 wk. 观察两组治疗有效率、治疗前后血脂水平变化情况以及不良反应的发生率.

结果: 试验组和对照组的治疗的总有效率差异具有统计学意义(88.64% *vs* 71.73%, $P<0.05$); 两组患者治疗前后相比, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 且治疗组治疗后较对照组治疗后改善更加显著($P<0.05$); 观察组胃肠道不适及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高的发生率明显低于对照组(21.74% *vs* 6.52%, 17.39% *vs* 4.35%, $P<0.05$).

结论: 辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 辛伐他汀; 培菲康; 老年; 高脂血症; 疗效; 安全性

核心提示: 培菲康作为一种肠道有益菌复合制剂, 在改善老年高脂血症血脂水平及控制因高脂血症产生的不适症状方面存在一定作用. 辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得在临床上进行推广.

相关报道
国内外相关研究对于不同微生态制剂单独或者联合使用在高脂血症及脂肪肝治疗中的作用进行了报道, 为微生态制剂的使用提供了理论依据.

段晓伟, 唐郡, 刘卫, 孔德润. 辛伐他汀联合培菲康在老年高脂血症中的疗效及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2017-2021 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2017.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2017

0 引言

高脂血症(hyperlipidemia)也称作为血脂异常, 指的是由于脂代谢异常或者其他原因导致的血清脂质高于正常水平, 例如总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)过高或者高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)过低[1,2]. 随着生活水平的提高和生活节奏加快, 饮食结构和生活方式发生着改变, 以肥胖、高脂血症、高血压为代表的代谢性疾病的发病率逐渐升高, 增加了心血管疾病及糖尿病的风险. 尤其是我国正逐步步入老龄化社会, 老年高脂血症将对老年患者的健康和寿命带来巨大危害, 对社会经济造成沉重负担. 因此, 对于老年高脂血症的预防和治疗受到了越来越多的重视, 相关的治疗药物受到更多的关注. 本研究主要通过对双岐杆菌三联活菌胶囊(培菲康)治疗老年高脂血症的效果和安全性进行分析, 旨在为老年高脂血症的治疗提供一种安全有效的方法.

1 材料和方法

1.1 材料 依据《中国成人血脂异常防治指南》(2007年)的标准[3], 选择2013-03/2014-09解放军105医院门诊及住院的血脂异常老年患者92例为研究对象. 其中男49例, 女43例; 年龄56-84岁, 平均年龄66.4岁±10.3岁. 将其随机分为两组, 对照组46例, 其中男25例, 女21例, 平均年龄66.7岁±9.5岁; 试验组46例, 其中男24例, 女22例, 平均年龄65.6岁±9.7岁. 两组患者在性别、年龄及血脂水平方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 所有病例均排除慢性肝、肾功能不全、甲状腺功能减退、消化系慢性疾病、长期服用药物及酗酒引起的继发性高脂血症, 并排除近1 mo内服用降脂或者调脂药物的患者. 本研究所有受试对象均签署知情同意书, 完全符合由我国人体试验委员会制订的伦理学标准. 辛伐他汀, 杭州默沙东制药有限公司, 商品名舒降之, 20 mg/片; 双歧杆菌三联活菌胶囊, 上海信谊药厂有限公司, 商品名培菲康, 210 mg/粒.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者睡前给予口服辛伐他汀, 20 mg, 1次/d; 试验组在辛伐他汀治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊, 420 mg, 3次/d. 两组疗程均为8 wk. 两组患者在服药期间保持服药前的生活方式及饮食习惯.

1.2.2 观察指标: (1)疗效指标观察: 观察治疗前和治疗8 wk后血清TC、TG、HDL-C、低密度

表 1　两组治疗效果比较

分组	显效(*n*)	有效(*n*)	无效(*n*)	总有效率(%)
对照组	16	17	13	71.73
试验组	22	19	5	88.64
χ^2值				4.42
*P*值				0.036

表 2　两组治疗前后血脂水平的比较 (mean ± SD, mg/dL)

分组	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	治疗前	6.95 ± 0.56	3. 51 ± 0.40	1.45 ± 0.57	4.33 ± 0.75
	治疗后	5.02 ± 0.42[ac]	1.84 ± 0.38[ac]	1.57 ± 0.51	3.53 ± 1.16[ac]
试验组	治疗前	7.03 ± 0.75	3.69 ± 0.35	1.39 ± 0.54	4.34 ± 0.76
	治疗后	3.77 ± 0.44[a]	1.32 ± 0.31[a]	1.46 ± 0.52	3.02 ± 0.92[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 本组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组治疗后. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 3　两组主要不良反应发生率比较 [*n* = 46, *n*(%)]

分组	胃肠道反应	ALT升高	CK升高
对照组	10(21.74)	8(17.39)	3(7.69)
试验组	3(6.52)	2(4.35)	2(5.13)
χ^2值	4.389	4.039	0.000
*P*值	0.036	0.044	1.000

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶.

脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C); (2)可能出现的不良反应: 包括检测肌酸激酶(creatine kinase, CK)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT). 不适症状观察: 胃肠道症状、横纹肌溶解征、周围神经感觉异常以及精神抑郁症状.

1.2.3 疗效评定标准: 根据1998年卫生部颁发的心血管药物临床研究指导原则[4]进行评定, (1)显效: TG下降≥40%, TC下降≥20%, HDL-C上升≥0.26 mmol/L; (2)有效: TG下降达20%-40%, TC下降达10%-20%, HDL-C上升达0.18-0.26 mmol/L; (3)无效: 不符合上述标准者; 总有效率 = 显效率+有效率.

统计学处理 数据应用SPSS19.0统计软件对进行分析, 计量数据以mean±SD表示, 符合正态分布的数据采用*t*检验; 计数资料采用例数(*n*)和率(%)表示, 采用χ^2检验. 均采用双侧概率检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组治疗后结果显示, 试验组总有效率为88.64%, 对照组总有效率为71.73%, 两组治疗效果比较有统计学差异(*P*<0.05)(表1).

2.2 血清指标变化 两组患者治疗前血清指标(TG、TC、HDL-C、LDL-C)水平差异无统计学意义(*P*>0.05). 治疗后两组血清学指标(TG、TC、LDL-C)均有明显下降(*P*<0.05), 但试验组较对照组下降更为明显(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组主要不良反应比较 对照组胃肠道不良反应发生率明显高于试验组(*P*<0.05), 主要表现为腹胀、腹泻及便秘; 对照组ALT升高发生率明显高于试验组(*P*<0.05), 但均未超过正常上限1倍; 两组均有患者出现CK轻度升高, 但发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

创新盘点
本文使用复合微生态制剂联合他汀类降脂药物治疗老年高脂血症, 更加侧重于药物的不良反应及患者的主观症状.

应用要点
本研究结果为老年高脂血症患者的治疗提供了一种安全、有效的方法, 值得临床推广.

名词解释
高脂血症: 也称作为血脂异常, 指的是由于脂代谢异常或者其他原因导致的血清脂质高于正常水平, 例如总胆固醇、甘油三酯过高, 或者高密度脂蛋白胆固醇过低.

3 讨论

高脂血症是心脑血管疾病的危险因素, 与高血压、冠状动脉心脏疾病、脑血管疾病以及肥胖密切相关, 同时他会严重威胁患者的生理和心理健康[5]. 尤其是在老年群体中, 由于其机体代谢和代偿能力下降, 高脂血症可以加速动脉粥样硬化, 导致的心血管意外的风险增加. 而通过降脂治疗, 控制血液中TC和TG水平可以有效减少心脑血管事件的发生[6]. 本研究发现, 辛伐他汀联合培菲康在治疗老年高脂血症患者中疗效显著, 且不良反应小, 为控制老年患者的血脂水平提供了一种治疗方法.

传统的降脂治疗多采用他汀类药物. 作为羟二甲戊二酰辅酶A(dimethyl hydroxyl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 他汀类药物可以降低胆固醇的水平, 进而延缓与胆固醇密切相关的动脉粥样硬化的发展, 从而降低心血管疾病的发病率[7]. 但在临床工作中, 一些患者使用了较大剂量的他汀类药物后仍不能很好的控制血脂[8], 且该类药物可能出现包括肝功能异常、胃肠道反应、周围神经感觉异常等不良反应[9], 导致部分患者不能耐受.

目前, 脂代谢与肠道菌群的关系, 无论在动物实验还是人体试验中均得到证实[10]. 肠道内的乳酸杆菌及双岐杆菌等可以通过减少血清胆固醇在肠道的吸收, 以及增加肝脏对于胆固醇的利用从而达到控制胆固醇水平的效果[11]. 而乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌数量的减少会影响胆固醇转化利用的过程, 使血脂增高. Tsai等[12]研究发现, 无论在体内还是体外, 乳酸杆菌均能够影响胆固醇的代谢, 达到降低TC、TG及LDL-C的作用. 国内研究[13]表明, 肠道微生态制剂可降低血中TC与TG水平, 伴有肠道菌群失调的脂肪肝患者应用降脂药物后, TC及TG降低幅度显著低于无肠道菌群失调的患者. 本试验采用的微生态制剂为双歧杆菌、粪肠球菌和嗜乳酸杆菌适当配制成的活菌制剂, 属于混合菌, 而本研究结果同样显示, 试验组患者在联合使用微生态制剂后, 降脂效果明显优于对照组. 提示微生态制剂联合他汀类药物在治疗高脂血症方面效果显著.

肠道菌群不仅可以影响脂质代谢, 脂质异常同样可以影响肠道菌群. 高脂血症时, 肠道微生物的生存环境发生变化, 改变了的物质结构及理化性质通过影响乳酸杆菌、双歧杆菌和肠球菌等肠道正常菌群的生长繁殖和新陈代谢, 使其数量减少, 而肠杆菌则相对增多, 从而产生菌群失调, 产生腹泻、腹胀、嗳气等肠道功能紊乱的症状. 有研究[14]表明, 高脂饮食可明显降低大鼠肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量. Hekmatdoost等[15]研究发现, 喂养高动物脂肪的小鼠粪便中益生菌数目减少, 而拟杆菌数目增多. 老年人生理功能减退, 其功能性胃肠疾病的发病率增高[16], 而高脂血症的老年患者则更容易出现消化系症状. 使用肠道微生态后, 在控制血脂的同时, 可以改善肠道菌群失调, 从而缓解消化系不适症状, 避免肠道菌群失调与高脂血症相互作用的恶性循环.

微生态制剂可以通过抑制革兰氏阴性菌的异常增殖, 减少乙醇、内毒素的产生, 同时通过抑制由于细菌易位产生的肝脏先天免疫和诱导的肝氧化损伤[17], 对肝脏产生保护作用, 从而改善因为高脂血症疾病本身以及使用他汀类药物导致的肝脏损害. 另外, 益生菌也可以通过脑-肠轴中的神经递质5-羟色胺作用于中枢神经系统, 对情绪产生影响[18], 从而缓解因为腹部不适及使用他汀类药物导致的抑郁等情绪. 本研究发现, 试验组在药物不良反应发生率方面要明显低于对照组, 提示培菲康在预防他汀类药物的不良反应方面起到一定作用.

总之, 培菲康作为一种肠道有益菌复合制剂, 在改善老年高脂血症血脂水平及控制因高脂血症产生的不适症状方面存在一定作用. 辛伐他汀联合培菲康治疗老年高脂血症安全有效, 值得在临床上进行推广.

4 参考文献

1 Imes CC, Austin MA. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biol Res Nurs* 2013; 15: 292-308 [PMID: 22531366 DOI: 10.1177/1099800412436967]
2 Peter R, Bajwa H, Anthony S. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease -- newer antihyperglycaemic agents and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 189-190 [PMID: 23481234 DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835ec5f5]
3 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 390-419
4 黄熙涯, 沈波. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗高脂血症的疗效比较. 当代医学 2011; 17: 131-132
5 Kim E, Febbraio M, Bao Y, Tolhurst AT, Epstein JM, Cho S. CD36 in the periphery and brain synergizes in stroke injury in hyperlipidemia. *Ann Neurol* 2012; 71: 753-764 [PMID: 22718544 DOI: 10.1002/ana.23569]

6 张军亚. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗老年高脂血症患者的疗效观察. 中国现代药物应用 2014; 8: 168-169
7 Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 450-459 [PMID: 22108148 DOI: 10.1016/j.jacl.2011.06.013]
8 张冬青, 潘洪涛. 辛伐他汀联合选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布治疗高脂血症的临床疗效观察. 中国临床研究 2012; 25: 237-238
9 王加良, 张艳丽, 赵玉梅. 他汀类药物治疗高脂血症不良反应临床分析. 卫生软科学 2014; 28: 51-52
10 易园骊, 姚萍. 脂代谢与肠道菌群关系的研究进展. 医学综述 2013; 19: 991-994
11 Chen D, Yang Z, Chen X, Huang Y, Yin B, Guo F, Zhao H, Zhao T, Qu H, Huang J, Wu Y, Gu R. The effect of Lactobacillus rhamnosus hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 386 [PMID: 25300818 DOI: 10.1186/1472-6882-14-386]
12 Tsai CC, Lin PP, Hsieh YM, Zhang ZY, Wu HC, Huang CC. Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 690752 [PMID: 25538960 DOI: 10.1155/2014/690752]
13 郑军. 肠道菌群失调与脂肪肝患者血脂和丙氨酸氨基转移酶的变化研究. 中国微生态学杂志 2007; 19: 161-162
14 徐仁应, 万燕萍, 方启宇, 陆薇, 张洪波, 蔡威. 高脂饮食对大鼠肠道益生菌和肝脂肪含量的影响. 营养学报 2011; 33: 367-375
15 Hekmatdoost A, Feizabadi MM, Djazayery A, Mirshafiey A, Eshraghian MR, Yeganeh SM, Sedaghat R, Jacobson K. The effect of dietary oils on cecal microflora in experimental colitis in mice. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 186-189 [PMID: 19112187]
16 余静珠, 朱勇, 陈宏. 猴头菌片联合莫沙比利治疗老年功能性消化不良. 中国现代医学杂志 2011; 21: 1436-1439
17 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Cartenì M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
18 贺星, 崔立红. 肠道感染在肠易激综合征发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3323-3329

同行评价

本文方法科学, 设计合理, 有创新点. 文章有良好的科学性、创新性和可读性. 为老年高脂血症的治疗提供了理论依据, 有一定的临床价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i12.2022

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): 2022-2028
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

合并肺结核的腹膜间皮瘤1例

陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱 伟

背景资料
腹膜上皮间皮瘤(peritoneum epithelial mesothelioma, PEM)示较为罕见间皮恶性肿瘤, 根据其病理组织起源于腹膜组织, 被命名为腹膜间皮瘤. 由于其罕见的原因, 术前诊断较为困难, 目前最有效的诊断手法是获取组织进行病理学及组织免疫学检测. 而对于手术获得腹腔病灶病理学组织, 腹腔镜技术具有其一定优越性.

陈超波, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 无锡市锡山人民医院普外科 江苏省无锡市 214011
仇毓东, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008
施启丰, 朱伟, 无锡市锡山人民医院病理科 江苏省无锡市 214011
陈超波, 主治医师, 主要从事肝胆外科的研究.
作者贡献分布: 此课题由陈超波与仇毓东设计; 研究过程由陈超波、胡伟东及赵万文操作完成; 数据分析由胡伟东、赵万文、顾盐炎、施启丰及朱伟完成; 本论文写作由陈超波与仇毓东完成.
通讯作者: 仇毓东, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院肝胆外科.
yudongqiu510@163.com
电话: 025-83106666
收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-03-13
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report

Chao-Bo Chen, Yu-Dong Qiu, Wei-Dong Hu, Yan-Yan Gu, Wan-Wen Zhao, Qi-Feng Shi, Wei Zhu

Chao-Bo Chen, Wei-Dong Hu, Yan-Yan Gu, Wan-Wen Zhao, Department of General Surgery, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China
Yu-Dong Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, School of Medcine, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Qi-Feng Shi, Wei Zhu, Department of Pathology, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214011, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Yu-Dong Qiu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, School of Medcine, Nanjing University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, China. yudongqiu510@163.com
Received: 2015-01-23 Revised: 2015-03-13
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract
We retrospectively analyzed a case of peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis treated from September 2012 to March 2014. The causes of missed diagnosis of peritoneal mesothelioma are discussed and the diagnostic experiences and treatment strategies are summarized. This patient was initially diagnosed with pulmonary tuberculosis and given corresponding treatment, but the identification of abdominal mass was ignored. Laparoscopic biopsy of the lesions was performed and immunohistochemistry was conducted to make a definitive diagnosis. Peritoneal mesothelioma is a rare disease, and the most effective diagnostic method is clinicopathological diagnosis. Laparoscopic exploration is an effective approach to conduct a biopsy for lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peritoneal mesothelioma; Peritoneal cancer; Laparoscopic exploration

Chen CB, Qiu YD, Hu WD, Gu YY, Zhao WW, Shi QF, Zhu W. Peritoneal mesothelioma combined with pulmonary tuberculosis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(12): 2022-2028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2022.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2022

摘要
回顾性分析2012-09/2014-03诊治合并肺结核的腹膜间皮瘤患者1例, 包括其各阶段性诊治过程, 分析漏诊腹膜间皮瘤的原因, 初步总结诊治该类疾病的经验方法和治疗策略. 此患者经反复多次就诊治疗肺结核, 却忽略了腹腔肿块的性质鉴定, 最终在无锡市锡山人民医院经由腹腔镜探查获取病灶组

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

织, 采用病理、免疫组织化学分析方法明确诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹膜间皮瘤; 腹膜恶性肿瘤; 腹腔镜探查

核心提示: 对有不明原因的腹痛、腹胀、腹部包块、乏力、消瘦、消化功能障碍等临床表现者, 要高度怀疑腹膜间皮瘤. 腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography)、腹水脱落细胞学检查、血CA125检测对诊断有重要的参考价值. 但是, 腹腔镜探查, 对最终获取病灶, 进行病理、组织免疫学检查具有重要意义.

陈超波, 仇毓东, 胡伟东, 顾盐炎, 赵万文, 施启丰, 朱伟. 合并肺结核的腹膜间皮瘤1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 2022-2028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2022.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.2022

0 引言

腹膜上皮间皮瘤(peritoneum epithelial mesothelioma, PEM)示较为罕见间皮恶性肿瘤, 根据其病理组织起源于腹膜组织, 被命名为腹膜间皮瘤. 在美国每年被诊断为恶性间皮瘤的患者中, 腹膜间皮瘤占10%-15%[1]. 由于其罕见的原因, 术前诊断较为困难, 目前最有效的诊断方法是获取组织进行病理学及组织免疫学检测[2-4]. 而对于手术获得腹腔病灶的病理学组织, 腹腔镜技术具有其优越性. 迄今为止, 腹腔镜技术发展迅速, 对不明原因的腹腔肿物探查, 不但能够进腹观察腹腔肿物生长性质、范围、数量、侵犯程度等情况, 而且能够较小创伤获得腹腔肿物病理组织. 无锡市锡山人民医院对于该类疾病的诊治, 既往也有少数, 但是均未能够保留相关资料, 并且未能进行临床经验总结. 此次, 无锡市锡山人民医院诊治了1例合并有肺结核的腹膜间皮瘤病例. 通过腹腔镜探查获取病理检测, 确诊为腹腔上皮间皮瘤. 回顾性分析该患者已经有近2年的病史, 起初多家医院仅仅认为该患者为肺结核, 也仅针对肺结核进行抗结核治疗; 未能及时进行腹腔探查获取腹腔肿物的病理组织, 错过了最初诊断的机会, 导致患者后期肺部、肝脏、纵隔等多处肿瘤转移, 丧失了最好的手术治疗时机, 值得我们思考和总结. 同时, 也借此病例为例, 分析和探讨此类罕见疾病的诊断和治疗策略, 为今后对此类疾病的诊治作为借鉴.

1 病例报告

患者, 女, 68岁, 已婚, 无锡籍居民, 普通农民, 无石棉接触病史. 因“反复腹胀、腹痛伴右下腹包块2年”至无锡市锡山人民医院诊治. 患者有肺结核病史, 在无锡市第五人民医院治愈, 患者2012-06无明显诱因下出现下腹部疼痛, 以右下腹明显, 呈阵发性胀痛, 程度不剧, 可耐受, 无恶心呕吐, 无畏寒发热, 大小便通畅, 无血便、黑便, 休息后症状可好转, 但反复发作, 自行触压感右下腹有包块, 约红枣大小, 遂于2012-09至无锡市人民医院就诊, 查肠镜示直肠炎症, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)示“肝脏多囊肿; 肠壁局部增厚、考虑炎性, 结核可能大”(图1), 进行无痛肠镜检查提示为结肠炎. 于是, 转至无锡市传染病医院就诊, 入院后查胸部CT及胸片明确提示为“肺结核”(图2), 遂予正规抗结核方案治疗8 mo余, 复查CT示“肺结核较前好转”(图2). 但是, 该患者出院后仍有反复右下腹疼痛不适, 疼痛程度未明显加重, 并且自觉右下腹包块较前增大. 遂至当地区级医院就诊, 查腹部CT示“腹腔肿块, 结肠肿瘤? 肝脏多发占位, 转移灶”(图1), 血常规示重度贫血: 血红蛋白(hemoglobin, HB): 43 g/L, 予抗炎、纠正贫血等治疗后腹痛稍有缓解, 但仍有反复腹胀不适, 并有加重, 转至无锡市锡山人民医院就诊, 予收住入院. 入院后进行肝肾功能电解质、血常规、胃肠镜、CT等检查, CT示“(1)两肺上叶及下叶背段多发小结节, 转移瘤可能; (2)右肺上叶及左肺下叶陈旧性结核, 部分硬结钙化; 左下胸膜局限增厚黏连; (3)纵隔轻度肿大淋巴结, 建议随访; (4)所示肝脏多发低密度影, 建议进一步检查; 肝右叶囊肿; (5)心包少量积液影; 腹腔少量积液”(图1, 3). 胃肠镜提示胃肠腔内未见占位性病变, 血液学检查提示重度贫血、严重低蛋白血症, CA125 Ⅱ: 59.22 U/mL. 予纠正贫血、低蛋白血症后, 在全麻下进行腹腔镜探查术治疗. 术中发现腹腔广泛葡萄样大小、透明胶质样肿物生长, 数目较多, 无法进行完整切除(图4); 于是获得腹腔肿物两枚, 并进行病理学及免疫组织化学检验(图5, 6), 并明确诊断为腹膜间皮瘤. 术后给予抗感染、免疫支持等治疗, 患者症状缓解, 低营养状况纠正. 遗憾的是, 患者及家属放弃进一步免疫化学及肿瘤学治疗, 并出院休养. 经过我们后期随访, 患者

研发前沿

临床诊断腹膜间皮瘤当前的方法需要采取综合考虑, 同时需要参考临床症状、病理学、免疫细胞学检测, 才能更准确的诊断. 当前, 临床研究虽然对该类疾病诊断和检验方法较多, 并且有很多免疫学指标参考, 也具有一定特异性和敏感性. 但由于该类疾病患者较罕见, 目前对于该疾病的研究还存在一定局限性, 对其认识也存在不足之处, 临床有待于更多病例资料的汇总研究, 以便推进人们对此疾病的认识.

相关报道
Klempman等首次报道了恶性胸膜间皮瘤的细胞学特征; Brigand等报道目前腹膜剥脱术和肿瘤减积术后联合腹腔热灌注化疗等综合治疗能显著延长腹膜间皮瘤患者生存期.

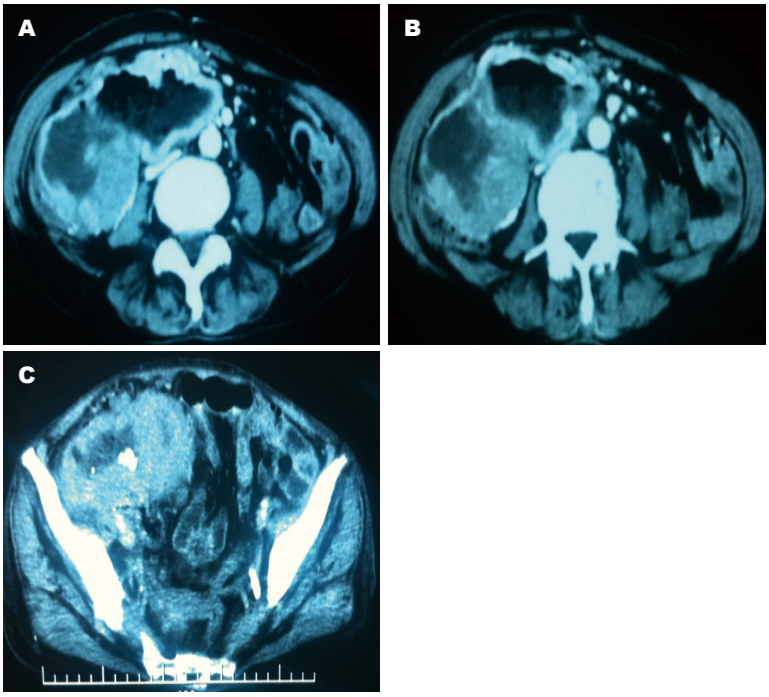


图 1　抗结核治疗前后的下腹部影像学CT变化. A: 初诊时下腹部CT图像; B: 抗结核治疗8 mo后下腹部CT图像; C: 2014-03无锡市锡山医院就诊时下腹部CT图像. CT: 计算机断层扫描.

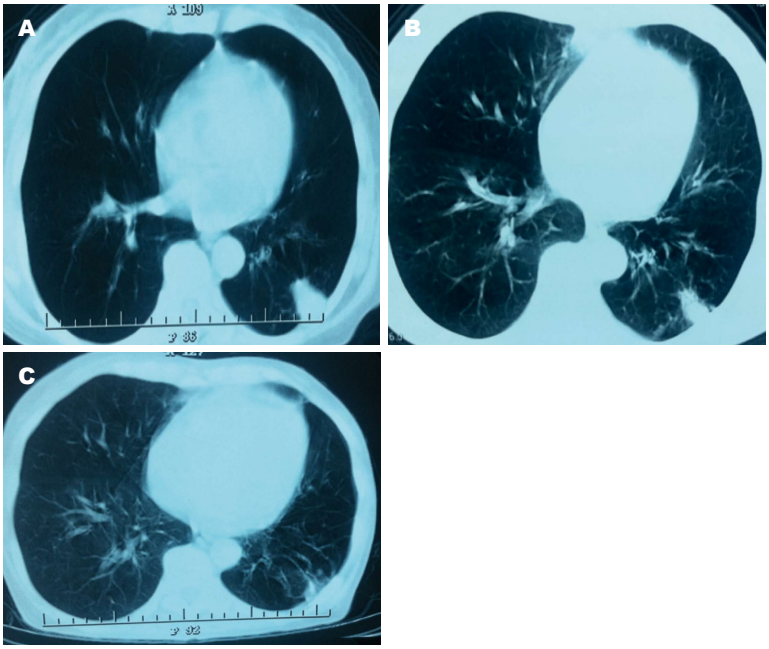


图 2　抗结核治疗前后的肺部影像学CT变化. A: 初诊时肺部CT图像; B: 抗结核治疗2 mo后肺部CT图像; C: 抗结核治疗8 mo后肺部CT图像. CT: 计算机断层扫描.

在家口服中药治疗, 维持3 mo后, 全身突发多器官衰竭死亡.

2 讨论

腹膜间皮瘤是罕见的恶性肿瘤, 但近年来有逐渐增多的趋势, 由于其是唯一原发于腹腔浆膜的间皮和间皮下层细胞的肿瘤, 因此称为腹膜间皮瘤. 在1960年, Wagner等首次报道了长期接触石棉导致恶性间皮瘤之间的关系[5]. 之后, 世界各地报道恶性间皮瘤的病例数逐步

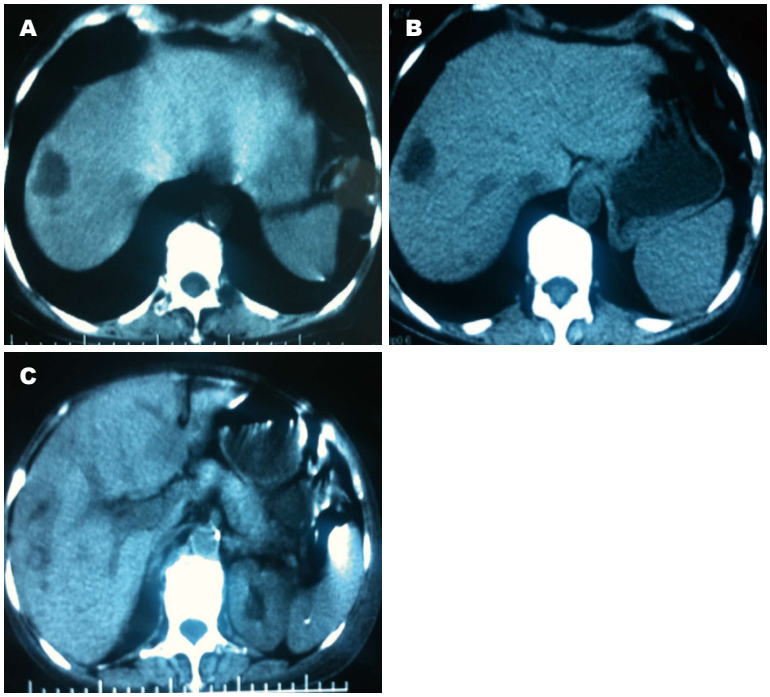


图 3　抗结核治疗前后肝脏CT图像变化. A: 初诊时肝脏CT图像; B: 抗结核治疗8 mo后腹部肝脏CT图像; C: 2014-03至锡市锡山医院就诊时肝脏CT图像. CT: 计算机断层扫描.

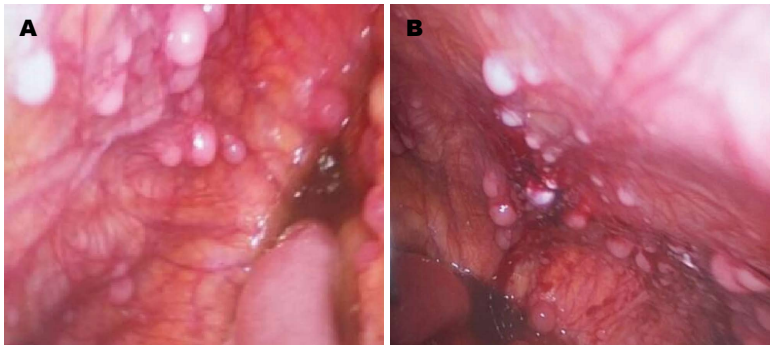


图 4　术中探查取活检显示. A: 术中腹腔镜探查所见腹壁颗粒状结节、腹水呈现血性; B: 术中活检其中两枚结节, 活检处有出血.

上升[6]. 随后大样本研究[7]证实, 其发生率与长期、广泛的接触石棉有关, 尤其是男性患者, 女性患者相对影响较低. 本例患者没有石棉接触病史, 并且合并有肺结核感染, 较为罕见. 但是也有学者报道, 石棉只是较为常见的因素, 导致腹膜间皮瘤也有其他因素存在. Kanbay等[8]认为其他因素包括: (1)辐射; (2)矿物质, 如二氧化硅粉尘; (3)有机化学物质; (4)病毒(猿猴病毒40); (5)慢性炎症; (6)遗传倾向; (7)吸烟; (8)抑制剂, 如卡介苗等. 回顾分析, 该患者有肺结核感染因素; 而这是否是导致该患者发生腹膜间皮瘤因素之一, 无从追溯, 因为在发现该病起初, 并未能够明确两种疾病先后次序. 患者首次在外院就诊后, 根据其当时的临床资料, 外院诊断为肺结核, 并在我市传染病医院进行抗结核治疗; 随后肺结核情况得到了好转. 但腹部不适症状未缓解, 并且腹部包块仍存在. 随后转至无锡市锡山人民医院就诊, 患者营养状况较差, 给予营养支持、纠正贫血等治疗. 期间进行多学科讨论, 提出几个不同治疗方案: (1)肝穿刺活检; (2)开腹手术探查腹部肿块; (3)腹腔镜探查获取病理诊断. 最后, 患者身体状况有所好转后, 我们选择进行腹腔镜探查手术治疗. 通过腹腔镜探查, 明确了腹腔肿物病情, 并进行了腹腔肿物的活检, 获得了病理学及组织免疫学检查, 明确了诊断. 该患者整个诊治过程, 是值得我们回顾分析、总结经验. 临床上, 如遇有类似临床体征的患者, 需要谨慎

创新盘点

研究提供了比较充足的有意义的信息及国内外的研究现状, 国内虽已有类似报道, 但研究合并肺结核的腹膜间皮瘤的较少, 对临床具有一定的指导意义和实用价值.

应用要点

临床上, 如遇有类似临床体征的患者, 需要谨慎腹膜间皮瘤可能, 并进一步探查, 通过获取病理、免疫学依据, 进而可以明确病情, 方便及时治疗. 在当今医学领域, 微创外科技术高度发展, 我们应该充分发挥其微创优势, 为诊治腹腔疑难占位性病变提供技术支持, 用来造福人类.

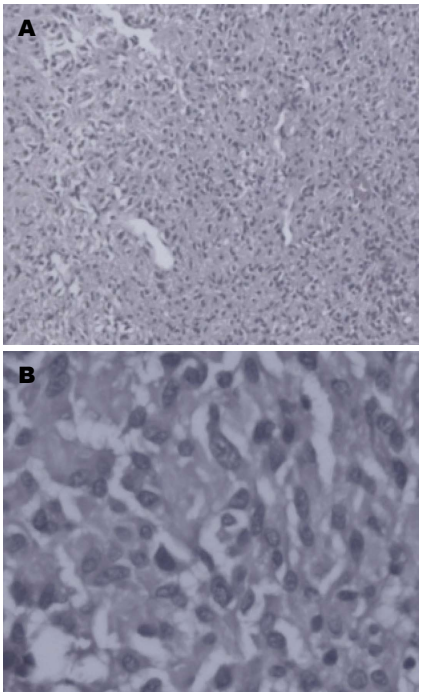


图 5 腹壁颗粒状结节组织病理结果. A: HE×100; B: HE×400.

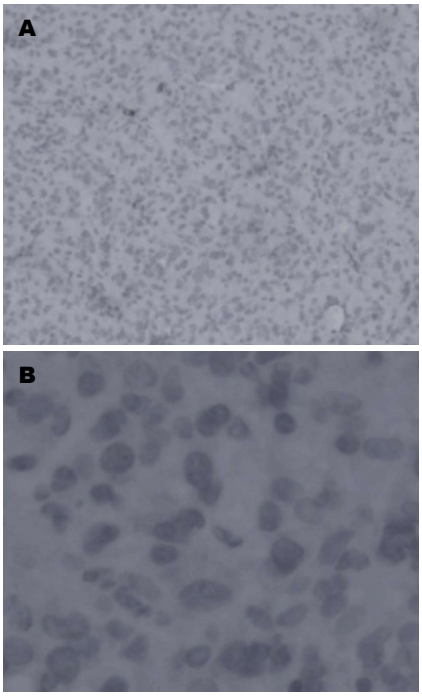


图 6 腹壁颗粒状结节组织免疫组织化学结果. A: DAB×100; B: DAB×400. Calretinin(钙网膜蛋白): (−); D2−40: (+); CK 5/6: (+/−); MOC−31: (−).

腹膜间皮瘤可能, 并进一步探查, 通过获取病理、免疫学依据, 进而可以明确病情, 方便及时治疗. 实际上, 该类疾病在本地区发生较为罕见, 没有大样本病例作为流行病学依据. 因此, 患者诊治起初, 容易被忽略腹膜间皮瘤疾病可能.

当前对该类疾病的研究较为有限, 通常包括结合临床症状、病理学和免疫组织化学细胞学特点, 可以诊断腹膜间皮瘤. 腹膜间皮瘤患者, 通常具有典型和不典型的临床症状, 典型症状包括: 低热、夜间盗汗、乏力、纳差、呕吐、便秘以及早饱等; 不典型的症状包括: 腹部疼痛、不适症状, 腹胀, 体质量减轻, 甚至伴发脐疝或者腹股沟疝等等; 实验室检查可以发现血小板增多[9-11]及CA125指标升高[9]; 而术中组织标本病理学、免疫组织化学检查是诊断的金标准. 1962年, Klempman等首次报道了恶性胸膜间皮瘤的细胞学特征[12]. 但是, 临床经验显示, 单纯病理学诊断腹膜间皮瘤存在一定困难, 通常和免疫组织化学相结合进行[13]. 常用的免疫组织化学标志物可分为阳性和阴性两组, 常见阳性的标记包括: Calretinin(钙网膜蛋白), D2-40, CK 5/6和WT-1; 常见阴性的标记包括: MOC-31, PAX8, BG8, Ber-EP4, B72.3, CEA和CDX-2[14]. 该患者病理学形态符合腹膜间皮瘤特点, 但是其免疫组织化学学检查, 未能体现出特异性标记阳性结果(参见免疫组织化学结果). 但综合其病情考虑, 诊断腹膜间皮瘤准确无误. 这就符合了有学者提出的研究结果, 即免疫组织化学常见标志物中阳性标志物Calretinin(钙网膜蛋白), D2-40, CK 5/6和WT-1敏感性和特异性, 分别为40%、90%和45%[15]. 因此, 我们认为, 临床诊断腹膜间皮瘤当前的方法需要采取综合考虑, 同时需要参考临床症状、病理学、免疫细胞学检测, 才能更准确的诊断. 当前, 临床研究虽然对该类疾病诊断和检验方法较多, 并且有很多免疫学指标参考, 也具有一定特异性和敏感性. 但是, 尽管如此, 由于该类疾病患者较罕见, 目前对于该疾病的研究还存在一定局限性, 对其认识也存在不足之处, 临床有待于更多病例资料的汇总研究, 以便推进人们对此疾病的认识.

关于腹膜间皮瘤疾病治疗, 很多学者提出了诸多治疗方案, 主要还是早期手术和全身性化疗. Brigand等[16]报道目前腹膜剥脱术和肿瘤减积术后联合腹腔热灌注化疗等综合治疗能显著延长腹膜间皮瘤患者生存期. 不可否认, 早期诊断, 对局限性的病灶进行手术治疗, 去除病灶是为理想的方案. 对于晚期患者, 也有

学者报道, 培美曲塞联合顺铂被视为不可手术的腹膜间皮瘤全身化疗的首选方案和标准方案[17]. 对于本例病例患者而言, 我们可以通过CT发现, 早期腹腔肿物是存在的, 仅通过肠镜检查即排除肠道占位, 未能明确腹腔肠腔外肿物生长的事实, 单纯误诊断结核病, 忽视了腹腔肿物的进一步探查. 如早期对该患者进行腹腔镜探查, 未尝不是较好的方法, 早期获取病灶组织进行病理学、免疫组织化学学诊断, 该患者或许能有手术干预希望. 通过此例患者的病情分析, 不难发现, 腹腔镜探查在此病例中的重要作用. 即使早期该患者合并有结核病情, 开放性腹部手术或有可能导致结核疾病的进展; 但是, 腹腔镜探查, 创伤小、伤口小、手术时间短, 具有明显的手术优势, 对于综合性评估该患者疾病是非常有帮助的. 回顾病例前后, 患者经过近2年的诊治, 最终演变为全身性肿瘤疾病, 虽建议进行全身性免疫、化疗治疗, 但是患者因为治疗费用问题放弃了后期治疗, 较为遗憾.

总之, 对有不明原因的腹痛、腹胀、腹部包块、乏力、消瘦、消化功能障碍等临床表现者, 要高度怀疑腹膜间皮瘤. 腹部超声、CT、腹水脱落细胞学检查、血CA125检测对诊断有重要的参考价值. 但是, 腹腔镜探查, 对最终获取病灶, 进行病理、组织免疫学检查具有重要意义. 在当今医学领域, 微创外科技术高度发展, 我们应该充分发挥其微创优势, 为诊治腹腔疑难占位性病变提供技术支持, 用来造福人类.

3 参考文献

1 Kindler HL. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 182-188 [PMID: 23714495 DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.182]
2 Dzieniecka M, Kałużyński A. Benign multicystic peritoneal mesothelioma (BMPM) - case report and review of the literature. *Pol J Pathol* 2011; 62: 122-124 [PMID: 21866473]
3 Koo PJ, Wills JS. Case 146: Benign multicystic mesothelioma. *Radiology* 2009; 251: 944-946 [PMID: 19474381 DOI: 10.1148/radiol.2513071235]
4 Asghar S, Qureshi N, Awan A. Benign mesothelioma of peritoneum presenting as a pelvic mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 723-725 [PMID: 18983801]
5 Ameille J, Brochard P, Letourneux M, Paris C, Pairon JC. Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques. *Rev Mal Respir* 2011; 28: e11-e17 [PMID: 21742228 DOI: 10.1016/j.rmr.2011.04.008]
6 Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139-151 [PMID: 10877273 DOI: 10.1046/j.1365-2303.2000.00247.x]
7 Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, Chamming's S, Gilg Soit Ilg A, Rinaldo M, Raherison C, Galateau-Salle F, Imbernon E, Pairon JC, Goldberg M, Brochard P. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 532-539 [PMID: 24508707 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744]
8 Kanbay A, Ozer Simsek Z, Tutar N, Yılmaz I, Buyukoglan H, Canoz O, Demir R. Non-asbestos-related malignant pleural mesothelioma. *Intern Med* 2014; 53: 1977-1979 [PMID: 25175133 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.0900]
9 Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 1067-1087, vi [PMID: 16325124 DOI: 10.1016/j.hoc.2005.09.005]
10 Turner K, Varghese S, Alexander HR. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 49-57 [PMID: 22223869]
11 Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348-353 [PMID: 19635740 DOI: 10.1093/annonc/mdp307]
12 Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, Marchetti GP, Tassi GF, Astoul P. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 595-598 [PMID: 22307010 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823e0667]
13 Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: A logistic regression analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 4-10 [PMID: 18973123 DOI: 10.1002/dc.20938]
14 Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-667 [PMID: 22929121 DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA]
15 Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 771-779 [PMID: 18854270 DOI: 10.1309/AJCPHSUJ15NEYMIP]
16 Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic

同行评价

研究提供了比较充足的有意义的信息及国内外的研究现状. 研究的内容属于较好. 国内虽已有类似报道, 但研究合并肺结核的腹膜间皮瘤的较少, 对临床具有一定的指导意义和实用价值.

chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 405-412 [PMID: 16485159 DOI: 10.1245/ASO.2006.05.041]
17 Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 676-681 [PMID: 16616827 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.009]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-28/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

邓安梅 教授
长海医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

芙卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

唐文富 教授
四川大学华西医院中西医结合科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨金娥 副教授
中山大学生命科学大学院

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年4月28日; 23(12): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月



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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

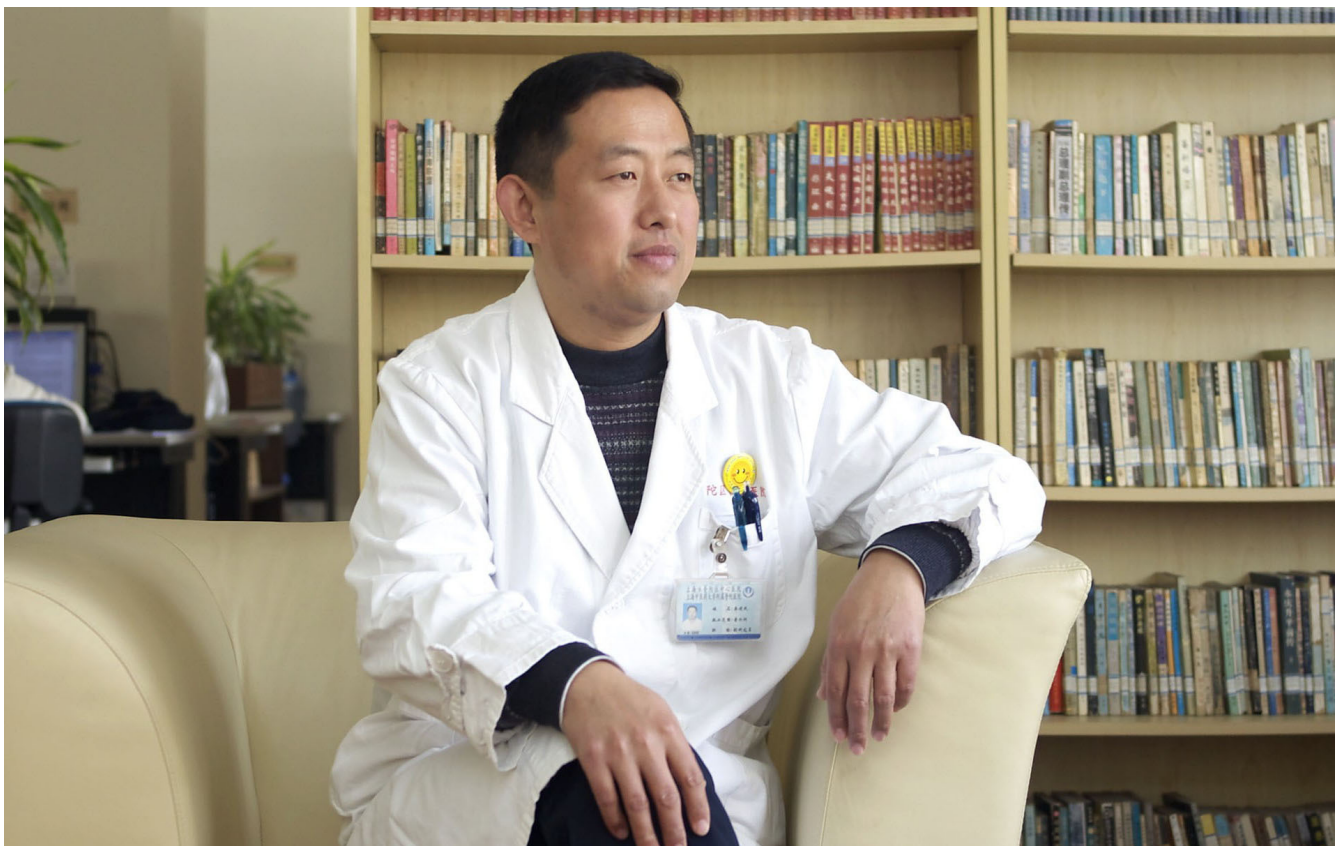
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 5 月 8 日　第 23 卷　第 13 期　(Volume 23 Number 13)



13/2015

ISSN 1009-3079
13>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年五月八日 第二十三卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市, 自治区, 特别行政区和美国. 其中, 上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位.

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
荚卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

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

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年5月8日 第23卷 第13期 (总第489期)

述评

2029 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义

朱朋飞, 秦建民

基础研究

2036 桃红芪术软肝煎基于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用

王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝

2050 转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因

秦荔荣, 周怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧宁, 何敏

2058 温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF-β的影响

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光

临床研究

2064 RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法

文献综述

2071 Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展

周天智, 何堃, 龚建平

2077 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展

朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽

2084 代谢组学在炎症性肠病研究中的应用

朱维娜, 隆红艳

2091 糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 仝小林

研究快报

2098 载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价

葛建丽, 唐杰

2104 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳

临床经验

2111 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义
赵金河, 卢钰

2116 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效
靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民

2121 改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用
马宏丽, 朱高洁

2126 新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pIIIC期胃癌的临床疗效
刘健

2130 降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价
朱振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印健

2135 不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较
王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛

2143 胆囊微创手术患者气道管理的效果
王玲玲, 高洁, 彭贵青

2149 人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值
王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研

2154 内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效
邵东, 陈建平

2159 ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例
韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚

2164 复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效
王华, 邢益门

2168 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比
朱信强, 管文贤

2174 画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响
王凤娟

2180 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响
陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃

2185 胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响
罗小兵, 岳应万, 姚辉

病例报告

2189 胃癌术后脑膜转移1例
乔振国, 陈易, 汪立峰, 祝建红

附　　录　Ⅰ - Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息　2035　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2103　《世界华人消化杂志》参考文献要求
2173　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2179　《世界华人消化杂志》外文字符标准
2192　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 秦建民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. 主要从事肝胆胰脾疾病为主的外科临床和肝癌复发与转移机制、药物靶向治疗的研究, 在肝胆肿瘤根治性切除及术后肿瘤复发和转移防治方面具有较深的造诣. 目前担任世界中医药翻译协会理事、上海市循证医学专业委员会委员、上海市肿瘤微创与靶向治疗专业委员会委员; 担任世界华人消化杂志、*World J Hepatol*、中国医药科学杂志编委, 中国组织工程研究与临床康复杂志执行编委, *J Drug Targeting*特约审稿人. 2008年荣获上海市普陀区政府及卫生系统领军人才. 承担国家级科研项目2项、省部级科研项目6项. 国内外发表学术论文106篇, 获国家发明专利4项, 主编专著1部, 参编专著3部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊　1993-01-15
改　刊　1998-01-25
出　版　2015-05-08
原刊名　新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 13 May 8, 2015

EDITORIAL

2029 Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma
Zhu PF, Qin JM

BASIC RESEARCH

2036 Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition *via* transforming growth factor beta/Smad signaling pathway
Wang JS, Wang X, Liu YQ, Chen LY, Zhu YL, Gu B, Sun GZ

2050 Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach
Qin LR, Zhou Y, Deng XF, Li HT, Zang N, He M

2058 Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice
Sun JG, Geng Y, Wu QF, Wang CYL, Yang H, Zhang HJZ, Wang X, Yu SG

CLINICAL RESEARCH

2064 Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis
Lu ST, Yang JS, Li CJ, Xu ZF

REVIEW

2071 Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder
Zhou TZ, He K, Gong JP

2077 Intestinal flora and irritable bowel syndrome
Zhu HT, Wang M, Wang HF, Zhang YL

2084 Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease
Zhu WN, Long HY

2091 Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis
Tian JX, Li M, Zhen Z, Li JL, Cao Y, Yan SH, Tong XL

RAPID COMMUNICATION

2098 Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery
Ge JL, Tang J

2104 Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats
Zhou XP, Huang L, Li XL, Lin L

CLINICAL PRACTICE

2111 Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention
Zhao JH, Lu Y

2116 Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Jin YH, Zhang CF, Li K, Li ZJ, Gao M, Chang TM

2121 Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding
Ma HL, Zhu GJ

2126 Clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pIIIC gastric cancer
Liu J

2130 Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review
Zhu Z, Cao HL, Zhu HH, Xu YJ, Yin J

2135 Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure
Wang SY, Wang KL, Feng YQ, Liu ZH, Liu ZG, Niu GT

2143 Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Wang LL, Gao J, Peng GQ

2149 Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones
Wang XY, Geng LX, Zhang C, Feng XF, Shu Y

2154 Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula
Shao D, Chen JP

2159 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases
Han YZ, Zheng Y, Shang GC, Chen WG

2164 Clinical efficacy of intimidate combined with alprazolam for functional dyspepsia
Wang H, Xing YM

2168 Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation *vs* traditional surgery for inguinal hernia in preschool children
Zhu XQ, Guan WX

2174 Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease
Wang FJ

2180 Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer
Chen J, Xu MY, Mei XM, Liu XF

2185 Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus
Luo XB, Yue YW, Yao H

CASE REPORT

2189 Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report
Qiao ZG, Chen Y, Wang LF, Zhu JH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 13 May 8, 2015

APPENDIX
I - V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2029

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2029-2035
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义

朱朋飞, 秦建民

朱朋飞, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062
秦建民, 教授, 主任医师, 主要从事肝癌术后复发与侵袭转移机制与靶向治疗的研究.
上海市普陀区肝胆胰重点专科基金资助项目, No. 2012B162
作者贡献分布: 本文综述由朱朋飞完成; 秦建民审校.
通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. jianminqin68@hotmail.com
电话: 021-22233219
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-08

Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
Supported by: the Key Specialty Program of Hepatobiliary & Pancreas of Putuo District of Shanghai, No. 2012B162
Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. jianminqin68@hotmail.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-27
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-08

Abstract

Invasion and metastasis often occur in hepatocellular carcinoma. Since there have been no effective preventive or therapeutic modalities currently available, patients with hepatocellular carcinoma have a poor prognosis. Autophagy is an important mechanism that regulates and controls cell proliferation, differentiation and death. Autophagy can be induced when nutrients and oxygen of which tumor cells need are lack. Nutrients and energy can be supplied by degrading the intracellular organelles and proteins to maintain the tumor cell growth, but excessive autophagy leads to cell death. Autophagy is bidirectionally regulated during the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. Studying cell autophagy may provide key molecules and therapeutic targets being closely related to invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, which will provide a new theoretical basis and direction for the prevention and treatment of invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Invasion; Autophagy; Metastasis

Zhu PF, Qin JM. Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2029-2035 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029

摘要

肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后. 自噬是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 肿瘤细胞生长需要的营养物质和氧不足时诱发自噬发生, 通过降解细胞内蛋白质及细胞器提供营养及能量, 利于肿瘤细胞生长和转移, 但过度自噬导致细胞死亡. 自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调

背景资料
肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后. 自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向.

同行评议者
庹必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

研发前沿

自噬在肝细胞癌发生与发展的不同阶段具有不同的生物学作用, 在营养物质缺乏时, 肝癌细胞不仅通过自噬促进肝癌细胞侵袭转移, 当自噬相关蛋白如Beclin-1表达异常时, 自噬又可抑制肝癌细胞侵袭转移, 但关于自噬双向调节作用的时机和确切机制目前仍不清楚, 深入阐明自噬双向调节作用的时机和机制, 是防治肝癌细胞侵袭转移的关键.

节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞癌; 侵袭; 自噬; 转移

核心提示: 自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用, 肝癌细胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡.

朱朋飞, 秦建民. 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2029-2035
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029

0 引言

肝细胞癌是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 居男性恶性肿瘤发病率第5位, 癌症死亡原因的第2位, 居女性发病率第7位, 癌症死亡原因的第6位[1,2]. 在中国, 每年超过10万例癌症患者死于肝癌, 肝切除或肝移植是治疗肝癌最有效的方法, 但肝细胞癌恶性程度高, 大多数肝细胞癌确诊时已属中晚期, 手术切除率仅为20%-30%, 术后5年生存率为30%-50%, 复发转移率超过60%, 严重影响疗效和患者预后[3-6]. 其他非手术治疗如化疗、肝动脉栓塞化疗、消融治疗、立体定向放射治疗, 受患者肝功能、肿瘤大小和数目、化疗药物不良作用及多药耐药等因素影响, 不能有效防止肿瘤复发与转移[7-9]. 分子靶向治疗是近年来新兴的肝细胞癌治疗方法, 针对肝癌细胞基因、酶、信号转导通路中关键分子等, 采用封闭受体、抑制血管生成、阻断信号转导通路等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点, 特异性地抑制肿瘤细胞生长, 显著改善肝癌疗效和提高总生存期, 但很难做到精准靶向, 存在耐药、“非靶向作用”及其引起的不良反应[10,11]. 因此深入探讨肝细胞癌发生、发展的机制, 是提高肝细胞治疗效果和预后的关键所在.

侵袭和转移是肝细胞癌最具有的特征之一, 肿瘤细胞侵袭、转移涉及癌细胞局部浸润、血管内渗、运输、外渗和定植. 上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)在促进肿瘤细胞转移中发挥至关重要的作用, 癌细胞经过EMT的形态变化, 通过黏附分子与其他细胞或与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相连, 在黏附分子如E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白等参与导致细胞连接松动, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如MMP-2和MMP-9帮助消化ECM, 使癌细胞获得侵袭、转移能力[12,13]. 肿瘤微环境中细胞如肝星状细胞、成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞等分泌生长因子促进肿瘤细胞的生长及血管形成, 或产生有助于恶性转化的促炎性细胞因子和趋化因子[14]. 在上述因素作用下使肝癌细胞获得较强的侵袭和迁移能力.

自噬(autophagy)是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 是一种进化上高度保守的以降解细胞内大分子物质和受损细胞器等来维持代谢平衡及细胞环境稳定的分解代谢途径[15,16]. 近年来研究[17-19]发现细胞自噬在肿瘤的发生发展中具有重要的生物学作用, 肿瘤生长需要大量的氧和营养物质, 当其营养和氧不足以提供其生长时, 就诱发自噬发生. 细胞自噬通过降解细胞内蛋白质及细胞器为肿瘤细胞的生长提供营养及能量, 使肿瘤细胞免受凋亡和坏死, 肿瘤的晚期出现较多, 尤其在肿瘤中心区域肿瘤细胞发生自噬, 为肿瘤细胞的转移提供了有利的条件. 然而应用二乙基亚硝胺化学致癌物诱发大鼠肝癌过程中研究[20,21]发现癌变前期的肝细胞自噬活性下降, 自噬相关基因*Beclin-1*缺失与肝细胞癌的恶性行为和预后密切相关, 自噬具有抑制肝癌发生的作用. 细胞自噬与肿瘤的发生具有一些相同的上游信号调控通路, P13K/Akt能够抑制细胞自噬, 同时有促进肿瘤细胞增生的作用; 而PTEN、UVRAG、Beclin-1可以增强细胞自噬, 同时抑制肿瘤发生[22,23]. 自噬在肝癌细胞耐受缺氧环境、抵抗化疗和发展等过程中发挥着重要作用, 不同条件下自噬是发挥促进还是抑制肿瘤生长的作用, 主要取决于细胞状态以及所处的环境和刺激因素[24-26] . 因此, 本文结合相关文献, 分析各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的

生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础.

1 自噬在肝癌细胞侵袭转移中双向调控作用

1.1 自噬促进肝癌细胞侵袭转移 营养物质缺乏时, 细胞会向营养丰富的地方转移, 这是细胞的生物特性所决定的, 而在营养缺乏时, 细胞的自噬功能被激活. 李俊等[27]针对营养剥夺时自噬与肝癌细胞的侵袭研究, 结果发现营养缺乏时肝癌细胞内的点状自噬体明显增多, 自噬特异性蛋白LC3由LC3-Ⅰ到LC3-Ⅱ的表型转换和自噬底物蛋白P62的表达明显减少, 表明营养缺乏时肝癌细胞自噬能力增强, 同时肝癌细胞的侵袭能力增强; 而沉默自噬基因*Atg3*和*Atg5*抑制肝癌细胞自噬时, 发现营养缺乏不能增强肝癌细胞的侵袭能力, 说明自噬可能是肝癌细胞在应激时侵袭能力增强的重要机制之一. Bif-1(Bax interacting factor-1)通过与自噬相关蛋白Beclin-1相互作用影响肝癌细胞自噬过程中自噬体形成, Fan等[28]通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现肝癌组织细胞Bif-1表达显著高于邻近肝组织, Bif-1过表达与肝癌组织低分化和低生存密切相关, 表明*Bif-1*作为一种癌基因诱发肝癌细胞发生自噬参与肝癌形成与发展. Li等[29]研究发现肝癌患者肿瘤组织区域内有大量中性粒细胞, 肝癌患者中性粒细胞显著表达自噬相关蛋白LC3, 应用透明质酸片段能够触发中性粒细胞功能性LC3表达增加和自噬体形成, 抑制Erk1/2、P38和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号激活能够显著消弱肿瘤引起的自噬. 同时发现中性粒细胞自噬增加能够增加转移相关蛋白致瘤素M和MMP-9表达, 导致肝癌细胞迁移与转移发生. 自噬除了能够促进肝癌的发生发展以外, 能够诱导肝癌细胞侵袭转移相关基因表达, 从而增强肝癌细胞侵袭能力. Lock等[30]研究发现发现自噬可以促进致癌基因*Ras*的表达, 将致癌基因*Ras*导入上皮细胞中, 当自噬相关基因被抑制时, 细胞的运动能力及转移能力均被抑制; 不抑制自噬相关基因时, 细胞的侵袭能力得到恢复, 表明这些自噬缺陷的细胞不能表达细胞侵袭相关致癌基因*Ras*, 导致自噬通过协调产生多种分泌因子促进癌细胞侵袭作用降低.

*LC3*是酵母自噬相关蛋白8(At98)基因的哺乳类同源基因, 是自噬过程中必不可少的蛋白. LC3存在两种形式: LC3-Ⅰ及LC3-Ⅱ, 在自噬发生时, Ⅰ型LC3经过泛素样修饰, 与自噬泡膜表面的磷脂酰乙醇胺(PE)结合, 形成Ⅱ型LC3(即LC3-Ⅱ), LC3-Ⅱ特异性结合于自噬泡膜表面, 在自噬泡的形成过程中起到必要作用, 可以作为自噬体的标志蛋白, 反映细胞自噬的活性[31]. Peng等[32]证实肝癌的转移组织中自噬是高表达的, 免疫沉淀显示LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值明显升高, P62明显下降, 提示肝癌组织中自噬通路是激活的. 宋孟绮等[33]研究发现LC3-Ⅱ在肝细胞癌组织中的阳性表达率显著低于正常肝组织(47.92% *vs* 83.33%, $P<0.05$), TNM分期为Ⅲ+Ⅳ期的患者LC3-Ⅱ的阳性表达率显著低于TNM分期为Ⅰ+Ⅱ期的患者, 且分化程度越差, LC3-Ⅱ的表达阳性率越低, 说明LC3-Ⅱ的表达与TNM分期、分化程度呈负相关, 结果表明肝癌细胞中的自噬活性受到抑制或者自噬潜能降低, 参与了肝细胞癌的发生和恶性程度的进展. Wu等[34]采用组织芯片技术发现肝细胞癌组织LC3B表达与血管侵犯、淋巴结转移和Beclin-1表达密切相关, 高表达LC3B的肝癌患者5年生存率显著低于低表达LC3B的肝癌患者, 研究表明LC3B可以作为判断肝细胞癌患者预后指标和潜在分子靶向治疗的靶点.

1.2 自噬抑制肝癌细胞的侵袭转移 Twist1是EMT的调控因子, 促进内皮细胞的增殖、迁移以及ECM重塑, 改善局部微循环, 有利于肝癌的发生与发展[35]. Qiang等[36]体内、外研究发现自噬底物蛋白P62通过Twist1促进肝癌细胞增殖、迁移和肿瘤生长. 在有自噬能力的细胞中, Twist1可能会被自噬作用和蛋白酶体降解, 但在自噬缺陷的细胞中, Twist1的降解过程会被自噬体阻断, 因为积累的P62会和Twist1结合, 抑制Twist1被蛋白酶降解, 从而抑制自噬导致P62蛋白的积累, 促进肝癌的侵袭转移, 而激活自噬可以抑制肝癌的侵袭转移. 肿瘤分泌血管生成因子, 调节肿瘤血管的生成. 肝细胞癌是一种高度血管化的肿瘤, 需要大量的滋养血管为肝癌细胞的生长和增殖提供足够的血液氧和营养物质, 因此血管的形成在肿瘤的恶性转化、生长、侵袭和转移具有重要作用. *Beclin-1*基因定位于高尔基体, 参与PI3K复合物的形成和自噬体的组成, Beclin-1表达缺失

相关报道
国内外相关文献通过检测肝癌组织与自噬相关蛋白表达情况和肝癌临床分期与预后进行相关分析; 通过体外饥饿培养肝癌细胞采用分子生物学技术干预与自噬相关蛋白表达, 观察自噬发生时肝癌细胞侵袭能力变化, 说明自噬在肝癌侵袭与转移中重要生物学作用.

创新盘点

本文通过复习近3-5年来国内外有关自噬与肝细胞癌研究的文献, 首次较为系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的生物学作用. 为能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 以及对肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的研究方向.

导致细胞自噬能力下降是肿瘤发生的主要原因之一[37]. Qiu等[38]在肝癌组织中检测到自噬相关蛋白Beclin-1显著表达, 而在正常肝癌组织中表达明显较低, 并且Beclin-1的表达与肝细胞癌的病理分级、肝硬化背景和血管侵袭呈负相关. 肝细胞癌组织病理Edmondson分级Ⅰ-Ⅱ级中Beclin-1的表达明显高于Ⅲ-Ⅳ级, 肝硬化和血管侵袭的肝癌组织中Beclin-1表达明显低于没有肝硬化和血管侵袭的肝癌组织. 研究表明肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成与自噬基因*Beclin-1*的表达缺失密切相关, Beclin-1蛋白具有抑制肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成作用. Shi等[39]通过体外培养高度恶性肝癌细胞HCC-LM3和HCC-LM6, 研究发现自噬缺乏与肝癌细胞高度恶性表型密切相关, 自噬相关基因*Beclin-1*在肝癌组织低表达, 结果表明肝癌细胞自噬缺乏和凋亡能力的改变与肿瘤进展和差的预后密切相关. Osman等[40]通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现Beclin-1表达缺失率为49.2%, Beclin-1表达与低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)表达密切相关, 在缺氧情况下, Beclin-1表达与肝细胞癌肿瘤数目、组织分级、大小和分期呈负相关, Beclin-1低表达与HIF-1α高表达导致肝细胞癌发展和较差的预后. Yang等[41]应用桑叶多酚提取物(polyphenol from the mulberry leaves extract, MLPE)作用于转染*p53*基因的Hep3B肝癌细胞, 结果发现MLPE通过AMPK/PI3K/Akt和Bcl-2家族信号通路诱导肝癌细胞自噬相关基因*LC3*和*Beclin-1*表达增加, 导致肝癌死亡, 抑制肝癌细胞增殖和侵袭. Lan等[42]通过建立大鼠原位移植肝癌模型和乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)转基因小鼠模型, 结果发现肝癌细胞自噬水平与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝细胞癌组织中miR-224表达呈负相关, miR-224通过沉默他的靶基因*Smad4*发挥癌基因作用, 促进肝肿瘤形成和肝癌细胞迁移. 诱导细胞自噬或抑制miR-224表达能够有效抑制肝肿瘤形成. 通过降解miR-224, 自噬能够抑制HBV相关肝细胞癌的形成与发展. 杨威等[43]研究发现肝癌组织Beclin-1的表达与肿瘤病理分级、有无门静脉或胆管癌栓有关, 表明Beclin-1的表达缺失在肝细胞癌恶性增殖、浸润、转移过程中具有重要生物学作用.

2 自噬在肝细胞癌侵袭转移防治中的作用

肝细胞癌极易发生侵袭转移, 严重影响患者生存和预后, 虽然化疗、生物免疫和分子靶向药物等治疗在一定程度上防治肝癌侵袭转移, 但目前尚未有特效的防治方法, 针对肝癌细胞自噬的研究, 为肝细胞癌侵袭转移防治提供了理论基础. 叶献词等[44]联合细胞自噬促进剂雷帕霉素体外作用于HepG2肝癌细胞, 结果发现雷帕霉素显著提高了HepG2细胞对顺铂药物的敏感性, 降低HepG2细胞的体外侵袭能力. Peng等[45]通过建立鼠HCC-LM3肝细胞癌肺转移模型, 肿瘤内应用自噬抑制剂(AFP-Cre/LoxP-shRNA)能显著抑制肝癌细胞肺转移, 表明基于肝细胞癌组织自噬的特异性靶向治疗是防治肝细胞癌转移新的治疗策略. 美洛昔康作为环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 通过上调肝癌细胞E-cadherin的表达和下调MMP-2表达抑制肝癌细胞的迁移能力, 但同时上调肝癌细胞Beclin-1和LC3-Ⅱ诱导肝癌细胞自噬而保护肝癌细胞不受美洛昔康诱导凋亡作用, 抑制肝癌细胞自噬显著提高美洛昔康抑制肝癌细胞增殖、迁移能力[46]. Li等[47]在饥饿状态下激发HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬发生, 从而诱导肝癌细胞EMT使肝癌细胞侵袭能力增加, 通过siRNA技术沉默HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬相关基因*Atg3*和*Atg7*, 结果发现在饥饿状态下能够抑制肝癌细胞侵袭, 表明抑制肝癌细胞自噬能够降低肝癌细胞侵袭转移能力. Liao等[48]应用AZD2014作为小分子mTOR抑制剂, 能够特异抑制mTOR复合物1和2, 分别作用于体外培养人不同肝癌细胞HCC-LM3、Huh-7、SMMC-7721和HepG2, 结果发现AZD2014通过抑制肝癌细胞自噬作用, 显著抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和EMT, 诱导肝癌细胞凋亡, 是一种有潜在应用前景的分子靶向治疗制剂.

3 结论

肝细胞癌侵袭与转移过程中, 细胞自噬所起的作用有所差异, 转移早期自噬能限制肿瘤中的坏死与炎症, 间接抑制肝癌细胞的转移; 而在转移后期当肝癌细胞穿过血管或定居身体其他器官时, 自噬会保护应激的肿瘤细胞, 从而促进肝癌细胞的转移[49,50]. 因此自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用, 肝癌细

胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡[26,51]. 由此可见自噬在肝细胞癌侵袭转移中具有复杂而重要的生物学作用, 深入研究自噬在肝细胞癌发生发展不同阶段中的活性程度及具体调控机制, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向.

4 参考文献

1 Liu K, Shi Y, Guo XH, Ouyang YB, Wang SS, Liu DJ, Wang AN, Li N, Chen DX. Phosphorylated AKT inhibits the apoptosis induced by DRAM-mediated mitophagy in hepatocellular carcinoma by preventing the translocation of DRAM to mitochondria. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1078 [PMID: 24556693 DOI: 10.1038/cddis.2014.51]

2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]

3 Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang LQ, Yang GS, Wu MC, Yu WF. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 739-750 [PMID: 20607551 DOI: 10.1007/s00432-010-0935-3]

4 Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 424-432 [PMID: 17597707]

5 Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]

6 Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]

7 Kim DG. Differentially expressed genes associated with hepatitis B virus HBx and MHBs protein function in hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol* 2006; 317: 141-155 [PMID: 16264227]

8 Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Zhang YQ, Li JQ. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 264-269 [PMID: 20066748 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.264]

9 Germano D, Daniele B. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3087-3099 [PMID: 24696596 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3087]

10 张文杰, 禄韶英. 肝细胞癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19: 331-337

11 Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]

12 Wang Y, Bu F, Royer C, Serres S, Larkin JR, Soto MS, Sibson NR, Salter V, Fritzsche F, Turnquist C, Koch S, Zak J, Zhong S, Wu G, Liang A, Olofsen PA, Moch H, Hancock DC, Downward J, Goldin RD, Zhao J, Tong X, Guo Y, Lu X. ASPP2 controls epithelial plasticity and inhibits metastasis through β-catenin-dependent regulation of ZEB1. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1092-1104 [PMID: 25344754 DOI: 10.1038/ncb3050]

13 Liu M, Jiang L, Guan XY. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. *Protein Cell* 2014; 5: 673-691 [PMID: 24916440 DOI: 10.1007/s13238-014-0065-9]

14 Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]

15 Wang XY, Fan XS, Cai L, Liu S, Cong XF, Chen X. Lysophosphatidic acid rescues bone mesenchymal stem cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Apoptosis* 2015; 20: 273-284 [PMID: 25633408 DOI: 10.1007/s10495-014-1074-014-1074-0]

16 Kim DG, Jung KH, Lee DG, Yoon JH, Choi KS, Kwon SW, Shen HM, Morgan MJ, Hong SS, Kim YS. 20(S)-Ginsenoside Rg3 is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin. *Oncotarget* 2014; 5: 4438-4451 [PMID: 24970805]

17 Pouysségur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006; 441: 437-443 [PMID: 16724055]

18 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265]

19 Brech A, Ahlquist T, Lothe RA, Stenmark H. Autophagy in tumour suppression and promotion. *Mol Oncol* 2009; 3: 366-375 [PMID: 19559660 DOI: 10.1016/j.molonc.2009.05.007]

20 Kisen GO, Tessitore L, Costelli P, Gordon PB, Schwarze PE, Baccino FM, Seglen PO. Reduced autophagic activity in primary rat hepatocellular carcinoma and ascites hepatoma cells. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2501-2505 [PMID: 8269618]

21 Ding ZB, Shi YH, Zhou J, Qiu SJ, Xu Y, Dai Z, Shi GM, Wang XY, Ke AW, Wu B, Fan J. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9167-9175 [PMID: 19010888 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1573]

22 Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501 [PMID: 12094235]

23 Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh

应用要点

通过系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的不同生物学作用, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向.

名词解释

肿瘤细胞定植: 是指原发灶肿瘤细胞不断增生, 离开主灶进入循环系统, 随血流传播滞留于合适的环境进一步聚集生长.

BH, Jung JU. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 688-699 [PMID: 16799551]

24 Du H, Yang W, Chen L, Shi M, Seewoo V, Wang J, Lin A, Liu Z, Qiu W. Role of autophagy in resistance to oxaliplatin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 27: 143-150 [PMID: 21935576 DOI: 10.3892/or.2011.1464]

25 Guo XL, Li D, Hu F, Song JR, Zhang SS, Deng WJ, Sun K, Zhao QD, Xie XQ, Song YJ, Wu MC, Wei LX. Targeting autophagy potentiates chemotherapy-induced apoptosis and proliferation inhibition in hepatocarcinoma cells. *Cancer Lett* 2012; 320: 171-179 [PMID: 22406827 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.002]

26 Choi KS. Autophagy and cancer. *Exp Mol Med* 2012; 44: 109-120 [PMID: 22257886 DOI: 10.3858/emm.2012.44.2.033]

27 李俊, 杨斌, 郭瑜, 郑启昌, 彭滔, 柯文波, 张磊, 熊俊. 营养剥夺通过诱导自噬促进肝癌细胞侵袭. 华中科技大学学报(医学版) 2012; 41: 513-517

28 Fan R, Miao Y, Shan X, Qian H, Song C, Wu G, Chen Y, Zha W. Bif-1 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and correlates with shortened patient survival. *Oncol Lett* 2012; 3: 851-854 [PMID: 22741005]

29 Li XF, Chen DP, Ouyang FZ, Chen MM, Wu Y, Kuang DM, Zheng L. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumourigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 62: 131-139 [PMID: 25152203 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.023]

30 Lock R, Kenific CM, Leidal AM, Salas E, Debnath J. Autophagy-dependent production of secreted factors facilitates oncogenic RAS-driven invasion. *Cancer Discov* 2014; 4: 466-479 [PMID: 24513958 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0841]

31 Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005; 115: 2679-2688 [PMID: 16200202]

32 Peng YF, Shi YH, Shen YH, Ding ZB, Ke AW, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Promoting colonization in metastatic HCC cells by modulation of autophagy. *PLoS One* 2013; 8: e74407 [PMID: 24058558 DOI: 10.1371/journal.pone.0074407]

33 宋孟绮, 薛寅凯, 孙运秀, 窦东伟, 程平, 陈立波. 自噬相关哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、微管相关蛋白1轻链3-β在肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 1108-1110

34 Wu DH, Jia CC, Chen J, Lin ZX, Ruan DY, Li X, Lin Q, Min-Dong XK, Wan XB, Cheng N, Chen ZH, Xing YF, Wu XY, Wen JY. Autophagic LC3B overexpression correlates with malignant progression and predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12225-12233 [PMID: 25256671 DOI: 10.1007/s13277-014-2531-7]

35 陈嫱, 孙保存. Twist1、MMP-2及MMP-9在肝细胞肝癌血管生成中的表达及意义. 天津医药 2011; 39: 193-195

36 Qiang L, Zhao B, Ming M, Wang N, He TC, Hwang S, Thorburn A, He YY. Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9241-9246 [PMID: 24927592 DOI: 10.1073/pnas.1322913111]

37 郭晓东, 皋月娟, 万维, 李瑞生, 周艳贤, 赵景民, 段学章, 李进. 原发性肝细胞癌组织中Beclin-1的表达及其意义. 现代生物医学进展杂志 2013; 13: 85-87

38 Qiu DM, Wang GL, Chen L, Xu YY, He S, Cao XL, Qin J, Zhou JM, Zhang YX, E Q. The expression of beclin-1, an autophagic gene, in hepatocellular carcinoma associated with clinical pathological and prognostic significance. *BMC Cancer* 2014; 14: 327 [PMID: 24885292 DOI: 10.1186/1471-2407-14-327]

39 Shi YH, Ding ZB, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Prognostic significance of Beclin 1-dependent apoptotic activity in hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2009; 5: 380-382 [PMID: 19145109]

40 Osman NA, Abd El-Rehim DM, Kamal IM. Defective Beclin-1 and elevated hypoxia-inducible factor (HIF)-1α expression are closely linked to tumorigenesis, differentiation, and progression of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Jan 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25596085]

41 Yang TP, Lee HJ, Ou TT, Chang YJ, Wang CJ. Mulberry leaf polyphenol extract induced apoptosis involving regulation of adenosine monophosphate-activated protein kinase/fatty acid synthase in a p53-negative hepatocellular carcinoma cell. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 6891-6898 [PMID: 22676643 DOI: 10.1021/jf302183x]

42 Lan SH, Wu SY, Zuchini R, Lin XZ, Su IJ, Tsai TF, Lin YJ, Wu CT, Liu HS. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224. *Hepatology* 2014; 59: 505-517 [PMID: 23913306 DOI: 10.1002/hep.26659]

43 杨威, 杨红杰, 莫瑞祥, 李西融, 廖文胜, 张慧明, 崔凌飞. Beclin-1在人肝癌组织中的表达及TGF-β对肝癌细胞增殖的影响. 国际检验医学杂志 2015; 36: 108-109

44 叶献词, 薛刚, 束庆文. 雷帕霉素联合顺铂诱导肝癌细胞凋亡和自噬及对细胞侵袭力的影响. 中华临床医师杂志 2014; 8: 1293-1297

45 Peng YF, Shi YH, Ding ZB, Ke AW, Gu CY, Hui B, Zhou J, Qiu SJ, Dai Z, Fan J. Autophagy inhibition suppresses pulmonary metastasis of HCC in mice via impairing anoikis resistance and colonization of HCC cells. *Autophagy* 2013; 9: 2056-2068 [PMID: 24157892 DOI: 10.4161/auto.26398]

46 Dong X, Li R, Xiu P, Dong X, Xu Z, Zhai B, Liu F, Jiang H, Sun X, Li J, Qiao H. Meloxicam executes its antitumor effects against hepatocellular carcinoma in COX-2- dependent and -independent pathways. *PLoS One* 2014; 9: e92864 [PMID: 24675684 DOI: 10.1371/journal.pone.0092864.eCollection]

47 Li J, Yang B, Zhou Q, Wu Y, Shang D, Guo Y, Song Z, Zheng Q, Xiong J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1343-1351 [PMID: 23430956 DOI: 10.1093/carcin/bgt063]

48 Liao H, Huang Y, Guo B, Liang B, Liu X, Ou H, Jiang C, Li X, Yang D. Dramatic antitumor effects of the dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD2014 in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 125-139 [PMID: 25628925]

49 Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, Zheng L. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med* 2009; 206: 1327-1337 [PMID: 19451266 DOI: 10.1084/jem.20082173]
50 Zhang J, Yang Z, Xie L, Xu L, Xu D, Liu X. Statins, autophagy and cancer metastasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 745-752 [PMID: 23147595 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.11.001]
51 Apel A, Zentgraf H, Büchler MW, Herr I. Autophagy-A double-edged sword in oncology. *Int J Cancer* 2009; 125: 991-995 [PMID: 19452527 DOI: 10.1002/ijc.24500]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价
该文系统分析了各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础, 对肝细胞癌侵袭和转移方面的研究有重要的参考价值.

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

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”. 本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2036

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2036-2049
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

桃红芪术软肝煎基于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用

王靖思, 王 逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾 蓓, 孙桂芝

背景资料
我国是乙型肝炎大国, 同时肝癌发病率持续升高, 死亡率居第3位, 研究发现肝纤维化甚至早期肝硬化是可以通过抑制纤维化反应来逆转的, 因此, 开展逆转肝纤维化及早期肝硬化的研究, 具有防止其向终末期肝硬化甚至肝癌进展的重大意义. 本研究主要观察孙桂芝教授的经验方-桃红芪术软肝煎通过作用于转化生长因子-β (transforming growth factor beta, TGF-β)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)从而抗肝纤维化的作用研究.

同行评议者
鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

王靖思, 王逊, 孙桂芝, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053
刘玉琴, 顾蓓, 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所 北京市 100005
陈兰羽, 中国中医科学院广安门医院感染病科 北京市 100053
朱昱翎, 中国中医科学院广安门医院脾胃病科 北京市 100053
王靖思, 在读博士, 主要从事中西医结合防治肿瘤学的研究.
中国中医科学院博士研究生创新人才基金项目资助
作者贡献分布: 课题设计由孙桂芝、刘玉琴、陈兰羽及王靖思共同完成; 实验设计部分由王逊完成; 实验过程由王靖思、顾蓓共同完成; 数据分析及论文写作由王靖思、朱昱翎完成.
通讯作者: 王逊, 副主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. f322@yahoo.com
电话: 010-88001630
收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-02-23
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-08

Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition *via* transforming growth factor beta/Smad signaling pathway

Jing-Si Wang, Xun Wang, Yu-Qin Liu, Lan-Yu Chen, Yu-Ling Zhu, Bei Gu, Gui-Zhi Sun

Jing-Si Wang, Xun Wang, Gui-Zhi Sun, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China
Yu-Qin Liu, Bei Gu, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Union Medical University Institute for Medical Research, Beijing 100005, China
Lan-Yu Chen, Department of Infectious Diseases, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China
Yu-Ling Zhu, Department of Spleen and Stomach Diseases, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China
Supported by: Doctoral Graduate Student Innovation Fund of China Academy of Traditional Chinese Medicine
Correspondence to: Xun Wang, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Science, 5 Beixiange, Xicheng District, Beijing 100053, China. f322@yahoo.com
Received: 2015-01-29 Revised: 2015-02-23
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore whether Taohong Qizhu Ruangan Jian (TQRJ) reverses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and the underlying mechanism.

METHODS: HepG2 cells were divided into seven groups: a blank group, an EMT group, low-, medium- and high-dose TQRJ groups, a Fuzheng Huayu recipe group (FZHY group), and a colchicine group (QSXJ group). Immunofluorescence and Western blot were used to detect the expression of E-cadherin, Vimentin, Smad2, and transforming growth factor beta (TGF-β) R1. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and alpha fetoprotein (AFP) in cell supernatants were also determined.

RESULTS: AFP concentration significantly decreased after 3 d in the EMT group ($P < 0.05$). After drug intervention, ALT and AST levels decreased significantly compared with the EMT group ($P < 0.05$). ALT levels were significantly lower in the low- and medium-dose TQRJ groups than in the FZHY and QSXJ groups ($P < 0.05$), and AST levels were significantly lower in the medium- and high-dose TQRJ groups than in the FZHY and QSXJ groups ($P < 0.05$). TQRJ could improve EMT,

especially in the medium- and high-dose TQRJ groups. TQRJ could increase E-cadherin expression and reduce the expression of Smad2, TGF-β R1 and Vimentin.

CONCLUSION: TQRJ can reverse EMT possibly *via* the TGF-β/Smad signaling pathway and thus may has anti-liver fibrotic effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Taohong Qizhu Ruangan Jian; Epithelial-mesenchymal transition; Transforming growth factor beta/Smad signaling pathway

Wang JS, Wang X, Liu YQ, Chen LY, Zhu YL, Gu B, Sun GZ. Taohong Qizhu Ruangan Jian reverses epithelial-mesenchymal transition *via* transforming growth factor beta/Smad signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2036-2049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2036.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2036

摘要

目的: 观察桃红芪术软肝煎从(transforming growth factor beta, TGF-β)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抗肝纤维化的作用.

方法: 取对数生长期的HepG2细胞进行试验, 将细胞分为7组: 空白组、TGF-β诱导EMT组、TGF-β+中药[低剂量组(peach stilbene low dose group, THQL)、中剂量组(peach stilbene middle dose group, THQM)、高剂量组(peach stilbene high dose group, THQH)]、TGF-β+扶正祛瘀胶囊组(Fuzheng Huayu recipe, FZHY组)、TGF-β+秋水仙碱组(colchicine group, QSXJ组), 采用免疫荧光和Western blot方法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1表达情况, 并检测细胞上清液中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达情况.

结果: 诱导组AFP诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05); 用药干预后, 用药组ALT、AST水平均低于模型组, 差异具有统计学意义(P<0.05), THQL及TRQM的ALT水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义(P<0.05), THQM及THQH的AST水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义(P<0.05); 桃红芪术软肝煎可以改善HepG2细胞被诱导发生EMT的形态, 其中THQM组和THQH组形态改变较为明显; 桃红芪术软肝煎可以上调E-cadherin表达, 下调Smad2、TGF-β R1、Vimentin表达.

结论: 桃红芪术软肝煎可以通过作用于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化, 从而起到抗肝纤维化的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 桃红芪术软肝煎; 上皮-间充质细胞转化; 转化生长因子β/Smad信号通路

核心提示: 本研究主要观察桃红芪术软肝煎从(transforming growth factor beta)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition)从而抗肝纤维化的作用研究, 具有重大意义.

王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝. 桃红芪术软肝煎基于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2036-2049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2036.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2036

0 引言

肝纤维化是由针对肝脏慢性、持续损伤进行修复而引起的病理过程[1], 导致瘢痕组织形成, 正常组织结构的丧失和器官的衰竭. 肝纤维化和他的终末期表现-肝硬化是肝脏长期慢性炎症刺激的结果[2]. 研究发现肝纤维化甚至早期肝硬化是可以通过抑制纤维化反应来逆转的[3-4], 因此, 开展逆转肝纤维化及早期肝硬化的研究, 具有防止其向终末期肝硬化甚至肝癌进展的重大意义.

孙桂芝主任医师基于多年诊治肝癌并肝纤维化、肝硬化患者的经验, 研制出经验方“桃红芪术软肝煎”, 临证诊治肝癌并肝硬化患者具有改善症状、防治并发症、延长生存期、提高生活治疗的作用. 本研究主要观察桃红芪术软肝煎通过作用于转化生长因子β(transforming growth factor beta, TGF-β)/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)从而抗肝纤维化的作用研究.

研发前沿
研究发现各种创伤和TGF-β引起的EMT是导致肝纤维化的重要因素, 同时EMT也是目前肝纤维化领域研究热点; 如何改善肝纤维化的炎性微环境是目前亟待研究的问题.

相关报道
李星霞等研究发现木犀草素抗肝纤维化的作用可能与其抑制肝细胞EMT的作用相关, 而更明确的作用机制有待进一步深入研究. 陈少隆等发现随着肝纤维化的进展EMT相关指标的表达逐渐增强, 给予BMP-7治疗后可以抑制EMT的发生.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HepG2细胞株(由中国协和医科大学基础医学院细胞中心提供). Recombinant Human TGF-β1(购自R&D systems公司, 美国), Vimentin Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), E-Cadherin Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), Smad2 Rabbit mAb(购自Cell Signaling Technology公司, 美国), Anti-TGF-β Receptor Ⅰ抗体(购自abcam公司, 美国), FITC标记山羊抗兔IgG(购自中衫金桥), 抗荧光淬灭封片剂、免疫荧光封闭液、免疫染色一抗稀释液、免疫染色二抗稀释液、DAPI染色液、TritonX-100(购自碧云天生物技术研究所), RIPA裂解缓冲液、蛋白酶抑制剂混合物、过硫酸胺(APS)、TEMED、BCA法蛋白质定量试剂盒、预染色蛋白质分子量标准、5×SDS-PAGE Sample/Loading Buffer、4×分离胶缓冲液、4×浓缩胶缓冲液购自北京普利莱基因技术有限公司. 倒置荧光显微镜(Olympus 1×51), 多聚赖氨酸防脱载玻片(北京中衫金桥), 盖玻片(无锡耐思生物科技有限公司), 蛋白电泳槽(Bio-Rad mini型), Nanodrop紫外分光光度仪(Thermo)(由中国医学科学院基础医学研究所中心实验室提供), 电泳仪(北京六一仪器厂DYY-6C型), 蛋白转膜仪(北京六一仪器厂), 自动X线胶片洗片机(购自上海申贝电影机械厂).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HepG2于含10%胎牛血清及1%NEAA的MEM-EBSS培养液中, 37 ℃, 50 mL/L CO_2培养, 2-3 d用0.05%胰酶消化传代, 取对数生长期的细胞进行试验.

1.2.2 桃红芪术软肝煎含药血清制备: 70只SD大鼠, 体质量在200-220 g左右, 随机分为空白对照组、模型对照组、对照药物组(秋水仙碱组、扶正祛瘀胶囊组)、桃红芪术软肝煎组(低剂量组、中剂量组、高剂量组), 每组10只, 每组每天灌胃2次, 灌胃2 d, 第3天灌胃1次, 1 h后大鼠腹主动脉采血, 40 ℃离心, 3000 r/min, 离心5 min, 取上层血清, 分装, 保持与-80 ℃冰箱, 使用前于56 ℃水浴箱中灭活.

1.2.3 免疫发光法检测甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)变化: 培养对数生长期的HepG2细胞, 使用胰酶消化液消化并计数, 重悬于含10%FBS和1%NEAA的MEM-EBSS培养基中, 制备成含1×10^5/L的单细胞悬液备用. 使用2块六孔板, 向每孔加入2 mL的单细胞悬液. 使用2块六孔板, 向每孔加入2 mL的单细胞悬液. 于50 mL/L CO_2, 37 ℃培养箱继续培养, 过夜, 待细胞单层贴壁后, 分为7组, 分别为: 空白对照组(kongbai group, KB组)、模型组(moxing group, MX组)、桃红芪术低剂量组(peach stilbene low dose group, THQL组)、桃红芪术中剂量组(peach stilbene middle dose group, THQM组)、桃红芪术高剂量组(peach stilbene high dose group, THQH组)、扶正化瘀胶囊组(Fuzheng Huayu recipe group, FZHY组)、秋水仙碱组(colchicine group, QSXJ组). 待细胞铺满六孔板底部60%-70%, 向MX组、THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组6孔加入配置好的Recombinant Human TGF-β1溶液, 每孔2 μL. 每天放置在倒置显微镜下观察并换液, 留取细胞上清液, 使用免疫发光法检测AFP变化.

1.2.4 酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST): 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF-β1诱导3 d, 使用酶联免疫吸附测定法检测ALT、AST变化.

1.2.5 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF-β1诱导3 d, 向THQL、THQM、THQH、FZHY、QSXJ各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基. 加药24 h后, 将六孔板放置在倒置显微镜下观察并拍照.

1.2.6 免疫荧光检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1表达: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF-β1诱导3 d, 向THQL、THQM、THQH、FZHY、QSXJ各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基. 加药24 h后, 用移液器将各孔培养液轻轻吸出, 用适量PBS缓冲液洗1次; 固定: 每孔加入4%多聚甲醛, 固定10 min; 洗涤: 吸除多聚甲醛, 用PBS缓冲液洗涤3次, 每次洗涤5 min; 通透: 加入0.5%的TritonX-100溶液, 通透10 min, 使用PBS缓冲液洗涤3次, 每次洗涤5 min; 封闭: 加入免疫染色封闭液, 室温封闭1

表 1　不同时间点培养基中AFP、ALT及AST的浓度 (mean ± SD)

指标	0 d	1 d	3 d	4 d
AFP(μg/L)	508.27±37.50	469.75±14.12	136.54±15.70	63.43±8.47
ALT(U/L)	1.86±0.34	-	39.71±1.85	3.57±0.53
AST(U/L)	2.85±0.34	-	44.71±0.64	15.14±0.91

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2　加药24 h后各组间的ALT、AST的比较 (mean ± SD, U/L)

分组	ALT	AST
KB组	1.86±0.90	2.86±0.90
MX组	39.71±4.89	44.71±1.70
THQL组	11.71±2.87	22.86±1.35
THQM组	5.00±1.41	15.14±2.41
THQH组	13.29±1.11	16.86±4.30
FZHY组	18.43±2.82	22.57±2.82
QSXJ组	13.28±2.30	22.71±2.43

KB组: 空白对照组; MX组: 模型组; THQL组: 桃红芪术低剂量组; THQM组: 桃红芪术中剂量组; THQH组: 桃红芪术高剂量组; FZHY组: 扶正化瘀胶囊组; QSXJ组: 秋水仙碱组; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

h; 染一抗: 吸除封闭液, 加入免疫荧光染色一抗(Vimentin Rabbit mAb、E-Cadherin Rabbit mAb、Smad2 Rabbit mAb), 4 ℃过夜, 一抗的具体稀释倍数参照说明书; 洗涤: 吸除一抗, 使用PBS缓冲液洗涤3次, 10 min/次; 染二抗: 加入FITC标记山羊抗兔IgG, 37 ℃孵育箱中孵育30 min; 洗涤: 使用PBS缓冲液洗涤3次, 1 min/次; 染细胞核: 加入细胞核染色液(DAPI), 室温染色5 min; 洗涤: 吸除DAPI, 洗涤染色液3次, 5 min/次; 封片: 滴加适量抗荧光淬灭封片液; 使用倒置荧光显微镜拍照.

1.2.7 Western blot法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1蛋白表达: 分组后, 连续使用Recombinant Human TGF-β1诱导3天, 向THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组各孔相应加入配置好的含10%含药血清MEM-EBSS培养基. 加药24 h后, 提取细胞总蛋白, BCA法测定细胞蛋白浓度, 配胶、电泳、转膜, 封闭后孵育一抗、二抗, 进行爆光、显影, 应用Quantity one软件进行分析.

统计学处理 数据采用SPSS18.0软件进行分析, 数据描述采用mean±SD, 多组间比较采用单因素方差分析, 用*Dunnett T3*法进行各组间的多重比较, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞诱导前后AFP、ALT、AST变化 诱导组AFP诱导第1天浓度与诱导前无明显差异($P>0.05$)(表1), 诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 加药24 h后浓度继续降低, 并且与诱导前相比差异具有统计学意义($P<0.05$), 此外, 加药24 h后浓度与诱导第3天浓度差异具有统计学意义($P<0.05$). ALT第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$). AST第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$). 模型组及用药组的ALT水平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 用药干预后, 用药组ALT水平均低于模型组(表2), 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQL及TRQM的ALT水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 模型组及用药组的AST水平均高于空白组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 用药干预后, 用药组AST水平均低于模型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), THQM及THQH的AST水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.2 桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响 正常的HepG2细胞形态呈卵圆形或者多边形, 以贴壁叠堆状方式生长; 经过连续使用Recombinant Human TGF-β1诱导3 d后, 发生纤维化的HepG2细胞变化成长梭形, 出现黏连、弯曲、拉丝状; 加药干预后, 细胞变短, 黏连、拉丝、弯曲等纤维化现象好转, 其中THQM组和THQH组形态改变较为明显(图1).

创新盘点
本文从桃红芪术软肝煎对于体外肝纤维化细胞模型上皮-间充质转化从TGF-β/Smad信号通路调节从而抗肝纤维化的作用进行研究探讨, 具有创新性及科学性.

应用要点
本文章对于孙桂芝教授的经验方-桃红芪术软肝煎进行抑制肝纤维化的基础实验研究, 具有一定的研究前景及临床意义.

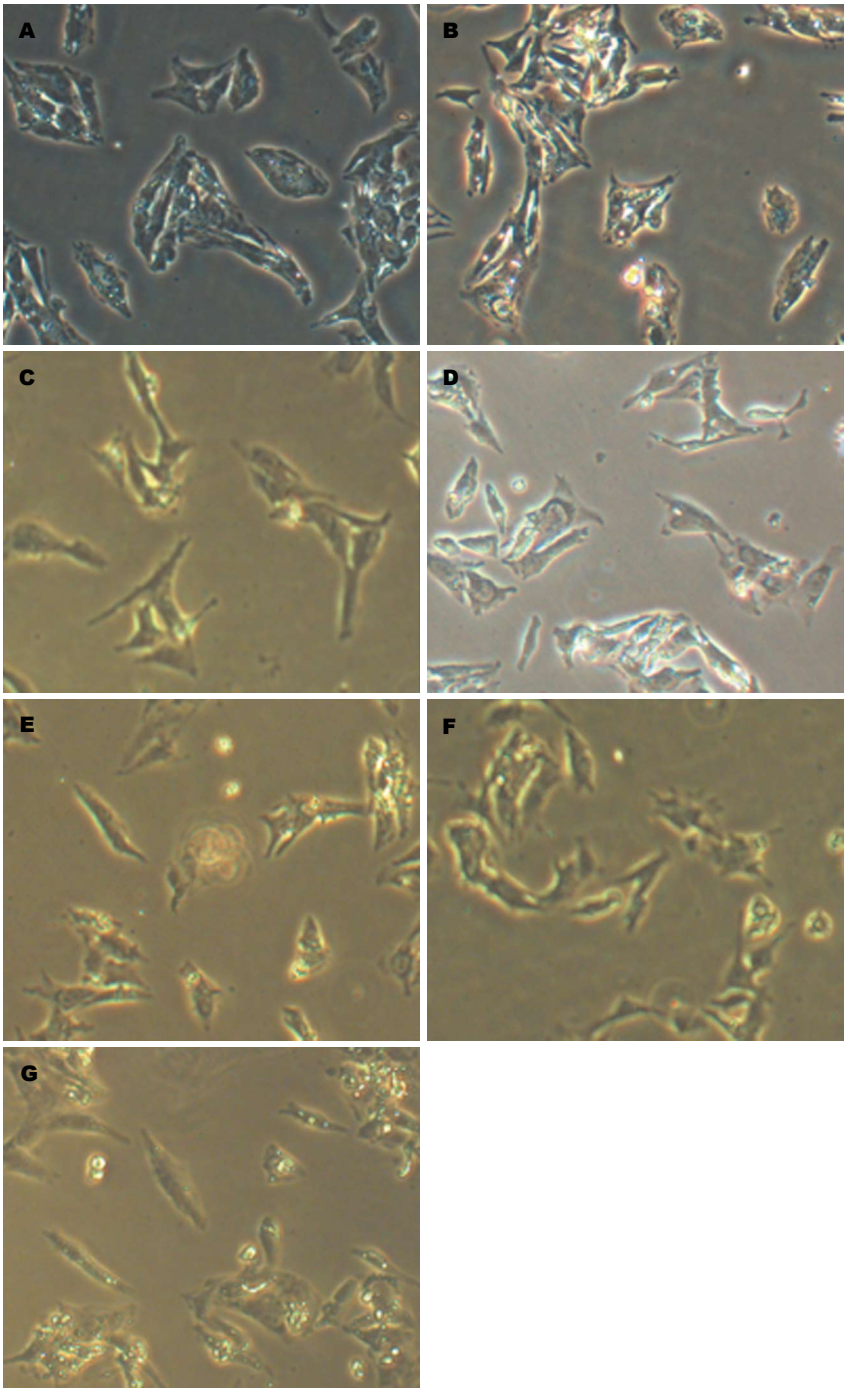


图 1　桃红芪术软肝煎对HepG2细胞形态的影响(倒置显微镜 × 200). A: 正常HepG2细胞; B: TGF-β诱导后; C: 桃红芪术低剂量组; D: 桃红芪术中剂量组; E: 桃红芪术高剂量组; F: 扶正化瘀胶囊组; G: 秋水仙碱组. TGF-β: 转化生长因子-β.

2.3 免疫荧光检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1表达情况 E-cadherin: E-cadherin主要表达于HepG2细胞胞浆及胞膜内, 绝大部分以细胞膜为主, 部分胞浆染色阳性, 模型组细胞E-cadherin表达较空白组下降; 而用药各组E-cadherin表达较模型组上调, 其中, 以THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组表达较明显(图2).

Smad2: Smad2主要表达于HepG2细胞核内, 模型组细胞Smad2表达较空白组明显; 而用药组THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组表达较模型组下降(图3).

TGF-β R1: TGF-β R1主要表达于HepG2细胞胞浆及胞膜内, 绝大部分以细胞膜为主, 部分胞浆染色阳性, 模型组细胞TGF-β R1表达较空白组下降; 而用药THQL组、THQH组、

FZHY组、QSXJ组TGF-β R1表达较模型组明显减弱(图4).

Vimentin: Vimentin主要表达于HepG2细胞胞浆内, 模型组细胞Vimentin表达较空白组明显; 而用药THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组TGF-β R1表达较模型组明显减弱(图5).

2.4 Western blot法检测E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1蛋白表达情况 表3示MX组E-cadherin表达较KB组表达下降(P<0.05); THQM组、THQH组、FZHY组、QSXJ组E-cadherin表达较MX组表达升高(P<0.05)(图6), 用药各组组间比较无统计学意义. THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组Smad2表达较MX组下调(P<0.05), 用药各组组间比较无统计学意义. MX组Vimentin、TGF-β R1表达较KB组表达上升(P<0.05)(图6); THQL组、THQM组、THQH组、FZHY组、QXSJ组Vimentin表达较MX组下降(P<0.05), THQL组、QXSJ组TGF-β R1表达较MX组下降(P<0.05), 用药各组组间比较无统计学意义.

3 讨论

EMT是Greenberg等[5]在1982年首次提出的概念, 他们在凝胶中培养的晶状体上皮细胞失去了极性, 转变成为具有伪足的间质样细胞. EMT是指上皮细胞在一些因素的作用下, 失去极性及细胞间紧密连接和黏附连接, 获得了浸润性和游走迁移能力, 变成具备间质细胞形态和特性的细胞[6]. 近年来, 研究发现[7,8]各种创伤和TGF-β引起的EMT是导致肝纤维化的重要因素, 同时EMT也是目前肝纤维化领域研究热点, 近期的研究[9]发现EMT过程正是纤维化发生发展中重要的参与者, EMT过程贯穿纤维化的过程, 而其逆过程MET能够改善纤维化的进展.

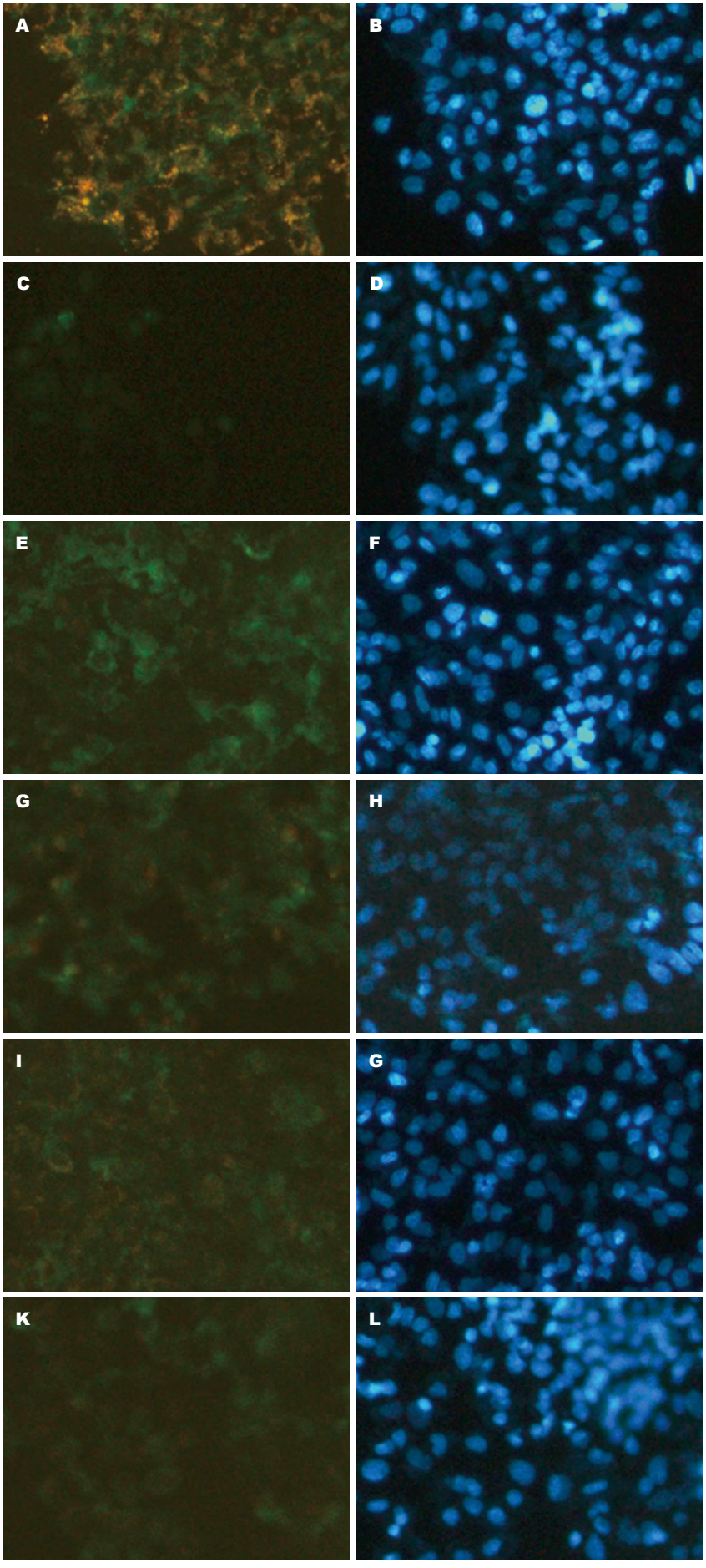
EMT以细胞黏附相关分子E-cadherin表达降低, 纤连蛋白(fibronectin)、Vimentin、Snail、Twist等间质标记蛋白的表达上调为主要标志[10]. E-cadherin[11,12]是一种上皮细胞的跨膜蛋白, 他在建立固定附着力, 维持细胞极性和上皮紧密度方面起着关键作用. EMT的发生涉及多个信号转导通路, 主要通路有TGF-β/Smad通路、Wnt/β-catenin通路、PI3K/AKT通路、Src通路及整合素通路等[13-15].

1978年, de Larco等[16]从培养小鼠肉瘤病毒细胞株的培养基中鉴定出肉瘤生长因子(sarcoma growth factor, SGF), 并且发现SGF具有细胞转化的特性, 因此称其为转化生长因子. TGF家族数目庞大, 他包括9个亚族共27类因子, 其中TGF-β是非常重要的亚类之一. TGF-β1是目前公认的EMT诱导剂[17], 他可以单独诱发并完成整个EMT的过程, 从而导致纤维化的发生发展, 因此被认为是目前最重要的致肝纤维化的细胞因子之一. TGF-β分子主要通过β-整合素信号传导通路诱导Smad分子依赖的细胞转录过程的发生, SMADS蛋白共有8种, 根据功能的不同可分为3大类: (1)受体调节型SMAD(R-SMAD): Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8; (2)通用型SMAD(CO-SMAD): Smad4; (3)抑制型SMAD(I-SMAD): Smad6、Smad7[18,19]. 在这3类中, TGF-β R1直接磷酸化激活的是R-SMAD, 转导TGF-β信号的是Smad2、Smad3, 转导骨形态发生蛋白信号的是Smad1、Smad2、Smad5、Smad8. 吴雄健等[20]研究TGF-β1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠肝纤维化的关系, 发现ILK和TGF-β1-Smad3的表达可能与大鼠肝纤维化有联系. 李星霞等[21]研究木犀草素抑制肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的作用, 发现TGF-β1、Vimentin表达减弱, E-cadherin表达增强, 认为木犀草素具有明显抗肝纤维化的作用, 其机制可能与木犀草素抑制肝细胞上皮间质转化作用有关. 胡代曦等[22]将空载体Ad-GFP以及表达Wnt3的腺病毒Ad-GFP-Wnt3转到小鼠肝前体细胞内, 发现其间质标志物Vimentin、N-cadherin和Twist表达上调, 说明Wnt3可以使小鼠肝前体细胞发生EMT, 认为其可能参与了肝纤维化的发生、发展. Yue等[23]发现肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4α)可以抑制TGF-β诱导的肝星状细胞及肝细胞的EMT, 可以减轻大鼠的肝纤维化. Kaimori等[24]发现, 运用TGF-β刺激新鲜分离的肝星状细胞和肝祖细胞, 能够使EMT相关指标波形蛋白和1型胶原蛋白的表达上调而E-cadherin的表达下调.

导师孙桂芝主任医师基于多年诊治肝癌并肝纤维化、肝硬化患者的经验, 研制出经验方“桃红芪术软肝煎”, 桃红芪术软肝煎由生

同行评价

EMT在肝纤维化形成中起着重要作用, TGF-β是最为重要的诱导分子, 本研究从TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间充质细胞转化探讨经验方桃红芪术软肝煎抗肝纤维化的作用机制, 研究方法和技术有一定的科学性和创新性, 实验对照设计较为合理, 实验证据充足, 科学结论较明确.


A
B
C
D
E
F
G
H
I
G
K
L

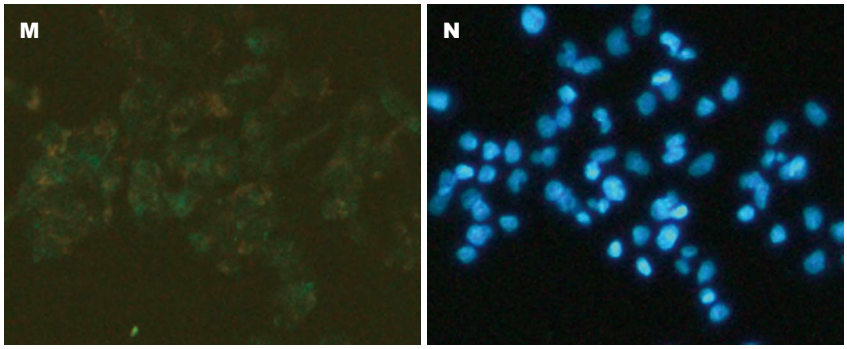
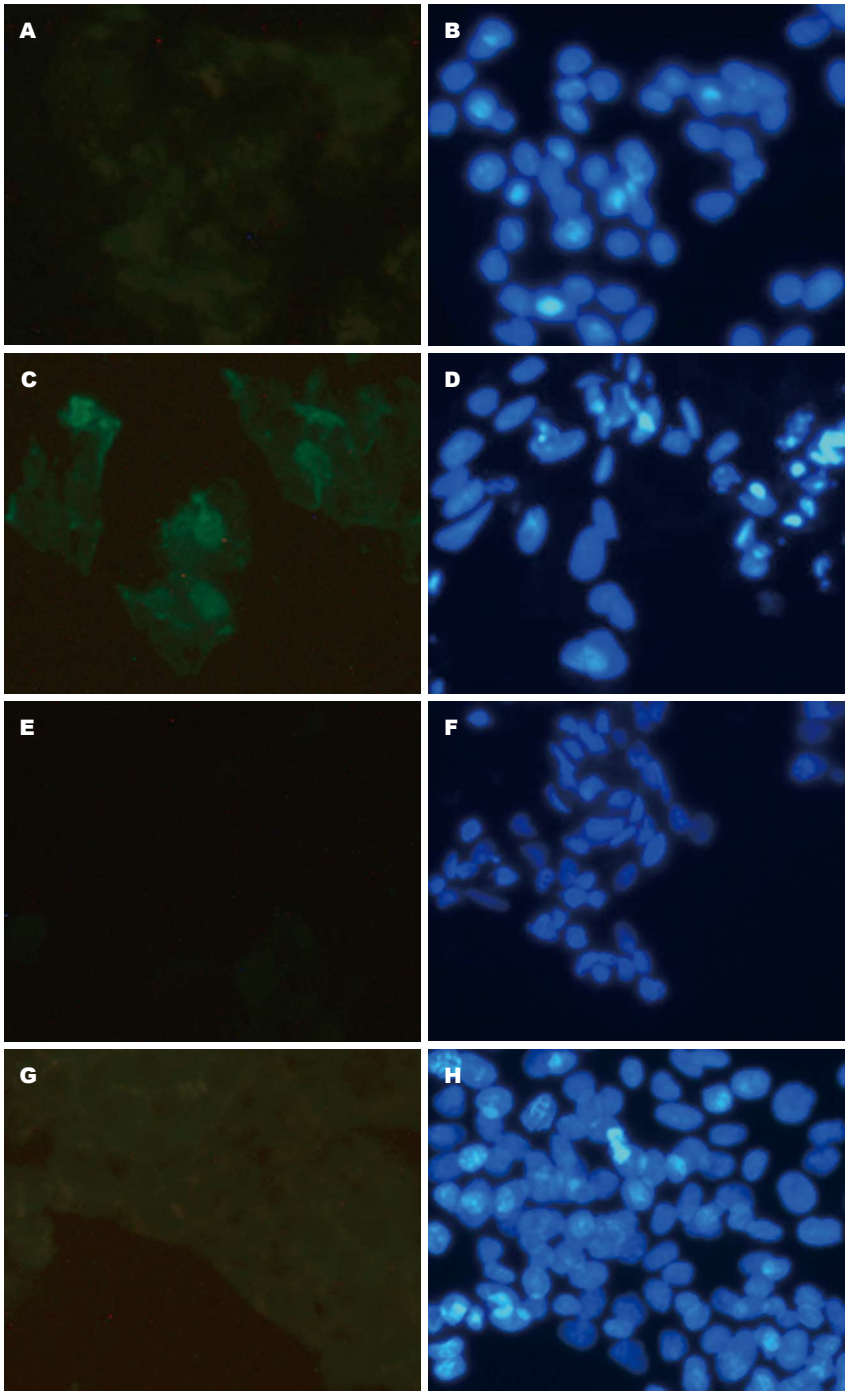


图 2　桃红芪术软肝煎对HepG2细胞E-cadherin表达的影响(倒置显微镜 × 200). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.



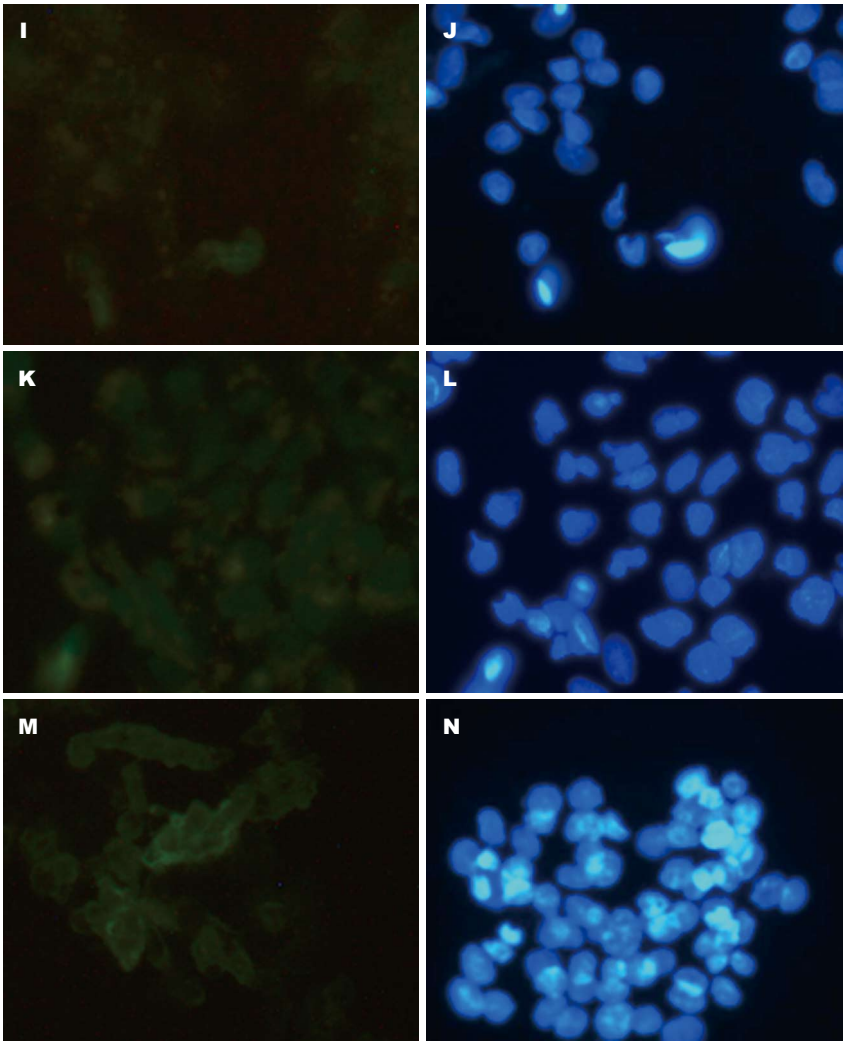
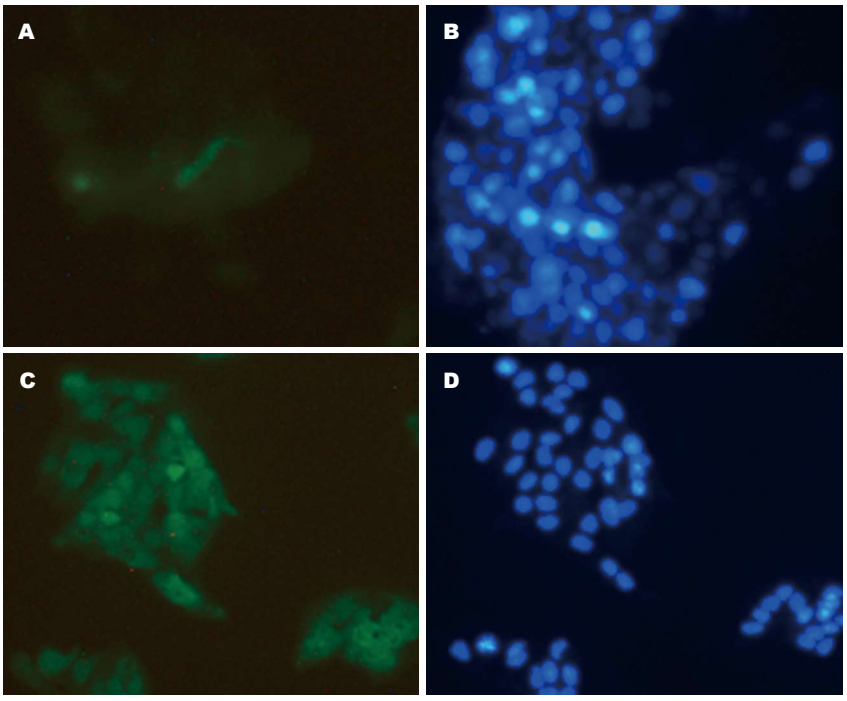


图 3　桃红芪术软肝煎对HepG2细胞Smad2表达的影响(倒置显微镜 × 200). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.



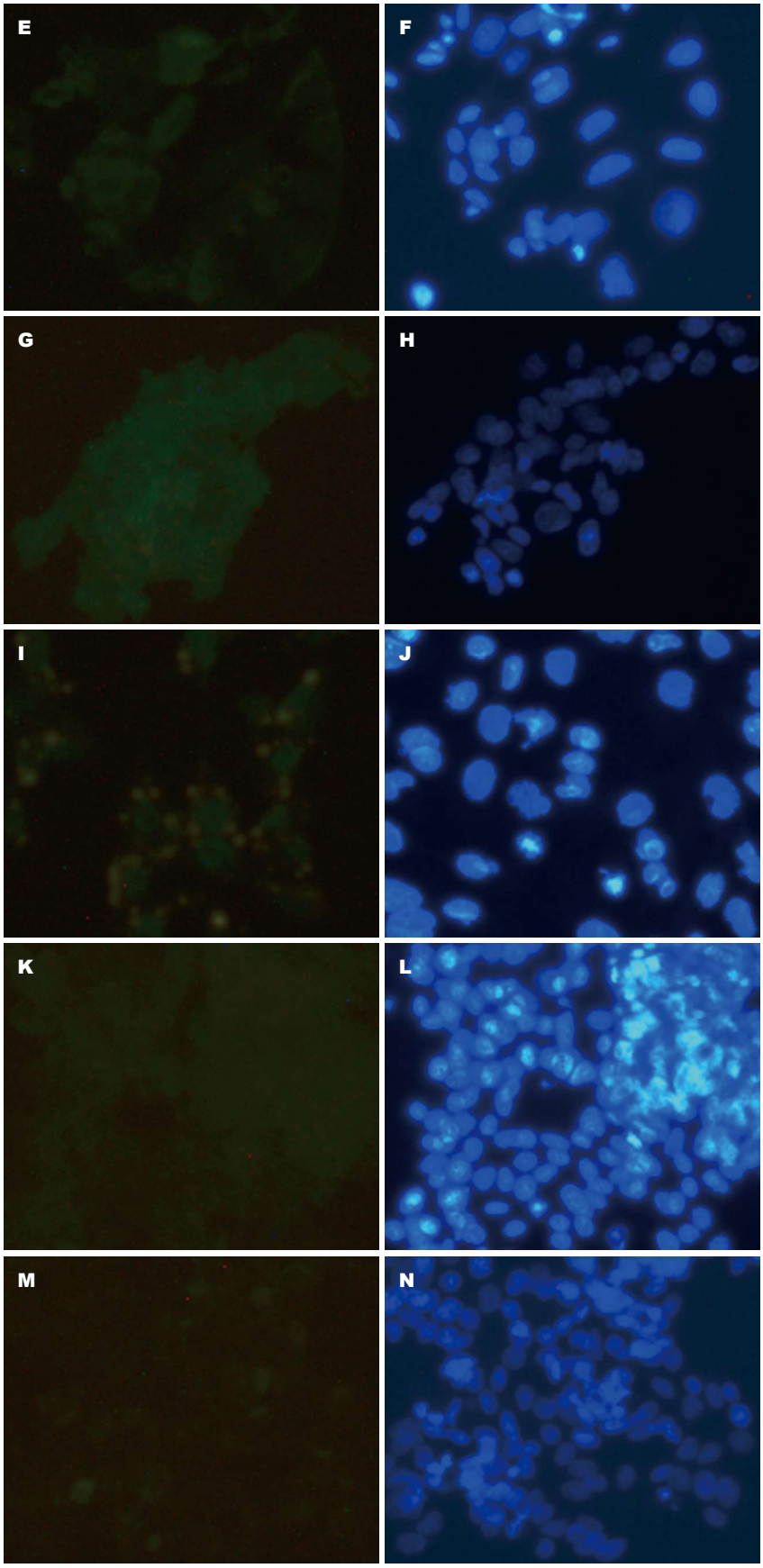
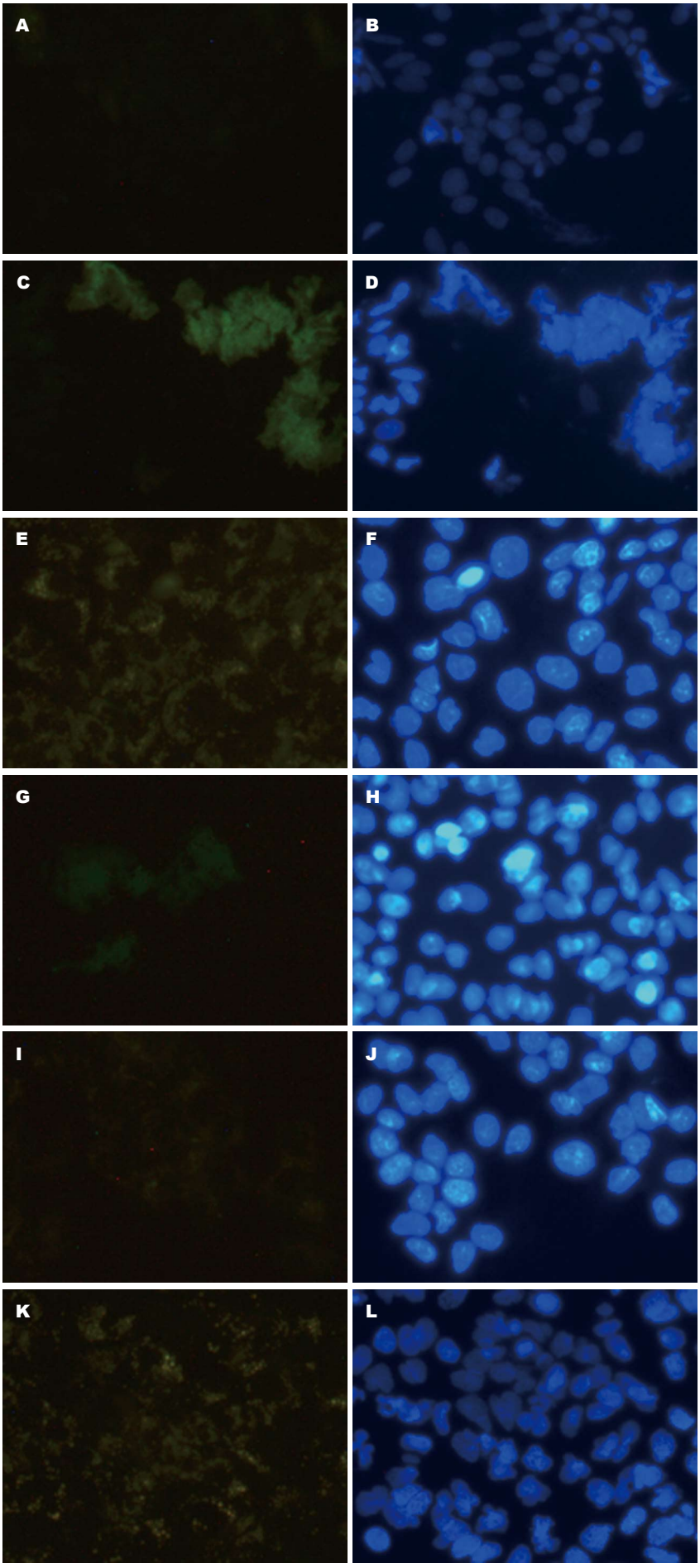


图 4　桃红芪术软肝煎对HepG2细胞TGF-β R1表达的影响(倒置显微镜 × 200). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果. TGF-β R1: 转化生长因子-β受体1.


A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L

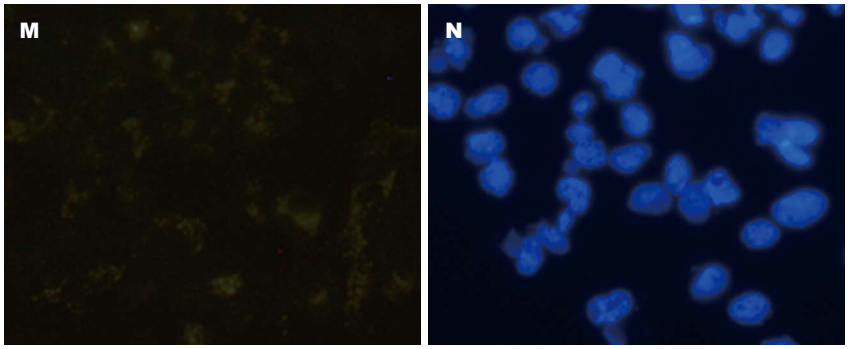


图 5　桃红芪术软肝煎对HepG2细胞Vimentin表达的影响(倒置显微镜 × 200). A, C, E, G, I, K, M: 分别是空白组、模型组、桃红芪术低剂量组、桃红芪术中剂量组、桃红芪术高剂量组、扶正化瘀胶囊组、秋水仙碱组; B, D, F, H, J, L, N: 分别为对应各组DAPI染色结果.

表 3　各组E-cadherin、Smad2、TGF-β R1 、Vimentin蛋白的相对表达量 (mean ± SD)

分组	E-cadherin	Smad2	TGF-β R1	Vimentin
KB组	0.566±0.064[a]	0.539±0.290	0.134±0.019[a]	0.154±0.095[a]
MX组	0.261±0.153	0.583±0.368	0.400±0.030	0.443±0.080
THQL组	0.458±0.227	0.513±0.313	0.183±0.055[a]	0.195±0.095[a]
THQM组	0.540±0.124[a]	0.177±0.108[a]	0.370±0.110	0.143±0.018[a]
THQH组	0.653±0.278[a]	0.167±0.088[a]	0.375±0.19	0.180±0.050[a]
FZHY组	0.485±0.128[a]	0.223±0.067[a]	0.293±0.064	0.226±0.072[a]
QSXJ组	0.494±0.097[a]	0.183±0.063[a]	0.198±0.167[a]	0.161±0.046[a]

[a]*P*<0.05 *vs* MX组. KB组: 空白对照组; MX组: 模型组; THQL组: 桃红芪术低剂量组; THQM组: 桃红芪术中剂量组; THQH组: 桃红芪术高剂量组; FZHY组: 扶正化瘀胶囊组; QSXJ组: 秋水仙碱组. TGF-β R1: 转化生长因子β受体1.

黄芪、炒白术、太子参、桃仁、莪术等药物组成, 具有“益气活血, 软坚散结, 通络消积”之功, 孙桂芝认为肝癌的治疗重在“防”, 包括“未病先防”和“既病防变”两个方面, “未病先防”即防止肝硬化向肝癌进展; “既病防变”即防治肝癌复发转移. 肝癌起病隐匿, 一经发现多已经是晚期, 肝硬化是肝癌最主要的独立危险因素. 因此, 如果能够有效地逆转肝纤维化, 防止其向肝硬化进展, 那么就有可能减少并控制肝癌的发生.

近年来研究[25]证实, 在人体许多器官中存在着成体干细胞, 而且这些干细胞在组织损伤修复和再生中起着极为重要的作用. 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖潜能的原始细胞, 研究显示[26]肝损伤过程中, 干细胞参与了肝细胞再生和肝损伤修复的过程, 来源于骨髓、胚胎等的干细胞也具有向肝细胞分化的潜能, 因此从干细胞的角度探讨抗肝纤维化的途径具有可行性和重要性.

本研究选择低分化的HepG2作为肝脏干细胞的体外细胞模型, 加入重组TGF-β蛋白诱导, 作为肝纤维化体外模型[27], HepG2细胞是低分化的肝细胞, 具备已向肝细胞方向定向的肝脏干细胞的特点. 因此, 将其作为肝脏干细胞的模型, 在不同诱导环境下, 观察其向成纤维细胞分化的情况, 从而模拟肝纤维化发生的过程.

AFP是反映肝细胞增殖分化良好的指标之一[28-30], 是不成熟肝细胞合成分泌的一种蛋白质, 在细胞增殖分化的时期合成量多, 而在细胞分化成熟的时期合成量少. 本研究发现诱导组AFP诱导第3天浓度明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05), 说明低分化的肝细胞逐渐分化成熟, 加药24 h后浓度继续降低, 并且与诱导前相比具有统计学意义(P<0.05), 此外, 加药24 h后浓度与诱导第3天浓度也具有显著性差异(P<0.05), 说明桃红芪术软肝煎可以降低AFP的表达.

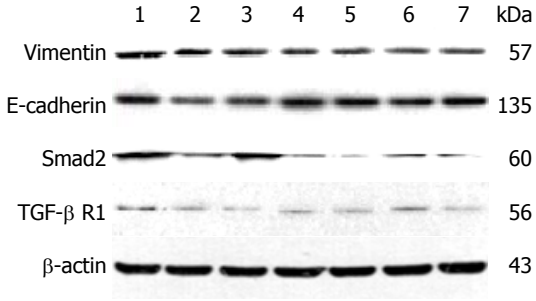


图 6 Western blot检测各组E-cadherin、Vimentin、Smad2、TGF-β R1蛋白的表达情况. 1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 桃红芪术低剂量组; 4: 桃红芪术中剂量组; 5: 桃红芪术高剂量组; 6: 扶正化瘀胶囊组; 7: 秋水仙碱组. TGF-β R1: 转化生长因子β受体1.

ALT第3天浓度较诱导前明显升高, 具有统计学意义(P<0.05), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义(P<0.05). AST第3天浓度较诱导前明显升高, 差异具有统计学意义(P<0.05), 加药24 h后浓度较诱导第3天下降, 并且差异具有统计学意义(P<0.05). 说明诱导后肝细胞向成纤维细胞方向分化, 并且开始分泌较高水平的ALT、AST; 加药24 h后, 模型组及用药组的ALT水平均高于空白组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 用药干预后, 用药组ALT水平均低于模型组, 差异具有统计学意义(P<0.05), THQL及TRQM的ALT水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义(P<0.05). 模型组及用药组的ALT水平均高于空白组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 用药干预后, 用药组AST水平均低于模型组, 差异具有统计学意义(P<0.05), THQM及THQH的AST水平均低于FZHY和QSXJ, 差异具有统计学意义(P<0.05), 说明桃红芪术软肝煎可以降低ALT、AST的表达水平.

免疫荧光和Western blot检测发现THQL组、THQM组、THQH组可以上调E-cadherin表达水平, 降低Smad2、TGF-β R1、Vimentin的表达水平, 说明桃红芪术软肝煎可以从TGF-β/Smad信号通路通过逆转EMT防治肝纤维化进展, 并且较扶正化瘀胶囊和秋水仙碱具有较好的疗效.

4 参考文献

1 Anthony B, Allen JT, Li YS, McManus DP. Hepatic stellate cells and parasite-induced liver fibrosis. *Parasit Vectors* 2010; 3: 60 [PMID: 20663176 DOI: 10.1186/1756-3305-3-60]

2 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: S26 [PMID: 23259590 DOI: 10.1186/1755-1536-5-S1-S26]

3 Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, Kryczka W, Lurie Y, Gadano A, Kitis G, Beebe S, Xu D, Tang H, Iloeje U. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 274-276 [PMID: 21145419 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.040]

4 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893 [PMID: 20683932 DOI: 10.1002/hep.23785]

5 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 333-339 [PMID: 7142291]

6 邹莎琳, 凌光辉, 夏运成, 袁曙光, 彭佑铭, 孙林, 刘伏友. EMT在腹膜纤维化中的作用及意义. 中国中西医结合肾病杂志 2009; 10: 645-648

7 Bi WR, Yang CQ, Shi Q. Transforming growth factor-β1 induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1960-1963 [PMID: 22369740 DOI: 10.5754/hge11750]

8 王靖思, 刘玉琴, 陈兰羽, 顾蓓, 孙桂芝. 上皮-间质转化与肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2857-2862

9 陈少隆, 宋梅, 阳韬, 陈永平. EMT在肝纤维化过程中的变化和骨形成蛋白-7对其影响. 医学研究杂志 2012; 41: 133-137

10 胡彦建, 韩明子, 胡彦华. 上皮间质转化在原发性肝癌侵袭转移中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 117-120

11 Nightingale J, Patel S, Suzuki N, Buxton R, Takagi KI, Suzuki J, Sumi Y, Imaizumi A, Mason RM, Zhang Z. Oncostatin M, a cytokine released by activated mononuclear cells, induces epithelial cell-myofibroblast transdifferentiation via Jak/Stat pathway activation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 21-32 [PMID: 14694154 DOI: 10.1097/01.ASN.0000102479.92582.43]

12 Vleminckx K, Kemler R. Cadherins and tissue formation: integrating adhesion and signaling. *Bioessays* 1999; 21: 211-220 [PMID: 10333730 DOI: 10.1002/(SICI)1521-1878(199903)21]

13 王静, 姜达. EMT与肿瘤的关系及其相关机制. 肿瘤基础与临床 2011; 24: 83-85

14 李旭, 齐明华. 肝内细胞上皮-间质转化: 肝纤维化发生的新机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 811-817

15 成志云, 彭俊纯, 吕颖慧. 上皮-间充质转化对肝纤维化作用的研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2013; 18: 928-936

16 de Larco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 4001-4005 [PMID: 211512]

17 Roberts AB, Tian F, Byfield SD, Stuelten C, Ooshima A, Saika S, Flanders KC. Smad3 is key to TGF-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and

metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 19-27 [PMID: 16290023 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.008]
18 刘玺, 郑勇, 陈卫刚. TGF-β/SMADS通路及其Smad4基因在胃癌中的研究现状. 医学综述 2013; 19: 3841-3843
19 顾红兵, 李继坤. TGF-β/Smads信号通路与胃癌关系研究进展. 现代生物医学进展 2010; 10: 574-577
20 吴雄健, 毛忠懿. TGFβ1-Smad3-ILK信号转导通路与大鼠肝纤维化的相关性研究. 中国当代医药 2013; 20: 14-21
21 李星霞, 李婕, 王绍展, 郭澄, 张俊平. 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用. 中国药房 2014; 25: 1729-1732
22 胡代曦, 张锡峰, 张超, 钟沁, 冯涛, 黄佳祎. Wnt3诱导小鼠肝前体细胞上皮-间质转化. 第二军医大学学报 2013; 34: 1167-1171
23 Yue HY, Yin C, Hou JL, Zeng X, Chen YX, Zhong W, Hu PF, Deng X, Tan YX, Zhang JP, Ning BF, Shi J, Zhang X, Wang HY, Lin Y, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4alpha attenuates hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2010; 59: 236-246 [PMID: 19671543 DOI: 10.1136/gut.2008.174904]
24 Kaimori A, Potter JJ, Choti M, Ding Z, Mezey E, Koteish AA. Histone deacetylase inhibition suppresses the transforming growth factor beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocytes. *Hepatology* 2010; 52: 1033-1045 [PMID: 20564330 DOI: 10.1002/hep.23765]
25 Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 510-518 [PMID: 12115866 DOI: 10.1002/path.1163]
26 朱英, 刘平. 黄芪汤对肝硬化大鼠肝脏卵圆细胞肝向分化的作用. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 293-295
27 Wang QL, Yuan JL, Tao YY, Zhang Y, Liu P, Liu CH. Fuzheng Huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 631-640 [PMID: 20015471 DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.011]
28 车媛梅, 张一, 汪泱. 人骨髓间充质干细胞向肝系细胞分化的实验研究. 国际流行病学传染病学杂志 2006; 33: 150-156
29 王悍, 滕皋军, 缪竞陶, 张贵祥. 酸性成纤维细胞生长因子和肝细胞生长因子在肝干细胞分化成熟中的作用. 中华放射学杂志 2004; 38: 124-128
30 霍立, 刘海林, 王磊. 奥曲肽对人肝癌细胞生长增殖合成及细胞凋亡的作用. 中华消化杂志 2002; 22: 331-334

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2050

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2050-2057
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因

秦荔荣, 周 怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧 宁, 何 敏

背景资料
肝癌的转移与复发是导致肝癌具有较高病死率的原因, 至今对肝癌转移的机制不清. 蛋白组学、转录组学、代谢组学等新技术都是发现功能基因和标志物的新方法, 各种组学技术的有机结合将为肝癌转移相关重要基因和标志物研究提供有价值的线索.

秦荔荣, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
周怡, 李洪涛, 臧宁, 广西医科大学医学科学实验中心 广西壮族自治区南宁市 530021
邓小芳, 何敏, 广西医科大学公共卫生学院 广西壮族自治区南宁市 530021
何敏, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西壮族自治区南宁市 530021
秦荔荣, 副教授, 主要从事消化系统疾病的防治研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260445, 30960332
区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室研究基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-02, GK2014-ZZ04
作者贡献分布: 此课题由秦荔荣与何敏设计; 转录组测序及验证分析由周怡与邓小芳完成; 血清蛋白组学检测由李洪涛与臧宁完成; 本文数据分析、撰写由秦荔荣完成; 文章修改和审阅由何敏完成.
通讯作者: 何敏, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学公共卫生学院. m_h_m868@sina.com
电话: 0771-5358146
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-06
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach

Li-Rong Qin, Yi Zhou, Xiao-Fang Deng, Hong-Tao Li, Ning Zang, Min He

Li-Rong Qin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Yi Zhou, Hong-Tao Li, Ning Zang, Scientific Research Center of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Xiao-Fang Deng, Min He, Public Health School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Min He, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260445 and 30960332; the Fund of Key Laboratory of High- Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Nos. GK2013-13-A-01-02, GK2014-ZZ04
Correspondence to: Min He, Professor, Public Health School of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. m_h_m868@sina.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-06
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To screening key genes related to hepatocellular carcinoma (HCC) metastasis by high-throughput transcriptomics sequencing and serum proteomics.

METHODS: Differentially expressed genes between liver cancer cells Smmc-7721 and normal liver cells L-02 were analyzed by Ion Proton™ high-throughput sequencing. Bioinformatics methods were used to perform GO annotation, clustering and enrichment analysis. Ten serum samples from HCC patients and 10 normal serum samples were recruited to detect the differential protein expression by isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) and matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). The transcriptomics data and serum proteomics data were analyzed together to screen key genes related to HCC metastasis. Then, a screened key gene was verified by immunohistochemistry in 76 HCC and adjacent tissues.

RESULTS: A total of 618 differentially expressed genes (DEGs) in liver cancer cells were identified by transcriptome sequencing,

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

and the gene functions were enriched in 14 terms, including metastasis process, transcription and REDOX process, among which metastasis process owned the most DEGs [15.05% (93/618)]. The proteomics data showed that a total of 69 differentially expressed proteins in HCC were detected, including 33 up-regulated and 36 down-regulated ones. Combination analysis found three common factors in transcriptomics and proteomics, among which heat shock protein 90 AA1 (HSP90AA1) was up-regulated in HCC and presented the most significant ratio. According to the immunohistochemical results, the strongly positive rates of HSP90α in HCC with portal vein metastasis and without were 66.7% (16/24) and 25% (13/52), respectively ($P < 0.005$). HSP90α was overexpressed in HCC with portal vein metastasis.

CONCLUSION: Transcriptomics and proteomics analysis revealed that HSP90AA1 might be a key gene related to HCC metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Serum Proteomics; Transcriptome sequencing; HSP90AA1; Metastasis

Qin LR, Zhou Y, Deng XF, Li HT, Zang N, He M. Identification of genes related to hepatocellular carcinoma metastasis by a combined transcriptomics and proteomics approach. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2050-2057 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2050.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2050

摘要

目的: 通过高通量转录组测序和相对定量血清蛋白组学技术筛选肝癌转移相关的关键基因.

方法: 利用Ion Proton™测序仪比较人肝癌细胞株(Smmc-7721)和正常人肝细胞株(L-02)的差异表达基因, 对差异表达基因进行聚类分析、GO功能注释和富集分析, 获得肝癌细胞转移相关基因; 收集10例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清及匹配10例正常人血清, 通过相对和绝对定量的同位素标记(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)联合基质辅助激光解吸电离串联飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF/MS)检测肝癌与正常对照组血清差异表达蛋白; 将两组学结果进行交集分析, 确定肝癌转移关键基因, 并在76例HCC和癌旁组织中进行免疫组织化学验证.

结果: 对肝癌细胞及正常肝细胞进行转录组测序分析, 共得到肝癌细胞差异表达基因618个, 生物信息学分析差异表达基因主要聚集在转移相关、转录因子相关、氧化还原过程等14个分子功能, 其中转移相关功能基因所占比例最大, 达15.05%(93/618); 血清蛋白组学分析共得到69个肝癌血清差异表达蛋白, 其中在肝癌组上调33个, 下调36个; 将转录组测序筛选的与转移功能相关基因与蛋白质组学进行交集分析, 发现有3个共同交集的差异因子, 其中差异最明显的是肝癌中表达上调的热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1, HSP90AA1); 免疫组织化学验证结果显示, HSP90α表达强阳性在门脉转移和无门脉转移HCC组织中的比例分别为66.7%(16/24)和25%(13/52)($P<0.005$), HSP90α在有门脉转移的肝癌组织表达明显增高.

结论: 利用转录组结合血清蛋白组策略, 发现*HSP90AA1*可能是在肝癌转移重要基因.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞癌; 血清蛋白组学; 转录组测序; HSP90AA1; 转移

核心提示: 转录组测序是发现标志物的可行方法. 但转录组测序数据庞大, 本研究将转录组学与血清蛋白质组学结合, 发现热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1)是肝癌转移相关的重要基因. HSP90α已被证明是全新的肿瘤标志物, 其抑制剂成为抗癌药研究热点.

秦荔荣, 周怡, 邓小芳, 李洪涛, 臧宁, 何敏. 转录组测序结合蛋白组学技术筛选肝癌转移基因. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2050-2057 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2050.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2050

0 引言

肝癌的转移与复发是导致肝癌具有较高病死率的原因, 至今对肝癌转移的机制不清[1,2]. 转录组测序是发现功能基因和标志物的一种可

研发前沿

转录组学是发现功能基因和标志物的一种可行方法. 由于转录组测序的结果数据庞大, 如何从中挖掘出有价值的关键基因, 除经典的差异表达基因聚类分析、GO功能注释、富集分析, Kegg Pathway功能富集分析, COG功能注释分析等, 本研究尝试将转录组学与血清蛋白质组学技术结合, 发现热休克蛋白90 AA1(heat shock protein 90 AA1, *HSP90AA1*)是肝癌转移相关的重要基因.

相关报道 现有研究发现: HSP90α是HSP90AA1编码的蛋白质, 作为一个分子伴侣蛋白, 主要是促进目标蛋白的成熟与结构维护, 参与ATP酶活性有关的功能循环, 维持蛋白的正常功能发挥; HSP90α被发现在多种肿瘤呈上调表达, 被证明为一个全新的肿瘤标志物; HSP90α在恶性肿瘤的转移过程中可以与基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶2(matrix metallopeptidase 2, MMP2)、MMP9等共同作用影响肿瘤细胞运动能力和侵袭能力; 目前HSP90抑制剂已成为抗癌药物研究热点.

行方法[3]. 20世纪70年代诞生第一代化学降解法测序, 到二代测序技术已经具备高通量、高度并行等特点, 但昂贵的费用成本成为其大范围应用的绊脚石, 新发展起来的第三代测序技术以较低成本、长度长及高碱基识别率为测序技术发展带来广阔的前景, 已经广泛应用于包括结肠癌、前列腺癌等肿瘤标志物研究[4,5]. 由于转录组测序的结果数据庞大, 如何从中挖掘出有价值的关键基因, 除经典的差异表达基因聚类分析、GO功能注释、富集分析, Kegg Pathway功能富集分析, COG功能注释分析等, 本研究尝试利用多组学交集分析策略, 为肝癌转移相关重要基因和标志物研究提供有价值的线索.

1 材料和方法

1.1 材料 正常人肝细胞株(L-02)、人肝癌细胞株(Smmc-7721)均购于中国科学院细胞库; RNA纯化免疫磁珠试剂盒(Life Technologies, USA); 一抗[Anti-热休克蛋白90α(heat shock protein 90α, HSP90α)antibody2G5.G3, abcam, USA]; 相对和绝对定量的同位素标记(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)试剂盒(AB, USA). 10例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清, 来自广西医科大学附属肿瘤医院的住院患者, 10例健康对照者血清来自广西医科大学第一附属医院体检中心. 76例肝癌组织及癌旁组织标本收集于2011-11/2013-09广西医科大学第一附属医院肝胆外科.

1.2 方法

1.2.1 转录组测序分析肝癌差异表达基因: (1)转录组学测序检测: 正常人肝细胞株(L-02)、人肝癌细胞株(Smmc-7721)均购于中国科学院细胞库. 提取总RNA, NanoDrop分光光度计测定RNA样品纯度和浓度, 2%琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性. 使样本的RNA含量均在100 μg以上, RNA纯化免疫磁珠试剂盒分离纯化mRNA, 使其含量达5-400 ng. 纯化的mRNA片段化处理后, 反转录反应合成cDNA, 再用聚合酶扩增构建成功的测序文库. 利用Ion Proton™测序仪对样品进行高通量测序; (2)生物信息学分析: Proton™ Torrent服务器预加载了Torrent Suite软件, 测序分析获得的数据自动传至Proton™ Torrent服务器, 对转录组测序数据进行数据覆盖度、对比信息统计, 作覆盖分析、作图、变异识别等检测, FPKM法计算样本的表达量, Fold-change法分析基因的差异表达, 发现新基因或新转录本Ion Reporter™软件进行生物学功能注释和常见变异体的鉴定, 对差异表达进行聚类分析、GO功能注释富集分析, Kegg Pathway功能富集分析. 基因表达水平在肝癌细胞和正常肝细胞分别用A和B表示, 计算每个基因的log2(A/B), log2(A/B)≥3或log2(A/B)≤-3为明显表达差异基因.

1.2.2 iTRAQ联合基质辅助激光解吸电离串联飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF/MS)筛选和鉴定肝癌血清差异表达蛋白: (1)相对定量蛋白组学检测: 10例HCC和10例健康对照血清, 均为清晨空腹采集, 3000 *g* 离心10 min, -80 ℃保存. 血清经除高丰度蛋白, 蛋白酶解, iTRAQ标记(HCC标记116, 对照标记113), SCX强阳离子交换柱分离蛋白与反相色谱分离与点靶, 5800 MALDI质谱仪检测. 详细操作参照文献[6]; (2)血清差异表达蛋白筛选和鉴定: 所得的数据用IPI数据库(ipi.HUMAN.V3.62.fasta)进行蛋白搜库检索, 鉴定报告的蛋白至少有一个95%以上置信度的肽段, 116∶113>1.2或<0.8, P<0.05. 同时, 经含正反两种人类蛋白获得模式的数据库评估错检率(false discovery rate, FDR), 评估值低于5.0%.

1.2.3 免疫组织化学验证: (1)样本: 采集76例肝癌组织及癌旁组织, 患者术前证实未接受过化疗和介入治疗并经病理检查证实为肝癌患者, 术前签署知情同意书; (2)免疫组织化学染色SP法: 按照北京中杉金桥生物技术公司的试剂说明书操作, 一抗浓度1∶400; 4 ℃冰箱孵育过夜. 染色, 细胞核复染用苏木精染色40 s, 盐酸乙醇分化后充分洗涤、晾干、封片镜检; (3)结果判定: 免疫组织化学组织切片以胞浆内出现棕黄色颗粒为目标蛋白阳性细胞, 采用半定量方法分析表达水平, 参照Liu等[7]的研究. 200倍显微镜下观察切片, 随机观察每个视野内的细胞, 染色强度记分: 无染色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 染色阳性细胞占比例: <5%为0分; 5%-25%为1分; 26%-50%为2分; 51%-75%为3分; 76%-100%为4分. 蛋白表达为两种评分之和, 表达强度分三个等级, 0分: “0”; 1-2分: “1+”; 3-5分: “2+”; 6-7分: “3+”; “3+”为

表 1 蛋白质组学与转录组学交集转移相关因子

编号	基因	表达水平	log2(A/B)	log2(116/113)	*P*值
ENSG00000173432	*SAA1*	上调	1.8194	1.970412	<0.05
ENSG00000080824	*HSP90AA1*	上调	4.9306	4.929744	<0.05
ENSG00000138207	*RBP4*	下调	-4.1720	-1.522430	<0.05

SAA1: 血清淀粉样蛋白A; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; RBP4: 视黄醇结合蛋白4.

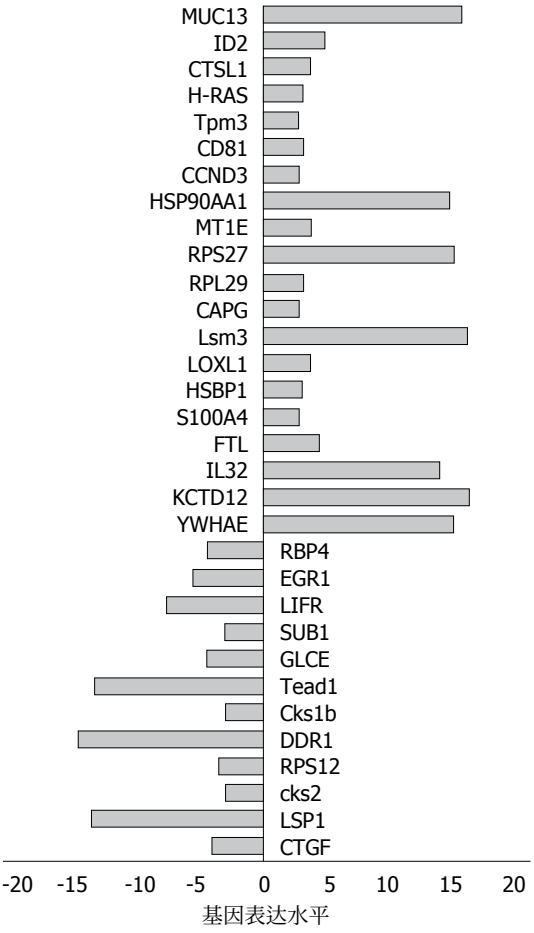


图 1 肝癌细胞中明显表达差异的转移相关功能基因. 正值表示与对照相比基因在肝癌细胞中表达水平明显增高, 负值表示明显降低. CTGF: 结缔组织生长因子; LSP1: 淋巴细胞特异性蛋白1; cks2: 正周期蛋白依赖性激酶亚基2; RPS12: 结核分支杆菌重组蛋白rps12; DDR1: 盘状结构域受体1; Cks1b: CDC28蛋白激酶调节亚基1B; Tead1: TEA域家庭成员1; GLCE: 葡萄糖醛酸差向异构酶; SUB1: SUB1同族体; LIFR:白血病抑制因子受体; EGR1: 早期生长转录因子; RBP4: 视黄醇结合蛋白4; KCTD12: 钾通道四聚域12; IL32:白介素32; FTL: 铁蛋白轻链; S100A4: 钙结合蛋白S100A4; HSBP1: 热休克因子结合蛋白1; LOXL1: 赖氨酰氧化酶样蛋白1; Lsm3: LSM3同族体; CAPG: 肌动蛋白调节蛋白; RPL29: 核糖体蛋白L29; RPS27: 核糖体蛋白S27; MT1E: 金属硫蛋白1E; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; CCND3:细胞周期素D3; Tpm3: 人原肌球蛋白3.

强阳性.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行非参数检验分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 转录组测序数据 测序原始数据经质量评估和过滤之后, 肝癌组与正常对照组各得到10.5 G和8.2 G可用的数据产量, 平均读长在110 bp左右, 可信读段百分比分别为65%和59%. FPKM法计算基因的表达量, 绝对表达值倍数变化(Fold-change)法比较两组的差异表达, 共得出差异基因618个(Fold-change≥1.0或Fold-change≤-1.0). 对618个差异表达基因GO功能分类, 包括binding, cellular process, biological regulation在内的63个功能组, 这些差异表达基因主要聚集在转移相关、转录因子相关、氧化还原过程等14个分子功能. 其中转移相关功能基因所占比例最大, 达15.05%(93/618), 其次为转录因子相关基因8.09%(50/618), 氧化还原过程相关基因6.63%(41/618). 本研究将93个转移相关功能基因作为主要的关注对象, 其中在肝癌细胞明显表达增高基因20个, 明显表达水平降低的基因12个, 如图1所示.

2.2 iTRAQ筛选肝癌与正常对照组血清的差异表达蛋白 质谱检测结果经IPI数据库检索鉴定, 识别的蛋白共189个, 按照差异蛋白的纳入标准筛选, 共得到69个差异蛋白, 其中在肝癌患者血清中上调33个, 下调36个. 对报告的69个蛋白作PANTHER蛋白分类分析, 发现大部分蛋白属于防御/免疫蛋白类(20.5%)、酶调节类(20.5%)及转移/载体蛋白类(16.4%). 69个差异蛋白确认的相互作用图如图2所示.

2.3 转录组结合蛋白质组数据分析 血清差异蛋白结合转录组测序筛选的与转移功能相关基因分析, 发现蛋白质组学与转录组学可得到3个共同的交集差异因子如图3所示, 其中肝癌中表达上调的*HSP90AA1*基因, 在蛋白质组学和转录组学均显示差异表达变化最明显如表1所示, 因此, 将该基因作为验证的目标基因.

创新盘点

本课题首先利用新一代转录组学测序的方法筛选肝癌转移相关基因; 其次利用转录组与血清蛋白质组结合的策略, 快速确定肝癌转移相关的关键基因; 最后经验证首次报道*HSP90AA1*是肝癌转移相关的重要基因.

应用要点

(1)利用转录组与血清蛋白质组结合的策略, 不仅可以快速确定肝癌转移相关的关键基因, 也可用于快速确定转录因子、氧化还原、凋亡等相关基因; (2)首次报道肝癌转移相关的重要基因*HSP90AA1*, 其编码蛋白在血清和组织有一致表达水平, 是具有可操作性和应用价值的潜在标志物.

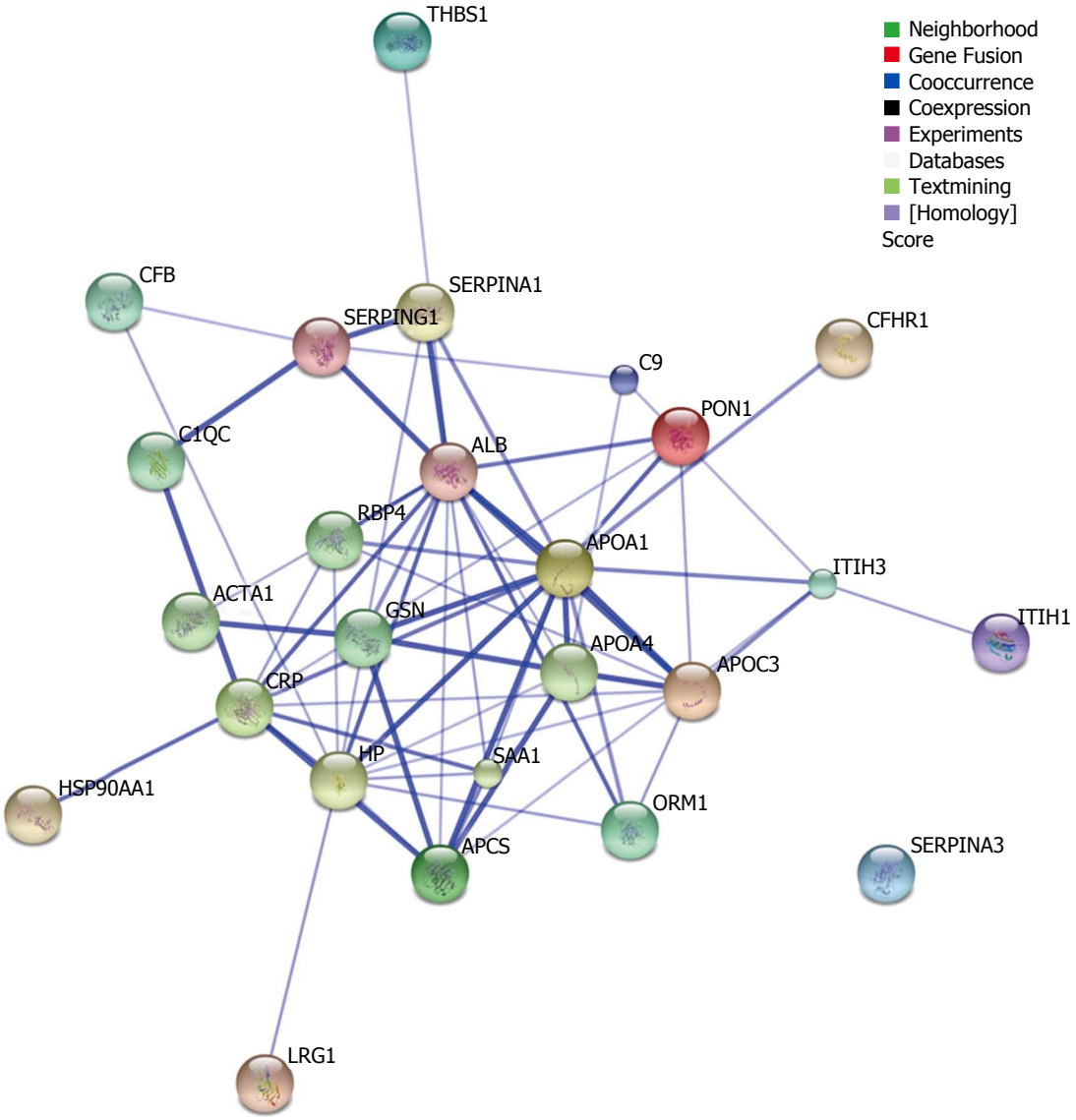


图 2 iTRAQ筛选的肝癌血清差异表达蛋白相互作用图. SERPINA1: 抗胰蛋白酶; SAA1: 血清淀粉样蛋白A; CRP: C反应蛋白; HP: 结合珠蛋白; SERPING1: 血浆蛋白酶C1抑制剂; LRG1: 富亮氨酸α-2糖蛋白; SERPINA3: 抗胰凝乳蛋白酶; ORM1: α-1酸性糖蛋白; ITIH3: 间α胰蛋白酶抑制剂重链H3; C1QC: 补体C1q子亚基C; HSP90AA1: 热休克蛋白90 AA1; C9: 补体成分9; CFB: 补体因子B; APOA4: 载脂蛋白A-Ⅳ; APOA1: 载脂蛋白A-Ⅰ; GSN: 凝溶胶蛋白; ACTA1: 肌动蛋白α骨骼肌; PON1: 芳香酯酶1(对氧磷酶); ITIH1: 间α胰蛋白酶抑制剂重链H1; APCS: 血清淀粉样P物质; THBS1: 血小板反应素-1; RBP4: 视黄醇结合蛋白4; APOC3: 载脂蛋白C3; ALB: 血清白蛋白; CFHR1: 人补体因子H相关蛋白1; iTRAQ: 相对和绝对定量的同位素标记.

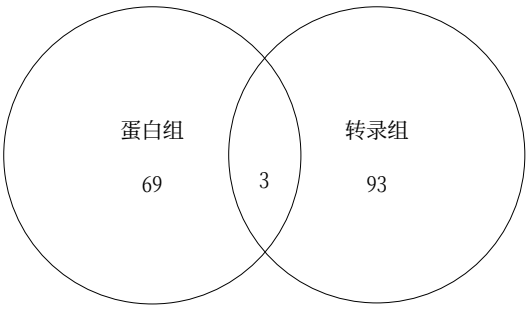


图 3 蛋白质组学与转录组学交集维恩图.

2.4 免疫组织化学验证情况 经过RT-PCR验证HSP90AA1在肝癌细胞和肝癌组织中表达水平明显增高, 免疫组织化学结果显示, HSP90AA1编码的蛋白HSP90α强阳性病例的比例, 在门脉转移和无门脉转移HCC患者组织中分别为66.7%(16/24)和25%(13/52)(P<0.001), HSP90α在有门脉转移的肝癌组织表达明显增高, 如图4所示.

3 讨论

比较基因组学研究为探索肝癌致病机制带来全新思路[8,9], 他的主要目标是研究肝癌与对

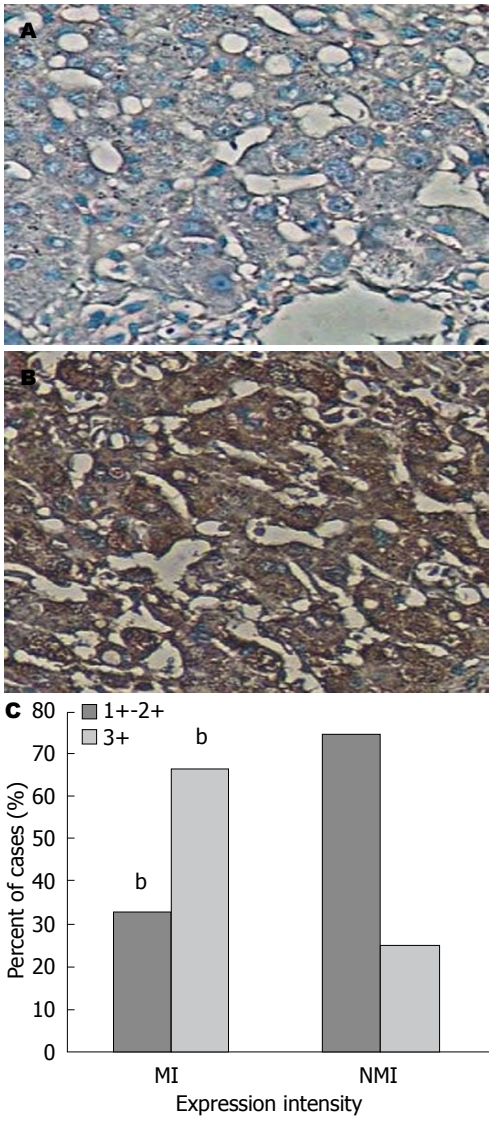


图 4　免疫组织化学法验证HSP90α在组织中的表达. A: HSP90α阴性(观察倍数×200); B: HSP90α强阳性(观察倍数×200); C: 不同表达等级在MI与NMI的分布. $^{b}P<0.01$ *vs* NMI组. MI: 转移; NMI: 非转移; HSP90α: 热休克蛋白90α.

照的基因差异表达, 进而筛选肝癌相关生物标志物. 直接测序技术即第三代测序, 包括Heliscope测序技术、纳米孔单分子测序技术、Ion Torrent测序技术等[10-12]. Ion Torrent测序技术使用一种布满小孔的高密度半导体芯片, 一个小孔就是一个测序反应池. 当DNA聚合酶把核苷酸聚合到延伸中的DNA链上时, 释放出一个氢离子, 反应池中的PH发生改变, 位于池下的离子感受器感受到信号, 把化学信号直接转化为数字信号. 该技术平台测序分析获得的数据均可以自动传至其服务器预加载的Torrent Suite软件, 将原始的半导体测序数据直接识别为DNA碱基序列. 本研究利用Ion Proton™测序仪对肝癌细胞Smmc-7721及对照组正常肝细胞L-02进行转录组测序, 筛选肝癌与正常对照组的差异表达基因, 两组样本均得到了较高质量的数据结果, 通过FPKM法计算基因表达水平及Fold-change法比较两组样本的差异表达分析, 共得到618个肝癌与正常对照组的差异表达基因. 利用生物信息学GO功能分类分析发现差异表达基因中, 转移相关功能基因所占百分比最大, 共93个(15.05%), 其次为转录因子相关基因50个(11.14%), 氧化还原过程相关基因41个(9.13%), 因而与转移相关的基因值得关注.

在转录组学这些相对海量的改变中, 既含有肿瘤形成所必需的关键性改变, 也含有仅仅因肿瘤基因组的不稳定性而产生的伴随性改变. 因此, 如何将那些影响肿瘤发生发展的关键性分子改变从伴随性改变中识别出来, 即如何从93个肝癌转移相关的基因中挖掘出关键基因, 本研究采用转录组与血清蛋白组联合分析的策略, 这主要出于两种考虑: (1)近年来许多疾病标志物研究采用转录组结合蛋白组的策略取得新进展[13,14]; (2)对于其他的临床标本, 人类血清具有含量相当丰富、收集安全、保存方便等优点, 分析外周血中蛋白质图谱的变化可以反映病变组织中蛋白质图谱的改变, 如果通过转录组发现关键基因其转录翻译的蛋白同时在血清中检测到趋势一致的表达水平, 其实用性和应用价值将大大提高. 因此, 本研究将转录组测序结果与同位素相对标记与绝对定量技术筛选肝癌血清差异蛋白相结合, 筛选到3个共同出现在蛋白质组学与基因组学差异因子, 其中在肝癌中表达上调的HSP90AA1在蛋白质组学和转录组学差异表达值均最大, 已有研究表明*HSP90AA1*编码的蛋白HSP90α在前列腺癌血清呈上调表达[15], 而其他两个因子与肿瘤转移的关系研究则刚刚开始起步, 为此确定*HSP90AA1*为进一步验证的关键基因.

HSP90α是一个分子伴侣蛋白, 属于人类HSP90的4个亚型之一HSP90AA1编码的蛋白质, 目前认为HSP90 4个亚型的作用方式几乎一致, 主要是促进目标蛋白的成熟与结构维护, 参与ATP酶活性有关的功能循环, 维持蛋白的正常功能发挥[16]. 早在1992年, 苯醌安莎霉素类(benzoquinone ansamycins)抗生素被发现有强大的抗肿瘤活性而成为肿瘤抑制

名词解释
高通量测序技术: 是对传统测序一次革命性的改变, 一次对几十万到几百万条DNA分子进行序列测定, 因此在有些文献中称其为下一代测序技术, 足见其划时代的改变, 同时高通量测序使得对一个物种的转录组和基因组进行细致全貌的分析成为可能, 所以又被称为深度测序.

同行评价
本文研究方法创新性好, 内容新颖, 结果有新意, 具有较好的科学意义.

剂, 该类抗生素的结合蛋白就是HSP90[17]. 近年来HSP90α陆续被发现在多种肿瘤呈上调表达, 包括肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性胶质瘤等[18-22], 被证明为一个全新的肿瘤标志物. HSP90α在恶性肿瘤的转移过程中的作用也倍受关注, 作为分子伴侣, HSP90α可以与基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶2(matrix metallopeptidase 2, MMP2)、MMP9等共同作用影响肿瘤细胞运动能力和侵袭能力, 过表达的HSP90α可以增强细胞运动和侵袭能力, 反之则产生抑制作用[23-25]. 肿瘤细胞内HSP90α与细胞增殖、凋亡功能密切相关, Chu等[22]研究发现卵巢癌细胞SKOV3内HSP90AA1的RNAi干扰抑制了细胞的增殖, 并使凋亡增加; 乳腺癌细胞株经HSP90-shRNA处理使HSP90活性被抑制后, 细胞停留在G_1/S期[26]. 因此, 目前HSP90抑制剂已成为抗癌药物研究热点.

虽然目前有关HSP90AA1与肝癌的关系研究很少, 本课题利用转录组学测序的方法发现转移相关基因*HSP90AA1*在肝癌细胞中高表达, 利用血清蛋白质组学发现该基因编码的蛋白HSP90α在肝癌患者血清中表达水平也增高, HSP90α在肝癌组织中表达增高与肝癌门静脉转移相关, 提示*HSP90AA1*是肝癌转移相关的重要基因.

4 参考文献

1 Shen H, Zhong F, Zhang Y, Yu H, Liu Y, Qin L, He F, Tang Z, Yang P. Transcriptome and proteome of HCC reveal shared metastatic pathways with significant genes. *Proteomics* 2015 Feb 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25652264 DOI: 10.1002/pmic.201400275]

2 Chen CY, Zhong JH, Liu JL. Retrobulbar metastasis and intracranial invasion from postoperative hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015; 9: 721-726 [PMID: 25624898 DOI: 10.3892/ol]

3 Lindskog C, Fagerberg L, Hallström B, Edlund K, Hellwig B, Rahnenführer J, Kampf C, Uhlén M, Pontén F, Micke P. The lung-specific proteome defined by integration of transcriptomics and antibody-based profiling. *FASEB J* 2014; 28: 5184-5196 [PMID: 25169055 DOI: 10.1096/fj.14-254862]

4 Løvf M, Nome T, Bruun J, Eknaes M, Bakken AC, Mpindi JP, Kilpinen S, Rognum TO, Nesbakken A, Kallioniemi O, Lothe RA, Skotheim RI. A novel transcript, VNN1-AB, as a biomarker for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014; 135: 2077-2084 [PMID: 24687856 DOI: 10.1002/ijc.28855]

5 Long Q, Xu J, Osunkoya AO, Sannigrahi S, Johnson BA, Zhou W, Gillespie T, Park JY, Nam RK, Sugar L, Stanimirovic A, Seth AK, Petros JA, Moreno CS. Global transcriptome analysis of formalin-fixed prostate cancer specimens identifies biomarkers of disease recurrence. *Cancer Res* 2014; 74: 3228-3237 [PMID: 24713434 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2699]

6 He X, Wang Y, Zhang W, Li H, Luo R, Zhou Y, Liao CL, Huang H, Lv X, Xie Z, He M. Screening differential expression of serum proteins in AFP-negative HBV-related hepatocellular carcinoma using iTRAQ -MALDI-MS/MS. *Neoplasma* 2014; 61: 17-26 [PMID: 24195504 DOI: 10.4149/neo_2014_001]

7 Liu XK, Zhang XR, Zhong Q, Li MZ, Liu ZM, Lin ZR, Wu D, Zeng MS. Low expression of PTK6/Brk predicts poor prognosis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2013; 11: 59 [PMID: 23497344 DOI: 10.1186/1479-5876-11-59]

8 Na K, Jeong SK, Lee MJ, Cho SY, Kim SA, Lee MJ, Song SY, Kim H, Kim KS, Lee HW, Paik YK. Human liver carboxylesterase 1 outperforms alpha-fetoprotein as biomarker to discriminate hepatocellular carcinoma from other liver diseases in Korean patients. *Int J Cancer* 2013; 133: 408-415 [PMID: 23319432 DOI: 10.1002/ijc.28020]

9 Zhong DN, Ning QY, Wu JZ, Zang N, Wu JL, Hu DF, Luo SY, Huang AC, Li LL, Li GJ. Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation. *Cancer Sci* 2012; 103: 1833-1838 [PMID: 22726459 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02368.x]

10 Harris TD, Buzby PR, Babcock H, Beer E, Bowers J, Braslavsky I, Causey M, Colonell J, Dimeo J, Efcavitch JW, Giladi E, Gill J, Healy J, Jarosz M, Lapen D, Moulton K, Quake SR, Steinmann K, Thayer E, Tyurina A, Ward R, Weiss H, Xie Z. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. *Science* 2008; 320: 106-109 [PMID: 18388294 DOI: 10.1126/science.1150427]

11 Clarke J, Wu HC, Jayasinghe L, Patel A, Reid S, Bayley H. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing. *Nat Nanotechnol* 2009; 4: 265-270 [PMID: 19350039 DOI: 10.1038/nnano.2009.12]

12 Sandberg J, Werne B, Dessing M, Lundeberg J. Rapid flow-sorting to simultaneously resolve multiplex massively parallel sequencing products. *Sci Rep* 2011; 1: 108 [PMID: 22355625 DOI: 10.1038/srep00108]

13 Lin LL, Hsia CR, Hsu CL, Huang HC, Juan HF. Integrating transcriptomics and proteomics to show that tanshinone IIA suppresses cell growth by blocking glucose metabolism in gastric cancer cells. *BMC Genomics* 2015; 16: 41 [PMID: 25652794 DOI: 10.1186/s12864-015-1230-0]

14 Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, Merl-Pham J, Yentrapalli R, Bakshi MV, Janik D, Ueffing M, Atkinson MJ, Multhoff G, Tapio S. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction. *J Proteome Res* 2015; 14: 1203-1219 [PMID: 25590149 DOI: 10.1021/pr501141b]

15 Burgess EF, Ham AJ, Tabb DL, Billheimer D, Roth BJ, Chang SS, Cookson MS, Hinton TJ, Cheek KL, Hill S, Pietenpol JA. Prostate cancer serum biomarker discovery through proteomic analysis of alpha-2 macroglobulin protein complexes. *Proteomics Clin Appl* 2008; 2: 1223 [PMID: 20107526 DOI: 10.1002/prca.200780073]
16 Martínez-Ruiz A, Villanueva L, González de Orduña C, López-Ferrer D, Higueras MA, Tarín C, Rodríguez-Crespo I, Vázquez J, Lamas S. S-nitrosylation of Hsp90 promotes the inhibition of its ATPase and endothelial nitric oxide synthase regulatory activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8525-8530 [PMID: 15937123 DOI: 10.1073/pnas.0407294102]
17 Xie Q, Wondergem R, Shen Y, Cavey G, Ke J, Thompson R, Bradley R, Daugherty-Holtrop J, Xu Y, Chen E, Omar H, Rosen N, Wenkert D, Xu HE, Vande Woude GF. Benzoquinone ansamycin 17AAG binds to mitochondrial voltage-dependent anion channel and inhibits cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 4105-4110 [PMID: 21368131 DOI: 10.1073/pnas.1015181108]
18 Senju M, Sueoka N, Sato A, Iwanaga K, Sakao Y, Tomimitsu S, Tominaga M, Irie K, Hayashi S, Sueoka E. Hsp90 inhibitors cause G2/M arrest associated with the reduction of Cdc25C and Cdc2 in lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 150-158 [PMID: 16283383 DOI: 10.1007/s00432-005-0047-7]
19 Chang W, Ma L, Lin L, Gu L, Liu X, Cai H, Yu Y, Tan X, Zhai Y, Xu X, Zhang M, Wu L, Zhang H, Hou J, Wang H, Cao G. Identification of novel hub genes associated with *liver metastasis of gastric cancer*. *Int J Cancer* 2009; 125: 2844-2853 [PMID: 19569046 DOI: 10.1002/ijc.24699]
20 Cheng Q, Chang JT, Geradts J, Neckers LM, Haystead T, Spector NL, Lyerly HK. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R62 [PMID: 22510516 DOI: 10.1186/bcr3168]
21 Com E, Clavreul A, Lagarrigue M, Michalak S, Menei P, Pineau C. Quantitative proteomic Isotope-Coded Protein Label (ICPL) analysis reveals alteration of several functional processes in the glioblastoma. *J Proteomics* 2012; 75: 3898-3913 [PMID: 22575386 DOI: 10.1016/j.jprot.2012.04.034]
22 Chu SH, Liu YW, Zhang L, Liu B, Li L, Shi JZ, Li L. Regulation of survival and chemoresistance by HSP90AA1 in ovarian cancer SKOV3 cells. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 1-6 [PMID: 23135731 DOI: 10.1007/s11033-012-1930-3]
23 Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK, Yimlamai D, Unger C, Zehetmeier C, Lain B, Torella C, Henning SW, Beste G, Scroggins BT, Neckers L, Ilag LL, Jay DG. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 507-514 [PMID: 15146192 DOI: 10.1038/ncb1131]
24 Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, hsp90. *Cell Cycle* 2004; 3: 1098-1100 [PMID: 15326368 DOI: 10.4161/cc.3.9.1088]
25 Stellas D, El Hamidieh A, Patsavoudi E. Monoclonal antibody 4C5 prevents activation of MMP2 and MMP9 by disrupting their interaction with extracellular HSP90 and inhibits formation of metastatic breast cancer cell deposits. *BMC Cell Biol* 2010; 11: 51 [PMID: 20602761 DOI: 10.1186/1471-2121-11-51]
26 Zuo K, Li D, Pulli B, Yu F, Cai H, Yuan X, Zhang X, Lv Z. Short-hairpin RNA-mediated Heat shock protein 90 gene silencing inhibits human breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 396-402 [PMID: 22521890 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.032]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2058

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2058-2063
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF-β的影响

孙军刚, 耿 煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨 惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光

背景资料
临床灸法治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)简单有效, 有文献提出艾灸是通过对T细胞的影响达到治疗效果, 但具体影响到那些细胞因子有待深入研究.

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075
孙军刚, 四川省中西医结合医院预防保健科 四川省成都市 610041
孙军刚, 主治医师, 在读博士, 主要从事针灸调整神经-内分泌-免疫机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81373737
教育部霍英东青年教师基础研究基金资助项目, No. 141041
四川省科技厅青年基金资助项目, No. 2015JQO058
作者贡献分布: 实验中动物饲养、造模、治疗、取材、取图由孙军刚与耿煜完成; 本文写作、数据分析由孙军刚完成; 吴巧凤为实验和后期论文撰写总体指导; 王程玉林、杨惠、张何骄子及王祥协助完成动物实验以及粪便隐血实验等的检测; 余曙光为课题思路指导.
通讯作者: 吴巧凤, 副研究员, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. rwqfrwqf@163.com
电话: 028-87526671
收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice

Jun-Gang Sun, Yu Geng, Qiao-Feng Wu, Cheng-Yu-Lin Wang, Hui Yang, He-Jiao-Zi Zhang, Xiang Wang , Shu-Guang Yu

Jun-Gang Sun, Yu Geng, Qiao-Feng Wu, Cheng-Yu-Lin Wang, Hui Yang, He-Jiao-Zi Zhang, Xiang Wang, Shu-Guang Yu, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China
Jun-Gang Sun, Department of Prevention and Health Care, Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737; Yin-Dong Huo Foundation of Ministry of Education, No. 141041; Youth Funds of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQO058
Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Associate Researcher, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, 37 Shierqiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. rwqfrwqf@163.com
Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore the effect of warming moxibustion on serum levels of interleukin-2 (IL-2) and transforming growth factor β (TGF-β) in ulcerative colitis mice.

METHODS: Thirty-six male Kunming mice were randomly divided into a control group, a model group and a warming moxibustion group. Ulcerative colitis was induced by treatment with 3% dextran sulfate sodium salt (DSS) for 7 d. The warming moxibustion group received treatment at "Zusanli" and "Guanyuan" acupoints for 5 d. Disease activity index (DAI) score was evaluated in the three groups. Tissue morphology and ultrastructure were evaluated by light microscopy and transmission electron microscopy (TEM), respectively. Mouse blood samples were taken to test serum levels of IL-2 and TGF-β by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: Compared with the control group, DAI score was significantly increased, inflammatory cells were seen in the intestinal mucosal, and serum levels of IL-2 and TGF-β decreased significantly in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, DAI score was decreased significantly, intestinal mucosal structure and micro-structures were improved, and serum levels of IL-2 and TGF-β were significantly increased in the warming moxibustion group ($P < 0.05$).

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

CONCLUSION: Warming moxibustion inhibits the inflammation reactions in UC, promotes the repair of the intestinal mucosa, and increases the levels of serum IL-2 and TGF-β, which indicates that warming moxibustion exerts a therapeutic effect on UC by regulating IL-2 and TGF-β levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Warming moxibustion; Ulcerative colitis; Interleukin-2; Transforming growth factor β

Sun JG, Geng Y, Wu QF, Wang CYL, Yang H, Zhang HJZ, Wang X, Yu SG. Warming moxibustion increases serum levels of interleukin-2 and transforming growth factor beta in ulcerative colitis mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2058-2063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2058.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2058

摘要

目的: 本研究利用动物实验探讨温和灸法对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型小鼠肠道病理形态及血清中细胞因子白介素-2(interleukin-2, IL-2)、转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)影响, 探讨温和灸治疗UC的相关免疫机制.

方法: 36只体质量在34 g±2 g的♂昆明小鼠(KM)随机分为空白组、模型组、模灸组. 采用3%DSS连续7 d自由饮用法复制UC模型, 用温和灸法从造模第5天开始选用关元、足三里(右侧), 关元、足三里(左侧)交替连续治疗5 d, 每次10 min. 造模及治疗结束后比较小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI). 治疗结束后剖取小鼠远端结肠组织, 光学显微镜和透射电镜观察结肠组织病理形态变化, 取动物血清, 运用ELISA法检测血清中IL-2、TGF-β的含量.

结果: 造模结束后, 模型组、模灸组DAI明显增高, 两组之间差异无统计学意义(P>0.05). 治疗结束后, 模灸组DAI明显降低, 与模型组比较差异有统计学意义(P<0.05). 光镜下、电镜下空白组、模型组、模灸组形态结构有明显差异, 模型组腺体结构破坏, 黏膜及黏膜下层水肿、炎细胞浸润, 微绒毛稀疏, 杯状细胞明显增多, 线粒体肿胀, 细胞内存在大量空泡; 模灸组组织细胞形态接近空白组. 治疗结束后对比空白组, 模型组血清中IL-2、TGF-β含量明显降低, 模灸组稍增高, 空白组及模型组比较差异有统计学意义(P<0.05), 空白组与模灸组比较差异无统计学意义(P>0.05), 模型组与模灸组比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 温和灸可以明显改善UC模型小鼠受损肠黏膜的形态及升高血清中的IL-2、TGF-β含量, 说明艾灸具有通过抗炎和调节免疫反应的作用发挥治疗UC的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 温和灸; 溃疡性结肠炎; 白介素-2; 转化生长因子-β

核心提示: 3%葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)自由饮用7 d复制溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠模型, 选取足三里、关元穴温和灸连续治疗5 d, 结合光学显微镜、透射电镜对比治疗前后远端结肠形态结构差异, 观察血清中白介素-2(interleukin-2)和转化生长因子-β(transforming growth factor β)含量变化, 探讨温和灸治疗UC机制.

孙军刚, 耿煜, 吴巧凤, 王程玉林, 杨惠, 张何骄子, 王祥, 余曙光. 温和灸对溃疡性结肠炎小鼠IL-2、TGF-β的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2058-2063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2058.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2058

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)全称为非特异性UC, 临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等症状, 其病变主要位于大肠黏膜和黏膜下层, 呈连续性弥漫性分布, 病情轻重不等, 为反复发作的慢性疾病[1]. 其病因复杂, 机制不明. 多数学者认为UC属于慢性炎性的自身免疫性疾病, 发病机制涉及机体的免疫异常. 在临床实践中, 灸法对UC治疗效果确切, 但效应机制不明. 本研究采用动物实验的方法观察温和灸法对UC模型小鼠疗效及免疫因子影响, 以期为温和灸治疗UC的机制提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂清洁级KM小鼠36只, 体质量34 g±2 g, 由四川大学实验动物中心提供. 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS):

研发前沿
灸法治疗是通过对T细胞的影响, 尤其是机体免疫反应及应答的主要参与者$CD4^+$ T细胞的影响, 发挥了治疗UC的作用, 其效应机制一直是针灸领域研究的热点.

相关报道
早先研究者认为Th1/Th2失衡是UC发病的主要原因, 当Treg细胞亚群被发现后, 人们认识到Th17/Treg失衡是UC发病的另一原因, 两种学说互相补充, 为研究者认识UC的发病机制提供了更全面的视角. 那么灸法的有效性是否是通过影响Th1、Th2、Th17、Treg相关细胞因子而体现, 文献证据还不够充足.

表 1 DAI量表

体质量下降率(%)	大便黏稠度	大便出血	计分(分)
体质量不变	正常[1]	正常	0
1-5			1
6-10	松散[2]	隐血阳性	2
11-15			3
≥16	稀便[3]	显性出血	4

[1]正常大便: 成形的大便; [2]松散大便: 不黏附于肛门的糊状、半成形的大便; [3]稀便: 可黏附于肛门的稀水样便. DAI: 疾病活动指数.

MPBiomedicals, LLC. 批号: M8667, 规格: 100 GM; Blue Gene 48T的白介素-2(interleukin-2, IL-2)、转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)试剂盒. 联苯胺、无水乙醇、苏木精、伊红为上海化学试剂厂生产, 屈臣氏蒸馏水(400 mL/瓶), 动物用小艾条.

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 采用随机数字表法按体质量将36只KM小鼠随机分为空白组12只、模型组12只、模灸组12只.

1.2.2 模型制备: 在查阅文献及前期反复预实验基础上, 采用3%DSS连续自由饮用7 d, 其余时间自由饮用蒸馏水方法复制UC模型. 采用观察小鼠一般状况, 包括饮水、摄食、行动等行为学表现及毛发颜色、精神状态并结合DAI量表结果判断造模是否成功[2-5].

1.2.3 选穴与治疗: 在前期研究的基础上, 确定选用关元、足三里穴位进行治疗. 具体取穴参照《实用动物针灸手册》, 以比较解剖学方法为依据模拟定位. 关元: 脐下2 mm; 足三里: 后肢膝关节后外侧, 腓骨小头下约5 mm处[6-8]. 从造模第5天开始, 选取关元、足三里(右侧), 关元、足三里(左侧)交替使用温和灸. 小鼠仰面固定在自制的小鼠固定器上, 灸条固定在自制的艾灸固定器上, 使用动物用小灸条距离穴位1.5 cm处温和灸, 每次10 min, 连续治疗5 d. 模型组与空白组相同捆绑法捆绑, 每次10 min, 连续5 d.

1.2.4 取材与评价: 治疗结束后, 摘眼球取血后立即解剖截取远端结肠并放于4%多聚甲醛固定液和2.5%戊二醛固定液中, 待后续检测使用. 评价方法: (1)小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI): DAI值 = (体质量指数+大便黏稠度+出血情况)/3[8,9](表1); (2)粪便隐血实验: 联苯胺隐血测试按照《全国临床检验操作规程》[10]标准进行试剂配置和检测操作. 按显色反应的强弱, 可分为四级反应: 1 min内立即产生深蓝色, 报告为强阳性(+++); 1 min后逐渐产生蓝色或蓝绿色, 报告为阳性(++); 5 min内慢慢产生淡蓝绿色, 报告为弱阳性(+); 若5 min内无任何颜色反应, 则报告为阴性(-); (3)HE染色: 将截取的浸泡于4%多聚甲醛中的远端结肠用不同浓度的乙醇依次进行脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 脱蜡, 苏木精-伊红染色, 染色后再进行脱水与透明、封片, 电镜下观察结果; (4)酶联免疫组织化学检测: 取血后37 ℃水浴30 min, 1700 r/min离心15 min, 取上清-20 ℃保存待用, 后双抗体夹心法检测; (5)电镜超微结构: 远端结肠经2.5%戊二醛固定后, 1%四氧化锇再固定. 丙酮逐级脱水, Epon812包埋, 半薄切片光学定位, 超薄切片, 醋酸铀及枸橼酸铅双重染色, 日立H-600Ⅳ型投射电镜观察采图.

表 2 治疗前后各组DAI比较 (mean ± SD)

分组	造模结束	治疗后
模型组	0.59±0.42	1.49±0.73
模灸组	0.90±0.26	0.59±0.40[a]
空白组	-	-

[a]P<0.05 *vs* 模型组. DAI: 疾病活动指数.

统计学处理 采用SPSS13.0软件包对数据进行统计分析, 计量资料以means±SD表示, 采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行两两比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 DAI比较 造模结束后, 模灸组与模型组比较差异无统计学意义(P>0.05), 治疗结束后, 模灸组与模型组比较差异有统计学意义(P<0.05). 表明温和灸可以明显改善小鼠的粪便性状和出血情况, 有治疗效应(表2).

2.2 温和灸治疗后光镜下细胞结构比较 空白组肠黏膜及腺体结构完整, 无水肿、充血及组织坏死; 模型组肠黏膜不完整, 腺体结构被破坏, 杯状细胞增多, 黏膜及黏膜下层可见中度水肿、充血及大量炎细胞浸润(以中性粒为主), 有溃疡面及坏死; 模灸组肠黏膜不完整, 可见

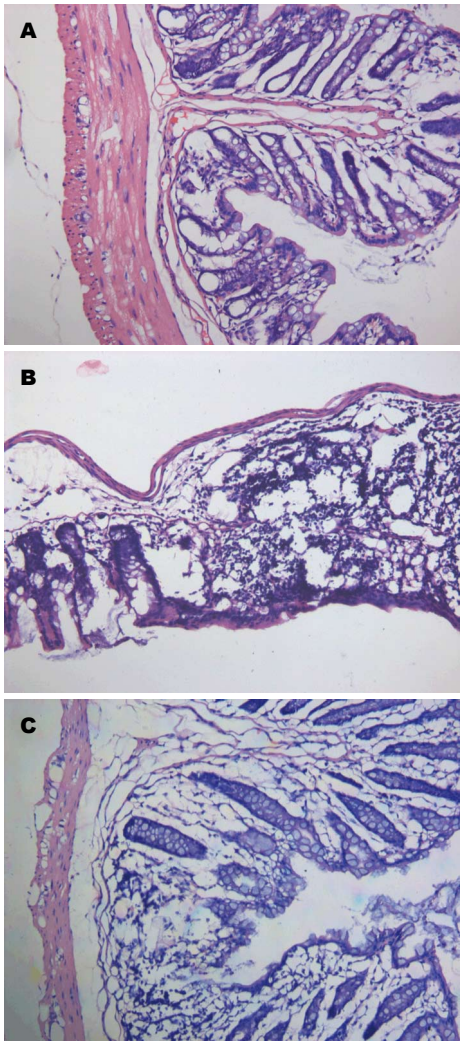


图 1 光镜下远端结肠染色结果(HE×200). A: 空白组; B: 模型组; C: 模灸组.

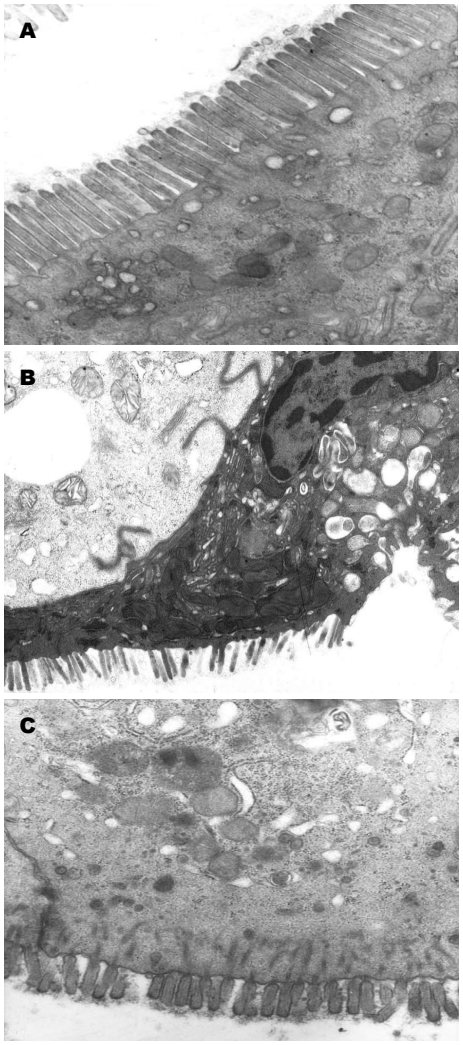


图 2 电镜下远端结肠细胞超微结构图(×10000). A: 空白组; B: 模型组; C: 模灸组.

创新盘点
通过结合光学显微镜、透射电镜客观的观察治疗前后远端结肠组织的微观形态结构, 具有一定的新颖性.

少量浅表性溃疡, 部分腺体被破坏, 炎症主要累及黏膜及黏膜下层, 其中黏膜下层轻度水肿(图1).

2.3 温和灸治疗后电镜下细胞结构比较 空白组肠黏膜上皮表面微绒毛完整, 排列整齐, 大小一致, 上皮细胞连接紧密, 细胞间隙未见增宽. 模型组黏膜上皮的微绒毛稀疏、变短、缺失, 细胞内存在大量空泡, 可见嗜酸粒细胞及浆细胞浸润, 线粒体肿胀明显. 模灸组肠黏膜上皮表面微绒毛基本整齐完整, 细胞质内线粒体丰富、无明显肿胀, 上皮细胞正常, 杯状细胞及粗面内质网较丰富(图2).

2.4 温和灸治疗后细胞因子IL-2、TGF-β比较 经过温和灸治疗后, 模灸组小鼠血清中IL-2、TGF-β含量较模型组明显升高, 与模型组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 与空白组差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

UC是一种严重影响患者身体健康和生活质量的慢性迁延性炎性疾病. 目前UC发病机制尚不明确, 有遗传学说、环境学说、微生物学说、免疫学说等多种学说[11,12].

由于UC发病特点是病程久, 反复发作, 迁延不愈, 中医辨证多属虚证, 属于灸法的适应症, 故临床上常用灸法治疗并且疗效确切. 如有研究者采用温和灸、隔药饼灸、隔姜灸治疗UC, 效果明显且操作简单, 无不良反应[13-15], 对腹痛、腹泻症状缓解明显. 目前多项实验研究表明, 艾灸的效应机制是通过抑制异常增高的结肠黏膜上皮细胞凋亡、调节免疫T、B淋巴细胞、中性粒细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞及红细胞等从整体上调节机体的免疫功能, 从而改善和修复受损的结肠黏膜[16-18]. 其中, 对T细胞的影响被认为是艾灸治疗UC的重

名词解释
温和灸: 间接灸法的一种, 点燃的艾条与施灸部位的皮肤保持一定距离, 使患者只有温热感而无灼痛.

表 3 治疗后各组血清中IL-2、TGF-β含量 (mean ± SD, pg/mL)

分组	IL-2	TGF-β
空白组	26.15±4.09	47.32±5.62
模型组	19.36±2.05	32.75±9.47
模灸组	28.80±6.07[a]	50.38±8.48[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 模型组. IL-2: 白介素-2; TGF-β: 转化生长因子-β.

要途径.

CD4$^+$ T细胞是机体免疫反应及应答的主要参与者, 幼稚CD4$^+$ T在相关细胞因子的作用下, 可以分化Th1、Th2、Th17、调节性T(regulatery T, Treg)细胞亚群, 这些细胞亚群可以分泌干扰素(interferon, IFN)-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17、IL-23、TGF-β等细胞因子, 这些细胞因子共同作用发挥机体抗感染、介导体液免疫和超敏反应, 维护机体的免疫平衡的作用[19]. 现有文献[20,21]均证明Th1/Th2、Th17/Treg失衡是UC发病的主要病因, 两种学说互相补充, 是人们对UC发病机制的逐步深入认识. IL-2是Th1型细胞分泌的特征性细胞因子, 又称T细胞生长因子, 是具有广泛活性的细胞生长因子, 可刺激CD4$^+$ T细胞和B细胞的增殖引起体液免疫反应, 体内IL-2水平正常, 可减少自身免疫抗体产生, 从而减弱自身免疫反应, 减轻组织损伤, 若其分泌减少, 自身免疫抗体增多, 加重自身免疫反应, 加重组织损伤, 因此IL-2表达减弱是诱发Th1/Th2失衡导致UC发病的主要机制之一[22,23]. TGF-β是Treg细胞分泌的主要细胞因子, 也是Th17分化的必需因子, 其参与自身免疫耐受调节、免疫反应调控、外界抗原应答及预防移植物排斥等免疫反应[24-26], 一方面在TGF-β单独存在条件下, TGF-β是诱导初始CD4$^+$ T细胞分化为具有免疫抑制作用的CD25$^+$Foxp3 Treg的主要细胞因子, 另一方面TGF-β可促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞, 分泌前炎症因子IL-17, 促进自身免疫和炎症的发生[27-30].

本实验中, 由于DSS的连续刺激, 使小鼠体内免疫失衡, 发生了炎性反应, 在小鼠一般状况上表现为毛色粗糙、大便性状改变, 出现稀便、脓血便, 表现在细胞结构上在镜下所见黏膜下层明显充血水肿、大量炎性细胞浸润, 电镜下所见结肠组织微绒毛稀疏、变短、上皮细胞间有大量空泡、线粒体肿胀、炎细胞广泛浸润. Th1型细胞在UC病因中发挥抑炎和抑制自身免疫反应的作用, 实验中模型组血清中IL-2含量低下, 不能抑制炎性反应和自身免疫反应, 导致了UC的发生. 经过温和灸法治疗后, 血清IL-2含量明显升高, 达到了抑炎和减轻自身免疫反应损伤的作用. 同样Treg细胞具有免疫抑制功能, 可控制肠道炎症、防止自身免疫病的发生, 其分泌TGF-β可产生广泛非特异性的抑炎、抗感染作用, 实验中, 模型组血清含量明显降低, 不能发挥抗感染的作用, 经过灸法治疗后血清TGF-β含量明显升高, 发挥了抑炎和抗感染作用. 因此, 本研究表明, DSS造模后IL-2与TGF-β相关的免疫平衡被打破, 血清中含量降低, 经过灸法治疗后, 血清中IL-2和TGF-β血清含量明显升高, 小鼠抗感染和免疫介导作用增强, 免疫平衡重新建立, 结肠组织细胞结构明显趋于好转接近正常组织. 本研究后续将对更多的免疫细胞因子及相关免疫平衡进行深入研究, 以便为温和灸防治UC的机制提供更充分的科学证据.

4 参考文献

1 叶任高, 陆再英. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004
2 张艳丽, 王承党. 葡聚糖硫酸钠结肠炎模型的制作方法特点和影响因素. 胃肠病学 2006; 11: 56-58
3 韩晓霞, 侯天舒, 杨阳, 赵纪岚, 吴巧凤, 余曙光. 葡聚糖硫酸钠致溃疡性结肠炎大鼠模型的肠道微生态. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3445-3451
4 张忠, 程富胜, 贾宁, 车清明, 尹凤琴, 祝艳华. 小鼠溃疡性结肠炎模型的建立及病理组织学比较. 中国实验动物学报 2013; 20: 69-72
5 Perše M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 718617 [PMID: 22665990 DOI: 10.1155/2012/718617]
6 胡元亮. 实用动物针灸手册. 北京: 中国农业出版社, 2003
7 王晓梅, 吴焕淦, 刘慧荣, 朱毅, 口锁堂, 赵琛. 中医学对溃疡性结肠炎病因病机及其针灸治疗取穴特点评述. 辽宁中医杂志 2007; 34: 891-893
8 侯天舒. 电针对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道微生态及宿主代谢的影响研究. 成都: 成都中医药大学, 2012
9 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 赵纪岚, 任亚东, 余曙光. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用. 针刺研究 2014; 39: 27-34
10 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程. 南京: 东南大学出版社, 2006
11 于海食, 洪缨, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. 实用医学杂志 2010; 26: 323-325

12 赵祥运, 陈尼维. 炎症性肠病的流行病学研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 342-344
13 王旭. 温和灸治疗溃疡性结肠炎脾肾阳虚证的临床研究. 武汉: 湖北中医学院, 2009
14 董万青. 隔药饼灸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床观察. 北京: 北京中医药大学, 2014
15 王轶. 隔姜灸治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的实验研究. 北京: 北京中医药大学, 2008
16 刘慧荣, 赵琛, 施茵, 龚烨靓. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠中性粒细胞凋亡的调节作用. 中国临床康复 2005; 9: 236-238, F003
17 崔云华, 周爽, 吴焕淦, 王晓梅, 谭琳莹, 刘慧荣. 从细胞凋亡角度验证隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠环氧合酶2及前列腺素E2的调节作用. 中国组织工程研究与临床康复 2008; 12: 4680-4684
18 陆嫄, 包春辉, 吴璐一, 张程, 窦传宇, 竺益芳. 艾灸治疗溃疡性结肠炎的临床与实验研究进展. 中华中医药学刊 2013; 31: 1261-1264
19 彭小青. Th1/Th2细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达研究. 长沙: 中南大学, 2012
20 张静, 李弼民, 冷芳, 方年富. 维甲酸对Th17/Treg平衡的影响及与炎症性肠病的关系. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 139-141
21 晁康, 钟碧慧, 张盛洪, 龚晓蓉, 姚佳燕, 陈旻湖. CD4+T细胞亚群失衡与溃疡性结肠炎发病的关系. 中华医学杂志 2011; 91: 1605-1608
22 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜Th1/Th2类细胞因子m-RNA的表达. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1524-1527
23 邹阳, 王兴友. 溃疡性结肠炎大鼠IL-2, CD44, CD54的实验研究. 江西医学检验 2002; 20: 281-282
24 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2249-2254
25 赵翠娟, 王承党. 溃疡性结肠炎发病相关的免疫机制. 医学综述 2008; 14: 3435-3438
26 姚宏凤, 沈洪. Th17/Treg失衡与溃疡性结肠炎. 河南中医 2013; 33: 1022-1024
27 Wu HG, Zhou LB, Pan YY, Huang C, Chen HP, Shi Z, Hua XG. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 515-517 [PMID: 11819501]
28 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238 [PMID: 16648838 DOI: 10.1038/nature04753]
29 Burchill MA, Yang J, Vang KB, Moon JJ, Chu HH, Lio CW, Vegoe AL, Hsieh CS, Jenkins MK, Farrar MA. Linked T cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T cell repertoire. *Immunity* 2008; 28: 112-121 [PMID: 18199418 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.022]
30 葛婷, 唐志鹏, 王亮, 张亚利. Th17/Treg失衡与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 689-694

同行评价

本文创新性好, 对于基础研究具有一定参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2064

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2064-2070
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法

背景资料
RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)最初在膀胱癌中被发现, 并证实是膀胱癌的转移抑制因子, 其后人们对该因子进行了一系列的研究, 发现RhoGDI2在不同肿瘤细胞的表达不同, 在卵巢癌、乳腺癌、胃癌中正向调节肿瘤进展, 而在膀胱癌、霍奇金淋巴瘤中起负向调节作用.

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法, 山东省医学科学院附属医院普通外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250031
鲁守堂, 主要从事普通外科疾病及消化系肿瘤的研究.
山东省医学科学院青年基金资助项目, No. 2012(35)
作者贡献分布: 鲁守堂与徐忠法对此文所作贡献均等; 此课题由徐忠法与鲁守堂设计; 研究过程由鲁守堂与杨建树操作完成; 数据分析由李成军完成; 本论文写作由鲁守堂与杨建树完成.
通讯作者: 徐忠法, 主任医师, 250031, 山东省济南市无影山路38号, 山东省医学科学院附属医院普通外科, 山东省医学科学院. sdlust@163.com
电话: 0531-58628660
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-05
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis

Shou-Tang Lu, Jian-Shu Yang, Cheng-Jun Li, Zhong-Fa Xu

Shou-Tang Lu, Jian-Shu Yang, Cheng-Jun Li, Zhong-Fa Xu, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, Shandong Province, China
Supported by: the Youth Foundation of Shandong Academy of Medical Sciences, No. 2012(35)
Correspondence to: Zhong-Fa Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Academy of Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, 38 Wuyingshan Road, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. sdlust@163.com
Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-05
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To detect the expression of RhoGTP enzymatic dissociation inhibitory factor 2 (RhoGDI2) in gastric cancer, and to explore the relationship between RhoGDI2 expression and invasion and metastasis of gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of RhoGDI2 protein in 127 pairs of gastric cancer and adjacent tissue specimens.

RESULTS: RhoGDI2 was expressed mainly in hematopoietic tissues (leukomonocytes, granulocytes, and macrophagocytes). RhoGDI2 was also expressed in gastric cancer, mainly in the cytoplasm of tumor cells. The positive rate of RhoGDI2 protien expression was significantly higher in gastric cancer than in normal gastric tissues (65.4% *vs* 0.00%, $P < 0.05$). RhoGDI2 expression in gastric cancer tissue in the low differentiation group was significantly higher than in the high and moderate differentiation group. The expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer was significantly correlated with grade of differentiation ($\chi^2 = 9.702$, $P < 0.05$), depth of invasion ($\chi^2 = 8.029$, $P < 0.05$), lymph node metastasis ($\chi^2 = 18.53$, $P < 0.05$), distant metastasis ($\chi^2 = 24.1$, $P < 0.05$) and clinical stage ($\chi^2 = 8.530$, $P < 0.05$). RhoGDI2 expression in gastric cancer was negatively correlated with gender ($\chi^2 = 0.126$, $P > 0.05$), age (<60 years *vs* ≥60 years; $\chi^2 = 0.916$, $P > 0.05$), and diameter of primary tumor (< 5 cm *vs* ≥ 5 cm; $\chi^2 = 2.620$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of RhoGDI2 has a positive correlation with the invasion and metastasis of gastric cancer, and RhoGDI2 may participate in the occurrence and development of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

reserved.

Key Words: Gastric cancer; RhoGDI2; Metastasis

Lu ST, Yang JS, Li CJ, Xu ZF. Expression of RhoGDI2 protein in gastric cancer promotes tumor invasion and metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2064-2070 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2064.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2064

摘要

目的: 通过检测RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)在胃癌和癌旁组织中的表达并结合临床病理特点进行分析, 探讨RhoGDI2的蛋白表达水平与胃癌组织侵袭转移的关系及在肿瘤发生发展中的作用.

方法: 采用免疫组织化学方法检测127例肿瘤组织标本和癌旁标本中RhoGDI2蛋白的表达.

结果: RhoGDI2阳性表达主要在血液淋巴细胞、粒细胞、巨噬细胞. 胃癌细胞中也有表达, 主要为胞浆表达. 实验中发现胃癌组织中RhoGDI2阳性表达率为65.4%(83/127). 且大多数在细胞浆中表达, 低分化癌细胞核也有表达. 在癌旁正常胃黏膜组织中表达阴性, 胃癌组织中RhoGDI2的表达在低分化组显著高于高中分化组(χ^2 = 9.702, P<0.05), 随着原发肿瘤的浸润深度阳性表达率增高(浸润深度T3-4, 或T1-2)(χ^2 = 8.029, P<0.05), 有淋巴结转移的阳性表达率显著高于无淋巴结转移(χ^2 = 18.53, P<0.05), 有远处转移较无远处转移的表达高(χ^2 = 24.1, P<0.05)临床分期(III-IV)显著高于临床分期(Ⅰ-Ⅱ)(χ^2 = 8.530, P<0.05). RhoGDI2表达与性别(χ^2 = 0.126, P>0.05)、年龄(<60岁, ≥60岁)(χ^2 = 0.916, P>0.05)、原发灶直径(<5 cm, ≥5 cm)(χ^2 = 2.620, P>0.05)无相关性.

结论: RhoGDI2的表达与胃癌的发生发展和转移过程呈正相关, RhoGDI2可能参与胃癌发生发展中的侵袭及转移过程.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子2; 转移

核心提示: RhoGTP酶解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)是恶性肿瘤侵袭和转移因子RhoGTP酶的关键调节因子, 其在胃癌中表达明显高于正常胃黏膜组织, 并且与胃癌的组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期呈正相关. 证实RhoGDI2参与胃癌侵袭和转移.

鲁守堂, 杨建树, 李成军, 徐忠法. RhoGDI2蛋白的高表达促进胃癌的侵袭和转移. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2064-2070 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2064.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2064

研发前沿

RhoGDI2在不同的肿瘤类型和肿瘤分期中表达不同, 在肿瘤的侵袭和转移中呈现双重作用, RhoGDI2是乳腺癌的肿瘤促进因子并且与Ets1、基质金属酶表达增加和肿瘤侵袭相关, 通过调节β1整合蛋白在肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要的作用. 在大多数恶性上皮细胞中降低RhoGDI2的表达与淋巴结转移具有显著相关性.

0 引言

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤, 全世界范围内恶性肿瘤中发病率位于第4位, 是目前癌症死亡的第2位, 据世界卫生组织/国际癌症研究中心公布的统计数据显示中国2012年新发胃癌病例及相关死亡人数占全球的首位, 超过40%. 在我国胃癌的死亡率居恶性肿瘤第2位, 胃癌患者往往就诊时即处于晚期, 约42.4%处于Ⅳ期[1,2]. 影响其治疗和预后的因素中, 侵袭和转移是主要的因素. 近年来关于影响侵袭和转移的基因研究引起了人们的重视. 发现RhoGTP酶在肿瘤细胞骨架和细胞黏附中发挥重要作用, 其高表达通过促进血管生成因子的表达而促进血管生成和肿瘤细胞入血, 从而促进了肿瘤的侵袭和转移[3]. 其中鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)是RhoGDI家族成员之一, 以往研究[4]发现RhoGDI2是膀胱癌的抑制因子, 但近来研究[5]表明RhoGDI2在不同肿瘤细胞中的表达不同, 并在一些肿瘤组织中具有促进肿瘤生长的侵袭转移功能. 鉴于其在不同肿瘤中的不同作用, 对于其在肿瘤中的作用处于争议中. 目前较少研究RhoGDI2在胃癌组织中的作用及表达水平. 为了研究RhoGDI2在胃癌中的表达水平和参与胃癌细胞侵袭和转移的作用, 探讨其相关作用机制. 我们应用免疫组织化学方法检测RhoGDI2在胃癌组织及癌旁正常组织中的表达, 并分析其与临床病理因素的关系, 研究其在胃癌侵袭和转移的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 石蜡切片: 样本选取山东省医学科学院附属医院2011-07/2013-07采取手术切除的

相关报道
Cho等通过蛋白质组学分析发现RhoGDI2在胃癌组织中高表达.更在进展期胃癌组织中高表达, 并且RhoGDI2表达与淋巴结转移相关. 超表达RhoGDI2可以增强胃癌细胞的侵袭和转移能力, 抑制RhoGDI2的表达可以抑制胃癌细胞的侵袭和转移能力. 在胃癌组织中的作用机制的研究中发现RhoGDI2通过增加细胞生长因子水平, 上调血管内皮生长因子, 促进细胞生长因子介导的胃肿瘤侵袭和转移.

127例胃癌病例, 所有病例均有完整的临床资料, 均病理证实, 并未接受术前放化疗(病例资料如表1). 胃癌TNM分期依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版分期标准. 本试验经山东省医学科学院伦理委员会论证通过, 并全部已与患者签署知情同意书, 标本经石蜡包埋、标准条件存放. 所有病例标本包含肿瘤组织及癌旁组织两部分. 兔抗人RhoGDI2抗体购自ABCAM公司; SP免疫染色试剂盒, DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 切片, 70 ℃ 30 min脱蜡, 二甲苯浸泡5 min×2次, 梯度乙醇脱水, 水洗, PBS冲洗1遍, 枸橼酸浸泡, 热修复, 3%H_2O_2去离子水避光孵育10 min, PBS冲洗3次×3 min, 滴加一抗(1∶200), 4 ℃过夜; PBS洗3次×3 min, 滴加聚合物辅助剂(试剂A)室温孵育20 min, PBS洗3次×3 min, 滴加辣根素过氧化物酶标记羊抗兔/小鼠IgG多聚体(试剂B), 37 ℃孵育20 min, PBS洗3次×3 min, 新鲜配制DAB显色, 蒸馏水洗涤, 苏木素复染, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. 以PBS替代一抗作为阴性对照, 用已知阳性胎盘切片作为阳性对照.

1.2.2 免疫组织化学染色结果评定: 用光学显微镜观察免疫组织化学切片, 进行半定量评估, 在高倍显微镜下对每张切片随机选择5视野, 判断结果依据Shimizu方法[6]. 对每张切片阳性细胞的阳性强度按无着色、淡黄色、棕黄色和棕褐色分别为0、1、2、3分, 着色阳性细胞比率按无、0%-10%; 11-50%; 51-80%; >80%分别为0、1、2、3、4分, 然后根据两项分数之和判断其结果, 分数≥3分为阳性. 本试验所有切片均由两名有经验的病理科医生采取双盲法评估.

统计学处理 统计学分析借助于SPSS19.0软件, 将病例资料按照性别、年龄、原发灶直径、原发灶浸润深度、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、疾病分期分为两组, 分别将RhoGDI2阳性表达率进行χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

在选取的127例胃癌组织中, RhoGDI2蛋白在胃腺癌的阳性率为65.4%. RhoGDI2蛋白在胃癌旁组织不表达, 两者之间差异有统计学意义. 其中高中分化阳性率44.4%, 低分化阳性率73.6%(χ^2 = 9.702, P<0.05). TNM分期Ⅰ、Ⅱ期组阳性率42.9%, Ⅲ、Ⅳ期组阳性率71.7%(χ^2 = 8.530, P<0.05). 两者有显著的统计学意义. 有淋巴结转移组阳性率77.9%, 无淋巴结转移阳性率39.0%(χ^2 = 18.53, P<0.05), 两者有显著的统计学意义. 原发灶浸润深度(T1-2)阳性率42.9%, T3-4阳性率71.7%(χ^2 = 8.029, P<0.05), 两者有统计学意义. RhoGDI2蛋白阳性表达率与性别(P>0.05)、年龄(<60岁, ≥60岁)(P>0.05)原发灶直径(肿瘤直径<5 cm, ≥5 cm)(P>0.05)无关(表1, 图1).

3 讨论

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤, 居于癌症死亡的第2位. 侵袭和转移是影响预后的主要因素. 有关胃癌侵袭和转移的分子机制尚未完全阐明, 探讨和研究导致胃癌发生侵袭和转移的相关基因具有重要的意义.

恶性肿瘤的侵袭和转移的发生是具有遗传不稳定的肿瘤细胞与原发灶外的组织微环境的适应和发展过程, 这一过程涉及肿瘤细胞的选择性和相伴随的原发性肿瘤细胞补充等特性, 包括细胞间黏连的改变、运动侵袭性的获得, 微环境的适应性生存, 进入血管和淋巴管循环, 涉及很多基因的变化和作用[7]. 在诸多基因中, RhoGTP酶超家族参与了很多关键步骤; 控制很多细胞传导通路、调节许多生物过程, 包括基因的表达、细胞生长的控制、细胞骨架的重排, 微管结构、细胞膜内外信号的传导. 主要有RhoA、Rac1和Cdc42[8,9].

RhoGDI2是Rho家族中的一员, 通过调节RhoGTP酶的活性而发挥作用, 是RhoGTP酶家族的关键调节因子[10]. 最初发现RhoGDI2在造血组织及B和T淋巴细胞优先表达[11,12], 其后的研究发现RhoGDI2也在非造血组织肿瘤组织中表达, 并在肿瘤中的作用不尽相同. 2002年, Gildea等[4]发现RhoGDI2在膀胱癌中低表达, 进一步研究中发现RhoGDI2在膀胱癌低侵袭性细胞株中高表达, 而在高侵袭性细胞株中不表达. 在高侵袭性细胞株中强制表达RhoGDI2, 抑制细胞的入侵、运动和转移从而抑制膀胱肿瘤的侵袭和转移[13]. 并且

表 1 RhoGDI2表达与胃癌患者临床病理特点的关系

临床病理特点	n	RhoGDI2表达			χ^2值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)		
性别					0.126	0.722
男	72	48	24	66.7		
女	55	35	20	63.6		
年龄(岁)					0.916	0.339
<60	68	47	21	69.1		
≥60	59	36	23	61.0		
原发灶直径(cm)					2.620	0.106
<5	54	31	23	57.4		
≥5	73	52	21	71.2		
组织学分级					9.702	0.002
高-中分化	36	16	20	44.4		
低分化	91	67	24	73.6		
原发灶浸润深度					8.029	0.005
T1-2	28	12	16	42.9		
T3-4	99	71	28	71.7		
淋巴结转移					18.530	0.000
N0	41	16	25	39.0		
N1-3	96	67	19	77.9		
远处转移					24.100	0.000
M0	72	34	38	47.2		
M1	55	49	6	89.1		
临床分期					8.530	0.003
Ⅰ-Ⅱ期	23	9	14	39.1		
Ⅲ-Ⅳ期	104	74	30	71.2		

RhoGDI2: RhoGTP酶解离抑制因子2.

创新盘点

本实验对RhoGDI2在127例胃癌组织中蛋白水平的表达进行检测, 证实大多数胃癌组织中RhoGDI2的表达高于正常胃黏膜组织, 与组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移和TNM分期呈正相关, 促进肿瘤侵袭和转移.

发现降低RhoGDI2蛋白表达与5年无病生存率和疾病相关存活率相关, 是膀胱癌独立的预后预测因子[14]. 也发现在肺癌[15]和霍奇金淋巴瘤中表达下调[16]. 其后Tapper等[17]研究发现RhoGDI2在紫杉醇耐药的卵巢癌中高表达, 可能是紫杉醇化疗耐药的预测指标之一[18]. RhoGDI2在卵巢癌中与Rac活性相关, RhoGDI2高表达增强Rac的活性从而促进肿瘤的生长、侵袭和转移[19]. 在乳腺癌中的研究, Hu等[20]发现伴随乳腺上皮细胞的增殖和癌变, RhoGDI2的表达呈现先升高后降低的两阶段变化模式, 并且表达的降低与淋巴结转移相关, 具有抑制肿瘤转移的作用. RhoGDI2在不同的肿瘤表达水平不尽相同, 也发挥不同的功能: 促进和抑制肿瘤的侵袭和转移. 其在不同肿瘤的表达及作用机制目前尚没有定论, 需要更进一步的研究. 目前国内外关于RhoGDI2在胃癌组织的表达研究较少, Cho等[21]通过蛋白质组学分析152例胃癌组织和正常组织, 发现RhoGDI2在胃癌组织中高表达, 是癌旁正常组织的2.34倍(P<0.001). 其后又通过对26例外科切除胃癌标本进行检测, 发现RhoGDI2在进展期胃癌组织中高表达, 在正常胃组织中低表达或不表达. 在早期胃癌中不表达或低表达. 更发现RhoGDI2表达与淋巴结转移相关. 实验中他们发现RhoGDI2在高侵袭性的细胞系中高表达, 在低侵袭性的细胞系中不表达, RhoGDI2超表达可以增强胃癌细胞的侵袭和转移能力, 抑制RhoGDI2的表达可以抑制胃癌细胞的侵袭和转移能力. 在低侵袭性的细胞系中强制表达RhoGDI2可以促进肿瘤生长, 血管生成和肺转移. 降低RhoGDI2的表达可以降低胃癌入侵静脉系统和淋巴结转移[22]. 在胃癌组织中的作用机制的研究中发现RhoGDI2通过增加细胞生长因子水平, 上调血管内皮生长因子, 促进细胞生长因子介导的胃肿瘤侵袭

应用要点
RhoGDI2在很多肿瘤中过表达, 并且在一部分肿瘤组织的侵袭和转移呈正相关, 进一步研究其信号传导途径及上下游作用因子, 可以将其作为药物应用的靶点, 作为治疗策略的一种选择.

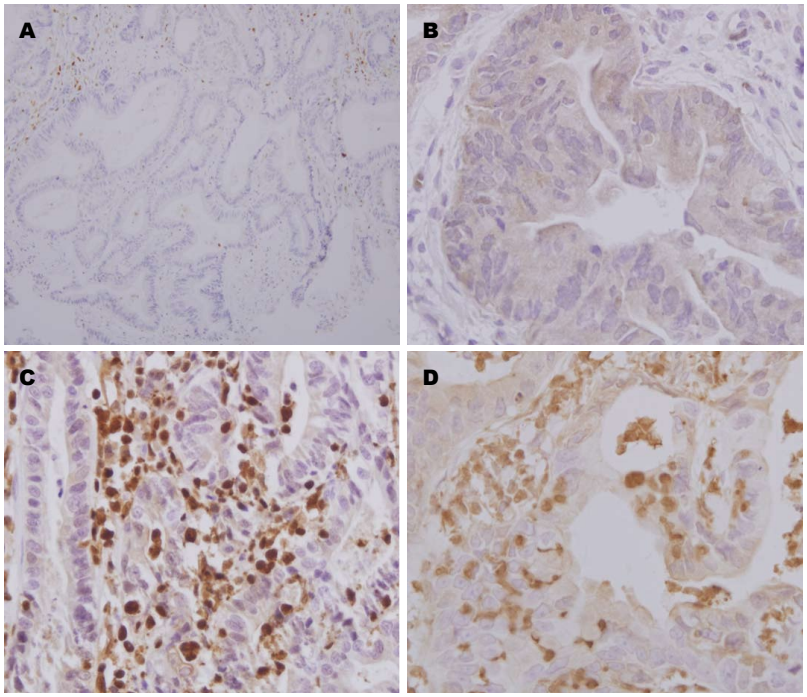


图 1 RhoGDI2蛋白在正常及胃癌组织中表达. A: 正常组织RhoGDI2表达阴性(×100); B: 高分化腺癌RhoGDI2表达阳性(×400); C: 中分化腺癌RhoGDI2表达阳性(×400); D: 低分化腺癌RhoGDI2表达阳性(×400). RhoGDI2: RhoGTP酶解离抑制因子2.

和转移[23]. RhoGDI2也与促进肿瘤细胞侵袭和转移的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth facto, VEGF)-C因子表达呈正相关[24].

国内尚欠缺胃癌组织中RhoGDI2因子的蛋白表达及机制的研究. 本实验通过免疫组织化学染色方法, 检测RhoGDI2在胃癌组织中蛋白水平的表达. 结果表明RhoGDI2蛋白在65.4%胃癌组织中的表达阳性, 而癌旁正常胃黏膜组织中的表达阴性, 进一步分析显示RhoGDI2的表达与胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、及临床分期密切相关. 在低分化、T3-4期、淋巴结转移、远处转移和TNM分期晚的胃癌组织中显著升高, 且大多数在细胞浆中表达, 低分化癌细胞核也有表达. 实验表明RhoGDI2在胃癌的发生发展和侵袭转移的过程中发挥重要的作用. 但RhoGDI2在胃癌中作用机制及相关因子的关系及信号传导途径仍需进一步研究. 我们可以借鉴RhoGDI2在其他肿瘤中的机制研究的成果. 回顾相关文献, 我们可以看到Schunke等[25]发现*RhoGDI2*是乳腺癌的肿瘤促进因子Ets1的靶基因, Ets1通过结合*RhoGDI2*基因的上游启动子调节RhoGDI2的表达, 并且与基质金属酶表达增加和肿瘤侵袭相关[26,27]. Hood等[28]发现RhoGDI2通过调节β1整合蛋白在肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要的作用. Jiang等[29]发现在有阳性淋巴结转移的乳腺癌组织中RhoGDI2的表达水平高于无淋巴结转移乳腺癌组织. 另外出现了相对使人困惑的结果, Hu等[20]发现在乳腺上皮细胞增殖和致癌作用及侵袭转移中RhoGDI2的表达呈现双相性. 但是在大多数恶性上皮细胞中降低RhoGDI2的表达与淋巴结转移具有显著相关性($P<0.01$)[30].

RhoGDI2在不同的肿瘤组织中, 对肿瘤侵袭和转移的作用不同, RhoGDI2在肿瘤中的作用机制是否呈现双相性? 其在上下游因子的信号传导途径中具体作用我们仍然不清楚, 需进一步在分子水平检测RhoGDI2的表达, 研究其作用机制, 探讨胃癌组织中参与的信号通路, 对其上下游调节因子进行深入的研究, 有望成为临床上针对胃癌转移治疗的新方法, 同时对其结构和功能的研究也可以为其作用机制进行研究提供依据, 也将可能为未来治疗肿瘤药物的研发提供新的治疗策略.

4 参考文献

1 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150

[PMID: 16682732 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308]
2 World Health Organization. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. Available from: http://www.who.int/topics/cancer/en/
3 Bagheri-Yarmand R, Mazumdar A, Sahin AA, Kumar R. LIM kinase 1 increases tumor metastasis of human breast cancer cells via regulation of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2006; 118: 2703-2710 [PMID: 16381000 DOI: 10.1002/ijc.21650]
4 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]
5 Cho HJ, Baek KE, Kim IK, Park SM, Choi YL, Nam IK, Park SH, Im MJ, Yoo JM, Ryu KJ, Oh YT, Hong SC, Kwon OH, Kim JW, Lee CW, Yoo J. Proteomics-based strategy to delineate the molecular mechanisms of RhoGDI2-induced metastasis and drug resistance in gastric cancer. *J Proteome Res* 2012; 11: 2355-2364 [PMID: 22364609 DOI: 10.1021/pr2011186]
6 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]
7 Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 206-219 [PMID: 18253104 DOI: 10.1038/ncponc1066]
8 Nobes CD, Hall A. Rho, rac and cdc42 GTPases: regulators of actin structures, cell adhesion and motility. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 456-459 [PMID: 8566347]
9 Aznar S, Lacal JC. Rho signals to cell growth and apoptosis. *Cancer Lett* 2001; 165: 1-10 [PMID: 11248412 DOI: S0304-3835(01)00412-8]
10 Dovas A, Couchman JR. RhoGDI: multiple functions in the regulation of Rho family GTPase activities. *Biochem J* 2005; 390: 1-9 [PMID: 16083425 DOI: 10.1042/BJ20050104]
11 Lelias JM, Adra CN, Wulf GM, Guillemot JC, Khagad M, Caput D, Lim B. cDNA cloning of a human mRNA preferentially expressed in hematopoietic cells and with homology to a GDP-dissociation inhibitor for the rho GTP-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1479-1483 [PMID: 8434008]
12 Scherle P, Behrens T, Staudt LM. Ly-GDI, a GDP-dissociation inhibitor of the RhoA GTP-binding protein, is expressed preferentially in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7568-7572 [PMID: 8356058 DOI: 10.1073/pnas.90.16.7568]
13 Seraj MJ, Harding MA, Gildea JJ, Welch DR, Theodorescu D. The relationship of BRMS1 and RhoGDI2 gene expression to metastatic potential in lineage related human bladder cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 519-525 [PMID: 11592309]
14 Theodorescu D, Sapinoso LM, Conaway MR, Oxford G, Hampton GM, Frierson HF. Reduced expression of metastasis suppressor RhoGDI2 is associated with decreased survival for patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3800-3806 [PMID: 15173088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0653]
15 Niu H, Li H, Xu C, He P. Expression profile of RhoGDI2 in lung cancers and role of RhoGDI2 in lung cancer metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 465-471 [PMID: 20596634 DOI: 10.3892/or_00000880]
16 Ma L, Xu G, Sotnikova A, Szczepanowski M, Giefing M, Krause K, Krams M, Siebert R, Jin J, Klapper W. Loss of expression of LyGDI (ARHGDIB), a rho GDP-dissociation inhibitor, in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139: 217-223 [PMID: 17897297 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06782.x]
17 Tapper J, Kettunen E, El-Rifai W, Seppälä M, Andersson LC, Knuutila S. Changes in gene expression during progression of ovarian carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 128: 1-6 [PMID: 11454421 DOI: 10.1016/S0165-4608(01)00386-7]
18 Goto T, Takano M, Sakamoto M, Kondo A, Hirata J, Kita T, Tsuda H, Tenjin Y, Kikuchi Y. Gene expression profiles with cDNA microarray reveal RhoGDI as a predictive marker for paclitaxel resistance in ovarian cancers. *Oncol Rep* 2006; 15: 1265-1271 [PMID: 16596196 DOI: 10.3892/or.15.5.1265]
19 Stevens EV, Banet N, Onesto C, Plachco A, Alan JK, Nikolaishvili-Feinberg N, Midkiff BR, Kuan PF, Liu J, Miller CR, Vigil D, Graves LM, Der CJ. RhoGDI2 antagonizes ovarian carcinoma growth, invasion and metastasis. *Small GTPases* 2011; 2: 202-210 [PMID: 22145092 DOI: 10.4161/sgtp.2.4.17795]
20 Hu LD, Zou HF, Zhan SX, Cao KM. Biphasic expression of RhoGDI2 in the progression of breast cancer and its negative relation with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2007; 17: 1383-1389 [PMID: 17487395 DOI: 10.3892/0r.17.61383]
21 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2192]
22 Shida A, Fujioka S, Takahashi N, Aoki H, Okamoto T, Mitsumori N, Omura N, Yanaga K. Reduced expression of Rho GDP dissociation inhibitor 2 mRNA is associated with lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 6: 463-467 [PMID: 24137348 DOI: 10.3892/ol.2013.1379]
23 Koh SA, Kim MK, Lee KH, Kim SW, Kim JR. RhoGDI2 is associated with HGF-mediated tumor invasion through VEGF in stomach cancer. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 805-815 [PMID: 25253431 DOI: 10.1007/s10585-014-9671-4]
24 Cho HJ, Kim IK, Park SM, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Choi J, Ryu J, Hong SC, Jeong SH, Lee YJ, Ko GH, Kim J, Won Lee C, Soo Kang

同行评价

本文通过免疫组织化学染色方法检测了胃癌组织中的RhoGDI蛋白表达情况, 证实其在肿瘤侵袭和转移中呈相关, 为进一步研究作用机制提供了依据, 具有一定指导意义.

S, Yoo J. VEGF-C mediates RhoGDI2-induced gastric cancer cell metastasis and cisplatin resistance. *Int J Cancer* 2014; 135: 1553-1563 [PMID: 24585459 DOI: 10.1002/ijc.28801]

25 Schunke D, Span P, Ronneburg H, Dittmer A, Vetter M, Holzhausen HJ, Kantelhardt E, Krenkel S, Müller V, Sweep FC, Thomssen C, Dittmer J. Cyclooxygenase-2 is a target gene of rho GDP dissociation inhibitor beta in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10694-10702 [PMID: 18006811]

26 Puzovic V, Brcic I, Ranogajec I, Jakic-Razumovic J. Prognostic values of ETS-1, MMP-2 and MMP-9 expression and co-expression in breast cancer patients. *Neoplasma* 2014; 61: 439-446 [PMID: 24645837 DOI: 10.4149/neo_2014_054]

27 Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2462-2478 [PMID: 16213704 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.013]

28 Hood JD, Cheresh DA. Role of integrins in cell invasion and migration. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 91-100 [PMID: 12635172 DOI: 10.1038/nrc727]

29 Jiang WG, Watkins G, Lane J, Cunnick GH, Douglas-Jones A, Mokbel K, Mansel RE. Prognostic value of rho GTPases and rho guanine nucleotide dissociation inhibitors in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6432-6440 [PMID: 14695145]

30 Rivera Rosado LA, Rodriguez-Canales J, Zhang B. Association of D4-GDI expression with breast cancer progression. *Cancer Biomark* 2011-2012; 10: 163-173 [PMID: 22674302 DOI: 10.3233/CBM-2012-0240]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2071

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2071-2076
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展

周天智, 何 堃, 龚建平

周天智, 重庆市江津区第二人民医院外一科 重庆市 402289
何堃, 龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010
周天智, 副主任医师, 主要从事肝胆外科学研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 31370753
作者贡献分布: 本文综述由周天智与何堃完成; 龚建平审校.
通讯作者: 龚建平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400010, 重庆市临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科. gongjianping11@126.com
电话: 023-63693532 传真: 023-63693532
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder

Tian-Zhi Zhou, Kun He, Jian-Ping Gong

Tian-Zhi Zhou, Department of Surgery Ⅰ, the Second People's Hospital of Jiangjin District, Chongqing 402289, China
Kun He, Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 31370753
Correspondence to: Jian-Ping Gong, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disorder of our times in both developed and developing countries, which is associated with insulin resistance and genetic susceptibility. Simple steatosis, a seemingly innocent manifestation of early stage NAFLD, may progress into steatohepatitis and cirrhosis, which may even progress into hepatocellular carcinoma. Kupffer cells (KCs) constitute the first firewall of the liver, representing 80%-90% of all tissue macrophages in the body and taking part in various acute and chronic inflammatory reactions. It is deemed that the genesis and development of NAFLD are closely related to the chronic metabolic inflammation induced by KCs. KCs could be activated by lipids accumulated in the liver, and activated KCs participate in metabolic inflammation through releasing pro-inflammatory factors. In this review, we focus on recently uncovered aspects of the biochemical, immunological and molecular events that are responsible for the development and progression of this highly prevalent and potentially serious disease, and summarize the role of KCs in the pathogenesis of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kupffer cell; Non-alcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

Zhou TZ, He K, Gong JP. Kupffer cells and hepatic lipid metabolism disorder. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2071-2076 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2071.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2071

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已成为发达国家及发展中国家最常见的慢性肝病之一, 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已成为发达国家及发展中国家最常见的慢性肝病之一, 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢性肝脏疾病, 该病发展的初期为单纯性脂肪肝, 其危害较小, 但有可能进一步发展为脂肪性肝炎及脂肪性肝硬化, 后者甚至有可能发展为肝细胞肝癌.

同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研发前沿
目前关于单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发病机制的研究为NAFLD研究的热点, 目前认为Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)参与的慢性代谢性炎症与NAFLD的发生发展密切相关, 但具体机制尚不清楚.

谢性肝脏疾病, 该病发展的初期为单纯性脂肪肝, 其危害较小, 但有可能进一步发展为脂肪性肝炎及脂肪性肝硬化, 甚至发展为肝细胞肝癌. Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)为聚集于肝内的巨噬细胞, 占全身巨噬细胞的80%-90%, 是肝脏的第一道防御屏障. 目前认为KCs参与的慢性代谢性炎症与NAFLD的发生发展密切相关, 肝脏蓄积脂质激活的KCs通过释放促炎因子参与代谢性炎症的发生, 但具体机制尚不清楚. 本综述结合国内外最新相关文献, 总结KCs在NAFLD中发挥的重要作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Kupffer细胞; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗

核心提示: 随着非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率逐年上升, 对于Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)参与脂肪性肝炎的分子机制的研究已成为肝脏脂质代谢研究领域的热点, 发现了KCs中许多潜在的在NAFLD发生发展过程中发挥重要作用的信号通路, 今后还应将各种信号通路整合起来, 进行更为系统的研究.

周天智, 何堃, 龚建平. Kupffer细胞与肝脏脂质代谢紊乱的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2071-2076
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2071.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2071

相关报道
体型肥胖尤其是躯干性肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等仍是NAFLD发病的重要危险因素. 由于肝脏有强大的代偿功能, 肝损害的临床表现并不能准确反映肝脏内的炎症及纤维化程度, 在肝功能失代偿征象显现之前, 只有肝组织病理检查才能准确区分脂肪性肝炎或肝硬化等进展期肝病. 由于肝活检病理检查不仅能排除其他原因导致的肝功能异常及明确脂肪肝诊断, 还可对肝组织标本进行分级分期, 这对于NAFLD合并进展性肝纤维化或肝硬化患者的早期干预治疗具有指导作用.

0 引言

肝脏固有免疫系统的激活在维持稳态、肝细胞再生及各种肝脏疾病的发病机制中发挥重要的作用[1]. 目前认为在肝脏固有免疫中占有重要的地位Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)的激活与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展密切相关. NAFLD是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢性肝脏疾病, 疾病谱包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝硬化, 部分患者甚至有可能最终发展为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 目前认为NAFL属于良性病变, 具有自限性, 对身体危害较小; 然而, 一旦发展为NASH, 就有可能进一步进展为脂肪性肝硬化甚至肝癌[2,3].

NAFLD的发生机制尚不清楚, Day等[4]于1998年提出了“二次打击”学说, 认为在第一次打击(肝细胞脂肪变)的基础上, 各种炎症刺激参与了第二次打击, 促使由NAFL向NASH的转变. 目前认为NAFLD的产生与发展与代谢性炎症密切相关, 后者是一种低度的慢性炎症, 是NAFLD发生发展的一个重要节点[5,6], 我们的研究[7]也已证实用鼠γ疱疹病毒68感染小鼠可促进小鼠脂肪肝及IR的形成. 因此, 理解这种代谢性炎症的发生机制对于阐明NAFLD的发病机制及改进NAFLD的治疗手段具有重要的意义.

1 肝脏脂质蓄积可激活KCs, 改变KCs的生物学活性

肝细胞脂质聚集是NAFL的一个重要的形态学特点, 也是NAFLD发展初期肝脏的主要病理学改变[8]. 脂肪肝肝组织中脂质的量与构成的改变可通过以下机制控制KCs的生物学活性: (1)脂肪病变肝细胞的“间隙占据”效应可导致肝血窦灌注障碍, 聚集于狭窄间隙的中性粒细胞可吸引KCs参与微循环的炎症反应; (2)KCs与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的过度接触可通过与细胞表面的受体发生反应调控炎症及IR; (3)肝细胞的异常脂质积聚可被KCs视为有害物质, 对其进行吞噬破坏, 进一步促进肝细胞的损伤[9]. KCs在NAFLD的发病过程中发挥的作用具有一定的争议. 有研究[9]报道在用蛋氨酸与胆碱缺乏的饲料(MCD饲料)喂养的小鼠体内注射脂质体包裹的氯膦酸盐剔除KCs后, 小鼠肝脏脂肪变的严重程度较未注射氯膦酸盐的小鼠明显减轻; 另有研究[10]报道用脂质体包裹的氯膦酸盐剔除小鼠肝脏中的KCs可促进小鼠脂肪肝的发生, 该研究认为KCs是抗炎因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的主要来源, 可能与剔除KCs后导致IL-10分泌减少有关.

2 激活的KCs促进NAFLD的进展

2.1 KCs促进肝脏IR的发生 已有研究[11]表明, 几乎所有的NAFLD患者的肝脏与脂肪组织都存在IR, IR的严重程度与NAFLD的病情进展呈正相关. IR通过脂肪分解, 释放FFA增加, 一方面激活线粒体反应性氧体系致不饱和脂

肪酸氧化, 引起脂质过氧化后活化核因子-κB (nuclear factor kappa B, NF-κB)激酶亚基β途径导致NAFL的发生; 另一方面FFA增加可加重IR, 引起高胰岛素血症, 影响甘油三酯及胆固醇代谢, 致甘油三酯在肝细胞内积聚[12,13]. NF-κB信号通路下游的细胞因子肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)可导致肝脏及全身组织的IR, 而这个过程与KCs的激活密切相关. Tomita等[14]在小鼠的NASH模型中发现, 通过激活KCs的TNF-α信号通路, 可导致NASH的进展, 而在这一过程中, KCs为TNF-α的主要来源. 由此可见, KCs与NAFLD中IR的发生有密切的关系.

2.2 KCs促进肝脏炎症发生 体内许多有害物质可作为危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)激活KCs, 导致后者发生炎症反应, 产生炎症因子, 导致NAFL发生炎症, 向NASH转变, 例如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、FFA、细菌及胆固醇等[15-17].

LPS是一个重要的内生的有害分子[18-20]. 在大多数NAFLD动物实验模型中, 体循环中LPS的水平均明显增高, 并且肝脏对LPS非常敏感. Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是LPS的主要配体, 在KCs激活的过程中发挥着核心的作用, TLR4激活后可吸引下游分子髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)与Toll/IL-1的接头蛋白(Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein, TIRAP), 导致NF-κB及激活蛋白1(activator protein, AP-1)转录因子的激活, 促炎因子TNF-α及IL-6产生增多, 促进NAFLD的发生与发展[21-24]. 我们研究[25]发现S腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)可以明显改善内毒素血症小鼠的生存率和肝脏炎症, 并且证实这种效应至少有部分是通过下调KCs中TLR4的表达来完成的, 甘氨酸可能也是通过抑制KCs中TLR4/NF-κB信号通路的激活, 改善内毒素导致的肝脏炎症[26]; 另外我们发现过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR-γ)可阻止NF-κB信号通路中的关键分子kappa B alpha抑制物(inhibitor of kappa B alpha, IκBα)的磷酸化降解, 阻止LPS激活巨噬细胞中NF-κB信号通路及促进巨噬细胞胆固醇的外流, 发挥抗炎作用[27]. 清道夫受体A(scavenger receptor A, SR-A)是位于脂筏结构域的跨膜蛋白, 具有清除及解毒LPS的功能, KCs表达高水平的SR-A, 后者对修饰的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)具有高亲和力, 并且可以摄取LPS[28,29]. 我们研究[30]证实用LPS刺激巨噬细胞株RAW264.7, 可以通过上调SR-A的表达及下调低密度脂蛋白受体(lower-density lipoprotein receptor, LDL-R)的表达促进KCs发生泡沫化, 产生炎症. 另有研究[31]发现由高脂、高糖及蛋氨酸及胆碱缺乏的饲料建立的小鼠NASH模型肝脏中TLR4及其附件分子髓样细胞分化蛋白2(myeloid differentiation protein-2, MD-2)与CD14的表达均有增加, 而TLR4$^{-/-}$小鼠肝脏损伤及炎症程度均明显减轻; 剔除NASH小鼠肝脏KCs后, 小鼠肝脏TLR4的表达水平较正常小鼠明显下降, 表明NASH中炎症的产生有部分是依赖KCs中TLR4信号通路的, 并且KCs中TLR4的表达占有非常大的比重.

IL-1β是一个重要的促炎因子, 在NAFLD的发展中扮演重要的角色. 我们前期研究[32]发现用促炎因子IL-1β刺激HepG2细胞后, 细胞内胆固醇水平明显增高, 证实了IL-1β可导致小鼠肝脏脂质代谢紊乱. 机体内IL-1β的生物学功能主要受两个信号通路的控制, 其中TLR4信号通路控制其在细胞内的转录及合成, 而NOD样受体蛋白3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路控制其成熟与分泌[33,34]. NLRP3炎症小体是一个巨大的蛋白复合体, 包括NLRP3、配体分子凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)以及效应分子胱冬肽酶-1 pro-Caspase1; 刺激该小体激活后, pro-Caspase1变为有催化活性的Caspase1, 后者催化IL-1β的前体pro-IL-1β变为成熟的IL-1β, IL-1β释放到细胞外发挥炎症效应[35-38]. NLRP3炎症小体及IL-1β信号通路已被证实在NASH的形成过程中发挥重要的作用[39-43]. 有实验证实, FFA可作为DAMPs激活KCs中的NLRP3炎症小体, 导致KCs炎症的发生, 并且KCs是NASH小鼠血清及肝组织中IL-1β的主要来源, 用高脂饲料喂养NLRP3$^{-/-}$小鼠, 该小鼠肝脏脂肪变严重程度较正常小鼠明显减轻[44]. Baroja-Mazo等[45]的最新成果证

创新盘点

白介素(interleukin, IL)-1β是一个重要的促炎因子, 在NAFLD的发展中扮演重要的角色. 我们前期研究发现用促炎因子IL-1β刺激HepG2细胞后, 细胞内胆固醇水平明显增高, 证实了IL-1β可导致小鼠肝脏脂质代谢紊乱. 机体内IL-1β的生物学功能主要受两个信号通路的控制, 其中Toll样受体4(Toll-like receptor 4)信号通路控制其在细胞内的转录及合成, 而NOD样受体蛋白3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路控制其成熟与分泌.

应用要点

KCs在NAFLD发生发展中的重要性已得到全世界的认可, 且KCs在该病的发病过程中扮演的角色具有“两面性”, 在遇到外来有害物质时适度激活, 可发挥防御作用, 但过度激活又会释放许多炎症因子, 对细胞及组织造成损伤, 因此, 如何使KCs发挥防御效应的同时并控制其不被过度激活将成为下一步研究的重点.

实NLRP3炎症小体可以释放到细胞外, 进入血循环, 产生炎症放大效应. 目前我们通过构建硫氧还原蛋白反应蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)与*NLRP3*基因敲除小鼠, 正在进一步研究FFA导致NAFLD形成的具体机制, 并在外周血中寻找NLRP3炎症小体释放的证据. KCs亦可通过依赖IL-1β的途径抑制过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR-α)的活性, 促进肝脏脂质蓄积, 从而导致PPAR-α靶基因表达及脂肪氧化下降[46].

肝脏X受体(liver X receptor, LXR)在胆固醇代谢及炎症信号通路中发挥重要的作用[47-49]. 有研究[50]证实使用LXR激动剂可以明显减轻LPS导致的肝脏炎症及NAFLD的发生.

3 结论

目前, KCs在NAFLD发生发展中的重要性已得到全世界的认可, 且KCs在该病的发病过程中扮演的角色具有“两面性”, 在遇到外来有害物质时适度激活, 可发挥防御作用, 但过度激活又会释放许多炎症因子, 对细胞及组织造成损伤, 因此, 如何使KCs发挥防御效应的同时并控制其不被过度激活将成为下一步研究的重点. 随着NAFLD患病率逐年上升, 在过去20年间, 对于KCs参与NAFL发展为NASH的分子机制的研究已成为肝脏脂质代谢研究领域的热点, 发现了KCs中许多潜在的在NAFLD发生发展过程中发挥重要作用的分子信号通路, 今后还应将各种信号通路整合起来, 进行更为系统的研究, 才能全面的理解NAFLD的发病机制及改进NAFLD的治疗手段.

4 参考文献

1 Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-636 [PMID: 23958599 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149]

2 Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013; 59: 550-556 [PMID: 23665288 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.027]

3 Kwan HY, Niu X, Dai W, Tong T, Chao X, Su T, Chan CL, Lee KC, Fu X, Yi H, Yu H, Li T, Tse AK, Fong WF, Pan SY, Lu A, Yu ZL. Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of Schisandrin B on palmitic acid level in non-alcoholic steatotic livers. *Sci Rep* 2015; 5: 9114 [PMID: 25766252 DOI: 10.1038/srep09114]

4 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]

5 Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2015 Mar 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25740151 DOI: 10.1111/brv.12178]

6 Shabani P, Naeimi Khaledi H, Beigy M, Emamgholipour S, Parvaz E, Poustchi H, Doosti M. Circulating Level of CTRP1 in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Is It through Insulin Resistance? *PLoS One* 2015; 10: e0118650 [PMID: 25767880 DOI: 10.1371/journal.pone.0118650]

7 Zhao L, Chen YX, Varghese Z, Huang AL, Tang RK, Jia B, Moorhead JF, Gong JP, Ruan XZ. Murine gamma herpes virus 68 infection promotes fatty liver formation and hepatic insulin resistance in C57BL/6J mice. *Hepatol Int* 2011 Jun 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 21701901 DOI: 10.1007/s12072-011-9283-x]

8 Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T, Taketani H, Seko Y, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015 Jan 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25622927 DOI: 10.1007/s00535-015-1039-2]

9 Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212-223 [PMID: 19447517 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.008]

10 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]

11 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]

12 Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913-924 [PMID: 20648476 DOI: 10.1002/hep.23784]

13 Li S, Wang CX, Liu NZ, Liu P. Anti-inflammatory effects of propofol on lipopolysaccharides-treated rat hepatic Kupffer cells. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 845-850 [PMID: 25296958 DOI: 10.1007/s12013-014-0272-2]

14 Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer

cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424 [PMID: 16174657 DOI: 10.1136/gut.2005.071118]
15 Negrin KA, Roth Flach RJ, DiStefano MT, Matevossian A, Friedline RH, Jung D, Kim JK, Czech MP. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One* 2014; 9: e107265 [PMID: 25216251 DOI: 10.1371/journal.pone.0107265]
16 Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-188 [PMID: 25729473 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.177]
17 Meli R, Mattace Raso G, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic Fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools. *Front Immunol* 2014; 5: 177 [PMID: 24795720 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00177]
18 Feng J, Xiao B, Chen W, Ding T, Chen L, Yu P, Xu F, Zhang H, Liu Z, Liang G. Synthesis and Anti-Inflammatory Evaluation of Novel C66 Analogs for the Treatment of LPS-Induced Acute Lung Injury. *Chem Biol Drug Des* 2015 Feb 26. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25727339 DOI: 10.1111/cbdd.12548]
19 Durairaj H, Steury MD, Parameswaran N. Paroxetine differentially modulates LPS-induced TNFα and IL-6 production in mouse macrophages. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 485-492 *[Epub ahead of print]* [PMID: 25744603 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.029]
20 Hutchins AP, Takahashi Y, Miranda-Saavedra D. Genomic analysis of LPS-stimulated myeloid cells identifies a common pro-inflammatory response but divergent IL-10 anti-inflammatory responses. *Sci Rep* 2015; 5: 9100 [PMID: 25765318 DOI: 10.1038/srep09100]
21 Vespasiani-Gentilucci U, Carotti S, Perrone G, Mazzarelli C, Galati G, Onetti-Muda A, Picardi A, Morini S. Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2015; 35: 569-581 [PMID: 24649857 DOI: 10.1111/liv.12531]
22 Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
23 Liu H, Li J, Tillman B, Morgan TR, French BA, French SW. TLR3/4 signaling is mediated via the NFκB-CXCR4/7 pathway in human alcoholic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis which formed Mallory-Denk bodies. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 234-240 [PMID: 24997224 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.07.001]
24 Wenfeng Z, Yakun W, Di M, Jianping G, Chuanxin W, Chun H. Kupffer cells: increasingly significant role in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2014; 13: 489-495 [PMID: 25152980]
25 Li PZ, Zhang Z, Gong JP, Zhang Y, Zhu XW. S-Adenosylmethionine attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating the Toll-like receptor 4 signal in Kupffer cells. *Hepatol Int* 2014; 8: 275-284 [DOI: 10.1007/s12072-014-9528-6]
26 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]
27 He K, Li Y, Yang K, Gong JP, Li PZ. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ on the cholesterol efflux of peritoneal macrophages in inflammation. *Mol Med Rep* 2014; 10: 373-378 [PMID: 24788275 DOI: 10.3892/mmr.2014.2200]
28 Li XY, Wang C, Xiang XR, Chen FC, Yang CM, Wu J. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increases lipid accumulation by affecting CD36 and ATP-binding cassette transporter A1 in macrophages. *Oncol Rep* 2013; 30: 1329-1336 [PMID: 23835648 DOI: 10.3892/or.2013.2600]
29 Józefowski S, Biedroń R, Sróttek M, Chadzińska M, Marcinkiewicz J. The class A scavenger receptor SR-A/CD204 and the class B scavenger receptor CD36 regulate immune functions of macrophages differently. *Innate Immun* 2014; 20: 826-847 [PMID: 24257313 DOI: 10.1177/1753425913510960]
30 Su T, Zhao L, Ruan X, Zuo G, Gong J. Synergistic effect of scavenger receptor A and low-density lipoprotein receptor on macrophage foam cell formation under inflammatory stress. *Mol Med Rep* 2013; 7: 37-42 [PMID: 23139052 DOI: 10.3892/mmr.2012.1170]
31 Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007; 47: 571-579 [PMID: 17644211 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.019]
32 Zhao L, Chen Y, Tang R, Chen Y, Li Q, Gong J, Huang A, Varghese Z, Moorhead JF, Ruan XZ. Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via increasing cholesterol uptake and de novo synthesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 875-883 [PMID: 21488946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06560.x]
33 Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 397-411 [PMID: 23702978 DOI: 10.1038/nri3452]
34 Wen H, Miao EA, Ting JP. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity* 2013; 39: 432-441 [PMID: 24054327 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.037]
35 Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012; 28: 137-161 [PMID: 22974247 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745]
36 Onuora S. Inflammation: Potent small molecule extinguishes the NLRP3 inflammasome. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 198 [PMID: 25734976 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.23]
37 Dos Santos G, Rogel MR, Baker MA, Troken JR, Urich D, Morales-Nebreda L, Sennello JA, Kutuzov MA, Sitikov A, Davis JM, Lam AP, Cheresh P, Kamp D, Shumaker DK, Budinger GR, Ridge KM. Vimentin regulates activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6574 [PMID: 25762200 DOI: 10.1038/ncomms7574]
38 Tomalka J, Hise AG. Inflammasomes in aspergillosis-

名词解释
NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体: 是一个巨大的蛋白复合体, 包括NLRP3、配体分子凋亡相关微粒蛋白以及效应分子胱冬肽酶-1pro-Caspase1; 刺激该小体激活后, pro-Caspase1变为有催化活性的Caspase1, 后者催化IL-1β的前体pro-IL-1β变为成熟的IL-1β.

同行评价

本文综述了KCs在NAFLD中发挥的重要作用. 文笔流畅, 内容反映了最新的进展. 对于了解KCs在代谢性肝病炎症反应有一定的作用.

it takes two to tango. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 290-292 [PMID: 25766289 DOI: 10.1016/j.chom.2015.02.017]

39 Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-286 [PMID: 22258606 DOI: 10.1038/nature10759]

40 Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 57: 642-654 [PMID: 22634126 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035]

41 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]

42 Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, Messer K, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med* (Berl) 2014; 92: 1069-1082 [PMID: 24861026 DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1]

43 Ioannou GN, Van Rooyen DM, Savard C, Haigh WG, Yeh MM, Teoh NC, Farrell GC. Cholesterol-lowering drugs cause dissolution of cholesterol crystals and disperse Kupffer cell crown-like structures during resolution of NASH. *J Lipid Res* 2015; 56: 277-285 [PMID: 25520429 DOI: 10.1194/jlr.M053785]

44 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]

45 Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, Martínez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, Barberà-Cremades M, Yagüe J, Ruiz-Ortiz E, Antón J, Buján S, Couillin I, Brough D, Arostegui JI, Pelegrín P. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol* 2014; 15: 738-748 [PMID: 24952504 DOI: 10.1038/ni.2919]

46 Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, Staels B, Kersten S, Müller M. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology* 2010; 51: 511-522 [PMID: 20054868 DOI: 10.1002/hep.23337]

47 Zhu R, Ou Z, Ruan X, Gong J. Role of liver X receptors in cholesterol efflux and inflammatory signaling (review). *Mol Med Rep* 2012; 5: 895-900 [PMID: 22267249 DOI: 10.3892/mmr.2012.758]

48 Cannon MV, Yu H, Candido WM, Dokter MM, Lindstedt EL, Silljé HH, van Gilst WH, de Boer RA. The liver X receptor agonist AZ876 protects against pathological cardiac hypertrophy and fibrosis without lipogenic side effects. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 273-282 [PMID: 25684370 DOI: 10.1002/ejhf.243]

49 Choi JY, Seo JY, Yoon YS, Lee YJ, Kim HS, Kang JL. Mer signaling increases the abundance of the transcription factor LXR to promote the resolution of acute sterile inflammation. *Sci Signal* 2015; 8: ra21 [PMID: 25714463 DOI: 10.1126/scisignal.2005864]

50 Liu Y, Han X, Bian Z, Peng Y, You Z, Wang Q, Chen X, Qiu D, Ma X. Activation of liver X receptors attenuates endotoxin-induced liver injury in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 390-398 [PMID: 21948338 DOI: 10.1007/s10620-011-1902-9]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2077

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2077-2083
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠道菌群与肠易激综合征的研究进展

朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽

朱慧婷, 河北医科大学研究生院 河北省石家庄市 050017
朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽, 中日友好医院消化内科 北京市 100029
朱慧婷, 主要从事胃肠动力学的研究.
作者贡献分布: 本文综述由朱慧婷、王淼及王慧芬完成; 张艳丽审校.
通讯作者: 张艳丽, 副教授, 副主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花园东街2号, 中日友好医院消化内科.
janetzyl@aliyun.com
电话: 010-84205503
收稿日期: 2015-02-15 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Intestinal flora and irritable bowel syndrome

Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang, Yan-Li Zhang

Hui-Ting Zhu, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China
Hui-Ting Zhu, Miao Wang, Hui-Fen Wang, Yan-Li Zhang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China
Correspondence to: Yan-Li Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghuayuan East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. janetzyl@aliyun.com
Received: 2015-02-15 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disorders. The pathogenesis of IBS is not fully clear up to now, but numerous studies suggest that it is related to multiple factors, such as abnormal intestinal motility, visceral hypersensitivity, intestinal infection and immunoreaction, and imbalanced intestinal microbiota. The dysbiosis of the gastrointestinal tract microbiota is considered one of the most important factors responsible for the development of IBS. In this article, we will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Irritable bowel syndrome; High-throughput technologies

Zhu HT, Wang M, Wang HF, Zhang YL. Intestinal flora and irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2077-2083 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2077

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是胃肠道功能紊乱的一种较为常见的疾病. 到目前为止, IBS的发病机制尚不完全清楚, 但通过大量的实验研究提示可能与肠道动力障碍、内脏高敏感性、肠道免疫炎症反应及肠道菌群失调等有密切相关性. 随着研究的不断深入, 发现肠道菌群在IBS疾病的发生发展中扮演着重要角色, 本文则从肠道菌群情况与IBS关系的研究现状做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 高通量测序

核心提示: 肠道菌群失调可能在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制中起重要作用. 本文将从IBS患者的肠道菌群状况、肠道菌群参与IBS发病机制及在IBS治疗中的作用等多个方面进行综述.

背景资料
目前生活环境的变化和工作压力的增加, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)已成为较常见的功能性胃肠病. 随着分子生物学技术和菌群检测技术的不断创新发展, 很多学者开始重视并研究肠道菌群紊乱参与IBS的发病并将其作为IBS的治疗靶点之一.

同行评议者
柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

研发前沿
本文综述了IBS患者肠道菌群失调状况、菌群检测技术、菌群紊乱的致病机制及改善肠道菌群紊乱状态的治疗方法. 但目前黏膜菌群状况分析及治疗IBS菌群失调的有效个体化方案仍有待进一步研究.

朱慧婷, 王淼, 王慧芬, 张艳丽. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2077-2083
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2077.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2077

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种目前较为常见的胃肠道疾病, 患病率高达10%-20%[1]. 女性的患病率明显高于男性, 且存在更多的临床症状[2]. 疾病主要表现为腹痛、腹胀或腹部不适并伴有排便习惯的改变, 这些症状不能用消化系结构异常及其他可引起该症状的一切器质性疾病来解释. 然而功能性胃肠病尚没有相应的实验室测试及生物学标志物, IBS的诊断目前只能根据以往临床症状和严格体检排查来完成[3]. 严重的IBS显著地降低了患者的生活质量, 干扰着日常生活, 持续就医的同时也带来了严重的经济负担. 目前认为IBS的发生与结肠动力障碍、内脏高敏感性、脑肠轴功能异常、炎症、免疫因素、肠道菌群失调、饮食因素、肠内分泌细胞等均有关联[3]. 前瞻性研究[4]提示3%-36%的肠道感染可以继发IBS. 随着对IBS病理生理学机制的不断探索, 肠道菌群失调作为IBS发病机制之一便逐渐得到了重视.

1 正常肠道菌群情况

健康成年人体的肠道是一极其复杂而又庞大的微生态系统, 包括30属500种需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌组成. 由于胃酸的存在, 除可引起胃炎及溃疡病的致病因子幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外, 胃内菌群大多为革兰阳性菌且浓度较低; 小肠是个过渡区域, 含菌浓度随着接近结肠而不断升高, 菌种也由革兰阳性菌为主转变为革兰阴性菌; 而通过回盲瓣到达结肠后, 细菌浓度急剧上升, 高达10^{10}/mL-10^{12}/mL, 厌氧菌超过需氧菌10^2-10^4倍, 主要的菌种为拟杆菌、真杆菌和双歧杆菌以及厌氧的革兰阳性球菌. 同时, 根据定植部位的不同, 肠道菌群可分为3个生物层: 紧贴黏膜表面的深层并与黏膜上皮细胞黏连形成细菌生物膜的菌群称为膜菌群, 主要由双歧杆菌和乳杆菌组成; 中层为类杆菌等厌氧菌; 表层主要为大肠杆菌、肠球菌等好氧和兼性好氧菌[5]. 这些菌群正常均衡的存在, 是机体消化、吸收等生理活动不可缺少的一部分.

2 肠道菌群的检测方法

随着生物学技术的不断发展与进步, 微生物检测的方法越来越多, 检测技术的准确性也随之不断提高, 这也就为人们进一步了解肠道菌群的组成结构、进行菌群分析提供了强有力的技术支持, 对于IBS肠道菌群的分析、诊断与治疗都存在着巨大的临床指导意义.

目前肠道菌群的检测方法颇多, 从临床最常用、最简便的粪便涂片法、检测小肠细菌过增长的甲烷呼气试验和氢呼气试验、再到粪便培养法, 人们已经由粗略判断菌群结构和数量到可以对目标菌群进行针对性的培养(如双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌等), 然而肠道内大部分细菌是不能通过培养的方式而被检测出来的, 并且培养的方法敏感性也较差, 因此这些方法已无法满足对IBS患者肠道菌群准确性分析的较高科研要求.

随着人们对分子学、基因学的不断探索与研究, 荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、16S rRNA探针、多重PCR、实时荧光定量PCR技术、变性梯度凝胶电泳技术(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)以及基因芯片技术逐渐被应用于IBS患者肠道微生物多样性以及菌群结构动态变化的研究, 尤其是对于不可培养的微生物的分析. 但是这些对微生物鉴定的检测手段或因某些微生物细胞膜通透性较差而无法进行荧光染色、或因操作复杂易污染、基因片段特异性及稳定性差、且在很大程度上依赖于微生物基因序列数据库等原因在大范围的应用检测推广中受到限制[6].

近年来高通量测序技术(high-throughput sequencing)逐渐进入人们的视野, 作为一种新的菌群检测方式正日益受到人们的重视. 他是将从样本中提取出的DNA作为模板, 进行PCR的扩增, 将纯化后的扩增产物采用高通量测序仪进行测序, 将测序结果进行生物信息学分析, 包括菌群多样性分析、菌群分类学分析、菌群群落结构分析等. 陈娜等[7]应用高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群情况, 共检测到18个菌门, 共检测到172个菌科, 其中63科在7份样本是共有的, 而相

对丰度>1%的菌科共检测到10个. 同样用高通量测序技术对2例患者进行胃黏膜分析: 患者A胃黏膜菌群主要由58个属的细菌构成, 患者B胃黏膜菌群构成与患者A相似, 由64个属的细菌构成, 归属于19个菌门[8]. 可见高通量测序技术可以更能深入、具体、准确的了解人体肠道微生物的种类和多样性, 为探究疾病的发病机制及治疗提供了技术支持和理论依据.

3 IBS患者肠道菌群情况

IBS患者肠道菌群较之健康人肠道菌群无论是在种类还是数量上均存在着明显的差异.

3.1 胃、十二指肠和空回肠 Zhang等[9]应用FISH技术对儿童胃黏膜组织进行检验得出*H. pylori*可能在IBS的发病机制中起着重要的作用. 由于近端小肠蠕动较强, 因而增加了菌群定植的难度, 当出现消化系功能性疾病时, 则会引起不同程度的小肠细菌过增长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO). 目前, 国内常采用的是经内镜插管或小肠导管抽取小肠液, 当细菌总数超过10^5/mL时, 即可诊断SIBO. Kerckhoff等[10]应用PCR-DGGE技术分析IBS患者十二指肠黏膜刷片提示所含铜绿假单胞菌数量显著升高. 近年来, 实验通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)证实IBS患者存在着SIBO, 而后者又可能引起腹胀、腹泻等腹部不适症状的发生. Majewski等[11]通过葡萄糖氢呼气试验再次印证了相同的结果.

3.2 结肠 不同分型的IBS患者结肠菌群同样存在着种类与数量的紊乱: 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者粪便中肠杆菌明显增加, 双歧杆菌及乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力B/E值(粪便中双歧杆菌与肠杆菌的数量比值)<1, 这就提示肠道定植抗力降低; 用基因芯片的方法分析得出便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)大鼠模型的结直肠内细菌种类增加, 硬壁菌门细菌与拟杆菌属之比明显改变, 拟杆菌属也明显增加[12]; 而混合型肠易激综合征(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)患者粪便中肠杆菌显著增加, 乳杆菌明显减少, 肠道定植抗力也是降低的[13]. Carroll等[14]对腹泻型IBS患者和健康对照者的远端结肠黏膜细菌进行对比, 结果发现IBS-D患者结肠黏膜上皮的需氧菌数量显著减少.

4 肠道菌群失调导致IBS发病的可能机制

4.1 发酵食物产生气体 正常饮食情况下, 在小肠内未被完全消化吸收的淀粉、纤维素等会在结肠内进行发酵, 如碳水化合物在菌群的作用下可在肠道内产生氢气和二氧化碳[15]. 然而在IBS患者中小肠的吸收能力是减弱的, 从而使得肠道内代谢所产生的气体无法被充分吸收. 在IBS患者与健康人腹部平片的对照研究中, IBS患者肠内气体明显增多[16]. 在相同且标准的饮食条件下, IBS患者较正常人的排气总量要高, 这也提示了结肠菌群产气的活跃. 现在学者们普遍认为, 一部分的IBS患者的腹胀症状同肠道菌群异常发酵存在相关性, 而便秘与产生的甲烷增多有关[17,18].

4.2 破坏黏膜屏障功能 肠道有着吸收水分和营养物质等供给人体正常生理活动所需的功能. 免疫球蛋白IgA、肠道菌群、胃肠分泌的溶菌酶和黏液以肠上皮细胞为中心结构组成了肠道主要的黏膜屏障[19]. 黏膜屏障将机体内环境与肠腔分隔, 选择性的调节着水、离子及营养物质的平衡, 防御外源性抗原的入侵, 防止肠道菌群的易位. 然而肠致病性大肠杆菌可抑制肠上皮细胞的紧密连接蛋白ZO-2的表达, 破坏肠上皮组织[20]. 有实验证实肠道菌群的失调可以减慢肠道黏膜上皮的增生、增加肠道黏膜通透性、减少肠道黏膜黏液层的形成, 并抑制抗菌蛋白的表达从而破坏肠道黏膜的屏障功能[21,22]. 同时肠内发酵后的硫化氢等物质对上皮细胞具有直接毒性作用, IBS患者中弯曲杆菌感染同样可使肠道黏膜通透性增加[23], 这些就使得正常黏膜上皮组织和黏膜屏障功能遭到破坏, 且愈合缓慢.

4.3 激活免疫炎症反应 细菌在肠道内与胆盐形成结合物可刺激结肠黏液的分泌引起腹泻, 之后游离的胆汁酸可引起黏膜的炎症反应, 并促进炎性细胞因子的释放. 现已有实验证实SIBO与促炎细胞因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平升高存在相关性[24,25], 而IL-8对特异性和非特异性的免疫细胞均具有强烈的趋化作用. 在感染后的IBS患者外周血中肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、

相关报道
IBS患者肠道菌群失调已经引起许多中外专家学者的重视. 很多研究通过从粪便涂片到高通量测序技术等不同检测技术对IBS患者的黏膜及粪便菌群进行定性和定量分析, 并结合基础研究, 探讨菌群紊乱在IBS发病机制中的作用.

创新盘点
本文综述IBS患者肠道黏膜菌群与粪便菌群的变化情况、多种先进的菌群检测技术, 重点归纳肠道菌群失调参与IBS发病的机制、针对菌群失调治疗IBS的常用方案及疗效对比.

IL-1、IL-6等细胞因子的水平升高, 在肠黏膜中可见CD3、CD25细胞和淋巴细胞[26,27]. 低水平的炎症反应和结肠神经周围肥大细胞的激活与腹痛的发作密切相关. 与此同时, 黏膜活检肥大细胞及中性粒细胞的浸润[28]、促炎产物的增多、抑炎物质的减少均参与了IBS的发生.

4.4 改变胃肠动力功能 肠道细菌刺激机体产生细胞趋化性肽*N*-甲酰-*L*-甲硫氨酰-*L*-亮氨酰-*L*-苯丙氨酸(*N*-formyl-*L*-methionyl-*L*-leucy-*L*-phenylalanine, fMLP)三肽等可以刺激肠道神经系统和传入神经, 影响胃肠动力, 同样细菌细胞壁的内毒素脂多糖也可以影响肠道的能动性[29]. 碳水化合物和糖蛋白通过细菌发酵产生的代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), 如乙酸盐、丙酸盐、丁酸等增加了结肠的运动, 随着SCFAs浓度的增加, 结肠头部的收缩和结肠尾部的舒张幅度不断增加[30]. SCFAs也使回肠释放多肽YY、神经降压肽及胰高血糖素样肽-1引起近端小肠动力的减弱[31]. Cuoco等[32]通过口-盲肠传递时间(orocecal transit time, OCTT)试验同样证实了SIBO患者的小肠运动较健康人是减慢的. 可见, 若改变肠道菌群可能导致胃肠动力的改变.

4.5 增加内脏高敏感性 肠道菌群的平衡有利于维持正常的内脏感觉. 动物实验证实, 失调的肠道菌群可引起乳酸杆菌NCC2461的分泌产物减少, 使得小鼠内脏敏感性增加[33]. 乳酸杆菌可以使异常的内脏高敏感通过核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路进行调节并使之恢复至正常状态, 这条通路是通过诱导MORI受体和CB2受体来实现的[34]. 感染后继发IBS大鼠外周血胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)显著升高, 而CCK可以增加结肠黏膜机械感受器的敏感性, 降低IBS患者的内脏痛觉感受器的阈值或拮抗内源性鸦片样物质的镇痛作用, 使得患者出现腹痛症状[35].

4.6 引起“脑-肠-菌”轴失调 近年来发现“脑-肠-菌”轴(brain-gut-enteric microbiota axis, BGMA)在IBS的发病机制中存在一定影响作用. 胃肠道在中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)3个层次的神经调控作用下分泌胃肠激素及细胞因子等改变肠道环境, 使得肠道中菌群组成和功能发生改变. 同样, 肠道菌群的改变也通过多种方式直接或间接的影响神经系统和肠功能的改变[36]. 肠道菌群不但可以合成影响中枢神经系统功能与应激反应发生的Putrescine、Spermidine等物质[37], 而且也可以通过影响NO、CO等信号分子的合成来调控神经和中枢神经系统. 特定的病原体可以干扰脑功能和行为: 如结核杆菌感染后可引起轻度的焦虑和抑郁[38], *H. pylori*感染也可引起焦虑行为的增多[39], 而厌氧菌合成的短链脂肪酸可促进大脑皮层脑源性神经营养因子的合成增强来诱导抗抑郁、焦虑等效应. 同时肠道菌群可直接与神经系统进行交互作用. Bravo等[40]发现神经系统与肠道菌群之间可以通过肠固有层嗜铬细胞在疼痛、免疫应答及情绪稳定调控方面发挥重要作用.

5 调节肠道菌群对IBS的影响

5.1 使用益生菌治疗IBS 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物. 目前常用的益生菌主要是乳酸杆菌类和双歧杆菌类. 适当的补充外源性益生菌可以改善紊乱的肠道菌群, 达到缓解IBS症状的目的. 益生菌不但可以通过竞争性生长来抑制有害菌, 而且还可以改善肠黏膜屏障功能, 并调节肠道免疫功能和内脏高敏感. Mukai等[41]发现罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*, *L. reuteri*)通过与*H. pylori*竞争上皮细胞表面相同的糖基位点, 使得*H. pylori*失去黏附位点而被排出体外. Niedzielin等[42]及Nobaek等[43]使用乳酸杆菌治疗组较安慰剂对照组IBS症状尤其是腹痛、腹胀症状均明显缓解. 在IBS小鼠模型中, 婴儿双歧杆菌可以抑制肠黏膜肥大细胞上CRF-R1的表达, 继而抑制肥大细胞的激活及其免疫因子的释放, 从而降低了结肠黏膜PAR-2的表达, 这就可以减轻肠黏膜屏障功能障碍[44]. 大量的研究证实, 益生菌在治疗IBS的效果不容小觑. 郑秀丽等[45]实验得出奥曲溴铵联合益生菌治疗SIBO转阴率高达73.7%, 较奥曲溴铵单独治疗症状积分和OCTT均有明显下降. Zeng等[46]研究发现, 64.3%的IBS-D患者在口服4 wk益生菌后肠道黏膜通透性得到了明显的改善. 同时双歧三联活菌可显著降低血浆中DAO活性(DAO是肠黏膜上层绒

毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶)和*D*-乳酸浓度, 降低肠黏膜的通透性, 基于这些理论, 为益生菌显著减轻IBS患者腹痛及胃肠胀气等IBS症状提供了理论支持[47].

5.2 使用抗生素治疗IBS 抗生素可以抑制细菌生长或杀死细菌, 是治疗菌群失调的又一利器. 在以往的IBS治疗中, 首先应用的抗生素为新霉素, 实验证实, 新霉素治疗组(43%)与安慰剂对照组(23%)比较, 可以显著的改善IBS症状[48]. 新霉素同时还可以使IBS氢呼气试验阳性者在治疗后转为阴性, 但根除率较低[49], 由于有着不良反应且存在临床耐药性等因素, 使得新霉素在临床的广泛应用受到了限制.

近年来, 又一抗生素利福昔明治疗IBS的良好疗效逐渐被人们所重视, 利福昔明是利福霉素的衍生物, 与利福霉素具有同样广泛的抗菌谱, 是一种具有高效抑制肠道内细菌生长且安全性好的非肠道吸收抗生素, 已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗旅行者腹泻和肝性脑病, 并在一些国家已被批准用于治疗IBS[50]. Scarpellini等[51]对LHBT阳性率为66%的一组IBS患病儿童进行了疗程为1 wk的利福昔明治疗, 治疗剂量为600 mg/d, 在治疗过程中依从性良好且无任何相关不良反应发生. 一项实验中有150例IBS患者, 其中LHBT的阳性率为71%, 经利福昔明治疗后胃肠胀气、腹泻及腹痛症状有明显的改善, 并且症状缓解情况可以延长至停药后3 mo[52]. Low等[53]研究发现, 应用利福昔明、新霉素和二者联合治疗LHBT阳性的IBS患者, 临床有效率分别为56%、67%、85%, 且LHBT转阴率为33%、28%、87%. 利福昔明对结肠菌群也有着一定的调节功能. 王巧民等[54]给予IBS-D患者利福昔明400 mg, *bid*的10 d治疗, 在治疗前和治疗后2 wk采用光冈法对肠道菌群进行分析得出: 粪便中肠杆菌明显减少(t = 3.447, P<0.05), 乳杆菌明显增加(t = -3.182, P<0.05), 肠道定植抗力B/E值明显上升(t = -3.16, P<0.05), 而双歧杆菌又呈增加的趋势, 与此同时IBS-D的相关症状得到了显著的改善, 并持续到停药后4 wk. 但Lauritano等[55]对80例IBS合并SIBO的患者进行利福昔明治疗时, 部分患者出现了SIBO的复发. 由此可见, IBS与细菌过度增长存在相关性, 利福昔明可以通过调节小肠和结肠菌群紊乱来治疗IBS, 而利福昔明和新霉素联合的疗法较单独用药效果更佳, 但有一点要强调的是, 面对停药后复发的情况, 仍需进一步研究.

6 结论

肠道菌群失调是IBS发病机制中的重要环节, 因此纠正菌群紊乱、调节各种菌属恢复正常平衡状态对预防及治疗IBS均有重要意义. 然而目前对于IBS患者肠道菌群的研究多集中在肠腔内菌群(即粪便菌群)为主, 对肠黏膜菌群分析尚少. 随着分子生物学技术的不断创新发展, 黏膜菌群在IBS发病机制中的作用的研究将不断深入. 此外, 在治疗方面, 对不同程度、不同菌种紊乱的IBS患者应用益生菌或是抗生素治疗的有效个体化方案, 仍有待进一步研究.

应用要点

通过本文可全面了解IBS患者肠道菌群紊乱状况和目前最新菌群检测技术, 为肠道菌群失调与该病发病机制的进一步研究提供理论支持, 为制定IBS患者菌群失调治疗的个体化方案提供依据.

7 参考文献

1 Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2011; 7: 455-493 [PMID: 22298980]

2 Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 717-723 [PMID: 16807154]

3 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583]

4 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422]

5 华梦婷, 史维. 肠易激综合征与肠道微生态关系的研究进展. 西部医学 2014; 26: 394-396, F0003

6 朱义芳, 赵聪, 孙晓滨, 郭元彪. 肠道菌群检测方法学评价及其在肠易激综合征中的应用. 国际消化病杂志 2011; 31: 78-91

7 陈娜, 杨毅, 张澜, 方剑火, 郎继东, 曹云, 田埂. Illumina高通量测序技术分析早产儿出生后肠道菌群变化的初步研究. 中国循证儿科杂志 2014; 9: 359-364

8 王莉莉, 董开芯, 周建华, 于新娟, 贾盛佼, 董全江. 正常胃黏膜菌群特征分析2例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1250-1255

9 Zhang L, Day A, McKenzie G, Mitchell H. Nongastric Helicobacter species detected in the intestinal tract of children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2276-2279 [PMID: 16757639]

10 Kerckhoffs AP, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Akkermans LM. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of Pseudomonas aeruginosa in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 2011; 60: 236-245 [PMID: 20947663 DOI: 10.1099/jmm.0.022848-0]

名词解释

“脑-肠-菌”轴: 基本构成是中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统、相关内分泌和免疫系统、肠道菌群. 各部分相互作用, 通过神经-免疫-内分泌网络调控构成复杂的反馈性网络, 整合与协同胃肠道生理功能与病理过程.

11 Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52: 139-142 [PMID: 18217406]

12 Nelson TA, Holmes S, Alekseyenko AV, Shenoy M, Desantis T, Wu CH, Andersen GL, Winston J, Sonnenburg J, Pasricha PJ, Spormann A. PhyloChip microarray analysis reveals altered gastrointestinal microbial communities in a rat model of colonic hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 169-177, e41-42 [PMID: 21129126]

13 胡巧义, 王巧民, 姜彬言, 王海浪, 宋继中, 叶飞. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义. 安徽医科大学学报 2012; 47: 86-89

14 Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010; 2: 19 [PMID: 21143915 DOI: 10.1186/1757-4749-2-19]

15 Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol* 1997; 272: G1028-G1033 [PMID: 9176210]

16 Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastrointestinal disorders: where are we and where are we going? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14407-14419 [PMID: 25339827 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14407]

17 Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 837-841 [PMID: 17397408]

18 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652]

19 Martínez-Augustin O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22857-22873 [PMID: 25501338 DOI: 10.3390/ijms151222857]

20 Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804-816 [PMID: 17087734]

21 Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007; 19: 59-69 [PMID: 17118672]

22 Kandori H, Hirayama K, Takeda M, Doi K. Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice. *Exp Anim* 1996; 45: 155-160 [PMID: 8726140]

23 Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, Cox J, Kelly FM, Wilde J, Lennon MG, Neal KR, Whorwell PJ, Hall IP, Spiller RC. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNFα. *Gut* 2013; 62: 985-994 [PMID: 22684480 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213]

24 Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643-1650 [PMID: 9840121]

25 Wanitschke R, Ammon HV. Effects of dihydroxy bile acids and hydroxy fatty acids on the absorption of oleic acid in the human jejunum. *J Clin Invest* 1978; 61: 178-186 [PMID: 338629]

26 Liebregts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-920 [PMID: 17383420 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.046]

27 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]

28 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584]

29 Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560-2568 [PMID: 16279914 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x]

30 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914]

31 Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, Dakka T, Cuber JC. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 1998; 139: 3780-3786 [PMID: 9724030]

32 Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, Santarelli L, Arancio F, Cammarota G, Gasbarrini G. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1582-1586 [PMID: 12397741]

33 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890 DOI: 10.1136/gut.2005.066100]

34 Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamaillard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardid D, Desreumaux P.

Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37 [PMID: 17159985 DOI: 10.1038/nm1521]
35 袁海鹏, 李福康. 大鼠急性肠道感染后内脏敏感性及血浆胃肠激素变化的研究. 泰山医学院学报 2009; 30: 905-907
36 安荣, 丁维俊, 韩佩玉. “脑-肠-菌”轴在肠易激综合征发病中的作用. 海南医学 2014; 25: 2569-2572
37 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
38 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188 [PMID: 20696216 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005]
39 Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JI, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 55-62 [PMID: 21485746]
40 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
41 Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110 [PMID: 11821231]
42 Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-1147 [PMID: 11711768]
43 Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-1238 [PMID: 10811333]
44 刘思濛, 于泳, 黄煌, 丁一芮, 白利梅, 李付广, 郑鹏远. 益生菌对肠易激综合征小鼠肠道黏膜CRF-R1表达及肠道屏障功能的影响. 中国微生态学杂志 2014; 26: 993-1001
45 郑秀丽, 符雪松, 王玉刚, 张艳华, 赵侠, 李红寅. 奥替溴铵联合益生菌治疗腹泻型肠易激综合征疗效. 临床荟萃 2014; 29: 1168-1170
46 Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 994-1002 [PMID: 18671775 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03818.x]
47 孙莹杰, 曹惠娟, 张铁铮, 陈卫民. 益生菌对体外循环后大鼠肠黏膜通透性和细菌易位的影响. 沈阳部队医药 2010; 23: 224-227
48 Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Isola L, De Conca S, Marabotto E, Savarino V. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 962-966 [PMID: 19525858 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a099a5]
49 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062]
50 Trinkley KE, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 253-267 [PMID: 24992947 DOI: 10.1159/000362405]
51 Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, Ojetti V, Gigante G, Fundarò C, Gasbarrini A. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1314-1320 [PMID: 23740443]
52 Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1084-1093 [PMID: 23066911 DOI: 10.1111/apt.12087]
53 Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547-550 [PMID: 19996983 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90]
54 王巧民, 胡乐义. 利福昔明治疗腹泻型肠易激综合在肠道菌群变化及疗效观察. 中华消化杂志 2012; 32: 482-484
55 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-2035 [PMID: 18802998]

同行评价
本文有一定的学术价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2084

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2084-2090
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

代谢组学在炎症性肠病研究中的应用

朱维娜, 隆红艳

背景资料
近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法. 本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望.

朱维娜, 隆红艳, 南京市中医院中心实验室 江苏省南京市 210001
朱维娜, 技师, 主要从事炎症性肠病的研究.
作者贡献分布: 本文综述由朱维娜完成; 隆红艳审校.
通讯作者: 隆红艳, 副教授, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京市中医院中心实验室. hongyan3128@163.com
电话: 025-52276380 传真: 025-52276381
收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Hong-Yan Long, Associate Professor, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. hongyan3128@163.com
Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract
Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder of the gastrointestinal tract. The etiology and pathogenesis of IBD are still not entirely understood today and are thought to be caused by the interaction of multiple factors, including environmental, genetic, infectious and immune factors. The lack of typical clinical features also leads to a difficult diagnosis of IBD. In recent years, metabonomics is becoming a very important way to find biomarkers and investigate disease mechanisms. In this paper we review the main technologies of metabonomics and their present application in IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabonomics; Inflammatory bowel disease; Biomarkers

Zhu WN, Long HY. Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2084-2090 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2084

摘要
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是胃肠道慢性非特异性炎性疾病. 目前认为该疾病由多种因素相互作用所致, 主要包括环境、遗传、感染和免疫因素, 但其病因和发病机制尚未完全明确, 加之临床症状不典型, 故临床诊断的难度颇大. 近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻IBD生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法. 本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 代谢组学; 炎症性肠病; 生物标志物

核心提示: 本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究炎症性肠病(inflammatory bowel

同行评议者
邵敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

disease)中的应用, 针对动物模型和临床实验, 从尿液、血清血浆、组织三大方面对于筛选的差异代谢产物的归纳与总结, 最后结合现状以及不足对其今后的发展趋势作出展望.

朱维娜, 隆红艳. 代谢组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2084-2090 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2084

0 引言

代谢组学的概念来源于代谢组, 代谢组是指细胞、组织或器官中所有代谢组分的集合, 尤其是指分子质量在1000以下的小分子物质[1]. 目前, 代谢组学的概念已得到公认, 其是一门在新陈代谢的动态过程中, 系统研究代谢产物的变化规律、揭示机体生命活动代谢本质的科学[2].

代谢组是指一个细胞、组织或器官中所有代谢物的集合, 包含一系列不同化学型的分子, 比如肽、碳水化合物、脂类、核酸以及异源物质的催化产物等[3,4]. 代谢组学研究是通过定量系统分析生物系统中内源性代谢物的变化来评价外源性刺激的效果并探讨其机制. 完整的代谢组学包括样品的采集、制备; 代谢产物的检测、鉴定; 数据分析、建模; 建立代谢物时空变化与生物体特征的关系[5,6]. 代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 代谢组学的优势在于其研究的是生物体中小分子物质产生和代谢的最终结果, 而基因组、蛋白质组则具有累加性和补偿作用, 他们有效的微小变化都会在代谢物上得到放大, 因此, 代谢物的识别更容易、更能准确地反映生物体系的状态[7].

近几年, 研究者们利用代谢组学方法开始对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的代谢物进行研究, 解释未确定的病因学以及改善治疗效果. 在诊断和评估方面, 迄今为止, 还没有一个可靠的实验室检测指标可以区分IBD中两个亚型, 即溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 常规炎症相关的血液学指标, 如血小板参数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CPR)等, 可以判断与IBD炎症活动度的相关性, 预测治疗效果及预后, 但此类检查不能及时有效的筛选IBD患者[8,9]. 因此, 关于IBD新的生物学标志物依然在寻找, 而代谢组学技术的出现, 可以有助于更好地分析和解决这些关键问题. 本文对代谢组学的技术特点做简要介绍, 主要综述当前IBD的代谢组学研究进展.

研发前沿
代谢组学对于IBD的研究日益增多, 针对动物模型、人体标本已从尿液、血浆血清、组织方面进行差异代谢物的鉴定, 但代谢组学对技术条件的要求高, 各研究结果差异较大, 同时大多停留在筛选出这些差异代谢物, 进一步验证和深入的工作较少.

1 代谢组学技术及其优点

代谢组学的技术平台包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrometry, MS). NMR是代谢组学最常见的分析技术. 其波谱常用氢谱(^{1}H-NMR)、碳谱(^{13}C-NMR)及磷谱(^{31}P-NMR), 最常见的是^{1}H-NMR. NMR可用于体液、组织提取液和活体分析. 其样品前处理简单, 检测具有非破坏性、非选择性, 但敏感低、分辨率不高的特点[10,11].

另一种常见的代谢组学分析技术是MS. 直接应用MS进行代谢物分析虽然速度也较快, 但具有灵敏度以及分辨率较低的缺点[12]. 随着电喷雾等软电离技术的出现, MS联用亦越来越多地应用于代谢组学的研究中, 如将气质联用(GC-MS、GC-QTOF-MS-MS), 液质联用(LC-MS、UPLC-MS、UPLC-MS-MS), 电泳-质谱联用(CE-MS)和等离子体质谱(ICP-MS)等联用技术[13-15]. 联用技术虽然降低了分析速度, 但却提高了分析灵敏度以及分辨率, 并且有可供参考的标准图库. 而且基于质谱的分析技术已长期用于代谢物指纹图谱分析, 具有比较成熟的样品制备、数据采集以及分析等操作程序[16]. 但其缺陷主要在于选择性检测能力不高、大量谱峰的识别力差、不同离子化程度对代谢物定量有影响等.

但无论采用哪种分析技术, 代谢组学要处理海量的原始数据信息, 通过统计学处理, 充分抽提数据中的潜在信息, 解读数据中蕴藏的生物学意义, 这是代谢组学研究的关键内容. 目前用于代谢组学研究中的数据处理方法主要有主成分分析(principal components analysis, PCA)、非线性映射(nonlinear mapping, NLM)、簇类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)等非监督(un-supervised)方法和SIMCA(soft independent modeling of class analogy)、PLS-DA(PLS discriminant analysis)、ANN(artificialneural network)等有监督(supervised)方法[17-20].

相关报道
《世界华人消化杂志》于2014-08发表的《炎症性肠病的实验室检查及代谢组学的研究进展》也有关于IBD在代谢组学的研究, 同时还有IBD实验室检查指标的统计, 同样可以为读者更快更全面的了解IBD在代谢组学的进展提供指导意义.

对于炎症性疾病(如IBD)的代谢组学研究, 最早见于2007年, Marchesi等[21]利用^{1}H-NMR来分析IBD患者的粪便与健康人群的区别. 紧接着, 世界各地利用NMR研究各种动物模型不同组织的代谢特征[22-24]. 2011年, 日本研究团队[25,26]首次利用GC/MS技术开展IBD的研究, 分别分析回肠炎小鼠模型以及人类UC疾病的代谢组学特征. Baur等[27]则尝试结合NMR和LC-MS的各自优势研究模拟人类的CD的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)缺失回肠炎小鼠模型.

2 IBD相关的生物标志物

2.1 尿液代谢组学 研究[28]表示, 尿液个体间差异比血清中要大, 具体来说, 比起血清或血浆代谢物, 尿液的代谢物更受环境等影响(如饮食、作息、年龄、性别以及文化). 但是, 尿液代谢物却可以指示胃肠中微生物在代谢中所产生的影响. 研究[29]表明, 胃肠细菌的代谢产物在尿液是可以被检测到的. 事实上, 很多关于肠道菌群的作用都是通过不同代谢物的研究发现的, Williams等[30]通过对CD和UC患者尿液的长期研究, 用^{1}H-NMR和多变量、PLS-DA分析, 在IBD患者的尿液中发现马尿酸盐, 同样地, 其他两个课题组[31,32]也在IBD患者同健康人对比中发现这一现象, 由此, 我们认为, 马尿酸盐可以成为潜在的生物标志物. 马尿酸盐与肠道的梭状芽孢杆菌有关, 而这一细菌又广泛存在于CD患者肠道内. 也有研究[33]发现除马尿酸盐外、^{1}H-NMR还发现如柠檬酸盐、2-氧戊二酸盐等指标具有特异性, 同时肌酸酐也会在一些体质量变化的情况下显示出差异, 只是这种变化是一般压力指标而不是特异性的生物标志物.

其他研究却没有找到CD与UC的尿液代谢谱, 更加表明了尿液的代谢物受环境变化等多因素的影响. 事实上, 在IBD的诊断上, 也因其表型的高度变异性和严重程度不同而导致研究的难度, 如UC与CD和不确诊的结肠炎就很容易混淆.

Zhang等[34]2012年首次用UPLS-ESI-QTOF-MS的手段, 对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的实验性结肠炎大鼠进行研究, 发现5个尿液代谢产物的不同, 2个色氨酸代谢物[4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline], 2个肠道菌群代谢物(phenylacetylglycine和p-cresol glucuronide), 以及胆汁酸(12α-hydroxy-3-oxocholadienic acid). 这些代谢物与肠道屏障功能、微生物稳态、免疫调节和炎症性反应相关, 在IBD发病过程中起重要作用. 其中phenylacetylglycine作为肠道微生物的共代谢物会打破肠道微生物的稳态[35,36], p-cresol glucuronide在尿液中显著的排泄, 其常常出现在受感染的动物中代谢物中[34]. 因此, p-cresol glucuronide水平的升高可能指示在炎症过程中, 微生物稳态受到破坏. 总之, phenylacetylglycine和p-cresol glucuronide的共同升高, 预示着肠内生态失调. 而4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline是色氨酸的降解中间体, 另外, 4,6-cihydroxyquinoline还是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)前体, 这两者的升高提示增强了色氨酸和5-HT的代谢, 提示影响神经和免疫调节过程以及IBD中结肠的肠动力. 代谢谱的变化结果揭示了IBD的病理过程: 肠内皮的屏障的损伤、微生物稳态的破坏以及免疫系统的唤醒/炎症反应.

2.2 血清、血浆代谢组学 由葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate, DSS)诱导的结肠炎动物模型中, 用^{1}H-NMR检测对照组与模型组的血清代谢物发现肌酸、肉毒碱和甲胺增加, 其中酮体次黄嘌呤和色氨酸增加最显著. 抗氧化代谢物减少, 葡萄糖, Krebs cycle代谢物减少最明显[24]. 同样地, 另一项研究[26]采用GC-MS发现77个血清代谢物, 其中谷氨酰胺在结肠炎的发病阶段起重要作用, 研究还揭示, 在此模型的急性阶段, 补充谷氨酰胺可以减轻炎症反应.

另有一项研究[37], 对比IBD患者与健康人群, CD患者与UC患者血清, 分析其氨基酸谱差异. 统计结果提示, 氨基酸代谢谱有助于监测IBD活动性及病程, 其中组氨酸和色氨酸在IBD患者中显著减少. 另一报道也用GC/MS技术显示IBD患者包括UC和CD能从氨基酸以及相关三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环分子得到区分, 在UC和CD患者的结肠病变组织中发现20个低于对照组水平的氨基酸和7个TCA循环因子[25].

总之, 这些研究显示, 血清与血浆代谢组

谱可以区分健康人群与IBD患者, 同时也可以区分CD与UC, 利用血清血浆能更好地衡量代谢谱. 但是, 血清的分析可能不能提供肠道菌群的变化情况.

2.3 粪便提取物代谢组学 IBD的发病、发展与微生物的参与有关, 这也促进了对于粪便提取物的代谢谱的研究以寻找生物标志物. 2007年最早1篇炎症性疾病代谢组学的报道中, Marchesi等[21]研究发现基于^{1}H-NMR的代谢谱在IBD患者的粪便提取物中提示短链脂肪酸水平的下降, 其与健康人群有重要区别. 近来另一项研究[38]也是用^{1}H-NMR分析粪便样本, 分辨UC与其他健康人群, 然而, 却区分不了肠易激综合征与健康人群. 在此研究中, ^{1}H-NMR分析可以很好的做肠道菌群谱与粪便代谢组分的联系, 提示粪便样本代谢不仅仅能区分患者与健康人群, 还可以解释肠道菌群的紊乱. 粪便提取物或者可能提供关于微生物怎么在IBD发生发展过程中起作用的一个新的视角. Jansson等[1]用ICR-FT/MS超高质谱分辨度研究CD患者的粪便提取物. 他们发现成千种区分健康与患者的物质, 主要有氨基酸通路的成分, 胆汁酸代谢, 饱和和不饱和脂肪酸, 花生四烯酸. 这个观点又一次证实了在IBD中炎性脂质介质的作用, 以及其在区分IBD患者和健康人群的代谢谱.

2.4 结肠组织代谢组学 IBD中对于结肠组织活检代谢物的研究是另一角度. 利用回肠病变发展病程与CD相似的TNF小鼠模型, 用^{1}H-NMR和LC-MS发现代谢变化集中在回肠的脂质代谢以及组织的炎症反应上. 疾病的晚期状态出现发生炎症反应的回肠以及相邻的肠道(靠近结肠的部位)处胆固醇、甘油三酯、磷脂质、缩醛磷脂的改变[27]. 另一项报道利用GC/MS研究氨基酸谱和TCA循环相关因子时, 发现在UC患者的结肠病变组织中16个氨基酸和5个参与TCA的循环因子低于健康人群水平[20].

Sharma等[39]评估带息肉与不带息肉的IBD患者有相似的代谢谱. 但是, 另一研究[40]用^{1}H-NMR光谱法却发现IBD患者与健康人群在氨基酸、膜成分、乳酸不同. 用多变量分析, Bjerrum等[41]提示活动性UC可以通过活体组织和分离的结肠细胞与非活动性的UC区分开. 更有趣的是, 研究人员[42]发现, 20%的活动期UC患者与非活动期患者有相同的代谢谱. 由此, 作者推断出, 这部分活动性溃结代谢谱的患者可能预示着病程即将发生的变化, 而不是代表亚临床炎症.

3 结论

在阐述IBD机制上, 代谢谱可能是一个重要的线索. 在CD小鼠模型中, 发现胆固醇、甘油三酯、磷脂的变化[27], 提示为IBD重要炎性脂质介质的潜在生物指标. 肝螺杆菌Rag2$^{-/-}$敲除小鼠, 另一个IBD重要模型, 则发现色氨酸、脂肪酸和嘌呤在疾病和健康模型中的区别, 这些是蛋氨酸-同型半胱氨酸和TCA的中间体[43]. 在色氨酸代谢和TCA中产物的变化情况在其他IBD的实验中也得到验证[23,24]. 另外, IL-10$^{-/-}$敲除小鼠, 自发性结肠炎模型, 基于^{1}H-NMR分析发现一些能量管家如乳酸、丙酮酸和柠檬酸的变化[7,23], 再者, 在DSS诱导的急性结肠炎模型中, 用GC-MS测定来区分急性结肠炎和恢复期, 以代谢产物来评价病程发展过程[26], 还有报道[44]用NMR可以成功检测小鼠尿液和粪便代谢谱情况来监测抗生素的作用.

代谢组学研究的目的是定量分析一个细胞、组织或器官内所有代谢物的含量, 化学分析技术和数据分析技术对于代谢组研究是必需的. 尽管化学分析技术与数据分析技术都取得了长足进步, 但这些技术仍需要进一步发展以满足研究需要. 比如, 尽管代谢组学研究的最终目标是无偏性的检测细胞、组织或器官中的全部代谢物, 但目前所有的化学分析技术距离这一目标都还很遥远[45]. 再比如, 如前文所述, 较为简单的PCA分析有时并不能得到令人满意的结果. 然而, 在所有已发表的进行代谢组学研究的论文中, PCA仍是最主要的数据分析方法, 尽管PLS、OPLS等较为复杂的分析方法可以使人们获得更多的信息, 但目前这些方法的应用仍远低于PCA的应用[46,47]. 将其他组学与代谢组学相结合成为解释科学理论的重要趋势, 如将蛋白质组学数据与代谢组学数据进行整合, 生物代谢的终点(代谢物)有助于验证基于蛋白质组学研究提出的假设[48], 并且在2014年也有报道, 通过结合转录组学和代谢组学来指导诊断、确定生物标志物以及探索UC可能的分子表型[49].

代谢组学作为一个新兴的技术手段, 从最

创新盘点

本文结合最新的文献报道, 从代谢组学技术及其优点、IBD相关的生物标志物方面进行归纳总结, 与同类文章相比, 是对代谢组学在IBD研究比较集中的最新概述. 读者可以通过阅读本文获得在IBD在代谢组学方面的最新研究的情况.

应用要点
本文可以指导IBD代谢组学研究人员更加全面认识现在这一领域的研究情况, 为进一步做验证和深入提供快速的理论依据.

开始的极力推崇, 到大量的实践, 然后发现其不理想之处, 进而到现在广大科研人员的正确认识与冷静对待, 他需要走的路还很长, 不过随着技术和研究的越来越深入, 相信最终会找到指导临床的最佳方式.

4 参考文献

1 Jansson J, Willing B, Lucio M, Fekete A, Dicksved J, Halfvarson J, Tysk C, Schmitt-Kopplin P. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS One* 2009; 4: e6386 [PMID: 19636438 DOI: 10.1371/journal.pone.0006386]
2 李燕云, 徐丛剑. 妇科肿瘤的代谢组学研究进展. 中华妇产科杂志 2008; 43: 300-302
3 Fiehn O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 2002; 48: 155-171 [PMID: 11860207 DOI: 10.1023/A:1013713905833]
4 Saghatelian A, Cravatt BF. Global strategies to integrate the proteome and metabolome. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 9: 62-68 [PMID: 15701455 DOI: 10.1016/j.cbpa.2004.12.004]
5 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组学: 一个迅速发展的新兴学科. 生物化学与生物物理进展 2006; 33: 401-417
6 Nobeli I, Thornton JM. A bioinformatician's view of the metabolome. *Bioessays* 2006; 28: 534-545 [PMID: 16615085 DOI: 10.1002/bies.20414]
7 Henty CM. New "OMR"in town chem. *Eng News* 2002; 80: 66-70 [DOI: 10.1021/cen-v080n014b.p066]
8 刘维新, 张绅, 戴聪, 任益. 血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3654-3660
9 张媛, 刘国通, 孙江涛. 血小板参数、C反应蛋白对炎症性肠病患者活动性的评价. 临床消化病杂志 2009; 21: 23-24, 48
10 Griffiths JR, McSheehy PM, Robinson SP, Troy H, Chung YL, Leek RD, Williams KJ, Stratford IJ, Harris AL, Stubbs M. Metabolic changes detected by in vivo magnetic resonance studies of HEPA-1 wild-type tumors and tumors deficient in hypoxia-inducible factor-1beta (HIF-1beta): evidence of an anabolic role for the HIF-1 pathway. *Cancer Res* 2002; 62: 688-695 [PMID: 11830521]
11 Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HW, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, Grainger DJ. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabonomics. *Nat Med* 2002; 8: 1439-1444 [PMID: 12447357 DOI: 10.1038/nm802]
12 Allen J, Davey HM, Broadhurst D, Heald JK, Rowland JJ, Oliver SG, Kell DB. High-throughput classification of yeast mutants for functional genomics using metabolic footprinting. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 692-696 [PMID: 12740584 DOI: 10.1038/nbt823]
13 Idborg H, Zamani L, Edlund PO, Schuppe-Koistinen I, Jacobsson SP. Metabolic fingerprinting of rat urine by LC/MS Part 2. Data pretreatment methods for handling of complex data. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 828: 14-20 [PMID: 16198158 DOI: 10.1016/j.jchromb.2005.07.049]
14 Jonsson P, Johansson ES, Wuolikainen A, Lindberg J, Schuppe-Koistinen I, Kusano M, Sjöström M, Trygg J, Moritz T, Antti H. Predictive metabolite profiling applying hierarchical multivariate curve resolution to GC-MS data--a potential tool for multi-parametric diagnosis. *J Proteome Res* 2006; 5: 1407-1414 [PMID: 16739992 DOI: 10.1021/pr0600071]
15 Yang J, Song SL, Castro-Perez J, Plumb RS, Xu GW. [Metabonomics and its applications]. *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2005; 21: 1-5 [PMID: 15859320 DOI: 10.3321/j.issn:1000-3061.2005.01.001]
16 Fernie AR, Trethewey RN, Krotzky AJ, Willmitzer L. Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 763-769 [PMID: 15340383 DOI: 10.1038/nrm1451]
17 Ebbels TM, Keun HC, Beckonert OP, Bollard ME, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Prediction and classification of drug toxicity using probabilistic modeling of temporal metabolic data: the consortium on metabonomic toxicology screening approach. *J Proteome Res* 2007; 6: 4407-4422 [PMID: 17915905 DOI: 10.1021/pr0703021]
18 Chen M, Su M, Zhao L, Jiang J, Liu P, Cheng J, Lai Y, Liu Y, Jia W. Metabonomic study of aristolochic acid-induced nephrotoxicity in rats. *J Proteome Res* 2006; 5: 995-1002 [PMID: 16602708 DOI: 10.1021/pr050404w]
19 Mitchell S, Holmes E, Carmichael P. Metabonomics and medicine: the Biochemical Oracle. *Biologist* (London) 2002; 49: 217-221 [PMID: 12391413]
20 Dieterle F, Schlotterbeck G, Ross A, Niederhauser U, Senn H. Application of metabonomics in a compound ranking study in early drug development revealing drug-induced excretion of choline into urine. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1175-1181 [PMID: 16978021 DOI: 10.1021/tx060094b]
21 Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 2007; 6: 546-551 [PMID: 17269711 DOI: 10.1021/pr060470d]
22 Murdoch TB, Fu H, MacFarlane S, Sydora BC, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary metabolic profiles of inflammatory bowel disease in interleukin-10 gene-deficient mice. *Anal Chem* 2008; 80: 5524-5531 [PMID: 18558774 DOI: 10.1021/ac8005236]
23 Martin FP, Rezzi S, Philippe D, Tornier L, Messlik A, Hölzlwimmer G, Baur P, Quintanilla-Fend L, Loh G, Blaut M, Blum S, Kochhar S, Haller D. Metabolic assessment of gradual development of moderate experimental colitis in IL-10 deficient mice. *J Proteome Res* 2009; 8: 2376-2387 [PMID: 19323467 DOI: 10.1021/pr801006e]
24 Schicho R, Nazyrova A, Shaykhutdinov R, Duggan G, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum and urine in DSS-induced

ulcerative colitis of mice by (1)H NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 2010; 9: 6265-6273 [PMID: 20886908 DOI: 10.1021/pr100547y]
25 Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, Nakamura S, Matsumoto T, Hatano N, Shinohara M, Irino Y, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2011; 60: 831-840 [PMID: 21523508 DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7]
26 Shiomi Y, Nishiumi S, Ooi M, Hatano N, Shinohara M, Yoshie T, Kondo Y, Furumatsu K, Shiomi H, Kutsumi H, Azuma T, Yoshida M. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2261-2274 [PMID: 21287666 DOI: 10.1002/ibd.21616]
27 Baur P, Martin FP, Gruber L, Bosco N, Brahmbhatt V, Collino S, Guy P, Montoliu I, Rozman J, Klingenspor M, Tavazzi I, Thorimbert A, Rezzi S, Kochhar S, Benyacoub J, Kollias G, Haller D. Metabolic phenotyping of the Crohn's disease-like IBD etiopathology in the TNF(ΔARE/WT) mouse model. *J Proteome Res* 2011; 10: 5523-5535 [PMID: 22029571 DOI: 10.1021/pr2007973]
28 Lenz EM, Bright J, Wilson ID, Morgan SR, Nash AF. A 1H NMR-based metabonomic study of urine and plasma samples obtained from healthy human subjects. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 1103-1115 [PMID: 14656601 DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00410-2]
29 Nicholls AW, Mortishire-Smith RJ, Nicholson JK. NMR spectroscopic-based metabonomic studies of urinary metabolite variation in acclimatizing germ-free rats. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1395-1404 [PMID: 14615964 DOI: 10.1021/tx0340293]
30 Williams HR, Cox IJ, Walker DG, North BV, Patel VM, Marshall SE, Jewell DP, Ghosh S, Thomas HJ, Teare JP, Jakobovits S, Zeki S, Welsh KI, Taylor-Robinson SD, Orchard TR. Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1435-1444 [PMID: 19491857 DOI: 10.1038/ajg.2009.175]
31 Schicho R, Shaykhutdinov R, Ngo J, Nazyrova A, Schneider C, Panaccione R, Kaplan GG, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by (1)H NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals. *J Proteome Res* 2012; 11: 3344-3357 [PMID: 22574726 DOI: 10.1021/pr300139q]
32 Stephens NS, Siffledeen J, Su X, Murdoch TB, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary NMR metabolomic profiles discriminate inflammatory bowel disease from healthy. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e42-e48 [PMID: 22626506 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.019]
33 Connor SC, Wu W, Sweatman BC, Manini J, Haselden JN, Crowther DJ, Waterfield CJ. Effects of feeding and body weight loss on the 1H-NMR-based urine metabolic profiles of male Wistar Han rats: implications for biomarker discovery. *Biomarkers* 2004; 9: 156-179 [PMID: 15370873 DOI: 10.1080/13547500410001720767]
34 Zhang X, Choi FF, Zhou Y, Leung FP, Tan S, Lin S, Xu H, Jia W, Sung JJ, Cai Z, Bian Z. Metabolite profiling of plasma and urine from rats with TNBS-induced acute colitis using UPLC-ESI-QTOF-MS-based metabonomics--a pilot study. *FEBS J* 2012; 279: 2322-2338 [PMID: 22520047 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08612.x]
35 Kinross JM, Alkhamesi N, Barton RH, Silk DB, Yap IK, Darzi AW, Holmes E, Nicholson JK. Global metabolic phenotyping in an experimental laparotomy model of surgical trauma. *J Proteome Res* 2011; 10: 277-287 [PMID: 21105667 DOI: 10.1021/pr1003278]
36 Wang Y, Utzinger J, Xiao SH, Xue J, Nicholson JK, Tanner M, Singer BH, Holmes E. System level metabolic effects of a Schistosoma japonicum infection in the Syrian hamster. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 146: 1-9 [PMID: 16337285 DOI: 10.1016/j.molbiopara.2005.10.010]
37 Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012; 7: e31131 [PMID: 22303484 DOI: 10.1371/journal.pone.0031131]
38 Le Gall G, Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Jamieson C, Johnson IT, Colquhoun IJ, Kemsley EK, Narbad A. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res* 2011; 10: 4208-4218 [PMID: 21761941 DOI: 10.1021/pr2003598]
39 Sharma U, Singh RR, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Similarity in the metabolic profile in macroscopically involved and un-involved colonic mucosa in patients with inflammatory bowel disease: an in vitro proton ((1)H) MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 1022-1029 [PMID: 20418044 DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.039]
40 Balasubramanian K, Kumar S, Singh RR, Sharma U, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 79-86 [PMID: 18599242 DOI: 10.1016/j.mri.2008.05.014]
41 Bjerrum JT, Nielsen OH, Hao F, Tang H, Nicholson JK, Wang Y, Olsen J. Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology. *J Proteome Res* 2010; 9: 954-962 [PMID: 19860486 DOI: 10.1021/pr9008223]
42 Olsen J, Gerds TA, Seidelin JB, Csillag C, Bjerrum JT, Troelsen JT, Nielsen OH. Diagnosis of ulcerative colitis before onset of inflammation by multivariate modeling of genome-wide gene expression data. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1032-1038 [PMID: 19177426 DOI: 10.1002/ibd.

名词解释

炎症性肠病(IBD): 是一种特殊的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎;
代谢组学: 是效仿基因组学和蛋白质组学的研究思想, 对生物体内所有代谢物进行定量分析, 并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式, 是系统生物学的组成部分. 其研究对象大都是相对分子质量1000以内的小分子物质.

同行评价

代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 对于疾病或生物体的状态可更敏感的评估. 对于IBD, 代谢组学的研究还处于基础阶段, 研究较少, 因此, 加之作者充分的复习文献背景, 本文对代谢组学在IBD的研究进展做相应综述, 具有一定的新意.

20879]
43 Lu K, Knutson CG, Wishnok JS, Fox JG, Tannenbaum SR. Serum metabolomics in a Helicobacter hepaticus mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J Proteome Res* 2012; 11: 4916-4926 [PMID: 22957933 DOI: 10.1021/pr300429x]
44 Romick-Rosendale LE, Goodpaster AM, Hanwright PJ, Patel NB, Wheeler ET, Chona DL, Kennedy MA. NMR-based metabonomics analysis of mouse urine and fecal extracts following oral treatment with the broad-spectrum antibiotic enrofloxacin (Baytril). *Magn Reson Chem* 2009; 47 Suppl 1: S36-S46 [PMID: 19768747 DOI: 10.1002/mrc.2511]
45 Morgenthal K, Weckwerth W, Steuer R. Metabolomic networks in plants: Transitions from pattern recognition to biological interpretation. *Biosystems* 2006; 83: 108-117 [PMID: 16303239 DOI: 10.1016/j.biosystems.2005.05.017]
46 Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabonomics. *J Proteome Res* 2007; 6: 469-479 [PMID: 17269704 DOI: 10.1021/pr060594q]
47 Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G. Plasma phospholipid metabolic profiling and biomarkers of type 2 diabetes mellitus based on high-performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *Anal Chem* 2005; 77: 4108-4116 [PMID: 15987116 DOI: 10.1021/ac0481001]
48 李灏, 姜颖, 贺福初. 代谢组学技术及其在临床研究中的应用. 遗传 2008; 30: 389-399
49 Bjerrum JT, Rantalainen M, Wang Y, Olsen J, Nielsen OH. Integration of transcriptomics and metabonomics: improving diagnostics, biomarker identification and phenotyping in ulcerative colitis. *Metabolomics* 2014; 10: 280-290 [PMID: 25221466 DOI: 10.1007/s11306-013-0580-3]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2091

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2091-2097
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估

田佳星, 李 敏, 甄 仲, 李君玲, 曹 洋, 闫韶花, 仝小林

田佳星, 李敏, 甄仲, 闫韶花, 仝小林, 中国中医科学院广安门医院内分泌科 北京市 100053
田佳星, 李君玲, 曹洋, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029
田佳星, 主要从事糖尿病及其并发症中医药防治的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81173259
作者贡献分布: 本文撰写由田佳星完成; 文献检索由李君玲、曹洋及闫韶花完成; 选题、指导由李敏、甄仲及仝小林完成.
通讯作者: 仝小林, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院内分泌科.
tina_yai@126.com
电话: 010-88001166
收稿日期: 2015-01-31 修回日期: 2015-03-17
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Jun-Ling Li, Yang Cao, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Jia-Xing Tian, Jun-Ling Li, Yang Cao, Graduate School, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173259
Correspondence to: Xiao-Lin Tong, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiange, Xicheng District, Beijing 100053, China. tina_yai@126.com
Received: 2015-01-31 Revised: 2015-03-17
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

The incidence of diabetic gastrointestinal disease, one of the most common complication of diabetes, is growing in recent years. Establishing an adequate animal model of diabetic gastrointestinal disease could effectively lay a solid foundation for the exploration of its mechanism and treatment. The rate of gastric emptying in diabetic gastrointestinal disease varies from acceleration to deceleration in different stages, and there is a lack of objective indicators to evaluate it. The establishment and evaluation of animals with diabetic gastrointestinal disease is still in the exploration stage. In this paper we summarize the establishment and evaluation of animal models of diabetic gastrointestinal disease. We compare the advantages and disadvantages of these animal models, in order to provide a reference for further study and treatment of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastrointestinal disease; Animal model; Evaluation

Tian JX, Li M, Zhen Z, Li JL, Cao Y, Yan SH, Tong XL. Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2091-2097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2091

摘要

糖尿病胃肠病变是糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 引起人们的普遍关注, 成功有效地建立糖尿病胃肠病变动物模型, 对于探索其发病机制及治疗手段是十分必要的, 然而目前糖尿病胃肠病变模型的建立方法及评估手段尚无完善统一的

背景资料
糖尿病胃肠病变作为糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 目前对于该病的实验动物模型的造模方法及评估手段尚无完善统一的标准.

同行评议者
刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 于珮, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

研发前沿
近年来, 国内外许多学者通过建立糖尿病胃肠病变动物模型, 进行干预及基础研究, 为探索其发病机制及治疗手段打下坚实基础.

标准, 缺乏系统化的评述及指导. 我们通过检索近年来国内外学者在糖尿病胃肠病变方面开展的基础实验研究, 总结概括了实验者所运用的模型建立方法及评估手段. 模型建立方法分别从1型糖尿病胃肠病变动物模型、2型糖尿病胃肠病变动物模型、自发性糖尿病胃肠病变动物模型及其他动物模型的应用展开论述; 模型的评估方法具体包括^{13}C-辛酸呼气试验、单光子发射计算机断层成像术、酚红液体测定法、小肠推进率测定和胃运动曲线的测定. 结合文献报道, 我们将对各方法存在相应的优势与不足作以进一步的论述, 对于该病的基础研究具有一定的启示, 为更深入地干预防治本病提供理论依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糖尿病胃肠病变; 动物模型; 评估

核心提示: 本文针对目前已有的糖尿病胃肠病变动物模型的建立及评估方法进行系统阐释与比较, 各方法存在相应的优势与不足, 研究者可根据需要酌情选择, 不断完善的技术将为糖尿病胃肠病变干预研究带来新的希望.

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 仝小林. 糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2091-2097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2091

0 引言

糖尿病胃肠病变是一种以糖尿病患者胃机械梗阻致胃排空延迟的综合征, 这是糖尿病常见的并发症之一, 1958由学者Kassander[1]首次提出, 其主要症状包括餐后饱胀, 恶心, 呕吐, 腹胀[2,3]. 在一项糖尿病病史超过10年的临床观察中, 5%-12%的患者伴有胃肠病变症状[4,5], 糖尿病胃肠病变一旦确定, 良好的血糖控制难以逆转其发生发展[6], 严重地降低了患者的生活质量[7]. 本病的发病机制尚未阐明, 根据目前研究可包括: 自主神经功能紊乱、高血糖、胃肠道激素分泌失常、微小血管病变导致的平滑肌变性等[8,9]. 现有治疗措施虽能部分改善临床症状, 但引起胃肠病变的基本因素仍旧存在, 停药后复发率极高, 不能从根本上逆转胃肠道紊乱, 导致病情进一步发展恶化. 因此, 建立理想的糖尿病胃肠病变动物模型, 深入探讨其发病机制, 将为临床防治本病提供依据. 我们将近年来糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法作以概述.

1 糖尿病胃肠病变动物模型建立

1.1 1型糖尿病胃肠病变模型 文献报道中多选择大鼠模拟糖尿病胃肠病变模型, 考虑与其评估方法密切相关. 对于1型糖尿病大鼠模型的制备, 常用的诱发药物是链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)和四氧嘧啶(alloxan, ALX). STZ和ALX通过破坏动物胰岛β细胞[10], 使其丧失分泌功能, 形成不可逆的胰岛素依赖性的糖尿病, 随着病程的进展形成糖尿病胃肠病变. 二者相比, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 故利用该药诱导造模较多[11]. STZ腹腔注射剂量为50-100 mg/kg不等, 常用剂量为60 mg/kg[12], 其造模周期为糖尿病成模后2-24 wk. 用于造模的小鼠品系包括C57BL/6昆明小鼠等, STZ注射剂量在100-200 mg/kg之间, 造模周期为成模后4-24 wk[13], ALX制备模型药物剂量为50-200 mg/kg不等, 造模周期为糖尿病成模后4-12 wk. 有学者针对糖尿病胃肠病变特点, 在ALX诱导糖尿病模型基础上进行了方法改进, 联合运用熟地持续灌服2 wk, 检测到胃排空率显著下降[14].

在制备1型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有研究[15]表明大鼠4、8、12 wk时胃窦致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)、突出蛋白-Ⅰ(synapsin-Ⅰ)及磷酸化状态(p-synapsin-Ⅰ)的表达降低, 且随着病程进展而递减, 提示在糖尿病进展过程中胃肠道肠神经系统(enteric nervous system, ENS)突触结构功能的减退致胃动力的减弱. 另有研究[16,17]报道糖尿病大鼠成模后6 wk下丘脑生长激素促分泌素受体(growth-hormone secretagogues, GHSs-R)免疫阳性神经元的表达减少, Ghrelin及中枢神经系统中Ghrelin受体表达水平下降. 学者对STZ诱导的糖尿病大鼠成模8 wk后胃底腺的壁细胞和幽门部胃黏膜的G细胞进行立体计量研究[18], 结果显示壁细胞和G细胞的体积增大而数量显著减少, 考虑是大鼠在胰岛素缺乏的情况下, 胃底腺峡部的干细胞向壁细胞分化成熟的功能及G细胞

的分裂增殖活动受到一定程度的抑制, 而易出现胃黏膜萎缩、胃酸分泌减少和胃肠病变. 有研究[19]发现糖尿病大鼠12 wk时, 胃窦与结肠的5-羟色胺受体显著增多, 黏膜内分泌细胞的β2-肾上腺素能受体在肠道均有减少; Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)与其他细胞之间的缝隙连接显著减少, 细胞器数量减少, 线粒体肿胀、空泡样变[20], 引致胃肠道节律减慢或紊乱, 出现胃部症状. 有关糖尿病胃肠排空变化的实验中, 国外已有多篇文献报道了糖尿病胃肠病变的排空变化是由加速转为延迟的趋势[21,22], 国内学者卢静等[23]通过观察糖尿病成模后1 wk和4 wk胃排空的对比亦证实了这一过程.

1.2 2型糖尿病胃肠病变模型 制备过程通过饲喂2-16 wk高能饮食, 包括高糖、高脂及高糖高脂饮食, 可诱发胰岛素抵抗, 联合小剂量STZ(25-40 mg/kg)破坏胰岛β细胞的部分功能, 减少胰岛素分泌, 从而形成非胰岛素依赖性糖尿病, 随病程进展为糖尿病胃肠病变. 造模动物以大鼠应用最为广泛, 品系以Wistar和SD为主, 给药途径为腹腔和尾静脉注射, 造模周期为糖尿病成模后10-24 wk. 在进食与禁食中, 有学者运用STZ联合单日进食, 双日禁食的不规律高热量饮食(高糖高脂)模拟糖尿病胃肠病变模型[24]; 另有报道[25]在此造模方法基础上, 考虑长时间禁食易致动物低血糖休克甚至致死, 改进进食方式, 即单日上午进食, 双日下午禁食, 增加了动物的成模率.

在制备2型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有报道检测胃壁组织干细胞因子(stem cell factor, SCF)表达水平降低, 可致胃ICC网络损害和功能紊乱, 从而使胃动力失调[26]. 另有研究[27]观察4、24 wk血内皮素、血栓调节蛋白和血管性假性血友病因子, 结果显示4 wk轻度升高, 24 wk时指标显著增高; 并在显微镜下观察胃血管的病理变化, 早期血管内皮轻度损害, 微血管代偿性增加, 胃动力加快, 随病程进展, 血管内皮损害加重, 胃黏膜微血管减少, 毛细血管扩张, 管壁增厚管腔狭窄, 胃动力延缓. 血浆孤啡肽为胃肠道内的活性肽类物质和胃肠功能的内源性神经调节剂, 有学者研究发现2型糖尿病成模后20 wk其表达水平与胃肠病变之间呈负相关关系, 致胃动力减弱[28,29].

1.3 自发性糖尿病胃肠病变动物模型 该类动物模型是指动物未经任何人工处置, 在自然情况下发生糖尿病, 进而发展成为糖尿病胃肠病变的动物模型, 文献中该类动物模型的成模周期为8-24 wk[30-32]. 在已用于研究的自发性糖尿病动物中大致可分为两类: 一类为缺乏胰岛素, 起病快、症状明显, 并伴有酮症酸中毒, 这些动物无肥胖, 发病之初呈现胰腺炎的症状, 可作为1型糖尿病胃肠病变的动物模型; 另一类为胰岛素抵抗性高血糖症, 其特点是病程长, 不合并酮症, 为2型糖尿病胃肠病变的动物模型. 以NOD小鼠(non obese diabetes mouse)为代表, 是自发性1型糖尿病胃肠病变很好的模型, 该类小鼠为JCL-ICR品系小鼠衍生的CTS(白内障易感亚系)糖尿病小鼠近亲杂交而来, 其发病多突然, 表现明显多饮、多尿、消瘦, 血糖显著升高, 不用胰岛素治疗, 动物存活不足1 mo, 通常死于酮血症, 实验操作时需根据造模周期定时注射相应剂量的胰岛素以保证胃肠病变的产生[33]. db/db小鼠(diabetes mouse)可用于制备2型糖尿病胃肠病变模型, 由C57BL/KsJ近亲交配株常染色体隐性遗传衍化而来, 动物在1 mo时开始贪食及发胖, 继而产生高血糖、高血胰岛素, 胰高血糖素也升高, 通常在10 mo内死亡[32]. ob/ob小鼠同样可作为糖尿病胃排空延迟的模型, 其发生机制是由于*leptin*基因变异, 发生肝糖原异生, 引起血糖升高, 同时刺激胰岛素分泌而产生胰岛素抵抗, 有学者利用ob/ob小鼠模拟糖尿病胃肠病变模型发现22-27 wk的胃排空率显著低于10-11周龄[34].

1.4 糖尿病胃肠病变其他动物模型的应用 Onoma等[35]联合静脉注射STZ(30 mg/kg)、ALX(50 mg/kg)进行糖尿病胃肠病变犬模型的建立, 实验发现血糖出现升高5年后出现胃排空延迟, 且模型组犬的背部迷走神经和胫神经较正常犬神经纤维数目少. 另有研究[36]联合运用双侧迷走神经干切断术并小隐静脉注射胰高血糖素建立犬的胃动力紊乱的模型. Takeda等[37]观察在注射STZ(30 mg/kg)诱导成糖尿病犬后15 mo, 约有2/5的犬出现了胃排空延迟. 张玉等[38]运用家兔模拟糖尿病胃肠病变模型, 每日以300 μg/kg剂量腹腔注射ALX 3次, 联合不规律高糖高脂进食2 wk可成功制备模型. 此外, Ozaki等[39]选择5周龄minipig, 以300 mg/kg剂

应用要点
本文总结了学者们对糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法, 对于该病的基础研究具有一定的指导作用, 并为进一步研究防治本病提供理论依据.

同行评价
本文选题有一定的新颖性, 结合临床的实际情况, 从基础研究领域寻找相关研究重点. 较全面的复习相关国内外文献, 进行提炼总结, 展示糖尿病胃肠病变动物模型研究现状.

量静脉注射STZ诱导血糖升高超过80 wk制备minipig糖尿病胃肠病变模型. 考虑到成模率、资金投入及推广应用等因素, 目前实验研究中依然多使用大鼠及小鼠制备糖尿病胃肠病变模型.

2 糖尿病胃肠病变动物模型评估

2.1 ^{13}C-辛酸呼气试验 自20世纪80年代, ^{13}C-辛酸呼气试验开始广泛应用于检测胃排空, 运用于临床中具有无放射性和操作简便的特点, 运用于动物实验中具有可重复、无侵入性的特点, 并可以避免显像实验过程中固定动物产生压力的影响. 该呼气实验中将碳同位素富集的辛酸作为标记, 辛酸在胃中不会被吸收, 而会迅速通过小肠在肝脏中代谢释放$^{13}CO_2$[40,41], 这个过程的限速步骤是胃排空阶段, 从$^{13}CO_2$水平变化来反映胃的排空速度[42]. 具体操作多选择小鼠, 试验前将隔夜禁食不禁水的小鼠置于chamber中适应腔室中较狭小的环境, 将含^{13}C-辛酸熟蛋黄喂予小鼠, 利用红外线同位素分析仪收集给药前0时相及给药后的呼出气样, 得到各时相的$^{13}CO_2$值, 与0时相的$^{13}CO_2$值之差即为该时相$^{13}CO_2$变化值, 绘制$^{13}CO_2$变化值和时间关系的曲线, 计算曲线下面积达到总面积一半所用的时间, 即为半排空时间, 比较小鼠$^{13}CO_2$变化峰值和半排空时间[43].

2.2 单光子发射计算机断层成像术(single photon emission-computer tomography, SPE-CT) SPE-CT目前被认为是测定胃排空的金标准, 可采取液体胃排空、固体胃排空以及液体-固体胃排空联合测定, 具有灵敏方便、安全无创、重复性好、符合生理过程等特点[44]. 具体操作多选择大鼠, 隔夜禁食不禁水, 将含99mTc-DTPA的固体/液体灌入胃内后, 立即将大鼠仰卧绑缚于特制固定架上, 用单光子发射计算机断层照相仪, 以大鼠腹部为目标区行放射性活性采集, 通过软件计算出胃的排空曲线及全胃半排时间(GET1/2)[45].

2.3 酚红液体测定法 该方法具体操作为予禁食不禁水的模型动物定量的酚红溶液灌胃, 15 min后处死, 剖腹并结扎贲门和幽门, 取出整个模型动物的胃. 沿胃大弯切开, 以蒸馏水冲洗胃内容物, 将冲洗液一并转移至离心管中定容, 加入定量NaOH搅拌混匀静置, 取定量上清液加入三氯乙酸去蛋白, 离心后取上清液, 以分光光度计测定实测酚红吸光度值. 另取定量的酚红溶液并加入相应比例的蒸馏水、NaOH和三氯乙酸搅拌混匀, 测定吸光度值作为标准酚红吸光度值. 模型动物的胃排空率为(1-实测酚红吸光度值/标准酚红吸光度值)×100%[18,46]. 酚红液体测定法不适于重复测定, 故在评估模型建立具有相当的局限性.

2.4 小肠推进率测定 给予模型动物炭粉混悬液/墨粉/墨水灌胃, 15 min后处死, 剖腹取出全部小肠并计算无张力下小肠推进指数 = 碳粉前端至幽门括约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末段距离(cm)×100%[47]. 小肠推进率同酚红液体测定法不适于重复测定.

2.5 胃运动曲线测定 该方法运用范围较少, 具体操作为实验前将模型动物置于特制笼内适应环境, 用胃运动记录仪连续描记胃运动曲线, 以模型前测定胃运动幅度或频率值为正常值, 造模后不同时间点测定胃运动幅度和频率的效应值, 据此换算成不同时间点的变化率, 变化率 = (效应值-正常值)/正常值×100%. 可用于计算不同时间点胃运动频率[13].

3 结论

Choung等[48]临床观察病史超过10年的1型和2型糖尿病患者, 发现糖尿病胃肠病变的发病比例分别为1.0%和0.2%, 提示发生胃肠病变的风险1型高于2型糖尿病患者; 另有针对糖尿病患者存在上消化道症状而进行胃扫描检测的三级转诊研究中, 1型和2型糖尿病比例基本一致[5]. 目前研究报道中模拟糖尿病胃肠病变动物模型1型多于2型, 符合临床流行病学的报道, 但临床中2型糖尿病胃肠病变发病率会随着患者人群持续升高, 在糖尿病并发症中占有非常重要的地位. 在模型制备中, 2型糖尿病动物模型因饮食诱导平均造模周期较1型糖尿病动物模型延长, 具体可依据不同的干预措施及机制研究的方向进行选择; 二者的并发症成模的稳定性不及自发性糖尿病动物模型, 该类模型造模周期与1型糖尿病大致相同, 资金投入较前两者大, 但成模稳定性最佳; 其他类型的糖尿病动物模型周期长, 投入大, 成模率低, 目前处于探索阶段, 尚未广泛应用. 在未来基础研究中, 一方面应加强糖尿病胃肠病变病理机制的深入挖掘; 另一方面不能忽视不同类型糖尿病引起胃肠病变的本质区别, 从而引起可能

的治疗策略的差异, 对进一步针对性的靶点用药具有重要意义.

在动物模型建立过程中, 相对于ALX对胰岛分泌功能破坏程度较为严重, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 出于安全性与成模率的考虑, 故现多用STZ作为造模剂. 现对动物模型建立的血糖定义尚无统一标准, 文献报道11.1-16.9 mmol/L不等, 但实际操作中, 动物模型的胰岛功能具有较强的自愈性, 且需要动物在高血糖状态下保持稳定的周期进而出现并发症症状, 故建议制备模型时可适当提高成模血糖的定义标准. 目前对于造模周期的描述依然存在较大的异议, 在检索范围中糖尿病胃肠病变成模周期为糖尿病模型建立后的2-24 wk, 分布差异较大, 值得关注的是, 相关报道已验证糖尿病胃肠病变模型是一个由胃排空加快至减慢的变化过程[18,19], 从已有文献研究在2-6 wk胃肠病变以排空加快为主, 8 wk以上胃排空逐渐延迟较为确定, 故建议根据实验研究的模型需要定义成模后观察时间, 以防建立模型不符合相应的干预研究, 由此有效的评估与更为细化的造模周期对糖尿病胃肠病变模型确立是极其必要的.

在模型评估方面, 相比另一常见的糖尿病并发症糖尿病性肾病可结合明确的蛋白尿及血糖水平明确模型是否建立, 糖尿病胃肠病变缺乏类似精确的评估标准. 目前使用较为广泛的方法包括酚红法及小肠推进率的测定, 两种方法皆为处死动物后体外检测, 操作简便, 用于胃肠排空的粗略检测, 不可重复. 诊断糖尿病胃肠病变人群金标准尽管逐渐运用在动物实验中的SPE-CT方法, 该方法即成为糖尿病胃肠病变动物模型成模检测的金标准, 具有精确性好、安全无创、可重复、符合生理过程的特点, 但在操作过程中存在一定的局限性, 即检测中为保证模型动物胃肠蠕动的准确性不注射麻药, 然而检测时间内为保证动物的相对静止状态, 通常予动物适当的压力以固定, 这种行为势必会对实验结果产生误差, 故该方法的广泛运用仍需要进一步的完善. 相对于以上几种检测方法, ^{13}C-辛酸呼气试验可避免上述检测的不足, 无放射性、无侵入性、操作简便及可重复, 国外已多有应用, 国内文献报道不多, 今后研究中可尝试运用呼气试验进行确定动物成模的检测.

糖尿病胃肠病变的动物模型相对于制备糖尿病及其他糖尿病并发症模型, 造模周期评估手段仍需进一步的完善统一, 随着糖尿病胃肠病变发病率的增高, 其发病基础、药理机制亟需制备成熟的动物模型阐释. 另外, 糖尿病胃肠病变发病受多因素影响, 单纯动物模型模拟人类糖尿病胃肠病变的结构功能改变尚存在着一定的差距, 因此, 可尽量选择自发性糖尿病动物模型, 以更符合糖尿病胃肠病变发病的自然规律, 进一步完善模型制备技术, 为不断深入地研究防治糖尿病胃肠病变提供依据和参考.

4 参考文献

1 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605 DOI: 10.7326/0003-4819-48-4-797]

2 Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 141-150 [PMID: 12848636 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01612.x]

3 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589-1591 [PMID: 15521025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.054]

4 Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-2816 [PMID: 11025791 DOI: 10.1001/archinte.160.18.2808]

5 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701 DOI: 10.1001/archinte.161.16.1989]

6 Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455 [PMID: 12427492 DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01228-7]

7 Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, Koskenpato J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2008; 25: 570-577 [PMID: 18445170 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02428.x]

8 Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of

diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 111-114 [PMID: 21226884 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01659.x]
9 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26 [PMID: 20939847 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x]
10 Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-546 [PMID: 11829314]
11 杨润军, 李青旺, 赵蕊. 四氧嘧啶与链脲佐菌素诱导小鼠糖尿病模型的效果比较. 西北农林科技大学学报(自然科学版) 2006; 34: 17-20
12 李伟, 张红, 殷松楼, 褚璇. 不同剂量链脲佐菌素诱导SD大鼠糖尿病肾病模型的研究. 徐州医学院学报 2006; 26: 52-55
13 Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 803 [PMID: 10995791 DOI: 10.1172/JCI8273C1]
14 孙泽庭, 吴光炯, 隋艳华. 四氧嘧啶和熟地诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型初探. 中国中医基础医学杂志 2003; 9: 37-39
15 田爱霞, 钱伟, 刘诗. 糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦PSD95和Synapsin-Ⅰ的表达和意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1417-1421
16 侯滕菲, 徐珞. 下丘脑弓状核Ghrelin对糖尿病大鼠胃运动的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2665-2671
17 邱文才, 王维刚, 王志刚, 郑起. Ghrelin对糖尿病小鼠胃排空的影响及机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3617-3620
18 赵超, 叶光福, 王庆堂, 秦光明, 李肇春, 张敏海, 张亦农, 汪薇曦. 对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠壁细胞和G细胞的体视学研究. 中国糖尿病杂志 1997; 5: 156-159
19 张亚萍, 石德红, 张宽学, 罗金燕. 糖尿病大鼠胃肠功能紊乱时β2-肾上腺素能受体与5-羟色胺受体表达的变化. 中国糖尿病杂志 2004; 12: 297-299
20 张亚萍, 张宽学, 罗金燕, 石德红. 糖尿病大鼠胃部Cajal间质细胞超微结构变化的研究. 中华消化杂志 2003; 23: 116-117
21 Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1807-R1812 [PMID: 18385464 DOI: 10.1152/ajpregu.00785.2007]
22 Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008; 146: 112-116 [PMID: 17913258 DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.022]
23 卢静, 魏良洲, 于卫星, 孔心涓, 李新华. 糖尿病大鼠胃排空功能与胃组织瘦素的关系. 胃肠病学 2008; 13: 35-38
24 肖万泽, 付伟, 叶松, 周毅, 毕会民, 涂晋文. 糖胃康对糖尿病胃轻瘫大鼠胃肽能神经的影响. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 98-100
25 张琴, 刘文全. 联合饮食失节法诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型方法探讨. 中国中医急症 2005; 14: 672-673
26 商文静, 王继红, 陈辉, 程大林. SCF在糖尿病胃轻瘫大鼠胃壁中表达的研究. 重庆医科大学学报 2006; 31: 824-891
27 张喜娟, 严祥, 孙少华, 陈明, 尹红, 王薇. 糖尿病大鼠胃动力变化与胃血管变化的关系. 中国老年学杂志 2011, 31: 2260-2262
28 Osinski MA, Brown DR. Orphanin FQ/nociceptin: a novel neuromodulator of gastrointestinal function? *Peptides* 2000; 21: 999-1005 [PMID: 10998534 DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00240-0]
29 张新华, 严祥, 赵丽, 陈明, 刘纯, 李艳芬. 孤啡肽对DGP胃动力的影响. 第四军医大学学报 2008; 29: 822-825
30 Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, Stoltz GJ, Ordog T, Shea Donohue T, Bauer AJ, Linden DR, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 2399-2409, 2409.e1 [PMID: 20178793 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.014]
31 Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739 [PMID: 11016458 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1731]
32 Crowell MD, Mathis C, Schettler VA, Yunus T, Lacy BE. The effects of tegaserod, a 5-HT receptor agonist, on gastric emptying in a murine model of diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 738-743 [PMID: 16185313 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00681.x]
33 Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064, 2064.e1-e2 [PMID: 18926825 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.003]
34 Asakawa A, Inui A, Ueno N, Makino S, Uemoto M, Fujino MA, Kasuga M. Ob/ob mice as a model of delayed gastric emptying. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 27-28 [PMID: 12505753 DOI: 10.1016/S1056-8727(02)00198-8]
35 Onoma M, Ozaki K, Yogo K, Monnai M, Muramatsu H, Kamei K, Kawabe Y, Hayashi S, Shiga T, Matsuo S, Suzuki M, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Mitemcinal (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, improves delayed gastric emptying in a canine model of diabetic gastroparesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 788-796 [PMID: 18346169 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04924.x]
36 杨敏, 房殿春, 龙庆林, 隋建峰, 李前伟, 孙念绪, 甘露. 胃起搏对胃动力紊乱犬胃排空及胃肌电活动的影响. 中华消化杂志 2003; 23: 267-270
37 Takeda M, Mizutani Y, Yamano M, Tsukamoto K, Suzuki T. Gastric emptying in diabetic gastroparetic dogs: ffects of SK-951,a novel prokinetic agent. *Pharmacology* 2001; 62: 23-28

[PMID: 11150919 DOI: 10.1159/000056068]
38 张玉, 李昌祁, 冯佳庆, 戴红双, 张东友, 潘飒, 李秀莉, 黄晓玲, 王华, 张海梅, 刘春英. 四氧嘧啶联合饮食失节法诱导家兔糖尿病胃轻瘫模型探讨. 中国现代医生 2008; 46: 36-37
39 Ozaki K, Monnai M, Onoma M, Muramatsu H, Yogo K, Watanabe T, Oda Y, Katagiri K, Arakawa H, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Effects of mitemcinal (GM-611), an orally active erythromycin-derived prokinetic agent, on delayed gastric emptying and postprandial glucose in a new minipig model of diabetes. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 339-347 [PMID: 18413164 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.005]
40 Bennink RJ, De Jonge WJ, Symonds EL, van den Wijngaard RM, Spijkerboer AL, Benninga MA, Boeckxstaens GE. Validation of gastric-emptying scintigraphy of solids and liquids in mice using dedicated animal pinhole scintigraphy. *J Nucl Med* 2003; 44: 1099-1104 [PMID: 12843228]
41 Symonds E, Butler R, Omari T. Noninvasive breath tests can detect alterations in gastric emptying in the mouse. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 341-344 [PMID: 12027874 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00991.x]
42 Schoonjans R, Van Vlem B, Van Heddeghem N, Vandamme W, Vanholder R, Lameire N, Lefebvre R, De Vos M. The 13C-octanoic acid breath test: validation of a new noninvasive method of measuring gastric emptying in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 287-293 [PMID: 12061914 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00334.x]
43 Choi KM, Zhu J, Stoltz GJ, Vernino S, Camilleri M, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. Determination of gastric emptying in nonobese diabetic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1039-G1045 [PMID: 17884976 DOI: 10.1152/ajpgi.00317.2007]
44 Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastroduodenal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 869-892 [PMID: 7771415]
45 张新华, 高峰, 严祥, 陈明, 刘纯. 中药单体氢溴酸槟榔碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 975-980
46 Ando K, Takagi K. Solid gastric emptying mediated by the serotonin (5-HT)3 receptor in mice is a simple marker to predict emesis. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 23-29 [PMID: 21297338 DOI: 10.2131/jts.36.23]
47 乔娴, 刘劲松, 吴汉妮, 侯晓华. 糖尿病大鼠胃肠运动障碍的实验研究. 胃肠病学和肝病学杂志 1998; 7: 242-244
48 Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88 [PMID: 22085818 DOI: 10.1038/ajg.2011.310]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2098

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2098-2103
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

载紫杉醇的聚乳酸–卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价

葛建丽, 唐 杰

背景资料
超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA)除了应用于增强声学造影外, 目前已经广泛地应用于基因治疗、药物输送、溶栓治栓及肿瘤治疗等领域, 并向纳米级和功能化方向发展.

葛建丽, 濮阳市油田总医院超声科 河南省濮阳市 457001
唐杰, 中国人民解放军总医院超声医学科 北京市 100853
葛建丽, 主治医师, 主要从事临床超声医学的研究.
作者贡献分布: 葛建丽负责论文研究的设计和论文写作、资料收集、实验研究等; 唐杰负责文章的审核、校对、指导等.
通讯作者: 唐杰, 教授, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院超声医学科.
gejianli082@126.com
电话: 010-66887329
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-12-06
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-05-08

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery

Jian-Li Ge, Jie Tang

Jian-Li Ge, Department of Ultrasound, Oilfield General Hospital of Puyang City, Puyang 457001, He'nan Province, China
Jie Tang, Department of Ultrasonic Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Jie Tang, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasonic Medicine, General Hospital of PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. gejianli082@126.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-12-06
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To prepare paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles and assess their antitumor effect after ultrasound-mediated delivery.

METHODS: Paclitaxel-loaded polylactide (PLA)-lecithin nano-scale bubbles were prepared using the modified ultrasonic double emulsion solvent evaporation technology (UDES). The impact of preparing ultrasonic time and lecithin content on chemical and physical properties of drug-loaded microbubbles (including drug load, particle size, morphology, *in vitro* release characteristics and encapsulation efficiency) was assessed. Then, the inhibitory effect of the bubbles after ultrasound-mediated delivery on H22 tumors in mice derived from human hepatoma cells was evaluated.

RESULTS: The obtained paclitaxel-loaded PLA-lecithin nano-scale bubbles had a relatively uniform size of around 615 nm, and the drug load rate was 8.26%. The drug entrapment efficiency could reach 90.90%. The drug was amorphously dispersed in the shell of the bubble. The *in vitro* drug release test showed zero-order release and retained release, which could be speeded up by ultrasound. HepG2 cell only had a proliferation rate of 43.37% ± 3.23% when the paclitaxel concentration was at 10 μg/mL.

CONCLUSION: Ultrasound-mediated delivery of PLA-lecithin nanobubbles might have potential anticancer effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polylactide-lecithin nanobubbles; Paclitaxel; Nano-scale bubble; Ultrasound contrast agent

Ge JL, Tang J. Paclitaxel loaded polylactide-lecithin nanobubbles: Preparation and antitumor effect after ultrasound-mediated delivery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2098-2103 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2098.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2098

摘要

目的: 本文旨在了解在超声介导下载药微泡对肝癌的治疗作用.

方法: 我们的研究中以聚乳酸(poly lactic acid, PLA)和卵磷脂为药物载体, 以紫杉醇为模型药物, 通过冷冻干燥技术以及改良的超声复乳-溶剂挥发法制备载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡, 考察主要的制备参数: (1)超声时间对载药微泡理化特性(包括: 粒径、形态、载药量、包封率和超声介导下体外释药特性)的影响; (2)卵磷脂含量, 优化其制备最佳条件; 然后考察其对于人肝癌细胞的细胞毒性, 及其在超声介导下对荷瘤小鼠的抑瘤率和治疗效果.

结果: 在制备初乳和复乳过程中我们发现在超声时间均为100 s、PLA与卵磷脂质量比为250∶50时可以制得较好的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡. 其平均粒径为615 nm、内部为空心的纳米级微泡, 药物包封率可达90.90%±5.79%, 载药率可达到8.26%±0.53%, 紫杉醇以无定型状态分布在微泡的壳内; 其在体外药物释放具有零级释放、缓释以及在超声介导下加快药物释放的特点. 并且在紫杉醇浓度为10 μg/mL时HepG2人肝癌细胞的增殖率仅为43.37%±3.23%.

结论: 相对于单纯的紫杉醇注射剂而言, 在超声介导下载药纳米级微泡注射剂可以提高抑瘤率并且还能减少对小鼠的不良反应.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 聚乳酸-卵磷脂; 紫杉醇; 纳米级微泡; 超声造影剂

核心提示: 本文结合本实验室以往的研究成果, 本文以聚乳酸为载体, 以紫杉醇为模型药物, 采用SPG(shirasu porous glass)膜乳化法制备出一定粒径、高载药量和包封率的缓释微泡, 并通过MTT细胞毒性实验和小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验考察所得微泡本身以及采用联合超声协同作用的抑瘤效果.

葛建丽, 唐杰. 载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及其在超声介导下对肝癌细胞生物效应的评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2098-2103 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2098.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2098

0 引言

超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA)除了应用于影像学帮助诊断疾病以外, 目前还被广泛地应用于溶栓治疗、基因治疗、药物运送及肿瘤治疗等领域, 并向纳米级和功能化方向发展[1-3]. 由于超声波可以破坏载药微泡从而可以让微泡在特定的组织器官释放其包含的药物, 所以超声介导已经开创了药物靶向传递的新方法. 目前既具有超声造影又具有载药功能的常规药物微泡平均粒径为2-5 μm, 不能透过血管到相应组织发挥作用, 而且其载药率相对较低; 而纳米级载药微泡由于其尺寸小因此具有极强的血管穿透力, 可穿过血管到达组织器官, 从而实现了血管外的靶向诊断与治疗[4-6]. 原发性肝细胞癌是一种严重危害人类健康的疾病, 目前肝癌的治疗手段主要还是手术和化疗, 然而手术切除治愈率低易复发且对患者伤害比较大; 传统化疗由于没有器官及组织靶向性, 所以不良反应较大[7,8]. 因此, 寻找一种治疗效果好, 组织器官靶向性好, 对正常组织伤害小的治疗方法显得尤为重要. 近年来, 载药超声微泡已经引起了不少人的关注, 并且已经有不少学者载药微泡联合超声治疗肿瘤方面做出了一些研究成果[9,10]. 我们结合以往的研究成果, 以紫杉醇为模型药物选用聚乳酸为载体, 采用SPG(shirasu porous glass)膜乳化法制备出粒径均匀、载药量高和包封率高的缓释药物微泡, 通过小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验和MTT细胞毒性实验考察制得的微泡本身以及在采用联合超声协同作用下的对肝癌细胞的抑制作用.

1 材料和方法

1.1 材料 紫杉醇标准品(中国食品药品鉴定研究院, 批号100578-200401); 海藻糖(美国Amresco公司); 透析袋(MD77, 8000-14000, 北京索莱宝科技有限公司); 利福平标准品(中国食品药品鉴定研究院, 批号110757-200206); 吐温-80(美国Amresco公司); 聚乳酸(PLA, MW20000, 山东

研发前沿

由于超声破坏载药微泡可使微泡在特定组织释放药物, 超声介导治疗开创了靶向药物传递的新途径. 具有超声造影和载药双功能的常规微泡平均粒径为2-5 μm, 不能透过血管, 且载药率较低; 纳米级载药微泡由于其尺寸小而具有极强的穿透力, 可穿过血管内皮细胞间隙实现血管外的靶向诊断与治疗, 具有巨大的发展潜力.

相关报道

原发性肝癌是威胁人类健康的重要疾病之一, 目前关于肝癌的治疗手段以手术切除和化疗为主, 然而手术切除治愈率低且易复发; 传统的化疗药物无靶向性, 不良反应较大. 因此, 寻找更安全有效、靶向性高、不良反应小的治疗方法非常必要.

创新盘点

我们通过技术创新, 制得粒径为60.5 nm±4.6 nm的INH-RFP-BSA-NPs, 以及得到载药量19.8%、包封率87.8%的紫杉醇, 载药量20.1%、包封率98%的利福平, 由此所获得的载药纳米粒的载药量和包封率均明显优于文献报道.

省医疗器械研究所); 牛血清白蛋白(BSA)(美国Amresco公司); 紫杉醇原料药(武汉富驰生物科技有限公司); 桂皮醛(上海楷洋生物技术有限公司, 批号Q0324); 甘露醇(上海楷洋生物技术有限公司); 磷酸二氢钠、三氯醋酸、磷酸二氢钾为分析纯; 试验用水为纯化水; 甲醇和乙腈为色谱纯.

1.2 方法

1.2.1 聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡的制备及表观测定: (1)水相的制备: 使用200 mL纯水将1.00 g牛血清白蛋白和0.40 g紫杉醇溶解, 并使用超声使二者充分溶解, 使之成为水相. 将所得的水相分成4份; (2)有机相的制备: 用34 mL丙酮并借助磁力搅溶解0.16 g聚乳酸, 在聚乳酸充分溶解后向溶液中加入0.42 g利福平; 取400 μL吐温-80缓慢滴加到34 mL无水乙醇中, 充分搅拌, 使其溶解; 把获得的吐温-80溶液在充分搅拌下加入先前制备得到的利福平溶液中; (3)制备纳米微粒注射液: 在磁力搅拌下向50 mL水相中缓慢滴加入有机相17 mL, 为使得两者可以充分互溶, 在滴加完毕后再继续磁力搅拌10 min. 充分搅拌后, 将所得溶液在避光下放于通风厨内, 使有机溶剂完全挥发, 从而制得半透明砖红色的纳米液. 最后将2%(质量体积比)甘露醇和3%(质量体积比)海藻糖加入制得的上述纳米液, 在-45 ℃--55 ℃冷冻干燥后, 获得分散性好的白蛋白纳米微粒粉末.

1.2.2 微观形态观察及粒径测定: 将微泡分散液加蒸馏水稀释50倍后, 应用NICOMPTM380亚微粒径分析仪测定粒径分布及大小. 取适量纳米微利粉末滴至铜筛网上, 用2%磷钨酸染色, 然后在室温下放置. 直至形成薄膜后使用透射电镜观察其形态, 并拍摄照片.

1.2.3 在体外状态下载药微泡对人肝癌细胞的细胞毒性测定: 使用MTT法检测FFC对HepG2细胞增殖的抑制作用, 选取对数生长期的HepG2细胞, 用完全培养基将细胞稀释成为1×10^5/mL细胞悬液, 加入96孔板中, 每孔100 μL. 在培养箱培养24 h后, 分别加入不同浓度的载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡10 μL, 使得各孔载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡终浓度分别为1、2、5、10 μg/mL, 阴性对照组加入紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡. 每组设定5个平行孔, 各组细胞分别在培养箱培养24、36、48 h, 在孵育结束后每孔加入MTT(5 mg/mL)10 μL, 再继续培养4 h, 弃去培养基, 每孔分别加入150 μL二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO), 然后震荡15 min, 使用酶标仪490 nm测定在参考波长620 nm下测定每孔光密度(A)值, 并计算FFC对细胞增殖的抑制率. 抑制率(%) = (1-实验组A/对照组A)×100%.

1.2.4 在超声介导下载药纳米级微泡对荷瘤小鼠的治疗效果和抑瘤率: 肝癌动物模型的建立: 用颈椎脱臼法处死BALB/c HGC-27荷瘤裸鼠, 然后剥离荷瘤鼠的肿瘤组织, 并去除坏死瘤组织, 筋膜以及结缔组织. 将瘤组织剪成大约1 mm^3大小的组织块, 将20号穿刺针塞入瘤组织, 并将瘤组织接种到25只BABL/c裸鼠的右腋下, 在约15 d后肿瘤长至约0.7 cm后, 测量肿瘤大小并将25只荷瘤鼠利用随机分组分成5组, 每组5只, 1组为生理盐水组作为阴性对照组, 2组为接受低剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(1 μg/mL), 3组为接受中低剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(2 μg/mL), 4组为接受中高剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(5 μg/mL), 5组为接受高剂量载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡治疗组(10 μg/mL). 所有的实验组动物均为隔天接受瘤内注射药物1次, 每次注射0.2 mL药物, 共处理4次, 观察荷瘤鼠生长状态, 在最后1次用药2 d后用颈椎脱臼法处死荷瘤鼠, 取下肿瘤组织, 并用电子天平称质量, 计算抑瘤率[抑瘤率(%) = (阴性对照组平均瘤质量-实验组平均瘤质量)/阴性对照组平均瘤质量×100%].

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件进行统计数据处理, 结果以mean±SD表示, 各实验小组均数与阴性对照组比较用LSD-t检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 对载紫杉醇的聚乳酸-卵磷脂纳米级微泡表征的评价 白蛋白纳米粒外观为砖红色, 得到分散性较好的冻干粉末, 借助透射电镜可以观察到白蛋白纳米微粒的大小均匀, 粒径较为一致, 互不黏连, 所有纳米颗粒表面光滑, 无突起及毛糙, 外观圆整. 通过激光衍射粒度分析仪测定, 纳米微粒粒径分布范围窄, 微粒粒径为60.5 nm±4.6 nm, 粒径大小波动在30-110 nm之间. 具体图像如图1.

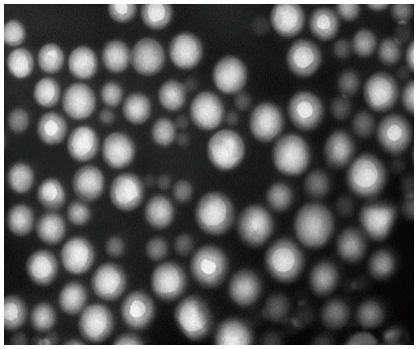


图 1　聚乳酸–卵磷脂纳米级微泡在透射电镜下放大不同倍数后的结构(×2000).

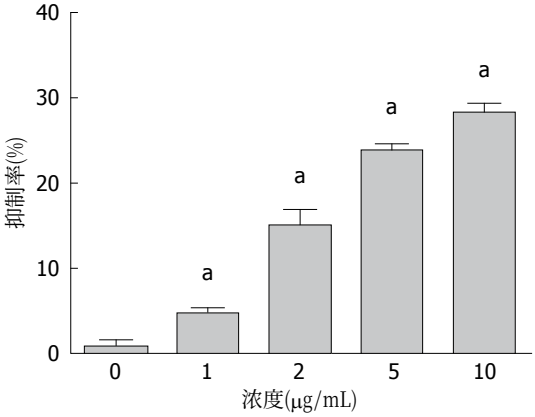


图 2　不同浓度的载药微泡对肝癌细胞增殖抑制率的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组.

2.2 载药微泡对人肝癌细胞增殖的抑制作用评价　通过对人肝癌细胞HepG2细胞给予不同浓度的载药微泡处理后, 现将对细胞的抑制率经计算后发现在添加不同浓度载药微泡处理后, 肝癌细胞增殖能力受到不同程度的抑制, 在载药微泡浓度为10 μg/mL时达到抑制能力达到最大(48.0%±2.2%). 各浓度载药微泡处理组人肝癌细胞增殖抑制率如图2显示.

2.3 在超声介导下载药微泡对荷瘤小鼠的治疗效果和抑瘤率的评价　同对照组比较后发现, 在接受不同浓度载药微泡治疗后, 小鼠接种的肿瘤大小均有不同程度的减小, 这表明载药微泡在不同浓度下对肿瘤生长均有抑制作用, 当给药浓度为10 μg/mL时, 抑制作用达到最大, 对肿瘤的抑制率达到45%左右, 达到此浓度后再加大给药剂量对肿瘤的抑制率改变不大. 具体各组抑制率情况如图3.

3 讨论

合格的纳米药须要兼备较高的包封率和载药量, 因此我们需要对制备载药微泡的技术条件进行优化以达到所得的载药微泡可以达到较高水准的目的. 有文献提示, 有学者通过改良后的自乳化-溶剂蒸发法制得了具有较高包封率的载利福平聚乳酸-羟基乙酸共聚物的纳米微粒, 其粒径为128 nm, 包封率65.84%, 虽然制得的利福平具有较高的包封率[11], 但是其载药量仅为3.78%, 还比较低, 难以起到治疗结核病的功效. 现在我们在先前研究基础上对原有的方法进行了改良和优化. 我们选用聚乳酸和白蛋白两种物质共同来作为载药基质. 有机相则创新地选用了无水乙醇和丙酮, 因为他们可以和水互溶. 不仅如此, 我们还调整了原有方法中中加入溶剂丙酮与无水乙醇的次序: 我们先将利用丙酮溶解聚乳酸, 待丙酮完全将PLA溶解以后, 再向丙酮中加入利福平[12]. 同时我们为了能够提高利福平的载药量, 我们将吐温-80(0.1%, V/V)引入到体系中, 把他加入到无水乙醇中, 然后再向丙酮中加入这种无水乙醇和吐温-80混合液. 通过技术的优化, 我们的到了粒径更大60.5 nm±4.6 nm, 封包率和载药量更高的异烟肼-利福平-牛血清蛋白-囊泡(isonicotinic acid hydrazide-rifampicin-bovine serum albumin-vesicle, INH-RFP-BSA), 载药量包封率分别达到了20.1%、98.0%. 而通过这种方法制得的紫杉醇纳米微粒的载药量和包封率也分别达到了19.8%、87.8%. 通过这种方式得到的药品可以更好地应用于治疗疾病[13,14].

绝大部分的纳米级药物, 因为选择的载体及制备方法的差异, 其粒径差异较大, 文献报

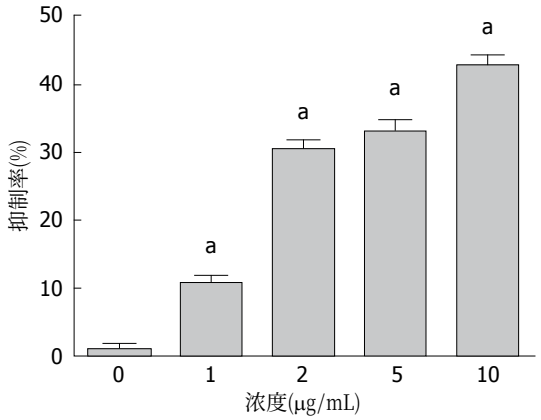


图 3　载药微泡对荷瘤鼠的肿瘤组织肝癌模型小鼠肿瘤的抑制率. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组.

应用要点

本文结合本实验室以往的研究成果, 本文以聚乳酸为载体, 以紫杉醇为模型药物, 采用SPG膜乳化法制备出一定粒径、高载药量和包封率的缓释微泡, 并通过MTT细胞毒性实验和小鼠肝癌模型的体内抑瘤实验考察所得微泡本身以及采用联合超声协同作用的抑瘤效果.

名词解释
超声造影剂: 是指应用于超声成像中以增强图像对比度的物质. 多为微米量级粒径的有包膜的微气泡, 由静脉注射进入血液, 用来达到增强超声波的反射强度的目的, 从而得以实现超声造影成像的目的.

道采用原有方法制备的INH-RFP-BSA-NPs, 大多为粒径在186-290 nm之间的纳米粒[15]. 由于粒径<5 μm的微粒在通过肺循环的时候容易在被血管内皮摄取, 而当粒径<150 nm时, 纳米粒则因为具有穿越骨髓-血屏障的能力可以靶向分布于骨髓[16,17]. 所以通过原有方法制得的载药微粒虽然封包率高, 但是由于无法透过血骨髓屏障而无法治疗骨关节结核病. 但是通过我们改良后方法制得的纳米微粒其粒径仅为60.5 nm±4.6 nm, 可以透过血骨髓屏障, 为应用与治疗骨关节结核打下了理论基础.

本研究中同时使用聚乳酸和白蛋白作为载药基质, 主要是由于以下的几点原因: (1)白蛋白分子具有空间网状空隙, 因此有了镶嵌药物的能力; (2)白蛋白这种载药基质还可以负载亲水性药物; (3)聚乳酸这种载药基质由于本生无抗原性不会引起过敏反应, 而且可以生物降解无毒性所以他被我们选为骨架材料. 我们的研究证明了使用这两种载药基质可以将两种极性完全相反的药物(INH、RFP)同时包埋在同一个微粒中为治疗结核病提供了新的思路.

我们制备的载药微粒其粒径较小(<150 nm)并且可以透过血-骨髓屏障, 并且在体外研究中显示, 载紫杉醇微粒体外释药时间可达144 h以上, 载利福平微粒体外释放也达到了120 h. 体内药物释放显示本纳米微粒中INH、RFP的C_{max}<普通制剂, 而半衰期($t_{1/2\alpha}$)、平均驻留时间也远大于普通制剂. 给药后纳米微粒组INH的血药浓度更加相对稳定, 给药后120 h仍能检测到药物在血液中的存在; 其RFP的血药浓度也相对更稳定, 药物浓度曲线下降较缓慢, 给药后48 h仍能检测到. 而对照组的INH血药浓度下降更快速, 给药后24 h即检测不到血液中药物的存在; RFP血药浓度也迅速下降, 给药12 h即检测不到血液中药物存在. 这显示了本纳米药微粒的缓释特性比较好, 已经超越了现有的口服抗结核药物.

4 参考文献

1 Ke H, Wang J, Dai Z, Jin Y, Qu E, Xing Z, Guo C, Yue X, Liu J. Gold-nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 3017-3021 [PMID: 21404389 DOI: 10.1002/anie.201008286]

2 Liu P, Wang X, Zhou S, Hua X, Liu Z, Gao Y. Effects of a novel ultrasound contrast agent with long persistence on right ventricular pressure: Comparison with SonoVue. *Ultrasonics* 2011; 51: 210-214 [PMID: 20825961 DOI: 10.1016/j.ultras.2010.07.008]

3 Klibanov AL. Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol* 2006; 41: 354-362 [PMID: 16481920]

4 Pochon S, Tardy I, Bussat P, Bettinger T, Brochot J, von Wronski M, Passantino L, Schneider M. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis. *Invest Radiol* 2010; 45: 89-95 [PMID: 20027118 DOI: 0.1097/RLI.0b013e3181c5927c]

5 Anderson CR, Hu X, Zhang H, Tlaxca J, Declèves AE, Houghtaling R, Sharma K, Lawrence M, Ferrara KW, Rychak JJ. Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with an integrin targeted microbubble contrast agent. *Invest Radiol* 2011; 46: 215-224 [PMID: 21343825 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182034fed]

6 Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471 [PMID: 21538440 DOI: 10.1002/hep.24397]

7 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]

8 康娟, 吴小翎, 张勇, 冉海涛, 王志刚. 载多西紫杉醇脂质微泡联合超声靶向微泡破裂对兔VX2肝癌微血管的作用. 中国介入影像与治疗学 2011; 8: 431-434

9 李蓉, 周琦, 王志刚, 伍星, 黄海萍. 超声联合载药微泡对卵巢癌移植瘤的抑瘤作用及对P53, VEGF表达的影响. 中国超声医学杂志 2010; 26: 500-503

10 蔡鑫君, 徐颖颖, 李范珠, 叶晓莉. 利福平聚乳酸一经基乙酸共聚物纳米粒的成型工艺及制剂学性质分析. 中国临床药学杂志 2012; 21: 210-213

11 丁小力, 王自立, 戈朝晖, 王文萍, 马小明, 牛宁奎, 李平, 杨小英. 载异烟肼利福平聚乳酸纳米粒的制备及体外释药. 中国组织工程研究 2012; 16: 2909-2912

12 Ahmad Z, Pandey R, Sharma S, Khuller GK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of antitubercular drugs encapsulated in alginate nanoparticles at two doses. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 409-416 [PMID: 16624533]

13 Booysen LL, Kalombo L, Brooks E, Hansen R, Gilliland J, Gruppo V, Lungenhofer P, Semete-Makokotlela B, Swai HS, Kotze AF, Lenaerts A, du Plessis LH. In vivo/in vitro pharmacokinetic and pharmacodynamic study of spray-dried poly-(dl-lactic-co-glycolic) acid nanoparticles encapsulating rifampicin and isoniazid. *Int J Pharm* 2013; 444: 10-17 [PMID: 23357255 DOI:

10.1016/j.ijpharm.2013.01.038]
14 Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. Poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle-based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 981-986 [PMID: 14613962]
15 忻志鸣, 叶根深. 纳米粒制剂研究进展. 中国药业 2009; 19: 15-17
16 张阳德. 纳米药物学. 北京: 化学工业出版社, 2006: 28-29
17 Murakami H, Kobayashi M, Takeuchi H, Kawashima Y. Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. *Int J Pharm* 1999; 187: 143-152 [PMID: 10502620]

同行评价
本文选题较新颖, 设计合理, 载药微泡制备技术上有一定创新, 对超声介导的靶向药物治疗具有临床参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2104

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2104-2110
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系

周小平, 黄 琳, 李学良, 林 琳

背景资料
内脏高敏感性是肠易激综合征的重要发病因素, 新生期母婴分离可诱导大鼠成年后的内脏高敏感性. Nesfatin-1参与了应激反应过程. 目前为止, 尚未有关于新生期母婴分离对血浆nesfatin-1的影响及其与内脏敏感性的相关性的报道.

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
周小平, 主要从事消化科胃酸分泌及胃肠动力方向的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81070308
作者贡献分布: 课题设计由周小平、李学良及林琳完成; 研究过程由周小平与黄琳完成; 研究所用试剂及分析工具由李学良提供; 数据分析由周小平与黄琳完成; 本论文写作由周小平与李学良完成.
通讯作者: 李学良, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
ligakur@aliyun.com
电话: 025-83718836
收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-03-20
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats

Xiao-Ping Zhou, Lin Huang, Xue-Liang Li, Lin Lin

Xiao-Ping Zhou, Lin Huang, Xue-Liang Li, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070308
Correspondence to: Xue-Liang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ligakur@aliyun.com
Received: 2015-03-04 Revised: 2015-03-20
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To explore the effect of neonatal maternal separation on the concentration of serum nesfatin-1 in rats.

METHODS: Newborn male Sprague-Dawley rats were randomly divided into either a maternal separation group or a control group. Rats in the maternal separation group received maternal separation from postnatal days 2-15. At the 8th postnatal week, the abdominal withdrawal reflex (AWR) and electromyographic (EMG) amplitude of the external oblique muscle in response to graded colorectal distension (CRD) were examined. The levels of serum nesfatin-1 and glucocorticoid were detected using ELISA.

RESULTS: At the 8th postnatal week, the body weight of rats in the maternal separation group was significantly lower than that in the normal control group. The levels of serum nesfatin-1 and glucocorticoid in maternal separation group were statistically higher than those in the control group. The level of glucocorticoid was positively correlated with serum nesfatin-1 level. When the balloon pressure was set at 40, 60 and 80 mmHg, AWR score and EMG amplitude in the maternal separation group were significantly higher than those in the normal control group. AWR score and EMG amplitude in the maternal separation group were positively correlated with the level of serum nesfatin-1.

CONCLUSION: Rats subjected to maternal separation showed a higher AWR score and EMG amplitude, as well as elevated levels of serum nesfatin-1. Visceral hypersensitivity induced by neonatal maternal separation may be associated with elevated level of serum nesfatin-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Maternal separation; Nesfatin-1

Zhou XP, Huang L, Li XL, Lin L. Effect of neonatal maternal separation on serum level of nesfatin-1 in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2104-2110
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2104.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2104

摘要

目的: 探讨新生期母婴分离对成年大鼠血浆nesfatin-1的影响及其与大鼠内脏敏感性的关系.

方法: 新生♂SD大鼠随机分为母婴分离组和正常组. 母婴分离组大鼠自出生后第2-15天, 每天上午8:00-11:00将幼鼠与母鼠分开, 其余时间与母鼠共笼饲养, 正常组幼鼠不做处理. 第8周时, 大鼠接受结直肠扩张(colorectal distension, CRD), 检测腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)和腹外斜肌放电活动(electromyographic, EMG), ELISA法检测血浆nesfatin-1和糖皮质激素(glucocorticoid, GC)水平.

结果: 第8周时, 母婴分离大鼠的体质量明显低于正常对照组. 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1、GC水平均明显高于正常大鼠, 且血浆nesfatin-1水平与GC水平呈正相关. 当CRD压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分和EMG曲线下面积均明显高于正常对照. 并且母婴分离大鼠的AWR评分和EMG曲线下面积均与血浆nesfatin-1水平呈正相关关系.

结论: 新生期母婴分离诱导成年大鼠的内脏高敏感性和血浆nesfatin-1水平的升高. 内脏高敏感性可能与血浆nesfatin-1水平的升高有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感; 母婴分离; Nesfatin-1

核心提示: 本研究通过母婴分离方法建立内脏高敏感大鼠模型, 发现母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平明显升高, 并且血浆nesfatin-1与大鼠的内脏敏感性呈正相关关系.

周小平, 黄琳, 李学良, 林琳. 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2104-2110
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2104.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2104

研发前沿
内脏高敏感是肠易激综合征的重要的病理生理学基础; nesfatin-1是2006年新发现的摄食调节肽, 参与了应激反应过程, 并且可以激活下丘脑-垂体-肾上腺轴; 目前关于nesfatin-1对大鼠内脏敏感性的影响及机制的研究较少.

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠疾病, 其特征是腹痛或腹部不适伴有排便习惯的改变, 但缺乏引起这些症状的器质性病变及生物学异常. 到目前为止, IBS的发病机制不完全清楚. 多种因素包括遗传因素、胃肠道动力异常、肠道黏膜的低度炎症、内脏高敏感性、脊髓感觉传入神经功能异常以及脑-肠轴功能失调等均参与了IBS的发病过程[1-3]. 内脏高敏感性是指内脏组织对各种刺激的敏感性增加. 近年来, 有学者将内脏高敏感性作为IBS的生物学标记, 其在IBS的发生发展过程中具有重要的作用[4]. 他的形成包含了中枢和外周机制.

应激在IBS的发生发展中的作用已经得到广泛证实, 既可以导致IBS的发生也可以加重IBS患者的症状; 幼年时期有过精神创伤史的人, 其发生IBS的几率明显增加. 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing factor, CRF)在IBS内脏高敏感的发生发展过程中具有重要作用[5]. 研究[6]发现, IBS患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA轴)的功能异常.

Nesfatin-1是2006年由日本学者新发现的一种摄食调节肽, 他是由核组蛋白2(nucleobindin-2, NUCB2)在激素原转化酶的作用下裂解而来的包含第1-82位的氨基酸残基构成的蛋白分子片段, 在中枢, nesfatin-1主要分布于一些与摄食调节相关的神经核团, 比如下丘脑室旁核、孤束核以及蓝斑等[7,8]. 中枢nesfatin-1可呈剂量依赖性的降低大鼠体质量[7]. 此外, nesfatin-1还参与了应激调节过程, 有文献报道, nesfatin-1可能激活大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)[9]. 第三脑室内注射nesfatin-1增加大鼠的焦虑和恐惧行为[10]. 另有文献[11]报道, 束缚应激可增加下丘脑视上核、视旁核、孤束核、蓝斑等核团的nesfatin-1免疫阳性细胞数. 在下丘脑中, nesfatin-1与CRF共表达[12], 并且可使下丘脑CRF神经元发生去极化[13]; 以上结果均提示nesfatin-1在应激反应过程中有重要作用.

我们的前期研究[14]发现, 在结直肠灌肠

相关报道 目前关于nesfaitn-1与大鼠内脏敏感性的研究较少, 本课题组的前期实验采用醋酸灌肠法造的内脏高敏感大鼠模型, 结果发现nesfatin-1可能通过中枢CRF-CRFR途径影响大鼠的内脏敏感性.

所致IBS内脏高敏感大鼠模型中, 侧脑室注射抗nesfatin-1(anti-nesfatin-1/NUCB2)抗体可明显降低模型鼠的AWR评分以及EMG曲线下面积, 并证实nesfatin-1可能通过CRF/CRFR1途径参与了内脏高敏感的发生. 众所周知, 应激在IBS的发生发展中具有重要的作用, 精神心理应激亦是内脏高敏感发生的重要因素之一. 新生期经过母婴分离处理的大鼠, 成年后可表现为内脏高敏感. 那么新生期母婴分离对大鼠血浆nesfatin-1有何影响? 其是否与大鼠的内脏敏感性有关? 本研究主要探讨新生期母婴分离对血浆nesfatin-1及HPA轴的影响及血浆nesfatin-1与大鼠内脏敏感性的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 健康初产Sprague-Dawley(SD)孕大鼠[南京医科大学实验动物中心, 合格证号: scxk(苏)2008-0004]在明暗各12 h(6:00-18:00)周期, 温度21 ℃-23 ℃, 湿度60%的室温环境中饲养, 大鼠自由饮食及饮水. 分娩后, 根据新生大鼠的肛门距尿道的距离来判断大鼠的性别, 因♂大鼠对各种刺激的耐受性及反应性较好, 故本实验剔除♀大鼠. PowerLab电生理记录分析仪、ML132生物电放大器(澳大利亚AD公司). Nesfatin-1ELISA试剂盒(美国Phoenix Pharmaceuticals公司)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)ELISA试剂盒(美国RD公司).

1.2 方法

1.2.1 母婴分离: 参考文献中母婴分离方法[15], 新生♂SD大鼠随机分成母婴分离组(maternal separation, MS)和正常对照组. MS组大鼠, 从出生后第2-16天, 每天早晨8:00-11:00将幼鼠置于单独的老鼠笼内, 每天与母鼠分离3 h. 对照组不与母鼠分离, 其余处理与母婴分离组一致. 第16天以后, 两组大鼠均与母鼠共同饲养至第22天断奶, 待大鼠成年后(第8周)进行下一步实验.

1.2.2 内脏敏感性的检测: 通过检测腹部撤退反射(abdominal withdrawal reflex, WAR)评分和腹外斜肌肌电活动(electromyographic, EMG)来反映大鼠的内脏敏感性. 依据文献中介绍的方法[16], 大鼠用乙醚轻微麻醉后, 将自制的橡胶球囊(约5 cm长)通过肛门插入到直肠和降结肠, 将球囊末端用医用胶布固定于大鼠尾巴根部. 通过观察不同的结直肠扩张(colorectal distension, CRD)压力(20、40、60、80 mmHg)的刺激下大鼠的AWR评分. CRD刺激时, 每个压力持续20 s, 重复3次, 每次之间间隔2 min. AWR的评分标准如下: 1分: CRD刺激时, 无任何反应或仅有头部活动增多; 2分: 腹部肌肉收缩; 3分: 腹部收缩并抬离桌面; 4分: 腹部肌肉明显收缩使身体呈弓形抬起.

用PowerLab电生理记录分析仪和ML132生物电放大器记录在不同压力(20、40、60、80 mmHg)下大鼠腹外斜肌的放电活动(参数设置: 高频滤过3 kHz, 时间常数0.001 s, 采样频率为40 Hz, 灵敏度500 μV, 走纸速度200 ms/div)[17].

1.2.3 血浆nesfatin-1和GC检测: 乙醚轻微麻醉大鼠, 内眦静脉采血约1 mL. 将新采的血离心(3000 r/min, 15 min)后取上清, 放于-80 ℃冰箱保存, 按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血浆nesfatin-1和GC的含量. 每组样品和标准品重复检测两次取平均值, 浓度均以ng/mL表示.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理, 所用数据以mean±SD表示, 大鼠AWR评分采用Mann-Whitney秩和检验, EMG数据采用重复测量方差分析, 两组间的其他比较采用独立样本的*t*检验, 相关性分析采用一般线性回归分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠体质量 在大鼠出生后第20天和第8周分别称其体质量, 观察两组大鼠之间体质量的差别. 结果发现, 出生后20 d, 经过母婴分离处理的大鼠的体质量与正常大鼠相比差异无统计学意义(正常组 *vs* 模型组: 38.76 g±2.38 g *vs* 36.35 g±3.49 g), 但是在第8周时, 母婴分离组大鼠的体质量明显低于正常大鼠(正常组 *vs* 模型组: 309.84 g±5.01 g *vs* 289.76 g±9.46 g, $P<0.01$).

2.2 大鼠内脏敏感性检测

2.2.1 AWR评分: CRD压力为20 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分与正常对照组相比无差别. 但在扩张压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的AWR评分显著高于正常对照组

表 1　结直肠扩张时两组大鼠的AWR评分 (n = 9, mean ± SD, 分)

分组	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
对照组	0.89±0.29	2.18±0.24	2.89±0.29	3.33±0.41
母婴分离组	1.05±0.38	2.71±0.39[a]	3.37±0.26[a]	3.78±0.24[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. AWR: 腹部撤退反射.

表 2　结直肠扩张时两组大鼠的EMG曲线下面积 (n = 9, mean ± SD)

分组	20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
对照组	108.90±25.59	131.60±25.34	222.24±38.48	294.72±49.34
母婴分离组	135.80±25.06	192.41±36.85[a]	330.18±52.97[a]	413.30±76.02[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. EMG: 腹外斜肌肌电活动.

创新盘点

本文章中, 首次探讨了母婴分离大鼠的血浆nesfatin-1水平, 通过检测血浆GC水平来提示下丘脑-垂体-肾上腺轴的状态, 探讨了血浆nesfatin-1水平与大鼠内脏敏感性之间的相关性.

(P<0.05)(表1).

2.2.2 EMG曲线下面积: 在CRD压力为20 mmHg时, 母婴分离组大鼠的EMG曲线下面积与正常对照组没有明显差别. 在压力为40、60和80 mmHg时, 母婴分离大鼠的EMG曲线下面积明显高于正常对照组(P<0.05)(表2).

2.3 血浆nesfatin-1及GC水平　母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平明显高于正常大鼠(89.32 pg/mL±1.77 pg/mL *vs* 80.33 pg/mL±5.22 pg/mL, P = 0.0015). 与正常对照组大鼠相比, 母婴分离大鼠血浆GC水平明显升高(130.2 pg/mL±8.64 pg/mL *vs* 90.44 pg/mL±5.79 pg/mL, P<0.0001).

2.4 相关性分析　血浆GC水平与nesfatin-1水平之间呈正相关关系(r = 0.807, P = 0.015)(图1A). 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平与CRD刺激压力为40、60、80 mmHg时的AWR评分呈正相关(40 mmHg: r = 0.786, P = 0.012; 60 mmHg: r = 0.833, P = 0.005; 80 mmHg: r = 0.759, P = 0.0178)(图1B-D). CRD压力为40、60、80 mmHg时, 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1水平与大鼠EMG曲线下面积呈正相关(40 mmHg: r = 0.795, P = 0.011; 60 mmHg: r = 0.951, P<0.0001; 80 mmHg: r = 0.855, P = 0.0033)(图1E-G).

3 讨论

本研究发现, 新生期经过母婴分离处理的大鼠, 成年后其体质量明显低于正常大鼠、内脏敏感性增加、血浆nesfatin-1及GC水平明显升高; 并且在CRD压力为40、60和80 mmHg时, 血浆nesfatin-1水平与大鼠的AWR评分及EMG曲线下面积均呈正相关关系. 提示早期母婴分离可使血浆nesfatin-1水平升高, 并可能与大鼠的内脏高敏感性有关.

IBS是以腹痛或腹部不适为主要表现的功能性胃肠疾病, 其发病机制不完全清楚. 内脏高敏感作为其主要的发病机制之一近年来受到广泛关注[18,19]. 多种因素参与了内脏高敏感的形成, 越来越多的研究提示, 早期的负性生活事件在内脏高敏感的发生发展过程中具有重要作用. 新生期母婴分离可导致成年大鼠内脏高敏感的发生, 这一结果已得到国内外研究[15,20]的证实. 本研究通过新生期母婴分离处理的大鼠, 成年后接受CRD时AWR评分和EMG曲线下面积均明显高于正常对照组.

Nesfatin-1是2006年新发现的一种厌食肽, 在中枢神经系统和外周都有广泛的分布, nesfatin-1主要通过黑皮质激素途径及CRF途径抑制摄食, 可呈剂量依赖性的减少大鼠体质量的增加[7,21]. 本研究发现, 母婴分离大鼠成年后的体质量要明显低于正常大鼠, 但血浆nesfatin-1水平要明显高于正常大鼠, 这可能与nesfatin-1的抑制摄食及降低体质量的增加有关. Nesfatin-1除了参与摄食调节之外, 还可以增加下丘脑CRF神经元c-Fos的表达, 第三脑室注射nesfatin-1可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 增加血浆皮质酮水平[13,22]. 本研究发现, 母婴分离大鼠血浆GC水平升高, 且与nesfatin-1水平呈正相关关系. 应激是内脏高敏感的形

应用要点

本研究旨在探讨nesfatin-1对大鼠内脏敏感性的影响, 为将来研究其可能的机制打下基础. 以期在将来为可能开发该物质相关药物用于IBS治疗提供理论基础.

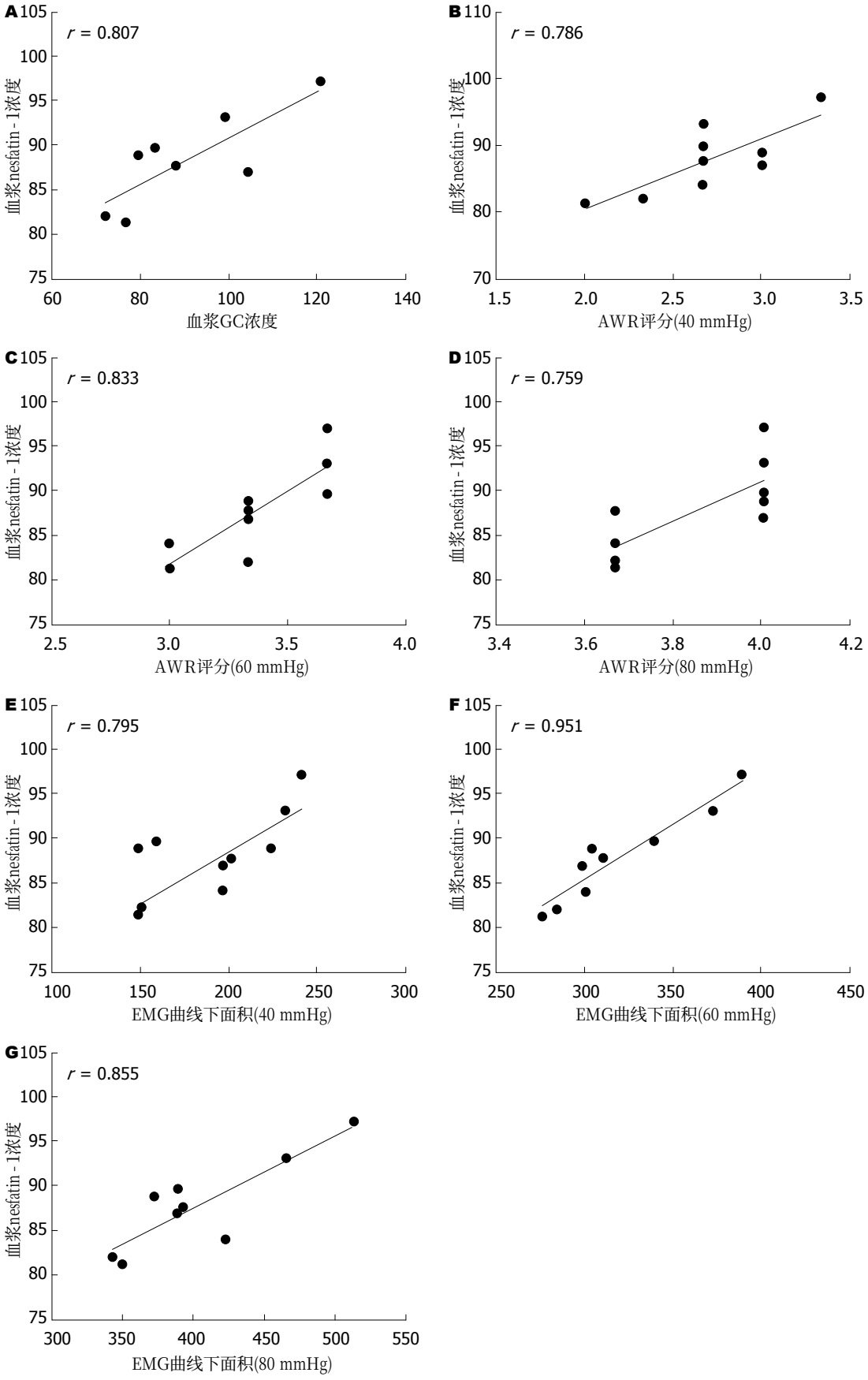


图 1 相关性分析. A: 血浆nesfatin-1浓度与血浆GC浓度的相关性; B: CRD压力为40 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; C: CRD压力为60 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; D: CRD压力为80 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与AWR评分的相关性; E: CRD压力为40 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相

关性; F: CRD压力为60 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相关性; G: CRD压力为80 mmHg时, 血浆nesfatin-1浓度与EMG曲线下面积的相关性. WAR: 腹部撤退反射; EMG: 腹外斜肌肌电活动; CRD: 结直肠扩张; GC: 糖皮质激素.

成与症状加重的重要因素之一. 有研究[23,24]报道, 应激可增加中枢nesfatin-1阳性细胞数, 但是关于早期负性生活事件等精神心理应激对nesfatin-1的影响方面的研究较少. 本研究发现, 新生期母婴分离大鼠的内脏敏感性明显增加, 血浆nesfatin-1水平显著高于正常大鼠, 并且血浆nesfatin-1水平与CRD刺激时的AWR评分与EMG曲线下面积均呈正相关, 提示血浆nesfatin-1水平的升高可能与大鼠的内脏高敏感的形成有关.

总之, 新生期母婴分离可诱导大鼠内脏高敏感的发生, 升高血浆nesfatin-1水平, 且nesfatin-1水平的升高可能与母婴分离大鼠的内脏高敏感性有关.

4 参考文献

1 Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754-1759 [PMID: 17008364]

2 Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 110-115 [PMID: 21443722 DOI: 10.1111/j.1440-1746]

3 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9 [PMID: 15335408]

4 Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52 [PMID: 7797041]

5 Fukudo S, Saito K, Sagami Y, Kanazawa M. Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? *Gut* 2006; 55: 146-148 [PMID: 16407379]

6 Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130: 304-311 [PMID: 16472586]

7 Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712 [PMID: 17036007]

8 Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088-5094 [PMID: 17627999]

9 Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, Nagy GM, Tóth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int* 2010; 57: 189-197 [PMID: 20435076 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.012]

10 Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology* (Berl) 2008; 201: 115-123 [PMID: 18670764 DOI: 10.1007/s00213-008-1252-2]

11 Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 114-124 [PMID: 19733157 DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.082]

12 Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-579 [PMID: 18761059 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.054]

13 Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 245-250 [PMID: 18088358]

14 Jia FY, Li XL, Li TN, Wu J, Xie BY, Lin L. Role of nesfatin-1 in a rat model of visceral hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3487-3493 [PMID: 23801843 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3487]

15 Gosselin RD, O'Connor RM, Tramullas M, Julio-Pieper M, Dinan TG, Cryan JF. Riluzole normalizes early-life stress-induced visceral hypersensitivity in rats: role of spinal glutamate reuptake mechanisms. *Gastroenterology* 2010; 138: 2418-2425 [PMID: 20226190 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.003]

16 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385]

17 王承党, 郑雪雁, 郑玮玮. 结肠黏膜低度炎症对大鼠内脏感觉的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1621-1625

18 Xu D, Wu X, Grabauskas G, Owyang C. Butyrate-induced colonic hypersensitivity is mediated by mitogen-activated protein kinase activation in rat dorsal root ganglia. *Gut* 2013; 62: 1466-1474 [PMID: 22833396 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302260]

19 Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 62-88 [PMID: 17280586]

20 Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive

同行评价

本文对母婴分离大鼠内脏敏感性进行研究, 结果证实新生期母婴分离诱导成年大鼠的内脏高敏感性, 血浆nesfatin-1水平升高可能是其机制之一, 对揭示IBS的发病机制具一定意义.

stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G307-G316 [PMID: 11804852]

21 Gotoh K, Masaki T, Chiba S, Ando H, Shimasaki T, Mitsutomi K, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *J Neurochem* 2013; 124: 90-99 [PMID: 23106615 DOI: 10.1111/jnc.12066]

22 Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 775-784 [PMID: 20966530]

23 Xu L, Bloem B, Gaszner B, Roubos EW, Kozicz T. Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience* 2010; 170: 478-488 [PMID: 20638450 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.001]

24 Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010; 1317: 92-99 [PMID: 20043894 DOI: 10.1016/j.brainres.2009.12.053]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2111

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2111-2115
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义

赵金河, 卢 钰

赵金河, 卢钰, 武汉市武昌医院心血管内科 湖北省武汉市 430063
赵金河, 副主任医师, 主要从事冠心病的相关研究.
作者贡献分布: 赵金河负责病历资料的收集及数据的分析; 赵金河与卢钰负责课题的设计和论文的写作.
通讯作者: 卢钰, 主治医师, 430063, 湖北省武汉市杨园街116号, 武汉市武昌医院心血管内科. zhaojinhe008@163.com
电话: 027-51153423
收稿日期: 2014-12-14 修回日期: 2015-03-05
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-08

Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention

Jin-He Zhao, Yu Lu

Jin-He Zhao, Yu Lu, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei Province, China
Correspondence to: Yu Lu, Attending Physician, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Wuchang Hospital, 116 Yangyuan Street, Wuhan 430063, Hubei Province, China. zhaojinhe008@163.com
Received: 2014-12-14 Revised: 2015-03-05
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the effect of pantoprazole in the prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS: Three hundred elderly patients who underwent PCI for coronary heart disease from May 2011 to May 2013 at Wuchang Hospital were randomly divided into a control group and an observation group. Both groups were given clopidogrel and aspirin antiplatelet therapy, and the observation group was additionally given pantoprazole. Gastrointestinal bleeding and gastrointestinal adverse reactions such as cardiovascular and cerebrovascular adverse events and platelet aggregation (PA) were compared for the two groups.

RESULTS: In the observation group, no patients developed gastrointestinal bleeding and 6 patients had gastrointestinal discomfort. In the control group, 14 patients developed gastrointestinal bleeding and 31 patients had gastrointestinal discomfort. The rates of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort for the observation group were significantly lower than those for the control group ($P < 0.05$). After 1 wk of treatment, PA levels decreased significantly in both groups compared with the levels before treatment ($P < 0.05$). As time went on, PA levels decreased progressively. PA levels between the two groups at any time point did not differ significantly ($P > 0.05$). The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events was 8.67% for patients in the observation group, slightly higher than 8% of the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The application of pantoprazole after PCI reduces the incidence of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort, and does not significantly affect the patient's PA or increase the incidence of cardiovascular and

背景资料
冠心病患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的围手术期以及术后, 需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗, 以此来预防支架内血栓的形成, 降低老年患者PCI术后的心脑血管不良事件的发生率, 但是却能增加患者术后消化系出血以及不适反应的发生率.

同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

■研发前沿
我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后血小板聚集率(platelet aggregation, PA)情况, 为临床用药提供参考.

cerebrovascular adverse events.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Gastrointestinal bleeding; Pantoprazole

Zhao JH, Lu Y. Pantoprazole for prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in elderly patients after percutaneous coronary intervention. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2111-2115 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2111

摘要

目的: 分析泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后并发上消化道出血的临床效果.

方法: 对在2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例老年冠心病患者, 随机分为给予氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗的对照组, 和在对照组基础上口服泮托拉唑治疗的观察组, 然后将两组患者术后消化系出血、消化系不良反应等情况、心脑血管不良事件、血小板聚集率(platelet aggregation, PA)进行比较.

结果: 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义(P<0.05); 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义(P>0.05).

结论: 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经皮冠状动脉介入术; 消化系出血; 泮托拉唑

核心提示: 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤, 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间, 因而寻找预防经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention)术后消化系出血的方法, 有重要的临床意义.

赵金河, 卢钰. 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2111-2115 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2111.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2111

0 引言

冠心病患者皮冠状动脉介入术的围手术期以及术后, 需常规行氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板抗血小板治疗, 以此来预防支架内血栓的形成, 然而愈来愈多的临床研究发现, 上述两种药物虽然降低了老年患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的心脑血管不良事件的发生率, 但是却能增加患者术后消化系出血以及不适反应的发生率, 影响着患者的健康[1]. 武昌医院在2011-05/2013-05对收治的行PCI双联抗血小板治疗的老年冠心病患者同时给予泮托拉唑的治疗方案, 取得了理想的治疗效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-05/2013-05于武昌医院住院的行PCI的300例冠心病患者, 均与欧洲心脏病协会2010年制定的冠心病诊断标准[2]相符合. 所选患者均无肝功能及肾功能不全; 半年内均未有过脑卒中、消化系出血、外科手术史; 均无血液系统疾病、严重的心脏瓣膜疾病、恶性肿瘤肿瘤等疾病. 将上述患者随机分为观察组和对照组, 每组分别150例患者; 观察组患者中, 男性85例, 女性65例, 患者年龄在57-76岁之间, 患者平均年龄61.5岁±6.3岁; 其中有21例患者并发高血压, 20例患者有高脂血症, 9例患者患有2型糖尿病; 对照组患者, 男性86例, 女性64例, 患者年龄在58-78岁, 患者平均年龄62.1岁±6.5岁; 其

■相关报道
曹月娟等认为消化系发生出血是急性冠脉综合症患者在半年内死亡的独立因素. 泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化系的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效的预防消化系出血与溃疡的发生.

表 1　两组患者的一般情况比较 (n = 150)

分组	性别		年龄(岁)	高血压(n)	高脂血症(n)	2型糖尿病(n)
	男	女				
观察组	85	65	61.5±6.3	21	20	9
对照组	86	64	62.1±6.5	22	19	10
P值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2　两组患者消化系出血与消化系不适症状的对比 [n = 150, n(%)]

分组	消化系出血			消化系不适
	轻度出血	重度出血	总计	
观察组	0(0)	0(0)	0(0)	6(4.00)
对照组	11(7.33)	3(2.0)	14(9.33)	31(20.67)
χ^2值	11.41	3.03	14.65	19.26
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

中有22例患者并发高血压, 19例患者有高脂血症, 10例患者患有2型糖尿病. 观察组与对照组患者的性别、年龄、伴发疾病等情况差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性, 如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在PCI前均给予阿司匹林(江苏平光制药有限公司生产)300 mg/d和氯吡格雷(浙江赛诺菲安万特制药有限公司生产)300 mg/d治疗; 在术后, 氯吡格雷的剂量改为75 mg/d, 服用12 mo后, 可停药, 在术后1 mo后, 阿司匹林剂量减至100 mg, 终身服药; 观察组在此基础上, 在行PCI之前口服泮托拉唑(吉林圣元药业有限公司生产), 每天40 mg, 1 mo后改为20 mg/d, 直至氯吡格雷停止服用; 对照组不口服泮托拉唑. 12 mo后, 将两组患者消化系出血以及消化系不适情况进行比较.

1.2.2 观察指标: 对两组患者进行12 mo的随访, (1)观察患者有无恶心呕吐、腹胀、腹痛等消化系不适的症状; (2)患者住院以及随访期间检测其血、尿、大便常规以及大便隐血, 计算两组患者消化系发生出血的几率, 轻度出血: 大便隐血检查阳性, 血红蛋白轻度减低; 重度出血: 血红蛋白低于50 g/L, 出现血压低的表现, 需要给予升压药物治疗, 甚至手术止血; (3)在患者使用阿司匹林和氯雷他定联合治疗前、治疗后1周以及随访的1、3、6、12 mo时, 测定血小板聚集率(platelet aggregation, PA); (4)随访期间记录两组患者的心脑血管不良事件, 包括脑卒中、非致死性心肌梗死、紧急靶血管血运重建、死亡.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验或χ^2检验对相关数据进行比较分析, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 消化系出血与消化系不适症状的对比 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2　两组患者不同时间段PA情况的比较 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05)(表3).

2.3 两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义(P>0.05)(表4).

3 讨论

冠心病好发于老年人群, 该病的发生与发展, 是一个较为复杂的病理过程, 先后有过脂质学说、动脉血栓机化学说以及损伤反应假说等解释其发病机制, 其中血小板的活化是动脉粥样硬化形成以及发展中的一个重要环节[3]. 大量研究证明, 阿司匹林可以通过抑制血小板的聚集而抑制动脉内粥样斑块的形成与发展[4]; 氯吡格雷可以使斑块内的组成发生改变, 降低粥样斑块内的巨噬细胞和脂质, 而使平滑肌细

创新盘点
我们通过给予行PCI的冠心病患者预防性应用泮托拉唑, 观察患者消化系出血和消化系不适的发生率以及治疗前后PA情况, 为临床用药提供参考.

应用要点
可以给予行PCI的冠心病患者口服泮托拉唑治疗, 来预防消化系出血的发生.

名词解释

血小板聚集实验: 血小板之间相互黏着的能力, 血小板膜上存在着ADP特殊受体, ADP可使血小板聚集. ADP主要来源于血管损伤部位发生血小板黏附后的损伤组织及红细胞释放的ADP, 但主要是由血小板释放内源性ADP可使血小板聚集, 如果血小板释放内源性ADP量不足或不能释放, 血小板就会解聚而恢复正常形态, 升高常见于静脉血栓栓塞、高β-脂蛋白血症、多发性硬化症、糖尿病、手术后、静脉注射葡萄糖后等.

表 3　两组患者治疗前后PA情况的比较 (n = 150, mean ± SD, %)

分组	治疗前	治疗1 wk后	治疗1 mo后	治疗3 mo后	治疗6 mo后	治疗12 mo后
观察组	56.3±12.3	45.3±11.3	41.5±10.6	39.1±5.3	40.5±8.3	37.8±6.7
对照组	55.9±11.8	44.2±10.5	41.9±10.8	38.5±6.5	39.6±7.9	36.9±7.1
t值	0.287	0.873	0.323	0.876	0.962	1.130
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

PA: 血小板聚集率.

表 4　两组患者心脑血管不良事件发生率的比较 (n = 150)

分组	脑卒中	非致死性心肌梗死	紧急靶血管血运重建	死亡	发生率(%)
观察组	2	5	5	1	8.67
对照组	3	4	4	1	8.00
χ^2值					0.044
P值					0.135

胞相对性增多, 能够使斑块破裂的几率降低, 有效的预防急性以及亚急性血栓的形成[5]. 因此, 在临床上, 阿司匹林和氯吡格雷作为心脑血管的一级以及二级预防广泛应用, 多数学者认为, PCI后给予患者阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 能够降低再发心肌梗死和紧急靶血管血运重建的发生率, 还能够降低术后患者发生脑卒中以及心源性猝死的几率[6], 因此双联抗血小板方案作为标准方案用于PCI术后的老年患者. 但是, 双联抗血小板的治疗方案明显增加了患者消化系发生出血的可能, 阿司匹林抑制胃黏膜上前列腺素的合成, 造成了胃黏膜的损伤[7], 氯吡格雷能够抑制血小板释放血管内皮生长因子, 延长了溃疡部位的愈合时间[8], 冯雪等[9]报道在PCI后给予双联抗血小板治疗发生消化系出血的几率为9%左右, 与本次研究中对照组患者的消化系出血发生率接近. PCI术后一旦发生消化系出血, 会激活凝血系统, 使患者的血容量、心肌灌注和治疗方案都受到影响, 另外对原有的治疗方案造成严重影响, 多需停止给予阿司匹林以及氯吡格雷口服治疗[10]. 曹月娟等[11]认为消化系发生出血是急性冠脉综合症患者在半年内死亡的独立因素. 泮托拉唑是质子泵抑制剂, 能够抑制胃酸的分泌, 使胃内pH值增高, 从而降低胃蛋白酶的活性, 从而能有效的治疗消化道的溃疡, 另外, 胃内pH值的增高还可以激动胃黏膜的凝血机制, 从而促进血小板的聚集, 因此能够有效的预防消化系出血与溃疡的发生[12]. 在本次研究中, 在观察组患者中, 未有患者出现消化系出血, 有6例患者出现消化系的不适, 对照组患者中, 有14例患者发生消化系出血, 31例患者出现消化系的不适, 观察组消化系出血以及消化系不适的发生率均低于对照组的患者, 组间差异均有统计学意义(P<0.05), 充分说明泮托拉唑能够显著降低PCI术后抗血小板治疗过程中所发生的消化系不适以及消化系出血. 氯吡格雷经肝中的细胞色素P450酶的代谢后, 才能发挥其药理作用, 其活性产物可以不可逆的与二磷酸腺苷受体发生结合, 从而抑制纤维蛋白原受体的活化, 降低PA[13,14], 有研究[15]报道有部分质子泵抑制剂能够抑制这一转化过程, 影响氯吡格雷的药理作用, 同时泮托拉唑与阿司匹林都是经过肝肾代谢, 两种药物联合应用时, 会降低其抗血小板的药理作用. 但是经过多年研究, 多数研究[16,17]发现, 在PCI术后双联抗血小板治疗过程中, 给予泮托拉唑治疗防治消化系出血时, 阿司匹林与氯吡格雷的抗血小板作用未见受到明显影响. 在本次研究中, 两组患者治疗1 wk后的PA水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 并随着时间的延长, PA水平进行性下降, 但两组间各时间段的PA值比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05); 在观察组患者中, 心脑血管不良事件的发生率为8.67%, 稍高于对照组患者的8%, 但差异不具有统计学意义(P>0.05).

总之, 应用泮托拉唑可以降低PCI术后使用双联抗血小板治疗引起消化系出血以及消化系不适的发生率, 并且没有明显影响患者的PA, 并且没有增加患者发生心脑血管不良事件的发生率.

4 参考文献

1 Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Yoshiyama M, Arakawa T. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in patients on low-dose aspirin therapy after percutaneous coronary intervention in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 320-325 [PMID: 23298342 DOI: 10.3109/00365521.2012.758771]

2 沈迎, 张奇, 沈卫峰. 美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读. 中华心血管病杂志 2014; 42: 70-72

3 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]

4 Chen YL, Chang CL, Chen HC, Sun CK, Yeh KH, Tsai TH, Chen CJ, Chen SM, Yang CH, Hang CL, Wu CJ, Yip HK. Major adverse upper gastrointestinal events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1704-1709 [PMID: 21924391 DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.039]

5 王娟. 质子泵抑制剂应用于PCI术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2074-2076

6 赵新国, 岳玉国, 陈伟良, 邸军军. 经皮冠状动脉介入治疗1年内上消化道出血分析. 临床心血管病杂志 2011; 27: 346-348

7 Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 809-818 [PMID: 22744772 DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x]

8 郑小芳. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉支架植入术后抗血小板治疗导致上消化道出血影响的研究进展. 医学综述 2011; 17: 548-551

9 冯雪, 张志广, 李熳. 双联抗血小板聚集药物对PCI患者上消化道出血的影响. 天津医药 2014; 42: 251-253

10 杨肖波, 俞丽芬, 徐琛莹, 李薇薇, 孙露萤, 常显星. 既往胃镜检查对评估经皮冠脉介入术后非急性冠脉综合症患者是否联用质子泵抑制剂的作用. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 133-137

11 曹月娟, 许静, 王佩显, 付乃宽, 卢凤民. 质子泵抑制剂防治老年冠状动脉介入术后上消化道出血并发症的疗效观察. 中华老年心脑血管病杂志 2011; 13: 129-131

12 Wallace MC, Rankin J, Forbes GM. Acute gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 211-221 [PMID: 22375526 DOI: 10.1586/egh.11.104]

13 Chua SK, Liao CS, Hung HF, Cheng JJ, Chiu CZ, Chang CM, Lee SH, Lin SC, Liou JY, Lo HM, Kuan P, Shyu KG. Gastrointestinal bleeding and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Crit Care* 2011; 20: 218-225 [PMID: 21532042 DOI: 10.4037/ajcc2011683]

14 刘娟, 占义军. 质子泵抑制剂在经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗中的价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1244-1246

15 Shivaraju A, Patel V, Fonarow GC, Xie H, Shroff AR, Vidovich MI. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J* 2011; 162: 1062-1068.e5 [PMID: 22137080]

16 孙忠实. 正确认识与合理使用质子泵抑制剂. 中华内科杂志 2012; 51: 417-419

17 陈斗仁. 质子泵抑制剂对PCI术后氯吡格雷抗血小板作用的影响. 山东医药 2013; 53: 66-68

同行评价
该研究有重要的临床意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2116

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2116-2120
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效

靳玉红, 张彩凤, 李 琨, 李贞娟, 高 明, 常廷民

背景资料
发生于屈氏韧带以上, 包括食道、胃、十二指肠、胰腺和胆在内的消化系发生的非静脉曲张性的急性出血虽然发病率较临床上其他常见病低, 但病情凶险, 进展快, 不及时妥善处理后果严重. 因此, 探讨非静脉曲张性上消化道出血的内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗的临床疗效显得很有必要.

靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 常廷民, 新乡医学院第一附属医院内镜科 河南省新乡市 453000
高明, 新乡医学院第一附属医院血液病研究室 河南省新乡市 453000
靳玉红, 主管护师, 主要从事消化系统疾病的内镜下治疗配合研究.
作者贡献分布: 此文主要由靳玉红完成; 此课题由靳玉红与张彩凤设计; 研究过程由李贞娟、李琨、常廷民及高明操作完成; 数据分析由靳玉红完成; 本论文写作由靳玉红与张彩凤共同完成.
通讯作者: 张彩凤, 副主任医师, 453000, 河南省新乡卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院内镜科.
2338254487@qq.com
电话: 0373-4402307
收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-03-05
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Yu-Hong Jin, Cai-Feng Zhang, Kun Li, Zhen-Juan Li, Ming Gao, Ting-Min Chang

Yu-Hong Jin, Cai-Feng Zhang, Kun Li, Zhen-Juan Li, Ting-Min Chang, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, He'nan Province, China
Ming Gao, Blood Disease Research Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, He'nan Province, China
Correspondence to: Cai-Feng Zhang, Associate Chief Physician, Department of Endoscopy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, 88 Jiankang Road, Weihui City, Xinxiang 453000, He'nan Province, China. 2338254487@qq.com
Received: 2015-01-27 Revised: 2015-03-05
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: One hundred and forty-six patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were divided into a research group and a control group according to the method of treatment. The study group (73 cases) received endoscopic titanium clipping together with proton pump inhibitor therapy, and the control group (73 cases) only received proton pump inhibitor treatment. Treatment effectiveness, time to hemostasis, blood loss, total amount of blood transfusion, rebleeding rate, and incidence of adverse reactions during follow-up period were recorded and compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate in the research group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The time to hemostasis was significantly shorter and the blood loss and total amount of blood transfusion were significantly less in the research group than in the control group ($P < 0.05$). The rebleeding rate in the research group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but no significant difference was found in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy

同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院

has a higher effective rate than the single use of proton pump inhibitors in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding, and the combination therapy is associated with a shorter time to hemostasis and a low incidence of rebleeding, withouth serious adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Endoscopic therapy; Titanium clips; Proton pump inhibitor

Jin YH, Zhang CF, Li K, Li ZJ, Gao M, Chang TM. Clinical effects of endoscopic titanium clipping combined with proton pump inhibitor therapy in treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2116-2120 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2116.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2116

摘要

目的: 探讨内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效.

方法: 将新乡医学院第一附属医院于2012-01/2013-12收治的146例急性非静脉曲张性上消化道出血患者根据治疗方法分为研究组和对照组, 研究组(73例)采用内镜钛夹止血联合质子泵抑制剂治疗, 对照组(73例)仅使用质子泵抑制剂进行治疗. 评价两组患者治疗的有效率, 比较止血时间、治疗出血量和总输血量, 以及随访期内的再出血率和不良反应发生率.

结果: 研究组患者的治疗有效率明显高于对照组患者(P<0.05); 前者的止血时间较对照组短, 治疗中出血量和总输血量也明显少于对照组(P<0.05); 研究组的再出血率低于对照组(P<0.05), 两者不良反应的发生率差异没有统计学意义(P>0.05).

结论: 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血疗效较单用质子泵抑制剂高, 其止血迅速有效, 再出血的发生率低, 无严重不良反应, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非静脉曲张性上消化道出血; 内镜治疗; 钛夹止血; 质子泵抑制剂

核心提示: 胃镜下钛夹止血联合药物注射的有效止血率较单独使用钛夹进行止血显著提高, 因为对于有活动性出血的患者, 不预先用药物减少出血, 内镜下视野较模糊, 寻找出血点的确切位置有困难, 盲目用钛夹进行钳夹准确性较低; 而用药物减缓出血后视野清晰, 出血点得到充分显露, 夹闭出血血管的成功率大大提高.

靳玉红, 张彩凤, 李琨, 李贞娟, 高明, 常廷民. 内镜下钛夹联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2116-2120 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2116.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2116

0 引言

发生于屈氏韧带以上, 包括食道、胃、十二指肠、胰腺和胆在内的消化系发生的非静脉曲张性的急性出血虽然发病率较临床上其他常见病低, 但病情凶险, 进展快, 不及时妥善处理后果严重, 病死率达6%-10%[1]. 非静脉曲张性的上消化道出血占所有上消化道出血70%以上, 消化性溃疡, 上消化系肿瘤, 血管畸形以及胃黏膜病变是其主要病因, 患者常以呕血或黑便为首发症状, 严重者可出现外周循环衰竭、休克以及多脏器功能不全[2]. 传统的治疗方法是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗, 质子泵抑制剂为作用较强的抑制胃酸药物, 临床应用已证实其可以有效止血, 降低再出血率, 缩短住院时间, 但对于病情较重的患者治疗效果仍不理想[3]. 内镜下手术钳夹止血可对出血情况有全面了解, 且直视下操作方便, 止血迅速、有效, 已经成为临床上治疗上消化道出血的首选方案. 本研究为对照组的急性上消化道出血患者给予质子泵抑制剂进行治疗, 研究组给予内镜下钛夹止血联合质子泵抑制剂治疗, 比较这两种方案止血的有效性和预后情况, 进一步指导临床用药, 现将结果总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2012-01/2013-12在新乡医学院第一附属医院住院并确诊为非静脉曲张性上消化道出血的患者146例, 将其随机分为研究组和对照组(各73例). 病例纳入标准[4]: (1)患者在12 h内有呕血、黑便等上消化道出血表现以及口渴、尿少、头晕心悸等失血症

研发前沿
传统的治疗方法是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗, 质子泵抑制剂为作用较强的抑制胃酸药物, 临床应用已证实其可以有效止血, 降低再出血率, 缩短住院时间, 但对于病情较重的患者治疗效果仍不理想. 内镜下手术钳夹止血可对出血情况有全面了解, 且直视下操作方便, 止血迅速、有效, 已经成为临床上治疗上消化道出血的首选方案.

相关报道
临床中对于非静脉曲张性上消化道出血的诊断方法已经有报道, 多是使用止血以及抑制胃酸的药物进行内科治疗. 而本研究对临床中常见的诊断方法进行分析, 并进一步的非静脉曲张性上消化道出血的治疗方法.

创新盘点
内镜下钛夹止血与质子泵抑制剂联合治疗非静脉曲张性上消化道出血, 两者互为补充, 各取所长, 能提高治疗的有效率, 缩短出血时间, 减少患者的出血量, 且治疗后再出血的发生率低, 没有明显的不良反应, 安全有效, 临床应用价值大.

状; (2)急诊胃镜检查有消化溃疡或糜烂性胃炎所致出血者; (3)生命体征较平稳者; (4)知情本研究并签署同意书者. 病例排除标准[4]: (1)胃镜检查发现有食管或胃底静脉曲张并且为其出血原因者; (2)白血病、再生障碍性贫血等其他疾病继发性上消化道出血者; (3)24 h内使用过其他抑制胃酸分泌药物或止血药物者; (4)有精神疾患或神智不清者; (5)合并严重的心功能不全、肝肾功能障碍不能耐受手术者或对治疗药物过敏者; (6)不能按要求参加随访者. 两组患者的一般资料: 研究组(73例): 男38例, 女35例; 年龄35-73岁, 平均42.7岁±10.2岁; 病程2-35 h, 平均19.1 h±6.4 h; 病因: 胃溃疡32例, 十二指肠溃疡15例, 复合性溃疡12例, 糜烂性胃炎14例; 对照组(73例): 男37例, 女36例; 年龄31-78岁, 平均43.8岁±11.4岁; 病程3-32 h, 平均18.2 h±5.8 h; 病因: 胃溃疡34例, 十二指肠溃疡14例, 复合溃疡11例, 糜烂性胃炎14例. 研究组和观察组患者性别、年龄、出血原因及病程上差异无统计学意义($P>0.05$), 组间分布均衡, 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者迅速建立静脉通道, 补足血容量, 给予抗休克、吸氧、禁食等常规治疗. 对照组患者在此基础上使用埃索美拉唑注射液(阿斯利康制药有限公司生产, 国药准字: H20093314)进行治疗: 静脉推注40 mg埃索美拉唑后, 每40 mg配伍0.9%注射用生理盐水100 mL, 静脉滴注, 1次/12 h, 维持应用72 h. 研究组在对照组基础上行内镜钛夹止血治疗(使用奥林巴斯公司生产GIF-240电子胃镜、HX-110UR钛夹释放器和HX 610-135金属钛夹): 使用胃镜沿食道、胃、十二指肠下降观察消化系情况, 用生理盐水冲洗消化系管壁使视野清晰, 抽吸胃内积血, 明确出血位置. 将钛夹释放器与钛夹连接好, 经内镜钳道置入, 瞄准出血位置, 将两侧组织连同病灶一起压紧固定并释放钛夹. 根据出血点的大小和形态调整钛夹数量, 一般使用2-6枚, 出血点被夹闭后使用生理盐水进行冲洗, 确认无出血后退出内镜. 72 h后对两组患者再行内镜检查, 观察止血效果. 1 mo后随访两组患者再出血和不良反应的发生情况.

应用要点
通过本文的研究分析对以后非静脉曲张性上消化道出血的临床诊断与治疗具有较好的指导作用, 并且对该病的预后具有重要的作用.

1.2.2 观察指标: (1)根据患者的临床症状改善情况以及实验室检查结果对治疗效果进行评估, 比较两种方案治疗的有效率; (2)记录两组患者的止血时间、治疗出血量以及输血量, 比较两种方案的止血效率; (3)初次治疗有效止血后, 再次出现呕血、黑便, 隐血试验阳性, 血红蛋白及血压下降, 或经内镜证实有活动出血病灶为再出血, 比较两组患者再出血的发生率以及腹胀腹痛、恶心呕吐、头晕心悸等不良反应的发生情况.

1.2.3 疗效评价: 出血停止判定标准[5]: 胃镜下证实出血停止; 无呕血、黑便, 大便转黄, 隐血试验阴性; 血红蛋白计数、血压、脉搏稳定; 胃管抽出物无咖啡色或血性液体, 肠鸣音正常. 以上指标任一项达标即认为出血停止. 疗效判断: (1)显效: 治疗24 h内达到上述出血停止标准; (2)有效: 治疗24-72 h内达上述出血停止标准; (3)无效: 治疗72 h后仍不能达到停止出血标准. 总有效率(%) = (显效患者例数+有效患者例数)/所有患者数×100%.

统计学处理 本次研究数据均使用SPSS19.0统计软件进行相关分析, 数值变量资料以mean±SD表示, 采用独立样本资料的t检验或配对t检验; 分类计数资料以百分率表示, 采用R×C列联表的χ^2检验. 检验水准取$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗有效率对比 使用钛夹止血联合质子泵抑制剂的研究组其总有效率为93%, 使用质子泵抑制剂的对照组的总有效率为79%, 经χ^2检验差异有统计学意义($P<0.05$). 两组患者具体疗效情况如表1.

2.2 止血情况比较 对比两组患者治疗过程中的各项止血指标, 研究组的止血时间明显短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗过程中的出血量和输血量均显著低于对照组, 差异经t检验差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 再出血及不良反应情况比较 研究组再出血的发生率(3%)明显低于对照组(12%), 差异有统计学意义($P<0.05$). 对照组有7例患者发生腹胀腹痛、3例恶心呕吐、2例头晕心悸; 研究组有8例发生腹胀腹痛、5例恶心呕吐、1例头晕心悸; 症状均较轻微, 后自行好转, 其不良反应的发生率经χ^2检验差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

表 1　研究组与对照组治疗有效率的比较 [n = 73, n(%)]

分组	显效	有效	无效	有效率
研究组	35(48)[a]	33(45)	5(7)[a]	68(93)[a]
对照组	22(30)	36(49)	15(21)	58(79)
χ^2值	4.864	0.247	5.794	5.794
P值	0.027	0.619	0.016	0.016

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 2　研究组及对照组止血指标对比 (mean ± SD)

分组	止血时间(d)	治疗出血量(mL)	输血量(mL)
研究组	1.4±0.7[a]	213.8±52.6[a]	452.4±108.0[a]
对照组	3.6±1.2	423.1±97.2	966.5±229.6
t值	13.530	16.180	17.311
P值	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　研究组与对照组再出血及不良反应发生率的比较 [n = 73, n(%)]

分组	再出血	腹胀腹痛	恶心呕吐	头晕心悸
研究组	2(3)[a]	10(14)	2(3)	4(5)
对照组	9(12)	13(18)	3(4)	3(4)
χ^2值	4.818	0.464	0.207	0.150
P值	0.028	0.496	0.649	0.698

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

名词解释

非静脉曲张性上消化道出血: 消化性溃疡, 上消化系肿瘤, 血管畸形以及胃黏膜病变是其主要病因, 患者常以呕血或黑便为首发症状, 严重者可出现外周循环衰竭、休克以及多脏器功能不全.

3 讨论

消化性溃疡是急性非静脉曲张性上消化道出血最主要的病因, 由他引起出血的70%以上, 非甾体类抗炎药的大量使用是胃溃疡发生率上升的一大诱因, 当胃的黏液-碳酸氢盐屏障受损时, 胃酸中的氢离子逆向渗透至胃黏膜, 导致其损伤糜烂, 引起出血[6-8]. 有研究[9,10]指出, 胃内的酸性环境不利于止血药物发挥其作用, 高活性的胃蛋白酶使血小板聚集也存在一定障碍; 当消化系的pH升至6以上时, 止血的效果可明显增强, 因而提高胃内pH值是有效地控制消化系出血的首要步骤. 质子泵抑制剂通过抑制胃壁细胞内的H^+与分泌小管的K^+间的交换, 阻断胃酸分泌的最后通道, 作用高效而快速, 成为治疗非静脉曲张性上消化道出血的首选药.

研究所用埃索美拉唑是奥美拉唑的纯左旋异构体, 作为新型的质子泵抑制剂, 其起效更快, 抑酸效果更好, 不仅可有效抑制胃泌素以及迷走神经兴奋所致的胃酸分泌, 对H2受体拮抗剂治疗无效的二丁酸环腺苷介导的胃酸分泌也有较强作用, 可较持久地维持胃内的pH值在6.0以上, 从而降低酸性环境下血痂的不稳定性, 同时促进血小板聚集释放[11]. 尽管保守的内科疗法对大多数患者均有良好疗效, 仍有少数患者的出血难以控制, 过去这部分患者常常转为外科手术治疗, 虽可有效控制出血, 但对患者创伤大, 术后功能恢复慢, 患者承受痛苦大, 成本高. 内镜及其辅助设施技术在近年来取得了较大进展, 微创、安全、简便、有效是其最大的特点, 内镜下的止血方法主要有4类, 分别是注射止血、钛夹止血、微波热凝固止血和喷洒止血; 其中有效率最高的是钛夹止血, 这种机械止血方式利用钳道将钛夹送入消

同行评价
本研究采取的是回归性分析, 总结了临床中非静脉曲张性上消化道出血的临床诊断方法和治疗方法, 对临床指导意义较大.

化系, 将出血点与周围组织一齐夹闭, 直视下操作简便, 尤其适用于溃疡活动性出血、贲门黏膜撕裂以及息肉切除后引起的直径<2 mm的血管出血, 止血迅速, 效果可靠, 其止血的有效率可达97%以上[12,13].

本研究对比内镜钛夹止血联合质子泵抑制剂埃索美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血与单用埃索美拉唑治疗的临床疗效, 结果显示接受联合治疗的患者的其有效率明显高于对照组患者(P<0.05); 前者的止血时间较对照组明显缩短, 治疗中出血量和总输血量也明显少于对照组(P<0.05); 术后随访研究组的再出血率低于对照组(P<0.05), 但两者不良反应的发生率没有统计学差异(P>0.05). 陈步吉等[14]观察内镜止血联合大剂量埃索美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果, 结果发现该方案治疗下患者的治疗后出血时间、输血量和住院时间均显著小于采取大剂量埃索美拉唑治疗的对照组患者, 且前者中患者的剖腹手术率以及再出血的发生率均低于后者, 差异有统计学意义, 与本研究结论相一致. 有学者的研究[15]证实胃镜下钛夹止血联合药物注射的有效止血率较单独使用钛夹进行止血显著提高, 因为对于有活动性出血的患者, 不预先用药物减少出血, 内镜下视野较模糊, 寻找出血点的确切位置有困难, 盲目用钛夹进行钳夹准确性较低; 而用药物减缓出血后视野清晰, 出血点得到充分显露, 夹闭出血血管的成功率大大提高.

总之, 内镜下钛夹止血与质子泵抑制剂联合治疗非静脉曲张性上消化道出血, 两者互为补充, 各取所长, 能提高治疗的有效率, 缩短出血时间, 减少患者的出血量, 且治疗后再出血的发生率低, 没有明显的不良反应, 安全有效, 临床应用价值大.

4 参考文献

1 张东伟, 许树长, 王志荣, 杨长青. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932
2 张晓春, 陈瑞红. 63例非静脉曲张性上消化道出血的内镜治疗分析. 实用临床医药杂志 2013; 17: 115-117
3 赵妍. 奥美拉唑、奥曲肽单独与联合应用对非静脉曲张性上消化道出血的疗效. 济南: 山东大学, 2011
4 邓全军, 李永芹, 谢立群, 任万英, 李华. 内镜下金属钛夹联合纤维蛋白胶治疗Dieulafoy病上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2011; 24: 1212-1213
5 侯俊. 内镜止血在治疗急性非静脉曲张性上消化道出血中的应用. 现代临床医学 2014; 40: 426-427
6 李晓明. 内镜下上消化道出血的诊断和治疗疗效观察. 中国医学创新 2012; 9: 136-137
7 左键. 急诊内镜诊治非静脉曲张性上消化道出血临床分析. 中外医学研究 2012; 10: 17-18
8 高卓. 急性非静脉曲张上消化道出血病因、诱因及内镜下治疗时机与方法分析. 长春: 吉林大学, 2014
9 龚好. 急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血中的诊疗价值. 胃肠病学 2011; 16: 367-368
10 李毅云. 急性非静脉曲张性上消化道出血的急诊和治疗探究. 中国医学创新 2013; 10: 38-39
11 吴炳卓, 庞方雨. 质子泵抑制剂联合生长抑素治疗非静脉曲张性上消化道大出血的临床观察. 中国医药导报 2012; 9: 156-157
12 杨力. 内镜下金属钛夹治疗急性非静脉曲张性上消化道出血. 医药论坛杂志 2012; 33: 34-35
13 张静, 张佳莹, 丁士刚, 王晔, 周丽雅. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值. 北京大学学报(医学版) 2012; 44: 582-587
14 陈步吉, 游旭东. 经胃镜钛夹治疗非静脉曲张上消化道出血53例的临床分析. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 383-384
15 陆华生, 钱俊波, 陈天敏, 孔社女. 急性消化道出血内镜下金属钛夹治疗. 中华消化内镜杂志 2010; 2: 32-34

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2121

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2121-2125
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用

马宏丽, 朱高洁

马宏丽, 朱高洁, 上虞第二人民医院消化内科 浙江省绍兴市 312365
马宏丽, 主管护师, 主要从事内科临床护理研究.
作者贡献分布: 马宏丽与朱高洁对此文所作贡献均等; 此课题由马宏丽设计; 研究过程由马宏丽与朱高洁操作完成; 数据分析由马宏丽完成; 本论文写作由马宏丽与朱高洁完成.
通讯作者: 马宏丽, 主管护师, 312365, 浙江省绍兴市崧厦镇百崧路328号, 上虞第二人民医院消化内科.
mahonglhong@163.com
电话: 0575-82686585
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-03-02
接受日期: 2015-03-09 在线出版日期: 2015-05-08

Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding

Hong-Li Ma, Gao-Jie Zhu

Hong-Li Ma, Gao-Jie Zhu, Department of Gastroenterology, Shangyu Second People's Hospital, Shaoxing 312365, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Hong-Li Ma, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Shangyu Second People's Hospital, 328 Baisong Road, Songxia County, Shaoxing 312365, Zhejiang Province, China. mahonglhong@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-03-02
Accepted: 2015-03-09 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the application of improved nursing interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding.

METHODS: One hundred and eight elderly patients with gastrointestinal bleeding treated at Shangyu Second People's Hospital from January 2011 to January 2014 were randomly divided into an observation group and a control group, with 54 cases in each group. The control group received routine care, and the observation group was given improved nursing interventions. Bleeding amount, time to achieve hemostasis, rebleeding, complications, life quality and patient satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: Bleeding amount and time to achieve hemostasis were significantly less in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Rebleeding and complication rates were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Life quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patient satisfaction with nursing was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% *vs* 81.47%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Improved nursing interventions can improve therapeutic effects, the patient's quality of life and satisfaction with care in elderly patients with upper gastrointestinal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Improved nursing intervention; Upper gastrointestinal bleeding; Elderly

Ma HL, Zhu GJ. Application of improved care interventions in elderly patients with gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2121-2125 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2121.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2121

背景资料
对老年上消化道出血患者进行护理干预是临床中常用的康复手段, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种护理干预方案能够达到较好的临床效果成为医师们关注的重点.

同行评议者
王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

研发前沿
本研究中对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行探究, 就临床中的常规护理干预方式和改进护理干预措施的临床疗效进行分析, 了解其可行性与临床效果.

摘要

目的: 探讨改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用.

方法: 选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的108例老年患者, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 每组各54例. 给予对照组患者常规护理, 给予观察组患者改进护理干预. 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度.

结果: 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 对老年上消化道出血患者采取改进护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度, 可以在临床上进一步推广和使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 改进护理干预; 上消化道出血; 老年

核心提示: 临床中将改进护理干预措施应用于老年上消化道出血患者中是可行的, 术后恢复也比较快, 患者满意度较高, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

马宏丽, 朱高洁. 改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2121-2125 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2121.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2121

相关报道
临床中对于护理干预对老年上消化道出血患者的临床疗效已经有较多的报道, 并且临床中采取的护理干预方式也比较多. 而本研究中重点对改进护理干预措施的临床疗效进行分析.

0 引言

上消化道出血是常见的消化内科急症, 是屈氏韧带以上的消化系包括食管、十二指肠、胃和胰胆等发生病变而引起的出血, 以及胃空肠吻合术后的空肠病变出血[1]. 主要症状表现为黑便、呕血. 且发病突然, 病情发展较快, 若病情严重的患者得不到及时抢救可能会危及生命[2]. 有研究指出, 采取改进护理干预能够有效改善患者的预后[3]. 因此本文选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的108例老年患者为研究对象, 对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行了探讨. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-01来上虞第二人民医院治疗上消化道出血的老年患者108例. 其中男性61例, 女性47例, 年龄50-81岁, 平均年龄61.4岁±9.1岁, 平均出血量为751.3 mL±122.4 mL. 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例. 其中观察组中男性33例, 女性21例, 年龄为52-79岁, 平均年龄为59.2岁±8.2岁. 对照组中男性28例, 女性26例, 年龄为51-80岁, 平均年龄为63.9岁±8.5岁. 两组患者的性别、年龄、病史和住院时间等方面差异不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 纳入标准: (1)经临床诊断为上消化道出血患者; (2)年龄≥50岁; (3)已经签署知情书并自愿参加本项研究者. 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)由其他疾病等导致的内部出血; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (4)严重的精神疾病患者.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组: 对照组患者采用常规护理方法. 其中包括对患者病情的密切观察, 准确的估量患者的出血量, 密切注意患者有无活动性出血, 不定时检测患者的粪、血常规和各项生化指标, 做好饮食指导和对重要脏器功能的检测工作等.

观察组: 心理护理干预: 上消化道出血属于急症, 对于突然出血的便血和呕血等症状, 患者常常没有心理准备, 因而会出现焦虑和恐惧的心理. 因而护理人员应当给予患者关心和心理支持, 不断稳定患者的情绪, 避免因心理带来的加重出血. (1)通过运用自己掌握的专业知识, 采用图片、幻灯片等多种形式对患者耐心的讲解关于疾病的相关知识, 告知患者应当注意的事项, 消除患者的担忧, 帮助患者树立战胜疾病的信心; (2)由于病情反复, 患者多次出血, 处于痛苦和绝望之中, 因而在对患者进行各方面的护理时, 还应该做好其家属的心理

工作, 与患者家长多进行有效的沟通, 了解其家庭情况, 尽可能解决患者实际困难. 指导家属多陪在患者身边, 给予其关心和照顾, 争取得到家庭和社会的支持; (3)帮助患者稳定情绪. 以体贴和蔼, 热情主动、自信从容的态度接待患者, 采用亲切和蔼的语气询问患者的感受, 倾听患者的诉说. 耐心向患者讲解关于上消化出血的相关知识, 树立其战胜疾病的信心. 患者呕血时, 护士应当陪伴在身边, 及时清理污物和血迹, 减少其对患者这造成的心理影响. 要叮嘱患者注意大便的颜色和大便量, 便后要防止摔倒, 缓慢起立.

预见性护理干预: 预见性护理干预就是对可能发生的各种情况进行预见性准备, 提前做好各方面的协调工作, 密切配合, 缩短救治时间, 提高抢救成功率. 降低再出血的发生率, 减少院内获得性发病, 提高疾病的预后. (1)患者入院时对患者进行全面的护理评估, 了解患者的既往病史、生活习惯、饮食习惯等, 及时发现潜在的危险因素, 能够做到从容应对病情的变化; (2)患者出现大出血时对出血量和颜色进行评估, 对可能出血的失血性休克进行预见, 在建立多条静脉通道、备血、卧位、补液、输血等急救措施上做好准备, 及时纠正休克. 在补液时要确保使用最大安全输血速度, 减少输血时管道的不畅或堵塞, 降低输血反应的发生率, 确保没有输血管脱落和针刺现象的发生; (3)对患者进行补液、止血、输血后应当对患者的病情进行分析, 若发现患者尿素氮和血红蛋白在补液后仍然持续增高, 且休克的临床症状也未见好转, 说明患者出血未停止, 应当及时给予止血治疗. 密切关注患者的病情, 预防出血并穿孔的发生.

饮食护理干预: 合理的饮食护理有利于患者的康复. (1)急性大出血期间需要禁食禁水, 确保绝对卧床休息. 并给予患者禁食期间所需的营养供给; (2)出血停止后, 指导患者及家属采用开放饮食的原则, 进食逐步过渡, 禁食-全流质饮食-半流饮食-少渣饮食-软食-普食. 同时饮食应当以通里攻下、清凉止血为主.

器械检查及治疗的护理干预: 胃镜既可以作为检查方式也可以作为治疗方式. 内镜下使用钛夹钳夹止血对溃疡性出血进行治疗, 快速、微创、准确、疗程疗效较佳. 使用食管静脉套扎术对食管静脉曲张出血进行治疗. 术前对器械和药物进行积极准备, 术中进镜前要密切观察不良反应. 同时护理人员应当具有较高的专业素养, 掌握操作规程, 协助做好各种检查和治疗.

其他护理干预: (1)环境: 将患者安置在安静、光线柔和、整洁、通风良好、温度适宜、相对私密的诊治室进行接待, 做到说话轻、走路轻、关门窗轻、操作轻, 及时给患者让座、递水、扶持等. 帮助同室患者建立好融洽的关系, 消除患者的孤独感; (2)身体: 保证患者有充足的休息时间, 协助料理患者日常生活, 指导患者通过一些自己喜爱的娱乐活动来分散和转移注意力. 适当对患者进行肢体按摩理疗等, 使其身体上感到舒适放松. 对于出血期的患者应当保持绝对的卧床休息, 可以采取平卧的体位来保证心脑供血充足. 患者呕血时, 将患者的头偏向一侧, 同时略微抬高下肢, 防止血液吸入呼吸道引起患者窒息. 为患者做好鼻腔、口腔的保护, 保持口腔清洁舒适, 消除异味, 必要时可以给予雾化吸入用于改善口腔环境.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况, 对比两组患者护理后的生活质量和患者对护理的满意度. (1)采用生活质量指数问卷[4](quality of life index, QL-INDEX)对患者的生活质量进行评定. QL-INDEX共有6个条目, 分别对患者的活动、健康、日常生活、近期支持、生活质量总指数、总体精神进行评定, 每项使用3级积分(0, 1, 2分), 分数越高表示患者的生活质量越好; (2)满意度: 采用上虞第二人民医院自行设计的满意度调查表进行问卷调查. 调查内容包括护士的业务水平、责任感、工作态度、实施护理的能力、对患者的关心度、病房环境的舒适度6个方面. 共25道题, 总分为100分. 其中分数>90分的为非常满意, 75-90分的为满意, 60-74分的为一般, <60分的为不满意. 满意率 = [(满意+非常满意)/108]×100%.

统计学处理 使用统计学处理软件SPSS13.0对两组患者的各项指标进行对比分析, 计量资料用t检验, 计数资料用卡方检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的出血量、止血时间、再出血

创新盘点
对老年上消化道出血患者的护理干预一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述改进护理干预措施的临床疗效, 且这种护理干预方案的临床疗效较好, 能够缩短康复时间, 提高患者对护理的满意度.

应用要点
本研究是从临床角度出发, 进一步说明改进护理干预措施在老年上消化道出血患者中的应用, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

名词解释
生活质量指数: 是用来对一个国家或者地区的卫生保健、人民营养和国民教育水平进行综合评估的指标, 生活质量指数 = (婴儿死亡率指数+识字率指数+1岁平均寿命指数)/3, 生活质量指数<60为低素质人口, 生活质量指数>80为高素质人口.

表 1 两组患者的出血量、止血时间、再出血和并发症情况 (n = 54)

分组	出血量(mL)	止血时间(h)	再出血[n(%)]	并发症[n(%)]
观察组	456.75±28.87	29.75±4.72	1(1.85)	2(3.70)
对照组	678.98±34.68	36.97±5.69	7(12.96)	9(16.66)
t/χ^2值	2.365	2.274	5.398	4.397
P值	0.021	0.035	0.017	0.041

表 2 两组患者护理干预后生活质量评分比较 (mean ± SD, n = 54, 分)

分组	活动	日常生活	健康	近期支持	总体精神	总指数
观察组	1.88±0.36	1.69±0.23	1.62±0.51	1.66±0.33	1.89±0.24	8.65±1.86
对照组	1.51±0.53	1.50±0.34	1.30±0.48	1.35±0.47	1.63±0.43	7.12±1.98
t值	2.435	2.383	2.276	2.293	2.365	2.175
P值	0.013	0.019	0.031	0.027	0.021	0.041

表 3 两组患者对护理的满意度情况比较 [n = 54, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	0(0.00)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	8(14.82)	2(3.71)	44(81.47)
χ^2值	6.397	7.236	5.376	4.963	5.983
P值	0.025	0.016	0.038	0.044	0.031

和并发症情况 研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 护理后两组患者的生活质量 研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者对护理的满意度情况 研究结果显示, 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

上消化道出血主要表现为黑便、呕血、发热, 急性大出血时还会危及患者的生命, 严重影响了患者的生活质量[5]. 随着医学的不断发展, 人们对护理服务的需求治疗在不断提高, 护理干预是一种以患者为中心的护理, 是使患者获得心理、生理、社会等方面均和谐统一的有效途径, 能够显著改善患者住院期间的焦虑、抑郁心理状况, 有效改善患者治疗的临床疗效[6]. 改进护理干预措施是指在进行常规临床护理服务的基础上, 加强个性化和人性化的服务理念及措施, 能够显著提高护理人员的良好形象, 提高患者对护理的满意度, 创造良好的诊疗氛围[7]. 因此本文对改进护理干预措施在老年上消化道出血中的应用进行了探讨, 以期能找到更好的护理方式.

改进护理干预是指以患者为中心, 对基础护理进行强化, 深化护理专业的内涵, 全面落实护理人员的护理责任制度, 提高护理人员的整体业务水平[8]. 本文研究结果显示, 观察组患者的出血量和止血时间均少于对照组患者, 观察组患者的再出血和并发症发生率均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 这与任敏[9]的研究结果相同. 这是由于本文中观察组患者所采用的护理方法将改进护理干预观念深入贯穿在整个日常护理

过程中, 并且采取预见性护理干预, 因而能够在患者出现异常情况的第一时间给予患者救助[10]. 同时改进护理干预能够缓解患者的不良心理状况, 为患者建立对抗疾病的信心, 有助于患者维持较好的心态[11]. 在上消化道出血造成机体丢失大量血液, 使机体变得虚弱时, 给予患者良好的住院环境, 能够减少感染和便秘的发生, 进而减少肝性脑病和消化系再出血的发生[12]. 同时本文研究结果显示, 护理后观察组患者的生活质量各项评分均优于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 护理后观察组患者对护理的满意率为96.26%, 对照组患者对护理的满意率为81.47%, 观察组患者对护理的满意率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义(P<0.05). 这在左悦等[13]的研究中提到过. 这是由于护士在给予患者护理时, 依靠自己精湛的技术、轻柔的动作和丰富的专业知识给予了患者体贴入微的护理[14]. 同时对患者进行心理护理, 并给予患者舒适的住院环境, 增加患者心理和生理的舒适度. 因此, 给予患者改进护理干预较常规护理能够显著提高患者的满意率和生活质量[15].

总之, 对老年上消化道出血患者采取改进护理干预较常规护理能够改善治疗的临床疗效, 提高患者的生活质量和对护理的满意度, 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

1 Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013; 87: 132-138 [PMID: 23485720 DOI: 10.1159/000346083]

2 宋明芳. 护理干预在肝硬化并发上消化道出血患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 7-8

3 蒋林珍, 姚红英, 邱梅. 改进护理干预对减少老年鼻饲患者并发症的效果观察. 护理与康复 2013; 12: 1150-1151

4 斯春玲. 系统护理措施在上消化道出血护理中的应用. 中国基层医药 2013; 20: 614-615

5 Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 439-447 [PMID: 23356751 DOI: 10.3109/00365521.2012.763174]

6 宋艳燕, 许伟, 杨昌霞. 心理干预对肝硬化合并上消化道出血患者的影响. 中国误诊学杂志 2010; 10: 5593, 5627

7 刘淑艳. 普通外科消化道出血患者护理潜在危险因素分析. 河北医药 2013; 35: 623-624

8 孙兰珍, 王素珍, 李晓琴. 晚间护理干预对肝硬化消化道出血患者影响的研究. 护士进修杂志 2013; 28: 1263-1265

9 任敏. 86例上消化道出血患者护理体会. 河南职工医学院学报 2013; 25: 489-491

10 黄明宜, 梁秀华, 韦惠云. 预见性护理联合优质护理在急性上消化道出血患者中的应用. 中国医药导刊 2013; 15: 226-227

11 李霞秋, 朱佳瑛. 预见性及针对性护理对肝硬化合并上消化道出血患者的影响. 中国实用护理杂志 2010; 26: 6-7

12 王秀梅, 邹玉敏, 朱劲松. 护理干预对溃疡性结肠炎合并下消化道出血患者治疗效果及焦虑自评量表、抑郁自评量表评分的影响. 中国医药导报 2013; 10: 136-137, 140

13 左悦, 仇淼. 1例急性肾梗死合并冠心病患者使用抗凝及抗血小板药物致消化道出血的护理. 中国实用护理杂志 2013; 29: 52-53

14 彭习兰. 循证护理与预见性护理在上消化道出血急救中的应用. 护士进修杂志 2012; 27: 271-273

15 陈群, 罗惠群, 郭世莉. 舒适护理在上消化道出血患者中的应用价值. 西部医学 2012; 24: 596-597

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本研究中阐述改进护理干预措施应用于老年上消化道出血患者的可行性和临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2126

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2126-2129
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pⅢC期胃癌的临床疗效

刘 健

背景资料
pⅢC期胃癌手术治疗一直以来是临床医师们关注的重点, 如何更好的提高手术后远期效果在临床中具有重要的作用. 因此, 加强术后远期效果在临床中具有重要的意义.

刘健, 四川省人民医院急救中心外科 四川省成都市 610072
刘健, 主治医师, 主要从事胃肠外科的研究.
作者贡献分布: 本文由刘健独立完成.
通讯作者: 刘健, 主治医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省人民医院急救中心外科.
18981838157@163.com
电话: 028-87393551
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pⅢC gastric cancer

Jian Liu

Jian Liu, Surgical Emergency Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China
Correspondence to: Jian Liu, Attending Physician, Surgical Emergency Center, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Erduan, the 1st Ring Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 18981838157@163.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion in the treatment of stage pⅢC gastric cancer.

METHODS: One hundred and twelve patients with stage pⅢC gastric cancer who received radical total gastrectomy from June 2009 to June 2012 were randomly divided into a study group and a control group. The control group received new path lymph node resection, and the study group received new path lymph node resection with perigastric vessel occlusion. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Operation time, bleeding volume, the number of resected lymph nodes, gastrointestinal function recovery time, and hospitalization time showed no significant differences between the study group and control group (183.5 min ± 21.3 min *vs* 181.2 min ± 20.9 min, 287.3 mL ± 33.6 mL *vs* 300.3 mL ± 32.7 mL, 27.8 ± 3.8 *vs* 28.1 ± 4.0, 95.7 h ± 7.4 h *vs* 96.1 h ± 7.2 h, 13.5 d ± 2.6 d *vs* 12.9 d ± 2.8 d, $P > 0.05$). At 1 year, there were no deaths in either group. The 3-year survival rates in the study group *vs* control group were 87.5% *vs* 83.9%, showing no significant difference ($P > 0.05$). The 1-year metastasis rates in the study group *vs* control group were 7.1% *vs* 8.9% ($P > 0.05$), and the 3-year metastasis rates were 28.6% and 51.1% ($P < 0.05$).

CONCLUSION: New path lymph node resection with perigastric vessel occlusion combined with radical total gastrectomy in patients with stage pⅢC gastric cancer can reduce the rate of postoperative metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; New path lymph node resection; Perigastric vessel occlusion; Clinical efficacy

Liu J. Clinical efficacy of new path lymph node

同行评议者
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

resection with perigastric vessel occlusion in treatment of stage pIIIC gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2126-2129 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2126.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2126

摘要

目的: 探讨新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗pIIIC期胃癌的临床效果.

方法: 将2009-06/2012-06的112例pIIIC期胃癌根治性全胃切除手术患者随机分为研究组与对照组, 对照组采取新型路径淋巴结清扫术治疗, 研究组采取新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术治疗, 观察两组的临床治疗效果.

结果: 研究组 *vs* 对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间为(183.5 min±21.3 min、287.3 mL±33.6 mL、27.8个±3.8个、95.7 h±7.4 h、13.5 d±2.6 d) *vs* (181.2 min±20.9 min、300.3 mL±32.7 mL、28.1个±4.0个、96.1 h±7.2 h、12.9 d±2.8 d), 差异无统计学意义(P>0.05). 两组患者术后1年无死亡病例, 生存率100.0%. 研究组 *vs* 对照组术后3年生存率87.5% *vs* 83.9%, 差异无统计学意义(P>0.05). 研究组 *vs* 对照组术后1年肿瘤远处转移率7.1% *vs* 8.9%(P>0.05); 术后3年肿瘤远处转移率为28.6% *vs* 51.1%, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合在pIIIC期胃癌根治性全胃切除术中阻断胃癌细胞随着淋巴与血液回流, 从而减少术中癌细胞远处传播. 同时, 降低术后肿瘤远处转移率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 新型路径淋巴结清扫术; 胃周血管阻断术; 临床疗效

核心提示: pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗效果显著, 阻断胃癌细胞中的淋巴与血液的回流, 提高远期的临床效果.

刘健. 新型路径淋巴结清扫联合胃周血管阻断术治疗pIIIC期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2126-2129
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2126.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2126

0 引言

胃癌是消化内科中常见的疾病, 是临床中常见的恶性肿瘤之一, 对患者的生活质量具有严重的影响. 而pIIIC期胃癌属于晚期的胃癌类型, 临床中可以采取根治性手术进行治疗, 从而防止肿瘤扩散, 最终提高患者的生存期[1]. 传统的根治性手术术后复发率高, 并且远期效果也不理想. 因此, 如何有效地提高胃癌患者的远期效果是医师们关注的重点问题[2,3]. 此次研究对新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗方案的效果进行分析, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将2009-06/2012-06的112例pIIIC期胃癌患者随机分为研究组与对照组, 每组均56例. 研究组与对照组患者的性别和年龄以及病灶部位等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组的患者采取新型路径淋巴结清扫术治疗, 首先应紧贴其左肝脏面进行切断肝胃韧带, 并切开其食管腹腔将腹膜进行返折, 紧接着游离其食管腹腔段, 在距离肿瘤上方3.0 cm位置进行断离食管和两侧的迷走神经. 同时, 进入到腹腔之后患者食管远端和胃向前拉动, 充分的使腹膜后间隙暴露. 最后, 对腹主动脉水平面实施清扫腹膜后脂肪淋巴组织(主要为第16组淋巴结), 并继续清扫第9组、7组、8组、10组和11组淋巴结, 且包括胃周的第1-6组淋巴结[4].

研究组患者实施新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗, 患者在开腹后实施清扫淋巴结, 其中新型路径淋巴结清扫术的操作方法参照对照组. 之后进行胃周血管阻断术, 胃周血管阻断术操作的过程中应缝扎胃周围的动静脉, 并依次的缝扎其胃网膜左侧和右侧动静脉以及胃左侧动静脉根部与胃冠状静脉根部汇入的静脉位置, 之后应对胃后静脉和胃短动静脉以及食管腹腔段的两侧奇静脉和半奇静脉进行缝扎. 同时, 需要阻断胃癌静脉, 防止血液回流到纵膈和肺部. 脾脏切除应预先对距离脾动脉根部5.0 cm位置进行阻断结扎其脾动脉, 从而避免胰体尾部出现缺血萎缩的情况[5,6].

研发前沿
临床中对于胃癌淋巴结清扫一直是关注的重点, 降低术后肿瘤远处转移是手术治疗中急需解决的重要问题.

相关报道
临床中对于胃癌患者实施腹腔镜淋巴结清扫术已经有相关的报道, 均认为是可行的, 但是远期效果并不理想. 而此次研究重点分析了新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术的临床效果.

创新盘点
此次研究重点阐述了pIIIC期胃癌远期治疗方法，并说明新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术在临床中的优越性.

表 1 研究组与对照组患者的基本资料对比

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病灶部位(n)			
			胃底贲门部	胃窦部	胃体部	胃角部
研究组	30/26	62.7±5.3	20	15	11	10
对照组	32/24	62.9±5.0	22	14	10	10
χ^2/t值	0.203	0.173	0.427			
P值	>0.05	>0.05	>0.05			

表 2 研究组与对照组手术中和术后的相关临床指标对比分析 (n = 56, mean ± SD)

分组	手术时间(min)	术中出血量(mL)	淋巴结清扫数量(个)	胃肠功能恢复时间(h)	住院时间(d)
研究组	183.5±21.3	287.3±33.6	27.8±3.8	95.7±7.4	13.5±2.6
对照组	181.2±20.9	300.3±32.7	28.1±4.0	96.1±7.2	12.9±2.8
t值	0.134	0.201	0.128	0.362	0.414
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 研究组与对照组术后1年和3年肿瘤远处转移率对比分析 n1/n(%)

分组	术后1年肿瘤远处转移率	术后3年肿瘤远处转移率
研究组	4/56(7.1)	14/49(28.6)
对照组	5/56(8.9)	24/47(51.1)
χ^2值	0.263	6.274
P值	>0.05	<0.05

1.2.2 观察指标: (1)手术时间; (2)术中出血量; (3)淋巴结清扫数量; (4)胃肠功能恢复时间; (5)住院时间; (6)术后3年生存状况; (7)随访肿瘤转移情况.

1.2.3 转移评定: 术后1年两组的对象均经过门诊和住院医技电话等方式对其进行随访, 术后半年之后每3 mo进行1次复查, 包括彩色多普勒超声和腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)等, 对于可疑的转移病灶通过细胞学或者病理学检查确诊, 判断转移状况.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t检验, 计数资料采取χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
此次研究在临床中的应用价值高, 对以后临床治疗具有较好的指导意义, 且新型路径淋巴结清扫术应用前景广泛.

2 结果

2.1 两组手术中和术后相关指标对比观察 研究组与对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间对比差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 生存状况观察 两组患者术后1年无死亡病例, 生存率100.0%. 研究组术后3年7例死亡, 49例生存, 生存率87.5%; 对照组术后3年9例死亡, 47例生存, 生存率83.9%. 差异无统计学意义(χ^2 = 0.524, P>0.05).

2.3 随访肿瘤转移情况观察 研究组与对照组术后1年肿瘤远处转移率比较差异无统计学意义(P>0.05); 研究组与对照组术后3年肿瘤远处转移率比较差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

pIIIC期胃癌是胃癌中常见的类型之一, 在临床中具有较高的发病率, 传统的方法采取手术进行治疗, 而腹腔静动脉系淋巴结清扫术是常见的手术方法, 在临床中具有较好的清除效果, 但是这种手术方法不能够及时的阻断胃淋巴和血液的回流, 且不符合胃肠道肿瘤的中央入路方式, 甚至还会导致癌细胞的远处转移[7,8]. 随着临床中对该病的研究, 有学者提出在胃癌病灶周围采取闭合器将其双层胃壁完全的钉合, 从而有效的阻断病灶的血流与淋巴回流,

然后进行后续的手术治疗, 最终达到防止术中肿瘤细胞的转移[9-11].

通过此次的临床研究分析, 临床中对于pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 能够大大的降低术后远期肿瘤转移率. 主要是由于新型的路径淋巴结清扫术改善传统的清扫路径, 从而更好的建立腹膜之后扩大间隙面积, 更好的清除淋巴结[12,13]. 同时, 手术的过程中还能有效的依据患者的基本情况进行控制腹腔动脉和其他的分支, 从而降低手术中的出血量, 且符合肿瘤中央入路的方式, 更好的缩短手术的治疗时间, 提高整体治疗效果[14]. 临床数据也显示, 研究组与对照组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、胃肠功能恢复时间、住院时间对比差异无统计学意义(P>0.05). 进一步说明, 临床中采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 可更好的治疗胃癌. 临床中二者联合治疗能够有效的阻断胃的淋巴与血液回流, 从而大大地降低了肿瘤的远处转移. 另外, 研究还显示, 研究组与对照组术后3年肿瘤远处转移率比较差异有统计学意义. 由此说明, 在降低远期肿瘤转移的治疗过程中, 采取新型路径淋巴结清扫术联合胃周血管阻断术效果显著, 可以更好的阻断癌细胞的转移, 提高远期的临床效果[15].

总之, pIIIC期胃癌患者采取新型路径淋巴结清扫术与胃周血管阻断术联合治疗是可行的, 可以较好的阻断胃癌细胞随着淋巴与血液的回流, 大大地降低肿瘤术后远处的转移, 提高远期的临床效果.

4 参考文献

1 陈广龙. 早期离断十二指肠在腹腔镜下根治性全胃切除术中的应用. 郑州: 郑州大学, 2014
2 杨爱国, 毛顺宝, 陈智勇, 聂凯. 胃癌IIIC期新型腹腔动脉系淋巴结清扫路径. 中华消化外科杂志 2013; 12: 34-37
3 余江, 张策, 王亚楠, 胡彦锋, 李国新. 腹腔镜全胃切除和D2淋巴结清扫的手术步骤及解剖要点. 中华消化外科杂志 2011; 10: 71-73
4 李育泉, 陈燕, 窦文博, 魏茂强, 姜雷. D1和D2淋巴结清扫术治疗胃癌的系统评价. 中国老年学杂志 2014; 21: 4123-4126
5 韩方海. 胃癌淋巴结转移与淋巴结清扫范围的临床研究. 广东: 2008年胃肠肿瘤学术研讨会, 2008
6 陈纯白, 季宪晚, 郑旭东, 胡永启, 阮战伟, 林则明. 保留贲门及腹腔动脉干区淋巴结广泛清扫在中上段食管癌切除术中的临床疗效观察. 现代实用医学 2013; 25: 293-294
7 李国立, 赵志惠. 胃癌前哨淋巴结导航手术的研究. 临床外科杂志 2013; 21: 763-764
8 Shinohara T, Hanyu N, Kawano S, Tanaka Y, Murakami K, Watanabe A, Yanaga K. Clinical significance of medial approach for suprapancreatic lymph node dissection during laparoscopic gastric cancer surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 1678-1685 [PMID: 24380991 DOI: 10.1007/s00464-013-3370-0]
9 郭志斌. 进展期胃癌病人门静脉周围淋巴结(No12pLN)清扫研究. 临床医学工程 2014; 21: 191-193
10 于雪峰. 胃癌D2淋巴结清扫术对肿瘤细胞腹腔播散的影响. 北京: 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议, 2014
11 朱伟毅. 胃癌根治术治疗50例胃癌患者临床疗效分析. 吉林医学 2013; 34: 6314
12 况飞. 胃周淋巴结的解剖定位与腹腔镜胃癌根治术淋巴清扫的相关性研究. 江西: 南昌大学, 2013
13 任宝清. 进展期胃癌腹腔镜淋巴结清扫的研究进展. 肿瘤研究与临床 2013; 25: 353-355
14 李国新, 牟廷裕, 余江, 王亚楠, 胡彦锋. 胰后入路保留胰脾的原位脾门淋巴结清扫在腹腔镜胃癌根治术中的应用. 中华消化外科杂志 2012; 11: 58-60
15 杨爱国, 毛顺宝, 陈智勇, 聂凯. 胃癌IIIC期腹腔动脉系淋巴结清扫径路改进的效果观察. 腹部外科 2012; 25: 222-224

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

名词解释

生活质量: 又被称为生存质量或生命质量, 全面评价生活优劣的概念;
胃癌根治术: 原发肿瘤连同转移淋巴结及受累浸润的组织一并被切除, 无肿瘤残存, 从而有可能治愈的手术.

同行评价

此次研究临床应用前景好, 且对以后的临床治疗具有较高的指导意义. 同时, 文章中观点鲜明, 结果真实可信, 实际应用价值高.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2130

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2130-2134
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价

朱 振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印 健

背景资料
降脂药物临床应用广泛, 有无症状性肝功能异常和药物性肝损伤等潜在的肝脏毒性. 近年来, 研究发现降脂药物还可以诱发自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH). 本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据.

朱振, 朱海杭, 徐永居, 印健, 扬州大学临床医学院附属医院 苏北人民医院消化科 江苏省扬州市 225001
曹海龙, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
朱振, 主要从事慢性肝病和消化系早期癌变的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81300272
作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由朱振完成; 病例选择、临床资料整理由朱海杭、徐永居及印健完成; 课题设计、文章修改和审阅由曹海龙完成.
通讯作者: 曹海龙, 副主任医师, 博士, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科.
cao_hailong@163.com
电话: 0514-87373385 传真: 0514-87373385
收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-12
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review

Zhen Zhu, Hai-Long Cao, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin

Zhen Zhu, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin, Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Hai-Long Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300272
Correspondence to: Hai-Long Cao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. cao_hailong@163.com
Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-12
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To identify the clinical characteristics of lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis (AIH).

METHODS: The clinical data for patients with lipid-lowering agents-induced AIH were retrieved from Chinese Biomedical Database, VIP Medical information resource system and PubMed (January 1983 to October 2014) to conduct a systematic review.

RESULTS: Multiple lipid-lowering agents could induce AIH. A total of 14 cases due to 7 kinds of drugs were identified, and 64.3% (9/14) of the patients were females. No significant differences were found in clinical manifestations or liver histology compared to sporadic AIH, and lipid-lowering agents-induced AIH patients might have extrahepatic manifestations such as systemic lupus erythematosus and rhabdomyolysis. Different statins might have cross-toxicity, liver injury with a shorter latency period and more serious symptoms could occur when other statins were reused. Discontinuation of offending drugs was the essential treatment when the diagnosis was established; however, liver function in 6 patients was even worse although the drugs were stopped and 28.6% (4/14) of the patients finally developed cirrhosis. Immunosuppressive therapy was needed in 92.9% (13/14) of patients. Most patients responded well and the liver function was gradually improved, while antinuclear antibody titer might also significantly decrease and even turn negative. Long-term immunosuppressive therapy was not needed generally because relapse seldom occurred.

CONCLUSION: Different characteristics can be

同行评议者
姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

found in lipid-lowering agents-induced AIH patients compared to sporadic AIH patients. Liver function and antinuclear antibody tests with intensive follow-up may promote an immediate diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering agents; Autoimmune hepatitis; Systematic review

Zhu Z, Cao HL, Zhu HH, Xu YJ, Yin J. Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2130-2134 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2130

摘要

目的: 系统评价国内外关于降脂药物诱导的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的临床特点.

方法: 在中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库中检索1983-01/2014-10所有降脂药物诱导的AIH中英文病例资料进行分析.

结果: 多种降脂药物可诱导AIH发生, 共检索到7种药物14例报道, 女性占64.3% (9/14). 与散发性AIH相比, 临床表现及肝组织学改变相似, 还可引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现. 他汀类降脂药物之间可能存在交叉毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重. 确诊后需立即停药, 6例停药后肝功能异常仍继续加重, 其中28.6%(4/14)进展为不同程度肝硬化. 92.9%(13/14)患者经免疫抑制治疗. 该病较少复发, 通常不需长期治疗.

结论: 降脂药物诱导的AIH特点与散发性AIH存在异同之处, 监测肝功能和自身抗体的动态变化以及加强随访便于及时发现和诊治.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 降脂药物; 自身免疫性肝炎; 系统评价

核心提示: 多种降脂药物可诱导自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发生, 以女性多见, 其临床表现及肝组织学改变与散发性AIH相似. 确诊后需立即停药, 大多数经免疫抑制治疗有效. 长期服用降脂药物需详细记录患者用药情况, 动态监测肝功能和自身抗体.

朱振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印健. 降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2130-2134 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2130

研发前沿
多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 降脂药物诱导AIH临床报道较少, 其确切发病机制和临床特点目前尚未完全明了.

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的病因并不明确, 目前认为是存在遗传易感性的个体在环境因素作用下激发针对肝脏抗原特异性免疫应答反应所导致的炎症病变. 近年来, 有报道多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 统称药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH)[1-3]. 降脂药物临床应用广泛, 其肝脏毒性日益受到重视. 本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索1983-01/2014-10中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库, 通过参考文献追溯检索相关资料, 并与相关参考文献通讯作者联系索取详细病例资料. 检索词为“自身免疫性肝炎、药物诱导(的)自身免疫性肝炎、药物诱导的自身免疫性肝损害、Autoimmune hepatitis、AIH、Drug-induced autoimmune hepatitis、Drug-induced autoimmune-like hepatitis、Drug-related autoimmune hepatitis及DAIH”. 收集所有相关病例报道的文献, 从中逐一筛选出降脂药物诱导的AIH.

1.2 方法 收集符合纳入标准的中英文文献, 排除无详细病例描述、与本研究无关及同一单位和相同作者的文献, 全部查找到原文. 逐篇复习文献全文, 进行质量评估. 对一般人口学特征、用药史、临床表现、肝穿刺病理、诊断及治疗转归等有关变量特征的数据进行转换和摘录. 结合国际AIH组的简化诊断标准重新进行评分核对, 评分≥7分: 确诊AIH; ≥6分: AIH可能[4]. 2个评论员独立提取资料, 如遇不一致, 通过讨论协商解决.

相关报道
John等报道1例75岁女性服用辛伐他汀后出现腹胀、黄疸和下肢乏力等症状, 经肝功能、免疫球蛋白、病毒性肝炎、自身抗体、肝穿刺活检等检查诊断为降脂药物诱导AIH, 经硫唑嘌呤和强的松治疗后症状缓解.

创新盘点
国内外关于降脂药物诱导AIH的研究多为个案或少数病例的报道, 本文通过文献再回顾, 对国内外降脂药物诱导AIH病例的临床表现、实验室检查、肝穿刺病理及治疗转归进行详细汇总, 具有一定的临床参考价值.

表 1 降脂药物诱导的AIH临床资料

药物	性别/年龄(岁)	服药时间(mo)	黄疸	自身抗体	肝脏病理积分	AIH简化评分	治疗	治疗反应
阿托伐他汀[8-12]	男/71	36[1]	有	ANA: 1∶40 SMA: 1∶320	1	7	激素	良好
	女/55	3	有	ANA: 1∶160 SMA: 1∶80	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/47	5	有	SMA: 1∶40	2	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/51	4	有	SMA: 1∶160	1	7	激素+麦考酚酸酯	良好
	女/65	1	有	ANA: 1∶1280 SMA: 1∶1280	1	7	激素	良好
	女/58	7	有	ANA: 1∶640 抗核小体抗体+	1	7	激素+他克莫司+麦考酚酸酯	差
瑞舒伐他汀[8]	女/58	3	有	ANA: 1∶640 SMA+	1	7	激素	良好
氟伐他汀[13]	男/67	4	无	ANA: 1∶640 抗甲状腺抗体+	1	6	激素+硫唑嘌呤	良好
辛伐他汀[10,14]	女/51	4	有	ANA: 1∶80 SMA: 1∶40	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	女/76	12[1]	有	ANA: 1∶320 抗双链DNA抗体+	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
罗舒伐他汀[15]	女/46	2[1]	有	SMA: 1∶160	1	7	激素	良好
洛伐他汀[16]	女/64	24	有	ANA: 1∶640	-	-	激素	良好
依折麦布[17,18]	男/58	3	无	SMA +	1	6	激素	良好
	女/50	3	有	ANA: 1∶160 抗双链DNA抗体+	-	-	仅停药对症治疗	良好

[1]超过: 超过36 mo, 超过12 mo等. AIH: 自身免疫性肝炎; ANA: 抗核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体.

统计学处理 对每篇文章中涉及临床、病理及诊断等有关变量特征的描述性资料数据采用Excel统计软件进行分类汇总分析. 计数资料采用卡方检验或确切概率计算法. 应用SPSS13.0统计软件包处理, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 关于降脂药物诱导AIH的文献共18篇, 其中中文文献2篇, 1篇报道的药物和临床资料不明确无法进行评价[5], 另1篇报道的降脂药物诱导AIH未做具体分析[6]; 2篇关于氯贝特和非诺贝特诱导AIH的报道为法语文献; 1篇为氟伐他汀诱导AIH合并原发性胆汁性肝硬化的重叠综合征[7]; 1篇阿托伐他汀的报道系重复报道, 均予以剔除, 累计获取14例降脂药物诱导AIH的详细资料. 其中根据AIH简化诊断标准评分结果, 确诊AIH 10例, AIH可能2例, 其余2例的资料记录不完整, 结合临床综合分析考虑符合AIH的诊断. 本组资料女性9例, 占64.3%(9/14), 年龄46-76岁(58.36岁±9.17岁), 发病前用药时间在1-36 mo, 常在服药后隐匿发生. 多种降脂药物能诱导AIH发生, 其中他汀类包括: 阿托伐他汀[8-12]、舒瑞伐他汀[8]、氟伐他汀[13]、辛伐他汀[10,14]、罗舒伐他汀[15]和洛伐他汀[16]; 还有选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布[17,18], 如表1.

2.2 临床表现 降脂药物诱导AIH患者通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 其中3例患者为服用氟伐他汀或普伐他汀引起肝损伤, 停用后改服阿托伐他汀而发病, 发生肝损害的潜伏期更短, 症状更严重(该3例患者服用氟伐他汀或普伐他汀后出现肝损伤, 查自身抗体、病毒性肝炎均阴性, 仅为药物性肝损伤, 不考虑为药物诱导的自身免疫性肝炎. 停用后改服阿托伐他汀再次出现肝损伤, 查抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)阳性, 故考虑为阿托伐他汀诱导的自身免疫性肝炎)[9-11]. 临床表现与散发性AIH相似, 主要包

应用要点
长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 建议对此类患者动态监测肝功能和自身抗体的变化、加强随访. 如发现降脂药物诱导AIH, 需立即停药、及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

括: (1)肝功能异常的表现: 患者出现恶心、乏力、疲劳、厌食、黄疸及肝大等表现. 多数停药后可缓解, 1例患者停药2 mo后再次出现肝功能异常[8], 6例患者出现停药后短期内肝功能异常继续加重[9-13], 4例停药后仍进展为不同程度肝硬化[9,11,12], 显著高于国外一组关于抗微生物药物诱导AIH的报道(4/14 *vs* 0/22, P = 0.033)[1]. 85.7%(12/14)患者出现肝细胞性黄疸或肝内胆汁淤积, 严重者还可引起肝衰竭[12]; (2)肝外表现: 可出现发热、关节痛及血白细胞减少等表现, 阿托伐他汀、洛伐他汀和依折麦布还可同时引起系统性红斑狼疮样症状[12,16,18], 辛伐他汀可同时引起横纹肌溶解症状[14].

2.3 实验室检查 (1)肝功能: 主要表现为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)明显升高, ALT波动在263-3074 U/L, AST波动在95-2566 U/L, 总胆红素波动在15.0-239.4 μmol/L, γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)和碱性磷酸酶亦可升高; (2)自身抗体: 血清中可检测到多种自身抗体, 最常见的是ANA和SMA, 滴度较高, 通常>1∶80, 3例患者治疗后自身抗体滴度可显著下降甚至转阴[9,15,18]. 另外, 有些患者还可检测出抗甲状腺抗体、抗核小体抗体和抗双链DNA抗体等[12,14,18]; (3)免疫球蛋白: 患者血清免疫球蛋白G(IgG)升高, 多为正常高值的1.1倍以上; (4)人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA): 6例患者进行HLA检测, 均为DR3、DR4或DR7型.

2.4 肝穿刺病理学检查 共12例患者进行肝穿刺病理学检查, 仅1例同时存在汇管区和小叶内淋巴细胞和浆细胞浸润、界面性炎症以及玫瑰花结形成3项表现, 为典型AIH病理表现积2分[10], 其余为符合AIH表现积1分, 如表1. 汇管区还可出现少量嗜酸性粒细胞浸润; 严重者还可表现为桥接坏死、显著胆汁淤积以及不同程度的肝纤维化和肝硬化. 与散发性AIH患者肝组织病理改变无明显差别[1], 未见其他特殊病理改变.

2.5 治疗及转归 所有病例均有治疗和转归记录. 92.9%(13/14)患者需要使用糖皮质激素或联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤及麦考酚酯)治疗, 肝功能可显著改善或者恢复正常. 一般不需长期治疗, 免疫抑制治疗撤药后进行随访, 3例停用糖皮质激素后肝酶再次升高, 其中2例加用硫唑嘌呤后恢复正常[9,10], 其余均未见复发. 1例联合应用多种免疫抑制剂才避免进行肝移植, 但最终仍进展为肝硬化[14].

3 讨论

在应用药物治疗过程中, 由药物本身或其代谢产物引起的肝损伤被称为药物性肝损伤, 表现为各种类型的急慢性肝病. AIH是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点. 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH[1-3].

随着血脂异常症及相关疾病的日益增多, 降脂药物特别是他汀类成为临床上最常用的处方药之一, 目前对其肝脏毒性包括无症状性肝功能异常以及致死性肝损伤等已有充分认识[12]. 近年来, 临床发现降脂药物还可以诱发AIH, 可能的发病机制是在某些特异质个体中, 药物直接在肝脏或通过肠肝循环进行代谢的产物作为半抗原与内源性蛋白质结合形成药物-蛋白质加合物, 具有免疫原性. 转运到肝细胞膜后, 形成具有抗原性的靶位, 能诱导产生抗肝细胞抗体, 最终导致自身免疫反应[1-3]. 本组资料还显示调控免疫反应的HLA均为DR3、DR4或DR7型, 这也提示降脂药物可能更易对有遗传易感性人群触发AIH.

国内外的研究多为个案或少数病例的报道, 未见对所有降脂药物诱导AIH病例的临床特点以及治疗转归的详细汇总. 本系统评价发现降脂药物诱导的AIH仍以女性多见, 通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 起病较为隐蔽, 与散发性AIH相比临床表现及肝组织学改变相似, 还可以引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现. 另外, 值得注意的是他汀类药物之间可能存在交叉肝脏毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重, 可能是通过免疫回忆应答更快地导致严重肝损害[9-11]. 因此, 服药史的详细记录、分析服药与AIH的关系、停药后和再用药的反应以及长期的随访对于DAIH准确诊断至关重要[1-3]. 然而本组资料病例较少, 可

名词解释

AIH: 是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点;

药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH): 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH.

同行评价
药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH. 降脂药物可以引起DAIH, 本文通过文献再回顾, 系统阐述了降脂药物诱导AIH特点, 内容较新, 有临床参考价值.

能与临床上对该病认识不足以及未能规范报道有关, 充分认识其临床特点可能有助于更多病例的及时发现.

一旦确诊应立即停药, 部分患者停药后肝功能即可逐渐恢复正常. 治疗方案与散发性AIH类似, 通过激素或免疫抑制剂治疗, 数月后肝功能可以改善或者恢复正常. 大多数患者治疗反应较好, 自身抗体可显著下降甚至转阴, 往往不需要长期治疗, 停用免疫抑制治疗后较少复发, 这与散发性AIH显著不同[1,2]. 然而由于自身免疫机制一旦被激活很难停止, 有些患者停用降脂药物后病情仍可继续进展[9-13], 甚至激素联合免疫抑制剂治疗还可进展为不同程度肝硬化, 进展为肝硬化的比例明显高于抗微生物药物诱导AIH的报道[1], 这也提示降脂药物激活的自身免疫反应往往更严重更易造成持续的肝脏损伤, 需要引起足够重视.

由此可见, 长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 临床特点与散发性AIH存在异同之处. 有必要对患者的用药情况详细记录, 监测肝功能和自身抗体的动态变化, 及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

4 参考文献

1 Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-2048 [PMID: 20512992 DOI: 10.1002/hep.23588]
2 Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 958-976 [PMID: 21327704 DOI: 10.1007/s10620-011-1611-4]
3 江宇泳. 药物诱导的自身免疫性肝炎. 药物不良反应杂志 2008; 10: 199-204
4 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
5 郭希菊. 药物诱导的自身免疫性肝炎5例临床分析. 临床医学 2009; 29: 49-50
6 柳芳芳, 段学章, 臧红, 申力军, 赵攀, 胡瑾华, 郭晓东, 辛绍杰. 药物诱导自身免疫样肝炎的临床病理分析. 肝脏 2013; 7: 444-447
7 Nakayama S, Murashima N. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis triggered by fluvastatin. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 97-99 [PMID: 21503830 DOI: 10.1007/s12664-011-0092-x]
8 Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, Chalasani N, Bonkovsky HL. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014; 60: 679-686 [PMID: 24700436 DOI: 10.1002/hep.27157]
9 Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 412-422 [PMID: 19826975 DOI: 10.1055/s-0029-1240010]
10 Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-761 [PMID: 16940892 DOI: 10.1097/00004836-200609000-00018]
11 Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-924 [PMID: 12867804 DOI: 10.1097/00042737-200308000-00014]
12 Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-412 [PMID: 12765306 DOI: 10.1191/0961203303lu313cr]
13 Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver Int* 2007; 27: 592 [PMID: 17403199 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01498.x]
14 John SG, Thorn J, Sobonya R. Statins as a potential risk factor for autoimmune diseases: a case report and review. *Am J Ther* 2014; 21: e94-e96 [PMID: 23782756 DOI: 10.1097/MJT.0b013e31828e5bfb]
15 Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-590 [PMID: 15827453 DOI: 10.1097/00042737-200505000-00019]
16 Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1667-1668 [PMID: 1872674 DOI: 10.1001/archinte.1991.00400080147030]
17 Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC, Seldenrijk CA. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 908-911 [PMID: 16797241 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.04.014]
18 van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 402-404 [PMID: 16168199 DOI: 10.1258/0004563054890105]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2135

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2135-2142
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛

王淑英, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛, 中国人民解放军第302医院临床输血中心 北京市 100039
王开利, 中国人民解放军第302医院血液净化中心 北京市 100039
2012年中国人民解放军第302医院基金资助项目, No. YNKT2012032
作者贡献分布: 本课题由冯艳青与王开利共同设计; 研究过程由王淑英、冯艳青、刘振红、刘志国、牛国涛及王开利共同完成; 数据分析和论文写作由王淑英完成; 冯艳青审校.
通讯作者: 冯艳青, 副主任技师, 100039, 北京丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院临床输血中心.
fengyanqing68@163.com
电话: 010-66933357
收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2014-11-24
接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-05-08

Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure

Shu-Ying Wang, Kai-Li Wang, Yan-Qing Feng, Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu

Shu-Ying Wang, Yan-Qing Feng, Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China
Kai-Li Wang, Blood Purification Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China
Supported by: the Funded Project of the 302nd Hospital of PLA in 2012, No. YNKT2012032
Correspondence to: Yan-Qing Feng, Associate Chief Technician, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, 100 West Fourth Ring Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China. fengyanqing68@163.com
Received: 2014-11-08 Revised: 2014-11-24
Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To compare the therapeutic efficacy of plasma exchange using fresh frozen plasma (FFP), frozen plasma (FP) or FFP + FP (1∶1) in patients with acute-on-chronic liver failure.

METHODS: One hundred and fourteen patients with acute-on-chronic liver failure hospitalized at our hospital from June 2013 to December 2013 were divided into three groups, including 38 cases who underwent plasma exchange with FFP, 38 cases with FP, and 38 cases with FFP + FP (1∶1). Before plasma exchange, we compared the activation of coagulation factors and clotting function of FFP, FP and FFP + FP. Biochemical and clotting indicators before and after plasma exchange in the three groups of patients were tested and compared.

RESULTS: The activation levels of FⅡ:C (104.25% ± 5.43% *vs* 86.42% ± 8.76% *vs* 94.95% ± 7.52%) and FⅦ:C (88.26% ± 21.49% *vs* 89.59% ± 12.10% *vs* 88.63% ± 14.46%) in FFP, FP and their mixture showed no significantly differences ($P > 0.05$); however, the activation level of FⅤ:C (103.28% ± 25.32% *vs* 72.13% ± 21.49% *vs* 89.98% ± 22.33%), prothrombin time, activated partial prothrombin time, prothrombin activity, international normalized ratio, and the contents of Fig were significantly different ($P < 0.05$). There were no significant differences in clotting and biochemical indicators after plasma exchange, the incidence of adverse reactions during the procedure, rebound percentage of some indicators after 7 d, or the mortality and improvement rates when discharged in the three groups.

CONCLUSION: FFP can be replaced by FP in

背景资料
在肝衰竭治疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换, 但对于肝病患者而言, FⅧ:C的活性并不减低甚至增加, 而新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机, 普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换?

同行评议者
郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

研发前沿
国内外此类研究甚少, 有些文章并未对生化指标、置换后反弹和死亡情况进行分析.

plasma exchange when there is a shortage of FFP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fresh frozen plasma; Frozen plasma; Plasma exchange; Acute-on-chronic liver failure

Wang SY, Wang KL, Feng YQ, Liu ZH, Liu ZG, Niu GT. Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2135-2142 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135

摘要

目的: 比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半用于血浆置换治疗慢加急肝衰竭的疗效, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中应用价值.

方法: 选择2013-06/2013-12符合条件的慢加急肝衰竭患者114例, 分为3组: 38例用2000 mL普通冰冻血浆, 38例用2000 mL新鲜冰冻血浆, 38例用1000 mL普通冰冻血浆+1000 mL新鲜冰冻血浆两种血浆进行血浆置换. 对3组患者血浆置换前后凝血功能和生化指标、治疗过程中的不良反应发生率、血浆置换后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率进行比较.

结果: 新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆及二者各半的混合血浆中FⅡ:C(104.25%±5.43% *vs* 86.42%±8.76% *vs* 94.95%±7.52%)、FⅦ:C(88.26%±21.49% *vs* 89.59%±12.10% *vs* 88.63%±14.46%)差异无统计学意义(P>0.05); FⅤ:C(103.28%±25.32% *vs* 72.13%±21.49% *vs* 89.98%±22.33%)差异显著(P<0.01); 凝血功能的差异具有显著性(P<0.05). 3组患者血浆置换前生化指标和凝血因子及凝血功能没有显著性差异(P>0.05); 置换术后凝血因子、凝血功能及生化指标、治疗过程中不良反应发生率、血浆置换术后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率没有显著性差异(P>0.05).

结论: 在新鲜冰冻血浆短缺时, 普通冰冻血浆可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆进行血浆置换.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 新鲜冰冻血浆; 普通冰冻血浆; 血浆置换; 慢加急肝衰竭

核心提示: 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, 普通冰冻血浆(frozen plasma)可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma)进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间.

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛. 不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2135-2142 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135

0 引言

肝衰竭时, 由于肝脏细胞合成和代谢能力减弱引起黄疸, 凝血功能不足和氨的代谢速度下降, 这些毒性物质进一步损害肝细胞, 形成恶性循环[1]. 每个国家肝衰竭的死亡率不同, 但是都很高. 中国是一个很大的病毒性肝炎国家, 患病比例达到10%, 病毒性肝炎是肝衰竭发生的重要诱因之一. 目前肝衰竭的治疗方式有以下3种: 常规的内科支持治疗, 人工肝支持及肝移植. 内科支持治疗不能去除损害肝细胞的毒性物质, 肝移植尽管是治疗肝衰竭的最佳治疗方式, 但是肝源的供应远远不能满足患者的需求, 因此人工肝的支持就成为治疗肝衰竭的不二之选, 目前用于临床的人工肝包括血液透析、血液滤过、血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆灌流、特异性胆红素吸附和分子吸附循环系统, 连续性血液净化治疗, 血浆置换不仅能够清除血液内大、中、小分子毒素物质, 更重要的是成本较低, 价格低廉, 因此成为应用最广泛的人工肝方式. 血浆置换主要通过血浆分离器将病理血浆从全血中迅速有效地分离出来并去除, 同时补充等量的新鲜冰冻血浆, 在清除毒素物质的同时补充凝血因子、蛋白和肝脏再生刺激因子, 为肝功能恢复争取宝贵的时间. 冰冻血浆根据从采集到分离的间隔时间不同分为新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)和普通冰冻血浆(frozen plasma, FP), 二者的区别是新鲜冰冻血浆内含有不稳定的凝血因子FⅤ和FⅧ较多. 在肝衰竭诊疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换[1], 但对于肝病患

者而言, FⅧ:C的活性并不减低甚至增加[2-3], 而且新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机, 普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换? 国内外此类研究甚少, 有些只是关注了凝血功能的变化[4], 肝衰竭患者进行血浆置换不仅是为了改善患者的凝血功能, 一些毒素如总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肌酐(creatinine, CRE)的去除效果也是需要关心的主要问题[5]. 本文通过比较3组患者用不同血浆进行血浆置换后凝血功能、生化指标、治疗过程中不良反应发生率、治疗结束后7 d关键指标的反弹百分比及出院时好转率和死亡率, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-06/2013-12在中国人民解放军第302医院做血浆置换的慢加急性肝衰竭患者, 诊断标准为: 在慢性肝病基础上, 短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群, 表现为: (1)极度乏力, 有明显的消化道症状; (2)黄疸迅速加深, TBIL>正常值上限10倍或每日上升≥17.1 μmol/L; (3)出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PT)≤40%或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)≥1.5, 并排除其他原因者; (4)失代偿性腹水; (5)伴或不伴有肝性脑病. 肝衰竭原因明确为乙型肝炎病毒感染者, 不合并其他原因引起的肝衰竭. 排除标准: 入院时合并有活动性出血、弥漫性血管内凝血者、妊娠者; 对治疗过程中所用药品或血制品如鱼精蛋白、肝素和血浆等高度过敏者; 合并肝癌或其他系统的恶性肿瘤者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后均按肝衰竭进行综合治疗, 包括卧床休息, 维持水电解质酸碱平衡、抗病毒治疗、补充白蛋白、凝血因子、保肝、降酶及应用利尿剂药物等. 针对不同并发症(原发性细菌性腹膜炎、肝性脑病)及感染等进行相应处理, 在患者病情许可的情况下, 应用PE, PE治疗次数根据患者的病情等情况决定.

1.2.2 血浆置换: 3组患者均使用日本Kuraray产KM-8900型人工肝治疗仪. 对患者行颈内静脉插管建立体外循环通路, 选用日本生产的Evacure-4A选择性膜型血浆分离器, 治疗时间为1.5-4.0 h, 血液流量为110-150 mL/min , 血浆分离速度为20-30 mL/min, 治疗过程中由经验丰富的医护人员监测生命体征及各种不良反应的发生并记录. 实验用血浆均来自北京市红十字血液中心, FFP和FP分别是血液采集后经CPD抗凝全血8 h内和8-24 h内分离制备而成. 操作严格按照《中国输血技术操作规程》进行制备.

1.2.3 疗效判定: 临床好转标准: (1)乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转, 肝性脑病消失; (2)黄疸、腹水等体征明显好转; (3)肝功能指标明显好转[TBIL降至正常的5倍以下, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)>40%]临床无效: 治疗后消化系症状未减轻或继续恶化, 血清TBIL未降低或继续升高, PT未缩短或继续延长, 出现严重并发症(出院时TBIL未降至正常的5倍以下, PTA<40%)或病情进展, 转外科行肝移植. 死亡: 脑死亡或治疗无效后患者自动放弃治疗.

1.2.4 检测指标: 血浆置换前将血浆在37 ℃水浴融化, 融化后留取血袋小辫子内的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆1 mL于无任何抗凝剂的无菌干燥试管内,普通冰冻血浆、新鲜冰冻血浆各留样30份, 二者混合后留样30份, 混匀后1 h内进行凝血因子和凝血功能的测定. 血浆置换前和最后一次治疗后2 h内分别测定患者的凝血指标和生化指标. 凝血指标和生化指标分别由法国STAGO全自动血凝分析仪和COBAS-FARA-Ⅱ全自动生化分析仪进行检测. 各指标的参考值范围如表1所示,检测所用试剂均为厂家提供的与相应检测仪器配套的试剂.

1.2.5 研究项目: 比较置换前两种血浆及各半混匀后的凝血功能; 比较血浆置换前、最后一次血浆置换2 h内测定患者的凝血指标和生化指标; 比较3组患者在治疗过程中出现的不良反应, 不良反应包括过敏、出血、电解质紊乱及其他. 过敏反应是指开始治疗后至治疗结束后6 h之内出现的高热、寒战、皮疹、瘙痒、潮红、畏冷, 经盐酸异丙嗪或地塞米松治疗后好转且排除感染引起的发热. 出血是指PE治疗结束后0.5-6.0 h出现颈内静脉置管处少量渗血、渗液. 电解质紊乱: 低电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗

相关报道
王云英老师报道的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆用于血浆置换后凝血功能的比较, 启发了我们进行深入研究.

创新盘点
本文除了研究不同血浆置换后凝血功能的比较, 进行了生化指标的分析, 重要的是还进行了反弹情况、不良反应和出院时的好转率及死亡率的比较分析, 研究比较全面, 连续性较强.

表 1 检测指标及参考值范围

指 标	参考值范围
PT(s)	12-14
PTA(%)	65-130
APTT(s)	22-36
INR	0.85-1.15
Fig(g/L)	2.0-4.0
FⅡ:C(%)	80-100
FⅤ:C(%)	80-100
FⅦ:C(%)	80-100
TP(g/L)	55.00-85.00
ALB(g/L)	35.00-55.00
TBA(μmol/L)	0-10
TBIL(μmol/L)	3.4-20.5
DBIL(μmol/L)	0.0-6.8
CHE(U/L)	4000-13000
CRE(μmol/L)	36.00-132.00
Na^+(mmol/L)	135-155
K^+(mmol/L)	3.5-5.5
Ca^{2+}(mmol/L)	2.25-2.70
Cl^-(mmol/L)	95-115

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FⅡ:C: 凝血因子Ⅱ活度; FⅤ:C: 凝血因子Ⅴ活度; FⅦ:C: 凝血因子Ⅶ活度; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; Na^+: 钠离子; K^+: 钾离子; Ca^{2+}: 钙离子; Cl^-: 氯离子.

后低于正常值下限; 高电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗后高于正常值下限. 比较血浆置换后第7天3组患者的反弹情况: 最后一次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后一次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后一次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比. 比较3组患者出院时的好转率和死亡率.

统计学处理 所有数据采用SPSS17.0软件统计处理, 计量资料用mean±SD表示, 3组进行方差分析, 计数资料用%表示, 3组进行Pearson χ^2检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象人口学特征 根据纳入标准和排除标准共有114例分别用3种血浆进行PE治疗. 所有患者均在肝衰竭综合治疗的基础上加用PE治疗, 其中男性97例, 女性17例, 共计治疗次数267次, 平均2.34次/人, 每例治疗1-7次, 1次28例, 2次22例, 3次27例, 4次10例, 5次7例、6、7次各3例.

2.2 3种血浆凝血因子和凝血功能的比较 3种血浆中凝血因子FⅡ、FⅦ活度比较差异没有统计学意义($P>0.05$), 凝血因子FⅤ的活度和凝血时间差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 3组患者术前基线比较 对3组患者的术前的生化指标、凝血指标及年龄进行比较, 差异均没有统计学意义($P>0.05$)(表3). 普通冰冻血浆组患者男31例(81.58%), 新鲜冰冻血浆组男33例(86.84%), 混合血浆组男33例(86.84%), 差异没有统计学意义($P>0.05$).

2.4 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标的比较 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标与术前比较除了白蛋白、球蛋白、总蛋白和肌酐外, 其他指标差异均有统计学意义($P<0.05$)(本文未提供具体结果); 3组患者之间术后凝血和生化指标差异没有统计学意义(表4, 5).

2.5 治疗过程中不良反应的比较 3组患者在治疗过程中各种不良反应的发生率差异没有统计学意义($P>0.05$), 如表6所示.

2.6 3组患者的术后7 d反弹情况的比较 血浆置换第7天3组患者的反弹情况差异没有统计学意义($P>0.05$)(表7), 由于患者死亡或无效自动出院, 导致FFP组、FP组和FFP+FP组随访的人数分别为33、32、33例.

2.7 3组患者出院时的好转率、死亡率的比较 患者出院时的好转率、死亡率差异没有统计学意义($P>0.05$), 如表8所示, 出院时FFP组、FP+FFP组和FP组分别死亡12、15和13例.

3 讨论

在所有凝血因子中, FⅤ和FⅧ是半衰期较短且不稳定的凝血因子, 在体外的半衰期分别是12-15 h和8-12 h, 肝衰竭时多种凝血因子多会出现缺乏现象, 唯独FⅧ活性升高, 机制尚不明确[6], 因此本实验未测定Ⅷ因子活度从表1中可以看出, FⅤ在FFP与FP中的活度差异有统计学意义. 而稳定凝血因子FⅡ和FⅦ活度差异有统计学意义. FFP的凝血时间比FP短, 凝血酶原活动度高. 因此, 理论上血浆置换用FFP是最好的. 中国人民解放军第302医院是肝病专科医院, 新鲜冰冻血浆用于血浆置换往往是供不应求, 因此延误了很多患者血浆置换

表 2　3种血浆凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	FⅡ:C(%)	FⅤ:C(%)	FⅦ:C(%)	PT(s)	PTA(%)	APTT(s)	INR	Fig(g/L)
FP组	86.42±8.76	72.13±21.49	88.26±24.92	11.88±0.54	82.45±7.04	41.31±5.97	0.99±0.04	1.87±0.59
FFP组	104.25±5.43	103.28±25.32	89.59±12.10	12.42±0.86	87.44±5.62	32.28±3.81	1.304±0.07	2.34±0.65
FP+FFP组	94.95±7.52	89.98±22.33	88.63±14.46	10.93±0.56	84.71±6.35	36.12±4.59	1.08±0.03	2.13±0.54
*F*值	0.6782	13.7289	0.0434	38.0822	4.6260	25.9507	317.9838	4.6969
*P*值	0.5102	0.0000	0.9575	0.0000	0.0123	0.0000	0.0000	0.0116

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FⅡ:C: 凝血因子Ⅱ活度; FⅤ:C: 凝血因子Ⅴ活度; FⅦ:C: 凝血因子Ⅶ活度; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 3　3组患者术前基线情况的比较 (mean ± SD)

指标	FFP组	FFP+FP组	FP组	*F*值	*P*值
TP(g/L)	53.63±13.07	53.86±7.29	51.23±6.413	0.9125	0.4045
ALB(g/L)	28.81±2.72	28.35±2.43	28.77±2.67	0.3623	0.6969
DBIL(μmol/L)	281.38±105.77	282.47±38.36	277.80±72.424	0.0281	0.9723
TBIL(μmol/L)	406.37±159.60	398.41±123.56	390.85±109.00	0.1305	0.8778
TBA(μmol/L)	229.18±100.33	260.32±105.25	251.35±100.33	0.9385	0.3943
CHE(U/L)	2812.61±1627.89	2875.52±1403.38	2891.64±1107.50	0.0340	0.9666
CRE(μmol/L)	100.19±57.43	103.50±48.32	111.41±80.18	0.3141	0.7311
PT(s)	26.06±10.15	27.62±9.25	25.83±7.89	0.4310	0.6509
PTA(%)	37.46±20.22	33.27±16.91	35.00±15.48	0.5409	0.5838
INR	2.10±0.62	2.07±0.54	2.12±0.80	0.0549	0.9466
FIG(g/L)	1.41±0.80	1.39±0.75	1.46±0.66	0.0905	0.9136
APTT(S)	79.60±31.50	83.24±30.58	81.42±32.43	0.1268	0.8811
FⅡ:C(%)	27.02±12.39	33.42±13.57	32.76±23.18	1.6144	0.2037
FⅤ:C(%)	38.82±26.04	36.99±22.55	37.80±21.33	0.0584	0.9433
FⅦ:C(%)	49.02±12.23	47.40±11.19	48.28±10.21	0.1978	0.8208
年龄(岁)	43.46±13.01	42.88±12.25	46.74±11.17	1.1121	0.3325

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FⅡ: 凝血因子Ⅱ; FⅤ: 凝血因子Ⅴ; FⅦ: 凝血因子Ⅶ; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

应用要点

在临床中, 当新鲜冰冻血浆缺乏时, 可以用普通冰冻血浆代替部分或全部新鲜冰冻血浆用于血浆置换.

的最佳时机, 本研究通过比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半混合血浆用于血浆置换后凝血功能和生化指标的变化, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用.

本研究的3组患者治疗前的基线情况及表示肝衰竭严重程度的凝血指标和生化指标不存在显著性差异(表2和表3), 因此治疗后的结果具有可比性. 在胆红素的代谢过程中, 肝细胞承担着摄取、结合、排泄的功能, 检测TBIL是肝功能检测中的一项常规项目, 患者血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)活性高, 提示肝脏合成和储备功能较好, 预后较好, 血清CHE活性明显降低, 则提示肝功能受损加重, 预后差[7], 3组患者术前的TBIL在300-400 μmol/L之间, CHE在2000-3000 U/L之间, 可见患者的肝衰竭程度很严重, 血浆置换后3组患者的TBIL、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)显著降低, CHE显著升高(表2和表4可看出), 但是置换后差异却没有显著性, 降低了这些毒性物质对肝脏的损伤, 提升了肝脏的储备功能, 减少肝性脑病的发生[8]. 肝脏是合成清蛋白的唯一场所, 清蛋白量的减少与肝脏损

名词解释
反弹百分比: 最后1次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后1次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后1次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比.

表 4 3组患者血浆置换后生化指标比较 (mean ± SD)

指标	TP(g/L)	ALB(g/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	CHE(U/L)	CRE(μmol/L)
FFP组	50.38±11.96	28.47±12.17	159.39±52.83	210.51±83.56	200.10±72.71	4869.53±1243.86	106.08±81.05
FFP+FP组	49.87±13.26	28.31±12.52	165.87±52.33	230.46±130.22	210.51±83.56	4923.56±1356.35	106.63±78.93
FP组	51.97±9.55	28.12±12.22	186.43±70.78	260.51±99.67	224.68±82.20	5088.08±1389.42	98.61±52.35
*F*值	0.3335	0.3327	2.1560	2.1322	0.9120	0.2778	0.1472
*P*值	0.7171	0.7177	0.1206	0.1234	0.4047	0.7856	0.8633

PT: 凝血酶原时间; ALB: 白蛋白; DBIL: 直接胆红素; TBIL: 总胆红素; TBA: 总胆汁酸; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 5 3组患者血浆置换后凝血指标比较 (mean ± SD)

指标	PT(S)	PTA(%)	INR	Fig(g/L)	APTT(S)	FⅡ:C(%)	FⅤ:C(%)	FⅦ:C(%)
FFP组	17.96±5.29	54.42±17.19	1.44±0.31	1.84±0.75	55.59±14.86	46.24±17.27	69.08±32.88	46.99±23.56
FFP+FP组	18.54±9.25	50.33±16.92	1.51±0.82	1.84±0.65	53.30±15.99	44.26±11.36	68.27±29.53	43.29±28.59
FP组	19.01±10.44	51.33±14.82	1.56±0.82	1.81±0.88	54.42±16.75	41.95±9.03	66.17±33.69	39.60±25.53
*F*值	0.1403	0.6466	0.2932	0.0180	0.3828	1.030	0.0831	0.7698
*P*值	0.8693	0.5258	0.7465	0.9822	0.6829	0.3602	0.9203	0.4656

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血酶原时间; FⅡ:C: 凝血因子Ⅱ活度; FⅤ:C: 凝血因子Ⅴ活度; FⅦ:C: 凝血因子Ⅶ活度; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 6 3组患者在治疗过程中出现的不良反应 *n*1/*n*(%)

不良反应	过敏反应	出血	低钾血症	低钠血症	低氯血症	低钙血症	高钙血症	其他
FFP组	5/88(5.68)	2/88(2.27)	29/88(32.95)	7/88(7.95)	15/88.00(17.05)	3/88(3.41)	6/88(6.82)	4/88(4.55)
FP+FFP组	7/87(8.05)	1/87(1.15)	26/87(29.89)	9/87(10.34)	12/13.79(20.65)	1/87(1.15)	11/87(12.64)	7/87(8.05)
FP组	6/92(6.52)	3/92(3.37)	24/92(26.09)	10/92(10.87)	19/92.00(20.65)	5/92(5.43)	9/92(9.78)	3/92(3.30)
χ^2值	0.3997	0.9774	1.0237	0.4889	1.4783	2.5217	1.6894	2.1479
*P*值	0.8188	0.6134	0.5994	0.7831	0.4775	0.2834	0.4297	0.3417

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

害程度相平行, 清蛋白持续下降者预后多不良[9]. 血清总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)和球蛋白(globulin, GLO)置换前后3组均没有显著改变(P>0.05), 研究[10]证明, 血浆置换的不良反应之一是可能降低患者血浆蛋白的含量, 可通过与其他置换方式联合消除这一影响, 本研究中血浆置换后蛋白类指标略有下降, 但差异不具有统计学意义, 不影响血浆置换的效果, 与应用何种血浆没有关系. CRE属于小分子物质, 血浆置换术前后没有统计学差异, 血浆置换对小分子毒性物质的清除能力差, 是血浆置换的缺点[11], 与应用哪种血浆无关. 由表2可以看出肝衰竭患者的PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均延长, PTA在30%-40%, FⅡ、FⅤ、FⅦ降低至40%甚至20%以下. 术后3组患者的PT和APTT均显著缩短, FⅡ、FⅤ、FⅦ升高至40%甚至60%以上,

表 7　血浆置换结束后第7天肝功能、PT、PT-INR反弹情况比较

分组	TBIL(μmol/L)	CHE(U/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)	INR
FFP组	44.38±40.25	-20.38±15.55	11.25±10.21	39.26±20.12	-30.13±15.42	32.96±16.23
FFP+FP组	42.17±50.13	-17.56±13.28	15.32±11.46	31.65±19.98	-27.37±16.47	25.66±13.44
FP组	40.45±49.79	-18.35±14.91	16.28±9.37	31.39±20.41	-22.68±15.34	28.52±16.16
*F*值	0.0582	0.3295	2.1832	1.6133	1.8878	1.8703
*P*值	0.9435	0.7201	0.1183	0.2046	0.1570	0.1597

TBIL: 总胆红素; CHE: 胆碱酯酶; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 8　患者出院时的好转率、死亡率 *n*1/*n*(%)

分组	好转率	死亡率
FFP组	13/38(34.21)	12/38(31.58)
FP+FFP组	15/38(42.11)	15/38(39.47)
FP组	12/38(26.32)	13/38(34.21)
χ^2值	2.1046	0.5392
*P*值	0.3491	0.7637

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

与术前比较具有显著性差异($P<0.01$), 凝血因子活性需下降到30%-40%才有可能引起PT和APTT的变化[12], 置换后PT和APTT仍稍微有所延长, 这与王云英老师的研究[4]结果相同, 可能与肝衰竭患者凝血相关的异常物质含量较多有关.

本文随访了置换结束后7 d的反弹百分比, 有些患者由于死亡或强行出院, 随访人数共计98例, 发现3组患者TBIL、ALB、CHE、INR、PT、PTA治疗结束后第7天反弹百分比没有显著性差异, 血浆置换治疗后, 由于只是短暂的代替肝功能, 一般2-3 d后会发生反弹, 因此需要反复进行[13], 反弹的速度与血浆种类无关.

血浆置换过程中会发生各种不良反应[14], 包括感觉异常、穿刺部位的血肿、凝血异常、过敏反应、出血和电解质紊乱, 不良反应的发生与血浆的复杂成分有关[15]. 本研究中出现的不良反应为过敏、出血、电解质紊乱及感觉异常, 经过积极对症处理后均有所好转, 与血浆置换使用的血浆无关.

肝衰竭已经成为世界第七大人类死亡的原因, 其死亡率为40%左右[15], 本研究死亡率较低, 与部分患者自动放弃治疗及随访仅到出院有关. 血浆置换对肝衰竭患者的治疗效果及对死亡率的影响国内外报道不一致, 有些人认为血浆置换对于改善肝衰竭患者的存活率没有明显的效果[16]; 有些则认为能明显降低死亡率[17], 本研究的结果显示血浆的种类不会影响死亡率.

总之, 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, FP可以部分或全部代替FFP进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间.

同行评价
因新鲜冰冻血浆短缺, 本研究比较了3种不同血浆的血浆置换疗效, 有一定临床意义.

4　参考文献

1 中华医学会感染病分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会感染病分会重型肝病与人工肝组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版). 中华临床感染病杂志 2012; 5: 321-327

2 Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, Mallett S, Chowdary P, Davenport A, Jalan R, Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 780-786 [PMID: 22735303 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.020]

3 Chen J, Duan ZP, Bai L, Zhao J, Ding M, Tong XY, Cong YL. [Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 206-210 [PMID: 22475141 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014]

4 王云英, 叶跃红, 李兴绿, 张莉萍. 普通、新鲜冰冻血浆用于血浆置换治疗慢性重型肝炎凝血因子的变化. 重庆医学 2005; 34: 1679-1680

5 Yilmaz AA, Can OS, Oral M, Unal N, Ayyildiz E, Ilhan O, Tulunay M. Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience. *Transfus Apher Sci* 2011; 45: 161-166 [PMID: 21835700 DOI: 10.1016/j.transci.2011.04.008]

6 李曼辉. 探讨凝血因子检测在重症肝病患者中的临床意义. 现代预防医学 2011; 38: 3149-3150

7 马晓莉, 胡建国. 血清胆碱酯酶AST/ALT测定在肝病患者中的临床诊断价值. 宁夏医学杂志 2010; 32: 231-233

8 Paton E, Baldwin IC. Plasma exchange in the intensive care unit: a 10 year retrospective audit. *Aust Crit Care* 2014; 27: 139-144 [PMID: 24252643

DOI: 10.1016/j.aucc.2013.10.001]
9 姚峻. 肝病患者血清蛋白电泳与总胆红素测定的临床应用价值. 内科 2012; 7: 255-257
10 Yin GC, Ya CM, Li Q, Feng HL, Wang L. [Clinical experience of double plasma molecular absorption with a combination of two hemoperfusion machines in treatment of liver failure]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2013; 25: 738-742 [PMID: 24447355]
11 Nakae H, Igarashi T, Tajimi K. Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 467-471 [PMID: 23046372 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01112.x]
12 郝良纯. 输血医学在凝血异常性疾病中的应用. 中国实用儿科杂志 2005; 20: 15-17
13 Xu X, Liu X, Ling Q, Wei Q, Liu Z, Xu X, Zhou L, Zhang M, Wu J, Huang J, Sheng J, Zheng S, Li L. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013; 8: e58738 [PMID: 23516546 DOI: 10.1371/journal.pone.0058738]
14 Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22: 270-276 [PMID: 17722046]
15 Podoll AS, DeGolovine A, Finkel KW. Liver support systems--a review. *ASAIO J* 2012; 58: 443-449 [PMID: 22820917 DOI: 10.1097/MAT.0b013e31825f3446]
16 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378]
17 Yu JW, Wang GQ, Zhao YH, Sun LJ, Wang SQ, Li SC. The MELD scoring system for predicting prognosis in patients with severe hepatitis after plasma exchange treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 492-496 [PMID: 17897912]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2143

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2143-2148
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胆囊微创手术患者气道管理的效果

王玲玲, 高 洁, 彭贵青

王玲玲, 高洁, 彭贵青, 天津海河医院麻醉科 天津市 300350
王玲玲, 主治医师, 主要从事临床麻醉研究.
作者贡献分布: 本文由王玲玲、高洁及彭贵青共同写作完成.
通讯作者: 王玲玲, 主治医师, 300350, 天津市津南区双港镇津沽路890号, 天津海河医院麻醉科. wlllingling@yeah.net
电话: 022-58830308
收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-17
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Ling-Ling Wang, Jie Gao, Gui-Qing Peng

Ling-Ling Wang, Jie Gao, Gui-Qing Peng, Department of Anesthesiology, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China
Correspondence to: Ling-Ling Wang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Tianjin Haihe Hospital, 890 Jingu Road, Shuanggang Town, Jinnan District, Tianjin 300350, China. wlllingling@yeah.net
Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-17
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients who underwent insertion of a nasogastric tube before laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: Eighty-seven patients who would undergo laparoscopic surgery were randomly divided into three groups: Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ (n = 29 each). Group Ⅰ underwent insertion of a nasogastric tube through the drain tube of laryngeal mask airway I-gel; group Ⅱ underwent insertion of a nasogastric tube through the nostril before surgery, retained the nasogastric tube during surgery, and then underwent insertion of a nasogastric tube not through the drain tube after placing laryngeal mask airway I-gel; group Ⅲ underwent insertion of a nasogastric tube through the nostril before surgery, retained the nasogastric tube during surgery, and then underwent insertion of a nasogastric tube through the drain tube after placing laryngeal mask airway I-gel. The anesthesia time, operative time, recovery time, laryngeal mask airway placement time, success rate of laryngeal mask airway placement at the first attempt, depth of placement, the time to laryngeal mask airway removal, bloodstains, gastroesophageal reflux and adverse reactions within 24 h after surgery were recorded. The fiberoptic laryngoscopy score, airway sealing pressure, and pH values at the tip of laryngeal mask airway and on the dorsal and ventral sides of the body of laryngeal mask airway were assessed after successful laryngeal mask airway placement.

RESULTS: The laryngeal mask airway placement time, depth of placement, success rate of laryngeal mask airway placement at the first attempt, airway sealing pressure, peak airway pressure, the time to laryngeal mask airway removal, and leakage of laryngeal mask airway showed no significant differences among the three groups (P > 0.05). The peak airway pressures in group Ⅰ (25.3 cmH_2O ± 4.7 cmH_2O *vs* 28.1 cmH_2O ± 5.6 cmH_2O), group Ⅱ (24.6 cmH_2O ± 3.8 cmH_2O *vs* 29.2 cmH_2O

■背景资料
食管引流型喉罩作为一种气道管理工具, 经喉罩的引流管置入胃管, 在腹腔镜手术麻醉中有利于维持麻醉诱导期与苏醒期血液动力学的稳定. 在某些手术中需术前经鼻放置并术中保留胃管, 从而对围术期胃肠减压.

■同行评议者
江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

研发前沿
I-gel喉罩是一种食管引流型喉罩, 其设计结构符合咽喉部的解剖结构, 能够维持麻醉诱导期, 并稳定苏醒期血液动力学. 然而, 关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气的研究较少.

± 5.8 cmH_2O), and group Ⅲ (24.3 cmH_2O ± 3.1 cmH_2O *vs* 30.4 cmH_2O ± 6.2 cmH_2O) were significantly lower than airway sealing pressure ($P < 0.05$). There were no differences in mean arterial pressure, saturation of pulse oximetry or heart rate before and after placing laryngeal mask airway among the three groups ($P > 0.05$). The scores of fiberoptic laryngoscopy among the three groups did not differ significantly ($P > 0.05$). The rates of bloodstains, gastroesophageal reflux, pharyngalgia, and hoarseness among the three groups also showed no significant differences ($P > 0.05$). The pH values at the tip of laryngeal mask airway and on the dorsal and ventral sides of the body of laryngeal mask airway among the three groups also showed no significant differences ($P > 0.05$).

CONCLUSION: When patients undergo insertion of a nasogastric tube before laparoscopic cholecystectomy, insertion of laryngeal mask airway I-gel is easy, and laryngeal mask airway I-gel can assure a good airway sealing and adequate ventilation. The airway management using laryngeal mask airway I-gel is secure and efficient.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Laryngeal mask; Airway management

Wang LL, Gao J, Peng GQ. Efficacy of laryngeal mask airway I-gel for airway management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2143-2148 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2143.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2143

摘要

目的: 探讨I-gel喉罩于术前经鼻置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果.

方法: 将87例行腹腔镜胆囊切除术患者, 随机分为3组: Ⅰ组(n = 29)经喉罩引流管置入胃管; Ⅱ组(n = 29)术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后不经引流管置入胃管; Ⅲ组(n = 29)术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel后经引流管置入胃管. 术中记录麻醉与手术时间、苏醒时间、胃管引流情况、喉罩置入与拔除情况, 以及术后24 h内不良反应. 喉罩置入成功后测定纤维支气管镜检查评分、气道密封压, 以及喉罩尖端、罩体腹侧、背侧的pH值.

结果: 3组置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、拔除时间、气道峰压、喉罩漏气发生率差异无统计学意义(P>0.05). Ⅰ组(25.3 cmH_2O±4.7 cmH_2O *vs* 28.1 cmH_2O±5.6 cmH_2O)、Ⅱ组(24.6 cmH_2O ±3.8 cmH_2O *vs* 29.2 cmH_2O±5.8 cmH_2O)、Ⅲ组(24.3 cmH_2O±3.1 cmH_2O *vs* 30.4 cmH_2O ±6.2 cmH_2O)的气道峰压均低于气道密封压(P<0.05). 3组患者血流动力学平稳, 其纤维支气管镜检查评分、不良反应的发生率差异无统计学意义, 且术后喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值差异均无统计学意义(P>0.05).

结论: 胆囊微创手术患者于术前经鼻置入胃管时, I-gel喉罩置入较易, 其气道密封性可靠, 通气效果良好, 气道管理安全有效.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 喉罩; 气道管理

核心提示: 本研究发现, 术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管患者的气道通气均未受影响, 且无反流. 这表明术前经鼻置入胃管时, I-gel喉罩置入较易, 气道密封性可靠, 通气效果良好, 气道管理安全有效.

王玲玲, 高洁, 彭贵青. 胆囊微创手术患者气道管理的效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2143-2148 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2143.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2143

相关报道
García-Navia等认为声门上气道用于腹腔镜手术的主要问题是气道密封压的可靠性. 汤洁等发现经鼻成功置入胃管后, 再置入喉罩, 通气效果均未受到影响. 但均未探讨腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气.

0 引言

近年来, 在临床麻醉与治疗中, 食管引流型喉罩作为一种气道管理工具, 介于气管插管和面罩, 经喉罩的引流管置入胃管, 能够预防术中胃胀气、胃内容物反流, 在腹腔镜手术麻醉中有利于维持麻醉诱导期与苏醒期血液动力学的稳定. 在某些手术中需术前经鼻放置并术中保留胃管, 从而对围术期胃肠减压. 然而, 关于该类患者是否能直接放置食管引流型喉罩进行机械通气的研究尚需进一步探讨. I-gel喉罩是一种新型的、应用于临床的一次性食管引流型喉罩, 其设计结构符合咽喉部的解剖结构[1,2]. 本研究探讨I-gel喉罩对胆囊微创手术患者气道

管理的临床效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选自2012-03/2014-10天津海河医院收治的择期全麻下拟行腹腔镜胆囊切除术患者87例, 均无张口受限、头颈部活动障碍, 并无肺功能异常、咽喉部炎症. 其中, 男性34例, 女性53例; 年龄28-63岁; 体质量53-87 kg, 平均体质量为64.1 kg±10.6 kg; 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级标准[3]: ASA Ⅰ-Ⅱ级; Mallampati分级Ⅰ-Ⅲ级. 按照随机数字表法, 将患者分为3组: Ⅰ组(n = 29)、Ⅱ组(n = 29)和Ⅲ组(n = 29). 3组的年龄、性别、体质量、ASA分级、Mallampati分级、麻醉时间、手术时间、苏醒时间等各指标差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 经医院伦理委员会批准及患者与家属知情同意后, 完成本研究.

1.2 方法

1.2.1 喉罩置入: 入室后监测患者的舒张压、收缩压、平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率、脑电双频谱指数, 建立静脉通道, 平稳后记录基础值. 采用I-gel喉罩(Intersurgical公司, 英国), 并依据患者的体质量选择喉罩的型号, 30 kg≤体质量<60 kg使用3号喉罩, 60 kg≤体质量≤90 kg使用4号喉罩, 体质量>90 kg使用5号喉罩. 经靶控分别输注血浆靶浓度2.5-4.0 μg/mL的异丙酚、3-6 ng/mL的瑞芬太尼, 待患者意识消失后静脉注射0.1 mg/kg的顺苯磺酸阿曲库铵, 麻醉诱导后放置喉罩. 3组患者放置喉罩的操作相同: 将水溶性润滑剂均匀涂抹于喉罩的背侧面, 手持通气管的近端, 待脑电双频谱指数为40-60时将喉罩沿腭咽曲线置入.

胃管放置方法: (1)Ⅰ组: 在喉罩引流管中注入少量利多卡因凝胶后, 将胃管缓慢置入, 当胃管吸引可见少量气体或胃液时, 则提示胃管置入成功; (2)Ⅱ组: 于术前, 经鼻置入胃管, 术中一直保留胃管, 于麻醉诱导前将胃管的位置确定, 待胃管充分吸引后, 继续保持胃管原有的位置, 在放置I-gel喉罩后不经引流管置入胃管; (3)Ⅲ组: 于术前, 经鼻置入胃管, 术中一直保留胃管, 于麻醉诱导前将胃管的位置确定, 待胃管充分吸引后, 继续保持胃管原有的位置, 在放置I-gel喉罩后经引流管中注入少量利多卡因凝胶后, 将胃管缓慢置入, 当胃管吸引可见少量气体或胃液时, 则提示胃管置入成功.

成功置入喉罩的标准: 两侧胸廓起伏良好、无气体从口腔或引流管漏出、呼气末二氧化碳波形正常、出现呼气平台、气道峰压在正常范围、门齿临近或达到喉罩上的标识刻度. 机械通气时的通气频率为10-12次/min, 潮气量为8-10 mL/kg.

1.2.2 临床指标: 记录的临床指标包含: 麻醉与手术时间、术毕至呼之睁眼的间隔时间即苏醒时间、术毕至喉罩拔除的间隔时间即拔除喉罩时间、从开始放置至放置成功的时间即喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功情况、胃管引流情况, 以及术后24 h内吞咽困难、咽痛、声音嘶哑等咽部不良反应情况. 记录于喉罩放置前与放置后1、3、5 min, 以及拔除前和拔除后1 min时的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率.

喉罩置入成功后, 对患者进行: (1)纤维支气管镜检查评分[4], 用于评价患者发生胃管位移情况, 未见声带为-1分, 看见会厌前部、声带为-2分, 看见声带、会厌后部为-3分, 只见声带为-4分; (2)气道密封压的测定[5], 氧气流量调至5 L/min, 停止机械通气, 关闭通气环路内的呼气活瓣, 以口咽部出现漏气时的气道压力作为气道密封压, 当气道压力>40 cmH_2O时停止测试, 气道密封压视为40 cmH_2O. 同时, 观察罩体周围是否漏气, 并在拔除喉罩后记录罩体内有无反流物或血液, 并使用pH试纸分别检测喉罩尖端、罩体腹侧、背侧的pH值.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用百分比(%)表示. 计量数据采用t检验、方差分析, 计数数据采用χ^2检验或Fisher精确概率. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组喉罩放置、拔除与漏气情况分析 由表1可知, 方差分析发现, 3组喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、气道峰压、拔除喉罩时间、喉罩漏气发生率各指标差异无统计学意义(P>0.05). 经t检验, Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组的气道峰压均低于气道密封压(P<0.0).

2.2 3组患者喉罩放置前、后以及拔除前后的

创新盘点

关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气的研究较少, 故本研究分析I-gel喉罩于术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果.

应用要点
在胆囊微创手术中, I-gel喉罩放置容易, 通气效果好, 气道密封性可靠, 是一种安全有效的气道管理, 可安全有效的应用于腹腔镜胆囊手术患者的气道管理, 可为手术创造有利条件.

表 1　3组喉罩放置、拔除与漏气情况比较 (n = 29, mean ± SD)

分组	置入时间 (min)	置入刻度 (cm)	首次置入成功率[n(%)]	拔除喉罩时间(min)	喉罩漏气发生率[n(%)]	气道密封压 (cmH_2O)	气道峰压 (cmH_2O)
Ⅰ组	16.1±8.3	-1.1±0.7	28(96.6)	7.2±4.5	1(3.4)	28.1±5.6	25.3±4.7
Ⅱ组	14.8±6.9	-0.9±0.6	28(96.6)	7.1±4.4	1(3.4)	29.2±5.8	24.6±3.8
Ⅲ组	15.9±7.8	-1.0±0.6	28(96.6)	7.9±5.1	2(6.9)	30.4±6.2	24.3±3.1
统计值	F = 0.240	F = 0.719	χ^2 = 0.000	F = 0.252	χ^2 = 0.524	F = 0.439	F = 0.219
P值	0.787	0.490	1.000	0.778	0.769	0.646	0.804

表 2　3组喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压比较 (n = 29, mean ± SD, mmHg)

分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
Ⅰ组	80.4±14.7	79.7±13.3	75.8±12.9	81.5±16.2	81.7±13.5	83.5±15.2
Ⅱ组	76.8±12.4	80.6±15.1	79.6±13.8	83.4±16.8	85.6±16.2	84.1±13.8
Ⅲ组	79.2±13.5	82.7±16.2	81.5±15.4	78.6±12.9	84.5±15.6	79.7±14.2
F值	0.529	0.309	1.234	0.715	0.511	0.795
P值	0.591	0.735	0.296	0.492	0.602	0.455

表 3　3组喉罩放置前、后以及拔除前后的脉搏血氧饱和度比较 (n = 29, mean ± SD, %)

分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
Ⅰ组	99.4±20.5	99.5±21.4	99.7±21.6	99.8±21.9	99.7±21.3	99.7±21.2
Ⅱ组	97.6±18.2	99.6±20.8	99.7±21.2	99.7±21.2	99.6±21.1	99.7±21.8
Ⅲ组	97.5±16.3	99.5±20.2	99.5±20.8	99.5±20.8	99.6±20.4	99.6±20.5
F值	0.098	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000
P值	0.907	1.000	0.999	0.999	1.000	1.000

表 4　3组喉罩放置前、后以及拔除前后的心率比较 (n = 29, mean ± SD, 次/min)

分组	喉罩置入前	置入后			拔除喉罩前1 min	拔除喉罩后1 min
		1 min	3 min	5 min		
Ⅰ组	81.5±11.7	80.3±10.2	79.8±9.5	84.2±15.7	85.1±15.8	84.7±15.2
Ⅱ组	83.7±12.5	79.6±10.8	80.6±10.3	79.8±10.9	82.4±12.3	81.2±14.3
Ⅲ组	84.1±13.2	83.2±12.4	82.4±11.6	81.9±11.4	83.5±13.1	84.5±15.9
F值	0.365	0.847	0.466	0.851	0.280	0.488
P值	0.695	0.433	0.629	0.431	0.756	0.615

平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率分析　由表2-4可知, 3组喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率差异均无统计学意义(P>0.05).

2.3　3组纤维支气管镜检查评分情况　由表5可知, 3组纤维支气管镜检查评分差异无统计学意义(P>0.05).

2.4　3组不良反应及拔除喉罩后的pH值情况　由表6, 7可知, 3组的罩体内带血、反流物, 及术后咽痛、吞咽困难、声音嘶哑不良反应的发生率差异均无统计学意义(P>0.05), 且术后喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值比较差异无统计学意义(P>0.05). Ⅱ、Ⅲ组经鼻胃管均未发生位移.

表 5　3组纤维支气管镜检查评分比较 [n = 29, n(%)]

分组	纤维支气管镜检查评分			
	1分	2分	3分	4分
Ⅰ组	1(3.4)	4(13.8)	10(34.5)	14(48.3)
Ⅱ组	0(0.0)	6(20.7)	6(20.7)	17(58.6)
Ⅲ组	0(0.0)	6(20.7)	10(34.5)	13(44.8)
χ^2值	-	0.613	1.755	1.196
P值	-	0.736	0.416	0.550

表 6　3组不良反应比较 [n = 29, n(%)]

分组	罩体内带血	罩体内反流物	咽痛	吞咽困难	声音嘶哑
Ⅰ组	3(10.3)	1(3.4)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅱ组	3(10.3)	3(10.3)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅲ组	1(3.4)	3(10.3)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2值	1.243	1.243	0.000	-	-
P值	0.537	0.537	1.000	-	-

表 7　3组拔除喉罩后的pH值比较 (n = 29, mean ± SD)

分组	喉罩尖端腹侧pH值	喉罩尖端背侧pH值	罩体腹侧pH值	罩体背侧pH值
Ⅰ组	6.9±3.5	6.7±2.7	6.6±2.2	6.7±2.3
Ⅱ组	6.9±3.1	6.6±2.5	6.7±2.6	6.8±2.2
Ⅲ组	7.0±3.6	6.6±2.4	6.8±3.1	6.7±2.7
F值	0.008	0.015	0.041	0.017
P值	0.992	0.985	0.960	0.983

名词解释

气道峰压: 是通气过程中气道内的最高压力值, 出现于吸气末. 在机械通气过程中应尽量将气道峰压维持在3.9 kPa以内. 根据气道峰压的改变, 应及时调节导管气囊内压大于气道峰压, 否则将不能达到有效的通气效果.

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、手术时间短、预后快等优势[6], 是治疗胆囊炎、胆囊结石最有效的办法[7], 术中麻醉期、术后苏醒期患者气道管理对于预后至关重要. 在各种气道管理工具中, I-gel喉罩是一次性食管引流型喉罩, 其罩体质地柔软, 通气管的旁侧带有引流管, 通气管的弯曲度与人体口咽喉部的生理解剖曲度一致[8,9]. 在腹腔镜手术麻醉中使用喉罩能够有利于麻醉诱导期与苏醒期血液动力学的稳定. 关于腹腔镜手术麻醉的患者是否能直接放置I-gel喉罩进行机械通气的研究较少, 因此, 本研究分析I-gel喉罩于术前经鼻置入胃管对胆囊微创手术患者气道管理效果.

腹腔镜手术气腹后患者腹内压升高, 导致隔肌的上移、胸肺顺应性降低、气道峰压增高[10], 声门上气道用于腹腔镜手术的主要问题是气道密封压的可靠性[11]. 本研究结果发现, 对于术前经鼻置入胃管且术中保留胃管的患者, I-gel喉罩置入操作顺利, 气道峰压、气道密封压均在正常范围, 且气道密封压高于气道峰压, 这表明术前经鼻置入胃管后置入I-gel喉罩的通气效果与经I-gel喉罩置入胃管的通气效果无差异, 其气道密封性可靠. 这与已往研究[12]的结论一致, 在全麻下经鼻成功置入胃管后, 再置入喉罩, 其通气效果均未受到影响. 术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管患者的喉罩置入时间、置入刻度、首次置入成功率、气道密封压、气道峰压、拔除喉罩时间、纤维支气管镜检查评分、喉罩漏气发生率与经I-gel喉罩置入胃管患者差异无统计学意义. 可能原因是I-gel喉罩通气管设计的弯曲度与人体口咽喉部的生理曲度一致, 柔软的罩体是温度热塑性体, 将其放置后与喉部周围组织呈镜像吻合[13], 从而I-gel喉罩的放置操作简单、方便, 且对位

同行评价
本研究应用价值较大, 可对临床腹腔镜胆囊手术有一定的指导价值, 并为手术创造有利条件.

准确, 故其气道密封效果较好.

本研究的结果还发现, 术前经鼻置入胃管且术中保留, 放置I-gel喉罩后经或不经引流管置入胃管患者与经I-gel喉罩置入胃管患者的喉罩放置前、后以及拔除前后的平均动脉压、脉搏血氧饱和度、心率差异均无统计学意义, 这提示三者的血流动力学均平稳. 而且, 三者的罩体内带血、反流物, 及术后咽痛、吞咽困难、声音嘶哑不良反应的发生率差异均无统计学意义. 原因可能是与I-gel喉罩的构造有关, 其前部是用柔软的硅胶制成, 无充气套餐, 故降低了喉罩对咽喉部周围组织黏膜的压迫[14], 一定程度上减少了术后不良反应. 同时, 喉罩拔除后, 喉罩尖端、罩体的背侧与腹侧的pH值均约7.0. 根据已往研究[15], 当pH值<4时提示出现胃液反流, 结合本研究的结果则表明喉罩拔除后未发生反流.

总之, 胆囊微创手术患者于术前经鼻置入胃管且术中保留胃管时, 其I-gel喉罩放置容易, 通气效果好, 气道密封性可靠, 减少了气管插管的刺激以及术后的带气管插管率, 减少术后肺部感染的机会, 是一种安全有效的气道管理.

4 参考文献

1 Sen I, Bhardwaj N, Latha Y. Reverse technique for I-gel supraglottic airway insertion. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 128-129 [PMID: 23495271 DOI: 10.4103/0970-9185.105826]
2 Kini G, Devanna GM, Mukkapati KR, Chaudhuri S, Thomas D. Comparison of I-gel with proseal LMA in adult patients undergoing elective surgical procedures under general anesthesia without paralysis: A prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 183-187 [PMID: 24803754 DOI: 10.4103/0970-9185.130008]
3 Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, Hagberg CA, Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, Connis RT, Guidry OF, Nickinovich DG, Ovassapian A. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013; 118: 251-270 [PMID: 23364566 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827773e9]
4 Brimacombe JR, 岳云, 田鸣, 左明章译. 喉罩麻醉原理与实践(2版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 516-518
5 黎阳, 刘金凤, 李春莲, 张伟, 于大勇. ProSeal喉罩, Supreme喉罩与I-gel喉罩用于腹腔镜胆囊切除术患者气道管理效果的比较. 中华麻醉学杂志 2013; 31: 1146-1148
6 蔡治方, 兑丹华, 兰天罡, 刘尧, 黄辉. 腹腔镜胆囊切除术治疗“高危”胆囊结石93例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2734-2738
7 肖庆华, 杨丽, 陈荣萍, 邱卫东. 腹腔镜胆囊摘除术高低气腹压对患者血流动力学的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2451-2455
8 Hashimoto Y, Asai T, Arai T, Okuda Y. Effect of cricoid pressure on placement of the I-gel™: a randomised study. *Anaesthesia* 2014; 69: 878-882 [PMID: 24866121 DOI: 10.1111/anae.12731]
9 Kim YB, Chang YJ, Jung WS, Byen SH, Jo YY. Application of PEEP using the i-gel during volume-controlled ventilation in anesthetized, paralyzed patients. *J Anesth* 2013; 27: 827-831 [PMID: 23649920 DOI: 10.1007/s00540-013-1628-2]
10 Kang F, Li J, Chai X, Yu J, Zhang H, Tang C. Comparison of the I-gel laryngeal mask airway with the LMA-supreme for airway management in patients undergoing elective lumbar vertebral surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 37-41 [PMID: 24978063 DOI: 10.1097/ANA.0000000000000088]
11 García-Navia JT, Vázquez-Gutiérrez T, Cayuela A, Guerola-Delgado A, Gómez-Reja P, Echevarría-Moreno M, Egea-Guerrero JJ. Airway sealing pressure behavior of the Laryngeal Mask Airway Supreme in patients undergoing surgery with general anesthesia: a pilot study. *J Clin Anesth* 2014; 26: 246-247 [PMID: 24809788 DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.11.012]
12 汤洁, 张锦. Supreme双管喉罩用于术前置入鼻胃管的腹腔镜手术患者气道管理的可行性. 实用药物与临床 2013; 15: 799-801
13 Kapoor S, Jethava DD, Gupta P, Jethava D, Kumar A. Comparison of supraglottic devices i-gel(®) and LMA Fastrach(®) as conduit for endotracheal intubation. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 397-402 [PMID: 25197106 DOI: 10.4103/0019-5049.138969]
14 Kus A, Gok CN, Hosten T, Gurkan Y, Solak M, Toker K. The LMA-Supreme versus the I-gel in simulated difficult airway in children: a randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 280-284 [PMID: 24632572 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000062]
15 Wong DT, Tam AD, Mehta V, Raveendran R, Riad W, Chung FF. New supraglottic airway with built-in pressure indicator decreases postoperative pharyngolaryngeal symptoms: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* 2013; 60: 1197-1203 [PMID: 24097301 DOI: 10.1007/s12630-013-0044-2]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2149

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2149-2153
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值

王秀云, 耿立轩, 张 超, 冯秀芳, 舒 研

王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研, 唐山市工人医院肝胆外科 河北省唐山市 063000
王秀云, 主管护师, 主要从事肝胆外科护理的研究.
作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文书写由王秀云完成; 数据分析由耿立轩、张超、冯秀芳及舒研完成.
通讯作者: 王秀云, 主管护师, 063000, 河北省唐山市路北区文化路27号, 唐山工人医院肝胆外科. 519986753@qq.com
电话: 0315-3728688
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones

Xiu-Yun Wang, Li-Xuan Geng, Chao Zhang, Xiu-Fang Feng, Yan Shu

Xiu-Yun Wang, Li-Xuan Geng, Chao Zhang, Xiu-Fang Feng, Yan Shu, Department of Hepatic Surgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xiu-Yun Wang, Nurse-in-Charge, Department of Hepatic Surgery, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. 519986753@qq.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the value of humanistic nursing care in improving mentality and pain in emergency patients with gallstones.

METHODS: One hundred and twenty-one emergency patients with gallstones were randomly divided into either an observation group or a control group. Both groups received routine care, and the observation group was additionally given humanistic nursing care. The Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depression scale (HAMD), pain degree, neurotransmitter levels, and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: The pre-operation HAMA and HAMD scores for the two group were significantly lower than those on admission (5.71 ± 1.33 *vs* 44.78 ± 4.32, 10.49 ± 1.53 *vs* 57.91 ± 1.88, 13.26 ± 1.99 *vs* 45.18 ± 4.61, 22.14 ± 2.05 *vs* 54.62 ± 2.83; $P < 0.05$). The pre-operation HAMA and HAMD scores for the observation group were significantly lower than those for the control group (5.71 ± 1.33 *vs* 13.26 ± 1.99, 10.49 ± 1.53 *vs* 22.14 ± 2.05, $P < 0.05$). The rates of severe pain and moderate pain for the observation group were significantly lower than those for the control group (4.92% *vs* 13.33%, 1.64% *vs* 10.00%, $P < 0.05$). The levels of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) for the observation group were significantly higher than those for the control group (72.24 ng/L ± 1.55 ng/L *vs* 53.48 ng/L ± 1.48 ng/L, 217.44 μg/L ± 10.25 μg/L *vs* 168.37 μg/L ± 9.58 μg/L, 336.97 μg/L ± 8.49 μg/L *vs* 278.55 μg/L ± 11.38 μg/L, $P < 0.05$). The total rate of nursing satisfaction for the observation group was significantly higher than that for the control group (98.36% *vs* 83.33%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Humanistic nursing care can improve anxiety and depression, reduce pain degree, improve the levels of neurotransmitters, and increase nursing

背景资料
急性胆结石的发病机制多是因胆囊管或胆总管发生突然阻塞. 机体发生急性胆结石后, 要及时排除, 避免发生感染性中毒休克、败血症、心律不齐、胆囊穿孔等各种并发症.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

研发前沿
急性胆结石患者因病变部位不同, 而表现为不同的临床特点, 其基本共同点为上腹部不适、胃饱胀、食欲欠佳等. 急性胆结石发作后, 患者往往会出现焦虑、抑郁等不良情绪.

satisfaction in emergency patients with gallstones.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Humanistic nursing; Emergency; Gallstones; Mentality; Pain

Wang XY, Geng LX, Zhang C, Feng XF, Shu Y. Humanistic nursing care improves mentality and pain in emergency patients with gallstones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2149-2153 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2149.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2149

摘要

目的: 探讨人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值.

方法: 按照随机数字表法将唐山市工人医院收治的急性胆结石患者121例分为观察组和对照组, 对照组患者进行常规护理, 观察组患者在对照组常规护理的基础上, 进行人性化护理服务, 比较两组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分、疼痛程度、神经递质水平及护理满意度.

结果: 两组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于入院时(5.71分±1.33分 *vs* 44.78分±4.32分、10.49分±1.53分 *vs* 57.91分±1.88分, 13.26分±1.99分 *vs* 45.18分±4.61分、22.14分±2.05分 *vs* 54.62分±2.83分), 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于对照组(5.71分±1.33分 *vs* 13.26分±1.99分、10.49分±1.53分 *vs* 22.14分±2.05分), 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者重度疼痛、中度疼痛发生率均显著低于对照组(4.92% *vs* 13.33%、1.64% *vs* 10.00%), 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平均显著高于对照组(72.24 ng/L±1.55 ng/L *vs* 53.48 ng/L±1.48 ng/L、217.44 μg/L±10.25 μg/L *vs* 168.37 μg/L±9.58 μg/L、336.97 μg/L±8.49 μg/L *vs* 278.55 μg/L±11.38 μg/L), 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者护理总满意度显著高于对照组(98.36% *vs* 83.33%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 人性化护理能够有效改善急诊胆结石患者焦虑、抑郁情况, 降低疼痛程度, 改善神经递质水平, 提高护理满意度, 临床推广价值较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 人性化护理; 急诊; 胆结石; 心理; 疼痛

核心提示: 本研究结果显示, 采取人性化护理对急性胆结石患者进行护理, 以期改善患者的心理状态和疼痛情况. 结果表明, 观察组患者汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale)评分、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale)评分、重度疼痛、中度疼痛发生率、去甲肾上腺素(norepinephrine)、多巴胺(dopamine)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)水平、护理满意度均优于对照组.

王秀云, 耿立轩, 张超, 冯秀芳, 舒研. 人性化护理在改善急诊胆结石患者心理及疼痛中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2149-2153 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2149.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2149

0 引言

随着社会的发展, 人们饮食结构的改变, 胆结石的发病率在不断增加. 急性胆结石临床表现为剧烈绞痛、发热等. 急性胆结石的发病机制多是因胆囊管或胆总管发生突然阻塞. 机体发生急性胆结石后, 要及时排除, 避免发生感染性中毒休克、败血症、心律不齐、胆囊穿孔等各种并发症[1]. 急性胆结石患者因病变部位不同, 而表现为不同的临床特点, 其基本共同点为上腹部不适、胃饱胀、食欲欠佳等. 急性胆结石发作后, 患者往往会出现焦虑、抑郁等不良情绪[2]. 采取有效的干预措施改善患者心理状况, 对于缓解患者疼痛、提高预后具有重要意义. 唐山市工人医院采取人性化护理对急诊胆结石患者进行护理干预, 探讨其对患者心理及疼痛方面的改善作用. 具体结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-11唐山市工人医院收治的急性胆结石患者121例作为研究对

表 1 两组患者HAMA、HAMD评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	HAMA评分		HAMD评分	
		入院时	手术前	入院时	手术前
观察组	61	44.78±4.32	5.71±1.33[ac]	57.91±1.88	10.49±1.53[ac]
对照组	60	45.18±4.61	13.26±1.99[a]	54.62±2.83	22.14±2.05[a]

[a]P<0.05 *vs* 同组入院时, [c]P<0.05 *vs* 对照组. HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表.

应用要点
采取有效的干预措施改善患者心理状况, 对于缓解患者疼痛、提高预后具有重要意义.

象. 患者均确诊为急性胆结石, 且排除精神疾病史、意识障碍情况者. 患者均签署知情协议书. 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 观察组61例, 对照组60例. 观察组: 男性患者18例, 女性患者43例; 患者年龄范围为45-58岁, 平均年龄为50.33岁±1.27岁; B超检查结果显示, 胆囊功能良好者39例, 胆囊功能较差者22例; 结实部位位于胆总管位置处的患者14例, 位于肝内胆管者17例, 位于胆囊者30例; 病程1-12 h, 平均病程为5.66 h±1.28 h; 结实直径达8 mm及以上者19例, 结实直径低于8 mm者42例. 对照组: 男性患者19例, 女性患者41例; 患者年龄范围为45-57岁, 平均年龄为50.49岁±1.35岁; B超检查结果显示, 胆囊功能良好者38例, 胆囊功能较差者22例; 结石部位位于胆总管位置处的患者15例, 位于肝内胆管者16例, 位于胆囊者29例; 病程1-12 h, 平均病程为5.42 h±1.18 h; 结实直径达8 mm及以上者19例, 结实直径低于8 mm者41例. 经统计学分析, 两组患者在性别、年龄等一般资料方面, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 两组患者均接受基础治疗. 对照组患者进行常规护理, 包括用药护理、术前准备、并发症预防等.

观察组患者在对照组常规护理的基础上, 进行人性化护理服务. 具体如下: (1)急诊护理. 护理人员和患者沟通, 对患者的基本情况进行了解, 知晓患者的疼痛、呕吐症状严重程度, 根据医师的指导进行干预, 改善患者疼痛情况[3]; (2)操作护理. 护理人员在护理过程中, 与患者进行交流, 以熟练的动作对患者进行护理, 避免因操作不当造成患者痛苦[4]; (3)心理护理. 护理人员对患者的心理状况进行了解, 根据患者的情绪变化情况采取针对性的护理[5]. 同患者进行交流, 告知患者该病症是能够治愈的, 提高患者战胜病魔的信心; (4)其他护理. 患者接受治疗过程中, 护理人员要做好相关的监测工作, 掌握药物使用规则[6]; 护理人员还应该指导患者合理饮食, 做适当的运动, 告知患者戒烟戒酒的重要性[7].

1.2.2 观察指标: 观察两组患者入院时和手术前汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分, 比较患者术后疼痛程度、神经递质水平及护理满意度.

HAMA评分总分为56分, 分值越高, 患者焦虑程度越严重; HAMD评分总分为68分, 分值越高, 患者抑郁程度越严重[8]. 疼痛程度分为4级, 分别为无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛[9]. 护理满意度分为非常满意、满意、一般满意、不满意, 以非常满意率、满意率、一般满意率之和为护理总满意度[10].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者HAMA、HAMD评分比较 两组患者入院时HAMA评分和HAMD评分比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 两组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于入院时, 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者手术前HAMA评分和HAMD评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者疼痛程度比较 观察组患者重度疼痛、中度疼痛发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者神经递质水平比较 观察组患者去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺

同行评价
该文选题明确, 思路清楚, 分组合理, 观察指标比较具体, 有一定临床实用价值.

表 2 两组患者疼痛程度比较 *n*(%)

分组	*n*	无痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
观察组	61	36(59.02)	21(34.43)	3(4.92)[a]	1(1.64)[a]
对照组	60	18(30.00)	28(46.67)	8(13.33)	6(10.00)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者神经递质水平比较 (mean ± SD)

分组	*n*	NE(ng/L)	DA(μg/L)	5–HT(μg/L)
观察组	61	72.24±1.55[a]	217.44±10.25[a]	336.97±8.49[a]
对照组	60	53.48±1.48	168.37±9.58	278.55±11.38

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. NE: 去甲肾上腺素; DA: 多巴胺; 5-HT: 5-羟色胺.

表 4 两组患者护理比较 *n*(%)

分组	*n*	非常满意	满意	一般满意	不满意	总满意
观察组	61	38(62.30)	21(34.43)	1(1.64)	1(1.64)	60(98.36)[a]
对照组	60	17(28.33)	29(48.33)	4(6.67)	10(16.67)	50(83.33)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 患者护理满意度比较 观察组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

3 讨论

胆结石的发病和多种因素有关, 能够影响胆固醇和胆汁酸浓度比例的因素均会使得机体发生胆结石. 胆结石还和肥胖、妊娠、长期肠外营养、糖尿病等有关系. 急性胆结石给患者造成巨大疼痛, 恶心、呕吐等临床反应使得患者抑郁、焦虑情况凸显. 患者情绪变化过大对治疗效果有着严重影响[11]. 患者情绪反应过大, 会使得神经功能紊乱, 内分泌系统受到影响, 致使患者免疫功能下降[12].

人性化护理是一种科学的护理方法, 可包括环境护理、心理干预、健康教育等内容.

环境护理: 护理人员要为患者创造人性化的服务环境. 对病室、走廊等进行良好的环境建设, 对病房进行消毒、整理, 为患者创造优雅舒适的住院环境. 通过宣传画、报纸等改善患者的注意状况, 缓解患者焦虑、抑郁等情绪[13].

人际关系护理: 患者在住院后, 周围人员较少, 患者往往感觉周围的人对自己的关心少. 护理人员要实时的对患者的家属进行叮嘱、沟通, 让患者家属对患者给予足够的关心, 从而减轻患者的心理负担[14].

心理干预: 对患者进行心理干预, 是缓解患者抑郁等不良情绪的有效方法. 在护理过程中, 护理人员通过了解患者的文化程度、性格特点等, 进行针对性的护理[15]. 主要包括倾听、沟通、鼓励、关心等.

健康教育: 护理人员可以向患者讲解胆结石相关的知识, 引发疾病的原因等, 护理人员还应该向患者讲解手术的注意事项等, 提高治疗效果[16]. 另外, 护理人员还应该向患者进行饮食指导和运动指导, 提高免疫能力, 利于病症康复.

急性胆结石患者在发病时, 会伴有不同程度的疼痛. 通过有效的护理干预, 能够改善患者疼痛情况, 减少重度疼痛的发生比率. 另

外, 血清神经递质NE、DA、5-HT水平与机体焦虑抑郁状态有紧密联系, 作为大脑情感环路中的中药神经递质, 能够准确反映患者对外界情感和认知的反映水平. 本研究中选择NE、DA、5-HT水平配合HAMA评分、HAMD评分对人性化护理在改善患者焦虑抑郁状态中的效果进行评价, 可靠性较高. 本研究结果显示, 采取人性化护理对急性胆结石患者进行护理, 以期改善患者的心理状态和疼痛情况. 结果表明, 观察组患者HAMA评分、HAMD评分、重度疼痛、中度疼痛发生率、NE、DA、5-HT水平、护理满意度均优于对照组.

总之, 对急性胆结石患者进行人性化护理干预, 能够有效提高护理效果, 改善患者心理状况, 提高预后.

4 参考文献

1 Simmons S. Gallstones. *Nursing* 2010; 40: 37 [PMID: 20975428 DOI: 10.1097/01.NURSE.0000389020.72770.37]
2 黄珍柳. 人性化护理在急诊科的应用. 全科护理 2009; 7: 336-337
3 贾大红. 急诊科人性化护理. 全科护理 2010; 8: 2131
4 王晓芬. 人性化护理对胆结石手术患者术前焦虑的影响分析. 长治医学院学报 2012; 26: 67-68
5 董旭卉, 周吉雅. 心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4321-4324
6 刘启华, 王玉玲, 吴秀媛, 楚蔚琳. 人性化护理品牌服务的探索与实践. 护理管理杂志 2004; 4: 41-42
7 王宁, 韩宇洲, 贺敏, 康馨匀, 熊露宁, 卢伟燕. 人性化护理对恶性肿瘤患者生存质量的影响. 实用预防医学 2013; 20: 209-211
8 李则挚, 彭代辉, 黄佳, 苑成梅, 王志阳, 粟幼嵩, 王勇, 陈俊, 洪武, 易正辉, 卢卫红, 胡莺燕, 吴志国, 曹岚, 方贻儒. 国产与进口文拉法辛对抑郁症患者汉密尔顿抑郁及焦虑量表因子分影响的比较. 中国神经精神疾病杂志 2012; 38: 760-763
9 Huang J, Perlis RH, Lee PH, Rush AJ, Fava M, Sachs GS, Lieberman J, Hamilton SP, Sullivan P, Sklar P, Purcell S, Smoller JW. Cross-disorder genomewide analysis of schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1254-1263 [PMID: 20713499 DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09091335]
10 马香玉, 康东红, 刘静. 人性化护理干预对急诊科患者满意度的影响. 宁夏医科大学学报 2011; 33: 979-980
11 倪俊霞, 汪学芹. 人性化护理在急诊分诊中的应用. 中国医药导报 2009; 6: 94-95
12 孙波. 人性化护理在急诊流程中实施. 临床和实验医学杂志 2009; 8: 161
13 崔苏敏. 循证护理在急诊科人性化护理服务中的应用. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 93-94
14 周红卫, 李智. 人性化护理对急诊输液患者心理状况的影响分析. 中国现代医生 2013; 51: 108-110
15 朱志华, 黄敏, 王娜, 赵红玲, 刘英. 人性化护理在普外科围术期患者中的应用效果观察. 现代生物医学进展 2012; 12: 99, 127-129
16 董菊, 李艳霞. 儿科门急诊护士人性化护理培训前后满意度调查. 新疆医科大学学报 2012; 35: 1416-1420

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2154

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2154-2158
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效

邵 东, 陈建平

背景资料
胆总管十二指肠乳头内瘘为临床少见疾病, 以往诊断依据为腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)发现胆管积气及胃肠钡餐造影钡剂反流入胆管系统. 近年来随着逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的广泛开展, 临床发现此种病例越来越多. 因其常常合并胆总管结石, 临床治疗较为棘手. 以往行ERCP+括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)取石时往往由于十二指肠乳头切开余地有限, 常常导致取石较为困难、并发症发生率增加.

邵东, 陈建平, 常州市第一人民医院消化科 江苏省常州市 213003
邵东, 副主任医师, 主要从事胆胰疾病的内镜治疗研究.
作者贡献分布: 邵东与陈建平对论文的贡献均等.
通讯作者: 陈建平, 主任医师, 213003, 江苏省常州市局前街185号, 常州市第一人民医院消化科. cjp7668@sina.com
电话: 0519-68871103
收稿日期: 2014-12-30 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula

Dong Shao, Jian-Ping Chen

Dong Shao, Jian-Ping Chen, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jian-Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Changzhou, 185 Juqian Street, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China. cjp7668@sina.com
Received: 2014-12-30 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula in the treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula.

METHODS: Twenty-eight patients with bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula who received endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) examination from June 2009 to October 2014 at our hospital were divided into either an endoscopic sphincterotomy (EST) group or a balloon dilatation group to receive the two procedures, respectively. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Stones were successfully removed in all patients. Bleeding occurred in four patients in the EST group and one in the balloon dilatation group. Perforation did not occur in either group. The operation time was longer in the EST group than in the balloon dilation group ($P < 0.01$). With regard to intraoperative complications, the balloon dilation group was better than the EST group ($P < 0.05$). Mild abdominal pain occurred in four patients in the EST group and one in the balloon dilation group. Fever occurred in one patient in the EST group and did not occur in the balloon dilation group. Delayed perforation, hemorrhage, severe acute pancreatitis, and suppurative cholangitis did not occur in either group. Postoperative complications in the two groups were different significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

Key Words: Choledochoduodenal fistula; Common bile duct stones; Papillary balloon dilatation

Shao D, Chen JP. Endoscopic duodenal papillary balloon dilatation *via* fistula for treatment of patients with common bile duct stones and papillary choledochoduodenal fistula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2154-2158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2154.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2154

摘要

目的: 探讨内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的有效性及安全性.

方法: 选取2009-06/2014-10常州市第一人民医院消化科住院治疗并行逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)检查患者, 其中经ERCP检查提示胆管结石合并十二指肠乳头内瘘患者共28例, 分为十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)组和球囊扩张组.

结果: 所有患者均成功取出结石; EST组有4例取石过程中出现乳头渗血, 球囊扩张组有1例扩张后渗血; 两组均无术中穿孔发生. 在取石时间上, 球囊扩张组明显少于EST组(P<0.01); 在术中并发症上, 球囊扩张组优于EST组(P<0.05). 术后并发症比较: EST组轻度腹痛4例、发热1例; 球囊扩张组有轻度腹痛1例, 无发热情况发生. 两组均无迟发型穿孔、出血、重症胰腺炎、化脓性胆管炎发生. 两组术后并发症比较, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 经瘘口直接行气囊扩张治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石是安全及有效的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆管十二指肠乳头瘘; 胆总管结石; 乳头球囊

核心提示: 胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石临床较为少见, 逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)联合球囊扩张术直接通过瘘口行扩张术, 部分较大结石联合碎石术, 减少了操作时间及括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy)后出血、穿孔并发症的发生率, 同时绕开了胰管开口, 避免了胰腺炎的发生.

邵东, 陈建平. 内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2154-2158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2154.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2154

0 引言

胆总管十二指肠乳头内瘘为临床少见疾病, 以往诊断依据为腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)发现胆管积气及胃肠钡餐造影钡剂反流入胆管系统. 近年来随着逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的广泛开展, 临床发现此种病例越来越多. 因其常常合并胆总管结石, 临床治疗较为棘手; 近年来常州市第一人民医院消化科采用球囊直接扩张瘘口后再行取石法治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆总管结石取得良好疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 采用回顾性研究对2009-06/2014-10常州市第一人民医院消化科住院治疗并行ERCP检查患者, 其中经ERCP检查提示胆管结石合并十二指肠乳头内瘘患者共28例, 年龄为42-82岁, 结石直径0.8-1.9 cm, 其中多发结石8例, 10例患者曾行胆囊切除术, 3例患者同时合并胆囊结石; 所有患者都无ERCP检查及取石禁忌症. 分为十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)组和球囊扩张组. Olympus TJF260电子十二指肠镜, 高频电装置, 标准及超滑亲水导丝, Olympus聪明刀, 标准造影导管, 取石气囊, 取石网篮, 机械碎石网篮, 鼻胆引流管, 扩张球囊, 充盈后球囊直径10-15 mm, 球囊压力表.

1.2 方法

1.2.1 手术: EST组: 常规术前准备, 插镜至十二指肠乳头, 发现乳头胆管瘘口, 经瘘口插管造影; 直接经瘘口行EST, 根据结石的大小及切开的余地尽量完全切开乳头括约肌, 插入网篮后套取结石, 如结石过大, 先插入碎石网篮碎石后再行取石术, 所有患者均术后置入鼻胆管1根, 常规引流3-5 d不等.

球囊扩张组: 常规术前准备, 插镜至十二

研发前沿
本研究中, 对于十二指肠乳头内瘘合并胆管结石的患者, 联合行乳头球囊扩张术后取石术, 对于较大结石结合碎石术, 可提高取石成功率及减少并发症的发生率, 减少操作时间, 此方法安全有效, 对于其术后的结石复发率需进一步观察.

相关报道
由于胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石为临床少见疾病, 对于ERCP治疗此种疾病的文章较少, 以往多为经过瘘口直接取石, 操作较为简单, 并发症发生率低, 但只适合于瘘口较大而结石较小的患者; 而对于EST后取石, 由于避开了胰管开口, 术后胰腺炎发生率较低, 但对于结石较大而EST切开余地有限的患者, 常常取石极为困难, 增加了并发症的发生率.

创新盘点
本文中采用球囊扩张瘘口后取石法优点如下: (1)不需要行EST, 防止了EST后导致出血、穿孔的发生; (2)球囊扩张后对于较大结石可直接取出, 减少了操作时间及并发症的发生率; (3)对于巨大结石, 球囊扩张可结合碎石法分次取出结石, 避免了外科手术治疗.

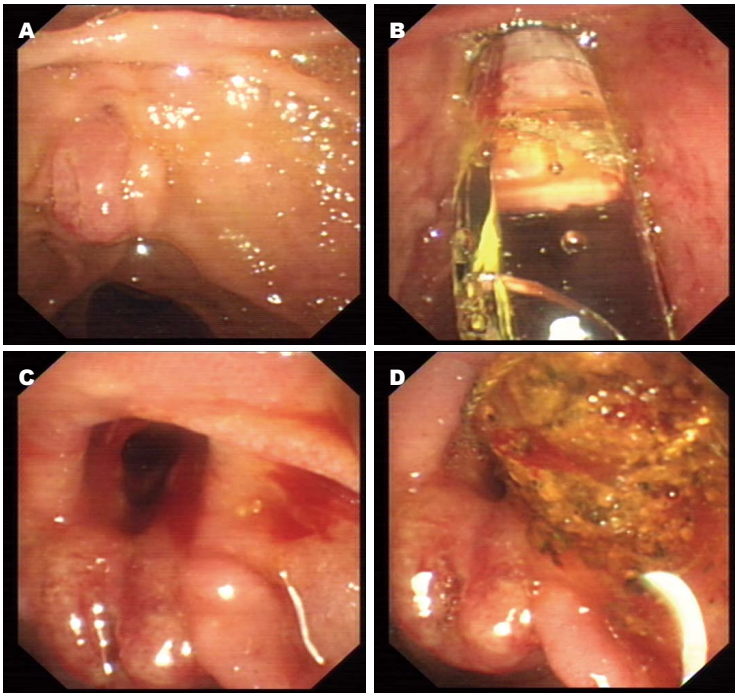


图 1 内镜操作图片. A: 乳头开口及内瘘口; B: 经瘘口气囊扩张; C: 扩张后瘘口; D: 取出的结石.

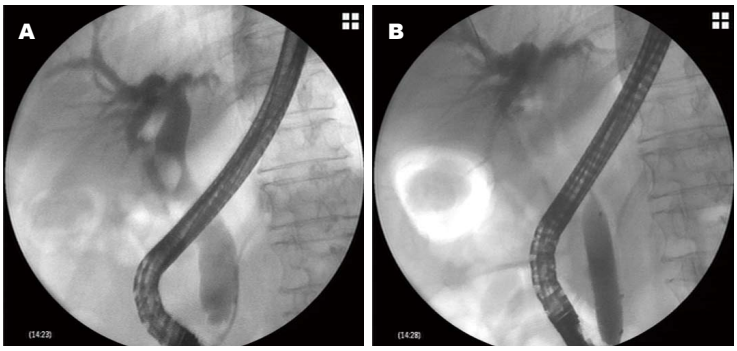


图 2 胆管造影及乳头气囊扩张X线片. A: 经瘘口插管成功后造影; B: 直径1.5 cm球囊扩张瘘口造影图.

应用要点
球囊扩张术在ERCP中已经广泛应用于临床并取得良好效果, 在治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石患者中, 可减少操作时间、减少并发症的发生率, 尤其对于较大结石的患者, 球囊扩张术优势明显, 值得临床进一步推广.

指肠乳头, 发现乳头胆管瘘口(图1A), 经瘘口插管造影(图2A); 造影成功后根据胆管直径、结石直径及瘘口的位置选择合适的扩张球囊, 沿胆管导丝置入扩张球囊, 扩张时缓慢充填造影剂, 在X线和内镜监视下进行扩张(图1B), 直至X线下腰线消失(图2B), 停留1 min后抽出造影剂、退出球囊(图1C); 如结石直径<扩张球囊直径, 插入网篮直接套取出结石(图1D); 如结石直径>扩张球囊直径, 置入碎石网篮先行碎石, 再次插入取石网篮分次取出结石, 所有患者均术后置入鼻胆管1根, 常规引流3-5 d不等.

1.2.2 术后处理: 常规抗感染、止血、补液等处理, 分别于术后2 h及24 h查血淀粉酶, 术后24 h查血常规, 并记录患者腹痛、腹胀、恶心呕吐、发热、出血等临床症状.

统计学处理 数据整理统计使用SPSS13.0统计软件, 两样本率比较采用卡方检验, 两样本均数比较采用两样本t检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者年龄、结石直径差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 取石过程比较 所有患者均成功取出结石; EST组有4例取石过程中出现乳头渗血, 予以局部喷洒肾上腺素冰盐水、针形刀局部电凝止血后出血停止; 球囊扩张组有1例扩张后渗血, 后自行停止; 两组均无术中穿孔发生. 在取石时间上, 球囊扩张组明显少于EST组($P<0.01$); 在术中并发症上, 球囊扩张组优于EST组($P<0.05$)(表2).

2.3 术后并发症比较 EST组轻度腹痛4例、发热1例; 球囊扩张组有轻度腹痛1例, 无发热情况发生. 两组均无迟发型穿孔、出血、重症胰腺炎、化脓性胆管炎发生. 腹痛、发

表 1　两组患者基本资料比较 (mean ± SD)

基本资料	EST组	球囊扩张组	*P*值
n	10	18	
年龄(岁)	57.20±11.46	63.00±11.24	0.270
结石直径(cm)	1.30±0.40	1.54±0.22	0.106

EST: 括约肌切开术.

表 2　两组患者取石情况比较

分组	*n*	取石时间(min)	术中出血(*n*)
EST组	10	42.20±11.66	4
球囊扩张组	18	19.78±4.05	1
*P*值		0.007	0.041

EST: 括约肌切开术.

热考虑轻度胆管炎, 予以抗感染治疗, 症状很快恢复. 两组并发症比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

ERCP+EST取石术已经成为治疗胆总管结石治疗的首选方法, 他具有创伤小、术后恢复快等优点, 20世纪70年代已应用于临床[1,2]. ERCP发现结石后, 行EST, 再利用碎石术/取石术取出结石. 文献[3-5]报道ERCP的并发症较高, 主要为术后胰腺炎、出血、穿孔等, 尤以治疗性ERCP较为明显. 近年来随着十二指肠乳头部球囊扩张术的应用, 使临床取石更为方便; 对于结石<3枚、直径<1.0 cm胆管结石, 可直接行乳头球囊扩张后取石, 这样可以保留乳头部分功能, 防止肠液反流至胆管导致炎症及结石复发[6-8]; 而对于多发、较大结石, 行括约肌切开后再行乳头球囊扩张可提高清除大结石的便利性和成功率, 同时降低术后感染、出血等并发症的风险[9-11].

胆总管十二指肠瘘是一种特殊类型的胆肠内瘘, 其表现为胆总管与十二指肠之间形成异常通道, 而胆总管十二指肠乳头内瘘为其一种表现形式, 以往本病的报道甚少, 随着目前ERCP技术的发展, 胆总管十二指肠乳头瘘的诊断病例不断增加. ERCP检查通过侧视的十二指肠镜可以直接观察到瘘口情况, 从瘘口插管很容易进入胆管, 是目前确诊的主要手段.

表 3　两组患者取石后并发症比较 (*n*)

分组	*n*	并发症		总计
		腹痛	发热	
EST组	10	4	1	5
球囊扩张组	18	1	0	1
*P*值		0.013		

EST: 括约肌切开术.

按日本Ikeda等[12]方法分型, 瘘口位于乳头开口近侧纵行皱襞的十二指肠内壁为Ⅰ型, 瘘口位于乳头开口近侧纵行皱襞上方的横行皱襞内为Ⅱ型. 医源性损伤、结石、消化系溃疡、肿瘤等是其形成的主要原因[13-15].

在胆管结石合并胆管乳头内瘘时, 如瘘口较大, 发现胆汁从瘘口流出, 可直接经瘘口插管造影, 避免了反复插管导致乳头水肿或者多次进入胰管至术后胰腺炎的发生. 对于较小的结石, 可直接插入网篮取出, 不必切开十二指肠乳头括约肌, 这样既保持乳头正常生理功能, 又避免EST的并发症, 也使操作简单, 缩短操作时间. 但如果瘘口较小或偏位, 首先瘘口往往难以发现, 而且瘘口形成后, 乳头常为废弃型, 正常插管非常困难; 在临床操作过程中如果反复插管未能成功, 应该仔细观察乳头四周, 反复吸引, 如有胆汁从异常通道流出, 应该想到胆管乳头内瘘的可能. 同时经过瘘口行EST余地有限, 常常导致取石较为困难, 尤其结石较大时, 常常需要频繁碎石, 增加操作时间, 导致取石失败, 并容易发生穿孔、结石嵌顿等并发症. 我们在临床操作中采用气囊直接扩张瘘口, 气囊直径根据瘘口位置及胆管直径来定, 一般不大于胆管直径, 扩张后大部分结石可直接取出; 对于巨大结石, 可插入碎石网篮先行碎石后再分次取出, 这样可减少频繁进出器械, 降低术后感染的发生率, 同时大的开口可以防止结石嵌顿于乳头开口, 减少穿孔、胆管炎的发生, 并可大大减少操作时间; 同时避开了胰管开口, 术后胰腺炎的发生率大大降低, 本研究发现球囊扩张组在取石时间、术中及术后并发症方面明显优于EST组.

总之, 经瘘口直接行气囊扩张联合机械碎石术治疗胆总管十二指肠乳头内瘘合并胆管结石是安全及有效的, 值得临床推广.

名词解释

胆总管十二指肠瘘: 是一种特殊类型的胆肠内瘘, 其表现为胆总管与十二指肠之间形成异常通道.

同行评价

本研究探讨内镜下经胆管十二指肠乳头瘘口球囊扩张治疗胆总管结石的有效性及安全性, 结果发现球囊扩张组与EST组相比, 操作简便, 安全性好, 并发症少, 具有一定优势, 有一定的临床参考价值.

4 参考文献

1 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160 DOI: 10.1016/S0016-5107(74)73914-1]

2 Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 496-497 [PMID: 4835515 DOI: 10.1055/s-0028- 1107790]

3 Wojtun S, Gil J, Gietka W, Gil M. Endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a prospective single-center study on the short-term and long-term treatment results in 483 patients. *Endoscopy* 1997; 29: 258-265 [PMID: 9255528 DOI: 10.1055/s-2007-1004186]

4 Peterlejtner T, Szewczyk T, Firkowski P, Zdrojewski M. Endoscopic treatment of the choledocholithiasis--effectiveness, safety and limitations of the method. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 333-340 [PMID: 22935454 DOI: 10.2478/v10035-012-0056-6]

5 Tham TC, Carr-Locke DL, Collins JS. Endoscopic sphincterotomy in the young patient: is there cause for concern? *Gut* 1997; 40: 697-700 [PMID: 9245919 DOI: 10.1136/gut.40.6.697]

6 Minami A, Nakatsu T, Uchida N, Hirabayashi S, Fukuma H, Morshed SA, Nishioka M. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2550-2554 [PMID: 8536511 DOI: 10.1007/BF02220440]

7 Mathuna PM, White P, Clarke E, Merriman R, Lennon JR, Crowe J. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: efficacy, safety, and follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 468-474 [PMID: 8566640 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70052-8]

8 Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut* 2001; 49: 686-691 [PMID: 11600473 DOI: 10.1136/gut.49.5.686]

9 Kim HG, Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Park do H, Lee TH, Choi HJ, Park SH, Lee JS, Lee MS. Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation versus sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4298-4304 [PMID: 19750573 DOI: 10.3748/wjg.15.4298]

10 Lee JH, Kang DH, Park JH, Kim MD, Yoon KT, Choi CW, Kim HW, Cho M. Endoscopic removal of a bile-duct stone using sphincterotomy and a large-balloon dilator in a patient with situs inversus totalis. *Gut Liver* 2010; 4: 110-113 [PMID: 20479922 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.110]

11 Maroy B. Life-threatening angiocholitis following clot formation after balloon dilation for extraction of a large stone in the lower bile duct. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E97-E98 [PMID: 23526540 DOI: 10.1055/s-0032-1326248]

12 Ikeda S, Okada Y. Classification of choledochoduodenal fistula diagnosed by duodenal fiberscopy and its etiological significance. *Gastroenterology* 1975; 69: 130-137 [PMID: 1150018]

13 Byard RW. Lethal aorto-oesophageal fistula - characteristic features and aetiology. *J Forensic Leg Med* 2013; 20: 164-168 [PMID: 23472796 DOI: 10.1016/j.jflm.2012.06.008]

14 Hu CT, Lei WY, Chen MC, Chou AS. An unusual complication of peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 433-434; discussion 434 [PMID: 20627290 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.004]

15 Amar A, Ribeyre D, Lombard F, Yonneau L, Egarnes M, Valyi L, Marry JP, Edouard A. [Choledochoduodenal fistula: an unusual complication of duodenal ulcer]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 394-396 [PMID: 8758506]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2159

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2159-2163
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例

韩岩智, 郑 勇, 尚国臣, 陈卫刚

韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
韩岩智, 主治医师, 主要从事消化系肝胆胰肿瘤的研究.
作者贡献分布: 韩岩智与陈卫刚对此文所作贡献均等; 此课题由韩岩智及尚国臣设计; 技术操作由郑勇、陈卫刚、韩岩智操作完成; 数据分析及论文写作由韩岩智与尚国臣完成.
通讯作者: 陈卫刚, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科. cwg_sh@126.com
电话: 0993-2859284
收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-03-17
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-08

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases

Yan-Zhi Han, Yong Zheng, Guo-Chen Shang, Wei-Gang Chen

Yan-Zhi Han, Yong Zheng, Guo-Chen Shang, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Wei-Gang Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cwg_sh@126.com
Received: 2015-01-13 Revised: 2015-03-17
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma.

METHODS: Thirty-nine patients with duodenal papillary carcinoma underwent ERCP and histopathologic examination. After that, different endoscopic treatments were taken according to the patients' condition and their wishes, which included endoscopic metal biliary drainage (EMBD), endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD), endoscopic naso-biliary drainage (ENBD) and so on.

RESULTS: All the 39 patients who were considered to have duodenal papillary carcinoma by endoscopic examination were precisely diagnosed with the disease by histopathologic examination, and the rate of accurate diagnosis was 100%. With a success rate of 82.1%, 32 patients accepted endoscopic biliary drainage (EBD) successfully, of whom 7 received EMBD, 15 adopted ERBD, 6 underwent ENBD, and the left 4 were treated by both ENBD and EMBD/ERBD. 1 wk after EBD, the discomforts such as abdominal pain and distension were evidently relieved compared with the condition before operation. The levels of serum total bilirubin (STB), direct bilirubin (DB), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), glutamyltranspetidase (GGT), and alanine aminotransferase (ALT) were significantly decreased compared with the values before EBD ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ERCP is an effective method for the diagnosis and palliative treatment of duodenal papillary carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
十二指肠乳头癌是一类原发于十二指肠大乳头的恶性肿瘤, 临床罕见. 经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法.

同行评议者
崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 海军总医院消化内科; 毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

研发前沿
目前对十二指肠乳头癌的筛选主要为影像学检查, 包括腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等, 近几年随着超声内镜的不断开展, 应用范围越来越广, 有研究认为超声内镜和导管内超声检查判定壶腹部癌分期的准确率可达90%.

Key Words: Duodenal papillary carcinoma; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic biliary drainage

Han YZ, Zheng Y, Shang GC, Chen WG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for diagnosis and treatment of duodenal papillary carcinoma: Analysis of 39 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2159-2163 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2159.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2159

摘要

目的: 经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiogancretography, ERCP)诊断和治疗十二指肠乳头癌的应用价值分析.

方法: 39例十二指肠乳头癌患者均行ERCP并钳取病变组织行活组织病理检查, 而后根据患者的病情及意愿分别采取不同的内镜治疗方法, 包括金属支架置入引流(endoscopic metal biliary drainage, EMBD)、塑料支架置入引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)、鼻胆管引流(endoscopic nose-biliary drainage, ENBD)等.

结果: 39例内镜检查考虑诊断为十二指肠乳头癌的患者均经病理学检查确诊, 确诊率100%. 39例患者中32例成功行内镜下胆道引流, 成功率82.1%. 其中行金属支架引流者7例, 塑料支架引流者15例, 鼻胆管引流者6例, 支架联合鼻胆管引流者4例. 胆管内放置引流1 wk后, 患者腹痛、腹胀等不适症状较术前明显缓解, 血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、谷氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平术后均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: ERCP是诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重要手段之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 十二指肠乳头癌; 内镜下逆行胰胆管造影; 胆道引流

核心提示: 本文利用内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiogancretography)对十二指肠乳头癌进行诊断和治疗, 发现在治疗后患者腹痛、腹胀等不适症状较术前明显缓解, 术后肝功能明显改善, 并发症少, 简便安全, 是目前诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重要的诊疗方法.

韩岩智, 郑勇, 尚国臣, 陈卫刚. ERCP诊断和治疗十二指肠乳头癌39例. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2159-2163
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2159.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2159

0 引言

十二指肠乳头癌是一类原发于十二指肠大乳头的恶性肿瘤, 临床罕见. 研究[1]表明, 十二指肠乳头癌手术切除率和预后优于其他壶腹部周围癌. 近年来, 局部切除的疗效已被广泛认可. 因此, 早期诊断已成为正确选择治疗时机和治疗策略以提高远期生存率的关键[2]. 但由于该病起病隐匿, 临床发现时, 部分已属于中、晚期, 并失去根治性手术机会, 只能获益于姑息治疗[3]. Shu等[4]研究指出十二指肠乳头癌的患者早期并且有效的胆汁引流是必要的, 他能改善患者的预后, 其在延长生存期方面发挥重要作用. 所以为延长生存期和改善生活质量, 解除梗阻以引流胆汁已成为治疗的关键. 本文就石河子大学医学院第一附属医院消化内科自2010-01/2013-12经常规胃镜下钳取组织行病理检查检查明确十二指肠乳头癌, 并行经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiogancretography, ERCP)术治疗39例总结分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择十二指肠乳头癌患者39例, 其中男22例, 女17例, 年龄39-89岁, 平均62.47岁. 其中首发症状为无痛性黄疸者19例, 腹痛者16例, 腹胀、纳差者4例. 所有患者无内镜检查禁忌症, 术前均完善计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查, 其中30例合并壶腹周围淋巴结肿大、胆管或胰腺转移, 7例合并壶腹周围淋巴结肿大, 未见周围脏器转移征象, 2例未见明确浸润或转移征象, 因患者拒绝或无法行外科手术故未行超声内镜检查.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 充分术前准备后患者取侧腹卧位行纤维十二指肠镜检查, 将纤维十二指肠镜(JF-260型或TJF-260型)循腔插入至十二指肠降部后, 观察十二指肠乳头情况, 经内镜活检

孔插入带导丝的切开刀行十二指肠乳头插管, X线下见导丝顺利插入胆总管, 插入造影管, 推注造影剂, 造影可显示胆道梗阻的部位、范围、程度, 必要时可行乳头肌切开, 撤出切开刀, 插入导丝并逾越狭窄段, 根据胆道的部位和程度置入预先选择好的支架或鼻胆管, 支架的远端一般置于狭窄段2 cm以上, 近端置于乳头外, 放置鼻胆管位于合适的引流部位, 对于胆道阻塞明显者可先行胆道狭窄段扩张, 后再根据患者病情及其意愿选择不同的胆道引流方法, 单纯鼻胆管引流(endoscopic nose-biliary drainage, ENBD)、塑料支架引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)、金属支架引流(endoscopic metal biliary drainage, EMBD)或支架联合鼻胆管引流. 放置胆道引流完毕后重复吸引可见胆汁流出, X线下复透见支架或鼻胆管位置佳, 扩张好, 胆道内造影剂显影淡, 流出通畅.

1.2.2 术后处理: 手术后常规禁食24 h并给予患者抗菌药物预防胆道感染及抑酸、抑酶药物预防急性胰腺炎、高淀粉酶血症等对症治疗, 并于术毕4、12 h分别查血、尿淀粉酶, 记录患者生命体征, 观察患者腹痛、腹胀、黄疸等症状的变化情况, 次日复查血常规, 分别于术后3 d、1 wk复查肝功能. 行胆汁外引流者还需观察引流胆汁的量及颜色, 并根据患者腹痛、腹胀及黄疸的缓解情况选择合适的时间行鼻胆管拔除术.

统计学处理 统计学分析采用SPSS17.0软件, 计量资料用mean±SD表示, 术前、术后肝功能比较采用Wilcoxon符号秩和检验, 检验水准$\alpha = 0.05$, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术结果 39例内镜检查考虑诊断为十二指肠乳头癌的患者均经病理学检查确诊, 确诊率100%, 其中腺癌29例(高分化腺癌5例、中分化腺癌14例、低分化腺7癌例、黏液腺癌3例), 高级别上皮内瘤变8例, 乳头状瘤2例. 39例患者中32例成功行内镜下胆道引流, 成功率82.1%. 其中行金属支架引流者7例, 塑料支架引流者15例, 鼻胆管引流者6例, 支架联合鼻胆管引流者4例. 其余7例内镜治疗失败的患者中5例因十二指肠乳头表面溃烂, 质脆易出血, 导丝无法进入或考虑导丝进入后出血穿孔风险较大, 1例因十二指肠乳头表面新生物生长, 未能找到乳头开口, 另1例因合并胆总管癌致胆总管狭窄, 导丝无法通过狭窄段, 7例治疗失败的患者中有1例行经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD), 其余6例至外院进一步治疗或放弃治疗.

2.2 术后肝功能及临床症状变化情况 胆管内放置引流1 wk后, 患者腹痛、腹胀等不适症状均明显缓解, 皮肤及巩膜黄染、大便发白、小便深黄等体征减弱或消失. 血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、谷氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平术后均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 术后并发症发生情况 2例术前合并化脓性胆管炎的患者给予及时行胆道引流后患者病情得到控制. 7例放置胆道金属支架的患者中, 有2例于术后5 mo发生支架阻塞, 行胆泥清理并置入塑料支架后金属支架引流通畅. 6例行鼻胆管引流的患者经2次ERCP减黄并行十二指肠乳头活组织病理检查后明确诊断, 且患者肝功能恢复正常, 为患者争取了外科根治性手术治疗的机会. 但由于经济方面的原因或患者本人的意愿, 32例患者均未行进一步的外科手术治疗, 也未进行辅助的放化疗治疗. 15例行胆管塑料支架植入的患者中, 3例于术后2 wk出现血清总胆红素水平再次上升, 行ERCP检查明确为支架阻塞, 给予更换塑料支架1 mo后, 再次出现支架阻塞, 给予更换为金属支架. 1例于术后2 mo患者发热、黄疸加重, ERCP发现塑料支架移位, 给予放置塑料双支架, 另1例患者于术后6 mo塑料支架发生阻塞, 给予更换支架后患者症状缓解. 本组32例患者中有4例同时伴有胆总管结石并行胆道取石术, 10例患者术后有并发症发生, 其中高淀粉酶血症者6例, 出现发热、恶心、呕吐等急性胆管炎症状者3例, 及时给予抗感染等对症治疗, 1例放置金属支架的患者术后出现上腹部隐痛, 患者给予保守治疗后症状均好转. 无因行ERCP术而死亡的病例.

3 讨论

十二指肠乳头癌是指发生于十二指肠乳头区域内的肿瘤, 包括乳头内胆管及胰管的肿瘤[5], 属于壶腹部病变, 有研究证明壶腹癌和

相关报道
ERCP可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法.

创新盘点

十二指肠癌发病率低, 常以黄疸腹痛, 腹胀, 纳差为主要表现就诊, 且于发现时多以合并黏膜下浸润或转移, 错过最佳手术时机, ERCP对于不能手术或者拒绝接受手术患者不失为一种有效的治疗方法.

表 1 十二指肠癌患者术前及术后1 wk的肝功能情况比较 (n = 32, mean ± SD)

时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALP(IU/L)	GGT(IU/L)
术前	171.80±118.96	132.30±62.85	556.70±675.67	460.50±255.19	497.52±280.61	527.38±436.30
术后	93.44±53.69[a]	77.12±41.94[a]	366.70±332.23[a]	359.90±174.46[a]	363.00±172.34[a]	360.00±298.67[a]

[a]P<0.05 *vs* 术前. TBIL: 血清总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALT: 谷氨酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

十二指肠乳头癌的组织来源基本相同, 预后较胰头癌及胆总管下段癌好, 可统称为十二指肠乳头癌[6]. 该病早期大多数患者无明显症状或缺乏特异性的临床表现, 故早期诊断困难. 晚期主要表现为逐渐加重的黄疸, 部分患者以上腹部胀痛首发伴或不伴乏力、恶心、呕吐等不适. 本组39例患者中首发症状为黄疸者19例, 腹痛者16例, 腹胀、纳差者4例. 目前对十二指肠乳头癌的筛选主要为影像学检查, 包括腹部超声、CT、MRI等, 近几年随着超声内镜的不断开展, 应用范围越来越广, 有研究认为超声内镜和导管内超声检查判定壶腹部癌分期的准确率可达90%[7,8]. 虽然这些检查能初步定位, 但不能定性, 因此不能为进一步的手术治疗提供可靠的依据. ERCP可在内镜直视下直接观察十二指肠乳头的形态及开口, 如发现乳头病变还可直接取活组织行病理检查, 是目前诊断十二指肠乳头癌的最好检查方法[9]. 本组39例患者均成功经ERCP行活组织病理检查而确诊, 从而为进一步的手术治疗提供了重要的诊断依据.

对于十二指肠乳头癌的治疗根治性切除术仍然是最重要的方法, 胰十二指肠切除术是目前主要的手术方式. 有研究[10]报道其5年生存率为25%-37%. 国外学者[11]报道认为淋巴结转移是十二指肠乳头癌复发和影响患者5年生存率的主要因素. 有国内学者潘金铎等[12]通过对52例十二指肠乳头癌患者行胰十二指肠切除术后的效果进行分析显示肿瘤最大直径、局部淋巴结转移、十二指肠壁浸润、胰腺浸润、肿瘤分化程度及术后化疗等因素有关. 因此对十二指肠乳头的早期发现、早期诊断及治疗直接关系到患者的预后. 本组39例患者中有8例患者初次行ERCP检查, 活组织病理检查提示为高级别上皮内瘤变, 并给予行鼻胆管引流以争取手术时机, 但8例患者由于各方面的原因均未同意行外科根治性手术治疗, 因此后期给予放置了塑料支架或金属支架以延长患者的生存期, 提高了患者的生存质量. 临床研究[13]也证明ERCP术在十二指肠乳头癌的早期诊断和治疗方面有着不可替代的作用. 由于胰十二指肠切除术创伤大, 局部解剖关系较为复杂, 对患者的体质要求相对严格, 而且术后并发症发生率高, 国外文献报道[14]为30%-50%, 死亡率为5%-10%, 所以此类手术方式的应用到一定程度的限制. 而内镜下胆道引流术不仅能有效地解除胆道梗阻, 降低胆管内压力, 恢复胆汁的通畅引流, 发挥胆汁在肠道内的消化吸收等生理功能, 同时在提高患者免疫力、减少内毒素血症的发生等方面也具有明显的作用[13]. 而且ERCP相对于其他姑息减黄手段来说创伤小、并发症少、简便安全. 对于术前患有心肺肝肾等基础疾病的病例, 同时合并有急性化脓性胆管炎且黄疸较重时, 可考虑通过ERCP放置鼻胆管或胆道支架引流减黄来改善患者的一般情况, 提高对手术的耐受力, 即ERCP胆管引流作为胰十二指肠切除术的术前过渡措施[15].

近年有国内医院开展的十二指肠乳头肿瘤内镜下切除治疗十二指肠早癌也取得了一定的疗效, 但其有一定的适应证, 即暴露型腺瘤和原位癌, 十二指肠黏膜肌层及胰胆管未受侵犯时[16]. 其并发症发生率约为23%, 死亡率约为0.4%[17]. 而且对于术后随访发现病变复发者可再次经内镜切除病变组织或APC治疗. 因此经内镜十二指肠乳头切除术对于不能耐受手术或不愿手术的早期十二指肠乳头癌患者具有微创、可重复手术等优势. 随着内镜技术的不断发展及内镜医师操作技术的进步, 纤维十二指肠镜在十二指肠乳头癌的治疗方面会有更为广阔的前景.

总之, ERCP是目前诊断和姑息性治疗

十二指肠乳头癌的重要手段之一.

4 参考文献

1 Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-2127 [PMID: 14645640 DOI: 10.1056/NEJMsa035205]

2 顾宗廷, 张永杰. 十二指肠乳头癌诊断的现状与进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 203-205

3 张新, 刘澜. 58例恶性梗阻性黄疸的治疗分析. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1802-1803

4 Shu JC, Yang QH, Lv X, Zhang WR, Li ME, Zhang XY, Song HD, Ye GR, Wang LX. Percutaneous endoscopic gastrostomy/jejunostomy combined with percutaneous transhepatic biliary drainage in treating malignant biliary obstruction. *Med Princ Pract* 2011; 20: 47-50 [PMID: 21160214 DOI: 10.1159/000322073]

5 胡秋灵, 淦勤, 邹勇. 局部切除术治疗十二指肠乳头肿瘤的影响因素分析. 中国当代医药 2014; 21: 21-24

6 Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG, Farnell MB. Periampullary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am* 2001; 81: 543-555 [PMID: 11459270]

7 Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T. Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 740-747 [PMID: 17905017]

8 梅俏, 张磊, 宋育林, 王亚雷, 陈熙, 杨桂芳, 许建明, 谢惠君, 胡乃中. 超声内镜在胰腺及壶腹周围占位术前评估中的临床作用. 肝胆外科杂志 2014; 22: 175-177

9 Zhang S, Cui Y, Zhong B, Xiao W, Gong X, Chao K, Chen M. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 219-226 [PMID: 20931208]

10 Pedicone R, Adham M, Hervieu V, Lombard-Bohas C, Guibal A, Scoazec JY, Chayvialle JA, Partensky C. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for endocrine tumors of the ampulla of Vater and minor papilla. *Pancreas* 2009; 38: 638-643 [PMID: 19531971 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a9d41f]

11 Inoue Y, Hayashi M, Hirokawa F, Egashira Y, Tanigawa N. Clinicopathological and operative factors for prognosis of carcinoma of the ampulla of vater. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1573-1576 [PMID: 22683975 DOI: 10.5754/hge10742]

12 潘金铎, 侯元凯, 张东, 吴辉, 刘兴国, 刘江伟, 郑文建, 李廷军, 高伟. 十二指肠乳头癌行胰十二指肠切除术疗效及预后因素分析. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 362-366

13 闫卫锋, 周信远, 魏秋亚, 王琛. 内镜逆行胰胆管造影术与经皮肝穿刺胆道引流术治疗肝外胆管梗阻性黄疸的对比研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 569-572

14 Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1410-1427 [PMID: 15499648]

15 李建国, 卢燕辉, 陈宇峰, 林志川, 江小杰, 许晨晖. 胰十二指肠切除术165例临床分析. 中华胰腺病杂志 2011; 11: 41-42

16 覃华, 赵秋, 李德民, 高红宇, 李荣香, 张敏, 胡继芬, 王渝. 内镜下十二指肠乳头切除术在乳头部肿瘤诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2305-2309

17 王雷, 李兆申. 十二指肠乳头腺瘤内镜切除术临床应用进展. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 315-318

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本文回顾总结、分析近三年石河子大学医学院第一附属医院胃镜下钳取组织行病理检查检查明确十二指肠乳头癌的病例, 认为ERCP是目前诊断和姑息性治疗十二指肠乳头癌的重要的诊疗方法, 这对十二指肠乳头癌诊断及姑息性治疗具有一定的指导作用.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2164

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2164-2167
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效

王 华, 邢益门

背景资料
功能性消化不良具有较高发病率, 严重的影响患者的生活质量, 常规以抑酸剂和促动力药进行治疗, 且多数以单一用药, 效果并不是很理想. 联合用药在临床中得到应用, 且效果显著.

王华, 海口市第三人民医院药剂科 海南省海口市 571100
邢益门, 海口市第三人民医院消化内科 海南省海口市 571100
王华, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究.
作者贡献分布: 此文主要由王华完成; 研究过程由王华与邢益门操作完成; 试剂提供和数据分析由王华与邢益门负责; 本论文写作由王华完成.
通讯作者: 王华, 主管药师, 571100, 海南省海口市琼山区建国路15号, 海口市第三人民医院药剂科. whhuawang@163.com
电话: 0898-65882829
收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Clinical efficacy of intimidate combined with alprazolam for functional dyspepsia

Hua Wang, Yi-Men Xing

Hua Wang, Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, Hainan Province, China
Yi-Men Xing, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100, Hainan Province, China
Correspondence to: Hua Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Haikou City, 15 Jianguo Road, Qiongshan District, Haikou 571100, Hainan Province, China. whhuawang@163.com
Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of intimidate combined with alprazolam in the treatment of functional dyspepsia.

METHODS: One hundred and twenty functional dyspepsia patients treated at the Third People's Hospital of Haikou City from January 2013 to December 2014 were included in this study, and they were randomly divided a combination treatment group and a conventional treatment group. The conventional treatment group was given intimidate alone, and the combination group was given intimidate and alprazolam. Clinical efficacy was compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the combination group than in the conventional treatment group (91.7% *vs* 73.3%, $P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom score was significantly lower in the combination group than in the conventional treatment group (5.3 ± 0.8 *vs* 8.8 ± 1.5, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Azintamide and alprazolam combination therapy is associated with significantly improved clinical efficacy and fewer side effects in patients with functional dyspepsia compared with azintamide alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Intimidate; Kalamazoo; Clinical efficacy

Wang H, Xing YM. Clinical efficacy of intimidate combined with alprazolam for functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2164-2167
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2164.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2164

同行评议者
齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 戴菲, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院

摘要

目的: 探讨临床中复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的效果.

方法: 选取海口市第三人民医院2013-01/2014-12 120例功能性消化不良患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为联合组与常规组, 常规组给予复方阿嗪米特治疗, 联合组给予复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗, 观察两组疗效.

结果: 联合组 *vs* 常规组临床治疗总有效率91.7% *vs* 73.3%, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后联合组与常规组临床症状积分比较(5.3分±0.8分 *vs* 8.8分±1.5分), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中对于功能性消化不良患者采取复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗效果显著, 提高临床疗效, 不良反应少, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 功能性消化不良; 复方阿嗪米特; 阿普唑仑; 临床疗效

核心提示: 复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良效果显著, 能够提高临床治疗有效率. 同时, 对改善患者临床症状和降低不良反应方面更具优越性.

王华, 邢益门. 复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗功能性消化不良的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2164-2167 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2164.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2164

0 引言

功能性消化不良是消化内科常见疾病, 且临床中具有较高发病率, 患者表现为胃肠动力异常和胃酸过多等临床症状, 严重的影响患者的生活质量[1,2]. 临床中常常采取抑酸剂和促动力药进行治疗, 改善患者临床症状[3]. 临床中常规的单一用药导致复发率高, 且整体效果并不是很理想. 随着临床中进一步研究, 我们采取联合用药治疗功能性消化不良, 并且取得了较好的治疗效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取海口市第三人民医院2013-01/2014-12 120例功能性消化不良患者, 且多数的患者伴有不同程度的不良情绪, 将其随机分为联合组与常规组, 均60例. 联合组男性28例, 女性32例, 年龄为24-79岁, 平均年龄为45.2岁±4.5岁. 病程时间1 mo-2年, 平均病程时间10.5 mo±3.2 mo. 其中, 焦虑16例, 抑郁19例. 常规组男性27例, 女性33例, 年龄为25-78岁, 平均年龄为44.8岁±5.1岁. 病程时间1 mo-1.8年, 平均病程时间10.1 mo±3.4 mo. 其中, 焦虑17例, 抑郁19例. 联合组与常规组基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组对象均给予生活干预, 保持良好的作息习惯, 避免使用胃肠黏膜刺激性药物. 常规组给予口服复方阿嗪米特肠溶片(批准文号: 国药准字H20000232, 扬州一洋制药有限公司), 3次/d, 连续治疗4 wk[4]. 联合组在常规治疗基础上应用0.4 mg阿普唑仑, 3次/d, 连续治疗4 wk[5].

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)症状积分; (3)不良反应.

1.2.3 评定: 症状积分评定: 主要记录患者餐后饱胀、上腹痛以及食欲不振3个临床症状, 且按照Glasgow评分标准进行评估, 按照频度和程度以及是否服用自购药物与处方药物, 频度分值为0-4分, 程度和是否服用自购药物与处方药物分值为0-2分, 总症状积分为上述分值乘积之和[6].

疗效评定: 主要依据治疗前后临床症状积分进行评估[7], 将其分为4个等级: (1)痊愈: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值在95.0%以上; (2)显效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值高于70.0%且不高于95.0%; (3)有效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值在30.0%-70.0%之间; (4)无效: 治疗后临床症状积分较治疗前下降, 下降值不足30.0%. 临床治疗总有效率 = [(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100.0%.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床治疗有效率对比观察 联合组临床治

研发前沿
此次研究重点探讨了功能性消化不良患者临床联合用药的效果和安全性, 重点阐述了联合用药效果优于传统单一用药.

相关报道
功能消化不良的治疗在临床中已经有较多的报道, 且均认为单一用药可以改善患者的临床症状, 但是联合用药的效果优于单一用药的效果. 报道也显示, 复方阿嗪米特与阿普唑仑在消化不良中的应用价值.

创新盘点
本研究重点探讨了复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗效果, 且从不同的角度分析其临床应用优越性. 同时, 采取的联合用药方案符合临床要求, 安全性高.

表 1 联合组与常规组临床治疗总有效率对比 (n = 60)

分组	痊愈(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率n(%)
联合组	32	17	6	5	55(91.7)
常规组	20	14	10	16	44(73.3)
χ^2值					6.251
P值					<0.05

表 2 联合组与常规组治疗前后临床症状积分对比 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
联合组	15.6±2.6	5.3±0.8
常规组	14.9±3.0	8.8±1.5
t值	0.561	4.294
P值	>0.05	<0.05

疗总有效率91.7%, 常规组临床治疗总有效率73.3%, 联合组高于常规组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组治疗前后症状积分比较 治疗前联合组与常规组临床症状积分比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后联合组与常规组临床症状积分较治疗前明显的降低, 联合组优于常规组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应观察 联合组1例头晕, 2例乏力. 对照组2例口干, 1例上腹不适. 两组的对象治疗过程中不良反应较轻, 且不影响整个治疗.

3 讨论

功能性消化不良在消化内科比较常见, 在临床中也具有较高的发病率. 该病的发病机制尚不明确, 若采取生物-心理-社会的模式比较容易理解, 且在这种模式下, 临床症状主要是由于胃肠道异常的生理与社会心理因素综合作用所导致, 胃肠动力异常和胃底容受性功能障碍, 最终导致消化酶的含量不足. Lee等[8]研究显示, 功能性消化不良患者中有31.7%的患者伴有抑郁状况, 26.4%患者伴有焦虑症状. 且消化不良症状的临床程度与焦虑与抑郁呈现正相关性. 此次的临床研究也显示, 联合组中焦虑16例, 抑郁19例. 而常规组中焦虑17例, 抑郁19例. 这一研究结果与上述的研究相似, 进一步说明功能性消化不良与不良情绪之间具有紧密的联系. 在常规消化不良的治疗基础上应用抗抑郁与镇静药物可以改善患者的焦虑与抑郁, 最终控制消化不良临床症状, 提高临床疗效[9].

经过此次的临床研究分析, 临床中采取复方阿嗪米特与阿普唑仑联合用药效果明显的优于单一复方阿嗪米特的临床效果. 数据也显示, 联合组临床治疗总有效率达到91.7%, 显著地高于常规组的73.3%, 差异有统计学意义. 进一步说明, 临床中联合用药的优越性. 复方阿嗪米特主要是由胰酶、纤维素酶和阿嗪米特以及二甲基硅油所制成的肠溶药物[10,11]. 其中, 阿嗪米特是一种促进胆汁分泌的药物, 可以更好的增加患者胃部胆汁的含量. 而胰酶中含有丰富的淀粉酶和蛋白酶以及脂肪酶, 从而更好的改善碳水化合物和脂肪的消化和吸收, 最终恢复人体正常的消化功能. 纤维素酶能够大大的提高胰酶活性, 而二甲基硅油可以更好的降低胃肠内液体表面的张力, 从而消除胃肠道压力. 临床研究也显示, 复方阿嗪米特可以更好的用于消化不良治疗中. 资料显示, 复方阿嗪米特在消化不良治疗中已经有较多的报道, 但是上述的研究均是针对消化不良, 也包括功能性与器质性的消化不良[12]. 而阿普唑仑属于一种新型的BDZ类药物, 在临床中具有较强的抗抑郁和镇静效果[13,14]. 阿普唑仑在消化不良治疗中的作用机制是改善患者的焦虑与抑郁以及失眠等临床症状, 并且通过调节“脑-肠轴”系统, 改善胃肠道的感觉和运动以及分泌功能, 最终达到临床治疗的效果. 二者联合用药能够达到药物协调的效果, 并进一步提高临床疗效[15]. 同时, 还能够较好的改善患者临床症状. 数据也显示, 联合用药后患者的临床症状积分明显的低于单一用药的临床症状积分. 进一步说明, 联用用药的优越性. 同时, 整个治疗的过程中患者并未见严重并发症, 且治疗安全性高.

总之, 复方阿嗪米特与阿普唑仑联合治疗

应用要点
此研究对以后临床功能消化不良的治疗具有较强的指导作用, 进一步说明功能性消化不良联合用药的优越性, 其临床应用前景也比较广泛.

功能性消化不良是可行的, 改善患者临床症状, 不良反应少, 值得临床中应用.

4 参考文献

1 房玉亮, 周磊. 复方阿嗪米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 中华全科医学 2010; 8: 604-605
2 钱晶瑶, 高建新, 齐艳荣, 乔岩. 复方阿嗪米特肠溶片治疗慢性胰腺炎化学性消化不良疗效观察. 河北医药 2010; 32: 32-33
3 朱宏斌. 功能性消化不良38例临床分析. 中国基层医药 2011; 18: 2273-2274
4 周祥慧, 罗文杰, 何海凤, 罗玲. 复方阿嗪米特治疗功能性消化不良疗效及安全性观察. 成都医学院学报 2014; 9: 319-321
5 陶婉俐. 复方阿嗪米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良的临床效果和安全性. 延边医学 2014; 4: 136-137
6 孙结球, 钱门贵. 复方阿嗪米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良临床分析. 中国实用医刊 2014; 5: 58-59
7 蒋海军. 复方阿嗪米特肠溶片联合心理疗法对功能性消化不良的临床治疗效果. 中国医师进修杂志 2013; 36: 66-67
8 Lee YY, Chua AS. Role of Helicobacter pylori in Functional Dyspepsia: More Controversies Than Answers. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 417 [PMID: 23875114 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.417]
9 Park JW, Ko SJ, Han G, Yeo I, Ryu B, Kim J. The Effects of Banha-sasim-tang on Dyspeptic Symptoms and Gastric Motility in Cases of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Two-Center Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 265035 [PMID: 23861702 DOI: 10.1155/2013/265035]
10 刘建生, 田怡, 张晓红, 袁耀宗. 复方阿嗪咪特治疗功能性消化不良重叠腹泻型肠易激综合征的研究. 中国医师杂志 2013; 15: 396-398
11 田晓鹏. 复方阿嗪米特联合莫沙必利对老年胃肠疾病相关性消化不良的疗效探讨. 临床消化病杂志 2014; 26: 206-208
12 房玉亮, 周磊. 复方阿嗪米特肠溶片治疗功能性消化不良疗效观察. 中华全科医学 2010; 8: 604-605
13 马文青, 张南征, 朱云. 阿普唑仑联合氟桂利嗪治疗老年人功能性消化不良疗效观察. 徐州医学院学报 2012; 32: 390-392
14 雷登芳, 郭德忠, 李伟. 阿普唑仑加西沙必利治疗罪错人员功能性消化不良的疗效观察. 临床荟萃 2011; 26: 1805-1806
15 沈煜伟, 毕丽红. 复方阿嗪米特联合阿普唑仑治疗功能性消化不良疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 41-43

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

名词解释

功能性消化不良: 称消化不良, 是指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、食欲不振、恶心、呕吐等不适症状, 经检查排除引起上述症状的器质性疾病的一组临床综合征.

同行评价

该文章观点鲜明, 阐述联合用药在临床中的应用优越性. 同时, 文章中的统计学方法正确, 指标观察具有典型性, 指导意义强.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2168

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2168-2173
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比

朱信强, 管文贤

背景资料
学龄前儿童腹股沟斜疝, 是生活中的常见病, 治疗多是采取简单的开放手术, 行疝囊的高位结扎, 对已经形成或正在形成的腹股沟结构或多或少都有损伤, 以及对精索、输精管会造成不同程度的黏连, 甚至永久性损伤. 本文采取腹腔镜微创治疗, 另选入路, 经腹腔采取腹膜外高位结扎疝囊, 达到同样的治疗效果, 并有创伤小、恢复快等优点. 还能检查对侧腹股沟内环口, 发现隐匿疝气.

同行评议者
孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科; 王忠裕, 教授, 大连医科大学附属第一医院普通外科二科

朱信强, 南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科 江苏省宿迁市 223800
管文贤, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科 江苏省南京市 210000
朱信强, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的基础与临床研究.
作者贡献分布: 此课题由朱信强与管文贤设计; 临床操作过程由朱信强完成; 试验结果判定由管文贤完成; 数据分析由朱信强与管文贤完成; 本论文写作由朱信强与管文贤完成.
通讯作者: 管文贤, 教授, 主任医师, 博士, 210000, 南京市中山路321号, 南京大学附属南京鼓楼医院普外科.
15850502391@163.com
电话: 025-68182098
收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-03-14
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation *vs* traditional surgery for inguinal hernia in preschool children

Xin-Qiang Zhu, Wen-Xian Guan

Xin-Qiang Zhu, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital, Nanjing Gulou Hospital Group, Nanjing University Medical School, Suqian 223800, Jiangsu Province, China
Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 15850502391@163.com
Received: 2015-01-15 Revised: 2015-03-14
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation with traditional surgery in the management of inguinal hernia in preschool children.

METHODS: Preschool children with inguinal hernia treated at Suqian People's Hospital from March 2013 to January 2015 were divided into two groups to receive either laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation (observation group, n = 53) or traditional surgery (control group, n = 49). Operative time, hospital stay, and postoperative complications were compared for the two groups.

RESULTS: All surgical procedures were successful in the two groups. The mean operation time and hospital stay were significantly better in the observation group than in the control group (15.35 min ± 2.11 min *vs* 20.45 min ± 3.74, 2.0 d *vs* 3.5 d, P < 0. 05). The postoperative follow-up duration was 6 mo, during which no postoperative recurrence was observed in the observation group. One case of contralateral hernia developed in patients with unilateral inguinal hernia in the observation group. In the control group, 7 cases of contralateral hernia appeared.

CONCLUSION: Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation treatment of inguinal hernia in preschool children is feasible and convenient, with shorter hospital stay and fewer postoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Extraperitoneal; Hernia sac high ligation; Traditional surgery; Preschool children; Inguinal hernia

Zhu XQ, Guan WX. Laparoscopic assisted extraperitoneal hernia sac high ligation *vs* traditional surgery for inguinal hernia in preschool children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2168-2173 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2168.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2168

摘要

目的: 探讨腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床优越性.

方法: 分析南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科2013-03/2015-01收治的儿童腹股沟斜疝患儿, 采用腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝53例(观察组), 采用传统腹横纹小切口治疗学龄前儿童腹股沟斜疝49例(对照组), 手术均由同一组医师完成. 分别对2组患者的手术时间、住院日、术后并发症进行比较.

结果: 2组患者均手术成功, 观察组手术时间15.35 min±2.11 min, 平均住院日2.0 d. 对照组手术时间20.45 min±3.74 min, 平均住院日3.5 d, 观察组的手术时间、住院日优于对照组, 有统计学意义(P<0.05). 术后随访6 mo, 观察组术后无复发, 单侧腹股沟斜疝者, 对侧1例新发疝. 对照组7例患儿出现对侧新发疝.

结论: 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝是可行的, 手术操作简便, 住院日短, 术后并发症少, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 腹膜外; 疝囊高位结扎; 传统手术; 学龄前儿童; 腹股沟斜疝

核心提示: 本文针对学龄前儿童腹股沟斜疝多发, 采取腹腔镜辅助的微创治疗, 以自制的简单器械, 经皮腹膜外完成疝囊的高位结扎. 手术操作简单, 成功率高, 易于掌握并推广. 同时该术式可观察对侧, 可早期发现隐匿疝, 一并处理, 节省再次住院费用.

朱信强, 管文贤. 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术与传统手术治疗学龄前儿童腹股沟斜疝的临床对比. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2168-2173 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2168.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2168

0 引言

腹股沟疝是外科常见病, 因年龄不同, 治疗方式方法不同[1]. 学龄前儿童腹股沟疝, 较为多见, 而且以腹股沟斜疝居多. 治疗根本是采取疝囊高位结扎[2,3], 术式入路选择目前国内大多采用传统腹横纹切口手术及腹腔镜疝囊高位结扎术. 随着腹腔镜技术的不断演变, 腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术, 具有创伤小, 恢复快, 术后并发症少, 住院日缩短的特点[4,5], 在临床上广泛使用. 南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院2013-03/2015-01收治的学龄前腹股沟斜疝患者102例, 其中腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术治疗(观察组)53例, 传统腹横纹切口手术(对照组)49例, 比较2组的手术完成情况, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 102例患儿以抛硬币方式分为观察组53例和对照组49例. 腹腔镜辅助腹膜外腹股沟疝手术为观察组, 其中男性35例, 女性18例, 年龄7-61 mo, 平均23.5 mo. 术前诊断单侧42例, 双侧11例, 术中发现对侧隐匿性疝8例. 其中急诊手术单侧嵌顿12例, 对侧隐匿疝2例. 传统腹横纹小切口腹股沟疝气手术为对照组, 其中男性36例, 女性13例; 年龄7-63 mo, 平均21.5 mo, 术前诊断单侧34例, 双侧15例, 急诊嵌顿手术8例, 无隐匿疝的发现. 所有患儿术前行彩超检查, 明确诊断, 无基础疾病. 入选标准: (1)学龄前儿童, 年龄下限>12 mo, 急诊患儿除外; (2)术前彩超检查明确所有患者均有腹股沟斜疝, 一侧或双侧; (3)无腹部手术史; (4)2组患者经血液学指标检查无异常; (5)除外精索囊肿, 鞘膜积液, 隐睾; (6)所有患儿无其他疾病史如上呼吸道感染.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 均采用气管插管全麻, 术前禁食排空膀胱, 取头低脚高30度, 仰卧位. 观察组: 建立脐孔自然通道后, 以血管钳分离进入腹腔, 再置入5 mm trocar和5 mm腹腔镜镜头, 建立二氧化碳气腹, 压力8-10 mmHg[6]. 于脐

研发前沿
对于小儿腹股沟斜疝治疗的难点, 就是术后复发和术中副损伤, 手术的不断改进和创新, 都是为了减少损伤, 减少复发.

相关报道
对小儿腹股沟斜疝的治疗, 有采取腹腔镜辅助的术式, 腹腔内内环口缝合, 操作过于繁琐, 手术时间偏长.

创新盘点
本研究从临床实际问题出发，利用腹腔镜微创的优势，结合简单的操作装置对学龄前儿童腹股沟斜疝治疗，操作便捷，具有一定的创新性和实用价值.

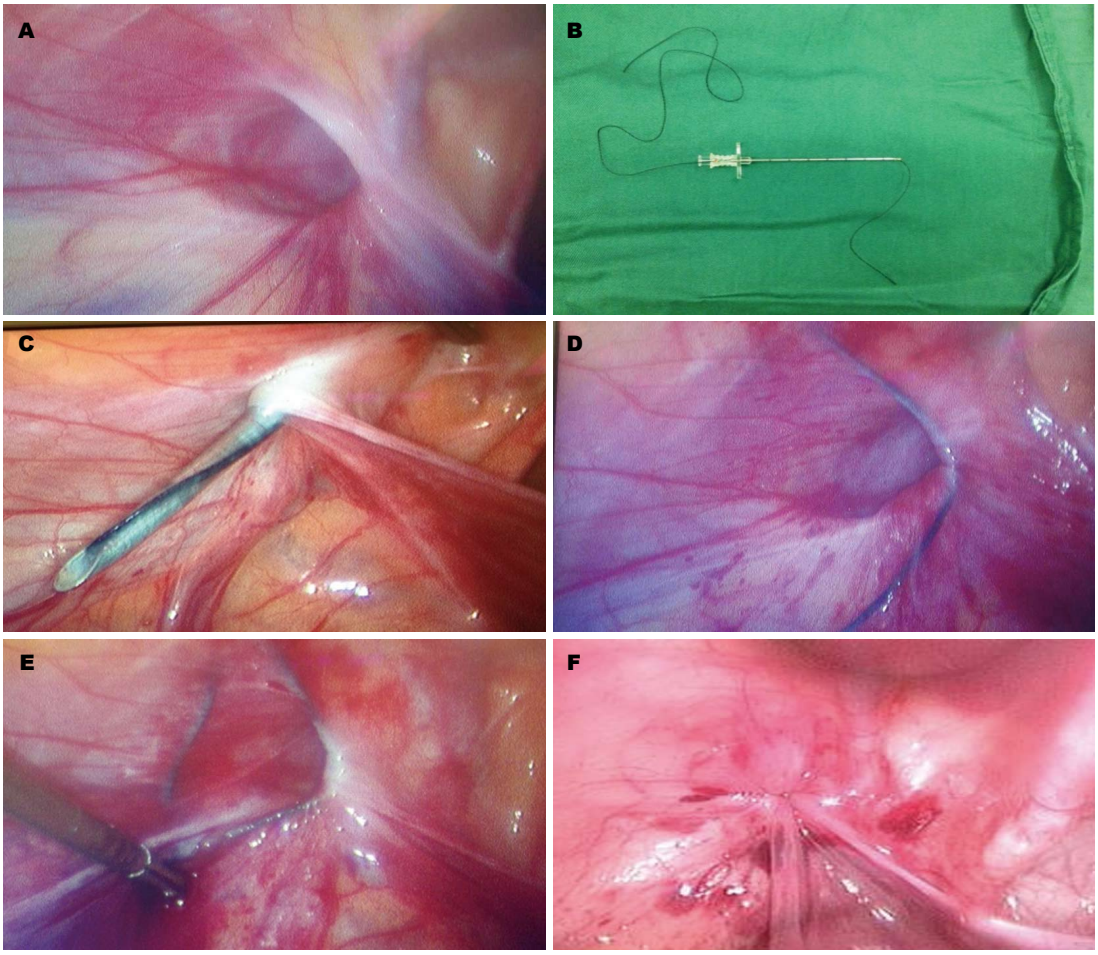


图 1　腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎术过程. A: 内环口; B: 操作器械; C: 开始操作; D: 操作半圈后; E: 操作1圈; F: 内环口收紧打结.

水平线左侧、腹直肌外缘建立1个操作孔，置入3 mm trocar，放入操作钳，协助操作. 先在腹腔镜下观察腹股沟区，明确疝环口(图1A)，同时检查对侧，以明确是否有隐匿疝. 然后在患侧内环体表投影中心处采用尖刀片取2 mm小切口，自该小切口刺入自制的硬膜外带线针(图1B)，注意避开腹壁下血管，刺入腹腔. 退针至腹膜外，与腹腔内操作钳相配合，从内环口上方约1 cm腹膜外潜行分离、缝合内环口内侧腹膜半周(图1C)，注意避开输精管，女性患儿将子宫圆韧带包括在结扎之内. 再以操作钳拉住硬膜外口7号缝线，退出带线针，7号线留在腹腔内(图1D). 从同一个戳孔再次刺入带线硬膜外针，从内环口外侧腹膜进针，与内侧交接处刺入腹腔，操作钳拉出针口外线，形成圈套，将内侧半腹腔中尾线，置入圈套中，然后退针，将内侧半线带出体表，完成内环口的带线一周(图1E)[7]. 挤压疝囊，将疝囊内气液体挤入腹腔，收紧内环口线，打结，线结缚在戳孔皮下，内环即被关闭(图1F). 探查对侧，可同时处理. 最后解除气腹，退出腹腔镜，缝合脐孔. 对照组: 采用经腹横纹相当于内环口处横切口长约1 cm，逐层分离至腹外斜肌腱膜，血管钳向外环口方向探查，提到精索或子宫圆韧带在其内侧找到疝囊，打开确认，锐性分离至腹膜外脂肪，行高位结扎缝扎. 彻底止血后缝合切口.

1.2.2 观察指标: (1)手术时间，单位采用min; (2)住院日，患者入住院时间; (3)术后并发症，近期观察有无阴囊肿胀，远期观察有无对侧新发疝.

统计学处理 采用SPSS17.0软件对所得数据进行分析，计量资料采用mean±SD. 对比资料采用具体数值和百分比表示，采用t检验. 计数资料采用χ^2检验，检验水准$\alpha = 0.05$. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

全部102例患儿均完成手术并获成功. 观察组:

表 1 观察组与对照组手术及术后临床因素比较

分组	*n*	手术时间(min)	住院日(d)	术后阴囊肿胀(n)	术后对侧新发疝(n)
观察组	53	15.35±2.11	2.0	2	1
对照组	49	20.45±3.74	3.5	19	7
*P*值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

应用要点
巧妙运用腹腔镜和自制简易装置治疗学龄前儿童腹股沟斜疝, 治疗规范, 符合手术操作标准, 提高手术效果, 简化手术步骤, 减少复发.

手术时间15.35 min±2.11 min, 患儿在麻醉清醒6 h后开始进食, 适当活动, 无中转手术病例. 术后患儿恢复好, 无腹痛, 2例患儿出现阴囊肿胀, 考虑疝囊积气, 其他患儿无积血、积液等并发症, 所有患儿住院时间2.0 d. 对照组: 手术时间20.45 min±3.74 min, 术后患儿有不同程度的阴囊水肿, 水肿消退时间约1 wk. 术后第1天下床活动, 进食, 无不适. 平均住院日3.5 d, 随访6 mo, 观察组术后无复发, 单侧腹股沟斜疝者, 对侧1例新发疝. 对照组7例患儿出现对侧新发疝(表1).

3 讨论

3.1 腹腔镜辅助腹膜外治疗儿童腹股沟斜疝的可能性 腹腔镜儿童腹股沟斜疝治疗有3方面必备因素: (1)解剖理论因素. 传统手术采取腹股沟区横切口或斜切口, 解剖腹股沟区, 分离疝囊达到高位后结扎, 是一种单纯疝囊高位结扎术, 不需要行疝修补术. 基于该理论, 腹腔镜下治疗小儿腹股沟斜疝成为可能, 采用辅助性3 mm的小切口, 经皮腹膜外行疝囊的高位结扎, 达到和传统手术一样的治疗效果, 而且安全性高[8-10]. 在处理疝囊颈部时方法多样, 国外多家学者报道, 腹腔镜治疗小儿腹股沟斜疝, 采用疝囊颈部高位结扎或者腹腔内颈部切开重新缝合, 甚至采用自体组织镜下加强缝合, 其治疗效果相当[11,12], 所以经皮腹膜外疝囊的高位结扎具有操作简便、临床治疗确切的治疗优势; (2)物理因素. 建立腹腔镜的气腹, 儿童不同于成人, 腹腔容积小. 成人腹腔气腹压设定在14 mmHg, 因为该压力符合毛细血管的压力, 不至于引起气体弥散入血, 导致高碳酸血症. 气腹压力小没有足够的治疗空间, 手术进行就会很困难, 影响手术成功率和手术时间. 相反压力过高, 超出儿童承受范围, 会引起很多并发症[13], 高碳酸血症、腹腔压力综合症等, 并影响呼吸, 引起气道压力增高, 导致肺损伤等. 最近有报道[14]称, 压力过高会对腹股沟神经的压迫刺激, 会导致术后的疼痛, 疝气复发. 综合考虑, 压力定在8-10 mmHg, 术中麻醉监测以及术后恢复情况未发现异常变化[15]; (3)麻醉问题, 也是手术中的关键因素. 气腹压对小儿的呼吸、循环系统有干扰, 术中常需加深麻醉来抑制心血管反应, 结果导致术后苏醒时间延长. 动物实验以及临床治疗[16,17]表明, 低剂量预处理氯胺酮在全身麻醉中可降低二氧化碳气腹压损失和炎症反应. 并采用新型μ-受体激动剂: 瑞芬太尼, 其药效强, 起效迅速, 作用消失快, 无蓄积作用, 对麻醉深度和清醒速度更易于调控, 血流动力学稳定, 可安全用于麻醉的维持, 本组患者均采用此种麻醉技术, 而且国内儿童气管插管麻醉中运用也较多[18,19], 同时在术中监测患者的气道压力, 适时调整因气腹压造成对麻醉的影响.

3.2 腹腔镜辅助腹膜外疝气手术的临床优势 (1)腹腔镜的微创不单是手术切口的缩小, 而是对患者机体组织的局部和整体损伤的缩小. 传统小切口, 对腹股沟的结构破坏是存在的, 尤其是肌肉神经的破坏, 术后疼痛明显[20,21], 并且是术后疝复发的潜在因素, 小儿腹股沟疝术后复发率达到1.0%-2.5%[22]. 腹腔镜技术可有效避免这些问题, 文献报道腹腔镜治疗腹股沟斜疝的复发率接近于零[23,24]; (2)经脐孔的天然通道, 进一步减少对腹壁的组织损伤, 术后重新对脐孔的缝合, 也降低了脐疝的发生; (3)术中可清楚看到疝囊, 以及发现对侧的隐匿疝[25], 本组中发现隐匿疝占19%. 术中能明显看到精索、输精管, 在操作中可以有效避免, 防止误损伤精索、输精管, 而且术中无需剥离疝囊, 对比数据显示, 节省手术时间, 进一步减少阴囊血肿的发生. 文献报道剥离疝囊约有10%的阴囊血肿发生率, 男性患儿损伤输精管、附睾, 术后出血睾丸萎缩的几率为0.5%-1.0%[26].

3.3 腹腔镜辅助腹膜外腹股沟斜疝手术的操作要点 (1)腹腔镜气腹的建立, 不同于常规气腹针建立方法, 儿童脐部腹壁组织薄弱, 在切开

名词解释
腹膜外疝囊高位结扎: 等同于疝囊高位结扎, 在开放手术中, 我们以见到腹膜外脂肪, 为判断高位的指标, 是小儿腹股沟疝的手术要点, 是防止术后复发的关键指标.

皮肤后, 以血管钳分离脐部组织, 可顺利进入腹腔, 减少因气腹针的不良损伤; (2)腹膜外操作要确定在腹膜外, 进针直接刺入腹腔, 退至腹膜外操作. 直观疝环口, 在气腹的影响下, 要正确辨别, 疝环的高位所在, 腹腔镜下疝环组织增厚, 容易辨别; (3)在腹膜外操作时, 注意避开腹壁下血管, 损伤出血会严重影响术野和操作. 男性患儿输精管显露清晰, 沿腹膜外组织操作时易于避开, 传统手术在剥离疝囊时往往全程剥离输精管, 无论锐性钝性都对输精管有不同程度的损伤; (4)在行疝囊的结扎时, 疝囊内的积气积液要挤压进入腹腔, 防止术后因阴囊积气积液, 导致阴囊肿胀.

总之, 我们建议对学龄前儿童腹股沟斜疝, 采用腹腔镜下经皮腹膜外疝囊高位结扎术是有利的, 手术操作简便, 治疗效果确切. 同时, 能更好地观察对侧, 发现隐匿疝, 一并处理, 避免再次住院手术, 提高住院经济效益比, 值得临床推广普及[27].

4 参考文献

1 唐健雄. 腹股沟疝修补的现状与进展. 中华普通外科学杂志(电子版) 2007; 1: 65-67
2 梁红华. 小儿腹股沟斜疝疝囊高位结扎术的手术配合. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2010; 4: 327-328
3 张金哲. 中国小儿消化外科的现状. 世界华人消化杂志 2000; 8: 489-490
4 郑民华, 马君俊. 腹腔镜腹股沟疝修补术的现状与前景展望. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2007; 1: 65-67
5 Al-Salem AH, Zamakhshary M, Al Mohaidly M, Al-Qahtani A, Abdulla MR, Naga MI. Congenital Morgagni's hernia: a national multicenter study. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 503-507 [PMID: 24726101 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.029]
6 田鹏, 王旺河, 张超, 王志凯, 赵淑坤. 腹腔镜及开腹手术治疗小儿复杂性阑尾炎268例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 848-850
7 Li S, Liu L, Li M. Single-port laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure using an innovative apparatus for pediatric inguinal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 188-193 [PMID: 24568586 DOI: 10.1089/lap.2013.0288]
8 Shalaby R, Ismail M, Samaha A, Yehya A, Ibrahem R, Gouda S, Helal A, Alsamahy O. Laparoscopic inguinal hernia repair; experience with 874 children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 460-464 [PMID: 24650478 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.019]
9 Zhou X, Peng L, Sha Y, Song D. Transumbilical endoscopic surgery for incarcerated inguinal hernias in infants and children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 214-217 [PMID: 24439612 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.024]
10 Saka R, Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Yoneyama C. Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 55-58 [PMID: 24180356 DOI: 10.1089/lap.2013.0109]
11 Pant N, Aggarwal SK, Ratan SK. Laparoscopic repair of hernia in children: Comparison between ligation and nonligation of sac. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 76-79 [PMID: 24741209 DOI: 10.4103/0971-9261.129597]
12 Wolak PK, Patkowski D. Laparoscopic inguinal hernia repair in children using the percutaneous internal ring suturing technique - own experience. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 53-58 [PMID: 24729810]
13 Zhong H, Wang F. Contralateral metachronous hernia following negative laparoscopic evaluation for contralateral patent processus vaginalis: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 111-116 [PMID: 24180355 DOI: 10.1089/lap.2013.0429]
14 Celebi S, Aksoy D, Cevik B, Yildiz A, Kurt S, Dokucu AI. An electrophysiologic evaluation of whether open and laparoscopic techniques used in pediatric inguinal hernia repairs affect the genitofemoral nerve. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2160-2163 [PMID: 24094974 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.01.038]
15 Hypolito O, Azevedo JL, Gama F, Azevedo O, Miyahira SA, Pires OC, Caldeira FA, Silva T. Effects of elevated artificial pneumoperitoneum pressure on invasive blood pressure and levels of blood gases. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 98-104 [PMID: 24794451 DOI: 10.1016/j.bjan.2013.03.020]
16 Xingwei X, Xin G, Peng Z, Tao F, Bowen D, Xiaoming K, Wu J, Ning L, Jieshou L. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO2 pneumoperitoneum in rats. *Clin Invest Med* 2014; 37: E124 [PMID: 24895987]
17 谢丽帕•艾比不拉, 吴育, 克里木. 腹腔镜下小儿腹股沟斜疝手术的麻醉分析. 中华疝与腹壁外科杂志(电子版) 2010; 4: 373-377
18 Liu HC, Tao WK, Zeng RF, ShangGuang WN, Li J, Huang WG, Dong ZL, Wang X, Lian QQ. Dose requirements of remifentanil for intubation in nonparalyzed Chinese children. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 505-509 [PMID: 24708453 DOI: 10.1111/pan.12354]
19 杜耘. 丙泊酚复合氯胺酮在小儿腹腔镜疝修补术中的应用. 重庆医学 2006; 35: 1885-1886
20 Bjurstrom MF, Nicol AL, Amid PK, Chen DC. Pain control following inguinal herniorrhaphy: current perspectives. *J Pain Res* 2014; 7: 277-290 [PMID: 24920934]
21 刘斌, 陈金辉. Lichtenstein无张力疝修补术中腹股沟区神经处理的体会. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 314-318
22 张冬, 黄永. 腹腔镜下内外环联合修补术治疗小儿复发疝163例报道. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 1344-1346
23 Boo YJ, Han HJ, Ji WB, Lee JS. Laparoscopic hernia sac transection and intracorporeal ligation show very low recurrence rate in pediatric

inguinal hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 720-723 [PMID: 22734890 DOI: 10.1089/lap.2012.0040]
24 Chen K, Xiang G, Wang H, Xiao F. Towards a near-zero recurrence rate in laparoscopic inguinal hernia repair for pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 445-448 [PMID: 21235425 DOI: 10.1089/lap.2009.0294]
25 Mishra PK, Burnand K, Minocha A, Mathur AB, Kulkarni MS, Tsang T. Incarcerated inguinal hernia management in children: 'a comparison of the open and laparoscopic approach'. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 621-624 [PMID: 24805115 DOI: 10.1007/s00383-014-3507-9]
26 杨勇, 王敏, 胡雄辉, 李鑫, 李冲, 陈渝, 叶美廷, 蒲国士. 腹腔镜治疗小儿腹股沟疝的临床价值. 四川医学 2013; 34: 632-633
27 Zani A, Eaton S, Hoellwarth M, Puri P, Tovar J, Fasching G, Bagolan P, Lukac M, Wijnen R, Kuebler J, Cecchetto G, Rintala R, Pierro A. Management of pediatric inguinal hernias in the era of laparoscopy: results of an international survey. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 9-13 [PMID: 24000130]

同行评价
本文进一步论述了腹腔镜辅助腹膜外疝囊高位结扎的理论及实际意义. 研究紧贴临床实际. 具有现实的临床推广价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2174

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2174-2179
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响

王凤娟

背景资料
儿童由于各个系统的功能不够完善, 免疫力较低, 且自控力多较差, 很容易发生炎症、溃疡等胃肠道疾病, 不仅可引起身体的不适, 不利于营养物质的消化和吸收, 而且影响患儿的心理健康. 画本, 即绘本, 是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力.

王凤娟, 天津医科大学第二医院儿科 天津市 300211
王凤娟, 护师, 主要从事儿内科学的研究.
作者贡献分布: 本文设计、研究过程、数据分析以及写作由王凤娟独立完成.
通讯作者: 王凤娟, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院儿科. wfjfengjuan@126.com
收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-02
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease

Feng-Juan Wang

Feng-Juan Wang, Department of Pediatrics, the Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China
Correspondence to: Feng-Juan Wang, Senior Nurse, Department of Pediatrics, the Second Hospital, Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. wfjfengjuan@126.com
Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-02
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease.

METHODS: One hundred and two children with gastrointestinal disease treated from January 2013 and November 2014 at our hospital were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 51 cases in each group. Cases in the control group were given conventional treatment and psychological nursing. Based on these, children in the observation group were additionally guided by a trained nurse to conduct picture-book reading. The scores of Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders (SEARED), Depression Self-rating Scale for Children (DSRSC), Children's Loneliness Scale (CLS) and satisfaction of children's families were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS: The total scores of SEARD, DSRSC and CLS were, respectively, 17.63 ± 4.72, 10.09 ± 4.51 and 21.54 ± 4.49 in the observation group after intervention, which were statistically lower than 23.51 ± 4.93, 13.26 ± 4.78 and 23.96 ± 4.58 in the control group (t = 6.152, 3.445, 2.695; P < 0.05). The degree of satisfaction of children's families in the observation group was significant higher than that in the control group (χ^2 = 11.304, P < 0.05).

CONCLUSION: The picture-book reading introduced into the psychological nursing of hospitalized children with gastrointestinal disease could significantly reduce the levels of anxiety and depression and improve their sense of loneliness.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Picture-book; Reading treatment;

同行评议者
尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

Gastrointestinal disease; Psychological nursing

Wang FJ. Effect of picture-book reading on anxiety, depression and loneliness in hospitalized children with gastrointestinal disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2174-2179 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2174.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2174

摘要

目的: 探讨画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑抑郁和孤独感的影响.

方法: 选取2013-01/2014-11于天津医科大学第二医院收治的102例胃肠道疾病患儿为研究对象, 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各51例. 对照组患儿给予常规治疗和心理护理, 观察组患儿在此基础上由经过专门培训的责任护士指导患儿进行画本阅读. 比较干预前后两组患儿的儿童焦虑障碍自评量表(Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, SEARED)、儿童抑郁自评量表(Depression Self-rating Scale for Children, DSRSC)、儿童孤独量表(Children's Loneliness Scale, CLS)评分及患儿家属的满意度.

结果: 干预后观察组的SEARED、DSRSC和CLS总分分别为17.63分±4.72分, 10.09分±4.51分, 21.54分±4.49分, 均显著低于对照组(23.51分±4.93分, 13.26分±4.78分, 23.96分±4.58分), 差异有统计学意义(t = 6.152, 3.445, 2.695; P<0.05). 观察组患儿家属满意度显著优于对照组, 差异具有统计学意义(χ^2 = 11.304, P<0.05).

结论: 将画本阅读引入对住院胃肠道疾病患儿的心理护理过程中可显著降低患儿的焦虑和抑郁水平, 改善其孤独感, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 画本; 阅读疗法; 胃肠道疾病; 心理护理

核心提示: 画本是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本. 护士在向患儿讲述画本故事的情节的同时, 引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用, 逐渐消除焦虑、抑郁等负面情绪和孤独感.

王凤娟. 画本阅读对住院胃肠道疾病患儿焦虑、抑郁和孤独感的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2174-2179 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2174.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2174

0 引言

儿童由于各个系统的功能不够完善, 免疫力较低, 且自控力多较差, 很容易发生炎症、溃疡等胃肠道疾病, 不仅可引起身体的不适, 不利于营养物质的消化和吸收, 而且影响患儿的心理健康, 慢性胃肠道疾病甚至可引起焦虑、抑郁等负面情绪, 使患儿产生孤独感. 以往的研究[1-3]均证实阅读疗法对失读症、低视力等疾病上有显著疗效, 近年来也有报道将阅读疗法引入儿科的护理中[4,5]. 画本, 即绘本, 是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力[6]. 本研究将画本阅读引入住院胃肠道疾病患儿的护理干预中, 旨在探讨画本阅读对患儿的负面情绪和孤独感的影响, 为儿科护理寻找更加有效的心理护理方法, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-11于天津医科大学第二医院儿科收治的102例胃肠道疾病患儿为研究对象, 纳入标准: (1)以腹泻、呕吐、腹痛等胃肠道症状为主入院; (2)病程≥2 wk, 住院时间为5 d左右; (3)临床资料完整可靠. 排除标准: (1)合并肝、肾等其他器官疾病; (2)合并遗传代谢疾病. 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各51例. 观察组中男29例, 女22例, 年龄7-14岁, 平均9.5岁±1.4岁, 其中慢性活动性胃炎23例, 十二指肠溃疡11例, 胃溃疡9例, 慢性非活动性胃炎8例. 对照组中男30例, 女21例, 年龄8-15岁, 平均9.7岁±1.6岁, 其中慢性活动性胃炎21例、十二指肠溃疡12例、胃溃疡10例、慢性非活动性胃炎8例. 两组的性别、年龄、病因等资料方面比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 心理护理: 所有患儿均进行个体化的治疗, 对照组患儿给予常规心理护理, 即适当运动爱称和抚摸, 亲切地与患儿进行交谈并进

研发前沿

随着传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变, 临床上越来越重视心理因素对疾病的发生、发展和预后的影响, 心理护理已经成为护理工作中的一个重要部分, 尤其是儿科, 由于儿童的身心都不够完善, 故患儿不仅需要常规的治疗和护理, 还需要心理干预来缓解患儿的焦虑、抑郁等负面情绪, 提高患儿的治疗依从性, 促进疾病康复. 已有研究报道阅读疗法有助于改善患儿及其家属的心理状况, 提高患儿的适应能力, 减少住院时间.

相关报道

诸佳男将20名小学四年级儿童随机分为实验组和控制组, 实验组进行绘本阅读, 结果提示绘本阅读对儿童的情绪和智力有显著的辅导效果. 谢琴红等对96例平诊择期手术患儿分成实验组和对照组, 分别进行绘本阅读和一般心理护理, 结果显示实验组患儿的孤独感和遵医行为的改善程度优于对照组.

创新盘点
本研究采用画本这个以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力. 画本阅读方法在国内外的研究较少见, 尚未见有研究报道画本阅读对胃肠道疾病患儿的负面情绪和孤独感的影响的相关报道. 由于儿童的文字理解能力有限, 但对图画的兴趣性浓烈, 因此, 对慢性胃肠道患儿进行画本阅读及心理护理, 有助于消除焦虑抑郁和孤独感.

行引导, 并对患儿家属宣传患儿的健康知识, 对其教育方法给予建议. 观察组患儿在此基础上由经过专门培训的责任护士指导患儿进行画本阅读, 阅读均在护士与患儿建立初步的信任后进行, 且患儿的症状已基本控制, 不适感较低, 对学习和生活没有显著影响的情况下进行阅读. 阅读次数根据具体情况而定, 一般在3-6次, 每次阅读一篇画本, 持续20-40 min, 1次/d, 内容包括: (1)《我为什么快乐》[6]: 通过提问和回答的方式介绍高兴、无聊、生气等儿童的常见情绪及原因; (2)《没有人喜欢我》[6]: 巴迪通过与其他小动物的交流和沟通化解了误会, 并成为了好朋友, 通过此故事告诉患儿沟通的重要性, 通过交流来感受社会支持及降低孤独水平; (3)《我才不怕呢》[6]: 彩虹鱼和小蓝鱼克服了对魔鬼谷的恐惧带回了红海草, 通过此故事告诉患儿疾病其实同样并没有那么可怕, 只要配合护士和爸爸妈妈的话就可以战胜疾病, 回归正常生活; (4)《菲菲生气了-非常、非常的生气》[6]: 被抢了玩具的菲菲非常生气地离开了家, 但看到周围的小动物和大海, 并经历了一些故事后平静地回家了, 一家人又开心地在一起了, 通过此故事告诉患儿那些令人不快的事情及负面情绪只是暂时的, 只要跟周围人进行沟通后即可恢复正常; (5)《鳄鱼怕怕牙医怕怕》[7]: 通过鳄鱼看牙医的故事除了告诉患儿保护牙齿的重要性外, 还要教育患儿要理解和支持医护人员, 有助于降低焦虑情绪, 提高依从性; (6)《大熊有一个小麻烦》[6]: 害怕孤独的大熊想找人来陪她, 但朋友们中只有小苍蝇愿意花时间倾听大熊说话并帮助其解决麻烦, 通过此故事告诉患儿孤独并不可怕, 只要跟朋友仔细交流沟通就可以战胜孤独.

1.2.2 评价指标: 在所有患儿干预前、出院时采用王凯[8]修订的儿童焦虑障碍自评量表(Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders, SEARED)、苏林雁等[9]修订的儿童抑郁自评量表(Depression Self-rating Scale for Children, DSRSC)和儿童孤独量表(Children's Loneliness Scale, CLS)分别评价患儿焦虑、抑郁和孤独感. SEARED包括5个因子, 41个条目, 每个条目评为0-2分, 分别代表没有、有是有、经常有此问题, 分数越高提示焦虑倾向越明显, 总分超过23分即有焦虑障碍的可能. DSRSC包括18个条目, 同样按0-2三级计分, 分别代表没有、有是有、经常有此问题, 分数越高提示抑郁倾向越明显, 总分超过15分即有焦虑障碍的可能. CLS包括24个条目(包16个基本条目和8个插入条目), 每个条目采用1-3级计分, 分别代表一直这样、有时这样、从不这样, 计算16个基本条目的总分, 总分越高提示孤独感越重[10]. 并在患儿出院时采用天津医科大学第二医院自制的患者家属满意度调查表进行评价其对本次护理的满意度, 包括非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意5个可选结果.

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0统计学软件进行统计分析, 定量资料以mean±SD表示, 用t检验, 计数资料采用χ^2检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组干预前后SEARED评分比较 干预前两组的SEARED各因子评分和总分比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 干预后两组患儿的评分均有所降低, 而观察组的SEARED各因子评分和总分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组干预前后DSRSC和CLS评分比较 干预前两组的DSRSC和CLS总分比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 干预后两组患儿的评分均有所降低, 而观察组的DSRSC和CLS总分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患儿家属满意度调查结果比较 观察组患儿家属满意度显著优于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

随着传统生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变, 临床上越来越重视心理因素对疾病的发生、发展和预后的影响, 心理护理已经成为护理工作中的一个重要部分[11-13], 尤其是儿科, 由于儿童的身心都不够完善, 故患儿不仅需要常规的治疗和护理, 还需要心理干预, 近年来越来越多的研究[14,15]报道有效的心理护理可显著缓解患儿的焦虑、抑郁、恐惧、自卑等负面情绪, 提高患儿的治疗依从性, 促进疾病康复. 在心理护理方法中, 已有研

表 1　两组干预前后儿童焦虑障碍自评量表评分比较 (n = 51, mean ± SD, 分)

分组	躯体化/惊恐	广泛性焦虑	分离性焦虑	社交恐怖	学校恐怖	总分
干预前						
观察组	6.78±1.84	6.54±1.73	6.43±1.90	6.51±1.76	1.38±0.35	27.64±3.95
对照组	6.90±1.96	6.78±1.66	6.61±2.03	6.76±1.93	1.43±0.40	28.48±4.08
t值	0.288	0.715	0.462	0.684	0.672	1.056
P值	0.751	0.476	0.644	0.496	0.503	0.293
干预后						
观察组	4.21±2.05	4.10±1.85	4.33±1.96	4.01±2.05	0.98±0.30	17.63±4.72
对照组	5.76±2.20	5.59±1.98	5.73±2.08	5.28±2.13	1.15±0.33	23.51±4.93
t值	3.681	3.927	3.498	2.672	2.527	6.152
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.008	<0.001

表 2　两组干预前后DSRSC评分比较 (n = 51, mean ± SD, 分)

分组	DSRSC	CLS
干预前		
观察组	16.52±3.26	25.86±4.01
对照组	16.94±3.84	26.33±4.26
t值	0.595	0.534
P值	0.553	0.567
干预后		
观察组	10.09±4.51	21.54±4.49
对照组	13.26±4.78	23.96±4.58
t值	3.445	2.695
P值	<0.001	0.008

DSRSC: 儿童抑郁自评量表; CLS: 儿童孤独量表.

究报道阅读疗法有助于改善患儿及其家属的心理状况, 提高患儿的适应能力, 减少住院时间. 对于阅读疗法而言, 书籍的选择至关重要, 由于儿童的文字理解能力有限, 但对图画的兴趣性浓烈, 因此, 画本, 又称为绘本, 是通过图文之间的相互联合进行叙述故事, 以图画为主, 文字一般较少, 甚至没有, 主题、人物、情节和图画是画本最重要的4个要素. 本研究将画本阅读引入胃肠道疾病患儿的护理中, 效果突出.

对于胃肠道疾病患儿而言, 腹痛、呕吐等消化道症状不仅可影响患儿的营养状况, 还能对患儿的心理造成创伤, 特别是病程较长的患儿常常因消化道不适显著增加心理压力, 多存在焦虑、抑郁等负面情绪, 感觉自己“异于常人”, 难以融入朋友们的生活中, 孤独感显著升高. 焦虑和抑郁是临床上患儿常见的两大负面情绪, 部分患儿因病程较长、消化道不适感未减轻而出现焦虑症状, 不愿意配合医护人员的治疗与护理, 部分患儿因对疾病的恐惧而出现抑郁表现, 情绪低落, 不愿意与医护人员交流. 对于患儿而言, 他们多不愿与医护人员沟通, 不愿意谈及自身的疾病、情感, 故其焦虑等情绪通常较难被监护人察觉到[16], 但他们对故事依然十分感兴趣, 更喜欢谈论故事中人物的情绪及行为, 而故事中的情节和图画或多或少地对患儿自身产生影响. 因此, 本研究选取了《我为什么快乐》、《菲菲生气了—非常、非常的生气》、《我才不怕呢》等数本与情绪有关的画本, 患儿在阅读期间通过护士的引导首先对画本中的人物产生认同感, 然后从旁观者的角度与人物分享情绪、挫折等, 通过将自身的情绪和行为等与人物进行对照, 达到领悟人物面对问题时的态度, 进而释放内心压力, 消除负面情绪. 例如, 通过阅读《我才不怕呢》中克服了对魔鬼谷的恐惧的彩虹鱼和小蓝鱼的故事, 引导患儿正确认识疾病, 告知患儿疾病同样并不可怕, 只要配合医生和护士的工作就无需担忧. 总之, 在阅读画本的过程中, 护士不仅要向患儿讲述故事的情节, 帮助其理解图文, 还要引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用. 既往有研究结果表明, 个体的孤独感与其社会支持、家庭状况、认知水平等密切相关. 对于慢性胃炎、十二指肠溃疡等胃肠道疾病患儿而言, 需要长期的药物治疗和饮食控制, 这可能让患儿难以融入朋友们的正常交流中, 也难以向朋友讲述自己的不适,

应用要点

儿童的身心发育都不成熟, 腹痛、腹泻等胃肠道疾病可影响患儿的心理状态, 容易出现焦虑、抑郁等负面情绪, 产生孤独感. 因此, 对患儿进行心理护理是非常重要的, 但常规的心理护理方法对儿童的效果一般, 阅读画本可增加患儿的代入感, 引导患儿将其与自身的生活经验比较, 形成新的认识, 然后在实际生活中运用, 逐渐消除焦虑、抑郁等负面情绪和孤独感, 临床应用前景良好.

名词解释
画本: 即绘本, 是一种以绘画为主, 并配以少量文字的故事本, 与一般故事本不同, 画本注重图文之间的相互联合进行叙事, 能影响儿童的情绪与智力.

表 3 两组患儿家属满意度调查结果比较 [n = 51, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意
观察组	30(58.8)	12(23.5)	7(13.7)	2(3.9)	0(0.0)
对照组	16(31.4)	14(27.5)	11(21.6)	6(11.8)	4(7.8)
χ^2值			11.304		
P值			0.023		

孤独感逐渐降低. 因此, 本研究选取了《没有人喜欢我》、《鳄鱼怕怕牙医怕怕》、《大熊有一个小麻烦》等数本画本, 通过阅读让患儿感受到交流和沟通的重要性, 疾病虽然可能让患儿在短时间内增加其与周巍然的距离, 但只要认真与其进行沟通, 疾病非但不能减少患儿的交际圈, 反而可让患儿拉近与周围人的距离. 例如, 《没有人喜欢我》通过巴迪与小朋友们的故事可让患儿感受到沟通的重要性, 帮助患儿形成沟通的观念, 促进父母、朋友、医护人员的交流. 《鳄鱼怕怕牙医怕怕》通过鳄鱼的故事增进患儿对医护人员的理解, 在促进遵医行为的同时有助于降低孤独感. 同时, 护士还采用热情的态度、温和的语气及爱抚、爱称等行为, 也能促进护患之间的沟通, 消除敌对情绪, 降低孤独感水平.

本研究采用SEARED、DSRSC和CLS分别评价患儿焦虑、抑郁水平和孤独感, 结果表明, 干预前两组患儿的焦虑、抑郁水平和孤独感无显著差异, 具有可比性, 干预后两组患儿的评分均有所降低, 这肯定了我科心理护理的效果. 两组比较, 观察组3个量表的评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 这提示与常规心理护理相比, 画本阅读在降低焦虑、抑郁水平和孤独感方面更具有优势, 患儿的心理康复更加理想. 本研究还采用自制的患者家属满意度调查表进行评价其对本次护理的满意度, 结果表明, 观察组患儿的家属中的“非常满意”占58.8%, 且无“非常不满意”, 总体满意程度显著优于对照组(P<0.05). 因此, 在进行画本阅读过程中不仅能改善患儿的心理状况, 释放心理压力, 还能提高患儿家属对护理工作的认可程度及其依从性, 让患儿和家属更好地配合治疗和护理, 改善了护患关系.

总之, 将画本阅读引入对住院胃肠道疾病患儿的心理护理过程中, 可显著降低患儿的焦虑和抑郁水平, 改善其孤独感, 值得临床推广.

4 参考文献

1 Atasavun Uysal S, Düger T. Writing and reading training effects on font type and size preferences by students with low vision. *Percept Mot Skills* 2012; 114: 837-846 [PMID: 22913024]
2 Wanzek J, Vaughn S, Roberts G, Fletcher JM. Efficacy of a Reading Intervention for Middle School Students Identified with Learning Disabilities. *Except Child* 2011; 78: 73-87 [PMID: 22485052]
3 Henry ML, Meese MV, Truong S, Babiak MC, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Treatment for apraxia of speech in nonfluent variant primary progressive aphasia. *Behav Neurol* 2013; 26: 77-88 [PMID: 22713405 DOI: 10.1155/2013/824302]
4 程双云, 万婷. 阅读疗法在情绪障碍患儿健康教育中的应用. 护理实践与研究 2014; 11: 76-77
5 李天红, 郭汉萍, 张华, 肖翠萍, 姚文艳. 阅读疗法对减轻围术期患儿及家长焦虑的影响研究. 护士进修杂志 2010; 24: 2246-2247
6 诸佳男. 基于读书治疗的绘本阅读对儿童情绪智力的影响研究. 金华: 浙江师范大学, 2010
7 谢琴红, 张智群, 别芸, 粟绍洁, 田时亚. 绘本阅读对外科患儿孤独感、自尊及遵医行为干预的效果评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 7-9
8 王凯. 儿童焦虑性情绪障碍筛查表的中国城市常模(英文). 中国临床康复 2005; 9: 254-256
9 苏林雁, 王凯, 朱焱, 罗学荣, 杨志伟, 儿童抑郁量表全国协作组. 儿童抑郁障碍自评量表的中国城市常模. 中国心理卫生杂志 2003; 17: 547-549
10 王磊. 山东省农村地区留守儿童与非留守儿童孤独现状比较研究. 济南: 山东大学, 2013
11 Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]
12 Xiong MJ, Gong CX, Zhou XR. [Psychological nursing after cleft lip and palate surgery with precardium area pain: a case report]. *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi* 2010; 28: 221-222 [PMID: 20480674]
13 董旭卉, 周吉雅. 心理护理干预模式对食管癌患者生命体征及焦虑程度的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4321-4324
14 Gong C, Yan M, Jiang F, Chen Z, Long Y, Chen L, Zheng Q, Shi B. [Nursing intervention and

evaluation of postoperative pain in preschool children with cleft lip and palate]. *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi* 2014; 32: 263-266 [PMID: 25033643]
15 Chiang LC, Ma WF, Huang JL, Tseng LF, Hsueh KC. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009; 46: 1061-1070 [PMID: 19246041 DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2009.01.013]
16 Simon E, Bögels SM. Screening for anxiety disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 625-634 [PMID: 19415415 DOI: 10.1007/s00787-009-0023-x]

同行评价
本文选题较新颖, 设计合理, 结论明确.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2180

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2180-2184
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响

陈 娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃

背景资料
消化性溃疡是老年中比较常见的疾病之一, 如何有效地提高患者的临床治疗依从性和生活质量是医护人员关注的重点. 随着医疗水平的不断提高, 循证护理模式得到临床中应用, 且效果明显.

陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃, 丽水市第二人民医院内科 浙江省丽水市 323000
陈娟, 副主任护师, 主要从事老年护理方面研究.
作者贡献分布: 此课题由陈娟、徐梅玉及刘霄妃设计; 研究过程及数据分析由陈娟、徐梅玉及梅小美共同实施完成; 本论文写作由陈娟完成.
通讯作者: 陈娟, 副主任护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大洋路115号, 丽水市第二人民医院内科.
butterflychj817@163.com
电话: 0578-2156919
收稿日期: 2015-02-02 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer

Juan Chen, Mei-Yu Xu, Xiao-Mei Mei, Xiao-Fei Liu

Juan Chen, Mei-Yu Xu, Xiao-Mei Mei, Xiao-Fei Liu, Department of Internal Medicine, Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Juan Chen, Associate Chief Nurse, Department of Internal Medicine, Lishui Second People's Hospital, 115 Great Ocean Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. butterflychj817@163.com
Received: 2015-02-02 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To assess the effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eleven elderly patients with peptic ulcer treated from November 2012 to November 2014 at Lishui Second People's Hospital were divided into a control group (55 cases) and a study group (56 cases). The control group received routine nursing care, and the study group received evidence-based nursing. Nursing effects, treatment compliance, quality of life, and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate in the study group was 98.21%, significantly higher than that (74.55%) in the control group ($P < 0.05$). The rate of treatment compliance was significantly higher in the study group than in the control group (92.86% *vs* 54.55%, $P < 0.05$). The scores of daily activities, mental outlook, sleep quality, appetite and disease cognition were comparable before intervention between the two groups ($P > 0.05$), but were significantly higher in the study group than in the control group after intervention ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Evidence-based nursing in elderly patients with peptic ulcer can help improve treatment compliance and life quality.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Evidence based nursing; Life quality; Effect; Treatment compliance

Chen J, Xu MY, Mei XM, Liu XF. Effect of evidence-based nursing on life quality and treatment compliance in elderly patients with peptic ulcer. Shijie Huaren

同行评议者
王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2180-2184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2180.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2180

摘要

目的: 探讨循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响.

方法: 选取2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡病例111例, 依据护理方法分为对照组(55例)、研究组(56例), 对照组行常规护理, 研究组行循证护理, 观察比较两组护理效果、治疗依从性、生活质量、满意度等情况.

结果: (1)研究组护理总有效率为98.21%, 对照组护理总有效率为74.55%, 两者对比差异有统计学意义(P<0.05); (2)研究组依从率为92.86%, 对照组依从率为54.55%, 两者对比差异有统计学意义(P<0.05); (3)干预前, 两组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分相当, 两者对比差异无统计学意义(P>0.05), 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 对老年消化性溃疡患者实施循证护理, 有助于患者治疗依从性的提高与生活质量的改善, 值得推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化性溃疡; 循证护理; 生活质量; 效果; 治疗依从性

核心提示: 老年消化性溃疡患者临床护理的过程中实施循证护理是可行的, 能够较好的提高患者的临床治疗依从性. 同时, 还能够改善其生活质量.

陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2180-2184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2180.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2180

0 引言

消化性溃疡是一种较为常见的消化内科疾病, 主要发病于十二指肠与胃部, 临床表现为反酸、恶心呕吐、嗳气及节律性疼痛等, 具有病程长、周期性发作等特点, 患者的正常生活及工作深受影响, 尤其是老年患者, 无腹部节律性疼痛等病状表现, 常因出现急性穿孔等并发症而就诊[1]. 帮助患者改善生活方式, 增强其疾病认知能力, 提升其生活质量对巩固疗效、防止疾病复发具有积极意义. 有研究[2]指出, 循证护理在改善消化性溃疡患者健康及精神状况、生活质量方面具有显著作用. 本文选取了2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡患者111例实施相关研究, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-11/2014-11丽水市第二人民医院接收的老年消化性溃疡病例111例, 均经胃镜检查确诊, 且均无高血压、糖尿病等慢性并发症. 其中男性71例, 女性40例, 年龄60-75岁, 平均年龄65.1岁±3.16岁, 全部患者均接受质子泵抑制剂、呋喃唑酮等药物治疗. 依据护理方法将111例患者分为对照组(55例)、研究组(56例), 两组年龄、病情等一般资料对比, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组55例给予饮食指导、不定期健康教育等常规护理, 研究组56例行循证护理, 具体如下:

循证支持: 对患者个体情况(病情、精神状况等)进行全面评估, 并提出可能发生的各种问题, 之后依照临床护理经验、参考相关资料对所提出的问题进行考证、明确, 通过讨论、分析或查阅相关资料找出相应的证据与解决方法, 然后通过实践探讨解决方法的合理性与实用性, 从而归整出最终实施方案.

循证护理: (1)健康教育. 循证问题: 大部分老年患者对疾病本身不够了解, 防治知识十分匮乏. 认知水平差是造成老年消化性溃疡患者缺乏自我护理能力及治疗依从性不高的根本因素. 护理方法: 向患者讲解消化性溃疡疾病的相关知识, 例如: 该病的诱发因素; 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与该病的关系; 该病的发病原因; 不良生活习惯、吸烟及负性情绪、应用非甾体抗炎药等因素对消化性溃疡病的影响. 然后向患者讲解健康的生活方式, 以促使患者自觉改正不利于自身

研发前沿
此次的临床研究重点探讨循证护理在老年消化性溃疡患者护理中的应用效果, 并且全面的分析循证护理在其中的应用和方法以及效果. 但是, 需要客观的指标进行全面分析, 阐述其临床应用优越性.

相关报道
临床中已经有较多的文献报道, 老年性消化性溃疡的护理方法和效果, 针对性的护理方法可以提高患者的生活质量. 同时, 循证护理对改善患者的生活质量也有较多的报道.

创新盘点
此次研究提出老年消化性溃疡护理中循证护理的应用优越性, 对提高患者的生活质量和治疗依从性具有重要的作用. 通过客观指标的分析, 更好的说明循证护理对提高老年消化性溃疡患者治疗依从性与生活质量具有重要的作用.

健康的不良行为. 使患者知道戒烟、限酒的重要性, 尤其是服药期间, 要指导患者保持作息的规律性, 以获取高质量、充足的睡眠. 为了降低*H. pylori*感染发生率, 告知患者于日常聚餐时要注意使用公筷. 叮嘱患者日常可多做游泳、慢跑等运动; (2)用药指导. 循证问题: 因患者需长期大量用药, 极易产生抵抗心理, 加上多数患者对所用药物了解不足, 因此极易发生误服药物、漏服药物等不合理用药行为, 从而使治疗依从性降低. 合理的用药指导对提升患者用药依从性与临床疗效极其重要. 护理方法: 向患者讲明坚持遵医嘱用药的重要意义与所用药物的药理作用及可能出现的不良反应、用量用法等, 从而使患者长期坚持遵医嘱用药; (3)心理护理. 循证问题: 心理因素对患者疗效、预后有着至关重要的影响. 大部分患者因受医院环境、疾病本身等因素的影响, 极易产生压抑、焦虑等负性情绪, 从而使病情加重, 给临床护理及治疗造成了极大的困难. 护理方法: 告知患者负性心理对疾病复发及预后的影响, 鼓励患者多向护理人员或家属表达内心的感受, 从而使不良情绪得到抒发与宣泄, 多安慰、开解患者, 以最大限度地改善其不良情绪, 从而帮助其树立乐观向上的生活态度, 使患者尽量保持轻松、愉悦的心情[3]. 另外, 还应向患者讲解要随时释放自身的精神压力, 同时教导患者掌握一些心理调节法, 如呼吸控制训练、情绪转移法等; (4)饮食护理. 循证问题: 不良饮食习惯是导致溃疡复发的高危因素之一. 纠正不良饮食习惯对提升患者生活质量极具意义. 护理方法: 告知患者要合理饮食, 遵循“细嚼慢咽、少食多餐、定时定量”的原则, 严禁餐间零食、睡前进食; 不可进食过甜、过酸、过咸或过热、过冷、辛辣刺激、咖啡等食物[4]. 在疾病发作期, 当进食易消化、温和无刺激的食物, 如牛奶、菜汁、藕粉等; 出院之前, 当结合患者住院期间饮食方式与胃镜复查结果, 为患者拟定3份左右的食谱以供患者出院后参考使用. 为了防止疾病复发, 还可指导患者服用适量的维生素B[5]; (5)并发症护理. 循证问题: 幽门梗阻、上消化道出血等均为消化性溃疡的常见并发症, 具有引发患者休克、死亡的风险. 护理方法: 密切监测患者于治疗期间的生命体征, 并详细记录其心率、脉搏等指标变化情况, 如有异常, 及时报告医生, 以为抢救赢得最佳时机; 了解幽门梗阻、上消化道出血等并发症的发病特点, 同时做好预防与早期处理工作. 如患者呕吐物呈鲜红色, 大便呈柏油样, 并伴随休克、心悸、头晕等病状, 则表明有大出血症状; 如患者有恶心呕吐、血压下降等病状, 且短时间内疼痛难忍, 则表明为穿孔, 当立即实施输血、补液等措施, 同时做好手术的准备[6]. 在临床中, 幽门梗阻患者多有恶心、嗳气、上腹饱胀等病状, 仅适当禁食即可.

1.2.2 观察指标及标准: (1)护理效果. 显效: 患者病状消失, 且无并发症; 有效: 病状体征改善, 出现幽门梗阻等并发症; 无效: 病状体征未改善或恶性发展[7]; (2)治疗依从性. 由丽水市第二人民医院自制问卷, 调查患者对自身疾病相关知识的掌握情况, 满分100分. 患者疾病知识知晓率为80%-100%, 坚持遵医嘱规范治疗即为完全依从; 疾病知识知晓率为70%-79%, 基本遵从医嘱, 有被动配合治疗情况即为基本依从; 疾病知识知晓率不足70%, 且不遵医嘱用药, 甚至中断治疗即为不依从; (3)生活质量. 参照国际上应用最广泛的肿瘤患者生活质量评定量表QLQ-C30对患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的分值进行评定, 满分5分, 分值与生活质量呈正比.

统计学处理 数据统计应用软件包为SPSS 15.0, 计数资料行χ^2检验, 计量资料行t检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组护理效果对比 研究组: 护理总有效率为98.21%(55/56); 对照组: 护理总有效率为74.55%(41/55), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 两组治疗依从性对比 研究组: 依从率为92.86%(52/56); 对照组: 依从率为54.55%(30/55), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 两组生活质量情况对比 干预前, 两组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分相当, 两者对比差异无统计学意义($P>0.05$); 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

应用要点
本研究实际应用价值高, 分析了循证护理在临床中的应用效果. 对以后老年消化性溃疡患者的临床护理具有重要的指导意义, 且循证护理的方法临床应用前景也比较广泛.

表 1　两组护理效果对比

分组	*n*	显效(*n*)	有效(*n*)	无效(*n*)	总有效*n*(%)
研究组	56	36	19	1	55(98.21)[a]
对照组	55	20	21	14	41(74.55)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2　两组治疗依从性对比

分组	*n*	完全依从(*n*)	基本依从(*n*)	不依从(*n*)	总依从*n*(%)
研究组	56	40	12	4	52(92.86)[a]
对照组	55	16	14	25	30(54.55)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3　两组生活质量评分统计分析 (mean ± SD, 分)

分组	日常活动	精神面貌	睡眠质量	食欲	自身疾病认知
研究组					
治疗前	1.8±0.2	2.0±0.6	1.7±0.5	2.0±0.1	1.5±0.6
治疗后	4.3±0.7[a]	4.2±1.2[a]	4.2±0.5[a]	4.0±0.4[a]	4.3±0.2[a]
对照组					
治疗前	1.9±0.1	2.0±0.3	1.6±0.4	2.1±0.1	1.4±0.6
治疗后	2.3±0.3	2.5±0.6	2.1±0.3	3.0±0.2	1.9±0.5

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

名词解释

消化性溃疡：主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡，是一多发病、常见病. 溃疡的形成有各种因素，其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素；

依从性：也称顺从性、顺应性，指患者按医生规定进行治疗、与医嘱一致的行为，习惯称患者“合作”；反之则称为非依从性.

3 讨论

消化性溃疡属于一种多发病，各年龄段患者皆有癌变的可能，尤其是老年患者，发病率极高. 大量研究[8,9]表明，消化性溃疡的发生与人们长期饮食习惯的改变密切相关，近年该病的发病率日渐升高. 在临床中，采用抗生素与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者进行治疗，能够取得一定的效果，但具有易复发的缺点，严重降低了患者的生活质量. 也有研究[10]表明，消化性溃疡之所以具有极高的复发率，与*H. pylori*感染、社会生活环境、气候季节变化及生活方式、饮食习惯、应用非甾体抗炎药等因素有直接关联. 因此，如仅对患者实施药物治疗，并不能根治溃疡. 帮助患者正确认识自身疾病，并了解相应的健康知识，提升患者自护能力，使患者长期坚持规范治疗对降低消化性溃疡复发率、提升患者生活质量具有极其重要的意义.

循证护理学产生于20世纪90年代，是一种严谨、科学性极强的护理观念，以临床实际问题为依据，通过研究与科学评价寻找可靠证据，以此进行护理实践，最终通过对相关护理措施的实施来达到防治疾病、改善患者健康状况与生活质量的效果[11]. 在循证护理实践中，要求护理工作者将临床经验与经过实证分析所得出的科研成果和患者感受、愿望相结合，从而准确、谨慎地利用研究所得的科研结论，结合疾病特点对患者进行有针对性的护理[12,13]. 循证护理模式对规范护理行为、提升服务同质性具有极强重要的作用. 研究[14,15]显示，对老年消化性溃疡患者实施循证护理，不仅可起到改善负性心理状况的作用，还可起到提升治疗依从性与生活质量的作用. 在本研究中，我们结合老年消化性溃疡在临床中可能出现的问题，对研究组56例患者实施了健康教育、心理护理、用药指导、饮食指导等循证护理措施. 结果显示，研究

同行评价

此文章临床实际应用价值高, 详细的阐述循证护理的科学性和优越性. 同时, 文章观点鲜明, 观察指标客观, 统计学方法正确, 临床意义高.

组护理总有效率为98.21%, 对照组护理总有效率为74.55%, 组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 研究组依从率为92.86%, 对照组依从率为54.55%(30/55), 组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 干预后, 研究组患者在日常活动、精神面貌、睡眠质量、食欲及自身疾病认知5方面的评分均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 提示相较于常规护理, 循证护理能够帮助患者建立健康生活方式, 改善患者的不良饮食习惯, 提升患者对疾病本身的认知能力, 从而使患者护理效果、治疗依从性及生活质量得到提升.

总之, 我们认为, 对老年消化性溃疡患者实施循证护理, 有助于患者治疗依从性的提高与生活质量的改善, 值得推广应用.

4 参考文献

1 蒋传林, 宋佳, 吕晓光, 董卫国. 胃溃疡合并非静脉曲张性上消化道出血的循证治疗. 中国全科医学 2013; 16: 1263-1267

2 夏瑾, 龚建平, 王小梅. 门静脉高压症断流术后并发腹腔内出血和门静脉系统血栓的循证护理. 重庆医学 2014; 43: 2067-2070

3 张洪芬, 张琪韵, 鲁亚丽. 循证护理在老年痴呆患者中的应用. 重庆医学 2013; 42: 1317-1318

4 肖春香, 钟小兰. 循证护理对消化性溃疡疗效的影响. 基层医学论坛 2011; 15: 689-690

5 倪猛, 樊宏伟. 老年消化性溃疡患者血清胃泌素水平与外周血红细胞免疫功能的相关性. 中国老年学杂志 2014; 12: 1835-1836

6 覃敏珍. 老年上消化道出血124例相关因素分析及临床治疗. 中国老年学杂志 2013; 33: 442-443

7 沈妲, 章静, 冯敏萍. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2012; 50: 130-132

8 李小冬, 胡昇庠, 刘子君. 老年消化性溃疡穿孔患者腹腔镜下胃穿孔修补术与开腹手术比较. 中国老年学杂志 2012; 32: 3997-3998

9 Meneses K, Gisiger-Camata S, Schoenberger YM, Weech-Maldonado R, McNees P. Adapting an evidence-based survivorship intervention for Latina breast cancer survivors. *Womens Health* (Lond Engl) 2015; 11: 109-119 [PMID: 25776285 DOI: 10.2217/whe.14.65]

10 周玉琛. 循证护理对高血压脑出血患者预后的影响. 中国实用护理杂志 2011; 27: 22-23

11 杨晓丽. 循证护理模式对改善围手术期胃癌患者生存质量及情绪状态的效果评价. 中国实用护理杂志 2011; 27: 36-38

12 杨秀英. 消化道溃疡合并出血的观察与护理以及临床特征分析. 中国现代药物应用 2014; 8: 169-170

13 Wilson M, Ice S, Nakashima CY, Cox LA, Morse EC, Philip G, Vuong E. Striving for evidence-based practice innovations through a hybrid model journal club: A pilot study. *Nurse Educ Today* 2015 Feb 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25765227 DOI: 10.1016/j.nedt.2015.01.026]

14 Jackson C, Shahsahebi M, Wedlake T, DuBard CA. Timeliness of Outpatient Follow-up: An Evidence-Based Approach for Planning After Hospital Discharge. *Ann Fam Med* 2015; 13: 115-122 [PMID: 25755032 DOI: 10.1370/afm.1753]

15 黄灏梓. 心理护理对消化道溃疡患者情绪的影响及临床价值研究. 中国临床护理 2014; 6: 245-247

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2185

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2185-2188
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响

罗小兵, 岳应万, 姚 辉

罗小兵, 岳应万, 姚辉, 川北医学院附属三台医院胃肠烧伤科 四川省绵阳市 621100
罗小兵, 主治医师, 主要从事胃肠外科研究.
作者贡献分布: 罗小兵主导课题设计、论文写作; 岳应万主要完成研究过程设计及各项试剂的提供; 姚辉主导完成临床数据分析.
通讯作者: 罗小兵, 主治医师, 621100, 四川省绵阳市三台县潼川镇解放下街139号, 川北医学院附属三台医院胃肠烧伤科. abcde1718@163.com
电话: 0816-5229571
收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus

Xiao-Bing Luo, Ying-Wan Yue, Hui Yao

Xiao-Bing Luo, Ying-Wan Yue, Hui Yao, Department of Burn and Gastric & Intestine, Santai Hospital, North Sichuan Medical College, Mianyang 621100, Sichuan Province, China
Correspondence to: Xiao-Bing Luo, Attending Physician, Department of Burn and Gastric & Intestine, Santai Hospital, North Sichuan Medical College, 139 Jiefang Down Street, Tongchuan Town, Santai County, Mianyang 621100, Sichuan Province, China. abcde1718@163.com
Received: 2015-01-29 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of gastric bypass on glucometabolism in patients with diabetes mellitus.

METHODS: Clinical data for 47 diabetes patients who underwent gastric bypass at our hospital from November 2012 to November 2013 were retrospectively analyzed. The changes in leptin levels, serum adiponectin, insulin resistance index and blood glucose between before operation and 3, 6, or 12 mo after operation were monitored.

RESULTS: Compared with preoperative values, insulin resistance index, fasting blood glucose, and fasting insulin levels decreased significantly 3 mo after operation. At 6 and 12 mo, fasting insulin levels showed no obvious changes, and insulin resistance index and fasting blood sugar continued to decrease. Compared with preoperative levels, leptin and adiponectin levels showed no significant changes 3 mo after operation. At 6 mo, leptin levels significantly decreased and adiponectin levels significantly increased compared with the preoperative levels, and the changes were more significant at 12 mo.

CONCLUSION: Gastric bypass for the treatment of diabetes mellitus has good curative effect and can decrease blood glucose and insulin resistance index *via* mechanisms possibly associated with altering leptin and adiponectin levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Gastric bypass; Glucose metabolism; Leptin

Luo XB, Yue YW, Yao H. Effect of gastric bypass on glycometabolism in patients with diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2185-2188
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2185.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2185

摘要

目的: 探讨胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响.

背景资料
目前糖尿病是临床上最为常见的代谢性疾病之一, 其主要特征就是高血糖, 临床症状表现为多食、多尿、多饮等, 采用胃转流手术对患者糖尿病代谢有积极作用.

同行评议者
宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

研发前沿
胃转流术后患者进食的食物能够直接进入近端空肠, 刺激抑胃肽和胰高血糖素对血糖含量变化的敏感度, 促进胰岛素样生长因素的上调, 从而调控血糖.

方法: 结合与2012-11/2013-11在川北医学院附属三台医院进行胃转流术治疗的47例糖尿病患者临床资料. 观察手术之前与手术后3、6、12 mo时患者的瘦素水平、血清脂联素水平、胰岛素抵抗指数和血糖水平变化情况.

结果: 与手术前相比, 患者的胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平均于术后3 mo下降, 空腹胰岛素升高; 术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平未发生明显变化, 胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平则继续降低; 与术前相比, 术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显, 术后6 mo瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 与术前相比差异显著, 术后12 mo时二者的变化更加显著.

结论: 采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取的良好的临床疗效, 可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低, 作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糖尿病; 胃转流术; 糖代谢; 瘦素

核心提示: 胃转流术后患者的胰岛素抵抗指数、空腹血糖水平均明显下降, 空腹胰岛素升高, 瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 患者糖代谢能力增强.

罗小兵, 岳应万, 姚辉. 胃转流术对糖尿病患者糖代谢的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2185-2188 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2185.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2185

0 引言

目前糖尿病是临床上最为常见的代谢性疾病之一, 其主要特征就是高血糖, 临床症状表现为多食、多尿、多饮等, 发病机制是机体内部组织抵抗胰岛素与胰岛素分泌不足[1]. 糖尿病患者若长期血糖过高, 很容易引起神经、血管、心脏、肾等组织的功能障碍和慢性损伤[2]. 近几年, 川北医学院附属三台医院采用胃转流术治疗糖尿病患者获得了理想的治疗效果, 现将该手术对患者糖代谢的影响分析报道如下.

相关报道
钟历勇等采用胃转流术治疗8例2型糖尿病合并胃肠道疾病的患者, 证明胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低, 并且与体质量的降低无关, 而是通过改善胰岛β细胞功能, 增加内源性胰岛素分泌而实现的.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-11/2013-11于川北医学院附属三台医院进行胃转流术治疗的糖尿病患者47例, 均与诊断糖尿病的有关标准相符合, 其中男性26例, 女性21例; 年龄45-72岁, 平均61.5岁±5.4岁; 病程3-11年, 平均5.5年±1.7年; 体质量指数(body mass index, BMI)22.1-35.6 kg/m^2, 平均24.2 kg/m^2±2.5 kg/m^2, 本次研究排除严重糖尿病并发症患者以及心、肝、肾等功能严重障碍者. 所有患者均知晓手术风险和内容, 并且自愿参与本次研究, 签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 手术之前将所有患者控制血糖的方式改为注射胰岛素, 早晚餐前选取诺和灵30R进行皮下注射, 将血糖控制在正常范围内, 尿酮体(-), 尿糖(-/+). 手术之间进行消化系准备和常规检查评估, 实行气管插管全麻后开始操作, 进腹切口选择为经腹正中切口, 在胃体大小弯处适当游离, 在胃近端利用切割闭合器将胃体横断, 保留大约100 mL的近端胃容积. 在与屈氏韧带距离15-30 cm处进行操作, 使大弯侧胃空肠端侧、空肠近端二者相吻合, 完成手术后采用抗生素常规预防感染, 并给予营养支持. 通过胰岛素对患者的血糖水平加以控制, 早期给药时可利用静脉微泵, 可以进食后改为餐前将药物于皮下注射即可.

1.2.2 观察指标与检测: 术后对患者进行为期1年的随访, 观察其各项指标, 包括患者的瘦素水平、血清脂联素水平、胰岛素抵抗指数和血糖水平在手术之前与手术后3、6、12 mo时的变化情况. 上述指标的检测方法如下. 利用自动生化分析仪对血糖水平进行检测, 通过比色法检测瘦素与脂联素水平, 稀释标准品的梯度浓度后测定吸光度*A*值(在相应波长处采用加样后的比色板通过721型分光光度计进行检测), 并进行标准曲线的绘制, 以标准曲线为参照, 对检测物浓度进行计算, 严格依照使用说明书操作各种试剂和仪器, 采用医用计算软件MEDIX对胰岛素敏感指数进行自动生成计算.

统计学处理 本次研究中得到的数据均采用统计学软件SPSS17.0进行分析和处理, 采用mean±SD的方式表示计量资料, 并采用χ^2检验组间比较. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者胰岛素抵抗指数、胰岛素与空腹血

表 1　患者胰岛素抵抗指数、胰岛素与空腹血糖的变化 (n = 47, mean ± SD)

观察指标	手术前	手术后3 mo	手术后6 mo	手术后12 mo
胰岛素抵抗指数	6.52±0.93	6.13±1.08	5.38±0.81	4.12±0.68
空腹胰岛素(mU/L)	10.38±2.87	12.28±2.56	11.38±2.67	12.62±2.96
空腹血糖(mmol/L)	14.25±2.58	12.58±1.87	10.41±2.12	7.83±1.56
糖化血红蛋白(mmol/L)	12.12±0.41	10.18±0.38	8.17±0.55	6.58±0.35

表 2　手术前后患者瘦素与血清脂联素水平变化 (n = 47, mean ± SD, μg/mL)

观察指标	手术前	手术后3 mo	手术后6 mo	手术后12 mo
瘦素	4.31±7.08	4.05±6.18	3.78±8.59	3.03±6.11
脂联素	54.5±1.58	58.3±8.54	76.4±6.23	98.4±7.09

糖(fasting plasma glucose, FPG)的变化 所有患者均顺利完成手术, 且没有发生任何有关的并发症, 与手术前相比, 患者的胰岛素抵抗指数、FPG水平均于术后3 mo下降, 空腹胰岛素升高, 差异具有统计学意义(P<0.05); 术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平没有发生明显变化(P>0.05), 胰岛素抵抗指数、FPG水平则继续降低, 差异具有统计学意义(P<0.05); 患者手术前后糖化血醣蛋白变化明显, 术后12 mo的水平达到6.58 mmol/L±0.35 mmol/L, 较为理想(表1).

2.2 手术前后患者瘦素与血清脂联素水平变化 与术前相比, 术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显(P>0.05), 术后6 mo瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 与术前相比差异具有统计学意义(P<0.05), 术后12 mo时二者的变化更为显著(P<0.05)(表2).

2.3 手术前后患者BMI分析及病症改善相关性 术后6 mo采集入选患者的体质量数据, BMI 18.8-30.6 kg/m^2, 平均23.2 kg/m^2±2.5 kg/m^2, 同术前的平均BMI 20.2 kg/m^2±2.5 kg/m^{2}相比, 差异有统计学意义(t = 3.947, P = 0.018). 随访对比发现患者术后的体质量均有不同程度缓解, 同时患者糖尿病症状如多饮、多食、多尿均好转, 因此说明患者体质量的增加同疾病改善具有相关性.

3 讨论

糖尿病在内科疾病的范畴中是非常多见的一种疾病, 一般的治疗方式只是对患者的饮食进行控制、服用降低血糖的药物以及采用胰岛素进行治疗等. 患者的糖尿病主要是因为胰岛素的原因导致的, 可能是胰岛素过少, 也可能是附近的组织对胰岛素不敏感而使患者的血糖升高[3]. 此外还可能由于患者体内的胰岛素分泌水平出现问题, 导致饮食后不能够分泌出足够的胰岛素而使血糖上升. 糖尿病患者采用常规的治疗方式不能够确保治疗的效果, 也不能确保由糖尿病引起的其他病症得到控制[4]. 胃转流手术的应用能够使患者的血糖得到有效降低, 并且还可以避免肥胖症和糖耐量受损的患者转变为2型糖尿病, 使患者发生并发症的几率与病死率得到大幅度的下降. 近年来, 很多医院都在采用胃转流手术对糖尿病患者进行治疗, 并且取得了非常好的治疗效果[5,6].

在郭莹等[7]的研究中, 采用胃转流术治疗8例2型糖尿病合并胃肠道疾病的患者, 对其BMI、糖负荷后2 h血浆C肽(2 h C肽)、空腹血浆C肽(空腹C肽)、糖负荷后2 h血浆胰岛素(2 h insulin, 2 h Ins)、空腹血浆胰岛素(fasting insulin, Fins)、糖负荷后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)与空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)在术前及术后1 wk、2 wk、1 mo、3 mo时的变化情况, 糖尿病术后3 mo的转归情况与糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)在术前和术后3 mo的变化进行了分析研究. 结果所有患者手术1 wk后2 h PG和FPG均降低, 术后1 mo 2 h C肽、空腹C肽、2 h Ins、Fins均升高, 术后HbA1c显著降低, BMI无显著变化, 症状缓解者6例, 有效者8例. 说明胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低, 并且与体质量的降低无关, 而是通过改善胰岛

创新盘点
钟历勇得出胃转流术可使2型糖尿病患者的血糖水平降低, 并且与体质量的降低无关, 而是通过改善胰岛β细胞功能, 增加内源性胰岛素分泌而实现的. 同本文相符, 但本文也讨论了患者体质量指数变化.

应用要点
采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取得良好的临床疗效, 可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低, 作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关.

名词解释
胃肠激素: 内分泌细胞分泌的特殊化学物质.

β细胞功能, 增加内源性胰岛素分泌而实现的.

本次研究结果显示, 与手术前相比, 患者的胰岛素抵抗指数、FPG水平均于术后3 mo下降, 空腹胰岛素升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 术后6 mo与12 mo空腹胰岛素水平未发生明显变化(P>0.05), 胰岛素抵抗指数、FPG水平则继续降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与术前相比, 术后3 mo时患者的瘦素与血清脂联素水平的变化并不明显(P>0.05), 术后6 mo瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 与术前相比差异有统计学意义(P<0.05), 术后12 mo时二者的变化更加显著(P<0.05). 说明患者胰岛素水平上升可能是其血糖水平前期降低的原因, 而胰岛素抵抗减轻则是血糖水平后期下降的原因. 胃肠道激素会影响胰腺分泌胰岛素的功能, 而胰腺的内分泌功能还可以受到生长抑制素、胃泌素、胰高血糖素等激素的调节[8,9]. 胃转流术后患者进食的食物能够直接进入近端空肠, 刺激抑胃肽和胰高血糖素对血糖含量变化的敏感度, 促进胰岛素样生长因素的上调, 从而调控血糖. 脂细胞分泌的瘦素和脂联素的表达水平则与腹腔内脂肪水平关系密切, 瘦素抑制机体分泌胰岛素, 使其敏感指数降低, 脂联素可增强周围组织对胰岛素的敏感性, 所以胰岛素抵抗性的降低可能受到二者的表达水平的影响[10-15].

同行评价
本文对47例施行胃转流术的糖尿病患者开展手术对糖代谢影响临床研究, 发现胃转流术明显改善胰岛素抵抗及血糖水平, 效果可能与瘦素及脂联素水平变化有关, 具有一定的应用价值.

总之, 采用胃转流术治疗糖尿病患者能够取得良好的临床疗效, 可使其血糖水平与胰岛素抵抗指数降低, 作用机制可能与瘦素和脂联素的表达有关.

4 参考文献

1 陈守坤, 孔燕, 张蓬波, 魏华, 张秀忠, 任泽强. 胃转流术对2型糖尿病大鼠的降糖作用及对血清二肽基肽酶-4和胰高血糖素样肽-1的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3281-3285
2 杨建江, 倪银星, 何洪波, 钟健, 赵志钢, 陈静, 孙芳, 郑洲, 宋媛媛, 闫振成, 童卫东, 祝之明. 腹腔镜Roux-en-Y胃转流术对2型糖尿病患者术后近期血压的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 828-831
3 雒洪志, 陈宏, 王尧, 邓辉洲, 郭志刚, 李继延. 腹腔镜Roux-en-Y胃空肠转流术对肥胖型2型糖尿病糖代谢的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2945-2949
4 邓治洲, 王烈, 林忆阳, 王瑜. 胃转流术对非肥胖型2型糖尿病的疗效观察及其对胰高血糖素样肽-1的影响. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 466-469
5 苏德望, 杨春佳, 王跃生, 马淑霞, 王春敏. 胃转流术对2型糖尿病患者近期肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2014; 26: 1146-1147
6 李心翔, 郑成竹, Raul J. 腹腔镜Roux-en-Y胃分流术治疗病态性肥胖合并2型糖尿病. 中华消化外科杂志 2008; 8: 24-26
7 郭莹, 闫文貌, 李有国, 白日星, 宋茂民, 钟历勇. 胃转流术对2型糖尿病患者糖代谢影响的初步观察: 八例临床资料分析并文献复习. 中国医师进修杂志 2011; 34: 6-9
8 贺志宽, 董文星, 孟继明, 陈健民. 腹腔镜下胃转流术治疗2型糖尿病的疗效分析及可行性研究. 医学与哲学 2013; 34: 56-58
9 Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2608-2615 [PMID: 15181031 DOI: 10.1210/jc.2004-0433]
10 温雨晴, 谭迎春, 吕墩涛, 张蓬波, 任泽强. 胃转流术对2型糖尿病大鼠胰腺胰岛素抵抗的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1431-1435
11 沈宏, 赵冬雨, 张宁. 胃转流术治疗2型糖尿病的疗效及影响疗效的相关因素. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 223-225
12 徐定银, 金凯, 戴华卫. 胃转流手术对2型糖尿病患者糖代谢的影响. 实用医学杂志 2011; 27: 795-797
13 董光龙, 徐晓. 胃转流术治疗2型糖尿病的机制. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 1247-1249
14 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-350; discussion 350-352 [PMID: 7677463 DOI: 10.1097/00000658-199509000-00011]
15 吕强生, 程辉, 戴佳鸿. 胃转流术治疗2型糖尿病11例. 实用医学杂志 2010; 24: 277-278

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2189

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): 2189-2192
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

胃癌术后脑膜转移1例

乔振国, 陈 易, 汪立峰, 祝建红

乔振国, 陈易, 南通大学附属吴江医院消化内科 江苏省苏州市 215200
汪立峰, 南通大学附属吴江医院影像科 江苏省苏州市 215200
祝建红, 苏州大学附属第二医院消化内科 江苏省苏州市 215006
乔振国, 住院医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文收集病例资料及撰写主要由乔振国完成; 陈易与汪立峰查阅文献等共同参与完成; 祝建红审校.
通讯作者: 祝建红, 主治医师, 215006, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院消化内科.
zhujianhong1980@sina.com
电话: 0512-67784809
收稿日期: 2015-02-17 修回日期: 2015-03-09
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report

Zhen-Guo Qiao, Yi Chen, Li-Feng Wang, Jian-Hong Zhu

Zhen-Guo Qiao, Yi Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated Wujiang Hospital of Nantong University, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China
Li-Feng Wang, Department of Radiology, Affiliated Wujiang Hospital of Nantong University, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China
Jian-Hong Zhu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jian-Hong Zhu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, 1055 Sanxiang Road, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. zhujianhong1980@sina.com
Received: 2015-02-17 Revised: 2015-03-09
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

The metastasis of gastric cancer is mainly seen in abdominal organs, and the central nervous system is infrequently affected. This paper reports a case of meningeal metastasis of gastric cancer after surgery. We also discuss the clinical characteristics, treatment methods and prognosis of meningeal metastasis of gastric cancer after surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Meningeal metastasis; Gastric cancer after surgery; Misdiagnosis

Qiao ZG, Chen Y, Wang LF, Zhu JH. Meningeal metastasis of gastric cancer after surgery: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(13): 2189-2192
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2189.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2189

摘要

胃癌转移一般以腹腔脏器为主, 较少侵及中枢神经系统. 本文报道了胃癌术后脑膜转移1例, 探讨了胃癌术后脑膜转移的临床特点、治疗方法及预后转归, 并重点探讨胃癌术后脑膜转移的诊断要点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 脑膜转移; 胃癌术后; 误诊

核心提示: 胃癌术后脑膜转移常以神经系统症状起病, 临床表现缺乏特异性, 因此较易被误诊, 增强磁共振和脑脊液检查是检出该病较为敏感和有效的方法. 及早明确诊断, 进行积极处理是该病的治疗基础.

乔振国, 陈易, 汪立峰, 祝建红. 胃癌术后脑膜转移1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2189-2192 URL: http://www.

背景资料
胃癌术后脑膜转移临床罕见, 早期难发现, 容易误诊, 治疗效果及预后均极差.

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

研发前沿
脑膜癌病预后极差, 治疗效果不佳, 目前全身化疗、鞘内注射、局部放射治疗等均属姑息性治疗, 因此, 对该病的治疗尚需多方合作以积累更多资料及更深入的研究.

wjgnet.com/1009-3079/23/2189.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2189

0 引言

胃癌转移途径以淋巴转移和腹腔种植转移为主, 本例患者胃癌术后2年余以头痛为主要症状起病, 通过脑脊液细胞学检查诊断脑膜转移, 期间多次行胸腹盆计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强、胃镜及病理检查, 未见明显肿瘤复发或转移表现. 为使临床医师拓宽思路, 减少误诊, 现将1例胃癌术后脑膜转移的临床资料分析报告如下.

1 病例报告

患者, 男性, 68岁, 2009-07因纳差、乏力和消瘦查胃镜示: 贲门癌, 胃窦黏膜隆起(图1A), 病理示: (贲门胃窦)腺癌(图2A). 遂于2009-07-30行“近端胃癌根治术+脾脏切除术”, 术中探及肿瘤侵及全层, 两切端未见癌累及, 淋巴结见癌转移(3/13), 另见癌结节, 术后病理示: 贲门中低分化腺癌. 免疫组织化学染色结果: CK20、CK均(+), Ki-67约30%(+), CK7、Her-2、S-100、syn均(-). 手术过程顺利, 患者恢复良好. 术后行FOLFOX方案(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)静脉化疗6个周期, 过程顺利, 末次化疗时间为2010-01-07. 后患者定期随访复查, 于2010-01-06、2010-03-10、2011-06-16查癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)分别为: 1.46、0.98、20.64 ng/mL. 2011-06-16查胸腹盆CT平扫+增强示: 胃癌术后改变, 脾脏缺如, 肝右叶海面状血管瘤, 两肺未见明显异常; 胃镜示: 残胃吻合口炎. 2011-08-29患者因“胃癌术后2年余, 头痛20余天”入院, 主要为双颞部及额部胀痛, 伴头晕、恶心呕吐, 曾有数次双眼外翻, 呼之不应发作, 无明显肢体抽搐及二便失禁, 并有纳差、乏力. 体格检查: 生命体征平稳, 神志清楚, 颈项稍强直, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 四肢肌力5级, 双侧病理征未引出. 辅助检查: CEA>100 ng/mL, 胸腹盆CT平扫+增强示: 胃癌术后改变, 考虑肝右叶血管瘤, 脾脏未见显示; 右上肺尖段钙化结节. 胃镜示: 残胃吻合口炎(图1B), 胃镜病理示: (食道-胃吻合口黏膜)轻度慢性浅表性炎(图2B). 头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)+增强示: 脑积水, 双额叶小缺血灶(图3). 患者2011-09-01行腰椎穿刺, 测压>400 mmH_2O, 留10 mL脑脊液送检查, 脑脊液外观: 无色透明; 脑脊液潘氏试验: 阴性; 脑脊液糖半定量: (1-5滴)阳性; 脑脊液白细胞计数: 20×10^6/L, 脑脊液红细胞计数: 0×10^6/L; 脑脊液生化: 氯: 112.6 mmol/L; 蛋白: 0.38 g/L; 糖: 2.42 mmol/L; 腺苷脱氨酶: 1.1 U/L; 乳酸脱氢酶: 44 U/L. 脑脊液脱落细胞检查: 见核大异型细胞(图4). 临床诊断: 胃癌术后脑膜转移, 予加强脱水降颅压, 对症止痛支持治疗, 患者病情进展迅速, 于2011-09-02出现昏迷, 家属放弃进一步诊治, 自动出院, 患者于2011-09-03死亡.

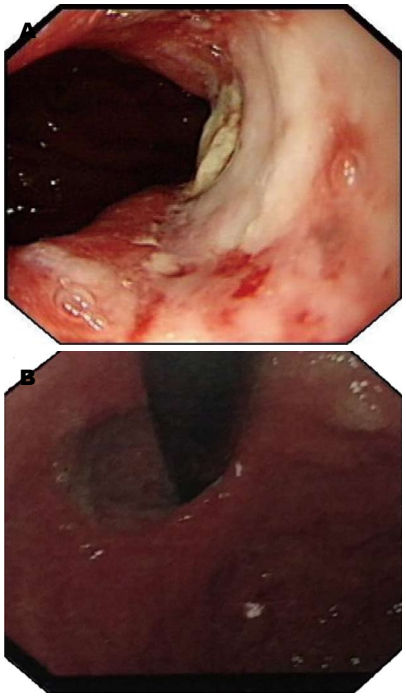


图 1 患者胃镜检查结果. A: 发病初; B: 复查时.

2 讨论

脑膜转移癌又称脑膜癌病(meningeal carcinomatosis, MC), 是恶性肿瘤由原发病灶向颅内转移, 侵犯脑膜从而发生的一种严重病变, 是恶性肿瘤致死的重要原因之一. MC绝大多数为颅外恶性肿瘤转移所致, 其中以乳腺癌、肺癌、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤居多. 胃癌脑膜癌病较少见, 约占全部MC的0.19%左右[1]. MC的主要症状有头痛、恶心呕吐、脑膜刺激征等, 由于其临床表现缺乏

相关报道
胃癌术后脑膜转移罕见, 国内外公开报道少, 报道的焦点主要是脑膜癌病的诊断与鉴别诊断要点.

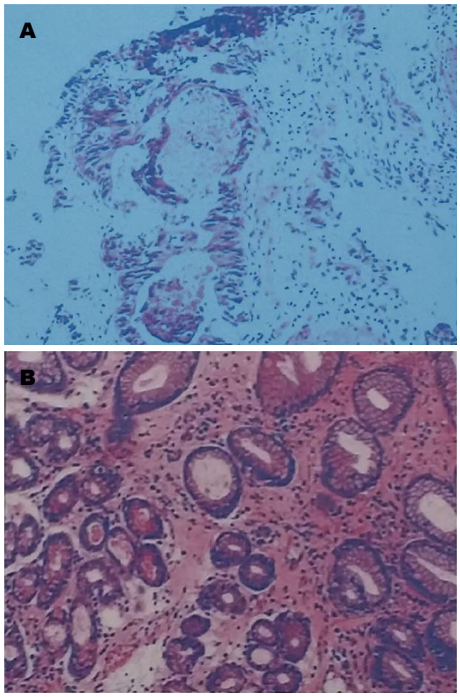


图 2　患者病理检查结果(HE × 200). A: 发病初; B: 复查时.

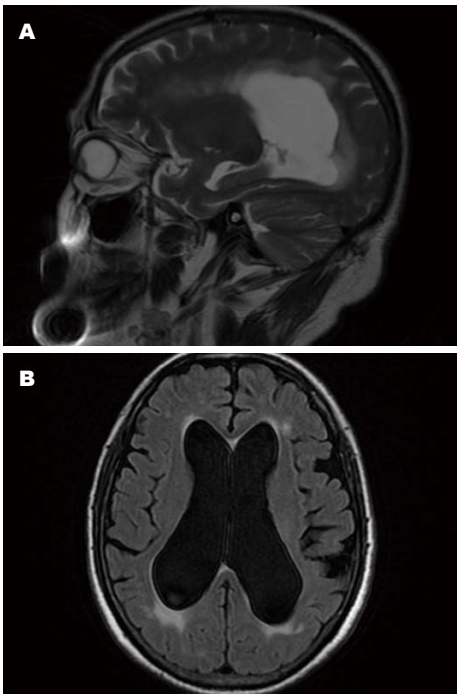


图 3　头颅磁共振成像提示脑积水. A: 矢状面; B: 横断面.

特异性, 因此极易被误诊. 另一方面, MC未形成实体肿瘤, 故患者常缺乏定位体征, 且常规影像学检查如脑CT及MRI平扫多正常, 增强MRI是检出MC较为敏感和有效的方法[2], 本例患者头颅MRI检查提示脑积水, 对该病的诊断有一定价值. 脑脊液检查是诊断MC的常用手段[3], 大部分患者脑脊液压力升高, 本

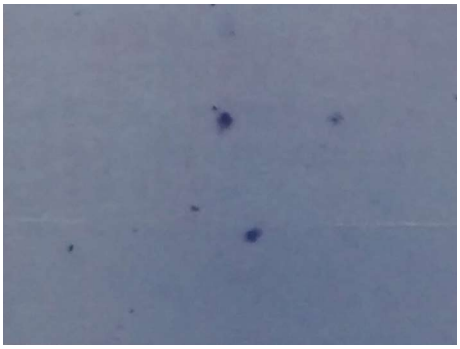


图 4　脑脊液脱落细胞检查. 检查出核大异型细胞.

例患者测压>400 mmH_2O, 而脑脊液细胞学检查对该病诊断往往起到关键作用, Collie等[4]报道41例脑膜转移瘤中常规脑脊液细胞学检查的阳性率为85%, 本例患者脑脊液脱落细胞检查找到核大异型细胞, 为诊断提供了重要依据. 胃癌转移途径以淋巴转移和腹腔种植转移为主, 血行转移较为少见. 其中淋巴转移通常按淋巴引流顺序, 即由近及远, 由浅及深的规律转移, 故胃癌转移一般以腹腔脏器为主, 较少侵及中枢神经系统[3]. 本例患者胃癌术后2年余以MC的主要症状起病, 通过脑脊液细胞学检查诊断脑膜转移, 期间多次行胸腹盆CT平扫+增强、胃镜及病理检查, 未见明显肿瘤复发或转移表现, 在临床上极为罕见. 但该患者2011-06-16、2011-09-01日查CEA分别为: 20.64 ng/mL、>100 ng/mL, 较前进行性升高, 高度提示可能病情进展. MC预后极差, 治疗效果不佳, 目前的治疗方法属姑息性, 包括全身化疗、鞘内注射、局部放射治疗等. 多数患者经过治疗后可改善神经系统症状、提高生活质量[5]. 本例患者确诊后病情迅速恶化, 短期出现昏迷、死亡. 因此, 对于消化系肿瘤患者, 如出现不明原因的头痛、呕吐、眼底水肿、癫痫发作、视力丧失、听力及前庭功能障碍、四肢无力、偏瘫、大小便失禁等症状, 颅脑CT或MRI未见明显占位, 且排除颅内原发疾病、中枢神经系统感染时, 即使患者无原发肿瘤症状且未见明显腹腔转移, 亦应高度警惕MC可能. 尽早行头颅MRI增强或腰椎穿刺检查, 及时明确诊断并予相应治疗, 以期改善患者症状, 延长生存期.

3　参考文献

1　Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R,

创新盘点
本例患者胃癌术后2年余以脑膜癌病起病, 期间定期体检未见明显肿瘤复发或转移表现. 临床医师应加强对该疾病的认识, 重视相关检查的诊断价值.

应用要点
对于消化系肿瘤患者, 如出现不明原因的神经系统症状, 临床医师应警惕脑膜癌病可能. 尽早行相应检查, 及时明确诊断并予积极治疗, 以期改善患者预后.

同行评价
本文报道了1例胃癌术后脑膜转移的病例, 对指导临床工作具有重要的参考意义.

Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005; 103: 2355-2362 [PMID: 15856426 DOI: 10.1002/cncr.21082]

2 汪若弟, 毛明伟. 脑膜转移瘤的磁共振成像表现及诊断价值. 中华肿瘤杂志 1998; 20: 443-444

3 Oh SY, Lee SJ, Lee J, Lee S, Kim SH, Kwon HC, Lee GW, Kang JH, Hwang IG, Jang JS, Lim HY, Park YS, Kang WK, Kim HJ. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5086-5090 [PMID: 19860003 DOI: 10.3748/wjg.15.5086]

4 Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, Gregor A, Sellar RJ. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999; 54: 765-771 [PMID: 10580769 DOI: 10.1016/S0009-9260(99)91181-9]

5 李宏亮, 严研, 李刚, 周立庆, 杨爱民. 实体瘤脑膜转移的放射治疗. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1514-1515

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《世界华人消化杂志》投稿须知

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

荚卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王铮 副研究员
西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

张倜 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授
清华大学第一附属医院消化医学中心

赵铁建 教授
广西中医药大学基础医学院生理学教研室

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月8日; 23(13): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 5 月 18 日　第 23 卷　第 14 期　(Volume 23 Number 14)



14/2015

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年五月十八日 第二十三卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年5月18日 第23卷 第14期 (总第490期)

述评

2193 荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展

刘浩, 吴道澄

基础研究

2200 电针腧穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子-α、热休克蛋白70的影响

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷

2208 联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌*S100*基因的差异表达

刘骥, 李雪, 李纪鹏, 王为忠

临床研究

2215 *ECT2*基因在胃癌组织中的表达及意义

严海翠, 王红兵

文献综述

2221 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展

崔海梦, 罗庆锋, 许乐

2228 白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展

岑瑜, 郭晓云, 姜海行

2234 叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展

李杨, 徐敏

2239 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展

卢小芳, 张声生

2245 吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平

研究快报

2250 慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤息肉易感基因片段联合对HT-29细胞的影响

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣

2256 单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄

临床经验

2264 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较
解海青

2268 CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值
吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润

2274 化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析
王彦刚, 刘宇

2280 CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断中的价值
严震, 仇俊华

2285 抑癌基因*PTEN*、*p27*在胃癌组织中的表达及临床意义
王成, 马晓明

2290 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值
赵开飞, 朱琎, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书

2295 护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效
宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕

2300 安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点
程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚

2305 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效
陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义

2310 血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价
张建忠, 谢生智, 陈海英

2318 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用
张书俊, 王耿泽

2323 个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价
孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云

2328 综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响
谢翠, 赖丽莲

2333 南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素
梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁列新

2341 开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果
王建军, 刘大晗

2346 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效
聂军, 袁晓梅, 吴伟民

病例报告

2351 混合痔伴可疑Whipple病1例并文献复习
孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲军

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

2207 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2227 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2233 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
2263 《世界华人消化杂志》正文要求
2289 《世界华人消化杂志》栏目设置
2309 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2317 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2327 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2350 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 宁钧宇, 副教授, 副研究员, 博士, 100013, 北京市东城区和平里中街16号, 北京市疾病预防控制中心. 现任北京市疾病预防控制中心卫生毒理所副研究员、副所长, 首都医科大学及四川大学华西公共卫生学院兼职副教授. 曾先后在北京大学医学部、美国北卡罗来纳大学(University of North Carolina at Chapel Hill)、波士顿大学(Boston University)从事肿瘤和心血管/内分泌疾病研究, 在细胞内生长因子受体信号通路分子机制研究及疾病动物模型组织病理学等领域有着丰富的经验.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-05-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 14 May 18, 2015

EDITORIAL

2193 Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors

Liu H, Wu DC

BASIC RESEARCH

2200 Effect of duration of electroacupuncture at "Weibing Fang" on transforming growth factor-α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats

Xu X, Xue L, Wang HJ, Chen YT

2208 In silico analysis of *S100* gene expression in gastric cancer

Liu J, Li X, Li JP, Wang WZ

CLINICAL RESEARCH

2215 Significance of expression of *ECT2* in gastric cancer

Yan HC, Wang HB

REVIEW

2221 Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases

Cui HM, Luo QF, Xu L

2228 Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease

Cen Y, Guo XY, Jiang HX

2234 Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer

Li Y, Xu M

2239 Role of mast cells in irritable bowel syndrome

Lu XF, Zhang SS

2245 Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids

Li YR, Gu YF, Chen YQ, Zhu P

RAPID COMMUNICATION

2250 Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment in HT-29 cells

Yuan XX, Sui ZQ, Sun LT, Zhang S, Yang YT, Xue HP, Ge WS, Wang FR

2256 Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells

Ma MY, Bai J, Chang WL, Tao KX

CLINICAL PRACTICE

2264 Digital barium meal radiography *vs* gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer
Xie HQ

2268 Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension
Wu Q, Wu XW, Xu JM, Kong DR

2274 Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin
Wang YG, Liu Y

2280 Value of computed tomography with multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer
Yan Z, Qiu JH

2285 Clinical significance of expression of *PTEN* and *p27* in gastric carcinoma
Wang C, Ma XM

2290 Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertention
Zhao KF, Zhu J, Li F, Ao J, Jiang GJ, Shi RS

2295 Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation
Song XL, Yuan J, Cha Y, Shen Y

2300 Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province
Cheng LS, Wang JX, Liu J, Li C

2305 Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage
Chen D, Zhu F, Wang M, Tian R, Lu WL, Qin RY

2310 Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis
Zhang JZ, Xie SZ, Chen HY

2318 Clinical effects of laparoscopic *vs* open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation
Zhang SJ, Wang GZ

2323 Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy
Meng XF, Xiang Y, Ji EL, Bai YH, Xue YZ, Yang L, Sun Y, Lu Y

2328 Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation
Xie C, Lai LL

2333 Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning
Liang HP, Li ZZ, Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang LX

2341 Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer
Wang JJ, Liu DH

2346 Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer
Nie J, Yuan XM, Wu WM

CASE REPORT

2351 Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review
Meng QC, Lu YY, Kang CB, Qu J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 14 May 18, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jun-Yu Ning, Associate Professor, Associate Researcher, Beijing Centers for Diseases Control and Prevention, 16 Hepingli Zhong Street, Dongcheng District, Beijing 100013, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2193

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2193-2199
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展

刘 浩, 吴道澄

刘浩, 吴道澄, 西安交通大学生命科学与技术学院 教育部生物医学信息工程重点实验室 陕西省西安市 710049
吴道澄, 教授, 博士生导师, 主要从事药物载体、消化系肿瘤和生物材料的基础与应用研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81271686, 81228011
陕西省科学技术和创新基金资助项目, No. 2011KTCL03-07
作者贡献分布: 本课题由吴道澄设计; 本文综述由刘浩完成; 吴道澄审校.
通讯作者: 吴道澄, 教授, 710049, 陕西省西安市咸宁西路28号, 西安交通大学生命科学与技术学院, 教育部生物医学信息工程重点实验室. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
电话: 029-82663941
收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-04-03
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-18

Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors

Hao Liu, Dao-Cheng Wu

Hao Liu, Dao-Cheng Wu, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China
Supported by: National Nature Science Foundation of China, Nos. 81271686 and 81228011; Shaanxi Province Science and Technology Innovation Project, No. 2011KTCL03-07
Correspondence to: Dao-Cheng Wu, Professor, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, 28 Xianning West Road, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
Received: 2015-03-04 Revised: 2015-04-03
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-18

Abstract

Fluorescence imaging, which has a high sensitivity, produces images by capturing fluorescence signal from the inside of organisms. Over the past few years, notable development of fluorescence imaging technique has been made in the field of gastrointestinal cancer. Imaging instruments and fluorescent probes for fluorescence imaging are being improved and innovated, making it a promising technique for broad clinical applications in the near future. Future clinical applications of fluorescence imaging include aiding diagnosis and surgical treatment of gastrointestinal tumors, which are important development directions of this technique. However, increasing the safety and the accuracy for tumor detection is a challenge for fluorescence imaging. Besides, in order to acquire better diagnostic effects, the combination of fluorescence imaging and other imaging modalities which require novel imaging probes for tumor is also an important trend for fluorescence imaging development.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorescence imaging; Gastrointestinal; Cancer; Diagnosis; Treatment

Liu H, Wu DC. Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2193-2199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2193

摘要

荧光成像利用生物体内的荧光信号进行成像, 他有着很高的敏感度. 在过去的几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展, 与之相关的成像仪器和荧光探针都在不断地改进和更新, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用. 近几年

背景资料
荧光成像利用荧光物质受到光激发产生的荧光信号进行成像. 体内实体肿瘤成像主要依赖于外源肿瘤特异性荧光探针或内源荧光物质. 该技术在基于动物模型的研究中得到了广泛应用, 在人体肿瘤的手术治疗上也取得了初步成果.

同行评议者
吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

研发前沿
荧光有限的组织穿透能力是荧光成像技术用于体内胃肠道肿瘤的一大阻碍. 将该技术与传统医用内窥镜相结合, 例如在内窥镜上配备适当的滤光器, 构建出有高分辨率的荧光内窥镜, 则有望较好地进行胃肠道内部的荧光成像.

的研究报道显示, 辅助胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗是荧光成像在未来临床应用中的重要发展方向. 然而, 提高荧光成像的安全性和对肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战. 此外, 为了获得更好的诊断效果, 荧光成像与其他成像方式相结合的多模态成像, 以及相应的肿瘤成像探针, 也是荧光成像的一个重要发展趋势.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 荧光成像; 胃肠道; 肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 在过去几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展. 辅助胃肠道肿瘤的诊断与手术治疗是该技术在未来临床应用中的重要发展方向. 提高荧光成像的安全性和肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战.

刘浩, 吴道澄. 荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2193-2199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2193

0 引言

荧光成像利用内源或外源荧光探针在受到适当光激发时产生的荧光信号进行成像[1]. 该成像技术有着很高的敏感度. 其中, 近红外荧光成像技术还具有良好的空间分辨率, 目前已广泛用于小动物体内浅表部位和离体器官的观察研究, 是一种有望代替放射性核素成像的非侵入式成像技术[2-7]. 在过去的几年里, 荧光成像技术得到了飞速的发展. 特别是荧光探针与靶向性配体的结合, 使得体内荧光成像更加高效并具有针对性, 为该技术在临床中的应用打下了基础.

根据近几年的研究[8,9]报道可以推测, 体内肿瘤的诊断以及对肿瘤相关手术的辅助和指导将是荧光成像(尤其是近红外荧光成像)在临床应用中的两个重要发展方向. 荧光成像用于体内实体肿瘤的诊断主要基于有肿瘤靶向性的荧光探针. 这些荧光探针可以是经肿瘤靶向性配体(如抗体和核酸适体等)功能化修饰后的靶向性荧光染料分子[10,11], 也可以是利用适当纳米颗粒运载普通荧光染料产生的肿瘤靶向性纳米颗粒[12,13]. 肿瘤靶向性的荧光探针可以在体内肿瘤部位富集, 而在多数正常组织中分布较少, 因此使肿瘤成像具有较高的信噪比. 尽管至今已有多种新型的肿瘤靶向性荧光探针被报道出来, 但他们用于体内肿瘤成像和诊断的研究还基本处于临床前阶段. 关于荧光探针的诸多重要问题, 包括荧光探针在体内环境的荧光性质、生物相容性、代谢和清除等, 都还有待我们深入的研究. 此外, 由于荧光信号穿透生物组织的能力有限, 内窥镜作为一种有力的体内成像工具, 有望用于体内深处器官组织, 尤其是胃肠道内肿瘤的荧光成像[5,14,15]. 目前对于荧光成像辅助的手术治疗还报道得较少, 但已有研究[8]已经证实了其可行性, 并且在临床实验中初见成效, 预示着荧光成像在这一应用上的巨大潜力. 因此, 荧光成像在诊断胃肠道肿瘤和辅助手术治疗这两方面的应用值得我们的高度重视, 他在今后临床实践中的发展和推广值得我们的不懈努力.

1 荧光成像用于胃肠道肿瘤的诊断

人体的胃肠道大部分位于体内较深处. 由于荧光信号有限的穿透能力, 通过体外光源激发位于体内深处胃肠道的荧光探针进行成像是很困难的. 因此, 以体外光激发、体外探测器接受荧光信号的成像方式目前主要见于小动物皮下移植瘤的荧光成像实验, 而这类成像实验通常是在小动物活体成像系统中进行的. 例如, 在一项研究[16]中, 利用聚乙二醇、透明质酸和胆酸合成的一种两亲性的mPEG-HA-CA缀合物在水溶液中可以自组装为肿瘤靶向性纳米颗粒. 由近红外荧光染料Cy5.5标记后则成为适用于肿瘤成像的荧光纳米探针(Cy5.5-P-HA-NPs). 成像实验结果显示, 经尾静脉注射的Cy5.5-P-HA-NPs在带HT29结肠肿瘤的小鼠体内能够有效地富集于肿瘤部位, 并能在适当的体外光激发下产生较强的荧光信号而成像. 他们还利用氧化偶氮甲烷诱导小鼠结肠肿瘤, 建立了早期的原位结肠癌动物模型. 将注射了Cy5.5-P-HA-NPs的小鼠处死和解剖后, 对其离体结肠进行荧光成像, 结果同样观察到了Cy5.5-P-HA-NPs在小鼠结肠肿瘤中的富集, 预示着基于该纳米探针的荧光成像用于早期结肠癌诊断的潜力. 另一项研究[17]制备了一种BRCAA1单克隆抗体嫁接的荧光磁性纳米探针(BRCAA1-FMNPs). 该纳米探针可以用于体内肿瘤的双模态成像, 即荧光成像与磁共振

成像(magnetic resonance imaging, MRI). 该课题组通过对裸鼠皮下注射MGC-803胃癌细胞, 建立了小鼠胃癌模型. 为小鼠注射BRCAA1-FMNPs后, 利用IVIS荧光成像系统进行小鼠全身成像, 结果发现该纳米探针在皮下肿瘤中有显著的富集. 通过MRI, 他们也在小鼠肿瘤部位观察到了强烈的磁共振信号, 进一步证实了BRCAA1-FMNPs对体内肿瘤的成像能力. MRI的灵敏度不如荧光成像, 但他有着良好的空间分辨率, 而且几乎不受组织穿透的限制, 因此他与荧光成像能够取长补短[18-21]. 除了MRI, 荧光成像还可以与X射线计算机断层扫描成像[22-24]、超声成像[25-28]等其他成像方式结合使用, 因此多模态成像探针可能会成为未来纳米探针发展的一个重要方向.

在以动物模型为基础的研究中, 除了外源荧光探针, 人们也使用内源荧光物质进行成像实验. Du等[29]利用能表达增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的人胃癌细胞BGC823建立了裸鼠皮下肿瘤模型, 用以研究肿瘤的过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI). 他们分别通过瘤周、静脉和腹腔内3种注射方式将PKH26红色荧光标记的人类细胞因子诱导杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞或其他ACI细胞注射入带肿瘤裸鼠体内, 并通过荧光成像观察这些细胞的体内分布, 以筛选出有效的ACI细胞类型和最佳的注射方式. 结果发现, 通过瘤周注射进入小鼠体内的CIK细胞比其他两种方式注射的细胞能够更好地渗透入肿瘤部位, 并显著抑制肿瘤的生长. 此外, 通过瘤周注射的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)和CEA/CD3双特异性单链抗体结合的CIK(CIK-CEA/CD3-bscAb)细胞也显示了与CIK细胞相近的荧光成像结果和肿瘤抑制效果, 表明使用这几种细胞进行胃肿瘤的免疫治疗, 有可能成为继手术、放疗和化疗之后的新治疗策略. Xin等[30]合成了一系列的红色荧光花青染料(cyanine, CyI). 他们用其中细胞毒性较低、光稳定性较高的花青染料CyIC2对胃癌细胞SGC7901进行染色, 并用染色后的细胞注射入裸鼠皮下进行成像, 以考察该染料在体内的保留情况. 小鼠的荧光成像显示, 注射部位的荧光信号在注射后6 h达到最强, 并且在3 d后仍然可被观察到. 小鼠离体器官的荧光成像显示, SGC7901细胞中的CyIC2会逐渐通过肝脏和肾清除. 这些结果表明, CyIC2有望用于短期的细胞示踪, 而不适合用作肿瘤成像的荧光探针.

就荧光成像而言, 有限的组织穿透能力仍然是这一成像方式用于体内胃肠道肿瘤诊断的一大阻碍. 但在内窥镜的帮助下, 胃肠道的荧光成像有望得以实现[31-36]. 通过对传统内窥镜进行改进, 例如, 为临床中使用的光纤结肠镜增加适当的滤光器和分色镜, 就可能构建出有高分辨率的荧光内窥镜[9]. Kogan-Zviagin等[14]报道了用于结直肠癌荧光内窥镜检查的近红外荧光探针. 在这一项研究中, 他们合成了一种由近红外荧光染料IR783标记的*N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物, 并通过肿瘤靶向性配体EPPT1多肽的功能化修饰, 产生了能用于结直肠肿瘤检测的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783. 在袖珍内窥镜的辅助下, 他们将该荧光探针施加到带原位结肠肿瘤的裸鼠结肠腔中. 一段时间之后, 受试小鼠被处死, 其结肠被取出用于荧光成像. 成像结果显示, 通过肠内施加的P-(EPPT1)-IR783对于小鼠结肠肿瘤(包括未暴露于结肠腔内表的肿瘤)有着较高的选择性和良好的荧光成像效果, 表明这一近红外荧光探针有望发展用于结直肠癌的内窥镜检查. 除了结直肠部位, 食道和胃部的荧光内窥镜检查术也受到了人们的关注[15,37]. Koyama等[15]将光敏剂ATX-S10Na(Ⅱ)的使用与腹腔镜结合起来, 用于早期胃癌前哨淋巴结的探测. ATX-S10Na(Ⅱ)是一种亲水性的氯衍生物, 能够在450 nm±40 nm波长光激发下发出亮红色荧光. 该课题组在麻醉大鼠后, 将其胃部暴露出来, 在胃部原位肿瘤的浆膜层注射ATX-S10Na(Ⅱ)溶液, 并将改进后的腹腔镜伸入胃内进行肿瘤成像. 该腹腔镜与内置常规白光滤光片和发射光滤光片的电荷耦合元件(charge-coupled device, CCD)照相机相连, 能够对胃内组织进行动态荧光成像. 他们发现, 注射后的ATX-S10Na(Ⅱ)很快进入了传入淋巴管、淋巴管网和淋巴结中, 并在几分钟之后其荧光强度达到最大值, 而在周围非淋巴区域几乎没有分布. 因此, 在腹腔镜的帮助下, ATX-S10Na(Ⅱ)有望用于早期胃癌前哨淋巴结的快速诊断.

尽管基于动物模型的肿瘤荧光成像技术已经取得了较为显著的成果, 要将这一技术

相关报道

Kogan-Zviagin等报道的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783可通过袖珍内窥镜辅助施加到裸鼠结肠腔中进行荧光成像. 该荧光探针对小鼠结肠肿瘤有较高的选择性和良好的荧光成像效果, 因此有望发展用于结直肠肿瘤的内窥镜检查.

创新盘点

荧光成像与磁共振成像、X射线计算机断层扫描成像和超声成像等其他成像方式的结合使用, 可以取长补短. 因此多模态成像以及相应的新型成像探针可能成为未来荧光成像技术发展的重要部分.

转向临床应用却还面临许多重要问题. 例如, 动物肿瘤模型不能与人体肿瘤相提并论, 异种移植肿瘤淋巴网络的结构与解剖学可能与人体的并不相同[38,39]. 因此, 对于动物肿瘤模型来说成像效果很好的荧光探针与成像仪器不一定适用于人体. 在之前的一项研究中, Keller等[40]使用荧光基团修饰的抗癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)单克隆抗体检测人体结直肠异常增生和肿瘤. 他们将修饰的单克隆抗体直接施加到有结肠息肉样病变的患者大肠黏膜表面, 通过带两个窄带滤波器的内窥镜进行荧光成像. 结果, 他们在25个恶性肿瘤中的19个以及8个腺瘤中的3个上面检测到了荧光信号, 而在出现黏膜溃疡或出血的情况时检测失败. 报道中指出, 该检测方法难以在有溃疡或出血的组织上实施, 因为这可能会导致假阴性结果的产生. 此外, 肠道中粪便的自发荧光与荧光素有相似的发射波长, 因此在被粪便污染的区域该方法可能会产生假阳性结果. 以上缺点表明, 虽然内窥镜辅助的荧光成像可以正确地检测到多数肿瘤, 但要用于肿瘤的诊断, 该方法还有待于进一步的研究和改进. 此外, 虽然在以往的研究中产生的各种新型荧光探针多有着良好的成像性能, 但其生物毒性、体内稳定性和代谢等重要问题往往被人们所忽视. 这些问题的本质归根到底是荧光探针的安全性. 只有当这些问题被一一解决, 新型的荧光探针才有希望进入临床中使用.

2 荧光成像用于辅助胃肠道肿瘤手术

尽管荧光成像受到了组织穿透的限制, 他仍然可以为某些胃肠道肿瘤的手术治疗提供指导[41-46]. 特别是对于暴露出胃肠道的手术操作, 荧光成像可以辅助肿瘤的定位以及判断肿瘤的切除是否完全. Kaushal等[47]考察了以绿色荧光团标记的CEA单克隆抗体对于裸鼠模型中结直肠癌和胰腺癌肿瘤的可视化效果. 他们用表达CEA的肿瘤细胞分别建立了裸鼠皮下胰腺肿瘤、结直肠原位肿瘤、胰腺原位肿瘤和腹膜及肠系膜转移肿瘤动物模型. 在为注射了荧光CEA单克隆抗体的裸鼠进行皮下肿瘤切除手术时, 他们先切除了所有可见瘤块, 再对瘤床进行荧光成像, 以检测残余的瘤组织. 该课题组通过组织学检查验证了带荧光的组织确为肿瘤组织. 他们又用带原位肿瘤和转移肿瘤的小鼠分布进行了开腹腔后荧光成像, 同样取得了显著的肿瘤成像效果. 以上结果表明, 荧光CEA单克隆抗体对于表达CEA的肿瘤有着较好的辅助识别能力. 同时, 这一系列的研究成果预示着, 基于肿瘤靶向荧光基团的荧光成像有望用于辅助和指导人体内胃肠道肿瘤的手术治疗. 在另一项研究中, Miyashiro等[8]考察了基于肿瘤荧光探针靛青绿(diagnogreen, ICG)的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用. 他们分别在3例即将接受胃切除手术的胃癌患者体内进行了实验, 通过内窥镜穿刺针将ICG溶液注射到肿瘤周围组织当中并立即进行荧光成像. 他们切除了所有被ICG荧光染色的淋巴结, 并将其切片后用苏木精和伊红染色, 以进行组织学检查. 在该研究中, 3例患者的前哨淋巴结均被成功检测出来, 术后没有患者出现淋巴结转移, 也没有患者因使用ICG出现不良反应. 由于前哨淋巴结的成功检出有助于避免不必要的淋巴结切除术[48-53], 因此该研究结果证明ICG荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于于辅助人体胃癌手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力. 不过, 要让荧光成像广泛用于辅助人体化道肿瘤的手术, 人们还需要进行更大样本量的更加深入的研究.

3 结论

荧光成像技术在过去的几年的胃肠道肿瘤研究中取得了长足的发展. 适用于胃肠道肿瘤的新型成像仪器与荧光探针都不断被开发出来, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用. 辅助体内肿瘤的诊断和手术治疗可能会成为荧光成像在未来临床应用中两个重要的发展方向. 现有的某些荧光探针如ICG等, 已经用于临床试验, 并且展现出了令人满意的成像效果. 加之对传统内窥镜检查术的创新性改进, 荧光成像技术将成为临床中辅助胃肠道肿瘤的微创诊断和手术治疗的有力工具.

尽管荧光成像技术已经在临床前以及临床实验中取得了较为显著的成果, 要让这一技术在临床中得到广泛使用还需要解决诸多问题. 其中, 荧光成像的安全问题最为重要. 在考察新型荧光探针成像性能的同时, 其生物毒性、致敏性、在体内的稳定性和代谢情况等问题也应该受到重视. 对于胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗, 肿瘤的准确检出是前提, 也是荧

光成像的发展所面临的另一个挑战. 在目前的一些研究[8,15,28]中, 基于荧光成像的胃肠道肿瘤检测已经表现出了较高的准确度. 今后的研究还应该进一步降低荧光成像的假阴性和假阳性结果, 使之能够真正用于肿瘤的诊断. 而这一点需要我们对荧光成像仪器和荧光探针的不断改进, 以及对肿瘤生物学性质更加深入和广泛的研究与认识. 此外, 为了提高肿瘤检测的正确性, 荧光成像也可以和其他种类成像结合应用, 取长补短. 因此, 肿瘤的多模态成像以及相应的多模态成像探针也可能会成为一个重要的发展趋势.

■**应用要点**

基于靛青绿(diagnogreen, ICG)的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用已有报道. 荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于辅助人体胃肠道肿瘤手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力, 值得更加深入和广泛的研究.

4 参考文献

1 Shah K, Weissleder R. Molecular optical imaging: applications leading to the development of present day therapeutics. *NeuroRx* 2005; 2: 215-225 [PMID: 15897946 DOI: 10.1007/BF03206667]

2 Lee MJ, Veiseh O, Bhattarai N, Sun C, Hansen SJ, Ditzler S, Knoblaugh S, Lee D, Ellenbogen R, Zhang M, Olson JM. Rapid pharmacokinetic and biodistribution studies using cholorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles: a novel non-radioactive method. *PLoS One* 2010; 5: e9536 [PMID: 20209054 DOI: 10.1371/journal.pone.0009536]

3 Kolitz-Domb M, Grinberg I, Corem-Salkmon E, Margel S. Engineering of near infrared fluorescent proteinoid-poly(L-lactic acid) particles for in vivo colon cancer detection. *J Nanobiotechnology* 2014; 12: 30 [PMID: 25113279 DOI: 10.1186/S12951-014-0030-Z]

4 Cohen S, Margel S. Engineering of near IR fluorescent albumin nanoparticles for in vivo detection of colon cancer. *J Nanobiotechnology* 2012; 10: 36 [PMID: 22891637 DOI: 10.1186/1477-3155-10-36]

5 Kosaka N, Mitsunaga M, Longmire MR, Choyke PL, Kobayashi H. Near infrared fluorescence-guided real-time endoscopic detection of peritoneal ovarian cancer nodules using intravenously injected indocyanine green. *Int J Cancer* 2011; 129: 1671-1677 [PMID: 21469142 DOI: 10.1002/Ijc.26113]

6 Stangl S, Gehrmann M, Dressel R, Alves F, Dullin C, Themelis G, Ntziachristos V, Staeblein E, Walch A, Winkelmann I, Multhoff G. In vivo imaging of CT26 mouse tumours by using cmHsp70.1 monoclonal antibody. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 874-887 [PMID: 20406322 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01067.x]

7 Sakuma S, Yano T, Masaoka Y, Kataoka M, Hiwatari K, Tachikawa H, Shoji Y, Kimura R, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Yamashita S. In vitro/in vivo biorecognition of lectin-immobilized fluorescent nanospheres for human colorectal cancer cells. *J Control Release* 2009; 134: 2-10 [PMID: 19014984 DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.10.017]

8 Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1640-1643 [PMID: 18379850 DOI: 10.1245/s10434-008-9872-7]

9 Sheth RA, Mahmood U. Optical molecular imaging and its emerging role in colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G807-G820 [PMID: 20595618 DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2010]

10 Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 147-159 [PMID: 16424916 DOI: 10.1038/Nrd1957]

11 Reinemann C, Strehlitz B. Aptamer-modified nanoparticles and their use in cancer diagnostics and treatment. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13908 [PMID: 24395443 DOI: 10.4414/smw.2014.13908]

12 Murahari MS, Yergeri MC. Identification and usage of fluorescent probes as nanoparticle contrast agents in detecting cancer. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4622-4640 [PMID: 23363442 DOI: 10.2174/1381612811319250009]

13 Na JH, Koo H, Lee S, Min KH, Park K, Yoo H, Lee SH, Park JH, Kwon IC, Jeong SY, Kim K. Real-time and non-invasive optical imaging of tumor-targeting glycol chitosan nanoparticles in various tumor models. *Biomaterials* 2011; 32: 5252-5261 [PMID: 21513975 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.076]

14 Kogan-Zviagin I, Shamay Y, Nissan A, Sella-Tavor O, Golan M, David A. Intra-colonic administration of a polymer-bound NIRF probe for improved colorectal cancer detection during colonoscopy. *J Control Release* 2014; 192: 182-191 [PMID: 25008468 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.058]

15 Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 996-1001 [PMID: 17380563 DOI: 10.1002/Bjs.5650]

16 Choi KY, Jeon EJ, Yoon HY, Lee BS, Na JH, Min KH, Kim SY, Myung SJ, Lee S, Chen X, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, Kim K, Park JH. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. *Biomaterials* 2012; 33: 6186-6193 [PMID: 22687759 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.029]

17 Wang K, Ruan J, Qian Q, Song H, Bao C, Zhang X, Kong Y, Zhang C, Hu G, Ni J, Cui D. BRCAA1 monoclonal antibody conjugated fluorescent magnetic nanoparticles for in vivo targeted magnetofluorescent imaging of gastric cancer. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 23 [PMID: 21612621 DOI: 10.1186/1477-3155-9-23]

18 Ai H. Layer-by-layer capsules for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 772-788 [PMID: 21554908 DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.013]

19 Jie LY, Cai LL, Wang LJ, Ying XY, Yu RS, Zhang MM, Du YZ. Actively-targeted LTVSPWY peptide-modified magnetic nanoparticles for tumor imaging. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 3981-3989 [PMID: 22866005 DOI: 10.2147/Ijn.S33593]

20 Mostafaei F, McNeill FE, Chettle DR, Noseworthy MD. A feasibility study to determine the

名词解释

癌胚抗原(CEA): 一类参与细胞黏附的糖蛋白, 在某些癌症(如结直肠癌)患者体内通常有较高的血清浓度, 是一种广谱性的肿瘤标志物. CEA抗体常用于免疫组织化学鉴定人体组织中的CEA表达, 并可用作肿瘤靶向性配体.

potential of in vivo detection of gadolinium by x-ray fluorescence (XRF) following gadolinium-based contrast-enhanced MRI. *Physiol Meas* 2015; 36: N1-13 [PMID: 25501799 DOI: 10.1088/0967-3334/36/1/N1]

21 Hashim Z, Green M, Chung PH, Suhling K, Protti A, Phinikaridou A, Botnar R, Khanbeigi RA, Thanou M, Dailey LA, Commander NJ, Rowland C, Scott J, Jenner D. Gd-containing conjugated polymer nanoparticles: bimodal nanoparticles for fluorescence and MRI imaging. *Nanoscale* 2014; 6: 8376-8386 [PMID: 24941427 DOI: 10.1039/c4nr01491j]

22 Zhou Z, Zhang C, Qian Q, Ma J, Huang P, Zhang X, Pan L, Gao G, Fu H, Fu S, Song H, Zhi X, Ni J, Cui D. Folic acid-conjugated silica capped gold nanoclusters for targeted fluorescence/X-ray computed tomography imaging. *J Nanobiotechnology* 2013; 11: 17 [PMID: 23718865 DOI: 10.1186/1477-3155-11-17]

23 Nelson EM, Monazzam SM, Kim KD, Siebert JA, Klineberg EO. Intraoperative fluoroscopy, portable X-ray, and computed tomography: patient and operating room personnel radiation exposure in spinal surgery. *Spine J* 2015; 15: 799-800 [PMID: 25804621 DOI: 10.1016/j.spinee.2014.12.022]

24 Hussein EM, Agbogun HM, Al TA. Calibration-free quantification of interior properties of porous media with x-ray computed tomography. *Appl Radiat Isot* 2015; 97: 130-139 [PMID: 25576734 DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.12.016]

25 Cheng X, Li H, Chen Y, Luo B, Liu X, Liu W, Xu H, Yang X. Ultrasound-triggered phase transition sensitive magnetic fluorescent nanodroplets as a multimodal imaging contrast agent in rat and mouse model. *PLoS One* 2013; 8: e85003 [PMID: 24391983 DOI: 10.1371/journal.pone.0085003]

26 Gorpas D, Fatakdawala H, Bec J, Ma D, Yankelevich DR, Qi J, Marcu L. Fluorescence lifetime imaging and intravascular ultrasound: co-registration study using ex vivo human coronaries. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34: 156-166 [PMID: 25163056 DOI: 10.1109/TMI.2014.2350491]

27 Pei Y, Wei MY, Cheng B, Liu Y, Xie Z, Nguyen K, Yuan B. High resolution imaging beyond the acoustic diffraction limit in deep tissue via ultrasound-switchable NIR fluorescence. *Sci Rep* 2014; 4: 4690 [PMID: 24732947 DOI: 10.1038/srep04690]

28 Liang S, Ma T, Jing J, Li X, Li J, Shung KK, Zhou Q, Zhang J, Chen Z. Trimodality imaging system and intravascular endoscopic probe: combined optical coherence tomography, fluorescence imaging and ultrasound imaging. *Opt Lett* 2014; 39: 6652-6655 [PMID: 25490644 DOI: 10.1364/OL.39.006652]

29 Du X, Jin R, Ning N, Li L, Wang Q, Liang W, Liu J, Xu Y. In vivo distribution and antitumor effect of infused immune cells in a gastric cancer model. *Oncol Rep* 2012; 28: 1743-1749 [PMID: 22948809 DOI: 10.3892/Or.2012.2013]

30 Xin J, Zhang X, Liang J, Xia L, Yin J, Nie Y, Wu K, Tian J. In vivo gastric cancer targeting and imaging using novel symmetric cyanine dye-conjugated GX1 peptide probes. *Bioconjug Chem* 2013; 24: 1134-1143 [PMID: 23725355 DOI: 10.1021/Bc3006539]

31 Hide T, Yano S, Shinojima N, Kuratsu J. Usefulness of the indocyanine green fluorescence endoscope in endonasal transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2015; 122: 1185-1192 [PMID: 25723307 DOI: 10.3171/2014.9.JNS14599]

32 Huland DM, Charan K, Ouzounov DG, Jones JS, Nishimura N, Xu C. Three-photon excited fluorescence imaging of unstained tissue using a GRIN lens endoscope. *Biomed Opt Express* 2013; 4: 652-658 [PMID: 23667782 DOI: 10.1364/BOE.4.000652]

33 Cheng S, Rico-Jimenez JJ, Jabbour J, Malik B, Maitland KC, Wright J, Cheng YS, Jo JA. Flexible endoscope for continuous in vivo multispectral fluorescence lifetime imaging. *Opt Lett* 2013; 38: 1515-1517 [PMID: 23632536 DOI: 10.1364/OL.38.001515]

34 Wall RA, Barton JK. Fluorescence-based surface magnifying chromoendoscopy and optical coherence tomography endoscope. *J Biomed Opt* 2012; 17: 086003 [PMID: 23224190 DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.086003]

35 Ishiyama A, Kim K, Yamashita H, Miyamoto Y, Enosawa S, Chiba T. New fluorescence endoscope for use in twin-twin transfusion syndrome: in vivo visualization of placental blood vessels. *Med Eng Phys* 2011; 33: 381-385 [PMID: 21146441 DOI: 10.1016/j.medengphy.2010.11.006]

36 Ando T, Taniguchi K, Kim H, Joung S, Kobayashi E, Liao H, Kyo S, Sakuma I. High-sensitive fluorescence endoscope using electrocardiograph-synchronized multiple exposure. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011; 6: 73-81 [PMID: 20473575 DOI: 10.1007/s11548-010-0478-8]

37 Nakao M, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Optical biopsy of early gastroesophageal cancer by catheter-based reflectance-type laser-scanning confocal microscopy. *J Biomed Opt* 2008; 13: 054043 [PMID: 19021423 DOI: 10.1117/1.2983674]

38 Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 318-322 [PMID: 11865368 DOI: 10.1007/s00268-001-0226-x]

39 Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-182 [PMID: 12555293 DOI: 10.1002/bjs.4031]

40 Keller R, Winde G, Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma. *Endoscopy* 2002; 34: 801-807 [PMID: 12244502 DOI: 10.1055/s-2002-34254]

41 Kudszus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1025-1030 [PMID: 20700603 DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x]

42 Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Sato A, Goto S, Otsuka K, Kato T, Kusano M. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery

in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1787-1793 [PMID: 20162462 DOI: 10.1245/s10434-010-0944-0]
43 Ishizawa T, Kokudo N. The beginning of a new era of digestive surgery guided by fluorescence imaging. *Liver Cancer* 2014; 3: 6-8 [PMID: 24804172 DOI: 10.1159/000343853]
44 Hiroshima Y, Maawy A, Sato S, Murakami T, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Hand-held high-resolution fluorescence imaging system for fluorescence-guided surgery of patient and cell-line pancreatic tumors growing orthotopically in nude mice. *J Surg Res* 2014; 187: 510-517 [PMID: 24373959 DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.1083]
45 Hiroshima Y, Maawy A, Metildi CA, Zhang Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Sato S, Murakami T, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Successful fluorescence-guided surgery on human colon cancer patient-derived orthotopic xenograft mouse models using a fluorophore-conjugated anti-CEA antibody and a portable imaging system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 241-247 [PMID: 24494971 DOI: 10.1089/lap.2013.0418]
46 Miyashiro I, Kishi K, Yano M, Tanaka K, Motoori M, Ohue M, Ohigashi H, Takenaka A, Tomita Y, Ishikawa O. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc* 2011; 25: 1672-1676 [PMID: 20976497 DOI: 10.1007/s00464-010-1405-3]
47 Kaushal S, McElroy MK, Luiken GA, Talamini MA, Moossa AR, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorophore-conjugated anti-CEA antibody for the intraoperative imaging of pancreatic and colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1938-1950 [PMID: 18665430 DOI: 10.1007/s11605-008-0581-0]
48 Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 49-61 [PMID: 15219485 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.10.028]
49 Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339; discussion 340 [PMID: 8130940 DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6]
50 Schmalbach CE, Bradford CR. Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma? *Laryngoscope* 2015; 125: 153-160 [PMID: 24986770 DOI: 10.1002/lary.24807]
51 Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1-20 [PMID: 25454828 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.010]
52 Jo MJ, Park JY, Song JS, Kook MC, Ryu KW, Cho SJ, Lee JH, Nam BH, Hong EK, Choi IJ, Kim YW. Biopathologic features and clinical significance of micrometatasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 667-674 [PMID: 25593497 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.667]
53 Giuliano AE, Gangi A. Sentinel node biopsy and improved patient care. *Breast J* 2015; 21: 27-31 [PMID: 25546431 DOI: 10.1111/tbj.12365]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文对肿瘤荧光成像技术特别是适用于胃肠道肿瘤的成像技术在动物模型之间的应用研究进行分析, 对该技术临床前应用研究进展分析总结, 提出该技术可能的临床应用前景与需要解决的关键问题, 有参考价值. 使用文献比较新.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2200

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2200-2207
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

电针腧穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子-α、热休克蛋白70的影响

徐 翔, 薛 聆, 王海军, 陈艳婷

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷, 山西中医学院针灸推拿系 山西省太原市 030024

徐翔, 讲师, 主要从事针灸治疗消化系统疾病的研究.

山西省卫生厅科技攻关计划基金资助项目, No. 20100147

作者贡献分布: 此课题由徐翔设计并得到薛聆的精心指导; 研究过程由徐翔负责完成; 研究使用试剂及分析工具由王海军提供; 数据分析由陈艳婷完成; 本论文写作由徐翔完成.

通讯作者: 徐翔, 讲师, 030024, 山西省太原市晋祠路一段89号, 山西中医学院针灸推拿系. yuxiang19800630@163.com
电话: 0351-3179757

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-29
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

背景资料

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是全球性多发病、常见病, 也是世界范围内严重影响人类健康的常见病之一. 针灸防治胃病疗效确切, 以往研究表明, 留针时间与疗效有密切关系, 但目前研究中, 关于针刺留针时间与效应之间关系的临床和实验研究较少, 对于针刺时效关系没有较为科学的解释与规范.

Effect of duration of electroacupuncture at “Weibing Fang” on transforming growth factor-α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats

Xiang Xu, Ling Xue, Hai-Jun Wang, Yan-Ting Chen

Xiang Xu, Ling Xue, Hai-Jun Wang, Yan-Ting Chen, Department of Acupuncture and Massage, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China

Supported by: Scientific Research Plan Fund of Shanxi Provincial Health Department, No. 20100147

Correspondence to: Xiang Xu, Lecturer, Department of Acupuncture and Massage, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 89 Yiduan Jinci Road, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China. yuxiang19800630@163.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-29
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the effect of needle retaining time of electroacupuncture at “Weibing Fang” on the repair of acute gastric mucosal injury in order to explore the optimal needle retaining time and the time-effect relationship.

METHODS: Eighty Wistar rats were randomly divided into 8 groups: a blank group, a model group, and six electroacupuncture treatment groups with different needle-retaining times. Acute gastric mucosa injury was induced using anhydrous alcohol gavage. Immunohistochemistry assay was used for the detection of gastric mucosal transforming growth factor-α (TGF-α) and heat shock protein 70 (HSP70) expression.

RESULTS: The integral optical density of TGF-α expression in the 10-, 15-, 30-min acupuncture groups was significantly higher than that in the model group ($P < 0.05$). The integral optical density of TGF-α expression in the 15- and 30-min groups were statistically different from that in the other 4 treatment groups ($P < 0.05$), although there was no significant difference between the 15- and 30-min groups. The integral optical density of HSP70 expression in the acupuncture treatment groups was significantly higher than that in the model group ($P < 0.05$). The integral optical density of HSP70 expression in the 30-s, 3-min and 5-min groups was significantly lower that in the 10, 15 and 30-min groups ($P < 0.05$); HSP70 expression in the 10-min group was significantly lower that in the 15-min and 30-min groups ($P < 0.05$). Long-duration (15 min and 30 min) acupuncture up-regulated TGF-α and HSP70 expression more significantly compared with other groups.

同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学

CONCLUSION: Long-duration acupuncture has better effect on rat gastric mucosal repair, and the mechanism may be related to promoting endogenous protective substance expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Weibing Fang; Acute gastric mucosal injury; Transforming growth factor-α; Heat shock protein 70; Time-effect relationship

Xu X, Xue L, Wang HJ, Chen YT. Effect of duration of electroacupuncture at “Weibing Fang” on transforming growth factor-α and heat shock protein 70 expression in acute gastric mucosal injury in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2200-2207 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2200.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2200

摘要

目的: 观察电针“胃病方”(足三里+中脘+内关)针刺留针不同时间对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜的修复效应, 并探讨其最佳留针时间及时效关系.

方法: 将80只大鼠随机分为空白组、模型组及30 s、3、5、10、15、30 min不同留针时间组, 共8组. 采用无水乙醇灌胃法制作模型, 免疫组织化学法检测胃黏膜转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)和热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的表达.

结果: 10、15、30 min针刺治疗组TGF-α表达的积分光密度值较模型组明显升高(P<0.05), 且15、30 min治疗组较其余4治疗组差异具有统计学意义(P<0.05), 其中15 min和30 min两组间比较, 并无明显差异. 各留针时间针刺组HSP70表达的积分光密度值较模型组明显升高(P<0.05). 30 s、3、5 min 3组均与10、15、30 min比较, 后3组积分光密度值明显高于前3组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 10 min组与15、30 min比较, 后两组HSP70表达更为明显(P<0.05). 提示针刺可使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α和HSP70表达增强, 但针刺长时间留针(15 min和30 min两组)更具有显著的效果.

结论: 长时间留针能更有效的修复大鼠胃黏膜损伤, 其机制可能与促进内源性保护物质合成有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃病方; 急性胃黏膜损伤; 转化生长因子-α; 热休克蛋白70; 时效关系

核心提示: 本课题首次研究“胃病方”的针刺时效关系, 从分子生物学角度探讨不同留针时间针刺“足三里+中脘+内关”后的信号反映及“胃病方”保护和逆转胃黏膜损伤的机制, 并为针刺治疗胃溃疡(gastric ulcer)的临床运用提供依据.

徐翔, 薛聆, 王海军, 陈艳婷. 电针腧穴“胃病方”不同留针时间对急性胃黏膜损伤大鼠转化生长因子-α、热休克蛋白70的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2200-2207 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2200.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2200

0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是临床常见的胃肠疾患, 关于针刺治疗GU的临床观察和动物实验有不少文献报道[1-15], 疗效肯定. 就所查阅资料来看, 关于时效关系的研究, 尤其是对于电针后观测指标的时间变化趋势的研究还很少, 而这对于确立针刺时间很有意义. 转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)具有促胃黏膜上皮细胞迁移和增殖的作用[16]. 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类在进化上高度保守的应激蛋白, 参与一些重要的细胞生理活动, 如参与蛋白质的折叠、装配、运输、修复等, 对维持细胞及功能有重要作用, 近年来的研究[17]证实HSP可通过抑制单核细胞释放促炎细胞因子来保护细胞组织免受炎症损伤, 以HSP70最为密切, 他是胃黏膜保护中一类重要蛋白, 与金属硫蛋白作为内源性保护蛋白, 参与了胃黏膜细胞保护过程[18-21]. 基于以往的研究[22-32], 本实验进一步观察电针“胃病方”对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α和HSP70的影响, 探讨电针“胃病方”治疗胃黏膜损伤的时效关系.

1 材料和方法

1.1 材料 健康Wistar大鼠80只, 体质量200 g±20 g, 雌雄各半. 随机分为8组, 即正常对照组(空白组)、未针刺治疗组(模型组)、穴位治疗一组(留针30 s组)、穴位治疗二组(留针3 min组)、穴位治疗三组(留针5 min组)、穴位治疗四组(留针10 min组)、穴位治疗五组(留针15 min组)、穴位治疗六组(留针

研发前沿

针刺治疗GU疗效确切, 对其作用机制也有一定探讨, 但目前运用分子生物学免疫组织化学进行研究已成为针刺研究的热点之一. 本文以整体观念出发, 从现代科学技术手段着眼, 构建针灸组穴治疗GU效应研究的技术平台和方法, 为腧穴效应研究、针刺时效关系研究提供新的思路和方法.

相关报道 国内外众多的研究都已表明, 针刺治疗GU疗效确切, 对其作用机制也有一定探讨, 转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)均对胃黏膜的保护起重要作用.

30 min组), 每组10只. 石蜡切片机(德国制造); JA-2003型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司制造); BS60电热三用水箱(北京市医疗设备厂生产); LD5-2A离心机(北京医用离心机厂生产); 数显恒温水浴锅(上海申滕生物技术有限公司生产); OLYMPUS显微镜(日本制造); Sony照相机(DSC-T200)(日本制造); 电针仪: G6805-Ⅱ电针仪(四川恒明医疗器械有限公司); 封闭液(武汉博士德公司); SABC(兔)IgG(武汉博士德公司); DAB显色剂(武汉博士德公司); 苏木素(武汉博士德公司); PBS缓冲液(武汉博士德公司); 枸橼酸盐缓冲液(武汉博士德公司).

1.2 方法

1.2.1 造模: 采用无水乙醇灌胃法制作急性胃黏膜损伤模型[33]: 造模前大鼠分笼饲养, 均禁食、禁水24 h. 空白组以生理盐水灌胃, 其余各组以无水乙醇灌胃, 1 h后均立即处死, 留取胃黏膜及胃组织标本, 待肉眼及光镜下观察, 并检测胃黏膜组织中TGF-α、HSP70含量.

1.2.2 标本处理: 胃黏膜损伤指数: 每组大随机选取1只麻醉取材, 黏膜出现充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成, 模型形成.

1.2.3 针刺: 选取“胃三穴”(“足三里”“中脘”“内关”, 均为双侧), 定位参照《实验针灸学》[34]. 针刺组予以针刺, 使用直径0.18 mm、长10 mm毫针, 足三里直刺6-7 mm, 中脘直刺2 mm, 内关直刺2 mm. 针刺后接G-6805电针仪, 凡针刺组频率均为30 Hz, 电流1-3 mA(以大鼠肢体微颤为度). 正常对照组(空白组)不造模不电针, 未针刺治疗组(模型组)造模不电针, 其余针刺各组方法分别为: 穴位治疗一组、二组、三组、四组、五组、六组造模后1 h用电针刺激, 疏密波, 疏波4 Hz, 密波30 Hz, 电流1-3 mA(以大鼠肢体微颤为度)刺激“足三里+中脘+内关”30 s、3、5、10、15、30 min, 各组均在针刺后麻醉取材.

1.2.4 观察指标及检测: 胃黏膜TGF-α、HSP70表达的检测: 于胃黏膜损伤明显处, 切取胃黏膜标本, 大小为1.0 cm×0.5 cm, 迅速置于4%多聚甲醛固定24 h, 按照常规脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋后切片. 免疫组织化学染色采用SABC法. 阳性染色结果的判断标准光镜下阳性染色均为棕黄色颗拉. 图像定量分析: 每组10只大鼠的切片各1张, 每张随机选取5个视野(10×40倍)作图像分析, 采用MOTIC医学图像分析系统显微摄像并分别记录积分光密度, 然后取其均值.

统计学处理 所有数据用SPSS13.0软件进行统计学处理, 所有数据均以mean±SD表示, 组间比较若满足正态性且方差齐时采用单因素方差分析法, 若不满足正态性时采用秩和检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜肉眼观察结果 如图1所示, 空白组大鼠胃黏膜平滑光洁, 呈淡红色, 质润, 除个别大鼠黏膜有散在的小糜烂外, 其余黏膜均光滑完整, 未见溃疡形成; 模型组大鼠胃腔有大量积血, 黏膜表面附有多量血斑, 胃体部见多处点状, 线状、片状或条带状出血、糜烂, 有溃疡形成; 其他各针刺组可见胃黏膜均有不同程度的恢复, 其中针刺30 s、3、5、10 min组胃黏膜呈橘红色, 结构较完整, 但有水肿, 仍有点线状出血灶, 见糜烂灶, 未见溃疡; 针刺15、30 min组胃黏膜色泽红润, 偶见糜烂及溃疡, 偶见点状出血灶.

2.2 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α表达的影响 如图2, 3所示, 模型组、各针刺组与空白组比较见大鼠胃黏膜TGF-α表达的积分光密度值均有增高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各留针时间针刺组与模型组比较, 10、15、30 min TGF-α表达的积分光密度值明显升高($P<0.05$), 而30 s、3、5 min组与模型组比较, 差异无统计学意义. 30 s、3、5、10 min组均与15、30 min比较, 后两组积分光密度值明显高于前4组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 其中15和30 min两组间比较, 并无明显区别. 提示长时间留针15或30 min能使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α的表达增强, 其余短时间留针组也有增强的趋势, 但其增高的表达不甚明显.

2.3 不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达的影响 如图4, 5所示, 模型组、各针刺组与空白组比较见大鼠胃黏膜HSP70表达的积分光密度值均有降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各留针时间针刺组与模型组比较, 积分光密度值明显升高($P<0.05$). 30 s、3、5 min 3组均与10、15、30 min比较, 后3组积分光密度值明显高于前3组, 差异具有统计

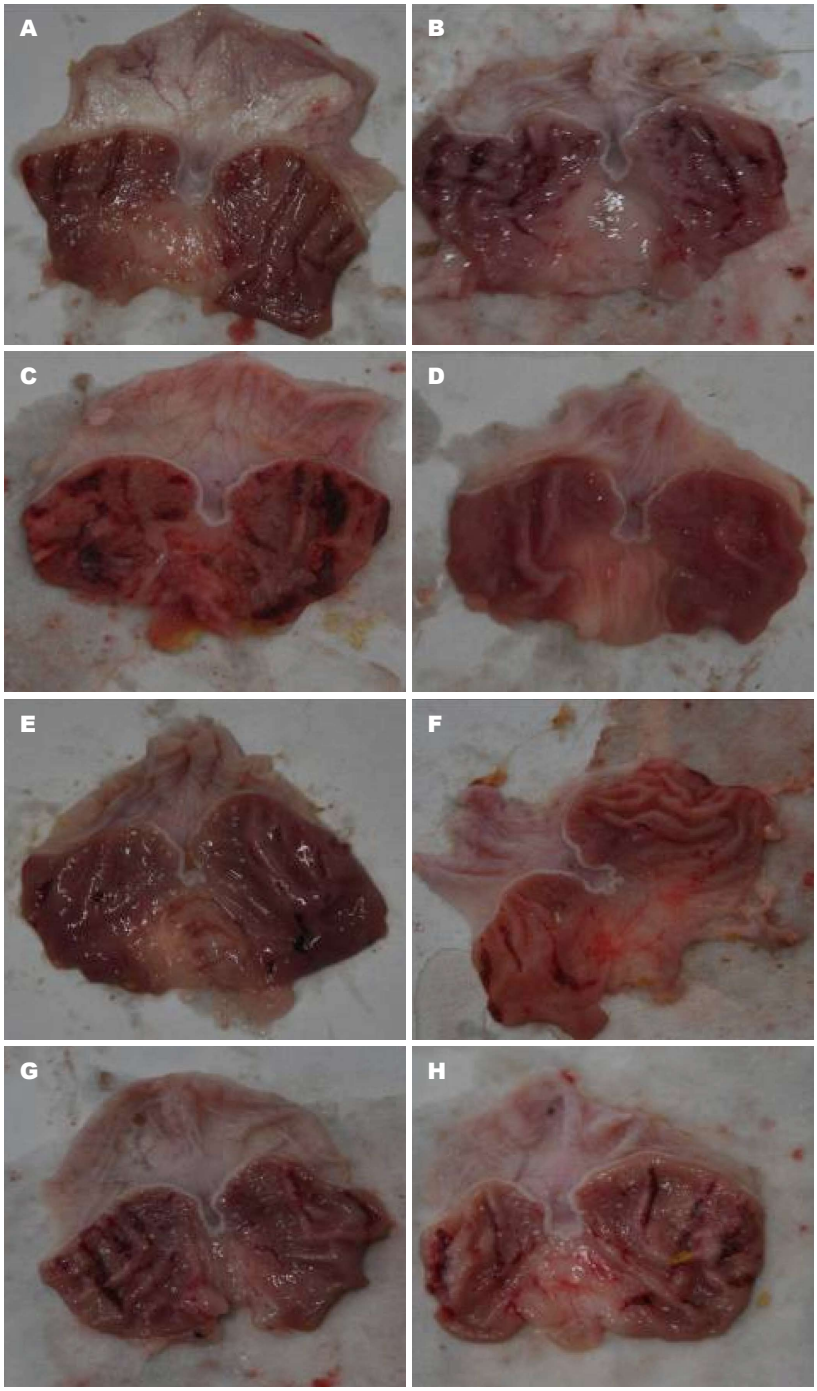


图 1　各组大鼠胃黏膜肉眼观察结果. A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组.

学意义(P<0.05); 10 min组与15、30 min组比较, 后两组HSP70表达更为明显, 积分光密度值升高更为显著(P<0.05). 提示针刺可使急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达增强, 但针刺长时间留针更具有显著的效果.

3 讨论

TGF-α是表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)家族中参与胃黏膜损伤后修复的主要调节肽, 是维持黏膜完整性的重要介质, 称为“黏膜完整肽”, 能结合并激活EGFR, 诱导其磷酸化, 引起细胞增殖、分化. 若体液中TGF-α的含量低于正常水平时, 他对胃肠道黏膜的保护作用降低, 就会导致消化系溃疡的发生. 以往研究[35]报道当胃肠道出现溃疡时, 体液中TGF-α的量往往低下, 治疗后其体液中的

创新盘点

本文选取针刺治疗GU疗效确切的“胃病方”组穴研究针刺时效关系, 设计更贴近临床, 结果更能充分体现针灸临床疗效的中枢机制.

应用要点

本文从疗效有效的针刺组穴“胃病方”入手, 观察不同留针时间GU患者TGF-α、HSP70的影响, 探讨针刺不同留针时间治疗GU的中枢机制, 可为针刺治疗GU的临床运用提供可视化的试验依据.

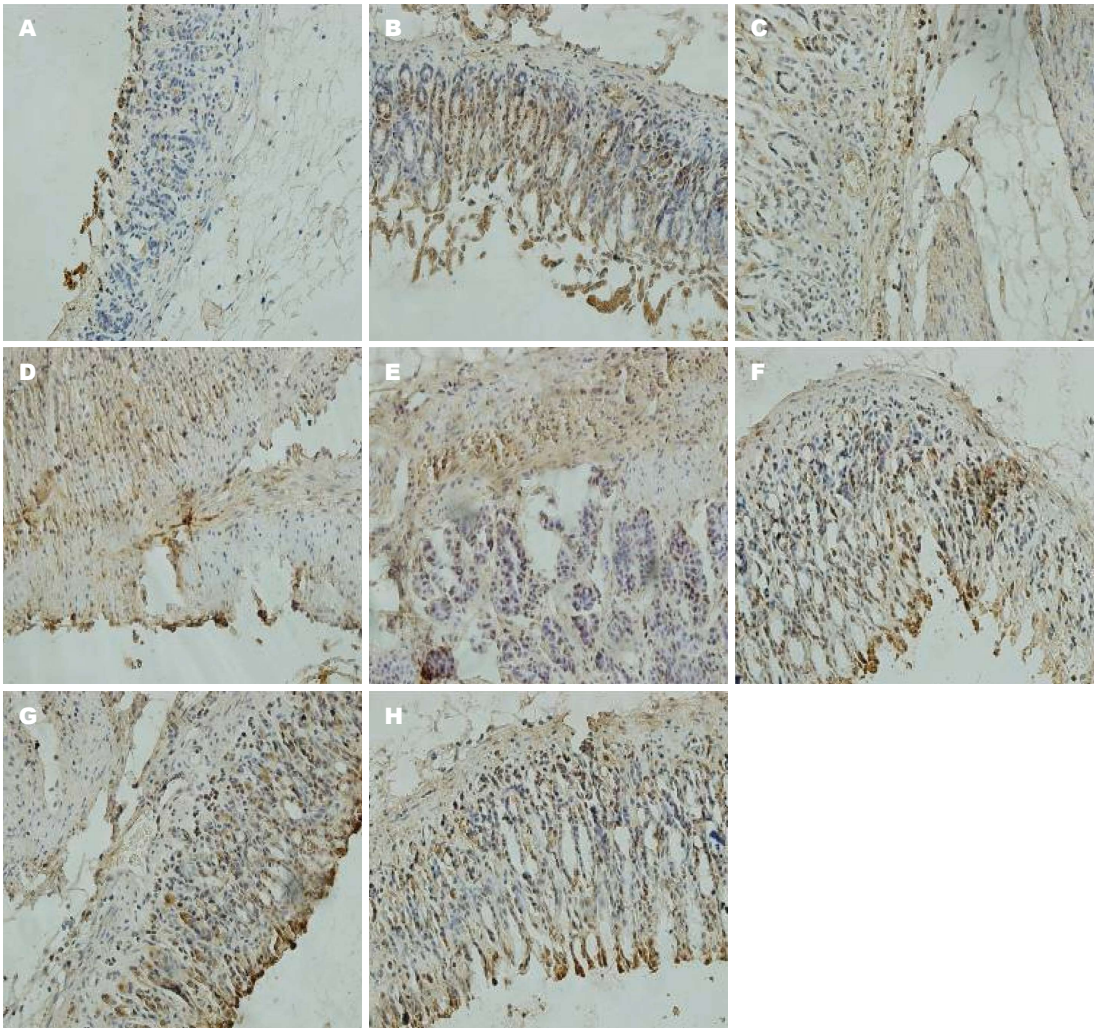


图 2　不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α表达的影响(400×). A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组. TGF-α: 转化生长因子-α.

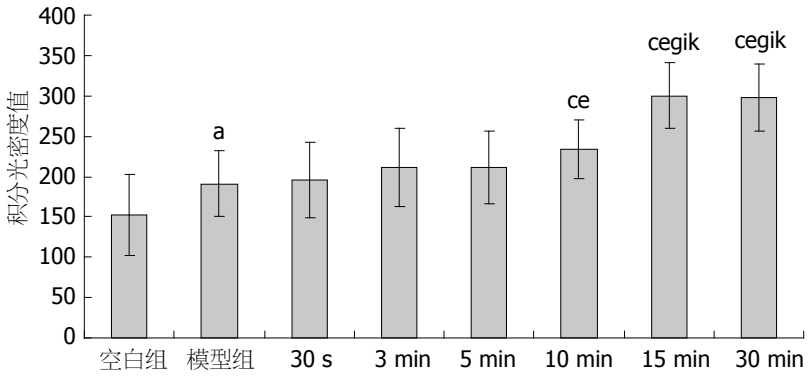


图 3　各留针时间组对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜TGF-α含量的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* 空白组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组; $^{e}P<0.05$ *vs* 30 s治疗组; $^{g}P<0.05$ *vs* 3 min治疗组; $^{i}P<0.05$ *vs* 5 min治疗组; $^{k}P<0.05$ *vs* 10 min治疗组. TGF-α: 转化生长因子-α.

含量又会明显增高[36], 尤其是溃疡部位, TGF-α的浓度会更高, 说明TGF-α刺激了溃疡部位细胞的代谢, 加速了溃疡部位上皮的修复. 本实验结果也证实, 长时间针刺15 min或30 min治疗组可增强大鼠胃黏膜TGF-α的表达, 但短时间留针组这种作用则不明显. 提示长时间留针针刺“胃三穴”对胃黏膜损伤的修复与TGF-α表达上调有关, 留针时间不足将无法升高生长因子, 故短时的针刺治疗对胃黏膜损伤修复的作用与TGF-α表达的关系不甚明显.

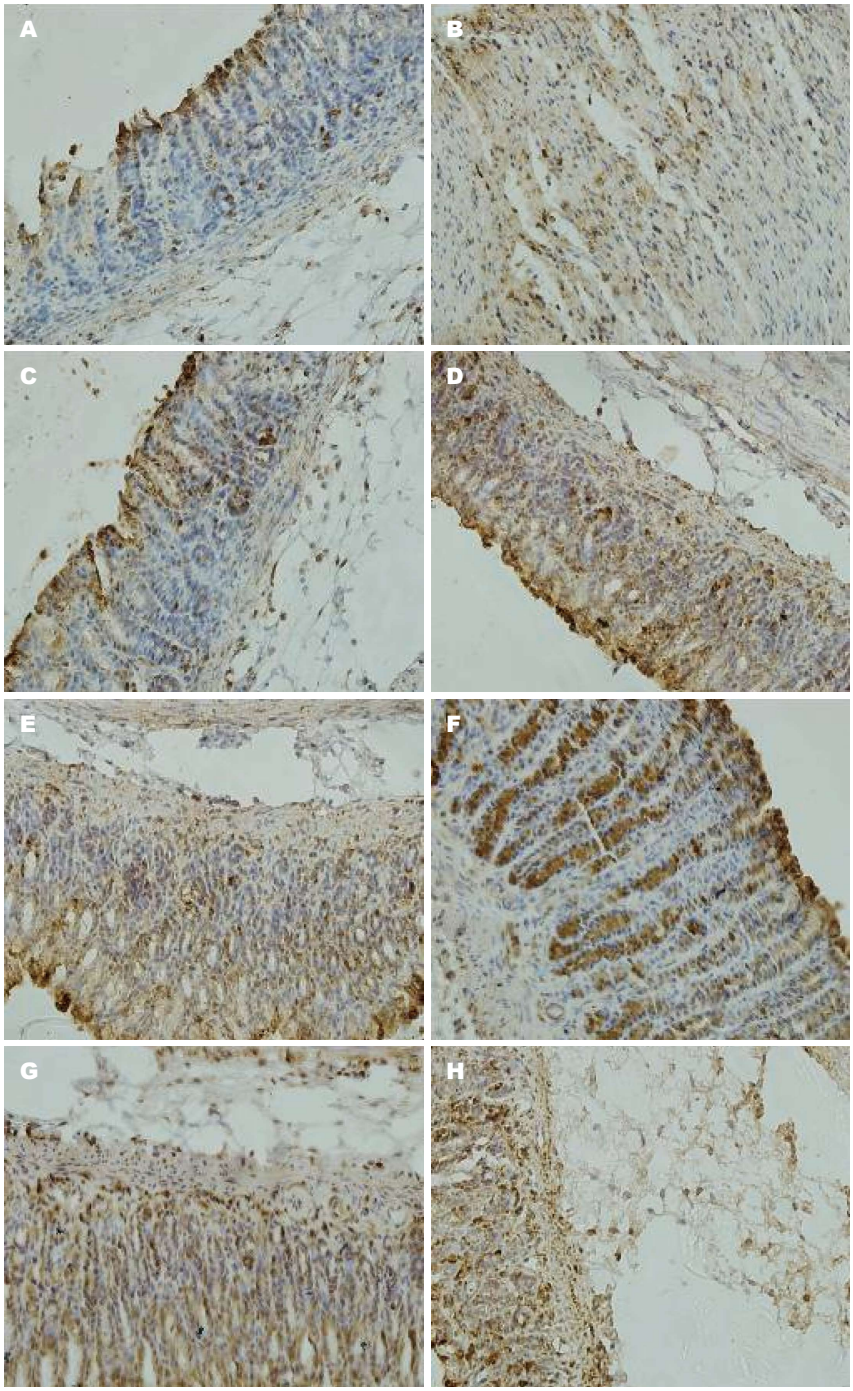


图 4　不同留针时间针刺对急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70表达的影响(400×). A: 空白组; B: 模型组; C: 30 s治疗组; D: 3 min治疗组; E: 5 min治疗组; F: 10 min治疗组; G: 15 min治疗组; H: 30 min治疗组. HSP70: 热休克蛋白70.

名词解释

热休克蛋白(HSP): 属于应急反应性蛋白, 高温应激可诱导该蛋白质形成. HSP是分子伴侣的一种, 在蛋白质翻译后修饰过程中, 起到促进需要折叠的多肽链折叠为天然空间构象的蛋白质.

HSP是保护细胞的物质基础, 对维持细胞及功能有重要作用. 近年来已有研究[37]证实HSP70可以通过抑制促炎因子的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的活化, 进而阻断促炎因子的表达, 即可增强机体耐热、耐低温、抗感染、抗毒素等能力. 而在胃黏膜受到外源性刺激时能迅速合成HSP70可起到保护胃黏膜的作用. 大量实验证明针灸治疗能引起HSP70表达增加, 从而促进胃黏膜损伤的修复. 本实验也证实, 正常大鼠、急性胃黏膜损伤大鼠胃黏膜均有HSP70表达, 凡针刺组均可增强大鼠胃黏膜HSP70的表达, 其中10、15、30 min留针时间组作用更为明显.

分析实验结果发现, 针刺达到15 min以上时, TGF-α和HSP70的含量均达到高峰, 由此推测, 电针对于两者的影响是协同一致的, 这是

同行评价
本文具有一定的研究意义.

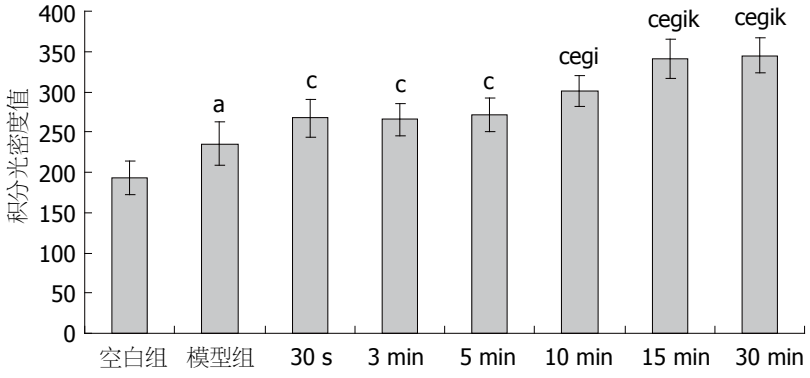


图 5 各留针时间组对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜HSP70含量的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* 空白组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组; $^{e}P<0.05$ *vs* 30 s治疗组; $^{g}P<0.05$ *vs* 3 min治疗组; $^{i}P<0.05$ *vs* 5 min治疗组; $^{k}P<0.05$ *vs* 10 min治疗组. HSP70: 热休克蛋白70.

机体在受到外界刺激后两种物质共同作用从而实现对胃黏膜的保护. 而短时的针刺治疗由于刺激时间还不够, 还不可能达到显著的治疗效果, 也从一方面说明了针刺的累积效应. 故长时的电针治疗可明显的上调TGF-α和HSP70表达, 可更好的达到修复和保护胃黏膜的作用. 对于胃黏膜损伤的最佳留针刺激时间为15-30 min, 出于临床耗时及经济等因素考虑, 在此建议以留针15 min为宜.

4 参考文献

1 朱元根, 朱柏君. 大鼠实验性胃溃疡的耳穴反应和电针体穴的作用. 中国针灸 1994; 14: 39-42
2 姚筱梅, 姚树坤, 张瑞星. 针刺对功能性消化不良患者近端胃动力的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2139-2141
3 郭永明, 梁宪如, 吴学飞, 郑俊江, 刘喆, 严兴科. 热补针法对胃溃疡大鼠胃窦薪液细胞超微结构的影响. 中国针灸 2002; 22: 753
4 王瑞辉, 殷克敬, 赵宗辽. 电磁极针对大鼠实验性胃溃疡的治疗作用及机理研究. 陕西中医 2004; 25: 87-89
5 纪中, 马萍. 针灸对预防大白鼠应激性胃溃疡的实验研究. 中国民间疗法 2004; 12: 62
6 朱舜丽. 艾灸和针刺对实验性胃溃疡大鼠NO含量的变化及L-NNA抑制作用的影响. 针刺研究 1997; 22: 177-179
7 樊留博, 马利中, 李瀛, 邓春雷. 针刺对乙酸诱发大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 中国中医急症 2006; 15: 1259-1260
8 蔡国伟. 电针耳胃穴对35例溃疡病疗效观察. 针灸临床杂志 1995; 9: 17-18
9 俞竹青, 毛水泉. 针灸治疗胃、十二指肠溃疡32例临床观察. 光明中医 2005; 20: 31-32
10 窦逾常, 李雪萍. 中成药配合针灸治疗胃溃疡45例临床观察. 吉林中医药 2006; 26: 55-56
11 秦品杰. 穴位埋线治疗慢性胃炎及消化性溃疡疗效观察. 中华适宜诊疗技术杂志 2004; 22: 19
12 闫晓雪, 张双德. 耳针配合中药治疗胃、十二指肠溃疡78例. 天津中医 2000; 17: 26
13 周吕. 针刺治疗胃病的疗效机制研究. 基础医学与临床 1993; 13: 470
14 黄国峰, 汤德安. 电针梁门穴治疗大鼠实验性胃溃疡的机理探讨. 针刺研究 1999; 24: 51-55
15 李莉, 盖全武, 姚岚, 窦博宇. 电针抗大鼠急性胃黏膜损伤机理的实验研究. 上海针灸杂志 2004; 23: 36-38
16 胡义亭, 甄承恩, 邢国章, 张曼利, 张建生, 王鼎鑫, 卢亚敏. 消化性溃疡患者转化生长因子α、表皮生长因子和前列腺素E2的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 43-47
17 Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. Heat-shock protein protection. *Trends Neurosci* 1999; 22: 97-99 [PMID: 10199631 DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01392-7]
18 陈国裕, 王志荣, 陈锡美. 热休克蛋白在胃黏膜保护中的作用. 世界华人消化杂志 2002; 10: 969-971
19 常小荣, 彭娜, 易受乡, 彭艳, 严洁. 艾灸预处理对应激性溃疡大鼠胃黏膜HSP70蛋白及mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1252-1256
20 杜燕, 易受乡, 林亚平, 洪金标, 彭宏, 黄芸, 常小荣, 吴焕金. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关炎性细胞因子的影响. 上海针灸杂志 2010; 29: 269-272
21 易受乡, 彭艳, 常小荣, 彭娜, 严洁, 林亚平. 艾灸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响及其与热休克蛋白表达关系的研究. 针刺研究 2006; 31: 259-263
22 李晓泓, 王洪彬, 徐莉莉, 宋晓琳, 郑玲, 何玉伟, 张露芬. 逆针灸“关元”穴对更年期大鼠脾脏热休克蛋白70及其mRNA表达和血清白介素-2、肿瘤坏死因子-α含量的影响. 针刺研究 2009; 34: 83-88
23 严洁, 黎喜平, 黄艾, 易受乡, 常小荣, 林亚平, 胡蓉. 电针足阳明经穴对大鼠胃黏膜损伤修复机制的研究. 中国中医药信息杂志 2006; 13: 20-22
24 黎喜平, 严洁, 常小荣, 易受乡, 林亚平, 黄艾, 胡蓉. 电针足阳明足少阳经对应激大鼠胃粘膜EGFR表达的影响. 世界中西医结合杂志 2006; 1: 103-106
25 钟艳, 严洁, 罗晓婷, 李禹含, 王晓顺. 经脉配穴法选穴针刺对大鼠急性胃黏膜损伤保护机制的研究. 中国康复 2010; 25: 83-85
26 徐述, 彭楚湘, 潘小平, 钟耀东, 周俊英. 不同时辰电针足三里对急性胃黏膜损伤大鼠PGE2, EGF, TGF-α的影响. 世界中西医结合杂志 2010; 5: 15-16
27 杜燕, 易受乡, 林亚平, 洪金标, 彭宏, 黄芸, 常小荣, 吴焕淦. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关炎性细胞因子的影响. 上海针灸杂志 2010; 29: 269-272
28 易受乡, 彭艳, 常小荣. 艾灸预处理对应激性溃疡大鼠胃黏膜增殖修复的影响. 世界中西医结合杂志 2007; 2: 21-24
29 杨宗保, 严洁, 姚雯, 常小荣, 易受乡. 电针对大鼠胃黏膜损伤修复的血清蛋白质差异表达研究. 现代生物医学进展 2009; 9: 2619-2621

30 张英进, 严洁, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 乙醇灌胃对大鼠胃黏膜损伤修复相关信号分子的探讨. 中华中医药学刊 2009; 4: 724-726
31 严洁, 张英进, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 电针对大鼠胃黏膜损伤相关信号分子的影响. 中医杂志 2009; 50: 1002-1005
32 冀来喜, 燕平, 郝重耀, 阎丽萍, 杨恩来. 腧穴组方对胃黏膜损伤大鼠胃黏膜保护作用的研究. 中国针灸 2002; 22: 467-469
33 冀来喜, 闫丽萍, 王海军, 王博, 张夏毅, 张天生, 金晓飞. 电针保护大鼠急性胃黏膜损伤基本腧穴配伍“胃病方”的筛选. 针刺研究 2008; 33: 296-300
34 李忠仁. 实验针灸学. 第1版. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329
35 周育洋, 周金保, 郭敏, 王茁. 消化性溃疡患者治疗前后血清Gas、TGF-α和IL-8检测的临床意义. 放射免疫学杂志 2007; 20: 527-528
36 姒健敏. 关注生长因子对胃黏膜的保护作用. 中华医学杂志 2005; 85: 2744-2745
37 Shi Y, Tu Z, Tang D, Zhang H, Liu M, Wang K, Calderwood SK, Xiao X. The inhibition of LPS-induced production of inflammatory cytokines by HSP70 involves inactivation of the NF-kappaB pathway but not the MAPK pathways. *Shock* 2006; 26: 277-284 [PMID: 16912653 DOI: 10.1097/01.shk.0000223134.17877.ad]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2208

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2208-2214
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌*S100*基因的差异表达

刘 骥, 李 雪, 李纪鹏, 王为忠

背景资料
伴随人类基因组计划的完成, 生物信息学技术、计算机技术的进步, 在线的、免费的基因数据库的日益剧增, 为研究者进行鉴定和发现疾病中关键基因或有表达差异的基因, 提供了很好的界面和挖掘工具, 有力地推动了肿瘤相关基因的研究.

刘骥, 李雪, 中国人民解放军空军杭州航空医学鉴定训练中心 浙江省杭州市 310013
李纪鹏, 王为忠, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化三科 陕西省西安市 710032
刘骥, 主治医师, 医学博士, 主要从事胃癌的基础研究.
作者贡献分布: 此课题由刘骥与王为忠设计; 刘骥与李纪鹏负责数据挖掘与生物信息学分析; 刘骥与李雪负责统计学分析; 刘骥、李雪、李纪鹏及王为忠参与论文写作.
通讯作者: 刘骥, 主治医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区杨公堤15号, 中国人民解放军空军杭州航空医学鉴定训练中心. ljlonging@foxmail.com
电话: 0571-87349040
收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

In silico analysis of *S100* gene expression in gastric cancer

Ji Liu, Xue Li, Ji-Peng Li, Wei-Zhong Wang

Ji Liu, Xue Li, Hangzhou Medical Identification and Training Centre of Air Force, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China
Ji-Peng Li, Wei-Zhong Wang, Department of Gastroenterology III, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Ji Liu, Attending Physician, Hangzhou Medical Identification and Training Centre of Air Force, 15 Yanggongdi, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. ljlonging@foxmail.com
Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To explore the feasibility and strategy of in silico identification of human gastric cancer-related *S100* genes.

METHODS: By combining series analysis of gene expression, virtual Northern blot and microarray data, the expression levels of *S100* family members in normal and malignant stomach tissues were systematically investigated through CGAP and GEO.

RESULTS: At least 5 *S100* genes were found to be upregulated in gastric cancer by in silico analysis. Among them, four genes, including *S100A2*, *S100A4*, *S100A7* and *S100A10*, were reported to be overexpressed in gastric cancer.

CONCLUSION: To our knowledge this is the first report of systematic evaluation of *S100* gene expression in gastric cancer by in silico analysis. The results indicated that overexpression of *S100* gene family members is a characteristic of gastric cancer. Reasonable use of public databases by the internet-available tools is a simple, effective approach to identify cancer-related genes, and might provide useful clues to further investigation although the results require experimental validation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *S100*; Bioinformatics; Serial analysis of gene expression; Expressed sequence tag; Microarray; Gene Expression Omnibus; Cancer Genome Anatomy Project

Liu J, Li X, Li JP, Wang WZ. In silico analysis of *S100* gene expression in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2208-2214 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2208.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2208

同行评议者
潘阳林, 副主任医师, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化六科

摘要

目的: 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌组织与正常胃组织差异表达基因的可行性及具体方法, 寻找胃癌相关*S100*基因.

方法: 联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列, 挖掘癌基因组解剖计划和基因表达综合数据库资源中关于胃癌和正常胃组织差异表达*S100*基因.

结果: 5个*S100*基因在胃癌组织中上调表达, 包括*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*. *S100A3*是新的胃癌过表达基因.

结论: 首次探讨性利用生物信息学方法系统分析胃癌*S100*基因表达. 多个*S100*家族成员在胃癌中上调表达. 联合多数据库挖掘肿瘤相关基因是一个可靠的方法, 给进一步生物学实验以大量的提示.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; *S100*; 生物信息学; 基因表达系列分析; 表达系列标签; 微阵列; 基因表达综合数据库; 癌症基因组解剖计划

核心提示: 本课题联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列分析,系统分析了*S100*基因家族在胃癌组织中的表达情况, 挖掘了5个*S100*基因在3个in silico分析方法中均显示在胃癌组织中上调表达, 分别是*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*. 在这5个*S100*基因中, 只有*S100A3*第1次报道是胃癌相关基因, 相对正常胃组织,*S100A3*在胃癌中上调表达.

刘骥, 李雪, 李纪鹏, 王为忠. 联合多种高通量表达谱数据库挖掘胃癌*S100*基因的差异表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2208-2214 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2208.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2208

0 引言

基因表达高通量研究技术及生物信息学的发展, 有力地推动了肿瘤相关基因的研究. 互联网公共生物信息学数据库为研究提供了平台, 其庞大的核酸与蛋白质数据资源和成熟的数据库搜索工具为研究者提供了材料和方法. 本研究利用生物信息学方法, 挖掘癌基因组解剖计划(Cancer Genome Anatomy Project, CGAP)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)生物信息数据, 系统分析22个*S100*家族成员在胃癌与正常胃组织的基因表达情况, 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌与正常胃组织间的差异表达基因信息的可行性及具体方法.

研发前沿

既往的研究已经证实了一些S100家族成员在胃癌组织中有差异表达, 包括*S100A2*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*. 因此, 很有必要系统的分析和验证S100其他家族成员在胃癌和胃正常组织中的表达情况. 为“硅片实验”的数据库挖掘法筛选肿瘤相关基因提供方法学的探讨, 也为阐明S100和胃癌的相关性提供重要理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 基因表达综合数据库(GEO, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/): SAGE数据、微阵列数据; 癌基因组解剖计划(CGAP, http://cgap.nci.nih.gov/): SAGE数据、EST数据、基因发现工具(Gene Finder, http://cgap.nci.nih.gov/Genes/GeneFinder)、虚拟电子杂交(virtual Northern blot); 基因表达系列分析数据库(SAGE, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE/); UniGene数据库(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/).

1.2 方法

1.2.1 SAGE分析: SAGE标签的重复次数代表该转录体的表达水平, 结合生物信息学方法可以确定表达的基因种类和基因的表达丰度. 对SAGE数据的分析主要包括从原始的序列中得到标签列表, 比较来胃癌组织和与正常胃组织的标签及其出现频率. 截止2014-01, 收集于GEO网站的所有、可得的、关于胃癌和正常胃组织的SAGE数据用以挖掘和分析*S100*基因表达水平. 获得GEO系列GSE545和GES14(分别由两个不同的实验室提供), 下载2个正常胃组织SAGE数据和8个胃癌SAGE数据(表1). 通过SAGEmap两个锚定酶(NLAIII和Sau3A)定位UniGene簇(UniGene cluster), 可以抽取、获得可靠的UniGene簇对应的20个*S100*基因标签(表2). 利用获得的*S100*基因标签, 对已下载SAGE数据进行综合分析, 从而确定各个*S100*基因在正常胃组织和胃癌的丰度值. 相对正常胃组织, 在胃癌中基因差异表达大于3倍视为阳性结果.

1.2.2 虚拟电子杂交: MonochromaticSAGE/eDNAVirtualNorthern是CGAP中虚拟电子数据Northern杂交工具. 通过Gene Finder, 查询*S100*基因, 获得基因信息(Gene Info), 再进行虚拟电子杂交, 可以分析该基因在EST数据库与SAGE数据库中癌组织与正常组织中的差异, 表3以S100A2为例列出虚拟电子杂交结果. 设定*S100*基因在胃癌EST数据库与胃癌SAGE数据库中表达丰度均大于其在正常胃组织EST和

相关报道 利用生物信息学方法, 挖掘癌基因组解剖计划(Cancer Genome Anatomy Project, CGAP)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)的生物信息资料数据, 研究者已经发现并鉴定了多个肿瘤相关基因或新的癌基因.

表 1 系列GSE545和GES14中关于胃癌和正常胃组织的样本GSM

GSM	Delineation
GSM9103	SAGE_Hiroshima_GC_P208T
GSM8505	SAGE_Hiroshima_GC_W246T
GSM8867	SAGE_Hiroshima_GC_W226T
GSM9104	SAGE_Hiroshima_GC_P208L
GSM7800	SAGE_Hiroshima_GC_S219T
GSM2385	SAGE_gastric_cancer-G189
GSM14760	SAGE_Stomach_cancer_B_X43
GSM757	SAGE_gastric_cancer-G234
GSM784	SAGE_normal_gastric_body_epithelial
GSM14780	SAGE_Stomach_normal_B_antrum

GSM: 数据集编号.

表 2 *S100*基因对应的SAGE标签和Unigene簇号

基因	基因数据库簇号	SAGE标签
S100A2	516484	GATCTCTTGG
S100A3	433168	TCTCCCACAC
S100A4	81256	ATGTGTAACG
S100A6	275243	CCCCCTGGAT
S100A7	112408	GAGCAGCGCC
S100A8	416073	TACCTGCAGA
S100A9	112405	GTGGCCACGG
S100A10	143873	AGCAGATCAG
S100A12	19413	GATTTTTAAA
S100A16	515714	AGCAGGAGCA

SAGE数据库3倍为阳性结果.

1.2.3 虚拟微阵列分析: 通过GEO检索获得5个关于胃癌和胃正常组织的微阵列数据集(表4), 选择并下载包含胃癌和正常胃组织样本含量较大的3个数据集: GSE2669、GSE2701和GSE3438. 利用获得的*S100*基因标签, 对3个数据集进行分析, 从而确定各个*S100*基因在正常胃组织和胃癌的丰度值. *S100*基因在3个数据集中两个显示高表达的视为阳性结果.

统计学处理 对于连续变量, 数据均用mean±SD表示. *S100*基因在胃癌和正常胃组织表达水平的微阵列数据差异采用*T*检验. 所有数据统计分析应用SPSS11.0软件(美国芝加哥), $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SAGE分析结果 通过分析20个*S100*基因在GEO系列GSE545和系列GES14包含的2个正常胃组织SAGE数据和8个胃癌SAGE数据的表达水平, 发现了10个*S100*基因在胃癌的表达水平差异表达达到3倍, 相对于正常胃组织(表5). 在这10个*S100*基因中只有*S100A6*和*S100A10*在正常胃组织中也有表达, 而二者在胃癌中的表达丰值属于最高, 分别为865.9 tpm和1890.5 tpm. 其他8个*S100*基因, *S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*、*S100A8*、*S100A9*、*S100A12*和*S100A16*, 平均表达丰度值的范围是2.8-637.0 tmp, 他们在胃癌组织中均无表达. *S100A11*、*S100A14*和*S1009*在胃癌和正常胃组织中的表达水平差异无统计学意义.

2.2 虚拟电子杂交分析结果 通过在线虚拟电子杂交, 相对正常胃组织, 发现6个*S100*基因在胃癌中上调表达(表6). 在SAGE数据分析中阳性结果的*S100A6*、*S100A8*和*S100A16*, 通过电子虚拟杂交显示, 他们在胃癌和正常胃组织EST数据分析中则没有统计学意义. 在SAGE数据分析中在胃癌和正常胃组织中没有差异表达的*S10013*, 却在胃癌和正常胃组织EST数

表 3　S100A2在部分组织和对应癌组织中的EST和SAGE数据库中丰度值

人体组织	EST数据			SAGE数据		
	正常组织	癌组织	*P*值	正常组织	癌组织	*P*值
全部组织	58/3363544	83/2520094	0.00	10298/72145585	26873/81510018	nan
结肠	0/26958	3/153788	0.371	1/98089	57/643586	0.005
肝	0/99275	0/107967	–	0/66308	505/214987	0.000
皮肤	4/74261	6/125591	0.453	6154/26905847	25297/34522313	nan
胃	0/27005	3/66679	0.281	0/124767	63/448716	0.000

表 4　关于胃癌和正常胃组织微阵列数据5个系列GSE

数据集	例数(*n*)		微阵列	杂交点
	正常组织	癌组织		
GSE2637	3	55	cDNA	13 K/17 K
GSE2685	8	22	Oligo–nucleotide	–7.2 K
GSE2669	10	64	cDNA	–7.4 K
GSE2701	22	90	cDNA	44 K
GSE3438	50	50	cDNA	14 K

表 5　SAGE 分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	基因数据库簇号	SAGE标签	正常组织(tpm[1])	癌组织(tpm[1])
S100A2	516484	GATCTCTTGG	0.0	98.1
S100A3	433168	TCTCCCACAC	0.0	2.8
S100A4	81256	ATGTGTAACG	0.0	207.8
S100A6	275243	CCCCCTGGAT	245.9	865.9
S100A7	112408	GAGCAGCGCC	0.0	143.8
S100A8	416073	TACCTGCAGA	0.0	549.2
S100A9	112405	GTGGCCACGG	0.0	637.0
S100A10	143873	AGCAGATCAG	263.6	1890.5
S100A12	19413	GATTTTTAAA	0.0	13.9
S100A16	515714	AGCAGGAGCA	0.0	130.6

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因. [1]tags per million.

创新盘点

联合利用多种高通量表达谱数据库资源筛选分析胃癌与正常胃组织间的*S100*基因表达情况, 探讨利用生物信息学方法筛选胃癌与正常胃组织间的差异表达基因信息的可行性及具体方法, 寻找胃癌发生发展相关*S100*基因.

据分析中显示了高表达. *S100A3*和*S100A12*则没有在虚拟电子杂交中显示阳性结果.

2.3 虚拟微阵列分析结果 虚拟微阵列分析用以进一步验证在胃癌中上调表达的*S100*基因. 在GEO系列GSE2669、GSE2701和GSE3438分别显示有8、11、7个*S100*基因表达水平(表7). *S100A2*和*S100A10*基因水平在3个GEO系列中均显示在胃癌组织中上调表达. *S100A3*则在GEO系列GSE2669和GSE2701中显示在胃癌组织中上调表达, 而在GSE3438中无表达. *S100A4*、*S100A6*和*S100A7*仅仅在一个GEO系列中上调表达, 而不表达于其他两个系列. *S100A8*和*S100A9*在系列GSE2701中胃癌和正常胃组织之间差异表达无统计学意义. 有意思的是, *S100A12*在系列GSE2701中胃癌和正常胃组织之间的差异表达则与SAGE数据分析结果相反.

2.4 综合分析结果 综合3个生物信息学方法(in silico)分析得出的关于*S100*基因在胃癌和胃正常组织中的表达情况. 挖掘了5个*S100*基因在3个in silico分析方法中均显示在胃癌组织中上调表达, 分别是*S100A2*、*S100A3*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*. 在这5个*S100*基因中, 只有*S100A3*第1次报道是胃癌相关基因, 相对正常

应用要点

首次探讨性利用生物信息学方法系统分析胃癌*S100*基因表达. 多个*S100*家族成员在胃癌中上调表达. EST和SAGE数据库不是没有局限性, 联合多数据库挖掘肿瘤相关基因是一个可靠的方法, 通过这些数据库挖掘得到的差异基因都需要经过活体组织或体外细胞系模型的验证.

表 6　虚拟电子杂交分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	EST标签(tpm[1])		SAGE标签(tpm[1])	
	正常组织	癌组织	正常组织	癌组织
S100A2	0.0	25.9	0.0	200.5
S100A3	0.0	0.0	0.0	0.0
S100A4	52.3	293.7	0.0	168.4
S100A7	0.0	0.0	0.0	304.8
S100A9	0.0	8.6	0.0	1339.4
S100A10	0.0	181.4	272.3	1483.7
S100A12	0.0	0.0	0.0	0.0
S100A13	0.0	43.2	0.0	0.0

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因. [1]tags per million.

表 7　虚拟微阵列分析*S100*基因在胃癌和正常胃组织中的表达水平

基因	GSE3438			GSE2669			GSE2701		
	正常组织[1]	癌组织[1]	*P*值	正常组织[1]	癌组织[1]	*P*值	正常组织[1]	癌组织[1]	*P*值
S100A2	−0.22	0.00	0.00	1.03	1.35	0.01	−0.95	−0.36	0.00
S100A3	–	–	–	0.84	1.55	0.03	−0.14	0.05	0.03
S100A4	−0.23	0.30	0.00	–	–	–	–	–	–
S100A6	−0.43	0.27	0.00	–	–	–	–	–	–
S100A7	–	–	–	–	–	–	−1.00	−0.35	0.00
S100A8	–	–	–	0.32	0.69	0.01	0.66	0.70	0.81
S100A9	–	–	–	1.25	3.48	0.00	0.42	0.79	0.13
S100A10	−0.50	0.42	0.00	0.46	1.36	0.00	0.19	1.22	0.00
S100A12	–	–	–	–	–	–	0.50	0.21	0.01

仅列出了表达差异有意义的*S100*基因. [1]微阵列数据; –: 数据集中不存在.

胃组织, *S100A3*在胃癌中上调表达. 下一步采用生物学实验方法在胃癌标本和胃癌细胞系中进一步验证*S100A3*的表达水平及基因功能研究.

3 讨论

大规模基因表达分析已经渐渐成为筛选肿瘤相关基因的重要工具[1]. 两类重要的生物学实验方法是: (1)以DNA测序为基础的基因表达系列分析(SAGE)和表达系列标签(EST); (2)以斑点杂交为基础的微阵列分析. 来源于这些方法的大量生物信息数据收集和注解在多种高度组织的网络数据库内[2,3]. CGAP和GEO是其中最重要的两个网络数据库[4-8]. 利用生物信息学方法, 挖掘CGAP和GEO的生物信息资料数据, 研究者已经发现并鉴定了多个肿瘤相关基因或新的癌基因[9-14].

S100蛋白家族是一个具有EF螺旋结构、钙结合蛋白家族, 至少有22个家族成员[15]. 17个S100家族成员基因定位均位于稳定性差、易在肿瘤发生中出现染色体重排的1号染色体长臂2区1带(1q21). 既往的研究[16,17]已经证实了一些S100家族成员在胃癌组织中有差异表达, 包括S100A2、S100A4、S100A7和S100A10. 因此, 很有必要系统的分析和验证S100其他家族成员在胃癌和胃正常组织中的表达情况.

本课题联合SAGE分析、虚拟电子杂交和虚拟微阵列分析, 系统分析了*S100*基因家族在胃癌组织中的表达情况. 有研究报道, 当序列相似性超过75%, 微阵列数据分析常常发生交叉杂交错误. 然而, S100家族的mRNA的序列相似性处于4%-75%, 因此我们采用的三个虚拟微阵列数据分析*S100*基因表达情况发生交叉杂交的可能性非常小. 而且, SAGE分析和虚拟电子杂交分析都是以DNA测序为基础的,

因此在挖掘基因谱方面是可靠的. 联合多种数据库和多种分析方法, 发生假阳性结果或差错的可能性就相对大大减少了. 经过综合分析, 5个*S100*基因被证实在胃癌中上调表达, 其中4个基因以前有类似报道. 这说明了我们所采用的生物信息学方法挖掘肿瘤相关基因是可靠的、可行的.

近年来, 许多S100家族成员在多种恶性肿瘤中有着不同的差异表达. 虽然S100在肿瘤的具体机制和差异表达的功能变化仍然有待进一步研究, 但不外乎与其复杂的细胞内外作用的平衡点被打破有关. 有研究[18]报道, S100A2上调表达于非小细胞肺癌、食道鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌、卵巢乳头癌以及胃癌. *S100A4*基因和蛋白在肺癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、甲状腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤细胞中高度表达[19-24]. 在所有恶性肿瘤中过表达的S100A4都涉及肿瘤的转移以及低生存率[25]. 在胃癌中高表达的S100A4与淋巴结的转移、腹膜扩散和组织病理类型密切相关, 其高表达的机制可能为*S100A4*增强子区发生超甲基化. S100A7在乳腺导管上皮癌的原位癌中高表达, 但在正常乳腺导管上皮及其侵袭性癌中则低表达或检测不到, 其表达水平与预后和患者生存率密切相关[26]. S100A7的高表达与乳腺癌的血管发生也密切相关[27]. 在乳腺癌的早期发展中S100A7通过调节免疫反应能够作为一个预警分子[28,29]. 最近有证据显示, S100A7与BRCA1和Jab1的关联性对成瘤起到很大的推动作用, BRCA1能够在转录水平调节下游靶基因*S100A7*, BRCA1能够在功能上抑制其表达, 因此BRCA1的缺失会导致S100A7的上调表达[30,31]. 有人通过微阵列技术证实了*S100A10*在鳞状非小细胞肺癌和食道鳞状细胞癌中有上调表达. 上述这4个*S100*基因, *S100A2*、*S100A4*、*S100A7*和*S100A10*都在胃癌中上调表达[20,21].

*S100*基因在一些其他肿瘤中也有下调表达. *S100A6*在前列腺癌中下调表达可能与*S100A6*超甲基化有关. 在恶性黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、口腔癌和乳腺癌等许多肿瘤中, *S100A2*在许多肿瘤中显示下调表达, 故被称为抑癌基因. *S100A2*与*p53*相互作用, 提高其转录活性, 影响细胞周期. 这些都说明*S100*家族在不同肿瘤的发生和发展中可能起着不同的作用.

我们后续研究将通过生物学实验方法验证和分析胃癌中差异表达的*S100*基因及其功能, 为阐明*S100*和胃癌的相关性提供重要理论依据.

4 参考文献

1 Yang S, Shin J, Park KH, Jeung HC, Rha SY, Noh SH, Yang WI, Chung HC. Molecular basis of the differences between normal and tumor tissues of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 1033-1040 [PMID: 17601708 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.05.005]

2 Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. *Science* 1995; 270: 484-487 [PMID: 7570003 DOI: 10.1126/science.270.5235.484]

3 Lash AE, Tolstoshev CM, Wagner L, Schuler GD, Strausberg RL, Riggins GJ, Altschul SF. SAGEmap: a public gene expression resource. *Genome Res* 2000; 10: 1051-1060 [PMID: 10899154]

4 Wheeler DL, Church DM, Lash AE, Leipe DD, Madden TL, Pontius JU, Schuler GD, Schriml LM, Tatusova TA, Wagner L, Rapp BA. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 11-16 [PMID: 11125038 DOI: 10.1093/nar/29.1.11]

5 Barrett T, Troup DB, Wilhite SE, Ledoux P, Rudnev D, Evangelista C, Kim IF, Soboleva A, Tomashevsky M, Edgar R. NCBI GEO: mining tens of millions of expression profiles--database and tools update. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: D760-D765 [PMID: 17099226 DOI: 10.1093/nar/gkl887]

6 Ron E, Alex L. The gene exp ression omnibus (GEO): a gene expression and hybridization reository. The NCBI Handbook, 2003: 1-17

7 Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 207-210 [PMID: 11752295]

8 Reverter A, McWilliam SM, Barris W, Dalrymple BP. A rapid method for computationally inferring transcriptome coverage and microarray sensitivity. *Bioinformatics* 2005; 21: 80-89 [PMID: 15308544]

9 Shen D, He J, Chang HR. In silico identification of breast cancer genes by combined multiple high throughput analyses. *Int J Mol Med* 2005; 15: 205-212 [PMID: 15647832 DOI: 10.3892/ijmm.15.2.205]

10 Murray D, Doran P, MacMathuna P, Moss AC. In silico gene expression analysis--an overview. *Mol Cancer* 2007; 6: 50 [PMID: 17683638 DOI: 10.1186/1476-4598-6-50]

11 Dennis JL, Vass JK, Wit EC, Keith WN, Oien KA. Identification from public data of molecular markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin. *Cancer Res* 2002; 62: 5999-6005 [PMID: 12414618]

12 Yanglin P, Lina Z, Zhiguo L, Na L, Haifeng J, Guoyun Z, Jie L, Jun W, Tao L, Li S, Taidong Q, Jianhong W, Daiming F. KCNE2, a down-regulated

名词解释

表达谱数据库: 把高通量技术得到的组织和细胞表达谱数据加工、存储, 形成利于电子传播和使用的一类生物信息数据库. 癌基因组解剖计划(CGAP)和基因表达综合数据库(GEO)是其中最重要的两个网络数据库. 表达谱数据库从技术原理上划分为三类, 即: 表达序列标签(EST)文库、基因表达系列分析(SAGE)文库和cDNA微阵列数据库.

同行评价

本课题组合利用多种生物信息学工具, 探讨了*S100*基因家族的表达变化, 发现5个基因上调, *S100A3*是一个新的高表达分子. 这一研究有别于传统的生物学实验, 是在已有数据的基础上做出的新发现. 课题设计新颖, 方法恰当, 结果丰富, 结论可靠, 对胃癌分子机制的研究有一定的借鉴价值.

gene identified by in silico analysis, suppressed proliferation of gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 246: 129-138 [PMID: 16677757]

13 Yasui W, Oue N, Ito R, Kuraoka K, Nakayama H. Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implications. *Cancer Sci* 2004; 95: 385-392 [PMID: 15132764 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03220.x]

14 Aouacheria A, Navratil V, Barthelaix A, Mouchiroud D, Gautier C. Bioinformatic screening of human ESTs for differentially expressed genes in normal and tumor tissues. *BMC Genomics* 2006; 7: 94 [PMID: 16640784]

15 Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 2006; 396: 201-214 [PMID: 16683912]

16 El-Rifai W, Moskaluk CA, Abdrabbo MK, Harper J, Yoshida C, Riggins GJ, Frierson HF, Powell SM. Gastric cancers overexpress S100A calcium-binding proteins. *Cancer Res* 2002; 62: 6823-6826 [PMID: 12460893]

17 Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, Kinoshita K, Ninomiya I, Sugiyama K, Heizmann CW, Schafer BW, Sasaki T. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4234-4242 [PMID: 11106237]

18 Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: d1356-d1368 [PMID: 11991838]

19 Emberley ED, Murphy LC, Watson PH. S100 proteins and their influence on pro-survival pathways in cancer. *Biochem Cell Biol* 2004; 82: 508-515 [PMID: 15284904]

20 Bartling B, Rehbein G, Schmitt WD, Hofmann HS, Silber RE, Simm A. S100A2-S100P expression profile and diagnosis of non-small cell lung carcinoma: impairment by advanced tumour stages and neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1935-1943 [PMID: 17689067 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.06.010]

21 Dokun OY, Florl AR, Seifert HH, Wolff I, Schulz WA. Relationship of SNCG, S100A4, S100A9 and LCN2 gene expression and DNA methylation in bladder cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2798-2807 [PMID: 18803290 DOI: 10.1002/ijc.23893]

22 Ismail NI, Kaur G, Hashim H, Hassan MS. S100A4 overexpression proves to be independent marker for breast cancer progression. *Cancer Cell Int* 2008; 8: 12 [PMID: 18771601 DOI: 10.1186/1475-2867-8-12]

23 Hemandas AK, Salto-Tellez M, Maricar SH, Leong AF, Leow CK. Metastasis-associated protein S100A4--a potential prognostic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 498-503 [PMID: 16615153 DOI: 10.1002/jso.20460]

24 Cho YG, Nam SW, Kim TY, Kim YS, Kim CJ, Park JY, Lee JH, Kim HS, Lee JW, Park CH, Song YH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park WS. Overexpression of S100A4 is closely related to the aggressiveness of gastric cancer. *APMIS* 2003; 111: 539-545 [PMID: 12887505 DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110502.x]

25 Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Ishii J, Iwabuchi K, Iwamura M, Egawa S, Baba S. Expression of S100A2 and S100A4 predicts for disease progression and patient survival in bladder cancer. *Urology* 2007; 70: 602-607 [PMID: 17688917 DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.007]

26 Carlsson H, Petersson S, Enerbäck C. Cluster analysis of S100 gene expression and genes correlating to psoriasin (S100A7) expression at different stages of breast cancer development. *Int J Oncol* 2005; 27: 1473-1481 [PMID: 16273201]

27 Salama I, Meehaimeed F, Marshall J, Jazayeri M, Thomas G, Duffy S, Jones JL. S100A7 and the basal phenotype in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(Suppl 1): S79 [DOI: 10.1016/S0748-7983(06)70697-7]

28 Mandal S, Curtis L, Pind M, Murphy LC, Watson PH. S100A7 (psoriasin) influences immune response genes in human breast cancer. *Exp Cell Res* 2007; 313: 3016-3025 [PMID: 17560571 DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.03.020]

29 Emberley ED, Niu Y, Njue C, Kliewer EV, Murphy LC, Watson PH. Psoriasin (S100A7) expression is associated with poor outcome in estrogen receptor-negative invasive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2627-2631 [PMID: 12855640]

30 Kennedy RD, Gorski JJ, Quinn JE, Stewart GE, James CR, Moore S, Mulligan K, Emberley ED, Lioe TF, Morrison PJ, Mullan PB, Reid G, Johnston PG, Watson PH, Harkin DP. BRCA1 and c-Myc associate to transcriptionally repress psoriasin, a DNA damage-inducible gene. *Cancer Res* 2005; 65: 10265-10272 [PMID: 16288014 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1841]

31 Krop I, März A, Carlsson H, Li X, Bloushtain-Qimron N, Hu M, Gelman R, Sabel MS, Schnitt S, Ramaswamy S, Kleer CG, Enerbäck C, Polyak K. A putative role for psoriasin in breast tumor progression. *Cancer Res* 2005; 65: 11326-11334 [PMID: 16357139 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1523]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2215

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2215-2220
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

*ECT2*基因在胃癌组织中的表达及意义

严海翠, 王红兵

严海翠, 徐州医学院研究生学院 江苏省徐州市 221002
王红兵, 徐州医学院附属医院肿瘤科 江苏省徐州市 221002
严海翠, 在读硕士, 主要从事胃癌的临床与基础研究.
作者贡献分布: 此文主要由严海翠完成; 此课题由严海翠与王红兵共同设计; 病例收集由严海翠完成; 研究过程由严海翠操作完成; 数据分析由严海翠与王红兵完成; 本论文写作由严海翠与王红兵完成.
通讯作者: 王红兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院肿瘤科. hbw0316@163.com
电话: 0516-85802024
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-23
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Significance of expression of *ECT2* in gastric cancer

Hai-Cui Yan, Hong-Bing Wang

Hai-Cui Yan, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China
Hong-Bing Wang, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Hong-Bing Wang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. hbw0316@163.com
Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-23
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of epithelial cell transforming sequence 2 (ECT2) in gastric cancer (GC) and to analyze its correlation with clinicopathological characteristics.

METHODS: Immunohistochemistry (IHC) and RT-PCR were used to examine the expression of ECT2 protein and mRNA in GC tissues and paired adjacent normal tissues. The correlation between ECT2 expression and clinicopathological characteristics was then analyzed.

RESULTS: In comparison with adjacent normal tissues (36.0%), the expression of ECT2 protein in GC tissues (76.0%) was significantly higher ($P < 0.01$), and the expression of ECT2 mRNA in GC tissues was also significantly higher in GC tissues than in adjacent normal tissues. The expression of ECT2 protein and mRNA was related to histologic differentiation, TNM stage and lymph node metastasis in GC ($P < 0.05$), but not to gender, age or tumor size ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both ECT2 protein and mRNA are overexpressed in GC, and ECT2 expression correlates with the histologic differentiation, TNM stage and lymph node metastasis in GC. ECT2 may play an important role during GC progression, and may serve as a good factor to indicate biologic behavior of GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Epithelial cell transforming sequence 2; Immunohistochemistry; RT-PCR

Yan HC, Wang HB. Significance of expression of *ECT2* in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2215-2220 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2215.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2215

摘要

目的: 检测胃癌组织及相应的癌旁组织中上皮细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, *ECT2*)的蛋白及mRNA表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理因素的相关性及临床意义.

背景资料
胃癌是全球癌症死亡的第二大常见原因, 严重威胁人类健康. 虽然近些年来胃癌的治疗方面有很大改善, 但是胃癌患者的5年生存率仍比较低, 这主要与胃癌复杂的生物学行为及高度恶性相关. 遗传和环境因素在胃癌发生和发展过程中起到了重要的作用, 癌基因的激活是肿瘤发生发展过程中的重要原因之一.

同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

研发前沿
近几年, 新型分子靶向药物在临床实践中取得了显著疗效, 实践表明了分子靶向治疗理论的正确性与可行性. 不断探索癌症的分子生物学发病机制已成为当前的研究热点, 本研究从胃癌发生的分子机制上为靶向药物的研发及临床应用提供数据支撑.

方法: 采用免疫组织化学S-P法及逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测50例胃癌患者的癌组织及相应的癌旁组织(距癌组织边缘>5 cm)中ECT2蛋白及mRNA表达情况.

结果: 免疫组织化学结果显示, 胃癌组织中ECT2蛋白阳性表达率(76.0%)显著高于癌旁组织(36.0%)(P<0.01); RT-PCR结果显示, 癌组织中ECT2 mRNA表达水平显著高于癌旁组织(P<0.05). ECT2蛋白及mRNA表达均与胃癌的分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关(P<0.05), 与患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关(P>0.05); 胃癌组织中ECT2蛋白表达与mRNA表达之间呈显著正相关(P<0.01).

结论: ECT2蛋白及mRNA在胃癌组织中均呈高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关; ECT2在胃癌的发生发展中起重要作用, 可以作为反映胃癌生物学行为的有效指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 上皮细胞转化序列2; 免疫组织化学; 逆转录聚合酶链反应

核心提示: 靶向治疗对提高胃癌患者5年生存率具有十分重要的影响, 不断探索新的分子靶向药物已成为当前的研究热点之一. 本研究发现上皮细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene)在胃癌组织中的高表达具有提示预后的作用, 该发现可能将为预测胃癌预后及临床靶向药物的使用提供更好的选择依据.

严海翠, 王红兵. *ECT2*基因在胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2215-2220 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2215.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2215

相关报道
目前有关ECT2在胃癌组织中的表达及其相关的生物学和临床意义尚缺少系统研究, 本研究通过检测ECT2在胃癌组织及癌旁组织中的表达, 并分析其与胃癌临床病理因素的关系, 进一步探讨ECT2与胃癌发生发展的关系.

0 引言

胃癌是全球癌症死亡的第二大常见原因[1,2]. 早期胃癌及癌前病变多无症状, 或者仅有一些非特异性的消化系症状, 多数患者确诊时已为进展期, 进展期胃癌患者术后易复发和转移, 预后仍旧较差[3,4]. 遗传和环境因素在胃癌发生和发展过程中起到了重要的作用, 包括胃癌细胞的基因背景[5]. 随着对胃癌发病机制的深入研究, 人们意识到癌基因的激活是肿瘤发生发展过程中的重要原因之一. 最近有研究[6-10]表明, 上皮细胞转化序列2癌基因(epithelial cell transforming sequence 2 oncogene, *ECT2*)是一个与细胞增生和凋亡相关的癌基因, 他在人类某些肿瘤中高表达, 且与肿瘤的发生、浸润、转移及预后密切相关. 目前国内外尚未见ECT2在胃癌组织中表达的相关性报道. 本研究采用免疫组织化学S-P法及逆转录聚合酶链反应(reverse transcript-polymerase chain reaction, RT-PCR)法对50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中的ECT2蛋白及核酸进行检测, 分析其表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理因素的相关性及临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究病例均取自徐州医学院附属医院普外科2014-04/2014-09的手术标本, 50例胃癌患者中男34例, 女16例, 年龄25-80岁, 中位年龄60岁. 组织学类型: 50例均为腺癌. TNM分期(UICC, 2010): Ⅰ期11例、Ⅱ期12例、Ⅲ期27例. 全部病例术后均经病理证实. 组织标本于切下后半小时内取材, 分别取癌组织和癌旁组织, 癌组织均取自肿块中央非坏死部位, 癌旁组织取自距肿块边缘5 cm以上. 标本分两部分, 其中一部分用4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片机切成4 μm厚的连续石蜡切片备用; 另一部分液氮速冻后-80 ℃冰箱保存. 所有患者术前均未经化疗或放疗等抗癌治疗, 且临床病理资料均完整. ECT2兔抗人多克隆抗体(购自北京博奥森生物技术有限公司); 免疫组织化学试剂盒(SP法, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司); 浓缩型DAB试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司); RNA提取试剂(TRIzol)(购自美国Invitrogen公司); RT-PCR两步法试剂盒(购自北京天根生化科技有限公司); 2×Taq PCR Master Mix(购自北京天根生化科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学S-P法检测: 所有组织标本为常规固定石蜡包埋, 4 μm厚切片, 经脱蜡、水化后采用三步法免疫组织化学法(S-P法)检测ECT2蛋白表达水平. 操作步骤如下: 柠檬酸盐缓冲液抗原修复, 3%H_2O_2室温孵育, 磷酸盐缓冲液冲洗, 滴加1∶50稀释的ECT2兔抗人多克隆抗体, 4 ℃冰箱孵育过夜, DAB显色, 苏木素对比染色, 逐级脱水、透明、封片, 于显微镜下观察、摄片并分析. 以磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照. 阳性结果判定: ECT2

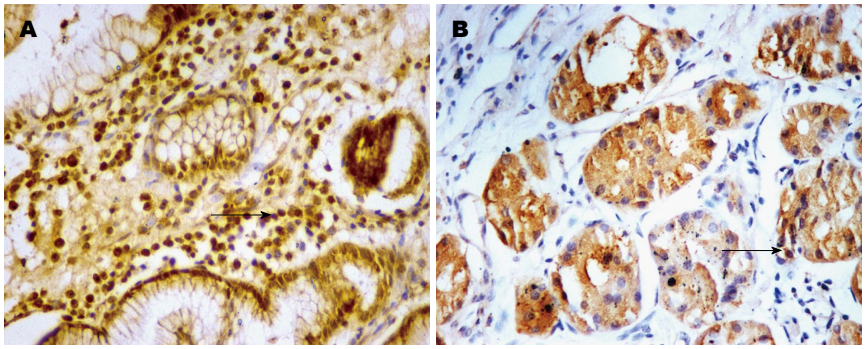


图 1　ECT2蛋白在胃癌组织及癌旁组织中的表达(SP × 400). A: 胃癌组织; B: 癌旁组织. 箭头示阳性细胞. ECT2: 上皮细胞转化序列2.

表 1　*β-actin*及*ECT2*引物序列及长度

引物名称	序列(5'-3')	产物长度(bp)
ECT2	上游引物: GCCTTGCTTGTGAGGCCACCAA	326
	下游引物: TCCACTGAGCCGTGGGATGTCA	
β-actin	上游引物: GCCTTGCTTGTGAGGCCACCAA	285
	下游引物: TCCACTGAGCCGTGGGATGTCA	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

免疫组织化学阳性结果多为细胞质内出现棕褐色颗粒或棕黄色颗粒. 免疫组织化学得分与已报道的文献相似[11-13], 为阳性着色细胞占细胞总数的百分比计分与染色强度计分的乘积. 阳性着色细胞数的百分比计分: <5%为0分, 5%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, 76%-100%为4分. 染色强度计分: 无着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 两项结果相乘: 0-1分为阴性(-), 2-4分为弱阳性(1+), 5-8分为(2+), 9-12分为(3+), (2+-3+)为强阳性. 阴性及弱阳性定为阴性表达, 阳性及强阳性定为阳性表达.

1.2.2 RNA提取及RT-PCR检测mRNA: 采用TRIzol试剂按照说明书操作提取组织总RNA, 紫外分光光度计检测其浓度、纯度. 取总RNA 2 μg, 按照逆转录试剂盒说明书合成第一链cDNA. 内参照引物β-actin及ECT2引物由上海生工生物技术有限公司合成, 引物序列及长度(表1). PCR扩增条件: 总体积25 μL, 2×Taq PCR MasterMix 12.5 μL, 上下游引物(10 μmol/L)各1.0 μL, 模板cDNA 1 μL, 无核酶水9.5 μL, 94 ℃预变性3 min, 然后进行30个循环扩增: 94 ℃ 30 s, 58 ℃ 30 s, 72 ℃ 1 min. 72 ℃延伸反应5 min. 2%琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 紫外灯下观察结果, 拍照. 根据以下标准判断结果: 285 bp处出现条带, 同时326 bp处出现条带即可判断该标本ECT2 mRNA表达阳性; 仅285 bp处出现条带则判断为ECT2 mRNA表达阴性.

统计学处理 运用SPSS16.0软件包进行统计学分析. 组间比较采用Pearson χ^2检验或Fisher确切概率法; 两组间均数比较运用*t*检验, 数据采用mean±SE表示; 相关性分析采用非参数Spearman等级相关检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌患者癌组织及癌旁组织中ECT2蛋白的表达　胃癌患者癌组织中ECT2阳性表达率为76.0%(38/50), 癌旁组织中ECT2阳性表达率为36.0%(18/50), 癌组织中ECT2阳性表达率显著高于癌旁组织, 两组比较差异有统计学意义(χ^2 = 16.234, $P<0.01$). ECT2在胃癌组织中阳性信号表现为棕黄色颗粒, 癌旁组织中阳性染色多呈淡黄色(图1).

2.2 ECT2蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系　胃癌组织中, ECT2蛋白表达与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径

创新盘点

本研究发现, ECT2在胃癌组织中高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示ECT2在胃癌的发生发展过程中起重要作用, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点. 有关ECT2在胃癌发病中的具体机制尚不清楚, 我们将会在未来的研究中进一步探讨.

■应用要点

本研究通过病例及数据分析发现, ECT2在胃癌中的高表达与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 为临床医生判断病情和预后提供帮助, 也可以作为其他肿瘤临床研究的参考.

表 2 胃癌中ECT2蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 *n*(%)

临床病理因素	*n*	ECT2蛋白表达		*P*值
		阳性表达	阴性表达	
性别				0.551
男	34	25(73.5)	9(26.5)	
女	16	13(81.2)	3(18.8)	
年龄(岁)				0.508
≤60	25	18(72.0)	7(28.0)	
>60	25	20(80.0)	5(20.0)	
肿瘤直径(cm)				0.160
<5	31	21(67.7)	10(32.3)	
≥5	19	17(89.5)	2(10.5)	
组织分化程度				0.030
中或高分化	13	7(53.8)	6(46.2)	
未或低分化	37	31(83.8)	6(16.2)	
TNM分期				0.001
Ⅰ/Ⅱ期	23	12(52.2)	11(47.8)	
Ⅲ期	27	26(96.3)	1(3.7)	
淋巴结转移				0.030
无	13	6(46.2)	7(53.8)	
有	37	32(86.5)	5(13.5)	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

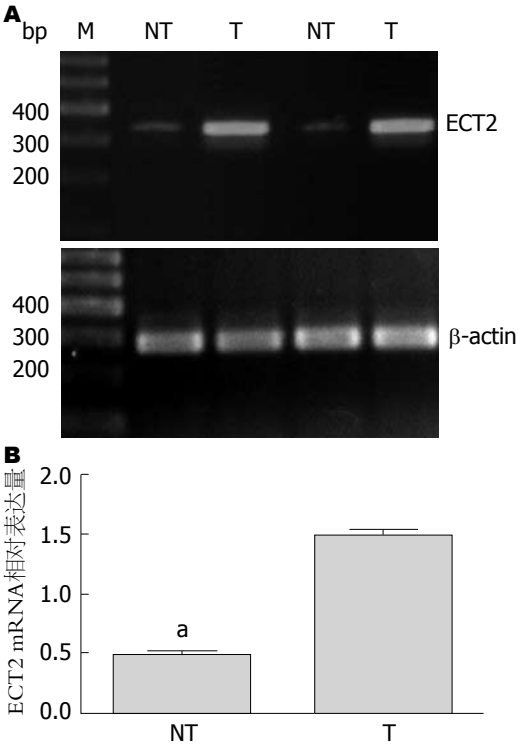


图 2 RT-PCR检测ECT2的mRNA表达. A: 琼脂糖凝胶电泳结果. B: ECT2 mRNA相对表达量. $^aP<0.05$ *vs* 癌组织. NT: 癌旁组织; T: 胃癌组织; ECT2: 上皮细胞转化序列2.

无明显相关, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 胃癌患者癌组织及癌旁组织中ECT2 mRNA的表达 胃癌患者癌组织中ECT2 mRNA表达显著高于癌旁组织, 其中35例(70.0%)癌组织出现ECT2 mRNA特异性条带; 50例癌旁组织中, 20例(40.0%)可见特异性条带, 其余30例均未见条带. 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 9.091$, $P<0.05$). 胃癌组织及其相应的癌旁组织中ECT2/β-actin的相对灰度比值分别为1.475±0.047、0.467±0.034, 差异有统计学意义($P<0.05$)(图2).

2.4 ECT2 mRNA表达与胃癌临床病理因素的关系 胃癌组织中, ECT2 mRNA表达与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移显著相关, 差异有统计学意义($P<0.01$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

2.5 胃癌组织中ECT2蛋白与mRNA表达的相关性分析 胃癌组织中ECT2蛋白表达与ECT2 mRNA表达呈显著正相关($r = 0.654$, $P<0.01$)(表4).

3 讨论

*ECT2*最早由Miki等[14]在一次筛选小鼠NIH/3T3细胞中能够参与诱导转化的cDNA时意外发现的, 具有诱导细胞癌化的能力, 定位于人染色体3q26, 编码由883个氨基酸构成的蛋白质, 其分子量约为104 kDa. 他的C端是DH(Dbl homology)和PH(pleckstrin homology)两个结构域, PH结构域为具有催化活性的调节结构域, 而DH结构域为行使功能的结构域[15,16]; N端是一个三联BRCT结构域, 主要与细胞周期监督调控和DNA损伤修复有关[17,18]. ECT2是一种鸟嘌呤核苷酸解离交换因子(Rho guanine nucleotide exchange factors, Rho GEFs), 能催化结合状态GDP的解离并促进GTP对GDP的替换, 从而激活细胞信号转导通路的Ras相似物GTP酶(Rho GTPases)[19-24], Rho GTPases可通过各种信号途径影响肿瘤细胞的恶性转型、生长、侵袭、转移等各个方面[25-28].

Samuel等[29]利用RT-PCR技术检测发现ECT2 mRNA在胰腺癌细胞系及胰腺导管腺癌组织中高表达. Chen等[7]研究发现ECT2蛋白在肝癌细胞系和组织中均呈高表达, 利用小干扰RNA敲除ECT2后, 肝癌细胞的迁移、侵袭能力明显下降. Cheng等[30]发现ECT2 mRNA在神经胶质瘤中高表达, Kaplan-Meier分析显示

表 3　胃癌组织中ECT2 mRNA表达与胃癌临床病理因素的关系 *n*(%)

临床病理因素	*n*	ECT2 mRNA表达		*P*值
		阳性表达	阴性表达	
性别				0.064
男	34	21(61.8)	13(38.2)	
女	16	14(87.5)	2(12.5)	
年龄(岁)				0.538
≤60	25	16(64.0)	9(36.0)	
>60	25	19(76.0)	6(24.0)	
肿瘤直径(cm)				0.086
<5	31	19(61.3)	12(38.7)	
≥5	19	16(84.2)	3(15.8)	
组织分化程度				0.004
中或高分化	13	5(38.5)	5(61.5)	
未或低分化	37	30(81.1)	7(18.9)	
TNM分期				0.001
Ⅰ/Ⅱ期	23	10(43.5)	13(56.5)	
Ⅲ期	27	25(92.6)	2(7.4)	
淋巴结转移				0.001
无	13	4(30.8)	9(69.2)	
有	37	31(83.8)	6(16.2)	

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

ECT2 mRNA表达与患者的生存期呈负相关. 这些数据表明ECT2高表达在恶性肿瘤的发生发展过程中可能起重要作用. ECT2与胃癌生物学特性的关系国内外均未见报道. 本实验采用免疫组织化学法检测50例胃癌患者癌组织及相应的癌旁组织中ECT2蛋白表达, 发现50例胃癌患者组织切片中, ECT2的阳性表达率为76.0%(38/50), 提示胃癌组织中存在ECT2高表达现象. 同时, 我们采用RT-PCR法对50例胃癌患者癌组织及相应的癌旁组织中ECT2 mRNA进行检测, 证实在胃癌组织中ECT2 mRNA的表达水平同样显著增高. 相关分析显示, 胃癌组织中ECT2蛋白表达与ECT2 mRNA表达呈显著正相关. 由此可以说明ECT2不仅在转录水平, 而且在转录后水平均呈现表达上调, ECT2可以作为胃癌的一个分子标志物.

本研究还显示, ECT2蛋白与mRNA表达与胃癌分化程度相关, $P<0.05$, 且呈逐级递增趋势, 随着胃癌恶性程度增高, ECT2蛋白与mRNA阳性表达率明显升高, 提示ECT2可能参与肿瘤的分化过程. 在临床分期中, Ⅲ、Ⅳ期的ECT2蛋白及mRNA阳性表达率显著高于Ⅰ、Ⅱ期, 有淋巴结转移的胃癌患者中ECT2蛋白及mRNA阳性表达率显著高于无淋巴结转移的患者, 提示ECT2与胃癌的侵袭、转移密切相关. ECT2蛋白及mRNA表达与胃癌患者的性别、年龄、肿瘤直径无明显相关($P>0.05$).

表 4　胃癌组织中ECT2蛋白与mRNA表达的相关性分析

ECT2蛋白表达	ECT2 mRNA表达		*r*值	*P*值
	阳性	阴性		
阳性	33	5	0.654	<0.01
阴性	2	10		

ECT2: 上皮细胞转化序列2.

总之, ECT2蛋白与mRNA在胃癌组织中均呈高表达, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示ECT2在胃癌的发生发展过程中起重要作用, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点.

名词解释

鸟嘌呤核苷酸解离交换因子(Rho GEFs): 通过调节Rho家族蛋白的GDP/GTP交换, 从而使他们在有活性形式与无活性形式之间发生转化的一类调节蛋白.

4　参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Smyth EC, Cunningham D. Targeted therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 377-389 [PMID: 22552927 DOI: 10.1007/s11864-012-0192-6]

3 Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146 [PMID: 20022810 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70343-2]

4 Ruf C, Thomusch O, Goos M, Makowiec F, Illerhaus G, Ruf G. Impact of neoadjuvant chemotherapy with PELF-protocoll versus surgery alone in the treatment of advanced gastric carcinoma. *BMC Surg* 2014; 14: 5 [PMID: 24461063 DOI: 10.1186/1471-2482-14-5]

5 Nadauld LD, Ford JM. Molecular profiling of gastric cancer: toward personalized cancer medicine. *J Clin Oncol* 2013; 31: 838-839 [PMID: 23341521 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.1714]

6 Hirata D, Yamabuki T, Miki D, Ito T, Tsuchiya E, Fujita M, Hosokawa M, Chayama K, Nakamura Y, Daigo Y. Involvement of epithelial cell transforming sequence-2 oncoantigen in lung and esophageal cancer progression. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 256-266 [PMID: 19118053 DOI: 10.1158/1078-0432]

7 Chen J, Xia H, Zhang X, Karthik S, Pratap SV, Ooi LL, Hong W, Hui KM. ECT2 regulates the Rho/ERK signalling axis to promote early recurrence in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015 Jan 21. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25617497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.014]

8 Zhang ML, Lu S, Zhou L, Zheng SS. Correlation between ECT2 gene expression and methylation

同行评价

本研究立意较新颖, 表达简介, 观点明确, 方法学较严谨, 为临床医生判断病情和预后有一定临床意义.

change of ECT2 promoter region in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 533-538 [PMID: 18842503]

9 Huff LP, Decristo MJ, Trembath D, Kuan PF, Yim M, Liu J, Cook DR, Miller CR, Der CJ, Cox AD. The Role of Ect2 Nuclear RhoGEF Activity in Ovarian Cancer Cell Transformation. *Genes Cancer* 2013; 4: 460-475 [PMID: 24386507 DOI: 10.1177/1947601913514851]

10 Iyoda M, Kasamatsu A, Ishigami T, Nakashima D, Endo-Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Epithelial cell transforming sequence 2 in human oral cancer. *PLoS One* 2010; 5: e14082 [PMID: 21124766 DOI: 10.1371/journal.pone.0014082]

11 李一鑫, 张楠, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者VEGF、VEGFR2高表达的临床病理学意义及其在胃癌进展与生存预后中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4406-4414

12 张楠, 李一鑫, 陶林, 杨兰, 赵瑾, 张文杰. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 373-380

13 赵强, 张志伟, 刘重元, 肖娟, 李增波, 伍石华, 吴勇军, 杨代水, 权里平, 雷明生. PKCα-Annexin A2-S100A10在胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1793-1800

14 Miki T, Smith CL, Long JE, Eva A, Fleming TP. Oncogene ect2 is related to regulators of small GTP-binding proteins. *Nature* 1993; 362: 462-465 [PMID: 8464478]

15 Solski PA, Wilder RS, Rossman KL, Sondek J, Cox AD, Campbell SL, Der CJ. Requirement for C-terminal sequences in regulation of Ect2 guanine nucleotide exchange specificity and transformation. *J Biol Chem* 2004; 279: 25226-25233 [PMID: 15073184]

16 Vanni C, Parodi A, Mancini P, Visco V, Ottaviano C, Torrisi MR, Eva A. Phosphorylation-independent membrane relocalization of ezrin following association with Dbl in vivo. *Oncogene* 2004; 23: 4098-4106 [PMID: 15064738]

17 Li M, Bian C, Yu X. Poly(ADP-ribosyl)ation is recognized by ECT2 during mitosis. *Cell Cycle* 2014; 13: 2944-2951 [PMID: 25486481 DOI: 10.4161/15384101.2014.947197]

18 Sheng ZZ, Huang JF. [Functional site prediction of BRCT domain containing phosphate binding pocket]. *Dongwuxue Yanjiu* 2011; 32: 509-514 [PMID: 22006803 DOI: 10.3724/SP.J.1141.2011.05509]

19 Zou Y, Shao Z, Peng J, Li F, Gong D, Wang C, Zuo X, Zhang Z, Wu J, Shi Y, Gong Q. Crystal structure of triple-BRCT-domain of ECT2 and insights into the binding characteristics to CYK-4. *FEBS Lett* 2014; 588: 2911-2920 [PMID: 25068414 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.07.019]

20 Kim H, Guo F, Brahma S, Xing Y, Burkard ME. Centralspindlin assembly and 2 phosphorylations on MgcRacGAP by Polo-like kinase 1 initiate Ect2 binding in early cytokinesis. *Cell Cycle* 2014; 13: 2952-2961 [PMID: 25486482 DOI: 10.4161/15384101.2014.947201]

21 Hara T, Abe M, Inoue H, Yu LR, Veenstra TD, Kang YH, Lee KS, Miki T. Cytokinesis regulator ECT2 changes its conformation through phosphorylation at Thr-341 in G2/M phase. *Oncogene* 2006; 25: 566-578 [PMID: 16170345 DOI: 10.1038/sj.onc.1209078]

22 Greer ER, Chao AT, Bejsovec A. Pebble/ECT2 RhoGEF negatively regulates the Wingless/Wnt signaling pathway. *Development* 2013; 140: 4937-4946 [PMID: 24198276 DOI: 10.1242/dev.101303]

23 Cook DR, Rossman KL, Der CJ. Rho guanine nucleotide exchange factors: regulators of Rho GTPase activity in development and disease. *Oncogene* 2014; 33: 4021-4035 [PMID: 24037532 DOI: 10.1038/onc.2013.362]

24 Fortin SP, Ennis MJ, Schumacher CA, Zylstra-Diegel CR, Williams BO, Ross JT, Winkles JA, Loftus JC, Symons MH, Tran NL. Cdc42 and the guanine nucleotide exchange factors Ect2 and trio mediate Fn14-induced migration and invasion of glioblastoma cells. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 958-968 [PMID: 22571869 DOI: 10.1158/1541-7786]

25 Duquette PM, Lamarche-Vane N. Rho GTPases in embryonic development. *Small GTPases* 2014; 5: 8 [PMID: 25483305 DOI: 10.4161/sgtp.29716]

26 Zegers MM, Friedl P. Rho GTPases in collective cell migration. *Small GTPases* 2014; 5: e28997 [PMID: 25054920 DOI: 10.4161/sgtp.28997]

27 Matsuoka T, Yashiro M. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13756-13766 [PMID: 25320513 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13756]

28 Knaus UG. Rho GTPase signaling in inflammation and transformation. *Immunol Res* 2000; 21: 103-109 [PMID: 10852107 DOI: 10.1385/IR:21:2-3:103]

29 Samuel N, Sayad A, Wilson G, Lemire M, Brown KR, Muthuswamy L, Hudson TJ, Moffat J. Integrated genomic, transcriptomic, and RNA-interference analysis of genes in somatic copy number gains in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 1016-1026 [PMID: 23851435 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287d043]

30 Cheng YS, Lin C, Cheng YP, Yu YL, Tang CT, Hueng DY. Epithelial cell transformation sequence 2 is a potential biomarker of unfavorable survival in human gliomas. *Neurol India* 2014; 62: 406-409 [PMID: 25237947 DOI: 10.4103/0028-3886.141278]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2221

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2221-2227
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展

崔海梦, 罗庆锋, 许 乐

崔海梦, 罗庆锋, 许乐, 北京医院消化内科 北京市 100730
崔海梦, 北京大学医学部第五临床医学院 北京市 100730
崔海梦, 主要从事内科学研究.
首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z121107001012106
作者贡献分布: 崔海梦负责文献收集与综述写作; 罗庆锋负责综述审阅、修改; 许乐负责综述审阅、修改.
通讯作者: 罗庆锋, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区东单大华路1号, 北京医院消化内科. luoqf2000@126.com
电话: 010-85136752
收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu

Hai-Meng Cui, Qing-Feng Luo, Le Xu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China
Hai-Meng Cui, the Fifth Clinical Medical School of Peking University Health Science Center, Beijing 100730, China
Supported by: the Capital Characteristic Clinical Application Research Funded Projects, No. Z121107001012106
Correspondence to: Qing-Feng Luo, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. luoqf2000@126.com
Received: 2015-02-08 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is confirmed to be associated with many diseases such as gastric cancer, peptic ulcer, gastritis and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Recent studies found that *H. pylori* is associated with many extra-gastric diseases. The underlying mechanism involves autoimmunity, inflammation and oxidative stress. Here we review the association between *H. pylori* and extra-gastric diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Skin autoimmune diseases; Systemic sclerosis; Hepatic encephalopathy; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer; Alzheimer's disease; Multiple sclerosis; Eye disease

Cui HM, Luo QF, Xu L. Association between *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2221-2227 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2221

摘要

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自被发现以来已被证实与胃部多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、胃炎、MALT淋巴瘤等. 近年来逐渐有报道及研究显示*H. pylori*与其他胃外疾病相关, 其机制涉及自身免疫、炎症反应、氧化应激等多个方面. 本文就*H. pylori*与部分胃外疾病相关研究进展做一综述回顾.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺旋杆菌; 皮肤自身免疫疾病; 系统性硬化症; 肝性脑病; 炎症性肠病; 结直肠癌; 阿尔兹海默症; 多发性以硬化; 眼科疾病

核心提示: 本文综述了与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)相关的胃外疾病, 包括正性和负性相关性, 对其相关性及相关机制猜测、实验进行总结.

背景资料
幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现与胃癌有直接关系后, 得到更多重视. 并逐渐研究*H. pylori*与其他疾病的联系, 包括胃疾病和胃外的疾病. 本文综述了部分与*H. pylori*相关的疾病.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
目前对*H. pylori*与胃外疾病相关性的研究基于流行病学方面调查, 针对机制方面的基础研究较少, 仍需要大量研究以证明.

崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2221-2227 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2221.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2221

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种主要感染胃黏膜的革兰氏阴性杆菌, 其感染与多种疾病关系密切, 如胃癌、消化性溃疡、慢性胃炎、MALT淋巴瘤等. 宿主因素、环境因素以及细菌因素共同决定了个体感染*H. pylori*后患病情况及严重程度. *H. pylori*的毒力因子主要包括细胞毒相关基因(cytotoxin associated gene, CagA)蛋白、空泡细胞毒(vacuolating cytotoxin, VacA)蛋白、唾液酸黏连蛋白(sialic acid-binding adhesin, SabA)、脂多糖、热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)A和B、外膜炎性蛋白(outer membrane inflammatory protein, OipA)等, 可直接与被感染组织相互影响[1]. 自*H. pylori*被发现以来, 其感染及致病机制就被进行研究, 发现其与胃外疾病也有相关性. 进行较早且关系较为确定的如特发性血小板减少性紫癜, 利用分子模拟机制, 即机体产生抗*H. pylori*-CagA抗体与血小板IIIb分子相似, 促进血小板凝聚[2]. 而心血管疾病如缺血性心脏病、高血压等也是较早进行相关性研究的一类疾病[3]. 除此之外, 越来越多的疾病被发现可能与*H. pylori*感染存在着关系. 本文将对其中某些疾病与*H. pylori*感染相关性做一综述.

1 自身免疫性疾病

1.1 皮肤自身免疫疾病 皮肤自身免疫性疾病是由于免疫系统失常使机体对皮肤自身抗原失去耐受性. 长时间细菌和宿主的作用使*H. pylori*启动自身免疫[4]. 荨麻疹是皮肤科常见疾病, 很多研究[5,6]试图探究*H. pylori*感染与荨麻疹是否存在一定相关性, 但近期的研究[7]显示根除*H. pylori*对慢性荨麻疹的益处较小或值得商榷. 部分研究表明银屑病与*H. pylori*存在相关性, *H. pylori*感染率在银屑病患者中较健康对照组中更高. Onsun等[8]评价银屑病面积及严重程度评分(psoriasis area and severity index, PASI)与*H. pylori*感染之间关系, 以及对*H. pylori*根治的反应. 结果显示*H. pylori*感染患者PASI更高, 并且*H. pylori*根治提高了维A酸的治疗效果. 提示*H. pylori*感染与银屑病具有相关性[9]. 有报道[10]称斑秃、白塞病与*H. pylori*感染相关, 但尚缺乏较大规模的对照研究及机制方面研究. 对于皮肤性疾病与*H. pylori*的相关性, 不仅有分子模拟机制等自身免疫学说, Hsp也有一定作用[4].

皮肤科疾病种类多, 以上提及的荨麻疹、银屑病、斑秃、白塞病等病因均未完全阐明, 对自身免疫性皮肤病与*H. pylori*二者的关系研究具有较大的临床意义, 需要更多关注及研究.

1.2 系统性硬化症 系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一类可能与自身免疫相关的结缔组织疾病, 主要表现为局部或全部的皮肤硬化, 以及全身各系统受累. 在过去的20年内*H. pylori*与自身免疫的研究已有很多提升[11,12]. 有研究[13]表明*H. pylori*感染率在SSc患者中较正常对照组高, 并且多数患者为*H. pylori* CagA毒株感染者. Radić等[14]对42例无消化不良症状的SSc患者(26例*H. pylori*阳性, 16例*H. pylori*阴性)进行评价, 结果表明, *H. pylori*阳性的SSc患者较*H. pylori*阴性的SSc患者具有更高的严重程度评分. 表明*H. pylori*感染与SSc活动性相关, 特别是在皮肤表现上, 推测*H. pylori*可能是SSc发展的一种辅助因子. 考虑症状的产生是因为*H. pylori*感染可引起一系列炎性分子如细胞因子、急性反应期蛋白如C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等的释放, 导致血管痉挛和血小板聚集, 在一定程度上引起雷诺现象[15]. 另有一些患者的抗生素治疗可缓解SSc症状. 猜测*H. pylori*的根治可对症状的缓解有所作用.

关于*H. pylori*感染是否引起或加重SSc, 至今尚无定论, 若较大规模研究可阐明二者关系, 将对SSc的治疗方法提出新的指导.

2 消化系统疾病

2.1 肝性脑病 肝性脑病是肝硬化较常见的并发症之一, 主要表现为一系列神经、精神症状. 肝性脑病的发生机制并未完全研究清楚, 但高血氨水平为其重要特点. 目前有部分研究提示*H. pylori*的感染可能与肝硬化中高血氨水平有关, 并且发现*H. pylori*根治后可有效降低血氨水平[16]. *H. pylori*尿素酶将胃液中的尿素水解为氨和二氧化碳, 在肝硬化患者中, 由于肝功能严重受损, 以及*H. pylori*改变尿素酶活性或

血清锌水平, 胃黏膜内产生大量氨以提高血氨水平, 从而诱导肝性脑病; 抗*H. pylori*治疗可降低血氨水平, 在一定程度上缓解肝性脑病症状[17-19]. 但也有部分研究表明, *H. pylori*根治并不能改善肝性脑病症状. Demirtürk等[20]对27例患有肝硬化和*H. pylori*感染患者进行研究, 其中24例根治成功, 后检测血氨水平及视觉诱发电位检查, 结果显示血氨水平为轻度统计学意义的降低(44.23 mmol/L *vs* 41.60 mmol/L, $P<0.05$); 治疗前14例患者视觉诱发电位异常, 根治后仅4例患者检测到改善, 差异无统计学意义($P>0.05$). 表明其根治效果在改善血氨水平上并无特异性, 可能更多的是抗菌药治疗的作用而非组织局部根治*H. pylori*的效果. 并且根治*H. pylori*后, 饮食中蛋白摄入也是影响血氨水平的主要因素. 故不支持*H. pylori*根治对改善肝性脑病的猜测[16].

*H. pylori*与血氨水平及肝性脑病的关系还在研究中, 但仍缺少较大样本量的随机对照研究. 肝硬化及*H. pylori*感染均为消化科常见疾病, 若能明确二者关系, 可对肝硬化、肝性脑病的进展进行一定程度的控制.

2.2 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是病因不明的发生在结、直肠乃至全部消化系的一组炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). *H. pylori*感染在局部产生的炎性产物可转移到其他部位乃至全身, 这可能是包括自身免疫性疾病在内的一系列胃外疾病的致病途径[21,22]. 与其他各种胃外疾病情况相同, *H. pylori*感染与IBD的关系问题尚无定论, 提示*H. pylori*在IBD中起加重或保护作用均有相关实验及数据[23]. 持续的胃内*H. pylori*感染可能会干扰宿主免疫应答, 在某种情况下可能起到保护作用或导致宿主对IBD易感. *H. pylori*感染对IBD的保护角色可能由于细菌下调了免疫应答早期的炎症反应. 另有学说认为*H. pylori*抗体的产生可提供免疫作用以保护机体不感染其他杆菌或者微生物而避免诱发IBD[23]. 有报道[24,25]称根治*H. pylori*后患者出现CD或UC的病情加重. 其原因可能是长期的*H. pylori*感染形成了辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)和辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)表型之间平衡关系的稳态, 根除*H. pylori*感染减少Th2, 相对地增多了Th1以及早期炎症细胞因子, 从而加重IBD病情[26].

若*H. pylori*感染是IBD发生发展的抑制因素, 那么IBD合并*H. pylori*感染的患者的治疗方案是否需要更个体化权衡; 若*H. pylori*感染是IBD进展的辅助因素, 是否可通过根治*H. pylori*对病情进展加以遏制. 但目前尚无研究给出明确结论.

2.3 结直肠癌 *H. pylori*被猜测是结直肠癌的危险因素之一. Zhang等[27]基于人群的病例对照研究数据显示在结肠癌患者中较正常对照组有较高的*H. pylori*抗体(46.1% *vs* 40.1%, 控制年龄和性别后$P<0.0001$)及CagA抗体(34.0% *vs* 29.9%, 控制年龄和性别后$P = 0.005$). 提示*H. pylori*感染与结肠癌具有相关性. 而Machida-Montani等[28]的病例对照研究结果则显示*H. pylori*感染、胃泌素水平、萎缩性胃炎与结肠癌均无相关性. 但血清学诊断萎缩性胃炎在病例组中较正常对照组与直肠癌有更高的相关性(OR = 3.15, 95%CI: 1.19-8.35).

*H. pylori*与结直肠癌的具体关系并无机制方面研究, 也无法从*H. pylori*感染状态推测结直肠癌情况. 不排除二者单纯为并存状态的可能.

3 神经系统疾病

3.1 阿尔兹海默症 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的中枢神经退行性疾病. 其发病机制仍在进一步探究中. 目前有研究提示AD的发生可能与多种感染有关[29]. Kountouras等[30]对50例AD患者及30例无贫血健康人进行*H. pylori*感染情况调查, 并对其中*H. pylori*阳性患者进行三联抗*H. pylori*根治. 结果显示AD患者中*H. pylori*感染率为88%, 而对照组46%($P<0.001$); *H. pylori*根治患者的认知及功能的评分较未根治组有所提高[$P<0.001$ 简易智能量表(mini mental state examination, MMSE), $P = 0.049$剑桥认知检查]. *H. pylori*根治可能对AD有正性影响, 提示在*H. pylori*与AD间存在关联. Roubaud-Baudron等[31]在多变量研究中, 更低的MMSE分数、血清白介素-1β以及胃黏膜萎缩增加, 胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ, PGⅠ/PGⅡ)比值降低都与*H. pylori*感染相关. 感染*H. pylori*的AD患者倾向于更严重的认知受损. 以上实验提示*H. pylori*感染在AD的发病和进

相关报道 本文仅就部分胃外疾病与*H. pylori*相关性进行综述, 还有较多疾病未涉及. Franceschi等的Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach是一篇详细的与本文侧重点不同的综述报道, 介绍了部分本文未涉及的内容.

创新盘点

本文就*H. pylori*与胃外疾病相关性研究进展作综述, 针对已发表综述中未涉及的内容, 集中较新的实验研究报告, 对部分未进行过综述的内容进行总结.

展中有一定相关性. 也有部分实验并未得出以上的阳性结果. Shiota等[32]对日本AD患者进行*H. pylori*感染情况调查, 数据显示在AD患者与正常对照组中*H. pylori*的感染率差异并无统计学意义(62.0% *vs* 59.7%, $P = 0.67$, 原始OR = 1.10). 多元回归分析发现老年、男性是与AD明显相关的, 而非*H. pylori*感染状态. 从而提示日本人群中*H. pylori*感染在AD患者与正常人群中并无差异. 但针对Shiota等[32]的文章研究, Kountouras等[33]认为其实验并不能明确证明日本人群中*H. pylori*感染状态和AD之间缺乏联系. 关于二者关系尚无定论, 需神经内科与消化内科联合进行大样本量的对照研究.

关于*H. pylori*感染在AD中的作用机制研究方面, 可能参与了血脑屏障的破坏从而导致了脑血管损伤和神经炎性反应, 因此*H. pylori*感染的根除在AD的进程中具有相关性[34]. 总的来说*H. pylori*影响AD的病生理过程, 可能主要通过以下几个方面: 增加血小板-白细胞聚集; 释放多种早期炎症因子和血管活性物质; 与宿主抗原产生分子模拟作用; 产生活性氧代谢物及循环脂过氧化物; 影响细胞凋亡过程; 通过引起萎缩性胃炎提高了与血管病变相关的同型半管氨酸水平, 而这种血管病变可能与内皮损伤及神经元退化相关[35]. 仍需脑血管损伤及神经炎性反应等相关研究以证实*H. pylori*感染与AD的关系.

3.2 多发性硬化 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是最常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 具有很多已知的危险因素, 但对于其保护性因素知之甚少, 有研究[36,37]表示*H. pylori*感染就是其中之一. 印度的Mohebi等[38]进行了MS患者*H. pylori*感染情况调查, 显示*H. pylori*感染在MS患者中明显减低(MS组*H. pylori*感染率88/163, 54%; 对照组*H. pylori*感染率110/150, 73%; $P<0.001$). 但是Schmeisser等[39]的研究则表明*H. pylori*血清阳性在MS和非MS患者中并无统计学意义. Mohebi等[38]试验同时提示对于不同分型MS患者中*H. pylori*血清阳性差异并无统计学意义. 也有部分日本的调查显示*H. pylori*血清阳性在普通型多发性硬化(conventional multiple sclerosis, CMS)明显低于皮质脊髓型多发性硬化(opticospinal multiple sclerosis, OSMS)[37,40]. 其机制可能是*H. pylori*感染对于MS发病过程中产生免疫或保护性影响. 二者相关性并未明确, 更大样本的调查和机制方面研究仍然被需要.

4 眼科疾病

眼科疾病与*H. pylori*感染看似并无关联, 但很多眼科疾病与*H. pylori*感染致病途径相似, 氧化应激和炎症反应是*H. pylori*感染和眼科疾病的共有的病理机制[41]. 尽管无法确定是否存在相关性, 但仍可假设二者之间联系的存在. *H. pylori*可增高血清中一氧化氮水平, 导致血管扩张、炎性反应、免疫调节等. Kountouras等[42]实验数据显示: 不同检测方法中, 开角型青光眼和假性剥脱性青光眼患者均较对照组有较高的*H. pylori*感染率, 与贫血控制对照组相比, 青光眼患者组具有更少的正常胃黏膜($P = 0.01$)、更多见胃窦炎($P = 0.0004$)或消化性溃疡($P = 0.01$), 提示*H. pylori*感染与青光眼相关, 但相关程度并无法明确. 一些实验提示中心性浆液性视网膜脉络膜病(central serous chorioretinopathy, CSCR)可能与*H. pylori*感染有关[43,44]. 而Oshima等[45]检测了81例健康日本男性血中*H. pylori*抗体、高敏感性CRP、可溶性细胞内黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1)等水平, 结果显示CRP及细胞内黏附分子-1的水平在*H. pylori*阳性患者中明显增高, 提示*H. pylori*感染可能与动脉粥样硬化相关. 从而猜测*H. pylori*与CSCR关系可能是*H. pylori*感染与动脉硬化间的关系, 慢性*H. pylori*感染在通过内皮细胞功能紊乱及全身系统性血管炎症以造成动脉粥样硬化. 而抗*H. pylori*治疗可有效增加视网膜下积液的流动, 故推测*H. pylori*感染与CSCR具有相关性[46]. Otasevic等[47]对急性前色素膜炎患者进行血清*H. pylori*抗体检测, 实验表明在急性前色素膜炎患者较对照组中血清*H. pylori*抗体水平更高(66.7% *vs* 26.7%, $P<0.05$), 提示*H. pylori*感染可能与前色素膜炎相关.

以上看来, *H. pylori*与眼科疾病相关性证据并不充足, 多给予对共同致病机制的推测, 需较大的流行病学调查及机制方面研究以明确二者关系.

5 其他疾病

除上述疾病外, 还有较多本文未述及的胃外疾

病也被认为与*H. pylori*感染相关. 如缺铁性贫血等血液系统疾病[48], 神经退行性变等神经系统疾病[49], 自身免疫性胰腺炎等消化系统疾病以及多种其他系统疾病均有研究表示可能与*H. pylori*感染存在相关性[50].

6 结论

*H. pylori*与多种胃外疾病相关, 可通过分子模拟引起自身免疫疾病, 通过炎性因子、氧化应激等影响各器官疾病. 但相关性的研究多基于病例对照等流行病学研究, 细胞、分子水平机制方面仍需进一步研究. *H. pylori*可联系多器官多系统疾病, 需多学科共同合作以更多地了解其发生机制, 对各系统疾病诊断、评估、治疗提出新的方向.

应用要点

本文涉及的多数疾病都有特发的、机制未明的患者, 本文提供了这些疾病与*H. pylori*的相关性的综述, 对此后研究这些疾病病因、治疗方案等提出新的研究方向.

7 参考文献

1 Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]

2 Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004; 140: 766-767 [PMID: 15126268 DOI: 10.7326/0003-4819-140-9-200405040-00028]

3 Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]

4 Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1510-1516 [PMID: 24587626 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1510]

5 Galadari IH, Sheriff MO. The role of Helicobacter pylori in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-176 [PMID: 16855407 DOI: 10.1111/j.1540-9740.2006.04646.x]

6 Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-830 [PMID: 15565400 DOI: 10.1007/s00535-004-1397-7]

7 Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-369 [PMID: 20610979 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833c79d7]

8 Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 117-120 [PMID: 22063790 DOI: 10.1684/ejd.2011.1579]

9 Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and Helicobacter pylori. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 133-134 [PMID: 17642857]

10 Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-839 [PMID: 10952949 DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.833]

11 Amital H, Govoni M, Maya R, Meroni PL, Ori B, Shoenfeld Y, Tincani A, Trotta F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S27-S32 [PMID: 18570751]

12 Radić M, Kaliterna DM, Radić J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis-is there a link? *Joint Bone Spine* 2011; 78: 337-340 [PMID: 21145276 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.10.005]

13 Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of Helicobacter pylori type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1568-1569 [PMID: 10852299]

14 Radić M, Kaliterna DM, Bonacin D, Vergles JM, Radić J, Fabijanić D, Kovačić V. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int* 2013; 33: 2943-2948 [PMID: 23224499 DOI: 10.1007/s00296-012-2585-z]

15 Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5-12 [PMID: 18097282 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318042d625]

16 Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of Helicobacter pylori infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 619-625 [PMID: 23830279 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.004]

17 Chen SJ, Wang LJ, Zhu Q, Cai JT, Chen T, Si JM. Effect of H pylori infection and its eradication on hyperammo-nemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1914-1918 [PMID: 18350632 DOI: 10.3748/wjg.14.1914]

18 Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, Pedretti G, Fiaccadori F, Bottari E. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1204-1208 [PMID: 1893805 DOI: 10.1007/BF01307509]

19 Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, Gaudio E, Franchitto A, Spagnoli R, D'Aquilino E. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 785-789 [PMID: 1505922 DOI: 10.1002/hep.1840160326]

20 Demirtürk L, Yazgan Y, zci O, Ozel M, Toğrol E, Gültepe M, Gürbüz AK, Yildirim S. The effect of Helicobacter pylori eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter* 2001; 6: 325-330 [PMID: 11843965 DOI: 10.1046/j.1083-4389.2001.00039.x]

21 Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H,

同行评价

*H. pylori*和胃外疾病的关系是值得探讨的课题, 但经历年研究, 目前未有成熟结论. 本文是综述, 纳入文献多数较新, 同类综述国内尚少, 有助于推进本项目普及. 有一定新意.

Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2701-2707 [PMID: 19522019 DOI: 10.3748/wjg.15.2701]

22 Ram M, Barzilai O, Shapira Y, Anaya JM, Tincani A, Stojanovich L, Bombardieri S, Bizzaro N, Kivity S, Agmon Levin N, Shoenfeld Y. Helicobacter pylori serology in autoimmune diseases - fact or fiction? *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1075-1082 [PMID: 23079514 DOI: 10.1515/cclm-2012-0477]

23 Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6374-6385 [PMID: 24914359 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374]

24 Jovanovic IR, Milosavjevic TN, Jankovic GP, Micev MM, Dugalic PD, Saranovic D, Ugljesic MM, Popovic DV, Bulajic MM. Clinical onset of the Crohn's disease after eradication therapy of Helicobacter pylori infection. Does Helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? *Med Sci Monit* 2001; 7: 137-141 [PMID: 11208510]

25 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]

26 Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167: 821-827 [PMID: 17452546 DOI: 10.1001/archinte.167.8.821]

27 Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 441-450 [PMID: 22294430 DOI: 10.1093/aje/kwr331]

28 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Atrophic gastritis, Helicobacter pylori, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter* 2007; 12: 328-332 [PMID: 17669106 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00513.x]

29 Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2009; 5: 348-360 [PMID: 19560105 DOI: 10.1016/j.jalz.2008.12.001]

30 Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Tzilves D, Katsinelos P, Tsolaki M, Chatzopoulos D, Venizelos I. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009; 256: 758-767 [PMID: 19240960 DOI: 10.1007/s00415-009-5011-z]

31 Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1009.e11-1009.e19 [PMID: 22133280 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021]

32 Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, Mizukami K, Hanada K, Okimoto T, Kodama M, Abe K, Yamaoka Y, Fujioka T. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 1460-1463 [PMID: 21336779 DOI: 10.1007/s00415-011-5957-5]

33 Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas E, Kyriakou P, Deretzi G. Association between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* 2011; 258: 2086 [PMID: 21516361 DOI: 10.1007/s00415-011-6054-5]

34 Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Gavalas E, Giartza-Taxidou E, Venizelos I, Deretzi G, Grigoriadis N, Tsiaousi E, Vardaka E. A potential impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease pathobiology and course. *Neurobiol Aging* 2012; 33: e3-e4 [PMID: 22325590 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.003]

35 Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, Gisakis D. Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007; 68: 378-388 [PMID: 16979298 DOI: 10.1016/j.mehy.2006.06.052]

36 Deretzi G, Kountouras J, Gavalas E, Polyzos SA, Zavos C, Klonizakis P, Vardaka E, Skendros P, Katsinelos P, Giartza-Taxidou E, Kyriakou P. Multiple sclerosis and seizures: possible role of Helicobacter pylori. *Eur J Neurol* 2011; 18: e116; author reply e117 [PMID: 21834896 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03454.x]

37 Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, Kira J. Association of anti-Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 1411-1421 [PMID: 19965522 DOI: 10.1177/1352458509348961]

38 Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of helicobacter pylori infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013; 5: 31-33 [PMID: 23888213 DOI: 10.4081/ni.2013.e10]

39 Schmeisser C, Stöckigt C, Raasch C, Wingender J, Timmis KN, Wenderoth DF, Flemming HC, Liesegang H, Schmitz RA, Jaeger KE, Streit WR. Metagenome survey of biofilms in drinking-water networks. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 7298-7309 [PMID: 14660379 DOI: 10.1128/AEM.69.12.7298-7309.2003]

40 Li W, Minohara M, Su JJ, Matsuoka T, Osoegawa M, Ishizu T, Kira J. Helicobacter pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 227-231 [PMID: 17296235 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010]

41 Saccà SC, Vagge A, Pulliero A, Izzotti A. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e216 [PMID: 25526440 DOI: 10.1097/MD.0000000000000216]

42 Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, Bessas C, Chatzopoulos D, Venizelos J, Zavos C. Relationship between Helicobacter pylori infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 599-604 [PMID: 11237916 DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00598-4]

43 Giusti C. Association of Helicobacter pylori with

central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses* 2004; 63: 524-527 [PMID: 15288381 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.02.020]
44 Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menzione M, Villani A, Piccolo G, Montella F, Iovene MR, Romano M. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 274-278 [PMID: 16703546]
45 Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1219-1222 [PMID: 15837252 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.019]
46 Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of Helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2011; 17: 99-103 [PMID: 21245962]
47 Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, Miljkovic-Selimovic B, Dinic M, Djordjevic-Jocic J, Stankovic A. Helicobacter pylori: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthropathies? *Ophthalmologica* 2007; 221: 6-13 [PMID: 17183194 DOI: 10.1159/000096515]
48 Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 515-519 [PMID: 11118871 DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00288-0]
49 Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, Giartza-Taxidou E, Vardaka E, Kountouras C, Katsinelos P, Boziki M, Giouleme O. A proposed role of human defensins in Helicobacter pylori-related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses* 2014; 82: 368-373 [PMID: 24472867 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.025]
50 Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207 [PMID: 15784177 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2228

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2228-2233
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展

岑 瑜, 郭晓云, 姜海行

背景资料
白介素-22(interleukin-22, IL-22)是IL-10家族成员之一, 主要由Th22细胞分泌, 同时活化的Th17细胞、Th1细胞和NK细胞也可以分泌. 因此, IL-22被认为是研究Th22细胞的间接方式, 但两者并不是等价关系.

岑瑜, 郭晓云, 姜海行, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
岑瑜, 在读硕士, 主要从事肝纤维化机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260083
作者贡献分布: 岑瑜负责文献检索与论文撰写; 郭晓云负责课题设计与论文修改; 姜海行审校.
通讯作者: 郭晓云, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科.
withoutgloom@sohu.com
电话: 0771-5356725
收稿日期: 2015-01-29 修回日期: 2015-03-24
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease

Yu Cen, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang

Yu Cen, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260083
Correspondence to: Xiao-Yun Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. withoutgloom@sohu.com
Received: 2015-01-29 Revised: 2015-03-24
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract
Interleukin (IL)-22 belongs to the IL-10 family and is secreted mainly by Th22 cells. IL-22 binds to IL-22 receptors which are expressed in special tissues and cells, and activates the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signal pathway. IL-22 has a role in liver injury primarily through activating the STAT3 signal pathway. In different types of liver injury, IL-22 protects the liver or aggravates liver injury. This paper will review the role of IL-22 in liver disease in terms of activating the STAT3 signal pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-22; JAK-STAT3 pathway; Liver

Cen Y, Guo XY, Jiang HX. Interleukin-22 activates JAK-STAT3 pathway: Role in liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2228-2233 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2228.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2228

摘要
白介素-22(interleukin-22, IL-22)是IL-10家族成员之一, 主要是由Th22细胞分泌的细胞因子, 与特异性表达IL-22受体的组织细胞相结合, 进而激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路发挥其生物学作用. 同时, STAT3通路也是IL-22在肝损伤发生发展中主要影响作用途径. IL-22对不同类型的肝损伤疾病发挥保肝作用或加重肝损伤程度. 因此, 本文将IL-22激活STAT3通路作用于肝损伤疾病机制进行综述, 将有利于开拓新的治疗靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素-22; JAK-STAT3通路; 肝

核心提示: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and

同行评议者
李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

activator of transcription 3)通路, 在T细胞介导型肝炎、中毒性肝损伤、对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤、脂肪性肝病、肝局部缺血再灌注损伤中起保护作用, IL-22的严重缺失或表达量减少可加重以上肝脏疾病的肝损伤.

岑瑜, 郭晓云, 姜海行. 白介素-22在肝损伤中JAK-STAT3通路作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2228-2233
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2228.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2228

0 引言

白介素-22(interleukin-22, IL-22)在2000年首次被发现, 并归类为IL-10家族成员[1,2]. 近年来的研究[3,4]表明, IL-22具有保肝作用. 在肝器官中, IL-22主要通过与IL-22受体(IL-22R)相结合[5], 激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路发挥生物学作用[6]. 同时, IL-22在除外人类细胞的某些种属细胞系中也较小程度地激活其他通路, 包括STAT1、STAT5、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38[6,7]. 本文将通过叙述IL-22作用于STAT3通路, 对T细胞介导型肝炎、中毒性肝损伤、对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤、脂肪性肝病、肝局部缺血再灌注损伤的发生发展的影响, 探讨治疗肝脏疾病新靶点.

1 IL-22生物特性

IL-22是由人类*IL-22*编码基因所编码的长度为179氨基酸的蛋白, 剪切修饰33氨基酸的前信号肽, 最终以146氨基酸的蛋白质形式分泌[8]. IL-22蛋白是一种类似于束状的结构, 其中包含了α螺旋和环状结构, 通过两个二硫键相结合维持结构的稳定性[9]. T细胞和固有淋巴细胞(innate lymphocytes, ILCs)是IL-22的主要分泌细胞, 包括辅助T细胞(TH22、TH17、TH1)、$CD8^+$ T细胞(γδT细胞、NKT细胞)[10]. 在小鼠感染的动物模型中, IL-23刺激ILCs分泌IL-22主要参与早期炎症反应, IL-6激活Th22分泌IL-22在炎症晚期发挥作用[11]. 在人体内, 单核细胞、巨噬细胞、树突细胞并不分泌IL-22[12].

IL-22通过IL-22R1/IL-10R2组成的跨膜受体复合物发挥其生物学作用[13]. Wolk等[14]应用逆转录聚合酶链式反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测IL-22作用靶器官时发现IL-22R1受体表达局限于某些特殊的器官, 例如呼吸道屏障系统(气管、肺泡)和消化系统(胃、小肠、结肠), 以及皮肤, 在肝脏、胰腺和肾脏也有表达. 在骨髓、外周单核血细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)、脾脏、淋巴组织等并没有IL-22R1的表达[14]. 因此, IL-22在疾病发展过程中对器官产生保护作用抑或促进疾病发生发展, 可能与IL-22相关受体表达及信号通路激活有密切关系.

2 IL-22激活STAT3通路机制

STAT3主要以两种相互转化的形式存在于体内, 一种是结构完整的STAT3α, 另一种是羧基末端缩短的STAT3β[15]. STAT3完全活化时, 酪氨酸残基(Y)705和丝氨酸727磷酸化形成二聚体, 同时STAT1/3异二聚体也发生磷酸化[16]. 酪氨酸磷酸化的STAT3体选择性的与Sp1和Foxo1结合, 而非磷酸化的STAT3单体与p65和p50结合[17]. 包括SOCS1-7和CIS在内的蛋白质家族是抑制STAT3激活的细胞信号传导因子[18].

IL-22主要作用通路是JAK(结合IL-22R亚基)-STAT信号通路[19]. IL-22与IL-22受体形成IL-22-IL-22R1-IL-10R2复合物诱导磷酸化并激活酪氨酸激酶, 激活的酪氨酸激酶使IL-22R1胞浆部分上相应酪氨酸残基磷酸化. STAT分子通过SH2(SRC homology 2)与IL-22R1磷酸化酪氨酸残基结合, 或通过两者的螺旋卷曲结构与IL-22R1的羧基端直接结合[20]. 接着, 激活的JAK磷酸化IL-22R1-STAT复合物. 当相应的组织细胞与IL-22接触时, 在细胞中主要观察到STAT3的Tyr705残基磷酸化, 而STAT1和STAT5只有少量的激活[21]. Tyr705的磷酸化作用需要Lys686残基的乙酰化, 而去乙酰化sirtuin1酶可抑制IL-22介导的STAT3活化及其细胞效应[22]. STAT3的磷酸化能使信号转移至细胞核内, 从而调节靶基因的表达[23].

3 IL-22-STAT3通路与肝脏疾病研究进展

3.1 T细胞介导型肝炎 刀豆素A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝炎是典型的T细胞介导型肝炎模型, 其作用机制类似于人类自身免疫性肝炎引起的病理改变[4,24]. 大量的免疫细胞及细胞因子引发的炎症反应最终导致肝脏损

研发前沿
本文研究领域中主要是研究Th22细胞以及主要作用因子IL-22的生物学作用, 尤其是两者的作用通路、Th22细胞的激活路径以及其他微环境的变化. 但由于Th22细胞并不能直接分选出来, 只能间接通过IL-22来进行研究, 这是亟待解决的问题.

相关报道
Zhao等做了关于乙型肝炎患者体内IL-22一系列的基因差异性表达, 对人群基因进行流行病学分析. 符合本文新的研究方向观点.

创新盘点

本文主要总结了IL-22的作用通路, 即STAT3的激活过程. 更方便理解微观的分子生物学过程. 并总结了IL-22在其中起保肝作用的几类肝损伤疾病. 并提出了新的靶向治疗前景、通路之间交互作用以及人群基因研究方向.

伤, 其中包括$CD4^+$ T细胞活化[25,26]. 小鼠在注射Con A后IL-22蛋白及IL-22 mRNA表达量明显增高. 相较于对照组, IL-22抗体干预组及IL-22敲基因组小鼠的肝脏损伤程度显著加重[27], 加注射重组IL-22后可减轻炎症反应. IL-22迅速激活肝STAT3通路, 注射IL-22抗体则减少T细胞介导型肝炎中STAT3活化, 表明在动物模型中IL-22是激活STAT3通路的信号之一. 活化的STAT3随后上调一系列的抗凋亡基因(例如*Bcl-2*、*Bcl-xL*、*Mcl-1*)和促有丝分裂基因(例如*c-myc*、*cyclin D1*、*Rb2*、*CDK4*)的表达, 因此在肝脏的炎症反应过程中对肝细胞起到保护作用[3].

3.2 中毒性肝损伤 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导肝损伤模型原理与药物毒性引起的肝损伤原理一致, 常用于检测保肝药物效能[28]. Kong等[29]通过实验动物模型和体外实验证明, 首先, 通过移植靶基因(例如*IL-22*转基因小鼠)或转染IL-22质粒导致IL-22的过度表达可减轻肝纤维化, 并加速CCl_4诱导的肝纤维化的修复过程; 其次, IL-22在体内外均增加β-半乳糖阳性肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)凋亡数量, 并减少α-SMA在肝纤维化中的表达. 在体外实验中, IL-22能够在激活小鼠和人的原代HSCs的STAT3通路. 缺乏STAT3的HSCs不能够被IL-22诱导其凋亡, 然而STAT3活性结构的过量表达通过p53及p21通路促进HSCs凋亡. 另外, IL-22上调HSCs的细胞因子抑制受体3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)表达. 免疫组织化学染色证明了SOCS3与p53结合, 随后增加*p53*基因和蛋白的表达量, 因此来参与IL-22介导的HSCs凋亡过程[29].

3.3 对乙酰氨基酚和乙硫酰胺诱导的急性肝损伤 目前在全世界肝脏疾病中, 对乙酰氨基酚诱导型肝炎是除了病毒性肝炎外另一种引起肝中毒和肝损伤的主要原因. 近来研究[30]表明, IL-22对乙酰氨基酚诱导型肝炎具有保护作用, IL-22与改善肝脏的病理损伤、降低血清丙氨酸转氨酶活性、肝细胞对STAT3诱导基因的诱导作用有关, 并且有增加致命性中毒存活率的可能. STAT3通路可以为*N*-乙酰半胱氨酸不足的难治性肝炎患者提供良好的治疗前景[31].

3.4 脂肪性肝病 脂肪性肝病包括酒精性肝病和非酒精性肝病. 酒精性肝病病理过程由轻型的脂肪肝向重型的肝损伤发展发展, 包括酒精肝、肝硬化、肝癌, 在西方国家是肝硬化的主要发病原因[32]. 在酒精肝和高脂肪饮食(high fat diet, HFD)小鼠模型中, IL-22在肝脏组织中明显上调, 在两种动物模型中注射外源性IL-22均可减轻肝脏损害程度[33]. Ki等[33]证实, IL-22激活STAT3通路上调抗凋亡基因、抗氧化基因、下调脂肪生成基因, 从而对酒精性肝损伤发挥保肝作用. IL-22在体内外实验中可以促进肝脏重建和肝细胞再生[34]. 此外, IL-22有可能通过促进肝细胞存活和增殖来加强肝修复作用[35]. IL-22具有抗菌作用及促进肝组织修复, 因此联合应用IL-22可以减少药物和防止肝组织修复延迟[36,37].

3.5 肝局部缺血再灌注损伤和肝移植 肝局部缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)是失血性休克、肝切除术、肝移植的主要并发症[38]. Chestovich等[39]的研究中表明, 在小鼠血流再灌注模型中IL-22 mRNA和IL-22R1 mRNA分别在24 h和6 h显著升高, 并在I/RI中发挥保肝作用. 将重组IL-22注射入野生型(WT)小鼠体内, 能明显降低血清中的天冬氨酸转移酶, 减轻IR损伤引起的主要组织学改变, 减少白细胞聚集, 连同减少IL-22R1表达和前炎症因子. IL-22抗体对I/RI本身没有太大影响, 但可以增加肝内IL-22R1的转录. 由IL-22调节STAT3活化发挥保肝作用[40]. 运用IL-22治疗将有可能是一种新的治疗肝移植患者肝脏缺血再灌注损伤的方法[41].

4 IL-22的治疗前景和展望

目前越来越多的实验研究证明, IL-22通过促进肝细胞再生、肝星状细胞衰老来起着保肝作用. 然而, 在病毒性肝炎中, IL-22介导炎症细胞加重肝损伤[42]. 在原发性肝癌中, IL-22起着抑制肿瘤细胞凋亡, 促进其增长、转移的作用[43]. 在肝脏疾病的发生发展中, IL-22具有双面作用, 因此可选择性的对各种肝脏疾病进行干预, 改善其愈后[44]; 其次, IL-22介导的JAK-STAT3通路是IL-22在肝脏中发挥作用的主要通路, 以STAT3作为靶点治疗将开拓新的治疗渠道. 此外, IL-22通过STAT3改变靶细胞胞核内基因活性, 从而影响细胞转录[45]. 故而, 针对不同人群基因多态性[46], 可从基因层面上探讨人群基因疾病易感性, 对人群中肝硬化疾病发生发展以及转归进行初步评估, 并对疾病的预防具有重大意义.

5 结论

作为近几年的研究热点, IL-22的生物学特性及其作用机制逐渐被揭示. IL-22在自身免疫中发挥着重要作用, 深入研究IL-22将对各类肝损伤疾病有新的认识. IL-22在肝损伤疾病中主要通过STAT3信号通路发挥其生物学作用, 但在各类肝损伤疾病中IL-22生物学作用并不一致[47], 仅仅研究STAT3通路是远不足以证明这一现象. 有研究报道, IL-22在其他器官组织中激活其他通路, 例如ERK[48]、MAP3K8[49]等. 因此, 深入研究IL-22在肝损伤疾病中调控通路间的交互作用[50], 将有利于进一步了解IL-22作用机制, 可为疾病的治疗开拓新的渠道. 此外, 如上所述, 针对不同人群基因多态性, 对疾病的预防具有重大意义.

6 参考文献

1 Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, Tsujikawa T, Kitoh K, Kim-Mitsuyama S, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 129: 969-984 [PMID: 16143135 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.071]

2 Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000; 164: 1814-1819 [PMID: 10657629]

3 Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004; 39: 1332-1342 [PMID: 15122762 DOI: 10.1002/hep.20184]

4 Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 63-70 [PMID: 17236122 DOI: 10.1055/s-2006-927397]

5 Yoon SI, Logsdon NJ, Sheikh F, Donnelly RP, Walter MR. Conformational changes mediate interleukin-10 receptor 2 (IL-10R2) binding to IL-10 and assembly of the signaling complex. *J Biol Chem* 2006; 281: 35088-35096 [PMID: 16982608 DOI: 10.1074/jbc.M606791200]

6 Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17-31 [PMID: 20127093 DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x]

7 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem* 2002; 277: 33676-33682 [PMID: 12087100 DOI: 10.1074/jbc.M204204200]

8 Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, Wood WI, Goddard AD, Gurney AL. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem* 2000; 275: 31335-31339 [PMID: 10875937 DOI: 10.1074/jbc.M005304200]

9 Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 21-38 [PMID: 24378801 DOI: 10.1038/nrd4176]

10 Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 367-380 [PMID: 17030002 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.001]

11 Basu R, O'Quinn DB, Silberger DJ, Schoeb TR, Fouser L, Ouyang W, Hatton RD, Weaver CT. Th22 cells are an important source of IL-22 for host protection against enteropathogenic bacteria. *Immunity* 2012; 37: 1061-1075 [PMID: 23200827 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.08.024]

12 Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011; 12: 21-27 [PMID: 21113163 DOI: 10.1038/ni.1962]

13 Logsdon NJ, Jones BC, Josephson K, Cook J, Walter MR. Comparison of interleukin-22 and interleukin-10 soluble receptor complexes. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 1099-1112 [PMID: 12513909 DOI: 10.1089/10799900260442520]

14 Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241-254 [PMID: 15308104 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.007]

15 Zhong Z, Wen Z, Darnell JE. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science* 1994; 264: 95-98 [PMID: 8140422]

16 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]

17 Yoshida Y, Kumar A, Koyama Y, Peng H, Arman A, Boch JA, Auron PE. Interleukin 1 activates STAT3/nuclear factor-kappaB cross-talk via a unique TRAF6- and p65-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2004; 279: 1768-1776 [PMID: 14593105 DOI: 10.1074/jbc.M311498200]

18 Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 58 [PMID: 24600449 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00058]

19 Schindler C, Darnell JE. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 621-651 [PMID: 7574495 DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003201]

20 Dumoutier L, de Meester C, Tavernier J, Renauld JC. New activation modus of STAT3: a tyrosine-

应用要点

针对IL-22对肝脏疾病作用方向并不一致, 本文通过总结IL-22通过激活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)起护肝作用的肝损伤疾病, 对临床阻断或激活STAT3通路的靶向选药指导具有一定的意义. 对未来靶向药物的研发也具有一定的意义.

名词解释

JAK-STAT信号通路: 使得细胞外的化学信号跨越细胞膜并将信息传送到细胞核内DNA上的基因启动子上, 最终引起细胞中DNA转录与活性水平发生改变. JAK-STAT系统是除了第二信使系统外最重要的信号途径. 由3个主要部分组成: (1)受体; (2)JAK激酶与; (3)STAT.

less region of the interleukin-22 receptor recruits STAT3 by interacting with its coiled-coil domain. *J Biol Chem* 2009; 284: 26377-26384 [PMID: 19632985 DOI: 10.1074/jbc.M109.007955]

21 Wei CC, Ho TW, Liang WG, Chen GY, Chang MS. Cloning and characterization of mouse IL-22 binding protein. *Genes Immun* 2003; 4: 204-211 [PMID: 12700595 DOI: 10.1038/sj.gene.6363947]

22 Nie Y, Erion DM, Yuan Z, Dietrich M, Shulman GI, Horvath TL, Gao Q. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 492-500 [PMID: 19295512 DOI: 10.1038/ncb1857]

23 Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, Fickenscher H, Renauld JC. Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochem J* 2003; 370: 391-396 [PMID: 12521379 DOI: 10.1042/bj20021935]

24 Fullerton AM, Roth RA, Ganey PE. 2,3,7,8-TCDD enhances the sensitivity of mice to concanavalin A immune-mediated liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 266: 317-327 [PMID: 23164664 DOI: 10.1016/j.taap.2012.11.009]

25 Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 345803 [PMID: 21197451 DOI: 10.1155/2011/345803]

26 蔡欣, 杨永昌, 王园园, 王金凤, 邹民吉, 徐涛, 刘琛, 徐东刚. 白细胞介素22对T细胞介导的小鼠肝损伤的治疗作用及初步机制探讨. 中国实验动物学报 2009; 17: 138-142, 165

27 Guo H, Topham DJ. Interleukin-22 (IL-22) production by pulmonary Natural Killer cells and the potential role of IL-22 during primary influenza virus infection. *J Virol* 2010; 84: 7750-7759 [PMID: 20504940 DOI: 10.1128/jvi.00187-10]

28 Ki SH, Yang JH, Ku SK, Kim SC, Kim YW, Cho IJ. Red ginseng extract protects against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Ginseng Res* 2013; 37: 45-53 [PMID: 23717156 DOI: 10.5142/jgr.2013.37.45]

29 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]

30 Feng D, Wang Y, Wang H, Weng H, Kong X, Martin-Murphy BV, Li Y, Park O, Dooley S, Ju C, Gao B. Acute and chronic effects of IL-22 on acetaminophen-induced liver injury. *J Immunol* 2014; 193: 2512-2518 [PMID: 25063867 DOI: 10.4049/jimmunol.1400588]

31 Pan CX, Tang J, Wang XY, Wu FR, Ge JF, Chen FH. Role of interleukin-22 in liver diseases. *Inflamm Res* 2014; 63: 519-525 [PMID: 24623532 DOI: 10.1007/s00011-014-0727-3]

32 Schneier AT, Citti CC, Dieterich DT. Management and diagnosis of fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 671-683 [PMID: 25716275 DOI: 10.1586/17474124.2015.1003209]

33 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]

34 邢微微. IL-22结构功能及其在酒精性肝病和暴发性肝炎中的作用研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011

35 Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12908-12933 [PMID: 25278688 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12908]

36 Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense. *J Mol Med* (Berl) 2009; 87: 451-454 [PMID: 19219418 DOI: 10.1007/s00109-009-0448-1]

37 Ren X, Hu B, Colletti LM. IL-22 is involved in liver regeneration after hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G74-G80 [PMID: 19875704 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]

38 Leal AJ, Tannuri AC, Belon AR, Guimarães RR, Coelho MC, Gonçalves Jde O, Serafini S, Melo ES, Tannuri U. Effects of ischemic preconditioning in a pig model of large-for-size liver transplantation. *Clinics* (Sao Paulo) 2015; 70: 126-135 [PMID: 25789522 DOI: 10.6061/clinics/2015(02)10]

39 Chestovich PJ, Uchida Y, Chang W, Ajalat M, Lassman C, Sabat R, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2012; 93: 485-492 [PMID: 22262131 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182449136]

40 殷实. STAT1/3信号通路参与了白细胞介素10/22和NKT细胞对小鼠大部肝切除后肝再生的影响. 合肥: 安徽医科大学, 2011

41 Brand S, Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, Heeg MH, Weiss TS, Prüfer T, Olszak T, Steib CJ, Storr M, Göke B, Diepolder H, Bilzer M, Thasler WE, Auernhammer CJ. IL-22-mediated liver cell regeneration is abrogated by SOCS-1/3 overexpression in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1019-G1028 [PMID: 17204547 DOI: 10.1152/ajpgi.00239.2006]

42 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]

43 Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology* 2011; 54: 900-909 [PMID: 21674558 DOI: 10.1002/hep.24486]

44 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Gao J, Wang JX, Xu DG. Hepatoprotective effects of IL-22 on fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *Cytokine* 2011; 56: 174-179 [PMID: 21843953 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.022]

45 Maritano D, Sugrue ML, Tininini S, Dewilde S, Strobl B, Fu X, Murray-Tait V, Chiarle R, Poli V. The STAT3 isoforms alpha and beta have unique and specific functions. *Nat Immunol* 2004; 5: 401-409 [PMID: 15021879 DOI: 10.1038/ni1052]

46 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, Jin L, Zhou C, Fu J, Gao B, Fu Y, Wang FS. Pathological functions of interleukin-22 in chronic

liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014; 59: 1331-1342 [PMID: 24677193 DOI: 10.1002/hep.26916]
47 Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-1079 [PMID: 25066777 DOI: 10.1002/hep.27332]
48 Fukui H, Zhang X, Sun C, Hara K, Kikuchi S, Yamasaki T, Kondo T, Tomita T, Oshima T, Watari J, Imura J, Fujimori T, Sasako M, Miwa H. IL-22 produced by cancer-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion via STAT3 and ERK signaling. *Br J Cancer* 2014; 111: 763-771 [PMID: 24937671 DOI: 10.1038/bjc.2014.336]
49 Kim K, Kim G, Kim JY, Yun HJ, Lim SC, Choi HS. Interleukin-22 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via MAP3K8 activation. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1352-1361 [PMID: 24517997 DOI: 10.1093/carcin/bgu044]
50 Lerman G, Sharon M, Leibowitz-Amit R, Sidi Y, Avni D. The crosstalk between IL-22 signaling and miR-197 in human keratinocytes. *PLoS One* 2014; 9: e107467 [PMID: 25208211 DOI: 10.1371/journal.pone.0107467]

同行评价
本文就IL-22在肝脏损伤疾病中的作用做了综述, 文章内容全面, 有一定参考意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2234

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2234-2238
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展

李杨, 徐敏

李杨, 徐敏, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科 上海市 200080
李杨, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究.
作者贡献分布: 本文由李杨综述; 徐敏审校.
通讯作者: 徐敏, 主任医师, 200080, 上海市虹口区海宁路100号, 南京医科大学上海一院临床医学院消化科. xumin73@126.com
电话: 021-63240090
收稿日期: 2015-03-03 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

背景资料
胰腺癌恶性程度高, 预后极差, 手术、介入、放疗、化疗治疗的效果不理想, 叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是调控细胞增殖的重要转录因子, 参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、浸润与转移等. 近年来研究发现他在胰腺癌中存在过高表达并对胰腺癌的发生、发展及预后起着重要的作用, 使FoxM1与胰腺癌的研究备受关注.

Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer

Yang Li, Min Xu

Yang Li, Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China
Correspondence to: Min Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, 100 Haining Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. xumin73@126.com
Received: 2015-03-03 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract
Forkhead box M1 (FoxM1) is a transcription factor that can regulate cell cycle progression. Recently, increasing evidence has demonstrated that FoxM1 is significantly associated with the pathogenesis of pancreatic cancer. In this review, we focus on the roles of FoxM1 in the initiation, progression and metastasis of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Forkhead box M1; Transcription factor

Li Y, Xu M. Role of forkhead box M1 in pathogenesis of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2234-2238 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234

摘要
叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)是一种转录因子蛋白质, 具有调节细胞周期等重要作用. 近年研究发现, FoxM1与胰腺癌的发病有明显的相关性. 本文就FoxM1在胰腺癌的新生、增殖、转移等方面进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; 叉头框蛋白M1; 转录因子

核心提示: 本文综述了叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)与胰腺癌发病机制的研究进展, 认为FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 有望成为治疗胰腺癌的新靶点.

李杨, 徐敏. 叉头框蛋白M1与胰腺癌发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2234-2238 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2234.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2234

0 引言
胰腺癌是消化系恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈逐渐上升趋势, 是欧美国家癌症死亡的第4大因素, 5年生存率不足5%[1], 其恶性程度高, 发展迅速, 发现时往往已有远处转移, 手术切除、放疗及化疗效果均不明显, 预后差[2]. 因

同行评议者
江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

此, 对胰腺癌发病机制进行深入研究, 寻找治疗新靶点具有重大意义.

1 FoxM1的结构及生物学特性

FoxM1蛋白(forkhead box M1), 即叉头框蛋白M1, 曾也称作为HNF-3[3]、HFH-11[4]、Trident[5]、WIN[6]、MMP2[7]等, 最早于1997年在小鼠体内被发现, 人类的FoxM1定位于染色体12p13.3, 与Forkhead家族其他成员一样, 是一个高度保守的DNA结合结构域, 共有FoxM1a、FoxM1b、FoxM1c 3个亚型. FoxM1a有正常的DNA结合活性, 但并没有转录功能; FoxM1b、FoxM1c是转录因子, 可与DNA结合并进行转录[8]. 近期, 研究者[9]又发现了与FoxM1b相关的FoxM1b1和FoxM1b2, 其中FoxM1b、FoxM1b1、FoxM1b2和FoxM1c与胰腺癌的发病密切相关.

FoxM1在所有胚胎组织, 尤其是在胚胎上皮和间叶组织中高表达. 在正常成人胸腺和睾丸中高表达, 在肺和肠道中中度表达[5]. 研究[10]表明, FoxM1是一个增生相关性的转录因子, 通过对多种基因的转录调控, 调节细胞由G_1期到S期、G_2期到M期的转换, 确保有丝分裂的顺利进行. 研究[11]发现, FoxM1的核苷酸水平和蛋白水平在细胞周期进程中是不断改变的, 当细胞进入增殖周期时, 表达增加, 并参与调节与细胞周期相关的多个基因的转录, 从而控制细胞的DNA复制与有丝分裂过程. 在静止期或终末未分化细胞中, 其表达降低, 当细胞被激活重新进入细胞周期时, FoxM1的表达增加. 由此可见, FoxM1对细胞增殖、胚胎发育、器官形成、细胞衰老等多种生理过程具有重要作用.

2 FoxM1与肿瘤的关系

研究证实, FoxM1在肝癌[12]、恶性胶质细胞瘤[13]、结直肠癌[14]、前列腺癌[15]、食管癌[16]、乳腺癌[17]、宫颈癌[18]、胃癌[19]等组织中均有异常表达, 且表达水平与肿瘤的进展相关. FoxM1可通过调节β-链蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白(Cyclin)B、Survivin[14]、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)[15]、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2[20]、微囊蛋白-1(cavoelin-1, Cav-1)[21]等下游因子, 影响肿瘤的发生、增殖和转移等. 2007年Wang等[22]对体外培养的胰腺癌细胞的研究发现, FoxM1参与调节胰腺癌细胞的分化、增殖、转移、凋亡等重要过程. 2012年Xia等[23]研究了手术切除的80例胰腺癌标本, 证实了FoxM1对判断胰腺癌转归及预后具有重要价值.

3 FoxM1与胰腺癌

3.1 FoxM1与胰腺癌的发生和增殖 包括胰腺癌在内的所有肿瘤发生的后天性因素都包括促进生长的信号过表达、细胞对生长抑制信号不敏感、细胞代谢障碍等方面. FoxM1在胰腺癌发生早期即可发生上调表达, 许多研究表明, 在胰腺癌早期形成后, FoxM1可上调*CyclinB*、*CyclinD*、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, *CDK*)2、细胞周期调控因子(cell division cyclin, *Cdc*)25等, 下调*p21*、*p27*等下游编码细胞增殖及凋亡相关蛋白的基因, 从而促进胰腺癌细胞增殖、对抗其凋亡.

3.1.1 促胰腺癌生长信号过表达: Cyclins是一类普遍存在于真核细胞中的, 在细胞周期进程中可周而复始地出现及消失的蛋白质, 于1983年被Evans等[24]首次发现, 可与CDKs特异性结合, 调节CDKs的活性, 从而推动和协调细胞周期的进行[25].

FoxM1信号通过调节编码Cyclins和CDKs导致癌细胞增长和扩散, 其可特异性结合Cyclins和蛋白激酶的启动子, 促进下游基因的翻译, 从而影响肿瘤细胞细胞周期进程[26,27]. Wang等[22]通过RT-PCR及Western blot的方法, 研究了BxPC-3、HPAC、PANC-1 3种胰腺癌细胞的周期蛋白, 证明了FoxM1通过调节CyclinD1、CyclinB、CDK2以及CDK1的上游磷酸酶Cdc25a的增加来促进胰腺癌细胞周期的进展, 当FoxM1表达下调时, 癌Cyclins及有丝分裂明显被阻碍.

3.1.2 抑癌因子低表达: p21和p27是抑癌因子, 可与Cyclins及蛋白激酶复合物相结合, 抑制其功能, 达到抑制肿瘤细胞进展的目的. 胰腺癌细胞的研究表明, FoxM1的下调使p21和p27的表达增加, 单个肿瘤细胞的增殖能力明显下降, 对此细胞进行培养后分析, S期的细胞数明显下降. 这说明FoxM1可调节p21、p27等抑癌因子低表达, 延长胰腺癌细胞分裂期, 对抗肿瘤细胞凋亡, 促进胰腺癌的发生和发展[22].

研发前沿

研究认为FoxM1可促进生长的信号过表达、使细胞对生长抑制信号不敏感、代谢障碍从而促进胰腺癌的发生和增殖, 并通过促进上皮细胞的间充质转化、增加基质金属蛋白酶活性、上调血管内皮细胞生长因子表达等方面促进胰腺癌细胞的转移. 但目前FoxM1与胰腺癌的研究多集中在细胞层面, 尚未有相关的动物体内试验和人体试验, 其具体机制仍待人们去进一步研究.

相关报道

FoxM1最早于1997年在小鼠体内被发现, 在人类所有胚胎组织中均有表达, 在正常成人胸腺和睾丸中高表达, 在肺和肠道中中度表达. 早些年研究证实, FoxM1在肝癌、恶性胶质细胞瘤、结直肠癌、卵巢癌、食管癌等组织中均有异常表达, 其与胰腺癌的研究近年来逐步开展.

创新盘点
FoxM1与多种癌症的发生相关, 近年来FoxM1与胰腺癌的研究受到关注, 细胞层面的研究已经明确FoxM1与胰腺癌的发生、发展、转移相关, 但国内尚缺乏相关论著及综述.

3.1.3 FoxM1影响细胞代谢: 肿瘤细胞代谢旺盛, 使得细胞处于一种缺氧状态, 糖酵解途径占优势, 细胞代谢产生乳酸的量明显增加, 这称为Warburg效应. 乳酸的增加需要更多的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化. 近期, Cui等[28]证明了胰腺癌FoxM1的表达与细胞无氧酵解明显相关, 提示FoxM1可能促进胰腺癌细胞发生Warburg效应. 他们将胰腺癌细胞PANC-1、BxPC-3、AsPC-1的FoxM1特异性沉默, 通过细胞培养及PCR测定, 此细胞系的LDH-A含量明显降低. 同时他们对胰腺癌细胞的FoxM1和LDH-A进行测定, 通过分析得出FoxM1的表达与LDH-A明显相关.

3.2 FoxM1与胰腺癌的转移 肿瘤的转移过程包括原位癌细胞侵袭周围组织, 进入血管或淋巴管, 到达其他组织或器官, 定值等过程. FoxM1在肿瘤的细胞迁移、浸润和新生血管的形成方面发挥重要作用, 其主要通过促进上皮细胞的间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、增加MMPs活性, 上调VEGF表达等方面促进胰腺癌细胞的转移.

3.2.1 FoxM1促进胰腺癌细胞的间充质转化: EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型的细胞, 上皮细胞通过EMT失去与基膜的连接等上皮表型, 获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型. EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得侵袭能力的重要过程[29]. Bao等[30]研究发现, FoxM1低表达的转移胰腺癌细胞系AsPC-1中, 转染FoxM1使其过表达, 发现过表达FoxM1的细胞较对照组获得了明显的间质特性, 表明FoxM1可以诱导胰腺癌细胞获得间质表型, 发生EMT. Huang等[21]发现*Cav-1*是FoxM1的靶基因, 其对于胰腺癌EMT过程有着促进作用, 进一步阐释了FoxM1促进胰腺癌细胞EMT的分子机制.

应用要点
认识到FoxM1与胰腺癌发病密切相关, 同时发现RNA特异性沉默、噻唑类抗生素、染木黄酮素等药物可以通过调节FoxM1的表达, 抑制肿瘤细胞生长, 为胰腺癌的靶向治疗提供了新的思路.

3.2.2 FoxM1增加胰腺癌细胞的MMPs生物活性: MMPs是降解细胞外基质的一系列酶的统称, 能降解细胞外基质的几乎一切蛋白成分, 破坏肿瘤的组织学屏障, 在肿瘤的转移过程中起着重要作用[31], 其中最为重要的是降解基质膜胶原的MMP-2和MMP-9[32]. 当胰腺癌细胞敲除*FoxM1*基因时, 其MMP-2、MMP-9表达显著降低, 继而将cDNA转染后的FoxM1高表达细胞进行观察, 发现MMP-2和MMP-9的表达增加[22].

3.2.3 FoxM1促进胰腺癌的血管新生: 血管形成是肿瘤生长和肿瘤转移过程中的重要步骤[33]. VEGF是肿瘤细胞分泌的, 在血管形成过程中起重要作用的血管形成激活因子. 研究[34]证实, VEGF是介导血管形成的关键因子, 可调节包括增殖、迁移、内皮细胞管道形成等在内的多个血管形成步骤. Zhang等[35]通过对59例胶质瘤标本进行的免疫组织化学分析发现FoxM1b过表达可以促进VEGF的表达, 进而影响血管的形成和神经胶质瘤细胞的生长. 对胰腺癌细胞的研究也发现, 敲除FoxM1后, 细胞表达的VEGF明显减少, 而通过cDNA转染胰腺癌细胞使FoxM1高表达后, VEGF分泌增多, 且活性增强[22].

4 针对FoxM1的胰腺癌治疗

胰腺癌的传统治疗方式效果不佳, 远期生存率极低. FoxM1参与胰腺癌的发生、发展, 而成为治疗胰腺癌以及研究靶向药物的一个重要靶点. 目前针对其靶向诊疗研究多集中在RNA干扰以及特异性抑制剂等方面, 但这些研究多集中在细胞层面, 目前尚未有相关的动物体内试验和人体试验.

4.1 RNA干扰 RNA干扰(RNAi)近年来已应用于老年视黄斑退化、肌肉萎缩性侧索硬化症、类风湿性关节炎、肥胖症的临床治疗[36]. Wang等[22]应用RNAi沉默胰腺癌细胞中*FoxM1*的基因表达, 胰腺癌细胞的cyclinD1、CDK2表达减少且p21、p27表达增加, 细胞生长和分裂收到显著抑制, 同时还发现, 沉默后的癌细胞其VEGF、MMP-2及MMP-9活性降低, 表明此类癌细胞的转移能力降低. 由此可见, 使用FoxM1 siRNA特异性沉默胰腺癌细胞可能是一种新的治疗胰腺癌的方法.

4.2 FoxM1抑制剂 Bhat等[37]对培养的多种人类肿瘤细胞使用噻唑类抗生素硫链丝菌素(thiostrepton)和盐霉素A(siomycin A), 发现细胞生长受到显著抑制. 他们对经过噻唑类抗生素处理的骨肉瘤细胞进行蛋白电泳, 发现噻唑类抗生素仅抑制FoxM1转录活性和表达, 而对同为叉头框家族的FoxO1及FoxO3a无抑制, 从而证明噻唑类抗生素通过抑制FoxM1对抗骨肉瘤细胞生长. 对胰腺癌细胞的FoxM1特异性抑制尚未见报道.

4.3 染木黄酮素 染木黄酮素(genistein)是一类与雌激素结构相似的异黄酮类化合物, 可促进细胞凋亡、抑制新生血管生成, 对人类多种癌细胞, 包括胰腺癌细胞的增殖具有抑制作用[38,39]. 2010年Wang等[40]的研究证明了其具体机制与减少FoxM1的表达有关. 他们使用染木黄酮素处理BxPC-3、MIA PaCa-2和PANC-28胰腺癌细胞, 然后进行72 h体外培养, 与未经处理的胰腺癌细胞相比, 其FoxM1的转录与表达显著降低, 同时Survivin、Cdc25a、MMP-9及VEGF的表达均减少.

5 结论

FoxM1与胰腺癌的发生关系密切, 参与胰腺癌的细胞增殖、侵袭、凋亡等过程. FoxM1与胰腺癌关系的研究取得很大进展, 但对其研究多集中在细胞层面, 且其具体机制仍待人们去进一步研究. FoxM1有望成为胰腺癌诊断、评估治疗及预后的一个重要指标, 并且成为治疗胰腺癌的新靶点.

6 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]

3 Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature* 1993; 364: 412-420 [PMID: 8332212 DOI: 10.1038/364412a0]

4 Ye H, Kelly TF, Samadani U, Lim L, Rubio S, Overdier DG, Roebuck KA, Costa RH. Hepatocyte nuclear factor 3/fork head homolog 11 is expressed in proliferating epithelial and mesenchymal cells of embryonic and adult tissues. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1626-1641 [PMID: 9032290]

5 Korver W, Roose J, Clevers H. The winged-helix transcription factor Trident is expressed in cycling cells. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 1715-1719 [PMID: 9108152 DOI: 10.1093/nar/25.9.1715]

6 Yao KM, Sha M, Lu Z, Wong GG. Molecular analysis of a novel winged helix protein, WIN. Expression pattern, DNA binding property, and alternative splicing within the DNA binding domain. *J Biol Chem* 1997; 272: 19827-19836 [PMID: 9242644 DOI: 10.1074/jbc.272.32.19827]

7 Lüscher-Firzlaff JM, Westendorf JM, Zwicker J, Burkhardt H, Henriksson M, Müller R, Pirollet F, Lüscher B. Interaction of the fork head domain transcription factor MPP2 with the human papilloma virus 16 E7 protein: enhancement of transformation and transactivation. *Oncogene* 1999; 18: 5620-5630 [PMID: 10523841 DOI: 10.1038/sj.onc.1202967]

8 Lam AK, Ngan AW, Leung MH, Kwok DC, Liu VW, Chan DW, Leung WY, Yao KM. FOXM1b, which is present at elevated levels in cancer cells, has a greater transforming potential than FOXM1c. *Front Oncol* 2013; 3: 11 [PMID: 23386997 DOI: 10.3389/fonc.2013.00011]

9 Kong X, Li L, Li Z, Le X, Huang C, Jia Z, Cui J, Huang S, Wang L, Xie K. Dysregulated expression of FOXM1 isoforms drives progression of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 3987-3996 [PMID: 23598278 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3859]

10 Wierstra I, Alves J. FOXM1, a typical proliferation-associated transcription factor. *Biol Chem* 2007; 388: 1257-1274 [PMID: 18020943 DOI: 10.1515/BC.2007.159]

11 Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]

12 Radhakrishnan SK, Bhat UG, Hughes DE, Wang IC, Costa RH, Gartel AL. Identification of a chemical inhibitor of the oncogenic transcription factor forkhead box M1. *Cancer Res* 2006; 66: 9731-9735 [PMID: 17018632 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1576]

13 Zhang N, Wei P, Gong A, Chiu WT, Lee HT, Colman H, Huang H, Xue J, Liu M, Wang Y, Sawaya R, Xie K, Yung WK, Medema RH, He X, Huang S. FoxM1 promotes β-catenin nuclear localization and controls Wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 427-442 [PMID: 22014570 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.016]

14 Li D, Wei P, Peng Z, Huang C, Tang H, Jia Z, Cui J, Le X, Huang S, Xie K. The critical role of dysregulated FOXM1-PLAUR signaling in human colon cancer progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 62-72 [PMID: 23136192 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1588]

15 Chandran UR, Ma C, Dhir R, Bisceglia M, Lyons-Weiler M, Liang W, Michalopoulos G, Becich M, Monzon FA. Gene expression profiles of prostate cancer reveal involvement of multiple molecular pathways in the metastatic process. *BMC Cancer* 2007; 7: 64 [PMID: 17430594 DOI: 10.1186/1471-2407-7-64]

16 Hui MK, Chan KW, Luk JM, Lee NP, Chung Y, Cheung LC, Srivastava G, Tsao SW, Tang JC, Law S. Cytoplasmic Forkhead box M1 (FoxM1) in esophageal squamous cell carcinoma significantly correlates with pathological disease stage. *World J Surg* 2012; 36: 90-97 [PMID: 21976009 DOI: 10.1007/s00268-011-1302-5]

17 Wonsey DR, Follettie MT. Loss of the forkhead transcription factor FoxM1 causes centrosome amplification and mitotic catastrophe. *Cancer Res* 2005; 65: 5181-5189 [PMID: 15958562 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4059]

18 Chan DW, Yu SY, Chiu PM, Yao KM, Liu VW, Cheung AN, Ngan HY. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis. *J Pathol* 2008; 215: 245-252 [PMID: 18464245 DOI: 10.1002/path.2355]

名词解释

β-链蛋白(β-catenin): 是一种广泛存在于各种类型的细胞托功能蛋白, 主要作用为介导细胞黏附, 参与基因表达;

Survivin: 是一种凋亡抑制蛋白, 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关;

基质金属蛋白酶(MMP): 能降解多种细胞外基质的蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用;

微囊蛋白-1(Cav-1): 是一种细胞表面的穴样内陷(caveolae)中的主要膜内在蛋白, 在细胞信号的传导中起一定的作用, 其可能是一种抑癌基因.

同行评价

本文综述了FoxM1与胰腺癌发病机制的研究进展, 对下一步研究的方向具有指导作用.

19 Li Q, Zhang N, Jia Z, Le X, Dai B, Wei D, Huang S, Tan D, Xie K. Critical role and regulation of transcription factor FoxM1 in human gastric cancer angiogenesis and progression. *Cancer Res* 2009; 69: 3501-3509 [PMID: 19351851 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3045]

20 Wu QF, Liu C, Tai MH, Liu D, Lei L, Wang RT, Tian M, Lü Y. Knockdown of FoxM1 by siRNA interference decreases cell proliferation, induces cell cycle arrest and inhibits cell invasion in MHCC-97H cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 361-366 [PMID: 20154714 DOI: 10.1038/aps.2010.4]

21 Huang C, Qiu Z, Wang L, Peng Z, Jia Z, Logsdon CD, Le X, Wei D, Huang S, Xie K. A novel FoxM1-caveolin signaling pathway promotes pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 2012; 72: 655-665 [PMID: 22194465 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3102]

22 Wang Z, Banerjee S, Kong D, Li Y, Sarkar FH. Down-regulation of Forkhead Box M1 transcription factor leads to the inhibition of invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 8293-8300 [PMID: 17804744 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1265]

23 Xia JT, Wang H, Liang LJ, Peng BG, Wu ZF, Chen LZ, Xue L, Li Z, Li W. Overexpression of FOXM1 is associated with poor prognosis and clinicopathologic stage of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 629-635 [PMID: 22249132 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823bcef2]

24 Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983; 33: 389-396 [PMID: 6134587 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90420-8]

25 Galderisi U, Jori FP, Giordano A. Cell cycle regulation and neural differentiation. *Oncogene* 2003; 22: 5208-5219 [PMID: 12910258 DOI: 10.1038/sj.onc.1206558]

26 Ye H, Holterman AX, Yoo KW, Franks RR, Costa RH. Premature expression of the winged helix transcription factor HFH-11B in regenerating mouse liver accelerates hepatocyte entry into S phase. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8570-8580 [PMID: 10567581]

27 Wang X, Hung NJ, Costa RH. Earlier expression of the transcription factor HFH-11B diminishes induction of p21(CIP1/WAF1) levels and accelerates mouse hepatocyte entry into S-phase following carbon tetrachloride liver injury. *Hepatology* 2001; 33: 1404-1414 [PMID: 11391529 DOI: 10.1053/jhep.2001.24666]

28 Cui J, Shi M, Xie D, Wei D, Jia Z, Zheng S, Gao Y, Huang S, Xie K. FOXM1 promotes the warburg effect and pancreatic cancer progression via transactivation of LDHA expression. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2595-2606 [PMID: 24634381 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2407]

29 Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 8319-8326 [PMID: 16951136 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0410]

30 Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, Banerjee S, Ahmad A, Li Y, Azmi AS, Miele L, Sarkar FH. Over-expression of FoxM1 leads to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2296-2306 [PMID: 21503965]

31 Dunér S, Lopatko Lindman J, Ansari D, Gundewar C, Andersson R. Pancreatic cancer: the role of pancreatic stellate cells in tumor progression. *Pancreatology* 2010; 10: 673-681 [PMID: 21242706 DOI: 10.1159/000320711]

32 Overall CM, Kleifeld O. Tumour microenvironment - opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 227-239 [PMID: 16498445 DOI: 10.1038/nrc1821]

33 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]

34 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591 [PMID: 18596824 DOI: 10.1038/nrc2403]

35 Zhang Y, Zhang N, Dai B, Liu M, Sawaya R, Xie K, Huang S. FoxM1B transcriptionally regulates vascular endothelial growth factor expression and promotes the angiogenesis and growth of glioma cells. *Cancer Res* 2008; 68: 8733-8742 [PMID: 18974115]

36 Uprichard SL. The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Lett* 2005; 579: 5996-6007 [PMID: 16115631 DOI: 10.1016/j.febslet.2005.08.004]

37 Bhat UG, Halasi M, Gartel AL. Thiazole antibiotics target FoxM1 and induce apoptosis in human cancer cells. *PLoS One* 2009; 4: e5592 [PMID: 19440351 DOI: 10.1371/journal.pone.0005592]

38 Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-242 [PMID: 18492603 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.052]

39 Li QS, Li CY, Li ZL, Zhu HL. Genistein and its synthetic analogs as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 271-281 [PMID: 22043996 DOI: 10.2174/187152012800228788]

40 Wang Z, Ahmad A, Banerjee S, Azmi A, Kong D, Li Y, Sarkar FH. FoxM1 is a novel target of a natural agent in pancreatic cancer. *Pharm Res* 2010; 27: 1159-1168 [PMID: 20354770 DOI: 10.1007/s11095-010-0106-x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2239

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2239-2244
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展

卢小芳, 张声生

卢小芳, 张声生, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010
卢小芳, 在读博士, 主要从事中西医结合治疗消化病的临床与实验研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81473644
北京市医院管理局重点医学专业发展计划基金资助项目, No. ZYLX201411
作者贡献分布: 本文综述由卢小芳完成; 张声生审校.
通讯作者: 张声生, 教授, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心. zss2000@sohu.com
电话: 010-52176634 传真: 010-52176720
收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-03-04
接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-05-18

Role of mast cells in irritable bowel syndrome

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang

Xiao-Fang Lu, Sheng-Sheng Zhang, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473644; the Clinical Medicine Development Project of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201411
Correspondence to: Sheng-Sheng Zhang, Professor, Chief Physician, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 23 Art Gallery Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com
Received: 2014-12-15 Revised: 2015-03-04
Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-05-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder characterized by high prevalence and recurrence rates, which contribute to the patient's poor quality of life and an economic burden to the society and family for substantial costs. Multiple factors (*e.g.*, stress, infection, and food allergy) can induce IBS *via* the neuro-endocrine-immune system. Abdominal pain, a hallmark symptom of IBS, correlates with visceral hypersensitivity. In recent years, the immune-associated mechanism for IBS has received more and more attention. Mast cells (MCs) are important immune cells in the intestine. The changes in the number, degranulation and interaction of MCs with the nerve play an important role in the development of IBS. This paper reviews the association between mast cells and the onset of IBS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Mast cells; Degranulation; Sensory neuron

Lu XF, Zhang SS. Role of mast cells in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2239-2244 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病, 其发病率、复发率高, 严重影响患者的生活质量, 对社会医疗资源和家庭经济造成极大负担. 多数学者认为压力、感染、食物过敏等可通过神经-免疫-内分泌系统介导IBS的发生, 并一直将其作为功能性疾病加以研究. 腹痛为IBS典型表现, 与内脏高敏密切相关. 近些年随着IBS"低度炎症状态"的提出, IBS发生的相关免疫机制成为研究热点. 肥大细胞(mast cell, MC)为肠道重要的免疫细胞, 其数目的

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病, 目前普遍认为肠道动力、分泌及感觉的异常为其病理基础, 压力、感染、食物过敏、菌群失调为其主要致病因素, 且多与脑肠轴调节异常、肠道局部神经-免疫-内分泌系统紊乱等调节机制有关.

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科; 唐文富, 教授, 主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科

改变, 活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互作用在IBS的发生中起着重要作用. 本文将主要就MC与IBS发病的关系作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 肥大细胞; 脱颗粒; 感觉神经

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)“低度炎症状态”日益受到重视, 其发生的相关免疫机制成为研究热点. 肥大细胞(mast cell)作为肠道免疫中的“明星细胞”, 其数目的改变、活化脱颗粒效应以及与感觉神经的相互关系在IBS发病中起着重要作用.

卢小芳, 张声生. 基于肥大细胞论肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2239-2244 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2239.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2239

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的胃肠疾病, 以腹部疼痛不适, 排便习惯或大便性状的改变为主要特征的一组症候群[1]. 目前因缺乏解剖学及组织学的病理依据, IBS诊断与分型主要依据其临床症状, 分为腹泻型(IBS with diarrhea, IBS-D)、便秘型(IBS with constipation, IBS-C)、混合型(mixed IBS, IBS-M)三型. 因其症状表现的多样性, IBS患者临床的分型诊断面临巨大挑战, 治疗效果并不满意, 至今其发病机制尚不明确. 目前认为肠道动力及内脏敏感性的异常为IBS病理基础, 多与脑肠轴调节异常、肠道菌群失调等因素有关[2,3]. 随着研究[4-6]的不断深入发现IBS患者多有肠黏膜免疫细胞[如树突细胞、巨噬细胞、肥大细胞(mast cell, MC)]的增多以及一些炎性因子表达的增高, 肠道呈低度炎症表现, 提示IBS的发病与肠道免疫应答和炎症反应有关, 且MC作为重要的免疫细胞, 参与了IBS的发生.

1 IBS中MC的改变

MC是一类重要的天然免疫细胞, 一直被认为在哮喘等过敏性疾病中发挥关键性作用[7]. 近些年发现其在IBS患者肠道局部的免疫中也占重要地位[8-10], 早在1993年Weston等[11]发现IBS患者回肠末端黏膜MC数量明显增加, 并提出可能与患者内脏高敏感相关. 后大量实验进一步证实了IBS患者肠黏膜MC数量的改变, 但结果不尽一致(表1)[8,12-16], 提示在不同肠道部位IBS-MC的表达存在差异. 另外实验中MC数量变化的差异也可能与IBS受试者的分型、症状的不均衡性(如疼痛的频次和严重程度、伴发症状不同)有关. Lee等[17]研究发现MC在感染后IBS(post infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)和非感染后IBS-D(non-post infectious irritable bowel syndrome with diarrhea, non-PI IBS-D)中较对照组明显增加, 而在non-PI IBS-C/M中与对照组相比无差异. Vivinus-Nébot等[18]对34例有过敏史存在的IBS患者研究发现, 有过敏史存在的IBS患者MC数量、胰蛋白酶量均高于无过敏因素的患者, 且有过敏史患者更倾向于IBS-D和IBS-M的症状. 除此之外, Cremon等[19]通过对包括IBS-D和IBS-C在内的48例患者的研究中发现, IBS患者结肠黏膜的MC数量增多, 并且女性患者比男性患者增加更明显, 提示MC数量表达与受试者性别构成比例也存在一定关系. 影响MC数量的诸多相关因素, 对今后实验设计提出更高的要求, 同时大样本、随机、双盲、对照的临床研究也亟待开展以进一步研究.

虽大多认为IBS患者中MC数目的改变是IBS肠道低度炎症反应的标志, 但Braak等[12]发现MC数目的改变与疼痛、感觉阈值及症状评分并无明显相关性, 提示MC介导的肠道高敏可能不单单与其数量变化有关. Li等[20]和Barbara等[21]的研究发现, IBS患者肠黏膜中活化的脱颗粒MC增加, 且脱颗粒MC多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 提出脱颗粒MC数量与IBS直肠高敏感和症状严重程度相关. Di Nardo等[22]在儿童IBS患者的研究中也得到了相似的结论, 发现回肠和右结肠邻近神经纤维的MC数目增加, 且与疼痛频次有关, 每周疼痛>3次的患者比疼痛次数少的患者数目明显增加. 提示MC活化脱颗粒及沿感觉神经元的增加或重新分布可能为导致IBS肠道动力、感觉异常的关键.

2 MC的活化

MC活化可受到多种因素影响, 包括压力, 细菌、病毒或寄生虫感染, 食物过敏等均可导致MC活化脱颗粒, 促进胰蛋白酶、组胺、5-羟色胺等活性物质的释放, 并作用于感觉神经介

研发前沿
虽然肥大细胞在介导IBS致病中发挥着重要作用, 且相关研究不断深入, 但肥大细胞稳定剂、肥大细胞-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1, PAR-2, H1受体抑制剂能否针对IBS发挥稳定的临床疗效, 尚需进一步研究.

相关报道
Barbara等通过检测IBS患者直肠黏膜中肥大细胞发现, 其中活化脱颗粒肥大细胞数目明显增加, 且脱颗粒肥大细胞多沿神经元周围分布, 其释放的胰蛋白酶和组胺等物质增加, 可兴奋疼痛神经元, 与直肠高敏感和症状严重程度相关.

表 1 肠易激综合征中肥大细胞的表达

参考文献序号	IBS组例数(*n*)	对照组例数(*n*)	空肠	回肠	盲肠	结肠	直肠
[8]	83	25	N/A	N/A	N/A	↑	↑
[12]	66	20	N/A	N/A	N/A	↓	N/A
[13]	14	7	N/A	N/A	↑	↔	↔
[14]	60	22	N/A	N/A	N/A	N/A	↓
[15]	49	30	↑	N/A	N/A	N/A	N/A
[16]	49	14	N/A	↑	N/A	↑	N/A

↑: IBS组较对照组升高; ↓: IBS组较对照组降低; ↔: IBS组与对照组相比, 差异无统计学意义; N/A: 未检测. IBS: 肠易激综合征.

创新盘点

本文通过参考国内外文献, 总结最新研究成果, 以肥大细胞为切入点, 对IBS的发病机制进行阐述, 提示人们对IBS的认识已从“功能性疾病”向“炎症性疾病”转化, 这为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机.

导内脏疼痛反应[23-26].

持续的低压力刺激下, 中枢系统和外周组织中均可产生促肾上腺激素释放激素(corticotropin-releasing factor, CRF), CRF与相应受体CRF1/2结合发挥其生物学效应, 其中CRF1受体在压力导致的IBS中发挥着更重要作用[27]. 有研究[28,29]显示MC的激活是CRF发挥作用的关键, 在肠道神经及MC中均有CRF受体的表达. Overman等[30]通过对豚鼠回肠的离体研究发现, CRF作用于回肠可激活MC, 并提出其可能通过直接和间接两条信号通路激活MC: (1)CRF直接作用于MC上的CRF受体; (2)CRF作用于肠神经上的CRF受体, 促进P物质(substance P, SP)和降钙素的释放, 反过来激活MC. 但究其具体机制还有待进一步研究探讨.

除了受到心理压力的刺激, MC激活与感染关系密切[31,32]. 早在2001年, Gwee[33]发现在胃肠道急性感染恢复后, 许多患者出现IBS相关症状, 提出PI-IBS的概念. 并且Kim等[34]通过对急性贺杆菌感染后IBS患者的小样本研究发现, PI-IBS的患者结肠镜下虽未见明显结构异常, 但可见5-羟色胺阳性的嗜铬细胞, $CD3^+$和$CD8^+$的淋巴细胞, MC和$CD68^+$的巨噬细胞较正常组明显增加, 且$CD8^+$的淋巴细胞, MC和$CD68^+$的巨噬细胞较non-PI-IBS也明显增加. 另外Schmulson等[35]发现急性感染后肠道菌群失调, 小肠内细菌过度生长, 代谢产物及产生的内毒素作为抗原激发肠道免疫功能, MC作为肠道免疫系统中的“明星细胞”发挥重要作用, 但感染后肠道菌群失调活化MC的相关机制尚有待研究, 其可能与急性炎症肠黏膜渗透性增加, 屏障功能受损, 细菌产物易位等有关.

目前饮食也是导致MC活化的重要因素之一. 在临床中约50%的IBS患者出现饮食后诱发或加重症状的情况[36]. 近期研究[37,38]发现对于某种特定食物过敏所引起的IBS症状的发生或加重与IgE介导的免疫激活相关, 其与MC表面的IgE受体结合, 可引起MC的活化, 发生脱颗粒反应[39]. 另有研究[40,41]发现IgG介导的食物过敏相关的免疫反应与IBS症状相关, 食用非IgG相关的食物可使得腹痛, 腹胀等症状明显减轻. 但IgG在IBS中介导的免疫反应是否与MC有关, 其是否在MC的活化中发挥重要作用, 尚需进一步探讨.

3 MC-感觉神经的相互作用

腹部的疼痛不适是IBS典型的标志之一, 普遍认为肠道内脏敏感性的增高是腹部疼痛的主要病理机制, 其可能与以下三点有关[42]: (1)中枢神经系统对肠道传入信息的调节失调; (2)内脏传入通路上脊髓背根神经元的过度兴奋; (3)肠道感觉神经的敏感性增加, 但是至今肠道致敏的机制尚不明确. 肠道低度的炎症状态被认为是IBS发生的可能机制, MC作为重要的免疫反应、炎症介导细胞, 其与肠道高敏性的研究也越来越多. Barbara等[43]通过电镜观察IBS患者肠道MC和神经的关系发现, 与神经细胞距离<5 μm的MC数量明显增加, 腹痛的频率和严重程度与MC和神经细胞距离上的接近程度呈正相关. 但与MC数目, 胰蛋白酶和组胺的含量及MC的脱颗粒并无相关性. 提示MC与神经细胞在空间上的“近距离对话”可能是IBS肠神经“过敏”的关键环节, 且两者的“沟通”途径可能是接近神经元的MC脱颗粒, 释放活性物质的结果, 与远离神经元的MC数目, 脱颗粒反应及释放活性物质的含量并无相关性.

应用要点

随着人们对IBS中肠道低炎症状态认识的不断深入, 越来越多的新方法开始引入到IBS的治疗中. 目前针对IBS, 肥大细胞稳定剂、益生菌、抗生素的治疗均有良好疗效. 调节免疫状态, 抑制炎症反应将为治疗IBS开辟新的思路, 提供新的契机.

胰蛋白酶和组胺是MC脱颗粒释放的重要的活性物质. IBS患者中, MC释放的胰蛋白酶和组胺明显增加[21,44,45], 并与传入神经和肠神经元上相应的受体相互作用[46]. Cenac等[47]应用纯化的人胰蛋白酶作用于小鼠结肠, 小鼠脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的Ca^{2+}内流增加. 后进一步通过HBSS孵育新鲜的IBS结肠组织取得上清液, 作用于蛋白酶激活受体-2(protease activated receptors-2, PAR-2)敲除小鼠的结肠, 小鼠DRG的Ca^{2+}内流及结肠、直肠扩张引起的腹部肌肉的收缩没有发生改变, 提示胰蛋白酶可能通过PAR-2的激活, 增加Ca^{2+}的内流刺激感觉神经元产生动作电位, 传递神经信号. 组胺也可通过初级传入神经元上的H1和H2受体激活内脏感觉神经, Barbara等[21]应用H1受体拮抗剂可明显降低DRG的Ca^{2+}内流振幅, 抑制神经元的激活, 且发现阳性反应的DRG中, 高达64%的神经元呈辣椒素敏感性, 与疼痛反射有关. MC释放介质对DRG的异常刺激, 在IBS肠道“过敏”发挥重要作用, 且多与神经激活过程中Ca^{2+}内流的增加有关. 另外大量的MC分布在黏膜下层, Buhner等[48]发现应用IBS结肠黏膜活检组织上清液可引发黏膜下神经元明显刺波发放, 触发频率和发放刺波的神经元数量比肌间神经明显增加, 提示在肠道神经中, 黏膜下神经丛在IBS的发生中发挥着更重要作用, 与黏膜下层MC的分布有关.

感觉神经元接受刺激, 可产生大量的神经肽, 反过来又促进MC的活化. 其中SP为一种广泛存在于中枢和外周系统中的神经肽, 除刺激胃肠道蠕动外, IBS中SP在参与内脏致敏中也越来越受到关注. 一方面SP能将肠道接受刺激产生的感觉信号传递给中枢神经系统; 另一方面SP在激活MC方面也发挥着重要作用[49,50]. Wu等[51]在电镜下发现MC与SP感觉神经纤维紧密相连, 且与SP表达阳性细胞紧邻的MC较正常组明显增多. Hu等[52]研究胃肠安丸对IBS-D大鼠的作用发现, MC表面存在SP特异性受体, 通过抑制SP表达可明显降低MC数目. 提示SP可通过作用于MC参与IBS肠道“过敏”过程.

4 结论

IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转化, 为IBS病理机制的研究提供了新的切入点, 为IBS的治疗提供了新的契机. MC-感觉神经通路是对神经-免疫-内分泌系统具体化的阐释, 随着MC介导IBS“肠道过敏”研究的不断深入, MC稳定剂、MC-感觉神经通路中关键受体抑制剂如CRF1、PAR-2、H1受体抑制剂等能否为IBS患者带来新的希望, 需进一步研究.

5 参考文献

1 Ozgürsoy Uran BN, Vardar R, Karadakovan A, Bor S. The Turkish version of the Rome III criteria for IBS is valid and reliable. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 386-392 [PMID: 25254520 DOI: 10.5152/tjg.2014.4774]

2 Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 241-259 [PMID: 23867945]

3 Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8886-8897 [PMID: 25083061 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886]

4 Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 352-358 [PMID: 24811054 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000070]

5 Rana SV, Sharma S, Sinha SK, Parsad KK, Malik A, Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 251-256 [PMID: 23923350 DOI: 10.7869/tg.2012.66]

6 庄李磊, 胡团敏, 黄思付, 黄更新. 黄术灌肠液对肠易激综合征患者TNF-α表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 144-148

7 Erjefält JS. Mast cells in human airways: the culprit? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 299-307 [PMID: 25176966 DOI: 10.1183/09059180.00005014]

8 Ahn JY, Lee KH, Choi CH, Kim JW, Lee HW, Kim JW, Kim MK, Kwon GY, Han S, Kim SE, Kim SM, Chang SK. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1001-1011 [PMID: 24282051 DOI: 10.1007/s10620-013-2930-4]

9 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阚晓溪, 阮从潇, 张瑞杰, 朱晓新. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及5-羟色胺含量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1226-1233

10 庄莹, 林志辉. 腹泻型肠易激综合征患者食物不耐受、症状指数及回盲部肥大细胞变化的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 883-887

11 Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595 [PMID: 8359068 DOI: 10.1007/BF01303164]

12 Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Welting O, van der Loos CM, Stanisor OI, van Diest S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Mucosal

immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 715-726 [PMID: 22488080 DOI: 10.1038/ajg.2012.54]
13 O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457 [PMID: 11012945 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x]
14 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
15 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2014 Sep 10. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
16 De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, Jewell DP, de Silva HJ. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 619-624 [PMID: 22486731 DOI: 10.3109/00365521.2012.666672]
17 Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1689-1694 [PMID: 19120860 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x]
18 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
19 Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400 [PMID: 19174797 DOI: 10.1038/ajg.2008.94]
20 Li M, Lu B, Chu L, Zhang L, Tao LY. [Effect of tongxie yaofang on intestinal mast cells and cytokine expression of rats with visceral hypersensitivity]. Zhongguo *Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2014; 34: 1130-1134 [PMID: 25335340]
21 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
22 Di Nardo G, Barbara G, Cucchiara S, Cremon C, Shulman RJ, Isoldi S, Zecchi L, Drago L, Oliva S, Saulle R, Barbaro MR, Stronati L. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 196-204 [PMID: 24304324 DOI: 10.1111/nmo.12250]
23 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
24 鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平. 感染对IBS患者肠黏膜细胞因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1574-1578
25 Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 43-51 [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]
26 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, Salim Rasoel S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckxstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
27 Taché Y, Martinez V, Million M, Maillot C. Role of corticotropin releasing factor receptor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg Suppl* 2002; (587): 16-22 [PMID: 16144197]
28 Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, Perdue MH, Söderholm JD. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58 [PMID: 17525093 DOI: 10.1136/gut.2006.117549]
29 Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, Theoharides TC. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005; 174: 7665-7675 [PMID: 15944267 DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7665]
30 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-α. *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
31 Podlech J, Ebert S, Becker M, Reddehase MJ, Stassen M, Lemmermann NA. Mast cells: innate attractors recruiting protective CD8 T cells to sites of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015 Feb 4. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25648117 DOI: 10.1007/s00430-015-0386-1]
32 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery

同行评价

本文论述IBS从“功能性疾病”向“炎症性疾病”的转化, 重点针对肥大细胞在IBS发病中的机制做了较全面综述, 为探讨IBS的病理生理机制提供了新的思路, 对同领域研究者有较大帮助, 有一定的学术价值.

as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
33 Gwee KA. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 287-291 [PMID: 11469986 DOI: 10.1007/s11938-001-0053-z]
34 Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection--an observation in a small case control study. *Yonsei Med J* 2010; 51: 45-51 [PMID: 20046513 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45]
35 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004]
36 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
37 Uz E, Türkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 380-383 [PMID: 17413606 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225589.70706.24]
38 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-277 [PMID: 18729729 DOI: 10.1146/annurev.med.60.042407.205711]
39 Smrz D, Cruse G, Beaven MA, Kirshenbaum A, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Rictor negatively regulates high-affinity receptors for IgE-induced mast cell degranulation. *J Immunol* 2014; 193: 5924-5932 [PMID: 25378594 DOI: 10.4049/jimmunol.1303495]
40 Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res* 2012; 40: 204-210 [PMID: 22429360 DOI: 10.1177/147323001204000121]
41 谭全会, 李兴华. 食物特异性IgG抗体指导的限制性饮食治疗肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3904-3907
42 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i41-i44 [PMID: 12077063 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i41]
43 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
44 王承党, 郭朝书. 肥大细胞和类胰蛋白酶在腹泻型肠易激综合征升结肠黏膜中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1682-1686
45 刘瑞婷, 张瑞星. 5-羟色胺转运蛋白及肥大细胞类胰蛋白酶对肠易激综合征发病的影响. 新医学 2013; 44: 318-322
46 Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1: 95-102 [PMID: 18924448]
47 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
48 Buhner S, Li Q, Berger T, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Schemann M. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1134-e572 [PMID: 22963673 DOI: 10.1111/nmo.12011]
49 王艳杰, 关洪全, 柴纪严, 赵金茹, 刘慧慧, 韩晓伟, 刘旭东, 王德山. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠P物质表达的影响. 中华中医药杂志 2011; 26: 2268-2271
50 旺建伟, 叶虹玉, 殷越, 金颖慧, 胥风华, 齐德英, 代巧妹. 痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏性大鼠结肠组织肥大细胞活化、P物质表达及相关性的影响. 中华中医药杂志 2014; 29: 1982-1986
51 Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, Kou ST, Liu HR. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1644-1651 [PMID: 17999187 DOI: 10.1007/s10620-007-0062-4]
52 Hu R, Tang F. [Effect of Weichang Anwan on NO and 5-HT in blood serum, SP and MC in colon in IBS-D rats]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2009; 34: 3073-3077 [PMID: 20222427]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2245

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2245-2249
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺 平

李悠然, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029
谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)肛肠外科 江苏省南京市 210029
李悠然, 在读博士, 主要从事中医外科学与肛肠病学的研究.
江苏省“十二五”中医药重点学科基金资助项目, No. JS1301
作者贡献分布: 本文由谷云飞与陈邑岐设计; 文献搜集由竺平完成; 论文由李悠然完成; 谷云飞审校.
通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)肛肠外科. guyunfei127@126.com
电话: 0258-6617141
收稿日期: 2015-01-14 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids

You-Ran Li, Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu

You-Ran Li, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: Key Subject of Chinese Medicine of Jiangsu Province of China, No. JS1301
Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province), 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com
Received: 2015-01-14 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

As the sliding anal cushion theory is widely accepted, the procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH) has been applied all over the world. PPH mainly involves restoring the normal anatomy of the anal canal by circular excision of the mucosa above the hemorrhoids. Therefore, the blood supply is partially blocked so that hemorrhoids will gradually shrink. PPH has many advantages such as rapid rehabilitation, minimal invasiveness, and good short-term outcome (early resumption, less rectal bleeding and postoperative pain). However, many retrospective studies and meta-analyses indicate that, compared with the traditional surgery, PPH still has a number of deficiencies, including relatively high costs, high rates of relapse in a long term and so on. This review discusses the strategies, postoperative complications and clinical application of PPH.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemorrhoids; Procedure for prolapse and hemorrhoids; Sliding anal cushion theory

Li YR, Gu YF, Chen YQ, Zhu P. Clinical application of procedure for prolapse and hemorrhoids. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2245-2249 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2245.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2245

摘要

随着肛垫滑动学说被广泛接受, 痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)在世界各地得到广泛的应用. PPH的核心技术是通过环形切除痔核上方一圈黏膜, 悬吊肛垫, 恢复肛管黏膜正常解剖结构, 阻断部分痔上部分血流供应, 使痔核逐渐萎缩. 尽管PPH顺应现代快速康复的微创化理念,

背景资料
我国自2000年由姚礼庆教授引进并完成国内第1例痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)手术, 目前该微创手术已在临床应用达15年.

同行评议者
赵青川, 教授, 主任医师, 西京医院消化外科

研发前沿
目前针对这项手术的众多研究证明其微创化治疗的特点, 但与传统手术相比, 远期复发率、手术费用等问题尚待解决.

且短期疗效显著(出血少、术后痛苦轻和恢复快), 并有望成为“一日手术”. 但随后更多的回顾性研究和荟萃分析表明, 与传统手术相比, 仍存在一些不足, 例如费用较高, 远期复发率较高等. 本文主要就PPH在临床的应用现状、术后并发症和相应对策进行相关探讨, 以便为临床更好地应用PPH治疗痔病提供参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 痔; 痔上黏膜钉合术; 肛垫滑动学说

核心提示: 痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)是治疗痔病的微创手术之一, 具有短期疗效显著优势, 但远期疗效欠佳的. 通过对其适应证重新界定、技术的改良、附加其他手术有望为临床更好地应用PPH治疗痔病.

李悠然, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平. 吻合器痔上黏膜钉合术的临床应用现状与反思. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2245-2249
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2245.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2245

0 引言

痔是结直肠外科的常见病, 也是多发病. 在我国素有“十人九痔”之说, 可见其普遍性. 在西方世界, 其发病率[1,2]约4%-10%. 自1998年Longo[3]在罗马国际肛肠会议上报道吻合器痔上黏膜钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)后, 以PPH为代表的痔微创手术在世界各地得到迅猛的发展, 并兴起21世纪痔治疗理念的更新. PPH的核心技术[4,5]是通过切除痔核上方一圈黏膜, 悬吊肛垫, 恢复肛管黏膜正常解剖结构, 阻断部分痔上部分血流供应, 使痔核逐渐萎缩. 本文就PPH的治疗现状、术后并发症及其所面临的问题和相应对策进行讨论.

1 PPH在国内外的临床应用现状

早期来自英国[6]的一项荟萃分析(共1077例患者)表明PPH相对于传统手术, 术后复发率(最短随访6 mo, 最长随访37 mo)较高, 因此, 有学者认为尽管PPH目前在临床应用广泛, 且在短期疗效上有一定的优势, 但其较高的复发率将限制这项技术的发展. 随后来自澳大利亚[7]的一项系统评价(包括25项随机对照实验, 共1918例患者, 最长随访时间达62 mo)显示, 与传统痔切除术相比较, 尽管PPH具有术后疼痛轻、住院时间短等优点, 在术后并发症和早期复发率(术后6 mo内)的差异无统计学意义, 但远期复发率(术后1年以上)较高. 随着PPH在临床的普及推广, 更多的大样本数据研究结果相继报道. 来自意大利[8]的一项单中心系统回顾报道(共400例患者)肯定了PPH的安全性和患者满意度高的优点, 但认为其昂贵费用阻碍了其进一步推广. 欧美[9-14]的多项系统回顾及荟萃分析显示尽管PPH具有术后疼痛轻、术后恢复快、患者满意度高的优点, 但其术后复发率较高. 由于大部分欧美文献回顾对PPH的反对意见较多, 欧美许多医院的PPH使用率有下降趋势. 以意大利[15]和英国[16]为例, 意大利结直肠外科协会成员的PPH使用率在3年内由26%降至20%. 2008-2009年英国共有23000例患者接受手术治疗, 但仅2285例(10%)患者采纳PPH的手术方案.

在我国, 目前已有30多个省市开展PPH技术, 超过3万例患者[17]成功接受这项微创技术. 一项关于Ⅲ-Ⅳ期单中心回顾性研究[18]显示PPH总并发症率14.61%(65/445), 其中12例为痔复发. 该研究者认为由于该中心通过将PPH吻合口位置调整至齿线上2.5-3.0 cm, 切除了部分病变痔组织以及部分病例联合外痔切除, 故其术后复发率明显低于国内外同行报道. 2013年《中华外科杂志》刊登了一项综合国内外生物医学数据库关于PPH近远期疗效及安全性的Meta分析[19], 其结果表明PPH近期疗效(手术时间、住院时间、恢复正常活动时间、术后疼痛)优于传统外剥内扎术, 远期疗效方面, 尽管患者满意度高, 但复发脱垂率和再次手术几率高于传统外剥内扎术.

2 PPH的术后并发症情况

PPH的术后并发症[20-27]主要包括出血、疼痛、尿潴留、复发、痔核脱垂、急便感、直肠憩室、吻合口狭窄、直肠阴道漏、局部感染等. 其中直肠穿孔、盆腔感染、直肠憩室、直肠阴道漏等在临床上罕见, 偶有报道[28-31]. 一项关于PPH和传统外剥内扎术的Meta分析[19]显示在术后狭窄、肛门失禁、皮赘发生率方面无统计学差异. 部分地区的医疗机构的报告及相关的系统回顾显示PPH术后并发症的几率大

相关报道
PPH手术对于因直肠前突等原因引起的出口梗阻型便秘的近期疗效尚可.

约在5%-20%[32-34]. 2010年美国关于痔诊断和治疗的指南[35]认为PPH与传统手术的总并发症无明显差异. 只要术者具有胃肠道吻合的操作经验, 遵循规范的操作, 小心处理吻合附近可能出现的出血, 一般不会出现严重的并发症.

出血是外科术后最常见的并发症之一. PPH[4,36]治疗Ⅱ-Ⅳ期(没有血栓形成)的内痔的术后出血率在1%-11%之间, 但极少情况需要在麻醉下进行手术干预治疗. 一项荟萃分析[36](包括15项前瞻性随机试验)提示Ⅳ期的内痔采用PPH治疗, 术后出血的概率较高.

术后疼痛轻微是PPH的优势体现. 一项对比PPH和传统痔切除的荟萃分析[10](27项随机试验, 2279例患者)验证了这一点. 但不可否认临床仍然存在原因不明的术后慢性肛门直肠疼痛的情况[23].

里急后重和急便感在PPH[37]的术后发生概率高于传统痔切除术. 文献[38-40]表明Ⅳ期内痔伴直肠便意感觉容量小或直肠顺应性数值低的患者采取PPH治疗, 术后发生里急后重和急便感的几率较高.

3 PPH在临床应用所面临的问题及相关对策

综合上述反对PPH意见, PPH与传统手术相比, 主要存在3个问题: (1)治疗上优势体现在近期疗效, 远期有复发脱垂和再次手术的风险; (2)对于患者而言, 治疗费用相对传统外剥内扎术较高; (3)尽管在总的并发症发生率上, PPH与传统外剥内扎术无明显差异, 但PPH独有的几种并发症(如直肠阴道瘘、直肠穿孔、骨盆败血症等)均有报道, 这些现象提示了这项技术潜在的危险性. 随着PPH在临床上应用的推广, 上述问题也引起国内外许多学者重视并试图解决这些问题. 现总结如下.

3.1 适应证的重新界定 有许多文献[41,42]报道PPH治疗处于Ⅳ期和局部血栓形成的内痔的术后并发症和复发几率相对较高, 同时有研究[43]验证了无论是PPH还是多普勒引导下痔动脉结扎术都不能完全中断直肠上动脉的所有分支. 基于Ⅳ期内痔术后出血相对较高的事实和痔的动脉供应血管经肠壁由外向内垂直进入肌层而不是经黏膜由上向下走行以及直肠下动脉和肛门动脉的分支也参与供应痔核的解剖学认识, Longo通过切除黏膜从而切断直肠上动脉的终末分支并不能完全阻断痔的血管供应. 因此, PPH在本质上不能减少痔的血管供应. 另外, 基于肛垫滑动[44]学说, 痔病患者的肛垫组织都有明显的病理改变(例如胶原纤维和弹性纤维的退行性改变), Ⅳ期的内痔的病理改变不可逆, Treitz肌和弹力纤维大多疏松、断裂, 加之Ⅳ期痔核本体较大, 所以PPH对于Ⅳ期的内痔无法维持长时间的“悬吊”. 有研究者[45]通过对PPH术后进行长期随访(平均时间为8年)发现术后复发率与术前内痔的分期程度存在相关性, 间接验证了上述观点.

基于以上情况, PPH的适应证应该重新界定为Ⅱ-Ⅲ期的内痔, 而不是Ⅲ-Ⅳ期的内痔.

3.2 针对PPH操作技术的改良 国内部分学者认为PPH未对病理性肛垫进行处理是导致PPH术后复发较高的原因, 因此, 他们在总结自身和新加坡地区实践的基础上, 将PPH的荷包缝合高度由原先距齿线的5-8 cm调整为2-3 cm, 短期疗效明显提高, 但疤痕体质可能是这项改良技术的禁忌证[46]. 结果表明通过降低荷包的缝合位置切除部分痔核组织能提高近期疗效, 降低肠穿孔、盆腔感染等严重并发症. 国外一项关于PPH疗效的相关性研究[47]表明PPH疗效与切下的样本厚度、荷包高度存在相关性, 提示降低荷包缝合高度和环切至黏膜肌层能够提高PPH疗效.

3.3 在PPH的基础附加其他手术 荷兰[48]的一项回顾性研究发现首次采取橡皮圈套扎治疗, 二次手术再由有丰富PPH经验的外科医师进行PPH治疗(需要环切至黏膜肌层), 可以有效地减少术后的复发和痔核的再度脱垂. 我国学者分别对中文和英文报道的PPH进行荟萃分析[49]发现PPH英文报道的PPH术后复发和术后皮赘的几率远高于中文报道的文献, 并认为这与中国普遍在PPH术后追加手术有关. 欧美研究[50]证实了其开展的PPH术后皮赘远高于传统手术. 2010年美国结直肠外科医师协会标准化工作委员会起草的痔诊断和治疗指南[35]也指出单独采用PPH不适用于伴有外痔较大或伴血栓的混合痔.

因此, 针对痔的严重程度采取个体化治疗的原则. 例如对于外痔较大的患者, 可以在PPH的基础上追加外痔切除, 可以巩固现有疗效, 降低远期复发.

PPH在临床的应用已有15年, 尽管存在一些不足, 但其手术时间短、术后疼痛轻微、恢复时间短的优势是符合现代快速康复的微创理念. 相信随着对PPH改进后的更多高级别循

创新盘点
本文从PPH手术临床国内外现状、面临的问题及相关对策进行综述, 指出了其现存的优势和不足, 为该手术更好地应用于临床实践提供参考.

应用要点
本文指出重新界定适应证、手术改良以及必要时附加其他手术, 有利于改善PPH现存问题和临床的推广应用.

名词解释
Treitz肌: 痔的黏膜下层平滑肌, 起于联合纵肌和内括约肌.

证医学证据的出现, 能给这项技术带来长足的进步, 从而造福广大患者.

4 参考文献

1 Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 102-117 [PMID: 17189119]
2 Vinson-Bonnet B. [Hemorrhoidal surgery: new trends for day-case surgery]. *Presse Med* 2014; 43: 297-300 [PMID: 24485829 DOI: 10.1016/j.lpm.2013.1106]
3 Longo A. Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoids Prolapsed with a circular stapling device: a new procedure. Rome: Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, 1998: 3-6
4 Manfredelli S, Montalto G, Leonetti G, Covotta M, Amatucci C, Covotta A, Forte A. Conventional (CH) vs. stapled hemorrhoidectomy (SH) in surgical treatment of hemorrhoids. Ten years experience. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 129-134 [PMID: 22462333]
5 于常虎. 痔上黏膜环形切除钉合术治疗痔疮的疗效观察. 慢性病学杂志 2015; 16: 87-88
6 Nisar PJ, Acheson AG, Neal KR, Scholefield JH. Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1837-1845 [PMID: 15622575 DOI: 10.1007/s10350-004-0679-8]
7 Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy). *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 878-892 [PMID: 17380367 DOI: 10.1007/s10350-006-0852-3]
8 Cosenza UM, Conte S, Mari FS, Nigri G, Milillo A, Gasparrini M, Pancaldi A, Brescia A. Stapled anopexy as a day surgery procedure: our experience over 400 cases. *Surgeon* 2013; 11 Suppl 1: S10-S13 [PMID: 23165103 DOI: 10.1016/j.surge.2012.09.005]
9 Giordano P, Gravante G, Sorge R, Ovens L, Nastro P. Long-term outcomes of stapled hemorrhoidopexy vs conventional hemorrhoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2009; 144: 266-272 [PMID: 19289667 DOI: 10.1001/archsurg.2008.591]
10 Burch J, Epstein D, Sari AB, Weatherly H, Jayne D, Fox D, Woolacott N. Stapled haemorrhoidopexy for the treatment of haemorrhoids: a systematic review. *Colorectal Dis* 2009; 11: 233-243; discussion 243 [PMID: 18637932 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01638.x]
11 Laughlan K, Jayne DG, Jackson D, Rupprecht F, Ribaric G. Stapled haemorrhoidopexy compared to Milligan-Morgan and Ferguson haemorrhoidectomy: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 335-344 [PMID: 19037647 DOI: 10.1007/s00384-008-0611-0]
12 Milone M, Maietta P, Leongito M, Pesce G, Salvatore G, Milone F. Ferguson hemorrhoidectomy: is still the gold standard treatment? *Updates Surg* 2012; 64: 191-194 [PMID: 22488271 DOI: 10.1007/s13304-012-0155-2]
13 Argov S, Levandovsky O, Yarhi D. Milligan-Morgan hemorrhoidectomy under local anesthesia - an old operation that stood the test of time. A single-team experience with 2,280 operations. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 981-985 [PMID: 22350269 DOI: 10.1007/s00384-012-1426-6]
14 Tokunaga Y, Sasaki H, Saito T. Evaluation of sclerotherapy with a new sclerosing agent and stapled hemorrhoidopexy for prolapsing internal hemorrhoids: retrospective comparison with hemorrhoidectomy. *Dig Surg* 2010; 27: 469-472 [PMID: 21063123 DOI: 10.1159/000320321]
15 Bruni T, Occelli G. The Italian Society of Colo-Rectal Surgery (SICCR) Annual Report of the Coloproctology Units (UCP Club). *Tech Coloproctol* 2006; 10: 274-275
16 Ribarić G, Kofler J, Jayne DG. Stapled hemorrhoidopexy, an innovative surgical procedure for hemorrhoidal prolapse: cost-utility analysis. *Croat Med J* 2011; 52: 497-504 [PMID: 21853544 DOI: 10.3325/cmj.2011.52.497]
17 姚礼庆, 钟芸诗, 任重. 吻合器痔上黏膜环切钉合术15年疗效再评估. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1211-1212
18 周春华, 任华, 蔡维, 谢琦, 居同法, 金慧成. 吻合器痔上黏膜环形切除钉合术治疗重度混合痔的并发症分析. 中华消化外科杂志 2014; 13: 964-966
19 王国强, 刘扬, 刘青, 杨润清, 洪文, 范凯, 路明. 吻合器痔上黏膜环切术的近远期疗效及安全性的Meta分析. 中华外科杂志 2013; 51: 1034-1038
20 Zhao Y, Ding JH, Yin SH, Hou XL, Zhao K. Predictors of early postoperative pain after stapled haemorrhoidopexy. *Colorectal Dis* 2014; 16: O206-O211 [PMID: 24345295 DOI: 10.1111/codi.12531]
21 Pramateftakis MG, Pavlidis L, Koumourtzis M, Sxisas N, Rampiadou C. The use of a detachable anvil enables an easier and safer stapled hemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 575-577 [PMID: 23076287 DOI: 10.1007/s10151-012-0907-5]
22 Butterworth JW, Peravali R, Anwar R, Ali K, Bekdash B. A four-year retrospective study and review of selection criteria and post-operative complications of stapled haemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 369-372 [PMID: 22821277 DOI: 10.1007/s10151-012-0862-1]
23 Ielpo B, Venditti D, Balassone V, Favetta U, Buonomo O, Petrella G. Proctalgia as a late complication of stapled hemorrhoidectomy. Report of our case series. *Int J Surg* 2010; 8: 648-652 [PMID: 20797456 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.07.303]
24 Naldini G, Martellucci J, Moraldi L, Romano N, Rossi M. Is simple mucosal resection really possible? Considerations about histological findings after stapled hemorrhoidopexy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 537-541 [PMID: 19169693 DOI: 10.1007/s00384-009-0636-z]
25 Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH. Documented complications of staple hemorrhoidopexy: a systematic review. *Int Surg* 2015; 100: 44-57 [PMID: 25594639 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00173.1]
26 Jaiswal SS, Gupta D, Davera S. Stapled hemorrhoidopexy - Initial experience from a general surgery center. *Med J Armed Forces India* 2013; 69: 119-123 [PMID: 24600083 DOI: 10.1016/j.mjafi.2012.08.015]
27 Guraya SY, Khairy GA. Stapled hemorrhoidectomy; results of a prospective clinical trial in saudi arabia. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1949-1952 [PMID:

24179906 DOI: 10.7860/JCDR/2013/6995.3367]
28 Na SK, Jung HK, Shim KN, Jung SA, Chung SS. Iatrogenic rectal diverticulum with pelvic-floor dysfunction in patients after a procedure for a prolapsed hemorrhoid. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 50-53 [PMID: 24639972 DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.50]
29 Šuchá R, Duchoň R, Pinďák D, Dolník J. [Rare complication after stapled hemorrhoidectomy]. *Rozhl Chir* 2013; 92: 506-508 [PMID: 24283741]
30 De Santis G, Gola P, Lancione L, Sista F, Pietroletti R, Leardi S. Sigmoid intramural hematoma and hemoperitoneum: an early severe complication after stapled hemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 315-317 [PMID: 21678070 DOI: 10.1007/s10151-011-0696-2]
31 Dowden JE, Stanley JD, Moore RA. Obstructed defecation after stapled hemorrhoidopexy: a report of four cases. *Am Surg* 2010; 76: 622-625 [PMID: 20583519]
32 Beattie GC, McAdam TK, McIntosh SA, Loudon MA. Day case stapled haemorrhoidopexy for prolapsing haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2006; 8: 56-61 [PMID: 16519639 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00846.x]
33 Stukavec J, Horák L. [Complications of the Longo Procedure--rectal occlusion]. *Rozhl Chir* 2006; 85: 517-519 [PMID: 17233180]
34 Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 7-19 [PMID: 18512007 DOI: 10.1007/s10151-008-0391-0]
35 Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1059-1064 [PMID: 21825884 DOI: 10.1097/DCR.obo13e318225513d]
36 Finco C, Sarzo G, Savastano S, Degregori S, Merigliano S. Stapled haemorrhoidopexy in fourth degree haemorrhoidal prolapse: is it worthwhile? *Colorectal Dis* 2006; 8: 130-134 [PMID: 16412073 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00912.x]
37 Ganio E, Altomare DF, Milito G, Gabrielli F, Canuti S. Long-term outcome of a multicentre randomized clinical trial of stapled haemorrhoidopexy versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2007; 94: 1033-1037 [PMID: 17520710]
38 De Nardi P, Corsetti M, Passaretti S, Squillante S, Castellaneta AG, Staudacher C, Testoni PA. Evaluation of rectal sensory and motor function by means of the electronic barostat after stapled hemorrhoidopexy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1255-1260 [PMID: 18470557 DOI: 10.1007/s10350-008-9349-6]
39 Filingeri V, Gravante G. Stapled hemorrhoidopexy followed by fecal urgency and tenesmus: methodological complication or surgeon's mistake? *Tech Coloproctol* 2006; 10: 149 [PMID: 16826337]
40 Schmidt J, Dogan N, Langenbach R, Zirngibl H. Fecal urge incontinence after stapled anopexia for prolapse and hemorrhoids: a prospective, observational study. *World J Surg* 2009; 33: 355-364 [PMID: 19034570 DOI: 10.1007/s00268-008-9818-z]
41 Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Kanellos I, Angelopoulos S, Mantzoros I, Betsis D. Long-term results after stapled haemorrhoidopexy for fourth-degree haemorrhoids: a prospective study with median follow-up of 6 years. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 144-147; discussion 147-148 [PMID: 17510741 DOI: 10.1007/s10151-007-0344-z]
42 Mattana C, Coco C, Manno A, Verbo A, Rizzo G, Petito L, Sermoneta D. Stapled hemorrhoidopexy and Milligan Morgan hemorrhoidectomy in the cure of fourth-degree hemorrhoids: long-term evaluation and clinical results. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1770-1775 [PMID: 17701371 DOI: 10.1007/s10350-007-0294-6]
43 Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1044-1050 [PMID: 16843876 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.004]
44 Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2009-2017 [PMID: 22563187 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2009]
45 Michalik M, Pawlak M, Bobowicz M, Witzling M. Long-term outcomes of stapled hemorrhoidopexy. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 18-23 [PMID: 24729805 DOI: 10.5114/wiitm.2011.35784]
46 Chew MH, Chiow A, Tang CL. Keloid formation after stapled haemorrhoidectomy causing anal stenosis: a rare complication. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 351-352 [PMID: 19018463 DOI: 10.1007/s10151-008-0447-1]
47 Luglio G, Bucci L, D'Antonio D, Quarto G, Benassai G, Tarquini R, Celentano V, Giglio MC, Massa S. Stapled haemorrhoidopexy: correlation among histology, intraoperative morphology and interindividual anatomic variability in muco-haemorrhoidal prolapse. *Ann Ital Chir* 2014; 85: 143-147 [PMID: 24901972]
48 Festen S, Molthof H, van Geloven AA, Luchters S, Gerhards MF. Predictors of recurrence of prolapse after procedure for prolapse and haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2012; 14: 989-996 [PMID: 21951513 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02837.x]
49 Gao XH, Fu CG, Nabieu PF. Residual skin tags following procedure for prolapse and hemorrhoids: differentiation from recurrence. *World J Surg* 2010; 34: 344-352 [PMID: 20012615 DOI: 10.1007/s00268-009-0295-9]
50 Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA. Stapled hemorrhoidopexy is associated with a higher long-term recurrence rate of internal hemorrhoids compared with conventional excisional hemorrhoid surgery. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1297-1305 [PMID: 17665254 DOI: 10.1007/s10350-007-0308-4]

同行评价
本文总结分析了吻合器PPH的国内外临床研究结果，并对相应对策进行相关探讨.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2250

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2250-2255
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤息肉易感基因片段联合对HT-29细胞的影响

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张 爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣

背景资料
在结肠癌发生过程中结肠腺瘤易感基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)突变失活是早期分子事情, *APC*基因突变导致其表达"短截型"APC蛋白, 最终导致下游*Survivin*基因的转录过程激活, *Survivin*作为一种凋亡抑制基因, 能够抑制结肠癌细胞的凋亡, 导致癌症并引起癌症的进一步进展.

袁禧先, 佳木斯大学附属第一医院消化二科 黑龙江省佳木斯市 154003
隋子奇, 孙理婷, 杨延涛, 佳木斯大学临床医学院 黑龙江省佳木斯市 154003
张爽, 齐齐哈尔市第一医院消化科 黑龙江省齐齐哈尔市 161005
薛鸿鹏, 黑龙江省医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150030
葛文松, 上海交通大学医学院附属新华医院消化科 上海市 200000
王凤荣, 佳木斯大学附属第一医院研究生办公室 黑龙江省佳木斯市 154003
袁禧先, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤基因诊断及治疗的研究.
2014年佳木斯大学研究生科技创新基金资助项目, No. LM2014_030
黑龙江省2011年研究生创新科研资金资助项目, No. YJSCX2011-380HLJ
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. H201368
作者贡献分布: 此课题由袁禧先与葛文松设计并指导实验完成; 实验操作由隋子奇、孙理婷、张爽及杨延涛共同完成; 数据分析由张爽与王凤荣完成; 杨延涛与薛鸿鹏完成论文写作.
通讯作者: 杨延涛, 154003, 黑龙江省佳木斯市学府街148号, 佳木斯大学临床医学院. 36400629@qq.com
电话: 0454-8606525
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment in HT-29 cells

Xi-Xian Yuan, Zi-Qi Sui, Li-Ting Sun, Shuang Zhang, Yan-Tao Yang, Hong-Peng Xue, Wen-Song Ge, Feng-Rong Wang

Xi-Xian Yuan, Department of Digestive Diseases II, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Zi-Qi Sui, Li-Ting Sun, Yan-Tao Yang, Clinical Medical College of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Shuang Zhang, Department of Digestive Diseases, the First Hospital of Qiqihar City, Qiqihar 161005, Heilongjiang Province, China
Hong-Peng Xue, Department of Gastroenterology, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150030, Heilongjiang Province, China
Wen-Song Ge, Department of Gastroenterology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200000, China
Feng-Rong Wang, Graduate Student Office, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Supported by: the 2014 Scientific Technology Foundation for Graduate Students of Jiamusi University, No. LM2014_030; the 2011 Scientific Research Foundation for Graduate Students of Heilongjiang Province, No. YJSCX 2011-380HLJ; Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China, No. H201368
Correspondence to: Yan-Tao Yang, Clinical Medical College of Jiamusi University, 148 Xuefu Street, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China. 36400629@qq.com
Received: 2015-03-02 **Revised:** 2015-03-27
Accepted: 2015-04-02 **Published online:** 2015-05-18

Abstract

AIM: To observe the effect of Survivin shRNA combined with adenomatous polyposis coli (APC) fragment on the expression of Survivin and cell proliferation in HT-29 cells.

METHODS: Lentiviral vectors for Survivin shRNA and APC fragment were constructed and transfected into HT-29 cells, alone or in combination. Cells were divided into a negative control group, an empty vector group, an shRNA group, an APC group, and an shRNA + APC group. After 48 h of infection, the Survivin mRNA and protein expression was detected by real-time PCR and Western blot, respectively. The proliferation of cells was assayed by CCK8.

同行评议者
朱建伟, 教授, 江苏南通大学附属医院普外科四病区

RESULTS: ShRNA + APC significantly decreased the expression of Survivin mRNA and protein and cell proliferation compared with the other groups ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Survivin shRNA combined with APC fragment can inhibit the expression of Survivin mRNA and protein and down-regulate cell proliferation in HT-29 cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Survivin shRNA; APC fragment; Lentiviral vector

Yuan XX, Sui ZQ, Sun LT, Zhang S, Yang YT, Xue HP, Ge WS, Wang FR. Effect of lentiviral-mediated delivery of Survivin shRNA with adenomatous polyposis coli fragment in HT-29 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2250-2255 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2250.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2250

摘要

目的: 观察*Survivin* shRNA、结肠腺瘤息肉易感基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)片段联合对HT-29细胞Survivin表达及细胞增殖的影响.

方法: 构建Survivin shRNA慢病毒载体、APC有效片段慢病毒载体, 对HT-29细胞分别采用单慢病毒载体侵染及联合侵染. 实验分阴性对照组、空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组, 对侵染48 h后的HT-29细胞进行real-time PCR、Western blot及CCK8细胞增殖检测, 检测Survivin mRNA、蛋白表达水平及对细胞增殖的影响.

结果: (1)shRNA+APC联合组与其余各组相比, Survivin mRNA表达量显著下降(P<0.05); (2)shRNA+APC联合组与其余各组相比, 其Survivin蛋白抑制率明显高于其余各组(P<0.05); (3)shRNA+APC联合组与其余各组相比, 细胞增殖速度低于其余各组(P<0.05).

结论: Survivin shRNA与APC片段联合能抑制HT-29细胞内Survivin mRNA及蛋白的表达, 同时能够抑制细胞增殖能力, 并且优于单个基因侵染.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠癌; Survivin shRNA; APC有效片段; 慢病毒载体

核心提示: 双基因联合治疗对结肠癌HT-29细胞的增殖的抑制及对*Survivin*基因表达的抑制效果均优于单个基因治疗, 为进一步研究动物体内实验提供了一定的实验基础. 同时双基因及多基因联合也有望成为一种新的肿瘤治疗手段.

袁禧先, 隋子奇, 孙理婷, 张爽, 杨延涛, 薛鸿鹏, 葛文松, 王凤荣. 慢病毒介导Survivin shRNA与结肠腺瘤易感基因片段联合对HT-29细胞的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2250-2255 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2250.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2250

0 引言

结肠癌发病机制涉及到多个异常失活、异常表达基因的共同作用. 针对于这些功能异常的基因作为靶基因对其进行纠正治疗, 可能会对结肠癌的进展产生一定影响. 结肠腺瘤易感基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)突变导致其表达“短截型”APC蛋白, 从而激活下游*Survivin*基因的转录过程, 导致癌症并引起癌症的进一步进展[1]. *Survivin*基因是目前发现最强的凋亡抑制因子, 通过抑制细胞凋亡并参与细胞的有丝分裂过程而发挥其功能[2]. 目前已经有学者将*APC*、*Survivin* shRNA基因利用载体分别转染结肠癌细胞后发现能够对结肠癌细胞的增殖起到抑制作用, 但将两者联合应用尚未见报道. 故本研究选取了在结肠癌发生进展过程中密切相关的基因*APC*、*Survivin*, 采用干扰异常表达基因和补偿异常失活基因相结合来达到对结肠癌联合治疗, 以探求对结肠癌更加有效治疗方式. 采用*Survivin* shRNA、APC有效片段(aa1020-1698)慢病毒载体联合侵染HT-29细胞, 来观察细胞增殖及*Survivin*基因在HT-29细胞内的表达水平, 从而为结肠癌双基因联合治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 结肠癌HT-29细胞株、293T细胞株(中科院上海细胞所); PDS019-pL质粒(上海诺百生物公司); APC有效片段质粒(上海捷锐生物公司); McCoy's 5a培养基、DMEM培养基(美国Gibco公司); 胎牛血清(美国Gibco公司); 青霉素-链霉素(上海碧云天生物公司); 感受态细胞DH-5α、real-time PCR试剂盒(日本TaKaRa

研发前沿
将Survivin shRNA及APC利用载体分别导入结肠癌细胞中, 已经证明能够对结肠癌细胞增殖起到一定的抑制作用. 将APC有效片段导入细胞后能够使β-catenin表达下调. 双基因联合进行基因治疗是否能够起到比单基因治疗更好的效果尚需要进一步研究.

相关报道
将*Survivin* shRNA基因利用载体导入结肠癌细胞能够对其增殖起到抑制作用并促进结肠癌细胞的凋亡, 而将*APC*基因利用载体导入结肠癌细胞后也能够使细胞周期阻滞于G_2/M期, 从而抑制细胞增殖.

创新盘点

我们使用RNA干扰*Survivin*和外源补偿*APC*基因联合的方法进行基因治疗, 同时利用慢病毒载体实现两个基因在HT-29结肠癌细胞的长期稳定表达, 为进一步构建稳转细胞株及体内动物实验提供基础.

公司); Survivin抗体、GAPDH抗体(美国Santa Cruz公司); 质粒小量抽提试剂盒(康宁生命科学公司); 引物均由上海捷瑞生物公司合成.

1.2 方法

1.2.1 shRNA质粒构建: 本课题组之前相关实验筛选出Survivin干扰效率最佳的siRNA片段为5'-ACTGGACAGAGAAAGAGCC-3'[3], 对siRNA两端加上酶切位点, 中间加上loop序列, 设计出1对互补的shRNA oligo, 1对oligo交由上海捷瑞生物公司合成. 将上述oligo退火形成双链, 用限制性内切酶*BsmB* Ⅰ对PDS019-pL质粒单酶切, 酶切后胶回收大片段. 将退火oligo与酶切后的载体用T4连接酶连接, 连接液转化感受态, 涂布于含有抗生素的LB固体培养基上, 37 ℃倒置培养过夜筛选出阳性克隆. 挑单菌落, 质粒小抽, 送于上海捷瑞生物公司测序. Snapgene软件对测序结果进行比对, shRNA序列与设计完全一致.

1.2.2 慢病毒包装: 对shRNA慢病毒质粒、APC慢病毒质粒、空载质粒分别采用三质粒包装系统共同转染293T细胞进行慢病毒包装, 包装后进行过滤及滴度测定.

1.2.3 细胞培养及实验分组: HT-29细胞采用含10%FBS的McCoy's 5a完全培养液进行培养, 常规操作培养HT-29细胞. 实验分阴性对照组、空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组, 各组分别用对应的慢病毒载体对细胞进行侵染, 阴性对照组不做任何处理. 将HT-29细胞以每孔5×10^5密度铺于12孔板上, 当细胞密度达70%时, 采用空载慢病毒分别以MOI值 = 0、2、5、10、30、60、120侵染HT-29细胞, 侵染过夜, 换新鲜培养液继续培养, 观察72 h阳性细胞比率及细胞生长状态, 确定最适MOI值, 以最适MOI值侵染HT-29细胞.

1.2.4 Real-time PCR测定Survivin mRNA水平: 慢病毒侵染细胞48 h后, 采用TRIzol法提取HT-29细胞总RNA, 取800 ng总RNA, 用RT-PCR试剂盒采用二步法进行反转录. 反转录后, 取1 μL产物进行实时定量测定. 用于扩增Survivin的引物为Sense primer: 5'-CAGATTTGAATCGCGGGACCC-3'; antisense primer: 5'-CCAAGTCTGGCTCGTTCTCAG-3'. 以*β-actin*作内参基因, 通过Ct值进行数据分析其mRNA表达相对水平. 运用Ct值计算出各组Survivin mRNA的相对含量, 相对含量用$2^{-\triangle\triangle Ct}$来表示, △△Ct = (实验组Surivivin平均Ct值-实验组β-actin平均Ct值)-(空载组Surivivin平均Ct值-空载组β-actin平均Ct值). β-actin引物为上游引物: 5'-GTGGACATCCGCAAAGAC-3'; 下游引物: 5'-AAAGGGTGTAACGCAACTAA-3'.

1.2.5 Western blot测定Survivin蛋白表达水平: 慢病毒侵染HT-29细胞48 h后, 用预冷的PBS液漂洗细胞, 吸取残留培养基, 向其中加入蛋白裂解液, 提取细胞总蛋白. 将提取的总蛋白用BCA法测定蛋白浓度. 将样品经SDS-PAGE凝胶电泳分离后条带转移至PVDF膜上, 经过洗膜、封闭缓冲液中封闭1 h、加入一抗4 ℃过夜、TBS洗膜3次、加二抗孵育1 h、洗膜3次过程后, 行ECL显色, 曝光胶片, 并进行光密度分析. 以GAPDH作内参照, Survivin蛋白相对表达水平 = 各组条带吸光度值/GAPDH条带吸光度值. Survivin蛋白抑制率 = 1-实验组相对表达水平/阴性对照组相对表达水平.

1.2.6 CCK8法测定细胞增殖的变化: 提前对HT-29细胞进行CCK8预实验, 以确定加入CCK8溶液后最佳孵育时间和实验最适细胞数. 待慢病毒侵染细胞48 h后, 将细胞从培养皿上消化下来, 每孔按照细胞数15000个铺于96孔板上, 待细胞贴壁后向其中分别滴加10 μL CCK8试剂, 37 ℃孵育, 孵育后用酶标仪测定*A*值, 即为0 h. 按照同样的方式测定24、48、72、96 h *A*值. 每组实验设3个复孔, 每次测定时重复3次. 实验除上述5组外, 额外再设一个不含细胞的空白调零组, 以对转染病毒后的细胞增殖情况进行分析, 计算各组病毒对于细胞增殖的抑制率. 根据测定*A*值作出细胞增殖曲线.

统计学处理 实验数据采用SPSS17.0软件进行统计, 数据以mean±SD表示, 组间数据比较采用ANOVA方差分析, 各组数据间两两比较采用SNK-*q*检验. 以α = 0.05作为检验水准, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 最适MOI值 经过慢病毒侵染72 h后, 观察细胞状态及荧光率, 确定慢病毒侵染HT-29的最适MOI为30.

2.2 Survivin mRNA表达水平 经过real-time

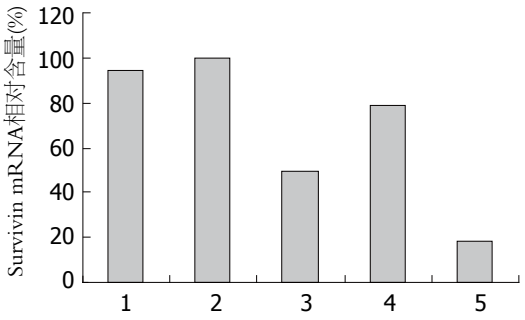


图 1　各组HT-29细胞Survivin mRNA相对表达量. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

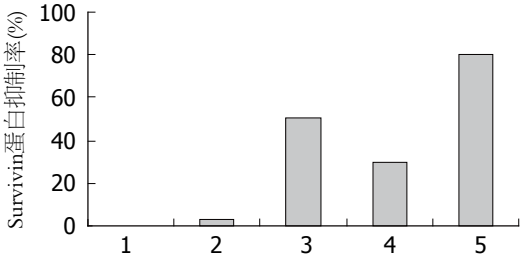


图 2　各组HT-29细胞Survivin蛋白抑制率. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

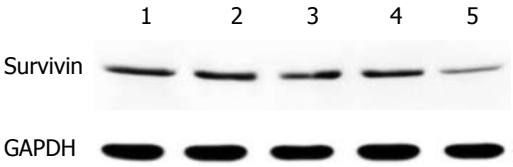


图 3　Western blot检测各组HT-29细胞Survivin蛋白水平. 1: 阴性对照组; 2: 空载组; 3: shRNA组; 4: APC组; 5: shRNA+APC联合组. APC: 结肠腺瘤易感基因.

PCR进行实时定量检测*Survivin*基因mRNA表达水平, 将各组Survivin mRNA的Ct值进行计算$2^{-\triangle\triangle Ct}$, 结果如图1. 结果显示, 与空载体组相比较, 阴性对照组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组中Survivin mRNA表达相对含量分别为(94.17%±3.12%、49.15%±2.41%、79.05%±2.81%、18.66%±0.86%), 各组间差异具有统计学意义(P<0.05). shRNA+APC联合组中Survivin mRNA表达量与shRNA组、APC组相比较组间差异有统计学意义(P<0.05). shRNA+APC联合侵染HT-29后, Survivin mRNA的表达显著降低.

2.3 Survivin蛋白表达水平　蛋白印迹检测结果显示(图2, 3), 与阴性对照组相比较, 空载组、shRNA组、APC组、shRNA+APC联合组中Survivin蛋白抑制率较高(3.22%±0.46%、50.53%±1.26%、29.93%±1.41%、80.64%±1.32%), 各组间差异具有统计学意义(P<0.05). shRNA+APC联合组中Survivin蛋白表达量与shRNA组、APC组相比较组间差异有统计学意义(P<0.05). shRNA+APC联合侵染对于HT-29细胞Survivin蛋白的抑制最明显.

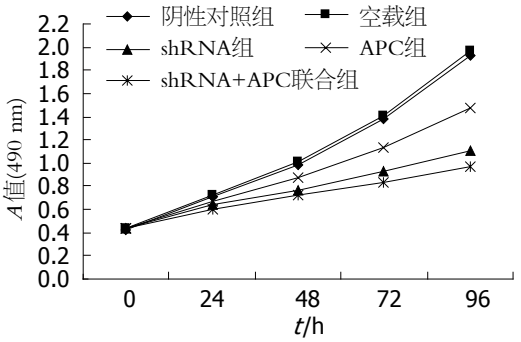


图 4　各组HT-29细胞增殖曲线. APC: 结肠腺瘤易感基因.

2.4 细胞增殖的变化　细胞增殖曲线(图4)显示, 慢病毒侵染HT-29细胞后, 细胞的增殖能力明显受到抑制, 并表现出时间依从性. 与阴性对照组比较, shRNA+APC联合组的24、48、72、96 h细胞增殖抑制率分别为29.7%、40.8%、53.5%、60.6%, 与shRNA组、APC组相比较, 其细胞增殖之间的差异有统计学意义(P<0.05). shRNA+APC联合组其细胞增殖速度显著低于其余各组.

3 讨论

Wnt/β-catenin/Tcf-4信号通路在结肠癌发生发展过程中起到重要作用[4], *APC*基因作为该通路重要的调节基因, *APC*基因如发生突变从而引起*APC*基因表达一种无活性的APC蛋白, 导致Axin/GSK-3/APC复合体的形成受到抑制. Axin/GSK-3/APC复合体则失去了对于信号通路中β-catenin降解的促进作用, 从而胞浆内β-catenin大量进入细胞核后与LEF、Tcf-4结合而进一步激活下游*Survivin*基因的表达[5]. Näthke等[6]利用载体将野生APC蛋白导入结肠癌细胞后, β-catenin大量进入细胞核的现象可被消除.

Survivin是目前发现的具有最强凋亡作用的因子, 其在正常大肠组织内不表达, 而在大肠癌组织中表达水平较高[7]. Pavlidou等[8]的研究表明, Survivin高表达与肿瘤的进展和转移

应用要点

RNA干扰技术已经广泛应用于恶性肿瘤的治疗领域, 基因增强能够使表达有缺陷的基因在细胞中得以表达从而发挥相应功能. 两者联合应用能够找到一条对结肠癌有效的治疗方式.

名词解释

RNA干扰: 是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA诱发的同源mRNA高效特异性降解的现象; 基因增强: 将正常功能的基因转移到有基因缺陷或基因丢失的细胞中以表达正常产物, 从而弥补缺陷基因的功能的一种基因治疗方式.

率增高、复发率增加相关. 针对Survivin机制的研究表明, 一方面Survivin通过BIR的氨基酸残基同Caspase3、Caspase7相结合从而达到对Caspases蛋白酶活性的抑制, Caspases活性受到抑制, 则进一步引起肿瘤细胞的凋亡受到抑制[9]. β-catenin作为Wnt/β-catenin信号通路的核心因子, β-catenin水平含量决定了其下游*Survivin*基因的表达. 刘锋等[10]的研究结果表明, 直肠癌组织中β-catenin的表达与Survivin表达具有相关性, 两者表达呈正相关. 而Zhang等[11]学者研究发现*APC*基因通过抑制β-catenin来达到对Survivin表达的抑制, 这样可以使肠道干细胞向肠腔迁移的进程中产生凋亡从而丧失其干细胞表型. Kim等[12]的研究结果也同样表明, APC可以通过Wnt/β-catenin/Tcf-4信号通路来达到对Survivin表达的调节. 如Survivin持续表达, 细胞凋亡会受到抑制, 进而细胞大量增殖. 癌组织细胞的生长转移的基础为组织血管形成, 在血管形成的过程中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等因子起到重要作用. Li等[13]研究表明, Survivin表达上调可以引起VEGF等血管形成因子表达进而促进肿瘤组织血管形成. 国内孔令建等[14]的结果也表明, Survivin可以通过环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、VEGF而促进结直肠癌组织血管的形成. 因此能够在有效减少Survivin的表达的同时使APC过表达可能会对结肠癌的治疗起到一定的作用.

肿瘤基因治疗方法有基因增强、基因失活等. Cai等[15]、王平等[16]的研究表明, 将*Survivin* shRNA基因利用载体导入结肠癌细胞能够对其增殖起到抑制作用并促进结肠癌细胞的凋亡. Heinen等[17]将*APC*基因导入结肠癌细胞后发现, 细胞周期阻滞于G_2/S期, 进而影响细胞增殖. 但通过载体将两者联合导入细胞中能否取得更强的抑制效果还未见报导. 故本研究选取了在结肠癌发生进展过程中密切相关的基因*APC*、*Survivin*, 采用干扰异常表达基因和补偿异常失活基因相结合来达到对结肠癌联合治疗, 以期待能够达到比单基因更佳的效果, 同时探求对结肠癌更加有效治疗方式. 但由于APC蛋白分子量较大, 通过载体转染比较困难. 我们在查阅资料后选取其中能发挥作用的最强功能片段(aa1020-1698)进行实验[18]. 一方面通过干扰Survivin mRNA的表达; 另外一方面通过外源补偿*APC*基因以避免β-catenin解聚从而达到避免*Survivin*基因的激活, 间接减少Survivin的表达.

载体的选择对于基因治疗非常重要, 由于质粒载体转染效率低, 腺病毒载体所携带的目的基因不能整合到细胞的染色体上, 不能实现长期稳定的表达. 因此, 我们选择侵染效率高并且能够整合到染色体上的慢病毒来实现稳定表达. 本实验在之前实验筛选出的最佳siRNA片段及查阅资料的基础上, 分别构建Survivin shRNA、APC慢病毒载体, 利用慢病毒载体对HT-29细胞进行单独侵染及联合侵染. 对侵染48 h瞬时表达的HT-29结肠癌细胞进行real-time PCR及Western blot后结果显示, 单独侵染组及联合侵染其*Survivin*基因在mRNA及蛋白水平均有一定的降低, 但联合侵染对于*Survivin*基因mRNA、蛋白水平的表达的抑制明显优于其余各组(P<0.05). *Survivin*基因表达水平降低, 则使结肠癌细胞的有丝分裂过程受到抑制, 进而影响细胞的增殖速度. 实验的结果也证明, Survivin shRNA+APC联合组对于HT-29细胞的增殖抑制效果最佳(P<0.05).

通过本实验的研究发现, 与APC慢病毒载体、Survivin shRNA慢病毒载体单独侵染相比, 联合转染对结肠癌HT-29细胞的增殖的抑制及对*Survivin*基因表达的抑制效果均优于他们. 双基因及多基因联合有望成为一种新的肿瘤治疗手段, 为进一步研究动物体内实验提供了一定的实验基础, 同时也为临床治疗结肠癌提供理论基础.

4 参考文献

1 Liu J, Stevens J, Rote CA, Yost HJ, Hu Y, Neufeld KL, White RL, Matsunami N. Siah-1 mediates a novel beta-catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein. *Mol Cell* 2001; 7: 927-936 [PMID: 11389840 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00241-6]

2 Li F, Ackermann EJ, Bennett CF, Rothermel AL, Plescia J, Tognin S, Villa A, Marchisio PC, Altieri DC. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 461-466 [PMID: 10587640 DOI: 10.1038/70242]

3 袁禧先, 张爽, 徐宗云, 王凤荣, 董慧慧. 对人结肠癌细胞株HT-29转染shRNA重组质粒后Survivin基因变化的研究. 中国现代医生 2012; 15: 1-5

4 Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* 2014; 26: 570-579 [PMID: 24308963 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.032]

5 Lepri SR, Zanelatto LC, da Silva PB, Sartori D,

Ribeiro LR, Mantovani MS. Effects of genistein and daidzein on cell proliferation kinetics in HT29 colon cancer cells: the expression of CTNNBIP1 (β-catenin), APC (adenomatous polyposis coli) and BIRC5 (survivin). *Hum Cell* 2014; 27: 78-84 [PMID: 24390805 DOI: 10.1007/s13577-012-0051-6]

6 Näthke IS, Adams CL, Polakis P, Sellin JH, Nelson WJ. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration. *J Cell Biol* 1996; 134: 165-179 [PMID: 8698812 DOI: 10.1083/jcb.134.1.165]

7 毛银玲, 徐刚, 孟凡玲, 娄长杰, 李志伟, 燕飞虎, 张艳桥. P-STAT5和Survivin在结肠腺癌组织中的表达及临床意义. 中国肿瘤临床 2011; 12: 716-719

8 Pavlidou A, Dalamaga M, Kroupis C, Konstantoudakis G, Belimezi M, Athanasas G, Dimas K. Survivin isoforms and clinicopathological characteristics in colorectal adenocarcinomas using real-time qPCR. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1614-1621 [PMID: 21472129 DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1614]

9 Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2000; 7: 602-608 [PMID: 10876248 DOI: 10.1038/76838]

10 刘锋, 孙凌宇, 赵亮, 于雪峰, 徐海涛. 直肠中β-catenin与survivin的表达意义及其相互关系. 中国肿瘤临床 2007; 13: 744-749

11 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8664-8667 [PMID: 11751382]

12 Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003; 362: 205-209 [PMID: 12885482 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4]

13 Li YH, Hu CF, Shao Q, Huang MY, Hou JH, Xie D, Zeng YX, Shao JY. Elevated expressions of survivin and VEGF protein are strong independent predictors of survival in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Transl Med* 2008; 6: 1 [PMID: 18171482 DOI: 10.1186/1479-5876-6-1]

14 孔令建, 赵晶, 曲波, 樊微微, 高善玲. Survivin、COX-2及VEGF在大肠癌中的表达及与肿瘤微血管密度的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2048-2053

15 Cai M, Wang G, Tao K, Cai C. Induction of apoptosis of human colon cancer cells by siRNA recombinant expression vector targeting survivin gene. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29: 45-49 [PMID: 19224161 DOI: 10.1007/s11596-009-0109-1]

16 王平, 肖琳, 董俊红, 李桂枝, 赵春玲, 王守训. 在SW480细胞中沉默survivin基因抑制细胞增殖及hTERT表达. 基础医学与临床 2013; 12: 1528-1532

17 Heinen CD, Goss KH, Cornelius JR, Babcock GF, Knudsen ES, Kowalik T, Groden J. The APC tumor suppressor controls entry into S-phase through its ability to regulate the cyclin D/RB pathway. *Gastroenterology* 2002; 123: 751-763 [PMID: 12198702 DOI: 10.1053/gast.2002.35382]

18 吕梁, 霍继荣, 刘佳, 武捷, 王捷. APC不同功能区域对结肠癌细胞株HT-29中β-连环蛋白表达的影响. 中南大学学报(医学版) 2010; 35: 140-145

同行评价

本研究采用基因干扰和基因补偿相结合对结肠癌联合治疗, 发现能够对结肠癌细胞的增殖起到抑制作用. 本实验联合针对*APC*和*Survivin*的基因治疗, 是一个好的尝试.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2256

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2256-2263
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制

马牧原, 白 洁, 常伟龙, 陶凯雄

背景资料
JZL184是单酰基甘油酯脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)选择性抑制剂. MAGL是甘油三酯代谢中关键酶, 可将甘油三酯分解为游离脂肪酸并且MAGL是内大麻素系统中2-花生四烯酸水解关键酶. MAGL通过调控脂肪酸网络或内大麻素系统影响多种肿瘤的恶性行为.

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科Ⅱ 湖北省武汉市 430022
马牧原, 在读博士, 主要从事胃肠道恶性肿瘤分子生物学的临床及基础研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81172294
作者贡献分布: 本课题由陶凯雄与马牧原设计; 研究过程由陶凯雄指导, 马牧原、白洁及常伟龙共同操作完成; 论文写作、数据分析由陶凯雄与马牧原共同完成.
通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科Ⅱ. tao_kaixiong@163.com
电话: 027-85351619
收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-26
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells

Mu-Yuan Ma, Jie Bai, Wei-Long Chang, Kai-Xiong Tao

Mu-Yuan Ma, Jie Bai, Wei-Long Chang, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery (Division II), Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172294
Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery (Division Ⅱ), Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1277 Hankou Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com
Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-26
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate whether JZL184, a monoacylglycerol lipase inhibitor, induces apoptosis of colorectal cancer cells and to explore the possible mechanism.

METHODS: SW480 and Lovo cells were treated with JZL184, JZL184 + 5-fluorouracil (5-Fu) or 5-Fu alone for 48 h. Apoptosis was assessed by flow cytometry. The protein levels of p-AKT, p-mTOR, pro-Caspase3 and pro-Caspase8 were assessed by Western blot.

RESULTS: Treatment with JZL184 + 5-Fu increased SW480 and Lovo cell apoptosis more significantly than 5-Fu alone (apoptosis increase in SW480 cells: JZL184 + 500 μmol/L 5-Fu 13.91% ± 9.13%, JZL184 + 200 μmol/L 5-Fu 26.34% ± 13.32%, JZL184 + 100 μmol 5-Fu 43.32% ± 8.04%, JZL184 + 10 μmol 5-Fu 31.4% ± 5.82%; Lovo cells: JZL184 + 500 μmol/L 5-Fu 17.56% ± 8.14%, JZL184 + 200 μmol/L 5-Fu 33.04% ± 9.49%, JZL184 + 100 μmol/L 5-Fu 36.91% ± 16.63%, JZL184 + 10 μmol/L 5-Fu 21.26% ± 11.03%). Treatment with JZL184 significantly decreased the protein levels of p-AKT, p-mTOR, pro-Caspase3 and pro-Caspase8 in colorectal cancer SW480 and Lovo cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: JZL184 can inhibit the AKT-mTOR pathway and promote pro-Caspase8 and pro-Caspase3 activation to increase the apoptosis of SW480 and Lovo cells treated with 5-Fu.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Monoacylglycerol lipase; JZL184; Colorectal cancer; AKT-mTOR; Caspase8; Caspase3

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

Ma MY, Bai J, Chang WL, Tao KX. Effect of monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 on apoptosis of colorectal cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2256-2263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2256.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2256

摘要

目的: 研究JZL184对结直肠癌细胞系细胞凋亡的影响及其可能的机制.

方法: 分别用JZL184, JZL184联合不同浓度5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)及单用5-Fu干预SW480和Lovo 48 h, 流式细胞仪检测结直肠癌细胞系SW480和Lovo细胞凋亡率变化. Western blot检测JZL184干预SW480及Lovo 48 h后p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3和pro-Caspase8蛋白水平的变化.

结果: 在结直肠癌细胞系SW480及Lovo中, JZL184联合5-Fu与单用5-Fu组相比细胞凋亡不同程度增加(在SW480中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 13.91%±9.13%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 26.34%±13.32%, JZL184+100 μmol/L 5-Fu 43.32%±8.04%, JZL184+10 μmol/L 5-Fu 31.4%±5.82%; 在Lovo中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 17.56%±8.14%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 33.04%±9.49%, JZL184+100 μmol/L 5-Fu 36.91%±16.63%, JZL184+10 μmol/L 5-Fu 21.26%±11.03%. 与对照组相比, 10 μmol/L JZL184可不同程度抑制结直肠癌细胞系SW480及Lovo p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3、pro-Caspase8蛋白水平(P<0.05).

结论: JZL184抑制AKT-mTOR通路及促进pro-Caspase8和pro-Caspase3裂解活化从而增强5-Fu诱导结直肠癌细胞系SW480, Lovo细胞凋亡, 提高结直肠癌细胞系对5-Fu敏感性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 单酰基甘油脂肪酶; JZL184; 结直肠癌; AKT–mTOR; Caspase8; Caspase3

核心提示: 单酰基甘油脂肪酶脂肪酶抑制剂JZL184可通过活化pro-Caspase8和pro-Caspase3及抑制AKT-mTOR通路促进5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡增多, 提高结直肠癌细胞系对化疗药物敏感性, 因此单酰基甘油脂肪酶脂肪酶是治疗结直肠癌潜在靶点而JZL184可能成为结直肠癌新的治疗手段.

马牧原, 白洁, 常伟龙, 陶凯雄. 单酰基甘油脂肪酶抑制剂JZL184对结直肠癌细胞系凋亡的影响及其机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2256-2263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2256.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2256

0 引言

单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)是一种将三酰甘油分解为游离脂肪酸和甘油的丝氨酸水解酶[1]. 在神经系统中, MAGL是2-花生四烯酸(2-arachidonylglycerol, 2-AG)水解的关键酶[2]. 而2-AG是内源性大麻素系统组成部分, 之前研究[3,4]发现内源性大麻素与机体脑损伤保护, 免疫应答, 炎症反应等有关. JZL184是MAGL高选择性抑制剂, 已有研究[5]证明, JZL184可有效抑制MAGL活性, 并且有效地升高颅内2-AG水平. 基于此, 对于MAGL的研究主要集中在水解2-AG及其对内大麻素系统影响[6]. 2010年, Nomura等[7]研究发现, MAGL在一些高侵袭性肿瘤中高表达, 并且MAGL可以通过调控脂肪酸代谢网络影响肿瘤侵袭及转移. 本科室之前的研究[8]发现MAGL在大肠癌中高表达, 而且MAGL表达水平与患者BMI相关. 利用siRNA及JZL184干扰大肠癌细胞系中MAGL表达, 肿瘤细胞系凋亡增多, Cyclin D1和Bcl-2表达量降低, 但是抑制MAGL活性与肿瘤凋亡的关系尚不清楚. 本研究使用JZL184抑制MAGL活性, 检测JZL184联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)对结直肠癌细胞系凋亡影响, 探讨JZL184对结直肠癌凋亡的作用及与相关凋亡蛋白之间的关系, 以寻找结直肠癌治疗新的靶点及措施.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM高糖培养基购自美国Hyclone公司; 10%胎牛血清购自美国Gibco公司; 二甲基亚砜(dimethyl sulphoxide, DMSO); 5-Fu及GAPDH一抗购自美国Sigma公司; Annexin-V FITC/PI试剂盒购自南京凯基公司; p-AKT(Ser473)、p-mTOR(Ser2448)、pro-Caspase3及pro-Caspase8一抗购自美国Cell Signal Technology公司; 过氧化物酶标记羊抗

研发前沿

MAGL除了参与脂代谢及内大麻素系统调控外, 近年来研究发现MAGL与多种恶性肿瘤的细胞增殖、细胞凋亡及侵袭能力等密切相关. AKT-mTOR通路是体内重要的信号通路, 而Caspase家族是细胞凋亡过程重要组成部分, 上述两者一直是肿瘤研究的热点.

相关报道 Nomura等发现MAGL调控脂肪酸网络增加多种恶性肿瘤侵袭性, Ye等研究发现MAGL在结直肠癌中高表达, 抑制*MAGL*基因表达可降低结直肠癌细胞系增殖能力、促使细胞周期阻滞及诱导肿瘤细胞凋亡.

兔二抗购自武汉博士德公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 结直肠癌细胞系SW480及Lovo由武汉协和医院胃肠外科实验室存放, 培养条件10%胎牛血清, DMEM培养基, 在37 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱中培养.

1.2.2 AnnexinV-FITC/PI双标法检测细胞凋亡: JZL184溶解在DMSO中, 使用10 μmol/L JZL184分别联合500、200、100、10 μmol/L的5-Fu处理结直肠癌细胞系SW480, Lovo, 对照组为单用不同浓度5-Fu. 干预48 h后, 胰酶消化收集各组细胞后, 按照AnnexinV-FITC/PI试剂盒说明书加入相应试剂. 凋亡率 = 右下象限细胞数量/上机总细胞数量. 实验重复3次. 凋亡提升率(%) = (实验组凋亡率-对照组凋亡率)/对照组凋亡率.

1.2.3 Western blot检测p-AKT、p-mTOR、pro-Caspase3、pro-Caspase8蛋白水平: 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480及Lovo, 48 h后提取蛋白, BCA法测定蛋白浓度. 取等量蛋白样品, 依据蛋白质分子量大小分别选用6%及10%SDS-PAGE分离, 电泳后转膜, 室温封闭2 h后, 分别加入p-AKT/p-mTOR/pro-Caspase3/pro-Caspase8一抗4 ℃孵育过夜, 二抗室温孵育1 h, ECL发光剂发光, Bio-Red凝胶成像分析仪器扫描图像, 并利用Image Lab分析图片条带灰度. 结果以GAPDH作为内参, 采用相对于对照组蛋白表达量的倍数表示.

统计学处理 所有实验重复3次, 采用SPSS18.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间均数比较采用单因素方差分析及*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 JZL184在结直肠癌细胞系中促进5-Fu细胞凋亡作用 与单用5-Fu组相比, JZL184联合用药组细胞凋亡率不同程度的提升. 在SW480中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 13.91%±9.13%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 26.34%±13.32%, JZL184+100 μmol 5-Fu 43.32%±8.04%, JZL184+10 μmol 5-Fu 31.4%±5.82%; 在Lovo中凋亡率提升分别为: JZL184+500 μmol/L 5-Fu 17.56%±8.14%, JZL184+200 μmol/L 5-Fu 33.04%±9.49%, JZL184+100 μmol/L 5-Fu 36.91%±16.63%, JZL184+10 μmol/L 5-Fu 21.26%±11.03%(图1, 2).

2.2 JZL184抑制结直肠癌细胞系中p-AKT和p-mTOR的蛋白水平 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480和Lovo, 与对照组相比, p-AKT蛋白相对表达量在SW480及Lovo细胞系均明显下降($P<0.05$), p-mTOR蛋白相对表达量SW480及Lovo细胞系均明显下降($P<0.05$)(图3).

2.3 JZL184抑制结肠癌细胞系中pro-Caspase3及pro-Caspase8的蛋白水平 10 μmol/L JZL184干预结直肠癌细胞系SW480和Lovo, 与对照组相比, pro-Caspase3蛋白相对表达量在SW480及Lovo细胞系均明显下降($P<0.05$), pro-Caspase8蛋白相对表达量SW480及Lovo细胞系均明显下降($P<0.05$)(图4).

3 讨论

MAGL作为2-AG水解关键酶, 通过影响内大麻素系统从而在外周组织及中枢神经系统发挥重要作用. 最新的研究[9-11]表明, 内大麻素系统在部分肿瘤中可以抑制癌细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 在肿瘤生长中影响肿瘤血管生成. Nomura等[7]发现MAGL通过MAGL-FFA通路影响脂肪酸代谢, 从而导致一系列的脂质信号分子改变, 如溶血磷脂酰胆碱(lysoph-osphatidylcholine, LPC), 溶血磷脂酸乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine, LPE), 溶血磷脂酸(lysophosphatidic, LPA)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 特别是PGE2和LPA在已有的研究[12]中发现与肿瘤增殖和转移密切相关. 并且Nomura等[13]还发现在雄激素依赖的前列腺癌中, MAGL通过大麻素系统和脂肪酸网络同时影响肿瘤细胞增殖和转移.

AKT-mTOR分子通路是细胞信号分子通路的重要部分, AKT属于PI3K下游[14], 具有两个磷酸化位点丝氨酸蛋白(Ser473)及苏氨酸蛋白(Thr308)[15]. AKT在肿瘤细胞中作用广泛, 大肠癌中磷酸化AKT激活下游靶蛋白, 从而抑制大肠癌凋亡及促进血管生成等[16], 并且抑制AKT磷酸化可增加结肠癌对化疗药物敏感性[17]. mTOR与AKT同样属于丝氨酸苏氨酸蛋白家族激酶, 调控细胞生长及增殖[18]. AKT-mTOR通路异常激活可以减少大肠癌细胞凋亡, 促进肿瘤细胞转移和侵袭[19,20], 并且大肠癌

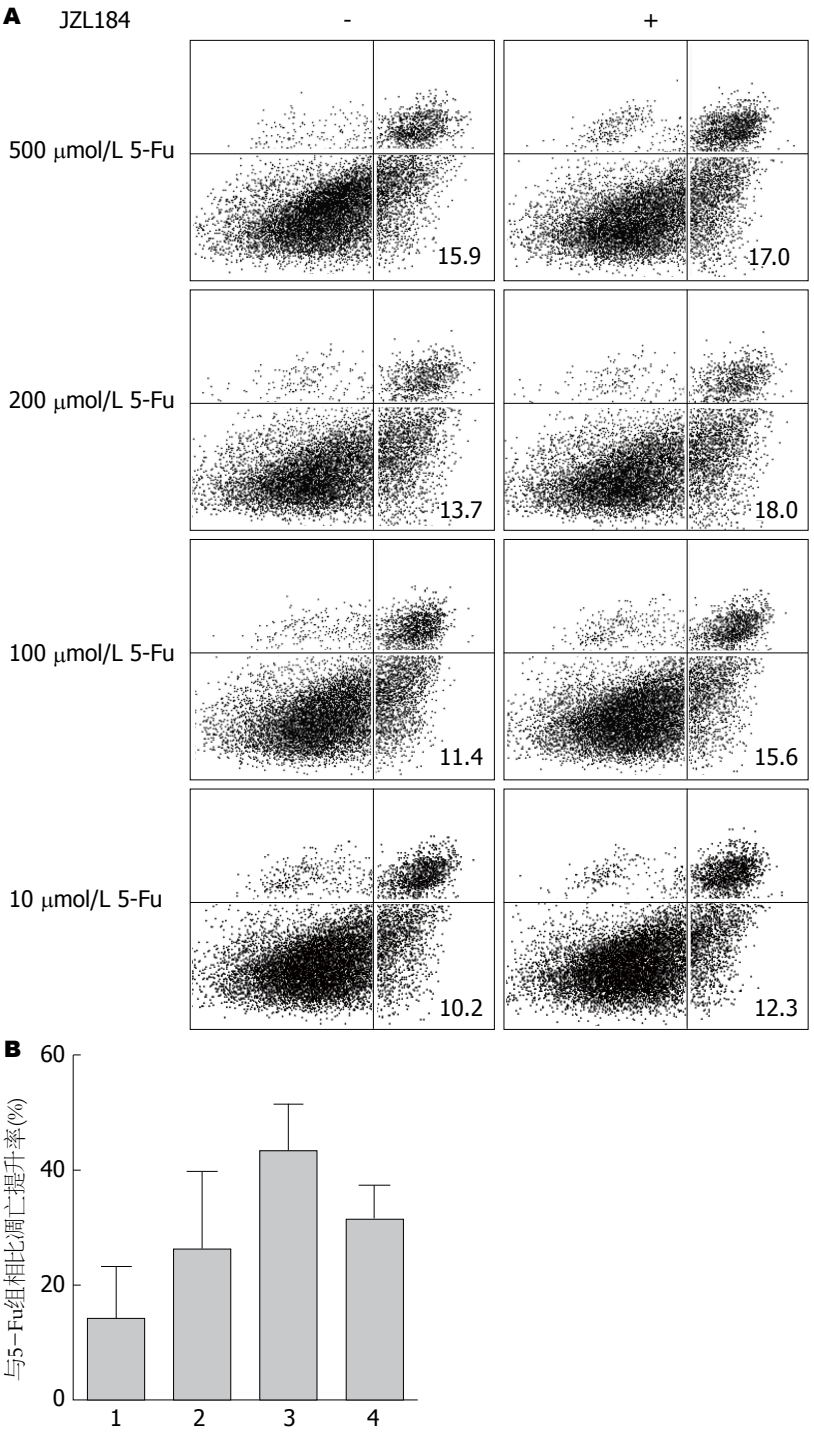


图 1　与单用5-Fu相比, 10 μmol/L JZL184联合5-Fu诱导SW480细胞系凋亡增多. A: AnnexinV-FITC/PI双标法检测细胞凋亡; B: 与单用5-Fu相比, JZL184联合用药组对SW480细胞凋亡提升率. 1: 10 μmo/L JZL184+500 μmol/L 5-Fu; 2: 10 μmo/L JZL184+200 μmol/L 5-Fu; 3: 10 μmo/L JZL184+100 μmol/L 5-Fu; 4: 10 μmo/L JZL184+10 μmol/L 5-Fu. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

创新盘点

本实验中JZL184可提高结直肠癌细胞系对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)敏感性, 提高5-Fu诱导肿瘤细胞凋亡的能力, 并发现JZL184抑制AKT-mTOR通路并活化pro-Caspase8及pro-Caspase3, 揭示MAGL与结直肠癌凋亡及肿瘤耐药间的相关机制.

组织中, p-AKT及mTOR过表达与肿瘤分期及预后有着密切的关系[21,22].

肿瘤发生发展与细胞凋亡之间的关系密不可分, 而Caspase家族在细胞凋亡中发挥重要作用. 这其中Caspase3作为重要凋亡执行因子, 处在凋亡级联反应下游, 他的活化可以导致细胞凋亡不可逆转[23]. 研究[24]表明Caspase3活化异常与大肠癌分化程度等密切相关, 除此之外, 有研究[25]表明在耐药细胞中Caspase3活性降低与肿瘤耐药有重要作用. 非活化形式pro-Caspase3存在于细胞中, 上游凋亡蛋白如非活化形式的pro-Caspase8自我活化后会激活其下

应用要点

目前MAGL与多种肿瘤相关但其机制仍缺乏详细的研究. 本研究发现JZL184与结直肠癌化疗药物敏感性的关系及其中可能机制, 为MAGL与结直肠癌关系提供新的思路, 并为MAGL及JZL184成为结直肠癌化疗耐药性治疗的分子靶点及治疗药物提供了一定的理论基础.

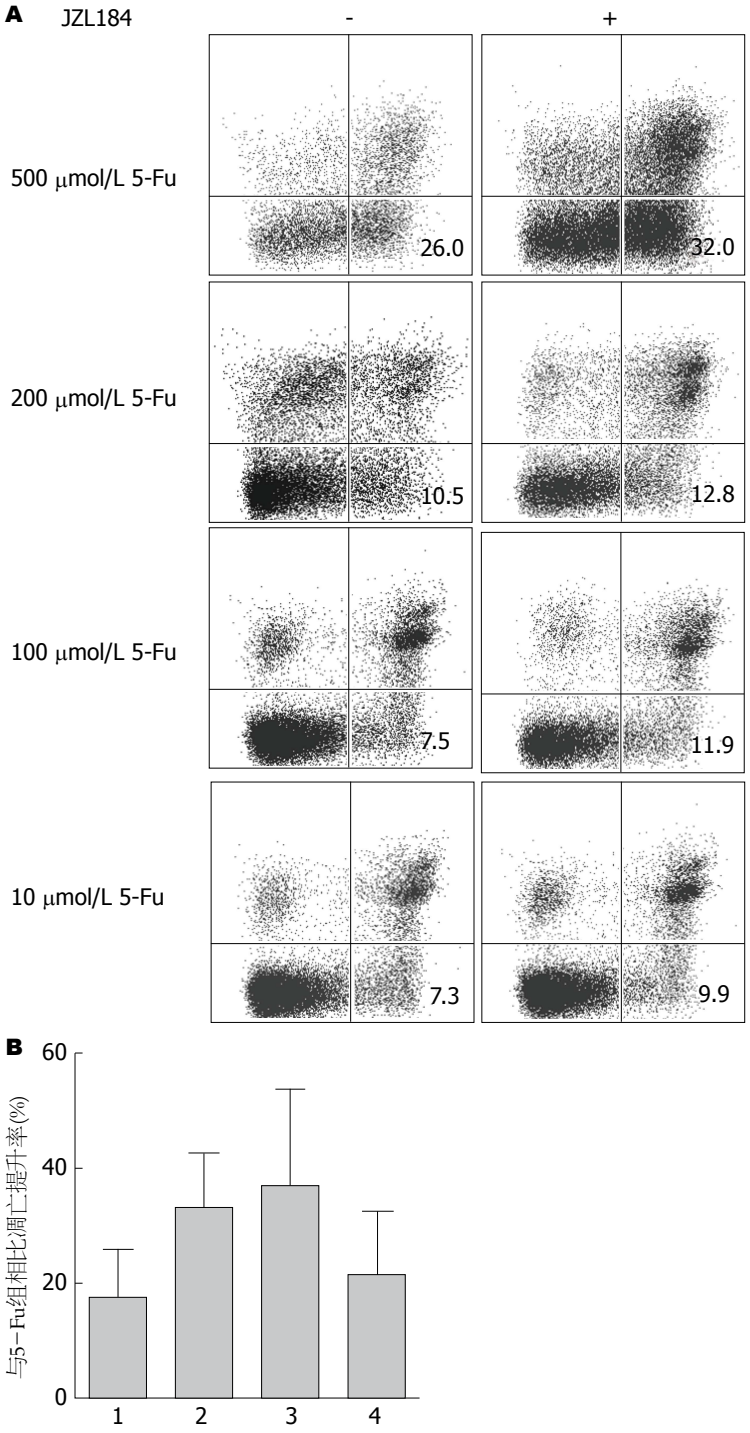


图 2　与单用5-Fu相比, 10 μmol/L JZL184联合5-Fu诱导Lovo细胞系凋亡增多. A: AnnexinV-FITC/PI双标法检测细胞凋亡; B: 与单用5-Fu相比, JZL184联合用药组对Lovo细胞凋亡提升率. 1: 10 μmo/L JZL184+500 μmol/L 5-Fu; 2: 10 μmo/L JZL184+200 μmol/L 5-Fu; 3: 10 μmo/L JZL184+100 μmol/L 5-Fu; 4: 10 μmo/L JZL184+10 μmol/L 5-Fu. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

游Caspase3, 使得pro-Caspase3裂解为有催化活性的功能体, 导致细胞凋亡[24].

本科室之前的研究[8]表明, siRNA及JZL184干扰MAGL表达或活性会导致结直肠癌细胞系凋亡增多, 细胞增殖能力下降. 在本研究中, 我们发现, 10 μmol/L JZL184联合不同浓度5-Fu相对于单用5-Fu组, 可以导致结直肠癌细胞系肿瘤凋亡率的不同程度提高, 这提示JZL184亦可增加结直肠癌细胞系对5-Fu的敏感性. 此外, 我们首次发现10 μmol/L JZL184干预后的结直肠癌细胞系, 其p-AKT及p-mTOR蛋白水平下降, 表明JZL184可能通过AKT-mTOR通路影响肿瘤生长及细胞凋亡并提高结直肠癌细胞对化疗药物敏感性. 并且与细胞凋

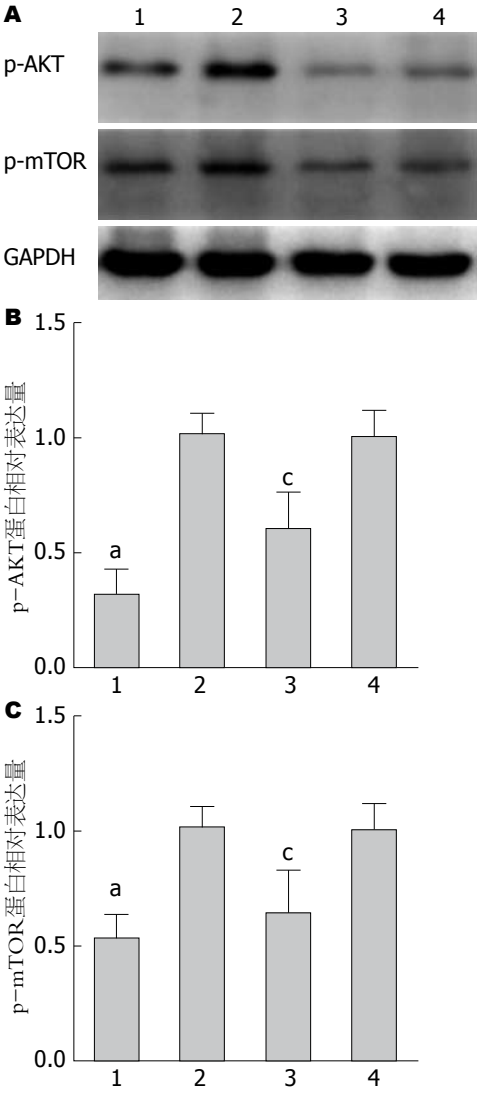


图 3　10 μmol/L JZL184抑制SW480及Lovo中p-AKT及p-mTOR蛋白表达. A: Western blot; B: 各组蛋白中p-AKT蛋白相对表达量; C: 各组蛋白中p-mTOR蛋白相对表达量. [a]P<0.05 *vs* SW480空白对照组; [c]P<0.05 *vs* Lovo空白对照组. 1: 10 μmol/L JZL184干预SW480; 2: SW480空白对照组; 3: 10 μmol/L JZL184干预Lovo; 4: Lovo空白对照组.

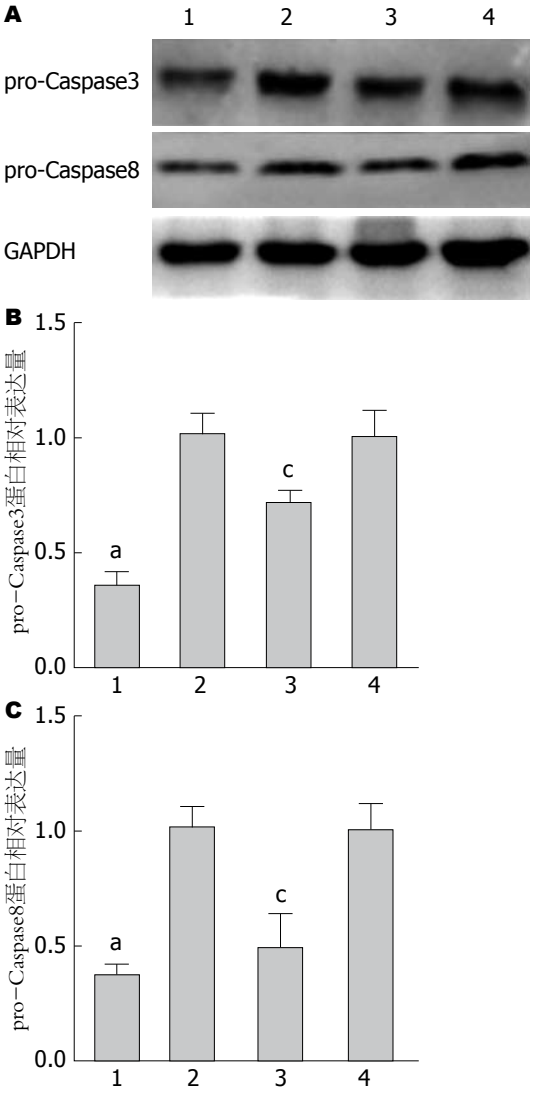


图 4　10 μmol/L JZL184抑制SW480及Lovo中pro-Caspase3及pro-Caspase8蛋白表达. A: Western blot; B: 各组蛋白中pro-Caspase3蛋白相对表达量; C: 各组蛋白中pro-Caspase8蛋白相对表达量. [a]P<0.05 *vs* SW480空白对照组; [c]P<0.05 *vs* Lovo空白对照组. 1: 10 μmol/L JZL184干预SW480; 2: SW480空白对照组; 3: 10 μmol/L JZL184干预Lovo; 4: Lovo空白对照组.

名词解释

Caspase8: 在体内以无活性的酶原形式(pro-Caspase8)存在于成人及除胎儿脑组织外的各种组织中, 能启动死亡受体介导的凋亡; Caspase3: 是细胞凋亡重要的执行分子, 在上游凋亡信号作用下, Caspase3由非活化形式的pro-Caspase3裂解为活性片段, 作用于下游底物从而导致细胞凋亡.

亡密切相关的pro-Caspase3和pro-Caspase8蛋白水平下降, 表明JZL184可诱导pro-Caspase8活化从而分解为活性片段, 导致pro-Caspase8蛋白水平下降; pro-Caspase8裂解后进一步激活pro-Caspase3裂解活化, 使得pro-Caspase3蛋白水平下降, pro-Caspase3裂解后的活性片段最终导致细胞凋亡. 而有研究[25-29]报道证实AKT磷酸化过程可以影响Caspase8活化, 并且AKT通路可以调控与Caspase8密切相关的Fas介导细胞凋亡途径, 因此JZL184可能通过AKT磷酸化水平影响pro-Caspase8活化从而调控pro-Caspase3裂解活化来影响结直肠癌细胞系细胞凋亡及肿瘤耐药性.

MAGL对于肿瘤生长的影响, 一方面可通过MAGL-FFA通路调控下游与肿瘤发生发展密切相关的脂质信号分子表达; 另外也可以通过水解2-AG来调控内大麻素系统从而影响肿瘤生长及侵袭等. JZL184是否通过上述两种调控机制来抑制肿瘤生长目前仍不清楚, 并且AKT/mTOR及pro-Caspase8/pro-Caspase3与MAGL-FFA及内大麻素系统之间关系尚不明确, 这些都是我们下一步研究需要解决的问题.

总之, 本研究证明JZL184联合5-Fu可诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡增多, 提高肿瘤细胞系对5-Fu敏感性, JZL184可能通过抑制AKT-

同行评价

本文探讨JZL184联合常规化疗药物5-Fu对结直肠癌细胞的影响及机制, 为结直肠癌的联合治疗方案提供理论基础, 故本文的完成具有一定的临床意义.

mTOR通路及活化pro-Caspase8和pro-Caspase3进而诱导结直肠癌细胞系细胞凋亡及抑制肿瘤耐药性. 这些结果表明JZL184可能会成为治疗结直肠癌新的治疗药物, 并且MAGL可能成为结直肠癌治疗的潜在靶点.

4 参考文献

1 King AR, Lodola A, Carmi C, Fu J, Mor M, Piomelli D. A critical cysteine residue in monoacylglycerol lipase is targeted by a new class of isothiazolinone-based enzyme inhibitors. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 974-983 [PMID: 19486005 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00276.x]

2 Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 2007; 14: 1347-1356 [PMID: 18096503 DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.11.006]

3 Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 599-612 [PMID: 22038019 DOI: 10.1007/s10555-011-9318-8]

4 Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531 [PMID: 11586361 DOI: 10.1038/35097089]

5 Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, Pavón FJ, Serrano AM, Selley DE, Parsons LH, Lichtman AH, Cravatt BF. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 37-44 [PMID: 19029917 DOI: 10.1038/nchembio.129]

6 Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Bifulco M. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 273-282 [PMID: 23602129 DOI: 10.1016/j.tips.2013.03.003]

7 Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell* 2010; 140: 49-61 [PMID: 20079333 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.027]

8 Ye L, Zhang B, Seviour EG, Tao KX, Liu XH, Ling Y, Chen JY, Wang GB. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2011; 307: 6-17 [PMID: 21543155 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.03.007]

9 Gustafsson SB, Palmqvist R, Henriksson ML, Dahlin AM, Edin S, Jacobsson SO, Öberg Å, Fowler CJ. High tumour cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity negatively impacts disease-specific survival in stage II microsatellite stable colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23003 [PMID: 21901119 DOI: 10.1371/journal.pone.0023003]

10 Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 745-755 [PMID: 14570037 DOI: 10.1038/nrc1188]

11 Zeestraten EC, Benard A, Reimers MS, Schouten PC, Liefers GJ, van de Velde CJ, Kuppen PJ. The prognostic value of the apoptosis pathway in colorectal cancer: a review of the literature on biomarkers identified by immunohistochemistry. *Biomark Cancer* 2013; 5: 13-29 [PMID: 24179395 DOI: 10.4137/BIC.S11475]

12 Yamada T, Sato K, Komachi M, Malchinkhuu E, Tobo M, Kimura T, Kuwabara A, Yanagita Y, Ikeya T, Tanahashi Y, Ogawa T, Ohwada S, Morishita Y, Ohta H, Im DS, Tamoto K, Tomura H, Okajima F. Lysophosphatidic acid (LPA) in malignant ascites stimulates motility of human pancreatic cancer cells through LPA1. *J Biol Chem* 2004; 279: 6595-6605 [PMID: 14660630 DOI: 10.1074/jbc.M308133200]

13 Nomura DK, Lombardi DP, Chang JW, Niessen S, Ward AM, Long JZ, Hoover HH, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer. *Chem Biol* 2011; 18: 846-856 [PMID: 21802006 DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.05.009]

14 Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, White S, Timms J, Waterfield MD. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 615-675 [PMID: 11687500 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.615]

15 Hill MM, Hemmings BA. Inhibition of protein kinase B/Akt. implications for cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2002; 93: 243-251 [PMID: 12191616]

16 林绪涛, 范德军, 何晓生, 兰平. 结直肠癌预后相关分子生物学指标研究现状. 中国实用外科杂志 2014; 34: 890-894

17 Abdul-Ghani R, Serra V, Györffy B, Jürchott K, Solf A, Dietel M, Schäfer R. The PI3K inhibitor LY294002 blocks drug export from resistant colon carcinoma cells overexpressing MRP1. *Oncogene* 2006; 25: 1743-1752 [PMID: 16288223 DOI: 10.1038/sj.onc.1209201]

18 常立功, 黄培林. mTOR信号通路与大肠癌演进相关性的研究进展. 东南大学学报(医学版) 2013; 32: 243-247

19 López-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, Millar EK, Qiu MR, Crea P, Daly RJ, Musgrove EA, Sutherland RL. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *Int J Cancer* 2010; 126: 1121-1131 [PMID: 19685490 DOI: 10.1002/ijc.24831]

20 Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 550-560 [PMID: 20371362 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.034]

21 常志刚, 韦军民, 黄美雄, 刘亚林, 孙耀武, 杨丽. CKIP-1、p-Akt在大肠癌组织中的表达及意义. 医学研究杂志 2013; 42: 63-67

22 汪砥, 陈健, 陈辉, 段智, 许奇美, 韦妹艳, 王亮华, 钟美佐. 瘦素与p-mTOR在大肠癌中的表达及临床意义. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 233-237

23 Adrain C, Brumatti G, Martin SJ. Apoptosomes: protease activation platforms to die from. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 243-247 [PMID: 16595176 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.03.004]

24 董晓彤, 黄莹, 李巍, 单伟颖, 郑继宁, 陈健. Caspase3、Bcl-2的表达在结肠癌诊断中的临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3281-3285

25 Eicher C, Dewerth A, Kirchner B, Warmann SW, Fuchs J, Armeanu-Ebinger S. Development of a drug resistance model for hepatoblastoma. *Int J Oncol* 2011; 38: 447-454 [PMID: 21132272 DOI:

10.3892/ijo.2010.860]
26 Cohen GM. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J* 1997; 326: 1-16 [PMID: 9337844]
27 Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, Frisch S, Reed JC. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998; 282: 1318-1321 [PMID: 9812896]
28 Shim D, Kang HY, Jeon BW, Kang SS, Chang SI, Kim HY. Protein kinase B inhibits apoptosis induced by actinomycin D in ECV304 cells through phosphorylation of caspase 8. *Arch Biochem Biophys* 2004; 425: 214-220 [PMID: 15111130 DOI: 10.1016/j.abb.2004.03.028]
29 Li Y, Song YH, Mohler J, Delafontaine P. ANG II induces apoptosis of human vascular smooth muscle via extrinsic pathway involving inhibition of Akt phosphorylation and increased FasL expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2116-H2123 [PMID: 16339840 DOI: 10.1152/ajpheart.00551.2005]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2264

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2264-2267
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较

解海青

背景资料
食管癌是一种常见的消化系恶性肿瘤，患者治疗预后较差，但是患者若及早诊断并接受手术治疗则可以获得较长的生存期. 因此，能否得到早期诊断，对于患者预后及生存有重要意义.

解海青, 青海大学附属医院放射科 青海省西宁市 810001
解海青, 主治医师, 主要从事钼靶检查的研究.
作者贡献分布: 本文主要由解海青完成.
通讯作者: 解海青, 主治医师, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院放射科. xiehaiqingqing@163.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-18

Digital barium meal radiography *vs* gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer

Hai-Qing Xie

Hai-Qing Xie, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China
Correspondence to: Hai-Qing Xie, Attending Physician, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. xiehaiqingqing@163.com
Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-31
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To compare the application value between digital barium meal radiography and gastroscopy in diagnosing early esophageal cancer.

METHODS: One hundred and twenty-three patients with main complaints of retrosternal discomfort and obstruction feeling while swallowing who visited our hospital from January 2014 to December 2014 were included. All those cases underwent digital barium meal radiography and gastroscopy. Then, features of the two examinations were summarized and the results were compared with histopathological biopsy results.

RESULTS: Of the 123 cases, 80 were diagnosed with early esophageal cancer by histopathological biopsy. Both digital barium meal radiography and gastroscopy had good consistency with histopathological biopsy results (Kappa = 0.622, 0.688, $P < 0.05$ for both). The sensitivity and specificity of digital barium meal radiography in diagnosing early esophageal cancer were 93.8% and 65.1%, which were comparable to those of gastroscopy (92.5% and 74.4%, respectively; $P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Both digital barium meal radiography and gastroscopy have good application value in diagnosing early esophageal cancer, which have good consistency with histopathological biopsy results and a high sensitivity. Clinically, appropriate examination should be selected according to patients' actual conditions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digital barium meal radiography; Gastroscopy; Early esophageal cancer; Diagnosis

Xie HQ. Digital barium meal radiography *vs* gastroscopy for diagnosis of early esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2264-2267
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2264.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2264

同行评议者
吕宾, 教授, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院); 王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

摘要

目的: 探讨比较数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值.

方法: 选取2014-01/2014-12于青海大学附属医院放射科就诊的以胸骨后不适、吞咽梗阻感为主要临床表现的123例患者作为研究对象, 均行数字化钡剂造影与胃镜检查, 总结早期食管癌患者两种检查的检查征象, 并与病理结果进行比较.

结果: 123例患者中, 经病理检查确诊为早期食管癌者80例. 进行一致性分析显示, 数字化钡剂造影检查、胃镜检查与病理检查结果一致性均为良(Kappa = 0.622、0.688, 均P<0.05). 数字化钡剂造影检查早期食管癌的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%, 胃镜检查的分别为92.5%和74.4%, 两组间灵敏度和特异度比较差异均无统计学意义(均P>0.05).

结论: 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性良, 诊断灵敏度高, 临床上应根据实际情况选择合适的检查.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 数字化钡剂造影; 胃镜; 早期食管癌; 诊断

核心提示: 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性均为良, 诊断灵敏度高, 但是其临床应用也各有利弊, 临床上应根据实际情况选择合适的检查.

解海青. 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中的应用价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2264-2267
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2264.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2264

0 引言

食管癌是临床上常见的消化系恶性肿瘤, 预后较差, 但有关数据[1]显示, 早期食管癌通过手术治疗后的5年生存率可高达95.0%-100.0%. 因此, 能否得到早期诊断, 与患者的治疗及预后密切相关. X线检查是诊断食管癌的基本检查方法, 但漏诊率高[2]. 随着数字化成像技术的迅速发展, 数字化钡剂造影逐渐应用于临床, 大大提高了早期食管癌的检出率[3]. 另外, 胃镜检查也是诊断早期食管癌的重要方法, 但仍然存在一定的漏诊率, 且有的患者难以耐受该项检查, 在临床上应用受到一定限制[4]. 本研究旨在探讨比较数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌中的应用价值, 以期为早期食管癌的临床诊断提供一定参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2014-12于青海大学附属医院就诊的123例以胸骨后不适、吞咽梗阻感为主要临床表现的患者作为研究对象. 纳入标准: (1)所有患者均存在胸骨后不适、吞咽梗阻感的临床表现; (2)均行数字化钡剂造影及胃镜检查, 并经活检组织病理检查明确病变. 其中男72例, 女51例, 年龄46-65岁, 平均58.3岁±8.7岁.

1.2 方法 数字化钡剂造影检查: 采用数字化X线机进行多相钡剂造影, 以大口服钡法为主, 多体位摄取电子点片. 选择性激光输出. 胃镜检查: 采用胃镜进行直观检查, 并对可疑病变部位取活检进行病理组织检查. 总结两种检查手段的检查征象, 进行数字化钡剂造影、胃镜检查与活检组织病理学检查结果的一致性检验, 并比较两种检查之间诊断早期食管癌的灵敏度及特异度.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件给予数据分析. 一致性检验采用Kappa检验(优: 0.81-1.00; 良: 0.61-0.80; 中: 0.41-0.60; 一般: 0.21-0.40; 差: 低于0.20), 灵敏度及特异度比较采用χ^2检验, 当P<0.05为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 早期食管癌的检查征象 数字化钡剂造影检查可表现为: (1)食管黏膜皱襞改变: 可表现为局部黏膜皱襞增粗、紊乱、不连续, 或扭曲成地图样, 皱襞毛糙而缺乏规则性; (2)局限性龛影形成: 在增粗的食管黏膜表面出现单发、或者多发的小溃疡, 管腔出现局部痉挛; (3)局限性充盈缺损, 一般情况下缺损上下缘与正常的食管管壁具有较清楚的分界; (4)局限性管壁僵硬或小锯齿状改变: 食管管壁局部痉挛收缩, 凹陷, 管腔出现局限性的舒张度降低, 在低张状态下, 管壁柔软而表现出边缘毛糙或锯齿状改变; (5)钡剂在病变部位局部流空缓慢, 而且少量钡剂滞留于食管壁而导致管壁失去正常的柔滑边缘.

研发前沿

尽早手术治疗使食管癌疗效及预后的关键因素, 不但可以使患者疗效较好, 生存期长, 患者预后及生活质量也较高. 食管癌早期诊断对于患者能否尽早接受手术具有决定性意义. 因此早期而准确的食管癌诊断方法一直临床研究探索的热点问题之一.

相关报道

早期临床工作中, 普通的X线钡剂造影检查在早期食管癌的诊断中广泛应用, 但漏诊率高. 数字化钡剂造影能够利用数字成像多相钡剂造影, 电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息, 在提高早期食管癌检出率方面表现出明显优势, 逐渐在临床上推广应用. 胃镜检查是诊断食管癌的重要手段, 能够通过微型摄像机采集图像信息, 有助于发现早期病变, 在早期食管癌的诊断中具有肯定的应用价值.

创新盘点

尽管数字化钡剂造影与胃镜检查在食管癌诊断中均有所应用，然而，到目前为止，关于二者的比较分析却较少，给临床早期食管癌诊断方法的选择带来一定困难，尚需进一步研究.

表 1 数字化钡剂造影检查与组织病理检查结果比较 (*n*)

数字化钡剂造影检查	组织病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	75	15	90
阴性	5	28	33
合计	80	43	123
Kappa值	0.622		
*P*值	<0.05		

表 2 胃镜检查与组织病理检查结果比较 (*n*)

胃镜检查	组织病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	74	11	85
阴性	6	32	38
合计	80	43	123
Kappa值	0.688		
*P*值	<0.05		

胃镜检查可表现为: (1)病变表面粗糙浑浊, 血管纹理模糊; (2)食管黏膜潮红充血糜烂, 周围边界清晰, 触之容易出血; (3)食管壁黏膜局部斑块状糜烂, 或形成浅表性溃疡; (4)食管壁黏膜隆起, 其表面或光滑或糜烂, 颜色与周围黏膜稍有不同; (5)食管壁黏膜出现虫蚀样改变, 稍凹陷, 有白苔覆盖, 冲洗后病变部位潮红或出血, 边界不规则.

2.2 活检组织病理检查确诊结果 123例患者中, 活检组织病理检查结果确诊为食管癌者80例, 确诊率为65.0%.

2.3 数字化钡剂造影检查与组织病理结果比较 数字化钡剂造影检查与组织病理检查结果一致性良(Kappa = 0.622, *P*<0.05)(表1).

2.4 胃镜检查与组织病理结果比较 胃镜检查与组织病理检查结果一致性良(Kappa = 0.688, *P*<0.05)(表2).

2.5 两组检查灵敏度及特异度比较 数字化钡剂造影检查的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%, 胃镜检查的分别为92.5%和74.4%, 两组间灵敏度和特异度检查差异均无统计学意义(χ^2 = 0.098, 0.882, *P* = 0.75, 0.35).

应用要点

数字化钡剂造影检查能够较好的显示黏膜病变、肿瘤病灶的长度, 而且能够动态观察食管壁的运动状态, 可以良好地显示食管与周围组织的关系, 唯一不足是不能获得直观的病变图像信息. 胃镜检查直观性强, 图像信息及特异性高于钡剂造影检查, 但是禁忌证多, 尤其不适用于年老体弱等耐受性差的患者.

3 讨论

早期食管癌是指肿瘤病灶局限于黏膜或者黏膜下层, 一般无淋巴结转移, 病变小, 常缺乏典型临床症状, 容易误诊和漏诊, 从而使患者失去最佳的手术时间而缩短生存时间[5-7]. 因此, 如何提高早期食管癌的诊断率, 对患者的治疗及预后均具有重要临床意义.

早期临床工作中, 普通的X线钡剂造影检查在早期食管癌的诊断中广泛应用, 但漏诊率高. 随着数字化成像技术的发展, 数字化钡剂造影检查逐渐应用于早期食管癌的诊断中. 该项检查能够利用数字成像多相钡剂造影, 电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息, 在提高早期食管癌检出率方面表现出明显优势[8-10]. 胃镜检查是诊断食管癌的重要手段, 能够通过微型摄像机采集图像信息, 并经处理器和高分辨率监视器放大显示组织的清晰形态, 有助于发现早期病变, 在早期食管癌的诊断中具有肯定的应用价值[11-13].

本研究中, 123例以胸骨后不适及吞咽梗阻感为主要临床表现的患者中, 活检组织病理检查结果确诊为食管癌者80例, 确诊率为65.0%. 分别进行数字化钡剂造影和胃镜检查, 其中早期食管癌在数字化钡剂造影中的征象主要为食管黏膜皱襞改变, 局限性龛影形成, 局限性充盈缺损, 局限性管壁僵硬或小锯齿状改变和钡剂在病变部位局部流空缓慢等, 而胃镜下主要表现为病变表面粗糙浑浊, 血管纹理模糊, 食管黏膜潮红充血糜烂, 触之容易出血; 食管壁黏膜局部糜烂溃疡, 食管壁黏膜隆起, 食管壁黏膜虫蚀样改变等. 进行一致性检验显示, 数字化钡剂造影检查与胃镜检查与病理检查结果的一致性均为良(Kappa = 0.622, 0.688). 数字化钡剂造影检查早期食管癌的灵敏度和特异度分别为93.8%和65.1%, 胃镜检查的分别为92.5%和74.4%, 两组间灵敏度和特异度检查比较无统计学差异, 结果表明两种检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性良, 诊断灵敏度高.

当然, 两种检查各有利弊. 数字化钡剂造影检查能够较好的显示黏膜病变、肿瘤病灶的长度, 而且能够动态观察食管壁的运动状态, 可以良好地显示食管与周围组织的关系[14]. 有研究[15]显示, 数字化钡剂造影检查在确定早期食管癌病灶长度方面显著优于胃镜. 但是, 该项检查不能获得直观的病变图像信息. 而胃镜检查直观性强, 图像信息及特异性高于钡剂造影检查, 但是该项检查为侵入性检查, 禁忌证多,

尤其不适用于年老体弱等耐受性差的患者[16,17]. 因此, 在临床实际工作中, 应从多个方面评估, 选择合适的检查方式, 达到最大临床获益.

总之, 数字化钡剂造影与胃镜检查在早期食管癌诊断中均具有良好的应用价值, 与病理结果一致性良, 诊断灵敏度高, 临床上应根据实际情况选择合适的检查.

4 参考文献

1 于忆, 郝燕, 张婷, 杨巧兰, 冯彦虎, 王乡. 早期食管癌内镜下特点分析. 兰州大学学报(医学版) 2013; 39: 43-46
2 张征宇, 杨宪峰. 平板型数字胃肠机在早期食管癌诊断中的价值. 中国现代医药杂志 2011; 13: 3-5
3 陈浪, 胡道予, 张菁, 李晓白. 实时数字采集电影回放技术对食管病变的诊断价值. 放射学实践 2008; 23: 324-327
4 翟建欣. 168例早期食管癌的胃镜下表现与分析. 医药前沿 2014; (17): 286-287
5 高晓燕, 单宏波, 李茵, 罗广裕, 张蓉, 徐国良. 内镜黏膜下隧道法切除早期食管癌及癌前病变的应用分析. 临床外科杂志 2012; 20: 491-492
6 杨清杰, 张强, 郭明等. 胸段食管癌腹部淋巴结转移规律临床分析. 中国肿瘤临床 2014; 41: 1108-1110
7 Schmidt T, Lordick F, Herrmann K, Ott K. Value of functional imaging by PET in esophageal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 239-247 [PMID: 25691614]
8 洪璧楷, 郭岳霖, 肖叶玉, 肖榜喜. 数字X线摄影对早期食管癌的诊断价值. 实用医学影像杂志 2006; 7: 161-163
9 陈世孝, 罗贤斌, 陈华平. 食管癌早期数字X射线钡剂造影影像表现分析. 实用医院临床杂志 2011; 8: 42-44
10 董维松. X线钡剂造影对早期食管癌的诊断价值. 昆明医学院学报 2008; 29: 170-171
11 宋远昌. 胃镜检查对早期食管癌患者的临床应用分析. 医学信息 2013; 26: 626-627
12 李鹏, 张澍田, 王拥军, 吕富靖, 李巍, 王青釭, 赵海英, 刘萱, 宗晔, 周巧直, 焦月, 郝建宇, 冀明, 吴咏冬, 于中麟. 中国武安市食管癌高发区胃镜普查初步研究. 首都医科大学学报 2010; 31: 339-342
13 白梅, 彭贵勇, 李向红. 食管多发癌胃镜诊断分析. 第三军医大学学报 2007; 29: 1876, 1885
14 芦春花, 陈暐, 李晓, 张文昌, 肖新兰. X线钡剂造影与内镜检查对早期食管癌的诊断价值. 江西医学院学报 2003; 43: 134, 136
15 杜琪, 李强, 彭景菊. X线钡餐诊断食管癌与胃镜检查对比研究. 河南外科学杂志 2004; 10: F004
16 魏冰冰. 胃镜在食管癌诊断中的优势. 健康之路 2014; (12): 163
17 郭丽梅, 郭江川, 耿昌友, 夏林. 48例早期食管癌的胃镜检查与分析. 医药前沿 2014; (17): 24-25

名词解释

数字化钡剂造影: 是利用数字化技术, 进行数字成像多相钡剂造影, 并获得电子点片、X线片摄影获得更多的图像诊断信息进行疾病很短.

同行评价

文章创新性较强, 比较了新兴技术数字化钡剂造影与常规胃镜检查在早期食管癌中的诊断价值, 给临床诊断提供了一定理论依据.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2268

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2268-2273
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值

吴 琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润

背景资料
相当一部分门脉高压患者被发现存在胃底静脉曲张. 对于胃底静脉曲张胃镜下所见的曲张静脉常为巨大曲张静脉球的冰山一角. 加之胃底静脉曲张存在不同分流特征, 治疗方案的选择以及影响治疗预后的因素也更为复杂. 因此治疗前对于门-体间静脉侧枝循环进行较为准确的评估以及分析, 对于该类患者诊断、治疗以及预后评估意义重大.

吴琼, 许建明, 孔德润, 安徽医科大学附属第一医院消化内科 安徽省合肥市 230001
吴兴旺, 安徽医科大学附属第一医院影像科 安徽省合肥市 230001
吴琼, 在读硕士, 主要从事肝硬化门脉高压的相关研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81271736
作者贡献分布: 吴琼负责数据收集分析以及论文写作; 吴兴旺负责影像资料审核; 许建明与孔德润负责课题设计.
通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 230001, 安徽省合肥市梅山路81号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. kongderun168@163.com
电话: 0551-62922039
收稿日期: 2014-12-09 修回日期: 2014-12-29
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-18

Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension

Qiong Wu, Xing-Wang Wu, Jian-Ming Xu, De-Run Kong

Qiong Wu, Jian-Ming Xu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Xing-Wang Wu, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736
Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. kongderun168@163.com
Received: 2014-12-09 Revised: 2014-12-29
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the value of computed tomography (CT) angiography (CTA) in the evaluation of shunts associated with gastric varices in patients with portal hypertension.

METHODS: Forty cirrhotic patients participated in this retrospective study from January 2011 to June 2014 at our hospital. All patients underwent CTA and endoscopy. Endoscopic types and the blood supply revealed by CTA were recorded. The vessel diameter of the portal system and the characteristics of shunts were also recorded. The shunt status was then assessed comprehensively.

RESULTS: Of the forty patients who underwent CTA, gastric fundal varices was detected by CTA in all patients, but was not detected by endoscopy in two cases. The two modalities had a significant difference in the detection of gastric fundal varices (Kappa = 0.870, $P < 0.01$). CTA revealed that GOV2 and IGV types were more likely to have gastric and (or) splenorenal shunts (60.87%). A total of 19 cases had the presence of gastric/splenorenal shunts, and their mean portal vein diameter was 1.39 cm ± 0.25 cm. In cases without gastric/splenorenal shunts, the mean portal vein diameter was 1.56 cm ± 0.31 cm. The CTA examination found that the shunt diameter of some FVs was larger than 5 mm. Five cases underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) occlusion therapy, and all symptoms were under control. For patients without shunt or with small-diameter shunts, tissue glue injection was given by endoscopy, and no emboli were seen in these patients.

同行评议者
刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院; 谭学瑞, 教授, 汕头大学医学院第一附属医院内科

CONCLUSION: CTA can display the type and characteristics of collateral circulation of gastric varices, which is of great value for prognosis evaluation and treatment selection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Esophageal gastric fundal varices; Multi-slice spiral CT portal angiography

Wu Q, Wu XW, Xu JM, Kong DR. Value of computed tomography angiography in assessment of shunts associated with gastric fundal varices in patients with portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2268-2273 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2268.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2268

摘要

目的: 探讨CT门静脉成像(computed tomography angiography, CTA)在门脉高压合并胃底静脉曲张(gastric fundal varices)患者的分流状态的评估以及治疗方案的选择价值.

方法: 回顾性分析2011-01/2014-06安徽医科大学附属第一医院诊断门脉高压症患者40例, 分别进行内镜以及CTA检查, 记录内镜下分型以及CTA血供, 测量门脉系统血管直径, 记录分流道特点, 综合评估分流道状态. 相关数据进行进一步统计学分析.

结果: 40例患者均存在胃底静脉曲张, 其中两例CTA提示胃底静脉曲张而胃镜检查未发现. CTA和内镜检查对于曲张胃底静脉的形态对照的一致性检验(Kappa = 0.870), 差异有统计学意义(P<0.01). GOV2型和IGV型伴胃和/或脾-肾分流的几率较大, 达到60.87%. 本组病例中, 存在胃/脾-肾分流道的19例, 门静脉直径平均为1.39 cm±0.25 cm; 余无胃/脾-肾分流道形成, 门静脉直径的平均值1.56 cm±0.31 cm. 其中有5例分流道直径>5 mm患者选择了经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗合并分流道封堵术, 患者症状均得到控制. 对于无分流道以及分流道直径较小患者使用组织胶治疗胃底静脉曲张, 术后观察未有出现组织黏合剂栓塞情况, 治疗安全有效.

结论: CTA可显示胃底静脉曲张侧枝循环的类型及特点, 而分流状态的评估对于该类患者治疗方案的选择以及预后评估有着重要价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 门脉高压; 食管胃底静脉曲张; 多排螺旋CT门静脉成像

核心提示: 应用CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)影像学检查, 了解患者食管胃底静脉曲张位置、范围、直径以及有无分流道, 相关检查结果与胃镜做比较, 评价CTA检查准确性以及结果对于临床诊治方案选择的指导作用.

吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润. CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2268-2273 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2268.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2268

0 引言

门脉高压症是肝硬化最常见并发症, 主要临床表现为脾脏增大和门静脉体循环分流, 而门体分流引起的上消化道大出血往往病情危重, 可造成患者死亡. 其中约有22%-57%的门脉高压患者被发现存在胃底静脉曲张[1,2]. 对于胃底静脉曲张胃镜下所见的曲张静脉常为巨大曲张静脉球的冰山一角. 由于胃底静脉曲张存在不同分流特征, 存在明显分流道且分流道内径较大的患者进行内镜下组织胶治疗会出现体循环栓塞等较严重并发症, 因此对于该类患者, 治疗方案的选择较食管静脉曲张患者更为复杂且影响治疗预后的因素也更为复杂. 因此治疗前对于门-体间静脉侧枝循环进行较为准确的评估以及分析, 对于该类患者诊断、治疗以及预后评估意义重大. 临床常用的内镜检查方法虽然可以直观诊断黏膜表面静脉曲张的程度及部位, 但对静脉曲张的分流状态无法识别. 作为一种无创性检查, CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)是近几年来迅速发展起来的依靠多层螺旋CT技术和实时3D等多种强大的后处理功能的放射学新技术[3]. 门脉CTA可以基本清楚显示门脉系统及其各分支血管(门静脉主干、肠系膜上静脉、脾静脉等)的形态、血流走向、较为精确测量门脉以及分流道血管内径, 并且显示是否

研发前沿

计算机断层扫描(computed tomography, CT)血管造影成像是近几年来迅速发展起来的依靠多层螺旋CT技术和实时3D等多种强大的后处理功能的放射学新技术. 门脉CT血管造影成像(computed tomographic angiography, CTA)可以基本清楚显示门脉系统及其各分支血管(门静脉主干、肠系膜上静脉、脾静脉等)的形态、血流走向、较为精确测量门脉以及分流道血管内镜, 并且显示是否存在门脉分流或其他的病理情况. 对于门脉高压患者的侧枝循环评估具有重要价值.

相关报道
目前国内外对于门脉高压患者合并胃底静脉曲张者的治疗方案较多, 如何正确选择合适方案是临床诊治难点. CTA检查可清晰显示侧枝循环以及有无分流道. 目前已有日本学者针对存在胃肾分流道患者采用BRTO介入治疗, 而国内多采用TIPS治疗方案.

存在门脉分流或其他的病理情况[4-8]. 本文回顾性分析安徽医科大学第一附属医院40例门脉高压胃底静脉曲张患者多排螺旋CTA表现, 依据不同的分流状态, 分别采取内镜治疗或TIPS治疗, 至今取得较好疗效, 未发生严重血管栓塞. 以下我们初步评估CTA检查的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2011-01/2014-06经过临床和影像学(包括肝脏超声或者胃镜)检查, 诊断门脉高压并均存在胃底静脉曲张患者40例, 其中男32例, 女8例, 年龄35-83岁, 平均58.6岁±12.1岁. 肝功能Child-Pugh分级: A级16例、B级14例、C级10例. 乙型肝炎后肝硬化20例、原发性胆汁性肝硬变3例、酒精性肝硬化3例、混合性肝硬化5例(其中酒精性肝硬化合并丙型肝炎1例、酒精性肝硬化合并血吸虫2例、丙型肝炎合并乙型肝炎后肝硬化2例)、隐源性肝硬化5例. 合并肝癌2例, 脾静脉近端血栓形成所致的左源性门脉高压2例, 布加综合征混合型1例, 骨髓纤维化引起的继发性肝硬化1例; 呕血和/或便血史36例, 占90%; 伴腹水15例. CT采用GE CT Lightspeed Ultra 64层螺旋CT系列扫描机(德国).

1.2 方法

1.2.1 CT检查: 首先进行常规准备, 经前臂使用高压注射器以4 mL/s速率注射非离子对比剂(300 mgI/mL)约为100 mL, 扫描范围从气管分歧至髂骨翼水平. 扫描后对原始数据进行薄层重建并传至GE ADW 4.2工作站进行后处理并行图像重组. 重组采用多平面最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)法, 对所有病例的门静脉系统进行三维重组以及多角度容积再现观察, 包括门静脉主干及分支血管、肠系膜上静脉、脾静脉、胃曲张静脉, 有分流者包括观察脾肾以及胃肾分流道.

1.2.2 检查过程: 由2名医师独立阅片记录胃底曲张静脉血供来源以及主要门静脉主干和主要分支血管内径、有无分流道形成. 并比较两者检查结果对于胃底曲张静脉形态、部分的相关性进行统计分析. 对存在意见不统一者, 经协商取得一致. 对于主要血管内径测量部位的选择: 门静脉主干取中段, 肠系膜上静脉取远离门静脉汇入处10 mm, 脾静脉取距离脾门处10 mm. 根据CTA检查结果初步了解患者门脉侧枝循环形成情况, 对于不同血供来源的胃底曲张静脉进行分类, 观察胃镜下曲张静脉形态, 寻找规律. 了解门脉系统内有无血管栓塞以及血管内血栓形成, 根据以上步骤初步明确部分患者胃底静脉曲张病因, 结合胃镜以及肝脏B超以及肝肾功能相关检查结果制定治疗方案, 观察近期治疗效果.

1.2.3 胃静脉曲张分型: 内镜下胃底曲张静脉的分型, 根据Sarin等[2]的描述, 分为三种类型: 迂曲型(曲张静脉呈蔓状隆起于胃黏膜表面, 往往与胃皱襞黏膜难以区分)、结节型(数个结节状曲张静脉突出于胃黏膜表面)、瘤型(较大的孤立或者多个曲张静脉团, 直径>2 cm).

有学者[9]经研究观察, 胃底曲张静脉的血供来源分为四种类型. 胃左静脉(left gastric vein, LGV)、胃短静脉(short gastric vein, SGV)和/或胃后静脉(posterior gastric vein, PGV)、以为胃左静脉为主[LGV>PGV和/或SGV], 以胃短和/或胃后静脉为主[PGV和/或SGV>LGV].

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 计量资料均mean±SD表示. 计数资料以百分率表示. CTA血供与内镜下曲张静脉表现分型比较采用Kappa一致性检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃底曲张静脉的形态以及门-体静脉间侧枝循环血供在CTA与胃镜下表现 根据CTA检查结果, 胃底曲张静脉的血供来源: 源于LGV 18例; 来源以LGV为主[LGV>PGV和/或SGV]6例, 以PGV和/或SGV为主[PGV和/或SGV>LGV]9例, 源于PGV和/或SGV 7例(表1).

GV在胃镜下按照部位分型为GOV1型15例, GOV2型13例, IGV型10例. 其余两例内镜下表现仅为食管静脉曲张, 未见有胃曲张静脉. 其中观察到存在胃底曲张静脉的胃镜下形态: 迂曲型17例, 结节型13例, 瘤型8例.

胃底曲张静脉在内镜下表现为迂曲型的17例中, CTA表现为迂曲型14例, 结节型3例; 内镜下表现为结节型13例中, CTA表现为结节型12例, 迂曲型1例; 内镜下表现为瘤型的8例中, CTA与胃镜表现一致, 均为8例. 根据以上结果两项检查方法对于的胃底曲张静脉形态检对照比较一致性的检验结果为: Kappa =

表 1　CTA血供与内镜下曲张静脉表现分型比较

CTA血供	胃镜表现分型(n)			
	GOV1	GOV2	IGV	合计
LGV	8	3	0	11
LGV>PGV和/或SGV	5	2	0	7
PGV和/或SGV>LGV	2	6	4	12
PGV和/或SGV	0	2	6	8
合计	15	13	10	38

LGV: 胃左静脉; SGV: 胃短静脉; PGV: 胃后静脉; CTA: CT血管造影成像.

0.837, P<0.01, 差异有明显统计学意义. 两种检查方法兑取胃底曲张静脉的形态一致性较好.

2.2 胃底曲张静脉Sarin分型及存在分流道的胃底曲张静脉的血供特点　依据胃镜下的胃底曲张静脉表现进行分型后, 各类型胃底曲张静脉在CTA上的血供来源情况均有不同(表1). 在合并存在胃和/或脾-肾分流的胃底曲张静脉中: GOV1型15例, 伴分流者5例; GOV2型13例, 伴分流者7例; IGV型10例, 伴分流者7例. 2例胃镜下未发现胃底静脉曲张, 而CTA检查提示胃底静脉曲张患者未见分流道形成. 可见IGV型伴有分流的比例较高(图1).

2.3 门脉CTA测量门静脉以及主要分支血管内径结果　本组患者中, 门静脉直径的范围为0.72-2.14 cm, 平均值为1.46 cm±0.29 cm(正常门静脉直径为0.6-1.0 cm, 当门静脉直径>1.3 cm, 脾静脉直径>1.0 cm, 则一般提示存在门静脉高压症[10]). 本组中病例中存在胃/脾-肾分流道的19例, 门静脉直径平均为1.39 cm±0.25 cm; 21例无胃/脾-肾分流道形成, 门静脉直径的平均值1.56 cm±0.31 cm. 由于其中有3例已行脾脏切除术, 无法行脾静脉直径测量, 其中2例脾切除术后有副脾形成, 因此最终完成脾静脉测量的患者为37例. 脾静脉直径为0.75-1.48 cm, 平均值1.09 cm±0.23 cm. 肠系膜上静的直径测量结果为0.72-1.46 cm, 平均值1.09 cm±0.2 cm.

2.4 CTA检查对于门脉高压患者诊断以及治疗方案选择的参考作用　本样本中有部分患者表现为反复呕血黑便, 并已进行止血相关内科以及硬化剂手术治疗, 但是治疗效果欠佳, 根据CTA检查结果结合其他辅助检查, 制定更加合理治疗方案. 本组病例中1例73岁男性患者, 既往反复呕血黑便, 短期内两次内镜下硬化剂治疗后再次出现呕血. 急诊BUS检查提示肠系膜下静脉显示不清. CTA检查提示肠系膜上静脉、脾静脉低密度充盈缺损(图1). 行肠系膜上静脉以及脾静脉造影, 提示脾静脉以及肠系膜上静脉回流受阻, 脾静脉以及肠系膜上静脉汇合处显示狭窄近闭塞. 诊断为左源性门脉高压. 选择脾切除加门奇静脉断流手术治疗. 术后半年随访, 患者未有出现呕血黑便, CTA检查明确了该患者呕血黑便病因, 因此诊断明确, 治疗有效. 其中1例55岁中年女性, 间断呕血黑便1 mo入院. 既往已行脾切除术. CTA检查提示食管胃底静脉迂曲扩张, 部分与左肾静脉吻合. 第二肝门处下腔静脉血管较细, 内径约11.4 mm, 远端下腔静脉内径为34.5 mm. 考虑诊断为布加综合征(肝静脉阻塞型). 根据检查结果行TIPS+下腔静脉支架置入术(图2). 术中血管显影与CTA一致, TIPS术后一般情况良好, 未再出现呕血黑便.

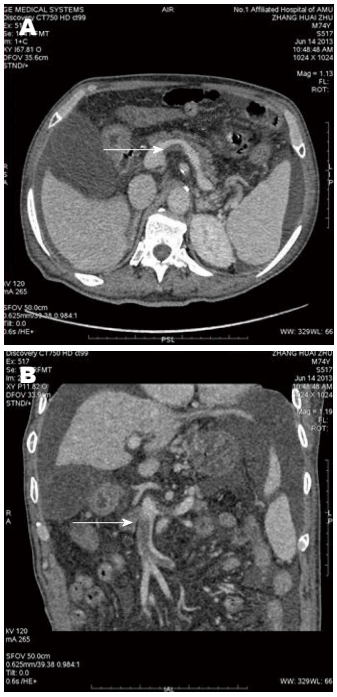


图 1　1例门静脉系统内血栓在CT平扫以及CTA下表现. A: CT平扫. 白色箭头示脾静脉内低密度充盈缺损; B: CTA表现. 白色箭头表示脾静脉以及肠系膜上静脉回流受阻, 脾静脉以及肠系膜上静脉可见低密度充盈缺损, 汇合处明显狭窄近闭塞. CTA: CT血管造影成像.

本组病例中, 部分患者行CTA检查发现存在较大脾肾分流道直径超过5 mm, 为避免注射组织黏合剂或硬化剂治疗造成栓塞, 有5例行TIPS治疗合并分流道封堵术, 术后一般情况良好, 腹水消失、未出现呕血黑便以及相关术后并发症.

创新盘点

紧密与临床结合, 针对胃底曲张患者在诊治过程中出现的问题, 依据CTA检查结果进行综合分析, 通过对一定数量患者的资料进行总结总结发现规律, 进一步指导临床诊治.

同行评价
本文的设计有一定的科学性和先进性, 内容对临床工作有指导意义.



图 2　布加综合征患者腹部CTA以及TIPS治疗图片. A: CTA下病变部位表现. 白色箭头提示上腔静脉位于第二肝门处血管明显变细, 考虑诊断为布加综合征; B: TIPS手术. 该患者行TIPS手术, 先在下腔静脉膜性狭窄处用球囊扩张之后. 穿刺右颈内静脉, 送入RUPS100, 将鞘管头端置入下腔静脉第一肝门肝静脉开口处穿刺中肝静脉成功. CTA: CT血管造影成像; TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术.

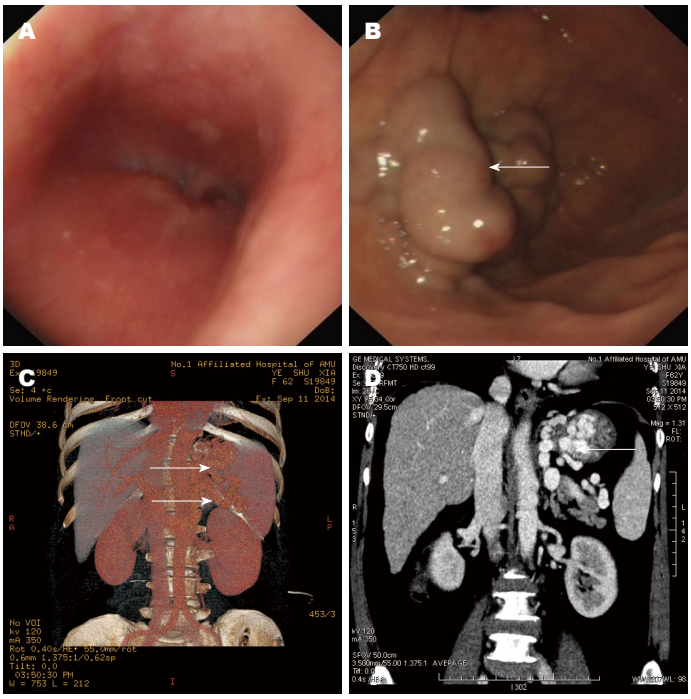


图 3　孤立型胃底静脉曲张IGV型内镜下和CTA表现. A: 内镜下食管贲门未见曲张静脉; B: 内镜下胃底巨大静脉瘤; C: 三维重建图像. 上方白色箭头表示曲张胃底静脉, 下方白色箭头表示胃底曲张静脉与肾静脉之间形成分流道; D: 三维重建图像. 白色箭头表示胃底曲张静脉. CTA: CT血管造影成像.

部分无分流道或者分流道直径较小患者采用组织胶黏合剂治疗曲张胃底静脉(图3), 治疗后观察未出现栓塞等并发症, 治疗安全有效.

3 讨论

门脉CTA作为一种无创性影像学检查手段, 通过经过横断面扫描后进行的容积重建和多平面最大密度投影的等先进重建技术, 一般可清晰地显示门脉血管以及侧枝循环血管的走行和分布; 通过重建技术可以显著提高图像的时间分辨率和空间分辨率, 此外正确设置扫描参数后CTA的重建图像可与传统有创检查DSA血管造影图像相媲美, 而且还可以清晰显示胃底曲张静脉与周围组织和脏器之间的位置关系, 观察更为立体和形象, 基本可观察到曲张静脉位于的胃壁或者食管的解剖层次, 对于位于黏膜表面曲张血管多选择内镜下组织胶硬化剂治疗, 对于位于肌层以及黏膜下曲张静脉由于治疗效果较差则多采用介入或者手术治疗[11].

对于胃底曲张静脉的形态特点方面的评价, 根据本组资料显示结果, 提示两者有着很好的一致性. 胃镜与CTA对于迂曲型表现判断的一致性较高, 结节型与瘤型次之. 可能与CTA显示显示范围广泛, 对于黏膜下曲张静脉显示较为清晰, 并且可以立体多角度观察有关. 但目前尚缺乏评价两种检查方法准确性的金标准. CT与内镜下食管曲张静脉进行对比, 当静脉的直径>4 mm时, 患者表现为红斑征, 这种CT下检查的数据量化可迅速判断患者出血风险以及评估治疗效果, 做到早发现、早诊断、早治疗, 降低出血率以及病死率. 从本组病例中可以发现, 不同形态的胃底曲张静脉与侧枝循环血供来源有一定关系: 迂曲型曲张静脉, 其血供来源主要为胃左静脉或以胃左静脉为主; 结节型或瘤型曲张静脉, 血供来源以胃后静脉和/或胃短静脉单独或为主提供.

Watanabe等[12]的研究表明, 门脉高压患者中以胃底静脉曲张为主者, 曲张静脉血供多来源于胃后和/或胃短静脉, 且大多数有分流道形成.

因此, 临床上胃镜检查提示为IGV型患者, 考虑伴有分流道的可能性较大, 因此进行内镜下组织胶治疗时, 需注意所用组织胶的流量和注射速率, 因组织胶注射入血管后形成的固化物漂移可经分流道至体循环而进入心、肺、脑等重要脏器的血管, 从而导致发生异位栓塞这一严重并发症, 若发现不及时延误抢救治疗会导致患者死亡; 此外, 分流道还可作为对胃底曲张静脉行BRTO介入栓塞治疗的通路[13]. 近年来, 日本学者Iwase等[14]通过门脉CTA检查将胃静脉曲张分为弥散和局限型, 认为弥散型适合行逆行球囊封堵栓塞术, 而局限型更适合内镜治疗. 并认为使用BRTO治疗门静脉高压伴分流者可增加肝脏灌注, 改善肝功能, 提高患者生活治疗并延长患者生存时间. 在日本BRTO术已逐步得到较为普遍认可和开展, 成为治疗曲张静脉伴有胃肾分流血管的标准方法, 并且治疗后可再次进行门脉系统CTA检查, 分流道若消失则表示治疗有效. 在本组病例中, 对于胃底静脉曲张伴有胃-肾分流患者采用了TIPS术联合食管胃静脉曲张栓塞术, 同时起到分流和断流的双重效果, 能有效控制食管静脉曲张破裂出血、消除腹水和纠正脾功能亢进, 提高患者的生存率[15].

4 参考文献

1 Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S68-S92 [PMID: 18304681 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.021]

2 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]

3 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058]

4 Mauser M, Billmann P, Wiedemer B, Ennker J, Fleischmann D. [Regional lung edema in acute mitral valve insufficiency following chordae tendineae rupture with prolapse of the posterior mitral valve leaflet]. *Rontgenpraxis* 2003; 55: 33-38 [PMID: 12650036]

5 祝玉芬, 王小玲. CT血管造影(CTA)的方法及临床应用. 实用放射学杂志 2003; 19: 381-381

6 Matsumoto A, Kitamoto M, Imamura M, Nakanishi T, Ono C, Ito K, Kajiyama G. Three-dimensional portography using multislice helical CT is clinically useful for management of gastric fundic varices. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 899-905 [PMID: 11264074 DOI: 10.2214/ajr.176.4.1760899]

7 Henseler KP, Pozniak MA, Lee FT, Winter TC. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics* 2011; 21: 691-704 [PMID: 11353116 DOI: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma14691]

8 周诚, 沈云. 多层螺旋CT的图像重组原理和技术进展. 中华放射学杂志 2006; 40: 991-993

9 赵丽琴, 贺文, 赵红, 于永征. CT门静脉成像诊断胃底静脉曲张侧支循环的价值. 中华放射学杂志 2007; 40: 1175-1178

10 陈丽娜, 吴云林. 门静脉CT血管造影在门静脉高压检查中的临床应用. 诊断学理论与实践 2006; 5: 269-272

11 毕光荣, 张勇, 陈旭昇. 经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞术治疗门脉高压上消化道出血的临床疗效. 介入放射学杂志 2013; 22: 239-243

12 Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434-440 [PMID: 3391371]

13 Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, Tan PS, Ranjeev P, Salem O, Vasudevan AE, Rosaida MS, Rosmawati M, Tan LH. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 276-278 [PMID: 11818941 DOI: 10.1067/mge.2001.118651]

14 Iwase H, Maeda O, Shimada M, Tsuzuki T, Peek RM, Nishio Y, Ando T, Ina K, Kusugami K. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 585-592 [PMID: 11323583 DOI: 10.1067/mge.2001.113921]

15 Dadabhai AS, Fenkel JM, Brown DB, Laine L. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices. *Hepatology* 2012; 55: 1301-1304 [PMID: 22318957 DOI: 10.1002/hep.25635]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2274

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2274-2279
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析

王彦刚, 刘 宇

背景资料
慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)属于难治性慢性胃炎, 中医属“胃痛”、“痞满”等病证范畴. 近年来, “浊毒”理论作为新的病因病机学说, 日益成为CAG中医药论治的特色和亮点. 运用聚类分析等数据统计方法可以对该病临床经验和用药规律的总结挖掘提供客观有益的帮助.

王彦刚, 河北省中医院脾胃病科 河北省石家庄市 050011
刘宇, 河北中医学院药学院 河北省石家庄市 050200
王彦刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合消化疾病研究.
河北省科技厅重大专项课题基金资助项目, No. 10276103D
作者贡献分布: 课题设计、研究过程及论文写作由王彦刚完成; 资料收集及数据分析由刘宇完成.
通讯作者: 王彦刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 050011, 河北省石家庄市中山东路389号, 河北省中医院脾胃病科.
piwei001@163.com
电话: 0311-69095007
收稿日期: 2015-03-26 修回日期: 2015-04-09
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-18

Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin

Yan-Gang Wang, Yu Liu

Yan-Gang Wang, Department of Spleen and Stomach Disease, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Yu Liu, School of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, Hebei Province, China
Supported by: Major Special Project of Science and Technology Department of Hebei Province, No. 10276103D
Correspondence to: Yan-Gang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach Disease, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 389 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. piwei001@163.com
Received: 2015-03-26 Revised: 2015-04-09
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To discuss the experience in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) using the Traditional Chinese Medicine's principle of resolving turbidity and removing toxin.

METHODS: Effective prescriptions concerning the treatment of CAG with internal accumulation of turbid toxin as syndrome pattern were collected, and frequency sorting was exercised to the herbs, which would undergo hierarchical cluster analysis if their frequency was greater than 30, with the application of SPSS18.0 software.

RESULTS: A total of 252 prescriptions met the inclusive criteria, involving 186 herbs and 6141 frequencies. Seven extracted prescriptions were explored according to the results of cluster analysis, which included 53 herbs with a frequency greater than 30.

CONCLUSION: The formation of turbid toxin is mainly due to the mixture of dampness, stasis, stagnation, accumulation, heat-devil and carbuncles. The most precious experience when combating CAG should be the building of a comprehensive treatment network with the character of “six in one”: Resolving dampness, dissipating blood stasis, soothing stagnation, dissolving accumulation, reducing heat-devil, and removing carbuncles.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cluster analysis; Resolving turbidity and removing toxin; Chronic atrophic gastritis; Experience; Six in one

Wang YG, Liu Y. Cluster analysis of herbs used in treating chronic atrophic gastritis by resolving turbidity and removing toxin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2274-2279 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2274.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2274

同行评议者
郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第二附属医院消化科

摘要

目的: 探讨运用聚类分析总结化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的中医用药经验.

方法: 选择临床治疗CAG浊毒内蕴证的验方, 借助SPSS18.0统计软件将涉及的中药先进行频数排序, 而后将频次在30以上的中药做聚类分析, 选用系统聚类中的欧氏距离平方法.

结果: 共有CAG浊毒内蕴证治验处方252条纳入研究, 涉及186种药物, 总用药6141频次. 对53味出现频次在30以上的中药做聚类分析, 结果得出了针对不同邪气的7个聚类方.

结论: “浊毒”为湿、瘀、滞、积、毒、痈混杂交结而成, 化浊解毒治疗CAG应构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 聚类分析; 化浊解毒; 慢性萎缩性胃炎; 用药经验; 六位一体

核心提示: “浊毒”的形成, 多责之为湿、瘀、滞、积、毒、痈等病邪的混杂交结, 而化浊解毒的方法论实质就是构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络.

王彦刚, 刘宇. 化浊解毒法治疗慢性萎缩性胃炎用药聚类分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2274-2279 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2274.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2274

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种, 以胃黏膜上皮固有腺体减少, 伴或不伴纤维增生、肠腺和/或假幽门腺化生为特征. CAG在祖国医学中属“胃痛”、“痞满”等范畴, 因其有部分癌变倾向, 故为临床常见病和难治病种之一.

近年来, “浊毒”理论作为新的病因病机学说, 日益成为CAG中医药论治的特色和亮点, 认为“浊毒”既是一种对人体造成严重损害的致病因素, 又是气血失常、脏腑功能紊乱导致的代谢废物瘀积而生的病理产物[1]. CAG等慢性胃病的治疗应以化浊解毒为根本大法. 我们根据浊毒的致病特点, 综合多年临证实践, 在CAG的论治中首创“六位一体”的化浊解毒综合性治疗网络, 临床疗效显著.

聚类分析(Cluster Analysis)是按“物以类聚”的原则将数据库中的记录划分为一系列有意义的子集[2], 通过距离的远近和相似程度判断个体是否有聚集现象[3]. 因其能在缺乏先验知识的情况下, 较为客观地对数据进行自动分类, 在中医药领域可广泛用于疾病证型和临床用药规律的挖掘和提炼[4]. 通过聚类分析的方法对“六位一体”化浊解毒综合性治疗CAG的用药经验进行分析总结, 将有助于为CAG的临床中医治疗提供参考并丰富和发展中医理论“浊毒”的内涵.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-11/2014-04来河北省中医院脾胃病二科就诊的CAG辨为浊毒内蕴证患者的门诊治验病历处方.

1.2 方法 西医诊断标准: 参照全国慢性胃炎研讨会共识意见[5]制订的标准; 中医诊断标准: 即CAG浊毒证诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》[6]CAG的中医证候诊断标准分为脾胃湿热证(主症: 胃脘胀满、疼痛、口苦、恶心呕吐、舌质红、苔黄腻, 次症: 胃脘灼热、口臭、尿黄、胸闷、脉滑数); 胃络瘀阻证(主症: 胃脘胀满、刺痛、痛有定处、痛处拒按、舌质暗红或有瘀点、瘀斑, 次症: 黑便、面色暗滞、脉弦涩). 具备以上两证主症2症状和次症2症状即为浊毒内蕴证. 排除标准: 不符合CAG西医诊断标准的; 不符合CAG浊毒内蕴证诊断标准的; 不是治疗CAG的病例处方; 运用西药或中成药治疗CAG的处方. 疗效判定标准: 参照《中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则》[6]中规定的标准, 全部选取治疗后显效的处方.

统计学处理 将显效处方中涉及到的中药全部输入电脑, 建立方药基本数据库, 输入时进行专人核对确保药物信息无误. 运用SPSS18.0统计软件按出现频次由高到低排序, 将频次在30以上的药物(高频)筛选出来建立聚类分析数据库, 某味药物在某条方剂中出现, 记为“2”, 不出现, 记为“1”. 而后进行聚类分析操作, 具体步骤为: analyze→classify→hierarchical cluster(系统聚类)→将高频药物的

研发前沿

聚类分析、因子分析、关联规则等现代高级统计方法已较为广泛地用于包括CAG在内的中医疾病诊疗规律的研究和探索, 主要表现在对药、组药等配伍形式的挖掘和提炼. 大样本、多中心的深入研究将为临床合理选药提供更有益的依据和帮助.

相关报道

上海中医药大学学报2012年第6期发表了一篇《基于多元统计的慢性萎缩性胃炎用药规律分析》, 采用频数分析、主成分分析、因子分析、聚类分析等多元统计方法探讨CAG用药规律, 形成了7个聚类方, 均与该病的病机相符. 该研究以近10年相关文献为基础, 数据较为翔实和全面.

创新盘点

首次实现了对“浊毒”理论治疗CAG用药经验和规律的聚类分析, 在统计分析的基础上, 归纳出“浊毒”为多重病因胶结而成, 首次提出构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络.

名称选入variables框→在cluster框选中variables→display框选中statistics和plots→statistics框选中agglomeration→plots框选中dendrogram→orientation框选中vertical→method框选中between-group linkage→interval框选中squared Euclidean distance(欧式距离平方法).

2 结果

2.1 方药种类及总频次 本研究共收集临床治疗CAG浊毒内蕴证门诊处方252条, 涉及186种药物, 总用药6141频次.

2.2 高频药物筛选 经频数分析, 出现频次在30以上的中药共有53味, 由多到少依次为: 黄芩、半夏、黄连、茵陈、柴胡、香附、青皮、莱菔子、竹茹、鸡内金、绞股蓝、紫苏梗、甘草、苦参、半枝莲、白花蛇舌草、板蓝根、半边莲、鸡骨草、厚朴、枳实、延胡索、浙贝母、瓜蒌、郁金、石菖蒲、白芷、金钱草、败酱草、海螵蛸、石膏、薏苡仁、莲子心、瓦楞子、蒲公英、远志、佛手、砂仁、藿香、生地黄、麦芽、百合、牡蛎、木香、佩兰、白芍、山楂、香橼、神曲、龙胆草、川芎、当归、姜黄.

2.3 聚类方提取 由聚类分析得出: 导师治疗CAG的七大聚类方为(图1): (1)败酱草、薏苡仁; (2)石菖蒲、郁金、金钱草; (3)延胡索、白芷; (4)厚朴、枳实、莱菔子、瓜蒌; (5)鸡内金; (6)紫苏梗、青皮、香附、半夏、竹茹、柴胡、甘草; (7)白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根、鸡骨草、苦参、绞股蓝、黄连、黄芩、茵陈.

3 讨论

3.1 第一类: 薏苡仁、败酱草 薏苡仁味甘、淡, 性凉, 归脾、胃、肺经. 其主要功效为消肿利水, 健脾渗湿, 清热排脓, 除痹痛. 《本草纲目》称其为“阳明药”, 能“健脾益胃”. 败酱草味辛、苦, 性微寒, 归胃、大肠、肝经. 主要作用为清热解毒, 排脓消痈, 祛瘀止痛. 《本草正义》赞其“有陈腐气, 故以败酱得名. 能清热泄结, 利水消肿, 破瘀排脓. 惟宜于实热之体”. 不难发现, 二者均有清热、消痈、排脓的作用, 由此可以窥探出在治疗CAG临证时重用薏苡仁与败酱草相合, 体现了“浊毒日久必成痈”的趋势, 而从痈论治[7]亦成为近年来CAG论治的特色之一. “浊毒”日久, 中州已成累卵之势, 运化之职尽失, 肉腐血败, 痈肿乃生. 这里的“痈”, 不是我们熟知的乳痈、肠痈, 而是“胃痈”. “痈”是感染毒邪, 气血壅塞不通而导致的化脓性疾病, 而CAG患者胃肠黏膜的溃疡、感染、糜烂、出血等征象恰恰契合痈的病理本质, 正如李玉奇先生所说: “血肉腐坏, 胃腑萎缩, 使脾难以同功, 因而胃气日趋衰败.” 且“胃痈”确有其词, 他首见于《圣济总录》, 定义为“痈疽之发于胃脘部者”, 《灵枢·脉度篇》也说: “六腑不合则留为痈.” 《杂病源流犀烛》也有用薏苡仁汤、清胃散等治疗胃脘痈的记载. 因此, 在CAG的论治中使用薏苡仁与败酱草的组合, 可以大大加强清热解毒、消痈排脓之功.

3.2 第二类: 石菖蒲、郁金、金钱草 石菖蒲, 味辛、苦, 性温, 归心、胃经, 擅长醒神开窍, 和胃化湿, 安神强志. 《本草从新》概括其可“去湿除风, 逐痰消积, 开胃宽中”; 郁金, 味辛、苦, 性寒, 归肝、胆、心经, 具有止痛活血, 解郁行气, 凉血清心, 利胆退黄的作用. 《本草汇言》赞其“性清扬, 能散郁滞, 顺逆气……气血火痰郁遏不行者最验”; 金钱草味甘、咸, 性微寒, 入肝、胆、肾、膀胱经, 功专利湿、利尿、解毒消肿. 可以这样认为, 以石菖蒲、郁金和金钱草合用, 体现了在对CAG临证时应注重从湿论治. 正所谓“气行则津行, 气滞则湿阻”, 郁金虽无法直接荡涤湿热, 但却能疏肝理气, 气顺则湿浊自除. 郁金与石菖蒲、金钱草搭配, 寒温并用, 一个祛湿、一个化湿、一个利湿, 既除脾胃之湿, 又除肝胆之湿, 使体内湿邪尽除, 浊邪无处藏身, 更不用说化热成毒了. 三药搭配的妙处还可以理解为: 郁金疏肝, 金钱草清肝. 疏肝可防气滞湿困, 脾土不振; 清肝可防木克脾土, 肝热犯胃, 体现出注重“知肝传脾”的传变特点, 二药可共助石菖蒲化湿和胃之功. 再有, 郁金解郁效佳[8], 可防因胃病导致的情志之变, 又因其可活血祛瘀止痛, 故与其他聚类方互相作用, 互相促进; 而金钱草利胆力强[9], 临床上治疗CAG伴胆汁反流的效果也很好.

3.3 第三类: 延胡索、白芷 延胡索味辛、苦, 性温, 归脾、心、肝经, 具有活血、行气、止痛的功效. 《本草纲目》赞其为“活血化气, 第一品药也”; 白芷味辛, 性温, 归胃、大肠、肺经, 主要功效为散寒解表, 止痛祛风, 通鼻窍,

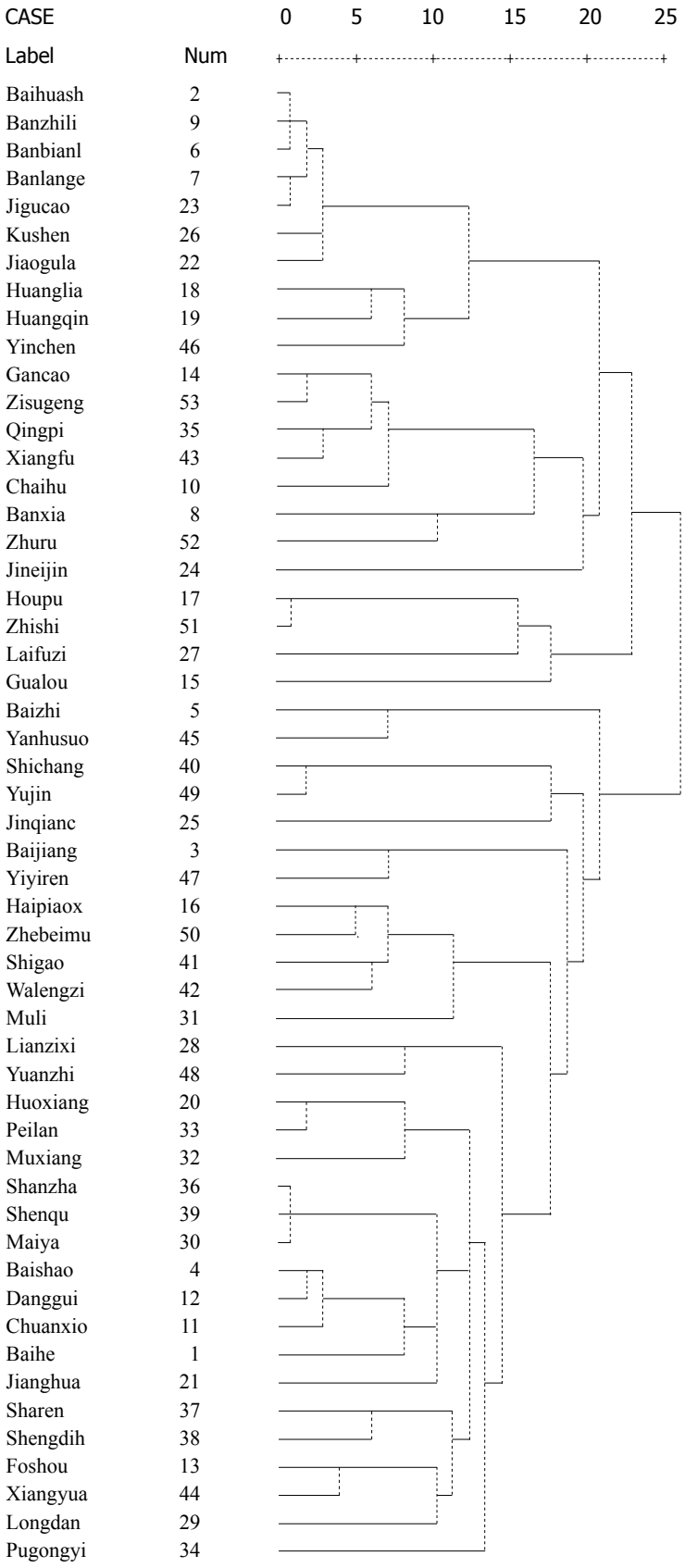


图 1　聚类分析树状图.

■应用要点

“六位一体”综合性治疗网络的提出, 将使CAG遣方用药趋于系统、全面, 可以针对湿、瘀、滞、积、毒、痈几种不同邪气的孰重孰轻而在治疗中相应有所侧重, 高频药物和聚类方的提取将会使论治药物的选择更有针对性.

燥湿止带, 排脓消肿. 二药相合, 体现出了临证用药时应注意从瘀论治. 延胡索与白芷的配伍, 也有“祛瘀生新”的作用. 延胡索活血化瘀的作用自不必说, 而白芷具有止痛与消肿, 敛疮

名词解释

慢性萎缩性胃炎(CAG): 慢性胃炎的一种, 以胃黏膜上皮固有腺体减少, 伴或不伴纤维增生、肠腺和/或假幽门腺化生为特征, 在祖国医学中属“胃痛”、“痞满”等范畴; 聚类分析: 按“物以类聚”的原则将数据库中的记录划分为一系列有意义的子集, 通过距离的远近和相似程度判断个体是否有聚集现象的统计方法.

与生肌的双重调节作用. CAG患者多有胃黏膜或肠黏膜的破损、溃疡、糜烂的情况, 白芷既能消除局部炎症, 又能促进溃疡愈合[10], 还可调节腺体的分泌. 对于延胡索与白芷配伍, 一个祛瘀, 一个生新, 相得益彰, 共同恢复脾胃功能. 此外, 白芷善除阳明湿邪与消痈排脓的功能也与第一和第二聚类方相呼应.

3.4 第四类: 厚朴、枳实、莱菔子、瓜蒌 厚朴, 味苦、辛, 性温, 归脾、胃、肺、大肠经, 功用为燥湿消痰, 除满下气. 《药性论》称其可“主宿食不消, 除痰饮, 去结水, 破宿血, 消化水谷, 止痛. 大温胃气, 呕吐酸水”; 枳实味苦、辛、酸, 性温, 主入脾、胃、大肠经, 擅长除痞、破气、消积、化痰. 关于枳实, 张洁古曰: “可治心下痞及宿食不消, 并用枳实、黄连也.” 《珍珠囊》称其可“去胃中湿热”. 临床上枳实与厚朴配伍后温凉并行, 行气之力大增[11]; 瓜蒌味甘, 性微苦、寒, 归胃、肺、大肠经, 主要作用是化痰清热, 宽胸散结, 通便润肠. 《本草纲目》称其可“涤痰结, 利咽喉, 止消渴, 利胃肠痈肿疮毒”, 在仲景经方中加入瓜蒌, 可奏润肝利胆, 通降肠胃之功[12]. 莱菔子味辛、甘, 性平, 归脾、胃、肺经, 具有消食除胀, 化痰降气的功用. 以上四味药的组合, 体现出了在治疗CAG时应注重从滞论治. 这里主要针对的是肠胃的气滞. 厚朴、枳实、莱菔子和瓜蒌, 一个下气, 一个破气, 一个行气, 一个清气—下气以除满, 破气以消积, 行气以通滞, 清气以化痰. 诸药相合, 共同顺畅脾胃气机, 以恢复胃腑“以通为用、以降为和”的生理特点, 正所谓“善治痰者, 不治痰而治气, 气顺则一身之津液亦随之而顺矣”(《证治准绳》). 此外, 瓜蒌还可治疗脾虚导致的清阳不升, 胸阳不振, 他具有的清热散结消肿之功还与第一聚类方相呼应. 瓜蒌与枳实相配, 颇有《医方考》中清气化痰丸的神韵, 化痰与泄火、降气药同用, 有清降痰火之功; 祛湿运脾与肃将肺气药合用, 可达到肺脾同治的效果.

3.5 第五类: 鸡内金 本聚类方中仅有鸡内金一味药, 体现出了在治疗时从(食)积论治的思想. 鸡内金味甘, 性平, 归脾、胃、小肠、膀胱经, 是传统的消食药. 张锡纯在《医学衷中参西录》中对鸡内金的功用做了详细的描述: “鸡内金, 鸡之脾胃也. 中有瓷石、铜、铁皆能消化, 其善化瘀积可知……若再与白术等分并用, 为消化瘀积之要药, 更为健补脾胃之妙品……无论脏腑何处有积, 鸡内金皆能消之.” 由此可见此药消食力量的强大.

3.6 第六类: 甘草、苏梗、青皮、香附、半夏、竹茹、柴胡 本聚类方亦体现出了治疗脾胃病临证时从滞论治的原则, 这里主要指的是肝胆的气滞. 本组合大多选用的是疏肝理气、清热化痰之品, 有点柴胡疏肝散合温胆汤的影子. 肝胆疏泄升发, 可帮助脾胃升降运化, 即木可疏土; 脾胃运化正常, 可帮助肝胆之气疏泄, 即土畅木疏. 肝胆不和则容易气郁生热, 脾胃不和则易聚湿生痰, 痰热互结, 久之浊毒乃生. 故本聚类方体现出了“治脾化痰贵在疏肝”的思想, 重视肝在脾胃疾病治疗中的重要作用.

3.7 第七类: 白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根、鸡骨草、苦参、绞股蓝、黄芩、黄连、茵陈 在本聚类方中, 白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、板蓝根和鸡骨草为清热解毒药; 黄芩、黄连、苦参为清热燥湿药; 绞股蓝在中药学课本中虽归为补气药, 但也可清热解毒, 广泛用于肿瘤而有热毒之证; 茵陈虽为利湿退黄药, 也具解毒疗疮之功. 因此, 本类组合均为清热药或具有清热功能的药物, 集中体现出了在对待CAG时应重点从毒论治. 特别是半枝莲、半边莲和白花蛇舌草三药, 为以浊毒论治CAG重症的必用搭配, 也是解毒抗癌的经典组合. 半枝莲味辛、苦, 性寒. 归肺、肝、肾经. 功用为清热解毒、止血散瘀、消肿利尿. 有学者通过体外实验发现: 半枝莲的抗肿瘤活性极高, 对JTJ-26瘤细胞体外抑制率达100%; 罗开云[13]以半枝莲、白花蛇舌草为主配合其他中药治疗慢性胃炎, 总治愈率为89.7%. 半边莲, 味辛性平, 归心、小肠、肺经, 擅于解毒清热, 消肿利水. 《陆川本草》: “解毒消炎, 利尿, 止血生肌. 治腹水, 小儿惊风, 双单乳蛾, 漆疮, 外伤出血, 皮肤疥痈, 蛇蜂蝎伤.” 粟君等[14]发现半边莲生物碱对胃癌BG-38细胞的抑制率最高可达85.6%. 白花蛇舌草味微苦、甘, 性寒, 归胃、大肠、小肠经, 晒干称为龙吐珠. 作用为解毒清热, 利湿通淋. 《广西中药志》称其“治小儿疳积, 毒蛇咬伤, 癌肿”; 《泉州本草》概括为“清热散瘀, 消痈解毒. 治痈疽疮疡, 瘰疬”. 陆霞等[15]以白花蛇舌草30-60 g为主治疗CAG癌前病变86例, 总有效率为85.88%. 三味药均为清热解毒的重剂, 临证

配伍可以治疗各种癌症, 且有确切疗效, 对胃肠肿瘤效果尤佳. 半枝莲还长于散瘀止痛, 半边莲长于利水消肿, 白花蛇舌草长于利湿通淋. CAG已被公认为是胃的癌前病变或癌前状态, 白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、绞股蓝等药对肿瘤均有很强的抑制作用, 且对肠上皮化生、异型增生、不典型增生都有特殊疗效. 此外, 虽均为化浊解毒要药, 但仍各有侧重. 白花蛇舌草和半边莲又兼有祛湿之功, 板蓝根还有利咽之长, 茵陈可退黄, 绞股蓝亦可补气、化痰, 而利咽、补气、化痰、退黄都对脾胃升清降浊的生理功能起到辅助作用. 值得注意的是, 上述10药性味多为苦寒, 虽力雄势强, 但对消化功能欠佳的患者, 临证时可视不同情况酌情挑选使用, 以防大队苦寒药有败胃之虞.

3.8 第八类: 其他 在此次聚类分析中剩余的药物均归为一类, 是治疗CAG时随症加减的常用药.

总之, 在对上述多个聚类方进行深入讨论后, 我们得出: “浊毒”的形成, 多责之为湿、瘀、滞、积、毒、痈等病邪的混杂交结, 而化浊解毒的方法论实质就是构建祛湿、散瘀、通滞、化积、解毒、消痈“六位一体”的综合性治疗网络. 诸法之间相互影响, 相互促进, 缺一不可. 病之初起, 脾胃功能尚健, 运化功能尚充之时, 应以祛湿、通滞、化积药物为主打, 截断浊、毒生成之源; 若病势沉重, 诸症蜂起之时, 切莫惊慌失措, 应在此前治疗基础上以重用散瘀、解毒、消痈之品为要务, 调遣力雄势强之品直中病所, 以免坏症丛生. “六位一体”综合性治疗网络的提出, 是运用化浊解毒法治疗CAG的最新理论成果, 极大地丰富和发展了“浊毒”的内涵, 为CAG的论治提供了独特的思路, 开辟了广阔的前景, 为该病的规范化、系统化治疗提供了有益的借鉴和帮助.

同行评价

本研究通过聚类分析的方法对“六位一体”化浊解毒综合性治疗CAG的用药经验进行了分析总结. 有助于为CAG的临床中医治疗提供参考并丰富和发展中医理论“浊毒”的内涵. 有一定的临床实用价值.

4 参考文献

1 王彦刚, 杜艳茹. 李佃贵特色调理脾胃病. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2011
2 张颖, 杨钧, 刘建平. 数据挖掘在中医药研究中的应用. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 153-154
3 刘俊, 刘希玉. 关于数据挖掘中聚类分析的研究进展. 网络安全技术与应用 2010; (8): 63-65
4 姜萍, 李寿松. 聚类分析法在传承名老中医用药规律中的应用体会. 世界中医药 2013; 8: 1105-1107
5 陈灏珠. 实用内科学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1862
6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-129, 148-150
7 李海文, 潘华峰, 袁玉梅, 任金玲, 曾进浩. 慢性萎缩性胃炎以痈论治探讨. 山西中医 2013; 29: 1-3
8 陈銮香. 郁金的复方配伍及临床应用. 四川中医 2004; 22: 24-25
9 刘学, 崔健, 陈新. 广金钱草现代研究进展. 长春中医药大学学报 2006; 22: 84-85
10 王庆泉. 白芷治疗胃脘久痛及药用鉴别. 中国民间疗法 2001; 9: 44
11 宋永刚. 枳实的配伍应用规律探讨. 光明中医 2008; 23: 379-380
12 苗祥东. 小柴胡加瓜蒌汤治疗慢性胃炎56例. 吉林中医药 2003; 23: 19
13 罗开云. 白花蛇舌草、半枝莲治疗慢性胃炎87例. 中国中西医结合脾胃杂志 2000; 8: 116
14 粟君, 谭兴, 李劲涛, 杨军. 半边莲生物碱的提取及其对胃癌细胞的抑制作用. 西华师范大学学报(自然科学版) 2007; 28: 311-313
15 陆霞, 伊春锦. 白花蛇舌草为主治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变86例. 福建中医药 2001; 32: 37

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2280

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2280-2284
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断中的价值

严 震, 仇俊华

背景资料
Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型均属于溃疡型胃癌, 主要依据溃疡的形态进行鉴别, 常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)在两者的鉴别诊断中具有一定的价值. CT多向调整多曲面重建(multi-planar reformation, MPR)技术可以更好的反应胃癌病灶的形态学改变.

严震, 青海省中医院放射科 青海省西宁市 810000
仇俊华, 湖北医药学院附属太和医院医学影像中心 湖北省十堰市 442000
严震, 主治医师, 主要从事普放、CT诊断的研究.
作者贡献分布: 本文主要由严震与仇俊华共同写作完成.
通讯作者: 严震, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城中区七一路338号, 青海省中医院放射科. yanzhen4004@126.com
电话: 0971-8298300
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Value of computed tomography with multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer

Zhen Yan, Jun-Hua Qiu

Zhen Yan, Department of Radiology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China
Jun-Hua Qiu, Medical Image Center, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China
Correspondence to: Zhen Yan, Attending Physician, Department of Radiology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. yanzhen4004@126.com
Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the value of computed tomography (CT) with multi-direction adjusting multi-planar reformation (MPR) in the differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer.

METHODS: Eighty patients with pathologically proven gastric cancer underwent contrast enhanced CT examinations, and all the images were reconstructed by multi-direction adjusting MPR and normal reformation. The diagnostic results by the two construction methods were compared with the pathology as the gold standard, and the consistency and accuracy were analyzed by the Chi-square test.

RESULTS: Of the 80 patients, 33 had Borrmann type Ⅱ disease and 47 had Borrmann type Ⅲ. The value of Kappa and accuracy of multi-direction adjusting MPR in the differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer were 0.77 and 88.8%, respectively, which were higher than those of the normal reformation. Borrmann type Ⅱ gastric cancer was diagnosed more easily than type Ⅲ.

CONCLUSION: The accuracy of multi-direction adjusting MPR in the differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer is higher than the normal reformation and is close to pathology.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Computed tomography; Multi-planar reformation

Yan Z, Qiu JH. Value of computed tomography with

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

multi-direction adjusting multi-planar reformation in differential diagnosis between Borrmann types Ⅱ and Ⅲ gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2280-2284 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2280.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2280

摘要

目的: 探讨计算机断层扫描(computed tomography, CT)多向调整多曲面重建技术(multi-planar reformation, MPR)较常规重建技术在胃癌Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断中的价值, 提高CT对胃癌术前评估的效能.

方法: 搜集经手术病理证实为溃疡型胃癌且术前均行腹部平扫加增强的患者80例, 分别进行常规冠状位、矢状位重建和多向调整MPR重建, 分别以病理诊断作为金标准, 绘制四格表后经χ^2检验计算出两种重建方法与病理诊断的一致性、准确性.

结果: 33例为Borrmann Ⅱ型, 47例为Ⅲ型, 多向调整MPR重建对两种类型胃癌的诊断的Kappa值为0.77, 准确性为88.8%, 均高于常规重建技术诊断的Kappa值和准确性; 对Ⅱ型的诊断效能高于Ⅲ型.

结论: CT多向调整MPR重建技术较常规的重建技术对Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断的准确性更高, 更接近病理诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 计算机断层扫描; 多平面重建

核心提示: Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型胃癌具有不同的溃疡形态特点, 多向调整多曲面重建(multi-planar reformation)技术可以从空间角度多方位观察溃疡的形态, 从而提高两种分型的鉴别诊断准确性.

严震, 仇俊华. CT多向调整MPR重建技术在胃癌Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2280-2284 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2280.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2280

0 引言

胃癌是最常见的消化系肿瘤之一, 80%患者在就诊时已经处于进展期[1]. 进展期胃癌病灶多伴有溃疡形成即称为溃疡型胃癌, 根据溃疡的形状及浸润程度主要分为局限溃疡型和溃疡浸润型[2]. 按照临床最常用的Borrmann分型, Borrmann Ⅱ型即为局限溃疡型, Borrmann Ⅲ型即为溃疡浸润型[3]. 胃镜和消化系造影是诊断溃疡最常用的方法, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)在溃疡型胃癌溃疡分型的诊断中具有一定的限制性[4], 但是随着多种后处理技术的联合应用, CT在对胃癌征象的描述越来越精确, 尤其是在术前分期方面的研究[5]. 本研究就80例溃疡型胃癌的溃疡病灶的特点进行了分析, 并进行了分型.

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2010-01/2014-12经手术病理证实为溃疡型胃癌病例80例, 其中男52例, 女28例, 37-70岁, 中位年龄57.5岁, 所有病例均符合以下标准: (1)生命体征平稳, 可耐受手术; (2)对碘对比剂和山莨菪碱不过敏; (3)依从性好, 配合检查和饮水; (4)均行手术治疗, 且有术后病理; (5)签署增强扫描知情同意书; (6)所有病例临床资料完整, 图像质量满足诊断要求.

1.2 方法

1.2.1 检查: 检查前6-8 h禁食, 检查前20 min肌注山莨菪碱10 mg, 检查前10 min嘱患者大量饮水至饱胀感. 采用Siemens Emotion 16层螺旋CT, 采用腹部扫描模式, 先扫定位相, 后行平扫加双期增强扫描, 增强时经肘静脉按照1.5 mL/kg的量注射造影剂碘恒醇(320 mgI/mL), 速率3.0-3.5 mL/s, 以腹主动脉作为检测层面, CT值达到120 HU后自动扫描动脉期, 动脉期结束后25 s自动扫描静脉期. 扫描参数120 kV, 350 mA, 层厚5 mm, 层间距2.5 mm, 重建层厚1 mm. 所有数据传至后处理工作站.

1.2.2 图像处理: 将所有薄层数据传至后处理工作站, 由两位经验丰富的放射科医师经培训后主要重建多向调整多曲面重建(multi-planar reformation, MPR). 多向调整MPR的重建方法是: 以轴位图形病灶最大的层面为固定点, 分别按照立体空间的不同方位进行旋转, 直至最大范围显示胃癌溃疡处病灶, 最后垂直于胃癌病灶长轴方法进行1.0 mm厚的MPR重建. 重建后结合多个方位的图像对病灶进行诊断并分型. 另外由两位经验丰富的放射科医生仅仅对轴位和常规的冠状位、矢状位图像进行分析并分型.

研发前沿
本研究以CT常规重建技术在Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断的价值作为对比, 分析了多向调整MPR重建技术的诊断价值, 更好的鉴别两种类型的溃疡的形态学改变.

相关报道
既往研究表明CT在Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型中的鉴别诊断价值和多向调整MPR重建技术在提高胃癌T分期的价值均得到了认可. 多向调整MPR重建技术对胃癌胃壁的形态学改变显示更清楚.

创新盘点
多向调整MPR重建技术在胃癌中的应用多是用来提高T分期的诊断准确率, 本研究主要用来鉴别溃疡型胃癌组织学类型, 提高Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型的鉴别诊断准确性.

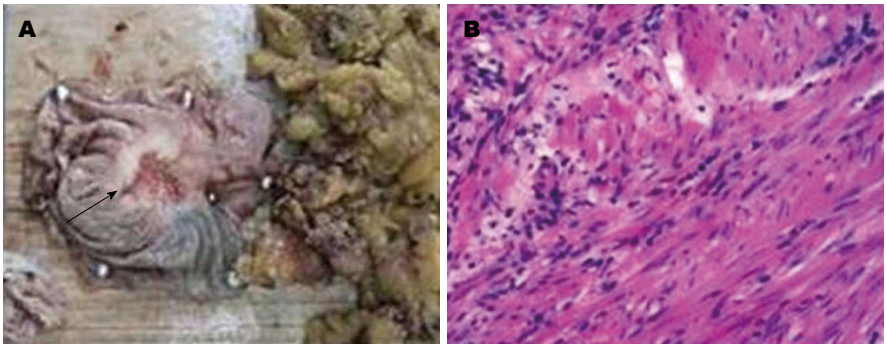


图 1 溃疡型胃癌的组织病理图片. A: 胃癌病灶大体标本, 溃疡面平置于操作台, 箭头所示为溃疡处; B: 病理图片(HE染色×200), 腺癌, 可见炎性细胞浸润.

表 1 CT常规重建技术和CT多向调整MPR重建技术与病理对溃疡类型的诊断对比

诊断方法	CT常规重建技术病理诊断		总计	CT多向调整MPR技术病理诊断		总计
	Ⅱ型	Ⅲ型		Ⅱ型	Ⅲ型	
CT诊断 Ⅱ型	27	12	39	31	7	38
Ⅲ型	6	35	41	2	40	42
总计	33	47	80	33	47	80

CT: 计算机断层扫描; MPR: 多曲面重建.

表 2 常规重建技术与多向调整重建技术对溃疡类型诊断效能对比 (%)

诊断效能	准确性	灵敏度	特异度	χ^2值	*P*值	Kappa值
CT常规重建	77.5	81.8	74.5	24.58	0.00	0.55
多向调整MPR重建	88.8	93.9	85.1	48.58	0.00	0.77

CT: 计算机断层扫描; MPR: 多曲面重建.

1.2.3 分型: 术中由两位经验丰富的外科医生对病变处进行分析, 术后由两位经验丰富的病理科医生将胃壁平展开置于操作台, 观察胃癌溃疡病灶的形状并进行初步分型, 并沿着垂直于胃壁的溃疡面做切片, 固定后行HE染色, 观察溃疡的浸润程度.

统计学处理 以手术病理结果为金标准, 以两组分型作为分组标准, 分别按照CT常规重建技术和CT多向调整重建技术对病灶进行分析, 绘制四格表, 用SPSS17.0软件进行卡方检验和一致性检验, 计算出CT多向调整MPR重建技术对Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断的准确性. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

80例病例经病理证实均为腺癌(图1), 其中高中分化腺癌39例, 41例为低分化腺癌; 贲门小弯侧病变29例, 胃窦部病变37例, 胃体大弯侧病变14例. 手术病理证实为Ⅱ型为33例(41.25%), Ⅲ型47例(58.75%). 经常规重建技术后诊断Ⅱ型和Ⅲ型的准确性、灵敏度及特异度均低于多向调整MPR重建. 多向调整MPR重建对两种类型的胃癌的诊断与病理诊断更相符(表1, 2).

所有病例CT图像显示良好, 胃充盈情况满足诊断要求, 所有病变均表现为胃壁的不规则增厚, 增强后病变呈明显强化, 病变的黏膜面不光整, 可见到明显的溃疡面形成, 部分溃疡处可见到积气影(图2-4).

3 讨论

胃癌的Borrmann分型[6]主要依据肿瘤黏膜面的形态特征和在胃壁内的浸润方式进行分类, 主要分为4型, 分别为Ⅰ型(结节型)、Ⅱ型(局限溃疡型)、Ⅲ型(浸润溃疡型)和Ⅵ型(弥漫浸润

应用要点
Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型具有不同的预后, 多向调整MPR重建技术可以从影像学提高两种分型的鉴别诊断, 从而对两种类型的胃癌的预后进行更好的评估.



图 2　患者, 男, 57岁, 贲门小弯侧低分化腺癌, Borrmann分型Ⅱ型. A: 轴位图像; B: 常规冠状位图像; C: 多向调整后MPR图像. MPR: 多曲面重建.

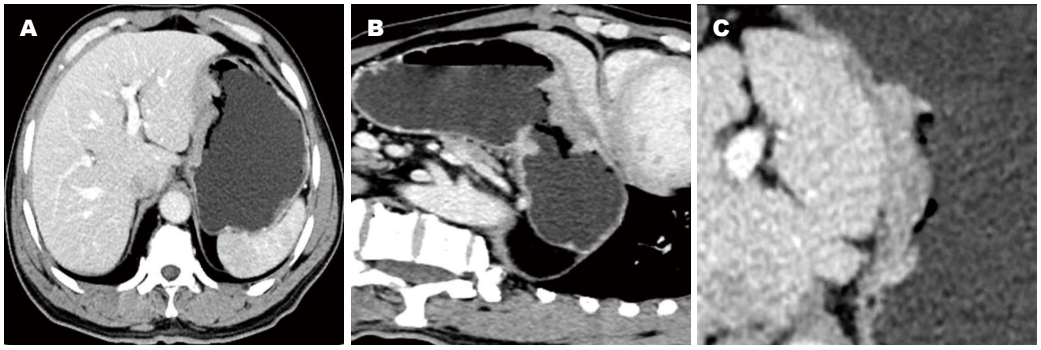


图 3　患者, 男, 43岁, 贲门小弯侧低分化腺癌, Borrmann分型Ⅲ型. A: 轴位图像; B, C: 多向调整MPR重建后图像. MPR: 多曲面重建.



图 4　患者, 女, 61岁, 近胃窦部小弯侧低分化腺癌, CT诊断为Borrmann分型Ⅱ型, 病理诊断为Ⅲ型. A: 轴位图像; B, C: 多向调整MPR重建后图像. MPR: 多曲面重建; CT: 计算机断层扫描.

型), 其中Ⅱ型和Ⅲ型均为溃疡型胃癌, 两种类型的溃疡具有不同的生物学特性和不同的预后[7]. 2种类型在所有进展期胃癌分型中所占的比例均较高, Ⅲ型是最常见的类型[8], 本研究中Ⅱ型所占比例低于Ⅲ型, 与报道相符合.

溃疡型胃癌的溃疡多分布在胃窦部, 其次为贲门和胃体. 溃疡多起源于黏膜面, 可侵及黏膜下层及肌层, 溃疡表面有不同程度的坏死和炎性渗出改变, 所以一般溃疡处多有积气[9]. Ⅱ型的肿瘤的溃疡较大, 边缘隆起明显, 边界清楚, 周围浸润不明显; Ⅲ型肿瘤溃疡明显, 边缘部分隆起, 部分受浸润, 边界不清楚, 周围浸润明显, 癌组织在黏膜下浸润的范围超过肉眼所见的肿瘤边界. Ⅱ型和Ⅲ型鉴别诊断时易误诊, Ⅱ型的病灶基底与正常胃壁组织所呈的角度≤90度, 但是Ⅲ型溃疡基底与正常胃壁组织的角度>90度, 周围胃壁僵硬[10].

CT在胃癌术前评估、术后评价等方面的价值已经得到了认可, CT在胃癌Borrmann分型的应用补充了其他检查方法的不足[11]. 随着多排螺旋CT、功能CT的出现及各种后处理技术的广泛应用, CT对胃癌的评价方向更

名词解释

多向调整MPR: 在MPR的基础上进行的多方位的重建技术, 以轴位图形病灶最大的层面为固定点, 分别按照立体空间的不同方位进行旋转, 可以从不同方位观察病变的特点.

同行评价

本研究将多向调整MPR重建技术应用在胃癌组织学分型中, 将溃疡病灶显示的更清楚, 明显提高了Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型的鉴别诊断准确性, 提高了CT在胃癌中的临床价值.

多样化. Borrmann Ⅱ型的CT表现特点为胃壁增厚明显, 边界清呈盘状, 溃疡大且深, 环堤外缘线锐利, 增强后呈延迟性强化, 病灶黏膜面呈线状强化; Borrmann Ⅲ型的CT表现为宽大的溃疡面, 环堤外缘模糊不清, 黏膜面强化程度较低[12].

多向调整MPR重建技术是一种基于多排CT的各向同性的扫描技术的重建方法, 可以从不同方位观察病变的特点[13], 从多个方向多个角度对胃癌的病变类型及浸润深度反映更加直接, 相当于一个动态的图像, 更符合消化系造影时对胃壁病变的显示情况. 胃作为一种空腔脏器, 胃腔充盈后对病变的显示更好, 胃壁的各层结构显示更佳, 常规的CT重建技术仅仅对固定位置的解剖结构显示清楚, 不可以从不同方位观察病变的情况. 目前多向调整MPR重建技术在胃癌T分期中的应用比较广泛, 明显提高了T分期的准确率[14].

本研究中多向调整MPR重建技术对2种类型的胃癌的鉴别诊断与病理的结果更相近, Kappa值为0.77, 当Kappa值>0.75时已经满足诊断的要求, 但是常规重建技术对2种类型的鉴别达不到诊断的要求, Kappa值仅为0.55, 主要是因为常规重建技术不能将病变的最佳观察部位显示清楚, 较多向调整MPR重建更难判断类型. 本研究中灵敏度相当于诊断Ⅱ型的准确性, 特异度相当于诊断Ⅲ型的准确性. 两种重建方法对Ⅱ型的准确性均高于Ⅲ型, 主要是因为Ⅱ型病变一般较Ⅲ型小更易诊断, 但是当溃疡较深时肉眼不能准确判断溃疡的浸润范围[15]. 另外按照溃疡基底与正常胃壁的角度鉴别两种类型时, 多向调整MPR重建后将病变最大处显示的更好, 所测得的角度更准确.

总之, 多向调整MPR重建技术对胃癌病变的显示更清, 明显提高了CT对Borrmann Ⅱ型和Ⅲ型的鉴别诊断效能.

4 参考文献

1 Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267 [PMID: 22797858 DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9]

2 王弢, 程涛. CT对浸润性胃癌的诊断. 中国医学影像学杂志 2014; 2: 446-450

3 Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]

4 Furukawa K, Miyahara R, Itoh A, Ohmiya N, Hirooka Y, Mori K, Goto H. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 867-875 [PMID: 21940574 DOI: 10.2214/AJR.10.5872]

5 仲海, 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 48-56

6 Borrmann R. Geschwulste Des Magens und Des Duode-nums. In Henke F, Lubarsch O. Handbuch der speziellen pathologichen anatomie und histologic Vol. IV/I. Berlin: Springer, 1986: 812-1054

7 Lu Z, Lu M, Zhang X, Li J, Zhou J, Gong J, Gao J, Li J, Zhang X, Li Y, Shen L. Advanced or metastatic gastric cancer in elderly patients: clinicopathological, prognostic factors and treatments. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 376-383 [PMID: 23054754 DOI: 10.1007/s00432-013-1537-7]

8 徐岩, 孙哲, 王振宁, 徐惠绵. Ⅲ期胃癌患者的临床病理特征及预后分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 125-128

9 Kim DJ, Yu JS, Lee SM, Kang HY, Kim JH, Chung JJ, Kim KW. Advanced Gastric Cancer: Differentiation of Borrmann Type IV versus Borrmann Type III by Two-Phased Dynamic Multi-Detector Row CT with Use of the Water Filling Method. *J Korean Soc Radiol* 2013; 68: 117-124 [DOI: 10.3348/jksr.2013.68.2.117]

10 郑凯尔, 陈峰, 孙军, 居胜红, 郑爱明, 张俭, 孟爱芳. 溃疡型胃癌螺旋CT诊断: 与钡餐、胃镜及标本比较研究. 临床放射学杂志 2002; 21: 618-622

11 Kim JI, Kim YH, Lee KH, Kim SY, Lee YJ, Park YS, Kim N, Lee DH, Kim HH, Park do J, Lee HS. Type-specific diagnosis and evaluation of longitudinal tumor extent of borrmann type IV gastric cancer: CT versus gastroscopy. *Korean J Radiol* 2013; 14: 597-606 [PMID: 23901317 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.4.597]

12 张秀萍, 吴林霖, 何杰. Borrmann Ⅱ型与Ⅲ型胃癌的MSCT鉴别诊断. 实用放射学杂志 2013; 29: 232-234

13 Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236: 879-885 [PMID: 16020558 DOI: 10.1148/radiol.2363041101]

14 鱼汀, 李国华, 陆志华. MDCT多平面重建技术在胃癌术前T、N分期中的应用. 中国医学计算机成像杂志 2012; 18: 514-518

15 王寰, 施英瑛, 张建国, 陈晓光, 刘海峰. 癌临床特征及内镜、病理学特点分析183例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3514-3519

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2285

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2285-2289
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

抑癌基因*PTEN*、*p27*在胃癌组织中的表达及临床意义

王 成, 马晓明

王成, 马晓明, 青海大学附属医院胃肠外科 青海省西宁市 810001
王成, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的外科治疗及发病机制研究.
作者贡献分布: 此课题由王成与马晓明设计; 研究过程及数据分析由王成与马晓明共同实施完成; 本论文写作由王成完成.
通讯作者: 王成, 副主任医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院胃肠外科. wangch-81@163.com
电话: 0971-6230800
收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical significance of expression of *PTEN* and *p27* in gastric carcinoma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China
Correspondence to: Cheng Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. wangch-81@163.com
Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To examine the expression PTEN and p27 proteins in gastric cancer and to analyze their relationship with the pathological stage, invasion and metastasis of this malignancy.

METHODS: Immunohistochemical method was adopted to detect the expression of PTEN and P27 in 90 gastric cancer tissues and paired normal gastric tissues.

RESULTS: The positive rate of PTEN protein expression in gastric cancer was significantly lower than that in the control normal group. PTEN protein expression was significantly associated with pathological differentiation and lymph node metastasis. The positive expression rate of P27 also considerably decreased in gastric cancer compared with the normal tissue. P27 expression was also significantly related with tumor differentiation and lymph node metastasis. There was a positive correlation between PTEN and P27 expression.

CONCLUSION: PTEN and P27 protein expression is significantly correlated with tumor differentiation and lymph node metastasis in gastric carcinoma. PTEN and P27 are lowly expressed in poorly differentiated gastric carcinoma and gastric carcinoma with lymph node metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Tumor suppressor gene; PTEN; P27

Wang C, Ma XM. Clinical significance of expression of *PTEN* and *p27* in gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2285-2289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2285

摘要

目的: 研究胃癌患者癌组织中抑癌基因*PTEN*、*p27*的表达, 探讨其与胃癌侵袭、转移发生的关系.

方法: SP免疫组织化学法对90例胃癌组织及

背景资料
胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因, 而胃癌基因的研究是近年来的热点. 本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系.

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

研发前沿
抑癌基因*PTEN*及*p27*在胃癌中的研究尚无统一定论, 且*PTEN*及*p27*在胃癌中相关性的研究较少, 为胃癌的基因检测提供新的研究方向.

癌旁正常对照胃组织中PTEN、P27表达进行观察.

结果: 胃癌组织PTEN蛋白表达的阳性率显著低于对照正常组织, 其表达水平与胃癌分化程度、淋巴结转移有关. P27在胃癌中表达, 其阳性表达率亦明显低于正常组织, P27的表达也与胃癌分化、淋巴结转移均有关. PTEN、P27之间阳性表达呈正相关.

结论: PTEN、P27蛋白表达水平与胃癌组织的分化程度及淋巴结转移发生显著相关, 胃癌组织分化程度越差, 有淋巴结转移的PTEN、P27蛋白表达水平低.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **胃癌**; **抑癌基因**; PTEN; P27

核心提示: 本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系以及胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达的相关性研究.

王成, 马晓明. 抑癌基因*PTEN*、*p27*在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2285-2289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2285

0 引言

胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因, 寻找判断预后及指导治疗的方法也是目前的热点. 近年发现癌基因和抑癌基因在肿瘤的发生、发展中有明显的作用. *PTEN*是一种具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 该基因的失活与多种恶性肿瘤的发生相关. P27蛋白是细胞周期负性调节因子, 其表达在肿瘤性疾病发生中有调控作用. 本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系, 现将结果报告如下.

相关报道
既往一些研究表明, PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用, 且在多种恶性肿瘤中存在着*p27*基因下调或缺失. 但二者的相关性存在较大争议.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2013-06青海大学附属医院胃肠外科胃癌(均为胃腺癌)手术石蜡标本90例和同病例癌旁组织(距癌边缘5 cm以外)石蜡标本90例作为对照. 患者男52例, 女38例, 年龄35-76岁, 平均年龄约53岁. 所有患者术前病理证实诊断且均未接受化疗或放疗, 临床资料完整. 90例患者病理特征: 低分化者55例, 中高分化者35例; 未侵及浆膜层者38例, 侵及浆膜层者52例; 淋巴结未转移者12例, 淋巴结转移者78例. 标本离体后30 min内以40 g/L甲醛固定. 石蜡包埋连续切片后常规制切片. 主要试剂鼠抗人PTEN、P27单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; S-P试剂盒和DAB显色剂使用福州迈新生物技术有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 实验: 石蜡切片行HE染色和链霉素亲和素-生物素-过氧化酶复合物(S-P)法染色. 严格按S-P试剂盒说明书进行操作.

1.2.2 结果判断: PTEN蛋白染色阳性在细胞膜或胞质内出现黄色颗粒, P27蛋白为胞浆棕黄染色[1,2], 每张切片检测10个视野(倍数×400), 每个视野读取100个细胞, 阳性细胞率 = 阳性细胞数/总细胞数×100. 计算出每张切片的阳性百分数. PTEN阳性细胞数≥10%为阳性(+), P27阳性细胞数≥10%为阳性(+).

统计学处理 采用方法SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 计数资料采用χ^2检验, 相关性分析采用Spearman相关性检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PTEN、P27在胃癌组织及对照胃组织中的表达情况 PTEN和P27蛋白在胃癌组织中阳性表达率分别为18.9%、23.3%, 在对照胃组织中表达率分别为86.7%、88.9%. PTEN和P27在胃癌组织表达水平较对照胃组织中表达显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.001$)(表1, 图1).

2.2 PTEN和P27表达与胃癌临床病理特征的关系 本实验结果示PTEN蛋白表达水平下降与胃癌的分化程度及淋巴结转移有关; 在低分化组表达水平低于中高分化组, 差异具有统计学意义; 在淋巴结转移组表达水平明显低于淋巴结未转移组, 差异有统计学意义. P27蛋白表达同样与胃癌组织分化程度及淋巴结转移有关而与浸润程度无关(表2).

2.3 PTEN、P27表达相关状况 对癌组织中PTEN、P27表达水平进行相关性分析, 17例PTEN表达阳性中有12例P27表达阳性, 根据PTEN、P27在胃癌组织中阳性表达率做相关性分析, 结果二者相关系数为$r = 0.523$, $P<0.01$,

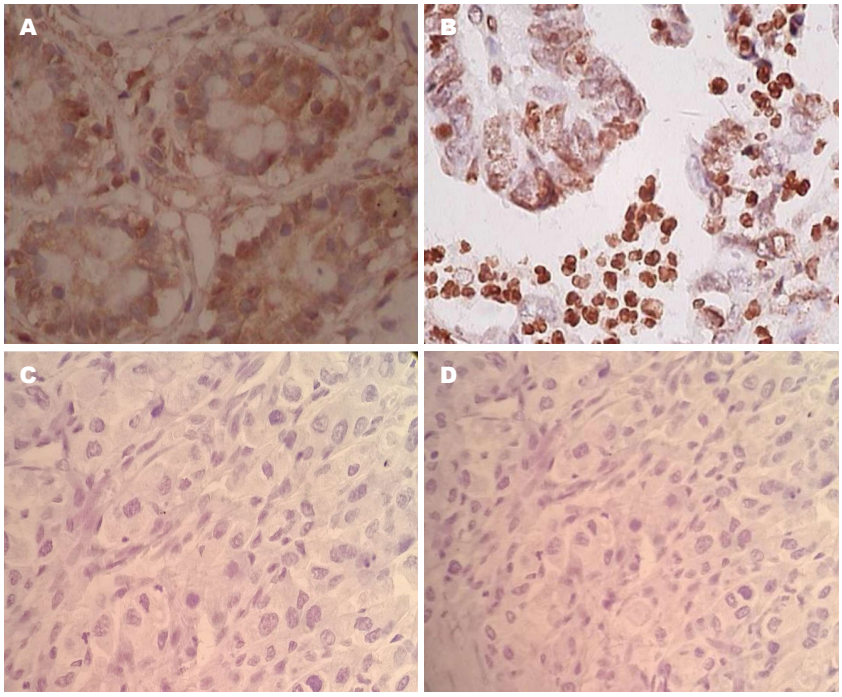


图 1　PTEN、P27在胃癌组织中的表达(×400). A: P27在低分化腺癌中的阳性表达; B: PTEN在低分化腺癌中的阳性表达; C: P27在印戒细胞癌中的阴性表达; D: PTEN在印戒细胞癌中的阴性表达.

表 1　PTEN、P27在胃癌组织和正常胃组织中的表达 (n = 90)

分组	PTEN		χ^2值	P值	P27		χ^2值	P值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
胃癌组	17	73	82.945	<0.001	21	69	78.529	<0.001
对照组	78	12			80	10		

此二者呈正相关(表3).

3 讨论

PTEN[3]是一个定位于10q23, 是1997年由3个研究小组克隆得到的一种具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用[4-7], 其表达与多种类型恶性肿瘤的愈合有着密切的关系[5,8]. 我们使用免疫组织化学方法检测胃癌组织及对照胃组织中PTEN蛋白的表达, 结果示PTEN在胃癌组织表达的阳性率为18.9%, 在对照组织中呈高表达86.7%; 两者比较差异有统计学意义. PTEN蛋白的表达水平与胃癌组织的分化程度和淋巴结转移有关系, 在35例中高分化胃腺癌组中阳性率为34.28%, 55例低分化腺癌组阳性率为9.09%, 差异有统计学意义(P<0.05); 在12例无淋巴结转移组及78例有淋巴结转移组中, PTEN蛋白表达阳性率分别是83.33%和8.97%, 差异有统计学意义(P<0.05). 本实验结果显示, PTEN蛋白的表达随胃癌组织分化程度降低、淋巴结转移而下降, 说明PTEN蛋白表达降低在胃癌的发生、转移中起到了不良作用, 这与Yang等[9]的研究结果相一致, 表明PTEN蛋白的检测, 有可能作为判断胃癌的恶性程度及转移风险的指标.

P27是一种细胞周期抑制蛋白, 他能与细胞周期依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinases CDK)结合, 起到抑制细胞周期的作用[10,11]. 目前发现在多种恶性肿瘤中存在着*p27*基因下调或缺失[12,13]. 本实验研究发现在胃癌组织中P27蛋白表达较对照胃组织明显下降(P<0.05). 并且P27在中高分化腺癌、低分化腺癌中表达阳性率分别为34.29%和14.55%. 经统计学分析, 差异有统计学意义(P<0.05), 在12例无淋巴结转移胃癌组P27蛋白阳性率(91.67%)明显高于78例有淋巴结转移组(12.82%). 同样P27蛋白低

创新盘点

本研究将不同病理类型、分化程度及淋巴及转移情况的病例进行实验研究, 探讨抑癌基因*PTEN*、*p27*与胃癌侵袭转移的关系, 并分析PTEN与P27蛋白在胃癌组织中的相关性.

应用要点

PTEN及P27蛋白的表达情况及相关性分析为胃癌恶性程度、转移情况及预后的预测提供客观依据, 并为胃癌基因检测及基因治疗的研究提供了新的方向.

表 2 胃癌组织中PTEN、P27的表达和临床病理特征的关系

临床特征	*n*	PTEN		χ^2值	*P*值	P27		χ^2值	*P*值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
浸润程度				0.412	0.594			0.005	NS
侵及浆膜	38	6	32			9	29		
未侵及浆膜	52	11	41			12	40		
分化程度				8.862	0.005			6.106	0.021
中高分化	35	12	23			13	22		
低分化	55	5	50			8	47		
淋巴结转移				37.533	<0.001			36.142	<0.001
阳性	78	7	71			10	68		
阴性	12	10	2			11	1		

表 3 PTEN与P27表达相关状况 (*n*)

PTEN	P27		合计
	阳性	阴性	
阳性	12	5	17
阴性	9	54	63
合计	21	59	90

表达与胃癌分化程度度及淋巴结转移显著相关, 这与Yasui等[14]、Ohtani等[15]、Loda等[13]及其他学者[16-18]的研究相一致. 表明P27蛋白表达降低预示胃癌的进展与预后不良, 有望作为胃癌的预后指标.

有研究[19,20]认为在乳腺癌及前列腺癌中PTEN与P27的表达均存在正相关. 本研究发现胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达呈正相关 ($P<0.01$), 二者表达下降对胃癌的预后共同起到负性作用, 其机制需进一步研究.

总之, *PTEN*、*p27*均为抑癌基因家族中的重要成员, 其功能异常与胃癌的发生发展密切相关, 临床上检测PTEN及P27的表达对胃癌的预后有指导意义.

4 参考文献

1 Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB, Broaddus RR. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol* 2012; 25: 699-708 [PMID: 22301702 DOI: 10.1038/modpathol.2011.208]

2 Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1214-1219 [PMID: 11002215]

3 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362 [PMID: 9090379 DOI: 10.1038/ng0497-356]

4 Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliaresis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947 [PMID: 9072974]

5 Li Y, Guessous F, Kwon S, Kumar M, Ibidapo O, Fuller L, Johnson E, Lal B, Hussaini I, Bao Y, Laterra J, Schiff D, Abounader R. PTEN has tumor-promoting properties in the setting of gain-of-function p53 mutations. *Cancer Res* 2008; 68: 1723-1731 [PMID: 18339852 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-1963]

6 Vazquez F, Matsuoka S, Sellers WR, Yanagida T, Ueda M, Devreotes PN. Tumor suppressor PTEN acts through dynamic interaction with the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3633-3638 [PMID: 16537447 DOI: 10.1073/pnas.0510570103]

7 Vazquez F, Ramaswamy S, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5010-5018 [PMID: 10866658]

8 Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001; 14: 672-676 [PMID: 11454999 DOI: 10.1038/modpathol.3880371]

9 Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 35-39 [PMID: 12508347]

10 Besson A, Gurian-West M, Schmidt A, Hall A, Roberts JM. p27Kip1 modulates cell migration through the regulation of RhoA activation. *Genes Dev* 2004; 18: 862-876 [PMID: 15078817 DOI: 10.1101/gad.1185504]

11 Chu IM, Hengst L, Slingerland JM. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic

potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 253-267 [PMID: 18354415 DOI: 10.1038/nrc2347]
12 Aoyagi K, Kouhuji K, Miyagi M, Imaizumi T, Kizaki J, Isobe T, Shirouzu K. Expression of p27Kip1 protein in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 390-394 [PMID: 23858559]
13 Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3: 231-234 [PMID: 9018245]
14 Yasui W, Kudo Y, Semba S, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is associated with advanced stage and invasiveness of gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 625-629 [PMID: 9310133]
15 Ohtani M, Isozaki H, Fujii K, Nomura E, Niki M, Mabuchi H, Nishiguchi K, Toyoda M, Ishibashi T, Tanigawa N. Impact of the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and apoptosis in tumor cells on the overall survival of patients with non-early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1711-1718 [PMID: 10223564]
16 Shin JY, Kim HS, Lee KS, Kim J, Park JB, Won MH, Chae SW, Choi YH, Choi KC, Park YE, Lee JY. Mutation and expression of the p27KIP1 and p57KIP2 genes in human gastric cancer. *Exp Mol Med* 2000; 32: 79-83 [PMID: 10926119 DOI: 10.1038/emm.2000.14]
17 张凤艳. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 6: 322-325
18 Kim DH, Lee HI, Nam ES, Shin HS, Sohn JH, Park CH, Yoon DS, Song SY, Park YE. Reduced expression of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2000; 36: 245-251 [PMID: 10692028]
19 An HJ, Lee YH, Cho NH, Shim JY, Kim JY, Lee C, Kim SJ. Alteration of PTEN expression in endometrial carcinoma is associated with down-regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor, p27. *Histopathology* 2002; 41: 437-445 [PMID: 12405911]
20 Qiu Z, Sun YH, Xu CL, Wang YT, Gu ZQ, Liu Y. [PTEN and p27Kip1 have a cooperative role on inhibition proliferation, modulation of cell cycle and inducing apoptosis in prostate cancer PC-3 cell]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2004; 42: 600-603 [PMID: 15265403]

同行评价
本选题设计科学, 结果可靠, 研究目的明确, 有较好的临床意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2290

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2290-2294
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值

赵开飞, 朱 琎, 利 峰, 敖 劲, 蒋国军, 石荣书

背景资料
肝硬化门静脉高压患者通常伴有全身血流动力学紊乱, 通过泊肃叶定律($Q = \pi \times R^4 \times \Delta p/8 \times \eta \times l$, Q为液体流量, Δp血管两端的压强差, R血管的半径, l血管长度, η为血液黏滞系数)可知单位时间内的血流量与血管半径的4次方成正比, 所以血管半径是决定血流量的重要因素.

赵开飞, 朱琎, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书, 遵义医学院附属医院介入科 贵州省遵义市 563003
赵开飞, 主治医师, 主要从事介入诊断与治疗的研究.
作者贡献分布: 赵开飞与石荣书对此文所作贡献均等; 此课题由赵开飞与石荣书设计; 研究过程由赵开飞完成; 朱琎、利峰、敖劲及蒋国军参与病例资料收集、整理; 本论文由赵开飞完成, 朱琎、利峰、敖劲、蒋国军及石荣书协助.
通讯作者: 石荣书, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院介入科.
shirongshujieru@163.com
电话: 0851-28608943
收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-04-07
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertention

Kai-Fei Zhao, Jin Zhu, Feng Li, Jin Ao, Guo-Jun Jiang, Rong-Shu Shi

Kai-Fei Zhao, Jin Zhu, Feng Li, Jin Ao, Guo-Jun Jiang, Rong-Shu Shi, Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Rong-Shu Shi, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. shirongshujieru@163.com
Received: 2015-02-26 Revised: 2015-04-07
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the relation of cirrhosis portal hypertension with hepatic and splenic arterial hemodynamics to provide a basis for the diagnosis and treatment of cirrhotic portal hypertension.

METHODS: Color Doppler ultrasound (CDU) was utilized to detect hemodynamic changes in the hepatic artery, splenic artery, splenic vein and portal vein in 46 patients with cirrhotic portal hypertension and 88 healthy controls.

RESULTS: Hemodynamic indexes in the splenic artery, spleen vein and portal vein were significantly higher and those in the hepatic artery were significantly lower in the portal hypertension group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There are obvious enlargement and tortuosity of the splenic artery in patients with cirrhotic portal hypertension, and as a result, splenic arterial blood flow increases, and hepatic arterial blood flow decreases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Color doppler ultrasound; Hemdynamics; Splenic artery; Hepatic artery

Zhao KF, Zhu J, Li F, Ao J, Jiang GJ, Shi RS. Clinical significance of splenic artery steal syndrome in patients with cirrhotic portal hypertention. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2290-2294 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2290

摘要

目的: 探讨肝硬化门静脉高压与肝动脉、脾动脉血流动力学关系, 为肝硬化门静脉高压患者的诊断及治疗提供依据.

方法: 利用彩色多普勒超声检测46例肝硬

同行评议者
姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

化门静脉高压患者与88例健康对照组肝动脉、脾动脉、脾静脉及门静脉血流动力学变化.

结果: 门静脉高压组脾动脉、脾静脉及门静脉血流指标均高于对照组(P<0.05), 肝动脉血流量较对照组减少, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 肝硬化门静脉高压患者脾动脉明显增粗、迂曲, 脾动脉血流量增加, 而肝动脉细小, 血流量减少, 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 门静脉高压; 彩色多普勒超声; 血流动力学; 脾动脉; 肝动脉

核心提示: 乙型肝炎后肝硬化脾功能亢进患者脾动脉、脾静脉及门静脉主干内径及血流速度、血流量明显高于健康对照组, 脾动脉阻力降低, 脾动脉过度充血、扩张、脾脏循环血流量增加, 继发门静脉高压.

赵开飞, 朱琏, 利峰, 敖劲, 蒋国军, 石荣书. 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2290-2294 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2290

0 引言

脾动脉盗血是指扩张、迂曲的脾动脉从腹腔动脉分流大量的血液进入脾循环, 导致脾脏充血、肿大, 脾静脉血流量明显增加, 间接增加门静脉压力, 而肝动脉血流随之减少, 血管变细, 肝实质缺血、缺氧, 导致组织损伤、肝硬化加重的一系列临床表现. 这种现象在乙型肝炎后肝硬化门静脉高压脾亢患者中普遍存在, 在临床工作中没有被引起足够重视. 我们认为如何减少脾动脉血流量、改善肝功能是治疗肝硬化门静脉高压的一个靶点, 现将临床工作中的病例资料收集整理如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-10/2014-03在遵义医学院附属医院介入科接受部分脾脏栓塞治疗的乙型肝炎后肝硬化门静脉高压患者46例为研究组, 所有患者均知情同意, 其中男29例, 女17例, 年龄26-57岁, 平均45.21岁±7.05岁. 对照组: 选取同期在遵义医学院附属医院体检要作彩色多普勒超声检测的健康志愿者88例, 所有志愿者均知情同意, 其中男46例, 女42例, 年龄20-69岁, 平均42.52岁±15.62岁. 研究组与对照组间年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05). 彩色多普勒超声, 采用Siemen Acuson Antares 5.0系列彩色多普勒超声仪, 探头频率3.5-5.0 MHz, 取样容积1-6 mm, 彩色增益调至最佳显示状态.

1.2 方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查: 所有检测者均空腹8-12 h, 训练呼气-屏气动作, 在静息状态、呼气末或吸气屏气状态下检测, 尽量减少肠气干扰. 测量肝动脉、脾动脉、脾静脉、门静脉主干的内径(D)、血流速度(v)及阻力指数(resistance index, RI), 测量肝动脉、脾动脉、脾静脉及门静脉血管长度≥3 mm, 超声声束与血流夹角<60度, 每个观察值测量3-5次取平均值, 尽量减少测量误差.

1.2.2 计算血流量: 血流量Q(mL/min) = $\pi \times (D/2)^2 \times v_{mean} \times 60$. 平均血流速度($v$) = (收缩期最大血流速度+舒张期末最小血流速度)/2.

统计学处理 用Excel建立数据库, 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理, 研究组与健康对照组间的比较采用独立样本t检验, 数据用mean±SD表示. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究组与对照组肝动脉血流动力学变化的比较 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者肝动脉内径和肝动脉阻力与正常健康对照组肝动脉内径和肝动脉阻力比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者肝动脉平均血流速度与血流量与健康对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 研究组与对照组脾动脉、脾静脉及门静脉血流动力学变化的比较 肝硬化门静脉高压伴脾亢组患者脾动脉、脾静脉及门静脉内径与健康对照组比较, 门静脉高压伴脾亢组观察指标均高于健康对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者脾动脉内径/肝动脉内径比值与健康对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2, 3).

研发前沿
脾动脉盗血综合征最先由德国Langer于1990年提出, 国内则由刘全达于2003年最先报道, 主要是肝移植后脾动脉异常增粗, 肝动脉变细, 引起胆道不可逆缺血性损害和移植物失功能等严重后果, 至今脾动脉盗血的概念和临床危害性仍极少为临床医师所认识和重视.

创新盘点

国内外文献报道脾动脉盗血现象主要是肝移植后脾动脉、肝动脉血流动力学变化, 而乙型肝炎后肝硬化门脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉盗血现象国内外报道很少.

表 1 肝动脉血流动力学变化

分组	n	肝动脉内径 (cm)	肝动脉血流速度 (cm/s)	肝动脉平均血流量 (mL/min)	肝动脉动脉阻力	脾动脉/肝动脉阻力比
研究组	46	3.09 ± 0.65	25.73 ± 8.83	111.52 ± 48.06	0.67 ± 0.32	0.97 ± 0.14
对照组	88	3.35 ± 0.73	33.03 ± 7.50	232.85 ± 109.66	0.65 ± 0.08	0.87 ± 0.22
*P*值		0.04	0.00	0.01	0.57	0.01

表 2 脾动脉血流动力学变化

分组	n	脾动脉内径 (cm)	脾动脉血流速度 (cm/s)	脾动脉平均血流量 (mL/min)	脾动脉动脉阻力	脾动脉/肝动脉内径比
研究组	46	5.18 ± 0.85	54.96 ± 12.86	708.29 ± 286.1	0.62 ± 0.05	1.67 ± 0.37
对照组	88	3.56 ± 0.44	37.43 ± 13.14	231.65 ± 114.2	0.54 ± 0.07	1.18 ± 0.15
*P*值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 3 脾静脉、门静脉血流动力学变化

分组	n	脾静脉内径 (cm)	脾静脉血流速度 (cm/s)	脾静脉血流量 (mL/min)	门静脉内径 (cm)	门静脉血流速度 (cm/s)	门静脉血流量 (mL/min)
研究组	46	10.61 ± 2.61	19.14 ± 6.33	1156.4 ± 82.56	14.21 ± 1.74	17.31 ± 4.65	1642.40 ± 57.88
对照组	88	6.00 ± 0.60	18.01 ± 3.42	308.34 ± 82.12	10.60 ± 0.97	17.91 ± 3.51	959.97 ± 261.23
*P*值		0.00	0.18	0.00	0.00	0.45	0.00

3 讨论

乙型肝炎后肝硬化门脉高压症是临床常见疾病, 乙型肝炎后肝硬化正常肝小叶结构破坏, 再生结节压迫肝内静脉, 使肝内血管阻力增加, 肝外血管阻力降低, 门静脉血液回流受阻. 随着病情的发展, 侧支循环开放, 发生食管胃底静脉曲张破裂出血的患者高达19%-40%, 有40%-70%患者死于首次消化系出血, 是肝硬化门脉高压症的严重并发症之一, 因此预防门静脉高压的发生是研究的重点方向.

近年来随着影像技术的飞速发展, 多普勒超声(Doppler ultrasound, DUS)、多层螺旋CT血管成像(multi-slice spiral CT angiography, MSCTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、数字减影血管减影(digital subtraction angiography, DSA)等在门静脉高压血流动力学检查中发挥重要的作用. MSCTA及MRA对门静脉系统多角度、全方位观察, 更加直观地评价门静脉位置、管径和病变程度, 对观察侧支循环的形成情况有很大的价值[1], 然而, MSCTA及MRI无法准确测量门静脉的压力、速度等血流动力学参数, 在评价门静脉高压病情发展情况方面存在不足[2,3]. DSA门静脉造影可分为直接门静脉造影和间接门静脉造影, 肝静脉压力梯度是指肝静脉和下腔静脉之间的压力差, 可反映门静脉高压严重程度. 但其属于有创检查, 测量门静脉压力、速度、血流量等误差较大, 给临床应用带来很大限制. 彩色多普勒血流成像可测量肝动脉、脾动脉、门静脉血流动力学变化参数, 对肝硬化的诊断、病情的评估及治疗有着重要的临床意义[4,5].

肝硬化后门静脉血液回流受阻[6]. 门脉高压是肝硬化发展不可避免的结果[7], 这些病理学的改变可直接影响血流动力学的变化, 其中脾动脉、脾静脉及门静脉血流变化最大. 其主要原因可能是肝硬后血管内膜损伤, 平滑肌细胞的诱导型一氧化氮合酶活性增强, 合成一氧化氮增加直接扩血管使内脏动静脉扩张, 导致门静脉血流增加、心输出量增加. 同时因肝硬化后肝功能受损和门体侧支循环形成对血管活性物质生成增加、灭活减少, 促使内脏产生高动力循环状态[8], 在肝硬化门脉高压门静脉高压发生、发展中血管病理性改变和高动

力血流循环之间形成恶性循环加重门静脉高压. 脾动脉和脾静脉的血流量可达正常人的3-4倍[9], 而脾静脉血流量占门静脉高压症患者可达88%以上[10]. 我们结果显示肝硬化门静脉高压患者脾动脉平均血容量为708.29 mL/min±286.10 mL/min, 正常人平均血容量为231.65 mL/min±114.21 mL/min, 脾静脉血流量与门静脉血流量比可高达93%, 与文献[10]报道相近. 说明脾动脉血流量的增加在门静脉高压中起重要作用, 因此减少脾动脉血流量可以减少脾脏循环血流量, 间接降低门静脉高压.

肝硬化时肝窦内皮毛细血管化削弱了血管内物质向肝细胞的弥散, 减少肝细胞的能量代谢和再生能力[11]; 脾动脉盗血揭示了高度扩张、迂曲的脾动脉“盗取”肝动脉血流, 导致肝实质缺血、缺氧[12], 通过纠正脾动脉盗血, 增加肝动脉血流量, 改善肝脏供血及供氧可改善部分肝功能[13]. 通过彩色多普勒超声检查发现肝硬化门静脉高压患者肝动脉血管内径和血管阻力与正常健康对照组比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 说明肝硬化患者肝动脉内径及血管阻力与正常健康对照组无明显变化; 肝硬化门静脉高压患者肝动脉平均血流速度和平均血流量与正常健康对照组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1), 说明肝硬化后脾动脉争夺了腹腔干血流导致肝动脉血流速度减慢, 血流量减少, 肝硬化患者长期处于低灌注、缺氧状态; 肝硬化门静脉高压伴脾亢组与健康对照组比较脾动脉内径、平均血流速度、血流量明显增加, 脾动脉阻力减少, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2), 说明脾脏长期处于高灌注、低阻力状态, 继发了脾动脉血管增粗、迂曲、脾脏体积增生、肿大.

肝硬化门静脉高压患者通常伴有全身血流动力学紊乱[14]. Kirbas等[15]提出, 肝移植术后脾动脉内径>4 mm或脾动脉内径/肝动脉内径比>1.5, 提示肝移植术后脾动脉盗血存在. 刘全达等[16]报道肝移植术后脾动脉直径增粗、脾动脉血流速度增快、脾动脉血流量增加, 脾静脉和门静脉早期显影, 脾实质在动脉期显影充盈; 肝动脉内径纤细, 血流减慢, 动脉期肝实质充盈延迟, 可诊断脾动脉盗血(splenic artery steal syndrome, SASS). 本资料显示, 肝硬化门静脉高压伴脾亢患者脾动脉内径为5.18 mm±0.85 mm, 肝动脉内径为3.19 mm±0.65 mm. 脾动脉内径/肝动脉内径比值为1.67±0.37; 健康对照组脾动脉内径为3.56 mm±0.44 mm, 肝动脉内径为3.25 mm±0.73 mm, 脾动脉内径/肝动脉内径比是1.18±0.15. 通过泊肃叶定律($Q = \pi \times R^4 \times \Delta p/8 \times \eta \times l$, Q为液体流量, Δp血管两端的压强差, R血管的半径, l血管长度, η为血液黏滞系数), 可知单位时间内的血流量与血管半径的4次方成正比. 在其他因素相同的情况之下, 如果甲血管的半径是乙血管的2倍, 那么, 前者的血流量是后者的16倍. 所以血管直径是决定血流量多少的重要因素. 结果说明脾动脉内径/肝动脉内比值越大, 脾脏循环血流量越高, 间接增加门静脉血流量. 证实肝硬化门静脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉盗血现象普遍存在.

总之, 肝硬化后脾动脉、脾静脉及门静脉主干内径及血流速度、血流量与正常健康对照比较明显增加, 肝动脉血流速度、血流量低于健康对照组. 门静脉高压患者脾动脉阻力降低, 脾动脉过度充血、扩张、脾脏循环血流量增加, 继发门静脉高压. 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在, 如何减少脾动脉血流量改善肝功能是治疗肝硬化门静脉高压的一个靶点.

应用要点

乙型肝炎后肝硬化门脉高压伴脾功能亢进患者脾动脉平均血容量为708.29 mL/min±286.10 mL/min, 正常人平均血容量为231.65 mL/min±114.21 mL/min, 脾静脉血流量与门静脉血流量比最高可高达93%, 说明脾动脉血流量的增加在门静脉高压中起重要作用.

4 参考文献

1 Lee JY, Kim TY, Jeong WK, Kim Y, Kim J, Kim KW, Kim YH, Sohn JH. Clinically severe portal hypertension: role of multi-detector row CT features in diagnosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2333-2343 [PMID: 24723070 DOI: 10.1007/s10620-014-3149-8]

2 Ronot M, Lambert S, Elkrief L, Doblas S, Rautou PE, Castera L, Vilgrain V, Sinkus R, Van Beers BE, Garteiser P. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1394-1402 [PMID: 24626745 DOI: 10.1007/s00330-014-3124-y]

3 朱炎杰, 王勇, 黄家乐, 祁小龙, 杨长青. 门静脉压力的无创性评估现状及进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 608-611

4 Yang YL, Di L, Duan YY, Liu X, Liu J, Yang RJ, Chen S, Yuan LJ. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 168 [PMID: 23173929 DOI: 10.1186/1471-230X-12-168]

5 Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med* 2012; 33: 8-32; quiz 30-31 [PMID:

同行评价

脾动脉盗血现象在肝硬化合并严重门脉高压患者存在, 这是临床上容易被忽视的一种现象, 该文通过对肝硬化门脉高压患者进行多普勒超声检测证实, 肝硬化门脉高压患者脾动脉盗血现象普遍存在, 并提出要重视该现象, 有一定新颖性, 也有临床实用价值.

22322479 DOI: 10.1055/s-0031-1299145]

6 Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-582 [PMID: 19724251 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149]

7 Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 391-417 [PMID: 22043231 DOI: 10.1177/1756283X11413002]

8 段立伟, 孙寒, 陈永胜, 田月丽, 李东复. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化门静脉高压症血流动力学的影响. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 142-145

9 Xu KY, Tao CL, Wang JH, Zhang QY, Zhou MT, Zhu QD, Shi HQ. The effect of splenic arterial blood flow (SBF) on severity of hypersplenism and analysis of factors associated with SBF. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1360-1362 [PMID: 21443086]

10 张铠, 赵卫. 门静脉高压症并上消化道出血的介入治疗进展. 医学综述 2012; 18: 2240-2242

11 刘全达, 宋扬, 周宁新. 脾动脉盗血综合征: 一个被忽视的肝病治疗靶点. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 241-244

12 Mogl MT, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Guckelberger O. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 831-841 [PMID: 20180930 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01062.x]

13 刘琪, 冯留顺. 脾动脉盗血综合征的研究现状. 医学综述 2011; 17: 3768-3770

14 Zeng DB, Dai CZ, Lu SC, He N, Wang W, Li HJ. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1292-1298 [PMID: 23483462 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1292]

15 Kirbas I, Tutar NU, Emiroglu FK, Coskun M, Haberal M. Multidetector computed tomography angiography in detection of active bleeding in renal and liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1111-1115 [PMID: 17524905 DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.04.005]

16 刘全达, 宋扬, 乔海泉. 脾动脉盗血综合征–被忽视的概念. 局解手术学杂志 2011; 20: 1-2

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2295

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2295-2299
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效

宋新灵, 袁 静, 查 艳, 沈 燕

宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕, 贵州省人民医院消化内科 贵州省贵阳市 550002
宋新灵, 副主任护师, 主要从事内科临床护理的研究.
贵州省科技厅-贵州省人民医院联合基金资助项目, No. 黔科合LS字[2012]037号
作者贡献分布: 此课题由宋新灵设计并完成写作; 研究过程由袁静、查艳及沈燕操作完成; 数据分析由宋新灵与袁静完成.
通讯作者: 宋新灵, 副主任护师, 550002, 贵州省贵阳市南明区中山东路83号, 贵州省人民医院消化内科.
469586354@qq.com
电话: 0851-5922979
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-11
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation

Xin-Ling Song, Jing Yuan, Yan Cha, Yan Shen

Xin-Ling Song, Jing Yuan, Yan Cha, Yan Shen, Department of Gastroenterology, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China
Supported by: Science and Technology Department of Guizhou Province - Guizhou People's Hospital Joint Fund, No. LS [2012]037
Correspondence to: Xin-Ling Song, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Guizhou People's Hospital, 83 Zhongshan East Road, Nanming District, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. 469586354@qq.com
Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-11
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the curative effect and nursing cooperation of small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation (ESPBD) in the treatment of cirrhosis with choledocholithiasis.

METHODS: One hundred and twenty-one patients with cirrhosis and choledocholithiasis admitted to Department of Gastroenterology of Guizhou People's Hospital were randomly divided into an observation group (n = 79) and a control group (n = 42). The observation group underwent ESPBD, and the control group was treated by endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD). The two groups were compared for complete stone clearance rate, one-time complete clearance rate and rate of complications after operation.

RESULTS: The complete stone clearance rate was slightly higher in the observation group than in the control group (94.9% *vs* 88.1%), but the difference had no statistical significance (P > 0.05). The one-time complete clearance rate was significantly higher in the observation group than in the control group (77.2% *vs* 59.5%, P < 0.05). There were no significant differences in stone diameter, the average number of stones, or the ERCP related bleeding rate (3.8% *vs* 2.4%) between the two groups (P > 0.05). The rates of hyperamylasemia and acute pancreatitis incidence were significantly lower in the observation group than in the control group (3.8% *vs* 19%; 2.5% *vs* 14.3%, P < 0.05).

CONCLUSION: ESPBD in treatment of cirrhosis complicated with choledocholithiasis is associated with less trauma, faster postoperative recovery, and higher safety than EPBD. Good nursing cooperation is conducive to promoting

背景资料
随着内镜微创技术的不断发展, 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)已成为治疗胆总管结石的首选方法. 然而, 对于一些合并失代偿期肝硬化的胆总管结石患者, EST可能诱发食管胃底静脉曲张破裂出血. 为降低EST术后出血风险, 临床通常对合并肝硬化的胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD). 但有文献报道, EPBD术后急性胰腺炎的发生率相对较高, 且一次性结石取净率低于EST.

同行评议者
刘永宁, 副主任护师, 辽宁大连医科大学附属一院护理部

■研发前沿
胆总管结石是我国一种常见病和多发病, 其临床表现多种多样, 可以从无症状到并发重症胆管炎、多脏器功能衰竭而导致患者死亡, 其临床表现可有剧烈腹痛、肝内外胆管扩张、胆管炎、胰腺炎等. 随着内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)技术应用的日趋广泛, EST为内镜治疗胆总管结石奠定了技术基础.

■相关报道
有文献报道, 肝硬化患者胆石症的发生率为23%-50%, 约为非肝硬化患者的2-3倍. 肝硬化合并胆总管结石患者中, 94%的患者会出现胆道梗阻症状. 目前, 临床对于合并肝硬化的胆总管结石的治疗方法有内科保守治疗、外科手术治疗和内镜治疗. 内科保守治疗, 由于无法解决胆道梗阻根本原因, 治疗效果往往极差. 与外科手术相比, 内镜治疗具有创伤小、术后恢复快等优点.

the rehabilitation of patients, reducing the complications, and improving the success rate of operation and the life quality of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis with choledocholithiasis; Endoscopic sphincterotomy; Endoscopic papillary balloon dilation; Nursing cooperation

Song XL, Yuan J, Cha Y, Shen Y. Endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation for treatment of cirrhosis patients with choledocholithiasis: Curative effect and nursing cooperation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2295-2299 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2295.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2295

摘要

目的: 探讨内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD)治疗肝硬化合并胆总管结石的临床疗效及护理配合.

方法: 将贵州省人民医院消化内科收治的121例肝硬化合并胆总管结石患者根据手术方式不同随机分为观察组(n = 79)和对照组(n = 42). 观察组行ESPBD, 对照组行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD). 观察比较两组患者结石完全清除率、一次性完全清除率及术后并发症发生情况.

结果: 观察组结石完全清除率略高于对照组(94.9% *vs* 88.1%), 两组比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组(77.2% *vs* 59.5%), 两组比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组结石最大直径和平均结石数目与对照组比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组ERCP相关性出血发生率与对照组比较(3.8% *vs* 2.4%), 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组(3.8% *vs* 19.0%; 2.5% *vs* 14.3%), 两组比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论: ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石具有创伤小、术后恢复快、安全有效等优点, 弥补了单纯EPBD的不足. 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化合并胆总管结石; 乳头括约肌小切开; 球囊扩张术; 护理配合

核心提示: 内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation)治疗肝硬化合并胆总管结石创伤小、恢复快、安全有效. 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量.

宋新灵, 袁静, 查艳, 沈燕. 护理配合对经内镜乳头括约肌小切开联合球囊扩张术治疗肝硬化合并胆总管结石患者的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2295-2299 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2295.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2295

0 引言

随着内镜微创技术的不断发展, 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)具有创伤小、术后恢复快、安全度高、疗效确切等优点, 已成为治疗并发梗阻性黄疸、化脓性胆管炎或合并其他高危因素的胆总管结石的首选方法[1]. 然而, 对于一些合并失代偿期肝硬化的胆总管结石患者, 由于合并有肝功能损伤、腹水、凝血机制障碍或食管胃底静脉曲张, EST可能诱发食管胃底静脉曲张破裂出血, 从而危及患者生命[2]. 为降低EST术后出血风险, 临床通常对合并肝硬化的胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD). 但有文献报道, EPBD术后急性胰腺炎的发生率相对较高, 且一次性结石取净率低于EST[3]. 本研究对贵州省人民医院消化内科收治的79例肝硬化合并胆总管结石患者行内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD), 经护理配合, 取得显著疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取贵州省人民医院消化内科2010-01/2014-10收治的121例肝硬化合并胆总管结石患者作为观察对象, 根据手术方式不同随机分为观察组(n = 79)和对照组(n = 42). 观察组, 男45

例, 女34例; 平均年龄54.1岁±8.42岁; 对照组, 男26例, 女16例; 平均年龄56.3岁±8.96岁. 入选病例经腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)或内镜诊断确诊胆总管结石, 均符合肝硬化诊断标准[4]. 排除曾行EPBD或EST取石、凝血功能障碍、严重心肺疾病者. 所有病例术前均接受血常规、凝血功能、血生化、肿瘤系列、血淀粉酶等实验室检查, 并签署相关知情同意书. 手术所需器械包括: 日本Olympus TJF260电子十二指肠镜、PR-V614M造影导管、KD-2100-0725切开刀、EQ2201取石网篮、MAJ-245碎石网篮、德国ERBE高频电装置、ICC 200高频电刀、美国Boston Scientific标准及超滑亲水导丝(直径0.889 mm, 长度450 cm)、美国COOK ECL系列球囊导管、ENBD-7-LIGUORY-C鼻胆引流管. 两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 手术: 观察组行ESPBD, 对照组行EPBD. 由具有丰富操作经验的内镜医生完成, 尽量缩短操作时间. 术中患者吸氧, 同时予心电、血压、血氧饱和度监护, 常规胆总管插管造影以确定结石数量、大小及位置. 观察组将导丝插入胆管后, 沿导丝置入扩张球囊, 常规使用的直径为8 mm, 确定球囊的位置正确后用压力泵缓慢撑开球囊, 保持压力15 s后取出球囊, 用取石网篮或取石球囊将胆总管内结石取出; 对照组从导管内插入导丝, 沿导丝插入切开刀, 采用混合电流切开, 电流强度为25-30 W, 每次通电时间为2-3 s[5], 切开长度不超过乳头隆起的1/3, 根据结石大小选择相应直径的球囊, 所选球囊直径不超过胆总管下端直径, 置入扩张气囊进行扩张, 压力泵缓慢撑开球囊至球囊压迫切迹消失, 保持压力1-2 min后取出球囊, 必要时间隔30 s后再重复扩张1次[6], 最后用取石网篮取出结石, 并常规使用取石球囊清理胆道. 对于结石直径>1-2 cm者, 先行碎石网篮碎石后再用取石网篮取出结石, 不能一次性取净者置入鼻胆管或塑料支架再择期取石; 直径>2 cm及多发结石者, 放置胆道塑料内支架后择期取石; 化脓性胆管炎者, 先予鼻胆管引流, 待病情好转后再行取石治疗.

1.2.2 护理: (1)术前护理: 入院宣教, 耐心做好心理疏导, 指导患者掌握术中配合知识, 介绍成功病例和操作者情况, 解除患者恐惧感, 缓解紧张心理压力. 术前禁食禁饮6 h, 遵医嘱行碘过敏试验[7], 查血常规、血尿淀粉酶、肝肾功能等. 建立静脉通道, 右上肢留置针, 嘱患者左侧卧位. 严格按要求做好清洁备皮, 术前15 min静点抗生素. 器械护士应对手术器械进行严格消毒, 并检查有无疏漏, 以保证手术的顺利进行; (2)术中配合: 嘱患者放松, 取偏左俯侧卧位, 协助患者固定好牙垫, 将高频电负极板粘贴在肌肉丰厚处. 当术者将内镜插至十二指肠降部乳头开口处时, 护士应根据乳头的形态、大小、位置选择合适的造影导管[8]; 注意造影导管勿打折, 导管送出内镜前端后, 用无菌生理盐水将导管充满, 术者将导管插入乳头后, 护士在X线监视下可缓慢轻柔的进导丝; 乳头切开后留置导丝更换扩张球囊, 根据结石大小及胆总管下段直径选择合适扩张球囊, 一般选用7 Fr球囊扩张器[9]; 取石结束后选用取石气囊行胆总管封堵造影, 胆总管无充盈缺损, 沿导丝或直接放置鼻胆引流管并连接引流瓶. 术中应密切监测患者生命体征, 观察有无腹痛、腹胀, 乳头有无出血等情况. 手术完毕清点手术器械, 并清洗, 重新打包送消毒; (3)术后护理: 术后常规禁食24 h, 流质饮食3 d, 常规应用广谱抗生素3-5 d, 合并食管胃底静脉曲张者常规予奥曲肽注射[10]. 鼻胆管连接负压引流袋, 连接处应用无菌纱布包裹好, 防止逆行感染, 并用3 M粘膏妥善固定, 防止鼻胆管脱出. 定期更换引流袋, 预防感染. 术后24 h内查血淀粉酶、血常规. 对患者进行术后健康教育, 做好心理开导, 保持良好心态, 促进病情恢复. 术后密切观察患者病情变化, 积极抗感染预防急性胰腺炎、高淀粉酶血症等术后并发症, 如有异常及时报告医生, 配合医生进行并发症的治疗与护理.

1.2.3 观察指标: 手术效果评价指标: 观察比较两组患者结石完全清除率及一次性完全清除率; 术后并发症: 观察比较两组患者内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)后相关性出血、高淀粉酶血症、急性胰腺炎、胆道感染、穿孔等术后并发症发生情况.

统计学处理 本研究所有数据均应用SPSS18.0软件包于Windows 7平台操作处理, 以mean±SD表示计量资料, 以数(n)与率(%)表示

创新盘点

内镜下十二指肠乳头括约肌小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy plus papillary balloon dilation, ESPBD)治疗合并肝硬化的胆总管结石, 由于十二指肠乳头小切开, 可以使胆管开口和胰管开口分开, 降低球囊对胰管直接压迫, 从而降低术后并发高淀粉酶血症和胰腺炎的风险; 另外, 乳头小切开后再行球囊扩张时, 将乳头朝着切开方向扩张, 对于较大结石也可取出, 从而可提高结石一次性清除率, 降低反复多次取石带来的潜在风险.

应用要点

ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石弥补了单纯EPBD的不足, 具有创伤小、术后恢复快、安全有效等优点. 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 是EPBD手术成功的重要保障, 值得临床推广应用.

表 1 两组患者一般临床特征比较 (mean ± SD)

分组	*n*	体质量指数 (kg/m^2)	腹水 (有/无)	食管胃底静脉曲张(有/无)	凝血酶原时间 (s)	Child-Pugh分级 (A/B/C)	MELD积分 (分)	伴随系统疾病 (有/无)
观察组	79	20.1 ± 1.17	33/46	22/57	14.51 ± 2.96	26/37/16	11.9 ± 7.6	10/69
对照组	42	19.7 ± 1.71	17/25	13/29	13.78 ± 2.86	12/21/9	12.4 ± 6.7	5/37

MELD: 终末期肝病模型.

表 2 两组患者手术治疗结果比较

分组	*n*	结石完全清除 *n*(%)	一次性完全清除 *n*(%)	平均结石数目 (枚/例)	最大直径 (mm)
观察组	79	75(94.9)	61(77.2)[a]	2.6	11.2 ± 2.6
对照组	42	37(88.1)	25(59.5)	1.5	10.9 ± 2.3

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者术后并发症发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	ERCP相关性出血	高淀粉酶血症	急性胰腺炎
观察组	79	3(3.8)	3(3.8)[a]	2(2.5)[a]
对照组	42	1(2.4)	8(19.0)	6(14.3)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术.

计数资料, 应用*t*或χ^2检验, 以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征比较 两组患者体质指数、腹水、食管胃底静脉曲张、凝血酶原时间、肝功能Child-Pugh分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及伴随系统疾病(如慢性阻塞性肺疾病、高血压病、慢性肾病等心肺肾重要器官疾病)等一般临床特征比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 两组患者手术治疗结果比较 观察组结石完全清除率略高于对照组, 两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05); 观察组结石最大直径和平均结石数目与对照组比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较 观察组ERCP相关性出血发生率与对照组比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

有文献报道[11], 肝硬化患者胆石症的发生率为23%-50%, 约为非肝硬化患者的2-3倍. 肝硬化合并胆总管结石患者中, 94%的患者会出现胆道梗阻症状, 包括上腹痛、黄疸和发热, 进而加剧肝功能损伤, 如不及时取石治疗, 往往会出现肝功能衰竭进而危及患者生命. 目前, 临床对于合并肝硬化的胆总管结石的治疗方法有内科保守治疗、外科手术治疗和内镜治疗. 内科保守治疗, 由于无法解决胆道梗阻根本原因, 治疗效果往往极差, 患者最终可能出现化脓性梗阻性胆管炎和肝功能衰竭[12]. 与外科手术相比, 内镜治疗具有创伤小、术后恢复快等优点.

采用ESPBD治疗合并肝硬化的胆总管结石, 由于十二指肠乳头小切开, 可以使胆管开口和胰管开口分开, 降低球囊对胰管直接压

迫, 从而降低术后并发高淀粉酶血症和胰腺炎的风险; 另外, 乳头小切开后再行球囊扩张时, 将乳头朝着切开方向扩张, 对于较大结石也可取出, 从而可提高结石一次性清除率, 降低反复多次取石带来的潜在风险[13]. 本组研究中, 观察组结石一次性完全清除率显著高于对照组(P<0.05). 采用EPBD治疗时, 由于无需切开十二指肠乳头括约肌, 从而减少了出血风险, 但由于EPBD术中球囊压迫十二指肠乳头可导致乳头周围水肿, 造成胰管引流不畅, 从而引起术后高淀粉酶血症, 严重者甚至引发急性胰腺炎. 有文献报道[14], EPBD术后胰腺炎发生率在9.52%-19.04%. 因此, 在围手术期加强护理配合是确保手术安全性、提高手术成功率、降低手术并发症的关键. 术前心理护理及充分的准备, 有利于确保手术顺利进行, 改善患者的心理状态, 提高手术护理配合度; 术中加强护理配合, 熟悉手术步骤、根据手术需求合理更换体位, 严格执行无菌操作, 有利于降低手术并发症; 术后密切观察病情、加强各种管道管理对于促进康复具有重要意义. 本组研究中, 两组术后并发症均得到有效减少, 对照组术后急性胰腺炎发生率为14.3%, 与文献[15]报道基本一致. 且观察组术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎发生率显著低于对照组(P<0.05).

总之, EPBD治疗肝硬化合并胆总管结石创伤小、恢复快、安全有效. 良好的护理配合有利于促进患者康复, 降低手术并发症, 提高手术成功率, 改善患者术后生活质量, 是EPBD手术成功的重要保障.

4 参考文献

1 邵东, 庄耘, 徐馥, 陈建平. 内镜下乳头小切开加球囊扩张术治疗胆总管大结石80例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1057-1060

2 叶丽萍, 张玉, 林敏华, 王彩芽, 何赛琴, 金翔. 内镜治疗肝硬化合并胆总管结石的临床研究. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 671-674

3 刘书娜, 文萍, 龚敏, 许优. 71例内镜下十二指肠乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的配合与护理. 医学信息 2013; 26: 369

4 何赛琴, 王彩芽, 潘佰灵, 杨国玲. 肝硬化失代偿期并胆总管结石内镜治疗并发症的观察和护理. 上海预防医学 2013; 25: 223-224

5 邓燕. 合并肝硬化食道胃底静脉曲张患者实施十二指肠镜下胆总管取石的护理体会. 临床合理用药杂志 2013; 6: 153-154

6 肖生翠, 黄仁清. 经内镜乳头括约肌切开治疗胆总管结石术后护理干预对其康复的影响. 国际护理学杂志 2010; 29: 1893-1894

7 张燕, 徐馥, 华静, 黄丽君, 胡英. 内镜下乳头小切开加球囊扩张(ESBD)术治疗胆总管较大结石的手术配合及护理. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 919-920

8 张丽萍, 董娟. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗老年胆总管结石的手术配合及护理. 中国实用护理杂志 2010; 26: 36-38

9 蒋晓琴, 闵颖, 陈建芬, 谢薇薇. 内镜下微创治疗胆总管结石的围手术期护理. 中国临床保健杂志 2012; 15: 660-661

10 孙娟娟, 鞠辉, 毛涛, 孙学国, 孔心涓, 赵清喜, 田宇彬. EPLBD不同扩张时间治疗胆总管结石的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1597-1601

11 刘广民. 经内镜治疗胆总管结石86例的临床治疗观察和护理体会. 中国医学创新 2009; 6: 71-72

12 朱玉娣, 赵烨, 吴晨, 王雪静, 丁岩冰. 腹腔镜联合十二指肠镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的手术配合及体会. 实用临床医药杂志 2014; (22): 165-166

13 张春兰, 冯国琴, 周小丽, 王雪静, 丁岩冰. EST联合ERBD治疗高龄胆总管结石37例临床护理. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 76-77

14 何怀纯, 马久红, 阳桂红, 彭春艳, 万小雪, 龚琳. 内镜下乳头柱状气囊扩张术在胆管取石困难中的应用及护理配合. 实用临床医学 2013; 14: 111-113

15 Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, Wong SK, Chan FK, Lau JY. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013; 144: 341-345.e1 [PMID: 23085096 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.027]

同行评价

本研究应用ESPBD治疗肝硬化合并胆总管结石疗效显著, 选题新颖实用, 具有一定可读性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2300

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2300-2304
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点

程龙生, 王俊先, 刘 隽, 李 诚

背景资料
随着人们生活质量的提高及饮食习惯的变化, 急性胰腺炎的发病率越来越高, 给患者带来严重的痛苦, 且其中约有10%-20%的患者会恶化进而引起多个脏器的损伤, 最终发展为重症急性胰腺炎. 临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异.

程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚, 安徽省第二人民医院消化内科 安徽省合肥市 230000
程龙生, 副主任医师, 主要从事急性胰腺病研究.
作者贡献分布: 本研究主要由程龙生完成; 王俊先、刘隽及李诚参与研究; 写作由程龙生独立完成.
通讯作者: 程龙生, 副主任医师, 230000, 安徽省合肥市北二环砀山路1868号, 安徽省第二人民医院消化内科.
chenglongshengah@163.com
电话: 0551-64286030
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-22
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province

Long-Sheng Cheng, Jun-Xian Wang, Jun Liu, Cheng Li

Long-Sheng Cheng, Jun-Xian Wang, Jun Liu, Cheng Li, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, Anhui Province, China
Correspondence to: Long-Sheng Cheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Anhui Province, 1868 Dangshan Road, North Second Ring, Hefei 230000, Anhui Province, China. chenglongshengah@163.com
Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-22
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in the Second Hospital of Anhui Province.

METHODS: From January 2010 to October 2014, 235 patients with acute pancreatitis were diagnosed. Clinical characteristics and causes of the disease were analyzed.

RESULTS: There were 155 patients aged < 60 years (young and middle-aged group) and 80 patients aged ≥ 60 years (elderly group). There were 55 patients with severe pancreatitis, and 180 patients with non-severe pancreatitis. The most common causes of the disease in both groups were gallstones, overeating and hyperlipidemia. The rates of gallstone, overeating and alcohol use in the young and middle-aged group were significantly higher than those in the elderly group ($P < 0.05$). The rate of hyperlipidemia in the elderly group was significantly higher than that in the young and middle-aged group ($P < 0.05$). The rate of gallstones in the non-severe pancreatitis group was the highest, and hyperlipidemia in the severe pancreatitis group was the highest. C reactive protein (CRP), blood amylase, and procalcitonin (PCT) in severe pancreatitis patients were significantly higher than those in patients with non-severe pancreatitis ($P < 0.05$). The rates of gallstones, overeating and alcohol use in severe pancreatitis patients were higher than those in non-severe pancreatitis patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The main cause of acute pancreatitis still is biliary disease. There are different etiologies in different age groups of acute pancreatitis patients. Hyperlipidemia is more likely to happen in severe acute pancreatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Clinical characteristics; Cause of disease

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Cheng LS, Wang JX, Liu J, Li C. Clinical characteristics of acute pancreatitis diagnosed over the past 4 years in Second Hospital of Anhui Province. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2300-2304 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2300.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2300

摘要

目的: 探讨安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点, 为其临床研究提供可参考依据.

方法: 选择2010-01/2014-10 235例急性胰腺炎患者作为研究对象, 详细记录患者临床信息, 分析急性胰腺炎的病因及临床特点变化.

结果: 235例急性胰腺炎患者中, 年龄<60岁(中青年组)155例, 年龄≥60岁(老年组)80例; 重症胰腺炎55例, 非重症胰腺炎180例. 中青年组与老年组急性胰腺炎均以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见; 中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组, 而老年组高脂血症性急性胰腺炎比例高于中青年组, 差异有统计学意义(P<0.05). 非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高, 而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高; 重症组胆源性、酒精源性、高脂血症、腹痛、恶心呕吐比例及C-反应蛋白、血淀粉酶、降钙素原水平明显高于非重症组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 近4年急性胰腺炎发病仍以胆源性为主, 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; 临床特点; 病因

核心提示: 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎. 重症急性胰腺炎炎性反应更严重. 在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯.

程龙生, 王俊先, 刘隽, 李诚. 安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2300-2304 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2300.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2300

0 引言

目前, 随着人们生活质量的提高及饮食习惯的变化, 急性胰腺炎的发病率越来越高, 给患者带来严重的痛苦, 且其中约有10%-20%的患者会恶化进而引起多个脏器的损伤, 最终发展为重症急性胰腺炎, 其是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症[1,2], 对患者的生命安全造成严重影响. 临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异, 在此背景下, 本研究即探讨安徽省第二人民医院近4年急性胰腺炎患者的临床特点, 并分析不同年龄段差异, 为其临床研究提供可参考依据.

研发前沿
重症急性胰腺炎是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 对患者的生命安全造成严重影响. 临床上不同年龄段急性胰腺炎的临床特点有差异.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2014-10 235例急性胰腺炎患者作为研究对象, 男134例, 女101例, 年龄23-78岁, 平均年龄51.83岁±5.18岁, 平均住院日11.33 d±2.18 d. 纳入标准: 诊断符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组急性胰腺炎诊疗指南的诊断标准[3]; 血/尿淀粉酶升高4倍以上; 并经影像学检查确诊为急性胰腺炎. 按照急性胰腺炎临床分级标准分为: 轻度120例, 中度60例, 重度55例. 所有患者均排除既往有胃病病史、胰腺手术史、肝肾功能不全、恶性肿瘤、免疫系统疾病等.

1.2 方法 详细记录患者病史, 积极完善相关检查、化验, 并给予相应的治疗: 潘托拉唑80 mg, 静脉滴注, 2-3次/d; 奥曲肽0.1 mg, 皮下注射, 1次/6-8 h; 也可用0.2-0.3 mg, 静脉滴注, q12 h, 疗程一般7-10 d. 以及联合抗感染等治疗. 于入院后抽取空腹肘正中静脉血2 mL, 3000 r/min离心5 min, 储存于-80 ℃冰箱待检. 统一采用酶联免疫吸附法检测血清C-反应蛋白、血淀粉酶、降钙素原(procalcitonin, PCT).

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行数据处理. 计量资料经检验为正态分布, 且方差齐者采用mean±SD表示, 两组间比较采用t检验. 多组资料比较采用方差分析. 计数资料用百分数表示, 组间比较用χ^2检验. P<0.05被认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况分析 235例急性胰腺炎患者中, 年龄<60岁(中青年组)155例, 男85例, 女70例, 平均年龄51.67岁±5.84岁, 平均住院日11.28 d±2.62 d. 年龄≥60岁(老年组)80例, 男49例, 女31例, 平均年龄51.93岁±5.48岁, 平均住院日11.36 d±2.12 d.

相关报道
朱亮等研究发现, 与轻症急性胰腺炎相比, 重症急性胰腺炎的病因比例有所改变, 高脂血症占44.59%, 胆道疾病占28.34%, 暴饮暴食占17.52%. 各种原因间引起重症急性胰腺炎比例比较差异均有统计学意义(P<0.05).

创新盘点

C-反应蛋白是临床常用的炎性因子. 降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体物质, 可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cells 1, sTREM-1)也被认为参与重症急性胰腺炎, 其机制可能与其可以促进炎性因子释放并加重肠黏膜损伤有关, 肠黏膜损伤使肠道菌群紊乱, 可加重胰腺坏死感染. 本研究发现重症组C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT、sTREM-1水平明显高于非重症组.

表 1　不同年限不同年龄段及严重程度患者构成比

时间段	年龄(岁)*n*(%)		合计	程度*n*(%)		合计
	<60	≥60	(*n*)	重症	非重症	(*n*)
2010-01/2010-12	30(71.4)	12(28.6)	42	8(19.5)	33(80.5)	41
2011-01/2011-12	28(65.1)	15(34.9)	43	10(22.7)	34(77.3)	44
2012-01/2012-12	30(66.7)	15(33.3)	45	9(19.6)	37(80.4)	46
2013-01/2013-12	29(61.7)	18(38.3)	47	10(20.8)	38(79.2)	48
2014-01/2014-10	38(65.5)	20(34.5)	58	18(32.1)	38(67.9)	56
合计(*n*)	155	80		55	180	

表 2　不同年龄段急性胰腺炎临床特点

因素	中青年组	老年组	*t*/χ^2值	*P*值
n	155	80		
性别*n*(%)			0.885	0.347
男	85(32.3)	49(36.6)		
女	70(22.7)	31(22.3)		
年龄(岁)	51.67±5.84	51.93±5.48	0.639	0.302
病因*n*(%)			9.113	0.033
胆源性	46(29.7)	14(17.5)		
酒精源性	14(9.0)	6(7.5)		
暴饮暴食	30(19.4)	11(13.8)		
高脂血症	20(12.9)	18(22.5)		
感染	10(6.5)	6(7.5)		
药物	10(6.5)	8(10.0)		
手术	10(6.5)	8(10.0)		
特发性	10(6.5)	6(7.5)		
其他	5(3.2)	3(3.8)		
临床表现*n*(%)			0.454	0.325
腹痛	46(29.7)	23(28.8)		
腹胀	30(19.4)	18(22.5)		
恶心、呕吐	30(19.4)	14(17.5)		
发热	29(18.7)	14(17.5)		
其他	20(12.9)	11(13.8)		
C-反应蛋白(mmol/L)	7.61±1.54	7.53±1.21	1.143	0.185
血淀粉酶(U/L)	332.53±87.32	320.77±88.43	0.779	0.277
PCT(ng/mL)	0.61±0.23	0.63±0.13	0.018	0.892

PCT: 降钙素原.

235例急性胰腺炎患者中, 重症胰腺炎55例, 男35例, 女20例, 平均年龄51.87岁±5.12岁, 平均住院日11.30 d±2.42 d. 非重症胰腺炎180例, 男99例, 女81例, 平均年龄51.82岁±5.41岁, 平均住院日11.34 d±2.51 d(表1).

2.2 不同年龄段急性胰腺炎临床特点 不同年龄段急性胰腺炎临床特点分析结果显示: 两组急性胰腺炎均以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见; 中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组, 而老年组高脂血症性急性胰腺炎比例高于中青年组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其他临床特点比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 不同程度急性胰腺炎临床特点 不同程度急性胰腺炎临床特点分析结果显示: 非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高, 而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高; 重症组胆源性、酒精源性、高脂血症、腹痛、恶心呕吐比例

表 3　不同程度急性胰腺炎临床特点

因素	非重症组	重症组	t/χ^2值	*P*值
n	180	55		
性别				
男	99(55.0)	35(63.6)	1.282	0.257
女	81(45.0)	20(36.4)		
年龄(岁)	51.82 ± 5.41	51.87 ± 5.12	0.779	0.277
病因*n*(%)				
胆源性	35(19.4)	11(20.0)	8.645	0.042
酒精源性	30(16.7)	11(20.0)		
暴饮暴食	30(16.7)	6(10.9)		
高脂血症	18(10.0)	13(23.6)		
感染	20(11.1)	4(7.3)		
药物	18(10.0)	4(7.3)		
手术	12(6.7)	2(3.6)		
特发性	10(5.6)	2(3.6)		
其他	7(3.9)	2(3.6)		
临床表现*n*(%)				
腹痛	60(33.3)	31(56.4)	6.434	0.230
腹胀	35(19.4)	9(16.4)		
恶心、呕吐	35(19.4)	13(23.6)		
发热	30(16.7)	8(14.5)		
其他	20(11.1)	6(10.9)		
C-反应蛋白(mmol/L)	5.61 ± 1.23	10.53 ± 1.13	5.727	0.000
血淀粉酶(U/L)	213.94 ± 90.64	480.30 ± 98.08	5.118	0.000
PCT(ng/mL)	0.51 ± 0.23	0.93 ± 0.13	3.111	0.005

PCT: 降钙素原.

及C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT水平明显高于非重症组, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 其他临床特点比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

目前, 急性胰腺炎的发生率越来越高, 不仅其本身给患者带来严重的痛苦, 同时其可以引发机体其他组织、器官的损伤, 更加加重了患者的身心压力. 本研究分析235例急性胰腺炎患者发现, 年龄<60岁(中青年组)155例, 年龄≥60岁(老年组)80例; 重症胰腺炎55例, 非重症胰腺炎180例. 可见中青年急性胰腺炎的发生率高于老年.

本研究分析不同年龄段急性胰腺炎临床特点发现, 急性胰腺炎以胆源性、暴饮暴食及高脂血症最常见; 中青年组胆源性、酒精源性、暴饮暴食比例及C-反应蛋白水平明显高于老年组, 而老年组高脂血症性急性胰腺炎比例高于中青年组. 可见不同年龄段急性胰腺炎病因有差异. 盛颖等[4]分析近10年急性胰腺炎患者病因分布及变化, 1195例急性胰腺炎患者, 病因仍以胆道疾病为主, 占31.72%; 其次为暴饮暴食, 占25.44%; 高脂血症占16.82%. 分析认为中青年患者由于饮食及日常生活习惯的不规律, 其更容易出现暴饮暴食及酒精过量[5]. 而老年患者多伴有高脂血症, 因此高脂血症性急性胰腺炎比例高.

重症急性胰腺炎由于对机体的生理机能影响较大, 同时易并发其他重要脏器的损伤, 因此有较高的死亡率[6]. 研究[7,8]发现, 重症急性胰腺炎的死亡率高达20%, 当出现并发症时, 其死亡率达到50%. 因此临床上在积极治疗重症急性胰腺炎的同时, 了解重症急性胰腺炎的临床特点亦是临床研究的重点, 可以重点观察, 及早诊治.

本研究分析不同程度急性胰腺炎临床特点发现, 非重症组以胆源性急性胰腺炎发生率最高, 而重症以高脂血症急性胰腺炎发生率最高. 朱亮等[9]研究发现, 与轻症急性胰腺炎相比, 重症急性胰腺炎的病因比例有所改变, 高脂血症占44.59%, 胆道疾病占28.34%, 暴饮暴

应用要点
不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎. 在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯.

同行评价
本文研究内容实用, 其结果有一定的参考价值.

食占17.52%. 各种原因间引起重症急性胰腺炎比例比较差异均有统计学意义(P<0.05). 支持本研究结果. 可见高脂血症患者更容易重症急性胰腺炎的发生. 目前高脂血症引起重症胰腺炎的机制尚不明确, 其可能机制为: (1)胰脂肪酶水解高浓度的甘油三酯形成游离脂肪酸, 进而发生酸中毒, 在酸性条件下, 胰蛋白酶原激活, 对胰腺本身造成消化[10]; (2)高浓度的甘油三酯可以通过损伤血管内皮细胞可以增加血液黏度, 导致血液循环障碍而使胰腺血液功能发生障碍[11].

本研究发现重症组C-反应蛋白、血淀粉酶、PCT水平明显高于非重症组. C-反应蛋白是临床常用的炎性因子. PCT是降钙素的前体物质, 是活性及结构稳定的蛋白, 当机体受到炎性因子刺激处于病理条件下时, PCT的含量随之增加[12]. 有研究[13]认为, PCT是一种次级炎症因子, 其本身不直接参与启动炎性反应, 但可放大并加重炎性反应病理过程, 其可以促进炎性因子释放并加重肠黏膜损伤有关, 肠黏膜损伤使肠道菌群紊乱, 可加重胰腺坏死感染[14,15].

总之, 本研究显示, 近4年急性胰腺炎发病仍以胆源性为主, 不同年龄段急性胰腺炎病因有差异, 高脂血症更容易发生重症急性胰腺炎. 在实际生活中建议有健康的生活、饮食习惯.

4 参考文献

1 陈修涛, 何铁英, 邹德平, 苏力担卡扎•仇曼, 林海, 韩玮, 陈启龙. 重症急性胰腺炎合并消化道瘘16例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 248-252
2 Leboulleux S, Borget I, Labro S, Bidault S, Vielh P, Hartl D, Dauchy S, Chougnet CN, Girard E, Azoulay S, Mirghani H, Berdelou A, Lumbroso J, Deandreis D, Baudin E, Schlumberger M, Laurent S. Frequency and intensity of pain related to thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2013; 23: 1113-1118 [PMID: 23384309 DOI: 10.1089/thy.2012.0461]
3 Puri Y, Rahman SH. Successful management of gastrointestinal haemorrhage associated with ischaemic colonic ulceration in acute pancreatitis with video assisted retroperitoneal debridement. *JOP* 2011; 12: 271-273 [PMID: 21546707]
4 盛颖, 刘清华, 潘曙明. 急性胰腺炎临床特点现状研究. 中国医师进修杂志 2013; 36: 28-30
5 Rau BM, Krüger CM, Hasel C, Oliveira V, Rubie C, Beger HG, Schilling MK. Effects of immunosuppressive and immunostimulative treatment on pancreatic injury and mortality in severe acute experimental pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 174-183 [PMID: 16868484 DOI: 10.1097/01.mpa.0000226895.16817.a1]
6 文礼, 赵龙, 金涛, 张海燕, 黄蕾, 杨晓楠, 薛平, 夏庆, 刘续宝, 程征宇. 重症急性胰腺炎继发感染的临床特点. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 148-151
7 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
8 梁垚, 孙维佳. 降钙素原和可溶性髓样细胞触发受体-1对急性胰腺炎严重程度的早期预测价值. 中华普通外科杂志 2014; 29: 69-70
9 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特征分析. 中华消化杂志 2014; 34: 531-534
10 绽永华, 王学红, 马臻琦, 马雪芹, 沈丽娟, 王昀. 预防性应用亚胺培南治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析. 中国老年学杂志 2013; 33: 5531-5533
11 Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641]
12 徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1912-1918
13 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415, 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
14 Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]
15 Kim JE, Hwang JH, Lee SH, Cha BH, Park YS, Kim JW, Jeong SH, Kim N, Lee DH. The clinical outcome of elderly patients with acute pancreatitis is not different in spite of the different etiologies and severity. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 256-260 [PMID: 21333365 DOI: 10.1016/j.archger.2011.01.004]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2305

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2305-2309
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效

陈 冬, 朱 峰, 王 敏, 田 锐, 卢文亮, 秦仁义

陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030
陈冬, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81071775
作者贡献分布: 课题设计由陈冬与秦仁义完成; 手术由秦仁义完成; 课题数据收集及统计分析由陈冬、朱峰、王敏、田锐及卢文亮完成; 论文撰写由陈冬与秦仁义完成; 课题监督由秦仁义完成.
通讯作者: 秦仁义, 教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83665314
收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-22
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage

Dong Chen, Feng Zhu, Min Wang, Rui Tian, Wen-Liang Lu, Ren-Yi Qin

Dong Chen, Feng Zhu, Min Wang, Rui Tian, Wen-Liang Lu, Ren-Yi Qin, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071775
Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-22
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of great omental wrapping of pancreatic stump in preventing pancreatic leakage after distal pancreatectomy (DP).

METHODS: Clinicopathologic data for 61 patients who underwent DP from January 2011 to February 2014 were analyzed retrospectively. These patients were divided into two groups: A and B. Group A (n = 19) underwent DP with great omental wrapping of the pancreatic stump, and group B (n = 42) underwent DP with manual suture and closure.

RESULTS: Of the 61 patients, 18 (29.5%) had pancreatic leakage after operation, including two (10.5%) cases in group A (1 case of grade A and 1 case of grade B) and 16 (38%) cases in group B (11 cases of grade A, 5 cases of grade B and 1 case of grade C). The incidence of pancreatic leakage after operation had a significant statistical difference between the two groups (P = 0.03).

CONCLUSION: Great omentum wrapping of the pancreatic stump could effectively prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy, and it is a safe and feasible technique for pancreatic stump closure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Distal pancreatectomy; Pancreatic leakage; Great omentum

Chen D, Zhu F, Wang M, Tian R, Lu WL, Qin RY. Great omental wrapping of pancreatic stump to prevent pancreatic leakage. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2305-2309 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2305.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2305

背景资料
胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)后最常见的外科并发症, 也是胰腺外科长期未解决的重点和难点问题. 国内外众多学者试图通过各种措施来预防DP后胰漏的发生, 但效果却不尽人意.

同行评议者
王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

摘要

目的: 探讨大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)术后胰漏的安全性及有效性.

方法: 回顾性对比分析2011-01/2014-02 61例行DP患者的临床病理资料, 根据胰腺残端处理方式分为2组: A组(捆扎组, n = 19): 采用大网膜包裹胰腺残端捆扎术处理胰腺残端; B组(非捆扎组, n = 42): 采用手工缝合法和闭合器法联合处理胰腺残端.

结果: 61例患者中共有18例(29.5%)发生了胰漏, A组有2例(10.5%)发生了胰漏, 2例均为B级胰漏, B组有16例(38%)发生了胰漏, 其中A级胰漏11例, B级胰漏5例, C级胰漏1例, 两组术后胰漏发生率差异有明显统计学意义(P = 0.03).

结论: 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术能有效预防DP后胰漏的发生率, 是一种安全可行的胰腺残端处理方式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺远端切除; 胰漏; 大网膜

核心提示: 胰漏是胰腺外科亟待解决的重点和难点问题, 本文在前期动物实验的基础上进行了回顾性的临床研究, 进一步证实了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰腺远端切除术(distal pancreatectomy)后胰漏的安全性和有效性.

陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 卢文亮, 秦仁义. 大网膜包裹的胰腺残端捆扎术预防胰漏的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2305-2309 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2305.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2305

0 引言

胰漏是胰腺远端切除术(distal pancreatectomy, DP)后最常见的外科并发症, 也是胰腺外科长期未解决的重点和难点问题. 手工缝合法和闭合器法是目前最常用的两种残端方式. 手工缝合法操作简单方便, 无需贵重的设备和材料, 且适用于各种质地和大小的胰腺, 具有很好的安全性, 被视为胰腺残端处理的“金标准”[1], 已被广大胰腺外科医生掌握并熟练运用, 但其预防术后胰漏(postoperative pancreatic fistulas, POPF)的效果却并不尽如人意. 闭合器法操作亦非常简便, 尤其在腹腔镜下的胰腺远端切除中显示出了更大的优势, 在微创外科迅猛发展的今天, 闭合器不仅在开腹手术中得到了广泛应用, 在腹腔镜手术中更是如此, 呈一度被认为可以代替手工缝合法, 然而, 随后多家高质量的研究报道及Meta分析显示闭合器法预防POPF的效果与手工缝合法比较并无优势. 为改进这些已被广泛运用并熟练掌握的手术方式从而找到一种简单、安全、有效的残端处理方式, 我们创新性地提出了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术, 并已在前期的动物模型中进行了相应的随机对照实验, 结果显示胰漏率为12.5%, 并且验证了其预防胰漏的机制为胰腺残端表面形成了含有血管的致密的纤维帽状结构. 现在我们继续进行相应的临床研究从而进一步探索其预防POPF的安全性和有效性.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性对比分析2011-01/2014-02 61例行DP患者的临床病理资料, 根据胰腺残端处理方式分为2组: A组(捆扎组, n = 19): 采用大网膜包裹胰腺残端捆扎术处理胰腺残端; B组(非捆扎组, n = 42): 采用手工缝合法和闭合器法联合处理胰腺残端. 将两组患者的术前术中及术后资料进行对比分析. 闭合器, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH; 缝线, 1-0 Vicryl; Ethicon Endo-Surgery, Inc.

1.2 方法

1.2.1 手术过程: 游离胰腺后用闭合器横断胰腺, 尽量靠近胰腺断面用4-0 prolene线U形交锁缝合胰腺残端, 再用1-0可吸收线连续荷包缝合大网膜, 然后将带蒂大网膜包裹胰腺残端一圈并紧贴胰腺表面收紧荷包线并打结将其捆扎固定在距胰腺断面0.5 cm左右胰腺残端上, 检查是否固定牢靠及大网膜是否完全覆盖胰腺断面和胰腺表面针眼, 于胰腺残端处留置引流管一根.

1.2.2 观察指标: 术中资料: 手术时间、术中出血量、术中输血例数、软质胰腺例数、联合器官切除例数.

术后并发症: 术后死亡、再次手术、胃排空延迟、术后胰漏、伤口裂口、伤口感染、腹腔脓肿、肠梗阻、术后出血.

统计学处理 所有数据均用SPSS13.0软件进行统计学分析. 计量资料之间的比较用t检验

研发前沿
DP后, 胰腺分泌的胰液就会从胰腺断面的胰管溢出, 由于胰液富含活性消化酶, 具有很强的腐蚀性, 所以很容易导致胰漏. 如何封闭胰腺断面的主支和分支胰管, 防止胰液对胰管断端的消化腐蚀作用是目前研究的热点和难点.

相关报道
目前国内外文献报道的预防DP后胰漏的残端处理方式尚多, 但效果较差, POPF发生率仍高达4.4%-52%.

表 1　2组术中资料比较

资料	A组	B组	*P*值
n	19	42	
手术时间(min)	186(156–270)	202(162–315)	0.67
术中出血量(mL)	396(200–800)	512(220–950)	0.83
术中输血*n*(%)	6(31.6)	15(35.7)	1.00
胰腺质地(软/硬)	15/4	36/6	0.71
联合脾切除*n*(%)	15(78.9)	23(54.8)	0.09
联合血管切除*n*(%)	1(5)	2(4.7)	1.00
联合其他器官切除*n*(%)	0(0)	2(4.7)	1.00
术后住院时间(d)	10.9(10–16)	12.8(10–30)	0.04
引流管拔除时间(d)	10(8–25)	14(8–102)	0.03
术后再入院*n*(%)	0(0)	2(4.7)	1.00

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

表 2　术后并发症*n*(%)

并发症	A组	B组	*P*值
n	19	42	
总体并发症	6(31.5)	21(50)	0.17
术后死亡	0(0)	0(0)	1.00
再次手术	0(0)	1(2.4)	1.00
胃排空延迟	2(10.5)	2(4.7)	1.00
术后胰漏	2(10.5)	16(38)	0.03
A级	0(0)	12(28.6)	0.01
B级	2(10.5)	3(7)	1.00
C级	0(0)	1(2.4)	1.00
伤口裂口	0(0)	1(2.4)	1.00
伤口感染	2(10.5)	1(2.4)	1.00
腹腔脓肿	0(0)	1(2.4)	1.00
肠梗阻	0(0)	0(0)	–
术后出血	0(0)	0(0)	–

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

或者方差分析进行处理; 计数资料的分析用χ^2检验或者Fisher确切概率法. 检验效能$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 术中资料 捆扎组和非捆扎组的手术时间、术中出血量、术中输血例数、软质胰腺例数、联合器官切除例数差异均无统计学意义. 术后住院时间捆扎组平均为10.9 d, 非捆扎组平均为12.8 d, 两组差异具有明显统计学意义($P = 0.04$). 引流管拔出时间捆扎组平均为10 d, 非捆扎组平均为14 d, 两组比较差异具有明显统计学意义($P = 0.03$)(表1).

表 3　胰腺质地与胰漏情况*n*(%)

胰漏	A组	B组	*P*值
n	19	42	
软质胰腺	15(78.9)	36(85.7)	
漏	0(0)	14(38.9)	0.003
未漏	15(100)	22(61.1)	
质硬或中等	4(21.1)	6(14.3)	
漏	2(50)	2(33.3)	0.58
未漏	2(50)	4(66.7)	

A组: 捆扎组; B组: 非捆扎组.

2.2 术后并发症 术后总体并发症发生率为44.2%, 两组患者差异无统计学意义($P = 0.17$). 两组胰漏发生率差异有明显统计学意义($P = 0.03$), 主要表现为A级胰漏的差异($P = 0.01$)(表2).

2.3 胰腺质地与胰漏情况 捆扎组19例患者中, 有15例为软质胰腺, 无1例发生胰漏, 非捆扎组42例患者中, 软质胰腺有36例, 其中14例发生胰漏, 两组差异具有明显的统计学意义($P = 0.003$), 而硬质或者中等硬度的胰腺, 两组胰漏率差异没有明显的统计学意义($P = 0.58$)(表3).

3 讨论

胰腺远端切除术是指肠系膜上静脉左侧的胰腺切除, 是治疗胰腺体尾部良恶性肿瘤的标准术式. 随着外科技术的飞跃发展, 术后死亡率已明显下降, 但术后胰漏率仍高达4.4%-52%[2,3], 是此术式最常见的外科并发症, 也是我们亟待解决的难点和热点问题. 近年来, 国内外学者试图通过各种不同的胰腺残端处

创新盘点

本文创新性地提出了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术这种全新的手术方式, 并在前期动物实验的基础上进行了此次临床研究, 证实其预防DP后胰漏的安全性和有效性.

应用要点
本文详细阐述了大网膜包裹的胰腺残端捆扎术的手术方式及临床效果, 对DP后胰漏的预防具有重要的临床价值.

理方式和围手术期的处理以及传统开腹手术向微创手术的转变来解决这一难题, 然而迄今为止仍未有一种确切有效的方法能预防DP后胰漏的发生.

手工缝合法是DP后最传统最常用的残端处理方式, 其操作简单方便, 亦无需贵重的设备和材料, 且适用于各种质地和大小的胰腺, 具有很好的安全性[4,5], 被视为胰腺残端处理的“金标准”. 国内外不少文献报道了这一方法, 其术后胰漏率大致波动于13%-69%[6,7]. 其发生胰漏的机制可能是因为胰腺质地柔软, 且术后胰腺必然水肿, 易被缝线切割, 导致胰液自破损处渗出, 而且缝线穿过胰腺实质后留下孔道, 胰液会自针孔渗出, 另外缝线压迫胰腺残端也会引起缝线远端胰腺组织血供减少, 导致胰腺末端缺血、坏死、脱落从而形成胰漏. 闭合器法是另一种常用的残端处理方法, 其操作简便, 尤其在腹腔镜下的胰腺远端切除中显示出了更大的优势. 然而, Diener等[1]在欧洲进行的被誉为里程碑式的多中心的随机对照实验结果显示: 相对于手工缝合法而言, 闭合器法并没有有效降低POPF的发生率. 可能最根本的原因还是胰腺质地柔软易碎所致.

近年来, 相继有利用人体自身组织包裹胰腺残端的文献报道, 然而并未得出有意义的实验结果[8-10]. Choi等[11]进行了大网膜包裹胰肠吻合口预防胰十二指肠切除术后胰漏的研究提示大网膜包裹胰肠吻合口能有效预防其术后胰漏的发生. 大网膜具有丰富的血供以及很强的黏附能力和吸收防御功能, 而且材料充足, 然而在DP中的运用尚少, 在手术过程中, 如果不将大网膜缝合固定, 可能会存在大网膜移位的风险, 而缝合固定后又可能会导致胰腺实质再次撕裂引起胰漏, 根据我们中心以前行捆绑式胰肠吻合术预防胰十二指肠术后胰漏的经验, 我们也采用类似的方法, 将大网膜荷包缝合后捆扎胰腺残端, 这样就既解决了固定大网膜防止其移位的问题又起到了防止缝合后胰腺实质撕裂的作用, 而且不留针眼, 并且可以保留大网膜的血供.

胰漏的高危因素主要是胰腺质地、胰管是否结扎、肿瘤性质、性别、年龄、BMI、联合器官切除、手术时间、营养不良等[12-16]. 的确, 软质胰腺较硬质胰腺术后更容易发生胰漏的观点基本已得到了普遍认可[17], 然而软质胰腺所占比例却远远高于硬质胰腺, 在我们的研究中, 61例患者中有51例(83.6%)为软质胰腺, 这也是DP后胰漏发生率高的一个重要原因. 软质胰腺质脆, 容易被切割, 导致胰液自破损处渗出, 而我们采用大网膜包裹胰腺残端后可以迅速与胰腺断面及破损处黏连, 防止胰液渗出. 我们的研究结果显示, 捆扎组的胰漏率为10.5%, 非捆扎组的胰漏率为38%, 两组差异具有明显统计学意义(P = 0.03), 且捆扎组15例软质胰腺中无1例发生胰漏, 而非捆扎组36例软质胰腺中14例发生胰漏, 两组差异具有明显的统计学意义(P = 0.003), 可见本术式可以有效预防DP后胰漏的发生, 尤其是明显降低了软质胰腺术后胰漏的发生率.

大网膜包裹的胰腺残端捆扎术适用于任何质地、大小的胰腺, 不仅可以在手工缝合法和闭合器法的基础上进行, 也可以配合其他残端处理运用, 适用范围广, 其操作简便且无需特殊设备, 是一种简单、安全、有效的胰腺残端处理方式.

4 参考文献

1 Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Büchler MW. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1514-1522 [PMID: 21529927 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60237-7]

2 Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg* 2010; 200: 529-536 [PMID: 20538249 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.022]

3 Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 539-546 [PMID: 15852419]

4 Kah Heng CA, Salleh I, San TS, Ying F, Su-Ming T. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management. *ANZ J Surg* 2010; 80: 619-623 [PMID: 20840405 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05337.x]

5 Hartwig W, Duckheim M, Strobel O, Dovzhanskiy D, Bergmann F, Hackert T, Büchler MW, Werner J. LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World J Surg* 2010; 34: 1066-1070 [PMID: 20151128 DOI: 10.1007/s00268-010-0458-8]

6 Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy.

Surgery 2003; 133: 521-527 [PMID: 12773980]
7 Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214 [PMID: 20622661 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e88]
8 Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Adachi T, Kanematsu T. Gastric wall-covering method prevents pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 877-880 [PMID: 19621721]
9 Walters DM, Stokes JB, Adams RB, Bauer TW. Use of a falciform ligament pedicle flap to decrease pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pancreas* 2011; 40: 595-599 [PMID: 21499214 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182153a4e]
10 Moriura S, Kimura A, Ikeda S, Iwatsuka Y, Ikezawa T, Naiki K. Closure of the distal pancreatic stump with a seromuscular flap. *Surg Today* 1995; 25: 992-994 [PMID: 8640031]
11 Choi SB, Lee JS, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy as a strategy to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2012; 147: 145-150 [PMID: 22351908 DOI: 10.1001/archsurg.2011.865]
12 Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Morimura R, Yamamoto J, Yamaguchi T. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg* 2010; 34: 121-125 [PMID: 20020297 DOI: 10.1007/s00268-009-0300-3]
13 Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery* 2005; 137: 180-185 [PMID: 15674199]
14 Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 52-59 [PMID: 17617332]
15 Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, Boeck S, Heinemann V, Jauch KW, Bruns CJ. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *Am J Surg* 2010; 200: 311-317 [PMID: 20381788 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.022]
16 Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, Manghi R, Doglietto GB. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5096-5100 [PMID: 17876875]
17 Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 951-959 [PMID: 15585382]

同行评价
文章重点突出, 立体新颖, 是一个具有实际应用价值的临床文章.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2310

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2310-2317
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价

张建忠, 谢生智, 陈海英

背景资料
胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, 其发病率较低, 预后较差, 众所周知, 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA50、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等相关血清学肿瘤标志物在PC的诊断中的特异性和灵敏度较低, 诊断价值有限. 理想的肿瘤标志物应具有灵敏度和特异性高, 并且能诊断和预测预后.

张建忠, 武警北京总队第三医院肿瘤科 北京市 100041
谢生智, 武警总医院肿瘤二科 北京市 100039
陈海英, 武警北京总队第三医院医务处 北京市 100041
张建忠, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.
作者贡献分布: 张建忠与陈海英负责文献检索、文献质量评价、提取资料集论文撰写; 张建忠与陈海英负责论文的数据分析及文献审核; 谢生智负责论文的审阅及修改.
通讯作者: 谢生智, 主治医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院肿瘤二科. kkki9@163.com
电话: 010-51913116
收稿日期: 2015-02-07 修回日期: 2015-03-06
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis

Jian-Zhong Zhang, Sheng-Zhi Xie, Hai-Ying Chen

Jian-Zhong Zhang, Department of Oncology, the Third Hospital of Armed Beijing Corps, Beijing 100041, China
Sheng-Zhi Xie, the Second Department of Oncology, Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China
Hai-Ying Chen, Department of Medical Affairs, the Third Hospital of Armed Beijing Corps, Beijing 100041, China
Correspondence to: Sheng-Zhi Xie, Attending Physician, the Second Department of Oncology, Armed Police General Hospital, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. kkki9@163.com
Received: 2015-02-07 Revised: 2015-03-06
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To assess the value of carbohydrate antigen (CA) 242 in the diagnosis of pancreatic cancer (PC) to provide the best evidence to clinical decision-making.

METHODS: Medline, EMBASE, Science Direct, Springer link, CBM, CNKI, Wan fang and VIP database were searched by computer before December 31, 2014 to collect the articles assessing the diagnostic value of CA242 in pancreatic cancer. Quality assessment was performed using the QUADAS scale. Meta-Disc 1.4 software was used to analyze the heterogeneity of the included articles, plot the SROC curve, and calculate the pooled sensitivity and specificity.

RESULTS: A total of 13 English articles were included. The summary sensitivity of CA242 in diagnosing pancreatic cancer was 71% (95%CI: 69%-74%), the summary specificity was 87% (95%CI: 85%-88%), the diagnostic odds ratio (DOR) was 16.51 (95%CI: 10.38-26.37), the positive likelihood ratio was 5.26 (95%CI: 3.87-7.14), the negative likelihood ratio was 0.34 (95%CI: 0.28-0.42), and the area under the SROC curve was 0.8487.

CONCLUSION: Serum CA242 has higher value in diagnosing pancreatic cancer than CA19-9, and it can be used as an diagnostic marker for pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Carbohydrate antigen 242; Diagnostic value; Meta-analysis

Zhang JZ, Xie SZ, Chen HY. Value of carbohydrate antigen 242 in diagnosis of pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2310-2317 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2310.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2310

同行评议者
戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

摘要

目的: 采用循证医学的方法评估糖链抗原

242(carbohydrate antigen 242, CA242)在诊断胰腺癌(pancreatic cancer, PC)诊断价值和诊断效能.

方法: 计算机检索2014-12-31之前在PubMed、Embase、Web of science、Cochrane协作网数据库、中国知网、谷歌学术搜索、万方及维普数据库公开发表的文献, 并手工检索国内相关医学杂志. 按照已定的纳入排除标准结果收集CA242诊断PC的研究文献, 采用QUADAS量表进行严格的文献质量评价, 利用Meta-Disc 1.4统计软件进行异质性分析和定量合成, 并绘制SROC曲线, 计算相应验后合并灵敏度和特异度.

结果: 共纳入13篇英文文献, Meta分析表明: CA242诊断PC的合并灵敏度为71%(95%CI: 69%-74%)、合并特异度为87%(95%CI: 85%-88%)、合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为16.51(95%CI: 10.38-26.37)、阳性似然比(+LR)为5.26(95%CI: 3.87-7.14)、阴性似然比(-LR)为0.34(95%CI: 0.28-0.42)、SROC曲线下面积为0.8487.

结论: CA242在诊断PC诊断效能较CA19-9高, 漏诊率和误诊率较低, 可以作为筛选、诊断PC和评估预后的实验室指标, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; 糖链抗原242; 诊断价值; Meta分析

核心提示: 糖链抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)可以作为常见的胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的临床肿瘤标志物, 与CA19-9互为补充, 增加PC的诊断率, 提高预后.

张建忠, 谢生智, 陈海英. 血清糖链抗原242诊断胰腺癌价值的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2310-2317
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2310.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2310

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, 其发病率较低, 预后较差, 因此相关文献显示在发达国家中PC患者的病死率为居常见消化系肿瘤(肝癌、胃癌等)的第4-5位[1], 全世界每年新发PC患者约有250000例, 统计显示PC的年发病率与病死率相当(发病率0.039‰, 病死率0.037‰)[2]. PC高死亡率的主要原因是: 早期难以诊断、治疗方法比较局限、术后易复发等, PC被诊断时多已发生转移或局部已转变为进展期, 此时无法行外科手术治疗[3,4]. 因此, 提高PC早期诊断率, 及早干预PC的病程, 对降低PC的病死率、提高预后至关重要.

血清肿瘤标志物由于其具有简便、快捷等特点, 因为被广泛应用于PC的早期诊断[5]. 已有研究[6-8]表明: 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA50、肿瘤特异性生长因子(tumor supplied group of factors, TSGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等相关血清学肿瘤标志物在PC的诊断中有着重要意义. 但是由于这些肿瘤指标的特异性和灵敏度较低, 诊断价值有限[9]. 理想的肿瘤标志物应具有灵敏度和特异性高, 并且能诊断和预测预后. 目前尚未发现理想的肿瘤标志物. CA242是由Lindholm等[10]在1985年第1次从人类腺癌COLO 205细胞免疫的小鼠融合SP2/0鼠骨髓瘤细胞分离出的一种新型肿瘤标志物. CA242是一种黏蛋白类糖抗原, 在正常人体中表达甚微, 在恶性肿瘤患者体内血清中含量明显升高[7]. 因此可作为辅助诊断恶性肿瘤特别是PC的早期血清学指标, 但是目前国内关于CA242诊断PC的诊断价值的研究较多, 相互之间有较大的争议, 目前尚无文献系统性的探讨CA242诊断PC的诊断价值, 为了进一步明确CA242在诊断PC的诊断价值, 本文拟采用循征医学方法对CA242和CA19-9在诊断PC的诊断价值进行系统评价.

研发前沿
目前尚无文献系统性的探讨CA242诊断PC的诊断价值, 为了进一步明确CA242在诊断PC的诊断价值, 本文拟采用循征医学方法对CA242和CA19-9在诊断PC的诊断价值进行系统评价.

1 材料和方法

1.1 材料 检索策略的制定根据Cochrane协作网诊断试验协作组的Cochrane手册, 检索式为: (“CA242 OR carbohydrate antigen 242”)、(“pancreatic carcinoma OR pancreatic cancer OR carcinoma of pancreas OR pancreatic tumor”), 中文检索式为: “糖链抗原242”、“CA242”、“胰腺癌”、“诊断价值”. 检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane协作网数据库、中国知网、谷歌学术搜索、万方及维普数据库公开发表的文献. 所检索文献的最终截止时间为2014-12-31. 所检索的语言限制仅限于英文文献.

相关报道 以往认为, PC的诊断的主要的肿瘤指标是CA19-9, 但是由于其诊断的局限性和有一定的漏诊率, 近年来CA242作为肿瘤指标为人们所认知, 因此本文即是针对CA242诊断PC的诊断进行系统的评价.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献检索截止时间: 2014-12-31之前公开发表的英文文献; (2)随机或者非随机研究, 其中包括前瞻性及回顾性诊断试验, 样本量需>15例; (3)所有纳入的研究中应交代血清CA242的检测方法和/或CA242诊断PC的最佳的cut-off值; (4)纳入研究对象: 包括金标准(病理学检查)诊断为PC的有病组和金标准诊断为无PC的无病组, 无病组可为胰腺炎、良性胰腺疾病、其他恶性疾病或健康者, 各组均需有完整的数据; (5)文献中的原始数据应该完整, 交代病例的纳入及排除标准, 能进行统计学处理, 得出诊断价值或者可以计算出的所有指标(真阳性、假阳性、假阴性、真阴性).

1.2.2 排除标准: (1)文献的全文为非英文, 但摘要为英文不予以纳入; (2)文献中对于设计方法学不明确或未交代的研究不予以纳入; (3)对于重复发表或者不同研究重复利用相同数据的研究取其中之一; (4)无法获得相关诊断试验数据的研究不予以纳入.

1.2.3 文献筛选以及资料提取: 两位研究者(张、谢)独立阅读文献标题及摘要, 严格按照既定的纳入排除标准进行文献的筛选和取舍, 筛选过程中采用盲法, 当对于阅读文献的选择有争议时, 经讨论或者第三研究者决定. 制定文献资料筛选表, 其中包括: 纳入研究第一作者及发表时间、国家、CA242检测方法、纳入研究病例数、诊断试验诊断指标. 所有数据至少复核3次.

1.2.4 文献质量评估: 根据Whiting等[11]制订的诊断性试验准确性质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)质量标准对已纳入文献进行质量评价, 该量表从文献偏倚、病例的选择、诊断试验的实施、变异和质量报告等14个方面进行文献的质量评价, 每个条目分为“是(满足标准)”、“否(不满足量表的标准)”、“不清楚(部分满足或者无法得出更多信息)”三个等级, 按照评分计算, 其中“是”记1分, 其他为0分.

统计学处理 文献资料筛选后, 采用Meta-Disc 1.4(Barcelona, Spain)软件对于CA242诊断PC的诊断效能进行Meta分析. 统计学异质性采用χ^2检验, 显著性水平设定为$\alpha = 0.05$, I^2评估异质性大小, 对于异质性较大的研究($P<0.05$且$I^2>75\%$), 采用随机效应模型进行合并数据分析, 无明显异质性($P>0.05$且$I^2<75\%$)的采用固定效应模型进行数据进行分析, 并对敏感性(sensitivity, Sen)、灵敏度(specificity, Spe)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、阳性预测值、阴性预测值、诊断OR值进行合并分析, 并绘制SROC曲线且计算曲线下面积(area under curve, AUC), 计算约登指数(Youden index) = Sen+Spe-1. 所有的结果均用95%CI表示.

2 结果

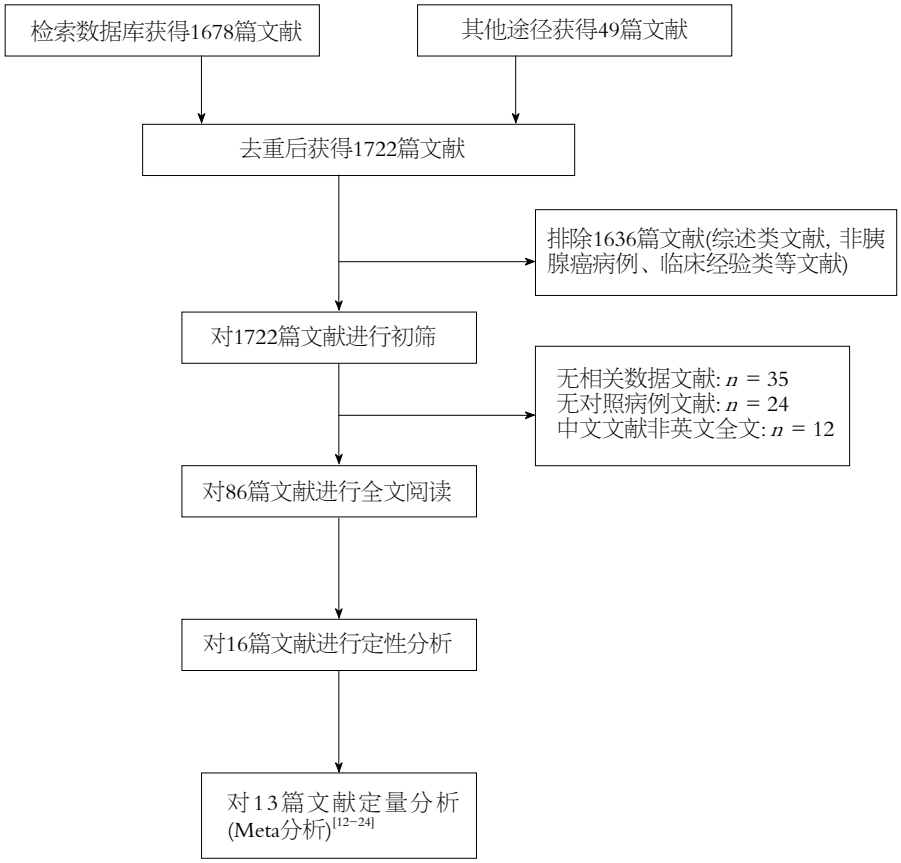
2.1 文献检索和纳入文献一般资料 经过两位研究者独立进行筛选文献后, 共检索相关文献1722篇, 首先经阅读摘要和全文, 排除非PC病例或者综述类文献1636篇, 最后剩余86篇. 严格按照文献的纳入与排除标准对于所纳入全文阅读文献进行筛选和剔除, 最终纳入英文文献13篇[12-24]. 文献筛选的PRISMA流程图如图1, 纳入文献基本情况(发表时间, 国家, 病例数, 诊断价值等情况)如表1.

纳入文献方法学设计: 所有纳入的研究均为CA242诊断PC的前瞻性或回顾性诊断试验, 均交代病例资料和病例纳入排除标准. 纳入研究观察对象: 13个纳入研究共有2598例研究对象被纳入本文, 其中经过病理组织学确认的PC患者有1083例, 非PC患者共1515例, 另外部分文献设置正常健康人作为对照.

2.2 文献质量评价 我们质量严格逐条按QUADAS量表对所纳入的13篇文献进行质量评价, 其中文献的QUADAS质量评分如表1, 由表1可知: 纳入文献的质量评分为7-13分, 平均9.9分, 其中>10分的文献7篇, <10分的文献6篇, 文献的整体质量较高. 其中低分文献主要是未交代PC病理学取样方法、病例退出试验的原因和影响试验结果的混合偏倚.

2.3 CA242诊断PC的诊断价值

2.3.1 CA242诊断PC的异质性分析: 在文献筛选和质量评价后, 我们采用Meta-Disc 1.4软件分别提取13篇纳入研究CA242在诊断PC的四格表数据进行Meta分析, CA242诊断PC的异质性分析如图2. 异质性分析表明: CA242的合并的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为16.51(95%CI: 10.38-26.37), 各项纳入研究之间存在中度异质性($P = 0.0000$, $I^2 = 75.6\%$), 同时我们对纳入的文献中CA19-9在诊断PC的诊断



创新盘点

本文采用系统评价的方法将CA242与CA19-9诊断PC的诊断价值进行对比, 从而提供了一个新的肿瘤标志物, 为临床的治疗方法的选择提供建议.

图 1 PRISMA文献筛选流程.

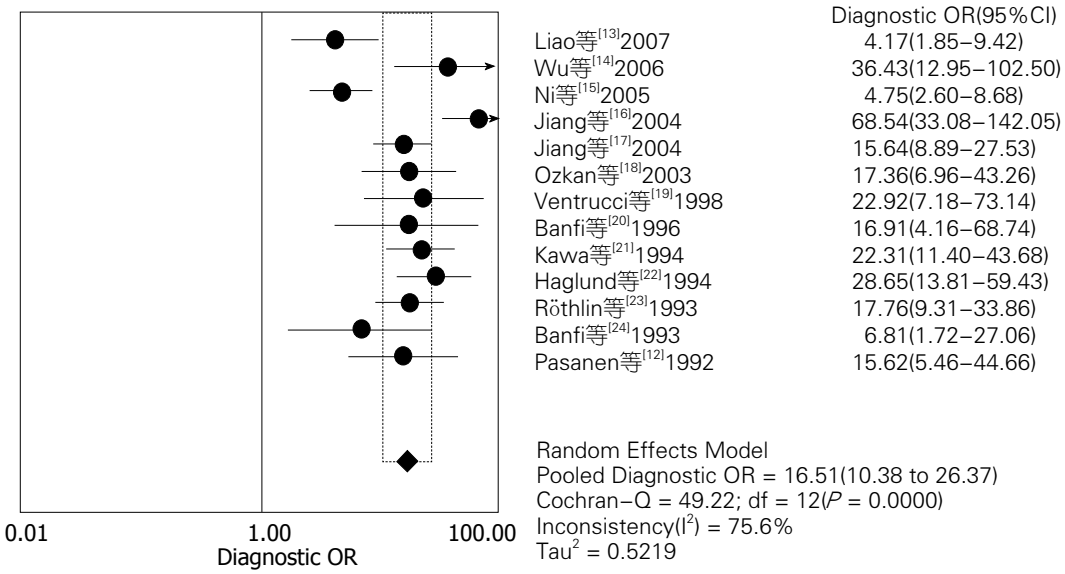


图 2 CA242诊断PC的异质性分析. PC: 胰腺癌.

价值进行系统评价, 结果表明: CA19-9的合并DOR为14.81(95%CI: 8.82-24.86), 存在着明显的异质性(P = 0.0000, I^2 = 80.9%). 由上述数据可知: CA242诊断PC的DOR较高, 诊断效能高.

2.3.2 CA242诊断PC的性能及诊断价值: Meta-disc 1.4软件合并分析CA242在诊断PC的诊断价值如表2, 并绘制其合并的SROC曲线以及曲线下面积AUC如图3. Meta-disc软件分析结果显示: CA242诊断PC的合并的灵敏度(pooled Sen)为71%(95%CI: 69%-74%)、合并特异度(pooled Spe)为87%(95%CI: 85%-88%)、+LR为5.26(95%CI: 3.87-7.14)、-LR为0.34(95%CI:

应用要点
本研究提示, CA242可以作为常见的PC的肿瘤标志物, 在临床上推广, 这样会提高PC的诊断率.

表 1 纳入研究的一般情况

研究	国家	总人数(n)		CA242			评分
		PC数	非PC数	Cut-off(U/mL)	Sen(%)	Spe(%)	
Pasanen等[12]1992	Finland	26	151	20	80.7	79.0	11
Liao等[13]2007	China	112	38	20	59.42	72.72	10
Wu等[14]2006	China	48	96	25	71.1	93.5	9
Ni等[15]2005	China	105	100	20	60.0	76.0	13
Jiang等[16]2004	China	96	252	20	82.3	93.5	10
Jiang等[17]2004	China	129	183	20	81.7	78.4	9
Ozkan等[18]2003	Turkey	40	95	20	75.0	85.5	8
Ventrucci等[19]1998	Italy	46	81	46	54.3	95.0	11
Banfi等[20]1996	Italy	42	21	20	73.8	85.0	12
Kawa等[21]1994	Japan	151	105	30	79.0	86.0	11
Haglund等[22]1994	Finland	179	112	20	74.0	91.0	9
Röthlin等[23]1993	Switzerland	68	262	20	66.2	90.0	7
Banfi等[24]1993	Italy	41	19	34	57.0	84.2	9
合计		1083	1515				

PC: 胰腺癌. 文献[20]和[24]中所包含病例和研究时期不同(已向作者确认).

表 2 CA242和CA19-9诊断PC的效能

项目	合并灵敏度	合并特异度	阳性似然比	阴性似然比
CA242	71%(95%CI: 69%-74%)	87%(95%CI: 85%-88%)	5.26(95%CI: 3.87-7.14)	0.34(95%CI: 0.28-0.42)
CA19-9	69%(95%CI: 67%-82%)	81%(95%CI: 78%-83%)	4.01(95%CI: 2.63-6.12)	0.28(95%CI: 0.23-0.34)

PC: 胰腺癌; CA: 糖链抗原.

0.28-0.42)、约登指数为0.58, SROC曲线下面积为0.8487; 同时各纳入文献均给出了CA19-9诊断PC的诊断价值, Meta-disc软件分析结果显示: CA19-9诊断PC时合并的灵敏度为69%(95%CI: 67%-82%)、特异度为81%(95%CI: 78%-83%)、+LR为4.01(95%CI: 2.63-6.12)、-LR为0.28(95%CI: 0.23-0.34)、约登指数为0.50, SROC曲线下面积为0.8319. 由以上数据可以得出: CA242诊断PC的诊断价值较高, 误诊率和漏诊率较CA19-9低.

3 结论

3.1 CA242诊断PC的诊断价值 近年来, 随着外科手术技术及影像学技术的进步, PC的预后得以轻度提高, 但总体预后较差, 对于早期可切除的PC患者, 5年生存率不到20%[25,26], 但多数情况下PC的发现即处于晚期, 无法行外科手术切除, 生存率较差, 因此早期预测和发现PC对于提高预后尤为重要. 其中早期的血清学指标在预测PC的研究较多, 目前已发现超过2516个血清学指标可能是PC的早期预测指标[27]. 但是对于繁杂的预测指标目前存在较多争议, 其中CA19-9在诊断早期PC中的作用已成为共识[28-30], 但CA19-9容易受肝功能和胆汁淤积的影响, 在良性梗阻性黄疸中如慢性胰腺炎患者及肝实质受损害时, CA19-9易出现升高而出现假阳性. 因此有必要寻找标志物特异性更高的肿瘤标志物, CA242被认为是PC相关肿瘤指标的新型标志物, CA242与CA19-9在来源上一样, 都是Lewis a血型上的相关抗原决定簇, 但对于CA242的抗原决定簇的结构目前研究不明确, 并且在不同的良性疾病时, CA242与CA19-9的抗原决定簇出现的机会和表达高低程度并不相同[5,12,31,32], 目前的研究[12-24]表明: 在恶性肿瘤时, 两者的血清中含量均较正常明显增高, 而在良性疾病中, 尤其是在肝胆胰的良性疾病(胆总管结石、急性胆管炎、急慢性胰腺炎等)时, 血清中CA19-9常会升高, 而CA242不升高,

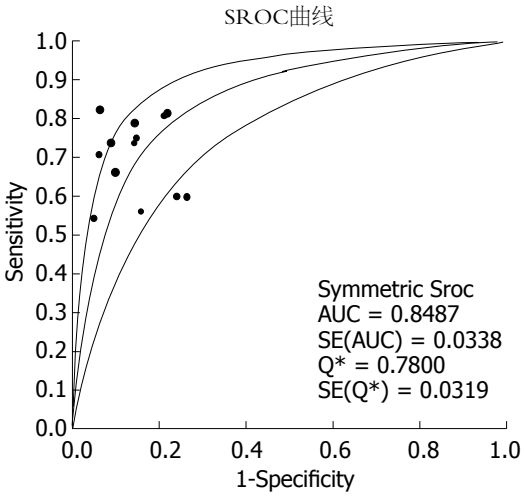


图 3　CA242诊断PC的SROC曲线.

因此在PC时检测CA242更具有特异性, 已有相关研究证明可以对PC进行预测, 本文即采用系统评价的方法, 根据已发表的关于CA242诊断PC诊断价值的文献, 对CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价.

本研究采用循证医学方法对相关纳入文献进行评价, 并用专用Meta分析软件对各已发表的实验结果进行定量合成, 通过增大统计量方法加大统计学效能, 研究结果显示: CA242诊断PC的合并的灵敏度为71%、特异度87%、合并DOR为16.51、+LR为5.26、-LR为0.34、约登指数为0.58, SROC曲线下面积为0.8487. 与此同时, 我们对纳入文献中所报到的CA19-9诊断价值进行Meta分析, 结果显示: CA19-9诊断PC的合并灵敏度为69%、特异度81%、合并DOR为14.81、+LR为4.01、-LR为0.28、约登指数为0.50, SROC曲线下面积为0.8319. 由以上数据可以表明: CA242的诊断的灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比较CA19-9高, 其SROC曲线下面积较CA19-9高, 诊断效能较高, 误诊率和漏诊率较低, 因此可以作为临床上常见的肿瘤标志物用于PC的早期诊断和病情的检测, 但是由于临床医师特别是肿瘤科及消化科医师对于CA19-9的诊断地位的关注较多, 建议在临床上进行PC或相关疾病(慢性胰腺炎、梗阻性黄疸)等进行筛选的同时, 可将CA242作为常规的诊断血清学指标, 这样结合CA19-9与CA242进行综合评价, 可以减少漏诊率和误诊率, 从而对于早期的诊断PC提供帮助, 提高PC患者的预后, 值得临床推广.

3.2 本文的局限性　本文是基于近年来在国内外所发表的CA242在诊断PC的诊断价值的相关研究文献, 通过提取文献中的数据, 通过增大样本量的方法, 对CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价. 文献的纳入均为全文英文的文献, 诊断试验的质量也是影响结果的可靠性的重要因素, 异质性检验可知: 本文存在中等程度的异质性, 异质性可导致Meta分析的结果的偏倚, 这是本文的局限性. 因此本文的局限性或异质性: (1)纳入文献的方法学设计不同, 多数文献为前瞻性诊断试验, 但是国内病例的相关文献采用回顾性诊断试验, 且纳入研究中在对照组(无病组)的匹配和病例的选择存在着不足, 这可能导致异质性的产生, 且存在选择偏倚(selection bias), 影响着试验的结果; (2)由于纳入文献的地理位置(人群分布)存在着差异, 因此不同人群中PC的发病率病理学诊断标准有所不同, 从而产生异质性; (3)另外本文的文献检索的语言仅为中英文, 这可能存在语种的偏倚, 无法检索出或其他语言的类似研究, 产生异质性, 影响Meta分析的最终结果; (4)各纳入研究中多数均未详细交代诊断试验的实施细节(如试验解读偏倚和金标准解读偏倚等); (5)各纳入文献的CA242的检测方法的不同和试剂盒的生产制造商的不同也是本文的局限性.

总之, 本文是国内首次采用Meta分析的方法对血清学肿瘤指标CA242诊断PC的诊断价值进行系统评价, 通过Meta分析, 我们得出结果: CA242在诊断PC的诊断效能较传统肿瘤标志物CA19-9高, 漏诊率和误诊率较低, 可以作为常见的诊断PC的肿瘤标志物, 但是未来仍需要大样本、多中心、前瞻性的高质量诊断研究来验证CA242在作为肿瘤指标早期诊断PC的诊断价值和评估PC的预后.

名词解释
灵敏度: 被诊断为阳性的概率, 也称为真阳性率, 反映了诊断试验检出病例的能力; 特异度: 未患病且被诊断为阴性的概率, 也称为真阴性率, 反映了诊断试验排除某疾病的能力.

4　参考文献

1 Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis* 2010; 28: 645-656 [PMID: 21088417 DOI: 10.1159/000320068]
2 Bednar F, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cell biology and its therapeutic implications. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1345-1352 [PMID: 22048257 DOI: 10.1007/s00535-011-0494-7]
3 Jelski W, Kutylowska E, Laniewska-Dunaj M, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) as candidates for tumor markers in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 255-259 [PMID: 21961092]

同行评价

本文研究认为CA242在PC的诊断效能较传统肿瘤标志物CA19-9高, 漏诊率和误诊率较低, 可以作为常见的诊断PC的肿瘤标志物, 对临床有一定的参考意义.

4 Gui JC, Yan WL, Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014; 14: 225-233 [PMID: 23456571 DOI: 10.1007/s10238-013-0234-9]

5 Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, Batra SK. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 44-64 [PMID: 20888394 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.09.002]

6 Wang Z, Tian YP. Clinical value of serum tumor markers CA19-9, CA125 and CA72-4 in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 265-268 [PMID: 24649344]

7 Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7459-7465 [PMID: 24789274 DOI: 10.1007/s13277-014-1995-9]

8 Bao B, Ali S, Ahmad A, Li Y, Banerjee S, Kong D, Aboukameel A, Mohammad R, Van Buren E, Azmi AS, Sarkar FH. Differentially expressed miRNAs in cancer-stem-like cells: markers for tumor cell aggressiveness of pancreatic cancer. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 1947-1958 [PMID: 24734907 DOI: 10.1089/scd.2013.0551]

9 Tanase CP, Neagu M, Albulescu R, Hinescu ME. Advances in pancreatic cancer detection. *Adv Clin Chem* 2010; 51: 145-180 [PMID: 20857621 DOI: 10.1016/S0065-2423(10)51006-0]

10 Lindholm L, Johansson C, Jaiisson EL, Hallberg C, Nilsson O. An immunoradiometric assay (IRMA) for the CA 50 antigen. In: Holmgren J, editor. Tumour marker antigen. Lund: Student literature, 1985: 123-133

11 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960 DOI: 10.1186/1471-2288-3-25]

12 Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E. Clinical evaluation of a new serum tumour marker CA 242 in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 731-734 [PMID: 1316775 DOI: 10.1038/bjc.1992.154]

13 Liao Q, Zhao YP, Yang YC, Li LJ, Long X, Han SM. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 641-645 [PMID: 18086633]

14 Wu X, Lu XH, Xu T, Qian JM, Zhao P, Guo XZ, Yang XO, Jiang WJ. Evaluation of the diagnostic value of serum tumor markers, and fecal k-ras and p53 gene mutations for pancreatic cancer. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 170-174 [PMID: 16808798 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00263.x]

15 Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, Xu DK, Zhao P. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 164-169 [PMID: 15698733 DOI: 10.1016/j.ejso.2004.09.007]

16 Jiang JT, Wu CP, Deng HF, Lu MY, Wu J, Zhang HY, Sun WH, Ji M. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1675-1677 [PMID: 15162550]

17 Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 464-468 [PMID: 15313690]

18 Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1669-1674 [PMID: 14571813]

19 Ventrucci M, Ubalducci GM, Cipolla A, Panella MA, Ligabue A. Serum CA 242: the search for a valid marker of pancreatic cancer. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 179-184 [PMID: 9589807 DOI: 10.1515/CCLM.1998.033]

20 Banfi G, Bravi S, Ardemagni A, Zerbi A. CA 19.9, CA 242 and CEA in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Int J Biol Markers* 1996; 11: 77-81 [PMID: 8776607]

21 Kawa S, Tokoo M, Hasebe O, Hayashi K, Imai H, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S, Homma T. Comparative study of CA242 and CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 481-486 [PMID: 8080734 DOI: 10.1038/bjc.1994.331]

22 Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. *Br J Cancer* 1994; 70: 487-492 [PMID: 8080735 DOI: 10.1038/bjc.1994.332]

23 Röthlin MA, Joller H, Largiadèr F. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 701-707 [PMID: 8431849 DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<701::AID-CNCR2820710308>3.0.CO;2-C]

24 Banfi G, Zerbi A, Pastori S, Parolini D, Di Carlo V, Bonini P. Behavior of tumor markers CA19.9, CA195, CAM43, CA242, and TPS in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Clin Chem* 1993; 39: 420-423 [PMID: 8448851]

25 Lewis R, Drebin JA, Callery MP, Fraker D, Kent TS, Gates J, Vollmer CM. A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2013; 15: 49-60 [PMID: 23216779]

26 Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, Balakrishnan L, Dwivedi SB, Telikicherla D, Selvan LD, Goel R, Mathivanan S, Marimuthu A, Kashyap M, Vizza RF, Mayer RJ, Decaprio JA, Srivastava S, Hanash SM, Hruban RH, Pandey A. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009; 6: e1000046 [PMID: 19360088 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000046]

27 Datta J, Vollmer CM. Investigational biomarkers for pancreatic adenocarcinoma: where do we stand? *South Med J* 2014; 107: 256-263 [PMID: 24937521 DOI: 10.1097/SMJ.0000000000000088]

28 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878]

29 Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers

in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327 [PMID: 17060676 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2644]
30 Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5918-5922 [PMID: 19029412 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6288]
31 Mendieta Zerón H, García Flores JR, Romero Prieto ML. Limitations in improving detection of pancreatic adenocarcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 657-668 [PMID: 19519205 DOI: 10.2217/fon.09.32]
32 Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 375-389 [PMID: 21193998 DOI: 10.1007/s00432-010-0965-x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2318

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2318-2322
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用

张书俊, 王耿泽

张书俊, 王耿泽, 南阳市中心医院普外科 河南省南阳市 473000
张书俊, 副主任医师, 主要从事胃肠外科的研究.
作者贡献分布: 本文主要由张书俊写作完成; 王耿泽参与研究过程.
通讯作者: 张书俊, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院普外科. zsjshujun@163.com
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-14
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

背景资料
胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)是胃十二指肠溃疡的常见严重并发症, 临床发生率较高, 发病部位多集中于十二指肠. 穿孔修补术联合抗炎、抑酸、补液等综合治疗是治疗GDUP的主要方案, 腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术比较具有创伤小、疼痛轻、并发症少、术后胃肠功能恢复快等临床优势.

同行评议者
柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

Clinical effects of laparoscopic *vs* open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation

Shu-Jun Zhang, Geng-Ze Wang

Shu-Jun Zhang, Geng-Ze Wang, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Correspondence to: Shu-Jun Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Central Hospital of Nanyang, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. zsjshujun@163.com
Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-14
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic *vs* open surgery for repair of gastroduodenal ulcer perforation.

METHODS: Ninety-two patients with gastroduodenal ulcer perforation were divided into a study group (45 cases) and a control group (47 cases). The study group received laparoscopic surgery, and the control group received open surgery. The operation situation, postoperative recovery, postoperative hospitalization duration, total treatment cost, the rate of complications, and ulcer healing were compared for the two groups.

RESULTS: The operation time for the study group was significantly longer than that for the control group (118.21 min ± 32.58 min *vs* 91.06 min ± 19.12 min, $P < 0.05$), and the length of incision and intraoperative blood loss for the study group were significantly lower than those for the control group (3.43 cm ± 0.86 cm *vs* 16.22 cm ± 2.17 cm, 15.76 mL ± 2.38 mL *vs* 95.23 mL ± 14.79 mL, $P < 0.05$). The visual analogue scale score and the times to recovery of gastrointestinal function and ambulation for the study group were significantly better than those for the control group (3.01 ± 1.06 *vs* 6.69 ± 1.21, 80.26 h ± 16.11 h *vs* 122.08 h ± 20.87 h, 1.92 d ± 0.68 d *vs* 3.39 d ± 1.07 d, $P < 0.05$). The rate of complications for the study group was significantly lower than that for the control group (4.44% *vs* 25.53%, $P < 0.05$). The duration of hospital stay for the study group was significantly lower than that for the control group (5.15 d ± 1.52 d *vs* 9.09 d ± 2.21 d, $P < 0.05$). The total treatment cost for the study group was significantly higher than that for the control group (23989.44 yuan ± 388.26 yuan *vs* 19151.06 yuan ± 226.75 yuan, $P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of ulcer healing situation (37.78% *vs* 36.17%, 13.33% *vs* 10.64%, 31.11% *vs* 34.04%, 17.78% *vs* 19.15%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic repair of gastroduodenal ulcer perforation is associated with minimal trauma, faster postoperative recovery, fewer complications, and shorter hospitalization time than open surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Open surgery; Gastroduodenal ulcer perforation

Zhang SJ, Wang GZ. Clinical effects of laparoscopic *vs* open surgery for gastroduodenal ulcer perforation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2318-2322
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2318.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2318

摘要

目的: 比较腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)修补手术的临床效果.

方法: 按照实际手术方案将南阳市中心医院收治的92例GDUP患者分为实验组(腹腔镜穿孔修补术)45例和对照组(开腹穿孔修补术)47例, 比较两组患者手术情况、术后恢复情况、术后住院时间、治疗总费用、术后并发症发生情况以及溃疡愈合情况.

结果: 实验组患者手术时间显著高于对照组(118.21 min±32.58 min *vs* 91.06 min±19.12 min), 切口长度和术中出血量均显著低于对照组(3.43 cm±0.86 cm *vs* 16.22 cm±2.17 cm、15.76 mL±2.38 mL *vs* 95.23 mL±14.79 mL), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者术后视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)评分、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著低于对照组(3.01分±1.06分 *vs* 6.69分±1.21分、80.26 h±16.11 h *vs* 122.08 h±20.87 h、1.92 d±0.68 d *vs* 3.39 d±1.07 d), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者术后并发症总发生率显著低于对照组(4.44% *vs* 25.53%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者术后住院时间显著低于对照组(5.15 d±1.52 d *vs* 9.09 d±2.21 d), 治疗总费用显著高于对照组(23989.44元±388.26元 *vs* 19151.06元±226.75元), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者术后溃疡愈合情况比较(37.78% *vs* 36.17%、13.33% *vs* 10.64%、31.11% *vs* 34.04%、17.78% *vs* 19.15%), 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 腹腔镜穿孔修补术创伤小、术后恢复快、并发症少、住院时间短, 能达到开腹穿孔修补术相似的溃疡愈合效果, 更具临床优势.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜穿孔修补术; 开腹穿孔修补术; 胃十二指肠溃疡穿孔

核心提示: 本研究显示实验组患者术后视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale)评分显著低于对照组, 表明腹腔镜手术应激小, 患者术后痛苦小; 腹腔镜能够获得清晰、开阔的视野, 可深入微小部位进行探查, 进行腹腔冲洗时能够对盆腔深处以及双侧膈下进行彻底冲洗, 最大限度降低了腹腔感染的发生.

张书俊, 王耿泽. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2318-2322
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2318.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2318

0 引言

胃十二指肠溃疡穿孔(gastric and duodenal ulcer perforation, GDUP)是胃十二指肠溃疡的常见严重并发症, 临床发生率较高, 发病部位多集中于十二指肠[1]. 穿孔修补术联合抗炎、抑酸、补液等综合治疗是治疗GDUP的主要方案, 腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术比较具有创伤小、疼痛轻、并发症少、术后胃肠功能恢复快等临床优势, 但因各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一, 对腹腔镜的临床应用褒贬不一[2]. 现回顾性分析南阳市中心医院腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补手术的临床效果, 探讨腹腔镜穿孔修补术的临床优势, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2013-08/2014-08南阳市中心医院收治的92例GDUP患者的临床资料. 入选标准: (1)符合《内科学(第8版)》[3]中GDUP相关诊断标准; (2)有GDUP典型临床表现; (3)经常规内镜检查或放射线辅助等检查确诊; (4)腹腔内有严重感染、炎症及水肿, 大量脓性渗出液. 排除标准: (1)合并恶性肿瘤或肿瘤转移者; (2)合并出血、梗阻等并发症者; (3)合并其他系统器质性疾病而不能进行穿孔修补术者; (4)不能独立配合完成本次研究者. 本研究中47例患者受家庭经济问题、对腹腔镜技术的怀疑以及其他因素等的影响选择行传统开腹穿孔修补术, 其余45例均接受医师推荐的腹腔镜穿孔修补术. 按照实际手术方案将92例患者分为实验组(腹腔镜穿孔修补术)45例和对照组(开

研发前沿
各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一, 腹腔镜穿孔修补术效果也不一, 加之腹腔镜手术治疗费用较高, 患者对其认识不足, 临床上仍倾向于选择传统开腹穿孔修补术治疗.

相关报道 已有研究表明, 腹腔镜技术避免了开腹手术所带来的较大创伤, 较大程度降低了患者的应激反应以及创伤所致的相关并发症的发生风险.

表 1 两组患者临床资料比较

分组	n	性别		年龄(岁)	穿孔类型		穿孔直径
		男	女		胃溃疡穿孔	十二指肠溃疡穿孔	(mm)
实验组	45	40	5	48.22 ± 8.58	11	34	6.82 ± 3.11
对照组	47	41	6	50.02 ± 8.46	15	32	6.95 ± 3.08

表 2 两组患者手术情况比较

分组	n	手术时间(min)	切口长度(cm)	术中出血量(mL)
实验组	45	118.21 ± 32.58[a]	3.43 ± 0.86[a]	15.76 ± 2.38[a]
对照组	47	91.06 ± 19.12	16.22 ± 2.17	95.23 ± 14.79

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

腹穿孔修补术)47例.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 实验组患者给予腹腔镜穿孔修补术治疗: 取脐上弧行小切口, 将气腹针穿刺入腹腔, 建立气腹后将气腹针拔出, 并将戳卡穿刺入腹腔, 将内芯拔出后置入腹腔镜. 常规探查腹腔, 在腹腔镜监视下常规将戳卡穿刺入右侧肋弓下方、右侧脐旁腋前线水平以及剑突下等部位, 拔出内芯后将手术操作器械依次置入[4]. 沿胃肠道长轴方向在溃疡穿孔的上方、下方和中央使用3-0微乔线进行间断缝合、修补穿孔, 然后使用超声刀将大网膜游离并将带蒂大网膜袢向上覆盖穿孔修补部位, 缝合2针进行固定[5]. 修补完成后使用生理盐水对腹腔进行彻底冲洗, 并使用腹腔镜对膈下、盆腔、髂窝、肠间隙部位进行探查, 观察是否存在积液, 术后在穿孔修补处和盆腔分别留置引流管, 排空气腹后缝合穿刺口[6]; 对照组患者给予开腹穿孔修补术治疗, 手术过程不再详述.

1.2.2 术后处理: 两组患者术后均给予禁食补液、胃肠减压、感染预防、抑酸、镇痛等综合治疗, 同时指导患者进行早期活动.

1.2.3 观察指标: 记录两组患者手术情况(手术时间、切口长度和术中出血量)、术后情况(疼痛、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间)、术后住院时间、治疗总费用、术后并发症发生情况以及溃疡愈合情况. 术后回病房疼痛情况采用视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS), 共1-10分, 分数越高疼痛程度越高. 患者术后2 mo均行常规胃镜复查溃疡愈合情况, 按照日本学者畸田隆夫的分期法将溃疡分为瘢痕期(白色瘢痕期和红色瘢痕期)、愈合期和活动期.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者手术情况比较 实验组患者手术时间显著高于对照组, 切口长度和术中出血量均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者术后情况比较 实验组患者术后VAS评分、胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者术后并发症发生率比较 实验组患者术后并发症总发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.5 两组患者术后住院时间及治疗总费用比较 实验组患者术后住院时间显著低于对照组, 治疗总费用显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表5).

2.6 两组患者术后溃疡愈合情况比较 两组患者术后溃疡愈合情况比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表6).

表 3　两组患者术后情况比较

分组	n	VAS评分(分)	胃肠道功能恢复时间(h)	下床活动时间(d)
实验组	45	3.01 ± 1.06[a]	80.26 ± 16.11[a]	1.92 ± 0.68[a]
对照组	47	6.69 ± 1.21	122.08 ± 20.87	3.39 ± 1.07

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. VAS: 视觉模拟疼痛评分.

表 4　两组患者术后并发症发生率比较 *n*(%)

分组	n	切口感染	肺部感染	修补处瘘	脑梗塞	合计
实验组	45	0(0.00)	0(0.00)	2(4.44)	0(0.00)	2(4.44)[a]
对照组	47	4(8.51)	5(10.64)	2(4.26)	1(2.13)	12(25.53)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 5　两组患者住院时间及治疗总费用比较

分组	n	术后住院时间(d)	治疗总费用(元)
实验组	45	5.15 ± 1.52[a]	23989.44 ± 388.26[a]
对照组	47	9.09 ± 2.21	19151.06 ± 226.75

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 6　两组患者溃疡愈合情况比较*n*(%)

分组	n	白色瘢痕期	红色瘢痕期	愈合期	活动期
实验组	45	17(37.78)	6(13.33)	14(31.11)	8(17.78)
对照组	47	17(36.17)	5(10.64)	16(34.04)	9(19.15)

同行评价

本研究旨在分析腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术的优劣, 为临床治疗提供参考.

3 讨论

GDUP属于常见消化系统疾病, 多发于男性, 单纯穿孔修补术是临床治疗GDUP的主要术式[7]. 与传统开腹穿孔修补术相比, 腹腔镜穿孔修补术具有创伤小、并发症少等临床优势[8], 但因各地区医院技术条件以及临床医师经验水平不一, 腹腔镜穿孔修补术效果也不一, 加之腹腔镜手术治疗费用较高, 患者对其认识不足, 临床上仍倾向于选择传统开腹穿孔修补术治疗. 本研究旨在分析腹腔镜穿孔修补术与传统开腹穿孔修补术的优劣, 为临床治疗提供参考.

已有研究[9]表明, 腹腔镜技术避免了开腹手术所带来的较大创伤, 较大程度降低了患者的应激反应以及创伤所致的相关并发症的发生风险, 本研究结果也显示实验组患者术后VAS评分显著低于对照组, 表明腹腔镜手术应激小, 患者术后痛苦小; 腹腔镜能够获得清晰、开阔的视野, 可深入微小部位进行探查, 进行腹腔冲洗时能够对盆腔深处以及双侧膈下进行彻底冲洗, 最大限度降低了腹腔感染的发生[10]; 腹腔镜手术对患者胃肠功能影响小, 因此术后胃肠功能恢复时间短, 肠黏连、肠梗阻等并发症的发生率也较低, 对患者术后早期自主下床活动十分有利[11]; 另外, 由于腹腔镜手术切口较小, 愈合后瘢痕不明显, 满足了患者对美观的需求[12]. 本研究结果显示, 实验组患者切口长度和术中出血量均显著低于对照组, 术后胃肠道功能恢复时间和下床活动时间均显著短于对照组, 术后并发症总发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 与上述研究报道相符, 提示腹腔镜穿孔修补术更具临床优势. 但临床实践表明, 多数患者对腹腔镜技术并不了

解, 对手术效果存在疑惑, 加之腹腔镜穿孔修补术治疗费用较传统术式高, 因此相当部分患者仍选择传统开腹修补术作为治疗方案[13].

另外, 本研究中实验组患者手术时间显著长于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 分析原因主要为部分低年资医师以及高龄医师对腹腔镜技术掌握熟练度不足, 另外受到医疗条件等多种因素的限制导致腹腔镜手术实施时间延长[14]. Ubukata等[15]的研究指出, 腹腔镜手术能够更彻底的清除腹腔中的脓性渗出物, 因此降低了抗生素的应用时间, 甚至有专家指出腹腔镜手术患者抗生素使用种类有所减少[16], 这也是腹腔镜技术的一个明显优势. 另外, 本研究中两组患者术后溃疡愈合情况基本相似, 提示腹腔镜可达到开腹手术一致的溃疡愈合效果.

总之, 腹腔镜穿孔修补术创伤小、术后恢复快、并发症少、住院时间短, 能达到开腹穿孔修补术相似的溃疡愈合效果, 更具临床优势.

4 参考文献

1 贺新新, 陆文奇. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术的进展. 医学综述 2009; 15: 745-747
2 徐继威. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术的临床研究. 微创医学 2011; 6: 406-408
3 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-474
4 张宇. 两种方法治疗胃十二指肠溃疡穿孔的疗效研究. 中华全科医学 2013; 11: 1045, 1084
5 余国英, 陈永明. 腹腔镜与小切口开腹手术治疗胃十二指肠溃疡穿孔的对比研究. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 425-427
6 李吉, 刘卫怀. 腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术与开腹手术的疗效比较. 中国医药导报 2014; 11: 44-46
7 代高彬. 两种不同穿孔修补术治疗胃十二指肠溃疡穿孔疗效观察. 中国普通外科杂志 2014; 23: 860-863
8 李英俊, 孙玉兰, 孙元华, 吕钦国. 胃十二指肠溃疡穿孔治疗方式的探讨(附300例报告). 腹腔镜外科杂志 2006; 11: 489-491
9 陆深泉, 刘涛, 李奕健. 胃十二指肠溃疡穿孔腹腔镜与开腹手术的对比研究. 中国微创外科杂志 2012; 12: 1069-1071
10 何瑞龙, 张利宏, 黄坚雄, 李楚州, 郭伟洪, 张敬成. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补术后并发症的对比研究. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 674-676
11 Patil N, Kaushal A, Jain A, Saluja SS, Mishra PK. Gastric conduit perforation. *World J Clin Cases* 2014; 2: 398-401 [PMID: 25133156 DOI: 10.12998/wjcc.v2.i8.398]
12 符三辉, 田海清. 腹腔镜与开腹胃十二指肠溃疡穿孔修补术的疗效比较. 中国医药导报 2010; 7: 39-40, 43
13 Ueda K, Enomoto S, Maekita T, Ichinose M. [Severe complications in hemorrhagic stomach ulcer in the elderly and the therapeutic measures]. *Nihon Rinsho* 2010; 68: 2106-2110 [PMID: 21061541]
14 杨先智, 陈龙宇. 腹腔镜辅助治疗巨大消化性溃疡穿孔53例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2055-2058
15 Ubukata H, Nakachi T, Tabuchi T, Nagata H, Takemura A, Shimazaki J, Konishi S, Tabuchi T. Gastric tube perforation after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 2011; 41: 612-619 [PMID: 21533931 DOI: 10.1007/s00595-010-4476-9]
16 张东红, 叶文婧, 任瑞芳. 微创胃十二指肠穿孔修补术与传统开腹术治疗胃穿孔患者临床效果的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2602-2606

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2323

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2323-2327
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价

孟小芬, 项 瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨 荔, 孙 云, 逯 云

孟小芬, 项瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科 陕西省西安市 710004
孟小芬, 副主任护师, 主要从事普外科护理及肠道准备的研究.
作者贡献分布: 此课题由孟小芬设计; 研究过程中由孟小芬、项瑜、季尔丽、白育花、薛云珠及杨荔实施完成; 数据分析由孙云与逯云完成; 本论文写作由孟小芬与项瑜共同完成.
通讯作者: 项瑜, 护师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科.
644629858@qq.com
电话: 029-87679246
收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-19
接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-18

Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy

Xiao-Fen Meng, Yu Xiang, Er-Li Ji, Yu-Hua Bai, Yun-Zhu Xue, Li Yang, Yun Sun, Yun Lu

Xiao-Fen Meng, Yu Xiang, Er-Li Ji, Yu-Hua Bai, Yun-Zhu Xue, Li Yang, Yun Sun, Yun Lu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Yu Xiang, Primary Nurse, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 644629858@qq.com
Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-19
Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To explore the effect of individualized health education on bowel preparation before colonoscopy.

METHODS: Six hundred and eighteen patients which would accept colonoscopy were randomly divided into an experimental group (n = 318) and a control group (n = 300). The experimental group was given individualized health education on the basis of routine health education, and the control group only received routine health education. The clinical parameters, including compliance of patients, intestinal cleanness and partial compliance (including diet, medication dosage, the time of taking medicine, drug combination and the matters needing attention, self-detection) were evaluated between the two groups.

RESULTS: The compliance of patients and intestinal cleaning degree were superior in the experimental group than in the control group with statistical significance (P < 0.01). The partial compliance in terms of time of taking medicine was better in the experiment group than in the control group with statistical significance (P < 0.05).

CONCLUSION: Individualized health education can improve the compliance of patients undergoing colonoscopy and intestinal cleanliness.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Health education; Individualized

Meng XF, Xiang Y, Ji EL, Bai YH, Xue YZ, Yang L, Sun Y, Lu Y. Individualized health education improves bowel preparation before colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2323-2327 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2323.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2323

背景资料
结肠镜检查前肠道准备的清洁程度直接决定检查的成败, 文献报道肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康教育有着密切的关系, 以往护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性, 不能达到满意的肠道准备效果, 因此, 结肠镜检查患者健康教育尤为重要, 值得探讨.

同行评议者
孙丽娟, 副主任护师, 延边大学附属医院普外一科

研发前沿

目前健康教育在结肠镜检查患者中的应用依旧停留在常规性、程序化的层面，缺乏针对性. 因此实施针对性强的个体化健康教育，提高患者遵医依从性，从而提高检查的成功率和诊断的准确率，减轻患者的痛苦是目前肠镜检查期待解决的问题.

摘要

目的: 探讨个体化健康教育在结肠镜检查前肠道准备的作用效果.

方法: 按照随机数字表法将西安交通大学医学院第二附属医院普通外科618例结肠镜检查患者分为实验组318例和对照组300例，实验组在常规健康教育基础上进行个体化健康教育，对照组仅接受常规健康教育，比较两组患者遵医依从性、肠道清洁度及两组患者部分依从性(包括饮食，服药中的服药量、服药时间、联合用药及注意事项，自我检测)差异.

结果: 实验组患者的肠道清洁度优于对照组[308(97.78%) *vs* 252(84.00%)]，差异具有统计学意义(P<0.01)；两组比较实验组患者遵医依从性中完全依从率明显高于对照组[303(96.19%) *vs* 234(78.00%)]，差异具有统计学意义(P<0.01)；部分依从中实验组的服药时间依从性优于对照组[4(33.33%) *vs* 41(71.95%)]，差异具有统计学意义(P<0.05)；饮食、联合用药及注意事项，自我检测较对照组差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 个体化健康教育可以提高结肠镜检查患者的遵医依从性、肠道清洁程度，有利于肠镜检查顺利进行.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 健康教育; 个体化

核心提示: 本研究结果显示，实施个性化健康教育，通过专职护士对结肠镜检查的患者的全面评估，建立健康教育卡，电话随访等方式可有效提高患者的依从性，从而提高患者的肠道清洁度，提高肠道准备效果.

孟小芬, 顶瑜, 季尔丽, 白育花, 薛云珠, 杨荔, 孙云, 逯云. 个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2323-2327 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2323.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2323

相关报道

个体化健康教育重要性已经越来越受到重视. 有文献报道，肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康宣教有着密切的关系，宣教降低了卧床患者的肠道准备失败率，从26%下降为5%. 护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教以往过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性、肠道准备过程中疏忽了并发症的预防等，不能达到满意的肠道准备效果，导致术前肠道清洁准备不充分，直接影响检查效果和治疗.

0 引言

肠道准备是结肠镜检查的必备条件[1]，结肠镜检查前肠道准备的清洁程度直接决定检查的成败[2]，肠镜检查患者常存在肠道准备依从性差[3]，致肠道清洁度不理想，影响检查顺利进行. 肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康教育有着密切的关系[4]，肠镜检查前的肠道准备中健康教育是不容忽视的. 为了探讨提高结肠镜检查患者的肠道清洁度及依从性的健康教育方式，对618例结肠镜检查患者随机分为实验组和对照组，对实验组进行个体化健康教育，取得了满意效果，报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2015-01在西安交通大学医学院第二附属医院普通外科预约结肠镜检查的患者618例，男385例，女233例；年龄22-85岁(59.0岁±15.7岁). 纳入标准：首次行肠镜检查；小学及以上文化程度；无肠梗阻、肠炎及严重心肺疾病无法耐受肠镜检查；无放、化疗史. 排除标准：文盲、智障、聋哑者、胃肠道梗阻、胃潴留、肠穿孔、消化系出血、中毒性肠炎、中毒性巨结肠症或肠扭转、胃肠道穿孔等患者. 随机分为实验组318例，对照组300例，两组年龄、性别、文化程度、病情方面等比较差异无统计学意义(P>0.05)，具有可比性. 实验组有3例因无法耐受而退出.

1.2 方法

1.2.1 健康教育：两组均接受系统的有关结肠镜检查肠道准备的知识宣教，即专职内镜护士在患者预约肠镜检查时进行指导，包括结肠镜检查的目的、意义、过程；清洁肠道的目的及方法；影响肠道准备的因素；排便的自我观察，并发症的预防等方面. 患者均掌握了有关内容. 分别为两组患者建立档案，将电话、家庭地址、通讯地址等信息输入电脑[5]. (1)实验组：在接受系统的有关结肠镜检查肠道准备的知识宣教的基础上，患者预约肠镜检查时，专职护士对患者进行全面评估，着重了解患者体质、年龄、饮食、排便、作息习惯、文化程度及肠镜检查知识掌握程度，建立自我管理教育卡[6]. 有组织的管理，电话随访，强化肠道准备知识. 具体措施：在每例患者规定服药时间前1 h电话或短信告知，并有针对性再次强调服药注意事项. 对于60岁以上、消瘦、体质较差的患者适当减少药物剂量，减慢服药速度，少量多次，减少患者不适；肥胖及便秘且体质好的患者增加用药剂量，按要求尽快喝完规定剂量，并根据情况联合用药；对于文化程度较低、肠镜知识掌握程度较差的患者反复讲解，

表 1 两组患者肠道清洁度的比较 [*n*(%)]

分组	*n*	肠道清洁度	
		差(0-4分)	优良(5-9分)
实验组	315	7(2.22)	308(97.78)
对照组	300	48(16.00)	252(84.00)
χ^2值		33.72	
*P*值		<0.01	

创新盘点
本研究通过对实验组患者在全面评估的基础上针对不同患者不同情况建立自我管理教育卡、电话随访等一系列个性化健康教育, 提高患者的依从性, 达到肠道清洁的效果.

并增加随访次数; 根据患者的作息习惯安排服药时间. 特殊患者如便秘史患者、老年患者根据需要适当增加随访次数, 并教会家属肠道准备的方法, 患者可随时电话咨询; (2)对照组: 患者预约肠镜检查时进行常规的健康教育, 讲解肠道准备的饮食、口服泻药或者清洁灌肠的方法及注意事项等. 把肠镜检查须知宣传册发放给患者阅读, 有疑问者, 予以讲解.

1.2.2 评价指标: 肠镜检查时由同一内镜医师与专职护士评定患者的肠道清洁度、患者遵医依从性.

肠道清洁度评定标准: 采用Boston肠道准备评估量表[7], 将结肠分为三段, 分别为右侧结肠(回盲部、升结肠)、中段结肠(横结肠、降结肠)和左侧结肠(乙状结肠、直肠), 每段结肠评分为3分, 总计9分. 3分: 肠道准备良好, 全肠无粪渣或潴积较少量清澈液体, 视野清晰, 不影响进镜及观察; 2分: 肠道准备较好, 可有少量粪渣或潴积较多清澈液体和气泡, 视野尚清, 吸引后不影响观察; 1分: 肠道准备欠佳, 有较多粪便黏附于肠壁或潴积, 有较多浑浊粪便液体, 视野模糊, 影响进镜与肠壁的观察, 有经验术者勉强可进回盲部; 0分: 肠道准备不佳, 肠壁积满糊状便或粪水, 很难进镜与观察. 总评分在4分以上者为满意.

患者遵医依从性: 患者遵医依从性是指患者的医疗行为与临床医嘱相符合的程度[8]. 采用问卷调查法了解患者肠道准备时合理饮食、坚持服药或清洁灌肠及其注意事项、并发症的预防、自我检测等方面执行的情况. 问卷调查表由专职护士采用统一解释语言对患者进行详细讲解, 由患者自行填写. 问卷由科研组参考有关文献自行设计, 内容包括: (1)合理饮食: 一般患者肠镜检查前1天进无渣饮食, 便秘或有便秘史的患者检查前3天进流食. 所有患者于检查当日早晨禁食至检查完毕; (2)坚持服药或灌肠: 遵医嘱按时、按量、联合用药, 无漏药现象. 服药或灌肠期间来回走动, 顺时针轻轻按摩腹部, 改善不适, 预防恶心、呕吐、腹痛、腹胀等并发症的发生, 保证药物有效性和安全性; (3)自我检测: 服药或灌肠后排出水样清便准备结束. 依从性分3种程度: 完全依从、部分依从、不依从. 每项答案均正确者为完全依从, 有一项或以上错误者为部分依从, 每项答案均错误者为不依从.

统计学处理 本资料采用SPSS18.0统计软件进行分析, 两组间率的比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者肠道清洁效果 实验组患者肠道清洁度评分>4分者308例, 对照组>4分者252例, 实验组肠道清洁满意度率高于对照组(97.78% *vs* 84.00%), 差异具有统计学意义($P<0.01$)(表1).

2.2 两组患者遵医依从性的比较 实验组完全依从者303例, 部分依从者12例, 不依从者0例; 对照组完全依从者234例, 部分依从者57例, 不依从者9例. 两组比较实验组患者完全依从率明显高于对照组(96.19% *vs* 78.00%), 差异具有统计学意义($P<0.01$)(表2).

2.3 两组患者部分依从情况的比较 实验组服药时间不依从者4例; 对照组服药时间不依从者41例, 两组比较实验组患者服药不依从率明显低于对照组(33.33% *vs* 71.95%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

健康教育是指对特殊人群在疾病状态下进行与疾病有关的医学与护理知识的教育[8], 健康教育直接影响患者的健康信念模式, 正确的健康信念有利于提高患者的依从性. 个体化健康教育是分析不同患者影响肠道准备的不同因素, 给予不同的健康教育方式和内容, 提高

应用要点
对结肠镜检查患者进行个体化的健康教育, 动态了解患者执行计划的情况, 随时指导及调整计划, 有利于提高患者对肠道准备相关知识的了解, 提高患者遵医依从性, 减少并发症的发生, 提高肠镜检查效果. 实施个体化健康教育, 使得健康教育更加系统、连续而有针对性, 研究结果必将广泛应用于胃肠道手术患者的肠道准备中.

名词解释

健康教育: 是指对特殊人群在疾病状态下进行与疾病有关的医学与护理知识的教育, 个体化健康教育是分析不同患者影响肠道准备的不同因素, 给予不同的健康教育方式和内容, 提高患者的依从性, 达到肠道清洁的效果; 患者遵医依从性: 是指患者的医疗行为与临床医嘱相符合的程度, 分3种: 完全依从、部分依从、不依从. 每项答案均正确者为完全依从; 有一项及以上错误者为部分依从; 每项答案均错误者为不依从.

表 2 两组患者遵医依从性的比较 [*n*(%)]

分组	*n*	依从性		
		完全依从	部分依从	不依从
实验组	315	303(96.19)	12(3.81)	0(0.00)
对照组	300	234(78.00)	57(19.00)	9(3.00)
χ^2值			46.8758	
*P*值			<0.01	

表 3 两组患者部分依从情况的比较 [*n*(%)]

分组	*n*	饮食不依从	服药不依从				自我检测不依从
			剂量	时间	联合用药	注意事项	
实验组	12	1(8.33)	3(25.00)	4(33.33)	2(16.67)	2(16.67)	0(0.00)
对照组	57	3(5.26)	5(8.77)	41(71.95)	3(5.26)	2(3.51)	3(5.26)

两组服药时间不依从比较, χ^2 = 6.510, *P*<0.05.

患者的依从性, 达到肠道清洁的效果. 个体化健康教育在肠镜检查前肠道准备中能起到协同作用, 提高肠道清洁度, 间接提高结肠镜检查的诊治率. 本研究显示: 实验组肠道清洁满意率(97.78%)明显高于对照组(84.00%), 实验组患者完全依从率(96.19%)明显高于对照组(78.00%). 表3两组患者部分依从情况的分析显示: 实验组患者服药时间依从性优于对照组(χ^2 = 6.510), 两组之间差异有统计学意义(*P*<0.05). 表明服药时间影响肠道准备效果, 肠道准备的时机比饮食限制更重要[9]. 可见个体化健康教育在结肠镜检查前肠道准备中发挥着积极作用.

护理人员在结肠镜检查前针对肠道准备的宣教以往过于程序化、肠道准备方法缺乏针对性、肠道准备过程中疏忽了并发症的预防等, 不能达到满意的肠道准备效果, 导致术前肠道清洁准备不充分, 直接影响检查效果和治疗. 个体化健康教育重要性已经越来越受到重视. 有文献报道[10], 肠道清洁度与护理人员在结肠镜检查前护理健康宣教有着密切的关系, 宣教降低了卧床患者的肠道准备失败率, 从26%下降为5%. 护士应遵循循证护理原则, 查阅结肠镜检查相关的文献资料, 掌握结肠镜检查相关内容、清洁肠道方法、影响肠道准备相关因素及导泻药物的性质、适应证、禁忌证、用法用量、不良反应、注意事项及特殊人群的用药等内容. 了解患者健康教育需求, 结合医生的诊疗计划[11], 根据具体情况有针对性地向患者讲解肠道准备知识, 实施针对性强的个体化健康教育, 提高患者遵医依从性[12], 从而提高检查的成功率和诊断的准确率, 减轻患者的痛苦.

电话随访方式使健康教育更系统、连续而有针对性[13], 从而有效提高健康教育质量. 通过及时分析不同患者影响肠道准备的因素, 给予不同的健康教育方式[14]和内容, 正确地对结肠镜检查患者进行肠道准备的饮食、用药指导、服药过程中并发症的预防、服药后指导以及教会患者如何判断肠道清洁度等, 改进并逐步规范化, 制定个性化的健康教育计划, 满足患者需求, 提高肠道准备效果. 肠道准备过程中强调服药时间的重要性[15], 告知进行步行锻炼可以改善患者的不适, 保证药物有效性和安全性.

总之, 对结肠镜检查患者进行个体化的健康教育, 动态了解患者执行计划的情况, 随时指导及调整计划, 同时与患者保持密切的联系, 得到患者及其家属的信任与配合, 有利于提高患者对肠道准备相关知识的了解. 肠镜检查患者只有遵从医嘱, 科学、合理地进行肠道准备, 才能更好地清洁肠道, 减少并发症的发生, 提高肠镜检查效果, 达到有效的肠道准备目的. 实施个体化健康教育, 能促进患者更好地掌握健康教育知识, 对具体的方法与细节有待在实践中进一步完善与改进, 以使其更具科学性与实用性.

4 参考文献

1 Brown AR, DiPalma JA. Bowel preparation for gastrointestinal procedures. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 395-401 [PMID: 15341716 DOI: 10.1007/s11894-004-0056-8]
2 裴宪琴, 陈星, 毕淑娟, 杨燕, 张爱玲, 刘丽萍. 单人操作结肠镜的护理配合. 国际护理学杂志 2008; 27: 373-374
3 徐建梅, 余争垚, 李红燕. 全程健康教育模式在老年结肠镜肠道准备中的应用. 中国乡村医药 2014; 10: 87-88, 106
4 宋燕, 汪景丽. 结肠镜检查前肠道准备的研究现状和进展. 护士进修杂志 2011; 26: 2248-2250
5 阎成美, 王栩, 谢海英. 电话干预对经皮肝胆道外引流术患者康复及生活质量的影响. 护理管理杂志 2012; 12: 425-427
6 那薇, 张丽芬, 杨小平, 伍翔, 韩卓琳. 护理专科小组的建立与实施效果. 护理管理杂志 2010; 10: 577-578
7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
8 叶锦荷, 张志娟. 个体化健康教育对提高新发病2型糖尿病患者依从性的效果. 中华现代护理杂志 2009; 15: 336-337
9 汪静, 杨建锋. 早晨服用复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. 医学研究杂志 2012; 41: 160-164
10 Abuksis G, Mor M, Segal N, Shemesh I, Morad I, Plaut S, Weiss E, Sulkes J, Fraser G, Niv Y. A patient education program is cost-effective for preventing failure of endoscopic procedures in a gastroenterology department. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1786-1790 [PMID: 11419830 DOI: 10.1016/S0002-9270(01)02435-2]
11 何晶梅. 护士随专家出诊对糖尿病患者进行健康教育的方法与效果. 护理管理杂志 2009; 9: 50-51
12 钱红梅, 许建明, 胡乃中, 谢惠君, 张金秀. 两种不同清肠剂在结肠镜检查前肠道准备的比较研究. 护士进修杂志 2011; 26: 562-564
13 陈晓艳, 高晓凤, 陈超, 柴囡, 张爱军. 对高血压患者电话随访式健康教育的效果评价. 西部中西医 2014; 27: 122-124
14 吴卸仙. 不同随访方式对脑卒中偏瘫患者日常生活能力和遵医行为的影响. 护理管理杂志 2013; 13: 653-654
15 何丽, 郭秀君, 洪艳燕, 林慧萍, 章秀, 孙敏芝. 结直肠镜检查病人现行肠道准备综合效果评价. 护理研究 2013; 27: 3908-3909

同行评价

本文对个体化健康教育在结肠镜检查肠道准备的效果评价进行了论述, 内容较新颖, 具有可读性, 对临床护理具有参考价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2328

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2328-2332
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响

谢 翠, 赖丽莲

背景资料
泌尿外科术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因常发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 表现为停止排气、排便, 也可出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀等症状, 这些均不利于患者术后的康复.

谢翠, 天津医科大学第二医院泌尿外科 天津市 300211
赖丽莲, 厦门市福利中心松柏医院儿科 福建省厦门市 361000
谢翠, 护师, 主要从事泌尿外科的研究.
作者贡献分布: 本文主要由谢翠与赖丽莲共同写作完成.
通讯作者: 谢翠, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院泌尿外科. xcxiecuicui@163.com
电话: 022-88328091
收稿日期: 2015-02-13 修回日期: 2015-03-22
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation

Cui Xie, Li-Lian Lai

Cui Xie, Department of Urologic Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China
Li-Lian Lai, Department of Pediatrics, Songbai Hospital of Xiamen Welfare Center, Xiamen 361000, Fujian Province, China
Correspondence to: Cui Xie, Primary Nurse, Department of Urologic Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. xcxiecuicui@163.com
Received: 2015-02-13 Revised: 2015-03-22
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

同行评议者
张琳琳, 副教授, 哈尔滨医科大学大庆分校护理学院; 齐向秀, 讲师, 主管护师, 护士长, 中国医科大学附属盛京医院外科; 赫玲玲, 主任护师, 哈尔滨医科大学附属第五医院护理部

Abstract

AIM: To investigate the effect of comprehensive intervention on the recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation.

METHODS: Ninety-eight patients with renal cancer who underwent surgery from January 2013 to October 2014 in Department of Urology Surgery of the Second Hospital of Tianjin Medical were enrolled and randomly divided into an observation group and a control group, with 49 cases in each group. Patients in the control group were given conventional gastrointestinal intervention. Based on it, cases in the observation group were given comprehensive intervention. The gastrointestinal functional recovery indexes, incidences of gastrointestinal complications, postoperative recovery indexes and patients' nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The times to recovery of bowel sound (15.95 h ± 3.73 h *vs* 18.74 h ± 4.16 h, $P < 0.001$), first exhaust (27.84 h ± 6.07 h *vs* 38.29 h ± 14.72 h, $P < 0.001$), and first defecation (46.08 h ± 7.84 h *vs* 61.23 h ± 14.10 h, $P < 0.001$), the incidences of gastrointestinal complications including nausea and vomiting (18.4% *vs* 40.8%, $P < 0.05$), abdominal distension (16.3% *vs* 34.7%, $P < 0.05$), and belching (12.2% *vs* 30.6%, $P < 0.05$), the time to ordinary diet (2.60 d ± 1.47 d *vs* 3.88 d ± 1.91 d, $P < 0.001$), wound healing time (6.62 d ± 2.54 d *vs* 8.34 d ± 2.31 d, $P < 0.001$), and hospital stay (10.69 h ± 2.83 h *vs* 13.45 h ± 4.71 h, $P < 0.001$) in the observation group were significantly less than those in the control group, and the rate of cases with first exhaust within 30 h was significantly more than that in the control group (65.3% *vs* 34.7%, $P < 0.05$). Patients' total satisfactory rate in the observation group was significantly better than that in the control group (79.3% *vs* 55.1%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive intervention could effectively accelerate the recovery of

postoperative gastrointestinal function, promote the postoperative recovery and improve nursing satisfaction in patients with renal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive intervention; Gastrointestinal function; Renal cancer; Operation

Xie C, Lai LL. Effect of comprehensive intervention on recovery of gastrointestinal function in patients with renal cancer after operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2328-2332 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2328.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2328

摘要

目的: 探讨综合干预对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响.

方法: 选取2013-01/2014-10于天津医科大学第二医院泌尿外科收治的接受手术治疗98例肾癌患者为研究对象, 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各49例. 对照组患者术后进行常规的胃肠道干预, 观察组在此基础上给予足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、复方丁香开胃贴药丸敷脐等综合干预措施, 比较两组的胃肠功能恢复指标、胃肠道并发症发生率、术后恢复指标、患者对护理过程的满意度.

结果: 观察组的肠鸣音恢复时间(15.95 h±3.73 h *vs* 18.74 h±4.16 h, *P*<0.001)、首次肛门排气时间(27.84 h±6.07 h *vs* 38.29 h±14.72 h, *P*<0.001)、术后首次排便时间(46.08 h±7.84 h *vs* 61.23 h±14.10 h, *P*<0.001)、恶心呕吐(18.4% *vs* 40.8%, *P*<0.05)、腹胀(16.3% *vs* 34.7%, *P*<0.05)、嗳气(12.2% *vs* 30.6%, *P*<0.05)等各胃肠道并发症的发生率、普通饮食时间(2.60 d±1.47 d *vs* 3.88 d±1.91 d, *P*<0.001)、切口愈合时间(6.62 d±2.54 d *vs* 8.34 d±2.31 d, *P*<0.001)、住院时间(10.69 h±2.83 h *vs* 13.45 h±4.71 h, *P*<0.001)均显著少于对照组, 且30 h内排气人数比例(65.3% *vs* 34.7%, *P*<0.01)显著多于对照组. 观察组患者的总满意率均显著优于对照组(79.3% *vs* 55.1%, *P*<0.05).

结论: 综合干预措施可有效加快肾癌术后患者的胃肠功能的恢复, 促进术后康复, 提高护理满意度, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 综合干预; 胃肠功能; 肾癌; 手术

核心提示: 足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预措施能促进肾癌术后患者的胃肠功能运动和气血运行, 有助于病情的早日康复, 减少医疗成本, 提高患者满意度, 改善医患关系.

谢翠, 赖丽莲. 综合干预措施对肾癌术后患者胃肠道功能恢复的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2328-2332 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2328.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2328

0 引言

泌尿外科术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 表现为停止排气、排便, 也可出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀等症状, 这些均不利于患者术后的康复. 如何尽早恢复患者的胃肠道功能, 促进自主排气、排便, 减少并发症的发生, 促进患者早日康复是泌尿外科的医护人员值得探讨的问题. 近年来越来越多的研究[1-3]开始关注穴位针刺治疗对胃肠功能的影响, 天津医科大学第二医院泌尿外科采用足三里按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预的方法来促进肾癌术后患者的胃肠道功能恢复, 效果令人满意, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-10于泌尿外科收治的接受手术治疗98例肾癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)术后病理学检查证实为肾细胞癌; (2)手术采用全麻, 且为开放性手术; (3)临床资料完整可靠. 排除标准: (1)TNM分期Ⅳ期; (2)合并严重的心、脑、肝等其他器官疾病; (3)术后出现大出血、吻合口瘘等并发症. 按照随机数字表分为观察组和对照组, 两组各49例. 观察组中男32例, 女17例, 年龄28-71岁, 平均52.6岁±8.7岁; 病理类型: 肾透明细胞癌39例, 乳头状肾癌6例, 其他4例; TNM分期: Ⅰ期34例、Ⅱ期9例、Ⅲ期6例; 手术类型: 根治性肾切除术41例、保留肾单位手术8例. 对照组中男30例, 女19例, 年龄29-73岁, 平均53.5岁±9.3岁; 病理类型: 肾透明细胞癌38例、乳头状

研发前沿
如何尽早恢复患者术后的胃肠道功能, 促进自主排气和排便, 减少并发症的发生是泌尿外科的医护人员值得探讨的问题. 近年来越来越多的研究开始关注祖国医学中穴位按摩对术后胃肠功能的影响, 但方法较为单一, 效果不是特别理想.

相关报道
Luo等通过测压法同样发现足三里穴位的电针治疗可显著促进结肠蠕动. 吴日英等人的研究结果表明术后早期进行运动促进全身血液循环, 对行气导滞具有防治作用, 促进了术后胃肠蠕动.

创新盘点
针对术后患者的胃肠功能障碍问题, 以往的研究多采用单一的干预方法进行防治, 但本研究采用足三里穴位按摩、白细胞增长仪穴位电疗、床上胃肠功能锻炼操、药丸贴服等综合干预措施, 结果证实其能明显促进胃肠功能恢复, 促进疾病康复.

表 1 两组患者的胃肠道恢复功能指标比较 (n = 49)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	首次肛门排气时间(h)	术后30 h内排气人数n(%)	首次排便时间(h)
观察组	15.95 ± 3.73	27.84 ± 6.07	32(65.3)	46.08 ± 7.84
对照组	18.74 ± 4.16	38.29 ± 14.72	17(34.7)	61.23 ± 14.10
t/χ^2值	t = 3.495	t = 4.594	χ^2 = 9.184	t = 6.573
P值	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

肾癌6例、其他5例; TNM分期: Ⅰ期32例、Ⅱ期10例、Ⅲ期7例; 手术方法: 根治性肾切除术44例、保留肾单位手术5例. 两组的性别、年龄、病情、手术等资料方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法 全部患者均根据术前检查确定手术方案, 对照组术后进行常规治疗和护理, 如术后早期活动四肢、勤翻身, 在胃肠功能未恢复前禁食、补液, 并根据情况给予营养支持, 观察组在此基础上给予胃肠道的综合干预措施, 所有措施均在术后第2天开始同时应用, 具体如下.

1.2.1 足三里穴位按摩: 让患者平卧于病床上, 双腿伸直, 责任护士用大拇指的指腹放在一侧的足三里区(小腿外侧的犊鼻下3寸)进行点按和揉动, 直至患者感到局部的酸、胀、麻为止, 然后用同样方法按摩对侧的足三里穴, 每次按摩约持续5 min, 3次/d, 注意取穴的准确性、手法的正确性, 根据患者按摩过程中的感受来调整力度.

1.2.2 白细胞增长仪穴位电疗: 责任护士采用深圳中坚科技有限公司生产SPWA型白细胞增长仪进行穴位的电疗, 在双侧的内庭穴(足背第2、3跖骨结合部前方凹陷处)和足三里穴贴上电极片, 打开白细胞增长仪的电源开关后把两组输出电极分别放在电极片上, 逐渐增加电压和频率, 直到患者感到疼痛为止, 电压多为17-65 V, 频率多为19-70 Hz, 45 min/次, 2次/d, 直至自主排气为止.

应用要点
本研究具有很高的实用价值, 肾癌术后患者常因麻醉、牵拉刺激等原因发生胃肠功能紊乱, 肠蠕动功能降低, 不利于患者术后的康复, 故采用干预措施促进胃肠功能恢复具有重要意义.

1.2.3 床上胃肠功能锻炼操: 对于术后完全清醒, 但未能下床运动的患者, 可由责任护士指导其进行锻炼操来促进胃肠功能恢复, 包括上肢运动(两手同时伸直、握拳, 重复做4个八拍, 顺、逆时针转腕各做4个八拍, 屈腕重复做4个八拍)以及下肢运动(全部脚趾并拢、伸直, 重复做4个八拍, 顺、逆时针转踝各做4个八拍, 屈踝重复做4个八拍; 屈、伸膝重复做4个八拍). 锻炼过程中要高度集中注意力, 动作要适当放缓, 尽可能用力, 1个动作约持续3 s, 尽可能把每个动作都做到位, 1-3个轮回/次, 5次/d, 直至自主排气为止.

1.2.4 药丸贴服: 在患者返回病房6 h后, 若其生命体征稳定, 责任护士可将复方丁香开胃贴药丸放在胶布护圈内, 注意将药芯对准脐部, 每个药丸贴使用24 h后去除, 间隔1 h后继续使用第2贴, 直至自主排气为止.

1.2.5 观察指标: 以患者手术结束即刻开始计时, 记录两组患者的肠鸣音恢复时间, 每4 h由同一医师进行全腹部听诊, 发现肠鸣音≥3次/min即可认为肠鸣音恢复, 并记录患者的首次肛门排气时间、术后30 h内排气人数及首次排便时间. 记录全部患者术后有无发生恶心、呕吐、腹胀、嗳气等胃肠功能障碍症状. 比较两组的普通饮食时间、切口愈合时间和住院时间等术后恢复指标. 出院时采用天津医科大学第二医院自制的患者满意度调查表进行评价其对护理过程的满意度, 评价可选结果包括非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意, 计算两组的总满意率 = (非常满意的例数+满意的例数)/总例数, 比较两组的满意度分布情况及总满意率.

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料以mean±SD表示, 用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组的胃肠道功能恢复指标比较 观察组的肠鸣音恢复时间、首次肛门排气时间、术后首次排便时间均显著少于对照组, 且30 h内排气人数显著多于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组的胃肠道并发症发生率比较 观察组的各胃肠道并发症的发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组的术后恢复指标比较 观察组的普通饮

表 2　两组患者的胃肠道并发症发生率比较 [n = 49, n(%)]

分组	恶心、呕吐	腹胀	嗳气
观察组	9(18.4)	8(16.3)	6(12.2)
对照组	20(40.8)	17(34.7)	15(30.6)
χ^2值	5.926	4.350	4.909
P值	0.015	0.037	0.027

表 3　两组患者的术后恢复指标比较 [n = 49, mean ± SD, d]

分组	普通饮食时间	切口愈合时间	住院时间
观察组	2.60 ± 1.47	6.62 ± 2.54	10.69 ± 2.83
对照组	3.88 ± 1.91	8.34 ± 2.31	13.45 ± 4.71
t值	3.718	3.507	3.516
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表 4　两组患者的护理满意度调查结果比较 [n = 49, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意	总满意率
观察组	28(57.1)	11(22.4)	6(12.2)	4(8.2)	0(0)	39(79.6)
对照组	17(34.7)	10(20.4)	9(18.4)	7(14.3)	6(12.2)	27(55.1)
χ^2值			10.155			6.682
P值			0.038			0.010

食时间、切口愈合时间、住院时间均显著少于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者的护理满意度调查结果比较 观察组患者的护理满意度、总满意率均显著优于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

有研究[4]报道如果术后胃肠功能长时间降低, 容易使胃肠膜受到损伤, 反过来增加胃肠内的压力, 肠麻痹也更严重, 继续发展下去可导致机体菌群移位, 引发全身炎症反应, 故术后应尽快恢复胃肠功能, 加强胃肠蠕动, 减少术后并发症的发生风险, 促进疾病康复. 中医认为术后的胃肠功能降低主要是由于手术损伤了患者的元气, 气血流通不畅, 导致脏腑功能紊乱, 从而出现术后腹胀. 足三里穴属于足阳明胃经, 是临床上常用的保健要穴, 近年来越来越多的学者开始关注该穴的功能及其机制[5-8]. 以往的研究[9-11]报道按摩足三里穴不仅可以加强胃肠道的收缩, 促进胃肠蠕动, 并且可刺激经络感应, 疏通经气, 促进血液循环. 彭秀晴等[12]对泌尿外科手术后患者的双侧足三里穴位进行早、中、晚各按摩1次, 显著降低了术后肛门排气时间, 促进肠蠕动. Luo等[13]通过测压法同样发现足三里穴位的电针治疗可显著促进结肠蠕动. 本研究还采用白细胞增长仪对足三里穴和内庭穴进行电疗, 内庭穴同样属于足阳明胃经, 电疗该穴同样具有治疗腹胀、胃痛、呕吐、腹泻等胃肠病证. 白细胞增长仪通过皮肤直接用电流刺激穴位, 调整机体功能紊乱, 其疗效与传统的电针治疗类似, 且减少了患者因针刺带来的痛苦[14]. 人体的足部有众多与人体各器官相对应的反射区, 通过按压这些反射区, 可达到促进血液循环、调节机体各部分机能的作用, 因此通过足部穴位的按摩与电疗有助于术后胃肠功能的早日恢复, 减少肛门排气时间.

本研究还指导患者进行床上胃肠功能锻炼操, 多个关节的活动及肌肉的伸缩可通过挤压来刺激合谷、足三里、内庭、内关等相关的穴位, 从而起到促进气血运行的作用, 促进胃肠功能的早日恢复. 吴日英等[14]的研究表明术后早期进行运动具有调和气血、活血化瘀的功效, 通过运动促进全身血液循环, 对行气

名词解释

足三里穴: 属于足阳明胃经, 位于小腿外侧, 犊鼻下3寸, 犊鼻与解溪连线上, 对该穴进行按摩、针刺、电疗等可促进胃肠蠕动, 主治胃痛、呃逆、腹胀等疾病.

同行评价
本研究内容丰富, 结果可靠, 有较好的可读性.

导滞具有防治作用, 促进了术后胃肠蠕动. 按摩内关穴具有调节胃肠运动的作用, 抑制胃酸分泌, 常用于胃痛、呃逆、恶心、呕吐等胃疾. 此外, 本研究还采用复方丁香开胃贴药丸贴于脐部, 可促进胃肠功能恢复及改善微循环, 并且这种脐部贴服的方式可促进胃肠功能恢复的药物通过神阙穴达到全身的各个经络, 避免肝脏对药物的清除作用, 减少胃肠道对药物的干扰, 增加了其的疗效. 李孟喜等[15]采用了3种不同干预方法对泌尿外科老年手术患者的胃肠道功能恢复方法的作用, 结果表明, 与热敷和芒硝外敷相比, 将复方丁香开胃贴敷于脐部能显著促进经腹部手术患者的胃肠道功能恢复, 缩短了首次排气和排便时间. 本研究结果表明, 观察组的各胃肠功能恢复指标均优于对照组, 故与常规治疗和护理相比, 综合干预方案可显著促进胃肠功能恢复, 减少排气和排便时间. 观察组患者的各胃肠道并发症的发生率均显著低于对照组, 故综合干预措施有助于调整胃肠运动, 促进胃肠蠕动. 观察组患者的术后恢复指标、患者满意度均优于对照组, 故综合干预措施不仅能促进胃肠功能运动, 也能促进气血运行, 调节机体各部分机能, 有助于病情的早日康复, 减少医疗成本, 提高患者满意度, 改善医患关系.

4 参考文献

1 Ma CY, Huang Q, Wan WJ, Zhou L, Tang L, Wang YF, Luo QQ, Zhang T, Wang Y. [Effects of syndrome-differentiation acupuncture on life quality in patients with functional dyspepsia]. *Zhongguo Zhenjiu* 2014; 34: 125-129 [PMID: 24796045]
2 Li DD, Yue ZH, Xu LC, Xie T, Hu GZ, Yang J. [Clinical evaluation study on long-term effect of acupuncture with pattern/syndrome differentiation on functional dyspepsia]. *Zhongguo Zhenjiu* 2014; 34: 431-434 [PMID: 25022109]
3 吴玲玲, 林征. 针刺治疗胃食管反流病的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5631-5635
4 陆金英. 穴位按摩联合足浴对肠癌术后患者肠蠕动恢复的影响. 护理学报 2010; 17: 61-62
5 Song XJ, Luo MF, Jiang J, Zhang JL. [Effects of electroacupuncture stimulation of "Zusanli" (ST 36) on the regional vascular intercellular Adhesion Molecule-1 mRNA expression and mast cell activity in normal rats]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2014; 39: 461-465 [PMID: 25632570]
6 Yu LL, Li L, Qin QG, Ben H, Rong PJ, Zhu B. [Colorectal nociceptive signal input facilitates impact of acupoint stimulation of "Zusanli" (ST 36) on electrical activities of wide dynamic range neurons in lumbar spinal cord in rats]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2014; 39: 390-395 [PMID: 25518114]
7 Song Q, Hu S, Wang H, Lv Y, Shi X, Sheng Z, Sheng W. Electroacupuncturing at Zusanli point (ST36) attenuates pro-inflammatory cytokine release and organ dysfunction by activating cholinergic anti-inflammatory pathway in rat with endotoxin challenge. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2014; 11: 469-474 [PMID: 25435635]
8 Zhang L, Wang H, Huang Z, Shi X, Hu S, Gaischek I, Litscher D, Wang L, Litscher G. Inhibiting effect of electroacupuncture at zusanli on early inflammatory factor levels formed by postoperative abdominal adhesions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 950326 [PMID: 25197314 DOI: 10.1155/2014/950326]
9 Wang SY, Zhang D, Tang LM, Li SY, Wen M, Song XJ. Effects of Electroacupuncture Stimulation at "Zusanli" Acupoint on Hepatic NO Release and Blood Perfusion in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 826805 [PMID: 25649678 DOI: 10.1155/2015/826805]
10 蓝旭. 快针针刺足三里对腹部非胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响. 北京中医药大学, 2014
11 陈艳, 刘诗. 电针足三里对胃肠功能性疾病作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 705-709
12 彭秀晴, 李雅静, 卢金菊. 泌尿外科术后足三里按摩促进胃肠功能恢复的临床研究. 河北医药 2009; 31: 191-192
13 Luo D, Liu S, Xie X, Hou X. Electroacupuncture at acupoint ST-36 promotes contractility of distal colon via a cholinergic pathway in conscious rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 689-693 [PMID: 17768682 DOI: 10.1007/s10620-007-9929-7]
14 吴日英, 黄英隆, 黄静芳, 陈兰, 左红群, 高洁. 胃肠肿瘤病人术后两种促进胃肠功能恢复方法的效果观察. 护理研究 2014; 28: 2741-2742
15 李孟喜, 郑瑾, 吴巍巍, 李静昭. 泌尿外科老年手术病人应用3种促进胃肠功能恢复方法的有效性比较. 护理研究 2014; 28: 3860-3863

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2333

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2333-2340
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁 谷, 郑琴芳, 梁列新

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 广西卫生职业技术学院医学系 广西壮族自治区南宁市 530021
郑琴芳, 梁列新, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
梁惠萍, 讲师, 主要从事慢性疾病防治的研究.
广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018254
作者贡献分布: 梁惠萍负责数据收集、分析及论文撰写; 李致忠进行数据分析; 刘春斌进行了论文写作指导; 梁谷负责课题设计、组织实施; 梁列新进行了课题设计的指导; 郑琴芳参加调查.
通讯作者: 梁谷, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路37号, 广西卫生职业技术学院医学系. liangu@126.com
电话: 0771-2853632
收稿日期: 2015-02-12 修回日期: 2015-03-26
接受日期: 2015-04-04 在线出版日期: 2015-05-18

Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning

Hui-Ping Liang, Zhi-Zhong Li, Chun-Bin Liu, Gu Liang, Qin-Fang Zheng, Lie-Xin Liang

Hui-Ping Liang, Zhi-Zhong Li, Chun-Bin Liu, Gu Liang, Department of Medicine, Guangxi Medical College, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Qin-Fang Zheng, Lie-Xin Liang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Guangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 2011GXNSFA018254
Correspondence to: Gu Liang, Professor, Department of Medicine, Guangxi Medical College, 37 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liangu@126.com
Received: 2015-02-12 Revised: 2015-03-26
Accepted: 2015-04-04 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome (IBS) among young adults below the age of 35 in Nanning, Guangxi, to provide a reference for the prevention and control of this disease.

METHODS: A total of 1214 subjects below the age of 35 from five urban areas of Nanning were interviewed face-to-face by using a questionnaire survey designed according to Roman III Diagnosis Standard and relevant epidemiological factors, in order to investigate the prevalence of and risk factors for IBS among young adults in Nanning.

RESULTS: A total of 63 cases of IBS were detected in the survey. The prevalence of IBS among young adults below the age of 35 was 5.19%. The prevalence of IBS was significantly different in different urban areas and occupations, and was significantly higher in students than in on-the-job personnel ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that eating cold food, spicy food, fruits, dairy products and other factors such as catching a cold, fatigue, poor mood, and spirit boost in the respondents were significantly associated with IBS ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that cold food and fruits were independent risk factors for IBS among young adults in Nanning, with the odds ratio (OR) values of 2.255 and 2.076, respectively ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The prevalence of IBS among young adults below the age of 35 years in Nanning is 5.19%. Cold food and fruits are independent factors for this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最为常见的一种功能性胃肠道疾病, 在全球, IBS大约影响着5%-20%人群. 该病患者症状缓解率低, 病程较长, 医疗卫生服务费用巨大, 患者的生活质量下降, 因此预防和控制该病极为重要.

同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

研发前沿
不同的社会文化背景、年龄及生活饮食习惯会导致不同的患病率, 了解本地区青年人群的患病率和一些影响因素的信息, 可为IBS的防治提供有针对性的建议, 改善IBS患者的临床症状, 提高其的生活质量.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Rome III criteria; Epidemiology; Risk factors

Liang HP, Li ZZ, Liu CB, Liang G, Zheng QF, Liang LX. Prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome among young adults below the age of 35 in Nanning. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2333-2340 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2333

摘要

目的: 调查广西南宁市35岁以下青年肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病情况及患病的影响因素, 为提高本地区IBS的防治水平提供参考.

方法: 采用依据罗马Ⅲ IBS诊断标准并结合IBS相关流行病学因素设计的调查问卷对南宁市5个城区1214名35岁以下青年进行面访式调查, 了解南宁市青年人群IBS患病率, 并对其患病的影响因素进行分析.

结果: (1)63例诊断为IBS, 南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%; (2)该人群患病情况在不同城区及职业差异有统计学意义, 在校学生IBS的患病率明显高于在职人员(P<0.05), 被调查者是否存在喜食生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品等饮食因素及受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激等其他相关因素的患病率差异有统计学意义(P<0.05), 将可能与青年IBS患者发病有关的因素纳入多因素Logistic回归方程, 结果提示, 喜食生冷食品、水果是影响南宁市青年人群发生IBS的主要因素, 其比值比(odds ratio, OR)值分别为2.255及2.076(P<0.05).

结论: 南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%. 喜食生冷食品、水果是其患病的影响因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 罗马Ⅲ标准; 流行病学; 影响因素

核心提示: 南宁市35岁以下青年人群肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的患病率为5.19%, 研究显示, 喜食生冷食品、水果是影响当地青年人群发生IBS的主要因素, 限制生冷食品、水果的摄入, 对于控制IBS的发生有一定的意义.

梁惠萍, 李致忠, 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁列新. 南宁市35岁以下青年肠易激综合征患病情况及影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2333-2340 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2333

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGIDs), 他的特点是患者存在缺乏形态学及化学异常的慢性、复发性的腹痛或腹部不适, 且伴有排便习惯的改变及便后症状改善的情况. 近年来, IBS被认为是全球发病率最高的一种功能性疾病, 其患病率约为5%-15%[1]. 课题组[2]曾就广西南宁市居民IBS的患病情况进行了流行病学调查, 结果提示, 在本地区IBS的总体患病率为6.53%. 性别、经常情绪不佳以及喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品等饮食因素等是本地区IBS患病的主要影响因素. 有研究[3]表明IBS多见于年龄小于50岁人群. 青年人的生活方式及学习工作压力均有别于中老年人, 由于地域、文化及采用的IBS诊断标准的不同, 国内外对青年人IBS的患病情况及患病的影响因素的研究结果亦不尽相同. 本研究采用罗马Ⅲ标准针对本地区年龄在35岁以下的青年人IBS的患病情况及其影响因素进行分析, 旨在更好地为制定本地区针对青年人IBS防治的宣传教育提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2011-05/2013-05在南宁市区中的五个城区中分别抽取一个社区进行多阶段随机(单纯随机、分层、整群)抽样. 被调查者需具有正常的智力, 能够进行语言交流, 能自我完成或在研究人员的协助下完成问卷, 最终回收有效问卷2773份, 其中被调查者年龄为18-35岁的为1214份, 占56.22%.

1.2 方法 问卷依据罗马Ⅲ IBS诊断标准[4]并结合IBS相关流行病学因素设计. 调查项目包括被调查者的性别、职业、年龄等基本情况属性及生活、饮食习惯、消化系症状等内容. 调查人员均是经过严格调查培训的社区医生、医学生和课题组成员, 由居委会工作人员、小区保安及村干部带领, 逐门逐户进行问卷调查. 每地时间控制在1 mo内. 调查方式是采用由调

查人员在现场指导下被调查者填写问卷或访谈后进行详细记录. 问卷回收后由专人审核并剔除不完整及可疑问卷. 对筛查中疑似IBS患者, 必要时动员其到附近三甲医院门诊作进一步精查, 精查项目包括问诊、体格检查、化验检查(血、尿、粪便常规, 粪潜血、虫卵、肝功能、血沉等), 必要时行腹部B超, 纤维结肠镜检查, 以排除器质性病变.

1.2.1 诊断及排除标准: 采用罗马III诊断标准[4]: 反复发作的腹部不适或疼痛, 最近3 mo内至少有3 d/mo出现症状, 并有以下2条或2条以上: (1)排便后症状有所好转; (2)发作时伴有排便频率改变; (3)发作时伴有大便性状改变, 诊断前症状出现至少6 mo. 排除标准: 甲亢、慢性胰腺炎等可导致大便次数和性状改变的疾病; 消化性溃疡; 腹部手术; 进展性肝病、肾病或肿瘤等严重疾病患者.

1.2.2 评价指标: 以患病率(%)说明IBS在人群中发生情况, 以比值比(odds ratio, OR)表示患病影响因素对IBS患病的危险性.

统计学处理 调查资料利用EpiDate3.1建立数据库, 使用SPSS17.0统计软件进行统计处理与分析. 定性(计数)资料用率(%)描述, 组间比较采用Pearson χ^2检验, 利用Logistic回归对IBS的相关因素进行多因素分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 调查的一般情况 本次调查共收集到有效问卷2773份, 其中符合罗马III诊断标准的IBS患者为181人, 整体人群的患病率为6.53%. 其中18-35岁的青年人为1214人, 占56.22%, 诊断为IBS患者为63人, 南宁市年龄≤35岁的青年人患病率为5.19%, 患病率低于整体人群及年龄>35岁的中老年人, 且差异有统计学意义($\chi^2=6.334$, $P=0.012$).

2.2 被调查者的一般情况属性对患病率的影响 调查结果显示, 本地区青年人群中IBS的患病情况在不同年龄分组、性别、民族及婚姻状况差异无统计学意义; 而不同城区及职业的患病情况存在明显差异有统计学意义, 良庆区青年居民患病率高于其他城区, 学生患病率显著高于在职人员, 且差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 被调查者生活习惯及饮食因素与患病率的相关性 不同生活习惯及饮食因素下IBS患病情况如表2. 结果显示: 吸烟、喝茶、主食、腌制品、腌海产品、鲜海产品、酸制食品、饮酒与IBS患病无联系($P>0.05$). 而生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品、受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激与IBS患病有联系($P<0.05$).

2.4 IBS患病多因素Logistic回归分析 将与IBS患病有联系的因素—职业、喜食生冷食品、辛辣食物、水果、乳制品、受凉、劳累、情绪不佳、精神刺激作为自变量, 是否患IBS作为因变量进行Logistic回归分析. 结果如表3, 可知, 喜食生冷食品、水果是影响南宁市青年人群发生IBS的主要危险因素($P<0.05$).

3 讨论

IBS是人类常见的功能性疾病之一, 虽并不危及生命, 但其具有反复发作的特点. 因其病因尚未明确, 治疗上仅能对症治疗, 患者的生活质量、工作效率受到严重影响[5]. 由于很多人对IBS了解的局限性, 从而导致部分患者因IBS症状的不断出现而盲目就诊, 造成不必要的医学资源浪费和自身健康损害[6,7], 了解不同地区及人群IBS患病的情况及影响因素尤为重要. IBS有着较高的患病率, 尤其是在西欧和北美[8]. 据文献[9]总结目前IBS全球患病率为11.2%, 不同的遗传因素、社会文化背景、年龄及生活方式会导致不同的患病率, 中国IBS的患病率为4.60%-5.67%, 而在广西南宁市城区其总患病率为6.53%[2,10]. 一项荟萃分析[9]表明, IBS的患病率随着年龄的增长而出现小幅下降, 但观察到的差异没有统计学意义. 闫志辉等[11]针对医院门诊IBS患者的构成情况进行调查发现, <30岁的IBS患者构成明显低于≥30岁的患者. 40-50岁患者的构成比高达29.73%, 考虑与该年龄组的患者工作、家庭压力较大及因更关注自身健康而选择到医院就诊有关, 本研究提示, 本地区≤35岁的青年人群IBS的患病率低于总体及>35岁的人群, 为5.19%, 但由于这部分人群的工作、学习压力巨大, 生活相对不稳定且疾病迁延不愈对患者的影响时间长, 及时诊断并了解其患病的相关因素并进行针对性的健康教育尤为重要.

本研究提示, 在青年人群组, 不同民族、婚姻状况、文化程度对IBS的患病率无明显影响, 与国内的研究[12]结果相似. 但诸多研究[2,13]

相关报道

IBS有着较高的患病率. 据文献总结目前IBS全球患病率为11.2%, 中国IBS的患病率为4.60%-5.67%, 而在广西南宁市城区其总患病率为6.53%. IBS的患病相关因素或病理生理学基础主要与胃肠动力学异常、肠道感染、菌群失调、内脏的高敏感性及心理、精神障碍有关. 最近, 食物在IBS的作用越来越受到关注.

创新盘点

青年人的生活方式及学习工作压力均有别于中老年人, 且疾病迁延不愈对患者的影响时间长, 及时诊断并了解其患病的影响因素并进行针对性的健康教育尤为重要.

表 1 南宁市年龄≤35岁的青年人IBS的患病情况

基本项目	调查人数(*n*)	患病人数(*n*)	患病率(%)	χ^2值	*P*值
城区				13.131	0.011
江南区	118	3	2.54		
青秀区	574	36	6.27		
兴宁区	298	6	2.01		
西乡塘区	123	9	7.32		
良庆区	101	9	8.91		
年龄分组(岁)				0.383	0.826
<25	572	31	5.42		
25–29	332	18	5.42		
30–35	310	14	4.52		
性别				1.184	0.277
男	484	21	4.34		
女	730	42	5.75		
民族				0.472	0.492
汉族	701	39	5.56		
少数民族	513	24	4.68		
婚姻				1.070	0.301
单身	734	42	5.72		
已婚	480	21	4.38		
文化程度				1.907	0.167
中学(专)及以下	446	18	4.04		
大学	768	45	5.86		
职业				12.482	0.000
学生	193	20	10.36		
在职	1021	43	4.21		

IBS: 肠易激综合征.

表明, IBS患者中女性的患病率高于男性. 考虑与女性由于对压力的应对能力、性格及疼痛阈值的因素而导致其对慢性、持续性的痛感更为明显等因素有关, 本研究发现, 在35岁以下的青年人群中, 女性的IBS患者率虽略高于男性, 但其差异并无统计学意义. 我们考虑, 这或许与在青年人群中, 男性与女性的压力应对能力、性格及疼痛阈值等因素的差异并不如中老年人明显有关. 近来, 一项针对北京医学生的研究[14]显示, 中国医学生IBS的患病率为33.3%, 而德国的一项关于大学生IBS患病率的调查表明, 其IBS的患病率为18.1%[15]. 本研究发现, 在青年人群中, 学生的患病率虽然明显高于在职人员(10.36% *vs* 4.21%)且明显高于本地区总体的患病率. 但将职业因素纳入Logistic回归模型后, 结果提示, 是否是学生的职业因素并非青年人IBS患病的主要危险因素, 我们认为, 学生患病率明显高于在职人员的原因固然与他们缺乏自我调节与适应能力及该人群的学习压力较大有关, 而更重要的因素是他们可能具有更为相似的生活、饮食习惯等IBS的患病危险因素从而导致该人群成为IBS的高发人群.

目前普遍的认为, IBS的患病相关因素或病理生理学基础主要与胃肠动力学异常、肠道感染、菌群失调、内脏的高敏感性及心理、精神障碍有关[16,17]. 食物对于IBS的发生也似乎起着至关重要的作用, IBS患者通常报告症状在食物摄入后发生或在餐后出现症状的恶化. 最近, 食物在IBS的作用越来越受到关注[18]. 课题组针对在本地区整体人群的IBS患病情况的研究亦发现喜食腌制海产品、生冷食物、水果、乳制品饮食因素等及经常情绪不佳等因素是本地区IBS患病的主要影响因素[2]. 但对于35岁以下的青年人群进行多因素回归分析后发现, 在青年人群中, 喜食腌制海产品、

表 2　不同的生活习惯及饮食因素对IBS的影响

调查项目	调查人数(*n*)	患病人数(*n*)	患病率(%)	χ^2值	*P*值
吸烟				1.902	0.168
否	1001	56	5.59		
是	213	7	3.29		
喝茶				1.699	0.192
否	694	41	5.91		
是	520	22	4.23		
主食				0.103	0.748
大米	1183	61	5.16		
其他	31	2	6.45		
腌制品				0.941	0.332
否	631	29	4.60		
是	583	34	5.83		
腌海产品				1.477	0.224
否	630	28	4.44		
是	584	35	5.99		
鲜海产品				0.225	0.635
否	419	20	4.77		
是	795	43	5.41		
生冷食品				15.828	0.000
否	733	23	3.14		
是	481	40	8.32		
酸制食品				0.437	0.509
否	550	26	4.73		
是	664	37	5.57		
辛辣食品				10.535	0.001
否	683	23	3.37		
是	531	40	7.53		
饮酒				0.187	0.666
否	970	49	5.05		
是	244	14	5.74		
乳制品				10.595	0.001
否	1024	44	4.30		
是	190	19	10.00		
受凉				8.593	0.003
否	871	35	4.02		
是	343	28	8.16		
劳累				10.569	0.001
否	966	40	4.14		
是	248	23	9.27		
情绪不佳				12.304	0.000
否	992	41	4.13		
是	222	22	9.91		
精神刺激				12.909	0.000
否	1063	46	4.33		
是	151	17	11.26		

IBS: 肠易激综合征.

应用要点

本研究评估了当地35岁以下青年人群IBS的患病情况及患病的影响因素, 对了解该人群的疾病患病率及相关危险因素, 提高IBS的防治水平具有重要的理论意义和现实意义.

乳制品等饮食因素及情绪不佳、精神刺激等精神因素并非这一人群IBS患病的主要危险因素. 我们考虑, 由于喜食腌制海产品导致IBS患病的主要原因可能是因其富含蛋白质及胆固

名词解释
FODMAP: 指难于吸收的短链碳水化合物, 包括乳糖、果糖、果聚糖、山梨醇等, 其分子小, 在小肠内可形成高渗环境, 在大肠内可快速发酵产生气体, 从而产生腹泻、腹痛等症状. 乳制品、芒果、苹果、梨、芦笋、花菜、西瓜、大蒜、洋葱、豆类, 都富含FODMAPs.

表 3 影响IBS患病的多因素Logistic回归结果

影响因素	回归系数(b)值	Wals值	*P*值	OR值
职业	−0.142	0.778	0.378	0.868
生冷食品	0.813	5.363	0.021	2.255
辛辣食物	0.303	0.808	0.369	1.354
水果	0.731	4.760	0.029	2.076
受凉	0.088	0.074	0.784	1.092
乳制品	0.269	0.631	0.427	1.309
劳累	0.166	0.225	0.635	1.181
情绪不佳	0.244	0.632	0.547	1.276
精神刺激	0.400	0.932	0.334	1.492

IBS: 肠易激综合征; OR: 比值比.

醇从而诱发肠道系统的免疫反应以及生吃腌制海产品容易引发肠道感染. 而青年人群的免疫调节机制和对细菌感染的抵抗能力, 以及自身情绪等精神因素的调节能力相对较强, 从而使得青年人群受这些因素影响较小有关. 有学者指出[19], 许多患者的腹泻症状与进食奶制品有关的原因是因为人体缺乏分解牛奶中乳糖所必需的乳糖酶. 而乳糖、果糖不耐受导致的腹泻虽然其症状相似, 但其并非IBS患者. 与长期食用奶制品的欧美人不一样的是, 亚洲人群分泌乳糖酶的基因可能会随着年龄的增长而关闭从而导致乳糖不耐受而引起食用乳制品后出现腹泻等相应的症状. 本研究发现, 虽然在经常食用乳制品的人群中其符合罗马III IBS诊断标准的比例明显高于不经常食用乳制品的人群(10.00% *vs* 4.30%), 但经常食用乳制品并非这一人群IBS患病的主要危险因素. 我们猜想其主要原因或许与现在35岁以下的青年人群大多是在我国改革开放后出生的80后, 由于人民生活水平的提高及生活方式的改变, 很多人自婴儿时期开始就长期食用乳制品而使得这部分人群对乳糖的分解能力高于本地区长期极少食用乳制品的中老年人有关; 另一方面, 也提醒临床医生今后在诊断IBS的时候, 应该重视询问患者腹泻的症状是否与进食富含乳糖的乳制品等食物密切相关, 排除乳糖不耐受的情况从而避免误诊并能更好地指导患者的饮食.

一项统计[20]发现, 最常见的4种诱发或加重IBS症状的食物依次为冷食、辛辣饮食、生食、油腻饮食. 贺星等[21]研究饮食因素在肠易激综合征患者中的作用, 也发现, 高频率进食生冷食物为IBS患病的危险因素之一. 本研究得到相同的提示, 喜食生冷食品是南宁市青年人群发生IBS的主要危险因素, 考虑可能是在生冷食品的刺激下, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)从颗粒细胞内释放, 而5-HT作用于相应受体引起胃肠道平滑肌收缩, 使胃肠道张力增加, 肠蠕动加快. 由于5-HT能直接或者间接影响肠道的动力以及分泌功能, 改变肠道运动与内脏敏感性, 其水平的改变可导致IBS患者可出现腹泻、恶心和呕吐[22]. 另外, 由于南宁地处亚热带, 天气炎热潮湿, 不规则的摄入冷饮在青年人群很常见, 而冷水摄入可能会导致的内脏感觉阈值降低[23], 从而导致腹泻型IBS患者的症状发作. 如前所述, 本地区青年学生成为IBS的高发人群其主要因素也可能是因为他们具有喜欢进食生冷食物这一共同的饮食习惯有关. 因此, 对于本地区青年人的健康教育应该注重建议他们尽量减少进食生冷食品. 某些食物中营养物质的存在, 特别是短链的碳水化合物, 这些小分子物质可增加远端回肠和结肠的水量及被结肠细菌发酵, 而产生气体. 水和气体体积的增加可导致管腔扩张, 使得胃肠道痛阈降低或出现动力障碍, 从而导致IBS症状的出现或加重[24]. 水果富含短链糖类, 进入结肠后可迅速地被细菌发酵从而产生气体进而诱发IBS症状的出现. 本研究亦提示喜食水果也是本地区青年人IBS患者患病的一项重要的危险因素. 与我国同属亚热带的广东省研究[25]结果一致. 一项西班牙的研究[26]提示, 坚持较低的低发酵性寡糖、双糖、单糖及多元醇(FODMAP)饮食可以改善IBS患者和功能性腹胀症状. 参考

国外经验, 可给予IBS患者限制富含碳水化合物和脂肪饮食的建议.

IBS的影响因素较多, 只有开展不同地区、不同人群、不同形式、不同途径的调查研究才能有针对性地进行干预, 本研究提示南宁市35岁以下青年IBS患病率为5.19%. 喜食生冷食品、水果是本地区青年人群IBS患病的主要危险因素. 限制生冷食品、水果的摄入, 对于控制IBS的发生有一定的意义. 当然, 还需要更多的研究来提高我们对IBS患病影响因素的认识, 使IBS可能的危险因素在生活中降到最低限度.

4 参考文献

1 Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1127-1133 [PMID: 23778308 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283632bf2]

2 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡篮, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平. 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5365-5370

3 Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691-699 [PMID: 20074154 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06120.x]

4 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561]

5 Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634-641 [PMID: 23644955 DOI: 10.1038/ajg.2013.105]

6 Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 755-764 [PMID: 24156644]

7 Doshi JA, Cai Q, Buono JL, Spalding WM, Sarocco P, Tan H, Stephenson JJ, Carson RT. Economic burden of irritable bowel syndrome with constipation: a retrospective analysis of health care costs in a commercially insured population. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 382-390 [PMID: 24684643]

8 Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckxstaens G, De Giorgio R, Delvaux M, Drossman DA, Foxx-Orenstein AE, Guarner F, Gwee KA, Harris LA, Hungin AP, Hunt RH, Kellow JE, Khalif IL, Kruis W, Lindberg G, Olano C, Moraes-Filho JP, Schiller LR, Schmulson M, Simrén M, Tzeuton C. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 356-366 [PMID: 22499071 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247157c]

9 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]

10 Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 88-93 [PMID: 21443718 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06641.x]

11 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 李超, 贺星, 弓三东. 肠易激综合征患者一般流行病学特征分析. 解放军医药杂志 2014; 26: 3-6

12 吴芳. 杭州社区人群肠易激综合征发病相关因素分析. 杭州: 浙江大学, 2011

13 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S29023]

14 Liu Y, Liu L, Yang Y, He Y, Zhang Y, Wang M, Chen S, Yao S. A school-based study of irritable bowel syndrome in medical students in beijing, china: prevalence and some related factors. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 124261 [PMID: 25371668 DOI: 10.1155/2014/124261]

15 Gulewitsch MD, Enck P, Hautzinger M, Schlarb AA. Irritable bowel syndrome symptoms among German students: prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 311-316 [PMID: 21399505 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283457b1e]

16 蒋文瑜, 张红杰. 肠易激综合征患者的自主神经功能失调与内脏高敏感性. 中华消化杂志 2012; 32: 499-501

17 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]

18 Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287 [PMID: 25623659 DOI: 10.1038/ajg.2014.427]

19 张永建, Bruce Kenney, 吴华. IPCEA全科医学教学病例—肠易激综合征误诊知多少. 中国全科医学 2014; 17: 749-751, 760

20 王维达, 方秀才, 朱丽明, 费贵军, 吴东, 王智凤, 柯美云. 肠易激综合征患者症状发作与饮食关系的调查. 胃肠病学 2012; 17: 110-114

21 贺星, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东. 饮食因素在肠易激综合征患者中的作用. 解放军医药杂志 2014; 26: 21-24

22 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 巩仔鹏, 杨庆, 阚晓溪, 阮从潇, 张瑞杰, 朱晓新. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及5-羟色胺含量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1226-1233

23 Zuo XL, Li YQ, Shi L, Lv GP, Kuang RG, Lu XF, Li JM, Desmond PV. Visceral hypersensitivity

同行评价

本文对南宁市五个城区35岁以下青年IBS患病情况及相关因素进行了调查, 并与之前的全年龄段人群的结果进行了对比分析, 有较好的科学意义和实用价值.

following cold water intake in subjects with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006; 41: 311-317 [PMID: 16741609]
24 Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 707-717 [PMID: 23588241 DOI: 10.1038/ajg.2013.96]
25 Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, Zhan Q, Wang XF, Liu SD. Association between Diet and Lifestyle Habits and Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Gut Liver* 2014 Sep 30. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25266811 DOI: 10.5009/gnl13437]
26 Huamán JW, Felip A, Guedea E, Jansana M, Videla S, Saperas E. [The diet low in fermentable carbohydrates short chain and polyols improves symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders in Spain]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 113-122 [PMID: 25458546 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.08.007]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2341

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2341-2345
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果

王建军, 刘大晗

王建军, 河南大学淮河医院肿瘤科 河南省开封市 475001
刘大晗, 河南大学淮河医院普通外科 河南省开封市 475001
王建军, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科综合治疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由王建军与刘大晗共同写作完成.
通讯作者: 刘大晗, 副主任医师, 475001, 河南省开封市包北路8号, 河南大学淮河医院普通外科. 42546557@qq.com
电话: 0371-23906644
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer

Jian-Jun Wang, Da-Han Liu

Jian-Jun Wang, Department of Oncology, Huaihe Hospital of He'nan University, Kaifeng 475001, He'nan Province, China
Da-Han Liu, Department of General Surgery, Huaihe Hospital of He'nan University, Kaifeng 475001, He'nan Province, China
Correspondence to: Da-Han Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Huaihe Hospital of He'nan University, 8 Baobei Road, Kaifeng 475001, He'nan Province, China. 42546557@qq.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil (5-Fu) in treating patients with 5-Fu resistant advanced colorectal cancer.

METHODS: Eighty-five patients with 5-Fu resistant advanced colorectal cancer were randomly into a study group (45 cases) and a control group (40 cases). The clinical effects, the scores of quality of life and side effects were compared for the two groups.

RESULTS: The partial remission (PR) rate, overall response rate (RR), and clinical benefit rate (CBR) for the study group were significantly higher than those for the control group (64.44% *vs* 35.00%, 64.44% *vs* 35.00%, 88.89% *vs* 57.50%; $P < 0.05$). The scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function for the two groups of patients after chemotherapy were significantly higher than those before chemotherapy (88.56 ± 7.24 *vs* 68.33 ± 9.24, 75.89 ± 7.03 *vs* 53.78 ± 9.67, 80.56 ± 7.24 *vs* 59.33 ± 9.24, 81.89 ± 7.03 *vs* 58.78 ± 9.67, 74.78 ± 7.86 *vs* 52.74 ± 9.46, 78.53 ± 7.55 *vs* 68.35 ± 9.33, 64.88 ± 7.02 *vs* 53.75 ± 9.80, 69.93 ± 7.55 *vs* 59.35 ± 9.33, 69.28 ± 7.00 *vs* 58.75 ± 9.80, 61.94 ± 7.89 *vs* 51.73 ± 9.85; $P < 0.05$). The scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function for the study group after chemotherapy were significantly higher than those for the control group (88.56 ± 7.24 *vs* 78.53 ± 7.55, 75.89 ± 7.03 *vs* 64.88 ± 7.02, 80.56 ± 7.24 *vs* 69.93 ± 7.55, 81.89 ± 7.03 *vs* 69.28 ± 7.00, 74.78 ± 7.86 *vs* 61.94 ± 7.89; $P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of gastrointestinal reaction, nausea and vomiting, neutropenia, acetylcholine syndrome, thrombocytopenia or anemia between the two groups (42.22% *vs* 52.50%, 4.44% *vs* 7.50%, 40.00% *vs* 60.00%, 0.00% *vs* 0.00%, 35.56% *vs*

背景资料
目前, 手术是治疗大肠癌的主要手段, 但晚期大肠癌患者错失了手术治疗的最佳时机, 生存率较低, 只能采取以化疗为主的综合治疗方案延长生存期. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为治疗晚期大肠癌的常用药物, 但部分5-Fu耐药患者无法取得有效治疗效果.

同行评议者
王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科

研发前沿
以5-Fu为基础的各种化疗方案能够有效控制肿瘤生长、提高患者生存质量. 但随着5-Fu的长期应用, 临床上部分耐5-Fu患者治疗效果不甚理想, 化疗方案有待进一步优化.

42.50%, 11.11% *vs* 15.00%, 26.67% *vs* 20.00%, 0.00% *vs* 0.00%, 13.33% *vs* 12.50%, 2.22% *vs* 5.00%, 13.33% *vs* 17.50%, 0.00% *vs* 0.00%; $P > 0.05$).

CONCLUSION: Camptothecin plus 5-Fu in treating patients with 5-Fu resistant advanced colorectal cancer has appreciated curative effect and can improve the quality of life, without increasing adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Camptothecin; 5-fluorouracil; Resistant; Advanced colorectal cancer

Wang JJ, Liu DH. Clinical effects of camptothecin plus 5-fluorouracil in treating patients with 5-fluorouracil resistant advanced colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2341-2345 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2341.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2341

摘要

目的: 分析开普拓联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的疗效.

方法: 按照化疗方案不同将85例对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者分为实验组(开普拓+5-Fu)45例和对照组(开普拓)40例, 比较两组患者疗程结束时临床疗效、化疗前后生活质量评分变化情况以及不良反应发生情况.

结果: 实验组患者部分缓解率(partial remission, PR)、总有效率(overall response rate, RR)及临床获益率(clinical benefit rate, CBR)均显著高于对照组(64.44% *vs* 35.00%、64.44% *vs* 35.00%、88.89% *vs* 57.50%), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高, 与同组化疗前比较(88.56分±7.24分 *vs* 68.33分±9.24分、75.89分±7.03分 *vs* 53.78分±9.67分、80.56分±7.24分 *vs* 59.33分±9.24分、81.89分±7.03分 *vs* 58.78分±9.67分、74.78分±7.86分 *vs* 52.74分±9.46分, 78.53分±7.55分 *vs* 68.35分±9.33分、64.88分±7.02分 *vs* 53.75分±9.80分、69.93分±7.55分 *vs* 59.35分±9.33分、69.28分±7.00分 *vs* 58.75分±9.80分、61.94分±7.89分 *vs* 51.73分±9.85分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 实验组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著高于对照组(88.56分±7.24分 *vs* 78.53分±7.55分、75.89分±7.03分 *vs* 64.88分±7.02分、80.56分±7.24分 *vs* 69.93分±7.55分、81.89分±7.03分 *vs* 69.28分±7.00分、74.78分±7.86分 *vs* 61.94分±7.89分), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者胃肠反应、恶心呕吐、中性粒细胞减少、乙酰胆碱综合征、血小板减少、贫血发生率发生率及严重程度比较(42.22% *vs* 52.50%、4.44% *vs* 7.50%、40.00% *vs* 60.00%、0.00% *vs* 0.00%、35.56% *vs* 42.50%、11.11% *vs* 15.00%、26.67% *vs* 20.00%、0.00% *vs* 0.00%, 13.33% *vs* 12.50%、2.22% *vs* 5.00%, 13.33% *vs* 17.50%、0.00% *vs* 0.00%), 差异均无统计学意义($P>0.05$).

结论: 开普拓联合5-Fu方案临床疗效显著, 可以明显改善患者生活质量, 且不增加不良反应, 可作为治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的优选化疗方案.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 开普拓; 5-氟尿嘧啶; 耐药; 晚期大肠癌

核心提示: 本研究中针对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药的晚期大肠癌患者的临床特点, 采用开普拓联合5-Fu的化疗方案, 主要是由于开普拓抑制瘤细胞核酸重组的效果与5-Fu抑制肿瘤核酸合成的效果有相互协同作用, 二者联用能够达到更好的抗肿瘤效果.

王建军, 刘大睦. 开普拓联合5-氟尿嘧啶治疗对5-氟尿嘧啶耐药晚期大肠癌的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2341-2345 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2341.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2341

0 引言

大肠癌是消化系常见恶性肿瘤, 我国是大肠癌高发地区. 目前, 手术是治疗大肠癌的主要手段, 但晚期大肠癌患者错失了手术治疗的最佳时机, 生存率较低, 只能采取以化疗为主的综合治疗方案延长生存期[1]. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为治疗晚期大肠癌的常用药物, 但部分5-Fu耐药患者无法取得有效治疗效果[2]. 如何选择有效治疗方案治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌是目前临床医生普遍关注的问题. 河南大学淮河医院采用开普拓联合5-Fu

治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌取得了较为满意的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取河南大学淮河医院2012-10/2014-10收治的85例对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者的临床资料. 纳入标准: (1)符合第7版日本《大肠癌诊疗规范》[3]中晚期大肠癌相关诊断标准; (2)经组织病理学检查或细胞学检查确诊; (3)预计生存期超过3 mo, 卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)评分>60分; (4)采用以5-Fu为主的化疗方案治疗3个疗程以上治疗失败且病情仍进展. 排除标准: (1)合并肠梗阻者; (2)有外周感觉神经疾病者; (3)合并其他部位恶性肿瘤者; (4)有严重心脏或肝肾功能疾病者; (5)不能配合完成本次研究者. 按照化疗方案不同将85例患者分为实验组(开普拓+5-Fu)45例和对照组(开普拓)40例. 实验组男27例, 女18例, 患者年龄为32-69岁, 平均年龄为45.85岁±8.22岁, 结肠癌30例, 直肠癌15例; 对照组男26例, 女14例, 患者年龄为31-69岁, 平均年龄为44.97岁±8.36岁, 结肠癌25例, 直肠癌15例. 两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 开普拓, 商品名: 盐酸伊立替康注射液, Pfizer(Perth) Pty Limited公司生产, 批准文号: H20090659, 规格: 0.3 g: 15 mL×5支; 5-Fu, 通化茂祥制药有限公司生产, 国药准字: H22023469, 规格: 250 mg: 10 mL×5支.

1.2 方法

1.2.1 化疗方案: 实验组患者给予开普拓联合5-Fu治疗: 开普拓160 mg/(m^2•d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在1.0 h. 5-Fu 200 mg/(m^2•d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在25 min, 之后使用静脉泵匀速泵注5-Fu 48 h, 剂量为2.4 mg/(m^2•d). 1次/wk, 连续4 wk为1疗程, 前3 wk化疗, 第4周停药休息, 连续治疗3疗程.

对照组患者仅给予开普拓治疗: 开普拓160 mg/(m^2•d), 匀速静脉滴注, 滴注时间控制在1.0 h. 1次/wk, 连续4 wk为1疗程, 前3 wk化疗, 第4周停药休息, 连续治疗3疗程.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者疗程结束时临床疗效、化疗前后生活质量评分变化情况以及不良反应发生情况. 临床疗效评价标准: 完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤完全消失; 部分缓解(partial remission, PR): 肿瘤体积缩小50%以上; 病情稳定(stable disease, SD): 肿瘤体积缩小50%以下; 病情进展(progressive disease, PD): 肿瘤体积无变化或出现新病灶; 总有效率(overall response rate, RR) = (CR+PR)/总病例数×100%; 临床获益率(clinical benefit rate, CBR) = (CR+PR+SD)/总病例数×100%[4]. 生活质量评分采用EORTCQLQ-C30评分量表, 包括躯体、角色、认知、情绪、社会等5个功能领域共30项, 得分越高表明生活质量越高[5]. 不良反应严重程度标准: 0级: 无不良反应; Ⅰ级: 轻度不良反应; Ⅱ级: 中度不良反应但可耐受; Ⅲ级: 中度不良反应且不可耐受; Ⅳ级: 严重不良作用, 完全不耐受[6].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 实验组患者PR率、RR率及CBR率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者化疗前后生活质量评分比较 两组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著升高, 与同组化疗前比较, 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者化疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者胃肠反应、恶心呕吐、中性粒细胞减少、乙酰胆碱综合征、血小板减少、贫血发生率及严重程度比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

化疗是临床治疗晚期大肠癌的主要手段, 5-Fu是抗肿瘤化疗方案的常用药物, 对晚期大肠癌有良好的临床效果, 一直沿用近半个世纪[7]. 以5-Fu为基础的各种化疗方案能够有效控制肿瘤生长、提高患者生存质量[8]. 但随着5-Fu的长期应用, 临床上部分耐5-Fu患者治疗效果不甚理想, 化疗方案有待进一步优化.

相关报道

袁志平等的研究指出, 晚期大肠癌患者经5-Fu持续静脉滴注以48 h疗效最佳, 且无明显骨髓抑制发生. 开普拓为新型抗癌药物, 是拓扑异构酶Ⅰ的强效抑制剂, 能够通过抑制拓扑异构酶Ⅰ的活性阻断肿瘤细胞DNA链重组过程, 破坏DNA长链, 对肿瘤细胞产生不可逆伤害, 最终达到灭杀肿瘤细胞的效果.

同行评价
本研究设计合理, 方法科学, 结果可靠, 讨论有深度, 有一定的学术价值.

表 1 两组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	CR	PR	SD	PD	RR	CBR
实验组	45	0(0.00)	29(64.44)[a]	11(24.44)	5(11.11)[a]	29(64.44)[a]	40(88.89)[a]
对照组	40	0(0.00)	14(35.00)	9(22.50)	17(42.50)	14(35.00)	23(57.50)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; PD: 病情进展; RR: 总有效率; CBR: 临床获益率.

表 2 两组患者化疗前后生活质量评分比较 (men ± SD, 分)

分组	*n*	时间	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能
实验组	45	化疗前	68.33 ± 9.24	53.78 ± 9.67	59.33 ± 9.24	58.78 ± 9.67	52.74 ± 9.46
		化疗后	88.56 ± 7.24[ac]	75.89 ± 7.03[ac]	80.56 ± 7.24[ac]	81.89 ± 7.03[ac]	74.78 ± 7.86[ac]
对照组	40	化疗前	68.35 ± 9.33	53.75 ± 9.80	59.35 ± 9.33	58.75 ± 9.80	51.73 ± 9.85
		化疗后	78.53 ± 7.55[a]	64.88 ± 7.02[a]	69.93 ± 7.55[a]	69.28 ± 7.00[a]	61.94 ± 7.89[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	严重程度	胃肠反应	恶心呕吐	中性粒细胞减少	乙酰胆碱综合征	血小板减少	贫血
实验组	45	Ⅰ-Ⅱ级	19(42.22)	18(40.00)	16(35.56)	12(26.67)	6(13.33)	6(13.33)
		Ⅲ-Ⅳ级	2(4.44)	0(0.00)	5(11.11)	0(0.00)	1(2.22)	0(0.00)
对照组	40	Ⅰ-Ⅱ级	21(52.50)	24(60.00)	17(42.50)	8(20.00)	5(12.50)	7(17.50)
		Ⅲ-Ⅳ级	3(7.50)	0(0.00)	6(15.00)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)

5-Fu为尿嘧啶同类物, 属于核糖核酸的组分[9], 进入人体后经代谢在细胞内化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 能够阻断脱氧核糖尿苷酸转化为胸苷酸的过程, 干扰瘤细胞酶系并抑制肿瘤细胞RNA和DNA合成过程, 达到强效抗肿瘤效果[10]. 5-Fu经静脉用药后可在体液中广泛分布, 药效发挥迅速, 但4 h后5-Fu经代谢从血中消失, 因此临床用药时首次给药后进行静脉泵匀速泵注维持化疗效果[11]. 袁志平等[12]的研究指出, 晚期大肠癌患者经5-Fu持续静脉滴注以48 h疗效最佳, 且无明显骨髓抑制发生. 开普拓为新型抗癌药物, 是拓扑异构酶Ⅰ的强效抑制剂, 能够通过抑制拓扑异构酶Ⅰ的活性阻断肿瘤细胞DNA链重组过程, 破坏DNA长链, 对肿瘤细胞产生不可逆伤害, 最终达到灭杀肿瘤细胞的效果[13]. 临床研究[14]表明, 开普拓单药抗肿瘤有效率约为30%-40%, 本研究中对照组RR率为35.00%, 与上述研究基本相似. 本研究中两组患者化疗后各项生活质量评分均显著升高, 与同组化疗前比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表明上述两种药物均对改善患者生活质量有确切疗效.

本研究中针对5-Fu耐药的晚期大肠癌患者的临床特点, 采用开普拓联合5-Fu的化疗方案, 主要是由于开普拓抑制瘤细胞核酸重组的效果与5-Fu抑制肿瘤核酸合成的效果有相互协同作用, 二者联用能够达到更好的抗肿瘤效果[15,16]. 本研究结果显示实验组患者PR率、RR率及CBR率均显著高于对照组, 表明开普拓联合5-Fu的化疗方案对耐5-Fu的晚期大肠癌患者有显著疗效, CBR率可达88.89%. 实验组患者化疗后各项生活质量评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表明开普拓联合5-Fu的化疗方案在改善耐5-Fu的晚期大肠癌患者生活质量上有显著临床优势. 另外, 两组患者5-Fu不良反应发生率及严重程度比较, 差异均无统计学意义(*P*>0.05), 提示两药联用不会增加不良作用.

总之, 开普拓联合5-Fu方案临床疗效显著, 可以明显改善患者生活质量, 且不增加不良反应, 可作为治疗对5-Fu耐药的晚期大肠癌的优选化疗方案.

4 参考文献

1 崔恒官, 曹秀峰. 手术为主的大肠癌综合治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1774-1780
2 冉飞武, 张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展. 癌症进展 2008; 6: 229-235
3 刘荫华, 姚宏伟. 第7版日本《大肠癌诊疗规范》解读与结直肠癌手术实践. 中国实用外科杂志 2012; 32: 709-713
4 Yoshio K, Murakami N, Morota M, Harada K, Kitaguchi M, Yamagishi K, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Mayahara H, Ito Y, Sumi M, Kanazawa S, Itami J. Inverse planning for combination of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *J Radiat Res* 2013; 54: 1146-1152 [PMID: 23728322 DOI: 10.1093/jrr/rrt072]
5 刘婷婕, 陈坤. 生活质量量表在生活质量评价中的应用. 中国临床康复 2006; 10: 113-116
6 Sicam RV, Huang KG, Chang YC, Lee CL. Maintenance of ovarian function in end-of-life cervical cancer patient following primary surgico-radiotherapy and ovarian transposition. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 204-207 [PMID: 23653838 DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.204]
7 蔡晓虹, 赵新, 尹序德, 周澄亚, 向国霞. 开普拓联合奥沙利铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃肠道癌疗效观察. 四川肿瘤防治 2006; 19: 245-247
8 欧传活, 吴建语, 黄伶茜, 文军程. XELOX方案与FOLFOX方案治疗101例晚期大肠癌的临床观察. 中国医院用药评价与分析 2011; 11: 166-168
9 姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿密啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 149-152
10 徐海燕, 罗芳. 西妥昔单抗联合5-氟尿嘧啶治疗晚期大肠癌临床研究. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 371-373
11 周卫青. 开普拓联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌的临床观察. 医药论坛杂志 2011; 9: 149-150
12 袁志平, 吴亚琳, 彭生才, 贾钰铭. 5-氟尿嘧啶联合草酸铂时辰化疗治疗晚期大肠癌的临床观察. 肿瘤预防与治疗 2009; 22: 26-29, 117
13 管忠震. 开普拓在晚期大肠癌治疗中的应用及研究进展. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 718-719
14 杨慧. 化疗药物开普拓毒副反应的护理进展. 护理与康复 2007; 6: 88-90
15 侯冰宗, 周少朋, 房思炼, 李霄凌, 莫湘琼. 开普拓、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙时辰化疗治疗大肠癌肝转移的临床观察. 中华普通外科学文献(电子版) 2008; 2: 291-293
16 姚烨. 晚期大肠癌的化疗进展. 中国药业 2008; 17: 75-77

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2346

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2346-2350
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效

聂 军, 袁晓梅, 吴伟民

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是导致消化性溃疡的一种主要致病因子. 在2012年井冈山共识中指出凡*H. pylori*相关性溃疡一旦确诊, 强烈推荐根除*H. pylori*治疗; 常规抑酸治疗溃疡治愈后年复发率可达40%-70%, 根除*H. pylori*后复发率则<5%以下. 所以, 消化性溃疡患者根除*H. pylori*治疗就显得十分重要.

聂军, 袁晓梅, 吴伟民, 遵义市第一人民医院(遵义医学院第三附属医院)消化内科 贵州省遵义市 563002
聂军, 副主任医师, 主要从事消化内科的研究.
作者贡献分布: 本文主要由聂军、袁晓梅及吴伟民共同写作完成.
通讯作者: 聂军, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰北路98号, 遵义市第一人民医院(遵义医学院第三附属医院)消化内科. niejzy@vip.sina.com
电话: 0851-28923506
收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer

Jun Nie, Xiao-Mei Yuan, Wei-Min Wu

Jun Nie, Xiao-Mei Yuan, Wei-Min Wu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi (the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College), Zunyi 563002, Guizhou Province, China
Correspondence to: Jun Nie, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi (the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical College), 98 Fenghuang North Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. niejzy@vip.sina.com
Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of bismuth containing quadruple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in patients with peptic ulcer.

METHODS: Two hundred and eighty-eight peptic ulcer patients with *H. pylori* infection were randomly divided into either an observation group or a control group, with 144 cases in each group. The observation group received quadruple therapy (colloidal bismuth pectin, pantoprazole, furazolidone and amoxicillin, 10 d). The control group received the standard triple therapy (pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin, 10 d). The ulcer healing rate, *H. pylori* eradication rate and adverse reaction were compared between the two groups.

RESULTS: The observation group had a higher rate of eradication than the control group. The healing rates of gastric ulcer and duodenal ulcer in the observation group were 91.5% and 94.1%, respectively, significantly higher than 73.5% and 71.1% in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Bismuth containing quadruple therapy is associated with a higher rate of *H. pylori* eradication and a low incidence of adverse reactions compared with the standard triple therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colloidal Bismuth pectin; *Helicobacter pylori*; Quadruple therapy

Nie J, Yuan XM, Wu WM. Efficacy of bismuth containing quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2346-2350 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2346.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2346

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

摘要

目的: 探讨含铋剂的四联疗法在根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的疗效研究.

方法: 将*H. pylori*感染的消化性溃疡病例288例, 随机分为观察组和对照组各144例; 观察组: 胶体果胶铋+泮托拉唑+呋喃唑酮+阿莫西林四联疗法, 疗程10 d; 对照组: 泮托拉唑+阿莫西林+克拉霉素标准三联疗法, 疗程10 d. 将两组溃疡总有效率、*H. pylori*根除率和不良反应进行比较.

结果: 观察组较对照组有较高的根除率, 观察组分别为胃溃疡91.5%、十二指肠溃疡94.1%, 对照组则分别为73.5%、71.1%, 差异有统计学意义($P<0.05$). 药物不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 含铋剂四联疗法根除*H. pylori*感染根除率高、价廉, 潜在的不良反应发生率低, 是目前较为理想的根除*H. pylori*方案.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胶体果胶铋; 幽门螺杆菌; 四联疗法

核心提示: 本研究组采用四联疗法治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡患者, 结果显示其溃疡有效率: 胃溃疡(gastric ulcer, GU)为94.9%、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)为97.6%; *H. pylori*根除率: GU为91.5%、DU为94.1%; 对照组: GU为73.5%、DU为71.1%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明四联疗法治疗*H. pylori*具有疗效可靠, 与于桂华报道相一致.

聂军, 袁晓梅, 吴伟民. 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2346-2350
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2346.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2346

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)、胃癌等的主要因素. Maastricht Ⅱ共识推荐标准三联治疗方法(质子泵抑制剂+阿莫西林+克拉霉素)治疗*H. pylori*的感染[1]. 标准三联治疗方法的*H. pylori*根除率通常不足80%[2]. 所以, Maastricht IV共识指出[3], 在克拉霉素耐药高的地区(>15%-20%)首选含铋剂四联抗*H. pylori*方案. 2012我国井冈山共识[4]也推荐将含铋四联疗法作为一线方案用于*H. pylori*根除治疗. 收集2012-07/2014-02在遵义市第一人民医院门诊及住院明确诊断为消化性溃疡并*H. pylori*感染病例共288例, 分别采用含铋剂四联疗法和标准三联疗法进行对比疗效观察, 结果含铋剂四联疗法疗效明显优于标准三联疗法, 现报道如下.

相关报道 近年来, 随着根除*H. pylori*治疗的普及越来越严重的抗生素滥用, *H. pylori*耐药逐年上升, 明显影响了临床治疗的效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取遵义市第一人民医院门诊或者住院的患者288例, 并随机分成观察组和对照组; 其中观察组144例, 男84例、女60例, 年龄18-76岁, 平均年龄43.7岁, 病程5 d-12年, 平均1.1年±0.7年, 其中GU 59例, DU 85例, 溃疡大小为0.3-2.2 cm; 对照组144例, 男92例, 女52例, 年龄19-65岁, 平均46.3岁, 病程4 d-10年, 平均1.5年±0.5年, 其中GU 68例, DU 76例, 溃疡大小为0.2-2.0 cm. 两组在年龄、性别、病程、临床表现、溃疡面积等相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 入选条件: 全部符合以下条件: (1)所有患者临床主要症状为上腹部饱胀、返酸与疼痛; (2)遵义市第一人民医院2 wk内胃镜检查确诊为GU或DU患者; (3)*H. pylori*感染诊断[5]: 经^{14}C或^{13}C-尿素呼气试验(^{14}C or ^{13}C-urea breath test, ^{14}C或^{13}C-UBT)阳性或胃镜下黏膜组织快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)阳性者; (4)年龄≥18岁, 男女不限; (5)未接受过*H. pylori*根除治疗. 剔除条件[6]: 具备以下条件之一: (1)溃疡合并出血、穿孔或幽门梗阻; (2)有腹部手术史; (3)癌性溃疡或溃疡恶变未能排除者; (4)对有关药物过敏; (5)治疗前4 wk内使用过质子泵抑制剂、H受体拮抗剂(H_2RA)、铋剂及抗生素者; (6)服用非甾体抗炎药者; (7)合并有心、肝、肾、肺功能不全者; (8)妊娠期或哺乳期妇女; (9)患者不能正确表达自己主诉, 如精神病、严重神经官能症.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对288例病例随机分为观察组144例、对照组144例. 观察组: 胶体果胶铋干混悬剂(湖南华纳大药厂有限公司)150 mg *qid*(餐前1 h以及睡前服用)+阿莫西林[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司]1.0 g+呋喃唑酮(山西太原药

应用要点
应选用符合本地区的*H. pylori*根除方案兼顾高效及价廉, 治疗方案选取应该因地、因人而异, 必须强调个体化治疗.

表 1 观察组与对照组溃疡有效率的比较 *n*(%)

病类	分组	*n*	治愈	有效	无效	有效率
胃溃疡	观察组	59	31(52.5)	25(42.4)	3(5.1)	56(94.9)
	对照组	68	27(39.7)	31(45.6)	10(14.7)	58(85.3)
十二指肠溃疡	观察组	85	55(64.7)	28(32.9)	1(2.35)	83(97.6)
	对照组	76	45(59.2)	19(25.0)	12(15.8)	64(84.2)

表 2 观察组和对照组幽门螺杆菌根除率的比较

病类	分组	*n*	无效(阳性)/*n*)	根除(阴性)/*n*)	根除率(%)
胃溃疡	观察组	59	5	54	91.5
	对照组	68	18	50	73.5
十二指肠溃疡	观察组	85	5	80	94.1
	对照组	76	22	54	71.1

表 3 观察组与对照组治疗不良反应比较 (*n* = 144)

分组	皮疹	头昏	头痛	腹泻	便秘	恶心呕吐	总发生率(%)
观察组	0	1	0	2	3	3	6.25
对照组	1	1	1	2	3	5	9.03

业有限公司)0.1 g+泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司)40 mg, 口服, 2次/d. 对照组: 泮托拉唑40 mg+阿莫西林1.0 g+克拉霉素0.5 g, 口服, 2次/d. 两组患者的治疗疗程均为10 d. 监测患者的症状与治疗不良反应情况. 疗程结束4 wk后复查, 复查胃镜者RUT检查阴性为*H. pylori*根除; 复查者^{14}C或^{13}C-UBT阴性为*H. pylori*根除.

1.2.2 疗效评定标准: 疗程结束4 wk后, 按方法中规定的标准判断*H. pylori*根除情况. 根除标准: 复查胃镜者RUT基于胃窦与胃体2个部位均阴性才判断为阴性. 安全性: 记录治疗期间发生的任何不良反应. 监测患者的症状缓解情况以及不良反应情况: 是否出现皮疹、头晕、头疼、恶心呕吐、腹泻、便秘[6].

1.2.3 溃疡愈合判断标准: (1)痊愈: 溃疡完全愈合或瘢痕形成, 周围炎症消退(S期); (2)有效: 溃疡面积缩小>50%或溃疡数量减少, 溃疡周围有轻度炎症(H期); (3)无效: 溃疡面积缩小<50%或无变化和加重(A期); 总有效率 = (痊愈+有效)/例数×100%[7].

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行处理分析, 两组患者计数资料的比较采用χ^2检验, 计量资料的比较采用*t*检验; *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者溃疡有效率比较 通过表1可见观察组优于对照组, 但两组间总有效率差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.2 两组患者*H. pylori*根除率的比较 观察组和对照组*H. pylori*根除率比较, 观察组: GU为91.5%、DU为94.1%, 对照组: GU为73.5%、DU为71.1%; 观察组根除率明显组高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组患者治疗不良反应的比较 两组的治疗不良反应比较差异不明显, 无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

2.4 两组患者临床表现改善的比较 两组患者治疗后上腹饱胀、反酸以及疼痛均有了较为显著的改善, 观察组与对照组的临床症状消失率分别为89.6%、85.4%. 差异不明显, 无统计学意义(*P*>0.05).

3 讨论

*H. pylori*是导致消化性溃疡的一种主要致病因子. 在2012年井冈山共识中指出凡*H. pylori*相关性溃疡一旦确诊, 强烈推荐根除*H. pylori*治疗; 常规抑酸治疗溃疡治愈后年复发率可达40%-70%, 根除*H. pylori*后复发率则<5%以

下. 所以, 消化性溃疡患者根除*H. pylori*治疗就显得十分重要[8]. 但近年来, 随着根除*H. pylori*治疗的普及越来越严重的抗生素滥用, *H. pylori*耐药逐年上升, 明显影响了临床治疗的效果[9].

2007年Graham等[10]提出了*H. pylori*根除方案的评定标准认为理想方案的*H. pylori*根除率>95%, 如≤80%根除率是属于最低的F级, 则不可接受. 在我国, 关于*H. pylori*对几种常用抗生素耐药率的多中心研究结果表明*H. pylori*对克拉霉素和甲硝唑的耐药率升高较快, 特别是甲硝唑耐药率达到了70%(68.5%-73.3%), 甚至更高; 克拉霉素达到23%; 喹诺酮类约为25%; 而对阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药却很低(2%-3%)[11]; 2011年遵义市第一人民医院(遵义医学院第三附属医院)消化内科对贵州省遵义地区*H. pylori*感染及耐药性调查研究[12]结果表明, *H. pylori*对甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为80.87%、6.09%、31.30%、10.43%; 其中, 同国内平均水平相比, 甲硝唑与克拉霉素的耐药率显著升高, 该研究表明*H. pylori*的耐药性与所处的环境以及地区差异有一定的关系; 因此, 标准三联疗法根除率<80%[13], 不宜选取此两种抗生素用于*H. pylori*感染治疗. 应选用符合本地区的*H. pylori*根除方案兼顾高效及价廉, 治疗方案选取应该因地、因人而异, 必须强调个体化治疗.

根据2012年最新MaastrichtⅣ共识及2012年井冈山共识及充分考虑本地区药物的耐药特性, 本组选取胶体果胶铋+阿莫西林+呋喃唑酮+泮托拉唑四联疗法研究取得了满意临床疗效; 此方案在很大程度上避免了*H. pylori*对甲硝唑、克拉霉素的耐药[14], 并且也提高*H. pylori*感染根除率; 本研究组采用四联疗法治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡患者, 结果显示其溃疡有效率: GU为94.9%、DU为97.6%; *H. pylori*根除率: GU为91.5%、DU为94.1%; 对照组: GU为73.5%、DU为71.1%, 观察组优于对照组(P<0.05), 说明四联疗法疗效可靠, 与于桂华[15]报道相一致.

铋剂在酸性环境下形成稳定的凝胶保护层覆盖于溃疡面上, 阻挡胃酸及胃蛋白酶对黏膜屏障的侵蚀, 是一种良好的黏膜保护剂, 同时刺激前列腺素分泌等作用; 对*H. pylori*有抑制作用[16]. 而井冈山共识关于铋剂不良反应的Meta分析中, 仅粪便黑色差异有统计学意义. 观察本组药物不良反应中仅见有大便为黑色及舌苔发黑, 四联法10 d疗程应用铋剂有较高的安全性; 呋喃唑酮抗菌机制是阻扰敏感细胞的细菌系统, 抑制单胺氧化酶, 能够有效调节胃肠神经[17]; 低剂量的呋喃唑酮就可以有效抑制对其敏感的*H. pylori*并且不存在耐药性的菌株. 胃酸中具有较好稳定性的阿莫西林的菌株耐药率高. PPI能够提高抗菌素的活性, 能够提高*H. pylori*根除率; 使临床症状明显得到改善, 药物不良反应也较低, 耐受性较好, 均较对照组有明显疗效, 也符合我国国情及本地区的*H. pylori*治疗方案, 亦非常适合在临床推广.

总之, 选用铋剂四联法具有经济廉价、治疗效果稳定、*H. pylori*根除效果以及患者的依从性好等优点, 应用前景好, 值得临床上推广使用.

同行评价

本研究内容实用, 结果可靠, 有一定的参考价值.

4 参考文献

1 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]

2 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]

3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499]

4 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837

5 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618

6 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬, 成虹. 质子泵抑制剂四联疗法作为幽门螺杆菌根除治疗一线方案的临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 531-534

7 陈亚松, 汪文渊, 蔡晓林. 四联疗法治疗幽门螺杆菌性消化性溃疡疗效观察. 安徽医药 2012; 16: 828-829

8 赵大国, 孙玉平, 潘建军. 10日序贯疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察. 中国医师进修杂志 2006; 29: 24-25

9 张兆红. 既往使用抗生素人群的幽门螺杆菌耐药性研究. 现代医院 2009; 9: 62-63

10 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275-278 [PMID: 17669098 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x]

11 Wang CD, Zhuang ZH, Lu D, Li WQ, Wu T, Chen YL. [Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy to eradicate Helicobacter pylori infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 87-91 [PMID: 20356488]
12 赵林, 毛朝亮, 吴旭, 许晴晴. 贵州省遵义地区幽门螺杆菌感染及耐药性调查研究. 贵州医药 2012; 36: 655-658
13 赵蕊, 霍丽娟. 不同疗程三联及四联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察. 中国实用内科杂志 2012; 32: 796-799
14 Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-238 [PMID: 20557366 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x]
15 于桂华. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡效果的临床观察. 中国卫生产业 2012; 9: 56
16 成虹, 李江, 胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 543-546
17 刘祖炳. 泮托拉唑, 痢特灵联合阿莫西林根除幽门螺杆菌100例. 中国药业 2009; 47: 79-80

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2351

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): 2351-2354
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

混合痔伴可疑Whipple病1例并文献复习

孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲 军

孟庆成, 康春博, 曲军, 航天中心医院普通外科 北京市 100049
卢一艳, 航天中心医院病理科 北京市 100049
孟庆成, 副教授, 副主任医师, 主要从事胃肠、肛肠外科的研究.
作者贡献分布: 本文撰写主要由孟庆成、康春博及卢一艳完成; 病理切片由卢一艳提供并分析; 曲军审校.
通讯作者: 康春博, 副教授, 副主任医师, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 航天中心医院普通外科. chunbokang@163.com
电话: 010-59972320
收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-03-13
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-18

Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review

Qing-Cheng Meng, Yi-Yan Lu, Chun-Bo Kang, Jun Qu

Qing-Cheng Meng, Chun-Bo Kang, Jun Qu, Department of General Surgery, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
Yi-Yan Lu, Department of Pathology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
Correspondence to: Chun-Bo Kang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Aerospace Center Hospital, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. chunbokang@163.com
Received: 2015-02-26 Revised: 2015-03-13
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-18

Abstract

Whipple disease is a rare infectious disease that involves multiple systems, especially the digestive system. Here we report a case of mixed hemorrhoid with Whipple's disease with regard to medical history, clinical manifestations and pathological data. We also performed a literature review to raise the awareness of this rare disease and improves its clinical diagnosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Whipple disease; Diagnosis; Surgical treatment

Meng QC, Lu YY, Kang CB, Qu J. Mixed hemorrhoid with Whipple's disease: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(14): 2351-2354 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2351.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2351

摘要

为提高对罕见病种Whipple病(Whipple disease, WD)的进一步认识, 增强临床疑难疾病的诊断及鉴别诊断能力. 本文对1例可疑直肠WD患者的病史特点、临床症状、手术后的病理资料进行分析, 并进行文献复习. WD临床表现复杂多样, 可累及多系统, 尤其是消化系统, 起病隐匿, 症状可不典型, 易被临床医生忽视, 确诊有赖于活体组织病理检查.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Whipple病; 诊断; 外科治疗

核心提示: Whipple病(Whipple disease, WD)又称肠源性脂肪代谢障碍, 为罕见疾病, 且预后不佳, 临床医生一定要引起足够的重视, 尤其是当病理显示: 肠黏膜固有层过碘酸-希夫染色、糖原染色(periodic acid-Schiff stain)阳性的组织细胞聚集时必须警惕是否并发WD, 建议预防性使用抗生素.

孟庆成, 卢一艳, 康春博, 曲军. 混合痔伴可疑Whipple病1例

背景资料
Whipple病(Whipple disease, WD)是少见的疾病, 临床表现多变, 易误诊, 如不干预治疗, 长期预后差. 直肠WD在临床上极为罕见, 在国内外也少有报道, WD发病率极低, 医生对该病的认识不足. 该病临床上难以判断, 所以常靠病理、电镜及PCR确诊.

同行评议者
黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2351-2354
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2351.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2351

研发前沿
WD是一种少见的由Whipple菌引起的慢性、复发性、多系统感染性疾病. 本病临床表现变化多端, 妇女很少见. 临床上容易误诊误治. 近年来, 随着PCR技术在临床的广泛应用, 本病例报告日渐增多.

0 引言

Whipple病(Whipple disease, WD)是一种少见的由Whipple菌引起的慢性、复发性、多系统感染性疾病, 一般为散发, 不会引起流行. 1907年由Johns Hopkins大学的George Whipple医生[1]首次描述. 本病临床表现变化多端, 经典受累器官系统有胃肠道、关节、心脏、肠系膜等[2]. 发病年龄主要见于30-50岁的男性, 占90%. 妇女儿童则很少见. 由于他可累及人体多个组织、器官, 临床上容易误诊误治, 可造成严重的不良后果[3]. 现将航天中心医院收治的术后病理发现的可疑WD 1例的临床资料分析报告如下.

1 病例报告

患者, 女, 44岁. 因便后肿物脱出伴间断性便后染血5年入院. 既往有人工流产史. 查体: 体温: 36.2 ℃, 脉搏: 92次/min, 呼吸: 18次/min. 营养良好, 全身皮肤、巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大. 心肺未查及明显异常, 腹部未触及压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 双下肢未见浮肿, 神经反射未见异常. 专科检查: 胸膝位可见肛周多个痔核呈环形脱出, 大小约2.5 cm×2.0 cm, 无破溃及出血, 有压痛, 无波动感, 肿物不能回纳. 肛门周围有少许分泌物, 无窦口, 肛周皮肤表面颜色及皮温正常. 肛门指诊: 患者因肛周疼痛剧烈而导致触诊不满意, 肛管内空虚, 未触及瘘管、肿物及残余粪便, 指套退出未染血及脓液, 无血性物流出. 实验室检查: 尿、便常规未见异常; 便隐血试验阳性, 血常规示: 血红蛋白91 g/L, 提示有轻度贫血; 肾功能检查正常. 肝功能检查示: 谷丙转氨酶: 54 IU/L, 谷草转氨酶: 43.7 IU/L, 提示有肝功能异常. 电解质检查示: 阴离子间隙: 7.2 mmol/L, 钾离子: 3.43 mmol/L, 磷离子: 0.5 mmol/L; 心电图示: 大致正常心电图; 胸片及腹部彩超检查均未见异常. 诊断明确为: 混合痔. 入院3 d后在蛛网膜下腔麻醉下行吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)治疗, 术中诊断同术前. 术后将切除的直肠黏膜组织给送病理检查, 回报示(图1): 直肠黏膜慢性炎伴淋巴组织增生, 黏膜内簇状分布中等量组织细胞, 内含吞噬小杆状物, 黏膜下、肌层内见大片出血, 部分血管壁增厚, 符合混合痔并不除外直肠WD. 特殊过碘酸-希夫染色、糖原染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)(图2)呈阳性. 抗酸染色阴性. 术后给予抗生素青霉素治疗1 wk. 随访1年, 患者一般情况可, 未见发热及关节疼痛等症状.

相关报道
WD是一种罕见的以腹泻和吸收障碍等多种胃肠道症状为特征的慢性多系统疾病, 经典受累器官系统有胃肠道、关节、心脏、肠系膜等, 部分患者仅表现为关节、心脏或者神经系统症状.

2 讨论

直肠WD在临床上极为罕见, 在国内外也少有报道, 其原因主要是该病的发病率极低, 其次是与医生对该病的认识不足有关. 目前还没有关于WD的确切发病率报道. 目前认为该病的病因与感染Whipple杆菌有关. Enzinger将未治疗的WD病程分为三个阶段, 不明确和非特异的症状, 如: 游走性多关节痛、厌食、腹胀、咳嗽、胸痛、低热为第1阶段; 第2阶段可持续20年, 出现明显体质量减轻、虚弱、腹泻和腹痛; 第3阶段以脂肪泻、恶病质, 色素沉着、神经病变或视觉异常为特征. 约50%患者在诊断前已有5年以上的症状. 出现关节痛后5年生存率80%, 而出现腹痛和腹泻后5年生存率仅20%[4]. 该疾病为多系统受累, 在消化系统中的病变中以累及小肠最多见, 胃肠道症状比较突出, 典型的WD表现为腹泻、体质量下降、吸收障碍三联征, 大约80%的患者出现这些症状, 可伴有便血等肠道出血症状. 10%-25%的患者没有消化系症状, 这种情况称其为“干性WD”. 有的WD患者仅表现为关节、心脏或者神经系统症状, 常常掩盖消化系症状, 呈现出临床表现复杂多样, 隐匿起病等特点. 该患者化验显示肝功能轻度异常, 文献报道病理上肝损伤表现为Kupffer细胞内特征性损害, 但临床上并不显示肝脏受累的征象[5]. 此例患者除了因患有混合痔而导致的便血外, 无其他任何消化系症状, 术前很难诊断这一合并疾病. 结合病理诊断, 不除外“干性WD”, 据统计约21%-47%的WD可以累及神经系统, 主要表现为痴呆或共济失调等[6]. 累及眼部时可出现虹膜炎、玻璃体炎、视网膜炎和球后视神经炎; 累及肺部时可出现干咳、胸膜腔积液; 淋巴系统可伴有全身浅表淋巴结肿大, 其淋巴结质地较硬、无压痛、活动度良好, 结内可见炎性肉芽肿; 此外, 病程中可出现低热, 偶有高热. 如

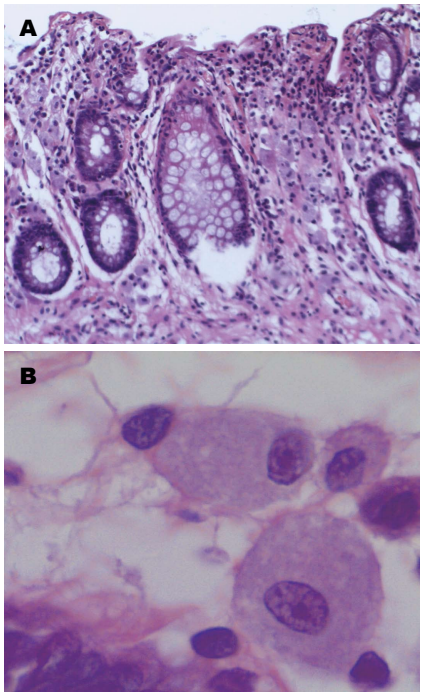


图 1 直肠病变. A: 镜下见直肠表浅腺体退变, 固有层内灶状中等量组织细胞聚集(HE×100); B: 油镜下: 组织细胞胞浆内见可疑小杆状物(HE×1000).

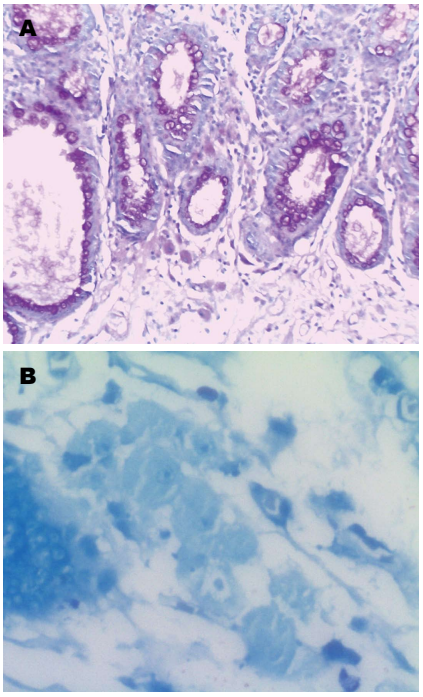


图 2 直肠病变特殊染色. A: PAS染色显示组织细胞胞浆阳性(×100); B: 抗酸染色显示组织细胞胞浆未查见阳性结核杆菌(×400).

果患者以关节炎、发热、心脏或者神经系统症状等肠道外临床表现为主时, 诊断较为困难. 长期关节痛伴有腹泻, 或同时有全身淋巴结肿大, 应考虑本病可能. 不明原因的吸收不良、不明原因的虹膜炎, 特别是对于合并有痴呆、肌阵挛和核上性眼肌麻痹者, 更应警惕WD的可能, 本例患者术后严密随访, 未发现典型阳性体征.

WD是以小肠病变为主的全身性疾病, 诊断主要依赖小肠镜活检病理和电镜检查. 其病变常位于空肠上段和回肠末端, 活检标本可出现绒毛变短、萎缩和淋巴管扩张及空泡形成, 小肠黏膜固有层内含有PAS染色阳性的泡沫样巨噬细胞和单核细胞, 这是其特征性的表现. 少数病例在病程早期病理检查时可为阴性结果, 可能与活检取样本未取到病变部位或者患者因为其他疾病而早期使用抗生素治疗有关, 故为明确诊断有必要进行多点取样. 电子显微镜下可见固有层内的膜结合囊泡内有棒状杆菌, 即Whipple菌, 是确诊的“金标准”, 正是由于这些细菌进入溶酶体复合物, 才导致PAS阳性. 正常人群中, 肠壁固有层内泡沫状巨噬细胞的数量仅占细胞总数的5%以下, 而在WD患者中可达50%, 从而反映病情严重程度. WD病的诊断也可由淋巴结活检出现含有PAS阳性的泡沫状巨噬细胞而确断. 少数病例在病程早期病理检查亦可为阴性结果, 可能与活检取样未及病变部位及早期进行抗生素治疗有关, 故为明确诊断多处取样是必要的[7]. 本例患者病理镜下显示直肠黏膜固有层内簇状分布中等量组织细胞, 油镜下显示部分细胞胞浆内吞噬小杆状物, 且PAS染色阳性, 抗酸染色阴性. 但PAS阳性的组织细胞并非WD所特有的, 结肠黑变病、10%健康人直肠黏膜内亦可见到, 但这些组织细胞胞浆内吞噬的PAS阳性物是黏液, 而非小杆状物; 此外WD的一个重要的鉴别诊断是鸟型不典型结核分枝杆菌, 该疾病为AIDS相关炎症性肠病, 镜下类似于WD的表现: 肠黏膜固有层及局部淋巴结内见泡沫组织细胞, PAS染色阳性, 同时抗酸染色亦阳性. 而WD仅为PAS阳性. 近年来, 使用PCR技术能从WD患者不同组织标本中扩增Whipple杆菌特有的DNA, 对可疑患者, PCR有很高的敏感性与特异性. 遗憾的是本例未行电镜及PCR检测, 患者严密随访亦未见典型阳性体征, 只能预防性用药, 并加强随访, 密切观察, 以除外WD.

WD的治疗除采取一般对症支持治疗外, 主要是应用抗生素杀灭细菌, 可用抗G^+抗生素治疗, 包括青霉素、红霉素、氨苄青霉素、四

■创新盘点

尽管全球均可发病, 但病例报道绝大多数来自欧洲和北美的白种人, 只有很少的病例来自亚洲黄种人. 在亚洲, 日本于1976年首次报道了该病, 2004年报道了第2例患者, 中国目前也仅有几例报道. 混合痔为首发症状伴有WD的病例则未见报道, 对于临床医生尤其是肛肠外科医生要引起对WD的重视.

■应用要点

临床上WD少见, 容易误诊误治, 长期预后差, 病理活检对临床有提示作用, 症状不典型者应预防性使用抗生素. 混合痔患者伴或者不伴腹泻等症状都应引起临床医生对WD的重视.

名词解释

PAS染色: 全称过碘酸雪夫染色, 糖原染色, 一般用来显示糖元和其他多糖物质, 酸性条件下多糖分子内的醇基变为醛基, 醛基与无色品红结合生成品红色复合物而显示紫红色; 同时细胞壁的多糖亦可被高碘酸氧化而游离出醛基, 因而该染色也可用于检验细菌、浅表真菌、寄生虫、原虫(如滴虫、阿米巴原虫等)、螺旋体等感染性疾病.

环素、氯霉素或甲氧苄啶-磺胺甲恶唑等, 患者有可能获得治愈. 国外临床试验[8]建议: 抗生素治疗方案一般为开始2 wk静脉滴注, 以后1年口服维持治疗. 大部分患者在几天或几周内对抗生素治疗获得极好的反应, 但抗生素必须持续应用几月到几年. 如果存在中枢神经系统受累, 应给予氯霉素. 抗生素疗法维持较长时间后Whipple杆菌可消失, 但PAS阳性的巨噬细胞可存在多年. 疗程过短容易复发, 治疗开始后患者症状即可改善, 体质量增加, 但症状完全消失需几月至几年, 组织学恢复则更慢. 本例患者为中年女性, 起病隐匿, 在手术治疗混合痔术后的病理中发现患者可疑合并WD, 但患者并没有腹泻、眼虹膜炎、营养不良、口腔溃疡、关节痛、体质量减轻及电解质重紊乱等典型症状, 由于抗生素治疗是一把“双刃剑”, 可以引起患者肠道菌群失调, 故给予短期抗生素治疗, 青霉素800万单位, 每日1次静点, 治疗1 wk后停药, 抗生素治疗期间, 同时给予美常安调节肠道菌群治疗, 患者大便为黄色成形软便, 每天1-2次规律排便, 未出现腹泻等肠道菌群失调表现, 体质量亦没有明显变化. 鉴于WD好发部位常在小肠, 本病例随访期间应密切观察小肠病变, 该患者治疗1年后复查胶囊内镜及全结肠镜未发现小肠、结肠病变, 亦未见直肠复发. 同时应密切观察是否出现其他阳性体征.

总之, 本文通过对WD临床特点的分析, 提出当肠黏膜固有层PAS阳性的组织细胞聚集时必须警惕是否并发WD, 对症状不典型的可疑病例, 必须密切随访, 必要时对活检标本行电镜及PCR检查以确诊. 因抗生素治疗可以使生存率显著改善, 因而可疑病例建议预防性使用抗生素. WD为罕见疾病, 且预后不佳, 本文对进一步提高临床对该疾病的认识, 拓宽临床医师的思路, 减少对该病的误诊有一定临床意义.

同行评价

本文对进一步提高临床对WD的认识, 拓宽临床医师的思路, 减少对该病的误诊有一定临床意义. 条理清晰, 语句通顺, 言简意赅.

3 参考文献

1 Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *John Hopkins Med Bull* 1907; 198: 382-391

2 Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, Vighetto A, Mosnier JF, Durieu I, Vital Durand D, Rousset H. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 2002; 81: 443-457 [PMID: 12441901]

3 吴强, 蔡运昌. Whipple病. 贵州医药 2005; 29: 861-862

4 Enziger FM, Helwig EB. Whipple's disease - A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1963; 336: 238-269

5 Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine* (Baltimore) 1997; 76: 170-184 [PMID: 9193452 DOI: 10.1097/00005792-199705000-00003]

6 Puéchal X. [Whipple's disease]. *Rev Med Interne* 2009; 30: 233-241 [PMID: 18722696 DOI: 10.1016/j.revmed.2008.06.020]

7 Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 179-190 [PMID: 18291339 DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70042-2]

8 Mahnel R, Marth T. Progress, problems, and perspectives in diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 39-43 [PMID: 15598084 DOI: 10.1007/s10238-004-0036-1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-05-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

李瀚旻 教授
湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月18日; 23(14): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月





Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 5 月 28 日　第 23 卷　第 15 期　(Volume 23 Number 15)



15/2015

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 15>

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年五月二十八日 第二十三卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市, 自治区, 特别行政区和美国. 其中, 上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位.

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
荚卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

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

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年5月28日 第23卷 第15期 (总第491期)

述评

2355 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展
李瑜元

基础研究

2363 术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响
訾雪剑, 姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊

临床研究

2373 *BTLA*基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性
张唯, 吕峰, 郜玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李旭
2382 维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异
肉克彦•库达来提, 岳娜, 梁莉萍, 赵峰

文献综述

2389 非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制
聂娇, 李昌平
2397 Kupffer细胞在乙型/丙型病毒性肝炎中的作用
罗玉政, 李铁军
2404 肝硬化患者营养不良评估的新进展
张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松
2410 中低位直肠癌切缘微转移的研究进展
蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚

研究快报

2415 壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响
刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰
2420 安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达
吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

临床经验

2425 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果
毛火娇

2430 早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较
徐娟, 王蕾

2435 磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较
孟莉, 鲍海华

2440 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性
林武华

2445 护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用
罗彩凤, 吕妃, 张敏, 朱菊华, 翟巧玲

2450 血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值
杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽

2457 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效
佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海舫, 解从君, 李保欣

2463 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价
刘超, 邓智勇, 黄照略

2468 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析
刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王甦

2475 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响
张洪芳, 王学红, 王芳

2480 影响磁控胶囊内镜操作效率的因素
孙学国, 刘希双, 田宇彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤

2487 高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较
韩莉, 张艳红

2492 生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效
叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄

2496 腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效
贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷

2501 幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值
董继忠, 李永祥

2507 阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响
曹晓红, 张新星

病例报告

2512 溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例
郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇

附　　录　Ⅰ - Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息
2362　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2372　《世界华人消化杂志》参考文献要求
2403　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2419　《世界华人消化杂志》外文字符标准
2456　《世界华人消化杂志》栏目设置
2491　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李瑜元, 教授, 博士生导师, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科(国家临床重点学科). 毕业于中山医科大学, 曾被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公派加拿大留学2年及澳大利亚进修. 从事消化和肝病专业工作30余年, 对胃肠及肝胆胰疾病有极深造诣, 享受国务院津贴专家. 现任广东省医学会和医师协会肝病学分会名誉主委. 担任国际杂志*J Gastroenterol Hepatol*、*World J Gastroenterol*、中华医学等杂志编委. 获各级科技进步奖18项, 培养博、硕士研究生40多人, 发表论文300多篇, 其中SCI收录30余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊　1993-01-15
改　刊　1998-01-25
出　版　2015-05-28
原刊名　新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 15 May 28, 2015

EDITORIAL

2355 Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease
Li YY

BASIC RESEARCH

2363 Preoperative ulinastatin promotes liver function *via* adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy
Zi XJ, Yao H, Fu X, Qiu YD, Jia WJ

CLINICAL RESEARCH

2373 Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection
Zhang W, Lv F, Gao YF, Zou GZ, Pan FM, Li X

2382 Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma
Roukeyan•Kudalaiti, Yue N, Liang LP, Zhao F

REVIEW

2389 Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease
Nie J, Li CP

2397 Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis
Luo YZ, Li TJ

2404 Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis
Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Zhang DZ, Yang ZS

2410 Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer
Jiang SS, Ge W, Zhang K, Zheng LM, Chen G

RAPID COMMUNICATION

2415 Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice
Liu GB, Zhong XL, Fan YH, Guo Y, Wang YF, Deng KG, Wang CB

2420 Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats
Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF

CLINICAL PRACTICE

2425 Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy
Mao HJ

2430 Accuracy of narrow-band imaging endoscopy *vs* ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia
Xu J, Wang L

2435 Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging *vs* multi-slice computed tomography for preoprative typing and T-staging of gastric cancer
Meng L, Bao HH

2440 Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis
Lin WH

2445 Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer
Luo CF, Lv F, Zhang M, Zhu JH, Zhai QL

2450 Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B
Yang Q, Yan YC, Zhang MX, Liu DY, Xin XL

2457 Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis
Tong LX, Zhang S, Yan BY, Zhang J, Wang HF, Xie CJ, Li BX

2463 Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients
Liu C, Deng ZY, Huang ZL

2468 Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis
Liu J, Zhu QM, Hu HY, Wang S

2475 Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function
Zhang HF, Wang XH, Wang F

2480 Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy
Sun XG, Liu XS, Tian ZB, Zhang LY, Liu FG, Ji FZ, Lu YY, Jiang K

2487 Value of high-frequency ultrasound *vs* barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children
Han L, Zhang YH

2492 Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus
Ye XR, Yang YT, Wang LF, Wang CX

2496 Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients
Jia RJ, Hou LY, Feng YZ, Li LF, Li MH, Zhang LB, Zhang HL

2501 Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension
Dong JZ, Li YX

2507 Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora
Cao XH, Zhang XX

CASE REPORT

2512 A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia
Guo XH, Zhu YL, Zhang CF, Zhang CX, Ji JJ, Qin YM, Han Y

APPENDIX

I - V Instructions to authors

I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT

I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Yuan Li, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2355

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2355-2362
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展

李瑜元

李瑜元, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180
李瑜元, 教授, 博士生导师, 主要从事消化病和肝病方面的研究.
作者贡献分布: 本论文由李瑜元单独完成.
通讯作者: 李瑜元, 教授, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化内科.
liyyliyy@tom.com
电话: 020-81048720
收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-04-03
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-05-28

Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease

Yu-Yuan Li

Yu-Yuan Li, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China
Correspondence to: Yu-Yuan Li, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. liyyliyy@tom.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-04-03
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), also called fatty liver, is the most common chronic liver disease. Although the prevalence of NAFLD is increasing, the mechanisms underlying its pathogenesis are incompletely understood. So far, there has been no effective approach for its prevention and treatment. With the development of next generation sequencing technology, recent studies have shown that gut microbiota alterations including changes in the composition of gut flora, bacterial translocation and small intestinal bacterial overgrowth, play roles in the development of NAFLD. Besides destruction of the intestinal barrier, the most important pathogenic mechanism of gut microbiota distrubance is the facilitation of bacteria and their toxic products to reach the liver through the gut liver-axis. The hepatic immune system is activated through pattern recognition receptors, such as Toll-like and NOD-like receptor signaling pathways. The release of pro-inflammatory cytokines including tumor necrosis factor and interleukins results in liver injury, which progresses to NAFLD. Application of probiotics, antibiotics and fecal microbiota transplantation has shown efficiency, which provides new targets for the prevention and treatment of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Gut; Microbiota; Gut-liver axis

Li YY. Gut microbiota disturbance and non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2355-2362 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2355.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2355

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝, 临床常见, 患病率持续上升, 发病机制未完全明确, 尚无有效防治方法. 近年, 随着高通量测序的应用, 胃肠道微生态研究取得进展, 已证实微生态失调(包括胃肠道菌群改变, 细菌

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝, 临床常见, 发病机制未完全明确, 尚无有效防治方法. 近年, 胃肠道微生态研究取得进展, 已证实微生态失调和NAFLD发病相关, 本领域成果为NAFLD防治开辟新的途径.

同行评议者
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

研发前沿

NAFLD的防治有困难与其发病机制未明确相关, 胃肠道微生态失调是近年热门课题, 从基因水平探讨发病机制和防治方法, 发现肠-肝轴、Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和核苷酸结合寡聚化结构域受体(NOD-like receptors, NLRs)等概论, 令NAFLD研究取得突破性进展.

移位和小肠细菌过度生长等)和NAFLD发病相关, 肠道微生态失调除了破坏肠黏膜屏障外, 更主要是通过“肠-肝轴”令细菌及其毒性产物进入肝脏, 经Toll样受体和NOD样受体通路激活肝脏免疫系统, 炎症因子(如肿瘤坏死因子、白介素等)诱发肝脏炎症, 导致NAFLD. 应用微生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法取得一定疗效, 为NAFLD防治开辟新的途径.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 脂肪肝; 胃肠道; 微生态; 肠-肝轴

核心提示: 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease)发病相关, 近年高通量测序技术从基因水平获得有价值资料, 菌群失调除了导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外, 更重要的是通过“肠-肝轴”, 激活免疫系统, 恢复胃肠道微生态的平衡是防治的新方法.

李瑜元. 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2355-2362 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2355.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2355

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)俗称脂肪肝, 是指以肝实质细胞脂肪变性为病理特征, 而无过量饮酒史, 又除外其他肝病的临床综合征, 其病理类型包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及NASH相关肝硬化, 后者可发展为肝癌[1]. NAFLD常与代谢综合征(MetS)即肥胖、2型糖尿病、血脂紊乱、高血压等症状并存, NAFLD可视为MetS的肝脏表现, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是重要的发病机制. NAFLD在全球广泛分布, 现已成为发达国家第1位肝病, 普通成人患病率为20%-33%, 其中NASH占10%-20%, 相关肝硬化2%-3%. 肥胖症患者NAFLD患病率达60%-90%, 糖尿病患者28%-55%, 高脂血症患者27%-92%. 随着肥胖症和MetS在全球流行, 亚洲国家近年患病率迅速上升且呈低龄化起病趋势. 我们在广东省健康人群调查显示NAFLD患病率15%, 与上海和香港等发达地区相近[2,3].

NAFLD的发病机制涉及遗传和环境等因素. 遗传方面包括基因变异及表观遗传学(epigenetics)的改变(如微小RNA、DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、遗传印记和泛化作用等), 是发病的内因; 环境方面包括高脂肪、高热量的膳食结构、多坐少动的生活方式, 是发病的外因[4,5].

近年研究发现胃肠道微生态失调与NAFLD发病相关, 胃肠道含有人体最大的细菌库, 正常人肠道菌种达500多种, 总量达到100万亿, 质量1-2 kg, 菌群主要分布在大肠和远端回肠, 而胃、十二指肠、空肠及近端回肠仅有少量细菌(主要为需氧的革兰阳性球菌). 过去用细菌培养和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等方法获得了许多有价值的资料, 但耗时耗力, 信息量少. 近年随着高通量和宏基因组测序的应用, 从基因组水平分析胃肠道菌群的构成, 完成了人类肠道细菌“基因普查”, 获得更多资料. 胃肠道细菌基因组是人体细胞的150多倍, 粪便和定植于肠黏膜表面的细菌种类和数量并不完全一致. 胃肠道微生态失调通过多种机制扰乱机体稳态, 诱发包括NAFLD在内的许多疾病[6-9].

1 肠道微生态失调和NAFLD相关的证据

1.1 基础研究 NAFLD患者存在肠道微生态失调, 正常人胃肠道细菌分六大门(phylum), 即硬壁菌门(含瘤胃球菌属、梭菌属、乳杆菌属、真细菌属、粪菌属、罗氏菌属等)、类杆菌门(含类杆菌属、普雷沃菌属、*Xylanibacte*菌属等)、放线菌门(含柯林斯菌属、二裂菌属等)、蛋白菌门(含埃希氏菌属、脱硫弧菌属等)、疣微菌门(含阿克曼菌属等)及阈古菌门(甲烷短杆菌属等), 以硬壁菌和类杆菌两门最为常见, 共占全部细菌的90%[10-12]. NAFLD和肥胖者肠道微生态失调, 包括胃肠道菌群改变, 细菌移位(bacterial translocation, BT)和小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)等[10,11,13]. 研究[13,14]显示, NAFLD和肥胖者胃肠道类杆菌减少, 硬壁菌增加, 至硬壁菌/类杆菌比率明显升高. 菌群改变是体质量增加和脂肪积聚的独立危险因素. 儿童胃肠道二裂菌属和金黄色葡萄球

菌属的比例失衡, 是肥胖和NAFLD的危险因素[15]. NASH患者肠道双歧杆菌、类杆菌等专性厌氧菌显著减少, 而金黄色葡萄球菌和肠杆菌、肠球菌、酵母菌等兼性厌氧菌显著增加[15]. 长期高脂饮食人群胃肠道真菌, 梭菌属, 二裂菌属减少, 革兰阴性菌增加[16]. BT指胃肠道内细菌移位到胃肠道外脏器(如进入门静脉到达肝脏, 甚至达体循环). SIBO指上段小肠需氧细菌数目超过10^5/mL. 发生BT和SIBO时, 肠道内细菌(如革兰阴性菌)增加, 其DNA及细胞壁中的内毒素如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过门静脉进入肝脏, 引起肠源性内毒素血症, 通过肠-肝轴, 诱发肝脏炎症, 导致NAFLD. NAFLD患者常发生BT和SIBO已被多项^{14}C-*D*-木糖和乳果糖呼气试验研究证实[10].

1.2 动物试验和临床研究 给无菌小鼠灌注来自于肥胖小鼠的肠道菌群后, 其体质量显著增加, 并发生NAFLD, 有力地证明肠道菌群改变的致病作用[13]. 反之, 给动物和NAFLD患者应用抗生素(包括黄连素)和益生菌可成功防治NAFLD, 证实肠道微生态失调在NAFLD发病相关[6].

2 肠道微生态失调诱发NAFLD的机制

具体发病机制目前尚未完全明确, 可能涉及下述几方面, 这些病理改变彼此关联, 共同诱发NAFLD发病.

2.1 肠-肝轴(gut-liver axis) 随着解剖学和生理学的发展, 我们知道胃肠道解剖和功能关系密切. 门静脉收集肠道血流, 首先到达肝脏, 肝脏对肠源性物质和肠道菌群产物进行首过作用. 1987年Volta等[17]发现肝硬化患者胃肠道菌群改变及免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)抗体分泌量相应改变. 随后“肠-肝轴”概念得到重视并逐步完善, 肝脏与胃肠道共同组成消化系统整体, 肠道是肝脏这个生化加工厂的初级原料库, 肝脏通过精细的生化反应, 加工来自肠源性物质, 包括肠道菌群产生的有益及有毒产物, 使之向有利人体健康的方向转化. 在病理状态下, 如肠道菌群改变, BT和SIBO, 肠道内的细菌及其产物(如LPS等内毒素)通过门静脉系统进入肝脏, 引起肝免疫应答异常, 导致肝损害. 反之, 肝脏疾病患者的消化系症状(如恶心、呕吐、胃纳下降等)导致肠道菌群营养底物不足, 胆汁分泌减少, 肠道内胆盐缺乏, 门静脉回流受阻, 引起胃肠道淤血以及肝脏固有免疫系统(如枯否细胞)释放一系列炎性因子, 造成肠道黏膜损伤和肠道功能失调[6,18-21].

2.2 TLRs和NLRs受体 肝脏Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)在肠-肝轴中起重要作用. TLRs是细胞膜上受体家族, 在肝脏的肝细胞, 枯否细胞和星状细胞均表达, TLRs通过病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)识别微生物分子. 在正常人群, TLRs信号通路处于关闭状态, 肠道微生态失调时, 有害细菌的DNA及其产生的毒素(如LPS、肽多糖、鞭毛蛋白等)激活TLRs的表达, 上调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、IL-8、IL-12和单核细胞趋化蛋白等炎症细胞因子的转录, 引起下游通路起瀑布样抗炎效应. 但长时间TLRs过度激活会诱发免疫失调、氧应激、IR、肝星状细胞活化, 进而促进肝脏炎症反应, 导致肝损害和NAFLD[22-24]. 在TLRs家族13个受体中, TLR2、TLR4、TLR5、TLR9和NAFLD发病相关性已得到证实, 其中LPS-TLR4信号通路最为重要. 肠道内革兰氏阴性细菌的外毒素LPS, 通过门静脉和体循环激活肝脏TLR4, 经CD14和MD2辅助, 构成TLR4-MD2-LPS复合体, 通过骨髓分化因子88(MyD88)依赖和非依赖两信号轴, 进一步激活IL-β、IL-6、IL-8、IL-12、TNF-α、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β等炎症因子和干扰素-β的表达, 导致IR和肝脏炎症, 诱发NAFLD, 并同时促进肝星状细胞活化, 导致肝纤维化. 动物试验显示*TLR4*基因变异的小鼠可抵抗NAFLD的发生和发展, 进一步证实LPS-TLR4通路的重要性[25]. TLR2被革兰氏阳性细菌(如硬壁菌)壁成分(如肽多糖、脂磷等)激活, 通过TNF-α、IL-1β等炎症因子诱发NAFLD. TLR5是肠黏膜细胞防御感染的一种固有免疫成分, 由鞭毛蛋白激活, 引起IR, 诱发NAFLD. TLR9由细菌DNA激活, 介导枯否细胞产生IL-1, 促进肝脏炎症和纤维化[24]. 除TLRs外, 核苷酸结合寡聚化结构域受体(NOD-like receptors, NLRs)家族也可识别PAMPs, 诱发免疫失调和炎症激活, 是胃肠道菌群失调导致的

相关报道
20世纪80年代已有肠道微生态失调与NAFLD和其他疾病相关报告. 近年用高通量测序从基因组水平分析胃肠道菌群构成, 完成了人类肠道细菌“基因普查”. 临床使用微生态制剂、抗生素及粪菌移植等新疗法相继报道.

创新盘点
胃肠道微生态失调诱发NAFLD, 机制是除了导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外, 更重要的是通过肠-肝轴, 经TLRs和NLRs受体通路, 激活免疫系统, 诱发下游炎症因子瀑布样效应. 恢复胃肠道微生态的平衡是防治的新方法.

NAFLD的另一关键受体. 其家族中NLR-P1、NLR-P3、NLR-P6和NLR-C4等被称为炎性蛋白复合物(inflammasomes), 促进炎性细胞因子(如TNF-α、IL-1β、IL-18等)的激活和分泌, 诱发IR和NAFLD[10].

2.3 肠黏膜屏障破坏 肠黏膜屏障由生物、机械、免疫和化学等屏障组成, 是保证机体吸收能量, 储存能量的重要环境因素. 正常情况下, 完整的肠黏膜屏障可阻止肠道细菌及毒素等物质通过. 肠屏障功能受损时肠道通透性增高, 肠道内细菌DNA及其内毒素, 特别是革兰阴性菌细胞壁中的LPS大量涌入门静脉, 在超过肝脏清除能力时, 可进入体循环形成肠源性内毒素血症. 肠源性内毒素结合脂多糖绑定蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP), 通过膜表面受体CD14, 激活肝脏Kupffer细胞, 活化核因子(nuclear factor, NF)-κB、TNF-α、IL-6、IL-8等促炎因子, 进而引起肝脏炎症损伤[26]. 生物屏障由寄居在肠腔内或定植于肠黏膜表面的肠道常驻菌群形成, 有益菌与致病菌相互制约, 互相依存, 在质和量上形成一定的生态平衡, 调节肠上皮细胞的增生和凋亡, 诱导肠上皮细胞产生多种抗菌肽, 控制炎症因子的表达, 维护肠道内环境的稳定. 如果肠道微生态失调, 有害细菌定植和繁殖呈优势, 通过产生蛋白酶及毒素抑制肠上皮细胞蛋白质合成, 使肠黏膜屏障损伤, 从而发生BT和SIBO. 肠道微生态失调不单直接破坏生物屏障, 影响肠道功能, 扰乱机体能量稳态, 还导致机械, 化学和免疫等屏障损害[18-20]. 机械屏障由肠道黏液层、肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成, 肠道微生态失调时, 肠道来源的毒物(如辣根过氧化物酶、聚乙烯吡、乙醇等)增加, 肠上皮细胞间紧密连接蛋白减少, 肠道黏膜机械屏障完整性受损, 肠黏膜及肠血管通透性增高[19,27,28]. 免疫屏障由肠道免疫系统细胞群构成, 包括肠道相关淋巴细胞和弥散免疫细胞. 淋巴细胞分布于肠道的集合淋巴小结内, 是免疫应答的诱导和活化的主要部位; 弥散免疫细胞是肠黏膜免疫的效应部位, 分泌型IgA(secretory IgA, sIgA)是主要体液免疫成分和效应分子. sIgA可包裹革兰阴性杆菌从而发挥保护效应, BT和SIBO时, 肠液中sIgA降低, 肠道脂质过氧化增强, 易于被吸收, 破坏肠黏膜免疫屏障[20]. 化学屏障由胆汁、胃酸和消化酶等组成, 肠道微生态失调通过促进胆汁的肠-肝循环, 引起胆汁失衡, 破坏主要由胆汁酸构成的肠黏膜化学屏障, 抑制肝细胞低密度及极低密度脂蛋白的合成和甘油三酯排泄的能力, 导致脂质在肝脏沉积. 肠道几个屏障之间相互联系, 任何一个屏障功能受损, 必然相应地引起其他屏障功能的损害[6,18-20,29].

2.4 能量摄取和脂肪合成增加 当肠道微生态失调时, 某些可帮助消化食物的肠道菌群增加, 令机体摄取比正常情况下更多的能量. 例如肥胖和NAFLD者肠道多形类杆菌显著增加[13], 该菌可分裂糖苷键, 降解肠道无法吸收的植物多糖成为可吸收得单糖, 从而增加能量吸收, 转化为体脂肪和肝脂肪[16,30,31]. 体外研究[32]显示, 肠道微生态失调时, 某些细菌产生t10, c12共轭亚油酸, 通过雷帕霉素靶蛋白/固醇调节元件结合蛋白l通路(mTOR/SREBP1), 激活肝细胞株多个脂肪合成基因, 增加脂肪酸和甘油三酯合成, 引起肝细胞脂肪变.

3 治疗对策

NAFLD为MetS的重要组分, 治疗NAFLD首要目标是改善IR, 防止NAFL向NASH进展, 防止NASH相关肝硬化、肝癌及其并发症发生. 目前NAFLD防治尚无特效药物, 治疗对策为纠正IR, 减肥是成功的基石, 具体措施包括节制饮食和体育锻炼, 改变不良饮食和生活方式[33]. 鉴于NAFLD患者常有不同程度的肠道微生态失调, 后者又可通过多种机制引起IR, 加重肝脏损伤, 肠-肝损害互为因果, 并可形成恶性循环, 有效纠正肠道微生态失调, 阻断恶性循环是综合防治中不可缺少的措施.

3.1 微生态调节剂 包括益生菌、益生元和合生元等3类. 益生菌(probiotics)由对宿主有益无害的正常菌群制成, 主要包括双歧杆菌和乳酸杆菌等. 补充益生菌可抑制潜在致病菌(如葡萄球菌、变形杆菌、假单孢菌)的过度生长, 恢复肠道微生态平衡, 修复肠道菌膜屏障. 益生元(prebiotics)是一类非消化性化学物质, 多为低聚糖(乳果糖、乳梨醇、果聚糖、菊糖等), 能选择性地刺激结肠内有益细菌的生长. 乳果糖是临床最常用的益生元, 经肠道细菌分解, 产生乳酸和醋酸, 乳酸可促进肠道固有益生菌的生长, 乳酸和醋酸均可

降低肠道酸度, 增加肠道渗透压, 促进肠蠕动, 加快肠道细菌及毒素从粪便排出. 合生元(synbiotics)是益生菌和益生元选择性组合的合剂, 旨在起到协同作用. Paolella等[6]综合分析10项使用益生菌治疗NAFLD的临床研究, 疗程2-6 mo, 益生菌的降低患者血清转氨酶疗效最为确切, 降低体质量, 血脂, 炎性因子等作用也达到显著性, 而影像学改变各文献有差异, 5个研究显示肝脂肪变改善, 1个研究肝脂肪变反而加重, 这6个研究均无金标准“组织学”结果. Ma等[34]从475文献中筛选4个质量好的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)进行Meta分析, 疗程2-6 mo, 益生菌可显著降低NAFLD患者的血清转氨酶, 总胆固醇和TNF-α水平, 并改善IR, 而其他指标(组织学和影像学等)治疗前后的差异无统计学意义. 应用乳果糖治疗NAFLD的临床文献尚欠缺, Fan等[35]用乳果糖口服治疗高脂饮食诱导的NASH大鼠, 发现乳果糖显著降低血清转氨酶和肝组织炎症程度, 机制为乳果糖在肠道细菌分解下产生乳酸等物质, 降低肠道酸碱度, 抑制氨类物质生成, 并促进肠道固有益生菌的生长. 总体说来, 微生态调节剂为NAFLD治疗提供了全新的方向[36,37].

3.2 抗生素 口服肠道吸收率低的抗生素, 进行肠道去污治疗, 有助于抑制潜在致病菌生长, 恢复肠道微生态平衡, 减少肠源性内毒素血症发生, 改善炎症状态, 调节宿主免疫反应, 理论上有助于NAFLD的防治. 应用吸收率和毒性低的抗菌中药黄连素(盐酸小檗碱)治疗NAFLD的研究[38]已起步. 动物研究[39]显示, 黄连素可调节高脂饮食喂养的脂肪肝小鼠的肠道菌群, 令模型鼠粪便中乳酸菌和双歧杆菌等益生菌数量显著增加, 脂肪肝的组织学显著改善. 临床研究[40,41]显示, 黄连素显著降低2型糖尿病患者的转氨酶水平, 显著改善丙型肝炎合并NAFLD患者的肝组织坏死[42], 显著改善NAFLD患者的血脂紊乱[43]. 由于NAFLD是慢性疾病, 合成抗生素使用的必要性和可行性尚无统一意见, 以治疗NAFLD为目标的临床研究尚欠缺, 但几项间接观察的研究支持抗生素的疗效. 接受全胃肠外营养的患者, 由于没有经口饮食, 肠道处于淤滞状态, 微生态失调发生率很高, 部分患者还并发其他器官感染, 需抗生素治疗. 临床研究[44]显示, 对这类患者使用多黏菌素, 在肠道微生态失衡得到纠正的同时, 肠道和血清LPS水平降低, NASH得到改善. 用多黏菌素喂养全胃肠外营养的大鼠, 取得同样结果, 大鼠肠道有害细菌数量减少, 血清TNF-α水平降低, 肝脂肪变改善[45]. 因重度肥胖症接受空回肠旁路手术的患者, 术后应用灭滴灵预防感染, 也观察到肝脂肪变得到显著改善, 疗效和患者进食的热量/蛋白等营养失衡无关[46].

3.3 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 前称粪便移植, 是将健康人粪便中的功能菌群移植到菌群分布异常患者的胃肠道内, 重建健康的菌群分布和结构的方法[47]. 1958年Eiseman等[48]报道FMT治疗严重伪膜性肠炎(与艰难梭菌感染有关)4例成功, 引起了全世界广泛的关注. 近年, 已有不少FMT治疗肠道艰难梭菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征等成功的报告[49]. FMT治疗代谢性疾病和NAFLD在动物试验已有报告, 临床研究正于起步阶段. 一项小样本临床随机对照实验显示, 将体形偏瘦人群的粪便移植到患MetS人群的肠道中, 有助于恢复肠道微生态平衡, 改善患者血脂水平和IR, 改善NAFLD[50].

3.4 其他药物 因胆汁可抑制肠道内许多致病细菌的生长, 使用利胆剂, 如熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)有助于调整肠道微生态平衡. 文献显示UDCA对NAFLD有一定的治疗作用, 一项纳入的8项临床文献的综述显示, 肝功能改善在全部研究均达显著性, 其中6项有肝穿刺活检结果, 均显示组织学显著改善[51].

4 结论

胃肠道菌群失调和NAFLD发病相关, 随着高通量测序和宏基因组学的应用, 失调的菌种已逐步查明. 发病机制除了菌群失调直接导致肠黏膜屏障破坏和能量摄取增加外, 近年确定“肠-肝轴”的重要性, 经TLRs和NLRs受体通路, 激活肝脏免疫系统, 诱发下游炎症因子瀑布样效应是NAFLD发病的主要原因. 恢复胃肠道微生态的平衡可望成为NAFLD防治的新方法. 目前, 使用微生态制剂、抗生素及FMT等方法疗效刚起步, 干扰TLRs和NLRs受体通

应用要点
肠道菌群研究将为NAFLD的防治带来全新的方法. 目前, 微生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法初见成效, 干扰TLRs和NLRs受体通路的药物正在研制中.

名词解释
胃肠道微生态: 正常人有500多菌种, 总量100万亿, 质量1-2 kg, 微生态失调扰乱机体稳态, 诱发NAFLD和多种疾病;
肠-肝轴: 肝脏与胃肠道共同组成消化系统整体, 两者功能联系, 疾病相关.

路尚在摸索中. 肠道菌群研究将为NAFLD的防治带来全新的方法.

5 参考文献

1 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
2 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233 DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419]
3 Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9050-9054 [PMID: 25083078 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050]
4 Li YY. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6546-6551 [PMID: 23236228 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6546]
5 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 109-115
6 Paolella G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
7 Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr Res* 2015; 77: 245-251 [PMID: 25310763 DOI: 10.1038/pr.2014.157]
8 Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1139-1148 [PMID: 24547986 DOI: 10.1111/jgh.12556]
9 Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut microbiota and clinical disease: obesity and nonalcoholic Fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 22-27 [PMID: 24010102 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.22]
10 Gangarapu V, Yıldız K, Ince AT, Baysal B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 133-140 [PMID: 25003671 DOI: 10.5152/tjg.2014.7886]
11 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
12 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-875.e1-e3 [PMID: 23454028 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.015]
13 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
14 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
15 Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534-538 [PMID: 18326589]
16 Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-1558 [PMID: 19442172 DOI: 10.2174/138161209788168164]
17 Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, Baldoni AM, Zoli M, Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1987; 17: 235-242 [PMID: 3671996]
18 Vajro P, Paolella G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-468 [PMID: 23287807 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5]
19 Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5314-5324 [PMID: 23432669 DOI: 10.2174/1381612811319290011]
20 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Cartenì M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
21 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
22 Alisi A, Carsetti R, Nobili V. Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology* 2011; 54: 1500-1502 [PMID: 22045668 DOI: 10.1002/hep.24611]
23 Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5: 829-851 [PMID: 23482058 DOI: 10.3390/nu5030829]
24 Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
25 Csak T, Velayudham A, Hritz I, Petrasek J, Levin I, Lippai D, Catalano D, Mandrekar P, Dolganiuc A, Kurt-Jones E, Szabo G. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver*

Physiol 2011; 300: G433-G441 [PMID: 21233280 DOI: 10.1152/ajpgi.00163.2009]
26 Yee SB, Harkema JR, Ganey PE, Roth RA. The coagulation system contributes to synergistic liver injury from exposure to monocrotaline and bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol Sci* 2003; 74: 457-469 [PMID: 12773766 DOI: 10.1093/toxsci/kfg129]
27 Scarpellini E, Lupo M, Iegri C, Gasbarrini A, De Santis A, Tack J. Intestinal permeability in non-alcoholic fatty liver disease: the gut-liver axis. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 141-147 [PMID: 25514911]
28 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
29 Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 337-346 [PMID: 23323248 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.337]
30 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; 33: 2277-2284 [PMID: 20876708 DOI: 10.2337/dc10-0556]
31 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]
32 Go GW, Oh S, Park M, Gang G, McLean D, Yang HS, Song MH, Kim Y. t10,c12 conjugated linoleic acid upregulates hepatic de novo lipogenesis and triglyceride synthesis via mTOR pathway activation. *J Microbiol Biotechnol* 2013; 23: 1569-1576 [PMID: 24018969 DOI: 10.4014/jmb.1308.08008]
33 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166
34 Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911-6918 [PMID: 24187469 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6911]
35 Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053-5056 [PMID: 16124065]
36 Abenavoli L, Scarpellini E, Rouabhia S, Balsano C, Luzza F. Probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: which and when. *Ann Hepatol* 2013; 12: 357-363 [PMID: 23619251]
37 Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepat Mon* 2013; 13: e7233 [PMID: 23885277 DOI: 10.5812/hepatmon.7233]
38 Liu Y, Zhang L, Song H, Ji G. Update on berberine in nonalcoholic Fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 308134 [PMID: 23843872 DOI: 10.1155/2013/308134]
39 曹毅, 徐雷鸣, 潘勤, 王晓颖, 沈峰, 陈光榆, 范建高. 黄连素灌胃对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道菌群的影响. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 137-140
40 Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, Wang SK, Zhou ZX, Song DQ, Wang YM, Pan HN, Kong WJ, Jiang JD. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism* 2010; 59: 285-292 [PMID: 19800084 DOI: 10.1016/j.metabol.2009.07.029]
41 Di Pierro F, Villanova N, Agostini F, Marzocchi R, Soverini V, Marchesini G. Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 213-217 [PMID: 22924000 DOI: 10.2147/DMSO.S33718]
42 Zhang BJ, Xu D, Guo Y, Ping J, Chen LB, Wang H. Protection by and anti-oxidant mechanism of berberine against rat liver fibrosis induced by multiple hepatotoxic factors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 303-309 [PMID: 17973934 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04819.x]
43 Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2011; 28: 1105-1113 [PMID: 22113535 DOI: 10.1007/s12325-011-0082-5]
44 Pappo I, Bercovier H, Berry EM, Haviv Y, Gallily R, Freund HR. Polymyxin B reduces total parenteral nutrition-associated hepatic steatosis by its antibacterial activity and by blocking deleterious effects of lipopolysaccharide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 529-532 [PMID: 1494209 DOI: 10.1177/0148607192016006529]
45 Pappo I, Becovier H, Berry EM, Freund HR. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat. *J Surg Res* 1991; 51: 106-112 [PMID: 1907698 DOI: 10.1016/0022-4804(91)90078-Z]
46 Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass--prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82: 535-548 [PMID: 6797866]
47 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
48 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
49 Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-953 [PMID: 24018052 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.058]

同行评价
本文内容新, 视角独特, 初步显示了最新关于肠道微生态与脂肪肝的关系和可能的机制, 论文书写规范, 引文权威、新, 对脂肪肝研究有重要引导价值.

50 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]

51 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 [PMID: 24053454 DOI: 10.1186/1471-230X-13-140]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”. 本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2363

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2363-2372
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响

訾雪剑, 姚 辉, 伏 晓, 仇毓东, 贾文俊

訾雪剑, 仇毓东, 南京医科大学鼓楼临床医学院 江苏省南京市 210008
姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊, 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏省南京市 210008
訾雪剑, 在读硕士, 主要从事肝切除围手术期控制应激代谢的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81470866
作者贡献分布: 此课题由仇毓东与訾雪剑设计; 研究过程由訾雪剑、姚辉、伏晓及贾文俊操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由仇毓东提供; 数据分析由訾雪剑与伏晓完成; 本论文写作由訾雪剑完成.
通讯作者: 仇毓东, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京医科大学鼓楼临床医学院.
yudongqiu510@163.com
电话: 83106666-02560912
收稿日期: 2015-03-10 修回日期: 2015-04-10
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-28

Preoperative ulinastatin promotes liver function *via* adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy

Xue-Jian Zi, Hui Yao, Xiao Fu, Yu-Dong Qiu, Wen-Jun Jia

Xue-Jian Zi, Yu-Dong Qiu, Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Hui Yao, Xiao Fu, Yu-Dong Qiu, Wen-Jun Jia, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470866
Correspondence to: Yu-Dong Qiu, Professor, Chief Physician, Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yudongqiu510@163.com
Received: 2015-03-10 Revised: 2015-04-10
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of preoperative ulinastatin on liver function and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway in mice after 70% hepatectomy.

METHODS: A total of 48 male ICR mice weighing 25-30 g were randomly divided into a control group and an ulinastatin group. Blood and liver tissue samples were collected on days 1, 3, 5 and 7 after 70% hepatectomy. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TB) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were measured, while liver tissues were used for morphology study and AMPK signaling analysis.

RESULTS: Serum AST levels on days 1 and 3 and serum LDH levels on day 3 after hepatectomy were significantly lower in the ulinastatin group than in the control group ($P < 0.05$). Subsequent mechanism analysis revealed that AMPK signaling pathway was activated significantly later and bile salt export protein (BSEP) was expressed significantly higher in the ulinastatin group than in the control group.

CONCLUSION: Ulinastatin can reduce liver injury by promoting the recovery of liver

背景资料
近年来, 大量文献报道肝切除围手术期应用乌司他丁有益于术后肝功的恢复以及残肝再生, 但具体机制是否与一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关尚未见报道.

同行评议者
施宝民, 教授, 上海同济医院普外科, 同济大学附属同济医院普外科

研发前沿
本研究采用小鼠70%肝切除模型, 通过术前应用乌司他丁, 旨在探讨乌司他丁对肝切除术后肝功能以及AMPK信号通路的影响, 为肝脏外科应用乌司他丁提供有价值的实验依据.

function after liver resection, *via* mechanisms associated with AMPK signaling.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatectomy; Ulinastatin; Liver function; AMPK signaling pathway

Zi XJ, Yao H, Fu X, Qiu YD, Jia WJ. Preoperative ulinastatin promotes liver function *via* adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in mice after partial hepatectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2363-2372 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2363.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2363

摘要

目的: 探讨术前应用乌司他丁对小鼠70%肝切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路的影响.

方法: ♂ICR小鼠48只, 体质量25-30 g, 随机均分为70%肝切除对照组和乌司他丁组. 检测术后第1、3、5、7天肝功能指标, 残肝组织病理学改变以及AMPK蛋白活化情况.

结果: 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天谷草转氨酶水平较低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第3天乳酸脱氢酶水平有所降低, 差异有统计学意义(P<0.05). 与对照组比较, Western blot结果显示乌司他丁组肝切除术后早期AMPK磷酸化较晚; 与对照组比较, Western blot结果显示乌司他丁组肝切除术后胆盐输出泵蛋白(bile salt export protein, BSEP)水平较高.

结论: 术前应用乌司他丁可以保护术后肝功能, 降低肝损伤, 促进术后肝功能的恢复. 其机制可能与维持肝细胞能量供应以及促进肝细胞极化有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝切除; 乌司他丁; 肝功能; 一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路

核心提示: 该论文重点探讨了肝切除围手术期应用乌司他丁促进术后肝功能恢复的微观机制, 结果提示其机制确实与一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关; 通过进一步探讨得出, 乌司他丁可以维持肝细胞能量供应和促进肝细胞极化; 最大的亮点是本文首次阐述了乌司他丁对AMPK信号通路的影响, 为以后的基础研究提供较大的参考价值.

訾雪剑, 姚辉, 伏晓, 仇毓东, 贾文俊. 术前应用乌司他丁对小鼠肝大部分切除术后肝功能及一磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2363-2372
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2363.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2363

0 引言

随着精准肝脏外科理念的推广和技术的发展, 肝切除的安全性已大大提高[1-3], 而如何有效地减少术后肝损害和促进其早期恢复仍然是外科研究的重点. 近年来, 大量临床研究证实肝切除围手术期应用乌司他丁可以抑制术后炎症反应, 有效地保护术后肝功能. 也有动物实验[4-7]证实, 大鼠大部分肝切除围手术期使用乌司他丁可以有效保护术后肝功能、促进残肝再生, 其机制可能与信号传导与转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)信号通路有关. 但乌司他丁保护术后肝功能的机制是否与一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路有关, 国内尚无报道. 本研究拟通过建立小鼠70%肝切除的基础上, 观察术前使用乌司他丁对术后肝功能以及AMPK信号通路的影响, 进而探讨两者之间的关联.

1 材料和方法

1.1 材料 实验采用♂ICR小鼠48只, 体质量25-30 g(购自南京大学附属鼓楼医院动物实验中心). 饲养室温度为18 ℃-22 ℃, 湿度为60%, 每天光照12 h(6:00-18:00). 动物被随机分为2组(每组24只): 70%肝切除对照组和乌司他丁组, 乌司他丁组于麻醉后和肝切除前给予尾静脉注射乌司他丁(剂量50000 U/kg), 对照组则注射等量的生理盐水. 注射用乌司他丁, 商品名“天普洛安”, 5万单位/瓶, 批号: H19990133; β-actin、AMPK、p-AMPK、occludin、胆盐输出泵蛋白(bile salt export protein, BSEP)抗体均购自Santa Cruz; 免疫组织化学试剂

盒购自武汉博士德生物工程有限公司(货号: SA1050); PVDF膜购自密理博公司(货号: IPVH00010); ECL发光液购自密理博公司(货号: WBKLS0010).

1.2 方法

1.2.1 模型建立: 两组小鼠术前均禁食12 h, 不禁水. 乌司他丁组于麻醉后和开腹前行尾静脉注射乌司他丁(剂量50000 U/kg), 对照组则给予等量的生理盐水. 所有小鼠均采用腹腔注射氯胺酮麻醉(剂量0.3 mL/100 g), 70%肝切除术选用经典的Higgins-Anderson 70%肝切除术, 依次切除小鼠左叶及中叶后关腹[8,9]. 两组小鼠术后均给予常规饮食、饮水.

1.2.2 标本处理: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天处死, 处死后取出残肝组织, 生理盐水漂洗后保存. 其中部分组织固定在40 g/L甲醛保存, 部分组织放置液氮和-80 ℃冰箱中保存.

1.2.3 术后血清学指标检测: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天处死, 处死前经眼球取血, 并及时用生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素及乳酸脱氢酶指标.

1.2.4 组织病理学检测: 各组小鼠分别于肝切除术后第1、3、5、7天取0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm左右小鼠肝组织在40 g/L甲醛中固定后, 包埋切片行HE染色, 并进行厚度为5 μm的连续切片, HE染色后观察肝脏病理结构的改变.

1.2.5 Western blot检测蛋白水平: 用细胞裂解液提取总蛋白, 将提取的总蛋白进行十二烷基硫酸钠一聚丙烯酰胺凝胶电泳. 电泳结束后取下凝胶, 将产物电转移到PVDF膜上, 加入1∶1000稀释的一抗, 包括β-actin、AMPK、p-AMPK、occludin、BSEP, 4 ℃孵育过夜. 二抗室温孵育1 h, 将PVDF膜置于增强化学发光试剂(ECL)中显色.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件分析, 实验数据以mean±SD表示, 两组间均数差异采用独立样本*t*检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况 所有各组小鼠术后恢复良好, 试验过程中处死前均未出现死亡.

2.2 术后血清学指标变化情况 两组小鼠肝切除术后ALT、AST、总胆红素及乳酸脱氢酶水平均于早期达到峰值, 之后逐渐恢复. 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3、5、7天ALT水平较低, 尤以第1、3天降低较明显, 但差异均无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天AST水平较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 但术后第5、7天差异无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3、5、7天总胆红素水平较低, 但差异均无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后第3天乳酸脱氢酶水平较低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 但术后第1、5、7天差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 组织病理学检测 与对照组比较, 乌司他丁组HE染色镜下观察无明显差异、免疫组织化学显示紧密连接蛋白也没有明显差异(图1-4); 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后早期AMPK的磷酸化明显晚于对照组; 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后BSEP水平高于对照组(图5).

3 讨论

肝切除术仍然是肝脏外科最主要的治疗手段[10], 但是病灶切除术后肝功能能否顺利恢复将直接影响患者的康复和生存. 乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂, 具有抑制多种酶的活性, 最早应用于胰腺炎的治疗并获得良好的疗效[11-19], 之后被发现其也可以保护肝脏功能, 抑制转氨酶的升高[20-26]. 但具体机制大都报道与抑制炎症有关, 而本文重点探讨应用乌司他丁对AMPK信号通路的影响, 进而阐述其保护肝功能的机制.

研究结果显示, 与对照组比较, 乌司他丁组术后第1、3天ALT、AST、总胆红素以及乳酸脱氢酶水平明显降低, 尤以术后第1、3天AST、术后第3天乳酸脱氢酶降低较明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明乌司他丁可以保护肝脏功能, 降低术后肝损害. 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后早期AMPK的磷酸化明显晚于对照组; 与对照组比较, Western blot结果显示肝切除术后BSEP水平高于对照组.

AMPK是细胞内的一种能量感受器, 当

相关报道
肝切除围手术期应用乌司他丁可以促进术后肝功能的恢复已经被国内外大量的临床研究证实; 相关动物试验证实其还可以促进残肝再生, 机制可能与抑制炎症反应以及维持能量供应有关.

创新盘点

目前已有大量临床文献证实肝切除围手术期应用乌司他丁可以促进患者早期康复, 而从基础层面探讨其机制的文章少见.

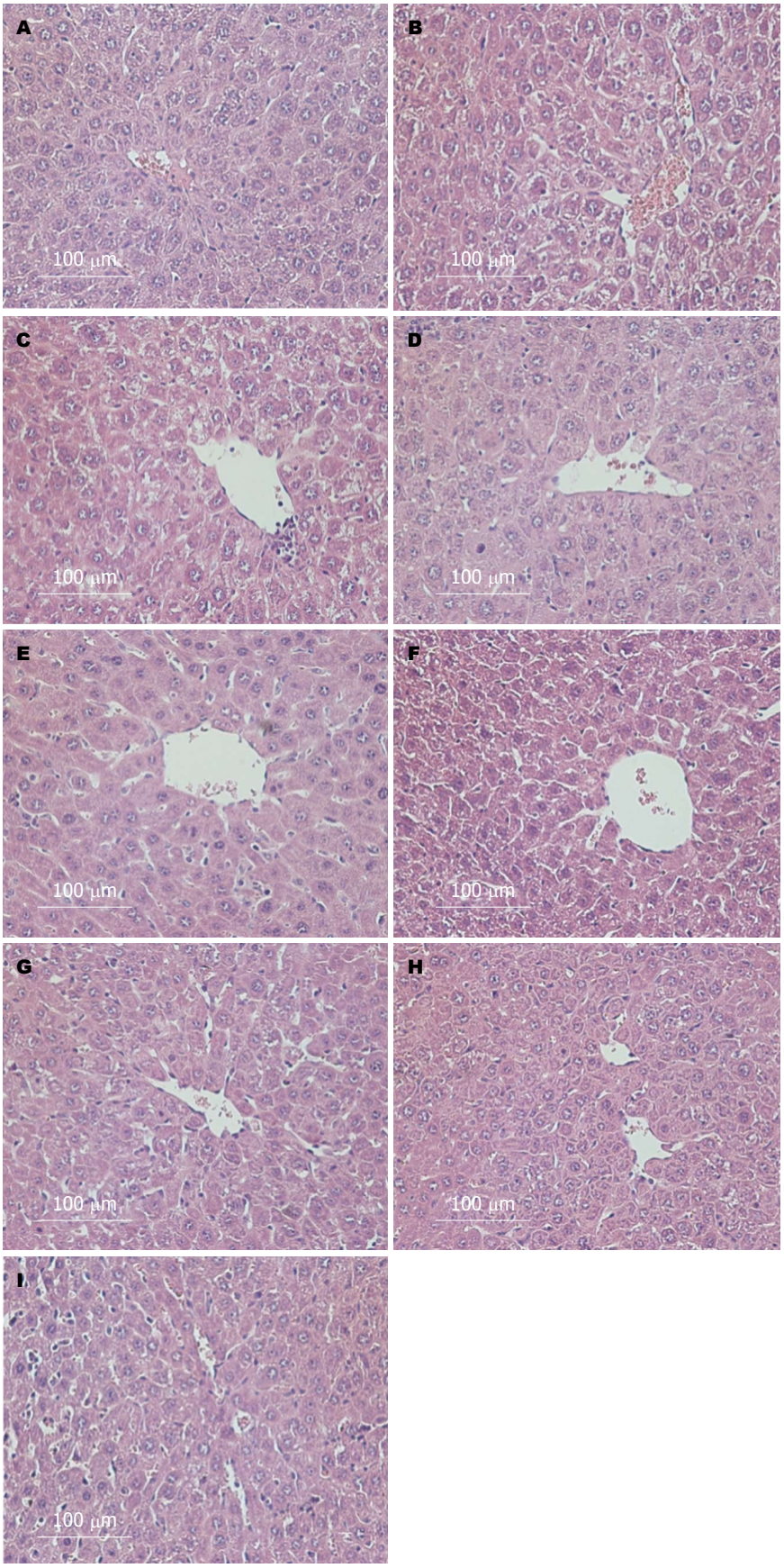


图 1 小鼠肝切除术后肝脏HE染色(×200). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

细胞缺乏能量时, AMPK就会被激活(即磷酸化), 从而抑制消耗能量的活动, 激活产生能量的通路. 而AMPK这种能量调节实际上是对细胞的一种保护作用[27,28]. 肝切除后, 肝再生的

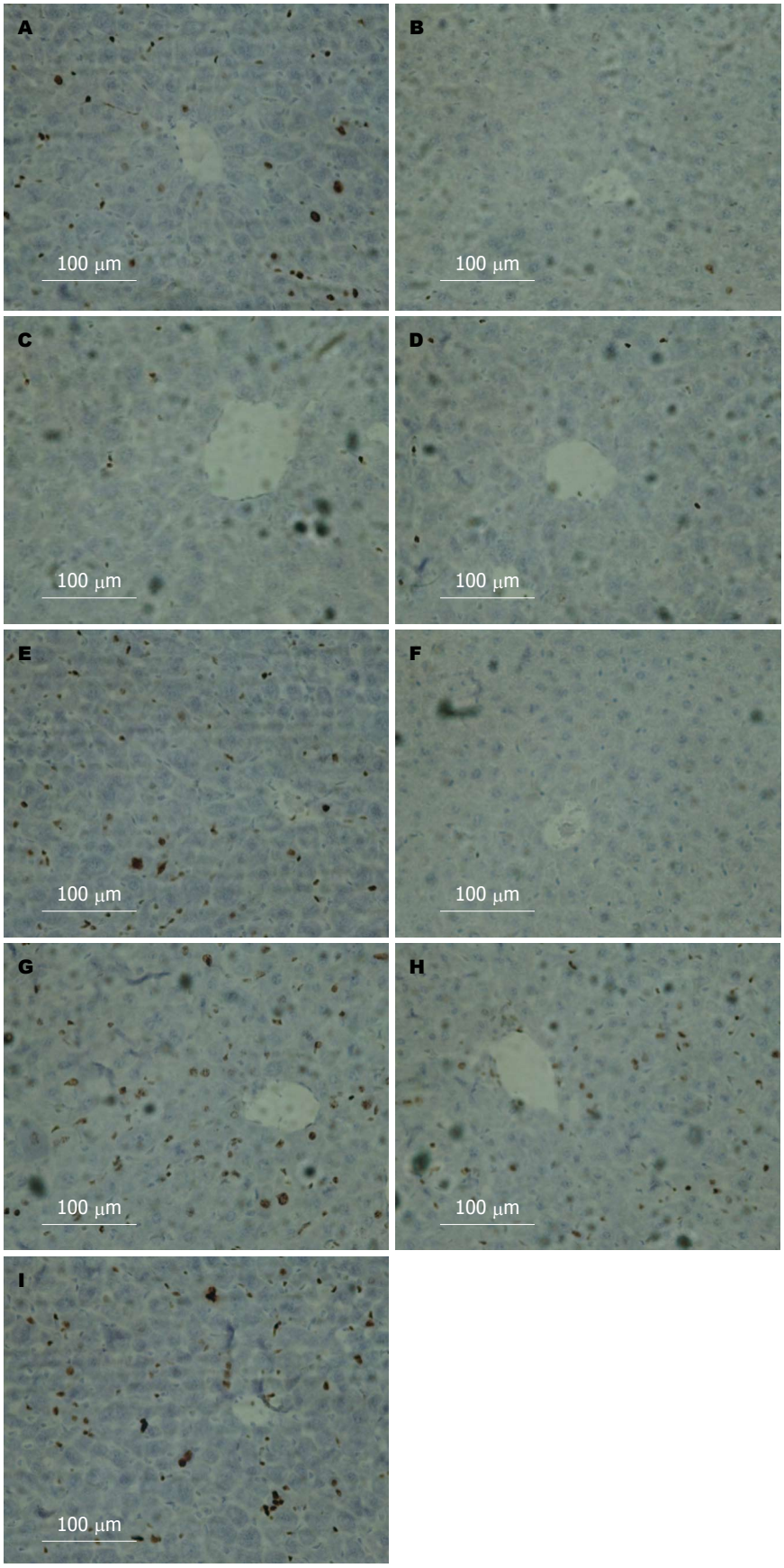


图 2　小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测Ki67表达 (×200). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

■应用要点
应用转化医学的方法, 通过基础实验探究机制, 取得结果, 为临床肝脏外科应用乌司他丁提供理论依据.

过程需要大量的能量, 而且术后严重的炎症反应也会增加能量消耗以及加重肝细胞的损伤. 而Western blot结果显示: 在肝切除后肝再生早期, 乌司他丁组AMPK的磷酸化显著推迟,

同行评价
本文立题新颖, 分组科学, 设计合理, 研究方法得当, 研究结论令人信服.

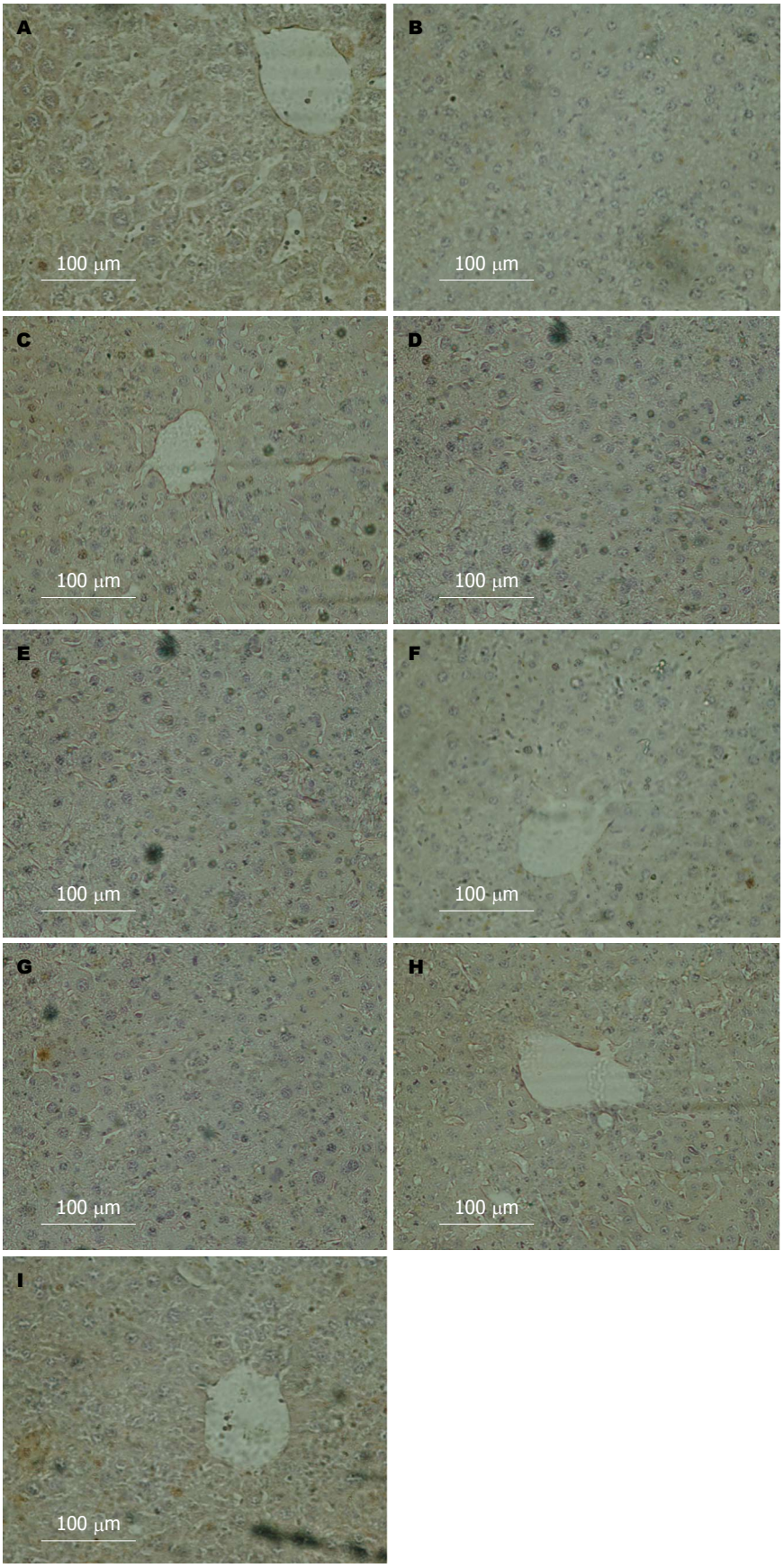


图 3 小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测occludin表达(×200). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d.

说明乌司他丁可以显著缓解肝细胞的能量短缺, 从而维持肝细胞的能量供应, 降低了术后肝功能损害. 因此, 乌司他丁组术后第1、3天ALT、AST、总胆红素以及乳酸脱氢酶水平

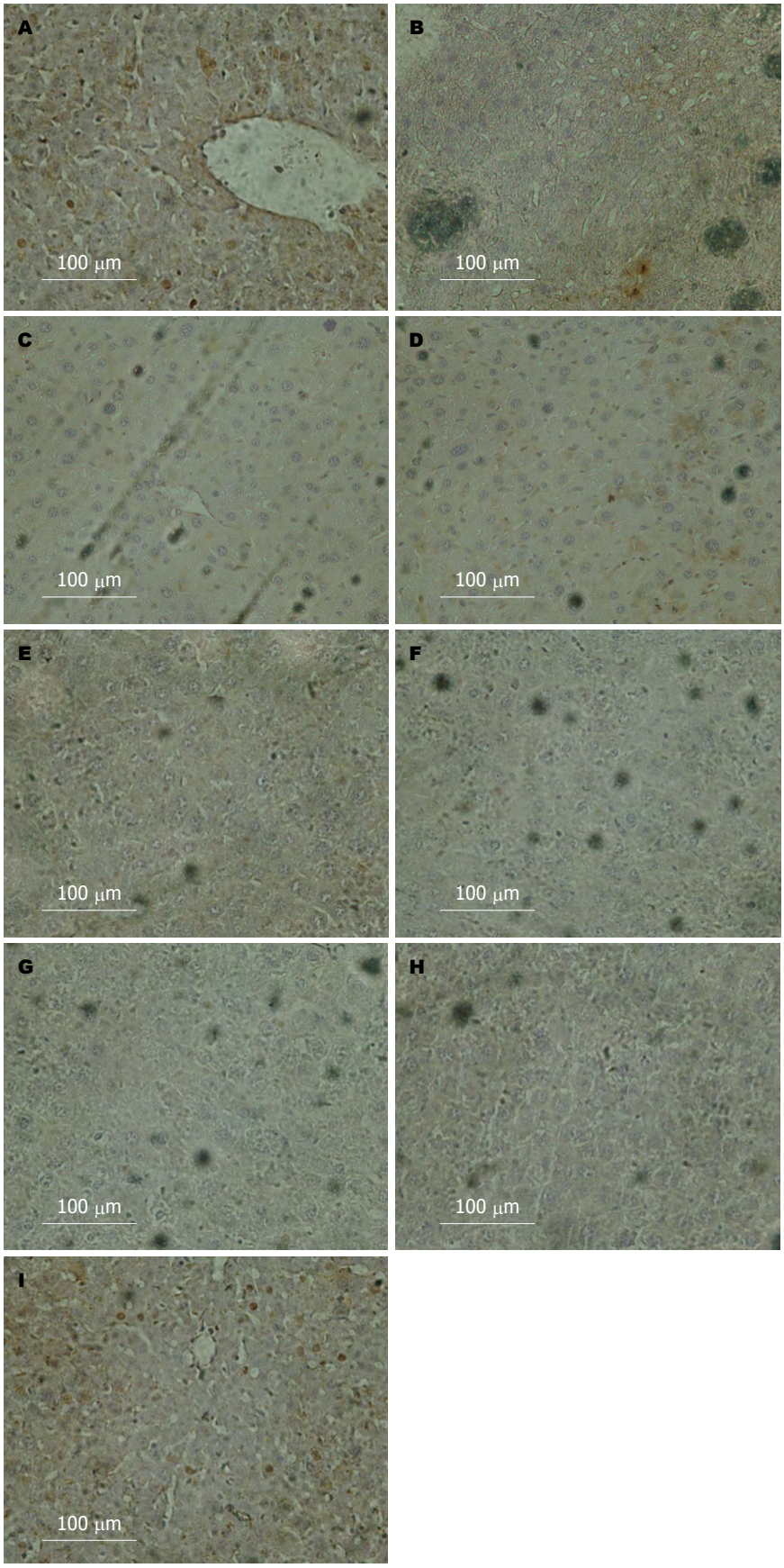


图 4　小鼠肝切除术后肝脏免疫组织化学检测BESP表达 (× 200). A: 假手术组; B: 对照组1 d; C: 对照组3 d; D: 对照组5 d; E: 对照组7 d; F: 乌司他丁组1 d; G: 乌司他丁组3 d; H: 乌司他丁组5 d; I: 乌司他丁组7 d. BSEP: 胆盐输出泵蛋白.

明显降低.

肝细胞的极化涉及肝细胞膜血窦面和胆小管面等不同功能结构域的形成, 以及在不同肝细胞膜结构域上多种功能蛋白的表达[29]. 而

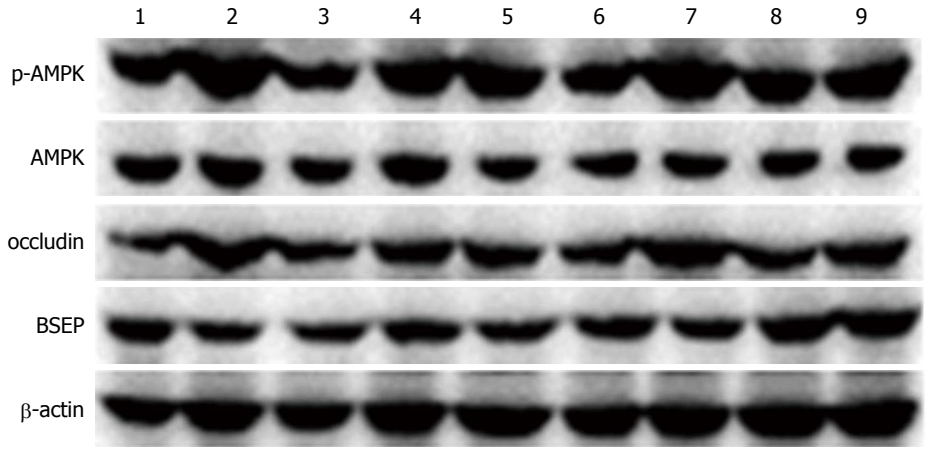


图 5 Western blot结果. 1: 假手术组; 2: 对照组1 d; 3: 对照组3 d; 4: 对照组5 d; 5: 对照组7 d; 6: 乌司他丁组1 d; 7: 乌司他丁组3 d; 8: 乌司他丁组5 d; 9: 乌司他丁组7 d. AMPK: 一磷酸腺苷活化蛋白激酶; BSEP: 胆盐输出泵蛋白.

表 1 两组肝切除小鼠术后化验指标比较 (n = 6, mean ± SD)

观察指标	对照组	乌司他丁组	t值或χ^2值	P值
术后1 d				
谷丙转氨酶(U/L)	329.32±21.51	227.35±39.36	5.660	0.599
谷草转氨酶(U/L)	775.57±57.85	472.25±17.99	5.010	0.017
总胆红素(μmol/L)	3.25±0.56	1.80±0.25	2.345	0.302
乳酸脱氢酶(U/L)	2165.83±113.32	1759.67±125.51	2.402	0.764
术后3 d				
谷丙转氨酶(U/L)	266.98±17.45	134.30±24.84	4.370	0.603
谷草转氨酶(U/L)	421.53±47.83	227.48±12.50	3.925	0.019
总胆红素(μmol/L)	2.70±0.26	1.70±0.22	2.919	0.882
乳酸脱氢酶(U/L)	1615.83±103.91	1400.00±40.85	1.933	0.031
术后5 d				
谷丙转氨酶(U/L)	79.40±8.22	59.18±11.32	1.445	0.410
谷草转氨酶(U/L)	181.22±10.99	167.55±19.06	0.621	0.507
总胆红素(μmol/L)	2.00±0.10	1.60±0.17	2.052	0.383
乳酸脱氢酶(U/L)	1498.67±59.00	1359.00±66.03	1.577	0.721
术后7 d				
谷丙转氨酶(U/L)	55.43±9.21	48.38±8.64	0.558	0.831
谷草转氨酶(U/L)	175.93±9.95	161.95±11.00	0.943	0.944
总胆红素(μmol/L)	1.43±0.14	1.45±0.40	-0.040	0.166
乳酸脱氢酶(U/L)	1324.17±30.49	1250.17±59.77	1.103	0.218

BSEP作为肝细胞极化的标志, 已经得到广泛应用. 而且BSEP仅在毛细胆管侧的肝细胞膜上表达. 其作用除了转运牛磺胆酸外, 还介导牛磺鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、甘氨胆酸的ATP依赖的转运[30,31]. 本研究Western blot结果显示: 虽然紧密连接蛋白occludin水平没有明显差异, 但乌司他丁组BSEP水平明显高于对照组, 表明乌司他丁能够显著促进肝细胞极化, 从而加快肝功能的恢复.

总之, 本研究提示肝切除术前使用乌司他丁可以保护术后肝功能, 降低肝损伤, 促进术后肝功能的恢复. 其机制可能与抑制炎症反应、维持肝细胞能量供应以及促进肝细胞极化有关, 具体机制仍需进一步研究.

4 参考文献

1 Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10: S46-S52 [PMID: 14762839 DOI:

10.1002/lt.20044]
2 Fan ST. Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 430-434 [PMID: 17690044]
3 Qiu Y, Zhu X, Zhu R, Zhou J, Zhou T, Wang Y, Ding Y. The clinical study of precise hemihepatectomy guided by middle hepatic vein. *World J Surg* 2012; 36: 2428-2435 [PMID: 22714574 DOI: 10.1007/s00268-012-1662-5]
4 朱宇麟, 周荣胜, 杨会, 谭敬, 张晓琪, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生及TNF-α/IL-6/STAT-3信号通路的影响. 南方医科大学学报 2012; 32: 1301-1306
5 Zhu Y, Zhou R, Yang H, Tan J, Zhang X, Liu Q. [Effect of ulinastatin pretreatment on liver regeneration and TNF-α/IL-6/STAT-3 signal pathway in rats with major hepatectomy and ischemia-reperfusion injury]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 1301-1306 [PMID: 22985569]
6 谭敬, 朱宇麟, 周荣胜, 张晓琪, 赵颌, 张晓琪, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生和能量代谢的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2014; 35: 89-93
7 朱宇麟, 赵鸽, 刘齐宁, 周荣胜, 张晓琪, 吕毅. 乌司他丁预先给药对肝切除术大鼠氧化应激反应和肝细胞生长因子的影响. 中华麻醉学杂志 2012; 32: 1136-1139
8 Mezera V, Kučera O, Moravcová A, Peterová E, Červinková Z. Epigallocatechin gallate does not accelerate the early phase of liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 976-985 [PMID: 24318805 DOI: 10.1007/s10620-013-2966-5]
9 段飞, 陈靓, 訾雪剑, 伏旭, 姚辉, 伏晓, 仇毓东. 不同肠内营养制剂对小鼠肝切除术后肝再生及其结构功能的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1193-1200
10 钦伦秀, 孙惠川, 汤钊猷. 原发性HCC研究进展. 中华外科杂志 2006; 44: 1070-1074
11 Matsukawa H, Hara A, Ito T, Fukui K, Sato K, Ichikawa M, Yoshioka M, Seki H, Yamataka K, Takizawa K, Okuda S, Shiraga N. [Continuous arterial infusion of protease inhibitor with supplementary therapy for the patients with severe acute pancreatitis--clinical effect of arterial injection of ulinastatin]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1998; 95: 1229-1234 [PMID: 9852726]
12 Ohwada M, Watanabe N, Maeda M, Gotoh M, Teramoto J, Moriya H, Nakajima T, Okamoto T, Tsuji N, Kobayashi D, Niitsu Y. New endoscopic treatment for chronic pancreatitis, using contrast media containing ulinastatin and prednisolone. *J Gastroenterol* 1997; 32: 216-221 [PMID: 9085171 DOI: 10.1007/BF02936371]
13 Maciejewski R, Burdan F, Burski K, Madej B, Ziemiakowicz R, Dabrowski A, Wallner G. Selected biochemical parameters and ultrastructural picture of pancreas due to Ulinastatin treatment of experimental acute pancreatitis. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 56: 305-311 [PMID: 15816359 DOI: 10.1016/j.etp.2004.09.001]
14 Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-376 [PMID: 23514667 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc]
15 Abraham P, Rodriques J, Moulick N, Dharap S, Chafekar N, Verma PK, Agrawal A, Prabhakar B, Basavaraj A, Shah A, Chaphekar AP, Biswal UC, Malhan ST, Bakshi G. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2013; 61: 535-538 [PMID: 24818336]
16 Feng C, Su X, Zhou X, Wang LL, Li B, Chen LI, Lv FQ, Li TS. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1171-1177 [PMID: 25780405]
17 王吉耀. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究. 中华消化杂志 2001; 21: 293-296
18 秦仁义, 王春友, 邹声泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的实验及临床研究. 中国普通外科杂志 2001; 10: 292-295
19 杨振林, 郑树森, 朱峰, 王荣华, 陈强谱. 两种不同途径应用乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 中华肝胆外科杂志 2005; 11: 101-103
20 Aihara T, Shiraishi M, Hiroyasu S, Hatsuse K, Mochizuki H, Seki S, Hiraide H, Muto Y. Ulinastatin, a protease inhibitor, attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by downregulating TNF-alpha in the liver. *Transplant Proc* 1998; 30: 3732-3734 [PMID: 9838637 DOI: 10.1016/S0041-1345(98)01214-7]
21 毕建钢, 余小舫, 鲍世韵, 刘嘉林, 郑锦锋, 马扬. 乌司他丁在肝切除术围手术期的应用. 实用医学杂志 2013; 29: 2243-2245
22 黎乐群, 彭民浩, 卢榜裕, 覃忠. 肝切除术后应用乌司他丁对肝、肾功能的保护作用. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 249-251
23 钱叶本, 熊奇如, 耿小平. 乌司他丁在肝切除中的保护作用. 临床外科杂志 2003; 11: 176-177
24 卢欣, 毛一雷, 桑新亭, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 乌司他丁对肝脏手术后炎症介质释放的影响. 中华普通外科杂志 2006; 21: 496-499
25 Jeong CW, Lee CS, Lee SH, Jeung HJ, Kwak SH. Urinary trypsin inhibitor attenuates liver enzyme elevation after liver resection. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63: 120-123 [PMID: 22949978 DOI: 10.4097/kjae.2012.63.2.120]
26 Yang H, Mao Y, Lu X, Sang X, Du S, Zhao H, Xu Y, Xu H, Yang Z, Chi T, Zhong S, Huang J. The effects of urinary trypsin inhibitor on liver function and inflammatory factors in patients undergoing hepatectomy: a prospective, randomized, controlled clinical study. *Am J Surg* 2011; 202: 151-157 [PMID: 21718959 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.044]
27 Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol* 2011; 54: 827-829 [PMID: 21163246 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.014]
28 Zhang YL, Guo H, Zhang CS, Lin SY, Yin Z, Peng Y, Luo H, Shi Y, Lian G, Zhang C, Li M, Ye Z, Ye J, Han J, Li P, Wu JW, Lin SC. AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation. *Cell Metab* 2013;

18: 546-555 [PMID: 24093678 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.005]
29 Wakabayashi Y, Dutt P, Lippincott-Schwartz J, Arias IM. Rab11a and myosin Vb are required for bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15087-15092 [PMID: 16214890 DOI: 10.1073/pnas.0503702102]
30 Turncliff RZ, Tian X, Brouwer KL. Effect of culture conditions on the expression and function of Bsep, Mrp2, and Mdr1a/b in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1520-1529 [PMID: 16542640 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.02.004]
31 Kidambi S, Yarmush RS, Novik E, Chao P, Yarmush ML, Nahmias Y. Oxygen-mediated enhancement of primary hepatocyte metabolism, functional polarization, gene expression, and drug clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15714-15719 [PMID: 19720996 DOI: 10.1073/pnas.0906820106]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2373

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2373-2381
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

*BTLA*基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性

张 唯, 吕 峰, 郜玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李 旭

张唯, 郜玉峰, 邹桂舟, 李旭, 安徽医科大学第二附属医院肝病科 安徽省合肥市 230601
张唯, 安徽省六安市人民医院急诊科 安徽省六安市 237005
吕峰, 安徽省六安市人民医院感染科 安徽省六安市 237005
潘发明, 安徽医科大学流行病与卫生统计学系 安徽省合肥市 230032
国家自然科学基金资助项目, No. 81273142
安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. KJ2014A107
作者贡献分布: 此课题由郜玉峰设计; 标本收集由张唯、吕峰、郜玉峰及邹桂舟完成; 研究过程由张唯与郜玉峰完成; 研究所用试剂由李旭提供; 统计学处理由张唯与潘发明完成; 本文写作由张唯完成; 郜玉峰与李旭对论文校正.
通讯作者: 郜玉峰, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院肝病科. aygyf@126.com
电话: 0551-63869590
收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-28

Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection

Wei Zhang, Feng Lv, Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Fa-Ming Pan, Xu Li

Wei Zhang, Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Xu Li, Department of Hepatopathy, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China
Wei Zhang, Department of Emergency Medicine, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Feng Lv, Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Fa-Ming Pan, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273142; the Natural Science Foundation of Anhui Provincial Education Department, No. KJ2014A107
Correspondence to: Yu-Feng Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatopathy, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. aygyf@126.com
Received: 2015-02-08 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic hepatitis B virus (HBV) infection in a Chinese Han population.

METHODS: The rs2633562 and rs2952323 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *BTLA* gene were genotyped by Multiplex SNaPshot technique in patients with chronic HBV infection and other family members (HBsAg negative). Genotype and allele frequencies were calculated and analyzed. The association between the gene polymorphisms of *BTLA* and genetic susceptibility to chronic HBV infection was analyzed by a family-based association method.

RESULTS: Association or linkage was detected among 431 patients. Univariate family-based association tests (FBATs) demonstrated that the G/G genotype in rs2952323 of the *BTLA* gene was associated with chronic HBV infection, and the variant allele G at rs2952323 was significantly associated with genetic susceptibility to chronic HBV infection in additive model ($Z = 2.689$, $P = 0.0007174$) and recessive model ($Z = 2.731$, $P = 0.006308$). Transmission/disequilibrium test (TDT) and sibship disequilibuium test (SDT) analysis showed no increased transmission for the major alleles (A, C or G) from heterozygous parents to affected offspring ($P = 1.000000$,

背景资料
慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和疾病进展除了与病毒感染有关外, 和宿主因子也密切相关, 特别是免疫相关分子的基因多态性的研究是阐明疾病发病机制的重要途径之一.

同行评议者
白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

研发前沿
慢性HBV感染遗传易感性的研究为人类提供了一个很好的探讨基因与环境相互作用导致不同疾病结局的机会, 综合考虑病毒、环境、宿主等因素的共同作用, 探讨慢性HBV感染的机制是目前研究的热点.

P = 0.151590, respectively). Furthermore, haplotype-specific FBATs showed that AG haplotype (70.0%) was more frequently transmitted in chronic HBV infection than other haplotypes in additive model (*Z* = 3.093, *P* = 0.001979) and recessive model (*Z* = 2.825, *P* = 0.004721).

CONCLUSION: The gene polymorphisms of *BTLA* may participate in chronicity of HBV infection in the Chinese Han population.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B and T lymphocyte attenuator gene; Hepatitis B virus; Single nucleotide polymorphism; Genetic association study; Family-based association test

Zhang W, Lv F, Gao YF, Zou GZ, Pan FM, Li X. Association between *BTLA* polymorphisms and genetic susceptibility to chronic HBV infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2373-2381 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2373.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2373

摘要

目的: 探讨中国汉族人群T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*)基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染家系的遗传易感性.

方法: 采用SNaPshot技术检测核心家系中慢性HBV感染者及其家庭成员*BTLA*基因rs2633562和rs2952323 SNP位点的多态性, 采用家系内关联性分析(family-based association test, FBAT)基因型、等位基因及单体型分布频率.

结果: 单位点SNP遗传关联性分析显示, *BTLA*基因rs2952323位点多态性与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性, G/G基因型*Z* = 2.731, *P* = 0.006308, G等位基因在附加遗传模型中*Z* = 2.689, *P* = 0.0007174, 隐性遗传模型中*Z* = 2.731, *P* = 0.006308. 传统的传递不平衡检验(transmission/disequilibrium test, TDT)和同胞对传递不平衡检验(siblings disequilibrium test, SDT)分析显示无主要的优势等位基因A、C或G从杂合的父母传递给患病子女, *P* = 1.000000, *P* = 0.151590. FBAT单倍型分析结果显示rs2633562-A/rs2952323-G(70.0%)存在优势单倍型传递给患病子女或者患病同胞, 在附加遗传模型*Z* = 3.093, *P* = 0.001979, 隐性遗传模型中*Z* = 2.825, *P* = 0.004721.

结论: *BTLA*基因位点多态性可能与家族聚集性慢性HBV感染的遗传易感性相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *BTLA*基因; 乙型肝炎病毒; 单核苷酸多态性; 基因关联分析; 家系研究

核心提示: 中国汉族人群T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator)基因rs2952323位点的G/G基因型与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染有关联, 存在优势的G等位基因从杂合的父母传递给患病子女, 单倍型分析显示存在优势单倍型rs2633562-A/rs2952323-G传递给患病子女或者患病同胞, 该基因可能对慢性HBV感染的遗传易感性发挥作用.

张唯, 吕峰, 郜玉峰, 邹桂舟, 潘发明, 李旭. *BTLA*基因多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2373-2381 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2373.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2373

0 引言

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一种多因素和多基因参与的复杂性疾病, HBV持续感染和疾病的进展与多种因素有关, 如宿主的年龄、性别、HBV基因型、遗传、环境和免疫等因素[1-3]. 同时, 种族分析和同卵双胞胎研究证实了宿主的遗传因素不仅影响对感染的易感性, 而且影响感染个体的临床进展[4-6]. 基因关联分析已经证实了人类白细胞抗原与非人类白细胞抗原基因, 包括细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)[7-9], 细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)[10]、干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)[11]、雌激素受体-1[12], α-肿瘤坏死因子[13], Ⅰ-型IFN受体[14]等, 与慢性HBV感染的发生和病原体的清除密切相关. T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*)是新近发现的一个CD28超家族共刺激分子, 他与CTLA-4、PD-1有相似的结构和功

能, 慢性HBV感染者外周血$CD4^+$ T细胞及肝组织的炎症浸润细胞上存在*BTLA*的表达, 已经证实对T细胞活化起负性调控作用[15-18]. 同时有许多研究报道*BTLA*基因中一些调控性的多态性位点与乳腺癌[19]、系统性红斑狼疮[20]、1型糖尿病[20]、亚急性硬化性全脑炎[21]和类风湿性关节炎[22,23]有着密切关联或者无关联, 他们已经成为免疫相关疾病研究的主要候选基因, 但是目前*BTLA*基因多态性在大样本人群中与慢性HBV感染易感性的研究尚未见报道. 因此, 本研究通过采用家系遗传关联分析方法探讨*BTLA*基因多态性与慢性HBV感染的遗传易感性.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象来自安徽省内7家三级医院(安徽医科大学第二附属医院、六安市人民医院、阜阳市第二人民医院、淮北市人民医院、界首市人民医院、太和县中医院、太和县医院)就诊的慢性HBV感染先证者(先证者: 指一个家庭中第一个被发现并被诊断为患者的个体)及其家庭成员. 慢性HBV感染者经副主任医师以上的专家确诊, 诊断依据2010年《慢性乙型肝炎防治指南》[24]的诊断标准, 并且所有病例均未合并其他嗜肝病毒感染或其他慢性肝病, 排除了重叠艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染、自身抗体阳性. 由患者本人或其合法的监护人签订知情同意书后, 由经过专门培训的流行病学调查员记录患者的信息资料及家系资料. 以先证者为基础, 共收集核心家系188个, 总计668例, 其中431例HBV慢性感染者, 平均年龄40.5岁±14.6岁, 237例家系成员(非感染者), 平均年龄44.1岁±15.5岁. 有双方父母入选的家系84个(44.68%), 只有其中一方父母的家系73个(38.83%), 另外父母均未入选的家系31个(16.49%). 此次遗传流行病学研究中, 采用以下家系标准进行定义: (1)先证者加父母; (2)假如父母有一方不能入选(如死亡或不愿意参加或其他原因不能参加等), 则至少有一个同胞; (3)如果父母双方均未入选(如均死亡或者不愿意参加或其他原因不能参加等), 则除先证者外, 至少有另外两个同胞.

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取: 所有入选家系成员采外周静脉血5 mL于EDTA-2K抗凝管中, 采用中量全血基因组DNA提取试剂盒提取外周血DNA(天津原平皓生物技术有限公司产品, 规格HF202-02), 紫外分光光度计和0.8%琼脂糖凝胶电泳检测DNA浓度和纯度后于-80 ℃超低温冰箱保存.

1.2.2 多态性位点的选择: 选取的*BTLA*基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的信息来自美国国立生物技术信息中心(NCBI) dbSNP, 以LD相关系数r^2>0.8, 等位基因频率(minor allele frequency, MAF)>0.1为选择标准, 以及综合评估SNP在功能上的重要性, 或与免疫疾病相关的文献报道作为依据, 同时参考hapmap数据库(http://www.hapmap.org)中汉族人*BTLA*基因信息, 选择出*BTLA*基因rs2633562和rs2952323两个标签SNP位点.

1.2.3 多态性位点的引物设计与合成: 参考NCBI公共数据库信息(http://www.ncbi.nlm.nih.gov), 采用Primier3软件设计引物及延伸引物(http://frodo.wi. mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi). *BTLA*基因, rs2633562位点PCR扩增引物序列: F: ACGTTGGATGGGTTGCCAGTCTATTTGTTG; R: ACGTTGGATGCCAAAAATAGATAAATTGGAC; SNaPshot的延伸引物序列为: GAAATTGGACTTCATAAAAATTAAACG; rs2952323位点PCR扩增引物序列: F : ACGTTGGATGCAGAGTGAGACTCTGTCTCC; R: ACGTTGGATGCAACCGCATCAAAAAGTGGG, SNaPshot的延伸引物序列为: CTATGAACACACAGTTCTCTCTG, 引物均由上海生工生物工程有限公司合成.

1.2.4 多重PCR反应体系及反应条件: (1)采用Qiagen公司的HotStarTaq进行多重PCR反应, PCR扩增反应体系(10 μL)包括1×HotStarTaq缓冲液(大连Takara生物工程有限公司)1.5 μL, HotstarR Taq DNA聚合酶(德国Qiagen公司)0.1 μL, dNTP混合物(上海Generay Biotech有限公司, 10 mmol/L)0.3 μL, $MgCl_2$(大连Takara生物工程有限公司, 25 mmol/L) 0.9 μL, 多重PCR引物(10 pmol/L)各0.5 μL, 样本DNA模板(20 mg/L)1 μL和去离子水5.2 μL. 多重PCR反

相关报道

T、B淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, *BTLA*)基因中一些调控性的多态性位点与乳腺癌、系统性红斑狼疮、1型糖尿病、亚急性硬化性全脑炎和类风湿性关节炎有着密切关联或者无关联, 但是目前*BTLA*基因多态性在大样本人群中与慢性HBV感染易感性的研究尚未见报道.

创新盘点
本研究采用多重单碱基延伸SNP分型技术(SNaPshot)首次对*BTLA*基因两个标签SNP位点多态性与慢性HBV感染家系的遗传易感性进行研究, 研究人群是以家系为基础, 具有创新性.

表 1 *BTLA*基因型与慢性HBV感染的关联性分析结果

多态位点	基因型	频率	家系数[1]	检验统计量	预测值	方差	*Z*值[2]	*P*值
rs2633562	A/A	0.509	59	46.000	39.639	16.841	1.550	0.121108
	A/G	0.480	65	39.000	45.873	19.238	-1.567	0.117126
	G/G	0.011	15	11.000	10.489	4.106	0.252	0.800750
rs2952323	C/C	0.083	28	11.000	13.370	6.858	-0.905	0.365423
	C/G	0.489	85	48.000	58.393	25.706	-2.050	0.040381
	G/G	0.428	75	60.000	47.237	21.835	2.731	0.006308

[1]提供资料分析的家系数目: 每个家庭可以有两个杂合的父母或多重子女, 当参与分析的有效家系数不足10家, 将不计算统计量; [2]负的*Z*值表示所选择的等位基因与慢性HBV感染的遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒.

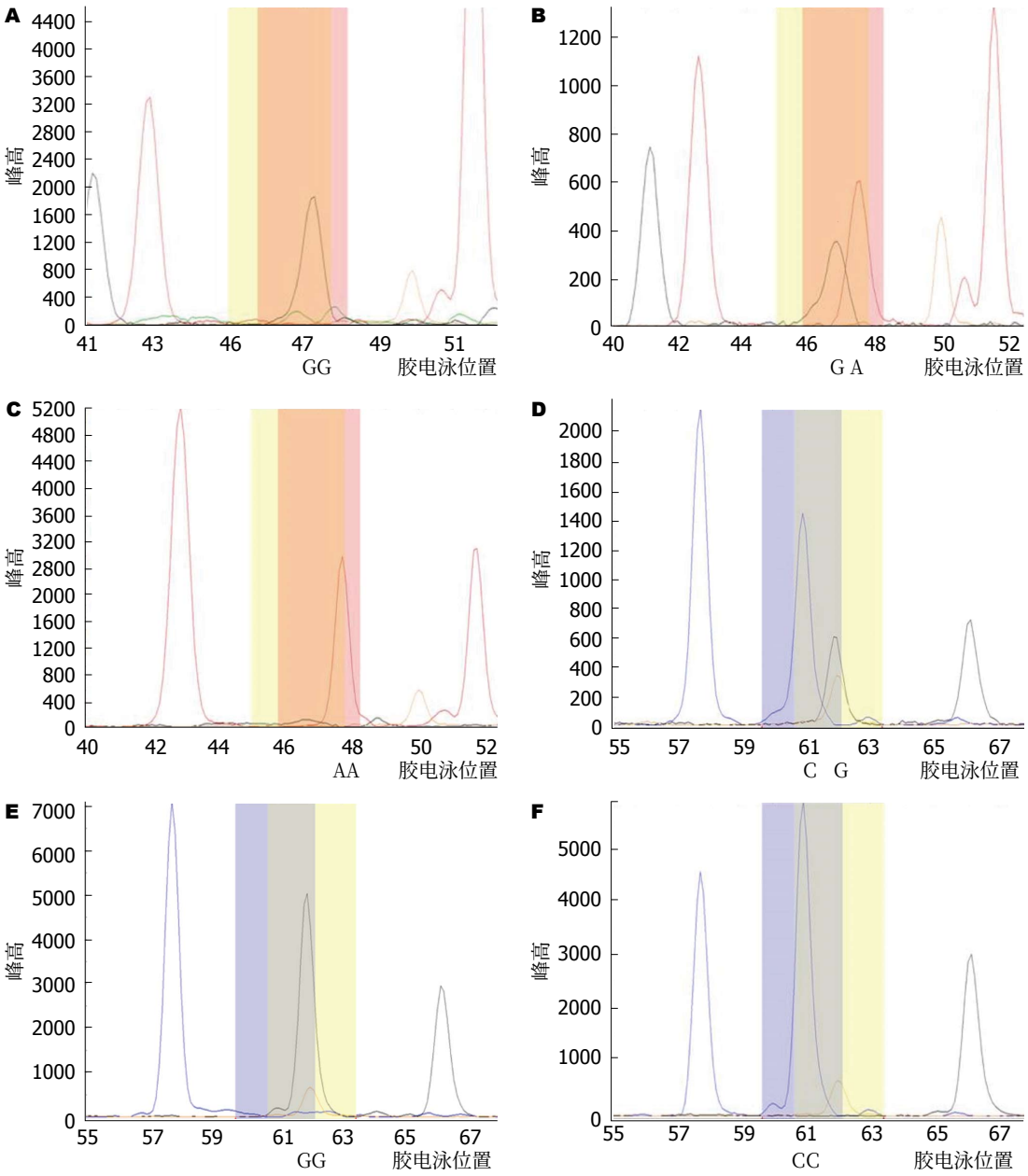
应采用Touch-down PCR反应程序: 95 ℃预变性2 min, 94 ℃变性20 s, 65 ℃退火40 s, 每个循环下降0.5 ℃, 72 ℃延伸1 min 30 s, 共11个循环. 然后94 ℃变性20 s, 59 ℃退火30 s, 72 ℃延伸1 min 30 s, 24个循环. 最后72 ℃延伸2 min, 结束后4 ℃保存. PCR扩增后, 取1.5 μL反应产物进行琼脂糖凝胶电泳检测, 有片段的表明PCR扩增反应成功; (2)PCR产物的纯化: 取10 μL PCR产物中加入1 U虾碱酶(SAP, 北京Promega生物技术有限公司)和1 U外切酶Ⅰ(*Exonuclease* Ⅰ酶, 美国Epicentre公司)震荡混匀后, 37 ℃温浴1 h, 然后75 ℃保温15 min来灭活SAP和*Exonuclease* Ⅰ酶. 纯化好的模板可以在4 ℃保存24 h内进入下一反应程序; (3)SNaPshot多重单碱基延伸反应体系(10 μL)包括5 μL SNaPshot Multiplex Kit(ABI), 2 μL纯化后多重PCR产物, 1 μL延伸引物混合物(0.8 μmol/L), 2 μL去离子水. SNaPshot荧光混合物中含AmpliTaq DNA多聚酶和不同荧光标记的ddNTP. SNaPshot的反应程序: 96 ℃预变性1 min, 然后96 ℃变性10 s, 52 ℃退火5 s, 60 ℃延伸30 s, 28个循环后, 60 ℃延伸30 s, 反应结束后4 ℃保存; (4)延伸产物的纯化和测序: 取10 μL SNaPshot PCR产物加入1 U SAP, 震荡混匀, 37 ℃温浴1 h, 75 ℃保温15 min以灭活酶. 取0.5 μL纯化后的延伸产物, 加0.5 μL GeneScan-120 LIZ Size Standard和9 μL Hi-Di Formamide(高纯甲酰胺)混匀, 95 ℃变性5 min后上样于ABI3130XL测序仪进行电泳, 利用GeneMapper 4.0(AppliedBiosystems Co., Ltd., USA)进行基因型的判定和数据的收集. 为确保试验结果的准确性, 随机抽取5%样本进行直接测序验证SNaPshot方法的准确性.

统计学处理 采用基于家系为基础的关联性检验(family-based association test, FBAT)[25]和传递不平衡检验(transmission/disequilibrium test, TDT), 同时使用FBAT软件中单倍型程序进行易感单倍型分析[26,27]. 观察每个模型下某等位基因所对应的*Z*值及*P*值, 如果*Z*为正值, 其对应的$P<0.05$, 说明某等位基因与某病存在遗传学关联(只适合双等位基因); 如果*Z*为负值, 则说明某等位基因与某疾病不存在遗传学上的关联. 同时拟合优度χ^2检验用于分析基因型频率分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律.

2 结果

2.1 家系资料*BTLA*基因SNP分析结果 采用SNaPshot技术对*BTLA*基因中rs2633562和rs2952323位点的多态性进行检测, 根据电泳峰型图中碱基峰值的位置判断基因型(图1), 结果显示: rs2633562 A/G, AA、AG和GG基因型的频率分别是50.9%、48.0%和1.1%, A和G等位基因的频率分别是74.9%和25.1%. rs2952323 C/G, CC、CG和GG基因型的频率分别是8.3%、48.9%和42.8%, C和G等位基因的频率分别是32.8%和67.2%, 并且两个位点的基因频率分布经过χ^2检验均符合Hardy-Weinberg平衡定律. 经单个位点家系关联性分析结果显示: *BTLA*基因rs2952323单位点多态性G/G基因型与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性($Z = 2.731$, $P = 0.006308$)(表1).

2.2 家系资料*BTLA*基因SNP关联性分析结果 *BTLA*基因中, rs2633562 A/G和rs2952323 C/G



应用要点

*BTLA*基因可能对慢性HBV感染的遗传易感性发挥作用, 对于基因功能SNP的生物学产物的表达和功能还有待于进一步研究.

图 1 rs2633562和rs2952323单位点基因分型图. A: rs2633562位点基因型G/G; B: rs2633562位点基因型A/G; C: rs2633562位点基因A/A; D: rs2952323位点基因型C/G; E: rs295232位点基因型G/G; F: rs2952323基因型C/C.

两位点, 经单个位点家系关联性分析结果显示: rs2952323位点有优势的G等位基因从杂合的父母传递给患病子女, 在附加遗传模型(Z = 2.689, P = 0.007174)和隐性遗传模型(Z = 2.731, P = 0.006308)中的P值均<0.05(表2).

2.3 传统的TDT和同胞对传递不平衡检验(siblings disequilibrium test, SDT) 分析结果显示*BTLA*基因中, rs2633562 A/G和rs2952323 C/G两位点无主要的优势等位基因A、C或G从杂合的父母传递给患病子女(P = 1.000000, P = 0.151590), 具体如表3.

2.4 *BTLA*基因常见单倍型分析结果 188个核心家系单倍型分析结果显示: 在中国汉族人群中存在以下4种单倍型型结构: rs2633562/rs2952323: A/G(70.0%), G/C(15.4%), A/C(13.4%)和G/G(1.1%). rs2633562-A/rs2952323-G存在优势单倍型传递给患病子女或者患病同胞, 传递的单倍型与慢性HBV感染的遗传易感有显著的相关性, 在附加遗传模型(Z = 3.093, P = 0.001979)和隐性遗传模型(Z = 2.825, P = 0.004721)中的P值均<0.05(表4).

名词解释
SNaPshot SNP分型技术: 是一种以单碱基延伸原理为基础, 同时利用多重PCR对多个已知SNP位点进行遗传分型的方法.

表 2 *BTLA*基因多态性与慢性HBV感染易感性之间在不同遗传模型中的单位点关联性分析

多态位点	等位基因	附加遗传模型			显性遗传模型			隐性遗传模型		
		家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值	家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值	家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值
rs2633562	A	65	1.229	0.219050	15	-0.252	0.800750	59	1.550	0.121108
	G	65	-1.229	0.219050	59	-1.550	0.121108	15	0.252	0.800750
rs2952323	C	85	-2.689	0.007174	75	-2.731	0.006308	28	-0.905	0.365423
	G	85	2.689	0.007174	28	0.905	0.365423	75	2.731	0.006308

[1]提供资料分析的家系数目: 每个家庭可以有两个杂合的父母或多重子女, 当参与分析的有效家系数不足10家, 将不计算统计量; [2]负的*Z*值表示所选择的等位基因与慢性HBV感染的遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒.

表 3 慢性HBV感染核心家系传递不平衡检验结果

SNP位点	频率	等位基因	Trio TDT (*n* probands with allele)		
			传递	未传递	*P*值
rs2633562	0.749	A	11	11	1.000000
	0.251	G	11	11	1.000000
rs2952323	0.328	C	8	16	0.151590
	0.672	G	16	8	0.151590

传统的传递不平衡检验和同胞对传递不平衡检验分析显示无优势等位基因从杂合的父母传递给患病子女(P>0.05). HBV: 乙型肝炎病毒.

3 讨论

人的*BTLA*基因位于人染色体3q13.2, 含有5个外显子和4个内含子[28], 具有传递抑制信号来阻止淋巴细胞活化的能力. 遗传流行病学研究显示, 在相同的环境暴露条件下, 不同的个体对疾病的易感性存在差异, 而基因多态性在个体对疾病的易感性方面起着重要的作用. 因此, 探讨基因多态性与慢性HBV感染遗传易感性之间的关系, 有助于阐明慢性HBV感染的发病机制、临床表现和预后, 对指导临床诊断和治疗具有重要意义. 到目前为止, 关于*BTLA*基因SNP的研究, 已经确认与乳腺癌[19], 类风湿性关节炎[22,23]的发病有关联. 这些研究SNP位点的选择涉及基因的内含子、外显子和启动子区. 众所所知, 内含子在基因的翻译、转录和保持RNA稳定性中发挥着重要的作用[29], 因此, 位于基因内含子区域的位点是研究的热点, 早先报道的关联研究中, Fu等[19]发现, *BTLA*位于内含子区的SNP与中国妇女的乳腺癌发生和预后有密切关联, 并且有5种基因型与肿瘤大小、雌激素受体、黄体酮、C-erbB-2及P53状态高度相关. 而Inuo等[20]报道了*BTLA*两个SNP(rs2705534和rs9288953)位于基因内含子1, 没有发现其基因型、等位基因和单倍型与系统性红斑狼疮的发病有关联, 这些研究中, 有阳性结果也有阴性结果, 可能与*BTLA*基因功能在不同疾病中的致病机制不同有关.

在慢性HBV感染的发病机制中, 机体HBV特异性$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的数量及应答功能的不足是造成病毒持续感染的主要因素, 这与提供T细胞活化的第二类共刺激信号的负性共刺激分子对免疫细胞活化和增殖的负向调节, 造成T细胞的耗竭息息相关. 部分研究已经初步揭示了*BTLA*信号通路在T细胞耗竭中可能起到了重要的作用. Cai等[17]研究发现在慢性乙型肝炎患者的肝内和外周血$CD4^+$和$CD8^+$细胞上, *BTLA*分子的表达是显著增高的, 介导了免疫抑制, 当阻断了*BTLA*信号通路, 则表现出T细胞的增殖及细胞因子的分泌, 免疫功能的增强. 反映出*BTLA*信号通路可能通过影响了Th1/Th2细胞的平衡以及$CD8^+$细胞的细胞毒作用, 进而影响了机体的获得性免疫的效能. 并且Iwata等[18]认为*BTLA*也是NKT细胞的抑制性受体, 能够抑制NKT细胞介导的肝脏损伤, 在剔除*BTLA*的

表 4 *BTLA*基因的单倍型与慢性HBV感染的家系关联性分析

单倍型(rs2633562/rs2952323)	附加遗传模型			显性遗传模型			隐性遗传模型		
	家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值	家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值	家系数[1]	*Z*值[2]	*P*值
A/G	93.9	3.093	0.001979	38.9	1.722	0.085020	71.0	2.825	0.004721
G/C	60.4	-0.977	0.328370	55.4	-1.133	0.257312	12.0	-0.037	0.970087
A/C	62.1	-2.759	0.005806	60.1	-3.044	0.002336	8.0	-	-
G/G	6.6	-	-	6.6	-	-	0.0	-	-

[1]遗传分析时能够提供信息的家系数, 当提供的有信息的家系数不足10, 则不提供显著性检验的结果; [2]负的*Z*值表示某单倍型在所提供的遗传分析模型中与慢性HBV感染遗传易感性无关联. HBV: 乙型肝炎病毒.

同行评价
本文从宿主的角度对*BTLA*基因多态性和慢性HBV感染的遗传易感性的关系进行了分析. 研究设计合理, 实验数据真实可信, 结论可靠.

小鼠试验中发现能大量分泌IL-4和IFN-γ, 验证了*BTLA*分子的免疫调节还涉及机体的固有免疫. 总之, *BTLA*在慢性HBV感染的免疫反应中作为一种负性共刺激分子, 很可能直接或者与其他分子协同向效应细胞传到了负性信号, 抑制他们的功能, 影响了机体的免疫状态, 促进了病毒的持续感染. 那么, *BTLA*在基因层面, 是否与慢性HBV感染的基因易感性有关联尚未见报道. 本研究就探讨了位于*BTLA*基因内含子的两个SNPs, rs2633562和rs2952323的SNP与慢性HBV感染的遗传易感性, 从结果可以看出, *BTLA*基因中的rs2952323位点的G/G基因型与慢性HBV感染有关联($Z = 2.731$, $P = 0.006308$), 存在G优势等位基因优先从杂和的父母传递给患病子女, 在附加遗传模型($Z = 2.689$, $P = 0.007174$)和隐性遗传模型($Z = 2.731$, $P = 0.006308$)中的*P*值均<0.05, 说明他们与慢性HBV感染遗传易感性有关. 同时对*BTLA*基因内含子区两位点等位基因进行了单倍型分析, 我们发现有统计学意义的易感单倍型rs2633562-A/rs2952323-G的存在. 而通常所指的单倍型是在一条染色体上紧密连锁的多个等位基因的线性排列, SNP单倍型就是这样不同的SNPs位点上核苷酸碱基的线性排列, 每一种线性的排列都称为一种SNP单倍型. 从理论上来讲, 单倍型出现的频率应该是各个基因频率的乘积, 但是实际情况并非如此, 连锁的单倍型并不是随机组合而成的, 而是某些基因更多或更少的连锁在一起, 称之为“连锁不平衡”. 因此在探讨基因遗传与疾病相关性时, 单倍型的分析能够提供相对多的遗传信息, 使得分析疾病的遗传易感性更具有准确性和客观性. 本次研究发现易感单倍型rs2633562-A/rs2952323-G中包含一个易感等位基因G, 进一步验证rs2952323位点等位基因G可能是慢性HBV感染的易感等位基因, 所以我们有理由推测*BTLA*基因在慢性HBV感染的遗传易感性方面可能发挥了作用, 但其*BTLA*基因多态性的确切生物学功能机制尚不清楚, 可能的反应机制是因为SNPs引起了*BTLA*信号转导的失调, 或者通过改变转录因子结合位点或其他调节区域, 启动子区等位基因的变异影响到免疫性受体的定性或定量表达, 以及结构和功能的改变, 进而增加了感染的易感性.

在众多的SNP的研究设计中, Zhang等[30]提出了SNP的选择, 不同疾病的研究模型和检验统计学的方法是决定基因关联研究效能的3个因素. 本次研究选择的SNP为标签位点, 采用了以家系为基础的遗传关联性分析, 避免了环境因素对结果的影响[31,32], 同时样本量大, 统计结果*P*值小, 提示关联显著, 使得研究的结果更加准确、可信, 但是本研究也存在一定的局限性, 研究结果尚需在其他的种族中得到进一步证实和拓展, 对于基因功能SNP的生物学产物是否确实影响*BTLA*的表达和功能, 并进而影响了*BTLA*分子在HBV感染中的调控还有待于进一步研究.

4 参考文献

1 骆抗先. 乙肝基础与临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 56-70
2 Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 1274-1276 [PMID: 11981779 DOI: 10.1053/jhep.2002.33161]
3 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116 [PMID: 11672820 DOI: 10.1016/S0166-3542(01)00175-9]
4 Frodsham AJ. Host genetics and the outcome of hepatitis B viral infection. *Transpl Immunol* 2005; 14: 183-186 [PMID: 15982561 DOI: 10.1016/j.trim.2005.03.006]

5 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23 [PMID: 17130898]

6 Ramezani A, Hasanjani Roshan MR, Kalantar E, Eslamifar A, Banifazl M, Taeb J, Aghakhani A, Gachkar L, Velayati AA. Association of human leukocyte antigen polymorphism with outcomes of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1716-1721 [PMID: 18761557 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05482.x]

7 Zhang G, Li N, Zhang P, Li F, Yang C, Zhu Q, Han Q, Lv Y, Zhou Z, Liu Z. PD-1 mRNA expression is associated with clinical and viral profile and PD1 3'-untranslated region polymorphism in patients with chronic HBV infection. *Immunol Lett* 2014; 162: 212-216 [PMID: 25218665 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.09.001]

8 Zheng L, Li D, Wang F, Wu H, Li X, Fu J, Chen X, Wang L, Liu Y, Wang S. Association between hepatitis B viral burden in chronic infection and a functional single nucleotide polymorphism of the PDCD1 gene. *J Clin Immunol* 2010; 30: 855-860 [PMID: 20700634 DOI: 10.1007/s10875-010-9450-1]

9 Lv F, Gao YF, Zhang ZH, Zhang TC, Pan FM, Cui MF, Xia SL, Li X, Yin HF. Polymorphisms in programmed death-1 gene are not associated with chronic HBV infection in Chinese patients. *World J Hepatol* 2011; 3: 72-78 [PMID: 21487538 DOI: 10.4254/wjh.v3.i3.72]

10 Thio CL, Mosbruger TL, Kaslow RA, Karp CL, Strathdee SA, Vlahov D, O'Brien SJ, Astemborski J, Thomas DL. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene and recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2004; 78: 11258-11262 [PMID: 15452244 DOI: 10.1128/JVI.78.20.11258-11262.2004]

11 Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wu LH. [Association between IFN-gamma+874 polymorphisms and the clinical outcomes of hepatitis B and/or hepatitis C virus infection]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 324-328 [PMID: 20510064]

12 Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, Zhang R, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 318-326 [PMID: 15368436 DOI: 10.1002/hep.20318]

13 Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y, Hirankarn N. Association of HLA-DRB1*13 and TNF-alpha gene polymorphisms with clearance of chronic hepatitis B infection and risk of hepatocellular carcinoma in Thai population. *J Viral Hepat* 2007; 14: 841-848 [PMID: 18070287 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00880.x]

14 Zhou J, Lu L, Yuen MF, Lam TW, Chung CP, Lam CL, Zhang B, Wang S, Chen Y, Wu SH, Poon VK, Ng F, Chan CC, Jiang S, Yuen KY, Zheng BJ. Polymorphisms of type I interferon receptor 1 promoter and their effects on chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 198-205 [PMID: 17125879 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.08.017]

15 Nan XP, Zhang Y, Yu HT, Li Y, Sun RL, Wang JP, Bai XF. Circulating CD4+CD25high regulatory T cells and expression of PD-1 and BTLA on CD4+ T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Viral Immunol* 2010; 23: 63-70 [PMID: 20121403 DOI: 10.1089/vim.2009.0061]

16 Xu H, Cao D, Guo G, Ruan Z, Wu Y, Chen Y. The intrahepatic expression and distribution of BTLA and its ligand HVEM in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Diagn Pathol* 2012; 7: 142 [PMID: 23067542 DOI: 10.1186/1746-1596-7-142]

17 Cai G, Nie X, Li L, Hu L, Wu B, Lin J, Jiang C, Wang H, Wang X, Shen Q. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on intrahepatic T cells during chronic HBV infection and regulates their function. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1362-1372 [PMID: 23532637 DOI: 10.1007/s00535-013-0762-9]

18 Iwata A, Watanabe N, Oya Y, Owada T, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kanari H, Kawashima S, Nakayama T, Taniguchi M, Iwamoto I, Nakajima H. Protective roles of B and T lymphocyte attenuator in NKT cell-mediated experimental hepatitis. *J Immunol* 2010; 184: 127-133 [PMID: 19949073 DOI: 10.4049/jimmunol.0900389]

19 Fu Z, Li D, Jiang W, Wang L, Zhang J, Xu F, Pang D, Li D. Association of BTLA gene polymorphisms with the risk of malignant breast cancer in Chinese women of Heilongjiang Province. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 195-202 [PMID: 19585237 DOI: 10.1007/s10549-009-0462-6]

20 Inuo M, Ihara K, Matsuo T, Kohno H, Hara T. Association study between B- and T-lymphocyte attenuator gene and type 1 diabetes mellitus or systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Int J Immunogenet* 2009; 36: 65-68 [PMID: 19207938 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2008.00809.x]

21 Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T. PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 2010; 127: 411-419 [PMID: 20066438 DOI: 10.1007/s00439-009-0781-z]

22 Lin SC, Kuo CC, Chan CH. Association of a BTLA gene polymorphism with the risk of rheumatoid arthritis. *J Biomed Sci* 2006; 13: 853-860 [PMID: 17024343 DOI: 10.1007/s11373-006-9113-7]

23 Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito Y, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 305656 [PMID: 21403914 DOI: 10.1155/2011/305656]

24 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 13-24 [PMID: 21272453]

25 Rabinowitz D, Laird N. A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and

arbitrary missing marker information. *Hum Hered* 2000; 50: 211-223 [PMID: 10782012]
26 Horvath S, Xu X, Lake SL, Silverman EK, Weiss ST, Laird NM. Family-based tests for associating haplotypes with general phenotype data: application to asthma genetics. *Genet Epidemiol* 2004; 26: 61-69 [PMID: 14691957 DOI: 10.1002/gepi.10295]
27 Excoffier L, Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol Biol Evol* 1995; 12: 921-927 [PMID: 7476138]
28 Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, Yang J, Fallarino F, Loftin SK, Hurchla MA, Zimmerman N, Sim J, Zang X, Murphy TL, Russell JH, Allison JP, Murphy KM. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol* 2003; 4: 670-679 [PMID: 12796776 DOI: 10.1038/ni944]
29 Jonsson JJ, Foresman MD, Wilson N, McIvor RS. Intron requirement for expression of the human purine nucleoside phosphorylase gene. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 3191-3198 [PMID: 1620616]
30 Zhang K, Calabrese P, Nordborg M, Sun F. Haplotype block structure and its applications to association studies: power and study designs. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1386-1394 [PMID: 12439824]
31 Glaser B, Holmans P. Comparison of methods for combining case-control and family-based association studies. *Hum Hered* 2009; 68: 106-116 [PMID: 19365137 DOI: 10.1159/000212503]
32 Reich DE, Goldstein DB. Detecting association in a case-control study while correcting for population stratification. *Genet Epidemiol* 2001; 20: 4-16 [PMID: 11119293 DOI: 10.1002/1098-2272(20010101)]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2382

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2382-2388
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异

肉克彦•库达来提, 岳 娜, 梁莉萍, 赵 峰

肉克彦•库达来提, 新疆医科大学基础医学院 新疆维吾尔族自治区乌鲁木齐市 830054
岳娜, 梁莉萍, 赵峰, 新疆医科大学附属肿瘤医院病理科 新疆维吾尔族自治区乌鲁木齐市 830011
肉克彦•库达来提, 在读硕士, 主要从事肿瘤病理方面的研究.
作者贡献分布: 肉克彦•库达来提、岳娜、梁莉萍及赵峰对此文所作贡献均等; 此课题由肉克彦•库达来提与赵峰共同设计; 研究过程由肉克彦•库达来提与岳娜共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵峰提供; 数据分析由肉克彦•库达来提完成; 本论文写作由肉克彦•库达来提、梁莉萍及赵峰完成.
通讯作者: 赵峰, 副教授, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔族自治区乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院病理科. fengzh_688@126.com
电话: 0991-7968169
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

背景资料
结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的恶性肿瘤, 不同国家地区CRC发病率相差较大, 不同种族间CRC的临床病理特征也各不相同. DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统是人体细胞中一类能修复DNA碱基错配的安全保障体系, 对保持遗传物质的完整稳定性具有重要作用. 包括多个基因, 起主要作用的是*hMLH1*和*hMSH2*. 其功能的缺失可导致卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌和CRC等恶性肿瘤.

同行评议者
李革, 副教授, 延边大学附属医院

Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma

Roukeyan•Kudalaiti, Na Yue, Li-Ping Liang, Feng Zhao

Roukeyan•Kudalaiti, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Na Yue, Li-Ping Liang, Feng Zhao, Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Feng Zhao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Xinshi District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. fengzh_688@126.com
Received: 2015-03-12 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the differences in clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 between Uygur and Han patients with colorectal carcinoma.

METHODS: The clinical data for 133 Uygur and 151 Han patients with colorectal carcinoma were analyzed retrospectively. The expression of hMLH1 and hMSH2 proteins was detected in 207 colorectal carcinoma samples, including 98 from Uygur and 109 from Han patients, by immunohistochemical staining.

RESULTS: There were significant differences in onset age, tumor size, pathological differentiation, lymphatic metastasis and tumor stage between the Uygur group and Han group ($P < 0.05$). In Uygur patients, the loss rate of hMLH1 expression was 9.2% (9/98) in colorectal cancer tissue, and the loss rate of hMSH2 expression was 3.3% (3/98). The loss rate of hMLH1 expression in patients with tumor size > 5 cm was significantly higher than that in patients with tumor size ≤ 5 cm (17.1% *vs* 3.5%, $P < 0.05$). The loss rate of hMLH1 expression in patients with lymph node metastasis was 15.1%, significantly higher than that (2.2%) in patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The loss rate of hMSH2 in colorectal cancer tissue of Uygur patients (3.1%) was significantly lower than that (10.1%) in Han patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: There are differences in clinicopathologic features and expression of

hMSH2 between Uygur and Han patients with colorectal carcinoma in Xinjiang.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; *hMLH1*; *hMSH2*; Uygur; Han

Roukeyan•Kudalaiti, Yue N, Liang LP, Zhao F. Clinicopathological features and expression of hMLH1 and hMSH2 in Uygur and Han patients with colorectal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2382-2388 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2382.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2382

摘要

目的: 探讨新疆地区维吾尔族与汉族结直肠癌(colorectal cancer, CRC)临床病理特征及hMLH1和hMSH2蛋白表达差异.

方法: 回顾性分析284例CRC患者(维吾尔族133例, 汉族151例)临床病理资料, 采用免疫组织化学方法对207例(维吾尔族98例, 汉族109例)CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达进行检测.

结果: (1)新疆地区维吾尔族CRC患者与汉族CRC患者在发病年龄、肿瘤大小、病理分型、淋巴结转移、TNM分期间的差异均具有统计学意义(P<0.05); (2)维吾尔族CRC患者中hMLH1蛋白表达缺失率为9.2%(9/98), hMSH2蛋白表达缺失率为3.1%(3/98); (3)hMLH1蛋白在肿瘤最大径>5.0 cm的CRC组织中的缺失率(17.1%)明显高于肿瘤最大径≤5.0 cm的CRC组织(3.5%, P<0.05), 在有淋巴结转移的CRC组织中的缺失率(15.1%)明显高于无淋巴结转移的CRC组织(2.2%, P<0.05); (4)维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率(3.1%)明显低于汉族CRC患者(10.1%, P<0.05).

结论: 新疆地区维吾尔族CRC患者较汉族患者有发病年龄较轻, 肿瘤直径较大, 黏液腺癌及印戒细胞癌所占比例较高, TNM分期较晚等临床病理特点; 且hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族CRC患者中的表达具有种族差异性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; *hMLH1*基因; *hMSH2*基因; 维吾尔族; 汉族

核心提示: 新疆地区维吾尔族结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)患者与汉族患者在发病年龄、肿瘤大小、病理分型、TNM分期等方面存在显著差异, 并且维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率较汉族CRC患者低. 了解维吾尔族及汉族CRC患者临床病理及遗传背景的差异性, 可以为不同民族CRC患者的早期诊断和个性化治疗, 提供强有力的证据.

肉克彦•库达来提, 岳娜, 梁莉萍, 赵峰. 维吾尔族与汉族大肠癌临床病理特征及hMLH1、hMSH2的表达差异. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2382-2388 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2382.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2382

0 引言

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)已成为第三大引起死亡的恶性肿瘤, 在欧美等西方国家发病率较高, 而亚洲、非洲及南美洲发病率较低, 却在逐年上升中[1,2]. 新疆是多民族聚居的地区, 以维吾尔族和汉族为主, 维吾尔族属于高加索人种, 而汉族是属于蒙古人种[3]. 两民族除种族不同外, 在宗教信仰、生活习惯、社会文化、居住地域等各个方面均存在差异. 新疆地区恶性肿瘤分布中, 汉族结肠癌占第7位, 而维吾尔族结肠癌发病率低于汉族[4]. 其原因可能与种族因素有关, 又或者与维吾尔族CRC患者就诊率低有关. 错配修复(mismatch repair, MMR)作为DNA复制后的碱基修复系统, 对维持DNA高保真性起重要作用[5,6]. MMR基因缺陷会引起微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI), 从而导致CRC及其他恶性肿瘤的发生[7,8]. 本研究中, 我们回顾性分析了近十年新疆医科大学附属肿瘤医院收治的133例维吾尔族CRC患者临床病理资料, 并采用免疫组织化学法检测98例维吾尔族CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达, 以探讨维吾尔族CRC临床病理特征及MMR基因在维吾尔族与汉族CRC组织中的表达差异.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学附属肿瘤医院自2003-01/2013-12病历完整的维吾尔族CRC患者133例(中位年龄54岁), 回顾性分析维吾尔

研发前沿

*hMLH1*和*hMSH2*基因在CRC中的研究虽可见报道, 但是国内外对于不同种族间hMLH1和hMSH2表达差异的研究报道很少, 对于其在维吾尔族与汉族CRC患者中的表达差异更是尚未见报道. CRC的发生发展是多步骤、多基因参与的结果, 维汉之间是否有其他基因的表达差异, 还需要我们进一步深入研究证实.

相关报道
郑建云等研究发现hMLH1和hMSH2蛋白在散发性大肠癌组织中的表达与患者的年龄、淋巴结转移和癌组织浸润的范围有关. Kenney等的研究表明年轻的大肠癌患者倾向于较高的肿瘤分级, 黏液性分化、易有淋巴及神经浸润, 且hMSH2的缺失在年轻患者中更加突出.

表 1 维吾尔族与汉族CRC临床特征比较 *n*(%)

临床特征	*n*	维吾尔族	汉族	*P*值
n		133	151	
年龄(岁)				0.000
≤60	154	94(70.7)	60(39.7)	
>60	130	39(29.3)	91(60.3)	
性别				0.137
男	150	64(48.1)	86(57.0)	
女	134	69(51.9)	65(43.0)	
部位				0.574
右半结肠	27	15(11.3)	12(7.9)	
左半结肠	71	31(23.3)	40(26.5)	
直肠	186	87(65.4)	99(65.6)	

CRC: 结直肠癌.

族CRC的临床和病理特点. 151例(中位年龄66岁)汉族CRC患者作为对照. 剔除术前有放疗及化疗史的病例后, 选取经手术切除治疗的98例维吾尔族CRC患者标本(男性51例, 女性47例, 中位年龄54岁), 用免疫组织化学法对CRC组织中hMLH1和hMSH2蛋白的表达进行检测. 109例汉族CRC患者标本(男性61例, 女性48例, 中位年龄66岁)作为对照. 鼠抗人hMLH1和hMSH2免疫组织化学单克隆抗体为福州迈新生物技术开发有限公司产品. hMLH1抗体(克隆号G168-15)为即用型, hMSH2抗体(克隆号25D12)为浓缩型, 免疫组织化学染色PV6000试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司.

1.2 方法

1.2.1 临床病理资料分析: 根据2010版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)结肠与直肠肿瘤TNM分期标准对肿瘤进行分期, 从发病年龄、病变部位、肿瘤大小、病理分型、TNM分期等方面对维汉两组病例进行比较分析. CRC的病理类型分为高-中分化腺癌、低分化腺癌、黏液及印戒细胞癌、其他(鳞癌、类癌). 病变部位分为右半结肠(回盲部、升结肠、肝曲、横结肠), 左半结肠(脾曲、降结肠、乙状结肠), 直肠.

1.2.2 免疫组织化学染色: 采用PV6000二步法, 抗原修复采用EDTA抗原修复液(pH 9.0)高压锅热修复, 免疫组织化学染色具体步骤按试剂盒说明书进行. 用已知阳性标本切片做阳性对照, PBS代替一抗做阴性对照.

1.2.3 结果判定: hMLH1和hMSH2抗体染色定位于细胞核, 参照Fromowitz等[9]的方法, 从细胞内的染色反应及阳性细胞百分比两方面综合评分. 染色反应: 无着色计0分, 淡黄色计1分, 棕黄色计2分, 棕褐色计3分; 阳性细胞所占百分比: <5%计0分, 5%-25%计1分, 26%-50%计2分, 51%-75%计3分, >75%计4分. 两项评分结果相加<2分定义为阴性表达(-), 2-7分定义为阳性表达(+).

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计学处理, 组间比较采用χ^2检验和秩和检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 维吾尔族CRC与汉族CRC患者临床病理特征比较 新疆地区维吾尔族CRC患者发病年龄≤60岁94例(70.7%), 汉族发病年龄≤60岁60例(39.7%), 维吾尔族CRC患者年龄较汉族患者年轻, 差异有统计学意义($P<0.05$); 维吾尔族CRC肿瘤最大径>5 cm 60例(45.1%), 汉族46例(30.5%), 维吾尔族CRC组肿瘤大小较汉族CRC组更大, 二者差异具有统计学意义($P<0.05$); 维吾尔族高-中分化腺癌91例(68.4%), 汉族128例(84.8%), 维吾尔族低分化腺癌17例(12.8%), 汉族14例(9.3%), 维吾尔族黏液腺癌及印戒细胞癌23例(17.3%), 汉族9例(6.0%), 维吾尔族其他类型2例(1.5%), 汉族0例(0%), 维吾尔族CRC组中黏液腺癌及印戒细胞癌比率较汉族CRC组高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 维吾尔族CRC淋巴结有转移为73例(54.9%), 汉族62例(41.1%), 维吾尔族CRC组淋巴结转移率较汉族组高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 维吾尔族TNM分期Ⅰ期14例(10.5%)、Ⅱ期46例(34.6%)、Ⅲ期65例(48.9%)、Ⅳ期8例(6%), 汉族患者分别为28(18.5%)、61(40.4%)、60(39.7%)、2例(1.3%), 维吾尔族CRC组晚期患者比率较汉族组高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 维吾尔族CRC组与汉族CRC组在性别、部位方面差异无统计学意义(表1, 2).

2.2 hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族CRC患者中的表达 在98例维吾尔族CRC组织中, hMLH1蛋白缺失率为9.2%(图1), hMSH2蛋白缺失率为3.1%(图2). hMLH1蛋白在肿瘤最大径>5.0 cm的CRC组织中的缺失率(17.1%)明显高于肿瘤最大径≤5.0 cm的CRC组织(3.5%,

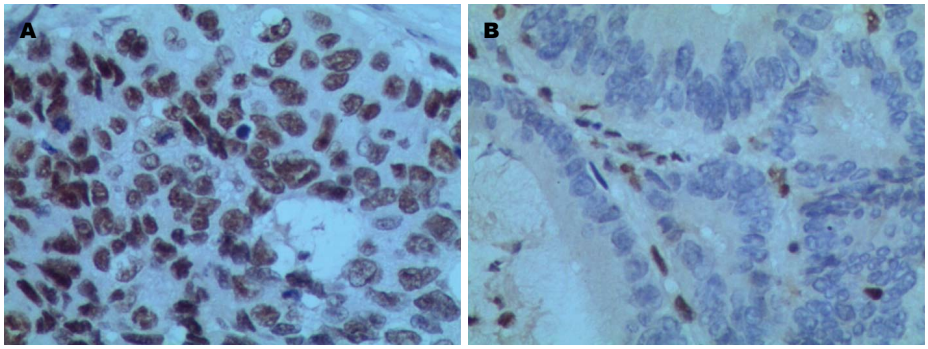


图 1　hMLH1在维吾尔族CRC组织中的表达(PV6000 × 400). A: hMLH1在肿瘤细胞核中的强阳性表达; B: hMLH1在肿瘤细胞中的阴性表达. CRC: 结直肠癌.

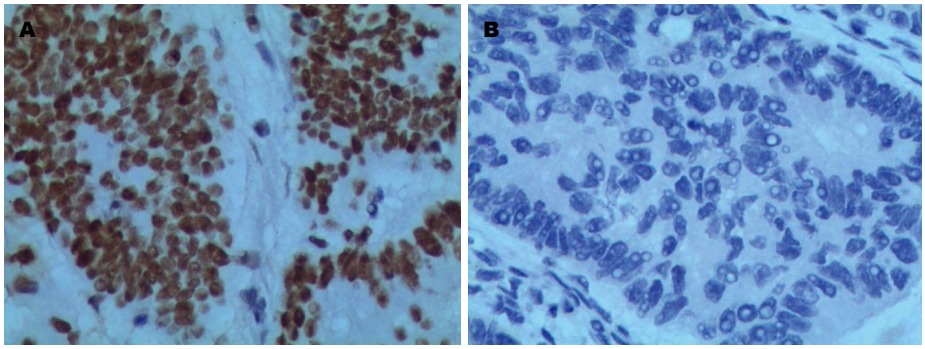


图 2　hMSH2在维吾尔族CRC组织中的表达(PV6000 × 400). A: hMSH2在肿瘤细胞核中的强阳性表达; B: hMSH2在肿瘤细胞中的阴性表达. CRC: 结直肠癌.

表 2　维吾尔族与汉族CRC病理特征比较 *n*(%)

病理特征	*n*	维吾尔族	汉族	*P*值
n		133	151	
大小(cm)				0.011
≤5	178	73(54.9)	105(69.5)	
>5	106	60(45.1)	46(30.5)	
病理分型				0.004
高-中分化	219	91(68.4)	128(84.8)	
低分化	31	17(12.8)	14(9.3)	
黏液及印戒细胞癌	32	23(17.3)	9(6.0)	
其他	2	2(1.5)	0(0.0)	
淋巴结转移				0.020
有	135	73(54.9)	62(41.1)	
无	149	60(45.1)	89(58.9)	
TNM分期				0.024
Ⅰ期	42	14(10.5)	28(18.5)	
Ⅱ期	107	46(34.6)	61(40.4)	
Ⅲ期	125	65(48.9)	60(39.7)	
Ⅳ期	10	8(6.0)	2(1.3)	

CRC: 结直肠癌.

P<0.05), 在有淋巴结转移的CRC组织中的缺失率(15.1%)明显高于无淋巴结转移的CRC组织(2.2%, *P*<0.05). hMLH1蛋白缺失率在不同年龄、不同性别、不同肿瘤部位、不同分化程度、不同浸润深度的CRC组织中的表达差异无统计学意义. hMSH2蛋白缺失率在各个不同临床病理指标间的差异均无统计学意义(表3).

2.3 hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族患者CRC组织中的表达比较 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率(3.1%)明显低于汉族CRC患者(10.1%, *P*<0.05), hMLH1蛋白缺失率在维吾尔族和汉族CRC组织中差异无统计学意义(表4).

3 讨论

由于肠镜的普及及癌症筛查技术的提高, 欧美等发达国家CRC发病率基本保持稳定甚至有所下降, 但是我国CRC发病率却逐年上升, 已跃居恶性肿瘤第3位[10]. 有相当多的证据表明, 种族差异在肿瘤生物学和遗传学中起到一定的作用, 世界各地不同种族人群社会文化、生活方式、饮食习惯均有所不同, CRC的发病率也各不相同. 一般来说, CRC在欧美白种人中的发病率要高于亚洲国家的黄种人. 在美国,

创新盘点

本文首次探讨了新疆地区维吾尔族与汉族CRC患者临床病理特征的差异, 并检测了hMLH1和hMSH2蛋白在维汉两民族CRC组织间的表达差异. 提示维吾尔族CRC患者具有不同于汉族患者的临床病理特征, 且hMSH2蛋白缺失率较低.

应用要点
了解维吾尔族及汉族CRC患者临床病理及遗传背景的差异性, 可以指导不同民族的CRC患者的早期诊断和个性化治疗.

表 3　维吾尔族CRC临床病理特征与hMLH1和hMSH2蛋白表达的关系

临床病理特征	*n*	hMLH1蛋白表达		*P*值	hMSH2蛋白表达		*P*值
		缺失例数(*n*)	缺失率(%)		缺失例数(*n*)	缺失率(%)	
年龄(岁)				0.147			0.549
≤60	66	4	6.1		3	4.5	
>60	32	5	15.6		0	0.0	
性别				0.734			1.000
男	51	4	7.8		2	3.9	
女	47	5	10.6		1	2.1	
部位				0.402			0.774
右半结肠	12	2	16.7		0	0.0	
左半结肠	23	3	13.0		1	4.3	
直肠	63	4	6.3		2	3.1	
肿瘤最大径(cm)				0.022			0.763
≤5	57	2	3.5		2	3.5	
>5	41	7	17.1		1	2.4	
分化程度				0.460			0.265
高分化	38	5	13.2		1	2.6	
中分化	52	3	5.8		1	1.9	
低分化	8	1	12.5		1	12.5	
TNM分期				0.884			0.446
Ⅰ期	11	1	9.1		1	9.1	
Ⅱ期	31	3	9.7		0	0.0	
Ⅲ期	50	5	10.0		2	4.0	
Ⅳ期	6	0	0.0		0	0.0	
淋巴结转移				0.036			0.592
有	45	1	15.1		2	4.4	
无	53	8	2.2		1	1.9	

表 4　hMLH1和hMSH2蛋白在维吾尔族与汉族CRC组织中的表达差异

民族	*n*	hMLH1蛋白表达		*P*值	hMSH2蛋白表达		*P*值
		缺失例数(*n*)	缺失率(%)		缺失例数(*n*)	缺失率(%)	
维吾尔族	98	9	9.2	0.403	3	3.1	0.044
汉族	109	14	12.8		11	10.1	

CRC在非裔美国人中的发病率和死亡率均高于美国白种人及其他种族[11]. 新疆是多民族聚居的地区, 其中以维吾尔族和汉族为主, 两民族在种族、社会文化、生活习惯以及居住地域等方面均存在差异. 故我们总结分析了近十年间的维、汉族CRC临床病理资料, 并对其分子遗传背景进行初步检测分析.

自20世纪60-90年代, 我国CRC发病中位年龄由原来的48岁上升至55岁, 且近年来的研究[12]显示, 其发病中位年龄已上升至58岁. 本组资料显示, 新疆地区维吾尔族CRC患者中位发病年龄为54岁, 较汉族患者年轻了近10岁, 且低于国家平均水平, 并以51-60岁患者多见, 而汉族CRC组高发年龄在71-80岁. 其差异原因一方面可能是种族差异导致; 另一方面可能由于维吾尔族饮食结构与汉族有着显著的不同, 维吾尔族人喜食肉食, 以牛羊肉为主, 且新鲜蔬菜及水果摄入量也较汉族少. 有调查显示, 喀什地区维吾尔族人群中各种维生素和微量元素, 如钙和维生素A的人均摄入量均未达到营养素供给量(recommended dietary allowance, RDA)的标准[13]. 高脂高蛋白的西方化饮食是CRC的危险因素, 而钙和维生素是CRC的保护因素[14]. 维吾尔族高脂高蛋白及低维生素和微

量元素的饮食结构, 可能导致发病年龄的提前.

国内外研究[15-18]显示, 大肠黏液腺癌及印戒细胞癌具有组织分化程度差, 恶性程度高, 病变进展快, 往往在呈增生性生长前就先有肠壁内浸润和脉管侵犯的特点, 是影响预后的重要因素之一, 而且在年轻患者中更为多见. 本组资料中, 维吾尔族与汉族CRC均以高-中分化腺癌多见, 但维吾尔族CRC组中黏液及印戒细胞癌比例显著高于汉族患者, 除种族因素外, 可能与维吾尔族CRC组中年轻患者比例较高有关, 同时说明维吾尔族CRC较汉族CRC恶性程度更高、更具侵袭性, 发现时多已为晚期, 分化程度更差.

我们发现维吾尔族CRC组晚期患者比例高于汉族CRC组. 其原因可能有以下几方面, 首先维吾尔族患者多生活在南疆医疗水平较低的地区, 早期诊断率低; 其次维吾尔族患者由于对CRC认识不足及经济原因, 诊疗依从性较差, 使病情拖延, 导致维吾尔族CRC组晚期患者较多; 再次维吾尔族患者中黏液及印戒细胞癌所占比例较高, 易发生腹膜转移及淋巴结转移, 恶性程度高, 病变进展快, 这也是维吾尔族CRC组中晚期患者较多的原因. 我们还发现维吾尔族CRC组肿瘤直径较大, 可能是由于维吾尔族CRC组晚期患者较多, 肿瘤生长时间较长, 而导致肿瘤体积增大.

MMR基因功能缺陷是引起MSI的重要原因, 并会导致遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)及部分散发性CRC的发生[19,20]. MMR包括hMLH1、hMSH2、hMSH6、hMSH3、hPMSl及hPMS2等多个家族成员, 而MMR基因突变的90%主要是*hMLH1*和*hMSH2*基因的突变, 其余家族成员功能的表达主要依赖于这两个基因[21]. 大多数研究显示hMLH1蛋白缺失率较hMSH2蛋白缺失率高, hMLH1表达缺陷一方面是由于*hMLH1*基因本身的种系突变; 另一方面是由于*hMLH1*启动子区甲基化导致转录翻译的障碍, 从而使hMLH1比hMSH2更易发生功能缺陷[22,23]. 本研究中, 维吾尔族CRC组织中hMLH1蛋白缺失率(9.2%)高于hMSH2蛋白缺失率(3.1%), 结果与大多文献结果相一致. 郑建云等[24]检测了63例散发性CRC组织中hMLH1及hMSH2蛋白表达情况后发现hMLH1在有淋巴结转移的CRC组织中的缺失率明显高于无淋巴结转移的CRC组织, 且hMLH1、hMSH2蛋白的表达与患者年龄、肿瘤浸润深度有关. 本研究结果也显示hMLH1蛋白缺失率在有淋巴结转移的CRC组织中显著增加, 表明hMLH1蛋白缺失可能在判断肿瘤的转移方面有一定意义. Khoo等[25]用免疫组织化学法检测298例CRC组织中MMR蛋白表达后, 发现体积较大及外生性生长的肿瘤更易有MMR基因的缺陷. 本研究中, 维吾尔族CRC组织中, 肿瘤直径越大, hMLH1蛋白缺失率越高, 与以上研究结果较一致.

相当多的证据表明, MMR蛋白表达存在种族差异性[26-28]. 本研究中, 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白缺失率明显少于汉族CRC患者. 有研究显示MMR蛋白在高龄CRC患者组织中的缺失率明显高于低龄CRC患者组织, 提示高龄患者更易有MMR基因的缺失[29]. Kenney等[30]的研究显示hMSH2蛋白缺失率在年轻CRC患者中更高. 可以推测除种族差异因素以外, 维吾尔族CRC患者中hMSH2蛋白较低的缺失率或许与其较轻的发病年龄有关.

总之, 新疆地区维吾尔族CRC患者较汉族患者有发病年龄较轻, 肿瘤直径较大, 黏液腺癌及印戒细胞癌所占比例较高, TNM分期较晚等临床病理特点; 并且hMSH2蛋白在维吾尔族CRC组织中的表达与汉族CRC患者具有差异性. CRC的发生发展是多步骤、多基因参与的结果, 维汉之间是否有其他基因的表达差异, 还需要我们进一步深入研究证实.

名词解释

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI): 微卫星是一段在DNA复制阶段形成插入/删除环的寡核苷酸重复序列, MMR主要负责修复DNA复制过程中所形成的错配碱基和插入/缺失环, 使微卫星长度保持在胚系水平. 如果MMR系统发生缺陷, 则插入/删除环不能被纠正, 形成额外的复制叉, 从而使微卫星长度改变, 而形成MSI. MSI分为高度微卫星不稳定性、低度微卫星不稳定性和微卫星稳定性.

4 参考文献

1 Pourhoseingholi MA. Increased burden of colorectal cancer in Asia. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 68-70 [PMID: 22532878 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i4.68]

2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

3 周华友, 白旭华, 张印则, 王从容, 曹琼, 兰炯采. 中国汉族和维吾尔族RHD基因结构的比较研究. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 151-155

4 阎景红, 肖蕾, 张华, 毛睿, 张瑞丽, 刘攀, 张宋安, 包永星. 2002年-2012年新疆某院恶性肿瘤病例统计分析. 中国病案 2014; 15: 48-51

5 Stojic L, Brun R, Jiricny J. Mismatch repair and DNA damage signalling. *DNA Repair* (Amst) 2004; 3: 1091-1101 [PMID: 15279797]

6 Li GM. Mechanisms and functions of DNA

同行评价

本论文有一定的科学性和创新性, 实验设计合理, 论文撰写清晰, 论据可靠, 结论可信, 对临床有价值, 是一篇具有可读性的论文.

mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18: 85-98 [PMID: 18157157]

7 Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lièvre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 441-449 [PMID: 23195666 DOI: 10.1016/j.dld.2012.10.006]

8 Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1114-1125 [PMID: 7674315 DOI: 10.1093/jnci/87.15.1114]

9 Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, Oravez S, Mishriki Y, Finkel G, Grimson R, Lundy J. ras p21 expression in the progression of breast cancer. *Hum Pathol* 1987; 18: 1268-1275 [PMID: 3315956 DOI: 10.1016/S0046-8177(87)80412-4]

10 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]

11 Lieberman DA, Holub JL, Moravec MD, Eisen GM, Peters D, Morris CD. Prevalence of colon polyps detected by colonoscopy screening in asymptomatic black and white patients. *JAMA* 2008; 300: 1417-1422 [PMID: 18812532 DOI: 10.1001/jama.300.12.1417]

12 梁敏, 周新科, 刘季芳, 石波云. 广东地区997例CRC临床特征. 广东医学 2014; 17: 2747-2749

13 樊勇, 邓晓龙, 阿不力克木, 谢白敬, 木合塔尔, 阿地力, 段风梅, 肖艳, 张玲, 张明琛. 新疆喀什市及周边县乡维吾尔族422人膳食调查. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 11: 2174-2177

14 孙丽红. 饮食因素与CRC关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2033-2037

15 郑淼, 李继坤, 周立生. 大肠粘液腺癌的临床病理特点及预后分析. 中国癌症杂志 2005; 15: 383-386

16 Benedix F, Kuester D, Meyer F, Lippert H. [Influence of mucinous and signet-ring cell differentiation on epidemiological, histological, molecular biological features, and outcome in patients with colorectal carcinoma]. *Zentralbl Chir* 2013; 138: 427-433 [PMID: 22274919 DOI: 10.1055/s-0031-1283870]

17 温建成, 王廷红, 刘俊斌, 郑淑妍, 黄小萍, 苏少雪. 青年人大肠癌132例临床病理分析. 中国现代医药杂志 2009; 11: 77-79

18 Thota R, Fang X, Subbiah S. Clinicopathological features and survival outcomes of primary signet ring cell and mucinous adenocarcinoma of colon: retrospective analysis of VACCR database. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 18-24 [PMID: 24490039 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.051]

19 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Lalloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Møller P, Myrhoj T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Järvinen HJ, Möslein G. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-823 [PMID: 23408351 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356]

20 Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1506-1512 [PMID: 22302899 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469]

21 Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76: 1-18 [PMID: 19659756 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x]

22 Sun Z, Yu X, Wang H, Zhang S, Zhao Z, Xu R. Clinical significance of mismatch repair gene expression in sporadic colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1416-1422 [PMID: 25289032 DOI: 10.3892/etm.2014.1927]

23 Musulén E, Sanz C, Muñoz-Mármol AM, Ariza A. Mismatch repair protein immunohistochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome. *Hum Pathol* 2014; 45: 1388-1396 [PMID: 24768606 DOI: 10.1016/j. humpath.2014.02.012]

24 郑建云, 任天顺, 刘冰, 王美妮, 廖和和. 错配修复基因hMLH1和hMSH2在散发性CRC中的表达及其意义. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 590-594

25 Khoo JJ, Gunn A, Peh SC. Pattern of hMLH1, hMSH2 and hMSH6 expression and clinical characteristics in a sample of Malaysian colorectal carcinoma cases. *Malays J Pathol* 2013; 35: 45-57 [PMID: 23817394]

26 De Jesus-Monge WE, Gonzalez-Keelan C, Zhao R, Hamilton SR, Rodriguez-Bigas M, Cruz-Correa M. Mismatch repair protein expression and colorectal cancer in Hispanics from Puerto Rico. *Fam Cancer* 2010; 9: 155-166 [PMID: 20012372 DOI: 10.1007/s10689-009-9310-4]

27 Molaei M, Mansoori BK, Ghiasi S, Khatami F, Attarian H, Zali M. Colorectal cancer in Iran: immunohistochemical profiles of four mismatch repair proteins. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 63-69 [PMID: 19707776 DOI: 10.1007/s00384-009-0784-1]

28 Zahary MN, Kaur G, Hassan MR, Sidek AS, Singh H, Yeh LY, Ankathil R. Germline mutation and protein expression analysis of mismatch repair genes MSH6 and PMS2 in Malaysian Lynch syndrome patients. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 261-262 [PMID: 24072394 DOI: 10.1007/s00384-013-1770-013-1770-1]

29 马坚妹, 王岩, 刘敏, 范凯, 吕申. 高龄对散发性大肠癌错配修复基因表达的影响. 中国老年学杂志 2004; 24: 736-737

30 Kenney B, Deng Y, Mitchell K. Expression of p27, COX-2, MLH1, and MSH2 in young patients with colon carcinoma and correlation with morphologic findings. *Hum Pathol* 2013; 44: 591-597 [PMID: 23084580 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.07.003]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2389

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2389-2396
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制

聂 娇, 李昌平

聂娇, 李昌平, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000
聂娇, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本文综述由聂娇完成; 李昌平审校.
通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科.
506854209@qq.com
电话: 0830-3161276
收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-04-03
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-05-28

Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease

Jiao Nie, Chang-Ping Li

Jiao Nie, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-04-03
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a common liver disease in Western developed countries, and the prevalence is also continuously increasing in developing countries. NAFLD comprises a spectrum of disease stages, in which simple steatosis is a benign course and steatohepatitis can progress to liver fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. The pathogenesis of NAFLD has not been fully understood. As noncoding RNA molecules, microRNAs (miRNAs) regulate the pathophysiological processes including development, metabolism, cell proliferation, differentiation, apoptosis and carcinogenesis, as well as the pathogenesis of NAFLD. miRNAs extensively participate in insulin resistance, lipid metabolic disorder, endoplasmic injury and cell apoptosis in NAFLD. This review highlights the roles of miRNAs in cell apoptosis in NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Apoptosis; Non-alcoholic fatty liver disease

Nie J, Li CP. Mechanisms of microRNAs in regulation of apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2389-2396 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2389.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2389

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是西方发达国家常见的肝脏疾病, 其患病率在发展中国家也持续增高. NAFLD是一类肝脏疾病的总称, 其中单纯性脂肪肝属良性病变, 但非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)可进一步发展为肝纤维化、肝硬化, 最终导致肝癌, 但NAFLD的发病机制并不完全清楚. 微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类在转录后水平调控机体生长发育、细胞代谢、增殖、分化、凋亡及肿瘤形成等生理、病理过程的非编码RNA, 也参与了NAFLD的发病. miRNA种类繁多,

背景资料
随着生活水平的提高及饮食结构的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年增加, 给人类健康及经济带来严重负担, 但其发病机制不清. 微小RNA(microRNA, miRNA)是近年的研究热点, 不但参与调控细胞代谢、分化、增殖、肿瘤形成等过程, 也参与了NAFLD脂质代谢、胰岛素抵抗、细胞凋亡等环节.

同行评议者
张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系; 陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

研发前沿
多项试验证实NAFLD患者或动物模型中存在miRNA的差异性表达, miRNA可通过调控肝细胞或脂肪细胞的凋亡过程参与NAFLD的发病与进展, 虽涉及其具体调控机制的资料尚少, 但为未来用分子学的方式诊断、治疗NAFLD提供了新途径, 是以后的研究热点.

广泛参与NAFLD中胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、内质网损伤和细胞凋亡等过程. 本文主要就miRNA在NAFLD细胞凋亡中的作用作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微小RNA; 细胞凋亡; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: 细胞凋亡是包括非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在内的多种肝脏疾病发生、发展的重要环节, 并与其严重程度相关. NAFLD常和肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在. 微小RNA(microRNA)不但参与NAFLD脂质代谢、胰岛素抵抗等环节, 也通过调节受*p53*基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein)、B细胞淋巴瘤基因(B cell lymphoma)家族、p27 Kip1、丝裂原激活/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase)/细胞外调节蛋白激酶(extracellar regulated protein kinase)通路、程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4)、第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten)、回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元(reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs)等过程参与NAFLD肝细胞及脂肪细胞凋亡的调控.

聂娇, 李昌平. 非酒精性脂肪性肝病中microRNA调控细胞凋亡的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2389-2396
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2389.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2389

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指肝细胞脂肪沉积超过肝脏重量的5%, 除外过量酒精摄入(折合乙醇量, 男性>40 g/d, 女性>20 g/d)、病毒感染及其他明确病因所导致的临床病理综合症[1]. NAFLD是一类疾病的总称, 包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及肝硬化, 后者可进一步发展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及其他终末期的肝脏疾病[2]. 有研究[3,4]报道, 西方国家, 尤其是希腊等地中海国家, 成人NAFLD的患病率达20%-30%, 在诸如中国、印度等亚洲国家, 其患病率约为15%-20%[5,6]. 在欧洲的2型糖尿病人群中, 其患病率高达42.6%-69.5%[7,8]. NAFLD常常和肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在[9,10], 给人类健康、经济等带来了严重的负担, 但其发病机制并不完全清楚. 近年研究表明细胞凋亡在NAFLD发病及进展中扮演了重要角色. 微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类在转录后水平调控机体生长发育、细胞代谢、增殖、分化、肿瘤形成等生理、病理过程的非编码RNA, 不但参与NAFLD中脂质代谢、胰岛素抵抗等环节[11,12], 也参与了NAFLD中细胞凋亡的调控.

1993年, Lee等[13]在秀丽隐杆线虫中首次发现一类含有19-24个核苷酸的非编码单链RNA, 即miRNA. 他通过与之互补的mRNA配对, 在转录后水平调控机体各项病理生理过程, 如细胞增殖、代谢、分化、凋亡和肿瘤发生等[14]. 随着研究[15]的进一步深入, 现已识别出约2000个人类miRNA序列, 他们可能调节三分之二的人类基因组. miRNA最早在细胞核中, 由编码基因编码, 经RNA聚合酶Ⅱ转录成前体分子pri-miRNA[16]. 然后, pri-miRNA经过细胞核中核糖核酸酶Ⅲ(ribonuclease Ⅲ, RNase Ⅲ)家族成员, 即Drosha酶(nuclear Drosha)、Dicer酶(nuclear Dicer)的作用, 最终形成双链miRNA. 双链miRNA在解螺旋酶的作用下, 其中一条与AGO蛋白(argonauts)结合而形成miRNA-诱导沉默复合体(miRNA-induced silencing complex, miRISC); 另一条被称为随从链的miRNA则被释放或降解. miRNA的5'端有一区域含有2-8个核苷酸, 被称为“种子区域”, 这个区域与其靶mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)多以不完全互补配对的方式结合, 从而抑制蛋白质的翻译或引起靶mRNA降解[17].

1 细胞凋亡在NAFLD中的作用

1.1 肝细胞凋亡导致炎症及肝纤维化 肝细胞凋亡是包括NAFLD在内的多种肝脏疾病发生、发展的重要环节, 并与其严重程度相关[18]. 肝星状细胞也在肝纤维化的过程中发挥了重要作用(图1), 是肝脏炎症及肝纤维化发生的重

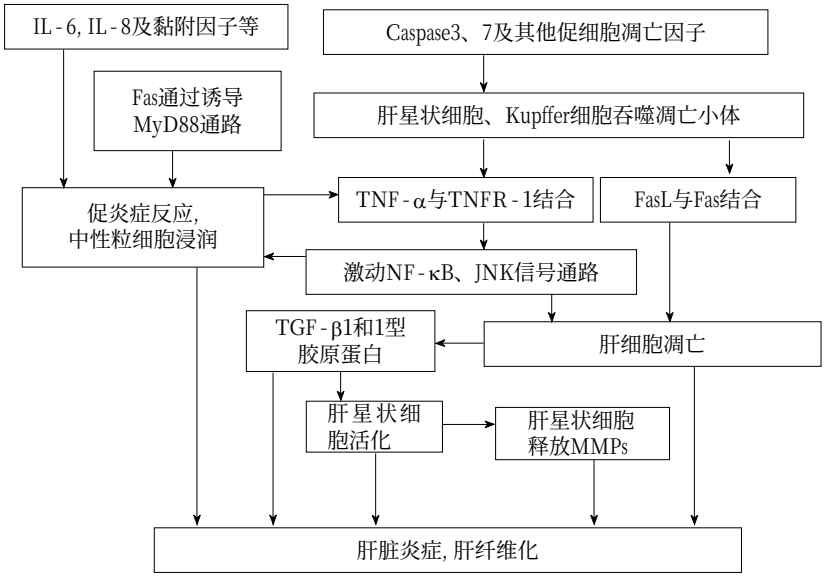


图 1　肝星状细胞参与肝脏炎症及肝纤维化的过程. →: 表示促进作用. IL: 白介素; TGF-β1: 转化生长因子β1; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; NF-κB: 核因子-κB; JNK: c-Jun氨基末端激酶; MMPs: 基质金属蛋白酶; FasL: Fas配体.

相关报道
Cheung等是第一个研究miRNA在NAFLD中异常表达的人: 与控制组相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者的肝组织中, 46种miRNA表达增加或降低. 经过进一步的研究发现: miR-296-5p、miR-221、miR-222、miR-483-3p通过调节受*p53*基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)调控NAFLD脂肪细胞凋亡; Mmu-miR-615-3p通过抑制C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)调控脂肪细胞凋亡.

要环节. 肝星状细胞和Kupffer细胞可吞噬肝脏中的凋亡小体(apoptotic bodies), 促进Fas配体(Fas ligand, FasL)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等死亡配体的产生, 促进肝细胞凋亡. 肝细胞凋亡可募集中性粒细胞至肝实质, TNF受体1(TNF receptor 1, TNFR-1)与TNF-α结合后, 可激动下游核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)及c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)激酶信号传导通路, 与白介素(interleukin, IL)-6、IL-8及黏附分子等形成炎症瀑布反应, 活化中性粒细胞引起肝脏炎症. 另外, Fas可通过MyD88通路诱导巨噬细胞表达促炎症反应趋化因子, 促进中性粒细胞浸润及炎症反应[19]. 同时, 肝细胞凋亡产生转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)和1型胶原蛋白(type 1 collagen)等促进纤维蛋白产生的因子(profibrogenic factors), 并释放与巨噬细胞和肝星状细胞上嘌呤受体相结合的核酸, 以进一步激活上述细胞致肝脏纤维化的作用[20]. 另外, 活化的肝星状细胞还分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs). 研究[21]表明, 在小鼠造模的肝脏疾病中, 抑制MMP可减少肝损伤、肝细胞凋亡和肝纤维化. NASH患者Caspase3、7和其他细胞凋亡的因子增加, 促进Kupffer细胞和肝星状细胞的肝细胞凋亡作用, 加重肝脏炎症和肝纤维化[22].

1.2 脂肪细胞凋亡导致胰岛素抵抗、肝脏脂肪样变 NAFLD常和胰岛素抵抗、2型糖尿病、肥胖、脂代谢紊乱、高血压、炎症等合并存在. 胰岛素抵抗是NAFLD的基本特征. 研究[23]表明, 胰岛素抵抗能降低NAFLD患者肝脏、骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性. 最终导致肌肉和肝脏摄取血浆中升高的甘油三酯和游离脂肪酸, 异位沉积在心肌细胞和肝脏中[24]. Alkhouri等[25]研究表明, 脂肪细胞凋亡是脂肪组织巨噬细胞浸润、胰岛素抵抗的初始事件, 脂肪组织巨噬细胞浸润在胰岛素抵抗的发展中也起到至关重要的作用. Wueest等[26]研究表明, 脂肪特异性的Fas敲除小鼠(选择地敲除脂肪组织中的Fas), 可免受高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性. 此外, 无论患糖尿病与否, 肥胖患者脂肪组织中Fas和FasL上调, 表明Fas在肥胖诱导的胰岛素抵抗中起作用.

2 miRNA在NAFLD细胞凋亡中的作用

2.1 NAFLD中差异表达的miRNA 目前已有多项研究表明, NAFLD中存在miRNA的差异表达(表1). Cheung等[27]研究发现, 与控制组相比, NASH患者的肝组织中, 46种miRNA表达增加或降低. Li等[28]研究发现, 与正常对照组相比, 患有NAFLD的ob/ob小鼠, 有11种miRNA数量发生变化, 其中miR-34a、miR-31等8种升高, miR-29c、miR-451和miR-21降低. Dolganiuc等[29]发现NAFLD的小鼠模型

创新盘点

miRNA是近年来的研究热点, 虽然miRNA在NAFLD发病中的作用及机制已有不少研究, 但其主要集中在调控代谢综合症这方面, 且相关综述不多, 国内外仅个别报道. 但NAFLD时, miRNA调控相关细胞凋亡的内容尚未见有综述. 本文就miRNA调控NAFLD细胞凋亡的机制作一综述.

表 1 NAFLD中差异表达的miRNA

模型	上调的miRNAs	下调的miRNAs	参考文献
NASH患者	miR-126、-28、-26b、-30d、-122、-361、-574、-92b、-768-5p、-375、-203、-223、-145、-671、-139、-191*、-563、-188、-601、-765、-198、-641、-617	miR-125b、-23a、-23b、-16、-100、-27b、-24、-181b、-99b、-214、-127、-128a、-21、-128b、-455、-199a*、-221、-199a、-222、-146b、-200a、-34a、-224	Cheung等[27], 2008
ob/ob小鼠	miR-34a、-31、-103、-107、-194、-221、-335-5p、-200a	miR-29c、-451、-21	Li等[28], 2009
小鼠造模	miR-705、-1224、-182、-183、-199a-3p		Dolganiuc等[29], 2009
小鼠造模	miR-34a、-155、-200b、-221	miR-29c、-122、-192、-203	Pogribny等[30], 2010
小鼠造模	miR-181b、-181d		Wang等[31], 2010
大鼠造模	miR-200a、-200b、-429	miR-122、-451、-27	Alisi等[32], 2011
大鼠造模	miR-880、-881、-741-3p、-200b*、-200b、-200a、-141、-429、-455、-200c、-146a、-499、-150、-29b-1*、-221*、-9、-152、-30c、-146b、-322*、-503、-128、-342-3p、-181c、-30c-2*、-30b-5p、-142-5p、-103、-199a-5p、-148b-3p、-320、-181a-1*、-339-5p、-30d、-503*、-185、-let-7f、-338、-34c、-142-3p、-221、-186、-374、-210	miR-671、-184、-451、-501*、-183、-33、-182、-206、-144、-143*、-1、-96	Feng等[33], 2014
NAFLD患者		miR-181d、-99a、-197、-146b	Celikbilek等[34], 2014

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎. *表示其为miRNA形成过程中产生的随从链.

中, miR-705、miR-1224等5种miRNA表达增加. Pogribny等[30]发现在NAFLD的小鼠模型中, miR-34a、miR-155等4种miRNA表达增加, miR-29c、miR-122等4种miRNA表达降低, 且miRNA表达的变化决定了NASH的严重程度和易感性. Wang等[31]发现, 缺乏胆碱及氨基酸饮食喂养的C57/BL6小鼠中, miR-181b、miR-181d两种miRNA升高, 且其升高可能与HCC的发病相关. Alisi等[32]发现, 与正常对照组相比, 患有NAFLD的大鼠模型中, 3种miRNA升高(miR-200a、miR-200b、miR-429); 3种miRNA降低(miR-122、miR-451、miR-27). Feng等[33]研究表明, NAFLD大鼠中, 44种miRNA表达升高, 12种miRNA表达降低. Celikbilek等[34]发现, 经活检证实的NAFLD患者, 与正常人相比, 其血清中miR-181d、miR-99a、miR-197和miR-146b的水平降低. 以上研究均表明miRNA参与了NAFLD的发病, 但并未阐明其影响NAFLD发病的具体机制.

2.2 NAFLD中miRNA调控细胞凋亡的机制

2.2.1 miR-296-5p通过调节受*p53*基因上调表达的凋亡调控蛋白(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)参与NAFLD的脂肪细胞凋亡过程: Jabbour等[35]与Cazanave等[36]发现, PUMA的过表达可以促进细胞死亡, 而抑制PUMA蛋白表达的Huh-7细胞或先天缺乏*puma*基因的小鼠的初级肝细胞可以部分免除脂毒性的创伤. 研究[37]表明NAFLD患者的内脏脂肪组织中, miR-296-5p的表达降低、PUMA mRNA和蛋白的水平升高[36], 这说明miR-296-5p可能负向调控PUMA表达. 经过Cazanave等[38]的进一步研究发现: miR-296-5p表达增加可抑制PUMA表达, 减少Huh细胞因棕榈酸酯作用而发生的细胞凋亡; 反之, miR-296-5p表达减少可使PUMA表达增

加, 进而使细胞凋亡增加, 其机制在于miR-296-5p“种子区域”可分别与PUMA 3'UTR的1299/1306(BS1)、1465/1471(BS2)位点结合, 进而降解PUMA转录物或阻断PUMA蛋白翻译以调节PUMA的表达[38]. 而PUMA蛋白的升高可直接促进线粒体功能障碍, 导致Caspase3/7的激活, 最终导致细胞死亡[39]. 另外, miR-221、miR-222和miR-483-3p也可以负向调控PUMA表达[40,41].

2.2.2 miR-34a通过miR-34a/SIRT/p53途径参与肝细胞凋亡: 与脂肪样变相比, 轻中度NASH患者的miR-34a表达增加了约2倍, 重度NASH患者miR-34a增加了3倍以上[42], 进一步的研究表明NAFLD患者肝脏miR-34a的表达与SIRT1(sirtuin 1)、乙酰化的P53蛋白水平, 以及肝细胞凋亡有关. Castro等[42]发现: miR-34a/SIRT1/p53途径参与调控NAFLD的肝细胞凋亡, 即miR-34a通过下调靶点SIRT1, 使p53乙酰化、转录及促凋亡基因*puma*增加, 从而参与肝细胞凋亡的调控过程, 而熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)可作用于该通路调控细胞凋亡. 在原代大鼠肝细胞中, p53依赖的细胞凋亡, 部分通过miR-34a/SIRT1/p53途径发挥作用, 而p53可正向调节miR-34a表达[43].

2.2.3 Mmu-miR-615-3p通过抑制C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)调控脂肪细胞凋亡: Miyamoto等[44]使用棕榈酸酯诱导内质网应激, 发现受试细胞系中有5种miRNA(Mmu-miR-92b-3p、Mmu-miR-574-5p、Mmu-miR-615-3p、Mmu-miR-484、Mmu-miR-382-3p)表达降低. 通过观察使用miR-615-3p类似物及拮抗剂后的CHOP表达情况, 猜测CHOP表达可能受miR-615-3p的负性调控. 而后该实验也证实, 小鼠及人类CHOP 3'UTR均有一个潜在的miR-615-3p结合位点, Mmu-miR-615-3p可与该位点结合负向调控CHOP表达. 所以NAFLD患者miR-615-3p表达降低, 引起CHOP表达增加, 最终导致脂肪细胞凋亡增加.

2.2.4 其他可能的调控机制: NASH进一步发展可导致肝纤维化或HCC. 研究表明, NAFLD和HCC中均存在miRNA-122表达的明显下降, Lin等[45]发现: miRNA-122的过表达可抑制B细胞淋巴瘤/白血病-w(B-cell lymphoma/Leukemia-w, Bcl-w)、无翅有关的鼠乳腺肿瘤病毒整合位点1(wing-less-related MMTV integration site 1, wnt-1) mRNA及其蛋白的表达, 导致肝细胞凋亡增加; 反之, 在HCC肝癌细胞中, miRNA-122表达降低可使Bcl-w、wnt-1 mRNA及其蛋白的表达增加, 从而减少肝细胞凋亡的发生, 这可能是NAFLD向HCC发展的机制. Ma等[46]用腺病毒载体介导miRNA-122的表达, 发现miRNA-122表达可诱导肝癌细胞株发生细胞凋亡、使细胞周期停滞. 这些研究均表明miRNA-122通过负向调控Bcl-w、wnt-1的表达参与NAFLD的致病过程. Gramantieri等[47]发现HCC细胞的miRNA-221表达增加, 其通过抑制Bcl-2蛋白修饰因子(Bcl-2 modifying factor, Bmf)表达, 减少肝细胞凋亡发生. 也有miR221/222促进细胞凋亡的报道, 如Dai等[48]发现: 在HCC发生内质网应激的条件下, miR-221/222表达降低, 通过调节视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, p27 Kip1)和丝裂原激活/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellar regulated protein kinase, ERK)通路使细胞周期G_1停滞, 从而抑制肝细胞凋亡. 另外, Li等[49]研究发现, HCC细胞中, miRNA-183表达增加, miRNA-183通过抑制程序性细胞死亡因子4(programmed cell death 4, PDCD4)调控肝细胞凋亡. NAFLD发展到肝纤维化或HCC时miR-21的表达增加, Liu等[50]研究发现: 在HCC中, miR-21通过调控第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog detected on chromosome ten, PTEN)、PDCD4及回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元(reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs, RECK)抑制肝细胞凋亡, 参与HCC的发病. 虽然这些调控机制不是在NAFLD模型中阐明, 但鉴于NAFLD和HCC存在共同表达的差异miRNA(表2), 提示这些miRNA可能在NAFLD的发病及NAFLD向HCC发展的过程中起作用, 其作用的靶位点也有可能是一致的.

应用要点

本综述主要阐述miRNA调控肝细胞及脂肪细胞凋亡的机制, 小结了2014年前国内外发表的相关文章, 对相关临床医师和研究人员有一定参考价值, 为进一步阐明NAFLD发病机制、用分子学方式干预NAFLD进展提供理论依据.

3 结论

miRNA种类复杂, 广泛参与NAFLD中胰岛素抵抗、内质网损伤和细胞凋亡等过程, 是近年来的研究热点. 但目前关于研究miRNA在

名词解释

受*p53*基因上调表达的凋亡调控蛋白(PUMA): *p53*基因属于抑癌基因, 可单独或与其他蛋白协同作用, 发挥促细胞凋亡的作用; B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)基因: 属于癌基因, 主要抑制细胞凋亡. *puma*是p53的下游靶向基因, 同时也是Bcl-2家族中编码BH3-only蛋白的成员. 他通过p53及Bcl-2家族成员的进一步作用发挥促细胞凋亡作用.

表 2 NAFLD和HCC共同表达的差异miRNA

miRNA名称	变化趋势	HCC中调控细胞凋亡的机制
miR-122	↓	(+)Bcl-w、wnt-1
miR-221	↑	(-)Bmf
miR-183	↑	(-)PDCD4
miR-21	↑[1]	(-)PTEN、PDCD4、RECK

↓表示减少, ↑表示增加; (+)表示促进, (-)表示抑制. [1]NAFLD中miR-21表达减少, 在肝纤维化、HCC中表达增加. Bcl-w: B细胞淋巴瘤/白血病-w; Bmf: Bcl-2蛋白修饰因子; wnt-1: 无翅有关的鼠乳腺肿瘤病毒整合位点1; PDCD4: 程序性细胞死亡因子4; PTEN: 第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白; RECK: 回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HCC: 肝细胞癌.

NAFLD发病机制中的作用主要集中在miRNA调控代谢综合症这方面, 而关于miRNA与细胞凋亡关系的研究又主要集中在肿瘤方面, 所以在NAFLD的背景下研究miRNA与细胞凋亡的关系是非常必要的. 虽然有研究表明, miRNA参与NAFLD中肝细胞及脂肪细胞凋亡的调控, 但其具体机制还有待进一步的研究和阐明. 随着NAFLD中miRNA调控细胞凋亡研究的深入, 用分子学的方式干预NAFLD的发展, 将成为NAFLD的诊断、治疗的新途径.

4 参考文献

1 Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332: 1519-1523 [PMID: 21700865 DOI: 10.1126/science.1204265]

2 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]

3 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52 [PMID: 15895401 DOI: 10.1002/hep.20734]

4 Margariti E, Deutsch M, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV. Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 45-51 [PMID: 24713801]

5 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]

6 Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788-793 [PMID: 17565631 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x]

7 Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-1218 [PMID: 17277038 DOI: 10.2337/dc06-2247]

8 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]

9 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428 [PMID: 15836891 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7]

10 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645 [PMID: 19805654 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644]

11 徐会, 王赫, 周福祥, 杨俊涛. 微RNA与非酒精性脂肪性肝病. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 472-474

12 Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 178-185 [PMID: 23325474 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144]

13 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

14 Mathieu J, Ruohola-Baker H. Regulation of stem cell populations by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 786: 329-351 [PMID: 23696365 DOI: 10.1007/978-94-007-6621-1_18]

15 Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 827-887 [PMID: 21742789 DOI: 10.1152/physrev.00006.2010]
16 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]
17 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
18 Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691-701 [PMID: 21045794 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.172]
19 Altemeier WA, Zhu X, Berrington WR, Harlan JM, Liles WC. Fas (CD95) induces macrophage proinflammatory chemokine production via a MyD88-dependent, caspase-independent pathway. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 721-728 [PMID: 17576821 DOI: 10.1189/jlb.1006652]
20 Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, Lysiak JJ, Harden TK, Leitinger N, Ravichandran KS. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 2009; 461: 282-286 [PMID: 19741708 DOI: 10.1038/nature08296]
21 Kahraman A, Bronk SF, Cazanave S, Werneburg NW, Mott JL, Contreras PC, Gores GJ. Matrix metalloproteinase inhibitor, CTS-1027, attenuates liver injury and fibrosis in the bile duct-ligated mouse. *Hepatol Res* 2009; 39: 805-813 [PMID: 19624765 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00541.x]
22 Ogawa W, Kasuga M. Cell signaling. Fat stress and liver resistance. *Science* 2008; 322: 1483-1484 [PMID: 19056968 DOI: 10.1126/science.1167571]
23 Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1389-1397 [PMID: 22183689 DOI: 10.1002/hep.25539]
24 Machado MV, Ferreira DM, Castro RE, Silvestre AR, Evangelista T, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Rodrigues CM, Cortez-Pinto H. Liver and muscle in morbid obesity: the interplay of fatty liver and insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7: e31738 [PMID: 22359625 DOI: 10.1371/journal.pone.0031738]
25 Alkhouri N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, Schauer PR, Feldstein AE. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 3428-3438 [PMID: 19940134 DOI: 10.1074/jbc.M109.074252]
26 Wueest S, Rapold RA, Schumann DM, Rytka JM, Schildknecht A, Nov O, Chervonsky AV, Rudich A, Schoenle EJ, Donath MY, Konrad D. Deletion of Fas in adipocytes relieves adipose tissue inflammation and hepatic manifestations of obesity in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 191-202 [PMID: 19955656 DOI: 10.1172/JCI38388]
27 Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, Kellum JM, Min H, Luketic VA, Sanyal AJ. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology* 2008; 48: 1810-1820 [PMID: 19030170 DOI: 10.1002/hep.22569]
28 Li S, Chen X, Zhang H, Liang X, Xiang Y, Yu C, Zen K, Li Y, Zhang CY. Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status. *J Lipid Res* 2009; 50: 1756-1765 [PMID: 19372595 DOI: 10.1194/jlr.M800509-JLR200]
29 Dolganiuc A, Petrasek J, Kodys K, Catalano D, Mandrekar P, Velayudham A, Szabo G. MicroRNA expression profile in Lieber-DeCarli diet-induced alcoholic and methionine choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis models in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1704-1710 [PMID: 19572984 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01007.x]
30 Pogribny IP, Starlard-Davenport A, Tryndyak VP, Han T, Ross SA, Rusyn I, Beland FA. Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Lab Invest* 2010; 90: 1437-1446 [PMID: 20548288 DOI: 10.1038/labinvest.2010.113]
31 Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, Ghoshal K. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene* 2010; 29: 1787-1797 [PMID: 20023698 DOI: 10.1038/onc.2009.468]
32 Alisi A, Da Sacco L, Bruscalupi G, Piemonte F, Panera N, De Vito R, Leoni S, Bottazzo GF, Masotti A, Nobili V. Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2011; 91: 283-293 [PMID: 20956972 DOI: 10.1038/labinvest.2010.166]
33 Feng YY, Xu XQ, Ji CB, Shi CM, Guo XR, Fu JF. Aberrant hepatic microRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 1983-1997 [PMID: 25562147 DOI: 10.1159/000366394]
34 Celikbilek M, Baskol M, Taheri S, Deniz K, Dogan S, Zararsiz G, Gursoy S, Guven K, Ozbakır O, Dundar M, Yucesoy M. Circulating microRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 613-620 [PMID: 25232454 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.613]
35 Jabbour AM, Heraud JE, Daunt CP, Kaufmann T, Sandow J, O'Reilly LA, Callus BA, Lopez A, Strasser A, Vaux DL, Ekert PG. Puma indirectly activates Bax to cause apoptosis in the absence of Bid or Bim. *Cell Death Differ* 2009; 16: 555-563 [PMID: 19079139 DOI: 10.1038/cdd.2008.179]
36 Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Werneburg NW, Akazawa Y, Kahraman A, Garrison SP, Zambetti GP, Charlton MR, Gores GJ. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem* 2009; 284: 26591-26602 [PMID: 19638343 DOI: 10.1074/jbc.M109.022491]
37 Estep M, Armistead D, Hossain N, Elarainy H,

同行评价

miRNAs在NAFLD发病时的作用及机制已有不少研究，但有关综述尚不多，国内外仅个别报道. NAFLD时，miRNAs调控相关细胞凋亡的内容尚未见有综述. 该综述小结了2014年前国内外发表的相关文章，对相关临床医师和研究人员有一定参考价值.

Goodman Z, Baranova A, Chandhoke V, Younossi ZM. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 487-497 [PMID: 20497147 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04366.x]

38 Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Masuoka HC, Charlton MR, Gores GJ. A role for miR-296 in the regulation of lipoapoptosis by targeting PUMA. *J Lipid Res* 2011; 52: 1517-1525 [PMID: 21633093 DOI: 10.1194/jlr.M014654]

39 Kim H, Tu HC, Ren D, Takeuchi O, Jeffers JR, Zambetti GP, Hsieh JJ, Cheng EH. Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis. *Mol Cell* 2009; 36: 487-499 [PMID: 19917256 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.030]

40 Zhang CZ, Zhang JX, Zhang AL, Shi ZD, Han L, Jia ZF, Yang WD, Wang GX, Jiang T, You YP, Pu PY, Cheng JQ, Kang CS. MiR-221 and miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. *Mol Cancer* 2010; 9: 229 [PMID: 20813046 DOI: 10.1186/1476-4598-9-229]

41 Veronese A, Lupini L, Consiglio J, Visone R, Ferracin M, Fornari F, Zanesi N, Alder H, D'Elia G, Gramantieri L, Bolondi L, Lanza G, Querzoli P, Angioni A, Croce CM, Negrini M. Oncogenic role of miR-483-3p at the IGF2/483 locus. *Cancer Res* 2010; 70: 3140-3149 [PMID: 20388800 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4456]

42 Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 119-125 [PMID: 22902550 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008]

43 Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH, Feldmann G, Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ, Arking DE, Beer MA, Maitra A, Mendell JT. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* 2007; 26: 745-752 [PMID: 17540599 DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.010]

44 Miyamoto Y, Mauer AS, Kumar S, Mott JL, Malhi H. Mmu-miR-615-3p regulates lipoapoptosis by inhibiting C/EBP homologous protein. *PLoS One* 2014; 9: e109637 [PMID: 25314137 DOI: 10.1371/journal.pone.0109637]

45 Lin CJ, Gong HY, Tseng HC, Wang WL, Wu JL. miR-122 targets an anti-apoptotic gene, Bcl-w, in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 315-320 [PMID: 18692484 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.154]

46 Ma L, Liu J, Shen J, Liu L, Wu J, Li W, Luo J, Chen Q, Qian C. Expression of miR-122 mediated by adenoviral vector induces apoptosis and cell cycle arrest of cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 554-561 [PMID: 20150764 DOI: 10.4161/cbt.9.7.11267]

47 Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, Veronese A, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5073-5081 [PMID: 19671867 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0092]

48 Dai R, Li J, Liu Y, Yan D, Chen S, Duan C, Liu X, He T, Li H. miR-221/222 suppression protects against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via p27(Kip1)- and MEK/ERK-mediated cell cycle regulation. *Biol Chem* 2010; 391: 791-801 [PMID: 20624000 DOI: 10.1515/BC.2010.072]

49 Li J, Fu H, Xu C, Tie Y, Xing R, Zhu J, Qin Y, Sun Z, Zheng X. miR-183 inhibits TGF-beta1-induced apoptosis by downregulation of PDCD4 expression in human hepatocellular carcinoma cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 354 [PMID: 20602797 DOI: 10.1186/1471-2407-10-354]

50 Liu C, Yu J, Yu S, Lavker RM, Cai L, Liu W, Yang K, He X, Chen S. MicroRNA-21 acts as an oncomir through multiple targets in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 53: 98-107 [PMID: 20447717 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.021]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2397

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2397-2403
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Kupffer细胞在乙型/丙型病毒性肝炎中的作用

罗玉政, 李铁军

罗玉政, 李铁军, 重庆市第九人民医院普外科 重庆市 400700
罗玉政, 副主任医师, 主要从事消化疾病肿瘤的研究.
作者贡献分布: 罗玉政综述; 李铁军审校.
通讯作者: 李铁军, 副主任医师, 400700, 重庆市北碚区嘉陵村69号, 重庆市第九人民医院普外科. cqltj001@163.com
电话: 023-68865605 传真: 023-68865906
收稿日期: 2015-02-10 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis

Yu-Zheng Luo, Tie-Jun Li

Yu-Zheng Luo, Tie-Jun Li, Department of General Surgery, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China
Correspondence to: Tie-Jun Li, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Ninth People's Hospital of Chongqing, 69 Jialing Village, Beibei District, Chongqing 400700, China. cqltj001@163.com
Received: 2015-02-10 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

Kupffer cells (KCs) are the largest group of tissue macrophages. KCs in the hepatic sinusoid contact with pathogens from circulation earliest. The quantity of KCs increases significantly in patients with viral hepatitis, suggesting that KCs play an important role in viral hepatitis related immunity. KCs can not only engulf virus particles, but also present antigens, secrete cytokines, and participate in a variety of inflammatory responses, immune tolerance and liver injury. In hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) infections, the diversity of KCs-related cytokines, the complexity of interactions of receptor signaling pathways as well as the duality of cytotoxic effect, indicate that KCs play a dual role in the immune response; the activation of KCs regulates the balance of inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in viral hepatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Virus infection; Inflammation; Kupffer cells; Immunity; Immunologic tolerance

Luo YZ, Li TJ. Role of Kupffer cells in hepatitis B/C viral hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2397-2403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2397.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2397

摘要

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的组织巨噬细胞群, 是肝脏固有免疫的重要功能细胞, 其在肝血窦中, 最早接触循环病原体. KCs在病毒性肝炎患者肝脏中数量明显增高, 提示其在相关免疫中起到重要作用. KCs不仅能够吞噬病毒颗粒清除病原体, 还能够提呈抗原、分泌细胞因子等, 参与多种炎症反应、免疫耐受以及对肝细胞的损害反应. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染中KCs相关的细胞因子的多样性、受体信号通路互相作用的复杂性以及细胞毒性作用的双重性等, 决定KCs在免疫反应中扮演着双重角色, 调节着病毒感染性肝炎中炎症和抗炎的平衡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 病毒感染; 炎症; Kupffer细胞; 免疫; 免疫

背景资料
Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是机体最大的单核巨噬细胞群. 他位于肝血窦内, 最早接触循环病原体, 是炎症因子的主要来源, 主要介导固有免疫反应, 在病毒慢性感染的相关免疫以及肝脏损伤的过程中扮演重要角色.

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)可以被KCs清除, 也可影响KCs的免疫状态, 逃避自身被清除和杀伤, 其逃避机制主要有: (1)干扰KCs细胞内Toll样受体(Toll-like receptors)信号通路的激活, 减少抗病毒细胞因子的产生和释放, 增加免疫耐受细胞因子的分泌; (2)诱导KCs高表达程序性死亡蛋白配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)、人凋亡相关因子配体(Fas-ligand)、吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine-2,3-dioxygenase)等配体分子, 促进T淋巴细胞凋亡.

耐受

核心提示: Kupffer细胞(Kupffer cells)调节乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)感染时炎症和抗炎的平衡. 白介素-1β是关键炎症因子, 其产生依赖于NOD样受体家族pyrin域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体激活; HBV通过Rac1通路激活NLRP3炎性小体, TIM-4抑制其活化. 探索调控NLRP3炎性小体的激活机制将有助于治疗病毒感染引起的肝损伤以及纤维化.

罗玉政, 李铁军. Kupffer细胞在乙型/丙型病毒性肝炎中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2397-2403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2397.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2397

0 引言

Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)是体内最大的组织巨噬细胞群, 是肝脏固有免疫系统的重要功能细胞[1,2]. KCs位于肝血窦内, 最早接触循环中的病原体, 在肝细胞被感染之前就被激活[3,4]. 目前, 关于KCs在病毒性肝炎中作用的研究主要局限于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染. 在HBV和HCV慢性感染患者肝脏中, KCs数量明显高于健康人, 且主要集中于汇管区; 其中, 免疫活跃期患者肝脏KCs较免疫抑制期的多, 并以炎症和坏死病灶周围为多[5,6]. 这提示KCs在病毒慢性感染的相关免疫中起到重要作用. KCs不仅能够吞噬病毒颗粒清除病原体, 还能够提呈抗原、分泌细胞因子等, 参与多种炎症反应、免疫耐受以及对肝细胞的损害反应, 在免疫反应中扮演着双重角色[7,8]. 本文将对KCs在HBV/HCV病毒感染性肝炎中的作用以及相关分子机制作一综述.

1 KCs对HBV/HCV的抑制作用

KCs位于肝血窦内, 最早接触循环中的病原体, 在肝细胞被感染之前就被激活. 肝炎病毒表面抗原复杂的蛋白结构有利于被KCs识别和吞噬, 摄取病毒后的KCs即可启动一系列效应清除病毒或抑制其复制. KCs主要通过细胞表面的结构识别受体来识别病毒抗原, 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、CD14依赖受体、甘露糖受体、硫酸乙酰肝素糖蛋白(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)以及树突状细胞特异性细胞黏附分子-3-结合非整合素分子(dendritic cells-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN)等[9,10]. 其中TLRs在早期HBV感染的宿主的防御过程中起着重要作用[11].

虽然尚未发现TLR有直接的抗病毒作用, 但研究[6,12]表明TLR2、TLR3、TLR4的激活均可使KCs产生抗病毒因子并参与机体抗病毒免疫[13,14]. $CD14^+$ KCs和单核细胞分化的巨噬细胞可通过TLR2识别HCV核心和NS3, 并产生促炎因子白介素1β(interleukin 1β, IL-1β)、IL-6、干扰素β(interferon β, IFN-β)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 抑制HCV病毒复制[15]. TLR3通过与其配体结合后激活KCs, 产生IFN-β, 发挥抗病毒效应. KCs还可通过TLR4识别NS3, 并将信号传导入胞内, 激活核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)并促进肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的释放[16,17]. Hösel等[18]指出HBV颗粒和乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)通过激活NF-κB诱导KCs产生IL-1β、IL-6, 趋化因子8(CXC chemokine ligand 8, CXCL8)和TNF, 随后HBV在肝细胞中的复制被IL-6和TNF所抑制, 其中TNF主要通过非细胞损伤的形式抑制HBV复制.

KCs除了直接识别病毒抗原并释放细胞因子外, 还可以在肝脏中募集和激活其他免疫细胞, 间接影响免疫反应, 这使肝脏实质细胞、定植免疫细胞和浸润细胞间的互相作用更为复杂[19]. KCs产生的CXCL8在感染早期吸引NK细胞和NKT细胞, 并将之激活, 激活后的上述两种细胞产生细胞因子TNF、IFN-γ等以及发挥细胞毒性作用, 直接杀伤受感染的肝细胞, 间接抑制病毒的复制[18]. KCs通过C型凝集素将树突状细胞募集到肝脏, 增强其抗原提呈能力, 并促进病毒特异性的T细胞反应. 小鼠的KCs可直接将抗原呈递给$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞, 诱导这些细胞的增殖并产生IFN-γ[20]. 在慢性乙型肝炎患者肝组织内发现高表达CD40、CD80和主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ, MHC Ⅱ)分子标记的巨噬细胞提示KCs在抗原提呈方面可能发挥重要作用.

目前, 关于KCs在体内和体外与HBV和HCV直接相互作用的机制还不完全清楚. 巨噬细胞能够在体外和HBV及HCV病毒相关蛋白结合, 激活细胞表面受体或者胞内受体[21,22]. 然而, 这些受体激活后发挥的作用还需要进一步研究. 有研究报道, KCs通过抑制病毒复制来控制HBV和HCV的感染, 但是其发挥作用的方式既不是通过产生细胞因子来诱导病毒特异性的炎症反应, 也不是通过与其他细胞相互作用来达到抗病毒效应. 因此, 需要更进一步研究来阐释KCs在调节肝内免疫中的作用及相关分子基础.

2 KCs在HBV/HCV病毒感染免疫逃避中的作用

一方面, KCs通过分泌细胞因子、与其他免疫细胞相互作用来清除病毒或抑制其复制; 另一方面, 病毒可以反过来影响KCs的免疫状态, 逃避其对自身的清除和杀伤作用[23,24]. 目前的研究显示, HBV/HCV病毒逃避机体免疫的主要机制有: (1)干扰KCs细胞内TLRs信号通路的激活, 减少抗病毒细胞因子的产生和释放, 增加免疫耐受细胞因子的分泌[25]; (2)诱导KCs高表达程序性死亡蛋白配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)、人凋亡相关因子配体(Fas-ligand, FasL)、吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)等配体分子, 促进T淋巴细胞调亡[26,27].

研究[28]发现, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性的HBV感染患者体内KCs和外周血单核细胞(peripheral blood monouclear cells, PBMC)表达的TLR2较HBeAg阴性的患者和健康人低, 这可能与HBeAg抑制TLR2通路有关. 另外, 将人的单核细胞与HBeAg或HBsAg孵育, 可以抑制TLR2介导的p38和JNK-MAPK磷酸化以及IL-6、TNF和IL-12的产生. 用HBV处理KCs后, HBsAg、HBeAg以及病毒颗粒几乎可以完全抑制其TLR介导的抗病毒活性, IFN-β、人干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、NF-κB和胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)的表达显著减少. HBV患者KCs表达的TLR3也较健康人低, 而用恩替卡韦或IFN进行抗病毒治疗可回复TLR3的表达, 但具体机制不清[29]. HBV/HCV病毒不但可以减少抗病毒细胞因子的产生, 而且还增加免疫耐受因子的分泌, 形成肝内的耐受环境[30,31]. 研究[32,33]发现, 与健康人群相比较, 慢性HBV/HCV患者血清IL-10水平显著增高; HCV和HBV核心蛋白可诱导KCs产生IL-10, 进而抑制肝细胞产生抗病毒因子; 持续炎症状态下, KCs可激活活性被抑制的Treg细胞, 两者的互相作用促进IL-10的产生; IL-10可下调MHC Ⅱ和共刺激分子, 抑制KCs-NK细胞间作用, 削减其抗原呈递功能[34,35]. 在感染HBV的小鼠模型中, KCs和IL-10与外周HBsAg疫苗建立的抗原特异型免疫耐受有关[36]. 此外, HBV使小鼠KCs产生转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)增多, 而其主要作用是维持细胞对自身抗原的免疫耐受[37].

程序性死亡-1分子(programmed death, PD-1)是免疫系统的一种负性调节分子, 主要表达于激活的T细胞, 其配体分子有两种即PD-L1和PD-L2. 在肝脏内, 窦状内皮细胞及KCs均表达PD-L1. 研究[31,38]显示, 慢性病毒性肝炎患者PD-L1、PD-L2和PD-1水平高于健康人, 且与肝脏炎症程度有关. 与急性感染患者相比, HBV慢性感染患者体内$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的免疫应答水平显著减弱, 其体内T淋巴细胞不仅数量大大减少, 而且功能上有很大程度的衰减. 进一步研究[38]发现, 功能衰竭的T淋巴细胞高表达PD-1, 注射PD-L1抗体后, T淋巴细胞无论是数量还是功能上都有明显改善, 抗病毒效应得到明显. 因此, KCs高表达PD-L1与T淋巴细胞PD-1结合, 抑制T细胞增殖、导致其功能衰竭以及抗病毒细胞因子产生减少, 是HBV感染逃过宿主免疫系统的监视并形成慢性感染而发展为免疫耐受的重要分子机制. 最近研究[39]发现, 半乳凝素9(galectin-9)可能与PD-L1有相似的作用, 在慢性HCV患者血清中其表达水平显著高于正常人群, 但其具体作用机制还不清楚, 值得进一步深入研究.

IDO是一种特异性地表达于巨噬细胞或树突状细胞的催化色氨酸分解代谢的限速酶, 可导致微环境中色氨酸耗竭, 使细胞处于一种“色氨酸饥饿”状态, 处于迅速分裂期的细胞或病原微生物尤为敏感. IDO不但“剥夺”病原微生物的色氨酸, 同时也“剥夺”T淋巴细胞的色氨酸, 导致T细胞凋亡. 因此, 在病毒

相关报道
Chen等发现功能衰竭的T淋巴细胞高表达PD-1, 注射PD-L1抗体后, T淋巴细胞数量、功能明显改善. KCs高表达PD-L1与T淋巴细胞PD-1结合, 抑制T细胞增殖、导致其功能衰竭, 是HBV免疫耐受的重要分子机制.

应用要点
KCs在HBV/HCV急慢性感染中扮演着双重角色, 一方面其激活能有效地抑制HBV病毒复; 另一方面, 造成肝细胞损伤和纤维化. KCs调节着炎症和抗炎的平衡, 如何合理调控KCs细胞的免疫状态, 增强其正面效应而减少其负面效应将为病毒性肝炎的治疗提供新的思路.

感染方面IDO是一把双刃剑. 在HBV/HCV病毒感染急性期, 淋巴细胞聚集释放IFN-γ, 诱导IDO表达, 对病毒复制产生非特异性抑制作用; 但当HBV/HCV慢性感染或活跃复制时, IDO过度表达, 在色氨酸缺乏的条件下, 活化的T细胞停滞在G_1中期, 且变得更易于凋亡, 其细胞活化受到抑制, 使机体对HBV感染产生免疫耐受[40].

Fas/FasL系统是介导细胞凋亡的重要途径之一, HBV感染可导致机体Fas/FasL系统的表达及分布异常, 从而出现细胞凋亡的异常, 最终致肝组织损害和感染慢性化. HBV病毒感染可诱导KCs细胞FasL表达增强, 一方面FasL与肝细胞表面Fas结合后, 导致大量被感染的肝细胞凋亡, 同时病毒被清除; 另一方面, 肝组织内淋巴细胞也要表达Fas, 与KCs的FasL结合后, 导致淋巴细胞大量凋亡, 抗病毒因子产生减少, 最终引起HBV的清除障碍, 造成外周免疫耐受[41].

3 KCs在病毒性肝炎相关肝损伤中的作用

KCs的激活是一把双刃剑, 一方面他们通过释放抗病毒因子清除病毒; 另一方面他们产生多种促炎因子对肝细胞造成损伤. 病毒性肝炎相关肝损伤主要包括肝细胞本身的损伤和肝纤维化. 急性期病毒感染引起的肝细胞损伤主要与KCs释放的细胞因子和促炎因子有关[42,43]. 近年研究[44]发现KCs产生的TNF的一个新作用, 他可以通过激活连接蛋白和增加HCV受体CD81增加肝癌细胞对HCV的通透性, 进而间接促进HCV感染. 另外, KCs可表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、颗粒酶B、穿孔素和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等细胞毒性分子, 促进感染肝细胞的溶解[45]. KCs一旦开始通过这种非特异性方式溶解肝细胞, 就不局限于感染了的肝细胞, 这样KCs的细胞毒性就对器官造成的更大的损伤. 慢性HBV感染的肝细胞损伤可能与KCs表达FasL增加有关, 其导致经Fas/FasL途径凋亡的肝细胞增加, 从而致肝组织损害. 传统观点认为, HBV和HCV主要通过激活肝星状细胞直接或者间接参与细胞损伤、调亡、坏死以及修复, 最终导致肝纤维化形成[46]. 但是最近研究[47]表明, KCs在肝纤维化中同样扮演了重要角色, 他们通过释放各种促纤维化因子诱导肝星状细胞的激活, 如ROS、IL-6、TNF、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)以及TGF-β. 除此之外, KCs还产生多种酶类破坏细胞外基质, 如胶原酶以及金属蛋白酶, 同时调节其他细胞产生细胞因子, 导致细胞稳态的破坏和细胞外基质的沉积. 另外, 研究证实IL-1β是重要的促纤维化因子之一, 其在肝脏中的主要来源是KCs. KCs受HBV和HCV刺激后均可释放IL-1β和IL-18, 且免疫荧光发现慢性病毒性肝炎患者肝脏内IL-1β和CD68共表达, 同时血浆中的IL-1β也较健康人升高[12,48]. IL-1β的产生主要依赖于TLRs信号的激活, 而其成熟和释放依赖于NOD样受体家族pyrin域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体的激活, 并需要Caspase1; HBV通过Ras相关性C3肉毒杆菌毒素底物(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)通路激活NLRP3炎性小体, T细胞免疫球蛋白功能区和黏蛋白功能区分子4(T-cell immunoglobulin-domain and mucin-domain-containing molecule-4, TIM-4)抑制NLRP3炎性小体的活化[49,50]. 因此, 如何调控NLRP3炎性小体的激活, 探索其内在的分子机制将有助于治疗病毒感染引起的肝损伤以及纤维化.

4 结论

KCs作为肝脏固有免疫系统的重要组成部分, 在HBV/HCV急慢性感染中扮演着双重角色, 一方面其激活能有效地抑制HBV病毒复; 另一方面, 造成肝细胞损伤和纤维化. KCs调节着炎症和抗炎的平衡, 如何调控KCs细胞的免疫状态, 增强其正面效应而减少其负面效应将是未来研究的方向, 也将为病毒性肝炎的治疗提供新的思路.

5 参考文献

1 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]
2 Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 52-62 [PMID: 15805056 DOI: 10.1080/01926230590522365]
3 Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14: 996-1006 [PMID: 24048121 DOI: 10.1038/ni.2691]

4 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269-1339 [PMID: 19789382 DOI: 10.1152/physrev.00027.2008]

5 Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 159-167 [PMID: 12753333 DOI: 10.1046/j.1365-2893.2003.00412.x]

6 Tu Z, Pierce RH, Kurtis J, Kuroki Y, Crispe IN, Orloff MS. Hepatitis C virus core protein subverts the antiviral activities of human Kupffer cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 305-314 [PMID: 19769973 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.009]

7 龚建平, 廖汪洋, 何益平. Kupffer细胞与HBV慢性感染引起的肝损伤. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2735-2740

8 Movita D, Kreefft K, Biesta P, van Oudenaren A, Leenen PJ, Janssen HL, Boonstra A. Kupffer cells express a unique combination of phenotypic and functional characteristics compared with splenic and peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 723-733 [PMID: 22685319 DOI: 10.1189/jlb.1111566]

9 Ono K, Nishitani C, Mitsuzawa H, Shimizu T, Sano H, Suzuki H, Kodama T, Fujii N, Fukase K, Hirata K, Kuroki Y. Mannose-binding lectin augments the uptake of lipid A, Staphylococcus aureus, and Escherichia coli by Kupffer cells through increased cell surface expression of scavenger receptor A. *J Immunol* 2006; 177: 5517-5523 [PMID: 17015738 DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.5517]

10 McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, Kimata K, Kubes P. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G797-G806 [PMID: 24113769 DOI: 10.1152/ajpgi.00058.2013]

11 Tu Z, Bozorgzadeh A, Pierce RH, Kurtis J, Crispe IN, Orloff MS. TLR-dependent cross talk between human Kupffer cells and NK cells. *J Exp Med* 2008; 205: 233-244 [PMID: 18195076 DOI: 10.1084/jem.20072195]

12 Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DT, Doehle B, Papic N, Delker DA, Jo J, Bertoletti A, Hagedorn CH, Gale M. IL-1β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003330 [PMID: 23633957 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003330]

13 Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, Riordan SM, Sozzi V, Edwards R, Rodgers S, Kurtovic J, Chang J, Lewin S, Desmond P, Locarnini S. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology* 2007; 45: 102-110 [PMID: 17187404]

14 Chang S, Dolganiuc A, Szabo G. Toll-like receptors 1 and 6 are involved in TLR2-mediated macrophage activation by hepatitis C virus core and NS3 proteins. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 479-487 [PMID: 17595379]

15 Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J* 2011; 8: 161 [PMID: 21477382 DOI: 10.1186/1743-422X-8-161]

16 Luan X, Liu Y, Li M. The role of CD14 and Toll-like receptor 4 of Kupffer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2012; 44: 937-941 [PMID: 22564590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.001]

17 Xu FL, You HB, Li XH, Chen XF, Liu ZJ, Gong JP. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells. *Am J Surg* 2008; 196: 139-148 [PMID: 18565339 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.045]

18 Hösel M, Quasdorff M, Wiegmann K, Webb D, Zedler U, Broxtermann M, Tedjokusumo R, Esser K, Arzberger S, Kirschning CJ, Langenkamp A, Falk C, Büning H, Rose-John S, Protzer U. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 50: 1773-1782 [PMID: 19937696 DOI: 10.1002/hep.23226]

19 Kinoshita M, Uchida T, Sato A, Nakashima M, Nakashima H, Shono S, Habu Y, Miyazaki H, Hiroi S, Seki S. Characterization of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. *J Hepatol* 2010; 53: 903-910 [PMID: 20739085 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.037]

20 Ebrahimkhani MR, Mohar I, Crispe IN. Cross-presentation of antigen by diverse subsets of murine liver cells. *Hepatology* 2011; 54: 1379-1387 [PMID: 21721032 DOI: 10.1002/hep.24508]

21 Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, Davis C, Mee CJ, Turek M, Gorke S, Royer C, Fischer B, Zahid MN, Lavillette D, Fresquet J, Cosset FL, Rothenberg SM, Pietschmann T, Patel AH, Pessaux P, Doffoël M, Raffelsberger W, Poch O, McKeating JA, Brino L, Baumert TF. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med* 2011; 17: 589-595 [PMID: 21516087 DOI: 10.1038/nm.2341]

22 Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, Hatziioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD, Rice CM. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007; 446: 801-805 [PMID: 17325668 DOI: 10.1038/nature05654]

23 Heydtmann M. Macrophages in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *J Virol* 2009; 83: 2796-2802 [PMID: 18842723 DOI: 10.1128/JVI.00996-08]

24 Szabo G, Dolganiuc A. Hepatitis C and innate immunity: recent advances. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 675-692, x [PMID: 18625434 DOI: 10.1016/j.cld.2008.03.003]

25 Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T. Hepatitis C virus core protein induces homotolerance and cross-tolerance to Toll-like receptor ligands by activation of Toll-like receptor 2. *J Infect Dis* 2010; 202: 853-861 [PMID: 20677943

同行评价

本文参考文献较全面、权威和新颖, 行文流畅, 编排合理, 有一定的参考意义.

DOI: 10.1086/655812]
26 Woltman AM, Boonstra A, Janssen HL. Dendritic cells in chronic viral hepatitis B and C: victims or guardian angels? *Gut* 2010; 59: 115-125 [PMID: 20007959 DOI: 10.1136/gut.2009.181040]
27 Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HL. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLoS One* 2011; 6: e15324 [PMID: 21246041 DOI: 10.1371/journal.pone.0015324]
28 Wang S, Chen Z, Hu C, Qian F, Cheng Y, Wu M, Shi B, Chen J, Hu Y, Yuan Z. Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *J Immunol* 2013; 190: 5142-5151 [PMID: 23585678 DOI: 10.4049/jimmunol.1201625]
29 Huang YW, Lin SC, Wei SC, Hu JT, Chang HY, Huang SH, Chen DS, Chen PJ, Hsu PN, Yang SS, Kao JH. Reduced Toll-like receptor 3 expression in chronic hepatitis B patients and its restoration by interferon therapy. *Antivir Ther* 2013; 18: 877-884 [PMID: 23744559 DOI: 10.3851/IMP2630]
30 Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 753-766 [PMID: 20972472 DOI: 10.1038/nri2858]
31 Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, Randall JA, McMahan R, Zimmerman MA, Rangachari M, Dobrinskikh E, Busson P, Polyak SJ, Hirashima M, Rosen HR. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS One* 2010; 5: e9504 [PMID: 20209097 DOI: 10.1371/journal.pone.0009504]
32 Sandler NG, Koh C, Roque A, Eccleston JL, Siegel RB, Demino M, Kleiner DE, Deeks SG, Liang TJ, Heller T, Douek DC. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. *Gastroenterology* 2011; 141: 1220-1230, 1230.e1-e3 [PMID: 21726511 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.063]
33 Liu BS, Groothuismink ZM, Janssen HL, Boonstra A. Role for IL-10 in inducing functional impairment of monocytes upon TLR4 ligation in patients with chronic HCV infections. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 981-988 [PMID: 21385948 DOI: 10.1189/jlb.1210680]
34 Lian ZR, Xu YF, Wang XB, Gong JP, Liu ZJ. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res* 2012; 174: 359-368 [PMID: 21392795 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.035]
35 Xu L, Yin W, Sun R, Wei H, Tian Z. Kupffer cell-derived IL-10 plays a key role in maintaining humoral immune tolerance in hepatitis B virus-persistent mice. *Hepatology* 2014; 59: 443-452 [PMID: 23929689 DOI: 10.1002/hep.26668]
36 Xu L, Yin W, Sun R, Wei H, Tian Z. Liver type I regulatory T cells suppress germinal center formation in HBV-tolerant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 16993-16998 [PMID: 24089450 DOI: 10.1073/pnas.1306437110]
37 Li H, Zheng HW, Chen H, Xing ZZ, You H, Cong M, Jia JD. Hepatitis B virus particles preferably induce Kupffer cells to produce TGF-β1 over pro-inflammatory cytokines. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 328-333 [PMID: 22177317 DOI: 10.1016/j.dld.2011.11.005]
38 Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60: 47-53 [PMID: 20661763 DOI: 10.1007/s00011-010-0233-1]
39 Nebbia G, Peppa D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2012; 7: e47648 [PMID: 23112829 DOI: 10.1371/journal.pone.0047648]
40 Chen YB, Shi XJ, Lu G, Nie HF, Shen XQ, Yu CH, Gong JP. Recombinant adenovirus with human indoleamine-2,3-dioxygenase and hepatitis B virus preS was constructed and expressed in HepG2 cells. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 3159-3163 [PMID: 22040572]
41 Chen Y, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, Chen J, Peng Y, Yan L, Gong J. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. *Liver Transpl* 2008; 14: 823-836 [PMID: 18508376 DOI: 10.1002/lt.21450]
42 Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3995-4002 [PMID: 20731012 DOI: 10.3748/wjg.v16.i32.3995]
43 Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-Kappa B. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 474-480 [PMID: 12023002 DOI: 10.1016/S1091-255X(01)00071-3]
44 Fletcher NF, Sutaria R, Jo J, Barnes A, Blahova M, Meredith LW, Cosset FL, Curbishley SM, Adams DH, Bertoletti A, McKeating JA. Activated macrophages promote hepatitis C virus entry in a tumor necrosis factor-dependent manner. *Hepatology* 2014; 59: 1320-1330 [PMID: 24259385 DOI: 10.1002/hep.26911]
45 Phillips S, Chokshi S, Riva A, Evans A, Williams R, Naoumov NV. CD8(+) T cell control of hepatitis B virus replication: direct comparison between cytolytic and noncytolytic functions. *J Immunol* 2010; 184: 287-295 [PMID: 19949099 DOI: 10.4049/jimmunol.0902761]
46 Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J* 2008; 411: 1-18 [PMID: 18333835 DOI: 10.1042/BJ20071570]
47 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827]
48 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus induces interleukin-1β (IL-1β)/IL-18 in circulatory and resident liver macrophages.

J Virol 2013; 87: 12284-12290 [PMID: 24006444 DOI: 10.1128/JVI.01962-13]

49 Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2013; 14: 454-460 [PMID: 23502856 DOI: 10.1038/ni.2550]

50 Eitel J, Meixenberger K, van Laak C, Orlovski C, Hocke A, Schmeck B, Hippenstiel S, N'Guessan PD, Suttorp N, Opitz B. Rac1 regulates the NLRP3 inflammasome which mediates IL-1beta production in Chlamydophila pneumoniae infected human mononuclear cells. *PLoS One* 2012; 7: e30379 [PMID: 22276187 DOI: 10.1371/journal.pone.0030379]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2404

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2404-2409
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝硬化患者营养不良评估的新进展

张运芝, 罗 玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松

背景资料
肝硬化患者常伴有蛋白质-能量营养不良, 与患者的预后和肝移植术后并发症密切相关, 对肝硬化患者进行精准的营养不良评估具有重要的临床意义.

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 重庆医科大学附属第二医院感染病科 重庆市 400010
杨振松, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450000
张运芝, 在读硕士, 主要从事慢性肝病患者营养与管理方面的研究.
重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目, No. 20142033
作者贡献分布: 此课题由罗玲设计, 张大志指导; 文献检索由张运芝、杨振松及罗玲完成; 论文写作由张运芝完成; 由罗玲与袁春兰审校.
通讯作者: 罗玲, 副主任护师, 硕士生导师, 400010, 重庆市渝中区临江门74号, 重庆医科大学附属第二医院感染病科.
314620906@qq.com
收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Da-Zhi Zhang, Zhen-Song Yang

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Da-Zhi Zhang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Zhen-Song Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Supported by: Health and Family Planning Commission Funded Project of Chongqing City, No. 20142033
Correspondence to: Ling Luo, Associate Chief Nurse, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 74 Linjiangmen, Yuzhong District, Chongqing 400010, China. 314620906@qq.com
Received: 2015-03-14 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

Liver cirrhosis is the terminal stage of chronic hepatitis, often accompanied by protein-caloric malnutrition (PCM). Many factors may be at play causing an individual with liver cirrhosis to develop malnutrition. Malnutrition is regarded as the important prognostic factor of cirrhosis and is the contraindication to liver transplantation. However, in clinical practice, physicians and nurses often do not detect the presence of malnutrition fully in the population with cirrhosis, nor do they realize its damaging consequences. As a consequence, malnutrition is often overlooked. Given all these, this review focuses on several aspects of nutritional assessment, on the basis of the latest research reports, aiming at having a comprehensive and up-to-date understanding concerning malnutrition in cirrhosis, as well as giving medical providers instructions to perform a clinical nutritional assessment more perfectly.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Malnutrition; Nutritional assessment

Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Zhang DZ, Yang ZS. Update on malnutrition assessment in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2404-2409 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2404.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2404

摘要

肝硬化是慢性肝炎的终末阶段, 常常伴有蛋白质-能量营养不良. 营养不良是多因素共同作用的结果, 被认为是影响患者预后的重要因素, 是肝移植的禁忌症. 然而在临床实践中, 医生和护士对营养不良的评估

同行评议者
荚卫东, 教授, 安徽省立院肝脏外科

不到位, 对其危害认识不到位, 患者的营养不良常常被漏诊. 鉴此, 本文将从肝硬化营养不良的评估内容及评价等方面, 查阅国内外近年来最新研究报告作一综述, 旨在对肝硬化营养不良有一个全面和最新的认识, 以更好地指导医疗人员临床营养评估及评价.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 营养不良; 营养评估

核心提示: 生物电阻抗与Child-Pugh分级有着很好的相关性, 特别是可以用相位角(phase angle)对肝硬化患者的营养状况进行分类, 并与患者的年龄、人体测量学指标、生存率及主观全面评价法等方面结合进一步分析营养不良的相关因素.

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 杨振松. 肝硬化患者营养不良评估的新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2404-2409
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2404.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2404

0 引言

肝硬化是慢性肝炎的终末阶段, 常伴有蛋白质-能量营养不良[1,2]; 其发生率取决于肝功能不全的严重程度和所使用的营养评估工具[3,4], 为25%-100%[5]. 蛋白质-能量营养不良的程度与疾病的进展、严重程度、并发症和肌力下降有关, 严重影响肝硬化患者的临床预后、发病率和死亡率, 使患并发症的风险显著增高[6-11]. 如肝硬化患者对葡萄糖耐受不良, 易出现胰岛素抵抗、糖耐量减低, 甚至有发展成为糖尿病的危险[12]. 营养不良也可导致肌肉减少症[13], 影响肝移植术后患者的发病率和死亡率[14].

患者的营养状态与肝脏储备功能Child-Pugh分级相关[15]. 研究[16]表明, 只要肝脏处于失代偿期, 患者均有可能发生营养不良; 即使Child-Pugh分级为A级[16,17]或疾病处于早期[11]的患者也会出现; 腹水越严重、Child-Pugh得分越高, 其营养不良的程度则更为严重[18]. 在西方国家酒精性肝硬化比非酒精性肝硬化出现营养不良的风险更高[19,20], 而在亚洲则为病毒性肝硬化营养不良更常见[8]. 营养不良是肝硬化的常见并发症, 是多种因素综合作用的结果, 包括经口进食减少、吸收不良、肝功能不全、胃肠功能不全、能量消耗增加、代谢紊乱、医源性因素、微量元素缺乏等[21-29]. 在临床实践中, 肝硬化患者的营养问题常常也并未引起医护人员的重视. 因此, 对肝硬化患者进行精准的营养不良评估具有重要的临床意义.

研发前沿
对于肝硬化患者营养不良评估的方法有很多, 但是一直缺乏统一的标准, 导致医生和护士对营养不良认识不足、评估不到位, 患者的营养不良常常被漏诊. 如何选择恰当的评估方法及提高评定结果的精确性是目前研究者们争议的焦点.

1 病史采集和调查膳食史

肝硬化患者营养评估的第一步是评估当前的饮食摄入情况与搜集患者过去和现在营养实践相关的信息, 如患者有无营养摄入或消化障碍相关的疾病症状体征, 以及用药史、饮食限制、饮食嗜好、食物过敏、社会经济状况、种族或宗教等因素对患者营养摄入的影响[2,23]. 酒精性肝硬化的营养不良程度要比其他类型肝硬化营养不良的程度更严重[30], 因此, 营养评估者还需详细评估患者的饮酒史.

2 临床检查

临床检查是营养状态全面评价的一部分. 观察患者头发、脸色、口唇、皮肤、指甲、肌肉等一般情况, 并根据临床症状和体征, 判断营养缺乏症和营养不良的程度. 但是临床检查的结果, 还需结合患者的人体测量、饮食评估或生化检查情况来确定, 才能作为营养评估的有效方法.

3 人体测量

客观测量被认为是评估营养状态比较可信且精确的方法[31]. 体质指数是反映蛋白质-能量营养不良和肥胖症的可靠指标, 但易受水肿、腹水的影响. 当肝硬化患者出现水肿、腹水时, 体质量不减反增, 掩盖了化学物质及细胞内物质的丢失; 而水肿、腹水患者使用利尿剂时, 则造成体质量丧失的假象[32]. 故有研究者认为体质指数不适合用于肝硬化患者的营养评估或筛查[33]. 三角肌皮褶厚度和肌肉面积, 分别评估的是脂肪储存和骨骼肌质量[8]; 上臂肌围与血清白蛋白水平相关, 间接反映体内蛋白质储存水平. 握力是可信度高且操作简便的一种评估方法, 能预测肝硬化患者肌肉减少症[34], 是反映全身蛋白质储备的良好指标[17]. 由于握力受到多种因素的影响且只反映了上臂肌肉的力量, 因此用握力

相关报道
Ruiz-Margáin等进行的一项前瞻性队列研究中, Kaplan-Meier曲线分析结果显示当肝硬化患者营养不良时, 代偿期患者的死亡率高于失代偿期患者, 可能是由于失代偿期患者其他的并发症如败血症、静脉曲张出血和肝癌等掩盖了营养不良对机体的影响.

创新盘点
把患者身心状态及外在环境对其的影响看作是一个整体, 全面评估各个要素, 建立一套肝硬化患者的全面营养评估程序, 为对营养不良的肝硬化患者进行不同营养治疗效果评价的研究提供依据和补充.

评估患者营养状态和预测病死率时引入其他参数可增加其准确性[35].

4 人体成分分析

在所阅文献中, 最常用生物电阻阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA)来评估肝硬化患者的营养状态. 他根据电阻和微电流的阻抗直接测出人体成分, 可信度高、属非侵入性、花费便宜[34]. 最近一项研究[36]发现: 生物电阻抗与Child-Pugh分级有着十分重要的相关性; 5.44°的相位角(phase angle, PhA)是一个新的参数, 可以用来表示肝硬化患者营养状况的分类. 但也有研究[37]显示, 虽然PhA值与Child-Pugh分级和腹水无关, 但却与上臂肌围、肌肉面积和白蛋白水平显著相关, 与年龄呈负相关, 与肝硬化患者的生存率高度相关, 当PhA≤5.18°时患者的相对死亡风险度增加2.5倍. 双重能量X光吸收测量法(dual energy X-ray absorption measurement, DEXA)可测得身体组成与骨密度. 付明生等[38]通过早期对肝硬化患者进行骨密度测定发现骨质疏松可降低骨折的风险, 认为减少临床骨病的关键是预防肝硬化患者肝性骨营养不良的发生. 电脑断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)和超音波法(ultrasound)等因需特定的测量技术、费用昂贵、临床难以推广使用, 因此大多用于研究上, 且文献中也少有用于评估肝硬化患者营养状态的报道.

5 实验生化指标

生化及实验室检查是一种用于评估肝硬化患者营养状态的辅助方法, 可靠、方便、实用[39]; 可及早发现营养素缺乏的类型和程度, 不受主观因素的影响, 能够客观地提供营养评价结果, 并且反映出存在哪一种营养素的缺乏[40]. 持续的低白蛋白血症被认为是判定营养不良的可靠指标, 然而, 肝硬化患者往往额外补充人血制品或伴有蛋白丢失增多, 而转铁蛋白的半衰期短. 因此, 相比之下, 转铁蛋白比白蛋白对营养状态的评价更为敏感、准确[41]; 但转铁蛋白浓度易受肝肾功能、感染、妊娠、贫血、铁贮备等因素影响, 使在营养状态的评价上存在一定局限性[40]. 临床上也经常用CONUT(controlling nutritional status)来评估患者的营养状态, 其中包括两种生化指标(白蛋白和总胆固醇含量)和一种免疫指标(淋巴细胞总数). CONUT与肝功能呈负相关, 但是营养不良的程度与骨矿物密度(bone mineral density, BMD)、骨折风险和25(OH)-D_3直接相关; 肝硬化患者的总胆固醇与骨矿物密度呈负相关[42], 与体质量指数(body mass index, BMI)(≤18.5 kg/m^2)和体质量减轻相关, 可作为营养评价的指标[43]. 淋巴细胞总数与Child-Pugh分级为C有关, 进食减少、营养不良和应激反应均可使淋巴细胞计数下降[40]; 但淋巴细胞计数降低也可能是受感染、电解质紊乱、肾衰、代谢应激、炎症性肠病或免疫抑制的影响[33], 故只可作为间接评定机体营养状况的指标[44]. 脂联素是由脂肪细胞分泌的大分子多肽蛋白, 有胰岛素增敏作用[26], 与营养不良的程度有关, 今后可用于评估营养不良, 但还需要更多的研究来证明[34].

6 综合量表评定

主观全面评价法(subject global assessment, SGA)是临床上用于评估患者营养状态的一种方法, 与人体测量一样都是早期识别营养不良和实施全面营养治疗程序的重要的第一步[19], 方法简单, 操作简便. 主观全面评价法是肝硬化患者营养状态评估的最佳方法[45], 与人体组成有较好的相关性, 能相当好地区分患者营养状态[30], 比主观测量和观察来确定患者有无营养不良更有效[20]. Ferreira等[46]比较人体测量学、握力测验、实验室检查和SGA与临床相关变量之间的相关性, 如Child-Pugh分级、腹水和/或肝性脑病等变量; 结果表明, 只有SGA变异性最小, 且与这些变量有很好的相关性. 但是很大程度上SGA易受评估者的主观判断影响, 从而也就影响了评价结果的准确性[47]. Fernandes等[36]研究发现, 用SGA评估肝硬化患者营养状态时, 结果只有20.2%存在营养不良, 这与用人体参数评估患者营养不良的结果之间没有显著性差异. 此外, 由于某些患者有体液潴留, SGA很难反映患者的体质量丢失情况和人体测量学指标的改变[35].

2014-02/12我们对重庆医科大学附属第二医院感染病科收治的233例肝硬化患者进行临床营养状况评估: 通过查看患者的病历, 了解其一般情况、临床诊断、现病史、既往史、用药史、检查史等临床资料; 测量患者

身高、体质量, 计算标准体质量; 测量三角肌皮褶厚度、上臂围和小腿围, 计算肌肉面积; 采用24 h回顾法询问患者过去24 h的膳食类型、营养摄入量情况, 根据食物交换份法计算出患者每日经口摄入总能量, 由标准体质量计算患者每日实际所需能量, 估算患者每日还需补多少能量; 运用主观全面评价法评估患者的营养状况, 同时评估其文化程度、对疾病认识程度、家庭经济情况和支持系统、饮食习惯、生活方式以及住院期间有无并发症等情况. 主观全面评价法评定结果显示: 营养良好占17.17%, 轻中度营养不良占71.67%, 重度营养不良占11.16%. 这与先前报道营养不良的发生率为25%-100%[2]一致. 同时, 我们还发现多数肝硬化营养不良的患者文化程度不高, 情绪消极, 对疾病认识不够, 感知健康状态的意识低, 生活和饮食方式不健康, 缺乏相应的肝病和营养知识, 家庭经济状况一般, 医护人员对肝硬化患者营养不良问题不重视.

目前, 大多研究报道只从患者消化道症状、肝功能等方面评估了肝硬化营养不良的产生机制, 注重人体学测量、人体成分分析、实验室检查、主观全面评价法的运用, 却忽略了患者的生活和饮食方式、知识缺乏、心理情绪、经济状况、家庭和医护人员等方面对肝硬化患者营养摄入和疾病转归的影响. 更为重要的是, 一些肝硬化患者营养不良表现为每日能量和蛋白质的摄入减少; 相反, 有些患者则暴饮暴食, 体质量渐增, 易患肥胖症; 这表明不同个体的营养状态之间的差异很大[48]. 因此, 我们的研究的创新之处就在于: 运用以上程序, 全面、合理地评估患者的疾病并发症、营养和身心状态, 评估患者每日摄入的能量, 对患者的营养状态分级; 而评估这些内容不仅可以全面了解患者的营养状态, 也为我们进一步对营养不良的肝硬化患者进行不同营养治疗效果评价的研究提供依据和补充.

7 结论

目前, 对于肝硬化营养不良评估的方法存在诸多争议, 没有金标准[8,49]. 这是由于腹水和外周性水肿的肝硬化患者有明显液体潴留, 大多数易于操作的方法受到干扰, 缺乏可行性和再现性; 且影响因素众多, 营养评估技术尚不理想, 评定结果的精确度也受到限制[17,21,50]. 任何一种评估方法都存在各自的优缺点, 因此在对肝硬化患者进行营养评估时, 建议采用多种营养评估方法, 尤其是全面评估患者的身心状态、生活方式、每日能量摄入情况、家庭支持和医护人员等影响营养不良的相关因素, 以提高评估结果的精确率; 并为患者进行早期营养干预提供依据, 以纠正营养不良, 促进肝功能恢复, 减少疾病并发症, 改善患者预后, 提高生活质量.

应用要点

对比各种营养评估方法的优缺点, 建议多种方法综合运用, 尤其要注意评估患者的身心状态、生活和饮食习惯、家庭支持及医护人员等影响营养不良的相关因素, 以提高评估结果的精确率.

8 参考文献

1 Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Ohfuji S, Fukusima W, Habu D. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5759-5770 [PMID: 23155318 DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5759]

2 Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 15-29 [PMID: 23319353 DOI: 10.1177/0884533612469027]

3 Verslype C, Cassiman D. Cirrhosis and malnutrition: assessment and management. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 510-513 [PMID: 21299163]

4 Ferreira LG, Anastácio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 554-561 [PMID: 20531175 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b64d2]

5 Barcelos STA, Dantas-Corrêa EB, Alencar MLA, de Lucca Schiavon L, Narciso-Schiavon JL. Clinical and laboratory characteristics of cirrhotic patients associated with moderate and severe malnutrition. *Rev Chil Nutr* 2014; 41: 139-148 [DOI: 10.4067/S0717-75182014000200003]

6 Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5: 65-75 [PMID: 24829672]

7 Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 309-314 [PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015]

8 Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 415-422 [PMID: 24557965]

9 Müller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1167-1168 [PMID: 17490949]

10 贾润萍, 吕蔚萍. 肝硬化患者低蛋白血症的营养支

名词解释

相位角(phase angle, PhA): 是人体内流体分布或电阻和细胞膜电容的指示器, 直接反映体内/外细胞量比. 因营养不良的特点是可以改变液体平衡和细胞膜完整性, 故PhA可以作为营养评估的指标.

持. 河南医学研究 2011; 20: 350-355

11 Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982-989 [PMID: 21971339 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb]

12 Bragança AC, Alvares-da-Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 22-27 [PMID: 20520971]

13 Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7286-7297 [PMID: 24966599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7286]

14 Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10682-10690 [PMID: 25152572 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10682]

15 樊景云, 徐建玉. 肝硬化患者营养状态的主观全面营养评估. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1072-1074

16 王莉娟, 吴金明, 余震, 方红龙. 肝炎后肝硬化失代偿期住院患者营养状况分析. 现代实用医学 2012; 24: 796-797

17 汪茂荣. 重视肝硬化患者肝性脑病的营养管理: ISHEN共识. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 649-651

18 Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, Murugesh M, Bhatia SJ, Rathi PM. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 257-264 [PMID: 23923351]

19 Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 619-629 [PMID: 24090946 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.018]

20 Teiusanu A, Andrei M, Arbanas T, Nicolaie T, Diculescu M. Nutritional status in cirrhotic patients. *Maedica* (Buchar) 2012; 7: 284-289 [PMID: 23483873]

21 Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8061-8071 [PMID: 25009378 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061]

22 Mouzaki M, Ng V, Kamath BM, Selzner N, Pencharz P, Ling SC. Enteral Energy and Macronutrients in End-Stage Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 673-681 [PMID: 24531707]

23 Kwarta E, Nagle S, Welstead L. Update on malnutrition in liver cirrhosis: Assessment and treatment. *Current Hepatology Reports* 2014; 13: 24-34 [DOI: 10.1007/s11901-014-0230-x]

24 Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 117-125 [PMID: 21893127 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016]

25 Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, Lattanzi B, Riggio O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 281-284 [PMID: 23224378 DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z]

26 周永健, 余祖江. 肝硬化患者的营养评价与营养治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4750-4756

27 杨先芬, 荚卫东. 肝硬化患者营养状况与营养支持. 实用肝脏病杂志 2014; 15: 174-176

28 Bémeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 141-150 [PMID: 25755550 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.008]

29 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]

30 Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J* 2010; 9: 27 [PMID: 20576106 DOI: 10.1186/1475-2891-9-27]

31 Kerwin AJ, Nussbaum MS. Adjuvant nutrition management of patients with liver failure, including transplant. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 565-578 [PMID: 21621696 DOI: 10.1016/j.suc.2011.02.010]

32 刘均娥, 范旻. 临床营养护理学. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 15

33 Vulcano DS, Carvalhaes MA, Bakonyi Neto A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta Cir Bras* 2013; 28: 733-739 [PMID: 24114303]

34 Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013; 29: 1279-1285 [PMID: 23867207 DOI: 10.1016/j.nut.2013.03.017]

35 Zhu M, Xu LM. Review and comparison of commonly used nutritional risk screening tools in patients with liver cirrhosis. *J Clin Hepatol* 2013; 29: 327-329

36 Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 19-27 [PMID: 22481682]

37 Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; 27: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]

38 付明生, 黄英, 祝杰, 雷永其. 乙型肝炎肝硬化肝性骨营养不良的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 142-144

39 Port GZ, Oliveira K, Soldera J, Tovo CV. Biochemical nutritional profile of liver cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2014; 51: 10-15 [PMID: 24760057]

40 金爱华, 杨华升. 慢性肝病营养评估研究进展. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 318-321

41 郭迎迎, 褚燕君. 营养风险筛查2002对肝硬化患者营养评估的可行性探讨. 河南医学研究 2011; 20: 58-60

42 López-Larramona G, Lucendo AJ, Tenías JM. Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies. *Hepatol Res* 2014 Jul 25. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25059921 DOI: 10.1111/hepr.12395]

43 González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, de Ulibarri JI, Culebras J. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp* 2011; 26: 594-601 [PMID: 21892580 DOI: 10.1590/S0212-16112011000300024]

44 曹海霞, 范建高. 肝硬化患者营养评估及营养支持治疗. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 459-462

45 Gottschall CBA, Nunes FF, Aydos MED, Bragança AC, Felix DR, Rabito EI, Álvares-da-Silva MR. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Rev Chil Nutr* 2012; 39: 152-158 [DOI: 10.4067/S0717-75182012000400007]

46 Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 248-254 [PMID: 20236138 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01228.x]

47 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13 [PMID: 3820522]

48 Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697 [PMID: 23197979 DOI: 10.1155/2012/859697]

49 Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, Sata M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 192-199 [PMID: 22827610 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01055.x]

50 Bakshi N, Singh K. Nutrition assessment in patients undergoing liver transplant. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 672-681 [PMID: 25316978 DOI: 10.4103/0972-5229.142177]

同行评价

本文从多个角度综述肝硬化患者营养不良评估方法, 并对比各种方法的优缺点及影响因素. 可读性较好, 内容尚新颖, 对指导医疗人员进行临床营养评估及评价具有一定的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2410

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2410-2414
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

中低位直肠癌切缘微转移的研究进展

蒋松松, 戈 伟, 张 凯, 郑黎明, 陈 刚

背景资料
直肠癌是我国最常见的消化系肿瘤之一, 采用规范化的全直肠系膜切除术后局部复发率仍较高, 其中直肠癌环周切缘及下切缘存在的微转移是局部复发和转移的重要因素, 并且在中低位直肠超低位保肛术中尤为重要.

蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科 江苏省南京市 210008
蒋松松, 住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床及基础研究.
南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK12058
作者贡献分布: 此课题由陈刚设计; 戈伟、张凯、郑黎明及蒋松松负责实施及数据分析; 论文写作由蒋松松与陈刚完成.
通讯作者: 陈刚, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科.
13770705070@163.com
电话: 025-68182222
收稿日期: 2015-03-22 修回日期: 2015-04-02
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer

Song-Song Jiang, Wei Ge, Kai Zhang, Li-Ming Zheng, Gang Chen

Song-Song Jiang, Wei Ge, Kai Zhang, Li-Ming Zheng, Gang Chen, Department of General Surgery, Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Supported by: Medical Science and Technology Foundation of Nanjing, No. YKK12058
Correspondence to: Gang Chen, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. 13770705070@163.com
Received: 2015-03-22 Revised: 2015-04-02
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract
Colorectal cancer is one of the most common digestive tumors in China. After normalized total mesorectal excision (TME), there is still a high rate of local recurrence. The presence of micrometastasis in the resection margin of low rectal cancer is an important factor predicting local recurrence and metastasis. In this paper, we discuss the recent progress in research of micrometastasis in circumferential and distal resection margin of rectal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Circumferential resection margin; Distal resection margin; Micrometastasis

Jiang SS, Ge W, Zhang K, Zheng LM, Chen G. Micrometastasis in resection margin of low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2410-2414
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2410.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2410

摘要
直肠癌是我国最常见的消化系肿瘤之一, 采用规范化的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)后局部复发率仍较高, 其中直肠癌环周切缘及下切缘存在的微转移是局部复发和转移的重要因素, 本文就直肠癌环周切缘及下切缘微转移的研究作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠癌; 环周切缘; 下切缘; 微转移

核心提示: 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移是影响患者预后的重要指标之一, 低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移影响着合理的下切缘和环周切缘距离, 是手术的关键之一.

蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚. 中低位直肠癌切缘微转移的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2410-2414

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2410.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2410

0 引言

直肠癌是我国最常见的消化系肿瘤之一[1], 采用规范化的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)可以使局部复发率较传统手术显著降低, 但还是有5%-40%的患者发生癌肿局部复发或远处转移[2-4], 特别是在中、低位直肠癌中局部复发或远处转移率居高不下, 残留于直肠切缘中的微转移灶可能为肿瘤局部复发的最重要原因; 直肠癌下切缘及环周切缘微转移将成为评价患者预后的重要因素.

1 直肠癌切缘微转移的意义

1.1 微转移定义 自从1868年Asworth在外周血中发现肿瘤细胞以来, 肿瘤微转移概念在临床实践中逐步建立并引起重视. 1971年Huvos等在乳腺癌中首次正式提出“肿瘤微转移”的概念. 其标准是直径≤2 mm的肿瘤转移灶. 肿瘤微转移是指用常规检查方法, 如影像学、常规病理学方法不能检出的非血液系统恶性肿瘤患者体内小簇或单个癌细胞的微小转移灶, 播散并存活于淋巴系统、血循环、骨髓、肝、肺等组织器官中间, 常无任何临床表现, 能够逃避免疫监视、侵犯血管并发展成肉眼可见的病变[5,6]. 1993年, 国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)定义<2 mm的肿瘤转移灶为微转移. 微转移灶无血供, 靠渗透作用获取氧和营养. 癌巢生长至2-3 mm后, 癌细胞分裂和死亡处于一种动态平衡状态. 这一平衡维持至癌细胞被免疫监视系统所识别、清除, 或获得血供生长, 成为显性转移. 微转移是多种恶性肿瘤复发和转移的潜在因素[7].

1.2 直肠癌环周切缘及下切缘微转移意义 规范的TME是中低位直肠癌的手术金标准, 可降低患者术后局部复发和转移, 但还是有5%-40%的患者发生癌肿局部复发或远处转移, TME术后组织病理评价的关键是系膜的完整性、下切缘和环周切缘状态. 低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 所以合理的下切缘距离是中低位直肠癌患者低位或超低位保肛手术的关键, 直肠癌下切缘的转移影响着患者的术后复发与转移[8]; 早在1948年Black等[9]提出至少应切除2 cm, 1966年Grinnell[10]提出了5 cm, 1983年Williams等[11]提出了2.5 cm已足够, 后Madesan等[12]建议切除1 cm, 为了确保手术的根治性建议对手术切缘做术中快速冰冻病理检, 但目前多数学者认为远端切除距离应为2 cm[13-17].

环周切缘癌浸润(circumferential resection margin involvement, CRMI)同样是影响直肠癌预后的重要因素, Wibe等[18]研究发现, CRMI病例局部复发率为22%, 环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性的病例局部复发率仅5%; 同时CRMI远处复发率为40%, CRM阴性的远处复发率仅12%, 同样Baik等[19]研究结果证实环周切缘癌浸润对术后局部复发有独立预测作用. 微转移的概念提出以后, 自然引起医学界的关注, 成为目前结直肠癌研究领域的热点问题, 同时结直肠癌淋巴结微转移是否也具有等同于淋巴结转移的临床意义和预后判断价值已经渐渐得到很多学者的证实[20-26]. 而直肠癌下切缘与环周切缘的微转移是否也具有等同于切缘转移的临床意义和预后判断价值已经成为新的研究热点, 需要得到进一步证实.

2 直肠癌切缘微转移的检测指标

2.1 细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20) CK20具有严格的上皮组织特异性, 在癌变的上皮组织以及转移灶中均有较高的表达, CK20在以腺癌为常见的结直肠癌中高表达, 并且在正常血液、淋巴结及骨髓中均为阴性[27,28]; 在癌变的上皮组织以及转移灶中均有表达, 而且在肿瘤侵袭、转移扩散过程中能够保持相对稳定, 因此CK20作为直肠癌微转移的检测是可信的. Zhang等[29]检测CK20 mRNA作为结直肠癌患者外周血微转移指标, Ito等[30]检测CK20 mRNA作为腹腔冲洗液中微转移, 结果均显示CK20可以作为预后的独立危险因素.

2.2 基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs是一种重要的锌依赖蛋白酶, 是目前已知的能够降解胶原纤维的唯一酶类, 其中MMP-7最为重要, MMP-7由肿瘤细胞产生且能活化其他MMPs成员如MMP-2、MMP-9及灭活丝氨酸蛋白酶抑制剂[31], 具有广泛的底物特异性和基质降解功能, 破坏机体防御肿瘤浸润转移的自然屏障, 研究证实MMP-7、MMP-9参

研发前沿
肿瘤微转移是多种恶性肿瘤复发和转移的潜在因素, 直肠癌血液中肿瘤微转移已经被证实影响着患者的预后, 淋巴结的微转移已经渐渐被证实同样影响着患者的预后, 本文章将肿瘤微转移运用于环周切缘及下切缘, 这已经成为研究的新热点, 切缘的微转移是否也能影响患者预后, 还有待更多的临床及基础实验的证实.

相关报道
李国胜等检测外周血CK20 mRNA表达与结直肠癌临床病理和预后的关系证实血液中结直肠癌的微转移影响患者的预后.

创新盘点
本文的研究重点是直肠肿瘤的微转移, 是目前研究的热点, 血液、淋巴结的肿瘤的微转移已经被证实影响着患者预后, 然而对于中低位直肠癌患者组织内的微转移, 环周切缘及下切缘的微转移, 是否也有同样影响患者的预后, 还有待进一步证实.

与了结直肠癌的发生、浸润和转移[32,33]. 许多研究证实基质金属蛋白酶家族同样可以作为直肠癌微转移的检测指标. 如国内孔祥璀等[34]、冯俊伟等[35]及国外Ito等[36]、Gomes等[37]通过检测结直肠癌患者肿瘤的MMPs的表达, 研究显示MMPs可以作为患者预后的指标.

2.3 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) CEA是特异性癌胚抗原, 广泛运用于结直肠癌的诊断、治疗、预后, 是目前公认的最可信的与结直肠相关的肿瘤指标; 王金芝等[38]对50例大肠癌患者外周血中CEA mRNA检测, 发现对大肠癌诊断的敏感性为62.0%, 其阳性表达与患者的Dukes分期及有无远处转移有关, 该研究结果显示CEA可作为大肠癌病情发展和判断预后的指标, 同样Kanellos等[39]从1995-2000年对108例大肠癌患者外周血CEA进行检测, 证明了CEA mRNA的检测可以有效诊断大肠癌血液微转移. 欧阳亮等[40]检测患者外周血和引流静脉血中CEA mRNA的表达, 来评估大肠癌血循环微转移, 并且得到相同的结果. 目前, CEA已经作为大肠癌微转移检测的常用指标之一.

2.4 其他指标 随着检测技术的不断更新, 许多其他标志物也被用来检测微转移, 并取得了一定的成果, 如凋亡抑制蛋白家族中的生存素(Survivin)[41,42]、黏附分子蛋白中CD44[43-45]、CDX2[46-48]、Cadherin-17(CDH17)[49-51]等.

3 结论

直肠癌环周切缘及下切缘的微转移是影响患者预后的重要指标之一, 随着医疗技术的发展, 低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 合理的下切缘和环周切缘距离是手术的关键之一, 对中低位直肠癌环周切缘及下切缘微转移的患者, 我们推荐需要行辅助性的放疗或化疗, 以降低术后的局部复发和转移.

应用要点
低位超低位保肛手术已成为中低位直肠癌的首选术式, 在根治性手术的前提下, 直肠癌环周切缘及下切缘的微转移影响着合理的下切缘和环周切缘距离, 检测切缘是否存在微转移, 可以指导超低位保肛患者术后是否需要进一步预防性的治疗.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855]
2 Piso P, Dahlke MH, Mirena P, Schmidt U, Aselmann H, Schlitt HJ, Raab R, Klempnauer J. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2004; 86: 115-121 [PMID: 15170648 DOI: 10.1002/jso.20062]
3 Wang HY, Zhang XB, Wang M. [Expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and laminin-receptor in breast carcinoma and their correlation with tumor metastasis and prognosis]. *Ai Zheng* 2003; 22: 529-532 [PMID: 12753719]
4 金英虎, 王锡山. 直肠癌手术环周切缘检查的意义与展望. 中华结直肠疾病电子杂志 2013; 2: 26-27
5 Doekhie FS, Mesker WE, Kuppen PJ, van Leeuwen GA, Morreau H, de Bock GH, Putter H, Tanke HJ, van de Velde CJ, Tollenaar RA. Detailed examination of lymph nodes improves prognostication in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 2644-2652 [PMID: 19676050]
6 Lianidou ES, Mavroudis D, Georgoulias V. Clinical challenges in the molecular characterization of circulating tumour cells in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2426-2432 [PMID: 23756869]
7 Chen WW, Lin CC, Huang TC, Cheng AL, Yeh KH, Hsu CH. Prognostic factors of metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma in patients receiving three-drug combination chemotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 4123-4128 [PMID: 24023359]
8 王锡山. 低位直肠癌保肛手术研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 590-593
9 Black WA, Waugh JM. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and rectosigmoid; a pathologic study. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87: 457-464 [PMID: 18119799]
10 Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966; 163: 272-280 [PMID: 5906618]
11 Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-154 [PMID: 6831156 DOI: 10.1002/bjs.1800700305]
12 Madsen PM, Christiansen J. Distal intramural spread of rectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 279-282 [PMID: 3948622 DOI: 10.1007/BF02553041]
13 Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, Minsky BD, Wong WD. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007; 245: 88-93 [PMID: 17197970 DOI: 10.1097/01.sla.0000232540.82364.43]
14 Kiran RP, Lian L, Lavery IC. Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 157-163 [PMID: 21228662 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fc9378]
15 Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, Ohta T. Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1510-1520 [PMID: 22067179 DOI:

10.1097/DCR.0b013e318233fc4a]
16 傅传刚, 王颢. 低位直肠癌保肛手术进展. 外科理论与实践 2012; 17: 204-208
17 彭楚生, 路直美, 陈继贵, 张宇星. 低位直肠癌的诊治进展. 结直肠肛门外科 2013; 19: 403-407
18 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334 [PMID: 11872058 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x]
19 Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 462-469 [PMID: 17096053 DOI: 10.1245/s10434-006-9171-0]
20 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 300-304 [PMID: 11352302 DOI: 10.1007/s10434-001-0300-5]
21 范跃祖, 李新平, 刘文方, 李光明. 淋巴结微转移及相关蛋白检测在大肠癌患者Dukes分期、治疗和预后中的意义. 中华外科杂志 2006; 44: 181-185
22 Fisher ER, Colangelo L, Wieand S, Fisher B, Wolmark N. Lack of influence of cytokeratin-positive mini micrometastases in "Negative Node" patients with colorectal cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects protocols R-01 and C-01. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1021-1025; discussion 1025-1026 [PMID: 12907892 DOI: 10.1007/s10350-004-7275-9]
23 Clarke G, Ryan E, O'Keane JC, Crowe J, MacMathuna P. The detection of cytokeratins in lymph nodes of Duke's B colorectal cancer subjects predicts a poor outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 549-552 [PMID: 10833099 DOI: 10.1097/00042737-200012050-00012]
24 Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB, Godoy AC. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis* 2003; 5: 164-168 [PMID: 12780907 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2003.00414.x]
25 吴泽宇, 詹文华, 李靖华, 何裕隆, 汪建平, 兰平, 彭俊生, 蔡世荣. 淋巴结微转移检测对胃癌病理分期的影响. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 217-220
26 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, Kim Bn, Takayama O, Seshimo I, Ikenaga M, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Monden M. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 759-767 [PMID: 11895906]
27 Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235: 449-457 [PMID: 11923599 DOI: 10.1097/00000658-200204000-00001]
28 Tsouma A, Aggeli C, Lembessis P, Zografos GN, Korkolis DP, Pectasides D, Skondra M, Pissimissis N, Tzonou A, Koutsilieris M. Multiplex RT-PCR-based detections of CEA, CK20 and EGFR in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5965-5974 [PMID: 21157973]
29 Zhang XW, Yang HY, Fan P, Yang L, Chen GY. Detection of micrometastasis in peripheral blood by multi-sampling in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 436-438 [PMID: 15637763]
30 Ito S, Nakanishi H, Kodera Y, Mochizuki Y, Tatematsu M, Yamamura Y. Prospective validation of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2005; 93: 986-992 [PMID: 16205696]
31 Luukkaa H, Klemi P, Hirsimäki P, Vahlberg T, Kivisaari A, Kähäri VM, Grénman R. Matrix metalloproteinase (MMP)-7 in salivary gland cancer. *Acta Oncol* 2010; 49: 85-90 [PMID: 19929564 DOI: 10.3109/02841860903287197]
32 李国胜, 颜登国, 张汝一, 甄运寰, 姬清华, 程海玉. 外周血CK20 mRNA表达与结直肠癌临床病理和预后的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1993-1997
33 Szarvas T, Jäger T, Becker M, Tschirdewahn S, Niedworok C, Kovalszky I, Rübben H, Ergün S, vom Dorp F. Validation of circulating MMP-7 level as an independent prognostic marker of poor survival in urinary bladder cancer. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 325-332 [PMID: 21253919]
34 孔祥璀, 徐波, 张焕长, 肖焕擎. CDK8和MMP-7在结直肠癌组织中的表达及相关性分析. 消化肿瘤杂志: 电子版 2013; 5: 39-43
35 冯俊伟, 张志勇, 刘爱东, 吴晨鹏, 胡月明. 结直肠癌中MMP-7、VEGF-D和VEGFR-3的表达相关性研究. 重庆医科大学学报 2012; 37: 205-208
36 Ito TK, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene* 2007; 26: 7194-7203 [PMID: 17525740 DOI: 10.1038/sj.onc.1210535]
37 Gomes EG, Jucá MJ, de Menezes HL, Nunes BL, Costa H, Lima Fde O, Matos D. Correlation between the immunohistochemical expressions of MMP-1, MMP-7 and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Acta Cir Bras* 2009; 24: 303-310 [PMID: 19705030]
38 王金芝, 燕善军. Survivin mRNA、CEA mRNA在大肠癌患者外周血中表达及意义. 肿瘤学杂志 2010; 16: 93-96
39 Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Tsahalis T, Altsitsiadis E, Betsis D. Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining venous blood in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 3-8 [PMID: 16788936 DOI: 10.1002/jso.20549]
40 欧阳亮, 李洪君, 唐小龙, 张强, 孟庆辉. CEA mRNA在大肠癌患者微转移早期预测中的意义. 现代生物医学进展 2014; 14: 739-743
41 Knutsen A, Adell G, Sun XF. Survivin expression is an independent prognostic factor in rectal cancer patients with and without preoperative

名词解释

肿瘤微转移: 是指用常规检查方法, 如影像学、常规病理学方法不能检出的非血液系统恶性肿瘤患者体内小簇或单个癌细胞的微小转移灶, 播散并存活于淋巴系统、血循环、骨髓、肝、肺等组织器官中间, 常无任何临床表现, 能够逃避免疫监视、侵犯血管并发展成肉眼可见的病变.

同行评价
研究的内容重要, 具有新颖性, 而且研究提供了充足有意义的信息.

radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 149-155 [PMID: 15337550 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.007]

42 Chen WC, Liu Q, Fu JX, Kang SY. Expression of survivin and its significance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2886-2889 [PMID: 15334693]

43 Liang J, Jiang D, Griffith J, Yu S, Fan J, Zhao X, Bucala R, Noble PW. CD44 is a negative regulator of acute pulmonary inflammation and lipopolysaccharide-TLR signaling in mouse macrophages. *J Immunol* 2007; 178: 2469-2475 [PMID: 17277154 DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2469]

44 Amirghofran Z, Jalali SA, Hosseini SV, Vasei M, Sabayan B, Ghaderi A. Evaluation of CD44 and CD44v6 in colorectal carcinoma patients: soluble forms in relation to tumor tissue expression and metastasis. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39: 73-78 [PMID: 19333790 DOI: 10.1007/s12029-009-9062-2]

45 郭庆喜, 蒲霞, 王玺皓, 孙兴旺. 结直肠癌组织中CD44V6、MMP-7和E-cadherin表达及临床意义. 现代预防医学 2013; 40: 4478-4481

46 Masaki T, Ohkura Y, Matsuoka H, Kobayashi T, Miyano S, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Rationale of pelvic autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery based on immunohistochemical study. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 462-467 [PMID: 20514506 DOI: 10.1007/s10147-010-0091-4]

47 张正坤, 苗龙, 田君才, 杜国亮. 结直肠癌中CDX2、p21H-ras p21WAF1表达的临床意义. 胃肠病学 2010; 15: 102-105

48 叶绍兵, 王家瑞, 黎军, 张锋. 直肠癌组织CDX2蛋白表达及其临床意义. 广西医学 2013; 35: 882-885

49 Su MC, Yuan RH, Lin CY, Jeng YM. Cadherin-17 is a useful diagnostic marker for adenocarcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2008; 21: 1379-1386 [PMID: 18552820]

50 Takamura M, Ichida T, Matsuda Y, Kobayashi M, Yamagiwa S, Genda T, Shioji K, Hashimoto S, Nomoto M, Hatakeyama K, Ajioka Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Aoyagi Y. Reduced expression of liver-intestine cadherin is associated with progression and lymph node metastasis of human colorectal carcinoma. *Cancer Lett* 2004; 212: 253-259 [PMID: 15279905 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.03.016]

51 Park JH, Seol JA, Choi HJ, Roh YH, Choi PJ, Lee KE, Roh MS. Comparison of cadherin-17 expression between primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases: the possibility of a diagnostic marker for detecting the primary site of metastatic tumour. *Histopathology* 2011; 58: 315-318 [PMID: 21323956]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2415

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2415-2419
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭 莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 右江民族医学院临床医学专业 广西壮族自治区百色市 533000
王彩冰, 右江民族医学院应用生理研究室 广西壮族自治区百色市 533000
刘桂彪, 在读本科, 主要从事药物药效学的基础研究.
广西右江民族医学院2014年校级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. XJCXA201402
2013年度广西高校科学技术研究基金资助项目, No. 2013LX104
作者贡献分布: 此课题由王彩冰指导; 实验方案由王彩冰与刘桂彪设计; 动物实验由刘桂彪、钟兴隆、范琰华、郭莹、王宇枫及邓凯戈操作完成; 血清一氧化氮浓度检测由刘桂彪与钟兴隆完成; 论文写作由刘桂彪、钟兴隆及王彩冰完成.
通讯作者: 王彩冰, 副教授, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城乡路98号, 右江民族医学院应用生理研究室.
wangcb4444@163.com
电话: 0776-2849485
收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-25
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice

Gui-Biao Liu, Xing-Long Zhong, Yan-Hua Fan, Ying Guo, Yu-Feng Wang, Kai-Ge Deng, Cai-Bing Wang

Gui-Biao Liu, Xing-Long Zhong, Yan-Hua Fan, Ying Guo, Yu-Feng Wang, Kai-Ge Deng, Clinical Medicine Division, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Cai-Bing Wang, Department of Applied Physiology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: 2014 University Student Innovation and Entrepreneurship Training Program of Youjiang Medical College for Nationalities, No. XJCXA201402; 2013 Guangxi Institutions of Higher Learning Science Technology Research Project, No. 2013LX104
Correspondence to: Cai-Bing Wang, Associate Professor, Department of Applied Physiology, Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wangcb4444@163.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-25
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To observe the influence of *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide (NO) concentrations in mice.

METHODS: Forty mice were randomly divided into four groups, a normal control group (given 0.85% NaCl injection), a neostigmine methyl sulfate group (given 0.5 mg/mL neostigmine methyl sulfate solution), and low- and high-dose *Blumea megacephala* groups (200 and 400 mg/mL, respectively). *Blumea megacephala* was given by gastric lavage once a day at 10 mL/kg body weight for 7 d. Thirty minutes after the last gavage, 5% carbon powder suspension was given. Twenty minutes later, eyeball blood was collected to detect NO concentrations in serum. Laparotomy was then performed to measure the amount of residual gastric contents. Finally, the length of carbon powder in the small intestine was measured.

RESULTS: Compared with the normal control and neostigmine methyl sulfate groups, the amount of residual gastric contents showed no significant changes in the two *Blumea megacephala* groups ($P > 0.05$). Compared with the normal

■背景资料
白花九里明在广西壮族民间通过口服给药用于治疗产后流血、月经不调、风湿骨痛和外用治疗跌打肿痛等病症, 到目前为止, 国内外尚未发现关于白花九里明对消化道动力影响的文献报道.

■同行评议者
刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

研发前沿
白花九里明不影响胃运动功能, 其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的. 而白花九里明是否还能影响M胆碱能受体系统和胆碱酯酶活性, 有待于进一步研究.

control group, charcoal length showed a significant change in the high dose *Blumea megacephala* group and neostigmine methyl sulfate group ($P > 0.05$), although there was no significant changes in the low dose group ($P < 0.01$). Compared with the normal control and neostigmine methyl sulfate groups, higher NO concentrations were noted in the high dose *Blumea megacephala* group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the low dose group showed no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: *Blumea megacephala* extract has no impact on gastric movement in mice. Like neostigmine methyl sulfate solution, high concentration *Blumea megacephala* extract enhances intestinal movement by increasing the concentration of NO in serum.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Blumea megacephala*; Gastric content; Carbon powder; Nitric oxide; Mice

Liu GB, Zhong XL, Fan YH, Guo Y, Wang YF, Deng KG, Wang CB. Influence of Zhuang medicine *Blumea megacephala* extract on gastrointestinal movement and serum nitric oxide concentrations in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2415-2419 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2415.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2415

摘要

目的: 观察白花九里明提取液对胃肠运动和血清一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度的影响, 初步分析白花九里明对胃肠运动的影响及影响机制.

方法: 取40只小鼠, 随机均分为4组, 正常对照组给予0.85%NaCl注射液、新斯的明组给予0.5 mg/mL甲硫酸新斯的明溶液、白花九里明低浓度和高浓度组分别给予200 mg/mL和400 mg/mL白花九里明提取液灌胃, 1次/d, 按小鼠的体质量计算灌胃量(10 mL/kg), 共7 d. 末次灌胃30 min再给5%的炭末混悬液灌胃20 min后, 摘除眼球取血, 检测血清NO浓度; 剖腹取胃测量胃内容物残余量, 取小肠测量小肠内炭末长度.

结果: 白花九里明低浓度和高浓度组的胃内容物残余量与正常对照组、新斯的明组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 白花九里明低浓度组的小肠内炭末长度和血清NO浓度与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组和白花九里明低浓度组($P<0.01$)、白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度比较差异无统计学意义($P>0.05$); 白花九里明高浓度的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组($P<0.05$或$P<0.01$), 但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 白花九里明不影响胃运动功能, 其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白花九里明; 胃内容物残余量; 小肠内炭末长度; 一氧化氮; 小鼠

核心提示: 小肠是消化吸收营养物质的重要场所, 白花九里明能增强小肠的动力效应, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清一氧化氮(nitric oxide)浓度来实现的.

刘桂彪, 钟兴隆, 范琰华, 郭莹, 王宇枫, 邓凯戈, 王彩冰. 壮药白花九里明对小鼠胃肠运动和血清一氧化氮浓度的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2415-2419 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2415.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2415

0 引言

白花九里明[*Blumea megacephala* (Randeria)]为菊科植物, 常生长于林边、山坡灌丛、密林、路边、溪旁, 分布于广东、广西、云南等地, 味微苦、性微温, 在广西壮族民间通过口服给药用于治疗产后流血、月经不调、风湿骨痛和外用治疗跌打肿痛等病症[1,2]. 有文献[3-6]报道, 白花九里明有增强止血和凝血、抑制离体心脏和离体子宫的收缩力、减缓小鼠心率等作用. 而白花九里明口服给药是否影响胃肠道动力? 目前尚未见有国内、外的文献报道, 为此本课题组用白花九里明的民间治疗用量范围[1,2]按体表面积换算成小鼠的低浓度和高浓度用量给小鼠灌胃, 并与促进消化道运动的新斯的明临床用量[7]按体表面积换算成小鼠用量给小鼠灌胃做比较分析, 探讨

相关报道
有文献报道, 白花九里明有增强止血和凝血、抑制离体心脏和离体子宫的收缩力、减缓小鼠心率等作用.

白花九里明对胃肠运动的影响, 为开发利用壮药提供实验资料.

1 材料和方法

1.1 材料 健康昆明种小鼠, 雌雄各半, 体质量20-35 g, 由右江民族医学院动物实验中心提供. 小鼠饲养环境为室温18 ℃-22 ℃、湿度50%-60%、日光照12 h. 白花九里明采于广西壮族自治区百色市郊(经右江民族医学院民族医教研室覃道光教授鉴定确认), 晒干备用. 0.85%NaCl注射液, 贵州天地药业有限责任公司, 规格: 500 mL/瓶, 批号: A13031615; 甲硫酸新斯的明注射液, 河南润弘制药股份有限公司生产, 批号: 1309091; 活性碳末, 广东台山化工厂, 批号: 940402; 羧甲基纤维素钠, 成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20110219; 一氧化氮(nitric oxide, NO)测定试剂盒, 南京建成生物工程研究所, 批号: 20140626; 酶标仪, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司, 型号: Multiskan MK3.

1.2 方法

1.2.1 白花九里明提取液的制备过程: 取白花九里明干草300 g, 用30 ℃温水3000 mL浸泡4 h, 文火煮沸1 h, 过滤液文火浓缩至600 mL, 过滤液隔水文火浓缩至300 mL, 提取液浓度为1.0 mg/mL并放4 ℃冰箱保存, 给小鼠灌胃时用蒸馏水分别配成200 mg/mL和400 mg/mL的浓度.

1.2.2 动物分组与给药: 将小鼠按体质量随机分为4组, 每组10只. 正常对照组、新斯的明组、白花九里明低浓度组和高浓度组, 正常对照组给予0.85%NaCl注射液、新斯的明组给予0.5 mg/mL甲硫酸新斯的明溶液、白花九里明低浓度和高浓度组分别给予200 mg/mL和400 mg/mL白花九里明提取液灌胃, 1次/d, 按小鼠的体质量计算灌胃量(10 mL/kg), 共7 d.

1.2.3 小鼠血清NO的检测: 小鼠禁食12 h、禁水2 h、在相应液体末次灌胃30 min再给5%的炭末混悬液(5 g活性碳末、1 g羧甲基纤维素钠溶于100 mL蒸馏水中)按小鼠体质的25 mL/kg灌胃, 20 min后摘除眼球取血, 分离血清, 用NO测定试剂盒检测小鼠血清NO浓度(按说明书要求进行操作).

1.2.4 小鼠胃内容物残余量和炭末推进长度的测量: 采血后立即剖腹取出胃称质量(胃总质量), 用手术剪沿胃大弯剪开胃将胃容物排出并用滤纸沾干净后称质量(胃净质量), 计算: 胃内容物残余量 = 胃总质量-胃净质量. 分离小鼠肠系膜, 剪下幽门至回盲部的肠管, 置于托盘上, 轻轻将小肠摆成直线, 测量从幽门至炭末前沿的小肠内炭末长度.

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件对数据进行统计分析, 两组间均数比较用t检验, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠胃内容物残余量 白花九里明低浓度和高浓度组的胃内容物残余量与正常对照组、新斯的明组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 新斯的明组的胃内容物残余量与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 小鼠小肠内炭末长度 白花九里明低浓度组的小肠内炭末长度与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组、白花九里明低浓度组($P<0.01$), 但白花九里明高浓度和新斯的明组的小肠内炭末长度差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 小鼠血清NO浓度 正常对照组、新斯的明组、白花九里明低浓度组的血清NO浓度两两比较差异无统计学意义($P>0.05$); 白花九里明高浓度的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组($P<0.05$, $P<0.01$), 但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

3 讨论

胃排空快慢能反映胃运动强弱, 而胃内容物残余量多与少又直接反映胃排空的慢与快; 食物在小肠内推进的快慢与小肠运动强弱有关, 而测量小肠炭末长度的长短又能间接反映食物在小肠内推进的快慢. 胃肠的运动实质上就是胃肠平滑肌的收缩和舒张的机械性活动, 乙酰胆碱作用于胃肠平滑肌的M胆碱能受体使胃肠平滑肌运动增强, 胆碱酯酶能通过水解乙酰胆碱使胃肠平滑肌运动减弱; 新斯的明具有抑制胆碱酯酶活性作用, 使胃肠平滑肌运动增强; NO能引起血管平滑肌舒张[7,8].

本实验结果显示: 白花九里明低浓度和高浓度组、新斯的明组的胃内容物残余量与正常对照组差异无统计学意义, 提示白花

创新盘点
到目前为止, 国内外尚未发现关于白花九里明对消化道运动影响的文献报道.

应用要点
白花九里明在广西壮族民间常用于治疗产后流血和月经不调等病症, 本研究表明白花九里明能增强小肠动力效应, 如果能进一步研究表明其能促进小肠对营养物质消化吸收的话, 说明他对产后止血的同时也能加速产妇的身体康复作用, 有望成为广大产妇的一大良药.

名词解释

白花九里明: 为菊科植物, 在广西的大部分地区均有分布, 该药味苦淡、性微温, 具有祛风除湿、活血调经、止血、利水等功效, 为广西壮族民间历史悠久的药用, 以水煎服治疗产后流血和月经不调, 以内服外敷治疗风湿骨痛、跌打肿痛.

表 1 白花九里明提取液对小鼠胃肠运动和血清NO影响的比较 (n = 10, mean ± SD)

分组	剂量(mg/mL)	胃内容物残余量(g)	小肠内炭末长度(cm)	血清NO浓度(μmol/L)
正常对照组	-	0.22±0.07	26.06±1.32	52.18±8.49
新斯的明组	0.5	0.16±0.03	36.08±1.52[b]	43.48±5.34
白花里明低浓度组	200.0	0.27±0.04	28.13±1.32[d]	58.75±4.36
白花里明高浓度组	400.0	0.30±0.06	35.44±2.19[bf]	73.82±8.77[ad]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常对照组; [d]P<0.01 *vs* 新斯的明组; [f]P<0.01 *vs* 白花里明低浓度组. NO: 一氧化氮.

九里明和新斯的明对胃排空无明显影响; 说明白花九里明和新斯的明不影响胃的正常运动功能. 但是, 从实验结果数值观察到: 白花九里明的胃内容物残余量和血清NO浓度的数值比正常对照组大, 并随着白花九里明浓度增加这些数值也增大, 反映胃内容物残余量与血清NO浓度存在相关性的可能, 这与Rocha等[9]报道的在生理状态下NO引起胃平滑肌松弛的观点一致. 由于, 胃内容物残余量说明胃平滑肌松弛而处于容受性舒张状态, 这对食物在胃内存贮和食物在胃内消化提供有利条件, 从侧面反映白花九里明有引起胃容受性舒张的倾向. 本实验结果还显示: 白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度明显大于正常对照组和白花九里明低浓度组, 白花九里明高浓度组和新斯的明组的小肠内炭末长度差异无统计学意义, 新斯的明组、白花九里明低浓度组的血清NO浓度与正常对照组比较差异无统计学意义; 白花九里明高浓度组的血清NO浓度明显高于正常对照组、新斯的明组, 但与白花九里明低浓度组比较差异无统计学意义; 提示: 新斯的明能增强小肠平滑肌运动, 但不影响血清NO浓度; 高浓度的白花九里明能增强小肠平滑肌运动, 使血清NO浓度升高, 其增强小肠平滑肌运动效果与新斯的明相当; 说明: 新斯的明增强小肠平滑肌运动不是通过影响血清NO浓度来实现的. 生理状况下, 小肠黏膜血流量占小肠供血总量的70%-80%, 小肠黏膜血流量能提高小肠运动, NO能引起血管平滑肌舒张, 促进小肠血管平滑肌舒张而增加血流量, 提高小肠的新陈代谢和物质交换, 及时为小肠提供收缩运动中所需要的营养物质和能量物质, 如O_2、Ca^{2+}、ATP等, 并及时为小肠清除代谢产物, 从而增强小肠运动功能, 对小肠营养运输起调控作用[8,10-13]. 而白花九里明又能提高血清NO浓度, 由此推测: 白花九里明可能通过增加小肠血流量促进小肠运动功能增强.

总之, 食物的营养物质主要在小肠内进行消化吸收, 小肠运动强弱与食物在小肠内的消化吸收多少有着密切关系[8], 本研究表明: 白花九里明对胃运动功能无明显影响, 能增强小肠的动力效应, 其高浓度增强小肠运动作用与新斯的明效果相当, 此增强作用可能是白花九里明通过提高血清NO浓度而增加小肠血流量来实现的. 而白花九里明是否还能影响M胆碱能受体系统和胆碱酯酶活性、是否能增强小肠对营养物质的消化吸收功能, 有待于今后的进一步研究.

4 参考文献

1 广西壮族自治区革命委员会卫生局. 广西本草选编. 上册. 南宁: 广西人民出版社, 1974: 924-925
2 贾敏如, 李星炜. 中国民族药志要. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 99
3 王杉, 青桂玲, 韦颖, 梁浩文, 王彩冰, 赵善民. 白花九里明提取液对小鼠出血时间、凝血时间和血小板数量的影响. 广东医学 2012; 33: 1228-1230
4 王杉, 青桂玲, 潘海涛, 韦菊柳, 王彩冰, 何显教, 赵善民. 白花九里明提取液对蟾蜍离体灌流蛙心收缩力和心率的影响. 中外医学研究 2012; 10: 3-4
5 青桂玲, 潘海涛, 韦菊柳, 韦颖, 梁浩文, 王杉, 赵善民, 何显教. 大头艾纳香提取液对小白鼠离体子宫收缩活动的影响. 右江民族医学院学报 2011; 33: 755-757
6 钟兴隆, 刘桂彪, 范琰华, 冯冬冬, 霍汉彬, 王彩冰. 壮药白花九里明提取液对小鼠心电图的影响. 右江民族医学院学报 2015; 37: 33-34
7 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 341-344
8 朱大年, 吴博威, 樊小力. 生理学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 21, 35-46
9 Rocha BS, Gago B, Barbosa RM, Cavaleiro C, Laranjinha J. Ethyl nitrite is produced in the human stomach from dietary nitrate and ethanol, releasing nitric oxide at physiological pH: potential impact on gastric motility. *Free Radic Biol Med* 2015; 82: 160-166 [PMID: 25645954]
10 Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of intestinal blood flow. *J Surg Res*

2000; 93: 182-196 [PMID: 10945962 DOI: 10.1006/jsre.2000.5862]
11 Wang YB, Liu J, Yang ZX. Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 657-661 [PMID: 21350716 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.657]
12 Martin GR, Wallace JL. Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 130-137 [PMID: 16446488]
13 Fraser R, Vozzo R, Di Matteo AC, Boeckxstaens G, Adachi K, Dent J, Tournadre JP. Endogenous nitric oxide modulates small intestinal nutrient transit and activity in healthy adult humans. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1290-1295 [PMID: 16334438 DOI: 10.1080/00365520510023710]

同行评价
该文分析了白花九里明提取液对小鼠胃肠运动和血清NO浓度的影响, 对临床具有一定的参考意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2420

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2420-2424
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

背景资料
胃溃疡是最为多发疾病之一, 如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能就意味着溃疡出现了恶性病变危险. 安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时所疗效显著, 在临床上广泛应用. 据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制.

吴德坤, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011
黄瑞诚, 广西中医药大学继续教育学院 广西壮族自治区南宁市 530001
吴德坤, 主要从事胃肠疾病的实验研究.
广西自然科学基金面上资助项目, No. 2014GXNSFAA118140
作者贡献分布: 课题设计由吴德坤与黄瑞诚完成; 吴德坤、黄瑞诚、郑景辉、唐友明、莫启章及秦伟夫参与研究过程; 吴德坤与黄瑞诚提供研究所需试剂; 数据分析由吴德坤与黄瑞诚完成; 论文写作由吴德坤完成.
通讯作者: 黄瑞诚, 讲师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学继续教育学院.
2990675070@qq.com
电话: 0771-3103605
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-23
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats

De-Kun Wu, Rui-Cheng Huang, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin

De-Kun Wu, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Rui-Cheng Huang, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118140
Correspondence to: Rui-Cheng Huang, Lecturer, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 2990675070@qq.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-23
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of Anwei decoction on P21ras and P53 protein expression in experimental malignant ulcers in a rat model.

METHODS: Seventy-two rats were randomly divided into a blank control group, a model control groups, high-, medium- and low-dose Anwei decoction group, and a Weifuchun group. Malignant ulcers were induced in rats by applying acetic acid to gastric mucosal surface. Immunohistochemistry was used for detection of P21ras and P53 protein expression.

RESULTS: Compared with the model control group, P21ras expression levels were significantly decreased in the Anwei decoction groups and Weifuchun group ($P < 0.05$). P21ras expression levels in ulcer tissue differed significantly between the medium Anwei decoction group and the Weifuchun group ($P < 0.05$). Compared with the model control group, P53 expression levels were significantly increased in the high-dose Anwei decoction group and Weifuchun group ($P < 0.05$). Obvious ulcer healing was noted in Anwei decoction groups.

CONCLUSION: Anwei decoction has a significant effect on the expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats, and this may be one of mechanisms underlying the therapeutic effect of Anwei decoction against canceration of malignant ulcers.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院; 马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

Key Words: Anwei decoction; Gastric ulcer; P21ras; P53

Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF. Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2420-2424 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2420

摘要

目的: 探究中药剂安胃汤对实验制作的胃溃疡恶性病变组织大鼠模型的P21ras和P53蛋白表达产生的影响.

方法: 本实验将72只大鼠按随机原则分成空白组、胃溃疡模型组、治疗组(分大、中、小剂量组)、对照组(胃复春), 模型制作采用胃黏膜表面局部投予乙酸方法, 完成大鼠胃溃疡模型, 免疫组织化学(SP)法检测P21ras和P53蛋白表达.

结果: 安胃汤治疗后的各组和胃复春组治疗后与病理组相比, 溃疡组织的P21ras表达量均明显增加, 差异存在统计学意义(P<0.05); 安胃汤中剂量组的溃疡组织中P21ras表达量与胃复春组治疗后相比差异存在统计学意义(P<0.05); 安胃汤中剂量与大剂量组溃疡组织中, P53表达与病理组比较差异存在统计学意义(P<0.05); 安胃汤组的胃部溃疡面均出现明显愈合现象.

结论: 安胃汤对大鼠溃疡恶性病变组织中P21ras和P53表达有明显的调节作用, 可增强胃部溃疡组织的修复效率, 可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变的主要机制之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 安胃汤; 胃溃疡; P21ras; P53

核心提示: 安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时疗效显著, 在临床上广泛应用. 本文在结合以往对安胃汤及胃溃疡的研究的基础上, 从动物模型和组织中的P21ras和明星分子P53与安胃汤对大鼠溃疡恶性病变表达的具有相关性发现他们可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变可能机制之一.

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫. 安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2420-2424 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2420

0 引言

胃溃疡是当前最常见的消化系统疾病之一, 由于现代生化节奏变快, 压力增大同时还伴随精神紧张, 造成胃溃疡的发病率显著增高. 而且如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能意味着溃疡出现了恶性病变危险. 安胃汤是出自全国名老中医林沛湘教授在治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)时所使用的经验方[1], 且疗效显著, 在临床上广泛应用. 据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 实验用清洁级健康♂Wistar大鼠共72只, 全部为♂, 体质量150 g±20 g, 购自广西医科大学实验动物中心(合格证号SCXK桂2003-0001). 安胃汤为免煎中药颗粒, 由江苏天江制药厂生产, 主要成分: 半夏、黄连、干姜、乌药、丹参、百合、白芍、薏苡仁、炙甘草, 依照顺序构成比例13∶5∶5∶7∶15∶20∶10∶5. 胃复春片: 杭州胡余庆堂药业有限公司, 批号国药准字Z20040003. 本实验所用水合氯醛和乙酸由国药基团化学试剂公司提供, 口服补液盐(oregon revised statutes, ORS)配方: 碳酸氢钠2.5 g、氯化钠3.5 g、氯化钾1.5 g、葡萄糖粉20 g, 添加纯水至1000 mL. P21ras、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和P53均为兔抗鼠单克隆抗体, 抗体与试剂盒均购自TAKARA生物技术公司. HM355S型石蜡切片机、TP1020生物组织自动脱水机、EG1l40H石蜡包埋机购自德国美康(MICROM)公司; 冰冻切片机购自英国Thermo Elecron Corporation公司; DU2640型紫外分光光度计购自德国Beckman公司; 3K220型高速低温离心机购自美国Sigma公司.

1.2 方法

1.2.1 动物及分组处理: 将实验用大鼠随机分成6组, 组别为A组(空白对照组)、B组(模型组)、C组(安胃汤大剂量组)、D组(安胃汤中剂量组)、E组(安胃汤小剂量组)、F组(胃复春对照组), 每组12只大鼠. 查阅资料后设计, 除空白对照组可自由引用自来水外, 对其余组大鼠进行造模实验. 大鼠术前12 h禁食, 自由服用

研发前沿

我们对胃溃疡的研究目前还停留在针对具体机制探讨方面, 目前研究的热点已经从miRNA调节蛋白表达深入到长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)发挥的调控表达作用. 针对安胃汤的治疗效果及其具体机制, 我们还需要继续探讨. 所以我们以后得研究总店还需从药物影响的miRNA表达, 在再对蛋白质的表达发挥调控作用.

相关报道

针对安胃汤的疗效研究, 早期研究发现, 安胃汤能够有效的治疗胃溃疡, 并且可以预防胃溃疡网恶性疾病甚至癌变的风险. 当前的研究大多是从mRNA水平展开, 如针对慢性萎缩性胃炎大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用.

创新盘点
针对安胃汤的研究已经很多, 大多还是在治疗胃溃疡的效果, 以及使用方法层面, 但是本文则尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化. 所以我们就从被人们称作明星分子的P21ras蛋白及P53蛋白出发, 探究安胃汤作用的分子机制, 这是本文与众不同的出发点.

应用要点
本文中采用的建造大鼠胃溃疡模型的方法可以被大家所应用, 具有建模周期短、经济节约的特点. 同时, 本文对免疫组织化学的结果进行统计的方法, 也具有代表性, 从Shimizu所阐述的免疫组织化学的阴性及阳性结果统计而来, 将免疫组织化学结果分作4个等级, 再根据判断结果进行统计分析, 易用并且直观, 也能反映出蛋白水平及分布.

表 1 安胃汤对大鼠胃溃疡的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	溃疡指数(mean ± SD)	溃疡抑制率(%)
空白对照组	-	-
模型组	9.43±2.64	-
安胃汤大剂量组	3.23±2.08[b]	65.32
安胃汤中剂量组	4.98±1.65[a]	55.68
安胃汤小剂量组	6.32±1.01	36.71
胃复春对照组	4.32±0.56[a]	55.78

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 模型组.

ORS, 10%水合氯醛(3.5 mL/kg体质量)肌肉注射麻醉, 用0.5%密度的碘伏对大鼠的腹部皮肤消毒, 沿着左肋下缘行开腹, 将胃轻轻取出. 然后用具备圆环的胃溃疡制备镊子牢固夹住距幽门部约3 mm的胃体部区域. 在已经夹闭的胃腔内缓慢注入0.02 mL 60 mL/L乙酸和0.18 mL矿物油, 在注射完成45 s后从胃部吸出剩余乙酸, 再2 mL生理盐水注入胃腔内, 约1 min后吸出. 将胃轻轻复位, 逐层缝合腹部切口. 注意术中操作全部无菌. 手术12 h后大鼠可以进食, 自由服用适量ORS. 12 h后即可正常进食. 18 d随机抽取其中两只动物检查, 经病理检查确诊造模成功[2]. 于造模成功后1 wk开始实验, A、B组每日用4 mL纯净水灌胃; C组每日使用安胃汤17.1 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; D组每日使用安胃汤8.55 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; E组每日使用安胃汤4.275 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; F组每日使用胃复春5/6片配成4 mL悬浊液按0.01 mL灌胃, 该过程持续30 d.

1.2.2 标本采集及检测: (1)操作前动物禁食24 h剖腹取出胃, 距贲门和幽门约1.5 cm离断后取出全胃, 沿胃大弯将胃剪开, 使用生理盐水将胃黏膜部冲洗干净, 先观察整个胃溃疡状态及溃疡面积, 再仔细取出溃疡部, 组织块大小定为0.5 cm×0.5 cm, 用生理盐水冲洗干净后, 用10%多聚甲醛固定, 制作成切片备用; (2)将浸泡10 min作用的组织取出置于光镜下铺展开, 观察胃黏膜的组织学变化, 统计溃疡指数和溃疡率参照Guth标准, 按溃疡面积活动大小计分: 每3个点状溃疡(出血性糜烂小点或者黏膜缺损<1 mm, 此处为点状溃疡)计1分; 条状出血: 使用游标卡尺精确测量溃疡的最大长径和完全垂直于最大长径的最大宽径, 然后根据测量结果的二者乘积计分—规则为溃疡指数宽为1 mm者每mm长为1分; 2 mm宽者每mm长为2分; 3 mm宽者每mm长为3分. 溃疡抑制率的计算: 溃疡抑制率(%) = (平均模型组溃疡指数-平均实验组溃疡指数)/平均模型组溃疡指数×100%; (3)使用实验室常用方法进行标本的石蜡包埋固定, 4 μm厚度连续切片, 继续进行免疫组织化学染色. 染色方法主要采用链霉素抗生素-过氧化物酶法(SP). 具体操作步骤参照免疫组织化学说明书, 抗原修复方法采用微波修复.

1.2.3 结果观察: 观察免疫组织化学染色后结果, 阳性反应物主要表现是细胞浆出现棕黄色颗粒. 结果判定时在每例切片随机选取5个高倍视野观察[3]. 将染色强度分为4个等级: (1)阴性(-): 细胞无着色或阳性细胞数<5%; (2)弱阳性(+): 细胞轻度着色可呈淡黄色, 阳性细胞数在5%-25%之间; (3)中度阳性(++): 可观察到细胞着色后呈黄色, 阳性细胞数在26%-50%之间; (4)强阳性(+++): 可以观察到细胞着色明显, 并且呈棕黄色, 阳性细胞数>50%. 同时我们将阳性和弱阳性细胞数合计为阴性细胞数总和, 阳性和强阳性细胞数合计为阳性细胞总数, 具体判断标准根据Shimizu法改良而成[4].

统计学处理 所有计量数据均以mean±SD表示, 并采用SPSS17.0检验分析差异, 均数差异性比较采用单因素方差分析, 多样本比较采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 观察给药后溃疡形态 在光镜下用肉眼观察溃疡形态, 可以观察到各给药组模型出现不同程度的溃疡愈合, 可见溃疡平坦, 溃疡底部有类似肉芽组织的类似物出现(图1A), 而病理模型组可观察到典型的圆形或椭圆形火山口样溃疡, 向中部凹陷, 并且在溃疡底部覆盖有灰白色的炎症坏死渗出物(图1B). 均能良好的减少乙酸所致溃疡面积的是安胃汤组和胃复春对照组, 同时还可以观察到, 安胃汤组溃疡深度及出现的胃穿孔状况明显比病理模型组轻, 与空白对照组比较差异有统计学意义(P<0.05), 因此安胃汤在治疗胃溃疡方面具有明显疗效. 实验结果如表1.

2.2 P21ras和P53蛋白在大鼠不同分组中的表达 通过对不同组实验大鼠的免疫组织化学技术染色, 观察阳性及阴性样本个数, 并且进行χ^2

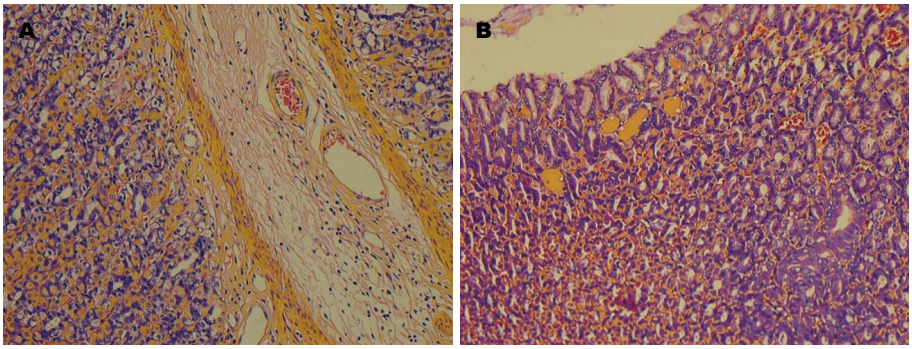


图 1　大鼠胃溃疡模型免疫组织化学染色(SP × 400). A: 在使用安胃汤后, 胃溃疡出现愈合趋势, 底部较为平坦, 有类似肉芽状形态出现; B: 病理模型组的恶性病变组织形似火山口, 并且向中部凹陷, 图中灰白色的为炎性渗出物.

表 2　安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变模型中P21ras蛋白表达的影响 (n = 10)

分组	P21ras		χ^2值	P值
	阳性	阴性		
空白对照组	1	9	15.324	0.000
模型组	9	1	6.235	0.012
安胃汤大剂量组	3	7	28.539	0.025[a]
安胃汤中剂量组	4	6	5.278	0.016[a]
安胃汤小剂量组	4	6	18.367	0.296
胃复春对照组	6	4	10.471	0.009[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 模型组.

表 3　安胃汤对大鼠胃溃疡癌变模型中P53蛋白表达的影响 (n = 10)

分组	P53		χ^2值	P值
	阳性	阴性		
空白对照组	9	1	10.224	0.000
模型组	2	8	13.682	0.031
安胃汤大剂量组	1	9	2.879	0.024[a]
安胃汤中剂量组	3	7	12.357	0.325
安胃汤小剂量组	4	6	4.126	0.044
胃复春对照组	3	7	17.447	0.016[a]

[a]P<0.05 *vs* 模型组.

检验. 结果显示安胃汤组的P21ras阳性率较病理模型组低, 且P53较病理模型组高; 随着安胃汤剂量的增加, 与胃复春对照组相比P21ras和P53的阳性率也是不断改变的, 具体如表2, 3.

3 讨论

胃癌是目前我国最常见的恶性肿瘤之一, 胃部的溃疡性病变属于多发的胃黏膜病变, 正确区分良恶性胃溃疡以及寻找具有高特异性和敏感性的肿瘤标志物, 用来更早的检测以预示早期胃癌是人们一直关心的问题. 胃癌的发生是一个复杂的、多因素的、多阶段的过程, 包括原癌基因的激活, 基因抑癌作用的减弱都是肿瘤形成的重要分子基础. 以往的研究中, 针对安胃汤的疗效研究, 大多是从mRNA水平展开, 如韦维等[5]针对CAG大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用. 而本实验则采用免疫组织化学染色的方法, 直接在大鼠模型为胃部

■名词解释

P21ras蛋白: 是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由*Ras*基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路; Shimizu法: 是通过对免疫组织化学结果的颜色来将结果分作4个等级, 再根据判断结果急性统计分析, 解决了免疫组织化学结果统计分析的问题.

同行评价

本实验尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化观察了安胃汤对模型胃溃疡的作用及P21、P53表达的影响, 采用并且制作的了大鼠的胃溃疡模型, 并且发生了胃溃疡的恶性病变, 在造模方面的方法值得大家借鉴与参考. 整体评价本实验有一定意义.

溃疡及癌变组织中检测P21ras和P53蛋白的改变, 而蛋白的表达改变与胃部病变更具有直接关系.

P21ras蛋白是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由*Ras*基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路. 在*Ras*基因发生突变时, 其蛋白结构也会发生改变, 引发其GTP酶的水解能力降低, 造成P21ras蛋白出现持续活化状态, 不停的将信号传入细胞, 使细胞源源不断的进行增殖或癌变. 已有研究[6,7]表明, 大鼠血管平滑肌细胞出现的增殖与P21ras也有密切关系. 本研究表明, 在大鼠胃溃疡组织模型中P21ras蛋白的表达的确受到安胃汤的影响, 即安胃汤剂量在一定范围内增加, P21ras的表达是降低的[8].

我们早已开展了针对*p53*基因的各种研究, *p53*基因全长约20 kb, 位于人类17号染色体短臂17p13.1, 由10个内含子和11个外显子以及两侧序列组成[9]. 抑癌基因*p53*的表达产生P53蛋白, 并且该基因在胃癌中表达率在50%-55%[10]. 已有研究[11]发现, 监控P53蛋白的表达, 可以预测癌症的发展及发生. P53蛋白的表达量和肿瘤分期及肿瘤的恶性程度密切相关, 本实验中则发现随着安胃汤的试用, P53蛋白表达量在明显增加[12], 与前期同行的实验结果相符, 并且表达随着药物剂量的改变而发生变化[13].

本实验通过对临床常用治疗胃溃疡药物安胃汤的研究[14], 通过制作大鼠胃溃疡模型, 发现安胃汤治疗胃溃疡的一个潜在机制, 即是通过调节P21ras和P53蛋白的表达, 调节溃疡的愈合[15]. 我们推测安胃汤可能是降低P21ras蛋白的表达[16], 降低*p53*基因的突变率, 从而促进溃疡的愈合, 提高溃疡的愈合量.

4 参考文献

1 林寿宁. 中医临床家 - 林沛湘. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 99

2 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶如, 韩荣春, 王浩, 郑红新. 胃粘膜表面局部投予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. 解剖科学进展 2011; 17: 8-11

3 王文勇, 黄晓峰, 王映梅, 赵一岭, 马福成, 王伯云. 免疫组织化学技术标准化的探讨. 细胞与分子免疫学杂志 2014: 927-929

4 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]

5 韦维, 林寿宁, 朱永苹, 陈洋. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA表达的影响. 湖南中医杂志 2014; 30: 116-117

6 侯慧芳, 刘国庆, 王永玲, 孙银平, 郭勇. 辛伐他汀对大鼠血管平滑肌细胞增殖及FGFR1与p21ras表达的干预作用. 实用医学杂志 2012; 28: 367-369

7 朱蓓蓓, 王永玲, 李彦, 孙银平. 川芎嗪对大鼠血管平滑肌细胞增殖及FGFR1与p21ras表达的干预作用. 时珍国医国药 2013; 24: 2877-2878

8 刘彩双, 张志勇, 项薇薇. SIAH2、HIF-1α和P21ras与恶性肿瘤关系的研究进展. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 150-154

9 张凤艳, 张金子, 邹树彪, 程志芬, 才勇, 玄延花. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 586-589

10 陆晓峰, 陈刚. 胃癌组织中PCNA、COX-2、p53及EGFR的表达及其与预后的关系. 山东医药 2012; 52: 39-41

11 秦占川, 安俊江, 眭彩玲, 刘玉玲, 王素婷. COX-2、P53在胃癌组织中表达的意义. 临床合理用药杂志 2014; 34: 103-104

12 陈军, 高琦, 史媛, 李启驹, 成志刚, 徐明, 叶辉, 张言, 赵斌. SENP1和P53在胃癌中的表达及其意义. 外科理论与实践 2012; 17: 659-663

13 Saxena A, Shukla SK, Prasad KN, Ghoshal UC. Analysis of p53, K-ras gene mutation & amp; Helicobacter pylori infection in patients with gastric cancer & amp; peptic ulcer disease at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res* 2012; 136: 664-670 [PMID: 23168708]

14 曹玉, 张红梅, 贾飞飞, 李蕾, 翟晴晴, 季万胜. 5-FU对人胃癌细胞系p53β表达影响生物学意义探讨. 中华肿瘤防治杂志 2014; 21: 352-355

15 韦维, 林寿宁, 朱永苹. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠肠三叶因子基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 159-162

16 Hasegawa M, Ishiguro K, Ando T, Goto H. Geranylgeranylacetone attenuates cisplatin-induced reductions in cell viability by suppressing the elevation of intracellular p53 content without heat shock protein induction. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 123-131 [PMID: 22515118]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2425

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2425-2429
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果

毛火娇

毛火娇, 杭州市肿瘤医院放疗二病区 浙江省杭州市 310008
毛火娇, 护师, 主要从事肿瘤放疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由毛火娇写作完成.
通讯作者: 毛火娇, 护师, 310008, 浙江省杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院放疗二病区. maohuojiao@163.com
收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-14
接受日期: 2014-11-19 在线出版日期: 2015-05-28

Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy

Huo-Jiao Mao

Huo-Jiao Mao, Ward Ⅱ, Department of Radiotherapy, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Huo-Jiao Mao, Ward Ⅱ, Department of Radiotherapy, Hangzhou Cancer Hospital, 34 Yanguan Road, Shangcheng District, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China. maohuojiao@163.com
Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-14
Accepted: 2014-11-19 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To analyze the effect of quality nursing on the quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy.

METHODS: Eighty-seven patients with esophageal cancer treated at our hospital from April 2011 to March 2012 were included in a treatment group, and 66 patients with esophageal cancer treated at our hospital from April 2010 to March 2011 were included in a control group. Both groups received 3D conformal radiation therapy and routine nursing. The treatment group additionally received quality nursing. Clinical effects were observed and compared for the two groups.

RESULTS: The role function, emotion function, physical function, cognitive function and social function scores after therapy were significantly higher in the treatment group than in the control group (t = 6.594, 5.393, 8.699, 4.685, 7.493, P < 0.05 for all). The rates of nausea vomiting, insomnia and fatigue were significantly lower in the treatment group than in the control group (χ^2 = 4.678, 5.421, 6.773, P < 0.05 for all).

CONCLUSION: Quality nursing improves the quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Quality nursing; Quality of life

Mao HJ. Quality nursing improves quality of life in patients with esophageal cancer after radiotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2425-2429
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2425.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2425

摘要

目的: 分析优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果.

方法: 选取2011-04/2012-03杭州肿瘤医院收治的食管癌患者87例作为观察组, 选取2010-04/2011-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者66例作为对照组, 均给予三维适形

背景资料
食管癌为常见消化系肿瘤, 放射治疗为常用治疗方法, 虽然效果明显, 但也有一定不良反应, 加重患者生理和心理负担.

同行评议者
陈洪, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科

研发前沿
放射治疗为食管癌常用治疗方法, 虽然效果明显, 但可增加患者生理和心理负担, 因此如何降低患者放疗时生理和心理负担为临床急需解决的问题.

或强调放射治疗及放疗一般护理, 而观察组再给予优质护理, 观察护理效果.

结果: 放疗后两组患者间角色功能, 情绪功能, 躯体功能, 认知功能及社会功能评分均有所下降, 而观察组放疗后这些功能评分显著性高于对照组(t = 6.594, 5.393, 8.699, 4.685, 7.493, 均P<0.05). 放疗后观察组恶心呕吐, 失眠, 乏力发生率低于对照组, 且差异具有统计学意义(χ^2 = 4.678, 5.421, 6.773, 均P<0.05).

结论: 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意, 可显著提高食管癌患者放疗后生活质量, 降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管癌; 放疗; 优质护理; 生活质量

核心提示: 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意, 可显著提高食管癌患者放疗后生活质量, 降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率.

毛火娇. 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2425-2429 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2425.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2425

0 引言

食管癌为常见消化系肿瘤, 全世界每年死于食管癌患者多达30万例, 我国每年死于食管癌患者也多达15万例. 临床研究[1]表明影响食管癌发病因素较复杂, 主要为真菌感染, 某些必要维生素及微量元素缺乏, 烟酒刺激, 亚硝胺刺激及遗传因素等. 食管癌患者主要临床表现为进行性咽下困难, 这对患者生活质量造成了巨大影响. 放射治疗(放疗)为治疗食管癌主要方法, 他在控制癌细胞生长及扩散方面具有明显效果, 但他对患者也可造成较多不利影响, 如患者可产生恶心呕吐等不良生理反应, 紧张焦虑等不良心理反应[2,3]. 总之, 食管癌患者放疗后生活质量将明显降低. 因此需对食管癌患者放疗后给予高质量的护理, 以提高期生活质量. 本文对杭州肿瘤医院2011-04/2012-03收治的食管癌患者放疗后给予优质护理服务, 取得满意效果, 现报道如下.

相关报道
临床研究表明影响食管癌发病因素较复杂, 主要为真菌感染, 某些必要维生素及微量元素缺乏, 烟酒刺激, 亚硝胺刺激及遗传因素等, 而且食管癌放疗期间其生理和心理状态将大受影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-04/2012-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者87例作为观察组, 选取2010-04/2011-03杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者66例作为对照组, 两组患者临床检查, 病理学检查确诊为食管癌, 排除合并其他严重心、肺及肝等疾病患者, 有肿瘤史, 放化疗史患者, 无法进行放疗患者及未签署知情同意书患者. 对照组66例患者中男43例, 女23例, 年龄21-73岁, 平均年龄54.3岁±4.3岁, 鳞癌41例、腺癌23例, 其他2例; 上段食管癌患者9例、中段患者34例、下段患者23例; Ⅰ期8例、Ⅱ期14例、Ⅲ期19例、Ⅳ期25例; 观察组87例患者中男57例, 女30例, 年龄21-73岁, 平均年龄55.1岁±4.5岁, 鳞癌53例、腺癌31例, 其他3例; 上段食管癌患者11例、中段患者46例、下段患者30例; Ⅰ期10例、Ⅱ期16例、Ⅲ期25例、Ⅳ期36例. 两组患者在平均年龄, 食管癌部位及临床分期等方面差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1). 本文研究经杭州市肿瘤医院伦理委员会批准同意实施.

1.2 方法

1.2.1 放射治疗: 两组患者均给予三维适形或强调放射治疗: 患者在计算机断层扫描(computed tomography, CT)模拟机下定位, 扫描层厚为3 mm, 并将图像经网络传至治疗计划系统; 在治疗系统上对靶区进行勾画, 将原发肿瘤大小定为肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV), 将GTV区周围各扩大5 cm定为临床靶区(clinical target volume, CTV)1, CTV1区加上淋巴引流区定位CTV2区, 将CTV2区周围各扩大0.5 cm定位计划靶区(planning target volume, PTV)2; 200 cGy/次, 1次/d, 5次/wk, 总剂量6000 cGy[4,5].

1.2.2 护理: 两组患者均给予食管癌放疗一般护理, 而观察组患者再给予优质护理, 主要有良好医疗环境的营造, 全程健康教育, 个性化心理护理及针对性饮食护理等.

良好医疗环境的营造. 患者入院后全面评估患者各项生命体征, 并制定放疗方案; 成立治疗小组对患者进行个性化治疗和护理, 小组中护理人员需面带微笑, 端庄大方, 以良好的护理态度服务患者[6]; 保持病房干净, 整洁及通风, 以增加患者放疗后生理舒适度; 食管癌患

者放疗后个人形象将大打折扣, 因此需给患者留有个人隐私空间, 使患者减少不必要的紧张焦虑情绪.

全程健康教育. 食管癌患者入住病房后, 责任护士需热心接待, 向其介绍病房环境, 作息时间及病房各护理人员, 这样可尽快消除患者陌生感, 使患者尽快融入病房和治疗气氛, 同时也促使患者从健康人到患者的角色转变, 使患者以积极的心态面对治疗[7]; 主治医生在评估患者病情并制定放疗方案后, 护理人员需向患者详细介绍放疗方案, 治疗目的及治疗效果, 同时也向患者说明放疗后不良反应, 使患者对这些不良做好心理准备及准备好应对措施; 同时护理人员也需认真, 耐心解答患者所提各种问题, 如放疗剂量的选择, 放疗程序及疗程等[8].

个性化心理护理. 患者在确诊食管癌后心理难免出现消极, 焦虑等不良情绪, 因此护理人员需经常与患者沟通, 向其介绍食管癌的发病原因及放疗方法, 同时向患者介绍成功案例, 并鼓励和支持患者, 使其以更积极的心态面对放疗, 生理反应及心理反应; 在放疗前患者心理难免再次出现更强烈的波动, 甚至可能产生消极, 逃避等反应, 因此护理人员需对患者进行心理辅导, 向其说明放疗程序, 并鼓励患者积极面对治疗; 放疗前后指导患者进行听音乐, 阅读及看电视等活动, 以转移对放疗的注意力, 减轻患者心理负担.

针对性饮食护理. 根据患者病情及放疗方案, 护理人员需为患者制定针对性的饮食方案, 叮嘱患者严格控制饮食, 鼓励患者多摄入高蛋白, 高热量及高维生素的食物, 以增强患者体质.

1.2.3 效果评价: 采用生活质量量表C30(QLQ-C30)对两组患者生活质量进行评价[9], 主要内容有情感功能, 躯体功能, 社会功能等; 并对患者恶心呕吐, 便秘, 疼痛等不良反应进行统计; 评价时间为开始放疗前1 d及放疗结束后1 mo. 同时对护理质量进行评价, 出院前护理人员向患者发放自拟护理质量评价表, 患者认可90%以上条目则为满意, 患者认可75%-90%条目则为基本满意, 患者人体60%-74%条目则为一般, 患者认可条目不超过60%则为不满意, 总满意率 = (满意+基本满意+一般)/总例数×100%.

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 用$P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者放疗前后功能评价比较 放疗前两组患者间角色功能, 情绪功能, 躯体功能, 认知功能及社会功能评分差异无统计学意义($P>0.05$), 放疗后两组患者这些功能均有所下降, 而观察组放疗后这些功能评分显著性高于对照组($P<0.05$)(表2).

2.2 两组患者放疗前后症状比较 放疗前两组患者各不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$), 放疗后观察组恶心呕吐, 失眠, 乏力发生率低于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.3 两组患者对护理质量评价 对照组总满意率为81.8%, 观察组总满意率为93.1%, 观察组总满意率高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4).

3 讨论

食管癌为严重影响人类健康的消化系肿瘤, 而且一般来说食管癌患者早期临床表现并不明显, 因此有相当一部分患者在食管癌确诊时就已经到了晚期, 晚期食管癌主要特点就是癌细胞向远处及周围组织转移, 因此对于晚期食管癌患者来说手术治疗已起不到明显效果[10-12], 放射治疗已成为首选方法. 虽然放射治疗在控制癌细胞增殖及扩散方面具有明显效果, 但他的不良反应也非常明显, 放射治疗采用物理射线照射, 他对细胞的选择无目的性, 不仅可选择癌细胞, 也可选择正常细胞, 因此放疗时也可对周围产生较大损伤, 如损伤食管黏膜, 从而导致患者进食困难[13,14], 而且放疗也可导致患者恶心呕吐等并发症, 影响患者生活质量, 因此需对患者进行有针对性的高质量护理以提高生活质量[15].

本文对杭州市肿瘤医院收治的食管癌患者均进行放疗, 对照组患者放疗后给予常规护理, 而观察组放疗后给予高质量的优质护理服务, 主要有改善医疗环境, 对患者进行全程教育, 给予患者个性化的心理护理及饮食护理, 改善医疗环境可使患者尽快融入治疗环境, 最大程度的消除陌生感; 全程教育可使患者对食管癌及治疗有更深入的了解, 并对治疗方案及

创新盘点
本文分析了优质护理在改善食管癌患者放疗时生理和心理状态的作用, 并为临床护理提供一定的依据.

应用要点
本文为食管癌患者放疗时的护理提供一定依据.

名词解释
优质护理: 为一种高质量护理, 可根据患者需求来提供相关护理.

表 1 两组患者一般资料比较

分组	n	性别(男/女)	年龄(岁)	类型(n)			部位(n)			临床分期(n)			
				鳞癌	腺癌	其他	上段	中段	下段	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	66	43/23	54.3±4.3	41	23	2	9	34	23	8	14	19	25
观察组	87	57/30	55.1±4.5	53	31	3	11	46	30	10	16	25	36
统计值		χ^2 = 0.002	t = 0.736	χ^2 = 0.035			χ^2 = 0.043			χ^2 = 0.280			
P值		0.962	0.881	0.982			0.979			0.964			

表 2 两组患者放疗前后功能评价比较 (mean ± SD, 分)

分组	n	角色		情绪		躯体		认知		社会	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
对照组	66	79.5±8.3	61.4±7.4	71.3±7.5	61.2±6.6	81.2±8.4	65.6±6.3	86.5±9.8	77.1±8.8	84.3±8.7	71.6±7.9
观察组	87	77.9±8.1	69.2±7.7	73.1±7.7	66.8±6.8	83.2±8.9	72.6±6.9	84.7±9.1	81.2±8.4	83.1±8.8	78.4±7.5
t值		0.831	6.594	0.881	5.393	0.651	8.699	0.581	4.685	0.688	7.493
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患者放疗前后症状比较 n(%)

分组	n	恶心呕吐		失眠		便秘		疼痛		乏力		腹泻	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
对照组	66	0(0.0)	7(10.6)	2(3.0)	6(9.1)	1(1.5)	1(1.5)	0(0.0)	2(3.0)	2(3.0)	7(10.6)	1(1.5)	1(1.5)
观察组	87	1(1.1)	2(2.3)	3(3.4)	1(1.1)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	3(3.4)	3(3.4)	1(1.1)	2(2.3)	1(1.1)
χ^2值	-	0.764	4.678	0.021	5.421	1.327	0.120	-	0.021	0.021	6.773	0.120	0.039
P值	-	0.382	0.031	0.885	0.020	0.249	0.729	-	0.885	0.885	0.009	0.729	0.844

表 4 两组患者对护理质量评价 n(%)

分组	n	满意	基本满意	一般	不满意	总满意率(%)
对照组	66	20(30.3)	24(36.4)	10(15.2)	12(18.2)	81.8
观察组	87	47(54.0)	21(24.1)	13(14.9)	6(6.9)	93.1
χ^2值						4.604
P值						<0.05

过程有大致的认识, 从而在最大程度上减轻对放疗的恐惧感; 心理护理可减轻患者心理护理, 一般来说放疗后患者形象将大打折扣, 这将给患者带来极大的心理压力, 因此通过心理护理可有效减轻患者压力, 使其轻松面对放疗; 饮食护理可改善患者体质, 补充患者体力, 使其以更好的生理状态面对放疗.

在本文中两组患者治疗后角色、躯体、认知及情绪等功能评分有所下降, 但观察组患者治疗后这些评分显著性高于对照组, 而且观察组患者放疗后恶心呕吐, 乏力等并发症发生率显著性低于对照组, 这说明有针对性的护理可降低放疗后并发症发生率. 对护理质量评价中观察组患者对护理质量总满意率高达93.1%, 显著性高于对照组的81.8%. 这些结果均可说明优质护理效果显著.

总之, 优质护理对改善食管癌患者放疗后生活质量的临床效果满意, 可显著提高食管癌患者放疗后生活质量, 降低放疗后不良反应发生率及提高对护理质量的满意率. 同

时本文也建议优质护理在临床治疗和护理中推广应用.

4 参考文献

1 Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, Dai JR, Hu YM, Zhao LJ. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1098-1102 [PMID: 15069706]

2 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. 中华护理杂志 2012; 47: 1028-1031

3 郑珊红, 刘春燕, 张爱华. 舒适护理对提高恶性肿瘤患者生活质量的研究. 中国实用护理杂志 2009; 25: 1-3

4 吕亚娟, 张建东, 刘振. 放射治疗对食管癌患者生活质量的影响. 山东医药 2013; 53: 34-36

5 丁锦霞, 徐学云, 陶光州, 尤振兵, 朱卫国, 胡水清, 甘雅娴. 医护一体化护理对食管癌放化疗患者生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2013; 19: 1882-1884

6 文红英, 胡定伟. 护理干预对食管癌患者治疗依从性及生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 13-14

7 秦存玲. 系统化全程护理干预对食管癌患者术后生活质量的影响. 国际护理学杂志 2010; 29: 14-18

8 苏勤. 人性化护理对食管癌放疗患者生活质量的影响. 中国医药导报 2012; 9: 136-137

9 孙叶琴, 陶彩, 宛晶晶, 唐赟, 朱慧娟, 徐双妹. 个性化心理护理对老年食管癌患者手术后的生活质量影响分析. 皖南医学院学报 2014; 33: 184-187

10 曹秀峰. 食管癌新辅助放化疗对手术及生存率的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2511-2513

11 张清琴, 崔艳慧, 杨军, 花勤亮, 牛智杰, 霍晓庆, 冯月, 苗战会. 老年Ⅰ-Ⅱa期食管癌患者三维适形与普通放疗的疗效比较. 中国老年学杂志 2014; 34: 3564-3566

12 韦雪虹, 李文玉, 吴超儿, 郑嘉奕. 食管癌患者术后疼痛与生活质量相关性的调查分析. 中国实用护理杂志 2011; 27: 72-73

13 张军, 张钰佳, 王亚萍, 李林均. 放疗联合靶向药物治疗食管癌患者的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 5821-5822

14 蔺强, 陈坤, 张明, 赵彦南, 秦越亮, 王春雨. 同期放化疗对食管癌患者近期生存质量的影响. 中国癌症杂志 2009; 19: 625-630

15 张富利, 王雅棣. 食管癌放射治疗技术的进展. 中国医学物理学杂志 2012; 29: 3234-3238

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本研究选题一般, 但内容实用, 对护理工作者有一定意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2430

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2430-2434
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较

徐娟, 王蕾

背景资料
早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌肿仅侵犯黏膜层或黏膜下层而未侵及固有肌层(不管是否发生淋巴结转移及肿瘤大小). 内镜检查是目前公认的用于筛选EGC的有效手段之一. 内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)是内镜的一项新技术, 能够更清晰地显示消化系黏膜表面的细微结构, 能达到与染色内镜类似的显示效果, 对黏膜的微血管形态显示, 更是具备独特的优势.

徐娟, 王蕾, 新疆生产建设兵团第七师医院消肾科 新疆维吾尔自治区奎屯市 833200
徐娟, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗研究.
作者贡献分布: 实验方法研究、数据整理及文章起草由徐娟完成; 文献查阅由王蕾完成.
通讯作者: 徐娟, 副主任医师, 833200, 新疆维吾尔自治区奎屯市北京东路21号, 新疆生产建设兵团第七师医院消肾科. xj_829@sina.com
电话: 0992-3202659
收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-04-06
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Accuracy of narrow-band imaging endoscopy *vs* ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia

Juan Xu, Lei Wang

Juan Xu, Lei Wang, Department of Gastroenterology and Nephrology, the Seventh Division of Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Kuitun 833200, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Juan Xu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Nephrology, the Seventh Division of Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, 21 Beijing East Road, Kuitun 833200, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xj_829@sina.com
Received: 2015-03-08 Revised: 2015-04-06
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in early gastric cancer.

METHODS: Ninety-seven patients with gastric disease were divided into two groups, an ordinary endoscopy group (50 cases) and an NBI group (47 cases). The shape, color and microvascular morphology of focal lesions were observed. Using the results of pathological examination as the golden standard, the accuracy of the two imaging modalities in the diagnosis of early gastric cancer was compared.

RESULTS: In the ordinary endoscopy group, we found atrophic gastritis with intestinal metaplasia in nine cases, dysplasia in five cases, and early gastric cancer in three cases. In the NBI group, we found atrophic gastritis with intestinal metaplasia in 11 cases, dysplasia in six cases, and early gastric cancer in five cases. NBI showed greater advantage in the observation of microvascular and mucosal fine structures, and the diagnostic accuracy rate of NBI for dysplasia and early gastric cancer was better than that of ordinary endoscopy ($P < 0.05$).

CONCLUSION: NBI is helpful in improving the diagnosis rate of early gastric cancer and dysplasia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Narrow-band imaging; Electronic staining endoscopy

Xu J, Wang L. Accuracy of narrow-band imaging endoscopy *vs* ordinary endoscopy in diagnosis of early gastric cancer and dysplasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2430-2434 URL: http://www.

同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

wjgnet.com/1009-3079/23/2430.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2430

摘要

目的: 探讨内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)对早期胃癌的诊断价值.

方法: 97例患者分为两组, 普通内镜组50例, NBI组47例, 观察局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法早期胃癌的发现例数及诊断的准确性.

结果: 普通内镜组萎缩性胃炎伴肠化生9例, 异型增生5例, 早期胃癌3例. NBI组萎缩性胃炎伴肠化生11例, 异型增生6例, 早期胃癌5例. NBI对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示更清晰, 且在异型增生和早期胃癌的诊断准确率方面明显优于普通内镜(P<0.05).

结论: NBI有助于提高早期胃癌及异型增生的诊断率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 早期胃癌; 内镜窄带成像技术; 电子染色内镜

核心提示: 本文通过内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)及普通内镜两种方法观察胃黏膜局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法早期胃癌的发现例数及诊断准确性. 研究结果提示NBI对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示更清晰, 且在异型增生和早期胃癌的诊断准确率方面明显优于普通内镜.

徐娟, 王蕾. 早期胃癌及异型增生的诊断: 内镜窄带成像技术与普通内镜诊断准确率的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2430-2434 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2430.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2430

0 引言

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指癌肿仅侵犯黏膜层或黏膜下层而未侵及固有肌层(不管是否发生淋巴结转移及肿瘤大小). EGC多不具有特异性临床症状与体征, 内镜检查是目前公认的用于筛选EGC的有效手段之一. 内镜窄带成像技术(narrow-band imaging endoscopy, NBI)是内镜的一项新技术, 又称电子染色内镜, 能够更清晰地显示消化系黏膜表面的细微结构(例如腺管开口等), 能达到与染色内镜类似的显示效果, 对黏膜的微血管形态显示, 更是具备独特的优势[1,2]. NBI内镜能够在传统内镜成像和NBI系统之间根据病情需要随意迅速地切换. 与染色内镜相比, NBI的操作更为简便, 本研究通过分析NBI观察病灶并取活检与普通内镜下直接活检发现早癌的诊断结果对比评价NBI的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2015-01在新疆生产建设兵团第七师医院行胃镜检测的患者共97例, 其中男性55例, 女性42例, 年龄35-79岁, 平均53.6岁±6.2岁. 纳入标准: 年龄≥35岁; 常规内镜检查发现胃黏膜局灶性病变(包括局部隆起、凹陷及粗糙不平整、黏膜发红或发白). 排除标准: 进展期胃癌、黏膜下病变及有胃手术史者; 严重贫血及凝血功能障碍者; 近1 wk内服用非甾体类抗炎药或质子泵抑制剂者. 患者根据检查方法不同随机分为两组, 普通内镜组50例, NBI组47例, 两组患者各项基本资料对比差异无统计学意义(P>0.05). 向患者交代内镜检查风险及注意事项, 并签署相关知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检查: 所有患者在检查前禁食水8 h, 检查前口服达己苏(盐酸达克罗宁胶浆)10 mL. 由同一位医师对所有患者进行操作检查. 普通内镜组直接进行肉眼判断, 针对局部病灶组织取活检并送病理学检查. NBI组在普通内镜肉眼判断的基础上, 对胃微血管进行进一步观察, 然后对病变明显处取标本进行常规活检.

1.2.2 微血管图像评价: 所有图像均由同一位医师进行评价, 主要观察微血管形态及黏膜表面细微结构, 并进行评分: 1分, 不清楚; 2分, 模糊可见; 3分, 较清晰; 4分, 非常清晰[3].

1.2.3 病理学检测: 所有胃黏膜活检标本均使用40 g/L甲醛固定48 h, 经常规石蜡包埋、各级乙醇脱水、透明、连续切片(3 μm)后进行HE染色. 主要观察的胃黏膜的病理变化包括

研发前沿
内镜常规检查有主EGC的发现, 目前NBI技术逐渐应用于临床, 该文章对NBI技术EGC及异型增生的诊断率进行了较为全面的统计分析, 系统比较了两种方法对内镜下EGC的观察结果.

相关报道
余世界等运用染色内镜及靛胭脂染色对EGC及癌前病变患者进行了检查, 比较了两种方法在EGC诊断方面的应用价值.

创新盘点
研究通过NBI及普通内镜两种方法观察胃黏膜局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法EGC的发现例数及诊断准确性.

表 1 普通内镜组、NBI组萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生、早期胃癌的诊断结果 (*n*)

诊断项目	普通内镜组		NBI组	
	内镜下检出例数	病理检出例数	内镜下检出例数	病理检出例数
萎缩性胃炎伴肠上皮化生	10	9	12	11
异型增生	9	5	7	6
早期胃癌	5	3	5	5

NBI: 内镜窄带成像技术.

萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生以及EGC.

统计学处理 数据采用SPSS16.0软件进行处理, 计数资料采用百分率(%)表示, 组间对比采用χ^2检验, 计量资料结果以mean±SD表示, 各组间的比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 图像评价结果 经观察分析, NBI组观察和普通内镜组观察胃微血管形态评分分别为3.04分±1.22分、1.97分±0.86分, 黏膜表面细微结构的清晰度的评分分别为3.98分±0.71分、2.11分±0.58分. NBI组观察胃微血管形态及黏膜表面细微结构的清晰度均明显高于普通内镜组($P<0.05$)(图1).

2.2 萎缩性胃炎伴肠上皮化生的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出萎缩性胃炎伴肠上皮化生共10例, 病理诊断符合9例. NBI组检测出萎缩性胃炎伴肠上皮化生共12例, 病理诊断符合11例. 因此, 普通内镜组进NBI组诊断萎缩性胃炎伴肠上皮化生的准确率分别为90%、91.7%. 两组差异无统计学意义($P>0.05$)(表1, 图2).

2.3 异型增生的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出异型增生共9例, 病理诊断符合5例. NBI组检测出异型增生共7例, 病理诊断符合6例. 因此, 普通内镜组进NBI组诊断异型增生的准确率分别为55.6%、85.7%. 两组差异有统计学意义($P<0.05$)(表1, 图2).

2.4 EGC的诊断结果 本研究结果中普通内镜组检测出EGC共5例, 病理诊断符合3例. NBI组检测出EGC共5例, 病理诊断符合5例. 因此, 普通内镜组进NBI组诊断EGC的准确率分别为60%、100%. 两组差异有统计学意义($P<0.05$)(表1, 图2).

3 讨论

尽管在过去的50年里, 胃癌在全世界范围内发病率及死亡率有所降低, 但胃癌仍为全世界最常见、致命的癌症之一[4]. 目前, 胃癌的发病率占世界癌症发病率的第4位, 且每年的新发病例将近100万例[5]. 很多晚期患者失去手术机会给患者带来很大痛苦, 生存质量也因此大幅下降[6].

随着内镜器械及诊疗技术的不断发展, 内镜下对胃癌的微创治疗也逐渐代替传统的外科手术治疗. 因此及时发现、准确诊断EGC对正确选择治疗方式、提高治疗效果具有十分重要的意义. 普通的内镜检查对EGC的发现不具有特异性, 主要依靠内镜医师的经验, 发现EGC的几率很小. 而传统染色内镜操作复杂, 耗时长患者耐受性差, 不宜推广. 近年来NBI技术逐步发展, 在某种程度上均可提高诊断的准确性[7-9]. NBI是使用由奥林巴斯公司开发的高科技数字化光纤技术, 采用的是415和540 nm的中心波长, 与血液吸收、黏膜反射最强烈的波长一致. 通过使频谱宽度变为窄频带, 使微血管上的黏膜表面和黏膜微图案的图像在比白光观察到的具有更高的对比度[10]. 有研究[11-13]表明, NBI通过观察黏膜表面细微结构及微血管形态, 可以提高癌症的诊断率. 此外, 在首次内镜检查阴性担忧高度怀疑恶变可能的情况下, 可在短期内再次复查[14].

既往也有研究[15,16]发现NBI技术在消化系肿瘤的诊断中是有一定优势的, 主要表现在上皮性和非上皮性肿瘤、良性和恶性肿瘤分化以及肿瘤浸润的评估的筛选上. 且NBI内镜具有操作简单, 在普通胃镜及电子染色之间随意转换的优势, 对于早癌的发现也远远优于普通内镜, 并使患者生活质量得到明显

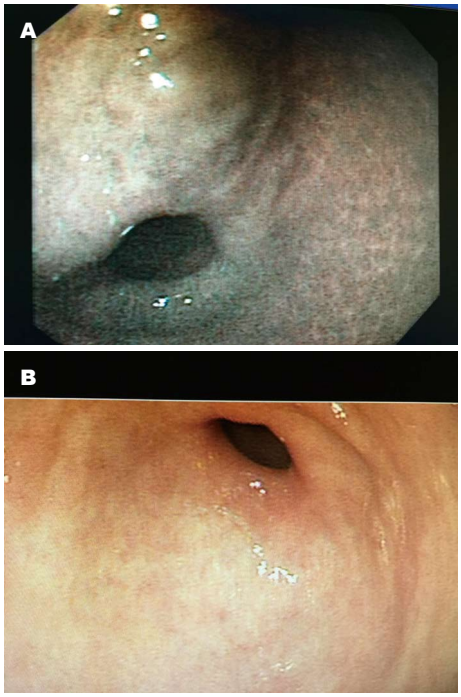


图 1　内镜下观察胃微血管形态和黏膜表面细微结构. A: NBI组, 能清楚的显示胃微血管形态和黏膜表面细微结构, 清晰度较高; B: 普通内镜组, 对胃微血管形态和黏膜表面细微结构的显示不清, 清晰度较差. NBI: 内镜窄带成像技术.

改善, 因此该技术的推广正是适应了目前广大患者的需求.

NBI在观察微血管及黏膜表面微结构上更有优势. 本研究发现NBI在观察胃微血管形态及黏膜表面细微结构的清晰度明显优于普通内镜(P<0.05), 更能提示有意义的病变. 此外, NBI在微血管形态及黏膜表面细微结构具体的病理分类上的诊断也有差别. Pimentel-Nunes等[15]研究表明, NBI技术对胃黏膜病变的诊断, 病理上主要分为3类, 即规则的血管及环状黏膜、不规则的血管黏膜、管状绒毛黏膜. 其准确度及95%可信区间分别为(83%, 95%CI: 75%-90%)、(95%, 95%CI: 90%-99%)、(84%, 95CI: 77%-91%).

同时本研究还发现, 在诊断萎缩性胃炎伴肠化生方面, 普通内镜及NBI方法之间差异无统计学意义(P>0.05), 而在异型增生及EGC的诊断准确率上, NBI组明显高于普通内镜组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 结果提示NBI在诊断异型增生及EGC方面有一定的优势. Ezoe等[16]进行了一项多中心、前瞻性、随机对照试验, 受试对象为胃镜下观察到的存在直径≤10 mm病变的患者, 共353例, 随机分为普通白光胃镜检查组和NBI组. 两组诊断EGC的精确度分别为64.8%和90.4%, 敏感度分别为40%和60%, 特异度分别为67.9%和94.3%. 另有研究[15]认为NBI模式下的冠状淡蓝色光表现, 在肠化生的诊断上, 其可靠性一般, 但具有较高的诊断特异性(87%).

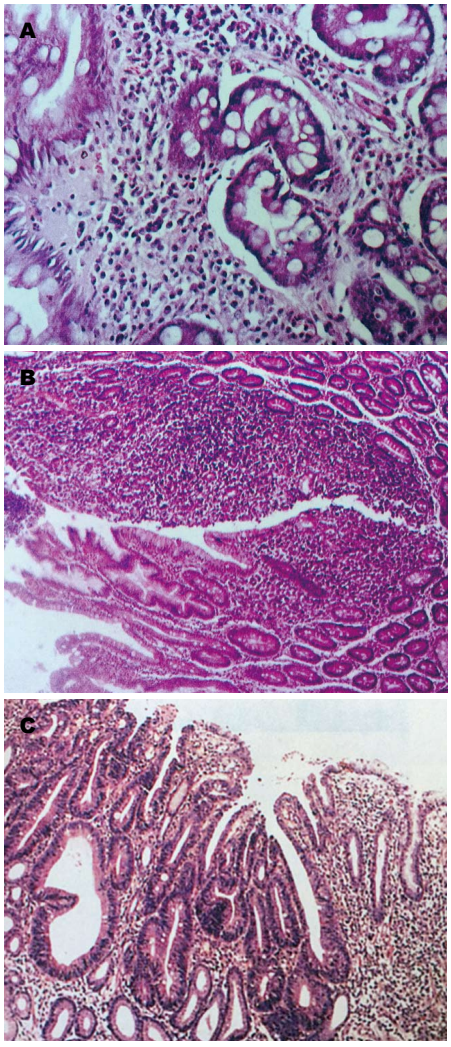


图 2　萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异型增生、早期胃癌的病理观察(HE × 100). A: 萎缩性胃炎伴肠上皮化生. 胃黏膜上皮细胞化生为杯状细胞; B: 异型增生. 细胞形态大小不一, 排列结构紊乱, 细胞核染色更深; C: 早期胃癌. 可见黏膜层及黏膜下层细胞排列紊乱, 细胞核深染呈粗颗粒状、核质比例失调. NBI: 内镜窄带成像技术.

总之, NBI内镜模式有助于提高异型增生及EGC的诊断准确率, 且对黏膜微血管系统的显示要优于染色内镜(特别是黏膜皱襞间的血管床). 具有操作更方便、无需喷洒染色剂的优势. 但该技术目前多在市级医院使用, 且存在一定的假阳性率. 故需要多中心、大样本的深入观察研究, 尤其是对于隐匿型胃癌(0-Ⅱb型和0-ⅡC型)的研究, 以进一步明确其

应用要点
本研究结果提示了NBI技术能提高期胃癌及异型增生的诊断率, 为EGC临床检查方法的选择提供了进一步的依据.

同行评价

该文应用NBI技术, 对97例患者观察局灶性病变形态、色泽及微血管形态, 并结合病理学检查结果分析评价两种检查方法EGC诊断准确性. 得出NBI技术有助于提高EGC及异型增生的诊断率的结论. 该文在操作规范、分组方法、参照标准以及统计方面均符合研究规范, 对EGC诊断以及上述结论做出了很好的补充.

诊断EGC的优势, 为内镜下EGC的定位治疗提供依据.

4 参考文献

1 Coriat R, Chryssostalis A, Zeitoun JD, Deyra J, Gaudric M, Prat F, Chaussade S. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE): a new tool for upper endoscopy? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 363-369 [PMID: 18355995 DOI: 10.1016/j.gcb.2007.11.013]

2 Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-4498 [PMID: 16002839]

3 Hamamoto Y, Endo T, Nosho K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004; 39: 14-20 [PMID: 14767729 DOI: 10.1007/s00535-003-1239-z]

4 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504 [PMID: 9167458]

5 American Cancer Society. Estimated new cancer cases and deaths by sex for all sites. United States, 2000 (Table). Available from: http: //www.cancer.org/statistics/cff2000/data/newCaseSex.html

6 Yagi K, Nakamura A, Sekine A, Umezu H. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2008; 20: 115-122

7 徐世界, 李艳霞, 沈磊, 董卫国, 罗和生. 电子染色内镜在确定早期胃癌及癌前病变边界中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 36-38

8 夏阳. 电子染色内镜对早期胃癌及癌前病变边界的评估价值. 实用癌症杂志 2014; 29: 290-291

9 吴云林, 程时丹, 吴巍. 提高内镜下早期胃癌识别能力的有效方法. 现代消化与介入诊疗 2011; 16: 367-369

10 Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 445-458 [PMID: 11778747]

11 Kaise M, Kato M, Urashima M, Arai Y, Kaneyama H, Kanzazawa Y, Yonezawa J, Yoshida Y, Yoshimura N, Yamasaki T, Goda K, Imazu H, Arakawa H, Mochizuki K, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions. *Endoscopy* 2009; 41: 310-315 [PMID: 19340733 DOI: 10.1055/s-0028-1119639]

12 褚衍六, 高孝忠, 乔秀丽, 王晓丰, 刘洁, 刘奉. 窄带成像内镜对良恶性溃疡的诊断价值研究. 中国内镜杂志 2009; 15: 580-583, 587

13 Nonaka K, Ishikawa K, Arai S, Shimizu M, Sakurai T, Nishimura M, Nakao M, Sasaki Y, Kita H. Magnifying endoscopic observation of mantle cell lymphoma in the stomach using the narrow-band imaging system. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E94-E95 [PMID: 20195984 DOI: 10.1055/s-0029-1243916]

14 Hosokawa O, Watanabe K, Hatorri M, Douden K, Hayashi H, Kaizaki Y. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy* 2001; 33: 301-305 [PMID: 11315889]

15 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, Henrique R, Moreira-Dias L. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012; 44: 236-246 [PMID: 22294194 DOI: 10.1055/s-0031-1291537]

16 Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 2017-2025.e3 [PMID: 21856268 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.007]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2435

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2435-2439
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较

孟 莉, 鲍海华

孟莉, 鲍海华, 青海大学附属医院影像中心 青海省西宁市 810001
孟莉, 主治医师, 主要从事影像医学与核医学的研究.
作者贡献分布: 本研究由孟莉设计; 孟莉与鲍海华共同完成.
通讯作者: 孟莉, 主治医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院影像中心.
qh_mengli@126.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-01-20
接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-05-28

Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging *vs* multi-slice computed tomography for preoprative typing and T-staging of gastric cancer

Li Meng, Hai-Hua Bao

Li Meng, Hai-Hua Bao, Image Center, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China
Correspondence to: Li Meng, Attending Physician, Image Center, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. qh_mengli@126.com
Received: 2014-12-25 Revised: 2015-01-20
Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the performance of magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging (MRI-DWI) and multislice computed tomography (MSCT) in preoperative typing and T-staging of gastric cancer.

METHODS: One hundred and two patients with pathologically confirmed gastric cancer who underwent either MSCT or MRI-DWI preoperatively at our hospital from November 2012 to August 2013 were included. Using pathologic results as the golden standard, the accuracy of MSCT and MRI-DWI for preoperative typing and T-staging of cancer were compared.

RESULTS: The accuracy of MRI-DWI in typing gastric cancer before surgery was 96.1%, which was significantly higher than that of MSCT (83.3%) ($P < 0.01$). The accuracy of MRI-DWI in T-staging of gastric cancer before surgery was 90.20% (92/102), which was significantly higher than that of MSCT (70.59%, 72/102) ($P < 0.01$). Interobserver consistency for MRI-DWI (Kappa = 0.813) was superior to that for MSCT (Kappa = 0.603).

CONCLUSION: The accuracy of MRI-DWI in preoperative typing and T-staging of gastric cancer is much higher than that of MSCT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Multislice computed tomography; Gastric cancer; T-staging

Meng L, Bao HH. Magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging *vs* multi-slice computed tomography for preoprative typing and T-staging of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2435-2439 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2435.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2435

背景资料
胃癌T分期在一定程度上反应了病灶对正常组织的浸润程度, 对手术指导及个体化治疗有一定指导意义. 磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)技术是近年来影像学的新技术之一, 可以反映出人体内较多生理功能的物理过程, 扫描范围广, 可全角度成像, 其对软组织结果的分辨率高, 在临床多种癌症诊断中逐步得到应用.

同行评议者
蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

研发前沿

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其早期诊断与治疗是临床关注的热点问题之一. 目前, 手术治疗仍然是临床上治疗胃癌的主要有效手段, 胃癌术前分型及T分期诊断能够明确患者病情并为采取个性化治疗方案提供依据, 探索简单、无创而可靠的胃癌T分期诊断方法成为医学影像学的重要课题之一.

摘要

目的: 探讨磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)与多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)对胃癌术前分型以及T分期的诊断价值.

方法: 选取2012-11/2013-08来青海大学附属医院就诊经胃镜活检病理确认的102例胃癌患者, 术前分别行MSCT和MRI-DWI检查. 由两位放射科医师分别对癌灶进行检测和T分期, 并以手术病理结果为金标准, 比较MSCT与MRI-DWI的胃癌分型及T分期诊断准确率, 比较观察者间一致性.

结果: MRI-DWI胃癌术前分型诊断准确率高达96.1%, 显著高于MSCT诊断(83.3%)(P<0.01). MRI-DWI对胃癌患者总体T分期的诊断准确率为90.20%(92/102), 明显高于MSCT 70.59%(72/102)(P<0.01). MR诊断的观察者间一致性(Kappa = 0.813)优于MSCT诊断(Kappa = 0.603).

结论: MRI-DWI对胃癌术前分型及T分期的诊断准确性显著高于MSCT, 值得进一步临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 磁共振成像; 弥散加权成像; 多层螺旋计算机断层扫描; 胃癌; T分期

相关报道

胃癌患者临床分期与患者预后及生存质量高度相关. 研究报道, 胃镜、消化系气钡双重造影及病理活检多用于胃癌早期诊断, 然而这些方法并不能反映胃癌对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 无法正确诊断胃癌T分期状况, 文献报道, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查是较早用于胃癌T分期的诊断方法, 但其诊断准确率偏低. MRI-DWI技术成像清晰, 诊断准确性高, 近年来在多种癌症早期诊断中表现出一定优势.

核心提示: 多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在胃癌术前诊断中均有较高的诊断价值, 但是其在胃癌患者T分期诊断中的比较研究较少, 本研究发现含弥散加权成像(diffusion weighted imaging)的MRI对于胃癌术前临床T分期的评估准确率较高, 显著优于MSCT诊断方法, 值得在临床上进一步推广应用.

孟莉, 鲍海华. 磁共振弥散加权成像与MSCT对胃癌患者术前分型及T分期诊断价值的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2435-2439 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2435.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2435

0 引言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 手术治疗仍然是临床上治疗胃癌的主要有效手段, 早期而有效的诊断对于术前指导及预后具有重要意义[1]. 胃癌术前分型及T分期诊断能够明确患者病情并为采取个性化治疗方案提供依据. 有研究[2]报道, 胃癌患者临床分期与患者预后及生存质量高度相关. 胃镜、消化系气钡双重造影及病理活检多用于胃癌早期诊断, 然而这些方法并不能反映胃癌对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 给胃癌术前分型及T分期带来一定困难. 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查是较早用于胃癌T分期的诊断方法, 但其会使患者有不适感, 且正确率偏低. 因此, 简单、无创而正确率较高的方法成为病患的迫切需求[3]. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有无电离辐射和对软组织分辨率高的优点, 其中, 磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)扫描速度快、诊断率高并且无需对比剂, 目前已经越来越多地应用于人体多种肿瘤术前分型及分期分析[4], 然而国内关于其在胃癌术前T分期诊断的研究尚少. 本研究旨在探讨MRI-DWI对胃癌术前分型及T分期的诊断价值, 为胃癌临床诊断研究提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性纳入青海大学附属医院在2012-11/2013-08收治的经胃镜、活检病理确认的胃癌患者102例, 其中男性59例, 女性43例, 平均年龄49岁(28-75岁), 102例患者均符合以下纳入标准: (1)拟行胃癌根治性切除或是姑息性手术治疗; (2)没有MRI检查禁忌症, 双肾功能无异常; (3)无碘及钆对比剂过敏史. 在进行检查前, 均对患者进行告知, 并经过其同意, 签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检查: 检查前所有患者禁水、禁食8 h以上. 患者在胃镜检查后3-8 d进行多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)检查, 1-5 d后进行MRI检查. 在检查前10-20 min肌肉注射丁溴东莨菪碱10-20 mg, 目的是减少胃肠蠕动. 检查前3-5 min饮温水800-1000 mL以充盈胃腔, 方便检查. 检查前对患者进行呼吸训练.

MSCT检查采用256层Philips多层螺旋

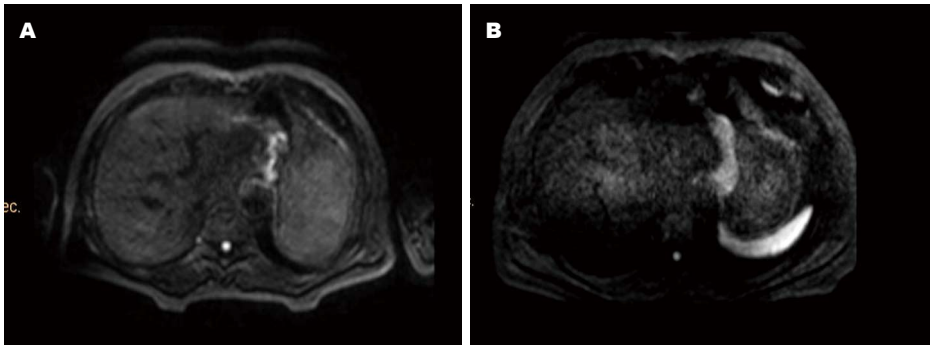


图 1 胃癌患者影像资料. A: 胃部MRI-DWI扫描图像; B: 胃部MSCT扫描的图像. MRI-DWI: 磁共振弥散加权成像; MSCT: 多层螺旋计算机断层扫描.

CT机. 检查时, 扫描层面以横断面为主, 扫描参数: 120 kV, 180 mA, 视野40.0 cm, 层厚1 mm, 矩阵512×512. 扫描范围从膈上食管下端向下包括整个胃部. MRI检查使用设备为Philips3.0T扫描仪, 腹部相控阵表面线圈. 平扫行T2WI(TR/TE = 1500/80 ms, FOV: 375 mm, 层厚6.0 mm, 矩阵: 252×174), T1WI同反相位(TR/TE = 82/2.3 ms, FOV: 375 mm, 层厚6.0 mm, 矩阵: 252×174), DWI的扫描参数: 层厚4 mm, TR/TE时间: 7232 ms/52 ms, TI时间: 220 ms, b值选取0 s/mm^{2}及800 s/mm^2, THRIVE: TR/TE = 3.0/1.42 ms, FOV: 375 mm, 翻转角10度, 矩阵: 252×174, 扫完基准像后, 快速静脉注射0.1 mL/kg的钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA), 速率为2-3 mL/s, 10 s内注射完毕, 注射同时扫描. 检查过程保证所有患者未出现相关不良反应.

1.2.2 结果评判标准: (1)胃癌分型: 胃癌的分型采用BORRMANN分型法[5], 以手术病理结果为金标准. Ⅰ型: 息肉型, 胃内有肿块, 胃壁偶有增厚; Ⅱ型: 局限性溃疡型, 胃内溃疡并伴有胃壁增厚; Ⅲ型: 浸润溃疡型, 胃内溃疡伴有胃壁增厚, 肿块边缘与正常胃壁界限不清; Ⅳ型: 弥漫浸润型, 胃壁广泛增厚, 胃内无明显肿块隆起或溃疡形成, 胃癌向胃壁各层呈弥漫性浸润生长; (2)胃癌T分期: 胃癌TNM分期采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的胃癌TNM标准适用于MRI图像: 胃壁黏膜层局灶性明显强化为T1期; 全层胃壁局灶或弥漫性增厚, 胃壁浆膜层低信号带光整为T2期; 侵犯胃周围脂肪组织为T3期; 肿瘤已有明显强化, 周围脂肪层模糊消失且侵蚀邻近组织、周围脏器为T4期[4]. 以病理分型及分期结果为金标准.

首先由两名放射科医生分别独立分析CT图像, 1 wk后在分别独立分析MRI-DWI图像. 将患者顺序随机排列, 在逐一分析患者图像时, 告知观察者胃镜所发现病灶的大致位置. 观察者综合MSCT图像或MRI-DWI图像找出病灶并进一步进行T分期, 对两名观察者各自的分析结果分别予以记录, 分析观察者间的一致性. 通过讨论对于观察者中存在的分析差异达成一致意见后, 作为MSCT或MRI-DWI检查手段的分期结果.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件给予数据分析. 分型诊断准确率采用卡方检验; T分期分析采用McNemar检验. 观察者间一致性分析采用Kappa检验(优: 0.81-1.00; 良: 0.61-0.80; 中: 0.41-0.60; 一般: 0.21-0.40; 差: 低于0.20). 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃部病灶MRI-DWI与MSCT扫描图像比较 胃部病灶在MRI-DWI扫描的图像上与胃周围与胃腔内充盈的液体对比具有十分明显的高信号(图1). 在37例T3期病灶在DWI像中呈现出“三明治征”, 而这些影像特征明显较增强CT图像上有诊断优势, 在增强CT上几乎无法观察到, 但也有5例T3期病灶的“三明治征”在MRI图像没有显示.

2.2 MRI-DWI与MSCT在胃癌术前分型诊断的比较 本研究中, 102例胃癌的病理BORRMANN分型中, Ⅰ型8例、Ⅱ型18例、Ⅲ型66例、Ⅳ型10例. MSCT胃癌术前分型诊断, Ⅰ型8例、Ⅱ型29例、Ⅲ型55例、Ⅳ型10例, 其中, 将Ⅲ型14例误诊为Ⅱ型, Ⅱ型3例误诊为Ⅲ型, 其他诊断均正确, 诊断准确

创新盘点
目前, MRI-DWI与多层螺旋计算机断层扫描(multislice computed tomography, MSCT)均在胃癌术前T分期诊断中逐渐推广应用, 在临床上诊断价值较高, 然而, 关于两种诊断方法的比较研究较少, 本研究通过MRI-DWI与MSCT在胃癌T分期诊断中的价值比较, 希望为临床提供一定依据.

应用要点
MRI-DWI技术对于胃癌术前T分期诊断与病理结果一致性较好, 准确性较高, 并且简单无创, 值得在临床上进一步推广应用.

名词解释
DWI: 是一种新的磁共振功能成像技术, 其可以通过测量梯度场扩散前后患者体内组织结构信号变化的强弱长度, 以此检测水分子自由活动程度和运动的方向, 后者在一定程度上间接反映出患者身体组织内部的一些微结构特点与胃癌的变化情况.

表 1 CT与MRI对胃癌T分期诊断准确率对比表

pT分期	病理确定例数(*n*)	CT诊断[*n*(%)]	含DWI的MRI诊断[*n*(%)]	*P*值
pT1	29	12(12/29)	25(25/29)	
pT2	24	19(19/24)	21(21/24)	
pT3	37	32(32/37)	34(34/37)	
pT4	12	9(9/12)	12(12/12)	
诊断准确率	102	72(70.59)	92(90.20)	<0.01

CT: 计算机断层扫描; MRI: 核磁共振成像; DWI: 弥散加权成像.

率为83.3%(85/102); MRI-DWI胃癌术前分型诊断, Ⅰ型8例、Ⅱ型20例、Ⅲ型64例、Ⅳ型10例, 其中, 将Ⅲ型3例误诊为Ⅱ型, Ⅱ型1例误诊为Ⅲ型, 其他诊断均正确, 诊断准确率为96.1%(98/102), 显著高于MSCT诊断, 差异具有统计学意义($P = 0.006$, $P<0.01$).

2.3 MRI-DWI与MSCT在胃癌术前T分期诊断的比较 术后病理证实: 102例胃癌病灶位于贲门胃底37例, 胃体10例, 胃窦39例, 胃窦及胃体16例; 病理类型: 低分化腺癌77例, 中一低分化腺癌14例, 印戒细胞癌7例. 低分化腺癌伴印戒细胞癌4例: T分期: T1期29例, T2期24例, T3期37例, T4期12例. MSCT检测到72例病灶, MR检测到92例病灶. MRI-DWI和MSCT对胃癌T分期诊断准确率如表1. 结果显示, MRI-DWI对胃癌T分期的总体诊断准确率高于MSCT. 对于各T分期两者的诊断准确率的差异统计学意义($P<0.01$)(表1). MRI-DWI与手术病理比较: Kappa值 = 0.813, 一致性优; MSCT与手术病理比较: Kappa = 0.603, 一致性良.

3 讨论

胃癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病率在人类常见癌症位于第4位, 其死亡率位于恶性肿瘤第1位[6]. 临床工作中, 早期胃癌通常无典型症状, 大多数患者在确诊时已发展为进展期, 手术治疗依然为目前进展期胃癌治疗的重要手段. 胃癌术前除了明确病变部位以外, 胃癌分型及其T分期可进一步反映病变对于胃壁、胃浆膜和胃周器官的侵袭状况, 为手术及预后评估提供依据. 研究[7]报道, 术前胃癌分型及其T分期诊断与患者预后及生活质量高度相关, 在胃癌治疗中具有重要指导意义. 胃镜检查在胃癌诊断中的地位举足轻重, 其可以明确胃癌病变部位, 但并不能反映胃癌病变对周围组织的浸润程度, 难以应用胃癌术前的分型及T分期诊断. 病理活检是肿瘤分型及分期的金标准, 但是其操作方法复杂, 所需时间较长, 并且对患者造成创伤. 因此, 探索简单、快速和无创的胃癌术前分型及T分期诊断方法具有重要意义.

早期临床工作中, 多数医院主要采用EUS检查进行胃癌T分期诊断. 陈明敏等[8]早在2002年报道, 使用EUS检查术前T分期诊断准确率高达80.8%, 显著高于术中临床分期诊断, 在术前评估中具有重要临床价值. 胃癌浸润程度可由胃壁正常层次结构破坏程度来判定, 但纤维化和炎症改变同样可呈低回声, 从而妨碍 EUS准确T分期, 使EUS的应用具有一定局限性, 此外, 其也会对患者造成一定的不适感. 近年来, MSCT也应用于胃癌术前T分期诊断中, 邹子仪等[9]报道MSCT在胃癌T分期中诊断准确率高, 并应成为胃癌术前检查的常规项目. 但是, CT对胃浆膜面侵犯诊断准确性不高.

近年来, MRI技术不断进步, 尤其是一些快速、超快速序列的发明与应用, 使MRI在胃肠道疾病中的诊断应用越来越广泛, 为胃癌影像学研究开辟了新领域[10]. MRI-DWI诊疗手段就是其中之一, 弥散在人体的生理功能中起到了至关重要的作用, 他可以反映出人体内较多生理功能的物理过程, 是展现体内物质转运的一种方式[11]. MRI-DWI的设计原理是依据布朗运动即水分子弥散的不平衡性[12], 通过测量梯度场扩散前后患者体内组织结构信号变化的强弱长度, 以此检测水分子自由活动程度和运动的方向, 后者在一定程度上间接反映出患者身体组织内部的一些微结构特点与胃癌的变化情况, 为胃癌的诊断分期提供科学依据[13]. MRI-DWI具有无辐射损伤、扫描范围广, 可全角度成像, 其对软组织结果的分辨率高, 能显

示胃全貌, 准确判断癌肿对胃壁及胃周围器官的侵犯程度, 对胃癌的诊断、分期和术前评估具有较高的应用价值[14].

此项研究结果显示, 在胃癌分型诊断中, MRI-DWI诊断准确率高达96.1%, 显著高于MSCT诊断准确率(83.3%). 在胃癌T分期诊断中, MRI-DWI发现T1期胃癌有一定难度, 对其诊断的准确率为86.2%, 原因是MRI无法去完全分辨胃壁的每一层组织结构, 肿瘤被检出在很大程度上受肿瘤个体的大小、浸润其他组织的程度及胃壁的强化程度的影响, 而对T2、T3、T4分期诊断的准确率分别为87.5%、91.89%和100.0%, 可见看出随着癌肿对外侵犯的不断加深, MRI对其分期的诊断准确率也不断提升. MRI-DWI对胃癌T分期整体诊断准确率为90.20%, 高于MSCT的诊断准确率. MRI与手术病理比较Kappa值 = 0.719, 表明已经取得较好的一致性. 然而, MRI-DWI在胃癌诊疗中仍有较多因素限制, 诸如检查时间较长以及随之而带来的移动伪影、动态增强扫描显示范围较小等. 相信随着MR成像技术的不断进步和成像方法的不断完善, 以上难点会逐步得到解决[15].

总之, 含DWI的MRI对于胃癌术前临床T分期的评估准确率较高, 为胃癌患者根据病情所处的阶段制定个体化的治疗方案和评价预后具有重要的指导意义.

4 参考文献

1 李祎, 刘坤, 孙上也, 袁建军. 64层螺旋CT三期动态增强对胃癌的诊断及术前T分期的价值. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3595-3596
2 许静, 裴莉敏, 唐平. 磁共振成像对中晚期胃癌术前TNM分期的临床应用价值. 中国实验诊断学 2013; 17: 1699-1701
3 俞耀军, 卢明东, 王飞海, 孙维建, 李丕宏, 黄和, 郑志强, 林李淼, 黄品同, 程建敏, 张海燕, 谢作凯. 超声双重造影在胃癌术前TN分期中的价值. 中华普通外科杂志 2010; 25: 555-558
4 Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quant Imaging Med Surg* 2013; 3: 269-278 [PMID: 24273745 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.10.07]
5 Tunaci M. Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002; 42: 181-192 [PMID: 12044697 DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00035-9]
6 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107-2116 [PMID: 17513817 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5224]
7 申国强, 孙戈新, 刘建华. 胃癌多排探测器CT术前TNM分期应用研究进展. 中国老年学杂志 2012; 32: 5092-5095
8 陈明敏, 朱正纲, 张俊, 李琛, 燕敏, 尹浩然, 林言箴. 胃癌超声内镜分期和术中分期之比较. 外科理论与实践 2002; 7: 205-207, 217
9 邹子仪, 高振华. 多层螺旋CT在进展期胃癌术前分型及T分期的应用价值. 现代医院 2012; 12: 83-85
10 张伯生, 贾福艳. MRI在胃癌术后复发诊断中的应用价值. 中国中西医结合影像学杂志 2011; 9: 303-305
11 张若成, 李春艳, 杨兵, 张树暾. 磁共振弥散加权成像在肝癌介入治疗中的应用价值分析. 当代医学 2014; 20: 94
12 关永昌, 孔大亮, 赵宪林. 磁共振弥散加权成像在脑脂肪栓塞早期诊断中的应用. 中国实验诊断学 2012; 16: 1068-1069
13 苏阳春. 磁共振弥散加权成像在超急性期脑梗死诊断中的应用分析. 当代医学 2013; 19: 29-30
14 庞志红, 刘怡, 张峰. 磁共振成像对胃癌术前TNM分期的临床应用价值. 中国医学创新 2009; 6: 113-115
15 敖平, 黄娟, 张洪静, 余建群, 孙家瑜. 进展期胃癌MRI影像分析. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 109-111

同行评价

本文切实从临床实际问题出发, 比较了两种影像学方法在胃癌T分期诊断中的应用价值, 设计合理, 创新性较高, 为临床提供了一定的依据, 值得认可.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2440

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2440-2444
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性

林武华

背景资料
奥沙利铂方案辅助化疗在胃癌中具有重要的应用价值, 如何更好的选择一种预测指标在避免奥沙利铂耐药上具有重要的意义.

林武华, 武警四川总队医院肿瘤科 四川省乐山市 614000
林武华, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向的研究.
作者贡献分布: 本文主要由林武华完成.
通讯作者: 林武华, 主任医师, 614000, 四川省乐山市柏杨东路548号, 武警四川总队医院肿瘤科. lwhlin@163.com
电话: 0833-2452898
收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-03-30
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis

Wu-Hua Lin

Wu-Hua Lin, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, Leshan 614000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Wu-Hua Lin, Chief Physician, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, 548 Boyang East Road, Leshan 614000, Sichuan Province, China. lwhlin@163.com
Received: 2015-03-08 Revised: 2015-03-30
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in gastric carcinoma tissue, and to analyze its correlation with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis.

METHODS: One hundred and ten surgically treated gastric cancer patients who received oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy at Armed Police Corps Hospital of Sichuan from January 2010 to December 2011 were included. Immunohistochemical method was used for the determination of BRCA1 expression in gastric cancer, and the correlation between BRCA1 expression and clinical efficacy of chemotherapy and prognosis was then analyzed.

RESULTS: The effective rate of treatment in patients with positive expression of BRCA1 *vs* those with negative expression was 35.9% *vs* 60.6% ($P < 0.05$), the 3-year disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate were 30.8% *vs* 56.3% and 38.5% *vs* 64.8%, respectively ($P < 0.05$).

CONCLUSION: BRCA1 expression in gastric cancer can be used as a predictive index for efficacy of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and as an important indicator of prognosis in patients after radical operation for gastric carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast cancer susceptibility gene 1; Gastric cancer; Oxaliplatin; Chemotherapy; Prognosis; Correlation

Lin WH. Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2440-2444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2440

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

摘要

目的: 探讨胃癌组织中乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)表达状况, 并分析其与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性.

方法: 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 采取免疫组织化学方法测定胃癌组织中BRCA1表达, 分析BRCA1表达与患者的临床疗效与预后的相关性.

结果: BRCA1表达阳性 *vs* 阴性治疗有效率35.9% *vs* 60.6%, 差异有统计学意义(P<0.05); BRCA1表达阳性 *vs* 阴性患者3年无病生存(disease-free survival, DFS)率和总生存(overall survival, OS)率(30.8% *vs* 56.3%)、(38.5% *vs* 64.8%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 胃癌组织中BRCA1表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乳腺癌易感基因1; 胃癌; 奥沙利铂; 化疗; 预后; 相关性

核心提示: 胃癌组织中乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1)表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标.

林武华. 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2440-2444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2440

0 引言

胃癌是临床中常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取手术进行治疗, 术后辅以化疗, 从而降低复发, 提高其生活质量[1,2]. 铂类化疗药物是胃癌术后辅助化疗的常见药物, 而乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, *BRCA1*)是铂类化疗药物所导致细胞DNA损伤的修复基因, 与肿瘤铂类化疗药物耐药性具有相关性[3]. 国内相关研究[4]提出, BRCA1在胃癌组织中得到异常的表达, 但是对于预后指标依然缺乏. 国外有学者提出, BRCA1可以作为癌症患者化疗后的预测指标之一, 但是依然缺乏客观的认识[5,6]. 因此, 此次的临床研究重点分析胃癌组织中BRCA1表达状况, 并分析其表达与胃癌患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 男性患者60例, 女性患者50例, 患者的年龄35-77岁, 平均年龄为60.3岁±4.5岁. 临床肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期: Ⅱ期患者60例, Ⅲ期患者50例. 病理类型: 管状腺癌36例, 黏液腺癌30例, 乳头状腺癌25例, 印戒细胞癌19例.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本组的患者均实施胃癌根治性手术, 术后3-4 wk实施奥沙利铂方案辅助化疗, 130.0 mg/m^{2}奥沙利铂, 静脉滴注2 h, d1; 1000.0 mg/m^{2}卡培他滨, 2次/d, d1-14. 需要重复1次/3 wk, 均接受2个周期的化疗.

1.2.2 检查: 胃癌组织进行石蜡组织切片处理, 并且采取Envision二步法检测胃癌组织中的BRCA1表达状况, 选取肿瘤组织, 给予4.0%甲醛固定和脱水以及石蜡包埋等方法处理, 常规切片, 厚度为4.0 μm. 然后, 常规的脱蜡和水化和抗原修复到处理, 给予3.0%双氧水进行室温孵育, 给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 加入1∶100的鼠抗人BRCA1单克隆抗体, 在温室环境下培育处理, 之后给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 最后进行DBA显色观察, 苏木素进行对比染色. 同时, 给予梯度酒精进行脱水和二甲苯透明, 应用中性树脂封片, 在显微镜下观察. 磷酸盐缓冲液作为一抗阴性对照[7].

1.2.3 结果判定: BRCA1蛋白阳性定位细胞核, 且以棕黄色为主, 结果为阳性[8]. 依据免疫反应评估对其染色强度与阳性细胞数的百分比进行评估, 染色强度: 0分: 无色; 1分: 淡黄色; 2分: 棕黄色; 3分: 深棕色. 阳性细胞百分比评分: 0分: 阳性细胞计数<5.0%; 1分: 阳性细胞计数5.0%-25.0%; 2分: 阳性

研发前沿
此次的临床研究对胃癌患者术后应用奥沙利铂方案辅助化疗的预测指标进行分析, 为以后预测其临床疗效与预后提供参考. 研究中对乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)表达状况及其与临床疗效与预后进行分析.

相关报道
临床中已有研究显示BRCA1表达与癌症化疗疗效具有一定的联系, 可以作为临床疗效预测的指标.

创新盘点
此次的临床研究阐述了胃癌组织中BRCA1表达状况, 并且详细的分析其表达对奥沙利铂方案辅助化疗的疗效与预后影响, 总结出其临床应用的优越性.

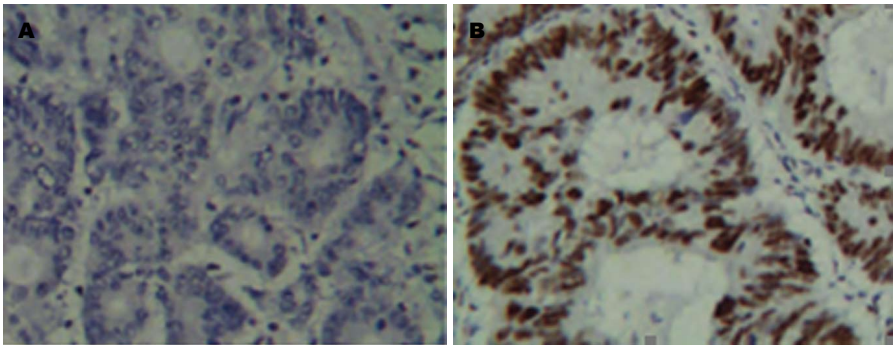


图 1 BRCA1蛋白在胃癌组织中表达(×200). A: 表达阴性; B: 表达阳性. BRCA1: 乳腺癌易感基因1.

表 1 BRCA1表达与化疗疗效关系

分组	*n*	CR	PR	PD	SD	有效率*n*(%)
BRCA1表达阳性	39	8	6	15	10	14(35.9)
BRCA1表达阴性	71	18	25	18	10	43(60.6)
χ^2值						7.391
*P*值						<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 稳定; SD: 进展.

表 2 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 *n*(%)

分组	*n*	DFS率	OS率
BRCA1表达阳性	39	12(30.8)	15(38.5)
BRCA1表达阴性	71	40(56.3)	46(64.8)
χ^2值	-	9.372	10.435
*P*值	-	<0.05	<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; DFS: 无病生存; OS: 总生存.

细胞计数26.0%-50.0%; 3分: 阳性细胞计数51.0%-75.0%; 4分: 阳性细胞计数在75.0%以上. 染色强度与阳性细胞计数评分乘积在2分或者2分以上为阳性, 乘积在2分以下为阴性.

1.2.4 观察指标: 以患者手术时间作为生存时间起点, 而以患者疾病复发或者死亡以及相关并发症作为重点事件. 观察指标无病生存(disease-free survival, DFS)与总生存(overall survival, OS)以及化疗临床疗效.

1.2.5 疗效评定: 依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行评估[9], 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(progression disease, PD)和进展(stable disease, SD). 治疗有效率 = CR%+PR%.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析, 计数资料采取χ^2检验, 组间差异采取Log-rank法进行检验, Cox回归模型进行多因素分析, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BRCA1蛋白表达状况 110例胃癌组织中, BRCA1蛋白表达阳性39例, 阴性71例(图1).

2.2 BRCA1表达与化疗疗效关系 BRCA1表达阳性治疗有效率为35.9%, BRCA1表达阴性治疗有效率为60.6%, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.3 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 BRCA1表达阳性患者3年DFS率和OS率均明显的低于BRCA1表达阴性, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.4 化疗后3年OS的Cox多因素分析 肿瘤分化程度和BRCA1表达状况均是化疗后3年OS的危险因素(表3).

3 讨论

胃癌在临床中属于常见疾病, 临床中常常采取手术治疗, 术后辅以化疗, 从而改善患者的临床症状, 并提高其生活质量. 奥沙利铂是胃癌术后化疗的常见药物, 主要作用靶点是DNA, 并且与细胞DNA发生相互结合, 从而形成链

应用要点
本研究在以后的临床应用价值高, 总结出胃癌组织中BRCA1表达状况对以后患者化疗药物的选择和疗效预测具有一定的优势.

表 3 化疗后3年OS的Cox多因素分析

因素	回归系数	标准误	Waldχ^2值	*P*值	OR(95%CI)
肿瘤分化程度	0.531	0.271	4.327	0.034	1.424(1.034-2.341)
BRCA1表达状况	0.552	0.269	5.318	0.013	1.725(1.212-2.662)

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; OS: 总生存.

■名词解释
预后: 指预测疾病的可能病程和结局; 无病生存: 指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间.

内或者链间DNA加合物, 最终导致DNA损伤与复制障碍, 诱导细胞死亡[10,11]. 临床资料[12]显示, 胃癌根治术后辅以化疗后生存率明显的高于单纯手术的效果. 因此, 临床中如何有效的选择标志物进行预测奥沙利铂方案治疗胃癌的效果在临床中具有重要的意义[13].

*BRCA1*属于抑癌基因, 该基因的表达产物常常与核苷酸剪切修复, 尤其在铂类药物所导致的肿瘤细胞DNA损伤修复过程中起到关键性的作用[14-16]. *BRCA1*基因的功能缺失或者突变会引起肿瘤细胞对导致DNA断裂化疗药物产生耐药性, 使得铂类药物耐药[17-19]. 经过此次的临床研究分析, 胃癌组织中其BRCA1呈现高表达, 且与奥沙利铂方案化疗的临床疗效和预后有着密切的联系. 数据显示, BRCA1表达阳性与阴性患者的临床治疗有效率比较差异有统计学意义. 进一步说明临床中可以将BRCA1表达状况进行预测奥沙利铂方案化疗的临床疗效[20-22]. 数据还显示, BRCA1表达阳性与阴性患者化疗3年的DFS率和OS率比较差异有统计学意义. 说明胃癌组织中BRCA表达与奥沙利铂方案化疗患者的预后有着密切的联系[23-26]. 经过化疗后3年OS的Cox多因素分析, BRCA1表达状况均是化疗后3年OS的危险因素. 说明BRCA1可以作为胃癌患者应用奥沙利铂方案化疗预后的指标[27-30].

总之, 胃癌组织中BRCA1表达与胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗的疗效、预后具有紧密的联系, 可以作为预测的指标.

4 参考文献

1 李勇. 胃癌发病部位及相关因素临床分析(附12525例病例分析). 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议, 2014
2 徐华明. 老年胃癌患者的临床特点分析. 中华老年医学杂志 2013; 32: 1212-1214
3 顾术东, 茅国新, 张曙. 晚期胃癌ERCC1和BRCA1表达与铂类化疗疗效及预后关系. 现代肿瘤医学 2013; 21: 2525-2528
4 徐红燕, 王红兵. 胃癌患者外周血与胃癌组织中BRCA1基因甲基化的关系及其意义. 现代肿瘤医学 2015; 23: 244-246
5 高福平. Her-2、p63、BRCA1在胃癌中的表达及意义. 江苏: 苏州大学, 2012
6 孙希印, 宋立强, 刘文圣, 刘兆军, 孙学青. 非小细胞肺癌中BRCA1、ERCC1和EGFR的表达及临床病理意义. 中国煤炭工业医学杂志 2010; 13: 963-966
7 张文君, 沈洁. BRCA1、hENT1和Topo1 mRNA水平与新鲜胃癌组织三维培养药物敏感性关系. 现代肿瘤医学 2012; 20: 504-508
8 梁发. ERCC1、BRCA1在胃癌中的研究进展. 齐齐哈尔医学院学报 2011; 32: 262-264
9 徐光辉, 李玉, 叶胜龙, 刘毅. 结直肠癌组织中ERCC1和BRCA1的表达及其与铂类化疗疗效的相关性. 复旦学报(医学版) 2011; 38: 315-323
10 温浙盛, 马骏, 侯景辉, 罗荣珍, 何洁华. ERCC1和BRCA1与非小细胞肺癌完全切除术后铂类化疗及预后的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 2030-2034
11 李跃军, 卓德斌. SOX方案对比FOLFOX4方案治疗进展期胃癌的临床观察. 肿瘤研究与临床 2014; 26: 42-44
12 吴梅青, 周旭坤, 李平, 罗毅, 刘顺顺, 李栋. 新辅助化疗对进展期胃癌根治术的影响. 中华普通外科杂志 2014; 29: 98-101
13 顾术东, 茅国新. 胃癌BRCA1的表达与奥沙利铂方案辅助化疗疗效及预后的关系. 广东医学 2013; 34: 3407-3410
14 朱宏伟, 岳秀兰, 杨文杰, 曹虹然, 白雪峰. 散发性胃癌中BRCA1基因突变研究. 包头医学院学报 2008; 24: 441-451
15 吴琍, 曹伟红, 陈庆峰, 郑玲莉, 吴艳艳. 散发性乳腺癌中BRCA1基因甲基化状态与其mRNA表达水平的相关研究. 外科理论与实践 2011; 16: 576-580
16 袁鹏, 徐晔, 欧阳涛, 王天峰, 范照青, 范铁, 林本耀, 解云涛, 李金锋. BRCA1和APC基因异常甲基化与乳腺癌蒽环类新辅助化疗疗效的相关性. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 282-286
17 Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T, Zhang M, Liu P. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 423 [PMID: 23292835 DOI: 10.1007/s12032-012-0423-5]
18 董云, 李志革. ERCC1、BRCA1在非小细胞肺癌的表达与顺铂耐药的研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1037-1041
19 徐光辉, 李玉, 刘毅. 结直肠癌组织乳腺癌易感基因1的表达及与铂类化学治疗疗效的关系. 中华消化杂志 2013; 33: 184-186
20 Zhang S, Yuan Y, Hao D. A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of BRCA1/2 mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *PLoS One* 2014; 9:

同行评价

本文研究新颖，实际的指导意义强. 尤其对以后临床工作具有较好的指导作用，且文章研究针对性强，值得应用.

e113169 [PMID: 25437005 DOI: 10.1371/journal.pone.0113169]

21 魏嘉. BRCA1及RAP80mRNA表达水平与胃癌铂类化疗预后的相关性研究. 第十五届全国临床肿瘤学大会暨2012年CSCO学术年会, 2012

22 宋文辉. ERCC1和BRCA1在晚期尿路上皮癌中表达的临床意义及与铂类化疗预后关系的研究. 天津: 天津医科大学, 2013

23 祝兰兰. ERCC1和BRCA1表达水平与NSCLC术后辅助化疗预后的相关性研究. 江西: 南昌大学, 2013

24 苏彤, 赵立军, 常文军, 王国萍, 何永超, 孙沁莹, 张宏伟, 李强, 曹广文. ERCC1、XPD和BRCA1基因多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗效果的相关性. 第二军医大学学报 2010; 31: 117-122

25 莫汉文, 李丽萍, 刘琦, 黄梨花. ERCC1、BRCA1、RRM1表达与含铂类方案治疗晚期NSCLC的关系研究. 中国临床研究 2011; 24: 283-284

26 赵西娟. 卵巢上皮性肿瘤中BRCA1和u-PAR蛋白的表达及临床病理意义. 河北: 河北医科大学, 2009

27 王立峰, 张微, 钱晓萍, 胡静, 禹立霞, 邹征云, 胡文静, 刘宝瑞. 恶性胸腹水中肿瘤细胞BRCA1和β-tubulin III的表达与多西紫杉醇药物敏感性的关系. 现代肿瘤医学 2011; 19: 1496-1500

28 Wang K, Xu L, Pan L, Xu K, Li G. The functional BRCA1 rs799917 genetic polymorphism is associated with gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Tumour Biol* 2015; 36: 393-397 [PMID: 25266802 DOI: 10.1007/s13277-014-2655-9]

29 Kim JW, Cho HJ, Kim M, Lee KH, Kim MA, Han SW, Oh DY, Lee HJ, Im SA, Kim TY, Yang HK, Kim WH, Bang YJ. Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1435-1443 [PMID: 23633032 DOI: 10.1007/s00280-013-2141-x]

30 Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, Kuligina ESh, Togo AV, Kornilov AV, Ivantsov AO, Imyanitov EN. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 545 [PMID: 23532817 DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2445

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2445-2449
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用

罗彩凤, 吕 妃, 张 敏, 朱菊华, 翟巧玲

罗彩凤, 吕妃, 张敏, 江苏大学医学院护理系 江苏省镇江市 212000
朱菊华, 镇江丹徒区卫生进修学校 江苏省镇江市 212000
翟巧玲, 江苏大学附属医院普外科 江苏省镇江市 212000
罗彩凤, 副教授, 副主任护师, 主要从事护理管理的研究.
江苏省高校哲学社会科学研究基金资助项目, No. 2012SJD630012
作者贡献分布: 本课题由罗彩凤、吕妃及张敏设计; 研究过程由吕妃、张敏、朱菊华及翟巧玲完成; 数据分析由吕妃完成; 本论文写作由罗彩凤、吕妃及张敏完成.
通讯作者: 罗彩凤, 副教授, 副主任护师, 212000, 江苏省镇江市学府路301号, 江苏大学医学院护理系.
lcf0105@163.com
电话: 0511-85038705
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-04-09
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-05-28

Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer

Cai-Feng Luo, Fei Lv, Min Zhang, Ju-Hua Zhu, Qiao-Ling Zhai

Cai-Feng Luo, Fei Lv, Min Zhang, Department of Nursing, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China
Ju-Hua Zhu, Zhenjiang Dantu District Health School, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China
Qiao-Ling Zhai, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China
Supported by: Jiangsu Province University Philosophy Social Science Research Funded Projects, No. 2012SJD630012
Correspondence to: Cai-Feng Luo, Associate Professor, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, School of Medicine, Jiangsu University, 301 Xuefu Road, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China. lcf0105@163.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-04-09
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To understand the self-care ability and self-care intention of patients with gastric cancer after surgery, and discuss the application of nurse-patient cooperation strategy in graded nursing.

METHODS: Self-care ability evaluation scale and self-designed fundamental nursing menu questionnaire were used to investigate 73 patients with gastric cancer after surgery coming from two general hospitals about their self-care ability, self-care intention and recognition of menu.

RESULTS: The primary care level lacked the dynamic evaluation of self-care ability. The secondary care level determined in accordance with the patients' self-care ability was not enough. The patients with ability to care for severe dependence had self-care intention. The self-care intentions of patients with ability to care for mild dependence differed. Fundamental nursing menu could satisfy the desire of the patients involved in nursing.

CONCLUSION: Evaluating self-care ability when executing the system of graded nursing is necessary. We should respect the wishes of patients involved in nursing. Fundamental nursing menu could express the patient's self-care intention well. Application of nurse-patient cooperation strategy in graded nursing is feasible.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
我国分级护理制度始于1954年, 建立分级护理制度, 能切实反映患者临床护理需求, 指导合理安排护理人力资源. 自创立以来, 该制度在提高医疗护理质量、规范护士行为、促进患者康复中起重要作用.

同行评议者
李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部; 郑雪梅, 副主任护师, 西安交通大学第一附属医院护理部

研发前沿
随着护理模式的转变, 现行分级护理制度在执行中存在护理级别与患者病情、自理能力吻合不够, 护理措施不能完全满足患者需求等问题, 导致护理质量滑坡, 如何准确评估患者自理能力、正确认识患者自我护理需求成为护理研究的焦点.

Key Words: Nurse-patient cooperation strategy; Patients with gastric cancer; Graded nursing system; Menu

Luo CF, Lv F, Zhang M, Zhu JH, Zhai QL. Application of nurse-patient cooperation strategy in postoperative graded nursing in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2445-2449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2445.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2445

摘要

目的: 了解胃癌患者术后分级护理中的自理能力与自我护理意愿现状, 探讨护患合作策略在分级护理中的应用.

方法: 采用自理能力测评量表、自行设计的“基础护理菜单”问卷, 对73例胃癌患者术后7 d内的自理能力、自我护理意愿、“菜单式”基础护理认可情况进行调查.

结果: (1)一级护理级别认定缺乏自理能力的动态评估; (2)二级护理级别认定与患者的自理能力吻合不够; (3)自理能力重度依赖的患者有自我护理意愿; (4)自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿高低不等; (5)“菜单式”基础护理能满足患者参与护理的愿望.

结论: 执行分级护理制度时需要动态评估自理能力, 同时应尊重患者参与护理的意愿. “菜单式”基础护理能较好表达患者的自我护理意愿, 护患合作参与分级护理的模式具有可行性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 护患合作策略; 胃癌患者; 分级护理; 菜单

核心提示: 执行分级护理制度时需动态评估患者自理能力, 同时应尊重患者自我护理意愿. “菜单式”基础护理能较好表达患者自我护理意愿, 护患合作分级护理模式具有可行性.

罗彩凤, 吕妃, 张敏, 朱菊华, 翟巧玲. 护患合作策略在胃癌患者术后分级护理中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2445-2449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2445.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2445

相关报道
以往的报道主要集中于医护合作分级护理模式的研究. 随着生活水平的提高, 患者对护理质量的要求越来越高, 不同护理级别的患者对护理服务有不同程度的自我护理需求, 患者参与分级护理的可行性及方式值得探讨.

0 引言

现行分级护理制度是保障我国护理质量的核心制度之一, 但该制度在执行过程中存在护理级别与患者病情、自理能力吻合不够, 护理措施不能完全满足患者实际需求等不足[1], 而准确评估患者自理能力、正确认识患者自我护理需求, 又是实施有效分级护理的关键. 本研究将患者选择“菜单”引入基础护理, 即通过护士测评患者自理能力和制定基础护理菜单、患者选择希望自我护理内容的菜单, 了解分级护理中不同级别患者的自理能力、自我护理意愿现状, 探讨护患合作策略在分级护理中的可行性. 现将调查情况汇报如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-06/2014-09江苏大学附属医院、镇江市第一人民医院普外科胃癌术后符合纳入排除标准的住院患者73例. 纳入标准: (1)经胃镜病理检查确诊为胃癌; (2)手术类型为开腹手术; (3)无认知障碍; (4)愿意配合调查. 排除标准: (1)手术类型为腹腔镜手术; (2)有认知异常或精神障碍; (3)拒绝参与调查. 73例患者中, 男性40例, 女性33例; 年龄50-81岁, 平均年龄60.51岁.

1.2 方法

1.2.1 自理能力测评量表: 按照2013年卫计委发布的关于护理分级的规定[2], 采用Brathel指数评定量表对患者进食、洗澡、修饰、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯10项日常生活活动进行评分, 总分100分. 依据评分将患者生活自理能力分为4个等级: ≤40分为重度依赖, 全部需要他人照护; 41-60分为中度依赖, 大部分需要他人照护; 61-99分为轻度依赖, 少部分需要他人照护; 100分为无需依赖, 无需他人照护.

1.2.2 “基础护理菜单”问卷: 以《住院患者基础护理服务项目(试行)》为指导[3], 将文件中的17项基础护理项目作为“菜单”问卷初选条目. 选择12名在普外科2个病区工作10年以上的资深护师对条目进行两轮咨询. 考虑菜单的实际可行性, 建议删除“留置导尿管护理”、“压疮的预防和护理”、“安全护理”、“失禁护理”4个条目, 将“翻身及有效咳嗽”改为“翻身”, “床上使用便器”改为“如厕”; 考虑活动对胃癌患者术后恢复的重要性, 建议添加“下床活动”条目. 两轮咨询结束后, 最终确定14个“菜单”条目, 包括床上翻身、床上移动、下床活动、洗脸梳

头、刷牙、洗头、洗脚、擦拭身体、会阴护理、穿脱衣服、进食进水、修剪指趾甲、如厕、整理床单位.

1.2.3 患者参与分级护理意愿问卷: 共4个条目, 每个条目设置肯定与否定两选项, 选择否定选项时需简单说明理由.

1.2.4 护理评估: 从胃癌患者术后第1天统计至第7天. 研究者记录患者当天的护理级别; 责任护士采用Brathel指数评定量表测评患者当天的自理能力等级; 研究者向患者解释调查目的, 征得同意后, 指导患者根据意愿选择当天希望自我护理的菜单内容. 护士评估自理能力与患者选择菜单内容分开进行, 互不干扰. 术后第7天, 研究者指导患者填写参与分级护理意愿调查问卷.

统计学处理 将数据输入SPSS18.0软件, 统计每天不同护理级别人数、各等级的自理能力人数、“菜单”问卷各条目被选择的人次数, 统计患者参与分级护理意愿问卷中每个条目和选项被选择的次数, 计算百分比或百分率.

2 结果

2.1 胃癌术后7 d中一级护理患者自理能力、菜单选择结果 对胃癌术后7 d中一级护理患者的自理能力测评结果没有“无需依赖”者, 其一级护理胃癌患者术后的自理能力与菜单选择情况如表1.

2.2 胃癌术后7 d中二级护理患者自理能力、菜单选择结果 自术后第4天起医嘱中有二级护理, 对术后第4-7天中二级护理患者的自理能力测评结果没有“重度依赖”者, 有3例是“无需依赖”者, 其二级护理胃癌患者术后的自理能力与菜单选择情况如表2.

2.3 患者对参与分级护理意愿的调查结果 患者对参与分级护理意愿的调查如表3.

3 讨论

3.1 不同护理级别患者的自理能力现状

3.1.1 一级护理级别认定缺乏自理能力的动态评估: 2013年卫计委关于护理分级的规定: 确定患者护理级别的依据是病情和自理能力, 一级护理患者的自理能力是重度依赖[2]. 表1数据显示, 一级护理下, 自理能力重度依赖的胃癌术后患者占大多数, 说明一级护理的评定与患者的自理能力大部分吻合. 术后第4天开始, 约一半的患者仍为一级护理, 而部分患者自理能力为中度依赖, 术后第6、7天, 约1/4的患者仍为一级护理, 部分患者的自理能力为中度依赖与轻度依赖, 这与一级护理的分级标准不完全相符, 分析其原因, 自术后第4天起, 部分胃癌患者已经可以下床活动, 自理能力逐渐提高, 但护理级别并没有随患者自理能力的变化而动态调整.

3.1.2 二级护理级别认定与患者的自理能力吻合不够: 2013年的分级护理规定: 二级护理患者的自理能力是中度依赖或轻度依赖[2], 本次调查的术后4-7 d中, 二级护理胃癌患者的自理能力多集中在中度依赖与轻度依赖, 术后第6、7天, 个别患者的自理能力为无需依赖, 分析其原因, 患者年龄相对轻, 术后恢复较快, 但也反映出医生开具二级护理医嘱时带有随意性和经验性[4]. 如何根据中度依赖和轻度依赖情况给予相应的基础护理有待探索, 有学者提出在护理级别的基础上划分自理能力等级[5-7], 或在护理分级的基础上尊重患者的意愿[1], 这些形式值得探讨.

3.2 不同自理能力患者的自我护理意愿不同

3.2.1 自理能力重度依赖的患者有自我护理意愿: 表1数据显示, 术后第1至3天, 所有胃癌患者的自理能力被评定为重度依赖, 认为生活全部需要他人照护, 但患者的菜单选择率仍在11.2%-20.1%. 调查中发现, 选择次数较多的是床上翻身、床上移动、梳头等, 说明这部分患者虽然因手术切口、治疗限制等暂不能自理, 但能意识到自我护理对术后恢复的重要性, 参与护理的态度积极, 在某些方面的自我护理意愿较强.

3.2.2 自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿高低不等: 表1、表2数据显示, 自理能力轻度依赖的患者其菜单选择率在63%左右, 说明部分自理能力轻度依赖的患者自我护理意愿并不高. 多数患者自觉术后病情严重或因家属的过多关心, 导致被动性护理增加, 过度依赖护士或家属的基础护理, 不愿尝试稍有难度的自我护理[8]; 部分患者因害怕身上的引流管在活动中会脱出而不愿多下床活动. 综上, 相同自理能力的患者其自我护理意愿也有所不同, 护士在测评自理能力的同时应考虑患者自我护理的意愿.

3.3 “菜单式”基础护理能满足患者参与护理

创新盘点

本研究设计“菜单式”基础护理内容. 通过对胃癌患者术后护理级别、自理能力、自我护理意愿调查提出, 在执行分级护理制度时应动态评估患者自理能力, 同时尊重患者自我护理意愿, “菜单式”基础护理能表达患者的自我护理意愿, 护患合作分级护理模式具有可行性.

应用要点

本研究深入了解了胃癌患者术后护理级别、自理能力与自我护理意愿现状, 探讨了护患合作策略在分级护理中应用的可行性, 对临床护理实践有指导意义. “菜单式”基础护理可行性强, 在临床中应用前景较好.

名词解释
分级护理: 是指患者在住院期间, 医护人员根据患者病情和/或生活自理能力, 确定并实施不同级别的护理, 并根据患者情况变化进行动态调整. 护理级别分为特级、一级、二级、三级护理. 其中, 特级护理要求最高, 三级护理要求最低.

表 1 胃癌术后7 d中一级护理患者的自理能力与菜单选择结果

术后	*n*	重度依赖人数	菜单选择率(%)	中度依赖人数	菜单选择率(%)	轻度赖人数	菜单选择率(%)
第1天	73	73	11.2	0	0.0	0	0.0
第2天	73	73	17.1	0	0.0	0	0.0
第3天	73	73	20.1	0	0.0	0	0.0
第4天	62	51	22.5	11	35.0	0	0.0
第5天	48	30	23.5	18	48.8	0	0.0
第6天	21	9	23.8	9	47.6	3	61.9
第7天	9	3	21.4	5	48.5	1	64.2

统计1 d内相同自理能力患者可选择的菜单项目总数和实际选择的人次数, 前者除后者得菜单选择率.

表 2 胃癌术后第4–7天中二级护理患者的自理能力与菜单选择结果

术后	*n*	中度依赖人数	菜单选择率(%)	轻度依赖人数	菜单选择率(%)	无需依赖人数	菜单选择率(%)
第4天	11	9	42.8	2	64.2	0	0.0
第5天	25	21	44.9	4	62.5	0	0.0
第6天	52	45	52.7	6	64.3	1	92.8
第7天	64	50	52.3	12	63.7	2	92.8

表 3 患者对参与分级护理意愿的调查情况 (*n* = 73)

项目	人数	百分比(%)
您是否愿意参与到分级护理的决策中		
愿意	59	80.8
不愿意	14	19.2
您是否希望护士在护理过程中考虑您自我护理的意愿		
希望	64	87.7
不希望	9	12.3
您是否认可“菜单式”基础护理		
认可	56	76.7
不认可	17	23.3
您认为“菜单式”基础护理能否满足您自我护理的意愿		
能	54	74.0
不能	19	26.0

的愿望 表3数据显示, 80.8%患者愿意参与分级护理决策, 19.2%患者不愿意, 不愿意的原因主要对分级护理内容不了解、对自身病情认识不足、参与决策需承担较高的医疗风险等. 但有87.7%患者希望护士在护理过程中考虑其自我护理意愿, 这与叶旭春等[9]、闫燕等[10]及魏畅等[11]的调查结果一致. 欲提供高质量的基础护理服务, 仅依据现行分级护理原则是远不能满足患者的不同需要[12], 卧床患者希望自理, 不同护理级别的患者对护理服务均有不同程度的自我护理需要[13,14], 医护人员应尊重患者的自我护理意愿, 帮助患者在参与中提升自理能力[15]. “菜单式”基础护理方式获76.7%患者认可, 认为该方式能满足其自我护理的愿望. 通过护士列出菜单、患者选择菜单这种护患合作的方式, 护士能很好地了解到患者的自我护理需求, 从而满足不同患者的个体化护理需要.

本研究表明, 执行分级护理制度, 除了关注患者病情外, 需要对自理能力进行动态评估. 在考虑病情和自理能力的同时, 还应尊重患者参与护理的意愿. “菜单式”基础护理能较好表达患者的自我护理意愿, 从而完善分级护理

制度的实施, 因此, 我们认为由医生下达护理级别医嘱, 护士测评患者自理能力并列出护理“菜单”、患者选择希望自我护理的“菜单”、护患共同完成“菜单”项目的护患合作分级护理模式具有可行性, 值得进一步推广和探讨.

4 参考文献

1 罗彩凤, 吕妃, 张敏. 护士对现行分级护理制度构成主体的评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 58-60
2 护理分级. 中国护理管理 2014; 14: 4-5
3 本刊编辑部. 卫生部印发《住院患者基础护理服务项目(试行)》等三个文件. 西部医学 2010; 22: 758
4 胡成文. 我国分级护理决策主体的研究状况. 中华护理杂志 2011; 64: 1139-1141
5 高小芬, 于卫华. 医养结合老年科患者自理能力与分级护理、护理时间的相关性研究. 中国护理管理 2014; 14: 249-253
6 张小青, 蔡艳丽, 李媚, 李燕. 整形科分级护理制度的改革与成效. 护理学杂志 2014; 29: 11-12
7 杨红叶, 梁娟铭, 那文艳, 王志英, 黎艳, 杜芸. 应用分度护理改进护理服务质量的成效. 中国护理管理 2010; 10: 29-31
8 程维, 刘雪琴, 申校燕, 杨晓华. 老年脑卒中患者真实体验的质性研究. 护理学报 2012; 19: 1-4
9 叶旭春, 刘朝杰, 刘晓虹. 基于扎根理论的互动式患者参与患者安全理论框架构建的研究. 中华护理杂志 2014; 49: 645-649
10 闫燕, 邵院玲, 张青青. 外科住院患者参与护理安全管理需求现状调查. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 67-69
11 魏畅, 王建荣, 张黎明, 冯志英, 郭俊艳. 综合医院分级护理服务体系的构建. 解放军护理杂志 2011; 28: 1-4
12 廖君, 解冬梅, 李世荣. 普通外科不同等级住院患者基础护理需求的调查分析. 中国医药导报 2013; 10: 116-117, 120
13 何华英, 尹世玉, 王玫, 王芸. 不同护理级别及自理能力老年患者基础护理服务需求与满足状况调查. 护理学杂志 2012; 27: 21-22
14 张爱萍, 张澜, 李军文, 刘珍. 老年住院患者与护士对基础护理服务自护需要认知差异研究. 农垦医学 2012; 34: 535-540
15 刘俊芬, 刘娇萍. 护患参与护理在产后的应用. 当代护士(下旬刊) 2014; 9: 64-65

同行评价

本文设计合理, 符合医学伦理要求, 护理实践符合国家卫计委的护理标准和规范, 调查方法可靠, 指标客观、真实, 结论对临床护理实践具有指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2450

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2450-2456
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值

杨 晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽

背景资料
肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的共同病理过程, 是可逆的, 而一旦发展为真正意义的肝硬化则是不可逆的. 因此肝纤维化的正确诊断具有重要临床意义. 目前肝穿刺病理学诊断仍是肝纤维化诊断的金标准, 但因其创伤性以及患者依从性差等临床应用受到限制. 因此非创伤性诊断的研究日益受到关注.

杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽, 沈阳市第六人民医院感染科 辽宁省沈阳市 110006
杨晴, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的研究.
作者贡献分布: 杨晴为本文主要设计者和完成者; 颜迎春、刘丹阳及辛晓丽提供部分数据; 张明香审校.
通讯作者: 杨晴, 主任医师, 110006, 辽宁省沈阳市和平区和平南大街85号, 沈阳市第六人民医院感染科.
qingyang23221854@163.com
电话: 024-31328908
收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-24
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Qing Yang, Ying-Chun Yan, Ming-Xiang Zhang, Dan-Yang Liu, Xiao-Li Xin

Qing Yang, Ying-Chun Yan, Ming-Xiang Zhang, Dan-Yang Liu, Xiao-Li Xin, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China
Correspondence to: Qing Yang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Shenyang City, 85 Heping South Street, Heping District, Shenyang 110006, Liaoning Province, China. qingyang23221854@163.com
Received: 2015-02-25 Revised: 2015-03-24
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of blood indicators in diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Clinical data for 522 patients with CHB who received liver biopsy at the Sixth People's Hospital of Shenyang city were collected. These patients were randomly allocated to a model group (n = 313) and a validation group (n = 209). In the model group, Logistic regression analysis was performed to determine the factors independently correlated with liver fibrosis stage (S), and a diagnostic model was then established. The model was also applied to the validation group to test its accuracy.

RESULTS: In the four indicators for liver fibrosis, hyaluronic acid (HA) and collagen type Ⅳ (CⅣ) were correlated with liver fibrosis stage. Platelet count (PLT) (OR = 0.227), γ-glutamyl transferase (GGT) (OR = 1.515), albumin (Alb) (OR = 0.438) and age (OR = 1.204) were independently correlated with liver fibrosis stage. The values of the area under receiver operating characteristic curve (AUROC) of the model based on these four independent factors in diagnosing S2-4, S3-4 and S4 (early liver cirrhosis) were 0.901, 0.904 and 0.893, respectively. Taking 0.040, 0.051 and 0.060 as cut-off values, respectively, the sensitivity and specificity were 82.5% and 85.4%, 84.3% and 82.5%, and 88.0% and 77.4%, respectively. The accuracy was 83.3%, 83.0%, and 79.2%, respectively. AUROC for the validation group was similar to that for the model group.

CONCLUSION: The model based on PLT, GGT, Alb and age can effectively predict liver fibrosis and early liver cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Chronic hepatitis B; Diagnosis

同行评议者
高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科; 胡国信, 主任医师, 副教授, 北京大学深圳医院

Yang Q, Yan YC, Zhang MX, Liu DY, Xin XL. Value of blood indicators in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2450-2456 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2450.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2450

摘要

目的: 评价血液指标在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化诊断中的价值.

方法: 选择入院并进行肝活检的CHB患者522例. 在模型组(313例)利用Logistic回归分析等构建预测模型, 并在验证组(209例)中检验模型的价值.

结果: 在模型组, 肝纤维化4项指标中透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, CⅣ)与肝纤维化分期相关. 其他指标中血小板(platelet, PLT)(OR = 0.227)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)(OR = 1.515)、血清白蛋白(albumin, Alb)(OR = 0.438)和年龄(OR = 1.204)是与肝纤维化分期相关的独立指标. 以此4项指标建立的模型诊断S2-4、S3-4、S4的ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)为0.901、0.904、0.893. 分别取界值为0.040、0.051、0.060时, 灵敏度和特异度为82.5%和85.4%、84.3%和82.5%、88.0%和77.4%, 准确率为83.3%、83.0%、79.2%. 验证组的AUROC与模型组比较差异无统计学意义.

结论: 基于血液指标PLT、GGT、Alb和年龄建立的模型能较准确检测肝纤维化和早期肝硬化, 减少肝活检的数量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; 慢性乙型肝炎; 诊断

核心提示: 本文以慢性乙型肝炎肝活检为对照, 通过血液相关指标标血小板(platelet)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase)和白蛋白(albumin)和年龄建立了简单的肝纤维化预测模型, 可以较准确地预测乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化, 为临床提供一种经济实用的肝纤维化诊断方法.

杨晴, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳, 辛晓丽. 血液指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2450-2456 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2450.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2450

0 引言

肝纤维化诊断主要靠肝穿组织学检查, 因其创伤性等原因临床应用受到限制. 因此非创伤性诊断的研究日益受到重视. 其中临床最常应用的间接指标有血常规和肝功能等, 直接指标有透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(precollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢP)、Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, CⅣ)(肝纤维化4项指标). 但尚无任何单项指标能准确地反映肝纤维化程度[1,2]. 本文以肝活检为对照, 建立诊断模型, 评判间接指标与直接指标的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 病例来自2003-04/2009-08入住沈阳市第六人民医院并进行肝活检的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 诊断符合2000年全国病毒性肝炎防治方案标准[3], 排除: (1)同时或重叠感染其他嗜肝病毒染者; (2)合并脂肪性等其他种类肝病以及失代偿期肝硬化和肿瘤者; (3)合并与肝外肝纤维化相关的疾病; (4)近期应用影响凝血功能的药物等. 以符合条件的522例为研究对象.

1.2 方法

1.2.1 组织学检查: 在B超定位后, 采用16G肝穿针针吸活检, 吸取的肝组织以40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 进行HE染色、Masson三色染色和或浸银染色. 病理诊断由3位有经验的病理医师阅片, 按照方案[3]进行诊断.

1.2.2 血液检查: 于肝穿刺前1 wk内清晨空腹采集静脉血. 共检测28项指标, 包括: 血小板(platelet, PLT)、红细胞计数(red cell count, RBC)、白细胞计数(white cell count, WBC)、血红蛋白含量(hemoglobin content, HB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、白蛋白(albumin, Alb)、球蛋白

研发前沿
目前肝纤维化非创伤性诊断主要集中在血清学和影像学方面, 而综合多项临床和生化指标建立预测模型仍是国内外研究的热点.

相关报道 目前已有较多的模型用于预测肝纤维化, 但主要是针对慢性丙型肝炎, 针对慢性乙型肝炎肝纤维化的模型较少, 有些模型中指标检测复杂或费用昂贵, 临床难以推广.

(globulin, Glb)、白球比(A/G)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UC)、血糖(glucose, Glu)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、载脂蛋白A1(apo-lipoprotein A1, Apo-A1)、Apo-B、HA、LN、PⅢP、CⅣ、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(hepatitis B virus desoxyribonucleic acid, HBV DNA)载量. 血细胞计数采用美国雅培公司CELL-DYN1800型全自动血细胞分析仪检测; 肝功生物化指标采用美国Abbott公司生产的全自动生物化学分析仪; HBV血清学标志物采用ELISA法, 采用KHBST360酶标仪; HBV DNA定量采用PCR法, 仪器为美国MJ公司生产的Opticon基因扩增仪, 试剂由深圳匹基公司提供. HA、LN、PⅢP、CⅣ采用放射免疫分析法, 试剂盒由上海海军军医研究所提供.

1.2.3 模型的建立: 利用单变量分析和Logistic回归分析分别建立单纯由间接相关指标构成的模型M以及含有直接相关指标的模型F, 并与张文胜等[4]建立的模型Fibroindex进行比较, Fibroindex = -6.290+1.678×ln(年龄)-1.786×ln(PLT)+1.177×ln(GGT)+1.019×ln(HA).

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析. 计量数据采用mean±SD(正态分布)或中位数(四分位数, P25-P75, 非正态分布)表示. 组间比较采用*t*检验(正态分布)或Mann-Whitney *U*非参数检验(非正态分布). 双因素相关分析采用Spearman相关分析及偏相关分析, 多因素分析采用二分类Logistic逐步回归分析, 诊断价值采用ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)进行评价. AUROC比较采用正态性*Z*检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 522例患者中男性411例(78.7%), HBV感染时间中位数为8(1-28)年, 家族史阳性为232例(44.3%). 肝组织镜下可供评价的汇管区数量均>5个. 炎症分级G1: 154例(29.5%)、G2: 122例(23.4%)、G3: 198例(37.9%)、G4: 48例(9.2%); 纤维化程度分期: S0: 95例(18.2%)、S1: 140例(26.8%)、S2: 105例(20.1%)、S3: 98例(18.8%)、S4: 84例(16.1%). 522例随机分为模型组(313例)和验证组(209例), 两组间性别、年龄、纤维化分期构成比和主要血液指标差异均无统计学意义.

2.2 各指标与肝纤维化分期的相关性 包括性别、年龄、血液等30项指标. 其中, 性别以“男”=1、“女”=2, HBeAg以“阴性”=0、“阳性”=1赋值. Spearman相关分析提示: 纤维化分期与炎症分级具有显著相关性(r = 0.913, P = 0.000), 若控制炎症分级对纤维化程度的影响, 经偏相关分析得出与肝纤维化分期相关的指标12项, 结果如表1.

2.3 肝纤维化相关指标分组比较及其诊断价值 在模型组, S0(n = 57)、S1(n = 84)、S2(n = 63)、S3(n = 59)、S4(n = 50). 经比较S1与S0组间差异有统计学意义的有Alb、AST、GGT 3项, AUROC分别为0.681、0.673、0.669, 均低于0.70, 诊断价值均较低. S2与S0-1组间差异有统计学意义的5项, 仅PLT的AUROC>0.70(0.743). S3与S0-2以及S4与S0-3组间差异有统计学意义并且AUROC>0.70的指标有多项. 若将S0-1组合并, S2-4定义为明显纤维化组, 两组间各项指标差异均有统计学意义, 其AUROC最高的是PLT(表1).

2.4 模型的建立 将上述S2-4与S0-1组间差异有统计学意义的间接相关指标以及包含有HA、ⅣC的血液相关指标分别作为解释变量, 进行向前Logistic回归分析, 分别建立模型(回归方程)M和F. 其中, M = 5.033+0.186ln(年龄)-1.482ln(PLT)+0.416ln(GGT)-0.826ln(Alb), F = 4.482-1.592ln(PLT)+0.536ln(GGT)-1.075ln(A/G)+1.334ln(HA); P = EXP(y)/[1+EXP(y)]. 相关参数如表2, 3.

2.5 模型价值分析 根据M和F的回归方程计算每个样本的预测概率(P), 以此分别绘制纤维化各分期的ROC曲线, 然后根据AUROC进行诊断价值的评价, 结果如表4. 可见模型M、模型F和本文验证的模型Fibroindex三者诊断S2-4、S3-4、S4的AUROC差异均无统计学意义(图1). 本文验证的Fibroindex的AUROC为0.882、0.886、0.867, 与张文胜等[4]模型Fibroindex模型组的AUROC(0.873、0.889、

表 1　模型组313例慢性乙型肝炎患者血液指标与肝纤维化分期的偏相关分析及组间比较

参数	数值	r_p	*P*值	S0-1与S2-4比较及AUROC		
				统计量	*P*值	AUROC
年龄(岁)	26.0(21.0-28.0)	0.174	0.001	Z = -6.498	0.000	0.716
血小板计数(10^9/L)	176.8±35.0	-0.238	0.000	t = 12.673	0.000	0.841
天冬氨酸转氨酶(IU/L)[1]	39.0(30.0-68.0)	0.133	0.020	Z = -4.508	0.000	0.645
γ-谷氨酰转肽酶(IU/L)[1]	20.0(13.0-34.0)	0.201	0.000	Z = -8.905	0.000	0.791
碱性磷酸酶(IU/L)[1]	150.0(118.0-195.0)	0.218	0.000	Z = -4.597	0.000	0.653
白蛋白(g/L)[1]	46.4(44.9-47.8)	-0.324	0.000	Z = -8.471	0.000	0.781
球蛋白(g/L)[1]	27.9(23.4-29.7)	0.289	0.000	Z = -5.786	0.000	0.691
白蛋白/球蛋白	1.8±0.3	-0.290	0.000	t = 9.006	0.000	0.764
总胆红素(μmol/L)[1]	13.8(10.5-19.5)	0.113	0.047	Z = -4.916	0.000	0.663
载脂蛋白A1(g/L)[1]	1.4(1.2-1.6)	-0.109	0.048	Z = -3.349	0.001	0.631
透明质酸(ng/mL)[1]	81.4(58.3-100.3)	0.248	0.000	Z = -6.744	0.000	0.721
Ⅳ型胶原(μg/L)[1]	45.8(40.2-56.1)	40.261	0.000	Z = -6.077	0.000	0.683

[1]采用中位数(四分位间距P25-P75)表示; r_p为偏相关系数. AUROC: ROC曲线下面积.

表 2　模型组慢性乙型肝炎患者间接相关指标的Logistic回归分析结果

指标	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)(95%CI)
年龄	0.186	0.082	5.094	0.024	1.204(1.025-1.414)
血小板计数	-1.482	0.223	44.254	0.000	0.227(0.147-0.352)
γ-谷氨酰转肽酶	0.416	0.150	7.660	0.006	1.515(1.129-2.034)
白蛋白	-0.826	0.201	16.976	0.000	0.438(0.296-0.648)
常数	5.033	1.055	22.737	0.000	153.387

表 3　模型组慢性乙型肝炎患者血液相关指标的Logistic回归分析结果

指标	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)(95%CI)
血小板计数	-1.592	0.240	44.027	0.000	0.203(0.127-0.326)
γ-谷氨酰转肽酶	0.536	0.156	11.809	0.001	1.710(1.259-2.322)
白蛋白/球蛋白	-1.075	0.251	18.367	0.000	0.341(0.209-0.558)
透明质酸	1.334	0.400	11.132	0.001	3.796(1.734-8.310)
常数	4.482	1.197	14.015	0.000	88.402

表 4　模型M、F和验证的模型Fibroindex诊断肝纤维化的AUROC(95%CI)比较

纤维化分期	M	F	Fibroindex[1]
S2-4 *vs* S0-1	0.901(0.867-0.935)	0.895(0.862-0.930)	0.882(0.846-0.919)
S3-4 *vs* S0-2	0.904(0.887-0.938)	0.913(0.883-0.846)	0.886(0.843-0.923)
S4 *vs* S0-3	0.893(0.855-0.930)	0.882(0.840-0.923)	0.867(0.820-0.914)

[1]本文验证的张文胜等建立的肝纤维化指数模型(Fibroindex). AUROC: ROC曲线下面积.

0.872)非常接近. 可见模型M的AUROC与Fibroindex相近. 模型M对肝纤维化各分期的评价结果如表5.

可见在模型组M诊断S2-4、S3-4、S4的

创新盘点

本文以慢性乙型肝炎肝活检为对照, 通过血液相关指标血小板(platelet, PLT)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)和白蛋白(albumin, Alb)和年龄建立了肝纤维化预测模型, 能较准确地预测乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化, 具有临床实际意义.

应用要点
由血液相关指标PLT、GGT和Alb与年龄建立的肝纤维化预测模型, 能较准确地预测肝纤维化以及早期肝硬化, 可根据不同的界值对肝纤维化各分期进行诊断, 方便经济.

表 5　M对肝纤维化和早期肝硬化(S4)的诊断价值

纤维化分期	分组	界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确率 (%)	阳性似然比 (%)	阴性似然比 (%)	AUROC
S2-4 *vs* S0-1	模型组	0.040	82.5	85.4	87.1	80.0	83.7	5.648	0.205	0.901
	验证组		79.8	84.6	86.8	77.7	82.3	5.189	0.238	0.905
S3-4 *vs* S0-2	模型组	0.051	84.3	82.5	71.4	90.9	83.0	4.815	0.191	0.904
	验证组		87.1	83.0	73.6	92.6	86.3	5.115	0.155	0.930
S4 *vs* S0-3	模型组	0.060	88.0	77.4	42.7	97.1	79.2	3.993	0.159	0.893
	验证组		90.9	77.3	43.7	97.8	79.4	4.009	0.118	0.902

AUROC: ROC曲线下面积.

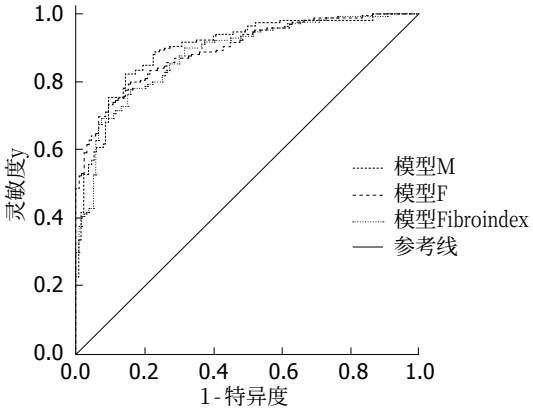


图 1　模型M、模型F、模型Fibroindex(验证)诊断S2–4的ROC曲线.

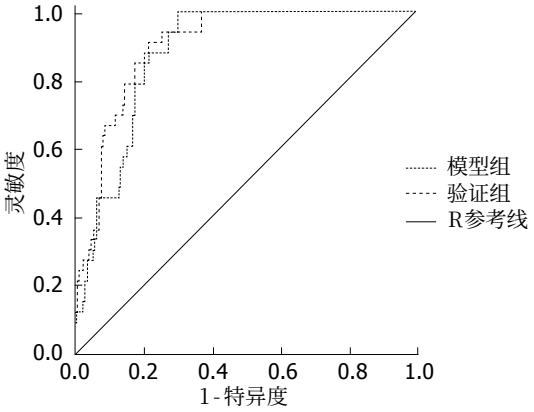


图 2　模型组和验证组诊断S4的ROC曲线.

AUROC分别为0.901、0.904、0.893, 最优界值分别为0.040、0.051、0.060, 其相应的灵敏度和特异度分别为82.5%和85.4%、84.3%和82.5%、88.0%和77.4%. 准确率为83.3%、83.0%、79.2%. 若以M界值≤0.040为排除S2-4的标准, 大约可鉴别出85.4%的无肝纤维化患者; 若以M界值≤0.051为排除S3-4的标准, 大约可鉴别出82.5%的无肝纤维化患者, 阴性预测值达90.9%. 若以M界值≤0.60为排除S4的标准, 大约可鉴别出77.4%的无肝硬化(S4)患者, 其阴性预测值达97.1%. 此外M诊断S2-4、S3-4和S4的阳性似然比>5.0或阴性似然比<0.2, 均有临床诊断价值. 将M以同样标准应用于验证组, 其各判定终点的AUROC分别为0.905、0.930、0.902, 与模型组比较无统计学意义(*Z*值分别为0.155、0.992、0.344, 均*P*>0.05), 两组的诊断效率基本接近(图2).

3 讨论

肝纤维化的形成主要是肝细胞的慢性损伤、炎症和不断的组织重建造成细胞外基质的过度沉积. 因此肝组织炎症与纤维化是密切相关的. 本文分析显示CHB患者肝组织炎症分级与纤维化程度具有显著相关性(r = 0.913, P = 0.000), 若控制炎症程度的影响, 经偏相关分析, 肝纤维化4项指标中仅HA、和CⅣ项与肝纤维化分期相关, 与多个临床研究相似[5-9]. 其中AUROC最高的是HA, 但低于某些间接指标如PLT、Alb等(表1). 本文由HA与其他血液指标建立的模型F的AUROC与单纯由间接相关指标建立的模型M的AUROC在纤维化各分期间差异无统计学意义(表4), 即诊断价值相近. 虽然HA和CⅣ是细胞外基质成分, 但并非肝脏特异, 其血清水平尚除受肝窦内皮功能、胆道排泌功能等影响[10]. 他们对肝纤维化的评判目前仍有分歧[2], 有待诊断试剂的进一步规范化. 而间接血液相关指标属于临床常规项目, 技术成熟, 应用方便, 目前已成为肝纤维化血液检测的重要部分. 本文经单因素分析和Logistic回归分析显示年龄

(OR = 1.204)、PLT(OR = 0.227)、GGT(OR = 1.515)、Alb(OR = 0.438)是肝纤维化的独立预测指标, 与多数文献报道类似[11-18]. 其中, 年龄在20岁基础上每增加5岁, 患有肝纤维化的可能性会增加1.204倍; PLT在100×10^9/L基础上, 每升高50×10^9/L, 患有肝纤维化的可能性会减少0.227倍; GGT在50 UL/L基础上, 每升高50 UL/L, 患有纤维化的可能性会增加1.515倍; Alb在30 g/L基础上, 每升高5.0 g/L, 患有纤维化的可能性会减少0.438倍. 由以上4项指标建立的模型M对肝纤维化具有较高的诊断价值. 他预测S2-4、S3-4、S4的AUROC均接近0.90, 诊断准确率为83.3%、83.0%、79.2%. 根据不同界值可分别设定肝纤维化和早期肝硬化的排除标准. 大约可使80.0%左右的无肝纤维化或早期肝硬化患者通过模型得到鉴别而免于肝活检. 以S2-4为分界建立模型, 亦符合临床抗病毒治疗的需要. 其中PLT减少源于肝脏纤维化和门静脉高压脾脏增大致使PLT破坏增加, 部分与肝细胞产生PLT生成素下降有关. GGT反映肝细胞损害程度, 其水平升高提示慢性肝损害后肝纤维化程度的加重. 肝纤维时由于有功能的肝细胞数量减少, Alb的合成减少, 造成Alb水平降低[19,20].

目前有关的肝纤维化模型中多数含有的指标与肝纤维化间接相关, 如天冬氨酸氨基转移酶与血小板计数比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio, APRI)[15]、FIB-4(fibrosis index based on the 4 factor)[16]等. 张文胜等[4]建立了由HA、年龄、PLT、GGT组成的模型Fibroindex, 诊断肝纤维化S≥2、S≥3、S4的AUROC均在0.88左右. 本文验证的结果与之相近, 其诊断肝纤维化各分期的AUROC与模型M差异无统计学意义. 模型M的AUROC均在0.88以上, 诊断价值不低于Fibroindex. 并且所涉及的指标简单、经济、重复性好, 更为方便实用.

本文应用血液相关指标PLT、GGT, Alb和年龄建立了简单的肝纤维化模型, 能较准确地预测纤维化和早期肝硬化, 便于临床肝纤维化程度的监测.

4 参考文献

1 徐铭益, 陆伦根. 肝纤维化诊断措施的评价. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 5712
2 蒋永芳, 李耐萍. 肝纤维化无创诊断的进展及展望. 科技导报 2011; 29: 75-78
3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 327-328
4 张文胜, 王宝恩, 王泰龄, 欧晓娟, 陈煜, 李琴, 王晓明, 钱林学, 马红, 贾继东. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的建立. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 169-173
5 欧晓娟, 王晓明, 王宝恩, 王泰龄, 马红, 尤红, 贾继东. 再评价血清学指标诊断慢性乙肝肝纤维化程度的价值-附83例肝穿病例. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 413-414
6 胡兴荣, 崔显念, 胡启托, 陈军. 血清肝纤维化指标与慢性肝炎肝纤维化程度的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1501-1503
7 尤丽英, 梁艳平, 杨婧, 杨黎宏, 孙琰, 马磊, 虞青, 杨娜, 杨晋军. 实时组织弹性成像与血清学指标及肝组织活检诊断肝纤维化的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4243-4249
8 Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 802-809 [PMID: 21198831 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06612.x]
9 刘丹阳, 杨晴, 林红, 张明香, 李佰君. 慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标与超声指标与肝纤维化分期的关系. 中华临床感染病杂志 2012; 27: 234-237
10 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 107-113 [PMID: 17399697 DOI: 10.1016/j.cca.2007.02.038]
11 刘卫平, 徐德军, 赵连荣, 陆忠华, 王玉华, 郎振为, 王贵强. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创检测模型建立及应用价值验证. 中华内科杂志 2008; 47: 308-312
12 杨秋连, 刘军. 慢性肝炎患者血小板参数与肝细胞纤维化程度的相关性. 实用预防医学 2011; 18: 1779-1780
13 徐桂娟, 杨晴, 陈阳. 慢性乙型肝炎患者血细胞计数与肝脏病理组织学的关系. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 182-184
14 杨晴, 丁世斌, 颜迎春, 张明香, 刘丹阳. 血液及超声指标对慢性乙型肝炎早期肝硬化的诊断价值. 中华临床感染病杂志 2014; 7: 339-345
15 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
16 Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, Mak B, Oo AM, Lim SG. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-672 [PMID: 16842322 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01287.x]
17 Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1569-1577 [PMID: 20796157 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x]

同行评价
本研究设计合理, 方法科学, 逻辑性强; 论文书写规范.

18 Wang D, Wang Q, Shan F, Liu B, Lu C. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 251 [PMID: 20735842 DOI: 10.1186/1471-2334-10-251]
19 崔文娟, 朱凤群. 慢性乙型肝炎肝硬化血小板减少影响因素的研究进展. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 78-80
20 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 10: 5-547

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2457

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2457-2462
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效

佟立新, 张 岁, 闫宝勇, 张 君, 王海舫, 解从君, 李保欣

佟立新, 张岁, 王海舫, 解从君, 李保欣, 河北医科大学第一医院中西医结合肝病诊疗中心 河北省石家庄市 050031
闫宝勇, 河北医科大学第一医院中心实验室 河北省石家庄市 050031
张君, 河北医科大学第一医院细胞治疗实验室 河北省石家庄市 050031
佟立新, 主任医师, 主要从事肝脏病的诊治研究.
河北省科技计划基金资助项目, No. 12276102D
作者贡献分布: 结果分析和论文撰写由佟立新完成; 选题和审校由闫宝勇完成; 文献检索、部分临床操作、病例收集由张岁完成; 脐带间充质干细胞分离、培养和鉴定由张君完成; 部分临床操作、病例收集由王海舫、解从君及李保欣完成.
通讯作者: 闫宝勇, 教授, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院中心实验室.
yanbaoyong111@163.com
电话: 0311-85917165
收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-03-25
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Bao-Yong Yan, Jun Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li, Live Disease Diagnosis and Treatment Center of Chinese and Western Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Bao-Yong Yan, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Jun Zhang, Cell Therapy Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Supported by: Hebei Provincial Science and Technology Program, No. 12276102D
Correspondence to: Bao-Yong Yan, Professor, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. yanbaoyong111@163.com
Received: 2015-02-20 Revised: 2015-03-25
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of different degrees of decompensated cirrhosis.

METHODS: Twenty patients with different degrees of hepatitis B virus related cirrhosis were enrolled, including 6 with Child-Pugh A disease, 8 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. On the basis of routine treatment, these patients were given intravenous infusion of human umbilical cord mesenchymal stem cells *via* peripheral vein (stem cell group). Another 20 patients with hepatitis B virus related cirrhosis comprised a control group and were given routine treatment, including 5 with Child-Pugh A disease, 9 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. The changes of liver function and coagulation function were detected before transplantation and 2, 4, 12 and 24 wk after transplantation. Clinical symptoms and side effects were also observed after stem cell treatment.

RESULTS: For patients with Child-Pugh A or B disease, the levels of albumin (ALB) and cholinesterase (CHE) in the stem cell group at 12 and 24 wk were significantly increased compared with those before treatment or in the control group after treatment ($P < 0.05$);

背景资料
肝硬化是所有肝病的终末期阶段. 肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排异药物, 限制了其在临床上的广泛应用. 干细胞移植技术被应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

研发前沿
研究发现间充质干细胞可以通过分化成肝细胞或通过抑制肝细胞的凋亡、促进肝细胞再生来发挥肝细胞样作用, 为肝硬化的治疗提供了新途径. 通过移植间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化逐渐成为研究的热点, 但该项技术对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索.

the value of prothrombin activity (PTA) was increased from 62% ± 15% pre-therapy to 80% ± 17% at 24 wk post-therapy in the stem cell group; the levels of PTA in the stem cell group were significantly increased compared with the control group at 4, 12, and 24 wk after treatment ($P < 0.01$); the levels of PTA in the stem cell group at 4, 12, and 24 wk after treatment were significantly increased than that before treatment ($P < 0.01$); there were no significant differences in levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin (TBIL) between the stem cell group and control group ($P > 0.05$). For patients with Child-Pugh C disease, there were no significant differences in levels of ALT, AST, TBIL, ALB, CHE or PTA between two groups or pre-therapy and post-therapy with stem cells. The clinical symptoms in the stem cell group were improved obviously compared with those in the control group in patients with Child-Pugh A or B disease ($P < 0.05$), although there were no significant differences between the stem cell group and control group in patients with Child-Pugh C disease ($P > 0.05$). No related complications or adverse effects were observed in these patients.

CONCLUSION: Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of decompensated cirrhosis is safe and effective, and the curative effect in patients with Child-Pugh A or B disease is much remarkable than those with Child-Pugh C.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Umbilical cord mesenchymal stem cells; Liver cirrhosis; Transplantation

Tong LX, Zhang S, Yan BY, Zhang J, Wang HF, Xie CJ, Li BX. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2457-2462 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2457

摘要

目的: 探讨人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效及安全性.

方法: 选择乙型肝炎肝硬化失代偿期患者20例, 其中Child-Pugh A级6例, B级8例, C级6例, 在常规保肝的基础上给予人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗, 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中Child-Pugh A级5例, B级9例, C级6例, 给予常规保肝治疗. 于术后2、4、12及24 wk观察不同程度肝硬化患者的肝功能和凝血功能的变化, 并观察临床症状的改善以及不良反应的发生情况.

结果: Child-Pugh A、B级患者: 术后白蛋白(albumin, ALB)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)升高, 于12、24 wk较术前及对照组均有明显改善($P<0.05$), 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)由术前平均62%±15%在24 wk上升至80%±17%, 于4、12、24 wk较术前及对照组均有明显升高($P<0.01$), 干细胞组与对照组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)自第2周始均有下降趋势, 但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$). Child-Pugh C级患者: 术后ALT、AST、TBIL、ALB、CHE、PTA与术前及对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$). Child-Pugh A、B级患者术后临床症状明显改善, 与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$), Child-Pugh C级患者临床症状改善程度两组间差异无统计学意义($P>0.05$). 所有患者均未发生严重不良反应及并发症.

结论: 经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化具有较好的临床疗效和安全性. Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 脐带间充质干细胞; 肝硬化; 移植

核心提示: 本研究经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化, 与对照组比较, 结果显示能更好地改善患者的肝功能及临床症状. 并且Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者.

佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海舫, 解从君, 李保欣. 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2457-2462 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2457

0 引言

肝硬化是由一种或多种原因引起的以肝组织弥漫性肝纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病, 是所有肝病的终末期阶段. 肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排异药物, 限制了其在临床上的广泛应用. 间充质干细胞具有自我更新、多向分化和免疫调节的作用[1], 被广泛应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径. 但干细胞移植对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索. 本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化患者, 观察其对不同程度肝硬化的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2014-09收治的20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-70岁, 平均56.4岁±10.4岁, Child-Pugh分级: A级6例, B级8例, C级6例, 给予脐带间充质干细胞静脉输注治疗. 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-71岁, 平均56.0岁±10.3岁. Child-Pugh分级: A级5例、B级9例、C级6例. 诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准. 排除标准: 已确诊有肝癌或其他脏器肿瘤, 严重的心肺脑疾病以及衰竭状态患者, 高度过敏体质, 有精神疾病者. 所有患者均给予保肝、口服抗乙型肝炎病毒药物等综合内科治疗.

1.2 方法

1.2.1 脐带间充质干细胞的制备: 选择健康产妇, 排除乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒及其他传染性疾病, 无病理妊娠者, 并签署知情同意书. 操作时严格按照脐带采集标准进行. 脐带自手术台取下后, 浸入含抗生素的生理盐水中, 4 ℃保存, 在超净台内取出脐带, 用PBS冲洗净脐动脉和脐静脉内的残余血液, 用止血钳和剪刀剔除上述血管, 将脐带剪成1 mm^3大小的组织块, 过100目筛网过滤收集细胞. 置于37 ℃, 50 mL/L CO_2孵箱进行培养. 3 d后全量更换培养液, 弃去未贴壁的细胞与杂质, 第6-7天后镜下可见贴壁生长的单个梭形细胞从组织块中游离出来, 再次换液. 获得的细胞长到80%融合时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 显微镜下观察, 控制消化时间, 培养液终止消化; 将细胞悬液1500 r/min离心5 min, 原代细胞以1∶1的比例进行传代, 记为P1代; P2代以后按1∶3或1∶4的比例传代. 收集第4代细胞, 细胞总数为(2-4)×10^7/mL. 流式细胞仪检测细胞表型并确定为脐带间充质干细胞.

1.2.2 移植: 患者取仰卧位, 采用外周静脉途径建立静脉留置针, 使用输血器输注, 输注脐带间充质干细胞前20 min给予苯海拉明注射液20 mg肌注, 0.9%氯化钠溶液建立静脉通路, 再给予脐带间充质干细胞静脉输注. 滴入时注意控制滴速, 100 mL悬液滴注30 min, 每位患者给予静脉输注2次, 每半月1次.

1.2.3 术后随访: 治疗后2、4、12及24 wk观察谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)的变化, 临床症状的改善、术后不良反应以及肝细胞癌的发生率、病死率.

统计学处理 所有数据采用SPSS13.0软件进行统计分析. 计量数据用mean±SD表示, 两组之间比较及组内治疗前后比较采用*t*检验, 计数资料行χ^2检验和fisher精确概率法, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床症状的改善情况 自第4周开始, 干细胞组Child-Pugh A、B级患者食欲改善12例(86%), 乏力改善13例(93%), 腹胀减轻12例(86%), 对照组食欲改善7例(50%), 乏力改善8例(57%), 腹胀减轻6例(43%). Child-Pugh A、B级患者干细胞组食欲、乏力、腹胀均较对照组明显改善($P<0.05$)(表1). 干细胞组Child-Pugh C级患者食欲改善5例(83%), 乏力改善4例(67%), 腹胀减轻4例(67%), 对照组食欲改善2例(33%), 乏力改善3例(50%), 腹胀减轻3例(50%). Child-Pugh C级患者干细胞组临床症状改善与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.2 Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况 干细胞组治疗后12、24 wk ALB、CHE较治疗前及对照组

相关报道
既往研究显示, 脐带间充质干细胞移植可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好.

创新盘点
本文从临床症状、肝功能、不良反应等方面综合评价脐带间充质干细胞移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效.

表 1 Child-Pugh A、B级患者临床症状的改善情况 [*n* = 14, *n*(%)]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	12(86)[a]	13(93)[a]	12(86)[a]
对照组	7(50)	8(57)	6(43)
χ^2值	4.094	4.762	5.600

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 Child-Pugh C级患者临床症状的改善情况 [*n* = 6, *n*(%)]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	5(83)	4(67)	4(67)
对照组	2(33)	3(50)	3(50)
*P*值	0.242	1.000	1.000

均升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 对照组ALB、CHE治疗后与治疗前比较无明显变化(*P*>0.05). 干细胞组治疗后4、12、24 wk PTA与治疗前比较明显升高, 差异有统计学意义(*P*<0.01), 且与对照组比较有显著改善(*P*<0.01), 对照组PTA治疗后4、12、24 wk有升高趋势, 但与治疗前比较差异无统计学意义(*P*>0.05). 两组ALT、AST、TBIL治疗后均有下降趋势, 组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 两组AST在治疗后24 wk较治疗前均有明显降低(*P*<0.05)(表3).

2.3 Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况 干细胞组治疗后ALB、CHE、PTA有升高趋势, 但其改善程度与治疗前及对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05). 两组ALT、AST、TBIL治疗后与治疗前比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 组间比较差异也无统计学意义(*P*>0.05)(表4).

2.4 不良反应的发生情况 20例患者脐血干细胞移植术后随访6 mo均未发现严重不良反应及并发症, 无肝癌发生, 无死亡患者.

3 讨论

脐带间充质干细胞是一种中胚层来源的成体干细胞, 具有多向分化、大量增殖及免疫调节的功能, 在一定条件下可以分化为肝细胞、骨细胞、软骨细胞、神经胶质细胞、脂肪细胞[2-5], 参与多种组织的损伤修复过程. 为失代偿期肝硬化的治疗开辟了一条新途径. Li等[6]提出人脐带间充质干细胞可以抑制肝脏的上皮间质转化和改善大鼠的肝纤维化. Yan等[7]用人脐带间充质干细胞移植治疗CCl_4诱导的肝损伤大鼠, 结果发现移植的脐带间充质干细胞能够抑制肝细胞凋亡, 促进肝细胞再生, 降低血清氨基转移酶, 减少肝细胞的变性. 临床研究[8-10]显示脐带间充质干细胞移植可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好. 但脐带间充质干细胞对不同程度肝硬化的治疗效果是否一致, 鲜见临床报道. 张善红等[11]采用骨髓干细胞经肝动脉移植治疗不同程度失代偿期肝硬化患者, 研究结果提示Child C级患者的肝功能无明显改善. 傅念等[12]经股动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因、不同程度的肝硬化患者, 从肝硬化患者Child-Pugh分级程度角度来观察疗效, 结果显示Child-Pugh B级患者有效率达100%, Child-Pugh C的患者有效率仅为50%. 本研究通过脐带间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者, 设立对照组, 对不同程度的肝硬化的临床疗效进行了分析.

本研究结果显示Child-Pugh A、B、C级患者脐带间充质干细胞移植后自第4周起, 患者的食欲、乏力及腹胀的改善情况均优于对照组, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异有统计学意义, Child-Pugh C级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异无统计学意义. 表明脐带间充质干细胞移植治疗可改善肝硬化患者的临床症状, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度优于Child-Pugh C级患者, 但由于样本数量少, 仍需加大样本量进一步研究.

Child-Pugh A、B级患者, 脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA均较治疗前升高, 差异有统计学意义, 且与对照组比较差异有统计学意义. Child-Pugh C级患者脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA也较治疗前有升高趋势, 但与治疗前及对照组比较差异均无统计学意义, ALB、CHE、PTA均为肝脏合成的指标, 表示脐带间充质干细胞可改善肝脏的合成储备功能, 其可能机制为干细胞可以分化为功能性肝细胞[13,14]或通过抑制肝细胞的凋亡, 分化各种生物活性因子促进肝细胞再生[15], 发挥肝细胞样作用, 使肝脏合成功能

表 3　Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 (n = 14, mean ± SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	43.06±26.54	62.45±36.76	30.49±12.51	33.98±6.15	3562.14±1324.69	62±15
	2	37.01±11.03	54.61±26.36	27.96±12.93	34.05±4.40	3629.29±1457.92	65±14
	4	36.29±12.06	55.20±25.93	29.96±13.02	35.34±4.31	3913.29±1277.21	75±15[bd]
	12	34.45±9.62	45.48±21.92	26.61±11.06	37.47±3.99[ac]	4462.43±1145.17[bd]	77±16[bd]
	24	32.41±9.18	44.73±21.09[a]	28.40±11.82	38.31±5.84[bc]	4482.07±1299.66[bc]	80±17[bd]
对照组	0	40.70±28.49	63.04±42.78	31.00±14.46	34.86±6.66	3702.14±1536.65	59±16
	2	34.18±23.95	53.47±35.19	26.98±11.34	35.24±6.19	3542.07±1564.62	58±16
	4	34.92±14.04	51.43±29.99	28.40±16.24	35.61±4.42	3357.86±1248.10	60±17
	12	31.68±17.93	47.69±24.41	26.54±16.84	33.89±3.53	3423.79±1151.91	62±15
	24	29.56±12.63	45.81±21.60[a]	29.29±10.36	35.64±5.06	3819.57±1209.17	63±16

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 0 wk; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

表 4　Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 (n = 6, mean ± SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	28.63±11.55	37.08±9.97	53.07±7.05	27.40±3.05	1846.50±178.70	46±10
	2	31.28±16.48	35.72±8.41	52.07±6.10	28.08±2.38	1906.17±245.76	47±11
	4	28.38±10.85	37.23±8.21	52.60±13.87	27.93±2.61	1882.17±167.44	48±11
	12	28.13±15.41	35.33±8.82	51.80±13.19	27.92±1.68	1885.50±234.75	48±15
	24	30.63±16.01	39.07±7.51	48.40±12.31	28.86±2.56	1899.67±292.29	49±8
对照组	0	24.57±9.90	35.58±7.68	47.43±12.40	27.62±4.01	2086.83±360.47	45±12
	2	25.00±11.36	33.42±7.76	41.85±9.03	30.73±8.89	2228.00±583.12	48±15
	4	24.00±9.86	40.38±11.35	46.77±15.88	29.43±5.60	2033.00±632.91	45±15
	12	24.40±10.13	37.68±9.12	47.90±19.12	27.82±4.73	2042.67±556.56	40±12
	24	25.68±9.60	35.20±7.62	44.20±15.00	28.90±5.84	2081.33±602.19	42±14

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

改善, 但其具体机制仍需进一步研究. Child-Pugh A、B级患者两组ALT、AST、TBIL较治疗前有下降趋势, 其中AST在治疗后24 wk较治疗前有明显降低, 差异有统计学意义, 但两组间比较差异无统计学意义, ALT、AST、TBIL为炎症损伤的指标, 考虑脐带间充质干细胞无明显改善肝脏炎症损伤的作用, 两组中ALT、AST、TBIL的改善与保肝降酶治疗有关. Child-Pugh C级患者两组ALT、AST治疗前后无明显变化, TBIL治疗后有下降趋势, 但与治疗前比较差异无统计学意义, 三者组间比较差异也无统计学意义, ALT、AST治疗前后变化不明显考虑与治疗前ALT、AST升高不明显或在正常范围内有关, TBIL改善考虑与综合保肝降酶有关. 根据本研究结果表明脐带间充质干细胞移植后Child-Pugh A、B级患者对肝脏合成储备功能的改善优于Child-Pugh C级患者, 分析可能原因: 肝功能Child-Pugh C级时肝脏出现明显肝窦变窄、血流受阻、肝内阻力增加, 影响门静脉血流动力学, 造成肝细胞缺氧和养料供给障碍. 且门脉压力增高, 加重肝细胞的营养障碍, 植入的干细胞因没有合适的“土壤”和微环境, 影响“归巢”和增殖分化. 但由于Child-Pugh C级患者例数少, 可能对疗效观察有一定的影响, 需加大样本量进一步继续观察.

本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化, 经外周静脉移植创伤小且操作简单, 能最大程度地减轻患者的痛苦, 并通过干细胞的“归巢”能力达到

应用要点

本研究显示脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化, 可以改善患者的肝功能及临床症状, 安全可靠, 值得在临床上推广.

同行评价
本研究设计合理, 操作过程规范, 资料详细, 统计分析正确, 结果可信, 有一定的推广和使用价值.

治疗效果, 不同程度的改善了肝硬化患者的临床症状和肝功能, 且无严重不良反应发生, 同时研究结果提示Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者, 表明肝硬化的程度越轻, 疗效越好, 但仍需要大样本长期观察.

4 参考文献

1 Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells* 2014; 6: 195-202 [PMID: 24772246 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.195]

2 Mennan C, Wright K, Bhattacharjee A, Balain B, Richardson J, Roberts S. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from different regions of the human umbilical cord. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 916136 [PMID: 23984420 DOI: 10.1155/2013/916136]

3 Fong CY, Subramanian A, Gauthaman K, Venugopal J, Biswas A, Ramakrishna S, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells undergo enhanced chondrogenic differentiation when grown on nanofibrous scaffolds and in a sequential two-stage culture medium environment. *Stem Cell Rev* 2012; 8: 195-209 [PMID: 21671058 DOI: 10.1007/s12015-011-9289-8]

4 Xu ZF, Pan AZ, Yong F, Shen CY, Chen YW, Wu RH. Human umbilical mesenchymal stem cell and its adipogenic differentiation: Profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *World J Stem Cells* 2012; 4: 21-27 [PMID: 22577495 DOI: 10.4252/wjsc.v4.i4.21]

5 Zhang HT, Fan J, Cai YQ, Zhao SJ, Xue S, Lin JH, Jiang XD, Xu RX. Human Wharton's jelly cells can be induced to differentiate into growth factor-secreting oligodendrocyte progenitor-like cells. *Differentiation* 2010; 79: 15-20 [PMID: 19800163 DOI: 10.1016/j.diff.2009.09.002]

6 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]

7 Yan Y, Xu W, Qian H, Si Y, Zhu W, Cao H, Zhou H, Mao F. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver Int* 2009; 29: 356-365 [PMID: 19141029 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01855.x]

8 Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, Xu R, Lin H, Wang S, Lv S, Chen L, Zou Z, Li B, Shi M, Zhang Z, Wang FS. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 85-92 [PMID: 23855301 DOI: 10.1111/jgh.12029]

9 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]

10 Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, Zhang A, Shi J, Chen L, Lv S, He W, Geng H, Jin L, Liu Z, Wang FS. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725-731 [PMID: 23197664 DOI: 10.5966/sctm.2012-0034]

11 张善红, 姜春明, 李荣宽, 严艳. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床研究. 中华临床医学杂志(电子版) 2012; 6: 1016-1018

12 傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2274-2278

13 Zheng G, Liu Y, Jing Q, Zhang L. Differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes in vitro. *Biomed Mater Eng* 2015; 25: 145-157 [PMID: 25538065 DOI: 10.3233/BME-141249]

14 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]

15 Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2463

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2463-2467
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价

刘 超, 邓智勇, 黄照略

刘超, 邓智勇, 云南省肿瘤医院核医学科 云南省昆明市 650118
黄照略, 中国人民解放军成都军区昆明解放军总院急诊科 云南省昆明市 650118
刘超, 医师, 主要从事医学影像与核医学研究.
作者贡献分布: 本文主要由刘超、邓智勇及黄照略共同写作完成.
通讯作者: 刘超, 医师, 650118, 云南省昆明市西山区昆州路519号, 云南省肿瘤医院核医学科. lcchaochaoliu@163.com
电话: 0871-68185656
收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Zhao-Lve Huang

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan Province, China
Zhao-Lve Huang, Department of Emergency Medicine, Kunming General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Kunming 650118, Yunnan Province, China
Correspondence to: Chao Liu, Physician, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, 519 Kunzhou Road, Xishan District, Kunming 650118, Yunnan Province, China. lcchaochaoliu@163.com
Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 in the management of ascites in patients with liver cancer.

METHODS: Seventy-nine liver cancer patients with ascites were divided into an observation group (40 cases) and a control group (39 cases). The control group was treated by intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2, and the observation group was treated with Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2. The ascites improvement, scores of quality of life questionnaire-C30 (QLQ-C30), clinical effects, and side effects were compared for the two groups.

RESULTS: The total rate of ascites improvement for the observation group was significantly higher than that for the control group ($P < 0.05$). The physical performance and cognitive function scores after treatment for the observation group were significantly higher than those prior treatment (74.71 ± 7.55 *vs* 61.13 ± 9.66, 78.64 ± 8.17 *vs* 73.62 ± 7.51, $P < 0.05$). The role function, emotional functioning, and social function scores after treatment for the observation group were significantly lower than those prior treatment (44.20 ± 7.29 *vs* 68.31 ± 7.54, 64.88 ± 7.11 *vs* 76.57 ± 8.14, 54.60 ± 8.39 *vs* 67.18 ± 7.55, $P < 0.05$). The emotional functioning score after treatment for the control group was significantly higher than that prior treatment (63.48 ± 8.55 *vs* 70.83 ± 7.44, $P < 0.05$). The role function and social function scores after treatment for the observation

■背景资料
原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 临床具有病情隐匿、进展快等特点, 预后较差. 患者在诊断确诊为肝癌时, 往往已处于病症晚期, 失去根治性手术机会. 研究有效的治疗措施, 对于提高患者生存率、改善患者生活质量具有重要意义.

■同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

研发前沿
肝癌腹水患者临床表现为黄疸、乏力、消瘦等, 对生活质量造成严重影响.

group were significantly lower than those for the control group (44.20 ± 7.29 *vs* 53.37 ± 8.24, 54.60 ± 8.39 *vs* 62.87 ± 9.61, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 can reduce ascites and improve the physical performance and cognitive function in liver cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jiawei Chailing decoction; Cisplatin; Interleukin-2; Ascites; Clinical effects

Liu C, Deng ZY, Huang ZL. Jiawei Chailing decoction combined with intraperitoneal injection of cisplatin and interleukin-2 for management of ascites in liver cancer patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2463-2467 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2463.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2463

摘要

目的: 探讨加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果.

方法: 随机抽取2012-01/2014-11云南省肿瘤医院收治的79例肝癌腹水患者的临床资料. 按照临床治疗方法不同将患者分为观察组(40例)和对照组(39例). 对照组患者采取顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗. 观察组患者采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗. 观察两组患者腹水改善情况、QLQ-C30生命质量评分、临床疗效、不良反应等指标.

结果: 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组(87.50% *vs* 56.41%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能评分显著高于治疗前[(74.71分±7.55分 *vs* 61.13分±9.66分)、(78.64分±8.17分 *vs* 73.62分±7.51分)], 角色功能、情绪功能、社会功能评分显著低于治疗前[(44.20分±7.29分 *vs* 68.31分±7.54分)、(64.88分±7.11分 *vs* 76.57分±8.14分)、(54.60分±8.39分 *vs* 67.18分±7.55分)], 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 对照组患者情绪功能评分显著高于治疗前(63.48分±8.55分 *vs* 70.83分±7.44分), 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能和社会功能评分均显著低于对照组[(44.20分±7.29分 *vs* 53.37分±8.24分)、(54.60分±8.39分 *vs* 62.87分±9.61分)], 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗总有效率显著高于对照组(85.00% *vs* 30.77%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组(35.00% *vs* 61.54%), 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果佳, 患者腹水改善总有效率较高, 躯体功能、认知功能改善较好, 而且疲倦、恶心呕吐、气促、失眠、食欲丧失、腹泻评分较好, 不良反应白细胞减少发生率较低.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 加味柴苓汤; 顺铂; 白介素-2; 肝癌腹水; 临床效果

核心提示: 本文研究结果显示, 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$).

刘超, 邓智勇, 黄照略. 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2463-2467 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2463.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2463

0 引言

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 临床具有病情隐匿、进展快等特点, 预后较差. 患者在诊断确诊为肝癌时, 往往已处于病症晚期, 失去根治性手术机会[1]. 研究有效的治疗措施, 对于提高患者生存率、改善患者生活质量具有重要意义. 肝癌腹水是肝癌晚期的严重并发症之一, 危及患者生命. 中医药在治疗肝癌腹水方面, 主要以调整机体内环境、减轻症状为治疗目标, 疗效独特. 云南省肿瘤医院采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水, 收到较好的临床效果. 现将研究结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2014-11云南省肿瘤

医院收治的79例肝癌腹水患者的临床资料. 患者均符合西医《内科肿瘤学》[2]和中医《中医病症诊断疗效标准》[3]. 纳入标准: 预计生存期超过3 mo; 患者知情同意, 签署知情协议书; 心电图正常; 符合研究用药, 可配合完成本研究. 排除标准: 非原发性肝癌引起的腹水; 合并其他恶性肿瘤史; 严重心血管疾病; 妊娠期或哺乳期女性. 按照临床治疗方法不同将患者分为观察组(40例)和对照组(39例). 观察组: 男性患者22例, 女性患者18例; 患者年龄范围为42-69岁, 平均年龄为58.22岁±5.19岁; 原发肿瘤部位: 肝右叶24例, 肝左叶15例, 全肝脏1例; 腹水程度: 轻度24例, 中度15例, 重度1例; TNM分期: Ⅲ期12例, Ⅳ期28例. 对照组: 男性患者22例, 女性患者17例; 患者年龄范围为42-70岁, 平均年龄为59.18岁±6.33岁; 原发肿瘤部位: 肝右叶24例, 肝左叶14例, 全肝脏1例; 腹水程度: 轻度23例, 中度15例, 重度1例; TNM分期: Ⅲ期12例, Ⅳ期27例. 经统计学分析, 两组患者在性别、年龄、腹水程度、原发肿瘤部位等一般资料方面, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 顺铂(齐鲁制药厂, 国药准字: H37021356, 30 mg×5支); 白介素-2(商品名: 辛洛尔, 上海华新生物高技术有限公司, 国药准字: S10970042, 10万IU/瓶).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者采取顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗. 腹腔内注射: 抽取腹水, 注入化疗药物等. 60 mg顺铂, 100万单位白介素-2, 患者15 min变换1次体位, 连续治疗2 h. 治疗4 wk为1个疗程. 观察组患者采取加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗, 腹腔内注射方法同对照组. 加味柴苓汤基本方: 柴胡10 g、猪苓30 g、党参10 g、炒白术15 g、桂枝5 g、泽兰30 g、甘草3 g、茯苓30 g、泽泻30 g、黄芩10 g、姜半夏10 g、莪术15 g、生姜5 g. 1剂/d, 水煎至300 mL, 口服, 2次/d. 治疗4 wk为1个疗程.

1.2.2 观察指标: 观察两组患者腹水改善情况、QLQ-C30生命质量评分、临床疗效、不良反应等指标.

腹水疗效评价: 完全缓解: 患者经治疗后, 腹水症状完全消失, 可持续1 mo以上. 显效: 患者经治疗后, 腹水情况明显改善, 可持续1 mo以上. 有效: 患者经治疗后, 腹水情况有所改善. 无效: 患者经治疗后, 腹水情况无改善, 甚至更严重.

QLQ-C30生命质量评分采取欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表EORTC QLQ-C30进行评估.

临床疗效评价: 根据《中药新药临床研究指导原则》进行症状积分评价, 治疗前后积分差达70%及以上为显效, 治疗前后积分差达30%及以上为有效, 其他无效.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 腹水改善情况比较 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 QLQ-C30生命质量评分比较 治疗前, 两组患者躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能评分差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能评分显著高于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能评分显著低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后, 对照组患者情绪功能评分显著高于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后, 观察组患者角色功能和社会功能评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 临床疗效比较 观察组治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 不良反应比较 观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 两组患者贫血、血小板减少发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表4).

3 讨论

肝癌腹水患者临床表现为黄疸、乏力、消瘦等, 对生活质量造成严重影响[4,5]. 机体的免疫功能和肿瘤的发生、发展有着密切的联系. 通过调节机体免疫功能, 能够改善其自身抗肿瘤的能力, 使得肿瘤患者走向康复[6-8]. 肝癌腹水属中医学中的“臌胀”范畴, 其发病机制和肝、脾、肾的功能失调有关. 机体发生

相关报道 现代药理学研究认为, 加味柴苓汤可以改善机体自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)活性, 有着较好的免疫调节功能.

应用要点
肝癌腹水是肝癌晚期的严重并发症之一, 危及患者生命. 中医药在治疗肝癌腹水方面, 主要以调整机体内环境、减轻症状为治疗目标, 疗效独特.

表 1 两组患者腹水改善情况比较 *n*(%)

分组	*n*	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	4(10.00)	20(50.00)	11(27.50)	5(12.50)	35(87.50)[a]
对照组	39	0(0.00)	14(35.90)	8(20.51)	17(43.59)	22(56.41)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组患者QLQ-C30生命质量评分比较 (mean ± SD)

分组	*n*	时间	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能
观察组	40	治疗前	61.13±9.66	68.31±7.54	76.57±8.14	73.62±7.51	67.18±7.55
		治疗后	74.71±7.55[a]	44.20±7.29[ac]	64.88±7.11[a]	78.64±8.17[a]	54.60±8.39[ac]
对照组	39	治疗前	66.96±8.88	56.38±8.79	70.83±7.44	73.08±6.55	67.34±9.22
		治疗后	67.13±8.93	53.37±8.24	63.48±8.55[a]	76.35±8.22	62.87±9.61

[a]*P*<0.05 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	6(15.00)	28(70.00)[a]	6(15.00)	34(85.00)[a]
对照组	39	0(0.00)	12(30.77)	27(69.23)	12(30.77)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 4 两组患者不良反应比较 *n*(%)

分组	*n*	白细胞减少	贫血	血小板减少
观察组	40	14(35.00)[a]	12(30.00)	10(25.00)
对照组	39	24(61.54)	12(30.77)	12(30.77)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

肝癌腹水, 是因肝失疏泄、肾失开合所致, 使得气滞、血瘀[9-11]. 治疗的时候, 则应该疏肝理气、活血祛瘀[12-14]. 中药加味柴苓汤能够使得肝气舒畅、气机复常, 具有较好的抗癌利水之功效.

现代药理学研究认为, 加味柴苓汤可以改善机体自然杀伤细胞(natural killer, NK)和淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer, LAK)活性, 有着较好的免疫调节功能. 另外, 该药物还能够保护肝细胞, 促使损伤肝细胞快速修复, 对肝纤维化有很好的抑制效果. 本文研究结果显示, 观察组腹水改善总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 治疗后, 观察组患者躯体功能、认知功能显著高于治疗前, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 治疗后, 观察组患者角色功能、情绪功能、社会功能显著低于治疗前, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 可见通过加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水, 能有效提高患者的腹水改善情况, 改善生活质量[15,16].

白介素-2主要成分为重组人白介素, 是一种多肽类免疫增强剂, 可以诱导干扰素和多种细胞因子的分泌. 白介素-2在临床上多被用于肿瘤辅助治疗和癌性胸、腹水的治疗. 在治疗肝癌腹水方面, 联合使用白介素-2, 效果较好. 本文研究结果显示, 观察组治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 观察组不良反应白细胞减少发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 两组患者贫血、血小板减少发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05). 可见该方法能够改善治疗效果, 缓解患者不良反应发生情况.

总之, 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果佳, 患者腹

水改善总有效率较高, 躯体功能、认知功能改善较好, 而且疲倦、恶心呕吐、气促、失眠、食欲丧失、腹泻评分较好, 不良反应白细胞减少发生率较低. 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 杨科, 杨启. 肝癌切除联合断流术治疗原发性肝癌合并门静脉高压症的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2780-2783
2 孙燕. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 581, 996
3 国家中药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1995: 11
4 林海永. 复方苦参注射液联合顺铂腹腔灌注治疗肝癌腹水临床观察. 广西中医药 2013; 36: 32-33
5 杨志新, 尤建良, 浦琼华. 调气行水合剂对肝癌腹水小鼠模型细胞凋亡基因的影响. 中国生化药物杂志 2014; 39: 64-67
6 杨志新, 尤建良. 调气行水合剂联合腹腔注射顺铂IL-2治疗肝癌腹水的实验研究. 四川中医 2014; 32: 41-44
7 陈国荣, 李君艳, 郭康, 刘雨晴, 王阳, 杨爱红. 复方苦参注射液联合腹腔内化疗治疗肝癌腹水临床观察. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 66-67
8 王睿林, 王立福, 王仲霞, 何婷婷, 王蔓, 李永纲. 中药治疗肝癌研究现状. 传染病信息 2012; 25: 189-192
9 刘浩. 中医复方对肝硬化腹水患者腹水中LDH、GLU、SAAG的改变和临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5521-5525
10 郑伟民, 朱肖鸿, 付淑艳. 原发性肝癌腹水的中西医结合治疗进展. 内蒙古中医药 2012; 31: 64-65
11 徐珩, 李平, 陈姣, 夏克春, 朱永中, 李鹰. 恶性腹水的发生机制及中医药治疗概况. 中医杂志 2011; 52: 1249-1252
12 尤建良, 李霞, 杨志新. 中药调气行水方联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床观察. 辽宁中医杂志 2010; 37: 2176-2178
13 习建冬. 慢性乙型肝炎乙肝肝硬化乙肝后肝癌等肝病患者幽门螺杆菌感染情况研究. 河北医学 2015; 21: 42-45
14 肖作汉, 孟冈, 王立志, 孙文锦. 腹腔积液细胞DNA倍体及miRNA-21联合检测对肝细胞癌诊断的临床价值. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 93-98
15 戚益铭, 吴霜霜, 沈敏鹤, 阮善明, 郑璐. 中医药治疗原发性肝癌研究述评. 中医学报 2015; 30: 14-16
16 黄丁平, 白广德, 练祖平, 秦冰, 涂英华, 黄伟师. 扶肝消积法用于中晚期肝癌化疗的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 310-311

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本文就加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价, 文章撰写逻辑性强, 有一定的临床指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2468

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2468-2474
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析

刘 佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王 甦

刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王甦, 扬州大学医学院附属苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001
刘佳, 在读硕士, 主要从事肝癌的诊断与治疗研究.
作者贡献分布: 此课题由刘佳与王甦设计; 研究过程及数据分析由刘佳、朱琴梅及胡弘毅操作完成; 本论文写作由刘佳完成; 王甦审校.
通讯作者: 王甦, 副教授, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市广陵区南通西路98号, 扬州大学医学院附属苏北人民医院消化内科. 15312811823@163.com
电话: 0514-87373375
收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-24
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

背景资料
肝癌发病机制复杂. 目前认为病毒感染、饮食习惯、环境因素等与肝癌发生密切相关. 此外, 遗传因素和肝癌易感性也有密切关系, 寻找与肝癌相关的遗传位点对于肝癌的诊断及防治至关重要.

Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis

Jia Liu, Qin-Mei Zhu, Hong-Yi Hu, Su Wang

Jia Liu, Qin-Mei Zhu, Hong-Yi Hu, Su Wang, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Su Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Medical College of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Guangling District, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 15312811823@163.com
Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-24
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To explore the correlation between X-ray repair cross complementing group 1 (XRCC1) Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations.

METHODS: All studies related to XRCC1 Arg399Gln polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in Chinese subjects published from January 1, 2000 to January 10, 2015 were searched in PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI, CBM, VIP and WanFang databases. We identified the studies according to inclusion and exclusion criteria. The pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Stata 12.0 software. Publication bias and sensitivity were also evaluated.

RESULTS: A total of 13 studies comprising 2972 cases and 3789 controls were finally included. Meta-analysis showed that, compared to Arg/Arg and Arg/Arg + Arg/Gln, XRCC1 399Gln/Gln genotype increased the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, $P < 0.001$; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, $P = 0.003$). Compared to Arg/Arg, Gln/Gln + Arg/Gln genotype increased the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, $P < 0.001$). Gln genotype increased the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese populations (OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, $P < 0.001$).

CONCLUSION: XRCC1 Arg399Gln polymorphism seems to be involved in hepatocellular carcinoma risk. XRCC1 399Gln/Gln genotype increases the susceptibility

同行评议者
史颖弘, 副教授, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

to hepatocellular carcinoma in Chinese populations.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: XRCC1; Hepatocellular carcinoma; Polymorphism; Chinese population; Meta-analysis

Liu J, Zhu QM, Hu HY, Wang S. Association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese populations: A Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2468-2474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2468.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2468

摘要

目的: 系统评价中国人群X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, XRCC1) Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性的关系.

方法: 在PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI、CBM、VIP及万方数据库中检索2000-01-01/2015-01-10发表的所有有关中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性关系的相关文献. 按照纳入和排除标准独立选择文献、提取资料, 采用Stata12.0软件进行Meta分析, 计算合并比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI), 并进行敏感性分析和发表偏倚的估计.

结果: 按照入选标准, 共纳入13个研究, 包括2972例患者和3789例对照者. Meta分析结果显示, 与基因型Arg/Arg、Arg/Arg+Arg/Gln分别进行比较, 基因型Gln/Gln均增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, P<0.001; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, P = 0.003); 与基因型Arg/Arg进行比较, 基因型Gln/Gln+Arg/Gln增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, P<0.001). 与等位基因Arg-allele比较, 等位基因Gln-allele增加中国人群罹患肝癌的风险(OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, P<0.001).

结论: XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性相关, 基因型Gln/Gln增加中国人群罹患肝癌的风险.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: X线修复交叉互补基因1; 肝癌; 基因多态性; 中国人群; Meta分析

核心提示: 本研究Meta分析结果显示XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性相关, 基因型Gln/Gln增加中国人群罹患肝癌的风险. 但以上结论仍需更多设计严谨、样本量大的高质量研究加以论证.

刘佳, 朱琴梅, 胡弘毅, 王甦. 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2468-2474 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2468.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2468

研发前沿

X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, *XRCC1*)位于人19号染色体长臂区19q13.2, 是一种DNA损伤修复基因, 其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)被报道和肿瘤的易感性相关, 包括肝癌, 然而不同研究的结果间存在差异.

0 引言

肝癌的发生是多种因素相互作用的复杂过程, 涉及一系列的病理生理反应, 其中遗传因素、病毒感染、饮食习惯、环境因素等是肝癌发生的高危因素. DNA损伤是细胞组织癌变的重要分子事件, 可以诱发肿瘤的发生和促进其发展. 碱基切除修复和DNA单链断裂修复是DNA损伤修复机制中的重要方式. X线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross complementing group 1, *XRCC1*)位于人19号染色体长臂区19q13.2, 是一种DNA损伤修复基因, 其编码的蛋白主要参与碱基切除修复和DNA单链断裂修复, 对维持基因组的稳定十分关键. XRCC1多个位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与肝癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、白血病等恶性肿瘤的易感性相关[1-4], 其中rs25487位点SNP改变可导致第399位密码子(Arg→Gln)的变异, 影响XRCC1功能, 增加肿瘤发生的危险性. 目前多项研究[5-17]报道XRCC1 Arg399Gln基因多态性(rs25487)与中国人群肝癌易感性之间的关联. 但是研究结果不尽一致. 为此, 本研究采用Meta分析的方法对目前的相关研究进行定量综合分析, 以期对二者的相关性得到更可靠的结论.

1 材料和方法

1.1 材料 在PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI、CBM、VIP及万方数据库中检索所有有关XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性关系的相关文献. 英文检索关键词为“X-ray repair cross complementing group 1”、

相关报道 有学者认为XRCC1 Arg399Gln基因多态性可能影响机体对DNA损伤修复的能力, 与肿瘤的易感性相关. 已经有一些研究报道了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与胃癌、结直肠癌、肺癌、白血病的易感性相关.

表 1 纳入文献的基本特征 (*n*)

研究	年份	样本量(病例组/对照组)	病例组			对照组			HWE(*P*值)
			Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	
龙喜带等[5]	2004	140/536	72	63	5	362	159	15	0.62
韩永年等[6]	2004	69/136	34	7	28	58	15	63	0.00
Chen等[7]	2005	577/389	301	223	53	218	143	28	0.50
Long等[8]	2006	257/649	131	95	31	439	162	48	0.00
任翊等[9]	2008	50/92	32	14	4	46	41	5	0.28
曾小云等[10]	2010	500/507	286	180	34	304	167	36	0.05
Jia等[11]	2010	136/136	53	66	17	78	45	13	0.10
唐耘天等[12]	2011	150/150	41	94	15	84	54	12	0.43
Pan等[13]	2011	202/236	45	105	52	68	112	56	0.46
何国珍等[14]	2012	113/113	80	23	10	97	12	4	0.00
Guo等[15]	2012	410/410	203	136	71	227	128	55	0.00
Han等[16]	2012	150/158	32	78	40	46	73	39	0.35
Wu等[17]	2014	218/277	108	74	36	161	87	29	0.00

“XRCC1”、“polymorphism”、“SNP”、“variant”、“hepatocellular carcinoma”、“carcinogenesis”、“cancer”; 中文检索关键词为“XRCC1”、“多态性”、“肝癌”、“肿瘤”. 同时辅以文献追溯和手工检索等方法. 检索起止时间为2000-01-01/2015-01-10.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)文献探讨了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关联; (2)研究对象为人类; (3)病例-对照研究或队列研究; (4)文献中数据完整, 能够提供病例组与对照组各基因型的分布情况, 可供计算比数比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI).

1.2.2 排除标准: (1)文献未探讨XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关联; (2)研究对象为单个肝癌家族、动物或其他生物; (3)单纯病例报道、综述或述评; (4)文献数据不完整; (5)对于重复发表、不同数据库重复收录情况, 只纳入最新或最全的文献.

1.2.3 资料提取: 由两位评价员独立进行文献资料筛查及资料提取, 意见不一致时通过商议或由第3位评价员协助解决. 资料提取内容包括: 文献第一作者、发表年份、病例组和对照组的样本量、病例组和对照组的基因型分布频数及对照组Hardy-Weinberg(HWE)平衡检验值.

统计学处理 使用Stata12.0软件进行统计分析. 对纳入的文献首先进行异质性检验(Q检验和I^2检验)[18], 以P>0.1或I^2<50%为异质性不显著, Meta分析时采用固定效应模型[19], 反之则采用随机效应模型[20]. 计算合并OR值及其95%CI, 对合并OR值进行Z检验, 以P<0.05为差异有统计学意义. 敏感性分析通过依次剔除不同研究后再进行Meta分析, 以判断结果的可信性. 发表偏倚通过Begg检验[21]、Egger检验[22]量化检测, 以P<0.05认为存在发表偏倚.

2 结果

2.1 检索结果 通过检索共找到相关文献96篇, 经查阅摘要及全文后, 初纳入18篇文献[5-17,23-27], 进一步阅读全文复筛, 排除4篇重复报道文献[23-26], 1篇研究肝癌家族人群文献[27], 最终纳入13篇文献, 其中7篇英文, 6篇中文, 包括2972例患者和3789例对照者. 各纳入文献的基本特征如表1.

2.2 Meta分析结果 本研究分析了Gln/Gln *vs* Arg/Arg、Gln/Gln *vs* Arg/Gln、Gln/Gln+Arg/Gln *vs* Arg/Arg、Gln/Gln *vs* Arg/Arg+Arg/Gln、Gln-allele *vs* Arg-allele等基因模型与中国人群肝癌遗传易感性的关系. 分析过程中存在异质性的基因模型采用随机效应模型, 无异质性的基因模型采用固定效应模型(表2). 图1和图2显示, 与基因型Arg/Arg、Arg/Arg+Arg/Gln分别进行比较, 基因型Gln/Gln均增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, P<0.001; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, P = 0.003); 与基因型Arg/Arg进行比较, 基因型Gln/

表 2　XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性的关系

基因型	OR(95%CI)	I^2(%)	分析模型	*Z*值	*P*值	Begg	Egger
Gln/Gln *vs* Arg/Arg	1.47(1.24 - 1.74)	12	固定	4.53	<0.001	0.583	0.420
Gln/Gln *vs* Arg/Gln	1.07(0.90 - 1.27)	0	固定	0.78	0.430	0.855	0.999
Gln/Gln+Arg/Gln *vs* Arg/Arg	1.49(1.21 - 1.83)	72	随机	3.77	<0.001	0.760	0.570
Gln/Gln *vs* Arg/Arg+Arg/Gln	1.26(1.08 - 1.48)	0	固定	2.95	0.003	0.760	0.504
Gln - allele *vs* Arg - allele	1.33(1.16 - 1.54)	67	随机	3.94	<0.001	0.583	0.650

XRCC1: X线修复交叉互补基因1.

创新盘点

近年来国内外对*XRCC1*基因多态性和肝癌的关系十分关注, 不同种族之间遗传基因差异较大, 本研究采用Meta分析已发表的有关XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性关系的研究文献进行综合分析, 评估其危险值OR, 为肝癌的诊断提供依据.

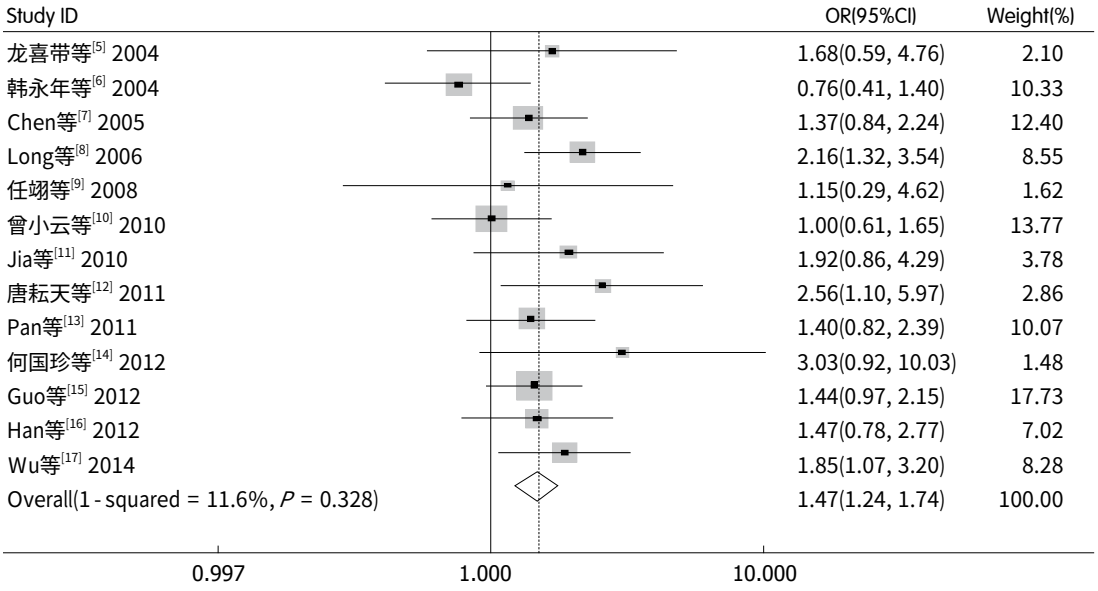


图 1　Gln/Gln *vs* Arg/Arg的Meta分析森林图.

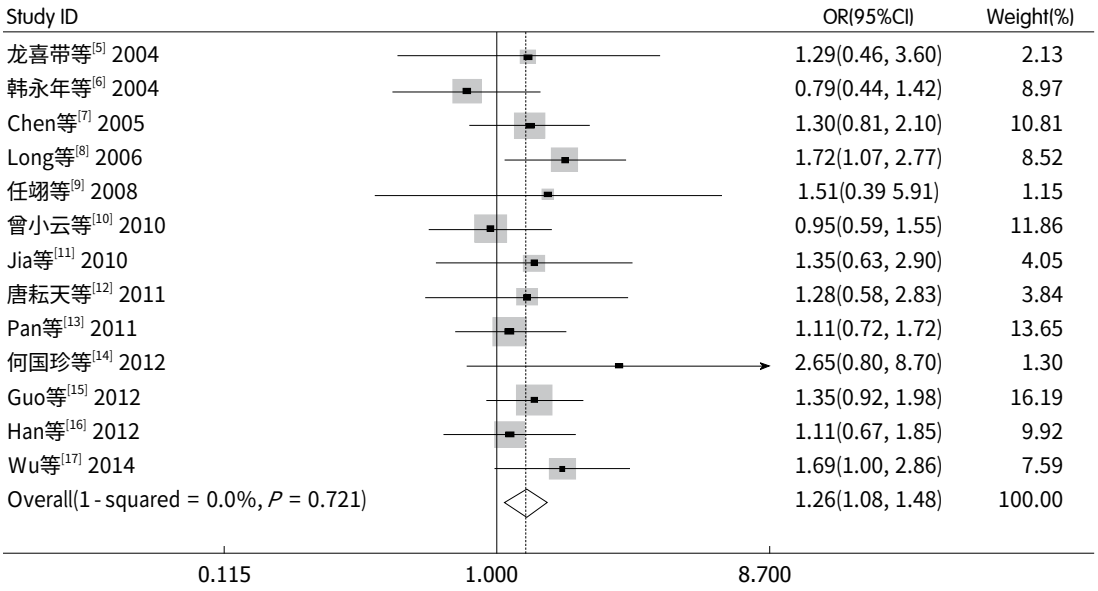


图 2　Gln/Gln *vs* Arg/Arg+Arg/Gln的Meta分析森林图.

Gln+Arg/Gln增加中国人群罹患肝癌风险(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, *P*<0.001)(图3). 与等位基因Arg-allele比较, 等位基因Gln-allele增加中国人群罹患肝癌的风险(OR = 1.33, 95%CI:

应用要点
本研究方法合理, 结果分析可靠, 结果具有一定参考意义, 为今后的临床研究提供一定的思路.

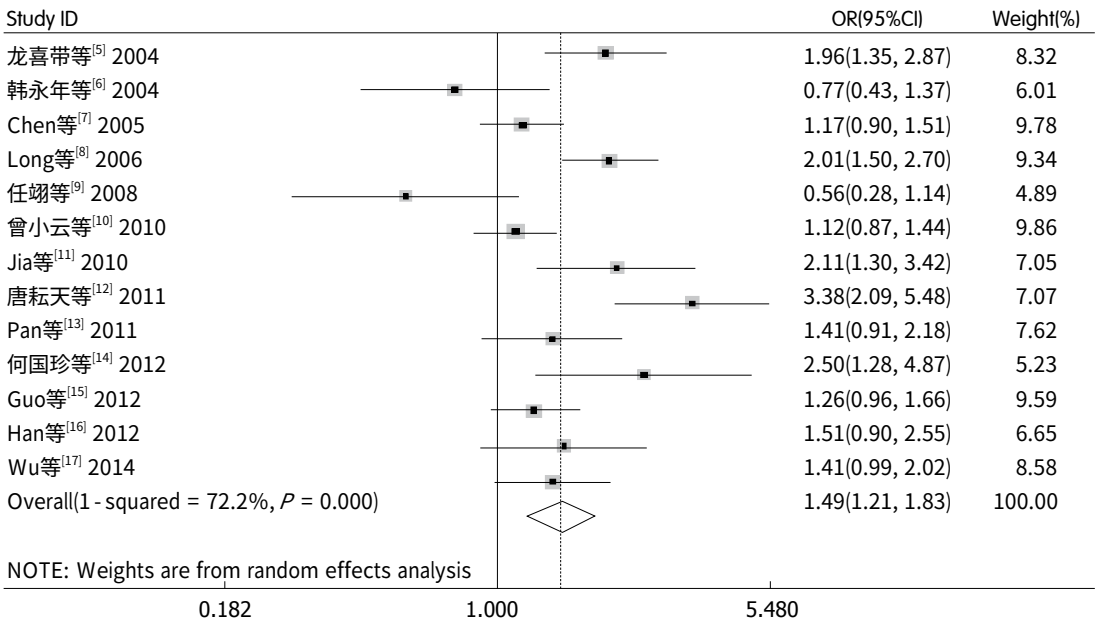


图 3 Gln/Gln+Arg/Gln *vs* Arg/Arg的Meta分析森林图.

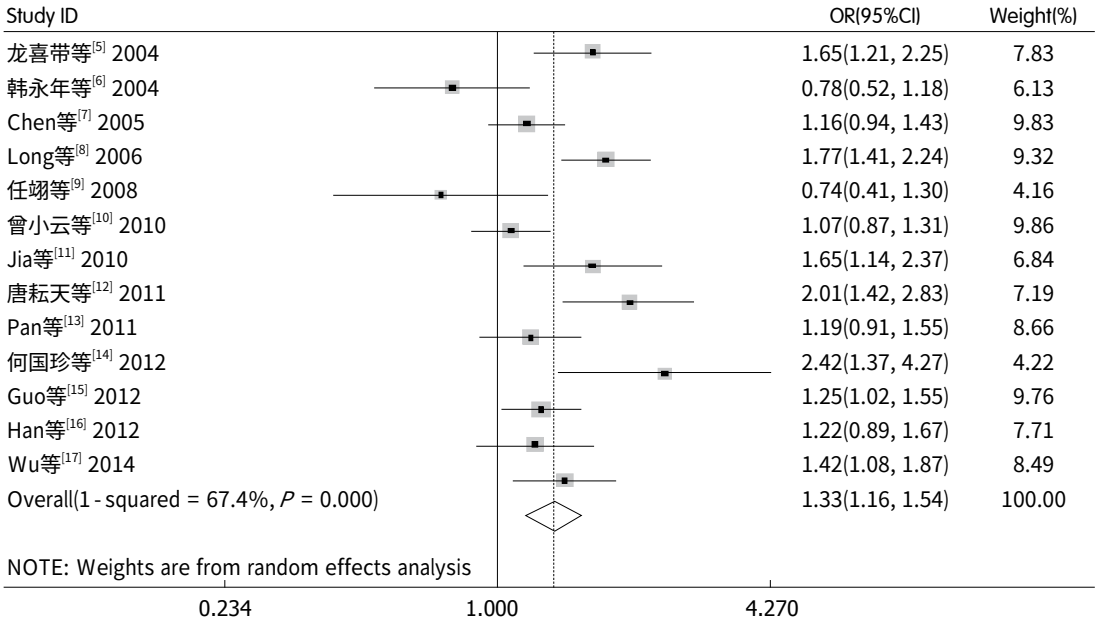


图 4 Gln–allele *vs* Arg–allele的Meta分析森林图.

1.16-1.54, P<0.001)(图4).

2.3 敏感性分析和发表偏倚评估 将Meta分析中各项研究逐一剔除后, 各遗传模型合并效应量无明显改变, 分析结果稳定. 根据合并结果, 绘制Begg漏斗图. 其中Gln/Gln *vs* Arg/Arg+Arg/Gln模型的漏斗图如图5所示, 在漏斗图上的点比较均匀地分布在中线两侧, 未见发表偏倚(图5). Begg检验、Egger检验量化检测也未见发表偏倚(表2).

3 讨论

*XRCC1*属于一种DNA损伤修复基因, 其编码蛋白在碱基切除修复和DNA单链断裂修复过程中发挥支架蛋白作用, 对于维持基因组的稳定十分关键[28]. 该基因外显子多态性的存在可影响XRCC1编码蛋白的功能活性, 使得遗传损伤得不到及时修复, 经过一个细胞周期后损伤固定为突变, 最终导致肿瘤的发病风险增加. 有研究[24]发现, 当*XRCC1*基因399位点为Arg/

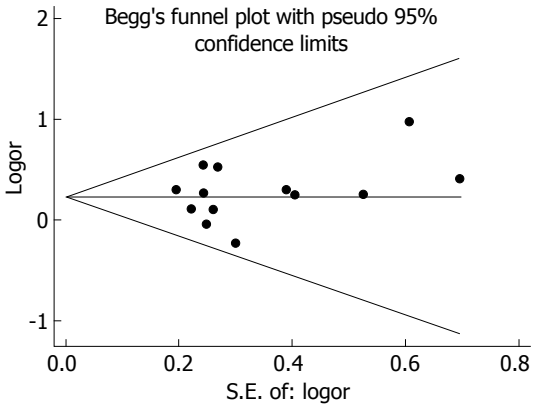


图 5 XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性关系的漏斗图. XRCC1: X线修复交叉互补基因1.

Arg基因型时机体的DNA修复能力较强, 而为Gln/Gln基因型时修复能力相对减弱.

多项研究报道了XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关系. 龙喜带等[5]采用外周血白细胞DNA进行PCR-RFLP(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism)检测分析140例肝癌患者和536例对照人群XRCC1 Arg399Gln位点基因多态性, 研究发现该位点Arg/Arg基因型为中国人群肝癌的保护基因型, Gln/Gln+Arg/Gln基因型为中国人群肝癌的风险基因型; Wu等[17]研究发现, 与Arg/Arg基因型相比, Gln/Gln基因型中国人群肝癌的发病风险增加1.85倍. 但曾小云等[10]、唐耘天等[12]研究认为XRCC1 Arg399Gln基因多态性对中国人群是否罹患肝癌的影响不大.

本研究分析了中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌易感性的关系, 共纳入13篇文献, 其中7篇英文, 6篇中文, 包括2972例肝癌患者和3789例对照者. Meta分析结果显示, 携带Gln/Gln基因型患者罹患肝癌的危险性分别是携带Arg/Arg基因型、Arg/Arg+Arg/Gln基因型的1.47倍(OR = 1.47, 95%CI: 1.24-1.74, P<0.001)和1.26倍(OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48, P = 0.003). 携带Gln/Gln+Arg/Gln基因型患者罹患肝癌的危险性是携带Arg/Arg基因型的1.49倍(OR = 1.49, 95%CI: 1.21-1.83, P<0.001). 携带Gln-allele等位基因罹患肝癌的危险性是携带Arg-allele等位基因的1.33倍(OR = 1.33, 95%CI: 1.16-1.54, P<0.001). 以上Meta分析结果表明, 中国人群XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌的发病风险有关, 携带Gln/Gln基因型者罹患肝癌的风险较高, Gln等位基因可增加肝癌患病风险, 提示可将XRCC1 Arg399Gln作为肝癌易感基因位点, 用于肝癌的早期诊断.

在Gln/Gln+Arg/Gln *vs* Arg/Arg和Gln-allele *vs* Arg-allele基因型比较中, 异质性检验发现存在统计学意义. 通过敏感性分析寻找异质性来源, 发现剔除Long等[8]和唐耘天等[12]这两篇文献后研究间异质性消失, 提示该文献可能为引起异质性的原因. 但排除这两篇文献后, Gln/Gln+Arg/Gln *vs* Arg/Arg和Gln-allele *vs* Arg-allele基因型比较分析结果未发生显著改变. 本文还采用Begg检验和Egger检验评估发表偏倚, 未发现有明显发表偏倚, 提示结论较可靠.

本研究的局限性是原始文献提供的数据不足, 很难进行细致的亚组分析. 除遗传因素外, 环境因素对肝癌的发生发展也具有一定作用, 但限于文献资料来源所限, 未能对环境因素及其对基因的相互作用进行深入分析. 故需继续关注相关研究, 以期科学准确评价XRCC1基因多态性与中国人群肝癌发病风险的关系.

名词解释

X线修复交叉互补基因1(*XRCC1*): 是第一个分离到的影响细胞对电离辐射敏感性的哺乳动物基因, 其编码蛋白主要参与碱基切除修复和DNA单链断裂修复, 若基因发生突变, 会导致细胞的DNA错配修复功能缺陷, 产生遗传不稳定性和肿瘤易感性.

4 参考文献

1 Joseph T, Kusumakumary P, Chacko P, Abraham A, Pillai MR. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Lett* 2005; 217: 17-24 [PMID: 15596292 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.06.055]

2 Wang Y, Yang H, Li H, Li L, Wang H, Liu C, Zheng Y. Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett* 2009; 285: 134-140 [PMID: 19481337 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.005]

3 Yin G, Morita M, Ohnaka K, Toyomura K, Hamajima N, Mizoue T, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Genetic polymorphisms of XRCC1, alcohol consumption, and the risk of colorectal cancer in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22: 64-71 [PMID: 22186158 DOI: 10.2188/jea.JE20110059]

4 Kiran M, Saxena R, Chawla YK, Kaur J. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 and hepatitis-related hepatocellular carcinoma risk in Indian population. *Mol Cell Biochem* 2009; 327: 7-13 [PMID: 19194663 DOI: 10.1007/s11010-009-0035-3]

5 龙喜带, 马韵, 韦义萍, 邓卓霖. X线修复交叉补体因子1多态性与肝细胞癌风险的关系. 广西医科大学学报 2004; 21: 313-315

6 韩永年, 杨金龙, 郑水根, 吴一迁. 人类XRCC1-399单核苷酸多态性与原发性肝癌的相关研究. 肝脏 2004; 9: 235-237

同行评价

本研究采用Meta分析探讨XRCC1 Arg399Gln基因多态性与中国人群肝癌易感性之间的关系, 整个文章方法合理, 结果分析可靠, 结果具有一定的参考意义.

7 Chen CC, Yang SY, Liu CJ, Lin CL, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, Chen CJ, Yu MW. Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1310-1318 [PMID: 16172101 DOI: 10.1093/ije/dyi191]

8 Long XD, Ma Y, Wei YP, Deng ZL. The polymorphisms of GSTM1, GSTT1, HYL1*2, and XRCC1, and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi population, China. *Hepatol Res* 2006; 36: 48-55 [PMID: 16884947 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.004]

9 任翊, 汪得胜, 李卓, 辛咏梅, 殷继明, 张斌, 丁惠国, 李宁. 汉民族XRCC1基因399位密码子单核苷酸多态性与原发肝癌关系的研究. 临床肝胆病杂志 2008; 24: 361-364

10 曾小云, 余红平, 仇小强, 纪龙, 李龙嫚. XRCC1基因多态性与肝癌的病例对照研究. 中华疾病控制杂志 2010; 14: 760-763

11 Jia ZF, Su HY, Li XL, Xu X, Yin ZH, Guan P, Zhou BS. Polymorphisms of UGT1A7 and XRCC1 are associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in northeast China. *Chinese J Cancer Res* 2010; 22: 260-266 [DOI: 10.1007/s11670-010-0260-z]

12 唐耘天, 李辛平, 刘天奇, 杨建荣, 罗建强, 梁中骁. 原发性肝癌患者DNA损伤修复酶基因多态性分析. 山东医药 2011; 51: 19-20

13 Pan HZ, Liang J, Yu Z, Lun LM, Li H, Wang Q. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2947-2950 [PMID: 22393969]

14 何国珍, 黄天壬, 邓伟, 余家华, 张春燕, 利基林. XRCC1 Arg399Gln基因多态性与肝癌发生的关系研究. 广西中医药大学学报 2012; 15: 1-3

15 Guo LY, Jin XP, Niu W, Li XF, Liu BH, Wang YL. Association of XPD and XRCC1 genetic polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4423-4426 [PMID: 23167354 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4423]

16 Han X, Xing Q, Li Y, Sun J, Ji H, Huazheng P, Jun L. Study on the DNA repair gene XRCC1 and XRCC3 polymorphism in prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma risk. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2285-2289 [PMID: 22456434 DOI: 10.5754/hge12096]

17 Wu JS, Chen YP, Wang LC, Yang YJ, Deng CW, Hou BX, He ZL, Chen JX. Implication of polymorphisms in DNA repair genes with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3812-3818 [PMID: 24938468 DOI: 10.4238/2014.May.16.5]

18 Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127: 820-826 [PMID: 9382404 DOI: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008]

19 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748 [PMID: 13655060]

20 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]

21 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101 [PMID: 7786990 DOI: 10.2307/2533446]

22 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634 [PMID: 9310563 DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629]

23 杨金龙, 韩永年, 郑水根. 人类XRCC1-399单核苷酸多态性对原发性肝癌的影响. 肿瘤 2004; 24: 322-324

24 Yu MW, Yang SY, Pan IJ, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Chen CJ. Polymorphisms in XRCC1 and glutathione S-transferase genes and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1485-1488 [PMID: 14519756 DOI: 10.1093/jnci/djg051]

25 Li QW, Lu CR, Ye M, Xiao WH, Liang J. Evaluation of DNA repair gene XRCC1 polymorphism in prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 191-194 [PMID: 22502666 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.191]

26 Long XD, Ma Y, Huang HD, Yao JG, Qu de Y, Lu YL. Polymorphism of XRCC1 and the frequency of mutation in codon 249 of the p53 gene in hepatocellular carcinoma among Guangxi population, China. *Mol Carcinog* 2008; 47: 295-300 [PMID: 17849423 DOI: 10.1007/s11670-005-0004-7]

27 丁飞, 陈圆圆, 谢裕安. 广西扶绥县肝癌家系XRCC1基因Arg399Gln多态性与肝细胞癌的遗传易感性. 中国癌症防治杂志 2012; 4: 33-37

28 Poehlmann A, Roessner A. Importance of DNA damage checkpoints in the pathogenesis of human cancers. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 591-601 [PMID: 20674189 DOI: 10.1016/j.prp.2010.06.006]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2475

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2475-2479
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响

张洪芳, 王学红, 王 芳

张洪芳, 王学红, 王芳, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 830011
张洪芳, 主治医师, 主要从事消化系统相关疾病的治疗研究.
作者贡献分布: 本研究由张洪芳设计, 王学红与王芳参与完成.
通讯作者: 张洪芳, 主治医师, 830011, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. zhongfangfangz@163.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang

Hong-Fang Zhang, Xue-Hong Wang, Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 830011, Qinghai Province, China
Correspondence to: Hong-Fang Zhang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 830011, Qinghai Province, China. zhongfangfangz@163.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-31
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of lactulose enema in combination with somatostatin in the treatment of acute pancreatitis (AP) and the effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function.

METHODS: Seventy-eight AP patients were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. Besides conventional treatments, the control group was given somatostatin alone, while the observation group was given lactulose enema in combination with somatostatin. The curative efficacy, time to improvement of clinical indices, levels of inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function were compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had an overall effective rate of 94.9%, which was statistically higher than 79.5% in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group after treatment, the observation group had statistically shorter time to abdominal pain relief, abdominal distention relief, fasting time and time to normalization of serum amylase ($P < 0.05$ for all). As to inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function, levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and indices reflecting intestinal mucosal barrier function including procalcitonin and *D*-lactate in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Combined treatment of lactulose enema and somatostatin is effective for AP, which can significantly increase curative efficacy, shorten the time

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化科临床上较为常见的急腹症, 患者表现为腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高等, 患者若未得到及时而有效治疗则严重影响其生命健康甚至生命.

同行评议者
吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

■研发前沿
AP在临床上通常起病急, 进展快, 及时而有效的治疗是患者预后较好的重要因素. 然而, 尽管现在临床上治疗AP的方法较多, 但疗效却不一, 其治疗方案仍有待于进一步研究. 目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点.

to improvement of clinical indices, alleviate inflammatory reaction and protect intestinal mucosal barrier function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Enema; Somatostatin; Acute pancreatitis; Inflammatory factors; Intestinal mucosal barrier function

Zhang HF, Wang XH, Wang F. Lactulose enema in combination with somatostatin for treatment of acute pancreatitis: Curative efficacy and effects on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2475-2479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2475

摘要

目的: 探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响.

方法: 78例符合纳入标准的AP患者按照随机数字表法随机分为对照组(n = 39)和观察组(n = 39). 常规治疗基础中, 对照组给予生长抑素治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖灌肠治疗. 观察比较两组患者临床疗效、临床指标改善时间、炎性因子水平及肠黏膜屏障功能.

结果: 观察组的治疗总有效率为94.9%, 明显高于对照组79.5%的总有效率(P<0.05). 与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 炎性因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、高灵敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、D-乳酸水平显著降低, 比较都有统计学差异(均P<0.05).

结论: 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乳果糖; 灌肠; 生长抑素; 急性胰腺炎; 炎性因子; 肠黏膜屏障功能

■相关报道
生长抑素是一种人工激素, 可以通过保护胰腺细胞而促进胰腺恢复, 缓解患者腹痛腹胀的症状. 乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性,可有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用. 炎性因子级联瀑布效应与肠道黏膜功能的破坏在AP病情进一步发展中具有重要作用, 减少炎性因子及肠黏膜损伤逐渐成为一种新的AP治疗策略.

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatis, AP)是临床上常见的急腹症, 本研究发现, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP不但疗效较好, 还能缩短临床指标改善时间, 减轻患者机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 使患者受益较大.

张洪芳, 王学红, 王芳. 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2475-2479 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2475.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2475

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatis, AP)是临床上常见的急腹症, 以腹痛、腹胀、呕吐、血清淀粉酶升高等为主要特点, 起病急, 进展快, 常累及多个脏器. 如果不能得到及时有效治疗, 部分患者会出现多器官功能衰竭, 严重威胁生命[1]. 研究[2]表明, 炎性反应在该疾病的发生发展中具有重要作用. 近年来, 进一步的研究[3]显示, AP患者存在不同程度的肠黏膜屏障功能损伤, 而保护肠黏膜屏障功能为该疾病的治疗提供了一个新途径. 目前, 尽管AP的临床治疗方案较多, 但疗效不一, 还有待进一步探讨. 本研究旨在探讨乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的临床疗效及对患者炎性因子和肠黏膜屏障功能的影响, 以期为该疾病的选药提供一定参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-10青海大学附属医院收治的AP患者共78例作为研究对象, 按随机数字表法随机分为对照组(n = 39)和观察组(n = 39). 纳入标准: (1)所有患者符合AP的相关诊断标准[4]; (2)排除手术、外伤导致胰腺炎、入组前应用胰酶抑制剂、生长抑素等药物、严重心肺、肝肾功能不全患者. 对照组男23例, 女16例, 年龄22-65岁, 平均45.8岁±6.5岁; 病程0.5-4.0 d, 平均2.3 d±0.4 d; 疾病严重程度: 轻型34例, 重型5例. 观察组男25例, 女14例, 年龄20-63岁, 平均45.2岁±6.7岁; 病程0.5-3.5 d, 平均2.2 d±0.3 d; 疾病严重程度: 轻型35例, 重型4例. 两组患者在性别、年龄、病程及疾病严重程度等一般资料方面比较差异无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性. 乳果糖, 丹东康复制药有限公司, 国药准字H20063230; 生长抑

表 1 两组临床疗效比较 [n = 39, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15(38.5)	16(41.0)	8(20.5)	31(79.5)
观察组	24(61.5)	13(33.3)	2(5.1)	37(94.9)
χ^2值				4.13
P值				0.04

素, 扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司, 国药准字H20066707; ELISA试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均给予禁食、胃肠减压、抗感染、质子泵抑制剂、解痉镇痛、营养支持及纠正水电解质紊乱等常规治疗. 对照组在此基础上应用生长抑素250 μg负荷剂量静脉注射, 然后以250 μg/h的速度持续泵入. 观察组在对照组的基础上联合应用乳果糖30 mg+生理盐水250 mg灌肠, 1次/d治疗. 两组疗程均为1 wk.

1.2.2 疗效评价及观察指标: 疗程结束后, 进行疗效评价. 显效: 患者治疗后3-4 d, 腹痛腹胀临床症状明显缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常, 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)无明显异常或较治疗前显著好转; 有效: 治疗后4-7 d, 患者腹痛腹胀症状显著缓解, 血清淀粉酶基本恢复正常或好转, 腹部CT检查无明显改变; 无效: 未达到上述显效和有效标准. 显效和有效均为治疗有效. 治疗过程中, 比较两组患者腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间、血清淀粉酶恢复正常时间等临床指标改善时间. 并于治疗前后, 抽取患者静脉血, 检测比较炎性因子肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及反映肠黏膜屏障功能指标降钙素原、*D*-乳酸水平. 其中TNF-α、IL-6、hs-CRP、降钙素原和*D*-乳酸均采用ELISA法检测.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组和对照组的治疗总有效率分别为94.9%和79.5%, 与对照组相比, 观察组的治疗总有效率显著提高, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组临床指标改善时间比较 与对照组相比, 观察组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、禁食时间及血清淀粉酶恢复正常时间均显著缩短, 比较差异都有统计学意义(均P<0.05)(表2).

2.3 两组炎性因子水平比较 治疗前, 两组患者炎性因子TNF-α、IL-6、hs-CRP水平比较无统计学差异(均P>0.05). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均P<0.05), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF-α、IL-6、hs-CRP水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均P<0.05)(表3).

2.4 两组肠黏膜屏障功能比较 治疗前, 两组降钙素原、*D*-乳酸等反映肠黏膜屏障功能指标比较差异无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均P<0.05), 与对照组相比, 观察组治疗后降钙素原、*D*-乳酸水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均P<0.05)(表4).

3 讨论

AP是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎性反应, 病情持续进展时将出现多器官功能衰竭, 严重危及患者生命[5]. 临床上, 在禁食、胃肠减压、纠正水电解质紊乱等常规基础上, 多种药物应用到了该疾病的治疗中, 但疗效不一, 还有待进一步探讨[6]. 目前, 寻找疗效高、迅速改善临床相关指标的AP治疗方案一直是临床工作者研究的热点.

生长抑素是一种人工合成的氨基酸肽类激素, 在AP的治疗中应用广泛, 可以通过抑制胰酶分泌、减少细胞血管外渗等多种途径发挥保护胰腺细胞作用, 从而促进胰腺恢复, 迅速缓解腹痛腹胀临床症状, 降低血清淀粉酶等指标[7]. 但是单纯应用该药物治疗AP的效果还不够理想. 乳果糖是一种双糖, 具有双糖渗透性, 在肠道内不被吸收, 能够保持肠腔的高渗状态, 有效调节肠道运动功能, 在缓解AP肠麻痹、腹胀等临床症状中具有重要作用[8]. 另外, 该药在肠道内被分解为乳酸和醋酸, 增加肠腔内酸度, 从而降低肠道内细菌异位风险, 减少感染发生率[9]. 而且通过灌肠给药, 其效果更

创新盘点

尽管生长抑素与乳果糖均在治疗中已经应用, 然而关于二者联合应用的疗效尚不可知, 其具体的疗效机制更未见报道. 本研究主要观察二者联合治疗疗效及其对患者炎性因子与肠黏膜的保护作用进行了探讨.

应用要点

乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP使患者临床指标恢复时间缩短,并在一定程度上减轻患者机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 是一种较为可靠的AP治疗方案, 值得在临床上进一步推广.

名词解释
AP: 是在多种病因作用下导致胰酶激活引起胰腺及周围组织出现自身消化、水肿、出血甚至坏死的一系列病理变化的炎性反应.

表 2 两组临床指标改善时间比较 (n = 39, mean ± SD, d)

分组	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	禁食时间	血清淀粉酶恢复正常时间
对照组	4.12±0.57	4.82±0.76	7.41±1.03	4.27±0.51
观察组	3.22±0.45	3.35±0.52	5.82±1.06	3.10±0.46
t值	7.74	9.97	6.72	10.64
P值	0.00	0.00	0.00	0.00

表 3 两组炎性因子水平比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组			
治疗前	82.31±10.89	340.27±20.93	23.16±5.44
治疗后	54.26±9.55[a]	121.45±18.21[a]	8.47±1.26[a]
观察组			
治疗前	82.57±10.24	340.55±20.61	23.35±5.27
治疗后	30.28±9.47[ce]	101.36±16.32[ce]	6.22±1.30[ce]

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-6: 白介素6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

表 4 两组肠黏膜屏障功能比较 (n = 39, mean ± SD)

分组	降钙素原(ng/mL)	D-乳酸(mg/L)
对照组		
治疗前	5.21±1.03	12.82±3.16
治疗后	3.65±0.83[a]	9.51±1.21[a]
观察组		
治疗前	5.24±1.05	12.77±3.26
治疗后	2.17±0.76[ce]	6.17±1.16[ce]

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗后.

佳[10]. 但是, 目前关于乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP的研究较少. 本研究中, 与单用生长抑素组相比, 联合乳果糖灌肠组的AP治疗总有效率显著提高, 其腹痛、腹胀缓解、禁食及血清淀粉酶恢复正常时间显著缩短, 表明乳果糖灌肠治疗可以有效提高AP的治疗疗效, 并迅速改善临床相关指标, 这主要与该药治疗能够促进肠道蠕动、降低感染发生风险的作用有关.

研究[11]认为, 白细胞过度激活-炎性因子级联瀑布效应在AP的发生发展中具有重要作用. 其中TNF-α、IL-6、hs-CRP是研究较多的炎性因子, 其水平在AP患者中明显升高, 参与了上调中性粒细胞功能、调节炎性介质转录、血管通透性增加等多种病理过程, 导致胰腺及周围组织损伤, 进一步加速疾病进展. 因此, 减轻炎性反应对AP的治疗具有重要临床意义. 相关研究[12]表明, 生长抑素可以调节AP患者炎性因子水平, 减轻机体炎性反应. 而乳果糖调节TNF-α、IL-6等炎性因子的作用在其他疾病中已经得到证实[13]. 但二者联合对AP患者炎性因子的影响研究较少. 本研究中, 与生长抑素治疗相比, 联合乳果糖灌肠组炎性因子TNF-α、IL-6、hs-CRP水平下降更显著, 表明该联合方案可以通过不同机制共同发挥减轻炎性反应作用, 从而提高治疗疗效, 改善临床指标.

近年来, 研究[14]发现, 在炎性反应、内毒素、肠道微循环障碍等因素作用下, AP患者的肠黏膜功能存在不同程度损伤, 从而导致感染加重, 病情进展, 而保护肠黏膜屏障功能为AP的治疗提供了一个新途径. 当肠黏膜屏障功能受损时, 容易发生肠源性内毒素血症, 从而刺激降钙素原和D-乳酸释放, 导致二者水平上升, 可以间接反映肠黏膜屏障功能[15]. 本研究中, 治疗后两组患者反映肠黏屏障功能的指标降钙素原、D-乳酸均有不同程度降低, 而联合乳果糖灌肠组降低程度更显著, 表明该联合治疗方案在保护AP患者肠黏膜屏障功能方面具有更显著优势, 这可能是其提高AP治疗疗效的

一个作用机制. 分析原因, 乳果糖可以调节肠道运动功能, 促进肠蠕动, 减少内毒素的蓄积和吸收, 从而减少内毒素引起的肠道微循环障碍和血管通透性增加, 从而对肠黏膜屏障功能起到保护作用[16].

总之, 乳果糖灌肠联合生长抑素治疗AP疗效可靠, 能够显著提高临床疗效, 缩短临床指标改善时间, 减轻机体炎性反应, 保护肠黏膜屏障功能, 临床上值得进一步研究.

4 参考文献

1 McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143-156 [PMID: 16517959 DOI: 10.1177/0148607106030002143]

2 杨卫振, 脱红芳, 彭彦辉. 急性胰腺炎治疗新靶点的研究进展. 山东医药 2012; 52: 99-101

3 赵燕, 徐桂芳, 邹晓平. 急性胰腺炎中肠道屏障功能障碍发生机制和治疗. 国际消化病杂志 2012; 32: 276-279

4 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华消化杂志 2004; 24: 190-192

5 张杰伟, 曾仕平, 庄桂凤, 李淑萍, 张全鹏. 复方丹参联合清胰汤、生长抑素治疗急性胰腺炎的疗效观察. 重庆医学 2012; 41: 1751-1753

6 闰波, 赵建妹, 沈云志. 重症急性胰腺炎非手术治疗进展. 国际消化病杂志 2007; 27: 100-102

7 王巧瑜. 芒硝外敷联合生长抑素在治疗急性胰腺炎中的应用. 广东医学 2014; 22: 1567-1568

8 付泉水, 杨国庆, 工海屹, 徐浩铜. 急性胰腺炎与胃肠道并发症相关性及原因分析. 局解手术学杂志 2011; 20: 66-67

9 鲁冰冬, 何萍, 王锦华, 张玉芹. 乳果糖辅助治疗重症急性胰腺炎疗效观察. 中国保健营养(下旬刊) 2014; 12: 172

10 阴绯, 周卫红. 乳果糖灌肠佐治轻症急性胰腺炎的效果观察. 局解手术学杂志 2012; 21: 679-680

11 白斗, 王东. 急性胰腺炎发病机制中炎性因子的作用研究进展. 吉林医学 2011; 32: 572-573

12 单伟峰, 李艳丽, 杨元生. 参麦注射液联合生长抑素治疗急性胰腺炎患者的临床研究. 医学综述 2013; 19: 383-384

13 张蒙, 付贤云, 王丽娜, 安勇. 乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素及炎性因子的影响. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2012; 6: 598-600

14 张培趁, 石玲燕, 周锋, 余作黔, 余震. ω-3鱼油脂肪乳对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能的影响. 中华实验外科杂志 2012; 29: 2580-2582

15 叶建华, 俞松山. 急性胰腺炎患者奥曲肽治疗对肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察. 放射免疫学杂志 2013; 26: 529-530

16 金晓慧, 王伟军. 乳果糖对肝硬化患者肝功能及肠黏膜屏障功能的影响. 中国药师 2012; 15: 1756-1758

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

该论文创新性地运用生长抑素与乳果糖灌肠治疗联合治疗AP, 疗效显著, 并且发现其对于减轻患者炎症反应与肠黏膜保护具有积极意义. 值得进一步深入研究与推广应用.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2480

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2480-2486
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

影响磁控胶囊内镜操作效率的因素

孙学国, 刘希双, 田字彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜 坤

背景资料
我国是胃癌高发地区, 如何提高胃癌的早期诊断率至关重要, 胃镜无疑是上消化疾病诊治的首选检查, 但胃镜具有侵入性, 一部分患者会因恐惧心理而拒绝, 从而可能延误病情, 有没有一种既方便、简易, 又能清晰观察胃黏膜的手段呢?

孙学国, 刘希双, 田字彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003
孙学国, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由刘希双与田字彬设计; 操作由孙学国、路艳艳及刘福国完成, 张凌云与纪凤芝协助; 数据分析由孙学国与姜坤完成; 论文写作由孙学国完成; 刘希双修改审校.
通讯作者: 田字彬, 教授, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzb@qdumh.qd.sd.cn
电话: 0532-82911302
收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy

Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Zi-Bin Tian, Ling-Yun Zhang, Fu-Guo Liu, Feng-Zhi Ji, Yan-Yan Lu, Kun Jiang

Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Zi-Bin Tian, Ling-Yun Zhang, Fu-Guo Liu, Feng-Zhi Ji, Yan-Yan Lu, Kun Jiang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China
Correspondence to: Zi-Bin Tian, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzb@qdumh.qd.sd.cn
Received: 2015-03-05 Revised: 2015-03-27
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the reliability of magnetically guided capsule endoscopy (MGCE) and the factors influencing its performance.

METHODS: The reliability of MGCE in diagnosing gastric diseases was judged by recording the pictures for different parts of the stomach. Factors influencing MGCE operation was assessed by comparing the cleaning degree of the stomach between two kinds of drinking way and the effect of body position change on operation time.

RESULTS: The proportions of cardia, gastric fundus, gastric body, gastric angle, gastric antrum, and pylorus pictures taken in 212 patients were 85.8%, 89.6%, 95.3%, 88.2%, 93.4% and 91.1%, respectively. The rate of satisfactory pictures of the gastric antrum was highest (83.0%), while that of the gastric fundus was lowest (48.6%). The rates of satisfaction in patients drinking 1500 mL water and 500 mL water were 84.6% (44/52) and 75.6% (121/160), respectively, showing no statistical difference. The mean operative time (15.4 min ± 9.5 min) in the body position change group was significantly shorter than that (25.1 min ± 7.4 min) in the simple operating group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MGCE is reliable for detecting gastric diseases. Drinking 500 mL water before operation is associated with satisfactory cleanliness degree of the stomach. The mean operation time can be shortened by changing the patient's body position.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Water volume; Magnetically guided capsule endoscopy; Position change; Clinical application

Sun XG, Liu XS, Tian ZB, Zhang LY, Liu FG, Ji FZ, Lu YY, Jiang K. Factors influencing efficiency of conducting magnetically guided capsule endoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2480-2486
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2480.asp

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2480

摘要

目的: 探讨磁控胶囊内镜的临床诊断价值及影响磁控胶囊内镜操作效率的因素.

方法: 记录磁控胶囊内镜对胃内各部分结构观察情况, 判断磁控胶囊内镜对胃部疾病诊断的可靠性. 对比两种饮水方法对胃内清洁度的影响及体位变化对操作时间的影响, 观察影响操作的因素.

结果: 212例患者中贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门的图像采集比例分别为85.8%、89.6%、95.3%、88.2%、93.4%及91.1%, 胃窦最容易采集到清晰的图像, 为83.0%, 胃底最差, 只有48.6%. 饮水1500 mL组胃内清洁满意度84.6%(44/52), 而饮水500 mL组仅75.6%(121/160), 但两者差异却无统计学意义, 提示并不是饮水量越大胃内清洁度就越高, 体位变化组操作时间(15.4 min±9.5 min), 与单纯操作组(25.1 min±7.4 min)相比操作时间明显缩短(P<0.05).

结论: 磁控胶囊内镜检查胃部疾病安全可靠, 操作前饮水500 mL便可以得到较满意的胃内清洁度, 如果配合患者的体位变化, 有助于缩短操作时间.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 饮水量; 磁控胶囊内镜; 体位变化; 临床应用

核心提示: 磁控胶囊内镜是我国武汉安翰公司全球首创. 利用体外磁场来控制胶囊在胃内的运动, 能够比较清楚地观察胃部黏膜. 对一些心理素质较差或心肺功能不好的患者, 可以作为胃镜检查之外一个良好的补充. 操作中的一些细节, 如饮水量的多少及体位的变化等能够提高操作效率.

孙学国, 刘希双, 田宇彬, 张凌云, 刘福国, 纪凤芝, 路艳艳, 姜坤. 影响磁控胶囊内镜操作效率的因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2480-2486 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2480.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2480

0 引言

胃镜检查是上消化道疾病诊断与治疗的首选[1-3], 影像学检查次之. 因为具有侵入性, 即使有麻醉胃镜可以选择, 部分患者也会因为担心胃镜及麻醉的风险而拒绝. 而影像学检查, 如上消化道钡餐及计算机断层扫描、磁共振成像等, 虽然技术的进步极大地提高了胃部疾病的检出率[4,5], 但对于空腔脏器的价值仍很难让临床医生满意. 磁控胶囊内镜是在继承第一代胶囊无线传输功能的基础上增加了磁场控制功能, 其图像质量甚至达到了能够媲美电子胃镜的程度, 同时又因为其无创、无交叉感染等优点, 极大地提高了患者的依从性.

研发前沿
胶囊内镜最早由以色列发明, 目前临床中被广泛应用于小肠疾病的检查, 因为其非可控性, 对胃部疾病的诊断价值有限. 磁控胶囊内镜是在第一代胶囊基础上增加了体外磁场控制功能, 配合患者饮水, 可很好的观察胃部黏膜.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-12/2015-1在青岛大学附属医院消化内镜中心行磁控胶囊内镜检查的患者212例, 年龄9-78岁, 男145例, 女67例, 平均年龄42.6岁±13.2岁. 纳入标准: (1)健康体检者; (2)上消化道肿瘤高危人群, 包括有家族史、生活不规律、饮食习惯不良、酗酒等; (3)出现消化系可疑症状者, 如长期腹痛、腹泻、厌食、黑便、原因不明的消瘦及贫血等; (4)消化系统疾病需要定期复查者, 包括胃炎、溃疡及疾病内镜下治疗后; (5)循证医学、药效评估等. 排除标准: 绝对禁忌征: 无手术条件或拒绝接受任何腹部手术者. 相对禁忌征: (1)已知或怀疑胃肠道梗阻、狭窄及瘘管者; (2)心脏起搏器或其他电子仪器植入者; (3)吞咽障碍者; (4)孕妇.

磁控胶囊内镜系统由武汉安翰公司生产, 包括磁控胶囊内镜控制系统、NaviCam磁控胶囊内镜、便携记录器、胶囊定位器及操作软件系统5部分(图1), 胶囊控制系统包括检查床、磁头、平移旋转台及控制台4部分. 通过位于控制台的左右控制杆, 可以完成胶囊的水平、垂直旋转, 亦可以完成胶囊的潜水、跳跃、悬浮及掉头等动作. NaviCam磁控胶囊内镜长27 mm, 直径11.8 mm, 头端视角140°, 质量5 g.

1.2 方法

1.2.1 检查: 受检者于磁控胶囊内镜检查前适当饮用清水及消泡剂, 到检后常规签署知情同意书, 开启操作台及控制软件, 输入受检者信息, 受检者穿戴好便携记录器后平卧于检查床. 激活胶囊, 待实时监控画面稳定后嘱患者吞服. 操作者控制操纵杆, 适时查看胃内图像. 操作

相关报道
胶囊内镜如何进行体外控制, 动力系统是个难点. 之前有人研究用巨大磁铁在体外进行控制, 但操作笨重, 应用性较差. 国外有奥林巴斯公司与西门子公司联合开展的磁场控制胶囊研究, 证实了对胃部黏膜观察的可靠性.



图 1　磁控胶囊内镜系统. A: 遥控胶囊内镜控制系统; B: NaviCam遥控胶囊内镜机器人; C: 便携记录器和检查服; D: 胶囊定位器; E: 控制和显示软件ESNavi.

结束后记录胃内各部分图像采集情况、操作时间、患者的不适感及相关发现.

1.2.2 评判标准: 操作完成标准为胶囊在胃内主要部位分别完成3次上浮、下潜动作, 同时在每个点完成水平、垂直360°旋转, 达到基本能显示出胃内主要解剖结构并采集到图像. 主要解剖结构包括: 贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门(图2).

将采集到图像按质量分为3个等级: (1)优秀: 全面而清晰的图像; (2)中等: 图像在全面或清晰方面有欠缺; (3)差: 未采集到该部位图像.

根据视野清晰程度, 参考胃镜下图像评价标准[6], 将胃内清洁度分为4个等级A级: 全胃无泡沫, 视野清晰; B级: 部分胃腔内有少许泡沫, 视野尚清, 基本不影响观察; C级: 胃腔内见部分泡沫, 变换体位及增加饮水后视野有所改善; D级: 几乎所有胃黏膜表面附着大量泡沫, 变换体位及增加饮水后仍难以改善(图3).

1.2.3 研究步骤: 磁控胶囊内镜由超过5000例胃镜操作经验的内镜医生完成, 操作前每位医生均经过模型胃操作, 能熟悉分辨胃内结构图像及控制杆操作.

具体方法: (1)212位患者, 检查结束统计胃内各部位图像采集情况, 以检验磁控胶囊内镜对胃黏膜观察的可行性; (2)212位患者按术前饮水量不同分两组, 饮水1500 mL组: 共52例患者, 术前2 h饮清水1000 mL, 术前1 h口服西甲硅油40 mg, 15 min后再饮清水500 mL, 总饮水量1500 mL. 饮水500 mL组: 共160例患者, 术前1 h口服西甲硅油40 mg, 15 min后饮清水500 mL, 总饮水量500 mL. 通过记录患者胃内清洁度, 以A级+B级数量表示胃内清洁度准备满意, 比较不同饮水量对胃内清洁度的影响; (3)饮水

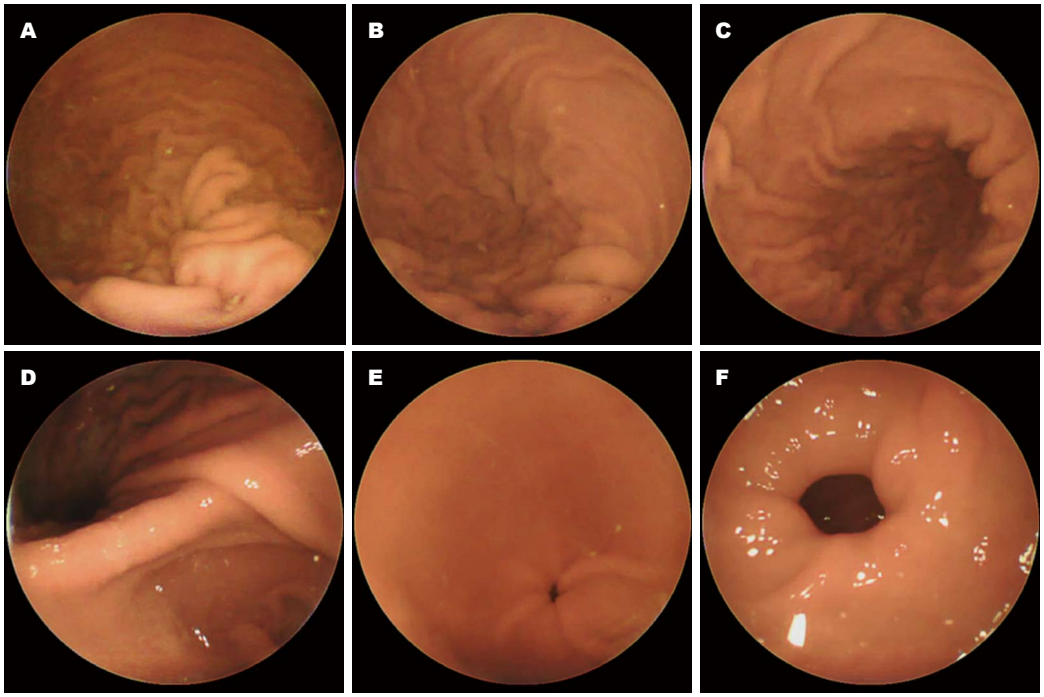


图 2　胃内结构图像. A: 贲门; B: 胃底; C: 胃体; D: 胃角; E: 胃窦; F: 幽门.

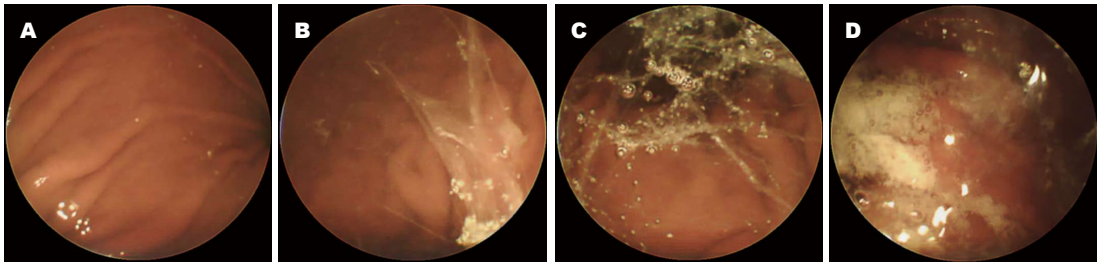


图 3　胃内清洁度评价. A: 全胃无泡沫; B: 部分胃腔内有少许泡沫; C: 胃腔内见部分泡沫; D: 几乎所有胃黏膜表面附着大量泡沫.

量500 mL的160例患者分两组: 单纯操作组: 共25例, 患者平躺于检查床, 只依靠操作者控制操作台操作. 体位变化组: 共135例, 患者平躺于检查床, 根据具体操作要求, 体位可以任意变化, 主要包括左侧卧位、平躺及右侧卧位. 通过对比操作时间来检验体位变化对操作的影响.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析, 采用卡方检验及独立样本*t*检验, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 磁控胶囊内镜可行性研究 212例患者, 贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门6处结构采集到图像的比例分别为85.8%(59.9%+25.9%)、89.6%(48.6%+41.0%)、95.3%(78.3%+17.0%)、88.2%(57.5%+30.7%)、93.4%(83.0%+10.4%)、91.1%(70.3%+20.8%), 采集到优秀图像的比例分别为59.9%、48.6%、78.3%、57.5%、83.0%、70.3%. 各主要解剖结构图像采集比例均在90%左右, 胃体最高, 达95.3%, 胃窦其次, 贲门最低也有85.4%. 胃窦最容易采集到清晰的图像, 比例高达83.0%, 胃底最差, 只有48.6%(表1).

2.2 饮水量对胃内清洁度的影响 饮水1500 mL组胃内清洁满意度达84.6%(44/52), 饮水500 mL组胃内清洁满意度仅75.6%(121/160), 经统计学比较, 两者差异无统计学意义, 显示并不是饮水量越多胃内清洁度就越好(表2).

2.3 体位变化对操作时间的影响 在相同胃内准备情况下, 体位变化组患者平均操作时间15.4 min±9.5 min, 与单纯操作组25.1 min±7.4 min

创新盘点
武汉安翰公司磁控胶囊内镜自2013年进入临床使用, 实际应用效果怎样? 如何才能提高临床中使用的效率? 目前尚没有相关报道. 本研究从可靠性及操作中的一些技巧出发, 总结一些初步经验.

应用要点
经过临床论证, 磁控胶囊内镜对胃部疾病检查的可靠性及有效性均达到了较高的水平. 对一些一般情况较差、不愿行胃镜检查的患者可以考虑胶囊内镜检查.

表 1 磁控胶囊内镜采集胃内结构图像

胃内结构	图像质量*n*(%)			合计(*n*)
	优秀	中等	差	
贲门	127(59.9)	55(25.9)	30(14.2)	
胃底	103(48.6)	87(41.0)	22(10.4)	
胃体	166(78.3)	36(17.0)	10(4.7)	
胃角	122(57.5)	65(30.7)	25(11.8)	
胃窦	176(83.0)	22(10.4)	14(6.6)	
幽门	149(70.3)	44(20.8)	19(8.9)	212

表 2 不同饮水量对胃内清洁度的影响

分组	疗效*n*(%)		合计(*n*)
	满意	不满意	
1500 mL组	44(84.6)	8(15.4)	52
500 mL组	121(75.6)	39(24.4)	160
合计(*n*)	165	47	212

相比明显缩短, 经统计学比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

胶囊内镜于20世纪90年代由以色列公司最早发明, 后相继有奥林巴斯胶囊、MiRoCam胶囊及国产OMOM胶囊上市, 为消化系疾病的诊查提供了很大的方便[7], 目前已成为小肠疾病筛查的首选检查[8,9]. 以上胶囊均为被动式推进胶囊, 其动力只能依靠胃肠道自身的蠕动, 对食管、小肠等管腔直径较小的消化管检查意义较大, 对胃、结肠等管腔直径较大的消化管检查意义较小, 可以认为是第一代胶囊. 动力驱动式胶囊为第二代胶囊, 是在第一代胶囊的基础上增加了动力驱动, 按动力来源可分为内部驱动与外部驱动两种[10], Glass等[11]设计的机械足胶囊, Shi等[12]设计的潜行胶囊等均属于内部驱动; 外部驱动大多是通过体外磁场控制胶囊, 如Keller等[13]通过磁铁装置EMP-2在体外控制胶囊运行, 在对7名志愿者进行的研究中, 能够观察到75%左右的胃部黏膜. 国内杜凡等[14]开展了类似的研究, 纳入患者55例, 检出浅表性胃炎45例, 浅表性胃炎伴胆汁反流3例, 十二指肠球部溃疡2例, 胃窦肿瘤1例, 未见异常4例. 近期有奥林巴斯与西门子公司联合研究的磁共振磁场控制下的胶囊内镜系统[15,16], 文献报道比较详细地讲述了体外磁场控制下的胶囊运行的可行性, 通过与胃镜检查结果比较, 显示在某些小的细节方面, 如小的糜烂、高分化息肉等, 胶囊内镜甚至具有比高清胃镜更大的优势.

青岛大学附属医院所用武汉安翰公司生产的磁控胶囊内镜系统于2013-01获得国家国家食品药品监督管理局批准进入临床, 结构主要包括控制系统(类似磁共振)、胶囊内镜、便携记录器、胶囊定位器及操作软件5部分. 胶囊内镜是在第一代胶囊基础上增加了金属属性, 在体外磁场中, 可以根据磁场变化完成水平、垂直旋转, 亦可以完成上浮、下潜、跳跃及掉头等动作, 能够比较全面的观察胃部黏膜, 易于操作. 应用至今共完成检查212例, 操作时间由开始时1 h左右缩短到目前约15 min 1例, 操作中的一些技巧也随着经验的积累及厂家的指导经历几次较大的变化. 在对212例患者贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦及幽门6处主要解剖结构的观察中, 采集到图像的比例均在90%左右, 达到了较满意的效果. 提高采集到清晰图像的措施主要有良好的术前禁食, 检查前适当的饮水及消泡剂, 检查过程中体位的变化及实时补充饮水剂等. 本研究中胃窦采集到清晰图像的比例最高, 达83.0%, 胃底最差, 只有48.6%. 至于为何胃体发现的机会较大(95.3%), 而清晰全面的图像却不易采到, 这可能与黏液容易积聚到胃体附近有关, 如左侧卧位时黏液常聚集在胃体上部, 平躺时则容易聚集在胃体下部近胃角. 在胶囊内镜的图像上, 贲门类似开放的菊花, 胃底似脑回, 一般胶囊自食管进入后首先可以看到胃体的上部, 此时控制球管容易显示出胃体大部分、胃底的少部分及贲门, 但胃底的全面观察比较困难, 这里可能有体位的原因此处的水往往较浅, 胶囊在其中的移动不容易控制有一定关系. 患者平

表 3　两种体位下检查完成时间比较

分组	*n*	最大值(min)	最小值(min)	mean ± SD(min)	Levene检验	*t*值	*P*值
单纯操作组	25	41.5	8.1	25.1±7.4	0.55	4.82	0.00
体位变化组	135	38.8	8.6	15.4±9.5			

名词解释

磁控胶囊内镜(MGCE): 为磁场控制胶囊内镜, 一般为体外磁场, 可根据磁场变化控制胶囊在体内姿态、运动.

躺状态吞服胶囊能够显著延长胶囊在食管内停留的时间, 增加发现齿状线的机会, 但食管内控制胶囊却并不容易, 即使多次变换体位、移动球管, 我们也很难令胶囊完成诸如翻转、掉头等动作. 充足地饮水对于磁控胶囊内镜的检查非常重要, 有人曾证实水-气界面的存在对操作的成功具有决定性意义[17]. 当胃内的一半左右充满水后, 胶囊可以自如地在水面移动, 可以像潜艇一样下潜、上浮, 再结合磁场变化, 更可以完成翻滚、跳跃、旋转等动作. 操作前饮水500 mL左右便可以得到较好的胃内清洁满意度(75.6%), 虽然增加饮水量可以提高满意度, 但研究发现, 操作前饮水1500 mL与500 mL相比差异并无统计学意义, 显示也不是喝水量越多检查效果就越好. 操作过程中随时补充饮水可以提高胃内黏膜的观察效果, 多项研究表明此时的水温应当与体温相近, 水可以将聚集在一起的胃黏膜展开, 亦可以稀释胃内的黏液. 操作过程中补充饮水量大小与操作时间有一定关系, 操作时间越长, 需要的水量就越大. 体位变化可以明显缩短患者的操作时间, 一般来说左侧卧位时对贲门的观察比较好, 容易将胶囊拖到胃体下部; 平卧时对胃体的观察较好, 易于控制胶囊在胃内的移动; 右侧卧位时则对胃窦、幽门的观察比较好, 有时甚至可以尝试将胶囊拖进十二指肠; 但逆向拖胶囊非常困难, 我们也曾尝试从胃到食管、从十二指肠球部到胃腔拖胶囊, 没有1例能获得成功.

除去价格因素, 磁控胶囊内镜的优点很多, 如不存在交叉感染及具有良好的舒适性等, 患者术前基本没有恐惧感; 接受性高, 一般认为只要能吞服下去就可以; 图像质量也可以接受, 虽然与高清胃镜图像相比仍有很大差距, 但对于完成胃内疾病的筛查没有问题. 操作中很少有患者能感觉到胶囊的存在, 因此对于那些一般情况较差, 需要检查胃部而又不能行胃镜插入的患者可以选用. 磁控胶囊内镜如果不予以体外控制, 各方面参数同第一代胶囊无明显区别, 因此临床适应征与风险也同其相似, 本研究212例患者中有15例同时完成了小肠的检查, 初步统计结果显示与青岛大学附属医院同期应用OMOM胶囊检查的结果相类似. 胶囊内镜最大的风险在于胶囊嵌顿, 虽然随着小肠镜技术的发展, 现在部分嵌顿胶囊可能通过小肠镜取出[18], 但对那些无手术条件或拒绝接受任何腹部手术的患者仍不提倡此项检查. 另外, 胶囊内镜的缺点是只能看不能取组织活检, 因此对于那些需要病理检查的患者也不适合.

随着高清胃镜、染色胃镜及放大胃镜的应用, 胃镜作为上消化道疾病首选诊治手段的地位进一步得到加强. 但胃镜毕竟是侵入性检查, 即使麻醉胃镜仍然让一部分患者难以接受, 从而导致可能的疾病漏诊. 磁控胶囊内镜的出现正好填补了这一空白, 经临床论证, 其对胃部疾病检查的可靠性及有效性均达到了较高的水平. 因此, 对一些特定的患者选择磁控胶囊内镜不失为胃镜之外一个很好的补充.

4　参考文献

1 Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: standard and new treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 607-621 [PMID: 16303573 DOI: 10.1016/j.gtc.2005.08.003]

2 仪爱文, 李玉华. 胃镜取出上消化道异物86例临床分析. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 318-319

3 宋建功, 孔东亮, 贾利敏. 胃镜下夹子疗法治疗上消化道出血23例临床总结. 中国医师杂志 2001; 3: 125

4 龚静山, 刘特, 陈杰, 朱进, 徐坚民. 多层CT虚拟胃镜显示胃癌: 与光学胃镜和病理结果对照. 中国医学影像技术 2011; 27: 345-348

5 周诚. 重视CT、MRI腹部检查技术的应用. 中华医学杂志 2005; 85: 289-290

6 吴云林, 陈丽娜, 王春兰, 瞿晴, 程时丹, 张曙, 陈颖, 马文芳. 西甲硅油在内镜胃体胃底观察中的价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 300-302

7 Sharma VK, Eliakim R, Sharma P, Faigel D. ICCE consensus for esophageal capsule endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 1060-1064 [PMID: 16189791]

8 Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, Delvaux M, de Franchis R, Costamagna G. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video

同行评价

本文总结了作者在212例患者中应用国产磁控胶囊内镜系统检查胃疾病的经验, 分析了影响磁控胶囊内镜操作效率和影响图像质量的因素, 作为一项对较新技术临床应用的经验介绍, 有作者的体会认识, 对该项技术的应用推广有一定参考借鉴价值.

capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010; 42: 220-227 [PMID: 20195992 DOI: 10.1055/s-0029-1243968]

9 薄陆敏, 廖专, 徐灿, 杜奕奇, 郭杰芳, 陈洁, 张春华, 方爱乔, 杨丽, 席慧君, 吴仁培, 李兆申. 1000例OMOM胶囊内镜检查患者的回顾性分析研究. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 102-105

10 廖专, 李兆申. 消化道智能胶囊: 从内镜到机器人. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 121-125

11 Glass P, Cheung E, Sitti M. A legged anchoring mechanism for capsule endoscopes using micropatterned adhesives. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55: 2759-2767 [PMID: 19126455 DOI: 10.1109/TBME.2008.2002111]

12 Shi L, Guo S, Li M, Mao S, Xiao N, Gao B, Song Z, Asaka K. A novel soft biomimetic microrobot with two motion attitudes. *Sensors* (Basel) 2012; 12: 16732-16758 [PMID: 23223076 DOI: 10.3390/s121216732]

13 Keller J, Fibbe C, Volke F, Gerber J, Mosse AC, Reimann-Zawadzki M, Rabinovitz E, Layer P, Schmitt D, Andresen V, Rosien U, Swain P. Inspection of the human stomach using remote-controlled capsule endoscopy: a feasibility study in healthy volunteers (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 22-28 [PMID: 21067740 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.053]

14 杜凡, 曹辉琼, 杨铁一, 邓桂林. 磁控胶囊内镜胃部检查55例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1773-1777

15 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. *Endoscopy* 2010; 42: 541-545 [PMID: 20593331 DOI: 10.1055/s-0030-1255521]

16 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo SE, Tajiri H. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 373-381 [PMID: 22154417 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.030]

17 Denzer UW, Rösch T, Hoytat B, Abdel-Hamid M, Hebuterne X, Vanbiervielt G, Filippi J, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Kudo SE, Tajiri H, Treszl A, Wegscheider K, Greff M, Rey JF. Magnetically guided capsule versus conventional gastroscopy for upper abdominal complaints: a prospective blinded study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 101-107 [PMID: 24618504 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000110]

18 Roorda AK, Kupec JT, Ostrinsky Y, Shamma'a JM, Goebel SU, Sundaram U. Endoscopic approach to capsule endoscope retention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 713-721 [PMID: 21108591 DOI: 10.1586/egh.10.80]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2487

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2487-2491
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较

韩 莉, 张艳红

韩莉, 青海大学附属医院放射科 青海省西宁市 810001
张艳红, 青海省儿童医院消化科 青海省西宁市 810001
韩莉, 副主任医师, 主要从事放射诊断学的研究.
作者贡献分布: 本研究由韩莉设计, 张艳红参与; 论文由韩莉撰写.
通讯作者: 韩莉, 副主任医师, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院放射科. hlhanli@yeah.net
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Value of high-frequency ultrasound *vs* barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children

Li Han, Yan-Hong Zhang

Li Han, Department of Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China
Yan-Hong Zhang, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Qinghai, Xining 810001, Qinghai Province, China
Correspondence to: Li Han, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Affiliated Hospital of QingHai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. hlhanli@yeah.net
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-03-31
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To compare the value of high-frequency ultrasound (HFU) and barium meal (BM) in the diagnosis of intestinal intussusception in children.

METHODS: One hundred and ninety-four children with suspected intestinal intussusception at our hospital were randomly divided into two groups, an HFU group (97 cases) which received HFU and a BM group (97 cases) which received BM. Imaging characteristic for the two groups were observed. The time to diagnosis, patient compliance, satisfaction of the parents, diagnostic sensitivity and specificity were compared for the two groups.

RESULTS: Both HFU and BM showed special imaging characteristics. The time to diagnosis in the HFU group was significantly shorter than that in the BM group, and the patient compliance and the satisfaction of the parents in the HFU group were significantly higher than those in the BM group ($P < 0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity in the HFU group were 91.0% and 75.0%, respectively, showing no significant differences compared with those (95.7% and 80.0%, respectively) in the BM group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both HFU and BM have high sensitivity and specificity in the diagnosis of intestinal intussusception in children, but HFU is much more convenient, safe, and comfortable.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High-frequency ultrasound; Barium meal; Intestinal intussusception; Diagnosis

Han L, Zhang YH. Value of high-frequency ultrasound *vs* barium meal in diagnosis of intestinal intussusception in children. Shijie Huaren Xiaohua

背景资料
肠套叠是由于机体部分肠管嵌套入临近肠腔内部, 导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病, 儿童发病率较高, 并且起病较急, 病情进展较快, 及时治疗对于减少患者痛苦及预后意义重大. 因此, 尽快确诊并选择较为有效的治疗方案对于控制病情, 提高疗效以及降低并发症发生率具有重要意义.

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Zazhi 2015; 23(15): 2487-2491 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2487.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2487

摘要

目的: 探讨并比较高频超声与钡剂造影在小儿肠套叠(children intussusception, CI)诊断中的应用价值, 为临床提供依据.

方法: 收集青海大学附属医院放射科2008-01/2013-12拟诊为CI患者194例, 随机分为高频超声与钡剂造影诊断组, 各97例, 分别行高频超声与钡剂造影诊断. 观察高频超声与钡剂造影诊断特征、比较2组患者诊断时间、患者配合度、家长满意度、诊断灵敏度与特异度.

结果: 高频超声与钡剂造影诊断图像均有较为明显的特征, 高频诊断组患者诊断时间显著短于钡剂造影组患者, 其患者配合度及家长满意度均显著高于钡剂造影组患者, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 高频超声诊断灵敏度与特异度分别高达91.0%和75.0%, 钡剂造影诊断灵敏度与特异度分别高达95.7%和80.0%, 两种诊断方法灵敏度与特异度比较, 差异均无统计学意义(P>0.05).

结论: 本研究表明高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查更为方便、安全, 患者配合度与家长满意度较高, 值得进一步深入研究和推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 高频超声; 钡剂; 小儿肠套叠; 诊断

核心提示: 高频超声与钡剂造影检查逐渐在小儿肠套叠(children intussusception)诊断中广泛应用, 然而, 关于两种方法的比较研究较少. 本研究发现两种诊断方法灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查更为方便、安全, 患者配合度与家长满意度较高.

韩莉, 张艳红. 高频超声与钡剂造影在诊断小儿肠套叠中的应用价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2487-2491 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2487.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2487

研发前沿
目前, 小儿肠套叠(children intussusception, CI)对于儿童的健康危害较大, 早期、快速及准确的诊断方法对于及时治疗意义重大, 一直是儿科消化系统疾病研究关注的热点之一. CI诊断方法较多, 随着新技术的发展, 超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用并取得较好的效果, 然而, 关于二者的比较研究较少, 给临床诊断选择带来一定迷惑, 亟需进一步研究.

相关报道
钡剂造影诊断肠套叠可以在诊断的同时对患者进行复位, 方便而易行. 钡剂灌肠造影使患者接受较多的医疗辐射, 对患者的健康与发育造成一定影响, 尤其对于患者的生殖器官造成一定损害, 影响其生育. 高频超声在CI的诊断中不会产生辐射, 安全性较好.

0 引言

肠套叠是由于机体部分肠管嵌套入临近肠腔内部, 导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病, 主要包括原发性与继发性肠套叠, 多发于儿童, 成年与老年患者发病率较低[1,2]. 小儿肠套叠(children intussusception, CI)起病较急, 病情进展较快, 因此, 尽快确诊并选择较为有效的治疗方案对于控制病情, 提高疗效以及降低并发症发生率具有重要意义[3]. 目前, 超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用. 然而, 关于二者的比较研究较少, 本研究通过比较两种诊断方法在CI中的诊断价值, 希望为临床提供一定依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-01/2013-12青海大学附属医院放射科拟诊为CI患者194例, 以《实用儿科学》CI诊断为标准[4]. 其中, 男性100例, 女性94例, 年龄<6 mo患者59例, 6-12 mo患者119例, >12 mo患者16例, 病程30 min-67 h. 患者主要临床表现: 阵发性腹部疼痛并哭闹不休者177例、呕吐者121例、血便者63例、腹部触诊有包块者114例, 其中仅1种表现者22例, 合并2种表现者134例, 合并3种表现者88例, 合并4种表现者66例. 排除患有严重器官病变性疾病与重大精神疾病的患者. 随机分为2组, 每组各97例患者, 分别行高频超声、钡剂灌肠造影检查. 两组患者在性别与年龄分布、病程及临床表现方面的差异无显著统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 超声与钡剂造影诊断: 高频超声: 采用东芝S660A彩色多普勒超声仪, 频率设置为7.5-10.0 MHZ进行探测. 患者均取仰卧的方式躺下, 对患者腹部进行全方位检查, 如果发现有包块存在则进行横纵断面检查, 观察包块形状、肠管扩张与积液状况及腹腔积液状态等. 钡餐造影: 常规钡剂灌肠, 而后分别取仰卧与俯卧位进行X线拍片检查. 超声与X线诊断图像经分别经2个经验丰富的超声科与影像科医师给予诊断, 两位医师意见相异时, 以最终协商取得一致诊断结果为准.

1.2.2 观察指标: 观察并比较2种诊断方法的诊断时间、患者配合度、家长满意度、灵敏度与特异度.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分

表 1　高频超声与钡剂造影诊断时间、患者配合度及家长满意度比较 (n = 97)

分组	诊断时间(min)	患者配合良好[n(%)]	家长满意[n(%)]
高频超声	15.4±7.6	93(95.9)	88(90.7)
钡剂造影	75.4±16.8	62(63.9)	57(58.8)
χ^2/t值	32.05	28.89	26.24
P值	0.000	0.000	0.000

表 2　高频超声与钡剂造影诊断灵敏度与特异度比较 (n = 97)

分组	病理结果		灵敏度(%)	特异度(%)
	阳性	阴性		
高频超声				
阳性	81	2	91.0	75.0
阴性	8	6		
钡剂造影				
阳性	88	1	95.7	80.0
阴性	4	4		
χ^2值			0.91	0.22
P值			0.104	2.640

析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 高频超声与钡剂造影诊断特征分析　高频超声诊断CI, 患者腹腔内可见肠套叠包块, 其横断面形状多呈现出“同心圆”或者“靶标环”, 肠壁多有水肿表象, 嵌入肠部系膜的血流大量减少甚至消失; 纵断面形状多呈现出“套筒”样间隔排列, 肠管上部可见明显积气与积液, 肠间隙部有一定的游离暗区. 钡剂灌肠造影诊断CI, 套叠程度较轻, 钡剂进一步渗透, X线呈现“弹簧状”或者“卷发状”, 套叠程度较重, 则可见钡剂受阻, 呈现“杯口状”充盈缺损, 随后缩回至回盲肠部而最终消失.

2.2 高频超声与钡剂造影诊断时间、患者配合度及家长满意度比较　高频超声诊断CI时间显著短于钡剂造影, 差异具有统计学意义(P<0.05). 高频超声诊断CI, 患者配合良好率显著高于钡剂造影, 患者家长满意度显著高于钡剂造影, 差异均具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 高频超声与钡剂造影诊断灵敏度与特异度比较　本组研究中, 高频超声组患者经复位、手术或者病理证实为CI共89例(91.0%), 其中, 回盲型肠套叠55例, 回结型肠套叠29例, 回回结型肠套叠4例, 小肠型1例; 所有患者经空气灌肠复位或者手术治疗均获得成功. 高频超声诊断CI, 5例CI误诊为阑尾周围脓肿, 1例CI误诊为急性阑尾炎, 2例CI因未探测至肿块而漏诊, 1例阑尾周围脓肿与1例回盲部肠重复畸形误诊为CI. 钡剂造影诊断组患者经复位、手术或病理证实CI共92例(94.8%), 其中, 回盲型53例, 回结型34例, 回回结型4例, 小肠型1例; 所有患者经空气灌肠复位或者手术治疗均获得成功. 3例CI误诊为先天性巨结肠, 1例CI漏诊, 1例肠旋转不良误诊为CI. 高频超声诊断灵敏度与特异度分别为91.0%和75.0%, 钡剂造影诊断灵敏度与特异度分别为95.7%与80.0%, 两种诊断方法的灵敏度与特异度相比, 差异均无统计学意义(均P>0.05)(表2).

3 讨论

CI是儿科最为常见的急腹症之一, 目前, 肠套叠发病原因尚不完全清楚, 通常包括三层, 按顺序从内到外分别是内、中及外筒, 其中, 内与中桶为套入部, 内与中筒反折部分为套叠头部, 中与外筒的反折部分为套叠颈部, 外筒为套鞘. 肠套叠患者套入部可发生系膜狭窄,

创新盘点

近年来, 高频超声与钡剂造影在CI诊断中均得到较为广泛的应用并取得较好的效果, 然而, 到目前为止关于二者的比较研究尚少, 临床上如何选择较为合适的诊断方法仍然是一个尚需解决的问题, 本研究旨在比较两种方法在诊断CI中的灵敏度、特异度及安全性等, 以为临床诊断提供一定依据.

应用要点

高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查的操作更为方便, 对患者并不产生辐射, 安全性较高, 此外, 儿童舒适并乐于配合, 家长对于这种检查方法满意度也较高, 值得进一步推广应用.

名词解释
肠套叠: 是由于机体部分肠管嵌套入临近肠腔内部, 导致肠内容物难以排出而发生肠梗阻的消化系统疾病, 主要包括原发性与继发性肠套叠.

导致肠壁缺血并最终发展为肠壁坏死或者肠穿孔[5,6]. CI是导致儿童肠梗阻的最主要原因, 该病发病急, 进展快, 病情重, 如果没有得到及时而有效的手术治疗, 通常可能进一步恶化而导致相关严重并发症发生甚至进一步危及生命[7]. 因此CI的早期诊断与治疗一直是临床上关注的热点问题之一.

研究[8]表明, CI患者起病24 h以内接受复位治疗成功率比较高, 24 h以后接受复位治疗的患者不但成功率较低, 其肠管易于发生水肿与坏死, 其发生医源性肠穿孔的风险也显著升高. 然而, 由于患者初期CI的典型临床症状与体征尚不明显, 临床上对该病的早期诊断较为困难, 并且容易导致误诊或者诊断延误. 因此, 快速而准确的诊断对于减少提高CI治疗成功率、减少其严重并发症并促进其快速康复具有重要意义. 目前, 临床上诊断CI的最为常用的方法为超声或者钡剂造影检查, 然而, 关于二者在CI临床诊断中的比较研究尚少.

钡剂造影并使用X线透视检查是临床上较早用于CI诊断的可靠方法, 钡剂灌肠后可在套叠的远端因受到较大阻力而聚集, X线扫描呈现“杯口状”, 如果套叠程度不是很严重, 钡剂则继续向套叠深部蔓延, 最终在X线平片上呈现为“弹簧状”或者“卷发状”[9]. 钡剂造影诊断肠套叠不但准确性高, 其还可以在诊断的同时对患者进行复位, 方便而易行[9]. 然而, 也有研究[10]报道, CI患者绝大多数为婴幼儿, 其正处于关键的生长发育阶段, 钡剂灌肠造影使患者接受较多的医疗辐射, 对患者的健康与发育造成一定影响, 尤其对于患者的生殖器官造成一定损害, 影响其生育. 据统计, 患者每接受一次诊断, 其受辐射时间长达5-10 min[11]. 因此, 寻找更为可靠、有效而安全的诊断方法显得尤为迫切. 随着影像学技术的发展. 高频超声在CI的诊断中除了较高的灵敏度, 其诊断CI时也不会产生辐射, 安全性较好, 还能对CI的治疗方式具有较好的指导意义, 表现出一定优势[12].

本研究中, 97例患者均行钡剂造影与高频超声检查, 相对于钡剂造影检查, 高频超声检查时间平均仅为15.4 min, 显著短于钡剂造影检查. 这主要是因为钡餐灌肠时, 检查造成一定痛苦, 患者不合作, 导致钡剂非常易于从肛门流出, 造成诊断中断, 需要重新进行, 从而进一步造成诊断时间延长, 耽误治疗方案的制定[13]. 此外, 患者由于年龄均较小, 在钡剂灌肠时配合度较差, 需要医护人员及患者家属共同辅助才能完成钡剂造影诊断, 这不但增加了诊断难度, 同样给医务人员与家属带来一定的辐射, 影响其健康[14,15]. 相对于钡剂造影检查, 高频超声检查中患者配合度与家长满意度均较高, 诊断过程更为顺利. 在CI诊断灵敏度与特异度方面, 高频超声检查与钡剂造影检查无显著统计学差异, 表明二者诊断的可靠性较为一致, 均能满足医疗需要. 然而, 本研究中样本例数仍然较少, 在以后的研究中仍然需要进一步扩大样本量, 以获得更为可靠的结论.

总之, 高频超声与钡剂造影检查在CI诊断中灵敏度与特异性均较好, 但高频超声检查更为方便、安全, 患者配合度与家长满意度较高, 值得进一步深入研究和推广应用.

4 参考文献

1 乔向彬, 梁红雨, 欧新伟, 杜毅力, 曹永政. 彩色超声对小儿肠套叠诊断及治疗指导价值分析. 重庆医学 2013; 42: 4017-4018, 4021
2 牟方胜, 李建容, 朱世培, 杨染, 黄静, 李杰. 空气灌肠次数和持续时间对小儿肠套叠复位的影响. 实用放射学杂志 2013; 29: 1649-1651
3 Wang Q, Chavhan GB, Babyn PS, Tomlinson G, Langer JC. Utility of CT in the diagnosis and management of small-bowel obstruction in children. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 1441-1448 [PMID: 23052726]
4 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1278
5 Usang UE, Inah GB, Inyang AW, Ekabua AT. Intussusception in children: Comparison between ultrasound diagnosis and operation findings in a tropical developing country. *Afr J Paediatr Surg* 2013; 10: 87-90 [PMID: 23860053 DOI: 10.4103/0189-6725]
6 Applegate KE. Intussusception in children: evidence-based diagnosis and treatment. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 2: S140-S143 [PMID: 19308373 DOI: 10.1007/s00247-009-1178-9]
7 Kaiser AD, Applegate KE, Ladd AP. Current success in the treatment of intussusception in children. *Surgery* 2007; 142: 469-475; discussion 475-477 [PMID: 17950338]
8 Lochhead A, Jamjoom R, Ratnapalan S. Intussusception in children presenting to the emergency department. *Clin Pediatr* (Phila) 2013; 52: 1029-1033 [PMID: 24137037 DOI: 10.1177/0009922813506255]
9 Guo WL, Zhou M, Wang J, Sheng M. [Analyses of air enema and radiographic film for acute intussusception in children]. *Zhonghua Yixue*

Zazhi 2010; 90: 3359-3361 [PMID: 21223754]
10 黄福元. 小儿肠套叠整复中减少辐射的体会. 中华放射医学与防护杂志 2007; 27: 266
11 李强, 姚怀玉. 小儿肠套叠空气灌肠的辐射剂量监测. 中华放射医学与防护杂志 2003; 23: 447
12 潘福治, 任卫东, 张尧, 齐旭. 高频超声评价儿童小肠套叠治疗选择的临床研究. 中国临床医学影像杂志 2013; 24: 400-403
13 卜晶慧, 木合塔尔•巴吐汗. 小儿肠套叠的钡剂灌肠造影X线与CT诊断分析. 吉林医学 2014; 35: 3080-3081
14 陈明哲. X线透视下空气灌肠治疗小儿肠套叠208例体会. 安徽医学 2013; 34: 1366-1367
15 Bucher BT, Hall BL, Warner BW, Keller MS. Intussusception in children: cost-effectiveness of ultrasound vs diagnostic contrast enema. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1099-1105 [PMID: 21683206 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.034]

同行评价
该论文立题新颖, 比较了小儿肠套叠的两种诊断方法的优劣, 为该病临床诊断方法的选择提供了一定理论依据.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2492

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2492-2495
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄

背景资料
术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)往往容易被忽略, 若不能及时有效的救治, 大多会腹腔感染、肠坏死、吻合口瘘, 甚至导致患者死亡. 对于EPII应首先采用非手术治疗, 本文通过随机对照研究, 探讨生长抑素治疗EPII的临床疗效、中转手术例数及住院时间等方面的差异, 以期总结治疗措施.

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 丽水市人民医院二十二病区 浙江省丽水市 323000
王昌雄, 丽水市人民医院消化内镜室 浙江省丽水市 323000
叶小荣, 住院医师, 主要从事创伤、急腹症、腹壁疝外科的诊断与治疗研究.
浙江省中医药科学研究基金资助项目, No. 2014ZB138
作者贡献分布: 叶小荣与王昌雄对此文所作贡献均等; 此课题由叶小荣、杨越涛、王理富及王昌雄设计; 研究过程由叶小荣、杨越涛、王理富及王昌雄操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王理富提供; 数据分析由叶小荣、杨越涛及王昌雄完成; 本论文写作由叶小荣、杨越涛及王昌雄完成.
通讯作者: 王昌雄, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内镜室. lswcx118@126.com
电话: 0578-2780253
收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-28

Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus

Xiao-Rong Ye, Yue-Tao Yang, Li-Fu Wang, Chang-Xiong Wang

Xiao-Rong Ye, Yue-Tao Yang, Li-Fu Wang, the 22nd Ward of Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Chang-Xiong Wang, Digestive Endoscopy Room, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
Supported by: Traditional Chinese Medicine Scientific Research Fund of Zhejiang Province, No. 2014ZB138
Correspondence to: Chang-Xiong Wang, Associate Chief Physician, Digestive Endoscopy Room, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lswcx118@126.com
Received: 2015-02-06 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of somatostatin in the treatment of early postoperative inflammatory ileus (EPII).

METHODS: Sixty EPII patients treated at Lishui People's Hospital were randomly divided into a control group and a treatment group. The control group received conventional treatment, and the treatment group received somatostatin infusion on the basis of conventional treatment. Therapeutic effects, side effects, symptoms and hospital stay were analyzed statistically.

RESULTS: The treatment group had a significantly higher rate of cure and improvement than the control group ($P < 0.05$). The times to remission of bloating, abdominal pain, and nausea, time to first anal exhaust, amount of decompression drainage, number of cases of conversion to surgery, and duration of hospital stay were significantly better in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). Albumin increased more significantly and hematocrit decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Somatostatin for treatment of EPII not only relieves pain and shortens the course of disease, but also reduces the financial burden on patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Somatostatin; Early postoperative inflammatory ileus; Efficacy; Side effects

Ye XR, Yang YT, Wang LF, Wang CX. Clinical effects of somatostatin in treatment of early postoperative inflammatory ileus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2492-2495 URL: http://www.wjgnet.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

com/1009-3079/23/2492.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2492

摘要

目的: 观察生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)的疗效和不良反应.

方法: 选取丽水市人民医院接收的术后EPII患者60例, 随机平均分为对照组和治疗组. 对照组给予禁食. 胃肠外营养支持等常规的治疗, 治疗组在对照组的基础上加生长抑素泵注. 记录治愈效果、实验室检查指标(白蛋白、总蛋白、清蛋白、前清蛋白、红细胞比容)、不良反应、症状消失时间、住院时间, 并进行统计分析.

结果: 治疗组治愈和好转比例均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗组的腹胀腹痛、恶心消失时间、肛门排气、胃肠减压引流量、中转手术例数、住院时间上, 均优于对照组, 白蛋白增高明显, 红细胞比容降低明显, 比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 生长抑素治疗EPII具有很高的临床价值, 既能减轻痛苦, 缩短病程, 又能减轻患者经济负担, 应积极推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 生长抑素; 术后早期炎症性肠梗阻; 疗效; 不良反应

核心提示: 生长抑素治疗术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus)具有很高的临床价值, 既能减轻痛苦, 缩短病程, 又能减轻患者经济负担, 值得积极推广应用.

叶小荣, 杨越涛, 王理富, 王昌雄. 生长抑素对术后早期炎症性肠梗阻患者的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2492-2495 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2492.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2492

0 引言

术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory ileus, EPII)是发生在腹腔手术后早期即1-2 wk内的, 由于炎症引起的肠梗阻, 是腹腔手术常见的并发症[1,2]. 其特点是: 肠壁水肿、炎性渗出、肠袢间相互黏着致蠕动功能障碍, 肠腔有机械性的不畅. 炎症、水肿消退后, 肠袢间的相互黏着可分解, 肠管的通畅可恢复[3]. 故对于EPII应首先采用非手术治疗. 现将丽水市人民医院2012-06/2014-06收治的EPII患者60例, 用生长抑素(somatostatin)进行治疗, 疗效显著且无不良反应. 观察报告如下.

研发前沿
EPII的保守治疗方法主要为禁食禁饮、应用全肠外营养支持治疗等, 但保守治疗的临床疗效并不十分理想, 因此探讨更有效、安全的治疗方案是目前亟待研究的问题.

1 材料和方法

1.1 材料 选取丽水市人民医院2012-06/2014-06接收的60例EPII患者. 将60例患者按照《中心编码随机数字表》随机分为对照组和治疗组, 每组病例数均为30例, 其中对照组男性为20例, 女性为10例, 其中, 小肠黏连松解术1例(3.3%), 胃十二指肠溃疡穿孔13例(43.3%), 脾破裂行脾切除术2例(6.7%), 右半结肠切除4例(13.3%), 化脓性及穿孔性阑尾炎行急诊切除术10例(33.3%). 年龄31.1-69.1岁, 平均年龄为48.63岁±8.36岁. 治疗组男性为19例, 女性为11例, 其中, 小肠黏连松解术1例(3.3%), 胃十二指肠溃疡穿孔13例(43.3%), 脾破裂行脾切除术1例(3.3%), 右半结肠切除3例(9.9%), 化脓性及穿孔性阑尾炎行急诊切除术12例(40.0%). 年龄32.8-68.2岁, 平均年龄为49.87岁±8.33岁. 两组患者的一般资料对比差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组30例患者治疗方法主要包括: 禁食; 胃肠外营养支持治疗; 纠正贫血、低蛋白血症; 持续有效的胃肠减压; 选用有效抗菌素控制感染; 维持水电解质及酸碱平衡; 应用糖皮质激素等. 在这些治疗措施的基础上, 给予生长抑素6 mg加入生理盐水1000 mL中, 用微量泵持续24 h泵入, 用药3-7 d, 平均4.5 d.

对照组30例患者治疗方法主要包括: 禁食; 胃肠外营养支持治疗; 纠正贫血、低蛋白血症; 持续有效的胃肠减压; 选用有效抗菌素控制感染; 维持水电解质及酸碱平衡; 应用糖皮质激素等. 给予生理盐水1000 mL, 用微量泵持续24 h泵入, 用药3-7 d, 平均4.5 d.

1.2.2 指标观察: 疗效指标: 治愈: 临床症状、体征完全消失, 腹部X线检查肠管积液、积气消失; 好转: 临床症状、体征缓解, 腹部X线检查肠梗阻征象部分缓解; 无效: 临床症状、体征无变化或加剧, 腹部X线检查肠梗阻征象无改善. 治愈加好转为显效. 实验室检查指标: 白

应用要点
本文通过随机对照研究, 观察了生长抑素治疗EPII的临床疗效、中转手术例数及住院时间等相关指标, 具有一定的临床实用价值.

表 1 两组患者临床疗效比较 [n = 30, n(%)]

分组	治愈	好转	无效	治疗成功
治疗组	19(63.3)[a]	9(30.0)	2(6.7)	28(93.3)[a]
对照组	10(33.3)	7(23.3)	13(43.3)	17(56.7)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组患者临床症状消失时间及住院时间比较 (mean ± SD)

分组	腹胀腹痛消失(d)	恶心消失(d)	肛门排气(d)	胃肠减压引流量(mL/d)	住院时间(d)
治疗组	3.45±1.48[a]	2.18±0.68[a]	4.58±2.39[a]	357.48±2.39[a]	5.37±1.96[a]
对照组	6.87±2.89	4.63±1.39	8.01±2.57	861.28±45.58	9.68±2.45

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者实验室检查指标比较

分组	白蛋白(g/L)	总蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	前清蛋白(mg/L)	红细胞比容(%)
治疗组					
治疗前	36.89±8.63	64.59±10.68	34.65±3.65	349.26±56.13	63.56±6.26
治疗后	42.98±6.35[a]	69.68±8.24	35.56±4.15	331.26±49.23	59.69±5.64[a]
对照组					
治疗前	36.98±9.65	63.45±8.64	36.02±3.68	352.26±52.31	62.53±6.48
治疗后	38.56±8.97	64.75±7.62	32.98±5.16	326.45±45.65	61.35±6.54

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

蛋白、总蛋白、清蛋白、前清蛋白、红细胞比容.

统计学处理 数据分析采用SPSS16.0统计软件. 计量数据用mean±SD表示, 两组比较用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床疗效比较显示: 治疗组治愈和好转比例均高于对照组, 治愈率和治疗成功率与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者临床症状消失时间及住院时间比较 治疗组跟对照组相比, 在腹胀腹痛、恶心消失时间、肛门排气、胃肠减压引流量、住院时间上, 均优于对照组, 且与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者实验室检查比较 治疗组跟对照组相比, 白蛋白增高明显, 红细胞比容降低明显, 且与对照组差别较大, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者不良反应比较 两组患者均没有出现不良反应.

3 讨论

EPII是术后早期肠梗阻的一种[4], 大多是因为腹腔手术时间过长, 或是手术感染造成的, 因腹腔肠管水肿及黏连范围广且较重, 梗阻部位很难确定, 造成手术难度大, 若强行用手术分离, 容易弄破肠壁, 引发更严重肠瘘, 肠坏死等、腹腔感染等并发症, 加重病情, 增加患者痛苦, 住院时间延长, 严重的甚至威胁生命[5-7], 故不宜用手术分离, 一般采用保守治疗[8], 且非

手术治疗效果优于手术治疗. 生长抑素是一种环状十四氨基肽[9], 广泛存在于胰腺细胞、胃肠道的神经纤维、肠肌神经丛及中间神经元中. 通过本研究观察发现, 生长抑素能有效的治疗, 能在短时间能消除肠梗阻的症状, 如: 腹胀腹痛、恶心, 缩短排气时间等, 减少住院时间, 减少患者痛苦和经济负担. 作用原理可能是通过调节肠胃运动, 减少消化液的分泌[10,11], 减轻肠道负担, 减少腹胀腹痛和恶心症状; 改善微循环, 抑制炎症反应[12,13], 从而减轻症状, 维持水和电解质的平衡, 使肠道再通, 恢复排气和X影像, 治愈肠梗阻. 生长抑素治愈EPII的生理生化和细胞学过程, 还有待于进一步研究.

因生长抑素半衰期较短, 需要24 h不间断泵入, 但本药物无不良作用, 这一结果也与查阅的相关文献[14]相符, 只有在静脉滴注速度过快时才会引起恶心、呕吐、面色潮红等不良反应, 只要静注操作得当不会出现不良反应. 也可能是因为我们样本偏少, 未发现不良反应, 还应在临床实践中, 认真观察, 发现不良反应, 认真记录, 以免再次发生.

总之, 生长抑素对EPII具有良好的治疗效果, 能有效减轻患者痛苦和经济压力, 有很高的临床价值和经济价值, 值得积极推广应用[15].

4 参考文献

1 张玉秋. 治疗术后肠梗阻新药阿维莫潘. 药物流行病学杂志 2011; 20: 375-377
2 吴永丰, 刘兴洲, 柳东. 术后早期炎性肠梗阻非手术治疗体会. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 308-318
3 李幼生, 李民, 李宁, 黎介寿. 术后早期炎性肠梗阻疗效的长期随访分析(附121例报告). 中国实用外科杂志 2010; 30: 291-293
4 Nakajima J, Sasaki A, Otsuka K, Obuchi T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Risk factors for early postoperative small bowel obstruction after colectomy for colorectal cancer. *World J Surg* 2010; 34: 1086-1090 [PMID: 20151126 DOI: 10.1007/s00268-010-0462-z]
5 黄涛, 倪开元, 张治基, 徐坤杰, 黄炜. 29例恶性肠梗阻临床疗效分析. 中国药业 2011; 20: 86-87
6 王辉萍, 朱子宜. 生长抑素治疗腹部术后早期炎性肠梗阻48例. 中国药业 2013; 22: 115-116
7 张二勇, 张春军. 生长抑素治疗48例腹部术后早期炎性肠梗阻临床观察. 中国现代医生 2010; 48: 127-128
8 Wang XY, Xiong ZJ. [Retrospective controlled study on early postoperative inflammatory small bowel obstruction treated with electroacupuncture and acupuncture]. *Zhongguo Zhenjiu* 2011; 31: 983-986 [PMID: 22136020]
9 温钦, 何暖坚, 廖伟明, 梁永辉. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻. 中国临床新医学 2014; 7: 849-850
10 龙锦, 范建鹏, 许元鸿, 郭克建. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻45例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 864-867
11 薛宏波, 王丽, 张明珠. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效观察. 中国处方药 2015; 13: 44
12 冯强, 胡俊川. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻的临床研究. 中国医药导刊 2011; 13: 1370-1372
13 陈志高, 窦文琴, 乌丹莲, 黄静. 生长抑素治疗急性胰腺炎的药物经济学研究. 药物流行病学杂志 2012; 21: 604-606
14 夏世萍, 赵柱莲. 生长抑素静滴的滴速与不良反应. 医学理论与实践 2010; 23: 595-596
15 季良, 涂建成, 屈陈江. 生长抑素对恶性肠梗阻和术后早期炎症的作用分析. 安徽医药 2014; 18: 2189-2191

同行评价

本文为随机对照分组观察, 设计比较合理, 观察指标比较全面. 有一定临床实用价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2496

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2496-2500
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效

贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷

背景资料
手术仍是目前治疗直肠脱垂的主要手段, 老年患者常伴全身慢性疾病, 手术耐受性低, 术后恢复慢, 腹腔镜与开腹手术的复发率相当, 但术后疼痛、住院时间和肠功能恢复优势明显.

贾如江, 冯运章, 李明辉, 邯郸市中心医院普外二科 河北省邯郸市 056002
侯丽艳, 邯郸市中心医院重症医学科 河北省邯郸市 056002
李丽芳, 邯郸县中医院外科 河北省邯郸县 056002
张利宾, 邯郸市中心医院检验科 河北省邯郸市 056002
张宏雷, 邯郸市峰峰中心卫生院外科 河北省邯郸市 056002
贾如江, 副主任医师, 在职医学博士研究生, 主要从事普外科疾病的基础与临床研究.
作者贡献分布: 课题设计、数据分析和文章起草由贾如江完成; 病例选择、临床资料整理由贾如江、侯丽艳、冯运章、李丽芳、李明辉、张利宾及张宏雷完成; 文章修改和审阅由冯运章完成.
通讯作者: 冯运章, 主任医师, 056002, 河北省邯郸市中华南大街15号, 邯郸市中心医院普外二科. jiarujiang@163.com
电话: 0310-2118569
收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-04-07
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients

Ru-Jiang Jia, Li-Yan Hou, Yun-Zhang Feng, Li-Fang Li, Ming-Hui Li, Li-Bin Zhang, Hong-Lei Zhang

Ru-Jiang Jia, Yun-Zhang Feng, Ming-Hui Li, Department of General Surgery (Division Ⅱ), Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China
Li-Yan Hou, Department of Critical Care Medicine, Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China
Li-Fang Li, Department of Surgery, Handan County Hospital of TCM, Handan 056002, Hebei Province, China
Li-Bin Zhang, Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Handan, Handan 056002, Hebei Province, China
Hong-Lei Zhang, Department of Surgery, Fengfeng Central Hospital of Handan City, Handan 056002, Hebei Province, China
Correspondence to: Yun-Zhang Feng, Chief Physician, Department of General Surgery (Division Ⅱ), Central Hospital of Handan, 15 Zhonghua South Street, Handan 056002, Hebei Province, China. jiarujiang@163.com
Received: 2015-03-09 Revised: 2015-04-07
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects, feasibility and safety of modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients.

METHODS: The clinical data for 20 elderly patients suffering from rectal prolapse who underwent modified laparoscopic anterior resection of the rectum (laparoscopic group) and 20 elderly patients who underwent modified anterior resection of the rectum (open group) from 2005 to 2013 were collected. Comparative analysis of the two surgical groups was done.

RESULTS: Surgery was successful in all of the 40 cases. The mean length of the resected specimen was 21.7 cm ± 2.2 cm *vs* 22.3 cm ± 2.1 cm and showed no significant difference between the two groups. Mean intraoperative blood loss (118.0 mL ± 40.8 mL *vs* 156.0 mL ± 33.5 mL), time to recovery of intestinal function (2.3 d ± 0.9 d *vs* 3.9 d ± 0.7 d), mean duration of postoperative hospital stay (6.3 d ± 1.1 d *vs* 9.9 d ± 1.7 d) and mean operational time (146.0 min ± 22.3 min *vs* 115.0 min ± 16.5 min) differed significantly between the two groups. There was also a significant difference between the two groups in the rate of complications (15% *vs* 45%). All the cases were followed for 36.0 mo ± 11.3 mo and the recurrence rate was 10.0% *vs* 5.0%, showing no significant difference between the two groups.

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

CONCLUSION: Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients is safe, effective, and satisfactory, with low recurrence rate and minimal invasiveness. Laparoscopic procedure should be considered first for rectal prolapse in elderly patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Rectal prolapse; Laparoscopic; Modified anterior resection of the rectum; Clinical effect

Jia RJ, Hou LY, Feng YZ, Li LF, Li MH, Zhang LB, Zhang HL. Modified laparoscopic anterior resection of the rectum for rectal prolapse in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2496-2500 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2496.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2496

摘要

目的: 探讨采用腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的可行性、安全性和临床疗效.

方法: 收集2005-01/2013-12收治的确诊为直肠脱垂的老年患者, 腹腔镜手术组20例和开腹手术组20例, 对其临床资料进行比较分析.

结果: 两组患者均获得成功, 手术切除标本平均长度21.7 cm±2.2 cm和22.3 cm±2.1 cm, 差异无统计学意义(P>0.05). 平均出血量118.0 mL±40.8 mL和156.0 mL±33.5 mL, 肠道功能恢复时间2.3 d±0.9 d和3.9 d±0.7 d, 术后平均住院时间6.3 d±1.1 d和9.9 d±1.7 d, 两组平均手术时间146.0 min±22.3 min和115.0 min±16.5 min, 差异有统计学意义(P<0.05). 并发症发生率分别为15%和45%, 腹腔镜手术组术后并发症发生率低, 与开腹手术组比较差异有统计学意义(P<0.05). 术后平均随访36.0 mo±11.3 mo, 两组复发率差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂安全、可靠, 具有明显的微创优势, 临床疗效比较满意.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 老年患者; 直肠脱垂; 腹腔镜; 改良直肠前切除术; 临床效果

核心提示: 采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂安全、可靠, 手术更加精细、准确, 腹腔镜技术在老年患者中获益更高. 行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂.

贾如江, 侯丽艳, 冯运章, 李丽芳, 李明辉, 张利宾, 张宏雷. 腹腔镜改良直肠前切除治疗老年直肠脱垂的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2496-2500 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2496.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2496

0 引言

直肠脱垂指肛管直肠、甚至乙状结肠移位下降甚至外脱的一种疾病, 严重影响患者生活质量, 老年人肌肉松弛, 长期便秘及长期腹内压增加, 多数有直肠压力下降[1], 容易发生本病, 随着我国老龄化进程的加快, 老年直肠脱垂患者的治疗将成为一个主要的公共医学问题. 直肠脱垂传统手术途径分经腹和经会阴两种[2], 以往认为经会阴手术虽然复发率高, 但是风险小, 比较适合于老年及高危患者. 但是随着腹腔镜技术的成熟, 腹腔镜手术具有明显的微创优势, 术后恢复更加迅速, 并发症少, 安全性高, 比开腹手术更加适合于老年患者. 现收集2005-01/2013-12邯郸市中心医院采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年性直肠脱垂患者的临床资料, 与同期传统开腹手术治疗的老年患者进行比较, 以探讨腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂的可行性、安全性和有效性.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为老年(年龄≥65岁)直肠脱垂患者, 脱出直肠表面可见到环状的直肠黏膜皱襞, 附有黏液, 无明显溃疡、无嵌顿、绞窄坏死和出血等急性并发症, 直肠远端肠壁均有不同程度的肥厚水肿, 脱垂的直肠一般需要用手法复位. 行钡剂灌肠, 均有不同程度的乙状结肠冗长, 部分患者行结肠镜检查除外结肠其他病变. 患者均有不同程度的排便失禁, 肛门测压均有不同程度的减低, 合并慢性便秘者15例, 诊断符合完全性直肠脱垂诊断标准[3]. 腹腔镜手术组20例, 其中男性7例, 女性13例, 年龄65-73岁, 平均年龄70.9岁±3.6岁, 病程10-22

研发前沿
对于老年患者来说, 传统开腹手术的并发症发生率和死亡率随着年龄的增加而呈上升趋势. 为老年患者找到安全有效的手术方式亟待解决.

相关报道
Laubert等认为年龄不是腹腔镜直肠切除固定术的禁忌症. Wijffels等和Lee等认为腹腔镜直肠手术是治疗老年全层直肠脱垂的安全手术方式. Clark等认为老年患者腹腔镜直肠脱垂手术与会阴和开腹治疗直肠脱垂手术近期效果相当, 腹腔镜手术并发症最低.

创新盘点
我们对以往的直肠前切除术进行腹腔镜下改良手术方式, 疗效更加确切. 我们的研究将老年患者直接分为腹腔镜组与开腹组进行比较研究, 结论比以往的研究更加明确.

年, 平均16.6年±5.2年, 脱垂长度10-30 cm, 平均15.9 cm±1.9 cm. 传统开腹手术组20例, 其中男性10例, 女性10例, 年龄65-74岁, 平均年龄70.6岁±3.2岁, 病程8-23年, 平均16.3岁±4.9年, 脱垂长度9-25 cm, 平均15.3 cm±2.5 cm. 两组病例临床资料具有可比性, 比较差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 常规腹部手术术前准备, 肠道清洁, 留置胃管、尿管. 术前30 min应用抗生素.

1.2.2 手术: 腹腔镜手术按照文献[4]的方法进行, 人工气腹维持在11 mmHg, 脐部穿刺10 mm Trocar, 右侧麦氏点穿刺12 mm Trocar作为主操作孔, 分别于左中上腹及右中腹部穿刺5 mm Trocar, 作为辅助操作孔. 患者取头低脚高右倾位, 向下游离乙状结肠及直肠, 后方沿骶前间隙向下分离至尾骨尖, 保留肠系膜, 注意保护骶前神经丛, 前方沿邓氏筋膜间隙向下分离至肛提肌边缘, 两侧向下切断直肠侧韧带, 保留直肠两侧中动静脉, 取下腹部正中小切口, 取出肠管, 根据乙状结肠冗长长度决定近端切断位置, 切断乙状结肠近端, 近端缝合荷包, 置入30 mm吻合器. 充分扩肛, 置入卵圆钳, 将直肠及部分乙状结肠外翻并经肛门拖出体外, 于肛门外用60 mm直线切割闭合器切除冗长的乙状结肠下段及部分直肠, 远端断端位于离肛缘5-10 cm处直肠肥厚部与明显变薄的交界处, 经肛插入吻合器, 与近端肠管的抵钉座对接, 结直肠端端吻合, 将提拉后的直肠后壁浆肌层纵行缝合固定于骶前筋膜, 直肠侧壁悬吊固定于侧腹膜, 并封闭直肠两侧的间隙, 将乙状结肠缝合固定于左侧腰大肌筋膜, 在直肠膀胱或直肠子宫返折处与直肠前壁横向间断缝合, 以封闭由于直肠脱垂而加深的直肠膀胱凹或直肠子宫凹, 使过低的凹陷抬高至距肛缘5-6 cm. 开腹手术取截石位, 经下腹正中切口逐层入腹. 腹腔内手术操作要点同腹腔镜手术操作方法.

1.2.3 术后处理: 术后给予静脉补液, 化痰, 围术期应用抗生素24 h, 术后排气后进流质饮食, 每晚液态石蜡20 mL口服, 润滑肠道至粪便通畅为止. 避免增加腹压的运动, 预防咳嗽等, 保持大便通畅. 术后1 wk开始, 每日做肛门括约肌收缩锻炼, 术后3 mo避免重体力劳动.

应用要点
对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂. 改良直肠前切除术, 治疗效果较好.

1.2.4 观察指标: 比较两组患者的切除标本长度、术中出血量、术后恢复情况、手术时间、术后并发症发生率及复发率, 比较两组患者肛门失禁及便秘的评分的变化, 比较两组患者肛门压力变化.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用配对样本t检验, 率的比较采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术中情况 两组患者均顺利完成, 恢复良好, 两组手术切除标本长度差异无统计学意义(P>0.05). 腹腔镜手术组手术出血量少, 与开腹手术组比较差异有统计学意义(P<0.05). 但是腹腔镜手术组平均手术时间较开腹手术组时间长, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 术后恢复情况 腹腔镜组肛门排气时间短, 术后住院日数短, 与开腹手术组比较差异有统计学意义(P<0.05). 腹腔镜手术组术后并发症发生率低, 与开腹手术组比较差异有统计学意义(P<0.05). 术后并发症中, 腹腔镜手术发生下腹不适及胀感、肺部感染、肛门会阴疼痛、切口感染、切口疼痛的发生率较开腹手术组低, 差异有统计学意义(P<0.05). 肛门坠胀、大便不尽、吻合口出血、吻合口漏两组患者差异无统计学意义(P>0.05). 两组患者肛门失禁评分均较术前明显好转, 两组患者肛门压力明显升高, 比较两组变化差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.3 术后随访 平均随访36.0 mo±11.3 mo, 两组复发率差异无统计学意义. 腹腔镜组1例(5.0%)和开腹组2例(10.0%)轻度复发, 均于3年后复发, 主要表现为控便能力不足, 但较术前明显改善(表1).

3 讨论

直肠脱垂病因比较复杂, 手术仍是目前治疗本病的主要手段[5]. 传统手术途径分经腹和会阴两种手术, 经会阴手术特别适合于伴有合并症的老年人和肥胖的患者[6], 或者惧怕开腹手术和为避免经腹手术带来的神经损伤和性功能丧失的患者[7]. 经腹肠切除固定手术, 具有风险大、并发症多等缺点[8]. 老年患者常伴有全身慢性疾病, 手术的耐受性较低, 且随着年龄的

表 1　两组患者手术情况及术后并发症的比较 (n = 20)

临床资料	腹腔镜组	开腹组	P值
手术时间(min)	146.0±22.3	115.0±16.5	0.000
术中出血量(mL)	118.0±40.8	156.0±33.5	0.001
切除标本长度(cm)	21.7±2.2	22.3±2.1	0.061
肛门排气时间(d)	2.3±0.9	3.9±0.7	0.000
术后住院日数(d)	6.3±1.1	9.9±1.7	0.000
并发症发生率(%)	15.0	45.0	0.041
下腹不适及胀感(%)	15.0	45.0	0.041
肛门会阴部疼痛(%)	10.0	40.0	0.032
术后切口疼痛(%)	10.0	50.0	0.007
肛门坠胀、大便不尽(%)	35.0	40.0	0.500
肺部感染(%)	5.0	40.0	0.010
吻合口出血(%)	10.0	5.0	0.500
吻合口漏(%)	5.0	5.0	0.756
切口感染(%)	25.0	0.0	0.024
复发率(%)	5.0	10.0	0.500

名词解释
直肠脱垂: 是指肛管、直肠黏膜和直肠全层向下移位而突出于肛门外的一种疾病, 只有黏膜脱出成不完全脱垂; 直肠全层脱出称完全脱垂.

增加, 机体组织、细胞的再生能力降低, 导致术后机体功能恢复缓慢, 吻合口和切口愈合延迟, 因而, 对于老年患者来说, 传统开腹手术的并发症发生率和死亡率随着年龄的增加而呈上升趋势[9,10]. 为老年患者找到安全有效的手术方式亟待解决.

腹腔镜与开腹手术的复发率相当, 但术后疼痛、住院时间和肠功能恢复优势明显[11]. 腹腔镜直肠固定术, 大多数患者术后控便能力得到改善[12], 但老年患者, 肛门失禁改善水平较低[13]. 我们对老年直肠脱垂患者采用腹腔镜改良直肠前切除术, 在直肠前切除术的基础上行直肠前凹陷闭合术, 此改良之处, 弥补了以往手术的局限性, 完全修复了直肠脱垂存在的解剖缺陷. 此外, 腹腔镜手术充分体现了微创优势, 腹腔镜可以放大局部视野, 使术者对组织及器官观察更加清晰直观, 手术操作比开腹手术更加精细、准确, 术者直肠的游离在疏松结缔组织间隙出血明显减少, 老年患者因其血管脆性增加, 血管硬化, 损伤后更易出血不止, 所以腹腔镜技术在老年患者中获益更高. 我们的研究显示腹腔镜手术后切口感染、切口疼痛的发生率低, 与微创手术切口显著缩小有直接关系. 术后患者的下腹不适及胀感、肛门会阴疼痛发生率较开腹手术组低, 考虑与腹腔镜手术操作相对更加精细、准确, 术中对腹腔的脏器牵拉相对较轻有关. 老年患者全麻术后易发生肺部感染, 而腹腔镜手术则能显著减少老年患者术后肺部感染发生率, 切口小, 术后切口疼痛较轻, 患者更容易咳嗽, 患者活动下床早, 有利于肺部的膨胀. 同样这也促进了患者术后肠道功能的恢复. 另外, 腹腔镜手术后感染并发症低, 考虑与损伤小, 患者免疫力相对较好有关, 与腹腔镜手术对内脏器官的暴露时间短、干扰少, 生理功能扰乱轻, 术后恢复快. 我们认为老年患者作为一个特殊群体, 行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂.

Laubert等[14]认为年龄不是腹腔镜直肠切除固定术的禁忌, 腹腔镜直肠前切除固定术对老年患者同样安全有效, 可以降低手术风险[15], Wijffels等[16]和Lee等[17]认为腹腔镜直肠手术是治疗老年全层直肠脱垂的安全手术方式、死亡率、发病率和住院时间与经会阴手术相当, 但是具有较低的复发率, 但远期效果及复发率需要进一步研究[18]. Clark等[19]则认为随着腹腔镜外科时代的发展, 老年患者腹腔镜直肠脱垂手术与会阴和开腹治疗直肠脱垂手术近期效果相当, 腹腔镜直肠脱垂手术并发症最低. 我们的研究将老年患者直接分为腹腔镜组与开腹组进行比较研究, 结论比以往的研究更加明确. 两组患者切除标本长度无差异, 肛门坠胀、大便不尽、吻合口出血、吻合口漏术后复发率两组患者差异无统计学意义, 两

同行评价

本研究采用腹腔镜改良直肠前切除术治疗老年直肠脱垂, 腹腔镜技术在老年患者中获益更高. 行腹腔镜手术较开腹手术安全性更高, 对于有经验的手术者, 老年患者应首选腹腔镜手术治疗直肠脱垂.

组手术效果无差异, 均显示出较好的手术效果. 但是我们的病例数目较少, 需要大宗病例进一步佐证.

4 参考文献

1 Makineni H, Thejeswi P, Rai BK. Evaluation of Clinical Outcomes after Abdominal Rectopexy and Delorme's Procedure for Rectal Prolapse: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: NC04-NC07 [PMID: 24995208 DOI: 10.7860/JCDR/2014/7787.4353]

2 Bordeianou L, Hicks CW, Kaiser AM, Alavi K, Sudan R, Wise PE. Rectal prolapse: an overview of clinical features, diagnosis, and patient-specific management strategies. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1059-1069 [PMID: 24352613 DOI: 10.1007/s11605-013-2427-7]

3 卢鹏, 刘连杰, 傅传刚. 直肠脱垂的诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2005; 25: 126-128

4 贾如江, 冯运章, 侯丽艳, 刘志萍, 魏铭, 来运钢. 腹腔镜改良直肠前切除术治疗重度直肠脱垂的临床体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 676-678

5 Cunin D, Siproudhis L, Desfourneaux V, Berkelmans I, Meunier B, Bretagne JF, Bouguen G. No surgery for full-thickness rectal prolapse: what happens with continence? *World J Surg* 2013; 37: 1297-1302 [PMID: 23440486 DOI: 10.1007/s00268-013-1967-z]

6 Safar B, Vernava AM. Abdominal approaches for rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 94-99 [PMID: 20011404 DOI: 10.1055/s-2008-1075857]

7 Varma M, Rafferty J, Buie WD. Practice parameters for the management of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1339-1346 [PMID: 21979176 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182310f75]

8 Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg* 2005; 140: 63-73 [PMID: 15655208 DOI: 10.1001/archsurg.140.1.63]

9 Alves A, Panis Y, Mathieu P, Mantion G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005; 140: 278-283, discussion 284 [PMID: 15781793 DOI: 10.1001/archsurg.140.3.278]

10 Alves A, Panis Y, Mantion G, Slim K, Kwiatkowski F, Vicaut E. The AFC score: validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis: results of a prospective multicenter study in 1049 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 91-96 [PMID: 17592296 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180602ff5]

11 Sileri P, Franceschilli L, de Luca E, Lazzaro S, Angelucci GP, Fiaschetti V, Pasecenic C, Gaspari AL. Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse using biological mesh: postoperative and short-term functional results. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 622-628 [PMID: 22228202 DOI: 10.1007/s11605-011-1793-2]

12 Maggiori L, Bretagnol F, Ferron M, Panis Y. Laparoscopic ventral rectopexy: a prospective long-term evaluation of functional results and quality of life. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 431-436 [PMID: 23345041 DOI: 10.1007/s10151-013-0973-3]

13 Cunin D, Siproudhis L, Desfourneaux V, Bouteloup PY, Meunier B, Ropert A, Berkelmans I, Bretagne JF, Boudjema K, Bouguen G. Incontinence in full-thickness rectal prolapse: low level of improvement after laparoscopic rectopexy. *Colorectal Dis* 2013; 15: 470-476 [PMID: 22966956 DOI: 10.1111/codi.12027]

14 Laubert T, Bader FG, Kleemann M, Esnaashari H, Bouchard R, Hildebrand P, Schlöricke E, Bruch HP, Roblick UJ. Outcome analysis of elderly patients undergoing laparoscopic resection rectopexy for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 789-795 [PMID: 22249437 DOI: 10.1007/s00384-011-1395-1]

15 Magruder JT, Efron JE, Wick EC, Gearhart SL. Laparoscopic rectopexy for rectal prolapse to reduce surgical-site infections and length of stay. *World J Surg* 2013; 37: 1110-1114 [PMID: 23423448 DOI: 10.1007/s00268-013-1943-7]

16 Wijffels N, Cunningham C, Dixon A, Greenslade G, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse is safe and effective in the elderly. Does this make perineal procedures obsolete? *Colorectal Dis* 2011; 13: 561-566 [PMID: 20184638 DOI: 10.1111/j.1463-1318]

17 Lee SH, Lakhtaria P, Canedo J, Lee YS, Wexner SD. Outcome of laparoscopic rectopexy versus perineal rectosigmoidectomy for full-thickness rectal prolapse in elderly patients. *Surg Endosc* 2011; 25: 2699-2702 [PMID: 21479778 DOI: 10.1007/s00464-011-1632-2]

18 Roblick UJ, Bader FG, Jungbluth T, Laubert T, Bruch HP. How to do it--laparoscopic resection rectopexy. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 851-855 [PMID: 21562864 DOI: 10.1007/s00423-011-0796-5]

19 Clark CE, Jupiter DC, Thomas JS, Papaconstantinou HT. Rectal prolapse in the elderly: trends in surgical management and outcomes from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 709-714 [PMID: 22917645 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.004]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2501

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2501-2506
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值

董继忠, 李永祥

董继忠, 嘉兴市第一医院湘家荡分院检验科 浙江省嘉兴市 314002
李永祥, 嘉兴市妇幼保健院检验科 浙江省嘉兴市 314000
董继忠, 主管技师, 主要从事检验医学的研究.
作者贡献分布: 本文主要由董继忠与李永祥共同写作完成.
通讯作者: 董继忠, 主管技师, 314002, 浙江省嘉兴市南湖区七星镇兴民路345号, 嘉兴市第一医院湘家荡分院检验科.
770651125@qq.com
电话: 0573-83383618
收稿日期: 2015-03-17 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-28

Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension

Ji-Zhong Dong, Yong-Xiang Li

Ji-Zhong Dong, Department of Laboratory Medicine, Xiangjiadang Branch, the First Hospital of Jiaxing City, Jiaxing 314002, Zhejiang Province, China
Yong-Xiang Li, Department of Laboratory Medicine, Jiaxing Maternity & Child Healthcare Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Ji-Zhong Dong, Technician-in-Charge, Department of Laboratory Medicine, Xiangjiadang Branch, the First Hospital of Jiaxing City, 345 Xingmin, Qixing Town, Nanhu District, Jiaxing 314002, Zhejiang Province, China. 770651125@qq.com
Received: 2015-03-17 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To assess the value of detection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection induced changes in pepsinogen (PG) Ⅰ/Ⅱ ratio in predicting organ injuries in patients with primary hypertension.

METHODS: Sixty-eight patients with primary hypertension were included. The correlations between triglycerides, total cholesterol, or high density lipoprotein and PG Ⅰ/Ⅱ ratio were analyzed. The changes in PG Ⅰ/Ⅱ ratio in patients with and without cardiopathy, hypertensive nephropathy, or fundus lesions were compared. The efficiency of PG Ⅰ/Ⅱ ratio in the diagnosis of cardiopathy, nephropathy, and retinopathy was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis.

RESULTS: Compared to patients without *H. pylori* infection, patients with *H. pylori* infection showed significantly increased triglycerides (190.6 mg/dL ± 72.1 mg/dL *vs* 141.4 mg/dL ± 56.8 mg/dL), total cholesterol (257.8 mg/dL ± 124.7 mg/dL *vs* 198.6 mg/dL ± 99.5 mg/dL), and decreased PG Ⅰ/Ⅱ ratio (8.2 ± 3.6 *vs* 12.4 ± 4.9) ($P < 0.05$). Triglycerides ($r = -0.302$) and total cholesterol ($r = -0.395$) were negatively correlated with PG Ⅰ/Ⅱ ratio ($P < 0.05$). The rates of *H. pylori* infection were significantly higher in patients with cardiopathy [81.6% (44/49) *vs* 40.8% (91/223)], hypertensive nephropathy [84.6% (44/52) *vs* 45.5% (100/220)], and fundus lesions [67.7% (84/124) *vs* 40.5% (60/148)] than in those without ($P < 0.05$). PG Ⅰ/Ⅱ ratio was significantly decreased in patients with cardiopathy (6.9 ± 2.6 *vs* 11.3 ± 3.2), hypertensive nephropathy (6.3 ± 1.7 *vs* 10.8 ± 3.4) and fundus lesions (7.4

背景资料
胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是一种胃蛋白酶无活性前体, 用于筛查胃癌以及其他胃部疾病. 消化系疾病患者的PG水平与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关, *H. pylori*感染是冠心病的危险因素, 其影响了冠心病患者的血脂代谢, 也对动脉粥样硬化、周围血管疾病等有影响.

同行评议者
白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

研发前沿
根据PG的生化性质、免疫原性将其分成PG Ⅰ和PG Ⅱ亚群. Ⅱ型糖尿病、慢性肾衰竭患者的肾脏损害与*H. pylori*感染、PG Ⅰ/Ⅱ比值密切相关. 关于*H. pylori*感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少.

± 1.9 *vs* 12.2 ± 3.5) compared to patients without (P < 0.05). The areas under the ROC curves of PG Ⅰ/Ⅱ ratio for detecting cardiopathy, hypertensive nephropathy and fundus lesions were 0.811, 0.802 and 0.831, respectively.

CONCLUSION: PG Ⅰ/Ⅱ ratio decreases in primary hypertension patients with cardiopathy, hypertensive nephropathy or fundus lesions, suggesting that PG Ⅰ/Ⅱ ratio can be used to screen organ injuries in patients with primary hypertension.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hypertension; Pepsinogen; Hypertensive heart disease; Hypertensive nephropathy; Fundus lesions

Dong JZ, Li YX. Detection of *Helicobacter pylori* infection induced changes in pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio for predicting organ injuries in patients with primary hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2501-2506 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2501.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2501

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染所致胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅰ/Ⅱ比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值.

方法: 选择原发性高血压患者272例, 分析其甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白与PG Ⅰ/Ⅱ比值的相关; 高血压心脏病、高血压肾病、眼底病变患者PG Ⅰ/Ⅱ比值的变化; 受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线面积分析PG比值对肾损害、眼底病变的诊断效能.

结果: (1)与*H. pylori*阴性组相比, *H. pylori*阳性组的甘油三酯(190.6 mg/dL±72.1 mg/dL *vs* 141.4 mg/dL±56.8 mg/dL)、总胆固醇(257.8 mg/dL±124.7 mg/dL *vs* 198.6 mg/dL±99.5 mg/dL)升高, 而PG Ⅰ/Ⅱ比值(8.2±3.6 *vs* 12.4±4.9)降低(P<0.05). 原发性高血压患者的甘油三酯(r = -0.302)、总胆固醇(r = -0.395)与PG Ⅰ/Ⅱ比值均呈负相关(P<0.05); (2)原发性高血压伴有高血压心脏病[81.6%(44/49) *vs* 40.8%(91/223)]、肾病[84.6%(44/52) *vs* 45.5%(100/220)]、眼底病变[67.7%(84/124) *vs* 40.5%(60/148)]患者的*H. pylori*感染率均高于无高血压心脏病与肾病、无眼底病变, 而PG Ⅰ/Ⅱ比值低于无高血压心脏病(6.9±2.6 *vs* 11.3±3.2)与肾病(6.3±1.7 *vs* 10.8±3.4)、无眼底病变(7.4±1.9 *vs* 12.2±3.5)(P<0.05); (3)PG Ⅰ/Ⅱ比值筛查心脏病诊断效能的ROC曲线下面积为0.811, 肾病损害诊断效能的ROC曲线下面积为0.802, 眼底病变诊断效能的ROC曲线下面积为0.831.

结论: 原发性高血压患者并发心、肾损害以及眼底病变时的PG Ⅰ/Ⅱ比值降低, PG Ⅰ/Ⅱ比值可能是原发性高血压患者器官损害的一种筛查指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性高血压; 胃蛋白酶原; 高血压心脏病; 高血压肾病; 眼底病变

核心提示: 本研究发现, 原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅰ/Ⅱ比值的降低关系密切, PG Ⅰ/Ⅱ比值在原发性高血压患者中心脏病、肾脏损害、眼底病变的诊断效能较高.

董继忠, 李永祥. 幽门螺杆菌感染所致胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比值对原发性高血压患者器官损害的筛查价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2501-2506 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2501.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2501

相关报道
林剑勇等、Senmaru等所做的关于PG对各种疾病筛查价值的研究中, 主要是PG水平变化对于胃溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等消化系疾病的辅助诊断、筛查, 而对心血管疾病的筛查价值研究较少. 谢传珍等人的研究发现PG Ⅰ/Ⅱ比值能够预测高血压肾病、眼底损害的筛查.

0 引言

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是一种胃蛋白酶无活性前体, 被胃腔内盐酸激活后变成胃蛋白酶, 用于筛查胃癌以及其他胃部疾病[1]. 根据PG的生化性质、免疫原性将其分成PG Ⅰ和PG Ⅱ亚群. 研究[2,3]发现, 消化系疾病患者的PG水平与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关, *H. pylori*感染是冠心病的危险因素[4], 其影响了冠心病患者的血脂代谢, 也对动脉粥样硬化、周围血管疾病等有影响. 已有研究[5,6]发现, Ⅱ型糖尿病、慢性肾衰竭患者的肾脏损害与*H. pylori*感染、PG Ⅰ/Ⅱ比值密切相关. 关于*H. pylori*感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少, 因此, 本研究通过分析原发性

高血压患者的PGⅠ/Ⅱ比值, 探讨其比值的变化对患者心、肾、眼底器官损害的筛查价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12嘉兴市第一医院湘家荡分院住院治疗的原发性高血压患者272例. 病例纳入符合《中国高血压防治指南2010》高血压的诊断及分级标准[7]. 排除*H. pylori*根治术史者、感染性疾病者、胃切除术手术史者、继发性高血压者、严重心、肝、脑、肾等器官功能异常者、恶性肿瘤患者、以及代谢性疾病、慢性炎症等各种严重慢性疾病者. 其中, 男性148例, 女性124例; 年龄51-76, 平均年龄62.0岁±8.7岁. 经医院伦理委员会批准及患者与家属知情同意后, 完成本研究. 在本研究的不同分组中, 组间的年龄、性别等人口学特征差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 检测指标: 于清晨, 抽取患者空腹外周静脉血, 采用酶法检测甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白, 采用胶乳增强免疫比浊法测定PGⅠ、PGⅡ.

1.2.2 诊断高血压肾病: 当尿白蛋白排泄率>20 μg/min, 或肾功能异常时, 并排除由肾脏本身或其他原因引发的肾功能不全, 则诊断为高血压肾病.

1.2.3 *H. pylori*感染的判定: 患者均进行^{14}C呼气试验检, 空腹或进食2 h后, 口服1粒尿素(^{14}C)胶囊, 静坐20 min后向集气瓶内开始吹气. 之后加入4.5 mL的稀释闪烁液, 加盖摇匀后放入测试仪, 2 min CO_2 ≥120 dpm/mmol, 则判定*H. pylori*感染.

1.2.4 视网膜病变检查: 应用1%托品酰胺, 在充分散瞳后所有患者进行裂隙灯显微镜检查、直接检眼镜检查, 并排除眼部本身或代谢性等其他原因引发的眼底病变.

统计学处理 采用SPSS16.0处理数据. 计量资料以measn±SD表示, 计数资料以百分比(%)表示. 计量资料进行t检验、Pearson相关分析, 采用χ^2检验对计数资料进行分析, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析PGⅠ/Ⅱ比值的诊断效能. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *H. pylori*感染与原发性高血压患者相关指标的关系 本组研究中, 原发性高血压伴有*H. pylori*阳性144例. 由表1可知, *H. pylori*阳性组甘油三酯、总胆固醇高于*H. pylori*阴性组, 而PGⅠ/Ⅱ比值低于*H. pylori*阴性组. 经Pearson相关分析结果, 原发性高血压患者的甘油三酯(r = -0.302)、总胆固醇(r = -0.395)与PGⅠ/Ⅱ比值呈负相关(P<0.05).

2.2 高血压伴有心脏病、肾病、眼底病变患者的分析 本组研究中, 原发性高血压伴有心脏病49例, 眼底病变124例, 肾病52例. 由表2-4可知, 原发性高血压伴有心脏病、肾病、眼底病变患者的*H. pylori*感染率高于无高血压肾病患者, 而PGⅠ/Ⅱ比值低于无高血压心脏病、肾病、眼底病变患者(P<0.05).

2.3 PGⅠ/Ⅱ比值对心脏病损害、高血压肾病、眼底病变的诊断效能 PGⅠ/Ⅱ比值筛查心脏病损害诊断效能的敏感度为79.6%, 特异度为82.5%, ROC曲线下面积为0.811, 对肾病损害诊断效能的敏感度为78.8%, 特异度为81.6%, ROC曲线下面积为0.802, 对眼底病变诊断效能的敏感度为80.4%, 特异度为85.8%, ROC曲线下面积为0.831(图1).

3 讨论

关于PG对各种疾病筛查价值的研究[8-10]中, 主要是PG水平变化对于胃溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等消化系疾病的辅助诊断、筛查, 而对心血管疾病的筛查价值研究较少. PGⅠ、PGⅡ亚群, 进入胃腔约达80%-90%, 而透过胃黏膜毛细血管进入血液中的约达10%-20%, 故能够从机体的血清中检测到[11], PG水平的变化能够反映出胃黏膜功能的变化. 因此, 本研究通过对原发性高血压患者PG水平变化的检测, 分析PGⅠ/Ⅱ比值与原发性高血压患者心、肾、眼底器官损害的关系.

本研究中, 原发性高血压患者中*H. pylori*阳性的甘油三酯、总胆固醇显著高于*H. pylori*阴性患者, 而PGⅠ/Ⅱ比值显著低于*H. pylori*阴性组患者, 进一步Pearson相关分析发现, 原发性高血压患者的甘油三酯、总胆固醇与PGⅠ/Ⅱ比值呈显著负相关, 与以往研究[12,13]结果一致. 这表明*H. pylori*感染、PG对心血管疾病的血脂水平有影响, 对心血管疾病具有一定的诊

创新盘点

关于*H. pylori*感染及PG水平变化对心血管病气管损害的筛查研究较少, 因此, 本研究通过分析原发性高血压患者*H. pylori*感染引发的PGⅠ/Ⅱ比值变化, 探讨其比值变化对患者心、肾、眼底器官损害的筛查价值.

应用要点
原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与PGⅠ/Ⅱ比值的降低关系密切, PGⅠ/Ⅱ比值的变化能够用于筛查原发性高血压患者心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害.

表 1 原发性高血压患者相关指标与*H. pylori*感染的关系比较

临床指标	*H. pylori*阳性组	*H. pylori*阴性组	统计值	*P*值
n	144	128		
年龄(mean±SD, 岁)	63.3±10.4	61.7±11.6	t = 1.199	0.231
男性*n*(%)	76(52.8)	72(56.2)	χ^2 = 0.329	0.566
收缩压(mean±SD, mmHg)	166.2±65.4	173.5±77.1	t = 0.837	0.404
舒张压(mean±SD, mmHg)	88.3±43.7	89.6±46.2	t = 0.238	0.812
甘油三酯(mean±SD, mg/dL)	190.6±72.1	141.4±56.8	t = 6.284	0.000
总胆固醇(mean±SD, mg/dL)	257.8±124.7	198.6±99.5	t = 4.349	0.000
高密度脂蛋白(mean±SD, mg/dL)	27.6±13.5	29.8±15.2	t = 1.264	0.207
PGⅠ/Ⅱ比值(mean±SD)	8.2±3.6	12.4±4.9	t = 7.972	0.000

PG: 胃蛋白酶原; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 原发性高血压伴有与无高血压心脏病患者的*H. pylori*感染、PGⅠ/Ⅱ比值比较

分组	*n*	*H. pylori*阳性*n*(%)	PGⅠ/Ⅱ比值(mean ± SD)
伴有高血压心脏病组	49	44(81.6)	6.9±2.6
无高血压心脏病组	223	91(40.8)	11.3±3.2
统计值		χ^2 = 26.819	t = 10.263
*P*值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 3 原发性高血压伴有与无高血压肾病患者的*H. pylori*感染、PGⅠ/Ⅱ比值比较

临床指标	*n*	*H. pylori*阳性*n*(%)	PGⅠ/Ⅱ比值(mean ± SD)
伴有高血压肾病组	52	44(84.6)	6.3±1.7
无高血压肾病组	220	100(45.5)	10.8±3.4
统计值		χ^2 = 25.890	t = 13.685
*P*值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 4 原发性高血压伴有与无眼底病变患者的*H. pylori*感染、PGⅠ/Ⅱ比值比较

临床指标	*n*	*H. pylori*阳性*n*(%)	PGⅠ/Ⅱ比值(mean ± SD)
伴有眼底病变组	124	84(67.7)	7.4±1.9
无眼底病变组	148	60(40.5)	12.2±3.5
统计值		χ^2 = 20.038	t = 14.350
*P*值		0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

断价值. 可能是*H. pylori*感染能够引发机体的炎症反应, 炎症反应损害了内皮, 从而引发患者的血管发生病变, 可能是原发性高血压患者出现器官损害的原因. 本研究分析了PGⅠ/Ⅱ

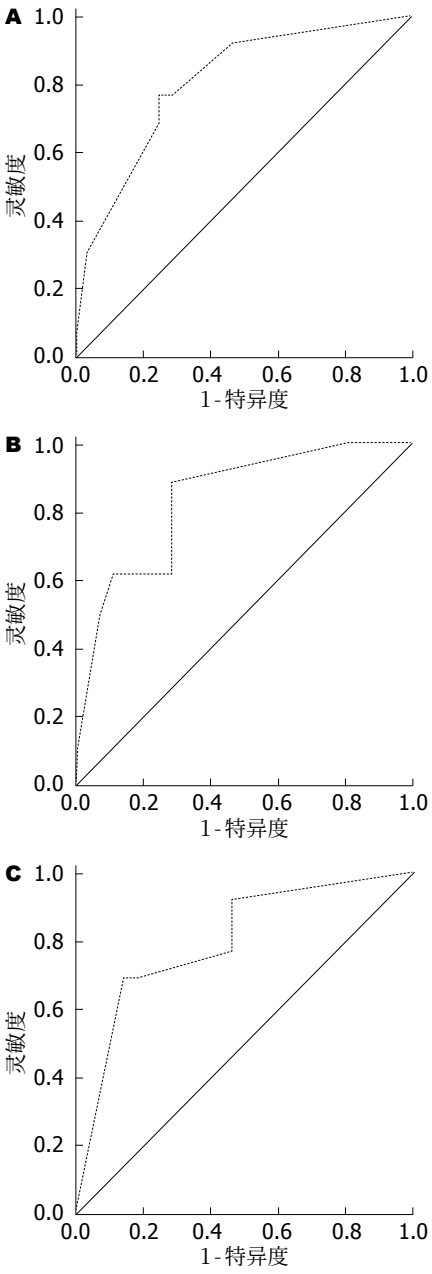


图 1 PGⅠ/Ⅱ比值筛查器官损害的ROC曲线图. A: 对心脏病的筛查; B: 对眼底病变损害的筛查; C: 对肾病的筛查. PG: 胃蛋白酶原; ROC曲线: 受试者工作曲线.

比值对原发性高血压患者心、肾脏损害以及眼底病变等器官损害的影响, 结果发现, 原发性高血压伴有高血压心脏病、肾病、眼底病变患者的*H. pylori*感染率显著高于无高血压肾病患者, 而PGⅠ/Ⅱ比值显著低于无高血压肾病、眼底病变患者. 这表明PGⅠ/Ⅱ比值的降低, 同时原发性高血压患者伴发着器官损害. 进一步检验PGⅠ/Ⅱ比值对原发性高血压患者器官损害的诊断效能, 经ROC曲线分析发现, PGⅠ/Ⅱ比值在原发性高血压患者中心脏病损害诊断效能的敏感度为79.6%, 特异度为82.5%, ROC曲线下面积为0.811, 对肾病损害诊断效能的敏感度为78.8%, 特异度为81.6%, ROC曲线下面积为0.802, 对眼底病变诊断效能的敏感度为80.4%, 特异度为85.8%, ROC曲线下面积为0.831. 通常ROC曲线面积>0.75为具有诊断效能, 本研究结果表明PGⅠ/Ⅱ比值能够筛查原发性高血压患者伴发心脏、肾脏损害, 以及眼底病变等器官损害. 这一结果的原因可能是PGⅠ/Ⅱ比值的变化与机体营养物质代谢紊乱有关, 机体内PGⅠ/Ⅱ比值与胃饥饿素呈显著正相关, PGⅠ/Ⅱ比值降低, 引发胃饥饿素水平下降, 导致患者过量饮食、代谢紊乱[14,15]. 谢传珍等[16]的研究发现PGⅠ/Ⅱ比值能够预测高血压肾病、眼底损害的筛查, 本研究的结果支持此结果, 而且本研究还进一步研究了PGⅠ/Ⅱ比值对原发性高血压心脏病的筛查价值.

总之, 原发性高血压患者并发心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害与PGⅠ/Ⅱ比值的降低关系密切, PGⅠ/Ⅱ比值的变化能够用于筛查原发性高血压患者心脏病、肾脏损害、眼底病变等器官损害.

名词解释

^{14}C呼气试验检: 空腹或进食2 h后, 口服1粒尿素(^{14}C)胶囊, 静坐20 min后向集气瓶内开始吹气. 之后加入4.5 mL的稀释闪烁液, 加盖摇匀后放入测试仪, 2 min CO_2≥120 dpm/mmol, 则判定*H. pylori*感染.

4 参考文献

1 谢津璧, 万坚, 张慧, 刘艳丽, 张丽航, 毛峻岭, 张赛森. 血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4820-4824

2 Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Asaka M. Identification of a high risk gastric cancer group using serum pepsinogen after successful eradication of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 78-83 [PMID: 23034090 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07285.x]

3 Li P, He C, Sun L, Dong N, Yuan Y. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pesignogen levels in gastric cancer and its precancerous disease. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 22 [PMID: 24004680 DOI: 10.1186/1472-6890-13-22]

4 Xiang Z, Chen YP, Ye YF, Ma KF, Chen SH, Zheng L, Yang YD, Jin X. Helicobacter pylori and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4576-4581 [PMID: 23901235 DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4576]

5 Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 250620 [PMID: 24901007 DOI: 10.1155/2014/250620]

同行评价
选题尚可, 有一定的研究意义.

6 Huang KW, Leu HB, Luo JC, Chan WL, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Kuan YC. Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 807-813 [PMID: 24318806 DOI: 10.1007/s10620-013-2973-6]
7 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010. 中华高血压杂志 2011; 19: 701-743
8 林剑勇, 黄赞松, 邓益斌. 血清胃蛋白酶原测定在胃癌高危人群筛查中的系统评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3300-3306
9 Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, Tanaka M, Ushigome E, Sakabe K, Nakanishi N, Mineoka Y, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 161-166 [PMID: 23047493 DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0244]
10 Miguel N, Costa E, Santalha M, Lima R, Vizcaino JR, Pereira F, Barbot J. Refractory iron-deficiency anemia and autoimmune atrophic gastritis in pediatric age group: analysis of 8 clinical cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 134-139 [PMID: 24327126 DOI: 10.1097/MPH.0000000000000069]
11 Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med* 2014; 17: 514-520 [PMID: 24979566 DOI: 0141707/AIM.0013]
12 Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, Viviana G, Valentina T, Riccardo LL, Antonio G. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12809-12817 [PMID: 25278679 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12809]
13 He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4607-4617 [PMID: 24782613 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4607]
14 Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, Corazziari E, Silecchia G, Severi C. Helicobacter pylori infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 647-653 [PMID: 24574738 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.647]
15 Brawner KM, Morrow CD, Smith PD. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J* 2014; 20: 211-216 [PMID: 24855010 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000043]
16 谢传珍, 胡小佳, 刘飞. 高血压患者中幽门螺杆菌感染引起胃蛋白酶原改变. 南方医科大学学报 2014; 34: 1220-1223

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2507

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2507-2511
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响

曹晓红, 张新星

曹晓红, 张新星, 四川省人民医院老年医学科 四川省成都市 610041
曹晓红, 主治医师, 主要从事老年内分泌疾病治疗的研究.
作者贡献分布: 课题的设计由曹晓红完成; 研究过程由张新星参与完成.
通讯作者: 曹晓红, 主治医师, 610041, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省人民医院老年医学科.
xiaohongyisheng@126.com
电话: 028-87394243
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-04-14
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-05-28

Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora

Xiao-Hong Cao, Xin-Xing Zhang

Xiao-Hong Cao, Xin-Xing Zhang, Department of Geriatrics, the People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610041, Sichuang Province, China
Correspondence to: Xiao-Hong Cao, Attending Physician, Department of Geriatrics, the People's Hospital of Sichuan Province, 32 Xierduan, Yihuan Road, Chengdu 610041, Sichuang Province, China. xiaohongyisheng@126.com
Received: 2015-03-12 Revised: 2015-04-14
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-05-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of acarbose in combination with sitagliptin phosphate in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the effect on intestinal microflora.

METHODS: One hundred elderly patients with newly diagnosed T2DM were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. Besides conventional treatments, the control group was treated with sitagliptin phosphate, while the observation group was treated with acarbose combined with sitagliptin phosphate. Glucose-related indices, levels of blood lipids, intestinal microflora-related indices including number of bacteria colonies and coccus/bacillus (c/b) value as well as the incidence of adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: In comparison with the control group after treatment, fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2 h PG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were statistically lower in the observation group ($P < 0.05$ for all). As to blood lipids, the levels of total cholesterol (TC), total glyceride (TG), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were statistically lower and level of HDL-C was statistically higher in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$ for all). Number of Gram-positive bacilli, Gram-negative bacilli and (c/b) value in the observation group were statistically higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$ for all), while the number of Gram-positive cocci and Gram-negative cocci in the two groups were statistically comparable ($P > 0.05$ for both). During the treatment, no hypoglycemia occurred. The incidence of adverse reaction in the observation group was 16.0%, which was statistically comparable to 12.0% in the control group ($P > 0.05$).

■背景资料
随着社会进步与人们生活水平的提高, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率一直处于高位. 此外, 老龄化社会到来更使T2DM呈现出不断上升趋势, T2DM患者若不能有效控制血糖, 则容易并发心脑血管、肾病、视网膜病变等严重并发症, 对患者生命健康与生活质量构成严重威胁. 因此, 探索较为有效并且安全性高的T2DM治疗方案意义重大.

■同行评议者
郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

CONCLUSION: Combined treatment of acarbose with sitagliptin phosphate is effective for elderly patients with T2DM, which can significantly improve blood glucose, blood lipids and regulate intestinal microflora with minor adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acarbose; Sitagliptin phosphate; Elderly; Type 2 diabetes mellitus; Blood lipids; Intestinal microflora

Cao XH, Zhang XX. Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2507-2511 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2507

摘要

目的: 探讨阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus , T2DM)疗效及对患者肠道菌群的影响.

方法: 100例符合纳入标准的老年新诊断T2DM患者随机分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 常规治疗基础上, 对照组给予磷酸西格列汀治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用阿卡波糖治疗. 观察比较两组患者血糖指标、血脂水平、肠道菌群及不良反应发生情况.

结果: 治疗后, 与对照组相比, 观察组血糖相关指标: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 hour plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平显著降低, 血脂指标总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平显著降低, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平显著升高, 比较差异有统计学意义(均P<0.05). 肠道菌群方面, 与对照组相比, 观察组治疗后G^+b、G^-b、c/b值明显升高, 比较差异有统计学意义(均P<0.05), 而G^+c、G^-c值两组间比较无统计学差异(均P>0.05). 治疗过程中, 均未出现低血糖不良反应. 观察组和对照组不良反应发生率分别为16.0%和12.0%, 组间比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 能够显著改善血糖、血脂指标, 调节肠道菌群, 且不良反应轻微, 临床上值得进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 阿卡波糖; 磷酸西格列汀; 老年; 2型糖尿病; 血脂; 肠道菌群

核心提示: 在新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)治疗过程中, 本研究发现阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 不但能够显著改善血糖、血脂指标, 还能发挥调节患者肠道菌群, 且不良反应轻微, 值得在临床上推广应用.

曹晓红, 张新星. 阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2507-2511 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2507

0 引言

随着生活水平的不断提高、饮食结构的改变及老龄化趋势的加剧, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率呈现出不断上升趋势, 主要以血糖升高为临床表现. 如果血糖不能得到有效控制, 病情持续发展将出现心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等严重并发症, 明显影响患者健康及生活质量[1]. 研究[2]表明, T2DM患者的血脂异常发生率较高, 在血糖控制不良患者中发生率更高, 而血脂异常会增加糖尿病慢性并发症的发生风险. 另外, 肠道菌群失衡在T2DM的发生中具有一定作用, 老年T2DM患者会出现肠球菌数量增加, 杆菌数量减少等肠道菌群失调, 从而加速肠道腐败, 促进有害物质生成, 加重病情[3]. 因此, 在控制血糖的同时, 调节血脂及肠道菌群对老年T2DM的治疗具有重要临床意义. 目前, 临床上治疗该疾病的方案较多, 但疗效差异大, 且对患者肠道菌群影响的研究较少. 本研究旨在探讨阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年T2DM的疗效及对患者肠道菌群的影响, 以期为该疾病的临床选药提供一定参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-10四川省人民医

研发前沿
尽管目前治疗T2DM的药物较多, 然而不同的药物治疗控制血糖的效果与稳定性差异却较大. 尤其是在治疗过程中, 患者血糖波动的问题一直困扰临床医生. 如何选择有效并且安全性较高的T2DM治疗方案成为临床关注的热点问题之一.

相关报道
西格列汀是T2DM治疗的一种新型药物, 主要通过抑制二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)发挥作用, 其作用时间长, 并且其促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性, 具有较高的安全性. 阿卡波糖是一种α葡萄糖苷酶抑制剂, 主要通过抑制小肠边缘上皮细胞上的α-葡萄糖苷酶而延迟、减少葡萄糖吸收达到控制血糖目的, 在T2DM治疗中应用广泛.

院收治的老年新诊断T2DM患者共100例作为研究对象, 随机分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 纳入标准: (1)所有患者符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的T2DM标准[4]和中国血脂异常防治建议中的高脂血症诊断标准[5]; (2)年龄>60岁; (3)排除糖尿病急性并发症、感染病性疾病、应激状态、严重心肺、肝肾功能不全患者; (4)排除依从性较差的患者. 两组患者均按照医嘱进行饮食控制并进行适当运动. 对照组男28例, 女22例, 年龄60-72岁, 平均年龄63.8岁±8.7岁. 观察组男26例, 女性24例, 年龄61-75岁, 平均64.0岁±9.6岁. 两组患者在性别、年龄、饮食及适当运动等一般资料方面比较大体一致(均P>0.05), 具有可比性. 所有患者均知情同意, 自愿参与研究. 本研究中所用药物如下: 阿卡波糖(河北华荣制药有限公司, 国药准字H20103077); 磷酸西格列汀(Merck Sharp & Dohme Ltd, 注册证号H20100051).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给糖尿病饮食、运动、健康教育、辛伐他汀调脂等常规治疗. 对照组在此基础上给予磷酸西格列汀100 mg/次, 1次/d治疗; 观察组在对照组的基础上联合应用阿卡波糖50 mg/次, 3次/d治疗. 疗程3 mo.

1.2.2 观察指标: 治疗前后, 比较两组患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)等血糖指标, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等血脂指标. 并收集患者粪便标本, 采用稀释直接涂片法比较肠道菌群情况, 具体操作: 于一试管内加入无菌生理盐水10滴(每滴约50 μL), 再加1水滴样大小粪便, 混匀后取1滴至载玻片上, 涂成直径2 cm大小标本, 晾干后进行革兰染色, 油镜下观察4个视野, 分别记录每500个细菌中的革兰阳性球菌(gram-positive coccus, G^+c)、革兰阴性球菌(gram-negative coccus, G^-c)、革兰阳性杆菌(gram-positive bacillus, G^+b)、革兰阴性杆菌(gram-negative bacillus, G^-b)数量, 计算球菌/杆菌比值(coccus/bacillus value, c/b). 治疗过程中, 观察低血糖等不良反应, 其中血糖低于3.9 mmol/L时即为低血糖.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组血糖指标比较 治疗前, 两组患者血糖指标FPG、2 h PG、HbA1c比较差异无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度降低(均P<0.05). 与对照组相比, 观察组治疗后FPG、2 h PG、HbA1c水平显著降低, 比较差异有统计学意义(均P<0.05)(表1).

2.2 两组治疗前后血脂水平比较 治疗前, 两组血脂水平各指标比较无统计学差异(均P>0.05). 治疗后, 两组上述指标均有不同程度改善(均P<0.05), 与对照组相比, 观察组治疗后TC、TG、LDL-C水平显著降低, HDL-C水平显著升高, 比较差异有统计学意义(均P<0.05)(表2).

2.3 两组治疗前后肠道菌群比较 治疗前, 两组患者粪便G^+c、G^-c、G^+b、G^-b、c/b值比较无统计学差异(均P>0.05). 治疗后, 与对照组相比, 观察组G^+b、G^-b、c/b值明显升高, 比较差异有统计学意义(均P<0.05), 而G^+c、G^-c值两组间比较无统计学差异(均P>0.05)(表3).

2.4 不良反应 治疗过程中, 两组均未出现低血糖反应. 其中, 对照组胃肠道反应6例, 不良反应发生率为12.0%, 观察组胃肠道反应8例, 不良反应发生率为16.0%, 两组间不良反应发生率比较无统计学差异(χ^2 = 0.33, P = 0.56).

3 讨论

血糖控制是T2DM治疗的关键, 良好的血糖控制对延缓糖尿病并发症的发生具有重要意义. 目前临床上常用的药物主要有磺酰脲类、α糖苷酶抑制剂类、双胍类、胰岛素类似物及胰岛素增敏剂类药物, 他们在临床上应用较为广泛, 然而血糖波动仍然困扰临床医生. 西格列汀是T2DM治疗的一种新型药物, 主要通过抑制二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)发挥作用. 在体内, 该药可以选择性抑制DPP-4活性, 减少DPP-4导致的肠促胰岛素降解, 并延长其作用时间, 从而促进胰岛素分泌而达到降血糖目的, 相对于常规糖尿病药物治疗, 其作用

创新盘点
西格列汀作为一种新型的糖尿病治疗药物, 在临床上逐渐应用并且取得肯定疗效, 然而关于其与其他药物的联合应用效果却报道较少, 本研究使用阿卡波糖与西格列汀联合治疗取得较好疗效. 此外, 肠道菌群在糖尿病治疗中的作用日益受到重视, 西格列汀与阿卡波糖治疗T2DM对患者肠道菌群的影响更少, 本研究则发现其对患者肠道菌群具有明显调节作用.

应用要点
阿卡波糖与西格列汀联合治疗T2DM疗效可靠, 除了常规血糖控制稳定并且低血糖发生率较低外, 更能发挥肠道菌群调节作用, 值得进一步推广应用.

名词解释

西格列汀: 是T2DM治疗的一种新型药物, 主要通过抑制二肽基肽酶(DPP)发挥作用, 该药可以选择性抑制DPP-4活性, 减少DPP-4导致的肠促胰岛素降解, 其促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性.

表 1 两组血糖指标比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	时间	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	治疗前	10.3±2.5	15.5±0.8	10.5±1.1
	治疗后	7.8±0.4[a]	9.6±0.5[a]	7.7±0.4[a]
观察组	治疗前	10.5±2.4	15.7±0.6	10.7±0.8
	治疗后	7.1±0.3[ce]	8.4±0.4[ce]	7.0±0.4[ce]

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白A1c.

表 2 两组治疗前后血脂水平比较 (n = 50, mean ± SD, mmol/L)

分组	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	5.52±1.01	2.48±0.98	4.27±1.01	0.71±0.32
	治疗后	5.02±0.40[a]	2.15±0.33[a]	3.80±0.23[a]	1.39±0.22[a]
观察组	治疗前	5.54±1.02	2.46±0.93	4.29±1.03	0.73±0.27
	治疗后	4.33±0.43[ce]	1.73±0.28[ce]	3.11±0.26[ce]	1.61±0.20[ce]

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 3 两组治疗前后肠道菌群比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	时间	G^+c/500	G^-c/500	G^+b/500	G^-b/500	c/b
对照组	治疗前	26±6	250±21	67±7	152±10	1.05±0.3
	治疗后	24±7	248±19	74±9[a]	169±12[a]	0.94±0.2[a]
观察组	治疗前	28±5	254±23	69±6	156±12	1.04±0.3
	治疗后	25±9	251±26	82±8[ce]	181±15[ce]	0.85±0.2[ce]

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. G^+c: 革兰氏染色阳性球菌; G^-c: 革兰氏染色阴性球菌; G^+b: 革兰氏染色阳性杆菌; G^-b: 革兰氏染色阴性杆菌; c/b: 球菌/杆菌比值.

时间长, 并且效果相对稳定[6]. 此外, 这种促进胰岛素分泌作用具有血糖依赖性, 因此低血糖不良反应发生率低, 具有更高的安全性[7]. 李青等[8]研究表明, 西格列汀可以显著改善T2DM患者血糖指标, 且无严重不良反应. 阿卡波糖是一种α葡萄糖苷酶抑制剂, 主要通过抑制小肠边缘上皮细胞上的α葡萄糖苷酶而延迟、减少葡萄糖吸收达到控制血糖目的, 在T2DM治疗中应用广泛[9]. 糖尿病治疗中, 单一药物的使用往往难以达到较好的血糖控制效果, 联合用药成为一种更为合理的选择. 本研究中分别采用西格列汀及其与阿卡波糖联合治疗, 治疗后两组患者血糖指标FPG、2 h PG、HbA1c均有不同程度改善, 而阿卡波糖联合磷酸西格列汀组改善更显著, 且不良反应轻微, 表明该联合方案可以通过不同作用机制共同达到降血糖目的, 在老年T2DM的血糖控制中具有重要作用, 且药物安全性好.

血脂异常是T2DM患者常见的合并代谢紊乱, 是构成T2DM慢性并发症的独立危险因素, 在糖尿病及其并发症的发生过程中起着重要作用[10]. 因此, 纠正血脂紊乱同样是T2DM治疗的重要方面. 王滟等[11]应用西格列汀治疗老年T2DM时发现, 在血糖得到控制的同时, 血脂也有一定程度的改善. 而阿卡波糖改善血脂的作用也已经在相关研究中得到证实[12]. 但目前关于二者联合治疗对老年T2DM患者血脂水平影响的研究较少. 本研究中, 阿卡波糖联合磷

酸西格列汀治疗后, 血脂紊乱得到了明显改善, 其中TC、TG、LDL-C水平显著降低, HDL-C水平显著升高, 表明该联合治疗方案可以显著改善患者血脂水平. 分析原因, 其调节血脂的效应主要与改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性有关, 从而减轻胰岛素介导的抑制脂肪水解能力的受损程度, 达到改善血脂紊乱目的[13].

近年来, 研究[14]显示, 肠道菌群参与了机体能量代谢过程, 与T2DM的发生发展密切相关. Wu等[15]认为, 肠道菌群是参与T2DM代谢性疾病的一种重要因素, 并在T2DM患者的粪便中发现其杆菌含量较健康人群明显降低. 黄旭东等[16]研究发现, 老年T2DM患者在血糖升高的同时会出现肠球菌数量增加、双歧杆菌、类杆菌等杆菌数量减少, 从而促进肠道有害物质生成, 加重病情. 目前, 关于降糖药物对患者肠道菌群影响的研究报道甚少. 本研究中, 两组治疗后G^+c、G^-c值虽然无明显改变, 但G^+b、G^-b、c/b值明显升高, 而阿卡波糖联合磷酸西格列汀组升高更显著, 结果表明该联合治疗方案在调节肠道菌群方面具有一定作用. 然而本研究中样本量小, 还有待大样本研究进行更深入的探讨, 此外, 我们对疗效的观察时间较短, 而其长期疗效则有待于下一步的深入研究.

总之, 阿卡波糖联合磷酸西格列汀是老年T2DM的有效治疗方案, 能够显著改善血糖、血脂指标, 调节肠道菌群, 且不良反应轻微, 临床上值得进一步研究.

4 参考文献

1 李丹, 彭成, 谢晓芳. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 239-242
2 林秀红, 陈超刚, 林刁珠, 袁智敏, 何凤怡, 徐明彤, 严励. 新诊断2型糖尿病患者膳食血糖负荷与血糖、血脂的关系. 中华内分泌代谢杂志 2014; 30: 562-564
3 唐英, 张昆南. 肠道菌群与肥胖和2型糖尿病的相关性. 临床内科杂志 2014; 31: 287-288
4 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999
5 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志 1997; 25: 169-175
6 周鹏, 金晓霞, 王雪花, 潘保汇, 王海宁. 西格列汀及西格列汀与二甲双胍联合治疗2型糖尿病的临床分析. 临床内科杂志 2012; 29: 676-678
7 胡朝谦, 于珮, 李春君, 于倩, 邢云芝, 刘晓娟, 于德明. 西格列汀或吡格列酮＋二甲双胍对单用二甲双胍血糖控制不佳T2DM患者的疗效和安全性比较. 山东医药 2014; 54: 61-63
8 李青, 周国艳, 曹卫娟, 黄霞. 西格列汀对2型糖尿病患者血管内皮依赖性舒张功能的影响. 天津医药 2013; 41: 599-601
9 邓斌, 戴海斌. 维格列汀和阿卡波糖治疗老年糖尿病的临床效果对比评价. 中国生化药物杂志 2014; 34: 136-138
10 唱丽荣, 毕锡娟, 周桂霞. 2型糖尿病及合并冠心病患者内脏脂肪素表达差异及临床意义. 实用医学杂志 2010; 26: 1179-1180
11 王滟, 朱翊, 孙建坤, 张丽娜, 周雁, 郭立新. 西格列汀治疗老年2型糖尿病的疗效观察. 中国全科医学 2014; 17: 686-688
12 陈之. 瑞格列奈与阿卡波糖治疗2型糖尿病疗效比较研究. 中国医院用药评价与分析 2010; 10: 359-361
13 Annuzzi G, Bozzetto L, Patti L, Santangelo C, Giacco R, Di Marino L, De Natale C, Masella R, Riccardi G, Rivellese AA. Type 2 diabetes mellitus is characterized by reduced postprandial adiponectin response: a possible link with diabetic postprandial dyslipidemia. *Metabolism* 2010; 59: 567-574 [PMID: 19922965 DOI: 10.1016/j.metabol.2009.08.020]
14 江杨洋. 生态病因学: 肠道菌群失调与2型糖尿病. 医学综述 2014; 20: 3757-3759
15 Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78 [PMID: 20087741 DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9]
16 黄旭东, 郑晓鹏, 郑赵利. 2型糖尿病患者肠道菌群的研究. 河北医学 2011; 17: 1041-1043

编辑: 郭鹏　电编: 都珍珍

同行评价

本课题研究磷酸西格列汀联合阿卡波糖对老年2型糖尿病患者血糖、血脂的疗效及对肠道菌群的影响, 该研究对临床上老年2型糖尿病治疗方案的改进提供依据, 值得继续深入研究. 本研究选题具有较强的现实意义, 论文撰写较好, 表述清晰.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i15.2512

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): 2512-2514
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩 宇

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称非特异性UC, 是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层. 病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠. 病程漫长, 常反复发作, 迁延不愈.

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇, 新乡医学院第一附属医院消化科 河南省卫辉市 453100
郭晓鹤, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本文由郭晓鹤、朱艳丽、张彩凤、张超贤、姬娟娟、秦咏梅及韩宇共同写作完成.
通讯作者: 秦咏梅, 教授, 主任医师, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化科.
742037540@qq.com
电话: 0373-4404192
收稿日期: 2014-09-14 修回日期: 2014-11-13
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-28

A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia

Xiao-He Guo, Yan-Li Zhu, Cai-Feng Zhang, Chao-Xian Zhang, Juan-Juan Ji, Yong-Mei Qin, Yu Han

Xiao-He Guo, Yan-Li Zhu, Cai-Feng Zhang, Chao-Xian Zhang, Juan-Juan Ji, Yong-Mei Qin, Yu Han, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, He'nan Province, China
Correspondence to: Yong-Mei Qin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, 88 Jiankang Road, Weihui 453100, He'nan Province, China. 742037540@qq.com
Received: 2014-09-14 Revised: 2014-11-13
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-28

Abstract
Ulcerative colitis (UC) is a chronic nonspecific inflammatory disease of the colon and rectum of unknown etiology. Its pathological changes are often limited to the colon mucosa and submucosa. Here we report a case of UC with concomitant cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia.

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cerebral hemorrhage; Cerebral infarction; Ulcerative colitis; Thrombocytopenia

Guo XH, Zhu YL, Zhang CF, Zhang CX, Ji JJ, Qin YM, Han Y. A case of ulcerative colitis with cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and thrombocytopenia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(15): 2512-2514
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2512.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2512

摘要
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称非特异性UC, 是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层. 通过本病例的学习希望临床医生对该病引起足够的重视.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 脑出血; 脑梗塞; 溃疡性结肠炎; 血小板减少

核心提示: 本病见于任何年龄, 但20-30岁最多见. 临床表现分为肠道病变: 腹痛、腹泻, 黏液脓血便; 肠外表现主要有: 静脉血栓, 皮肤病变, 关节病变, 虹膜睫状体炎, 肝功能损害等等, 亦有血小板减少性紫癜的相关报道, 但患者血小板减少症合并脑出血, 脑梗塞的病例报道较少, 本文通过报道该病例, 以期引起临床医师的重视及早期诊断及治疗.

郭晓鹤, 朱艳丽, 张彩凤, 张超贤, 姬娟娟, 秦咏梅, 韩宇. 溃疡性结肠炎并脑出血、脑梗塞、血小板减少症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2512-2514 URL: http://www.

wjgnet.com/1009-3079/23/2512.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2512

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称非特异性UC, 是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层. 病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠. 病程漫长, 常反复发作, 迁延不愈. 本病见于任何年龄, 但20-30岁最多见. 临床表现分为肠道病变: 腹痛、腹泻, 黏液脓血便; 肠外表现主要有: 静脉血栓, 皮肤病变, 关节病变, 虹膜睫状体炎, 肝功能损害等等, 亦有血小板减少性紫癜的相关报道, 但患者血小板减少症合并脑出血, 脑梗塞的病例报道较少, 本文通过报道该病例, 以期引起临床医师的重视及早期诊断及治疗.

1 病例报告

患者, 女, 50岁, 以间断黏液脓血便7年, “加重10余天”为主诉入院, 患者7年前无明显诱因出现黏液脓血便, 3-7次/d不等, 伴腹痛, 里急后重, 曾在新乡医学院第一附属医院行结肠镜检查明确诊断为: UC, 规律服用5-氨基水杨酸制剂治疗, 患者症状反复; 10余天前症状加重, 再次来新乡医学院第一附属医院就诊. 既往: 有神经性头痛病史20余年, 偶服用药物对症治疗. 查体: 生命体征平稳, 心肺听诊无异常, 左腹部压痛, 余查体无异常. 入院后完善血常规检查显示血小板37×10^9/L, 入院后给予左氧氟沙星联合美沙拉嗪治疗, 并给予地塞米松、庆大霉素保留灌肠, 患者黏液脓血便症状好转, 患者出现头痛, 复查血常规显示血小板渐进性下降, 降为23×10^9/L, 请血液科医师会诊后, 建议完善骨穿等检查, 并建议加用糖皮质激素治疗, 家属不同意; 请神经内科医师会诊后, 查体未发现阳性体征, 初步考虑神经性头痛可能性大, 行头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 提示: 少量硬膜下出血? 考虑患者血小板减少, 现合并硬膜下出血, 给予氨甲环酸0.75 g/d, 止血治疗3 d, 患者症状无缓解, 行头颅核磁检查提示: 静脉窦血栓形成, 并新发脑梗塞, 后转入神经内科治疗, 转入后给予活血化瘀、抗凝治疗, 患者症状无缓解, 并出现癫痫持续状态, 复查头颅核磁显示: 静脉窦破裂脑出血破入脑室, 请相关科室会诊后, 建议介入治疗, 家属拒绝介入治疗, 后患者出院, 随访患者出院后死亡.

2 讨论

UC在我国是比较常见的肠道慢性非特异性炎症疾病, 多呈反复发作, 常规使用5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素治可使许多患者获得缓解, 但仍有部分复发性、顽固性和重症患者疗效欠佳. 并出现严重的肠外症状, 引起人们的广泛关注. 大量研究[1-3]表明, 很多UC患者处于高凝状态, 病理学研究也发现, UC有黏膜下血栓形成, 且病变未累及的肠段亦有毛细血管微血栓的形成. 其血栓的形成归因于血栓前状态的存在, 如血小板异常、凝血因子异常、纤溶过程失调等. 有证据表明部分炎症性肠病患者有血浆因子XI水平下降, 血栓调节素、V因子、VII、VIII、XI及纤维蛋白原水平升高, 血小板活性凝集性增加, 血液处于高凝状态, 可导致肠道微血栓形成. 血栓形成导致肠黏膜充血、水肿、缺血、坏死, 甚至溃疡形成, 加重炎症性肠病的病变, 同时肠黏膜的炎性细胞浸润、炎症递质释放、毛细血管扩张和淤血等病理改变, 又可以激活内外源性凝血系统, 促进血液高凝状态的发生[4]. 该病例分析: (1)该患者明确UC病史, 有腹痛、腹泻、黏液血便的典型症状, 给予药物对症治疗后, 症状缓解; (2)血小板减少症, 患者UC病史明确, 发病前院外服用中药治疗, 入院后查血小板显示血小板减少, 考虑自身免疫性因素, 建议患者行骨穿、免疫方面相关检查, 家属不同意, 并未静脉应用糖皮质激素治疗; (3)脑出血并脑梗塞, 患者血小板减少, 出现脑出血, 应用止血药物后, 进而出现脑梗塞, 脑梗塞原因考虑与原发病的高凝状态有关, 亦不能除外药物的因素, 后因为颅压高, 静脉窦破裂脑出血破入脑室, 患者出现严重的并发症, 癫痫持续状态, 最终家属拒绝治疗. 通过该病例的学习, 希望临床医生引起足够的重视, UC患者, 即便血小板较低, 尽量建议家属查明原因, 应用糖皮质激素治疗, 应用止血药物一定要慎之又慎, 如果患者病史较长, 建议患者定期复查血常规、凝血功能, 以

同行评价
本文对临床有很好的指导意义.

期早期诊治.

3 参考文献

1 张连峰, 田曙光, 王国新. 溃疡性结肠炎患者血小板功能状态的研究. 中国实用内科杂志 2000; 20: 98-99

2 杨栋, 刘桂敏. 溃疡性结肠炎的血栓并发症. 中华消化杂志 2000; 20: 122-124

3 周欣, 程计林. 炎症性肠病血栓栓塞及其血栓前状态的研究进展. 国外医学: 消化疾病分册 2000; 20: 209

4 邓长生, 杨艺. 炎症性肠病中的凝血异常. 临床内科杂志 1999; 16: 187-188

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

荚卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王铮 副研究员
西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

张宗明 教授
清华大学第一附属医院消化医学中心

赵铁建 教授
广西中医药大学基础医学院生理学教研室

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年5月28日; 23(15): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月



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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 6 月 8 日　第 23 卷　第 16 期　(Volume 23 Number 16)



16/2015

ISSN 1009-3079
16>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年六月八日 第二十三卷 第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年6月8日 第23卷 第16期 (总第492期)

述评

2515 胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题

王志东, 崔云甫

基础研究

2523 MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义

孔繁琪, 马胜超, 赵丽, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓

2532 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标

临床研究

2539 Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性

郝美玲, 李春辉

2549 前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用

李妮, 佘菲菲, 林旭

2555 氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞

文献综述

2562 胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪

2568 Linifanib治疗肝癌的临床研究进展

胡凤蓉, 高帆, 祁兴顺

2574 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展

谭用, 毕伟, 张桂信

2582 肠促胰素分泌分子机制的研究进展

刘剑, 吴明昊, 高宇

研究快报

2588 瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉

2594 布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响

庞超, 胡义亭, 王玉珍

临床经验

2600 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素
张秋璨, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂

2605 磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义
杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉

2610 慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征
庞小林, 孔春雨, 刘泉, 伏欣

2614 肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例
闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳

2619 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用
李江海, 王宏星

2624 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用
王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明

2629 质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析
丁叶舟, 刘菲, 但自力

2637 直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用
曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞

2643 手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例
马玉滨

2647 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性
赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 于恩达

2654 术前放化疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响
马金国, 张冰, 常晓静

2660 消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素
张丽燕, 陆宇晗, 国仁秀

2665 针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制
徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云

2671 消化内镜专科护士培养方案的建立
傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君

病例报告

2677 原发性阑尾黏液腺癌1例
陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程华

附　录　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2015年国内国际会议预告

志　谢　I　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

2531 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2538 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
2548 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2573 《世界华人消化杂志》栏目设置
2593 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2599 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2609 《世界华人消化杂志》正文要求
2618 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2636 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2642 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2664 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二院普通外科. 现任哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科主任. 2002年获德国萨尔大学医学院博士学位. 承担科研课题10项, 其中国家自然科学基金面上项目2项, 教育部博士点专项基金1项. 第一或通讯作者发表学术论文近百篇, SCI收录文章24篇(最高影响因子6.67), 著作7部. 课题研究主要集中在胆道上皮细胞损伤修复的分子机制研究、肝胆恶性肿瘤炎癌转化及发病机制的临床与基础研究、胰腺癌的临床与基础研究.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-06-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 16 June 8, 2015

EDITORIAL

2515 Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer

Wang ZD, Cui YF

BASIC RESEARCH

2523 Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis

Kong FQ, Ma SC, Zhao L, He YY, Liu XM, Zhou LX, Zhang H, Zhang MH, Jin SJ, Jiang YD

2532 Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Tang B

CLINICAL RESEARCH

2539 Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer

Hao ML, Li CH

2549 Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection

Li N, She FF, Lin X

2555 Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Du YP, Song GY, Wang FJ, Ren LP, Liu YQ, Zhang YN, Qi HQ, Ding HX

REVIEW

2562 Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer

Wang JF, Xie Y, Hu L, Li CR, Li HL

2568 Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials

Hu FR, Gao F, Qi XS

2574 Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice

Tan Y, Bi W, Zhang GX

2582 Molecular mechanisms of incretin hormone secretion

Liu J, Wu MH, Gao Y

RAPID COMMUNICATION

2588 Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury

Wang CW, Wang L, Chen LJ, Jiang XH, Huang YH

2594 Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis

Pang C, Hu YT, Wang YZ

CLINICAL PRACTICE

2600 Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy

Zhang QZ, Wang YR, Yang Q, Wang XR, Wang BM

2605 Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy

Yang J, Yang LH, Zhao XX, Pu Y, Yang JH

2610 Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures

Pang XL, Kong CY, Liu Q, Fu X

2614 Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases

Yan PZ, Zhao LJ, Tu K, Wang F

2619 Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury

Li JH, Wang HX

2624 Application value of laparoscopic pancreatoduodenectomy

Wang JF, Huang X, Han T, Wang XM

2629 Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials

Ding YZ, Liu F, Dan ZL

2637 Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis

Cao YH, Han GS, Zhao YZ, Gu YH, Li J, Ma PF

2643 Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction

Ma YB

2647 Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer

Zhao ZY, Gao YJY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Yu ED

2654 Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer

Ma JG, Zhang B, Chang XJ

2660 Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer

Zhang LY, Lu YH, Guo RX

2665 Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation

Xu PD, Xin Y, Zhang HX, Zhou L, Yang Y

2671 Training program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research

Fu ZJ, Wang X, Ji NL, Liu JJ, Ding WX, Xi HJ

CASE REPORT

2677 Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report

Chen XM, Peng GX, Xu ZS, Ying JQ, Cheng H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 16 June 8, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2515

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2515-2522
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题

王志东, 崔云甫

王志东, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科 黑龙江省哈尔滨市 150086
崔云甫, 教授, 主任医师, 主要从事肝脏、胆道、胰腺外科领域的诊疗和研究.
黑龙江省科技计划基金资助项目, No. GC12C304-1
作者贡献分布: 本文述评由王志东完成; 崔云甫审校.
通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二院普通外科. yfcui777@hotmail.com
电话: 0451-86605113
收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-04-07
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer

Zhi-Dong Wang, Yun-Fu Cui

Zhi-Dong Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by: the Science and Technology Program of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1
Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com
Received: 2015-03-20 Revised: 2015-04-07
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

Distal pancreatic cancer is an aggressive malignancy with insidious and subtle presentation, low radical resection rate and poor prognosis. The effectiveness of treatments for this disease remains to be improved. Radical resection is the only curable treatment. Personalized therapeutic strategy with surgical resection as a core should be the standard mode for these patients, and a professional multidisciplinary team is indispensable. Patients with borderline resectable cancers may benefit from a neoadjuvant approach by initiating chemotherapy and/or chemoradiation prior to the resection. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy (RAMPS) is designed to establish an operation with oncologic rationales and should be the standard radical resection mode for distal pancreatic cancer. The use of diagnostic laparoscopy can help find hepatic metastases and peritoneal dissemination to avoid an unnecessary open operation. Laparoscopic distal pancreatectomy has many advantages compared with open operation, but is only applicable to early-stage patients with small tumors. In addition, the long-term oncologic effects of this surgical procedure still need to be verified, and it should be carried out selectively. Radical distal (or left) pancreatectomy with resection of the celiac axis (DP-CAR) is proper for some patients with evidence of celiac arterial invasion and should be conducted meticulously. However, new breakthroughs in early diagnosis and genetically personalized therapy are urgently needed. We still need prospective, randomized studies in multicenter institutions to provide more evidence for the neoadjuvant approach and laparoscopic distal pancreatectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Distal pancreatic cancer; Borderline resectable; Laparoscopy; Neoadjuvant therapy; Multidisciplinary team; Personalized therapy; Radical antegrade modular pancreatosplenectomy; Radical distal (or left) pancreatectomy with resection of the celiac axis

背景资料
胰腺体尾部癌的外科治疗近年来有较快发展, 传统的诊疗观念已经不完全适合当前的发展现状. 如何规范根治手术的切除范围、如何合理选择手术时机和适应证、如何正确认识新辅助治疗的价值和作用并将其与外科手术结合起来、如何合理开展腹腔镜下胰腺体尾部切除手术和扩大的根治性胰腺体尾部切除手术等问题成为当前讨论的焦点.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

研发前沿

本文深入讨论了以下几个胰腺体尾部癌外科治疗的焦点问题: (1)根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatosplenectomy, RAMPS)手术的合理性及其推广和应用; (2)新辅助治疗的重要意义; (3)联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)的适用范围和评价; (4)可能切除患者的处理方法和重要意义; (5)腹腔镜手术在胰腺体尾部癌治疗中的地位和作用.

Wang ZD, Cui YF. Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2515-2522 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2515

摘要

胰腺体尾部癌症状隐匿, 恶性程度高, 切除率低, 预后差, 整体治疗有待提高. 外科手术是唯一可能治愈的手段, 手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为标准模式. "可能切除"患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术有助于提高R0切除率, 改善预后. 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatosplenectomy, RAMPS)手术符合肿瘤切除原则, 有望成为标准的根治手术方式. 腹腔镜探查术能够发现肝转移和腹腔播散, 避免不必要的开腹手术. 腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术与开腹手术相比有诸多优势, 但仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 肿瘤学方面的远期效果仍需验证, 建议有选择地开展. 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)适合于肝总动脉或腹腔干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展. 胰腺体尾部癌在早期诊断、分子水平个体化治疗方面需要突破, 新辅助治疗和腹腔镜手术的开展需要进一步多中心联合前瞻实验研究提供循证证据支持.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺体尾部癌; 可能切除; 腹腔镜手术; 新辅助治疗; 多学科协作; 个体化治疗; 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术; 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术

核心提示: 手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为治疗胰腺体尾部癌的标准模式. "可能切除"患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术. 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatosplenectomy)应该成为标准的手术方式. 腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 建议有选择地开展. 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis)适合于肝总动脉或腹腔干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展.

王志东, 崔云甫. 胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2515-2522 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2515

0 引言

胰腺导管腺癌作为一种症状隐匿、进展快速、恶性程度极高的消化系恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内有上升趋势, 根据美国2012年统计, 其发病率位于所有肿瘤第6位, 致死率已经上升至所有肿瘤的第4位, 5年生存率不足5%. 特别是发生于胰腺体尾部的导管腺癌, 因其缺乏特异症状, 难以在早期发现, 外科手术切除率仅10%-20%, 即便是接受手术, 其5年生存率也仅为15%-20%[1-3]. 可喜的是近年来新技术和新理念不断涌现, 更精细的计算机断层扫描(computed tomography, CT)成像技术、内镜超声和针刺活检技术、各种肿瘤标志物的联合检测、腹腔镜探查以及对高危人群的筛查使肿瘤可以更早被发现; 多学科协作(multidisciplinary team, MDT)模式使肿瘤患者的诊断和治疗更趋合理; 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatosplenectomy, RAMPS)、联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)、腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术等一系列新手术方式的出现以及新辅助治疗的开展都在一定程度上给胰腺体尾部癌患者带来新的希望[4].

技术和理念的快速进步带给医生更多选择的同时也带来了一些困惑和疑问, 诸如: 患者是否适合手术? 何时选择手术? 选择何种手术? 如何将手术与其他治疗方法结合起来? 对于这些问题, 无论是学科之间还是外科医生内部仍缺乏统一的认识. 鉴于此, 本文就目前胰腺体尾部癌外科治疗领域的一些焦点问题评述如下.

1 适合当前胰腺体尾部癌的总体治疗策略应该是以手术治疗为核心的、多学科协作下的、个体化的治疗模式

手术治疗是唯一可能治愈胰腺癌的手段, 只要存在根治性切除的可能, 必然应该考虑手术治疗, 因此所有的诊疗计划必须围绕患者是否适

合手术这一核心来进行. 但需要注意的是手术治疗是一把“双刃剑”, 因此选择手术必须同时考虑到患者的整体状态、肿瘤进展程度、肿瘤生物学行为的特点、具体手术方式的选择和必要的配合治疗手段等诸多因素. 外科医生要做到“有所为, 有所不为”才是科学的态度.

恶性肿瘤的治疗发展到今天, 没有一种治疗方法适合所有患者, MDT的模式能够提供充分的考量和完善的治疗策略, 避免夸大或者忽略某种治疗对患者的作用, 是发展的必然趋势[5,6]. 经过合理的综合治疗不但可以改善预后, 提高生存质量, 还可以使本来不适合切除的患者实现肿瘤根治性切除. 一个合理的诊疗小组至少应该包括胰腺外科医生、消化内科医生、病理科医生、影像科医生、肿瘤科医生. 至于具体的运作模式, 考虑到我国和西方社会的诸多差异, 完全照搬西方发达国家的协作模式未必适合. 在实践过程中逐渐摸索才能制订出适合我们当前实际情况的模式来.

癌症基因和分子生物学的研究已经证明恶性肿瘤具有高度异质性, 同一种治疗方法对不同的患者而言其效果有很大差异, 即使是同一个患者, 其肿瘤在不同发展阶段对某种治疗方法的反应也有很大不同. 因此有针对性的制定个体化的治疗方案最有可能实现治疗效果的最大化. 大数据时代, 运用癌症生物信息学技术对海量数据的分析, 可根据肿瘤细胞的不同特点将肿瘤划分为不同亚型, 从而选择最佳治疗手段.

2 重视“可能切除”患者的合理治疗

胰腺体尾部癌发现一般较晚, 如果确诊时发现同时有远处转移(M1), 就不再适合根治性手术. 但是临床实际情况是有相当数量患者仅是肿瘤局部与血管关系密切, 并未发现同时存在远处转移. 此类型患者被称为“胰腺癌局部进展期”(locally advanced pancreatic cancer, LAPC). 研究[7]认为此种类型的胰腺癌其肿瘤细胞的表型往往属于上皮类型的(the epithelial cell type), 与早期出现转移的间质化表型(the mesenchymal phenotype)的肿瘤预后相比要偏好一些. 此类患者的治疗既不同于出现远处转移的患者, 也不同于无血管侵犯的可切除患者. 鉴于此类型患者所占比例较大(约40%), 同时治疗策略又比较复杂, 因此正确处理显得至关重要[8].

既往曾认为伴有血管侵犯的患者就不适合根治性手术治疗, 但随着技术进步, 越来越多的文献报道[9-13]显示合并血管切除, 特别是合并静脉切除是安全的、可以接受的. 这使得LAPC中部分患者可以达到R0切除的要求, 这部分患者根据术前影像学检查发现有血管侵犯但并不能完全排除手术切除的可能, 被称为“可能切除”类型(borderline resectable). 对于这类患者的确认目前已经有了统一的标准: (1)无远处转移; (2)肠系膜上静脉或门静脉局限受累, 狭窄、扭曲或闭塞, 但其远近端正常, 可切除重建; (3)肿瘤包裹胃十二指肠动脉或肝动脉局限性包裹, 但未浸润至腹腔动脉干; (4)肿瘤紧贴肠系膜上动脉, 但未超过180度. 肿瘤包绕胃十二指肠动脉或局限累及肝总动脉, 如后者可切除重建, 视为可能切除. 肠系膜上动脉受累如>180度, 则视为不可切除. 腹腔干受累如>180度, 亦为不可切除[8].

对于“可能切除”患者的治疗策略目前存在争议, 其焦点在于直接手术治疗还是先新辅助治疗, 再根据治疗后的反应有选择地进行手术治疗. 新辅助治疗的优势[14]在于: (1)减小瘤体或使肿瘤降期, 增加阴性切缘概率; (2)新辅助治疗期间评估肿瘤的生物学行为, 如出现远处转移或肿瘤局部进展, 则不选择手术治疗, 此部分患者即使直接手术, 因生物学行为恶劣, 亦难以获益; (3)术后患者如有手术并发症, 相当长时间内不能实施化疗, 而术前患者多有较好的药物耐受性; (4)手术可使术野内解剖结构改变, 破坏血管供应, 局部氧浓度下降, 影响到术后放化疗的敏感性, 使效力下降, 而术前进行可避免上述不足; (5)及早控制潜在的微转移灶. 由于直接手术治疗, 面临着R0切除率降低的风险, 而且众多文献报道[15-19]认为新辅助治疗能够提高R0切除率和延长生存时间. 因此虽然缺乏高等级循证医学证据, 对于可能切除的胰腺体尾部癌患者仍推荐先进行新辅助治疗为宜[8,20-23].

3 RAMPS手术和传统术式的比较

传统的胰腺体尾部癌切除方式是从胰腺体尾部病变切除术演变而来的, 采用的是从左向右的方式, 先游离脾脏, 再顺势游离胰腺体尾部, 最后切断胰腺, 移除病变. 其目的只是单纯的病变切除, 从手术设计层面来讲并没有遵循肿

相关报道
按照Strasberg本人所言: “RAMPS手术不是扩大的根治性手术, 而是按照胰头癌根治标准而设计的胰腺体尾部癌的根治手术”.

创新盘点

本文提出以下主要观点: (1)手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为治疗胰腺体尾部癌的标准模式; (2)“可能切除”患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术有助于提高R0切除率, 改善预后; (3)RAMPS手术符合肿瘤切除原则, 应该成为标准的根治手术方式; (4)腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 建议有选择地开展; (5)DP-CAR适合于肝总动脉或腹腔干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展.

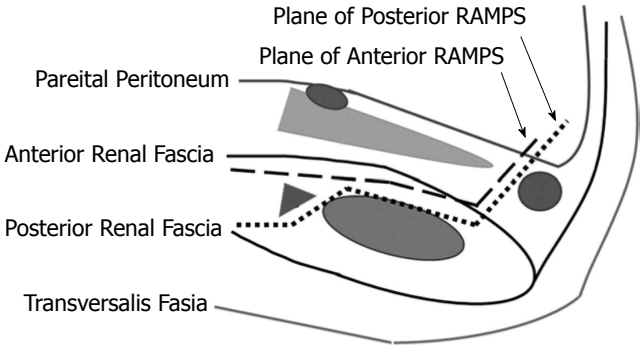


图 1 RAMPS手术浅层模式和深层模式的腹膜后解剖层面示意图(Mitchem等[25]2012). RAMPS: 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术.

瘤的根治性切除原则. 因此, 这种手术方式存在如下不足: (1)腹膜后解剖层面过浅, 大多在肾前筋膜之前, 难以保证切缘阴性; (2)自左至右的游离顺序使肿瘤的供血血管和淋巴管网最后才被控制, 存在术中播散可能; (3)淋巴结清扫未包括所有N1淋巴结(多数仅包含N11、N10、N18).

随着肿瘤治疗观念的进步, 20世纪90年代以后胰腺体尾部癌手术出现了一些术式的改进, 其中以美国著名胰腺外科医生Strasberg等[24]在1999年提出的“RAMPS”最具影响力.

RAMPS手术采用自右至左的方法, 首先切断胰腺颈部, 根部结扎切断脾动静脉, 清除腹腔干(N9)和肠系膜上动脉左侧淋巴结(N14), 然后沿左肾静脉表面向左完整切除包含胰腺体尾部、脾脏和左侧肾前筋膜在内的整块组织. 这种手术方式又根据术前影像学提示肿瘤是否突破胰腺后缘而分成“浅层”(anterior RAMPS)“深层”(posterior RAMPS)两种模式, 如图1所示[25].

浅层模式指腹膜后解剖层面位于肾前筋膜后方, 左肾静脉和左肾上腺静脉前方, 而深层模式指解剖层面位于Grota筋膜后方、膈肌脚和腹后壁肌肉前方, 切除范围包含左侧肾上腺和其周围软组织. 这一术式的主要目的: (1)按照肿瘤根治切除的要求力求切缘阴性; (2)清除所有N1淋巴结, 其理论依据来自于O'Morchoe[26]关于胰腺癌淋巴回流途径的研究. 按照Strasberg本人所言: “RAMPS手术只是按照胰头癌根治手术的标准而施行的胰腺体尾部癌根治术, 而非扩大的根治术”[21].

从1999年开始, Strasberg的团队陆续发表3篇有关RAMPS手术效果的回顾性分析报道[24,25,27]. 最近一篇发表于2012年[21], 总结了1999-2008年单中心共47例RAMPS手术患者的远期疗效. 根据其报道围手术期死亡率(30 d)为0%, R0切除率为81%, 平均淋巴结获取数为15个/例, 中位生存时间(median survival)为26 mo, 5年生存率达到35.5%. 根据他本人在2014年第三届国际肝胆胰和微创外科大会上的报道, 最新病例数达到78例, R0切除率达到93.6%, 平均淋巴结获取数达到20个/例, 上述结果相比传统术式均有较大幅度改善. 其他国家和地区(日本、韩国、欧洲)也陆续有按照RAMPS原则施行开腹或腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术的报道, 其结果与Strasberg本人报道数据近似[22,23,28-31]. Shimada等[32]则实行了范围更为扩大的手术方式, 淋巴结清扫范围包括N16, 但其预后与RAMPS相比并无显著差异.

RAMPS手术发展迅速, 因其理论上的合理性和令人鼓舞的实际效果而逐渐被胰腺外科学界主流接受和认可, 有成为标准术式的趋势. 因以往文献皆回顾性研究, 大宗随机对照试验又难以实现, 使这种术式仍缺乏循证证据. 另外, 有关N9、N14淋巴结是否必须清除目前仍存在争议, 如果肿瘤位于胰腺体部仍倾向于清除上述淋巴结为佳.

4 腹腔镜手术的地位和作用

4.1 腹腔镜探查术的必要性 胰腺体尾部癌症状隐匿, 恶性程度高, 易于出现早期肝转移和腹腔播散, 术前影像学检查难以发现, 导致很多患者术中才发现肿瘤不可切除. 术前应用腹腔镜探查结合术中超声可以发现早期肝脏转移和腹膜播散, 避免不必要的开腹手术. 这方面的报道较多, 如: Catheline等[33]报道55例胰腺癌患者中, 10例腹膜转移的病例全部经腹腔镜探查发现, 而B超只提示1例, CT未发现; 6例肝

脏转移灶<1 cm的病例, 腹腔镜探查发现3例, 而B超和CT全部漏诊. Reddy等[34]对109例胰腺癌患者进行了回顾性分析, 其中45例出现转移, 术前CT只提示10例肝脏转移, 而腹腔镜探查发现了另外的29例, 在98例CT考虑可切除的患者中, 腹腔镜探查使29例(29.6%)患者避免了不必要的开腹手术. White等[35]对1045例患者的回顾性分析研究表明, CT判断可切除的胰腺癌患者中有14%经腹腔镜探查证实不可切除. 牟一平等[36]报道19例腹腔镜探查确诊为胰腺恶性肿瘤患者, 4例发现已有远处转移, 避免了不必要的开腹, 另15例腹腔镜探查提示可切除者均接受开腹手术, 其中2例未能切除(术中超声证实肠系膜血管被肿瘤包绕), 余13例均行根治性切除. 腹腔镜探查在评估胰腺癌不可切除性的敏感性为75%, 特异性为100%, 阳性预测值为100%, 阴性预测值为83.3%.

因此, 对于术前认为可能伴有腹腔播散或肝转移的患者, 建议在根治手术之前常规腹腔镜探查, 如: 原发肿瘤>3 cm, 近期明显体质量减轻, 影像学显示肿瘤可切除性存疑, CA19-9水平显著升高等都是适应证[37].

4.2 腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术 随着腹腔镜技术和机器人手术在全球范围内广泛开展和技术的不断进步, 一方面, 几乎所有传统的胰腺外科手术均已实现腹腔镜下操作, 甚至包括复杂的血管切除重建手术; 另一方面, 随着胃癌、食道癌、结直肠癌、肝癌等一系列恶性肿瘤逐渐实现腹腔镜下切除并获得广泛认可. 胰腺癌, 特别是胰腺体尾部癌的腹腔镜下切除是否也可以达到同样效果甚至比开腹手术更有优势成为一个令人关注的焦点问题.

近几年一系列文献报道[38-42]结果显示: 腹腔镜下按照RAMPS原则施行胰腺体尾部癌根治术已经在多个国家和地区开展, 积累了相当数量的病例并显示出一定优势. 比如: 更短的禁食时间和住院时间、更少的出血量、患者早期离床活动等. 术后的一些重要指标如: 死亡率、并发症发生率、R0切除率、淋巴结清除数等均与开腹手术相当.

虽然技术上可行, 但考虑到操作的复杂性和肿瘤根治的要求, 大部分开展腹腔镜下RAMPS手术的中心目前仍只限于施行anterior RAMPS, 而且对于患者的选择十分严格. 具体的选择标准包括[43]: (1)肿瘤局限于胰腺轮廓内; (2)左肾和肾上腺与胰腺之间的筋膜完整, 未受侵犯; (3)肿瘤与腹腔干或肠系膜上动脉有1-2 cm的距离, 大部分的肿瘤直径都在3 cm以内.

根据现有的文献报道, 符合上述标准的相对早期的胰腺体尾部癌施行腹腔镜下根治性切除和开腹手术相比在肿瘤根治方面未发现有明显差异, 同时又具有微创手术的诸多优势, 受到许多外科医生的推崇. 这方面国内外的病例积累很快, 预计将会很快达到一定规模. 届时大样本随机对照试验结果将会提供更加令人信服的循证证据. 对于不符合上述标准的可切除病例, 仍以开腹RAMPS手术为宜. 预计短期内腹腔镜手术和开腹手术孰优孰劣的争议仍将继续, 根据肿瘤的具体条件来选择手术方式才是最合理的.

5 DP-CAR为代表的扩大根治术

1953年加拿大外科医生Appleby[44]在给1例胃癌患者施行手术过程中, 首次联合切除了腹腔干并且未予重建. 其理论依据是肝脏供血可以通过肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)经胰腺头部血管弓至胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)来提供. 随后的10年间, 他共积累了19例同样类型的手术并撰文发表[45]. 此后业内将此种为了根治性切除肿瘤而联合切除腹腔干及其周围淋巴组织而不重建动脉的手术命名为“Appleby”手术. 随着医学发展, 此种手术被越来越多应用于胰腺体尾部癌的治疗, 也因此被称为联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术, 简称为DP-CAR, 如图2所示[21].

DP-CAR的手术过程类似于扩大的深层模式的RAMPS, 不同的是自根部切断腹腔干, 同时在GDA分出之前切断肝总动脉, 腹腔干与肝总动脉旁神经和淋巴组织连同远端胰腺组织整块切除. 其切除范围应该包括胰腺体尾部及脾脏、腹腔干、肝总动脉、胃左动脉及腹腔神经丛和神经节、肠系膜上动脉左侧神经丛、上述动脉周围的淋巴组织、左肾上腺、左肾静脉上方腹膜后脂肪组织、Gerota筋膜、肠系膜下静脉. 还可能包括同时切除的部分门静脉、肠系膜上静脉、结肠及其系膜、部分胃或小肠[21].

由于适合病例少见, 现有文献报道DP-CAR均为少量病例的回顾性研究[46-51]. 根据这

■应用要点

本文深入讨论了胰腺体尾部癌外科治疗的焦点问题, 提出了具有指导和借鉴作用的观点和证据, 有助于解决临床胰腺外科医生和相关专业医生对于胰腺体尾部癌的诊疗过程中的诸多疑惑, 也有助于提高年轻医生对于胰腺体尾癌的认识.

名词解释

根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(RAMPS): 是按照肿瘤根治切除要求, 特别是追求胰腺后方切缘阴性而设计的胰腺体尾部癌根治性切除手术; 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(DP-CAR): 是针对具备根治切除条件但癌肿侵犯肝总动脉和/或腹腔干的胰腺癌患者而设计的联合切除血管的扩大根治手术.

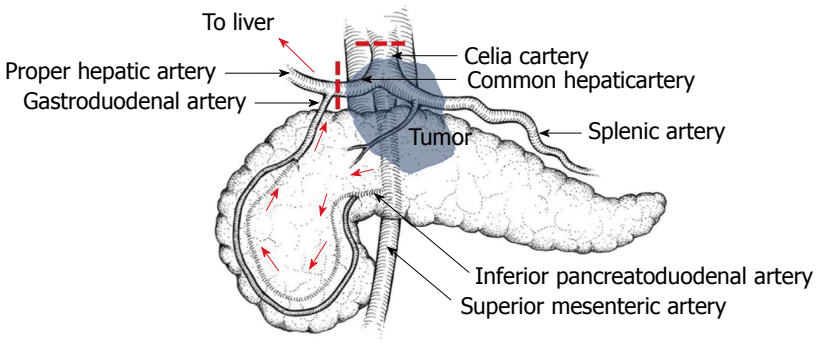


图 2 DP-CAR手术原理示意图(Strasberg等[21]2012).

些文献报道, DP-CAR术后并发症发生率、手术死亡率与未联合切除腹腔干的胰腺体尾部癌根治术相比并无显著上升, 同时中位生存时间较未接受手术者显著延长. 为了减少术后肝脏缺血的风险, 大部分术者采用术前肝总动脉栓塞的方法提前建立侧枝循环, 进一步提高了手术的安全性. DP-CAR术后最常见的问题是胃缺血和胰瘘, 肝脏缺血表现并不常见.

虽然目前报道的文献均证实DP-CAR是一种安全可行的手术方式, 但作为一种扩大范围的根治性手术, 考虑到操作的复杂性和可能的严重后果, DP-CAR的施行必须满足如下条件: (1)术前影像学提示腹腔干被肿瘤包绕侵犯且GDA、SMA能够保全; (2)联合切除腹腔干能够实现肿瘤的R0切除; (3)术中试行阻断肝总动脉后肝固有动脉搏动良好.

文献所积累病例数量有限, 在大规模随机对照试验难以实现的情况下, DP-CAR的开展应该由有丰富胰腺手术经验的外科医生在严格选择病例的前提下谨慎施行.

6 结论

根治性手术仍是胰体尾癌患者获得长期生存的唯一途径, 以手术为核心的MDT下的个体化治疗策略是胰体尾癌患者的最佳选择. RAMPS手术应该成为根治性手术的标准, 而术前腹腔镜下探查可以避免一些不必要的开腹手术. 随着早期诊断病例的增多, 腹腔镜下根治性手术的开展将会更加普及. 对于可能切除的患者, 新辅助治疗有助于进一步筛选适合手术的病例, 建议有条件的治疗中心积极开展. DP-CAR为少数患者提供根治性切除的机会, 延长生存时间, 可以考虑谨慎开展. 如何早期诊断仍然是提高患者生存率的关键因素; 进一步规范和统一治疗策略, 积极推进MDT有助于改善目前治疗的各自为政的混乱状态; 病理标本处理程序的标准化急需改善和提高, 尤其是切缘的准确标识能够提高R0切除的可信度, 使文献数据具有可比性; 分子生物学和癌症信息学的快速发展则将给我们带来更多的希望.

7 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
2 Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell* 2012; 148: 21-23 [PMID: 22265397 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021]
3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
4 Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1736-1744 [PMID: 19387741 DOI: 10.1245/s10434-009-0416-6]
5 Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, Narayanan G, Ribeiro A, Portelance L, Merchan JR, Levi JU, Rocha-Lima CM. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 199 [PMID: 22642850 DOI: 10.1186/1471-2407-12-199]
6 Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, Coleman J, Wolfgang CL, Campbell K, Ali S, Fishman EK, Schulick RD, Herman JM. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2081-2088 [PMID: 18461404 DOI: 10.1245/s10434-008-9929-7]
7 Schneider G, Hamacher R, Eser S, Friess H, Schmid RM, Saur D. Molecular biology of pancreatic cancer--new aspects and targets. *Anticancer Res* 2008; 28: 1541-1550 [PMID: 18630509]
8 杨尹默. 可能切除的胰腺癌外科治疗争议与共识. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3819-3821
9 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival

duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935-949; discussion 949-950 [PMID: 15585381 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.046]
10 Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg* 1996; 223: 154-162 [PMID: 8597509 DOI: 10.1097/00000658-199602000-00007]
11 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004; 28: 602-608 [PMID: 15366753 DOI: 10.1007/s00268-004-7250-6]
12 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 882-893 [PMID: 22064622 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299]
13 Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92 [PMID: 21136564 DOI: 10.1002/bjs.7270]
14 Goodman KA, Hajj C. Role of radiation therapy in the management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 86-96 [PMID: 22532174 DOI: 10.1002/jso.23137]
15 Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, Vauthey JN, Abdalla EK, Crane CH, Wolff RA, Varadhachary GR, Hwang RF. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833-846; discussion 846-848 [PMID: 18471707 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020]
16 Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, Niederhuber J, Bastidas JA. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 27-35 [PMID: 11309645 DOI: 10.1016/S1091-255X(01)80010-X]
17 Small W, Berlin J, Freedman GM, Lawrence T, Talamonti MS, Mulcahy MF, Chakravarthy AB, Konski AA, Zalupski MM, Philip PA, Kinsella TJ, Merchant NB, Hoffman JP, Benson AB, Nicol S, Xu RM, Gill JF, McGinn CJ. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 942-947 [PMID: 18281668 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9014]
18 Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, Walters DM, Weiss GR, de Lange EE, Rich TA, Adams RB, Bauer TW. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 619-627 [PMID: 21213060 DOI: 10.1245/s10434-010-1456-7]
19 Patel M, Hoffe S, Malafa M, Hodul P, Klapman J, Centeno B, Kim J, Helm J, Valone T, Springett G. Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 155-161 [PMID: 21520097 DOI: 10.1002/jso.21954]
20 张太平, 肖剑春, 赵玉沛. 胰体尾癌的规范化治疗. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 6-10
21 Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J* 2012; 18: 562-570 [PMID: 23187843 DOI: 10.1097/PPO.0b013e31827596c5]
22 Chang YR, Han SS, Park SJ, Lee SD, Yoo TS, Kim YK, Kim TH, Woo SM, Lee WJ, Hong EK. Surgical outcome of pancreatic cancer using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5595-5600 [PMID: 23112553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5595]
23 Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H, Makino I, Miyashita T, Terakawa H, Nakanuma S, Hayashi H, Takamura H, Ohta T. A modification of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the left pancreas: significance of en bloc resection including the anterior renal fascia. *World J Surg* 2014; 38: 2448-2454 [PMID: 24752361 DOI: 10.1007/s00268-014-2572-5]
24 Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 2003; 133: 521-527 [PMID: 12773980 DOI: 10.1067/msy.2003.146]
25 Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 46-52 [PMID: 22192922 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.10.008]
26 O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech* 1997; 37: 456-477 [PMID: 9220424 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<456::AID-JEMT9>3.0.CO;2-B]
27 Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 244-249 [PMID: 17254928 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.002]
28 Rosso E, Langella S, Addeo P, Nobili C, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Bachellier P. A safe technique for radical antegrade modular pancreatosplenectomy with venous resection for pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2013; 217: e35-e39 [PMID: 24045139 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.007]
29 Park HJ, You DD, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg* 2014; 38: 186-193 [PMID: 24166024 DOI: 10.1007/s00268-013-2254-8]
30 Kang CM, Kim DH, Lee WJ. Ten years of experience with resection of left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma: evolution and initial experience to a laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2010; 24: 1533-1541 [PMID: 20054579 DOI: 10.1007/s00464-009-0806-7]
31 Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Seki M, Katori M, Kato Y, Sakamoto Y, Kokudo N, Yamaguchi T. Improved survival of left-sided pancreas cancer after surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 530-536

同行评价

本文综合了国内外文献, 就胰腺体尾部癌外科治疗的多个关键问题进行了探讨, 对手术的进一步改进有良好的参考价值.

[PMID: 20363769 DOI: 10.1093/jjco/hyq015]
32 Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139: 288-295 [PMID: 16546491 DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.004]
33 Catheline JM, Turner R, Rizk N, Barrat C, Champault G. The use of diagnostic laparoscopy supported by laparoscopic ultrasonography in the assessment of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 1999; 13: 239-245 [PMID: 10064755 DOI: 10.1007/s004649900954]
34 Reddy KR, Levi J, Livingstone A, Jeffers L, Molina E, Kligerman S, Bernstein D, Kodali VP, Schiff ER. Experience with staging laparoscopy in pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 498-503 [PMID: 10202066 DOI: 10.1016/S0016-5107(99)70050-7]
35 White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, Conlon K, Brennan M, Allen P. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 445-450 [PMID: 18308214 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.021]
36 牟一平, 严加费. 腹腔镜手术治疗胰体尾癌. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 14-16
37 Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 325-337 [PMID: 11260096 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01695.x]
38 Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, Weber SM, Bentrem DJ, Gillespie TW, Sellers JB, Merchant NB, Scoggins CR, Martin RC, Kim HJ, Ahmad S, Cho CS, Parikh AA, Chu CK, Hamilton NA, Doyle CJ, Pinchot S, Hayman A, McClaine R, Nakeeb A, Staley CA, McMasters KM, Lillemoe KD. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 779-785, 786-787 [PMID: 20421049]
39 Magge D, Gooding W, Choudry H, Steve J, Steel J, Zureikat A, Krasinskas A, Daouadi M, Lee KK, Hughes SJ, Zeh HJ, Moser AJ. Comparative effectiveness of minimally invasive and open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2013; 148: 525-531 [PMID: 23426503 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1673]
40 Marangos IP, Buanes T, Røsok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Grzyb K, Villanger O, Mathisen Ø, Gladhaug IP, Edwin B. Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. *Surgery* 2012; 151: 717-723 [PMID: 22284762 DOI: 10.1016/j.surg.2011.12.016]
41 DiNorcia J, Schrope BA, Lee MK, Reavey PL, Rosen SJ, Lee JA, Chabot JA, Allendorf JD. Laparoscopic distal pancreatectomy offers shorter hospital stays with fewer complications. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1804-1812 [PMID: 20589446 DOI: 10.1007/s11605-010-1264-1]
42 Kim J, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Ahn KS, Kwon Y. Outcomes of the patients who were postoperatively diagnosed as malignancy after laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 467-470 [PMID: 23047395 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182632833]
43 Kang CM, Lee SH, Lee WJ. Minimally invasive radical pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2343-2351 [PMID: 24605031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2343]
44 Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707 [PMID: 13059764]
45 Appleby LH. Removal of the celiac axis in gastrectomy for carcinoma of the stomach in selected cases: a ten-year assessment. *J Int Coll Surg* 1960; 34: 143-147 [PMID: 13793980]
46 Tanaka E, Hirano S, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Shichinohe T. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 141-147 [PMID: 22076669 DOI: 10.1007/s00534-011-0473-7]
47 Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Hamaguchi K, Hayakawa N. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 15-21 [PMID: 9387020 DOI: 10.1007/BF02803900]
48 Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 101-106 [PMID: 12684805 DOI: 10.1007/s00423-003-0375-5]
49 Kondo S, Katoh H, Shimizu T, Omi M, Hirano S, Ambo Y, Okushiba S, Morikawa T. Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1447-1449 [PMID: 11100373]
50 Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51 [PMID: 17592290 DOI: 10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a]
51 Takada M, Kondo S, Hirano S, Miura T. [Indications for and postoperative problems of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2011; 112: 177-181 [PMID: 21688461]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2523

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2523-2531
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义

孔繁琪, 马胜超, 赵 丽, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张 辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓

孔繁琪, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张鸣号, 姜怡邓, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系 宁夏回族自治区银川市 750004
马胜超, 四川大学基础医学与法医学院 四川省成都市 610065
赵丽, 张辉, 宁夏医科大学检验学院临床检验诊断学教研室 宁夏回族自治区银川市 750004
金少举, 宁夏医科大学药学院 宁夏回族自治区银川市 750004
孔繁琪, 在读硕士, 主要从事心血管病理生理的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460121, 81360073, 81360053
作者贡献分布: 此课题由姜怡邓、张鸣号及金少举共同设计; 实验由孔繁琪、赵丽及和杨杨完成; 数据整理与分析由刘现梅、张辉及周龙霞完成; 论文撰写由孔繁琪、马胜超及姜怡邓完成; 实验监督由张鸣号完成
通讯作者: 姜怡邓, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系. jwcjyd@163.com
电话: 0951-6980998
收稿日期: 2015-03-29 修回日期: 2015-04-19
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis

Fan-Qi Kong, Sheng-Chao Ma, Li Zhao, Yang-Yang He, Xian-Mei Liu, Long-Xia Zhou, Hui Zhang, Ming-Hao Zhang, Shao-Ju Jin, Yi-Deng Jiang

Fan-Qi Kong, Yang-Yang He, Xian-Mei Liu, Long-Xia Zhou, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Preclinical Medicine College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Sheng-Chao Ma, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610065, Sichuan Province, China
Li Zhao, Hui Zhang, Inspection College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Shao-Ju Jin, Pharmacy College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460121, 81360073, 81360053
Correspondence to: Yi-Deng Jiang, Professor, Preclinical Medicine College, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. jwcjyd@163.com
Received: 2015-03-29 Revised: 2015-04-19
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To study the role of the mammalian sterile 20-like kinase 1 (*MST1*) gene in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis.

METHODS: Five-week-old C57BL/6J mice of SPF grade were divided into four groups: a normal control group, an ApoE$^{-/-}$ group, a high methionine diet group, and an intervention group (n = 12 each). In the normal control group, normal mice were fed a normal diet. In the ApoE$^{-/-}$ group, male ApoE$^{-/-}$ mice were fed a normal diet. In the high methionine diet group, male ApoE$^{-/-}$ mice were fed a high methionine diet. In the intervention group, male ApoE$^{-/-}$ mice were fed a high methionine diet plus folic acid and vitamin B_{12}. Transmission electron microscopy and DAPI staining were used to determine the level of apoptosis in hepatic tissue. qRT-PCR and Western blot were used to determine the expression of MST1. Hepatocytes were then cultured in the presence or absence of homocysteine (100 μmol/L) alone or 100 μmol/L homocysteine plus folic acid and vitamin B_{12}; flow cytometry was used to determine the level of hepatocytes apoptosis, and the expression of MST1 was detected by qRT-PCR and Western blot.

RESULTS: After the mice were fed for 14 wk, serum homocysteine level in the high

背景资料
肝细胞凋亡是造成肝脏损伤和肝脏疾病最基本的中心环节. 高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)可导致哺乳动物的多种细胞发生细胞凋亡. MST1是体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 可能控制着细胞的增殖与凋亡. 故阐明HHcy与MST1间的关系, 可能会对纠正HHcy所致的肝细胞凋亡有关键作用.

同行评议者
张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

研发前沿
目前对于Hcy介导肝细胞凋亡的研究热点主要集中在凋亡相关蛋白等的变化、分子机制，研究重点在于Hcy怎样调控凋亡相关蛋白的表达及相关通路，这也是待进一步研究和揭示的问题.

methionine diet group was 2.3 and 1.9 times as high as that in the normal control group and the ApoE$^{-/-}$ group ($P < 0.01$), respectively. Serum homocysteine level in the intervention group was 28% lower than that in the high methionine diet group ($P < 0.01$). These findings suggest that the model was successfully established. Electron microscopy showed that in the high methionine diet group, there were chromosome swelling or condensation, mitochondrial swelling, marked endoplasmic reticulum swelling and break, which suggested the trend of cell apoptosis in hepatic tissue. Compared with the normal control group and ApoE$^{-/-}$ group, hepatic apoptosis level in the high methionine diet group was higher. However, hepatic apoptosis level in the intervention group was lower than that in the high methionine diet group. Compared with the normal control group and ApoE$^{-/-}$ group, the expression of MST1 mRNA and protein in heapatic tissue in the high methionine diet group was upregulated ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); however, MST1 expression in the intervention group was significantly lower than that in the high methionine diet group ($P < 0.05$). *In vitro*, compared with the normal control group, hepatocytes apoptosis level in the homocysteine alone group was significantly higher ($P < 0.01$); however, hepatocytes apoptosis level in the intervention group was significantly lower than that in the homocysteine alone group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, the expression of MST1 mRNA and protein in the homocysteine alone group was upregulated ($P < 0.01$); however, MST1 expression in the intervention group was significantly lower than that in the homocysteine alone group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MST1 expression is upregulated in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis, and folic acid and vitamin B_{12} can suppress the up-regulation of MST1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Homocysteine; Hepatocyte apoptosis; Mammalian sterile 20-like kinase 1; Folic acid; Vitamin B_{12}

Kong FQ, Ma SC, Zhao L, He YY, Liu XM, Zhou LX, Zhang H, Zhang MH, Jin SJ, Jiang YD. Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2523-2531 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2523.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2523

摘要

目的: 探讨MST1(mammalian sterile 20-like kinase 1)在同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)促肝细胞凋亡中的作用.

方法: 动物水平: 实验分为4组, 每组12只小鼠. 正常对照组: 5周龄♂鼠(SPF级C57BL/6J)饲以普通饮食; ApoE$^{-/-}$对照组: 5周龄♂纯合子ApoE$^{-/-}$鼠饲以普通饮食; ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组: 5周龄♂纯合子ApoE$^{-/-}$鼠饲以高蛋氨酸饮食(普通饮食中加入1.7%蛋氨酸); ApoE$^{-/-}$叶酸和维生素B_{12}干预组: 5周龄♂纯合子ApoE$^{-/-}$鼠饲以高蛋氨酸饮食加0.006%叶酸和0.0004%维生素B_{12}. 喂养14 wk后, 全自动生化分析仪测定血清Hcy水平; 透射电镜、DAPI染色观察肝组织凋亡情况; 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及Western blot分别检测MST1 mRNA和蛋白表达水平. 细胞水平: 分为3组: 正常对照组(0 μmol/L Hcy); 高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)组(100 μmol/L Hcy); 干预组(100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B_{12}); 干预肝细胞48 h. AnnexinV-FITC/PI双标记流式细胞术检测肝细胞凋亡水平的变化; 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及Western blot分别检测MST1 mRNA和蛋白表达水平.

结果: 动物水平: (1)各组小鼠喂养20 wk后, 测定血清Hcy水平, ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组血清Hcy水平分别是正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组的2.3倍和1.9倍(P<0.01). 干预组血清Hcy水平较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组降低28%(P<0.01), 提示造HHcy模型成功; (2)电镜结果显示, ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组小鼠肝细胞出现凋亡的倾向, 染色质凝聚浓缩或边缘化, 线粒体肿胀或浓缩、嵴断裂或变短, 粗面内质网和滑面内质网明显肿胀、断裂、连贯性破坏、核糖体脱落, 糖原溶解; (3)DAPI染色后观察, 正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组中细胞核大小均一、核圆, 核膜光滑; ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸饮食组一些细胞出现核膜皱缩、细胞核呈现出各种不规则形状, 提示可能存在凋亡; ApoE$^{-/-}$干预组较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组细胞核损伤有所减轻; (4)与正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组相比, ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组肝组织MST1 mRNA及蛋白表达水平增高(P<0.05或P<0.01), ApoE$^{-/-}$干预组肝细胞MST1 mRNA及蛋白

表达水平较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组有所降低(P<0.05). 细胞水平: (1)与正常对照组相比, HHcy组肝细胞凋亡水平增高(P<0.01), 干预组较HHcy组有所减轻(P<0.05); (2)与正常对照组相比, HHcy组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平增高(P<0.01), 干预组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平较HHcy组有所降低(P<0.05).

结论: 在HHcy促肝细胞凋亡过程中MST1表达上调, 且叶酸和维生素B_{12}可以抑制其表达上调.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 同型半胱氨酸; 肝细胞凋亡; MST1; 叶酸; 维生素B_{12}

核心提示: 同型半胱氨酸(homocysteine)可促进肝细胞凋亡, MST1(mammalian sterile 20-like kinase1)在此过程中可能发挥作用.

孔繁琪, 马胜超, 赵丽, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓. MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2523-2531
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2523.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2523

0 引言

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸代谢的中间产物, 是多种疾病的危险因子[1], 同型半胱氨酸代谢紊乱可引起高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)的发生, 研究[2]表明, 慢性肝病、肝硬化和原发性肝癌患者的血浆Hcy浓度明显升高. HHcy与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝硬化等多种肝脏疾病相关. 在这些疾病中, Hcy可促进肝细胞损伤和凋亡[3,4]. 同时, 肝脏又是Hcy代谢的主要器官, 肝脏损伤又会进一步使Hcy水平升高, 产生恶性循环. 蛋白激酶(mammalian sterile 20-like kinase, MST)是各种组织都有表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[5]. *MST1*基因是一种新的抑癌基因, 他的发现源于其在果蝇中的同源基因*Hippo*. 在果蝇的发育研究[6]中, *Hippo*基因被证明可以同时调控细胞周期与细胞凋亡. *MST1*基因能被多种促凋亡刺激和细胞应激如紫外线照射、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)及抗肿瘤药物激活, 继而诱发细胞凋亡[7]. Hcy可导致肝细胞内许多基因表达的改变[8], 但在HHcy致肝细胞凋亡过程中是否能引起MST1表达的改变尚未见报道. 本研究主要探讨*MST1*基因在HHcy致肝细胞凋亡过程中的表达变化情况, 为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防提供新的理论基础及思路.

相关报道 有研究表明, HHcy可造成ApoE$^{-/-}$鼠肝脏损伤. 同时有报道称, MST1主要参与细胞生长、增殖、凋亡以及器官大小等的调控, 具有抑癌作用.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物(北京大学实验动物中心); 透射电子显微镜和荧光显微镜(日本奥林巴斯公司); Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(贝博公司); HL7220肝细胞株(四川大学华西医学中心); 超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司); 5415D型微量台式离心机(Eppendorf, 德国); 荧光显微镜(日本奥林巴斯公司); 荧光定量PCR仪(上海枫岭生物技术有限公司); 垂直电泳仪和全自动酶标仪(美国Bio-Rad公司); 1640培养基、胎牛血清(美国Gibco); 总RNA提取试剂盒(北京天根生物技术有限公司); 逆转录和qRT-PCR试剂盒(美国Thermo公司); 蛋白提取试剂盒、蛋白定量试剂盒(南京凯基有限公司); MST1兔抗人、鼠一抗(Abcam公司), 辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗(北京博奥森生物技术有限公司); 引物由上海生工生物工程有限公司合成.

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组: 36只5周龄♂纯合子ApoE$^{-/-}$鼠(SPF级近交系C57BL/6J), 随机分为3组, 每组12只小鼠: ApoE$^{-/-}$对照组(ApoE$^{-/-}$ group): 普通饮食饲养; ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸饮食组(ApoE$^{-/-}$ high methionine diet group): 普通饮食+1.7%蛋氨酸饲养; ApoE$^{-/-}$干预组(ApoE$^{-/-}$ intervention group): 普通饮食+1.7%蛋氨酸+0.006%叶酸及0.0004%维生素B_{12}饲养[9]. 正常对照组(normal control group): 12只性别、年龄与ApoE$^{-/-}$鼠匹配的♂鼠(SPF级C57BL/6J)作为对照, 普通饮食饲养; 各组小鼠均在SPF环境分笼饲养, 使用高压灭菌垫料, 饲养笼及饮水瓶每周消毒, 室内温度20 ℃-25 ℃, 相对湿度为55%-65%, 所有小鼠饲养20 wk后, 眼球取血并快速剖取肝脏组织, 进行后续实验.

1.2.2 细胞培养: 用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养人肝细胞, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养. 当细胞密度达到85%左右时, 用终浓度为0、100 μmol/L Hcy和100 μmol/L

创新盘点
本文在已有研究的基础上, 进一步在体外水平验证了HHcy对肝细胞的促凋亡作用, 同时发现HHcy致肝细胞凋亡过程中可导致凋亡相关蛋白MST1表达改变.

Hcy+叶酸+维生素B_{12}干预, 其中0 μmol/L Hcy为对照组, 100 μmol/L Hcy为HHcy组, 100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B_{12}为干预组. 48 h后收集细胞, 用于后续实验.

1.2.3 血清Hcy浓度测定: 小鼠全血室温凝固, 3000 r/min离心10 min后取上清. ELISA法检测血清中Hcy浓度. 分别设置空白孔、标准品孔及样本孔. 标准品孔各加不同浓度的标准品50 μL; 样本孔先加样本稀释液40 μL, 再加待测样本10 μL; 空白孔不加. 标准品孔和样本孔中每孔各加入酶标抗体100 μL, 空白孔不加, 37 ℃温育1 h. 弃去液体、拍干, 每孔加适量洗涤液, 静置1 min后甩干, 重复洗板5次. 每孔均加入底物A和B各50 μL, 37 ℃避光孵育15 min. 各孔加入终止液50 μL, 测定各孔的*A*值(450 nm波长), 即可根据标准曲线计算小鼠血清Hcy浓度.

1.2.4 透射电镜观察肝脏组织亚细胞结构改变: 取1 mm×1 mm×1 mm新鲜肝组织, 分别用戊二醛、锇酸固定, 乙醇、丙酮脱水, 包埋剂浸透, 树脂与硬化剂等包埋, 超薄切片机切片, 枸橼酸铅双染色后电镜下观察.

1.2.5 DAPI染色观察肝脏组织损伤情况: DAPI染色: 将制备好的石蜡切片60 ℃恒温箱中烘烤30 min后置于二甲苯中浸泡2次, 每次10 min. 分别在无水乙醇、950 mL/L乙醇、750 mL/L乙醇中浸泡各5 min, PBS洗3次, 每次5 min. 加入DAPI染色液(100 mg/L), 室温避光作用10 min后吸除DAPI染色液. 用PBS洗涤3次, 每次5 min. 盖玻片封片后荧光显微镜下观察并照相.

1.2.6 流式细胞仪检测: 肝细胞用不含EDTA的胰酶消化后离心, 收集细胞. 用冷PBS洗涤细胞2次, 300 *g*, 4 ℃离心5 min收集细胞. 用400 μL 1×AnnexinV结合液悬浮细胞, 浓度大约为1×10^6 cells/mL. 加入5 μL Annexin V- FITC染色液, 轻轻混匀后于4 ℃避光孵育15 min. 加入10 μL PI染色液后轻轻混匀于4 ℃避光孵育5 min. 立即用流式细胞仪检测. 以FITC和PI荧光作双参数点图, 细胞分为4个象限: 左下象限为活细胞, 右下象限为早期凋亡细胞, 右上象限为晚期凋亡和死亡细胞, 左上象限为机械损伤细胞.

1.2.7 实时定量PCR检测MST1 mRNA水平: 按照总RNA提取说明书提取组织及细胞RNA. 按逆转录说明书逆转录合成cDNA; 采用Primer5.0软件设计引物引, MST1: 5'-GGGTCCCAGTAGCCAAGAT-3'(上游)和5'-GAGGCACCACATACCATTCA-3'(下游); β-actin: 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3'(上游)和5'-CTGGAAGGTGGACAGCGACG-3'(下游). PCR条件: 94 ℃预变性10 min, 94 ℃变性30 s、59 ℃退火20 s、72 ℃延长30 s, 扩增45个循环. 反应结束后, 根据扩增曲线及溶解曲线, 选择符合要求的qRT-PCR数据, 结果用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析.

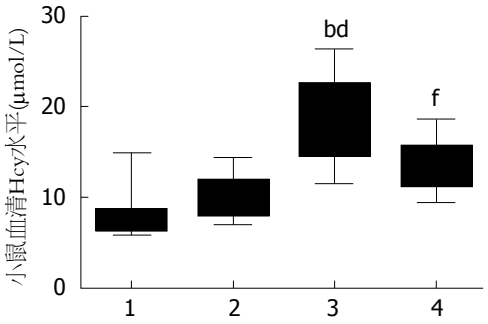


图 1 小鼠血清Hcy水平. 1: 正常对照组; 2: ApoE$^{-/-}$对照组; 3: ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组; 4: ApoE$^{-/-}$干预组. ^bP<0.01 *vs* 正常对照组; ^dP<0.01 *vs* ApoE$^{-/-}$对照组; ^fP<0.01 *vs* ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组. Hcy: 同型半胱氨酸.

1.2.8 Western blot检测MST1的蛋白表达改变: 细胞裂解法提取组织及细胞总蛋白, 取各组总蛋白各10 μL, 80 V 40 min, 120 V 70 min进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳, MST1 20 V恒压转膜30 min, 以β-actin为内参, 15 V恒压转膜10 min, 经5%脱脂奶粉封闭2 h, 与MST1特异性一抗4 ℃孵育过夜, 与二抗室温孵育2 h, 加入显色液, 凝胶成像分析仪上分析MST1与β-actin的灰度值, 并根据二者的比值, 进行分析.

统计学处理 采用Prism 5.0统计软件对实验数据进行分析整理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用*t*检验, 多组间两两比较采用单因素方差分析, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组小鼠血清Hcy水平的比较 与正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组相比, ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组血清Hcy浓度明显升高, 分别为上述两组的2.3倍和1.9倍(*P*<0.01); 给予叶酸和维生素B_{12}干预后, 血清Hcy水平较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组降低了28%(*P*<0.01)(图1).

2.2 透射电镜观察小鼠肝脏组织凋亡情况 正常对照组小鼠肝脏组织细胞核膜光滑、染色质

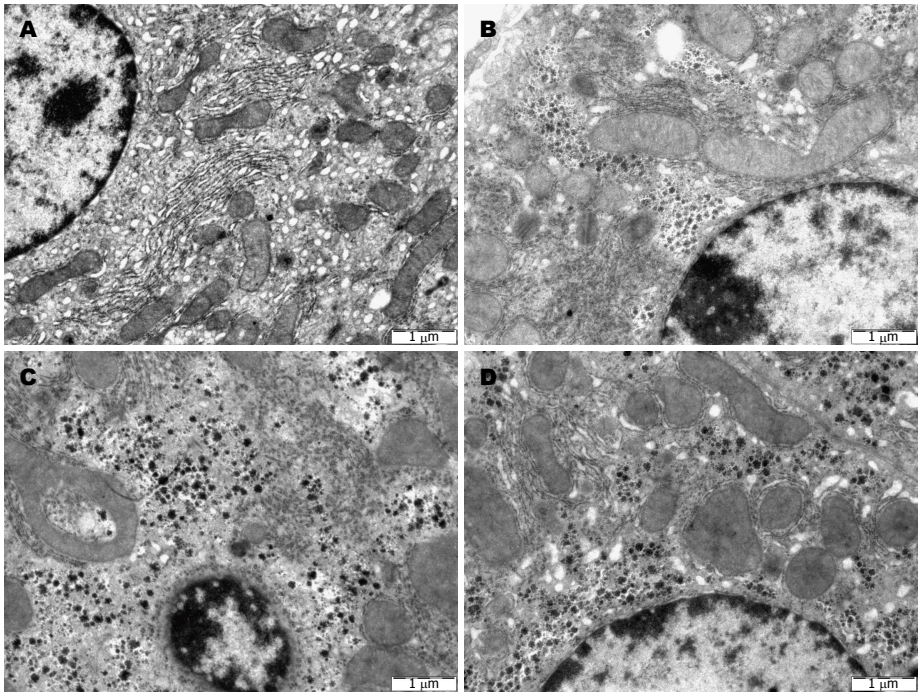


图 2　透射电镜观察小鼠肝脏组织凋亡情况(×3000). A: 正常对照组; B: ApoE$^{-/-}$对照组; C: ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组; D: ApoE$^{-/-}$干预组.

应用要点

本研究将多种疾病的独立危险因素Hcy与凋亡相关蛋白MST1相联系, 为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防、治疗HHcy所致疾病提供新的理论基础及思路.

清晰均匀, 线粒体内外膜完整光滑、嵴结构清楚, 粗面内质网呈轨道样排列致密、连贯, 核糖体附着在内质网表面. ApoE$^{-/-}$对照组可见细胞核核膜较完整、线粒体稍有肿胀, 但形态基本正常, 粗面和滑面内质网有部分断裂、核糖体脱落, 未见凋亡小体及凋亡前体; ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组染色质凝聚、浓缩, 细胞核严重固缩, 线粒体明显肿胀、嵴断裂, 粗面和滑面内质网明显肿胀、断裂、连贯性破坏、核糖体脱落, 糖原溶解, 细胞有凋亡趋势. ApoE$^{-/-}$干预组细胞核膜完整, 染色质略微凝聚, 线粒体有轻微肿胀, 内质网稍有破坏(图2).

2.3 DAPI染色观察小鼠肝脏组织细胞核形态改变　正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组中细胞核大小均一、核圆且规整, 核膜光滑无皱缩; ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸饮食组可见部分细胞核与细胞质边界模糊, 细胞核皱缩且部分细胞核膜皱缩严重、呈现不规则形状改变; ApoE$^{-/-}$干预组较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸饮食组细胞核损伤有所减轻(图3).

2.4 肝细胞凋亡水平　不同药物刺激肝细胞48 h后, 通过流式细胞仪检测肝细胞凋亡水平的改变. 结果显示: 与正常对照组相比, HHcy组肝细胞凋亡水平明显升高(P<0.01), 而干预组凋亡水平较HHcy组有所减轻(P<0.05)(图4).

2.5 肝组织MST1 mRNA和蛋白表达水平改变　ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组较正常对照组和ApoE$^{-/-}$对照组, MST1表达明显升高(P<0.05或P<0.01). 给予叶酸和维生素B_{12}干预后, MST1表达较ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组降低(P<0.05). MST1 mRNA表达水平变化与蛋白表达变化基本一致(P<0.05)(图5).

2.6 肝细胞MST1 mRNA和蛋白表达水平改变　不同药物刺激肝细胞48 h后, 检测MST1 mRNA和蛋白表达水平改变. 与正常对照组相比, HHcy组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平较正常对照组增高(P<0.01), 干预组肝细胞MST1表达较HHcy组有所降低(P<0.05)(图6).

3 讨论

Hcy是一种含硫氨基酸, 是体内蛋氨酸代谢的中间产物, 正常机体中含量很低[10]. 当Hcy代谢受阻, 就会在体内积聚, 使其在血中的水平持续升高发生HHcy[11,12]. HHcy作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发生的危险因素备受关注[13,14]. 肝脏是Hcy代谢的主要器官之一[15], 若肝脏功能受损, 可进一步加重HHcy, 形成恶性循环. ApoE$^{-/-}$鼠是目前研究AS常用的动物模型[16], 有研究[17]表明, HHcy可对ApoE$^{-/-}$鼠肝脏造成损伤. 本研究通过高蛋氨酸饮食复制了ApoE$^{-/-}$鼠HHcy模型, 检测血清Hcy水平以验证模型复制成功.

名词解释

同型半胱氨酸(Hcy): 为一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物;

细胞凋亡: 又称为程序性细胞死亡(programmed cell death, pCD), 是受细胞外微环境和细胞内基因调控的一种细胞主动性死亡方式;

MST1: 体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 其结构类似于酵母sterile20蛋白, 激活的MST1可与核内一些蛋白相互作用, 引起染色质浓缩和DNA断裂.

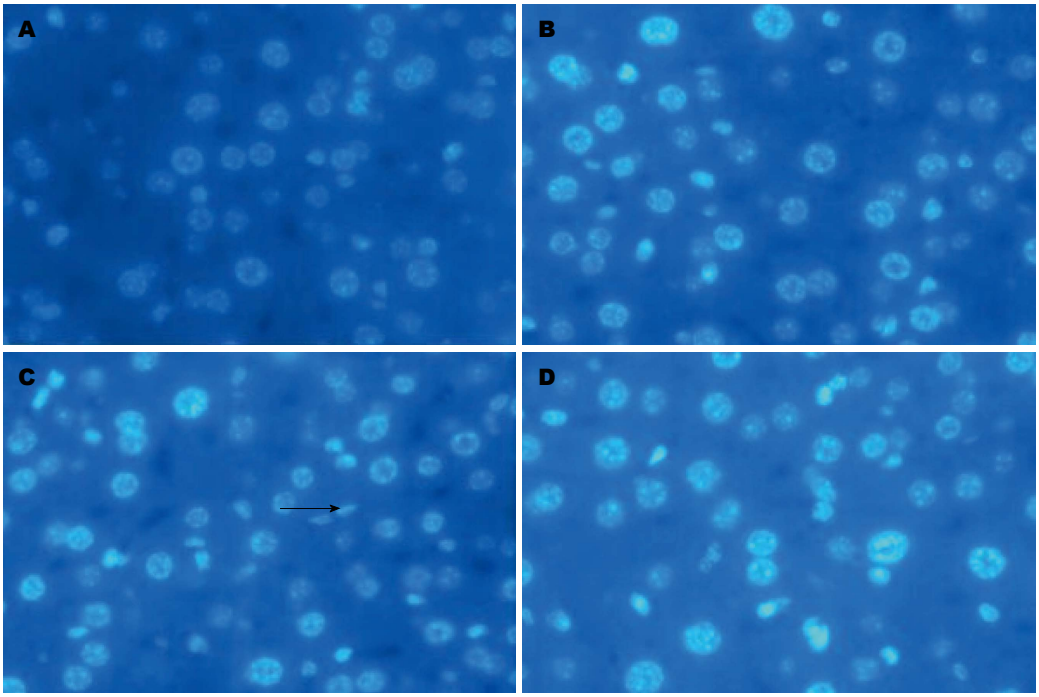


图 3　DAPI染色观察小鼠肝脏组织细胞核形态改变情况(×400). A: 正常对照组; B: ApoE$^{-/-}$对照组; C: ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组; D: ApoE$^{-/-}$干预组. 箭头指示形状不规则的细胞核.

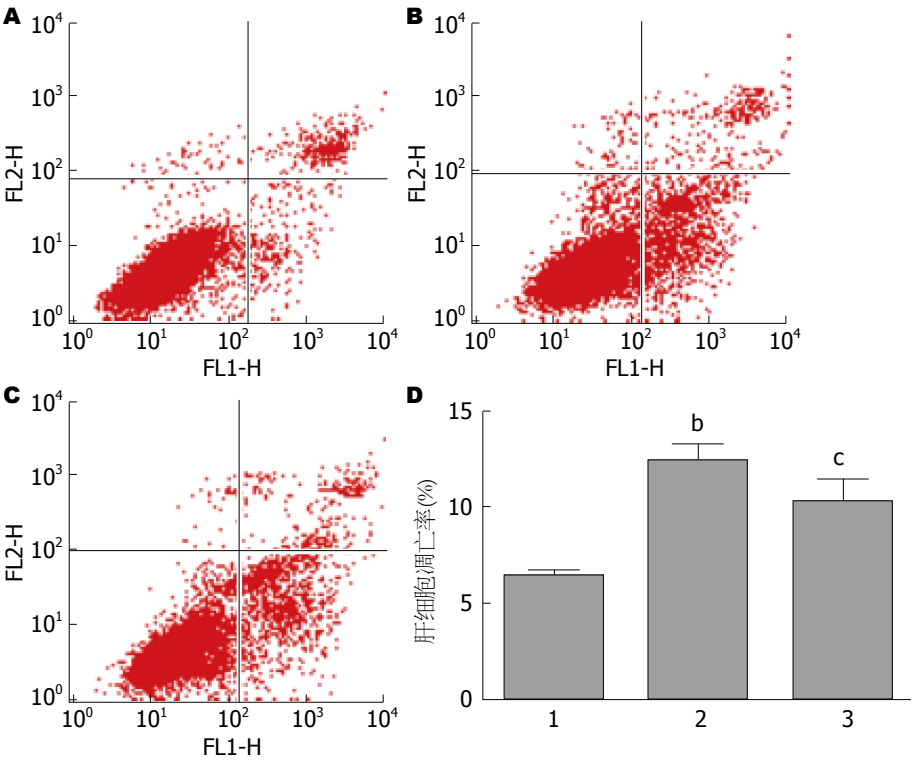


图 4　肝细胞凋亡水平. A: 正常对照组(0 μmol/L Hcy)肝细胞凋亡情况; B: HHcy组(100 μmol/L Hcy)肝细胞凋亡情况; C: 干预组(100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B_{12})肝细胞凋亡情况; D: 肝细胞凋亡率. 1: 正常对照组(0 μmol/L Hcy); 2: HHcy组(100 μmol/L Hcy); 3: 干预组(100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B_{12}). ^{b}P<0.01 *vs* 正常对照组; ^{c}P<0.05 *vs* ApoE$^{-/-}$对照组. Hcy: 同型半胱氨酸; HHcy: 高同型半胱氨酸血症.

有研究[18,19]表明, HHcy可导致哺乳动物的多种细胞发生细胞凋亡. 故有理由认为肝细胞凋亡的失衡与HHcy乃至发生AS密切相关. 细胞凋亡(apoptosis), 又称为程序性细胞死亡

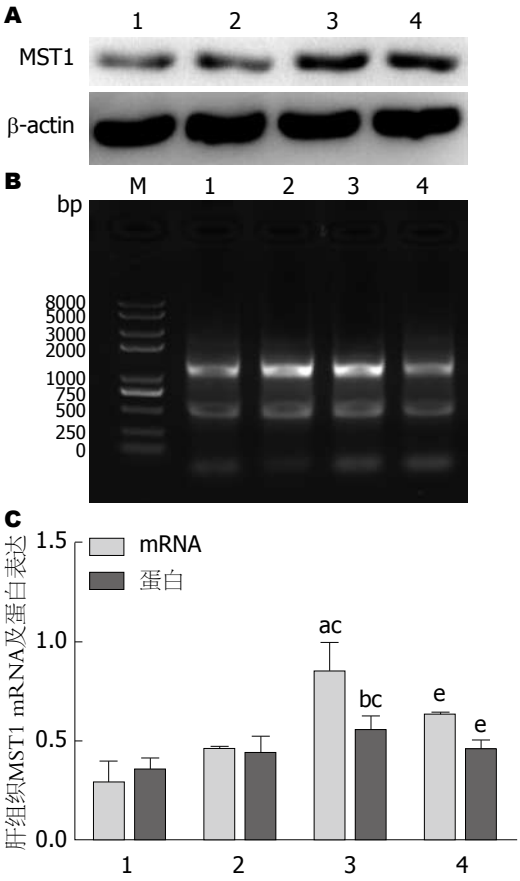


图 5　肝组织MST1 mRNA和蛋白表达水平改变. A: Western blot图; B: 肝组织MST1 mRNA表达; C: 肝组织MST1 mRNA和蛋白相对表达水平. 1: 正常对照组; 2: ApoE$^{-/-}$对照组; 3: ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组; 4: ApoE$^{-/-}$干预组. ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 正常对照组; ^{c}P<0.05 *vs* ApoE$^{-/-}$对照组; ^{c}P<0.05 *vs* ApoE$^{-/-}$高蛋氨酸组.

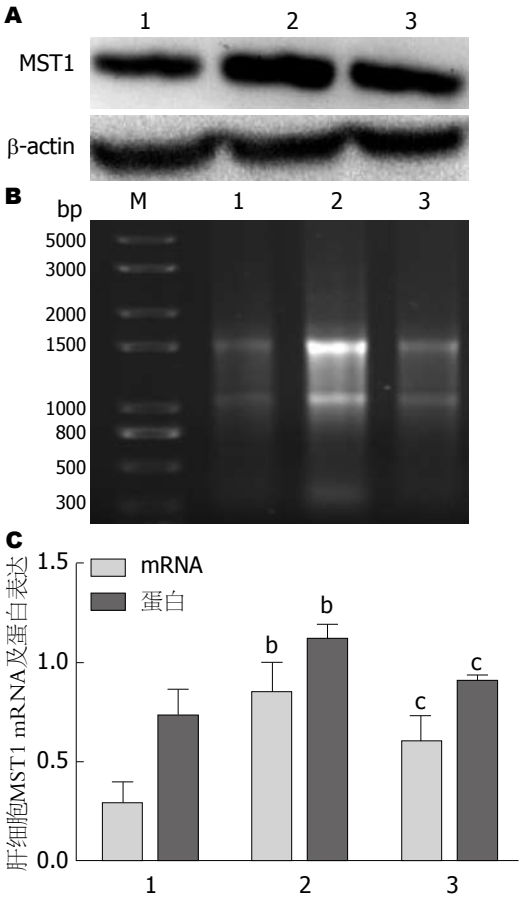


图 6　肝细胞MST1 mRNA和蛋白表达水平改变. A: Western blot图; B: 肝细胞MST1 mRNA表达; C: 肝细胞MST1 mRNA和蛋白相对表达水平. 1: 正常对照组; 2: HHcy组; 3: 干预组. ^{b}P<0.01 *vs* 正常对照组; ^{c}P<0.05 *vs* HHcy组. HHcy: 高同型半胱氨酸.

同行评价

本文内容有新意, 实验设计合理, 但方法上有不合理, 但可为进一步深入研究打下基础.

(programmed cell death, pCD), 是受细胞外微环境和细胞内基因调控的一种细胞主动性死亡方式, 他是机体用来去除衰老、有害、无用及异型细胞的一种重要机制, 是确保机体正常发育、维持机体正常生理过程所必需的[20]. 肝细胞凋亡是造成肝脏损伤和肝脏疾病最基本的中心环节[21]. 本研究利用电镜技术验证了HHcy可对ApoE$^{-/-}$鼠肝脏造成损伤; 且从细胞水平利用目前检测细胞凋亡水平较准确的Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术对HHcy的促肝细胞凋亡作用进行了验证.

MST1是体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 其结构类似于酵母sterile 20蛋白[22]. 有研究[23,24]表明, 多种细胞应激和促凋亡刺激可激活MST1, 激活的MST1可产生能进入细胞核并与核内一些蛋白相互作用的相对分子质量为36×10^3(或34×10^3)的片段, 引起染色质浓缩和DNA断裂[25,26]. MST1介导了一条保守的信号通路, 他可能控制着细胞的增殖与凋亡[27-29]. 本研究数据表明, 在HHcy促肝细胞凋亡的过程中, MST1的表达有所增高, 提示MST1可能参与了HHcy促肝细胞凋亡的过程, 是HHcy引起肝细胞凋亡水平增高的关键基因; 但其具体影响程度及相关机制有待于后续细胞转染实验的验证. 本实验的发现可能为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防、治疗AS提供新的理论基础及思路.

血清Hcy水平受遗传与环境因素共同影响[30]. 一些研究[31-33]表明, 血清叶酸、维生素B_{12}浓度与血清Hcy水平呈负相关, 增加B族维生素的摄入可降低Hcy水平. 本研究证实, 叶酸和维生素B_{12}的干预可以降低血清Hcy的水平, 且能缓解HHcy引起的肝细胞凋亡及抑制HHcy引起的MST1表达增加. 提示叶酸和维生素B_{12}有可能对于临床上预防和控制HHcy及其所造成的多器官损害有所帮助.

4 参考文献

1 Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Guleş O, Eryilmaz U, Hekim T, Dogan E, Zencir C, Güngör H. Nebivolol to attenuate the effects of hyperhomocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis* 2015; 240: 33-39 [PMID: 25746375 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.054]

2 沈雄文, 孙国红, 孙关忠, 毛飞. 肝损伤时血清同型半胱氨酸的浓度变化. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 242

3 Liu WH, Zhao YS, Gao SY, Li SD, Cao J, Zhang KQ, Zou CG. Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Am J Pathol* 2010; 177: 2357-2365 [PMID: 20864682 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091131]

4 周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军. ERO1α介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5228-5234

5 Praskova M, Khoklatchev A, Ortiz-Vega S, Avruch J. Regulation of the MST1 kinase by autophosphorylation, by the growth inhibitory proteins, RASSF1 and NORE1, and by Ras. *Biochem J* 2004; 381: 453-462 [PMID: 15109305]

6 Wu S, Huang J, Dong J, Pan D. Hippo encodes a Ste-20 family protein kinase that restricts cell proliferation and promotes apoptosis in conjunction with salvador and warts. *Cell* 2003; 114: 445-456 [PMID: 12941273]

7 Lee KK, Ohyama T, Yajima N, Tsubuki S, Yonehara S. MST, a physiological caspase substrate, highly sensitizes apoptosis both upstream and downstream of caspase activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 19276-19285 [PMID: 11278283]

8 Yang X, Xu H, Hao Y, Zhao L, Cai X, Tian J, Zhang M, Han X, Ma S, Cao J, Jiang Y. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1α mediates hepatic endoplasmic reticulum stress in homocysteine-induced atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2014; 46: 902-910 [PMID: 25187414 DOI: 10.1093/abbs/gmu081]

9 Ma S, Zhang H, Sun W, Gong H, Wang Y, Ma C, Wang J, Cao C, Yang X, Tian J, Jiang Y. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2013; 45: 391-400 [PMID: 23619570 DOI: 10.1093/abbs/gmt030]

10 Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 2014; 10: 281-288 [PMID: 25324876 DOI: 10.3988/jcn.2014.10.4.281]

11 Sun W, Pang Y, Liu Z, Sun L, Liu B, Xu M, Dong Y, Feng J, Jiang C, Kong W, Wang X. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 81: 96-106 [PMID: 25680906 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.005]

12 Fang P, Zhang D, Cheng Z, Yan C, Jiang X, Kruger WD, Meng S, Arning E, Bottiglieri T, Choi ET, Han Y, Yang XF, Wang H. Hyperhomocysteinemia potentiates hyperglycemia-induced inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis. *Diabetes* 2014; 63: 4275-4290 [PMID: 25008174 DOI: 10.2337/db14-0809]

13 Yang XL, Tian J, Liang Y, Ma CJ, Yang AN, Wang J, Ma SC, Cheng Y, Hua X, Jiang YD. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3787-3799 [PMID: 24938465 DOI: 10.4238/2014.May.16.2]

14 Ables GP, Ouattara A, Hampton TG, Cooke D, Perodin F, Augie I, Orentreich DS. Dietary methionine restriction in mice elicits an adaptive cardiovascular response to hyperhomocysteinemia. *Sci Rep* 2015; 5: 8886 [PMID: 25744495 DOI: 10.1038/srep08886]

15 Suszyńska-Zajczyk J, Wróblewski J, Utyro O, Luczak M, Marczak L, Jakubowski H. Bleomycin hydrolase and hyperhomocysteinemia modulate the expression of mouse proteins involved in liver homeostasis. *Amino Acids* 2014; 46: 1471-1480 [PMID: 24633403 DOI: 10.1007/s00726-014-1712-4]

16 Kayashima Y, Makhanova NA, Matsuki K, Tomita H, Bennett BJ, Maeda N. Identification of aortic arch-specific quantitative trait loci for atherosclerosis by an intercross of DBA/2J and 129S6 apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2015; 10: e0117478 [PMID: 25689165 DOI: 10.1371/journal.pone.0117478]

17 王磊, 田珏, 曹成建, 杨程, 蔡欣, 周龙霞, 杨晓玲, 姜怡邓. 高同型半胱氨酸血症经内质网途径影响ApoE-/-鼠肝细胞凋亡. 中国药理学通报 2014; 30: 261-265

18 Fang K, Chen Z, Liu M, Peng J, Wu P. Apoptosis and calcification of vascular endothelial cell under hyperhomocysteinemia. *Med Oncol* 2015; 32: 403 [PMID: 25476479 DOI: 10.1007/s12032-014-0403-z]

19 秦洁, 张晓亮, 聂琳, 张姬欣, 马春明, 柳洁. α-硫辛酸对高糖高同型半胱氨酸诱导的小鼠足细胞凋亡的影响. 中国药物与临床 2013; 13: 703-705

20 李剑, 罗子国. CHOP在内质网应激介导凋亡中的作用. 检验医学与临床 2011; 8: 208-211

21 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛. 内质网应激与肝细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2507-2515

22 Rawat SJ, Chernoff J. Regulation of mammalian Ste20 (Mst) kinases. *Trends Biochem Sci* 2015; 40: 149-156 [PMID: 25665457 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.01.001]

23 Zhou XH, Yang CQ, Zhang CL, Gao Y, Yuan HB, Wang C. RASSF5 inhibits growth and invasion and induces apoptosis in osteosarcoma cells through activation of MST1/LATS1 signaling. *Oncol Rep* 2014; 32: 1505-1512 [PMID: 25109282 DOI: 10.3892/or.2014.3387]

24 Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, Maejima Y, Jain MR, Liu T, Li H, Hsu CP, Sadoshima J. Mst1 promotes cardiac myocyte apoptosis through phosphorylation and inhibition of Bcl-xL. *Mol Cell* 2014; 54: 639-650 [PMID: 24813943 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.007]

25 Ura S, Masuyama N, Graves JD, Gotoh Y. Caspase cleavage of MST1 promotes nuclear translocation and chromatin condensation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10148-10153 [PMID: 11517310]

26 Watabe M, Kakeya H, Onose R, Osada H. Activation of MST/Krs and c-Jun N-terminal kinases by different signaling pathways during cytotrienin A-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 8766-8771 [PMID: 10722720]

27 Chen SH, Li DL, Yang F, Wu Z, Zhao YY, Jiang

Y. Gemcitabine-induced pancreatic cancer cell death is associated with MST1/cyclophilin D mitochondrial complexation. *Biochimie* 2014; 103: 71-79 [PMID: 24732633 DOI: 10.1016/j.biochi.2014.04.004]
28 Ardestani A, Paroni F, Azizi Z, Kaur S, Khobragade V, Yuan T, Frogne T, Tao W, Oberholzer J, Pattou F, Kerr Conte J, Maedler K. MST1 is a key regulator of beta cell apoptosis and dysfunction in diabetes. *Nat Med* 2014; 20: 385-397 [PMID: 24633305 DOI: 10.1038/nm.3482]
29 Tang F, Zhang L, Xue G, Hynx D, Wang Y, Cron PD, Hundsrucker C, Hergovich A, Frank S, Hemmings BA, Schmitz-Rohmer D. hMOB3 modulates MST1 apoptotic signaling and supports tumor growth in glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 2014; 74: 3779-3789 [PMID: 24872389 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3430]
30 Moore SE, Mansoor MA, Bates CJ, Prentice AM. Plasma homocysteine, folate and vitamin B(12) compared between rural Gambian and UK adults. *Br J Nutr* 2006; 96: 508-515 [PMID: 16925856]
31 Murakami K, Sasaki S, Uenishi K. Higher intake of vitamin B-6 and dairy products and lower intake of green and oolong tea are independently associated with lower serum homocysteine concentration in young Japanese women. *Nutr Res* 2013; 33: 653-660 [PMID: 23890355 DOI: 10.1016/j.nutres.2013.05.010]
32 Martínez-Vega R, Garrido F, Partearroyo T, Cediel R, Zeisel SH, Martínez-Álvarez C, Varela-Moreiras G, Varela-Nieto I, Pajares MA. Folic acid deficiency induces premature hearing loss through mechanisms involving cochlear oxidative stress and impairment of homocysteine metabolism. *FASEB J* 2015; 29: 418-432 [PMID: 25384423 DOI: 10.1096/fj.14-259283]
33 Zhang M, Wen J, Wang X, Xiao C. High-dose folic acid improves endothelial function by increasing tetrahydrobiopterin and decreasing homocysteine levels. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1609-1613 [PMID: 24939255 DOI: 10.3892/mmr.2014.2332]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2532

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2532-2538
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐 标

背景资料
非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty l iver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 目前治疗措施主要是针对患者的高血压、糖尿病、高血脂等代谢综合征, 并无公认的治疗药物. 降脂理肝汤治疗NAFLD病疗效确切, 但作用机制不清楚, 本实验通过对基础方作用的研究为临床应用提供实验依据.

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208
冯梦君, 主要从事中医药分子机制的研究.
湖南省科技厅基金资助项目, No. 2014SK3040
湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目, No. 201210541018
作者贡献分布: 此课题由唐标设计; 研究过程由冯梦君、谢佳楠、张怡歆及唐标完成; 数据分析由谢佳楠与张怡歆完成; 本论文由冯梦君、谭周进及唐标完成.
通讯作者: 唐标, 讲师, 410208, 湖南省长沙市学士路300号, 湖南中医药大学医学院. njtangbiao@126.com
电话: 0731-88458201
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-08

Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Biao Tang

Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Biao Tang, Medical School, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China
Supported by: Hu'nan Provincial Science and Technology Department Foundation, No. 2014SK3040; Hu'nan College Students' Inquiry Learning and Innovative Experiment Program, No. 201210541018
Correspondence to: Biao Tang, Lecturer, Medical School, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. njtangbiao@126.com
Received: 2015-04-27 Revised: 2015-05-11
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To observe the effect of lipid-lowering decoction (LLD) on morphological and pathological changes of liver tissue in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Fifty-eight male SD rats were fed a high-fat diet (HFD) for 16 wk to induce NAFLD, and 13 male SD rats were fed a normal diet (ND) as normal controls. After successful induction of NAFLD, 50 NAFLD rats were randomly divided into a model group, low-, medium-, and high-dose LLD groups, and a Ganle group. The LLD groups and Ganle group were given LLD (9.2, 4.6, 2.3 g/kg) and Ganle, respectively. After 16 wk of treatment, liver tissue samples were taken for HE staining to observe the morphological and pathological changes, and NAFLD activity scores (NAS) were calculated based on changes in liver histology.

RESULTS: Compared with the normal group, accumulation of lipid droplets, massive inflammatory cell infiltration and hepatocyte swelling deformation were observed in the liver, and the grade of NAS increased significantly in the model group (5.53 ± 0.58 *vs* 0.38 ± 0.55, $P < 0.01$). After intervention with lipid-lowering decoction, there were less significant lipid droplets, inflammatory cell infiltration and hepatocyte swelling in the LLD groups. Furthermore, the grade of NAS decreased significantly in the medium-, high-dose LLD groups and Ganle group (1.05 ± 0.54 *vs* 5.53 ± 0.58, 0.86 ± 0.45 *vs* 5.53 ± 0.58, 0.95 ± 0.45 *vs* 5.53 ± 0.58, $P < 0.01$) as well as in the low-dose LLD group (2.25 ± 0.54 *vs* 5.53 ± 0.58, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Lipid-lowering decoction can reduce the pathological injury of liver tissue in rats with NAFLD, thus exerting a protective

同行评议者
陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

effect against this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering decoction; Nonalcoholic fatty liver disease; Hepatic tissue pathology

Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Tang B. Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2532-2538 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2532.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2532

摘要

目的: 通过观察肝脏组织学的改变探讨降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肝组织病理学的影响.

方法: 71只♂SD大鼠, 分为正常组(13只)和造模组(58只), 经高脂饮食诱导造模, 经切片成功后, 将剩余50只造模组大鼠随机分成模型组, 甘乐组(复方二氯醋酸二异丙胺5.5 mg/kg), 降脂理肝汤高、中、低剂量组(9.2、4.6、2.3 g生药/kg), 16 wk后取材, 取各组大鼠肝脏同一位置组织制作苏木精-伊红(HE)染色病理切片, 观察各组鼠肝脏组织形态学的变化, 根据肝组织学改变计算NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS).

结果: 与正常组相比, 模型大鼠肝脏脂肪变性明显, 有些肝细胞肿大变圆, 内有巨大脂肪滴, 有些可见肝细胞呈气球样变, 并可见炎性细胞浸润, NAS积分显著升高(5.53分±0.58分 *vs* 0.38分±0.55分, $P<0.01$); 经降脂理肝方干预后, 各组有不同程度的脂肪变性, 但相较于模型组明显减轻, 少见气球样变, 无炎性细胞浸润; 与模型组相比, 中、高剂量组与甘乐组均明显降低NAS积分(1.05分±0.54分 *vs* 5.53分±0.58分, 0.86分±0.45分 *vs* 5.53分±0.58分, 0.95分±0.45分 *vs* 5.53分±0.58分, $P<0.01$), 低剂量组也降低NAS积分(2.25分±0.54分 *vs* 5.53分±0.58分, $P<0.05$).

结论: 降脂理肝汤能够减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤, 对NAFLD有肯定的保护作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 降脂理肝汤; 非酒精性脂肪肝; 肝组织病理

核心提示: 本研究通过在体实验, 从肝脏组织病理学的改变揭示降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用, 明确降脂理肝汤对NAFLD的保护作用, 为降脂理肝方的临床应用和开发提供实验支持, 为中医药防治NAFLD提供依据.

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2532-2538 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2532.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2532

研发前沿

NAFLD现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应. 中医药防治NAFLD研究日益深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰, 中医药防治NAFLD及其机制的研究是研究热点.

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢相关性疾病, 是西方国家最常见的慢性肝病, 在我国是继病毒性肝炎后第2位常见肝病. 目前认为该病的发病机制主要是“二次打击学说”, 第1次打击是胰岛素抵抗引起的脂肪在肝细胞的沉积, 第2次打击是在脂肪沉积的基础上的脂质过氧化、氧化应激和异常的细胞因子等参与的炎症反应形成脂肪性肝炎[1-4]. 临床上NAFLD的治疗主要是针对病因和发病机制进行, 目前尚无公认的治疗药物. 降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成, 为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD病疗效确切[5-8], 但其机制不明确, 本实验利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型, 观察肝脏组织学的改变, 评价降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝脏病理学的影响, 为其临床应用提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠71只, 体质量130 g±10 g, SPF级, 购自长沙市天勤生物技术有限公司. 动物合格证号为SCXK(湘)2009-0012. 降脂理肝汤由泽泻10 g、决明子30 g、丹参10 g、郁金10 g、海藻30 g、荷叶10 g组成, 中药药材均购自湖南中医药大学第一附属医院药房, 湖南中医药大学陈晓阳教授鉴定分别为泽泻科植物泽泻*Alisma plantagoaquatica Linn*.的干燥块茎、豆科植物决明子*Cassia obtusifolia*.的干燥成熟种子、唇形科植物丹参*Salvia miltiorrhiza Bunge*.的干燥根及根茎、姜科植物郁金

相关报道
魏巍等通过动物实验证明健肝降脂丸能够明显降低NAFLD大鼠血脂、游离脂肪酸水平, 改善肝功能, 有效对抗氧化应激, 对NAFLD有防治作用.

表 1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠的体质量及食量的影响 (mean ± SD, g)

分组	*n*	体质量	食量
正常组	5	420.72 ± 0.17	20.32 ± 0.32
模型组	10	451.32 ± 0.31	22.43 ± 0.43
降脂理肝汤低剂量组	8	442.81 ± 0.15	21.21 ± 0.15
降脂理肝汤中剂量组	10	432.23 ± 0.11	21.22 ± 0.26
降脂理肝汤高剂量组	10	431.35 ± 0.43	20.23 ± 0.13
甘乐组	10	418.62 ± 0.33	20.25 ± 0.54

Curcuma aromatica Salisb.的干燥根及根茎、马尾藻科海藻*Sargassum*.的干燥藻体、睡莲科植物荷叶*Lotus Leaf*的干燥碎叶, 由该药制剂室煎制成含生药分别为1.84、0.92、0.46 g/mL的浓缩液; 复方二氯醋酸二异丙胺, 商品名为甘乐, 40 mg/片, 购自辽宁丹东制药厂(批号: 20130520).

1.2 方法

1.2.1 分组、造模与给药: ♂SD大鼠, 实验前先适应性饲养5 d, 除正常组外(n = 13), 其余大鼠参考戴林法[9]诱导NAFLD大鼠模型, 均自由饮水, 造模8 wk后, 处死正常组、造模组各8只, 肝组织病理切片进行HE染色, 判定模型复制是否成功. 将造模组剩余50只大鼠随机分为模型组, 降脂理肝汤组高、中、低剂量组, 甘乐组, 每组10只, 继续以高脂饮食喂养, 降脂理肝汤组分别予以9.2、4.6、2.3 g生药/kg灌胃, 甘乐组予以5.5 mg/kg灌胃, 每日1次, 正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 共用药8 wk. 降脂理肝汤高、中、低剂量组、甘乐组给药剂量分别为临床给药剂量的40、20、10、20倍[10].

1.2.2 标本采集: 治疗8 wk后, 脱颈椎处死大鼠, 立即摘取肝脏, 4 ℃冰浴灭菌生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 称肝脏质量. 在同一肝叶和位置切取小块组织, 每块大小约1 cm×1 cm×1 cm置入甲醛缓冲液中固定.

1.2.3 一般情况观察: 实验中大鼠的精神状况, 毛发光泽度、活动情况、食量、体质量、大小便及死亡情况等.

1.2.4 病理学检查: 取40 g/L甲醛溶液固定的肝组织块, 进行常规石蜡包埋, 切片, HE染色, 光镜下观察, 参照美国国立卫生研究院非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)临床研究网病理工作组指南[11], 常规进行NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)评分.

统计学处理 所有数据使用SPSS11.0软件包进行统计学分析. 多组间比较用方差分析, 组间比较用多重检测. 计算资料数据用mean±SD表示. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 降脂理肝汤对NAFLD大鼠的一般情况、体质量、食量的影响 正常组大鼠饮食约20 g/只, 神志清楚, 好动, 毛发光亮, 大便正常; 模型组大鼠饮食约22 g/只, 神情萎靡, 懒散不动, 毛发油亮, 有些大鼠出现背部毛发脱落, 尾巴粗大, 大便正常; 其余组大鼠介于两者之间; 体质量及食量示各组之间无明显区别(表1).

2.2 各组大鼠肝脏病理组织学比较

2.2.1 正常组与造模组肝脏病理组织学比较: 高脂饮食造模8 wk后, 取肝组织, 光镜下观察: 正常组大鼠肝小叶结构完整, 肝细胞索排列整齐, 以中央静脉为中心呈放射状排列. 肝细胞呈多边形, 核大而圆, 位于肝细胞中央. 肝窦内及汇管区可见少量淋巴细胞浸润, 无纤维组织增生; 造模组大鼠肝细胞排列紊乱, 伴气球样变, 炎性细胞浸润, 未见肝纤维化及肝硬化形成(图1).

2.2.2 正常组、中药组、西药组肝脏病理组织学比较: 给药8 wk后, 取肝组织, 光镜下观察: 模型大鼠肝脏脂肪变性明显, 占全视野的90%以上, 有些肝细胞肿大变圆, 内有巨大脂肪滴, 有些可见肝细胞呈气球样变, 并可见炎性细胞浸润; 降脂理肝方组与甘乐组都有不同程度的脂肪变性, 但相较于模型组明显减轻, 少见气球样变, 无炎性细胞浸润; 正常组肝细胞排列整齐, 无肿胀和脂肪变性, 无炎性细胞浸润(图2).

2.3 正常组、中药组、西药组NAS比较 参照美国国立卫生研究院NASH临床研究网病理工作组指南, 常规进行NAS积分评分, NAS示: 与模

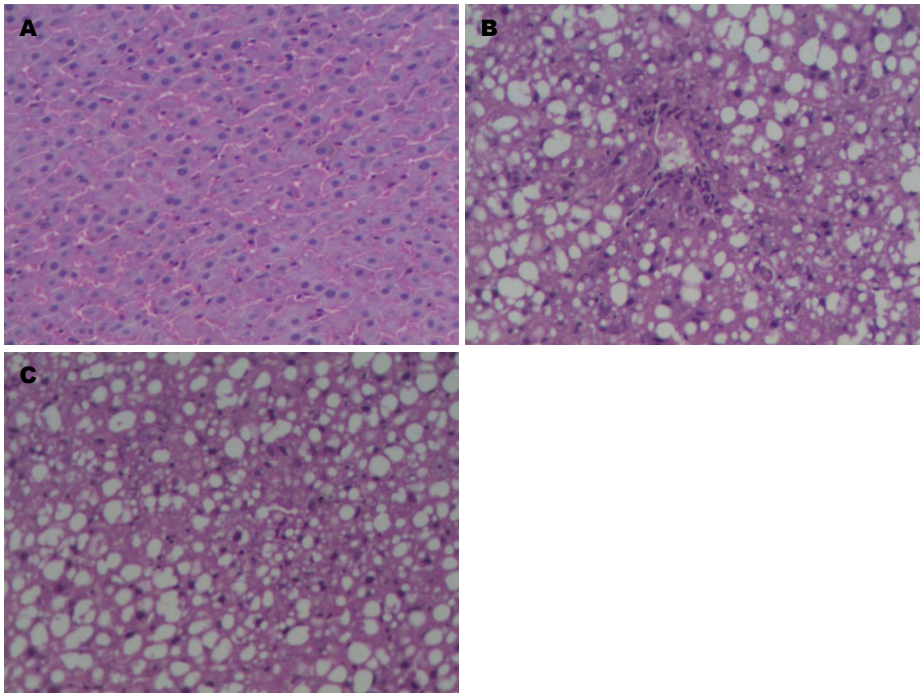


图 1　高脂饮食对大鼠肝脏病理组织学的影响(HE × 400). A: 正常组; B, C: 模型组.

表 2　降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠NAS的影响 (mean ± SD, 分)

分组	*n*	NAS
正常组	5	0.38 ± 0.55
模型组	10	5.53 ± 0.58[b]
降脂理肝方低剂量组	8	2.25 ± 0.54[c]
降脂理肝方中剂量组	10	1.05 ± 0.54[d]
降脂理肝方高剂量组	10	0.86 ± 0.45[d]
甘乐组	10	0.95 ± 0.45[d]

[b]*P*<0.01 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 模型组. NAS: NAFLD活动度积分.

型组相比, 中、高剂量组与甘乐组均明显降低(*P*<0.01), 低剂量组也降低(*P*<0.05); 与正常组相比, 模型组明显提高(*P*<0.01)(表2).

3 讨论

NAFLD是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征. 目前的治疗措施主要是针对患者的高血压、糖尿病、高血脂等代谢综合征, 甘乐(复方二氯醋酸二异丙胺)是一种促进肝细胞代谢药, 临床常用于脂肪肝治疗, 故本研究选择甘乐组作为对照组, 甘乐的主要机制为: 促进胆碱合成, 并与肝脏脂肪作用生成软磷脂, 从而消耗肝内脂肪, 降低动脉血中的甘油及游离脂肪酸的浓度, 减少肝脏对甘油的吸收. 同时抑制脂肪合成的多种酶类系统, 使三酰甘油和胆固醇合成下降, 脂肪动员减少, 血中游离脂肪酸和甘油的指标同时降低; 并且刺激人血三酰甘油、低密度脂蛋白, 有效抑制肝脏三酰甘油的合成, 抑制激素敏感性脂肪酶的活性; 此外还能抑制合成胆固醇限速酶的活性, 来抑制胆固醇的合成; 促进受损肝细胞的功能修复, 提高组织细胞呼吸功能及氧利用率[12-14]. 本研究发现甘乐减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤, 降低NAS积分.

NAFLD为现代医学名称, 但在中医学中有相关病症的记载, 根据其症状特点和临床表现, 可归属于“痰证”、“痞证”、“胁痛”等范畴. 中医病机分析认为, 脂肪肝的产生与肝、脾、肾三脏关系密切, 是三脏之虚为本, 痰浊瘀血为标的病证, 肝脾肾三脏功能失调所致. 多数学者认为, 本病多由于过食肥甘厚味, 或情志失调, 或久病体虚, 引起肝失疏泄、脾失健运, 肾阳亏虚, 进而导致湿邪、痰浊、淤血等病例产物淤积于肝, 日久肝脏受损. 痰瘀互阻、脂浊积聚、肝络不和是本病的病理表现[15,16].

NAFLD现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应. 中医药防治NAFLD研究日益

创新盘点

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成. 方中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功. 本研究首次利用动物实验从肝组织病理揭示降脂理肝汤对非酒精脂肪肝的治疗作用.

应用要点

降脂理肝方为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD病疗效确切, 本研究为临床应用提供了实验基础, 若推广应用, 更多NAFLD患者将受益.

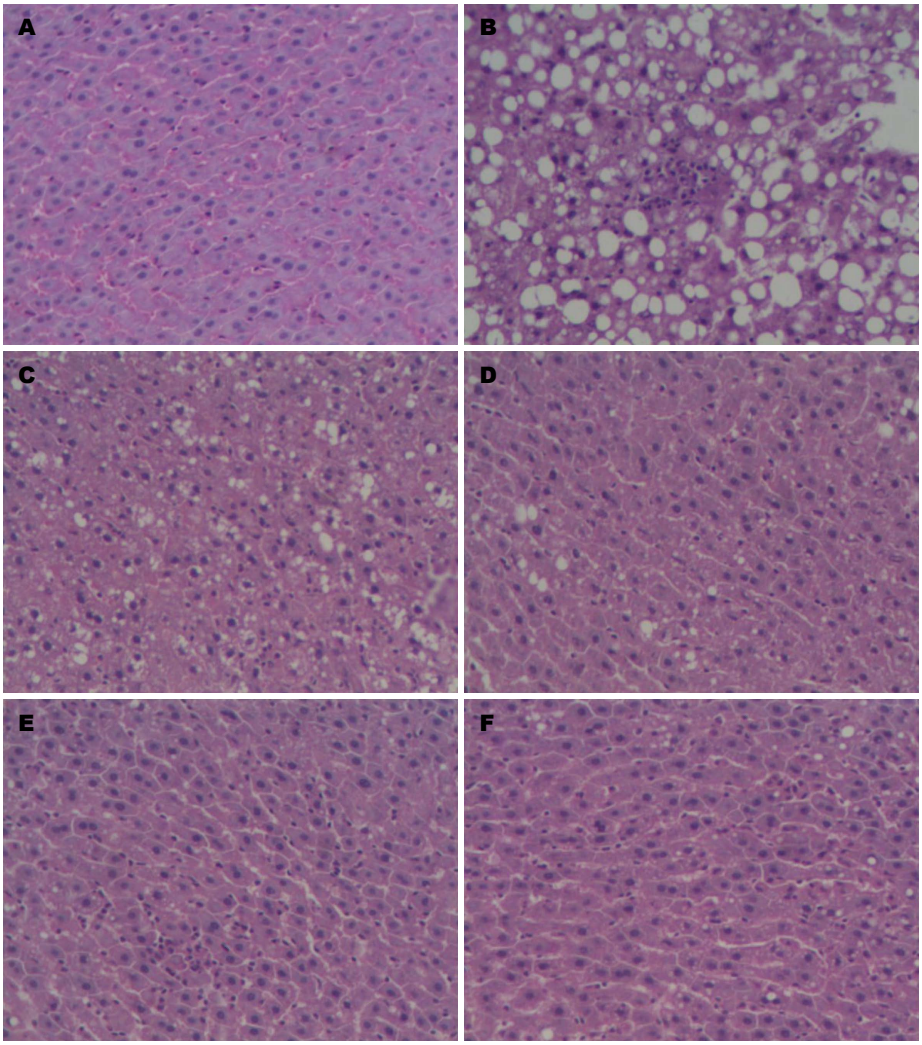


图 2　降脂理肝汤对非酒精性大鼠肝脏病理组织学影响(HE × 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 降脂理肝方低剂量组低剂量组; D: 降脂理肝方低剂量组中剂量组; E: 降脂理肝方低剂量组高剂量组; F: 甘乐组.

深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰[17,18]. 本研究的降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成. 现代药理研究证实, 丹参具有改善肝内微循环, 增加肝血流量, 降低甘油三酯, 促进脂肪在肝中的氧化, 从而降低肝中脂肪的含量[19,20]; 泽泻能抑制外源性胆固醇的吸收, 又能调节内源性胆固醇代谢[21]; 郁金有促进肝细胞损伤修复、保护肝细胞的作用[22]; 丹参、郁金同时还具有活血化瘀、改善血液流变学作用, 有助于血液内脂质成分调整, 从而有利于清除肝内脂肪沉积[23]. 降脂理肝方中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功[7]. 在临床上多以此方为基础, 根据不同症状加减药物使用, 由于个人用药规律及个人症状因素, 在此实验中我们研究对象是基础方. 已有临床研究[5-8]证实, 降脂理肝汤治疗NAFLD能有效改善临床症状和肝功能, 调节血脂代谢, 疗效显著, 但作用机制不清楚, 本实验通过对基础方作用的研究为临床应用提供实验依据.

在肝脏疾病中, 肝组织活检可以明确诊断和正确区分单纯性脂肪肝亦或脂肪性肝炎, 还可对肝组织进行分级分期, 传统的病理技术包括HE染色和特殊染色, 在日常病理诊断中仍起到不可替代的作用[24,25]. NAS为半定量评分系统而非诊断程序, NAS<3分可排除非酒精性肝炎, NAS>4分则可诊断非酒精性肝炎, 介于两者之间者为非酒精性肝炎可能[26,27]. NAFLD是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 在高脂饮食建立的

NAFLD模型中, 肝细胞脂变及炎症为肝组织病理变化的主要特征, 且造模时间越长, 病变程度越严重[28,29]. 本研究采用成熟的造模方法建立NAFLD大鼠模型, 病理染色结果表明模型组大鼠肝细胞排列紊乱, 伴气球样变, 炎性细胞浸润, NAS积>4分, 而且模型组大鼠肝病病理损伤呈现逐渐进展的趋势, 随造模时间延长肝组织脂肪变进行性加重, 从肝组织病理学结果证明NAFLD大鼠造模成功, 在此基础上通过对大鼠肝脏组织病理染色, 记录观察各组大鼠NAFLD变性, 比对分析中药的干预效果, 更直观的反映出降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝组织的影响[30], 结果表明中药组肝组织损伤较模型组轻, 少见气球样变, 无炎性细胞浸润, 且进展缓慢, NAS积分显著降低, 从肝脏组织病理学的角度解释降脂理肝方对NAFLD的治疗作用.

总之, 降脂理肝汤能明显降低NAFLD大鼠肝组织NAS积分, 改善肝病理指标, 对NAFLD有治疗作用.

4 参考文献

1 Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777-3785 [PMID: 25852263 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777]

2 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314 [PMID: 19355912 DOI: 10.2174/1566524097]

3 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011; 11: 176-178 [PMID: 21526706 DOI: 10.7861/clinmedicine.11-2-1761]

4 Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1941-1951 [PMID: 20370677 DOI: 10.2174/138161210791208875]

5 莫滚, 何焕平. 降脂理肝汤治疗脂肪肝86例临床观察. 云南中医中药杂志 2007; 12: 22-23

6 余恒先, 邵明珅, 郑宜南, 周晴, 徐燎宇, 杨悦娅. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝70例. 江苏中医药 2010; 42: 29-30

7 吴娅妮, 周佩娟, 陈铁, 陈钦成, 张云鹏. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床疗效分析. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 19-21

8 徐瑛, 刘晏. 张云鹏降脂理肝汤治疗脂肪肝临床观察. 医药前沿 2011; 1: 49

9 Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]

10 Zhai Q, Bian XL, Yu B. Protective activity of Jiang-Zhi-Li-Gan against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice. *Pharm Biol* 2010; 48: 231-233 [PMID: 20645847 DOI: 10.3109/13880200903264442]

11 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中临床肝胆病杂志 2010; 26: 120-124

12 唐坤伦, 赵川, 谢巍, 王容. 复方二氯醋酸二异丙胺治疗248例慢性乙型肝炎. 西部医学 2008; 20: 1011-1012

13 刘丽. 复方二氯醋酸二异丙胺治疗糖尿病合并高血脂的临床观察. 中国医药指南 2013; 18: 557-558

14 石栓柱, 田志新, 刘颖翰, 古玉茹, 李玉芬, 吕慧琴. 安络化纤丸联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 304-305

15 杨智海, 刘吉善. 刘吉善治疗非酒精性脂肪肝的临床经验. 光明中医 2008; 23: 1925-1926

16 Xiao J, Fai So K, Liong EC, Tipoe GL. Recent advances in the herbal treatment of non-alcoholic Fatty liver disease. *J Tradit Complement Med* 2013; 3: 88-94 [PMID: 24716162 DOI: 10.4103/2225-4110.110411]

17 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1708-1713

18 魏巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强. 健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4790-4794

19 路帅, 韩雪, 张睦清, 段晨阳, 郭建利, 张一昕. 丹参防治大鼠非酒精性脂肪肝的药效机制研究. 甘肃中医学院学报 2012; 29: 4-6

20 郭建利, 张睦清, 韩雪, 何英肖, 路帅, 张一昕. 丹参不同组分防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的研究. 河北中医药学报 2012; 27: 8-9

21 田婷, 陈华, 冯亚龙, 殷璐, 陈丹倩, 赵英永, 林瑞超. 泽泻药理与毒理作用的研究进展. 中药材 2014; 37: 2103-2108

22 杨翠荣. 郁金药理及中医临床应用略述. 光明中医 2014; 29: 1772-1773

23 闫蕾, 张洪宇, 郭英君. 丹参注射液对非酒精性脂肪肝炎性因子IL-6、TNF-α的影响. 亚太传统医药 2014; 10: 10-11

24 冼志红, 秦纯, 丛文铭. 重视特殊染色在肝脏活检病理诊断中的应用. 临床于病理学实验室杂志 2013; 29: 424-427

25 Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9026-9037 [PMID: 25083076 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9026]

26 Alam S, Gupta UD, Alam M, Kabir J, Chowdhury ZR, Alam AK. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 452-457 [PMID: 25023045 DOI: 10.1007/s12664-014-0488-5]

27 Majid N, Ali Z, Rahman MR, Akhter A, Rajib RC, Ahmad F, Sharmin S, Akond AK, Huq N. Histological scoring and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 767-772 [PMID: 24292310]

28 楼琦, 石巧娟, 郭红刚, 李巍, 卢领群, 周文伟, 萨晓婴. 非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动

同行评价

文章立题新颖符合临床实际, 对我国中草药的临床研究符合当前加强中医创新和基础研究大局. 研究设计合理, 指标选择恰当结果可信.

态观察. 中国比较医学杂志 2012; 22: 5-11
29 Li L, Li L, Chen L, Lin X, Xu Y, Ren J, Fu J, Qiu Y. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 244-250 [PMID: 25837920 DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.001]
30 张玲燕, 李民, 邵建国, 达坤林, 徐建中, 罗文明, 王世蓬, 罗琳, 周志玉. 清脂护肝方对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理及纤维化指标的影响. 上海中医药杂志 2013; 47: 78-81

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2539

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2539-2548
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性

郝美玲, 李春辉

郝美玲, 李春辉, 承德医学院附属医院病理科 河北省承德市 067000
郝美玲, 在读硕士, 主要从事胃癌的基础与临床研究.
河北省政府资助优秀临床人才基金暨河北医学研究重点课题基金资助项目, No. ZL20140103
作者贡献分布: 李春辉与郝美玲对本课题所作贡献均等; 此课题由李春辉与郝美玲共同设计; 实验所用试剂及分析工具均由李春辉提供; 研究过程及实验操作由李春辉与郝美玲共同完成; 实验数据由郝美玲分析完成; 写作部分由李春辉与郝美玲完成.
通讯作者: 李春辉, 主任医师, 067000, 河北省承德市南营子大街, 承德医学院附属医院病理科. chli612@126.com
电话: 0314-2279446
收稿日期: 2015-03-28 修回日期: 2015-04-15
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer

Mei-Ling Hao, Chun-Hui Li

Mei-Ling Hao, Chun-Hui Li, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Supported by: Excellent Clinical Professional Fund of Hebei Province & Key Project of Medical Research Fund of Hebei Province, No. ZL20140103
Correspondence to: Chun-Hui Li, Chief Physician, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Nanyingzi Street, Chengde 067000, Hebei Province, China. chli612@126.com
Received: 2015-03-28 Revised: 2015-04-15
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To detect the expression of octamer-binding transcription factor-4 (Oct4) and drosophila mothers against decapentaplegic protein (Smad) 1 and 2 in gastric cancer, and to discuss their interactions.

METHODS: We collected 60 cases of gastric cancer (adenocarcinoma) and 25 cases of normal gastric tissue (above 10 cm from the tumor edge) to detect *Oct4*, *Smad1* and *Smad2* gene expression by quantitative real-time PCR technique and protein expression by Western blot.

RESULTS: Oct4 expression was significantly higher in gastric cancer than in normal gastric tissue ($P < 0.05$). Oct4 expression was significantly lower in well and moderately differentiated gastric cancer than in poorly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). Oct4 expression increased along with the increase of TNM stage ($P < 0.05$). Oct4 expression was significantly higher in gastric cancer with lymph node metastasis than in without ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly higher in normal gastric tissue than in gastric cancer ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly higher in well and moderately differentiated gastric cancer than in poorly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression decreased along with the increase of TNM stage ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly lower in gastric cancer with lymph node metastasis than in without ($P < 0.05$). All the above three indicators had no significant correlation with age or gender ($P > 0.05$); Oct4 expression was correlated negatively with Smad1 ($r = -0.882$, $P < 0.05$) and Smad2 expression ($r = -0.859$, $P < 0.05$); Smad1 expression was correlated positively with Smad2 expression ($r = 0.905$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Oct4, Smad1 and Smad2 expression may be closely related to the occurrence and development of gastric cancer, and therefore, they may be used as new drug targets for targeted therapy of gastric cancer.

背景资料
中国胃癌发病率和死亡率总体呈上升趋势, 死亡率在世界范围内居首位, 因此胃癌发生发展机制的研究成为了热点问题. 八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)作为肿瘤干细胞的重要的调控分子, 调控Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein)1、Smad2这两种分子所在不同的信号通路的研究仍少见. 故此实验有一定的可行性的.

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

研发前沿
Oct4作为存在于胚胎干细胞和肿瘤细胞中的重要调控信号, 他的分子机制研究是胃癌研究中的热点及重点, 其趋向于调控某个或多个分子通路的信号转导, 从而使得此信号通路的信号传导发生障碍, 不能下传或中断, 抑或是增强信号的传导.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Oct4; Smad1; Smad2; Expression; Relationship

Hao ML, Li CH. Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2539-2548 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2539

摘要

目的: 探讨八聚体结合转录因子4蛋白(octamerbinding transcription factor-4, Oct4)与Smad1(drosophila mothers against decapentaplegic protein-1)和Smad2在胃癌和胃正常组织(距癌组织边缘10 cm以上)中的表达及其相互作用.

方法: 收集60例胃癌(腺癌)组织和25例胃正常组织(距癌组织边缘10 cm以上), 应用qRT-PCR技术检测*Oct4*、*smad1*和*smad2*基因在组织中的表达情况, 应用Western blot蛋白印迹技术检测Oct4、Smad1和Smad2蛋白的表达情况.

结果: 在胃癌组织中Oct4的表达明显高于胃正常组织($P<0.05$), 在高、中分化胃癌的表达低于低分化胃癌的表达($P<0.05$), Oct4的表达随肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的升高而增高($P<0.05$), 伴有淋巴结转移的胃癌组织中Oct4较无转移病例表达高($P<0.05$); Smad1、Smad2在正常胃组织表达明显高于胃癌组织($P<0.05$), 高、中分化胃癌的表达高于低分化胃癌的表达($P<0.05$), 胃癌组织中Smad1、Smad2的表达随TNM分期的升级而降低($P<0.05$), 伴有淋巴结转移的胃癌组织Smad1、Smad2较无转移病例表达低($P<0.05$); 上述3个指标与患者年龄及性别均无统计学意义($P>0.05$); Oct4与Smad1呈负相关($r = -0.882$, $P<0.05$); Oct4与Smad2呈负相关($r = -0.859$, $P<0.05$); Smad1与Smad2呈正相关($r = 0.905$, $P<0.05$).

结论: Oct4、Smad1与Smad2的改变与胃癌的发生、发展密切相关. 因此, Oct4可能为胃癌的靶向治疗提供新药物作用靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; Oct4; Smad1; Smad2; 表达; 相互关系

核心提示: 八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)的分子机制可能调控胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移, 并且可能参与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein)和转化生长因子-β(transforming growth factor-β)信号通路对于肿瘤的作用. 所以Oct4和Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein)1、Smad2的交互作用及对话与胃癌的发生发展有密切的关系.

郝美玲, 李春辉. Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2539-2548 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2539

0 引言

八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)早期发现于胚胎干细胞[1-3]中, 但是随着研究的深入, 在乳腺癌细胞、胃癌细胞等中也有表达. Oct4作为重要的转录因子, 调控细胞的自我更新, 提示Oct4可能通过某些信号通路发挥调控细胞增殖更新的能力[1,2,4]. 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路通过经典的Smad (drosophila mothers against decapentaplegic protein)信号通路传递信号, 维持肠上皮细胞的增殖与分化的平衡, 如这种抑制作用被破坏, 则细胞可以进行无限制的增殖分化甚至癌变[5,6]. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路参与胚胎的发育、胞外基质形成和抑制机体免疫反应等过程, 这些都为癌细胞提供有利的微环境, 促进癌细胞的生长浸润及转移[7,8]. 目前, 对于Oct4在胃癌的发生发展[9,10]中可能介导BMP和TGF-β信号通路的研究尚未见报道, 本实验通过研究Oct4、Smad1和Smad2在正常胃组织及胃癌中的表达来分析三者与胃癌分化程度、淋巴结转移及肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的关系及三者之间的相互关系, 来研究胃癌组织中Oct4介导BMP和TGF-β信号传导通路交互对话对胃癌的发生、发展及预后, 同时也为临床治疗胃癌提供潜在的作用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 本实验标本取自2013-01/2014-01承

表 1 qRT-PCR引物列表

基因名称	引物序列
Oct4	上游引物: 5'-GTGCCGTGAAGCTGGAGAA-3'
	下游引物: 5'-TGGTCGTTTGGCTGAATACCTT-3'
Smad1	上游引物: 5'-ACAGTCTGTGAACCATGGATTTGA-3'
	下游引物: 5'-TGAGGTGAACCCATTTGAGTAAGAA-3'
Smad2	上游引物: 5'-CATCAGCCAATGGCAAGTGAA-3'
	下游引物: 5'-AGAACAGGGTCTGCATCCATCATA-3'
GAPDH	上游引物: 5'-CCTCTGACTTCAACAGCGACA-3'
	下游引物: 5'-TGGTCCAGGGGTCTTACTCC-3'

GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; *Oct4*: 八聚体结合转录因子4.

相关报道
Mamuya等研究表明转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)作为上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition)中重要的启动信号, 所诱发形成肿瘤上皮间充质转化过程与整合素αV之间的交互调控, 并且不仅仅是简单的调控, 而是形成调控网络对其他信号通路进行干扰.

德医学院附属医院手术切除的新鲜胃癌组织60例及其相对应癌旁正常组织25例, 术后经病理检查确诊. 男23例、女37例, 年龄39-80岁(58.07岁±7.82岁), 高-中分化腺癌27例、低分化腺癌33例; 有淋巴结转移者31例、无淋巴结转移者29例; TNM分期Ⅰ+Ⅱ期17例、Ⅲ+Ⅳ期43例; 癌组织穿透浆膜者37例、未穿透者23例, 所有患者术前均未进行放疗、化疗和免疫治疗, 患者知情同意, 通过伦理委员会批准. 组织获得后立即置于-80 ℃超低温冰箱中冻存. 异丙醇、氯仿、乙醇、DEPC、10%SDS、Tris-HCL、过硫酸铵、PVDF膜、TBST、脱脂奶粉、1×电泳缓冲液及转膜缓冲液、显影粉和定影粉等均由承德医学院基础研究所分子生物实验室提供; TRIzol试剂购自宝生物工程(大连)有限公司; Oct4、Smad1和Smad2 Primer(表1), PrimeScript RT regent kit with gDNA Eraser(反转录试剂盒)和SYBR Primix ExTaqⅡ(实时荧光定量试剂盒)均购自宝生物工程(大连)有限公司; GAPDH引物(表1)购自武汉博士德生物工程有限公司; Oct4抗体、Smad1抗体和Smad2抗体均采用兔抗人单克隆抗体, 二抗为羊抗兔抗体; Oct4抗体购自Bioworld公司; Smad1和Smad2抗体和二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司; β-actin抗体购自北京中杉金桥生物技术公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒、裂解液及PMSF均购自Solarbio公司.

1.2 方法

1.2.1 RNA的提取、反转录以及荧光实时定量PCR: 取出-80 ℃冰箱中冻存的新鲜组织称量后, 置于匀浆器内, 加入1 mL TRIzol充分匀浆, 冰上静置5 min, 加入氯仿, 摇匀后冰上静置5 min, 然后置于离心机中, 12000 r/min 4 ℃离心15 min, 取上清, 置于标注后的离心管内, 然后加入TRIzol的1/5体积的异丙醇, 摇匀后冰上静置3 min, 放入离心机中12000 r/min 4 ℃离心10 min, 弃上清, 用750 mL/L乙醇清洗2次, 分别离心10 min, 溶解于DEPC水中置于冰上待测. 测其RNA浓度. 计算后, 配成20 μL的反转录体系, 使得mRNA反转录成cDNA, 放于-20 ℃冰箱中备用. 取出cDNA, 加入PCR引物(PCR引物设计如表1), 按照实时荧光定量PCR说明书配成一定的PCR体系, 置于qRT-PCR仪进行PCR反应, 得出溶解曲线和扩增曲线及Ct值, 采用相对定量法$2^{-\triangle\triangle Ct}$进行计算.

1.2.2 Western blot蛋白印迹: 取出-80 ℃超低温冰箱中冻存的新鲜组织, 称质量后置于匀浆器内, 于冰上加入裂解液和PMSF充分匀浆, 导入1.5 mL EP管中静置30 min, 置于离心机中5500 r/min 4 ℃离心20 min, 取上清移至新标注的EP管中. 应用BCA法测蛋白浓度, 分装冻存. 取出分装的蛋白加入上样缓冲液95 ℃水浴5 min后, 进行SDS-PAGE电泳(12%分离胶+5%浓缩胶), 当蛋白跑至浓缩胶与分离胶的交界时, 将电压由80 mV换至120 mV, 当蛋白电泳到分离胶的底部时, 停止电泳, 进行转膜, 恒流130 mA转2 h, 取出PVDF膜, 标记好, 再用5%封闭液进行封闭2 h, 然后加入一抗孵育1 h→过夜→1 h, 洗膜4次, 每次10 min, 加入二抗孵育1 h, 洗膜3次, 每次5 min, 后用ECL发光液进行显影. 采用Quantity one V462图像分析软件对蛋白电泳条带灰度值进行定量分析, 按照下列公式计算: 蛋白相对定量 = 目的蛋白灰度值/同标本β-actin内参灰度值.

统计学处理 实验数据为计量资料, 以

创新盘点

(1)本文研究了Oct4与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和TGF-β两条信号传导通路的相互关系, 国内外尚未见报道; (2)通过研究Oct4与这两条信号通路的关系, 进而推断出Oct4有可能是胃癌发生发展中重要的作用靶点; (3)研究BMP和TGF-β两条信号传导通路在胃癌中的相互关系.

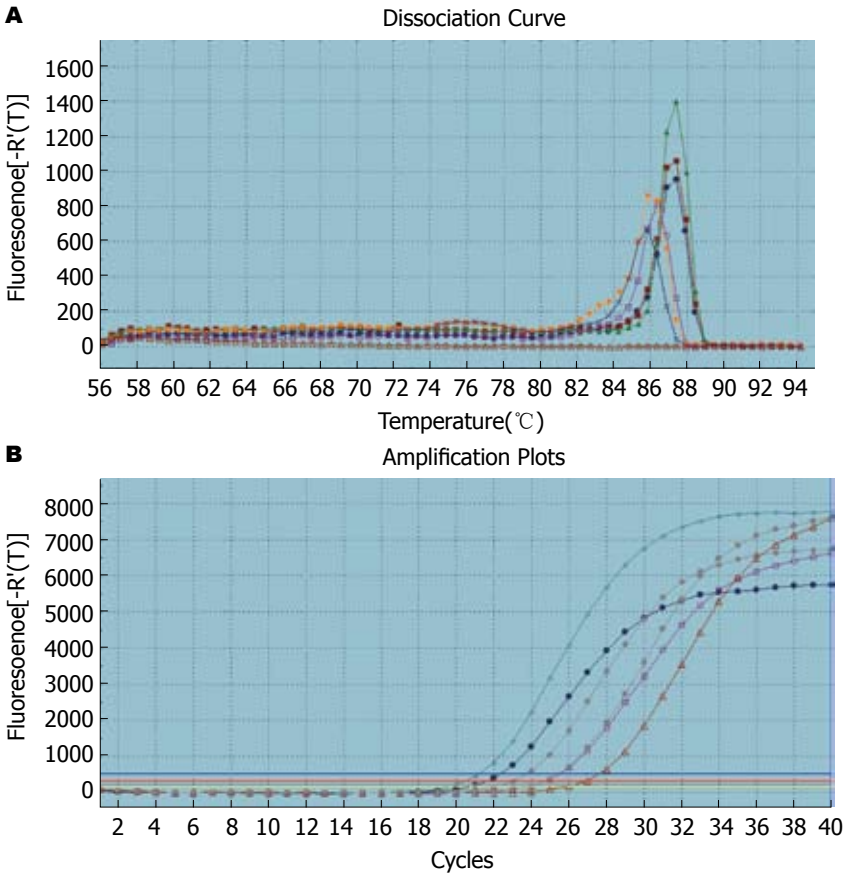


图 1 Oct4的扩增曲线和溶解曲线. A: Oct4的溶解曲线; B: Oct4的扩增曲线. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

mean±SD示, 采用SPSS17.0统计分析软件, 两个独立样本间比较用*t*检验, 多个样本间均数比较用方差分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Oct4、Smad1和Smad2在正常胃组织和胃癌组织中的表达情况 如图1-3所示, Oct4、Smad1和Smad2的扩增曲线和溶解曲线显示良好, 表明引物的特异性良好, 并且实时荧光定量PCR的结果可靠可取. 如图4, 5所示, Oct4在胃癌组织中的表达高于正常胃组织, 其中在低分化组中的表达明显高于高中分化组, 3组中两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); Smad1和Smad2在胃癌组织中的表达低于正常胃组织, 其中在低分化组中的表达明显低于高中分化组, 3组中两两比较差异有统计学意义($P<0.05$).

2.2 Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的相互关系 如表2所示, Oct4与Smad1呈负相关; Oct4与Smad2呈负相关; Smad1与Smad2呈正相关.

2.3 Oct4、Smad1和Smad2在不同分化程度胃癌组织中的表达及临床特征的关系 如表3, 4所示, Oct4、Smad1和Smad2三者的表达与年龄和性别无关(均$P>0.05$); 就分化程度而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在胃癌组中Oct4的表达随着TNM分期的提高而升高, Ⅰ+Ⅱ期与Ⅲ+Ⅳ期两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2的表达在胃癌组中随着TNM分期的提高而降低, Ⅰ+Ⅱ期与Ⅲ+Ⅳ期两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 就淋巴结有无转移而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 就癌组织有无侵及浆膜层而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

Oct4作为胚胎干细胞的特异性基因, 参与维持

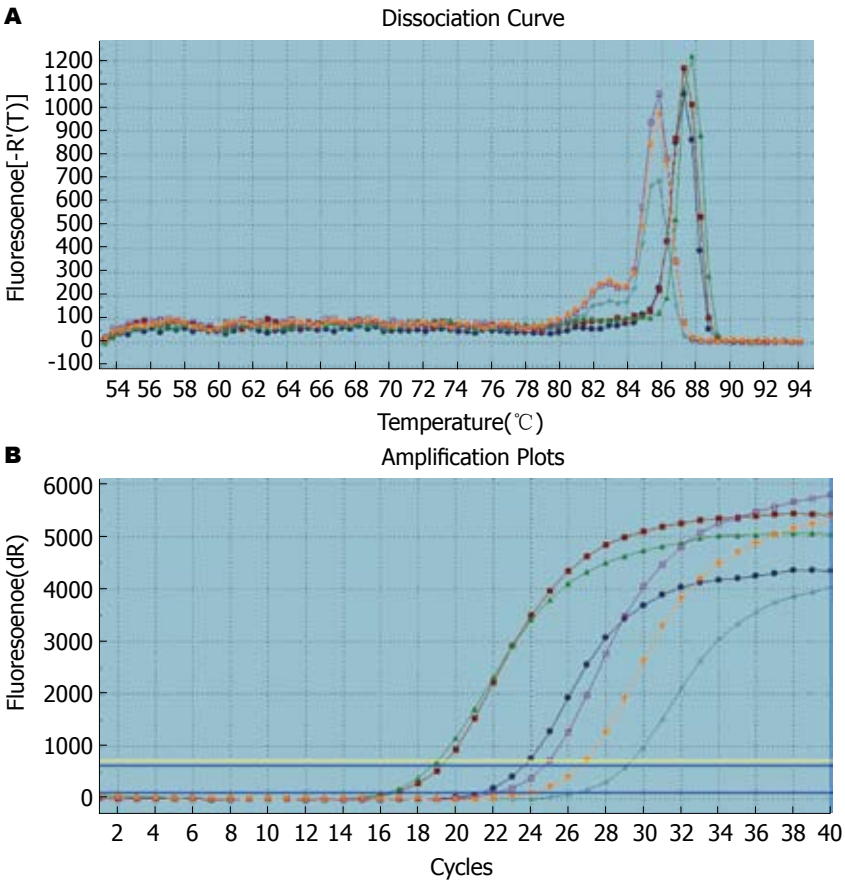


图 2　Smad1的扩增曲线和溶解曲线. A: Smad1的溶解曲线; B: Smad1的扩增曲线.

表 2　Oct4、Smad1和Smad2 3个指标之间的相关系数 (n = 85)

指标		Oct4	Smad1	Smad2
Oct4	Person相关性	1.000	−0.882	−0.859
	显著性		0.000	0.000
Smad1	Person相关性	−0.882	1.000	0.905
	显著性	0.000		0.000
Smad2	Person相关性	−0.859	0.905	1.000
	显著性	0.000	0.000	

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

应用要点

推测Oct4发挥作用的机制也可能会调控BMP信号通路和TGF-β信号通路在细胞的增殖分化侵袭转移方面发挥作用. Oct4调控胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移作用的分子机制, 有望为再生医学和胃癌的治疗提供新的依据, 而Oct4和Smad1、Smad2有望成为治疗胃癌新的作用靶点.

胚胎细胞多潜能性和自我更新能力[3,4], 不仅仅表达于胚胎和生殖细胞癌中, 有研究者在非生殖细胞肿瘤和组织中也发现了Oct4的表达, 如肝癌Mahlava细胞系、宫颈癌Hela细胞株、乳腺癌MCF7细胞系等[11-14]. 本研究中, 正常组、高中分化组和低分化组中均有Oct4的表达, 证实了以上的结论, 说明Oct4在胃癌组织中确实有表达, 并且, 随着临床分期的进展, 表达越来越高, 差异具有统计学意义.

TGF-β超家族是一个包含众多成员的多功能大家族, 其中也存在大量的协同效应分子, 这也就决定了TGF-β信号通路调节的生物学效应的多样性[6]. Smads蛋白中的Smad1、5、8形成的多元复合物为BMP通路中的信号使者, 通过实验证实Smad1相较于Smad5和Smad8, 是BMP信号传导过程中不可或缺的响应元件[15-17]. Smad1通过介导BMP信号通路调节软骨与骨的形成、生殖与胚胎发育等过程, 并且激活的BMP信号Smad或是PTEN/PI3K/Akt通路等途径抑制Wnt信号的传递[18-23], 使成熟的肠上皮细胞

同行评价

通过收集病例组织, 采用qRT-PCR技术和Western blot蛋白印迹技术进行检测*Oct4*、*Smad1*与*Smad2*的基因和蛋白. 三者的改变与胃癌的发生、发展密切相关, Oct4可能通过上调BMP信号通路中的Smad1和TGF-β信号通路中Smad2参与胃癌发生发展.

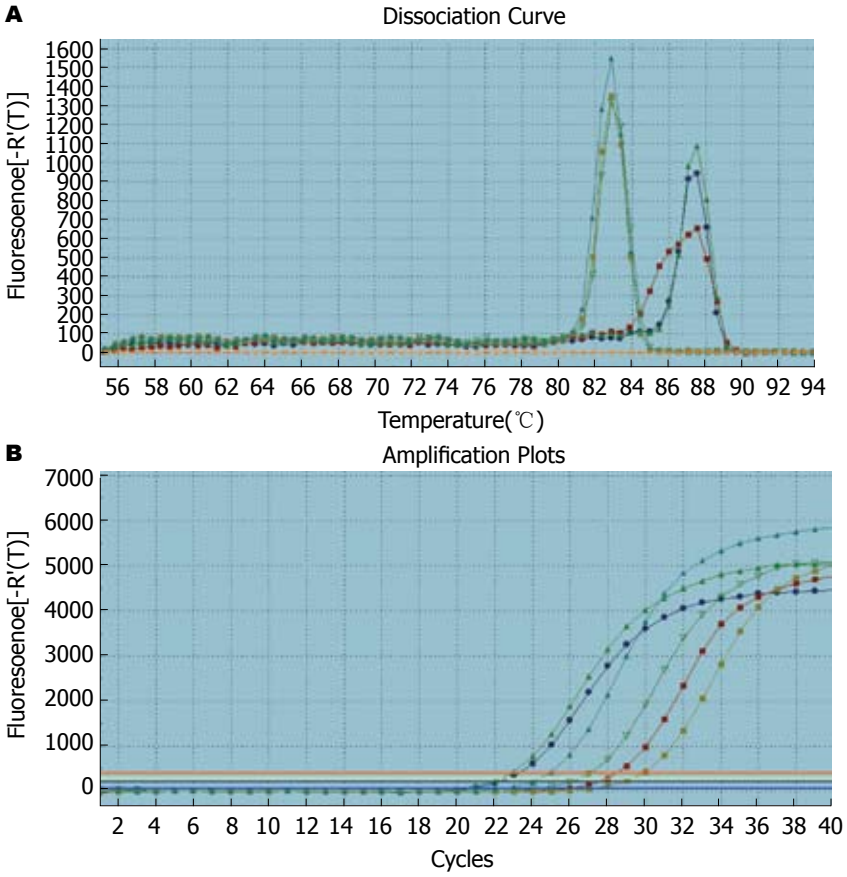


图 3 Smad2的扩增曲线和溶解曲线. A: Smad2的溶解曲线; B: Smad2的扩增曲线.

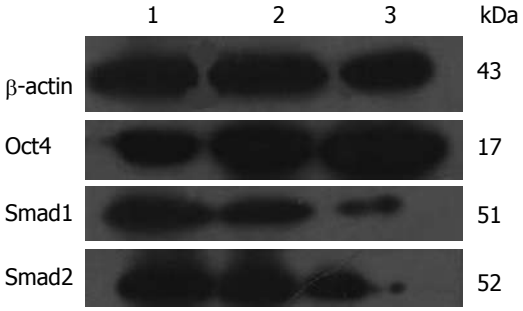


图 4 Oct4和Smad1、Smad2蛋白在胃癌和癌旁正常胃组织中的表达水平. 1: 癌旁正常胃组织(距癌组织边缘10 cm以上); 2: 高中分化胃癌组织; 3: 低分化胃癌组织. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

走向凋亡, 维持肠道上皮细胞的增殖与分化的平衡. 所以BMP信号的过低或是失活可导致幼年性息肉病(juvenile polyposis syndrome, JPS)的病发, 并可能在遗传性的结肠癌的发生发展两方面起到重要的作用[5,6]. 值得一提的是, 本实验中Smad1在胃癌组织中低表达, 随着临床分期的进展和淋巴结的转移, 表达越来越低, 故我们推测BMP信号通路在胃癌的发生发展中可能也起到重要的作用. 在胃癌细胞中, BMP信号通路可能通过Smad途径激活某种信号通路或是直接激活某个靶基因调控细胞的分化与增殖, BMP信号受到抑制, 使得这种抑制作用减轻或是消失, 造成细胞无限制增殖分化. 我们还检测到, Smad1的表达与受检者的年龄和性别无关, 与临床分期、淋巴结有无转移和是否侵及浆膜层有关. 这一结果显示, BMP通路极有可能促进胃癌细胞的侵袭转移, 与胃癌的发展可能存在着重要的联系, 这需要进一步的实验证实.

Smad2与Smad1同属于TGF-β超家族, 在TGF-β信号通路中同样扮演着重要的角色. Smads蛋白是TβR-Ⅰ(type Ⅰ TGF-β receptor)的直接作用底物, 磷酸化后将信号从胞浆传递至核内, 然后与不同的转录因子结合作用于不同的靶基因, 调节其转录[24,25]. Smad2作为TGF-β信号通路中的响应元件, 如果其被降解或是缺失, 中断正常的信号传导, 细胞就能逃避TGF-β调节的生长抑制而发生癌变[25]. 本实验数据显示, 正常胃组织中Smad2的表达高于胃癌组, 其中高分化组高于低分化组, 随着临床分期的进展及淋巴结转移的出现, Smad2

表 3　Oct4、Smad1和Smad2 mRNA三者在胃癌组织和癌旁正常组织的表达以及与多个临床特征之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	*n*	Oct4 mRNA	*t*值	*P*值	Smad1 mRNA	*t*值	*P*值	Smad2 mRNA	*t*值	*P*值
年龄(岁)			0.42	0.67		0.46	0.64		0.46	0.89
>56	35	3.78 ± 1.31			0.39 ± 0.09			0.17 ± 0.03		
≤56	25	3.92 ± 1.21			0.36 ± 0.11			0.16 ± 0.07		
性别			2.40	0.18		0.73	0.47		0.73	0.21
男	37	3.54 ± 1.18			0.40 ± 0.14			0.18 ± 0.07		
女	23	4.32 ± 1.26			0.35 ± 0.13			0.13 ± 0.04		
组织学分型			7.14	0.00		15.64	0.00		15.64	0.00
高中分化	27	2.89 ± 0.93			0.63 ± 0.15			0.30 ± 0.05		
低分化	33	4.61 ± 0.92			0.17 ± 0.08			0.06 ± 0.01		
临床分期			4.24	0.00		2.30	0.00		2.30	0.02
Ⅰ+Ⅱ期	17	3.13 ± 1.16			0.47 ± 0.16			0.21 ± 0.03		
Ⅲ+Ⅳ期	43	4.37 ± 1.06			0.32 ± 0.14			0.13 ± 0.03		
浆膜浸润			3.69	0.00		5.06	0.00		5.06	0.00
有	37	3.13 ± 1.22			0.56 ± 0.22			0.27 ± 0.09		
无	23	4.28 ± 1.06			0.27 ± 0.11			0.09 ± 0.01		
淋巴结转移			1.73	0.04		3.68	0.00		3.68	0.00
有	31	3.57 ± 1.36			0.49 ± 0.20			0.21 ± 0.07		
无	29	4.12 ± 1.10			0.27 ± 0.10			0.11 ± 0.04		

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

表 4　Oct4、Smad1和Smad2蛋白三者在胃癌组织和癌旁正常组织的表达以及与多个临床特征之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	*n*	Oct4蛋白	*t*值	*P*值	Smad1蛋白	*t*值	*P*值	Smad2蛋白	*t*值	*P*值
年龄(岁)			0.29	0.77		0.37	0.71		0.37	0.98
>56	35	1.63 ± 0.63			0.47 ± 0.21			0.78 ± 0.25		
≤56	25	1.70 ± 0.57			0.44 ± 0.18			0.79 ± 0.20		
性别			1.50	0.14		1.20	0.24		1.20	0.24
男	37	1.53 ± 0.64			0.49 ± 0.27			0.85 ± 0.40		
女	23	1.86 ± 0.82			0.40 ± 0.29			0.69 ± 0.19		
组织学分型			74.49	0.00		43.05	0.00		43.05	0.00
高中分化	27	0.74 ± 0.07			0.76 ± 0.05			1.51 ± 0.41		
低分化	33	2.41 ± 0.10			0.21 ± 0.05			0.19 ± 0.04		
临床分期			2.46	0.02		2.20	0.03		2.20	0.03
Ⅰ+Ⅱ期	17	1.37 ± 0.80			0.54 ± 0.27			0.94 ± 0.33		
Ⅲ+Ⅳ期	43	1.88 ± 0.81			0.39 ± 0.07			0.67 ± 0.27		
浆膜浸润			6.68	0.00		7.02	0.00		7.02	0.00
有	37	0.97 ± 0.30			0.69 ± 0.19			1.36 ± 0.57		
无	23	2.09 ± 0.67			0.31 ± 0.16			0.43 ± 0.21		
淋巴结转移			4.22	0.00		3.94	0.00		3.94	0.00
有	31	1.27 ± 0.79			0.58 ± 0.27			1.07 ± 0.52		
无	29	2.08 ± 0.69			0.32 ± 0.09			0.58 ± 0.20		

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

表达降低. 根据实验数据推测Smad2的表达降低, TGF-β信号传导中断, 抑制正常胃组织细胞生长增殖的作用降低或消失, 导致细胞无限增殖分化发生癌变. 有研究[24,26]显示, TGF-β信号通路也参与在免疫细胞的发育、分化和参与免疫应答等过程, TGF-β部分通过诱导转录

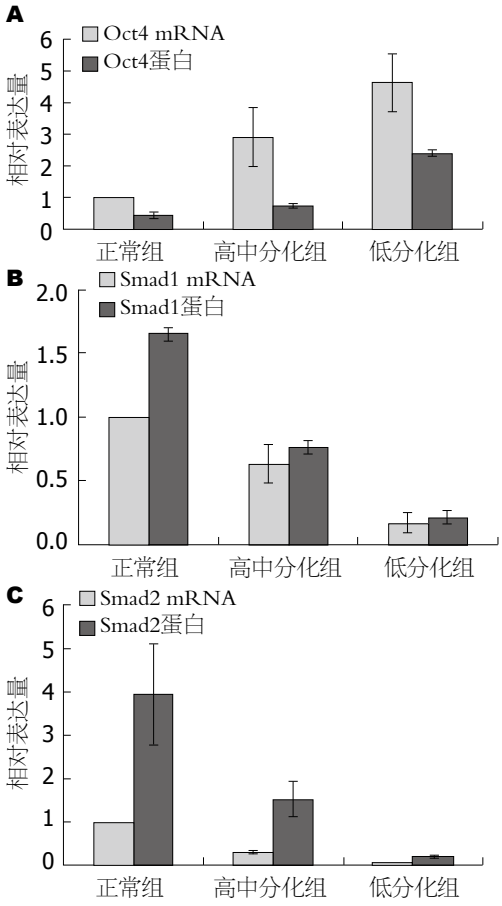


图 5　不同分组中Oct4、Smad1、Smad2 mRNA和蛋白的相对表达量. A: Oct4; B: Smad1; C: Smad2. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

因子Id3的表达介导对B细胞增殖的抑制效应, TGF-β信号通路的障碍也可能使肿瘤细胞产生免疫逃逸, 并且, TGF/Smad通路通过与多条通路间进行“对话”, 其中与Wnt通路的“交谈”, 可以共同协调完成肿瘤上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的调节[27,28], 在肿瘤的EMT发生后, *N*-黏连蛋白表达增加, 促进肿瘤细胞的运动和转移作用[12,13], 本实验数据也证实, Smad2的表达与胃癌有无淋巴结转移、临床分期和是否侵及浆膜层有极其密切的联系, 据此, 我们推测在胃癌的发生发展中, 癌细胞转移浸润的过程有TGF-β信号的参与, 并且发挥着不可或缺的作用.

生物信息学研究发现*Oct4*可能是某个或是某些*TGF-β*基因的调控基因. 有研究[29-31]用TetOP-*Oct4*转基因小鼠证明了Oct4的持续表达可导致多种上皮组织肿瘤样异型性改变, *Oct4*作为一种调控基因使某些信号通路发生障碍, 失去正常功能, 引起细胞生物学作用的改变. 通过我们对本实验数据进行整理, 也发现三者在胃癌组织和正常组织中的表达均有相关性, 如表2所示: Smad1和Smad2在胃癌组织和癌旁正常组织中二者的表达与Oct4彼此之间均存在相互关系或是调控作用. Oct4调控Smad1介导的BMP通路和Smad2介导的TGF-β信号通路, 对细胞增殖的抑制作用减小或消失, 过量增殖或癌变的细胞也可能发生免疫逃逸. 根据Oct4对于胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移作用的分子机制, Oct4为再生医学和胃癌的治疗提供了新的依据, 而Oct4和Smad1、Smad2有望成为治疗胃癌新的作用靶点. 目前对于Oct4、Smad1和Smad2这三种元件的表达, 所导致的各个通路的障碍以及与其余通路的交互对话所引起的细胞内微环境的变化及细胞的增殖分化凋亡的影响并不是十分的明确, 故进一步的实验证实是有必要的, 例如对这三个指标的基因分别进行沉默或是突变, 观察另两个指标所受的影响, 本实验也为进一步的研究和临床研究提供了一定的理论基础. 根据肿瘤干细胞理论, Oct4在正常成体干细胞和肿瘤干细胞中仍有表达, 若Oct4为胃癌干细胞的表面标志, 推测Oct4发挥作用的机制也可能会调控BMP信号通路和TGF-β信号通路在细胞的增殖分化侵袭转移方面发挥作用.

4　参考文献

1 Boo K, Bhin J, Jeon Y, Kim J, Shin HJ, Park JE, Kim K, Kim CR, Jang H, Kim IH, Kim VN, Hwang D, Lee H, Baek SH. Pontin functions as an essential coactivator for Oct4-dependent lincRNA expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Commun* 2015; 6: 6810 [PMID: 25857206 DOI: 10.1038/ncomms7810]

2 Guseva D, Rizvanov AA, Salafutdinov II, Kudryashova NV, Palotás A, Islamov RR. Over-expression of Oct4 and Sox2 transcription factors enhances differentiation of human umbilical cord blood cells in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 503-509 [PMID: 25124662 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.132]

3 Palmieri SL, Peter W, Hess H, Schöler HR. Oct-4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation. *Dev Biol* 1994; 166: 259-267 [PMID: 7958450 DOI: 10.1006/dbio.1994.1312]

4 Pesce M, Schöler HR. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells* 2001; 19: 271-278 [PMID: 11463946 DOI: 10.1634/stemcells.19-4-271]

5 Feng Y, Wu H, Xu Y, Zhang Z, Liu T, Lin X, Feng XH. Zinc finger protein 451 is a novel Smad corepressor in transforming growth factor-β signaling. *J Biol Chem* 2014; 289: 2072-2083 [PMID: 24324267 DOI: 10.1074/jbc.M113.526905]

6 Mallano T, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Ramming A, Zeller B, Beyer C, Dees C, Huang J, Hai T, Distler O, Schett G, Distler JH. Activating transcription factor 3 regulates canonical TGFβ signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015 Jan 14. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25589515 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206214]

7 Guo H, Bao Z, Li J, Lian S, Wang S, He Y, Fu X, Zhang L, Hu X. Molecular characterization of TGF-β type I receptor gene (Tgfbr1) in Chlamys farreri, and the association of allelic variants with growth traits. *PLoS One* 2012; 7: e51005 [PMID: 23209843 DOI: 10.1371/journal.pone.0051005]

8 Fuyuhiro Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Hasegawa T, Sawada T, Hirakawa K. Upregulation of cancer-associated myofibroblasts by TGF-β from scirrhous gastric carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011; 105: 996-1001 [PMID: 21863023 DOI: 10.1038/bjc.2011.330]

9 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 4-9

10 韩淑梅, 马廷行, 刘桂芬, 韩丽. 胃癌的分子靶向治疗研究进展. 实用医学杂志 2009; 25: 2207-2209

11 Hu J, Qin K, Zhang Y, Gong J, Li N, Lv D, Xiang R, Tan X. Downregulation of transcription factor Oct4 induces an epithelial-to-mesenchymal transition via enhancement of Ca2+ influx in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411: 786-791 [PMID: 21798248 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.07.025]

12 Schwede M, Spentzos D, Bentink S, Hofmann O, Haibe-Kains B, Harrington D, Quackenbush J, Culhane AC. Stem cell-like gene expression in ovarian cancer predicts type II subtype and prognosis. *PLoS One* 2013; 8: e57799 [PMID: 23536770 DOI: 10.1371/journal.pone.0057799]

13 Elsir T, Edqvist PH, Carlson J, Ribom D, Bergqvist M, Ekman S, Popova SN, Alafuzoff I, Ponten F, Nistér M, Smits A. A study of embryonic stem cell-related proteins in human astrocytomas: identification of Nanog as a predictor of survival. *Int J Cancer* 2014; 134: 1123-1131 [PMID: 24037901 DOI: 10.1002/ijc.28441]

14 Darini CY, Pisani DF, Hofman P, Pedeutour F, Sudaka I, Chomienne C, Dani C, Ladoux A. Self-renewal gene tracking to identify tumour-initiating cells associated with metastatic potential. *Oncogene* 2012; 31: 2438-2449 [PMID: 21927026 DOI: 10.1038/onc.2011.421]

15 Sartori R, Sandri M. Bone and morphogenetic protein signalling and muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 215-220 [PMID: 25807347 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000172]

16 Haramis AP, Begthel H, van den Born M, van Es J, Jonkheer S, Offerhaus GJ, Clevers H. De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science* 2004; 303: 1684-1686 [PMID: 15017003 DOI: 10.1126/science.1093587]

17 Tasca A, Stemig M, Broege A, Huang B, Davydova J, Zwijsen A, Umans L, Jensen ED, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Smad1/5 and smad4 expression are important for osteoclast differentiation. *J Cell Biochem* 2015; 116: 1350-1360 [PMID: 25711193 DOI: 10.1002/jcb.25092]

18 Peng J, Yoshioka Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Kharma B, Murakami R, Abiko K, Murphy SK, Konishi I. The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer-a potential therapeutic target. *Mol Carcinog* 2015 Feb 7. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25663289 DOI: 10.1002/mc.22283]

19 Jee MJ, Yoon SM, Kim EJ, Choi HJ, Kim JW, Sung RH, Han JH, Chae HB, Park SM, Youn SJ. A novel germline mutation in exon 10 of the SMAD4 gene in a familial juvenile polyposis. *Gut Liver* 2013; 7: 747-751 [PMID: 24312718 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.6.747]

20 Yamaguchi J, Nagayama S, Chino A, Sakata A, Yamamoto N, Sato Y, Ashihara Y, Kita M, Nomura S, Ishikawa Y, Igarashi M, Ueno M, Arai M. Identification of coding exon 3 duplication in the BMPR1A gene in a patient with juvenile polyposis syndrome. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 1004-1008 [PMID: 25129392 DOI: 10.1093/jjco/hyu111]

21 Fausett SR, Brunet LJ, Klingensmith J. BMP antagonism by Noggin is required in presumptive notochord cells for mammalian foregut morphogenesis. *Dev Biol* 2014; 391: 111-124 [PMID: 24631216 DOI: 10.1016/j.ydbio.2014.02.008]

22 Chen Y, Roohani-Esfahani SI, Lu Z, Zreiqat H, Dunstan CR. Zirconium ions up-regulate the BMP/SMAD signaling pathway and promote the proliferation and differentiation of human osteoblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0113426 [PMID: 25602473 DOI: 10.1371/journal.pone.0113426.eCollection]

23 Liou SF, Hsu JH, Chu HC, Lin HH, Chen IJ, Yeh JL. KMUP-1 promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways and signaling of BMP-2/Smad1/5/8 and Wnt/β-catenin. *J Cell Physiol* 2014 Dec 23. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25536014 DOI: 10.1002/jcp.24904]

24 Zhang T, Wen F, Wu Y, Goh GS, Ge Z, Tan LP, Hui JH, Yang Z. Cross-talk between TGF-beta/SMAD and integrin signaling pathways in regulating hypertrophy of mesenchymal stem cell chondrogenesis under deferral dynamic compression. *Biomaterials* 2015; 38: 72-85 [PMID: 25453975 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.010]

25 Kel JM, Girard-Madoux MJ, Reizis B, Clausen BE. TGF-beta is required to maintain the pool of immature Langerhans cells in the epidermis. *J Immunol* 2010; 185: 3248-3255 [PMID: 20713882 DOI: 10.4049/jimmunol.1000981]

26 Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, Day F, Li S, Tsui C, Lipton L, Desai J, Jones IT, McLaughlin S, Ward RL, Hawkins NJ, Ruszkiewicz AR, Moore J, Zhu HJ, Mariadason JM, Burgess AW, Busam D, Zhao Q, Strausberg RL, Gibbs P, Sieber OM. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 725-735 [PMID: 23139211 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2706]

27 Farrall AL, Riemer P, Leushacke M, Sreekumar A, Grimm C, Herrmann BG, Morkel M. Wnt and BMP signals control intestinal adenoma cell fates. *Int J Cancer* 2012; 131: 2242-2252 [PMID: 22344573

DOI: 10.1002/ijc.27500]
28 Mamuya FA, Duncan MK. aV integrins and TGF-β-induced EMT: a circle of regulation. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 445-455 [PMID: 21883891 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01419.x]
29 Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF-β Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett* 2013; 341: 30-40 [PMID: 23474494 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048]
30 Sabe H. Cancer early dissemination: cancerous epithelial-mesenchymal transdifferentiation and transforming growth factor β signalling. *J Biochem* 2011; 149: 633-639 [PMID: 21478191 DOI: 10.1093/jb/mvr044]
31 Kern U, Wischnewski V, Biniossek ML, Schilling O, Reinheckel T. Lysosomal protein turnover contributes to the acquisition of TGFβ-1 induced invasive properties of mammary cancer cells. *Mol Cancer* 2015; 14: 39 [PMID: 25744631 DOI: 10.1186/s12943-015-0313-5]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2549

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2549-2554
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用

李 妮, 佘菲菲, 林 旭

李妮, 西安医学院医学技术系 陕西省西安市 710021
佘菲菲, 林旭, 福建医科大学病原生物学系 福建省福州市 350004
李妮, 讲师, 硕士研究生, 主要从事微生物的感染与诊断研究.
陕西省教育厅科研计划基金资助项目, No. 14JK1626
作者贡献分布: 此课题由佘菲菲与林旭设计; 研究过程由李妮操作完成; 研究所用试剂与分析工具由佘菲菲提供; 数据分析由李妮完成; 本论文由李妮完成.
通讯作者: 佘菲菲, 教授, 350004, 福建省福州市交通路88号, 福建医科大学病原生物学系. cylsff@tom.com
电话: 0591-22862539
收稿日期: 2015-03-19 修回日期: 2015-04-04
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection

Ni Li, Fei-Fei She, Xu Lin

Ni Li, Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China
Fei-Fei She, Xu Lin, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China
Supported by: Scientific Research Project of Education Department of Shaanxi Province, No. 14JK1626
Correspondence to: Fei-Fei She, Professor, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, 88 Jiaotong Road, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. cylsff@tom.com
Received: 2015-03-19 Revised: 2015-04-04
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility of recombinant *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) outer inflammatory protein A (OipA) peptide as a clinical diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection.

METHODS: Serum and gastric mucosa biopsy specimens were obtained from 285 patients who underwent gastroscopy. *H. pylori* strains were isolated from urease positive samples and some urease negative samples. Isolated strains were identified by microscopy, urease test and 16S rRNA PCR. OipA and cytotoxin-associated gene A (*cagA*) of the isolates were obtained by PCR and the *oipA* signal region was analyed after sequencing. OipA antibody in serum specimen was detected using purified recombinant OipA6 peptide, and CagA antibody was detected by indirect ELISA using a commercial kit. The results of *oipA* gene and OipA antibody as well as OipA antibody and CagA antibody were compared. The feasibility of OipA6 as a diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection was evaluated.

RESULTS: A total of 83 isolated *H. pylori* were obtained, of which 66 was positive for *oipA* signal region (signal region was on in 62, and undefined in 4), and 59 was positive for *cagA*. The sensitivity, specificity and consistency rate of recombination antigen OipA6 were 95.16%, 95.83% and 95.28%, respectively, which were all higher than those of CagA (77.97%, 87.50% and 80.72%).

CONCLUSION: Recombinant OipA peptide may be used as an antigen for detection of high virulent *H. pylori* infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
目前幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的血清学检查主要是针对是否感染细菌, 不能对感染菌株的毒性强弱作出区分. 人群中*H. pylori*高度的感染率和相对较低的发病率提示, 寻找新的毒力标志, 针对高毒力菌株感染的检测, 将会对临床*H. pylori*的预防、诊断、治疗提供帮助.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白, *H. pylori*在体内的定植密度增加、对胃黏膜上皮的黏附性增强、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、同严重消化系统疾病发生也息息相关, 日益成为高毒力*H. pylori*关注的热点.

Key Words: High virulent *Helicobacter pylori*; Recombinant OipA peptide; CagA; Sensitivity; Specificity

Li N, She FF, Lin X. Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2549-2554 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2549

摘要

目的: 评价前炎症蛋白(outer inflammatory protein A, OipA)重组抗原应用于临床诊断高毒力幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的可行性.

方法: 收集临床行胃镜检查患者的血清和活检胃组织标本285份, 对组织快速尿素酶实验阳性和部分阴性的活检标本进行*H. pylori*分离培养, 分离菌经涂片染色、尿素酶实验和16S rRNA PCR鉴定后, PCR扩增其*oipA*和细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, *cagA*), 测序分析*oipA*信号区的开关状态; 以重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体, 用CagA抗体检测试剂盒测定CagA抗体, 比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果, 以及OipA抗体与CagA抗体的检测结果, 评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性.

结果: 组织标本分离培养获得83株*H. pylori*, 其中66株*oipA*基因信号区阳性, 经测序分析62株*oipA*基因信号区呈开放状态, 4株开关状态不能确定, 59株*cagA*基因阳性; 以OipA6重组抗原检测血清抗体的敏感性、特异性和一致率分别为95.16%、95.83%和95.28%, 均高于CagA的77.97%、87.50%和80.72%.

结论: 应用OipA重组抗原检测高毒力*H. pylori*感染是可行的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌高毒株; OipA重组抗原; CagA; 敏感性; 特异性

核心提示: 本研究以重组功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)6为抗原经间接ELISA法检测临床血清标本中的OipA抗体, 用细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A protein, CagA)抗体检测试剂盒测定CagA抗体, 比较*oipA*基因和抗体检测结果, 以及*cagA*基因与CagA抗体的检测结果, 评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性.

李妮, 佘菲菲, 林旭. 前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2549-2554 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2549

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的血清学诊断主要是通过检测抗*H. pylori*抗体, 但是*H. pylori*抗体仅仅是针对是否感染*H. pylori*的检测, 并不能区分感染的菌株毒性强弱, 由于*H. pylori*在人群中高度的感染率, 因此只检测是否感染意义不是很大[1,2]. 而且因为*H. pylori*抗体检测的敏感性和特异性问题, 并不能作为*H. pylori*感染诊断的“金标准”, 也是*H. pylori*非侵入性检查的瓶颈[3]. 由功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, *oipA*)基因编码的OipA蛋白, 是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白, *H. pylori*在体内的定植密度增加、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、严重的消化系统疾病都与OipA息息相关[4-9]. 而且OipA协同其他毒力因子, 增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性[10-15]. 期望通过原核或者昆虫表达系统进行*oipA*全长基因的表达, 以期获得完整的OipA蛋白的实验未取得成功[16,17]. 本研究拟以*oipA*基因片断表达产物OipA6重组肽段为标准, 进行高毒力*H. pylori*感染的诊断, 并且与细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A protein, CagA)检测结果相比较, 旨在为诊断高毒力*H. pylori*感染奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*国际标准株NCTC11637来源于中国疾病预防控制中心传染病研究所; 大肠杆菌BL-21为Invitrogen公司产品; OipA6重组肽段来自福建省感染与肿瘤重点实验室, 为*oipA*基因片段的表达产物, 经分离纯化分析, 具有良好的免疫原性[18].

1.2 方法

1.2.1 引物设计: 根据Genbank的*H. pylori*

相关报道
研究显示, 高毒力*H. pylori*感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤, 因而早期诊断并及时根除高毒力*H. pylori*具有重要的意义. *OipA*阳性的*H. pylori*菌株毒性很高.

表 1 引物及其序列和用途

引物	序列	用途
pF-6	5'-CGGGATCCGGCGTTCGTTGGAGCGG-3'	扩增*oipA*基因片断
pR	5'-CGGAATTCATGTTTGTTTTTAAAGTTA-3'	
SF	5'-TCTTAAAACCAAAGAAAAACC-3'	分析*oipA*基因信号区
SR	5'-ACAGAACCAACGCCACCAA-3'	
CF	5'-ATAATGCTAAATTAGACAACTTGAGCGA-3'	检测*cagA*基因
CR	5'-TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT-3'	
16F	5'-GTCATGACGGGTATCC-3'	鉴定*H. pylori*
16R	5'-ACTTCACCCCAGTCGCTG-3'	

oipA: 功能性前炎症蛋白基因; *cagA*: 细胞毒素相关基因A; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

创新盘点

本研究通过重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体, 比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果, 评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性, 相关研究报道尚未见到.

cagA、*oipA*和16S rRNA序列, 在*oipA*开放读码框架内设计引物pF-6/pR和SF/SR, 分别用以扩增*oipA*基因片断以及分析*oipA*信号区序列; 设计*cagA*开放读码框架内引物CF/CR以及*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R, 分别用于检测*cagA*基因以及鉴定*H. pylori*(表1).

1.2.2 临床标本收集、细菌分离培养及鉴定: 从福建医科大学附属医院胃镜室收集活检胃组织标本及相应血清标本285例(男157例、女128例, 平均年龄44.4岁). 血清置-80 ℃保存. 活检胃组织, 部分作尿素酶实验(试剂盒购自福建省三明市三强公司产品), 部分置0.5 mL布氏培养液中用匀浆器磨碎后于布氏血平板上微需氧培养3-5 d, 培养物经快速尿素酶实验和革兰氏染色镜检, 初步判断为*H. pylori*者, 收集菌落于50 μL ddH_2O中, 100 ℃水浴10 min, 8000 r/min离心5 min, 取上清*H. pylori* DNA为模板, 用*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R进行PCR, 反应条件: 94 ℃ 5 min, (94 ℃ 30 s, 55 ℃ 30 s, 72 ℃ 1 min)×40, 72 ℃ 5 min, 产物用1.0%的琼脂糖凝胶电泳.

1.2.3 *oipA*基因信号区开关状态的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*oipA*信号区引物SF/SR进行PCR, 反应条件: 94 ℃ 5 min, (94 ℃ 30 s, 55 ℃ 1 min, 72 ℃ 1 min)×30, 72 ℃ 5 min. PCR产物纯化后送测序并用Clustalx和Bioedit分析*oipA*基因的开关状态: 当*oipA*基因信号肽编码区5'末端的CT双核苷酸数目有6、9、(1+3)、(2+3)、(1+2)、(1+1+1)、(1+1+2)个时, 信号肽位于基因读码框架之内, 为“开放”(“on”)状态, 即功能性*oipA*基因(functional *oipA*); 当5'末端有5个或者7个CT双核苷酸时, 信号肽位于基因读码框架之外, 为“关闭”(“off”)状态, 即非功能性*oipA*基因(nonfunctional *oipA*)[4,18].

1.2.4 间接ELISA法检测OipA抗体: 用OipA6重组肽段为包被抗原, 间接ELISA法检测血清标本中的OipA抗体, 同时以*H. pylori* NCTC11637水煮蛋白为阳性对照、大肠杆菌BL-21水煮蛋白为阴性对照, 包被液为空白对照, 依次加入1∶100稀释的血清标本100 μL、1∶4000稀释的HRP标记的抗人IgG(北京中杉金桥公司)100 μL、TMB显色液、终止液, 以空白对照孔调零测定450 nm波长*A*值. 血清标本检测结果判断标准为, 阳性: 标本吸光度*A*值≥2.1倍阴性对照; 阴性: 标本吸光度*A*值<2.1倍阴性对照为阴性.

1.2.5 *cagA*基因以及CagA抗体的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*cagA*引物CF/CR进行PCR, 反应条件: 94 ℃预变性5 min, 94 ℃变性30 s, 55 ℃退火30 s, 72 ℃延伸1.5 min, 循环30次, 72 ℃延伸5 min. 用产细胞毒素*H. pylori* IgG抗体酶免疫检测试剂盒(上海晶莹生物技术有限公司)来检测血清标本中的CagA抗体, 同时设阳性对照2孔(阳性对照血清各100 μL)和阴性对照(阴性对照血清各100 μL)以及空白对照(样品稀释液100 μL), 依次加入样品稀释液100 μL、血清标本5 μL、酶标记抗体100 μL、显色液、终止液, 空白调零, 测定450 nm*A*值.

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计分析, χ^2检验比较样本率之间的差异, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 细菌分离培养及鉴定 285例胃黏膜组织标本中, 组织尿素酶实验阳性107例、阴性178例;

应用要点
应用重组OipA6建立间接ELISA法检测相应抗体, 特异性和敏感性均较高, 对高毒力*H. pylori*感染的诊断具有重要意义.

表 2　66株*H. pylori*信号区AG(CT)重复序列分析结果

AG(CT)重复数目	AG(CT)重复区序列	基因状态	合计(菌株)
6	AACG(AA)AGAGAGAGAGAGTTAG	on	6
9	AACGAGAGAGAGAGAGAGAGAGTTAG	on	1
1+3	AACGAGAAAAAGAGAGCTAG	on	37
1+1+1	AACGAGAAAGACAGAAAGAG	on	8
2+3	AACGAGAGAAAGAGAGTTAG	on	4
1+1+2	AACGAGAAAGACAGAGTGAG	on	2
1+2	AACGAGAAAAACAGAGTTAG	on	4
2+2	AACGAGAGAAAGAGAAAGAG	?[1]	1
1/(1+1)	AACGAAAAAAAGAAAGTTAG	?[1]	3

[1]无法判断; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

对其中187例(尿素酶实验阳性107例、阴性80例)标本进行*H. pylori*分离培养, 对培养物进行尿素酶生化实验、革兰染色形态学镜检和16S rRNA PCR鉴定, 确定有83株*H. pylori*, 其中74株分离自组织尿素酶实验阳性者(74/107例), 9株分离自组织尿素酶实验阴性者(9/80例).

2.2 *oipA*基因开关状态及血清OipA抗体的检测　经PCR检测, 83株*H. pylori*中有66株菌*oipA*基因阳性, 产物经凝胶电泳, 证实与预期424 bp大小一致, *oipA*基因检出率为79.5%(66/83). PCR产物序列分析显示: 在66株*H. pylori*中4株*oipA*基因信号区开关状态无法判断, 62株信号肽位于基因读码框架之内, 为功能性的*oipA*, 检出率74.7%, 开放性*oipA*基因中信号区AG(CT)重复数目为(1+3)个的最为普遍(59.68%); AG(CT)重复数目为9个的最少(1.61%)(表2).

检测62例功能性*oipA*基因阳性患者的血清标本, 以及44例功能性*oipA*阴性者血清标本(包括17例来源于*oipA*基因阴性, 27例来源于无*H. pylori*感染者的血清)中的OipA抗体, 与*oipA*基因检测结果比较, 以OipA6作为抗原检测OipA抗体的敏感性为95.16%(59/62), 特异性为95.45%(42/44), 一致率为95.28%, 如表3. 另外, 4例不能确定*oipA*功能状态的标本, 血清OipA抗体均为阴性.

2.3 *cagA*基因以及CagA抗体的检测　83株*H. pylori*其中59例*cagA*基因阳性, 24例*cagA*基因阴性, 阳性率为71.08%. 检测59例*cagA*基因PCR阳性的血清标本, 及24例*cagA*基因PCR阴性的血清标本的CagA抗体, 阳性率为59.02%, 比较血清CagA抗体与*cagA*基因检测结果, 如表4, 结果显示, CagA抗体检测的敏感性为77.97%(46/59), 特异性为87.50%(21/24), 一致率为80.72%.

表 3　OipA抗体与*oipA*基因

OipA抗体	功能性*oipA*基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	59	2	61
阴性	3	42	45
合计	62	44	106

OipA: 功能性前炎症蛋白.

表 4　CagA抗体与*cagA*基因

CagA抗体	*cagA*基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	46	3	49
阴性	13	21	34
合计	59	24	83

CagA: 细胞毒素相关基因A蛋白.

3 讨论

*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡以及胃癌都有密切关系, 但是感染后的不同疾病结局, 除了与被感染者的体质、感染后的生存环境有关之外, 与菌株本身的多态性, 即基因组的多样性密切相关, 特别是毒力基因, 更多会引起严重的消化系统疾病[7,19,20]. 因此尽管人群中*H. pylori*感染率很高, 但发生消化性疾病的仅有10%[21]. 对于高毒力菌株感染的诊断, 将有助于指导临床上决定对感染者是否要进行根除性的治疗. *H. pylori*感染检测的常规方法, 如尿素酶

实验、细菌培养、组织学检查、尿素呼气试验、粪便抗原[22]等, 只能判断患者是否有*H. pylori*感染, 无法判断感染菌毒力的高低. 而对于是否感染高毒力*H. pylori*, 目前主要通过抗*H. pylori* CagA抗体的检测. 然而, 更多研究结果显示, CagA检测的敏感性和特异性都值得商榷, 为临床上快速诊断高毒株*H. pylori*感染设置了巨大的障碍[23,24]. 本研究组对CagA抗体的检测显示, 敏感性和特异性均<72%. 本研究中, 83株临床分离的*H. pylori*, *cagA*基因阳性59例(71.02%), 而CagA抗体阳性的只有49例(59.02%), 与基因检测结果相比抗体检测的敏感性、特异性和一致率分别为77.97%、87.50%和80.72%, 再次证明, 以CagA为标准来判断高毒性*H. pylori*的感染, 已经不是一个科学的标准了, 因此, 寻求一种既可以检测高毒株*H. pylori*、同时敏感性和特异性都很高的检测方法, 是有效诊断高毒力*H. pylori*感染的出路.

OipA在严重消化系统疾病感染中检出率很高, 而且感染者的中性粒细胞浸润程度严重、黏膜IL-8水平较高、细菌定植的密度较大[4-6]. *oipA*协同*H. pylori*的毒力因子vacA、babA2等, 增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性[12,25,26]. 很多资料表明, 与*cagA*相比, 功能型*oipA*与严重消化系统疾病的关系更为密切[27]. 因此, 用*oipA*代替*cagA*作标志, 对严重的消化系统疾病的筛选具有重要的意义.

*oipA*基因有两种状态: 功能性和非功能性[4,7]. 这两种功能状态受*oipA*基因5'末端CT双核苷酸数目的调节. 本研究中, 有62株*oipA*基因信号区处于开放状态, 是功能性的, 其中CT重复数目为(1+3)个的最为普遍(37/62 = 59.68%); CT重复数目为9个的最少(1/62 = 1.61%); 没有菌株信号区关闭, 即未检测到非功能性的*oipA*; 有4株*oipA*基因无法判断功能状态. 功能性*oipA*基因表达OipA蛋白, 可检测到相应抗体; 非功能性*oipA*基因不表达OipA蛋白, 检测不到相应抗体[4,20]. 本研究中, 有62例*H. pylori*具有功能性*oipA*, 可表达OipA蛋白, 产生相应的抗体; 44例非功能性*oipA*, 不表达OipA蛋白, 不产生相应的抗体. 抗体检测结果显示, 其敏感性、特异性和一致率高于90%(敏感性95.16%、特异性95.45%、一致率95.28%), 均高于CagA抗体(敏感性、特异性和一致率分别为77.97%、87.50%和80.72%%). 3例具有功能性*oipA*基因的血清标本未检出OipA抗体, 可能与患者处于感染早期阶段、或是抗体滴度低有关[28]. 2例非功能性*oipA*基因的血清OipA抗体阳性, 资料回顾此2例胃组织活检标本均未分离培养到细菌, 可能是标本取材不当, 未分离出*H. pylori*; 或因既往感染的细菌已从体内清除, 抗体仍然存在.

名词解释

毒力因子(virulence factor): 指病原菌产生的涉及与宿主相互作用, 在感染过程中直接导致宿主病理损伤的因子, 也包括涉及毒力因子的表达及其功能发挥的相关因子, 相关因子的功能有调控毒力基因的表达; 通过翻译修饰、合成或分泌过程参与毒力因子的活化或者与其活性相关.

4 参考文献

1 Ding H, Han Y, Huang A, Meng Y, Hu H, Li X. [Preparation, identification and application of monoclonal antibody against urease subuint B of Helicobacter pylori]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 1278-1281 [PMID: 25481185 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.096]

2 Liu C, Wang YM, Li ZX, Zhang L, Ma JL, Zhou T, You WC, Pan KF. [Serological assessment of Helicobacter pylori-specific antibodies and their association with gastric lesions in a high-risk population]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2013; 35: 547-551 [PMID: 24257311]

3 Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh TD, Ta L, Mai HB, Le HS, Ho DQ, Hoang HH, Matsuhisa T, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Fujioka T, Yamaoka Y, Moriyama M. Clinical relevance of cagPAI intactness in Helicobacter pylori isolates from Vietnam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 651-660 [PMID: 20372956 DOI: 10.1007/s10096-010-0909-z]

4 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]

5 Chen J, Li N, She F. Helicobacter pylori outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.Vaccine.2014.09.014]

6 Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol* 2014; 10: 1487-1500 [PMID: 25052757 DOI: 10.2217/fon.14.29]

7 Zhang J, Qian J, Zhang X, Zou Q. Outer membrane inflammatory protein A, a new virulence factor involved in the pathogenesis of Helicobacter pylori. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 7807-7814 [PMID: 25096514 DOI: 10.1007/s11033-014-3673-9]

8 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN. In vitro suppression of dendritic cells by Helicobacter pylori OipA. *Helicobacter* 2014; 19: 136-143 [PMID: 24495278 DOI: 10.1111/hel.12107]

9 Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. Helicobacter pylori outer membrane proteins on gastric mucosal interleukin 6 and 11 expression in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1677-1684 [PMID: 21679252 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06817.x]

10 Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter

同行评价

本文研究设计合理, 方法科学, 具有一定的创新性和学术价值, 对高毒力*H. pylori*感染的诊断具有意义.

pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 629-641 [PMID: 20938460 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154]

11 Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in Helicobacter pylori. *J Dig Dis* 2013; 14: 341-349 [PMID: 23452293 DOI: 10.1111/1751-2980.12054]

12 Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. Helicobacter pylori oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 335-340 [PMID: 21937185 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.008]

13 Yamaoka Y. [Virulence factors of Helicobacter pylori: up-to-date]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107: 1262-1272 [PMID: 20693750]

14 Chen J, Lin L, Li N, She F. Enhancement of Helicobacter pylori outer inflammatory protein DNA vaccine efficacy by co-delivery of interleukin-2 and B subunit heat-labile toxin gene encoded plasmids. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 85-92 [PMID: 22150716 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00409.x]

15 Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]

16 Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Correlation between Helicobacter pylori OipA protein expression and oipA gene switch status. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2279-2281 [PMID: 15131212]

17 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Noori S, Moazzeni SM, Khoramabadi N. Cloning, expression, purification and toxicity evaluation of Helicobacter pylori outer inflammatory protein A. *Indian J Microbiol* 2013; 53: 391-394 [PMID: 24426141 DOI: 10.1007/s12088-013-0383-2]

18 佘菲菲, 李妮, 林旭. 幽门螺杆菌oipA基因片段的克隆表达及抗原性分析. 中国免疫学杂志 2009; 25: 351-355

19 Kim JY, Kim N, Nam RH, Suh JH, Chang H, Lee JW, Kim YS, Kim JM, Choi JW, Park JG, Lee YS, Lee DH, Jung HC. Association of polymorphisms in virulence factor of Helicobacter pylori and gastroduodenal diseases in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 984-991 [PMID: 24372834 DOI: 10.1111/jgh.12509]

20 Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of Helicobacter pylori oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 555 [PMID: 24256489 DOI: 10.1186/1471-2334-13-555]

21 Armitano RI, Matteo MJ, Goldman C, Wonaga A, Viola LA, De Palma GZ, Catalano M. Helicobacter pylori heterogeneity in patients with gastritis and peptic ulcer disease. *Infect Genet Evol* 2013; 16: 377-385 [PMID: 23523597 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.02.024]

22 Segamwenge IL, Kagimu M, Ocama P, Opio K. The utility of the helicobacter pylori stool antigen test in managing dyspepsia: an experience from a low resource setting. *Afr Health Sci* 2014; 14: 829-834 [PMID: 25834490]

23 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]

24 Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis. *FEBS J* 2011; 278: 1190-1202 [PMID: 21352489 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x]

25 Li X, Liu S, Luo J, Liu A, Tang S, Liu S, Yu M, Zhang Y. Helicobacter pylori induces IL-1β and IL-18 production in human monocytic cell line through activation of NLRP3 inflammasome via ROS signaling pathway. *Pathog Dis* 2015; 73: pii: ftu024 [PMID: 25834143]

26 Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for Helicobacter pylori pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 92 [PMID: 22919683 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00092]

27 Posselt G, Backert S, Wessler S. The functional interplay of Helicobacter pylori factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 77 [PMID: 24099599 DOI: 10.1186/1478-811X-11-77]

28 Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 371503 [PMID: 22829807 DOI: 10.1155/2012/371503]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2555

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2555-2561
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞

杜亚萍, 王富军, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞, 河北医科大学第四医院内分泌科 河北省石家庄市 050011
宋光耀, 任路平, 河北省人民医院内分泌科 河北省石家庄市 050057
杜亚萍, 住院医师, 主要从事内分泌科疾病的诊治研究.
作者贡献分布: 实验研究由杜亚萍与王富军完成; 课题设计由宋光耀完成; 数据分析由杜亚萍、宋光耀、刘月芹及丁海霞完成; 临床资料收集由杜亚萍、王富军、任路平、刘月芹、张玉娜、齐会卿及丁海霞完成; 实验试剂由宋光耀提供.
通讯作者: 宋光耀, 教授, 主任医师, 050057, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院内分泌科.
sguangyao2@163.com
电话: 0311-85988345
收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-28
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Ya-Ping Du, Guang-Yao Song, Fu-Jun Wang, Lu-Ping Ren, Yue-Qin Liu, Yu-Na Zhang, Hui-Qing Qi, Hai-Xia Ding

Ya-Ping Du, Fu-Jun Wang, Yue-Qin Liu, Yu-Na Zhang, Hui-Qing Qi, Hai-Xia Ding, Department of Endocrinology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Guang-Yao Song, Lu-Ping Ren, Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050057, Hebei Province, China
Correspondence to: Guang-Yao Song, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050057, Hebei Province, China. sguangyao2@163.com
Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-28
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To observe the influence of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and the mechanism involved.

METHODS: This was a prospective randomized controlled clinical study. Patients with type 2 diabetes mellitus were divided into either an oxymatrine treatment group or an untreated group. Glucose oxidase method was used to detect serum fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS). The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and homeostasis model assessment of insulin sensitivity index (HOMA-ISI) were also detected. ELISA was carried out to detect the serum levels of reactive oxygen species (ROS) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). Western blot was used to detect the expression of protein kinase B (AKT), p-AKT, glycogen synthase kinase-3α/β (GSK3α/β), and p-GSK3α/β proteins.

RESULTS: FBG, FINS and HOMA-IR significantly decreased and HOMA-ISI increased in the oxymatrine treatment group compared with the untreated group ($P < 0.05$). Serum levels of ROS and TNF-α in the oxymatrine treatment group decreased significantly compared with the untreated group ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that the total protein levels of AKT and GSK3α/β were unchanged ($P > 0.05$), but the expression of p-AKT and p-GSK3α/β significantly increased in the oxymatrine treatment group compared with the untreated group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Oxymatrine can reduce FBG and FINS, and improve insulin resistance by reducing the production of serum ROS and TNF-α and by influencing the photophosphorylation of key proteins (such as AKT and GSK3α/β) in the insulin resistance-related signaling pathways.

背景资料
氧化苦参碱具有多种生物活性, 如具有利尿、抗病原体、免疫作用, 临床上主要用于治疗慢性乙型肝炎, 肝纤维化. 近年来发现, 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用, 而用于2型糖尿病治疗的具体机制并不明了.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

研发前沿
氧化苦参碱能改善胰岛素抵抗，具有降糖的作用，这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Insulin resistance; Reactive oxygen species; Tumor necrosis factor-α; Insulin signaling pathways

Du YP, Song GY, Wang FJ, Ren LP, Liu YQ, Zhang YN, Qi HQ, Ding HX. Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2555-2561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2555.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2555

摘要

目的: 通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中活性氧(reactive oxygen species, ROS)、炎症因子肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 探究氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其机制, 为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供一定的科学依据.

方法: 采用1∶1随机对照病例研究方法, 将研究对象分为氧化苦参治疗组和未治疗对照组, 采用葡萄糖氧化酶法检测两组患者空腹血糖、空腹胰岛素水平; 比较两组胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitivity index, HOMA-ISI)采用ELISA检测两组患者血清中ROS、TNF-α含量; 采用Western blot检测两组蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、p-AKT、糖原合成酶激酶3α/β(glycogen synthase kinase-3α/β, GSK3α/β)、p-GSK3α/β变化情况.

结果: 葡萄糖氧化酶实验结果显示, 经氧化苦参碱治疗后的患者与对照组相比, 空腹血糖、空腹胰岛素显著降低(P<0.05), HOMA-IR降低(P<0.05), HOMA-ISI增加(P<0.05); ELISA结果显示, 经氧化苦参碱治疗后的患者血清中ROS、TNF-α含量显著低于对照组患者(P<0.05); Western blot结果显示, 经氧化苦参碱处理后的肝细胞总蛋白AKT、GSK3α/β含量不变(P>0.05), 而p-AKT、p-GSK3α/β均明显增加(P<0.05).

结论: 氧化苦参碱可降低空腹血糖、空腹胰岛素含量, 一方面通过减少ROS、炎症因子的产生, 改善胰岛素抵抗; 另一方面可以影响胰岛素信号传导通路中关键分子AKT、GSK3α/β的磷酸化, 从而改善胰岛素抵抗, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了基础依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 氧化苦参碱; 胰岛素抵抗; 活性氧; 肿瘤坏死因子α; 胰岛素信号通路

核心提示: 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体活性氧产生、减少血清炎症因子等作用, 对临床治疗胰岛素抵抗适应证提供了理论依据.

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2555-2561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2555.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2555

0 引言

氧化苦参碱, 又称苦参素, 是从豆科属植物苦参或平科植物广豆根中分离出来的一种生物碱[1], 具有利尿、抗病原体、调血脂、抗氧化、抗炎、抗癌等功效. 有研究[2-5]发现, 氧化苦参碱对肺癌、胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖具有抑制作用, 也有文献报道[6-8], 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用. 胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定. 胰岛素抵抗易导致代谢综合征和2型糖尿病. 有研究[9-12]表明, 氧化应激可诱导胰岛素抵抗, 氧化应激是指机体内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加或者清除能力下降导致机体和细胞的损伤, 因此, 在胰岛素抵抗发生过程中, 氧化应激水平增加, 同时, 机体内炎症因子等含量也明显增加.

蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和糖原合成酶激酶3α/β(glycogen synthase kinase-3α/β, GSK3α/β)是胰岛素信号通路中的两个关键蛋白分子, 对于胰岛素信号通路的激活和传导起了重要作用, AKT和GSK3α/β磷酸化的增强提示机体内胰岛素抵抗减弱或有改善, 同时, 机体对胰岛素的敏感度增加[13-15]. 本研究通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素

(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中ROS、炎症因子肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供一定的科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 临床研究对象的纳入: (1)随机选取2013-01-01/2014-01-01河北医科大学第四医院内分泌科收治的使用氧化苦参碱治疗的2型糖尿病患者30例(平均年龄36.72岁±3.15岁), 以及2013-01-01/2014-01-01河北医科大学第四医院收治的未使用氧化苦参碱治疗的2型糖尿病患者30例, 作为对照组(平均年龄35.14岁±2.86岁); (2)根据医学论理学原则, 研究前应对研究对象进行告知和讲解, 确保所有研究对象充分了解相关信息, 并签署知情同意书; (3)研究对象无其他病理因素.

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存: 实验对象在实验前10 h禁食, 氧化苦参碱治疗组(给予患者口服氧化苦参碱, 3次/d, 每次300 mg), 于治疗第8周时的清晨空腹抽取肘静脉血4 mL, 装在有肝素抗凝的离心管中, 混匀, 离心(5000 r/min, 10 min).

1.2.2 实验室检测: (1)采用日立全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量: 将患者的血清标本直接加在生物试剂板上, 以标本中的水为溶剂, 使血液中的预测的TG和TC与生物试剂反应面上的固化试剂进行生化反应, 测定其吸光度; (2)采用葡萄糖氧化酶法测定FBG: 在625 nm波长下通过测定反应所生成的蓝色物质的吸光度计算样品中葡萄糖的含量[16]; (3)HOMA评价胰岛β细胞功能以及胰岛素抵抗情况: 胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = FINS×FBG/22.5; 胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitivity index, HOMA-ISI) = In[22.5/(FBG×FINS)][17]; (4)采用胰岛素释放实验测定FINS: 首先, 于禁食10 h后的清晨抽取肘静脉血; 其次, 受试者在5 min内饮完含有75 g葡萄糖粉的水溶液250-300 mL, 从喝第一口糖水计时间, 1、2、3 h分别抽血样本; 最后, 采用BACKMAN全自动化学发光免疫分析仪, 通过酶联免疫化学发光法测定FINS; (5)采用ELISA检测血清中ROS、炎症因子TNF-α含量: 将不同浓度的标准品各0.1 mL依次加入一排7孔中, 加入稀释的待检测样品0.1 mL, 置于37 ℃孵育90 min. 将抗体工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 ℃孵育60 min, 用PBS洗涤3次; 将ABC工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 ℃孵育30 min, 用PBS洗涤5次; 按每孔90 μL依次加入TMB显色液, 置于37 ℃避光反应15-20 min; 加入TMB终止液, 酶标仪在450 nm处测定吸光度[18]; (6)采用Western blot检测人肝细胞株HL7702经氧化苦参碱处理后AKT、p-AKT、GSK3α/β、p-GSK3α/β蛋白含量: 采用碧云天生产的BCA工作液对样品中的蛋白进行定量; 在样品中加入适量碧云天生产的5×的SDS-PAGE蛋白上样缓冲液. 沸水浴中3 min后上样, 电泳(80 V电压30 min, 100 V电压60 min), 电转膜仪转膜(200 mA 90 min), 用5%脱脂牛奶封闭, 随后于摇床上孵育一抗1 h, 4 ℃冰箱过夜, 次日继续孵育一抗1 h, 洗膜3次, 5 min/次, 孵育二抗2 h, 洗膜3次, 10 min/次. 用自动显影仪显影, 并分析条带灰度[19].

统计学处理 采用SPSS19.0对所得结果进行分析, 统计结果采用mean±SD表示. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床一般资料的分析 对临床一般资料的分析可知, 氧化苦参碱治疗组和对照组在使用氧化苦参碱治疗前, 患者在平均年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、TG、TC、FBG、FINS含量方面差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 治疗8 wk后, 两组HOMA稳态模型的比较 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者FBG、FINS含量明显低于对照组患者($P<0.05$); HOMA-IR明显低于对照组患者($P<0.05$); HOMA-ISI明显高于对照组患者($P<0.05$)(表2).

2.3 治疗8 wk后, 两组TG、TC的比较 由生化分析仪检测结果可知, 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者TG、TC明显低于对照组患者($P<0.05$)(表3).

2.4 血清中ROS、炎症因子TNF-α含量的检测 由ELISA结果可知, 给予患者氧化苦参碱治疗

相关报道
余小虎等研究发现氧化苦参碱联合二甲双胍对非酒精性脂肪肝有显著疗效且用药安全, 其作用机制可能与胰岛素抵抗指数及血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平的下降有关, 本文发现氧化苦参碱对2型糖尿病患者具有降糖、血清TNF-α水平和胰岛素抵抗的作用.

创新盘点

氧化苦参碱对2型糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体活性氧产生、减少血清炎症因子等作用, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据.

表 1 临床一般资料的分析 (n = 30, mean ± SD)

分组	BMI(kg/m^2)	平均年龄(岁)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)
氧化苦参碱组	27.78 ± 1.23	36.72 ± 3.15	6.87 ± 0.52	3.97 ± 0.24	7.43 ± 0.79	14.57 ± 1.38
对照组	26.53 ± 2.24	35.14 ± 2.86	6.54 ± 0.33	4.01 ± 0.35	7.21 ± 0.66	13.49 ± 2.07
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

BMI: 身体质量指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素.

表 2 治疗8 wk后两组HOMA稳态模型的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	HOMA-IR	HOMA-ISI	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)
氧化苦参碱组	2.57 ± 0.87	−0.14 ± 0.09	4.85 ± 0.78	7.67 ± 1.53
对照组	4.76 ± 0.52	−1.39 ± 0.12	7.17 ± 0.55	13.14 ± 1.69
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素.

表 3 治疗8 wk后两组TG、TC、血清中ROS、炎症因子TNF-α含量的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	ROS(U/mL)	TNF-α(μg/L)
氧化苦参碱组	5.12 ± 0.34	2.53 ± 0.15	392.47 ± 40.38	58.46 ± 9.98
对照组	6.44 ± 0.13	4.13 ± 0.27	480.69 ± 50.24	72.34 ± 10.62
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; ROS: 活性氧; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

8 wk后, 氧化苦参碱治疗组患者血清中ROS、炎症因子TNF-α的含量均明显低于未给予氧化苦参碱治疗组的患者(P<0.05)(表3).

2.5 经氧化苦参碱处理48 h后, 人肝细胞株HL7702中AKT、p-AKT、GSK3α/β、p-GSKα/β的蛋白表达情况 首先, 我们选用人肝细胞株HL7702进行实验, 实验分为两组, 一组预先用氧化苦参碱(20 mg/mL)孵育48 h, 另一组作为空白对照, 不加氧化苦参碱; 随后两组均加入胰岛素(10 μg/mL)刺激10 min, 收集蛋白. Western blot结果显示, 经氧化苦参碱处理后的HL7702总蛋白AKT、GSK3α/β含量不变(P>0.05), 而p-AKT、p-GSK3α/β均明显增加(P<0.05)(图1).

3 讨论

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定. 胰岛素抵抗的病因主要有: 遗传性因素、肥胖、长期高血糖、高游离脂肪酸血症、TNF增多、瘦素抵抗和脂联素水平的降低或活性减弱等[20-25]. 胰岛素信号通路中主要的两个蛋白AKT和GSK3α/β在细胞代谢、细胞周期调控、细胞生长凋亡等多种生物学过程中起到了重要作用, AKT和GSK3α/β磷酸化的增强提示机体内胰岛素抵抗减弱或有改善, 同时, 机体对胰岛素的敏感度增加[26-30].

氧化苦参碱是一种由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的生物碱. 一般为苦参总碱, 其主要成分有苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐定碱等多种生物碱, 其中, 以苦参碱、氧化苦参碱含量最高[31]. 已有报道[32-34]证明, 氧化苦参碱具有降血压、抗心律失常、抗病原微生物、平喘祛痰、利尿等作用. 近年来, 有文献报道[35], 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用. 本研究主要通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者FBG、FINS、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中ROS、炎症因子TNF-α

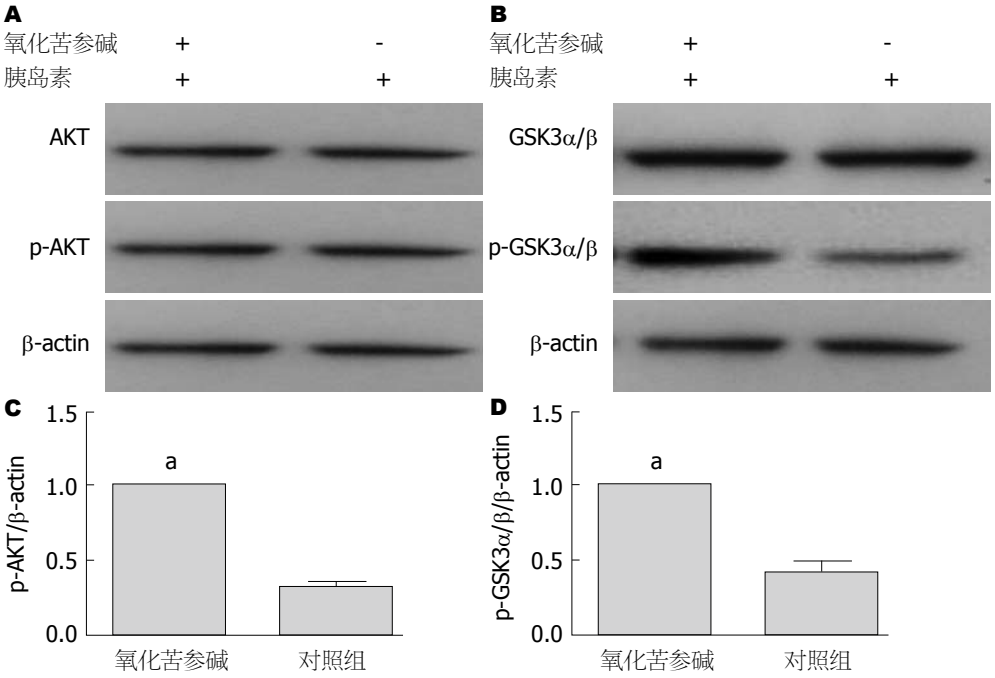


图 1　经氧化苦参碱处理48 h后, 人肝细胞株HL7702中AKT、p-AKT、GSK3α/β、p-GSK3α/β的蛋白表达情况(n = 6). A: 氧化苦参碱对AKT、p-AKT蛋白含量的影响; B: 氧化苦参碱对GSK3α/β、p-GSK3α/β蛋白含量的影响; C: 氧化苦参碱组与对照组p-AKT变化统计图; D: 氧化苦参碱组与对照组p-GSK3α/β变化统计图. ^{a}P<0.05 *vs* 对照组. AKT: 蛋白激酶B; GSK3α/β: 糖原合成酶激酶3α/β.

含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 探究氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其机制.

研究结果显示, 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者FBG、FINS含量明显低于对照组患者(P<0.05); HOMA-IR明显低于对照组患者(P<0.05); HOMA-ISI明显高于对照组患者(P<0.05); TG、TC明显低于对照组患者(P<0.05); 血清中ROS、炎症因子TNF-α的含量均明显低于对照组患者(P<0.05); 经氧化苦参碱处理后的HL7702总蛋白AKT、GSK3α/β含量不变(P>0.05), 而p-AKT、p-GSK3α/β均明显增加(P<0.05).

研究结果证明, 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体ROS产生、减少血清炎症因子等作用, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据.

应用要点

本研究为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据.

4　参考文献

1 Guo C, Zhang C, Li L, Wang Z, Xiao W, Yang Z. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of oxymatrine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2014; 21: 807-814 [PMID: 24680614 DOI: 10.1016/j.phymed.2014.02.007]

2 Shi L, Shi L, Zhang H, Hu Z, Wang C, Zhang D, Song G. Oxymatrine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in rats through peroxisome proliferator-activated receptor-α activation. *Mol Med Rep* 2013; 8: 439-445 [PMID: 23754536]

3 Zeng XY, Zhou X, Xu J, Chan SM, Xue CL, Molero JC, Ye JM. Screening for the efficacy on lipid accumulation in 3T3-L1 cells is an effective tool for the identification of new anti-diabetic compounds. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 830-837 [PMID: 22820245 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.07.003]

4 Zhang P, Li S, Gao Y, Lu W, Huang K, Ye D, Li X, Chu Y. Novel benzothiazinones (BTOs) as allosteric modulator or substrate competitive inhibitor of glycogen synthase kinase 3β (GSK-3β) with cellular activity of promoting glucose uptake. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24: 5639-5643 [PMID: 25467150 DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.10.078]

5 Siegel G, Ermilov E, Knes O, Rodríguez M. Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis* 2014; 237: 584-588 [PMID: 25463092 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.023]

6 Admyre T, Amrot-Fors L, Andersson M, Bauer M, Bjursell M, Drmota T, Hallen S, Hartleib-Geschwindner J, Lindmark B, Liu J, Löfgren L, Rohman M, Selmi N, Wallenius K. Inhibition of AMP deaminase activity does not improve glucose control in rodent models of insulin resistance or diabetes. *Chem Biol* 2014; 21: 1486-1496 [PMID: 25459661 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.09.011]

7 Tsaousidou E, Paeger L, Belgardt BF, Pal M, Wunderlich CM, Brönneke H, Collienne U, Hampel B, Wunderlich FT, Schmidt-Supprian M, Kloppenburg P, Brüning JC. Distinct

名词解释

胰岛素抵抗: 是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定.

roles for JNK and IKK activation in agouti-related peptide neurons in the development of obesity and Insulin Resistance. *Cell Rep* 2014; 9: 1495-1506 [PMID: 25456138 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.045]

8 Rawat AK, Korthikunta V, Gautam S, Pal S, Tadigoppula N, Tamrakar AK, Srivastava AK. 4-Hydroxyisoleucine improves insulin resistance by promoting mitochondrial biogenesis and act through AMPK and Akt dependent pathway. *Fitoterapia* 2014; 99: 307-317 [PMID: 25454462 DOI: 10.1016/j.fitote.2014.10.006]

9 Llaneza-Suarez D, Llaneza P, González C, De-La-Fuente P, García-Ochoa C, Garrido P, Castañón V, Pérez-López FR. Assessment of follicular fluid leptin levels and insulin resistance as outcome predictors in women undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102: 1619-1625 [PMID: 25439803 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.012]

10 Fan H, Liao Y, Tang Q, Chen XY, Zhang LJ, Liu XX, Zhong M. Role of β2-adrenoceptor-β-arrestin2-nuclear factor-κB signal transduction pathway and intervention effects of oxymatrine in ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 514-521 [PMID: 22772914 DOI: 10.1007/s11655-012-1146-3]

11 Dong XQ, Yu WH, Hu YY, Zhang ZY, Huang M. Oxymatrine reduces neuronal cell apoptosis by inhibiting Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B-dependent inflammatory responses in traumatic rat brain injury. *Inflamm Res* 2011; 60: 533-539 [PMID: 21190123 DOI: 10.1007/s00011-010-0300-7]

12 El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, Moreno P, Novials A, Villanueva-Peñacarrillo ML, Rodríguez-Mañas L. Differential effect of amylin on endothelial-dependent vasodilation in mesenteric arteries from control and insulin resistant rats. *PLoS One* 2015; 10: e0120479 [PMID: 25807378 DOI: 10.1371/journal.pone.0120479]

13 Kato K, Takeshita Y, Misu H, Zen Y, Kaneko S, Takamura T. Liver steatosis is associated with insulin resistance in skeletal muscle rather than in the liver in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 158-163 [PMID: 25802723]

14 Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP, Chow FC, Chan JC. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 112-123 [PMID: 25802717]

15 Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, Schreiber S, Laudes M. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. *Cytokine* 2015; 73: 265-269 [PMID: 25802195 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.022]

16 Verdi H, Tulgar Kınık S, Yılmaz Yalçın Y, Muratoğlu Şahin N, Yazıcı AC, Ataç FB. β-3AR W64R Polymorphism and 30-Minute Post-Challenge Plasma Glucose Levels in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 7-12 [PMID: 25800470]

17 Wu M, Dai G, Yao J, Hoyt S, Wang L, Mu J. Potentiation of insulin-mediated glucose lowering without elevated hypoglycemia risk by a small molecule insulin receptor modulator. *PLoS One* 2015; 10: e0122012 [PMID: 25799496 DOI: 10.1371/journal.pone.0122012]

18 Brandon AE, Tid-Ang J, Wright LE, Stuart E, Suryana E, Bentley N, Turner N, Cooney GJ, Ruderman NB, Kraegen EW. Overexpression of SIRT1 in rat skeletal muscle does not alter glucose induced insulin resistance. *PLoS One* 2015; 10: e0121959 [PMID: 25798922 DOI: 10.1371/journal.pone.0121959]

19 Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M. Biochemical view on: Precocious markers of cardiovascular risk and vascular damage in apparently healthy women with previous gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 22 [PMID: 25798200 DOI: 10.1186/s13098-015-0023-6]

20 Razzoli M, McCallum J, Gurney A, Engeland WC, Bartolomucci A. Chronic stress aggravates glucose intolerance in leptin receptor-deficient (db/db) mice. *Genes Nutr* 2015; 10: 458 [PMID: 25791744 DOI: 10.1007/s12263-015-0458-2]

21 Sivasinprasasn S, Sa-Nguanmoo P, Pratchayasakul W, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Obese-insulin resistance accelerates and aggravates cardiometabolic disorders and cardiac mitochondrial dysfunction in estrogen-deprived female rats. *Age* (Dordr) 2015; 37: 28 [PMID: 25791519 DOI: 10.1007/s11357-015-9766-0]

22 Dou L, Wang S, Sui X, Meng X, Shen T, Huang X, Guo J, Fang W, Man Y, Xi J, Li J. MiR-301a mediates the effect of IL-6 on the AKT/GSK pathway and hepatic glycogenesis by regulating PTEN expression. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 1413-1424 [PMID: 25790935 DOI: 10.1159/000373962]

23 Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J Diabetes* 2015; 6: 326-332 [PMID: 25789114 DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.326]

24 Hou ZM, Sun Q, Liu YZ, Chen TF, Tang N. Effects of insulin resistance on myometrial growth. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1552-1557 [PMID: 25785172]

25 Wang D, Sun L, Song G, Chen S. Effects of intensive insulin therapy upon pancreatic β cell function in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1391-1395 [PMID: 25785143]

26 DiVall SA, Herrera D, Sklar B, Wu S, Wondisford F, Radovick S, Wolfe A. Insulin receptor signaling in the GnRH neuron plays a role in the abnormal GnRH pulsatility of obese female mice. *PLoS One* 2015; 10: e0119995 [PMID: 25780937 DOI: 10.1371/journal.pone.0119995]

27 Sharma BR, Kim HJ, Rhyu DY. Caulerpa lentillifera extract ameliorates insulin resistance and regulates glucose metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice via PI3K/AKT signaling pathway in myocytes. *J Transl Med* 2015; 13: 62 [PMID: 25889508 DOI: 10.1186/s12967-015-0412-5]

28 Han L, Ji L, Chang J, Wen J, Zhao W, Shi H, Zhou L, Li Y, Hu R, Hu J, Lu B. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2015;

7: 14 [PMID: 25774226 DOI: 10.1186/s13098-015-0010-y]
29 Bilge U, Ünalacak M, Ünlüoglu I, Ipek M, Çeler Ö, Akalin A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract* 2015; 18: 377-380 [PMID: 25772922 DOI: 10.4103/1119-3077.151757]
30 Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, Martin RJ. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr* 2015; 6: 198-205 [PMID: 25770258 DOI: 10.3945/an.114.007419]
31 Shabani P, Naeimi Khaledi H, Beigy M, Emamgholipour S, Parvaz E, Poustchi H, Doosti M. Circulating level of CTRP1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it through insulin resistance? *PLoS One* 2015; 10: e0118650 [PMID: 25767880 DOI: 10.1371/journal.pone.0118650]
32 Esmaillzadeh A, Zakizadeh E, Faghihimani E, Gohari M, Jazayeri S. The effect of purslane seeds on glycemic status and lipid profiles of persons with type 2 diabetes: A randomized controlled cross-over clinical trial. *J Res Med Sci* 2015; 20: 47-53 [PMID: 25767522]
33 Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991-1006 [PMID: 25767285 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697]
34 Rodríguez L, Otero P, Panadero MI, Rodrigo S, Álvarez-Millán JJ, Bocos C. Maternal fructose intake induces insulin resistance and oxidative stress in male, but not female, offspring. *J Nutr Metab* 2015; 2015: 158091 [PMID: 25763281 DOI: 10.1155/2015/158091]
35 Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, Yamada S, Pu S, Yamanashi T, Matsumura H, Nakagome K, Kaneko K. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Res* 2015; 226: 494-498 [PMID: 25757913 DOI: 10.1016/j.psychres.2015.01.026]

同行评价

本文对消化肝病科医生在代谢综合征类患者的非酒精性脂肪性肝病的治疗用药选择方面提供了理论基础, 有较高的临床指导价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2562

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2562-2567
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展

王君辅, 谢 勇, 胡 林, 李昌荣, 李红浪

背景资料
胃癌严重危害人类健康, 早期发现、早期诊断对预后至关重要, 而目前缺乏诊断胃癌敏感特异性指标, 因此临床急需寻找一种早期诊断及筛查胃癌的方法.

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
王君辅, 住院医师, 主要从事胃肠肿瘤的临床与基础研究.
作者贡献分布: 此文主要由王君辅完成; 此课题由李红浪设计; 本论文写作由王君辅完成; 资料收集由谢勇完成; 数据校对与文章修改由胡林与李昌荣完成.
通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科. lihonglang6802@163.com
电话: 0791-86312170
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-04-19
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer

Jun-Fu Wang, Yong Xie, Lin Hu, Chang-Rong Li, Hong-Lang Li

Jun-Fu Wang, Yong Xie, Lin Hu, Chang-Rong Li, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com
Received: 2015-03-02 Revised: 2015-04-19
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract
MicroRNAs (miRNAs) are a group of noncoding small RNA molecules (21-25 nucleotides long) which are found in plants and animals. They can regulate the expression of target genes by cleaving and degrading or repressing the translation of target miRNAs. Many studies have confirmed that body fluid miRNAs are closely related to tumor development. This paper introduces the structure, function, characteristics and detection of gastric juice miRNAs, highlighting their role in the screening and diagnosis of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; Gastric juice; Gastric cancer; Diagnosis markers

Wang JF, Xie Y, Hu L, Li CR, Li HL. Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2562-2567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2562.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2562

摘要
微小RNA(microRNA, miRNA)是近年在动植物体内发现的长度约为18-25个核苷酸的非编码RNA分子, 主要通过对靶mRNA进行切割降解或翻译抑制来调节靶基因的表达. 越来越多的研究证实体液中的miRNA与肿瘤的发展密切相关, 本文主要介绍了胃液中miRNA的结构、功能、特性检测方法, 重点介绍了近期国内外研究胃液中miRNA的检测优势及在胃癌筛查、诊断中的研究进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微小RNA; 胃液; 胃癌; 诊断标志物

核心提示: 胃液中微小RNA(microRNA, miRNA)作为新的生物标志物, 用于胃癌早期诊断及筛查具有稳定、专一、方便、快捷、无创等特点, 具有较强的优势, 随着研究的不断深入和科学技术水平的提高, 在不久的将来胃液中

同行评议者
李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具, 从而提高患者生存质量和预后.

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪. 胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2562-2567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2562.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2562

0 引言

尽管胃癌的发生率降低, 但在世界各地胃癌仍然是第二癌症死因[1]. 胃癌患者早期阶段确诊5年存活率可提高到60%以上, 但胃癌早期诊断较困难还不到25%[2]. 近年来, 尽管日益增加的癌症早期检测、抗肿瘤药物的发展、广泛的实施胃癌根治性手术后总生存率有所改善, 但胃癌的5年生存率维持在25%以下, 晚期患者的平均生存时间只有6-9 mo[3]. 因此寻找一种早期诊断及筛查胃癌的方法是非常关键的. 近年来微小RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤研究中已取得长足的进步, 一些miRNA被证明在胃黏膜发生癌变过程中起关键作用[4,5], miRNA几乎参与胃癌发生发展全过程, 在胃癌的筛查及诊断、治疗方面有着巨大的潜力. 本文主要阐述胃液中miRNA对胃癌诊断及筛查方面进展作一综述.

1 miRNA与胃癌发生发展的机制

miRNA是在生物体内发现的一类具有极高保守性[6]、时序性[7]、组织特异性[8]及稳定性的长约18-25个核苷酸的非编码微小RNA, 主要是通过与靶基因miRNA的3'非转录区域互补结合, 抑制蛋白合成或诱导靶基因的降解, 从而抑制靶基因miRNA在生物体中的调控作用, 使miRNA在疾病的发生发展中起重要作用[9-11]. 研究[12]证实, miRNAs可能参与了细胞间信号传递, 并且在细胞信号转导方面发挥着重要的作用. miRNA可对肿瘤产生深远的影响, 在肿瘤细胞的生长、发育、增殖、分化、凋亡及肿瘤的转移浸润等生物学过程中起着关键性作用, 参与胃癌的发生发展的全过程[13,14].

在胃癌的发生发展中过程中, miRNA通过各种不同途径来调控靶基因的表达来影响胃癌的发展, 异常表达的miRNA可通过促进细胞增殖诱导胃癌的发生[15]. miRNA可直接与靶基因的3'端非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR)或5'UTR结合而沉默该基因, 最终达到调控靶基因的表达, 如特定编码蛋白基因的单核苷多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 其已被证实能影响肿瘤的易感基因, 3'UTR miRNA结合位点的SNPs可导致该基因的蛋白产物下降, miRNA结合位点或miRNA前体的SNPs均有助于胃癌的发生. 研究[16-18]发现, *TNFAIP2*(肿瘤坏死因子诱导蛋白2抗体)基因3'UTR的miR-184结合位点rs8126>C多态性与*K-ras*(Sigma v-Ki-ras2鼠Kirsten肉瘤病毒致癌基因同源物)基因3'UTR的let-7结合位点rs712多态性均可明显增加胃癌的发生率. 然而, 白介素-1A(interleukin-1A, *IL-1A*)基因3'UTR的miR-122结合位点rs3783553多态性可降低胃癌的发病风险. 在胃病变中的发展过程中某些miRNA的变化会直接导致肿瘤的恶变、病情的恶变、术后的复发等[5,19].

2 miRNA的来源及检测

越来越多的学者研究发现, 不仅组织、血液循环中[20-22]可以检测到miRNA, 胃液、胰液、唾液、尿液、乳液、精液、阴道分泌物等[23-31]体液中亦可检测到miRNA. 目前学者普遍认为循环中miRNA主要来源以细胞的主动分泌和细胞代谢的裂解[32-34], 主动分泌, 如癌细胞、正常细胞的主动分泌, 学者研究发现胃癌细胞不仅选择性的释放分泌miRNA, 而且选择性捕捉miRNA; 细胞代谢的裂解, 如细胞凋亡或坏死过程中裂解产生; 亦有学者[35]报道, 饮食中摄取也可能是循环中miRNA来源的一个重要成分.

要了解胃液中miRNA的作用, 首选必须准确快速检测到miRNA, 检测胃液中miRNA的表达是一个非常重要的步骤. 胃液中miRNA检测方法与组织中miRNA检测方法相似, 主要有4种不同的方法[36,37]: Northern blot法(印迹法)、miRNA芯片技术、实时荧光定量PCR检测法(qRT-PCR)、高通量测序法. 目前qRT-PCR是目前检测胃液中miRNA的主要方法, 其简单、快速、成本低、高效, 灵敏度和特异度较高, 广泛用于临床科研工作, 适用于初步筛选后大样本的验证[38,39]. Northern blot法繁杂、耗时、灵敏度不高. miRNA芯片技术重复性和准确性差, 但价格相对较低, 只用于已知疾病相关

研发前沿

微小RNA(microRNA, miRNA)是当今研究热点, 国内外大量报道miRNA在胃癌组织及循环血中表达, 以及在诊断、治疗、预后预测方面的作用, 而胃液中表达情况研究甚少, 胃液中miRNA可能成为胃癌诊断及筛查更加简单、方便、快捷、无创的检测指标.

相关报道
郭俊明研究表明胃液中miRNA是一种优于传统血清学胃癌标志物的新候选胃癌标志物.

miRNAs初筛.

3 胃液中miRNA检测的优势

miRNA已被发现在多种体液中, 这些在特定体液中存在的miRNA具有组织特异性, 与周围邻近的组织类型密切相关, 根据这一点, 可推断在特定组织分泌的体液miRNA可作为该组织发生肿瘤较特异的生物标志物[40]. 胃液只存在于上消化系统, 主要由胃分泌, 仅存在于胃内, 唯一含有胃所有分泌物的液体, 一旦胃发生病变全部的生物物质(癌症相关蛋白、癌症相关miRNA)就会随同胃液一起分泌入胃中, 胃液的变化在某种程度上反映胃的病变种类和性质, 与其他体液相比, 胃液成分用于胃癌诊断及筛查具有较高的组织特异性, 对胃癌的诊断更具有优势. 与外周血的肿瘤标志物相比, 胃液成分仅仅反映的是上消化道的疾病, 而外周血中反应的是全身疾病. 虽外周血中miRNA的检测可用于肿瘤的诊断及筛查, 但一个重要的问题在于大多数miRNA在外周血中表达可能有几种类型的癌症共享, 无组织特异性, 因此检测胃液肿瘤标志物比检测外周血中肿瘤标志物更具临床意义. 体液和组织中的miRNA常与蛋白质等构成复合物存在, 因此具有良好的耐RNase降解特点, 即在煮沸、反复冷冻、酸碱环境、长期冷冻保存等苛刻的条件下亦不会造成miRNA的破坏损失[41], 故胃液中miRNA亦具有足够的稳定性, 而胃液中的蛋白标志物易于降解、变性, 因此检测胃液中miRNA较蛋白标志物更具临床意义和价值.

有学者[42]借助“拉线试验”方法获得胃液标本, 减轻患者取样过程中的痛苦, 大大缩短临床采集样本时间, 更加方便容易, 既经济患者亦容易接受, 这为胃液miRNA分析的无创性诊断技术开展胃癌高危人群筛查提供了新方法. 其优势在于他是一种潜在的胃癌分子基因诊断替代品, 是一种新的组织特异性高、无创性方法筛查胃癌.

4 胃液中miRNA在胃癌诊断及筛查中的应用

在胃癌的筛查中, 胃液提供了有价值的临床病理资料如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染检查, *H. pylori*感染会影响胃癌患者和/或健康者体内miRNA的表达水平; *H. pylori*感染是胃癌的主要危险因素, 虽然机制尚不清楚, 但基因甲基化是导致胃癌发病的重要机制, *H. pylori*可使某些基因片段中miRNA和DNA出现异常, 从而诱导基因甲基化引起胃癌的发生[43]. 因此检测胃液肿瘤标志物比检测血清肿瘤标志物更具有临床意义和价值[44]. Cui等[45]应用qRT-PCR检测miR-21和miR-106a在不同患者胃液中的表达情况, 经分析比较发现胃癌患者胃液中miR-21和miR-106a水平低于胃良性病变患者; 良、恶性胃病的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别达到0.969(P<0.0001)和0.871(P<0.0001), 其最佳截断值(以△Cq表示)分别为-2.73和2.61, 男性胃癌患者胃液miR-21和miR-106a水平明显低于女性患者(P = 0.015). 胃癌患者胃液miR-21和miR-106a的水平与其Borrmann分型显著相关. 对于胃癌的辅助诊断, 胃液miR-21和miR-106a在诊断效力和阳性检出率等方面均高于目前常用胃癌血清标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌相关糖抗原199(carbohydrate antigen-199, CA-199)等指标. 经不同胃病患者胃液miRNA水平的比较分析, 明确了胃液miRNA在胃癌辅助诊断中的价值, 证明了胃液miRNA是一种优于传统血清学胃癌标志物的新候选胃癌标志物.

Yu等[46]通过qRT-PCR对141例(包括胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎患者、健康对照者)胃液中miR-129-1-3p和miR-129-2-3p进行检测, 发现在胃癌患者胃液中miR-129-1-3p和miR-129-2-3p的表达水平明显低于胃良性病变, miR-129-1-3p和miR-129-2-3p的AUC值分别为0.639和0.651, 两者联合检测则上升至0.656. 证明特定miRNA在胃液中的表达状态可用于胃癌的筛查, 而且检测胃液中miRNA的表达水平用于胃癌的诊断是一种非常便捷的检测方法.

Zhang等[47]应用qRT-PCR对胃癌、胃良性疾病患者胃液中miR-421的表达水平进行分析, 发现胃癌患者与胃良性疾病患者胃液中miR-421表达差异有统计学意义(P<0.001), 且胃癌患者胃液中miR-421表达水平低于胃良性病变疾病, ROC评价诊断价值曲线下面积达0.767(95%CI: 0.684-0.850). 胃液中miR-421表达水平与临床因素肿瘤大小、Borrmann分型、Lauren分型无关. 其在胃液中诊断胃癌的截断值为5.21, 灵敏度和特异性分别为71.4%和71.7%, 与胃液中CEA特异性(69.04%)相比

更加灵敏, 结合CEA检出胃癌率更高. 结果表明胃液中miR-421可用于胃癌筛查的一种生物标志物.

5 结论

胃液样品在胃疾病检测中是一种很好的样本资源, 用胃液作为胃癌的诊断材料较血液及其他体液更具的特异性. 胃液在内镜下、胃管引流、拉线试验等方法很容易获得, 在胃癌分子遗传诊断学中他有一个潜在的替代材料优点, 胃液中某些肽类物质和固有荧光谱可用于胃癌的诊断[43,48], 然而肽的稳定性在胃液中尚不明确, 胃液荧光物质亦容易淬灭. 胃液高效能液体色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法测定色氨酸浓度, 这种筛查方法具有良好的精度和稳定性, 在胃癌的筛查中具有一定的潜力[49]. 然而胃液中miRNA用于胃癌早期诊断及筛查综合上述几种胃液中检测方法的优点: 稳定、专一、方便、快捷、无创等特点, 更具有潜力.

胃液中miRNA检测与胃疾病的研究处于初步阶段, 但显示出良好的应用前景, 然而要在临床中推广胃液miRNA检测面临着很多问题和挑战: 检测指标标准化, 定量检测建立一个标准; 检测方法标准化, 规范检测方法以免不同实验设备和操作技术差别导致检测结果差异, 检测方法进行改进, 寻找更加简单可行标准化的方法; 明确循环及体液中miRNA来源; 整合新的完整数据库, 完善miRNA谱; 联合多种miRNA及肿瘤指标联合检测, 提高诊断准确性; 降低成本, 利于临床应用.

胃液中miRNA作为新的生物标志物具有较强的优势, 随着研究的不断深入和科学技术水平的提高, 在不久的将来胃液中miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具, 期待进一步研究以利于临床中的应用, 从而提高患者生存质量和预后.

创新盘点

本文主要通过阐述检测胃癌患者胃液中miRNA, 对胃癌的早期诊断及筛查提供帮助.

6 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, Soong R. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e36275 [PMID: 22558417 DOI: 10.1371/journal.pone.0036275]

3 Durães C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Arch* 2014; 464: 367-378 [PMID: 24487788 DOI: 10.1007/s00428-013-1533-y]

4 Zhang BG, Li JF, Yu BQ, Zhu ZG, Liu BY, Yan M. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27: 1019-1026 [PMID: 22267008 DOI: 10.3892/or.2012.1645]

5 Liao YL, Hu LY, Tsai KW, Wu CW, Chan WC, Li SC, Lai CH, Ho MR, Fang WL, Huang KH, Lin WC. Transcriptional regulation of miR-196b by ETS2 in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2012; 33: 760-769 [PMID: 22298639 DOI: 10.1093/carcin/bgs023]

6 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol* 2002; 12: 735-739 [PMID: 12007417 DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00809-6]

7 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670 DOI: 10.1126/science.1064921]

8 Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303: 83-86 [PMID: 14657504 DOI: 10.1126/science.1091903]

9 Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2006; 94: 776-780 [PMID: 16495913]

10 Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010; 101: 2087-2092 [PMID: 20624164 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x]

11 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]

12 Williams Z, Ben-Dov IZ, Elias R, Mihailovic A, Brown M, Rosenwaks Z, Tuschl T. Comprehensive profiling of circulating microRNA via small RNA sequencing of cDNA libraries reveals biomarker potential and limitations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4255-4260 [PMID: 23440203 DOI: 10.1073/pnas.1214046110]

13 Zhuo Y, Gao G, Shi JA, Zhou X, Wang X. miRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-host interaction. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 499-510 [PMID: 24008513 DOI: 10.1159/000354455]

14 Zhao X, Li X, Yuan H. microRNAs in gastric cancer invasion and metastasis. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2013; 18: 803-810 [PMID: 23747848]

15 Stenvang J, Petri A, Lindow M, Obad S, Kauppinen S. Inhibition of microRNA function by antimiR oligonucleotides. *Silence* 2012; 3: 1 [PMID: 22230293 DOI: 10.1186/1758-907X-3-1]

16 Li ZH, Pan XM, Han BW, Guo XM, Zhang Z, Jia J, Gao LB. A let-7 binding site polymorphism rs712 in the KRAS 3' UTR is associated with an increased risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 3159-3163 [PMID: 23729275 DOI: 10.1007/s13277-013-0885-x]

17 Xu Y, Ma H, Yu H, Liu Z, Wang LE, Tan D, Muddasani R, Lu V, Ajani JA, Wang Y, Wei Q. The miR-184 binding-site rs8126 T& gt; C polymorphism in TNFAIP2 is associated with risk

应用要点

检测胃癌患者胃液中miRNA, 对胃癌的早期诊断及筛查提供帮助. 胃液中miRNA作为新的生物标志物具有较强的优势, 在不久的将来胃液中miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具.

of gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e64973 [PMID: 23724109 DOI: 10.1371/journal.pone.0064973]

18 Zeng XF, Li J, Li SB. A functional polymorphism in IL-1A gene is associated with a reduced risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 265-268 [PMID: 23900673 DOI: 10.1007/s13277-013-1034-2]

19 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]

20 Wang M, Gu H, Wang S, Qian H, Zhu W, Zhang L, Zhao C, Tao Y, Xu W. Circulating miR-17-5p and miR-20a: molecular markers for gastric cancer. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1514-1520 [PMID: 22406928 DOI: 10.3892/mmr.2012.828]

21 Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boultwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672-675 [PMID: 18318758 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x]

22 朱程君, 张锦英, 魏娟, 刘怡茜, 束永前. 血浆miR-191和miR-27a在胃癌诊断中的价值. 南京医科大学学报(自然科学版) 2011; 31: 1173-1178

23 Sadakari Y, Ohtsuka T, Ohuchida K, Tsutsumi K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. MicroRNA expression analyses in preoperative pancreatic juice samples of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP* 2010; 11: 587-592 [PMID: 21068491]

24 Yamada Y, Enokida H, Kojima S, Kawakami K, Chiyomaru T, Tatarano S, Yoshino H, Kawahara K, Nishiyama K, Seki N, Nakagawa M. MiR-96 and miR-183 detection in urine serve as potential tumor markers of urothelial carcinoma: correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology. *Cancer Sci* 2011; 102: 522-529 [PMID: 21166959 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01816.x]

25 Xie Y, Todd NW, Liu Z, Zhan M, Fang H, Peng H, Alattar M, Deepak J, Stass SA, Jiang F. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67: 170-176 [PMID: 19446359 DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.04.004]

26 Yu L, Todd NW, Xing L, Xie Y, Zhang H, Liu Z, Fang H, Zhang J, Katz RL, Jiang F. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. *Int J Cancer* 2010; 127: 2870-2878 [PMID: 21351266 DOI: 10.1002/ijc.25289]

27 Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, Wong DT. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5473-5477 [PMID: 19706812 DOI: 10.1158/1078-0432]

28 Wang J, Raimondo M, Guha S, Chen J, Diao L, Dong X, Wallace MB, Killary AM, Frazier ML, Woodward TA, Wang J, Sen S. Circulating microRNAs in pancreatic juice as candidate biomarkers of pancreatic cancer. *J Cancer* 2014; 5: 696-705 [PMID: 25258651 DOI: 10.7150/jca.10094]

29 Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D, Warnecke JM, Sczakiel G. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2010; 28: 655-661 [PMID: 19375957 DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027]

30 Hanson EK, Lubenow H, Ballantyne J. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs. *Anal Biochem* 2009; 387: 303-314 [PMID: 19454234 DOI: 10.1016/j.ab.2009.01.037]

31 Tzimagiorgis G, Michailidou EZ, Kritis A, Markopoulos AK, Kouidou S. Recovering circulating extracellular or cell-free RNA from bodily fluids. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 580-589 [PMID: 21514265 DOI: 10.1016/j.canep.2011.02.016]

32 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]

33 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 43-51 [PMID: 19144520 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.11.003]

34 Liu H, Zhu L, Liu B, Yang L, Meng X, Zhang W, Ma Y, Xiao H. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. *Cancer Lett* 2012; 316: 196-203 [PMID: 22169097 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.034]

35 Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence* 2010; 1: 7 [PMID: 20226005 DOI: 10.1186/1758-907X-1-7]

36 Moltzahn F, Olshen AB, Baehner L, Peek A, Fong L, Stöppler H, Simko J, Hilton JF, Carroll P, Blelloch R. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71: 550-560 [PMID: 21098088 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229]

37 Zhao H, Shen J, Medico L, Wang D, Ambrosone CB, Liu S. A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer. *PLoS One* 2010; 5: e13735 [PMID: 21060830 DOI: 10.1371/journal.pone.0013735]

38 Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, Barbisin M, Xu NL, Mahuvakar VR, Andersen MR, Lao KQ, Livak KJ, Guegler KJ. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: e179 [PMID: 16314309]

39 Stewart B, Lancaster G, Lawson J, Williams K, Daly J. Validation of the Alder Hey Triage Pain Score. *Arch Dis Child* 2004; 89: 625-630 [PMID: 15210492]

40 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741 [PMID: 20847327 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405]

41 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T,

Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]

42 Hsu PI, Chen CH, Hsiao M, Wu DC, Lin CY, Lai KH, Lu PJ. Diagnosis of gastric malignancy using gastric juice alpha1-antitrypsin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 405-411 [PMID: 20086110 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0609]

43 Li BS, Zhao YL, Guo G, Li W, Zhu ED, Luo X, Mao XH, Zou QM, Yu PW, Zuo QF, Li N, Tang B, Liu KY, Xiao B. Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection. *PLoS One* 2012; 7: e41629 [PMID: 22860003 DOI: 10.1371/journal.pone.0041629]

44 成军, 王严庆. 胃癌患者胃液血清中CA72-4, CA19-9和CEA联合检测的临床价值探讨. 重庆医科大学学报 2003; 28: 17-20

45 Cui L, Zhang X, Ye G, Zheng T, Song H, Deng H, Xiao B, Xia T, Yu X, Le Y, Guo J. Gastric juice MicroRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer. *Cancer* 2013; 119: 1618-1626 [PMID: 23335180 DOI: 10.1002/cncr.27903]

46 Yu X, Luo L, Wu Y, Yu X, Liu Y, Yu X, Zhao X, Zhang X, Cui L, Ye G, Le Y, Guo J. Gastric juice miR-129 as a potential biomarker for screening gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 365 [PMID: 23307240 DOI: 10.1007/s12032-012-0365-y]

47 Zhang X, Cui L, Ye G, Zheng T, Song H, Xia T, Yu X, Xiao B, Le Y, Guo J. Gastric juice microRNA-421 is a new biomarker for screening gastric cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 2349-2355 [PMID: 22926798 DOI: 10.1007/s13277-012-0497-x]

48 Zhou LY, Lin SR, Li Y, Geng QM, Ding SG, Meng LM, Sun XN, Wang JT, Xu ZJ, Guo HL, Li CG, Cui RL. The intrinsic fluorescence spectrum of dilute gastric juice as a novel diagnostic tool for gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12: 279-285 [PMID: 21791022 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00507.x]

49 Lian W, Ma DJ, Xu X, Chen Y, Wu YL. Rapid high-performance liquid chromatography method for determination of tryptophan in gastric juice. *J Dig Dis* 2012; 13: 100-106 [PMID: 22257478 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00559.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

同行评价

本文介绍了胃液中miRNA在胃癌早期诊断及筛查中的研究进展, 内容新颖, 有较高的指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2568

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2568-2573
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Linifanib治疗肝癌的临床研究进展

胡凤蓉, 高 帆, 祁兴顺

背景资料
Linifanib已在不同部位的肿瘤患者中进行临床试验评估, 包括急性髓细胞样白血病、肾癌、肺癌等. 本文回顾有关linifanib治疗肝癌的临床试验结果.

胡凤蓉, 西安市第二医院消化内科 陕西省西安市 710003
高帆, 中国人民解放军第202医院医务处 辽宁省沈阳市 110003
祁兴顺, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840
胡凤蓉, 主治医师, 主要从事消化系统疾病诊断与治疗的研究.
作者贡献分布: 此课题为胡凤蓉、高帆及祁兴顺共同设计; 胡凤蓉与祁兴顺收集文献; 论文写作由胡凤蓉与祁兴顺共同完成.
通讯作者: 祁兴顺, 主治医师, 医学博士, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科.
xingshunqi@126.com
电话: 024-28851113
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-06-08

Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials

Feng-Rong Hu, Fan Gao, Xing-Shun Qi

Feng-Rong Hu, Department of Digestive Diseases, the 2nd Hospital of Xi'an, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China
Fan Gao, Medical Department, the 202nd Hospital of Chinese PLA, Shenyang 110003, Liaoning Province, China
Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenyang Military Area, Shenyang 110840, Liaoning Province, China
Correspondence to: Xing-Shun Qi, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenyang Military Area, 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-06-08

Abstract
Linifanib achieves the antitumor activity by inhibiting all vascular endothelial growth factor receptors and platelet-derived growth factor receptors. We aim to review the findings of clinical trials of linifanib for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Several phase I clinical trials have confirmed the safety of linifanib in patients with solid malignancy. One phase II clinical trial has shown the clinical efficacy of linifanib alone for the treatment of HCC. Recently, a phase III randomized controlled trial showed that, compared with sorafenib, linifanib cannot significantly improve the overall survival of HCC patients. Thus, linifanib is not recommended as the first-line therapy for advanced HCC. However, because linifanib could significantly prolong the time-to-progression and progression-free survival time and increase the objective response rate, future studies might be necessary to explore the clinical utility of linifanib as a second-line therapy for advanced HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Linifanib; Sorafenib; Hepatocellular carcinoma; Clinical trial; Review

Hu FR, Gao F, Qi XS. Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2568-2573
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2568.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2568

摘要
Linifanib可以抑制所有血管内皮生长因子受体和血小板生长因子受体, 以发挥抗肿瘤活性. 本文旨在回顾linifanib治疗肝癌的临床试验结果. 多项Ⅰ期临床试验已证实了linifanib在实体肿瘤患者中的安全性. 一项Ⅱ期临床试验发现linifanib单药治疗肝癌具

同行评议者
芙卫东, 教授, 安徽省立院肝脏外科

有较好的临床疗效. 一项III期随机对照试验中, linifanib较索拉非尼并未能显著改善肝癌患者的总体生存. 因此, linifanib尚不能推荐作为晚期肝癌的一线治疗手段. 然而, 考虑到linifanib较索拉非尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 未来研究也许应该探索linifanib作为晚期肝癌的二线治疗手段的临床价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Linifanib; 索拉菲尼; 肝癌; 临床试验; 综述

核心提示: Linifanib可以有效地延缓晚期肝癌的肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 但并未显著改善总体生存.

胡凤蓉, 高帆, 祁兴顺. Linifanib治疗肝癌的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2568-2573 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2568.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2568

0 引言

目前, 索拉菲尼是唯一被美国食品药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗晚期肝癌(本文涉及肝癌均指肝细胞癌)的药物[1-10]. 尽管多项随机对照试验已经尝试探讨其他分子靶向药物作为晚期肝癌的一线、二线或辅助治疗手段的疗效, 但研究结果均不理想[11-24]. Linifanib, 又称为ABT-869, 是由美国Abbott公司研发的一种三磷酸腺苷竞争性酪氨酸激酶抑制剂, 其可以选择性抑制所有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)家族酪氨酸激酶活性, 以达到抗肿瘤活性[25-36]. 目前, linifanib已在不同部位的肿瘤患者中进行临床试验评估, 包括急性髓细胞样白血病、肾癌、肺癌等[35,37-44]. 我们在此着重回顾有关linifanib治疗肝癌的临床试验结果, 并综合这些研究结果以展望linifanib在肝癌患者未来的应用前景.

1 Ⅰ期试验

Wong等[45]完成了首项Ⅰ期临床试验以评估linifanib在实体肿瘤患者中的安全性及耐受性. 33例患者参加研究并接受linifanib. 肿瘤部位包括非小细胞肺癌(n = 8)、结直肠癌(n = 7)、肝癌(n = 4)、卵巢癌(n = 3)、乳腺癌(n = 2)、神经内分泌瘤(n = 2)、子宫内膜肉瘤(n = 2)、脐尿管癌(n = 1)、软组织肉瘤(n = 1)、肾癌(n = 1)、鼻咽癌(n = 1)、原始神经外胚层肿瘤(n = 1). 药物剂量包括10 mg/d, 0.1, 0.25, 0.3 mg/(kg•d). 服药21 d内, 剂量限制性毒性包括10 mg/d组中1例患者发生3级疲劳; 0.25 mg/(kg•d)组中1例患者发生3级蛋白尿, 1例患者发生3级高血压; 0.3 mg/(kg•d)组中1例患者发生3级蛋白尿, 1例患者发生3级高血压. 2例肺癌患者和1例结肠癌患者达到了肿瘤部分应答. 16例患者维持肿瘤稳定超过3个治疗周期. 另外, 在linifanib治疗的第15天时, 内皮细胞数量显著降低(P = 0.007), 血管内皮生长因子显著升高(P = 0.004).

Asahina等[46]进行了一项开放、剂量递增、Ⅰ期临床试验以观察linifanib在日本实体肿瘤患者中的药物代谢动力学、安全性以及耐受性. 2008-09/2009-09 18例患者参加研究并接受linifanib治疗. 肿瘤部位包括肺癌(n = 8)、肉瘤(n = 5)、乳腺癌(n = 3)、胸腺肿瘤(n = 1)、结肠肿瘤(n = 1). 药物剂量包括0.05 mg/kg(n = 3)、0.10 mg/kg(n = 6)、0.20 mg/kg(n = 3)以及0.25 mg/kg(n = 6). 常见的药物不良反应包括高血压、谷草转氨酶升高、皮疹、中性粒细胞减少、甘油三酯升高. 在0.05 mg/kg组中, 无任何患者发生3级不良反应; 在0.10 mg/kg组中, 3例患者发生3级不良反应; 在0.20 mg/kg组中, 2例患者发生3级不良反应; 在0.25 mg/kg组中, 4例患者发生3级不良反应. 常见的3级药物不良反应包括蛋白尿(n = 4)、中性粒细胞减少(n = 2)、谷丙转氨酶升高(n = 2). 在所有剂量组中, 无任何患者发生4级不良反应. 2例患者达到部分肿瘤应答, 12例患者维持肿瘤稳定, 另有4例患者因缺乏相关数据而未能评估肿瘤进展/改善情况.

Chiu等[47]完成的一项开放、随机、Ⅰ期临床试验也探讨了linifanib在晚期实体肿瘤患者中对心脏去极化的影响. 在最大耐受剂量(0.25 mg/kg)的情况下, linifanib并未显著延长QT间期. 这一发现说明linifanib并未影响心脏去极化.

2 Ⅱ期试验

Toh等[48]进行了一项单臂、多中心、Ⅱ期临

研发前沿

分子靶向治疗是目前晚期肝细胞癌的治疗的热点, 尽管索拉非尼开辟了晚期肝细胞癌治疗的新纪元, 但疗效依然有限. Linifanib较索拉非尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 今后可探讨linifanib作为晚期肝癌二线治疗手段的临床价值.

应用要点

Ⅰ期及Ⅱ期临床试验初步证实了linifanib的安全性和有效性, 未来研究也许应该尝试探讨在索拉菲尼无效的情况下linifanib的疗效.

床试验以明确linifanib治疗不可切除或已发生转移的肝癌的疗效及安全性. 2007-09/2008-08研究者在6所医院招募了44例受试者. 给药剂量根据肝功能情况而不同. 对于Child-Pugh A和B级患者, linifanib剂量分别为每日0.25 mg/kg和每隔1 d 0.25 mg/kg. 82%的患者为男性; 89%为亚洲人; 61%伴有乙型肝炎; 86%为Child-Pugh A级; 52%为美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0分, 39%为ECOG评分1分; 82%从未接受过全身治疗. 31.8%的患者达到主要观察终点, 即16 wk内无肿瘤进展生存. 中位肿瘤进展时间为3.7 mo(95%CI: 1.9-5.5 mo), 中位总体生存时间为9.7 mo(95%CI: 6.0-12.2 mo), 客观肿瘤应答率为9.1%. 常见的3-4级药物不良反应包括高血压(25.0%)和疲劳(13.6%). 1例患者因脑出血死亡, 这也许与linifanib有关. 这项研究提示linifanib治疗肝癌较好的临床有效性以及可靠的药物安全性.

3 III期试验

Cainap等[49]完成的一项全球多中心、随机、开放、III期临床试验比较了linifanib与索拉菲尼治疗晚期肝癌的有效性及安全性. 主要研究终点是总体生存, 次要研究终点包括肿瘤进展时间以及肿瘤客观应答率. 根据预先的研究设计, 研究者首先采用非劣效性检验比较linifanib与索拉菲尼的疗效, 预计总体生存终点的风险比上限需<1.0491; 此后, 研究者将进一步采用优效性检验比较组间差异. 研究者在28个国家的186所医院中招募了1035例受试者. 其中, 514例受试者随机分配到linifanib(17.5 mg/d)组, 519例分配到索拉菲尼(400 mg, *bid*)组. 84.6%的患者为男性; 66.6%为亚洲人; 53.2%伴有乙型肝炎; 94.4%为Child-Pugh A级; 64.4%为ECOG评分0分; 82.3%为BCLC C期. Linifanib与索拉菲尼组, 中位总体生存时间分别为9.1 mo(95%CI: 8.1-10.2 mo)以及9.8 mo(95%CI: 8.3-11.0 mo), 组间差异并无统计学意义(风险比 = 1.046, 95%CI: 0.896-1.221); 中位肿瘤进展时间分别为5.4 mo(95% CI: 4.2-5.6 mo)以及4.0 mo(95% CI: 2.8-4.2 mo), 组间差异有统计学意义; 无肿瘤进展生存时间分别为4.2 mo(95%CI: 4.1-5.4 mo)以及2.9 mo(95%CI: 2.8-4.0 mo), 组间差异有统计学意义; 客观肿瘤应答率分别为10.1%以及6.1%, 组间差异有统计学意义. 另外, linifanib组的严重不良反应发病率均较索拉菲尼组显著更高(52.4% *vs* 38.5%, $P<0.001$). 这也许间接反映了linifanib较索拉菲尼对肝癌更加敏感. Linifanib组比索拉菲尼组更频繁出现的3-4级不良反应包括高血压(20.8% *vs* 10.6%)、疲劳(9.6% *vs* 4.8%)、肝性脑病(7.3% *vs* 3.3%)、乏力(7.1% *vs* 2.1%)、腹水(6.1% *vs* 3.3%)、血小板减少(5.3% *vs* 2.1%)、低血钾(4.7% *vs* 2.3%)、呕吐(4.3% *vs* 0.8%)、低钙(3.1% *vs* 0.8%). 索拉菲尼组比linifanib组更频繁出现的3-4级不良反应为谷丙转氨酶升高(4.8% *vs* 2.2%). 总体上, 这项头对头比较linifanib与索拉菲尼的随机对照试验发现, linifanib较索拉菲尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 但并未显著改善总体生存. 考虑研究并未满足主要观察终点, 我们仍无法推荐linifanib作为晚期肝癌的一线治疗手段.

4 结论

虽然Ⅰ期及Ⅱ期临床试验初步证实了linifanib的安全性和有效性, 但大规模随机对照试验无法证实linifanib作为晚期肝癌的一线治疗手段的生存优势. 此外, 尚无研究探讨linifanib作为晚期肝癌二线治疗手段的临床价值. 考虑到linifanib也许对肝癌患者更加敏感, 未来研究也许应该尝试探讨在索拉菲尼无效的情况下linifanib的疗效.

5 参考文献

1 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]

2 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]

3 Abdel-Rahman O, Fouad M. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of

the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 91: 1-8 [PMID: 24457121 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.013]
4 Zhang X, Yang XR, Huang XW, Wang WM, Shi RY, Xu Y, Wang Z, Qiu SJ, Fan J, Zhou J. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 458-466 [PMID: 23060390 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60209-4]
5 Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1122-1129 [PMID: 22451120 DOI: 10.1007/s10620-012-2136-1]
6 Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Cammà C, Colombo M. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055-2063 [PMID: 21898496 DOI: 10.1002/hep.24644]
7 Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-829 [PMID: 22727733 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014]
8 Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, Teufel A, Schuchmann M, Kanzler S, Düber C, Otto G, Galle PR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 489-495 [PMID: 19247201 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818ddfc6]
9 Galle PR. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma - We have won a battle not the war. *J Hepatol* 2008; 49: 871-873 [PMID: 18817997 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.001]
10 Roberts LR. Sorafenib in liver cancer--just the beginning. *N Engl J Med* 2008; 359: 420-422 [PMID: 18650519 DOI: 10.1056/NEJMe0802241]
11 Villanueva A. Rethinking future development of molecular therapies in hepatocellular carcinoma: a bottom-up approach. *J Hepatol* 2013; 59: 392-395 [PMID: 23548196 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.025]
12 祁兴顺, 贾佳, 韩国宏, 樊代明. 舒尼替尼治疗肝细胞癌的临床研究现状. 胃肠病学 2014; 19: 169-172
13 祁兴顺, 贾佳, 刘雷, 陈辉, 樊代明, 韩国宏. Regorafenib治疗肝癌的临床研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 225-227
14 祁兴顺, 杨曼, 白苇, 任维榕, 樊代明, 韩国宏. Brivanib治疗肝癌的临床研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 222-224
15 Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]
16 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426 [PMID: 21406195 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.006]
17 Qi X, Jia J, Fan D, Han G. Brivanib for hepatocellular carcinoma trials: selection bias from barcelona clinic liver cancer stage? *J Clin Oncol* 2014; 32: 968 [PMID: 24516020 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8199]
18 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
19 Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517-3524 [PMID: 23980084 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4410]
20 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0547]
21 Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2013; 33 Suppl 1: S11-S19 [PMID: 23457035 DOI: 10.1055/s-0033-1333632]
22 Lord R, Suddle A, Ross PJ. Emerging strategies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: the role of targeted therapies. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 182-188 [PMID: 21235699 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02545.x]
23 Zhu AX. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 41-50 [PMID: 23323146 DOI: 10.1177/1758834012458480]
24 Linifanib. *Drugs R D* 2010; 10: 111-122 [PMID: 20698720 DOI: 10.2165/11584520-000000000-00000]
25 Zhou J, Goh BC, Albert DH, Chen CS. ABT-869, a promising multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: from bench to bedside. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 33 [PMID: 19642998 DOI: 10.1186/1756-8722-2-33]
26 Marlow M, Al-Ameedee M, Smith T, Wheeler S, Stocks MJ. Linifanib--a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor and a low molecular weight gelator. *Chem Commun* (Camb) 2015; 51: 6384-6387 [PMID: 25761611 DOI: 10.1039/C5CC00454C]
27 Iqbal M, Ezzeldin E, Wani TA, Khalil NY. Simple, sensitive and rapid determination of linifanib (ABT-869), a novel tyrosine kinase inhibitor in rat plasma by UHPLC-MS/MS. *Chem Cent J* 2014; 8: 13 [PMID: 24533632 DOI: 10.1186/1752-153X-8-13]
28 Pan H, Wang Z, Jiang L, Sui X, You L, Shou J, Jing Z, Xie J, Ge W, Cai X, Huang W, Han W. Autophagy inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma to the multikinase inhibitor linifanib. *Sci Rep* 2014; 4: 6683 [PMID: 25327881 DOI: 10.1038/srep06683]
29 Jiang F, Albert DH, Luo Y, Tapang P, Zhang K,

名词解释

Linifanib: 又称为ABT-869, 是由美国Abbott公司研发的一种三磷酸腺苷竞争性酪氨酸激酶抑制剂, 其可以选择性抑制所有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)家族酪氨酸激酶活性, 以达到抗肿瘤活性.

同行评价

本文从安全性和有效性等方面综述了linifanib治疗肝细胞癌的Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床研究进展, 作者提出linifanib未来在肝细胞癌研究的可能方向. 帮助临床医生了解linifanib在晚期肝细胞癌治疗中的可能价值.

Davidsen SK, Fox GB, Lesniewski R, McKeegan EM. ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, reduces tumor microvascularity and improves vascular wall integrity in preclinical tumor models. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 134-142 [PMID: 21505059 DOI: 10.1124/jpet.110.178061]

30 Luo Y, Jiang F, Cole TB, Hradil VP, Reuter D, Chakravartty A, Albert DH, Davidsen SK, Cox BF, McKeegan EM, Fox GB. A novel multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, linifanib (ABT-869), produces functional and structural changes in tumor vasculature in an orthotopic rat glioma model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 911-921 [PMID: 22080168 DOI: 10.1007/s00280-011-1740-7]

31 Ikeda AK, Judelson DR, Federman N, Glaser KB, Landaw EM, Denny CT, Sakamoto KM. ABT-869 inhibits the proliferation of Ewing Sarcoma cells and suppresses platelet-derived growth factor receptor beta and c-KIT signaling pathways. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 653-660 [PMID: 20197394 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0812]

32 Jasinghe VJ, Xie Z, Zhou J, Khng J, Poon LF, Senthilnathan P, Glaser KB, Albert DH, Davidsen SK, Chen CS. ABT-869, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in combination with rapamycin is effective for subcutaneous hepatocellular carcinoma xenograft. *J Hepatol* 2008; 49: 985-997 [PMID: 18930332 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.010]

33 Zhou J, Khng J, Jasinghe VJ, Bi C, Neo CH, Pan M, Poon LF, Xie Z, Yu H, Yeoh AE, Lu Y, Glaser KB, Albert DH, Davidsen SK, Chen CS. In vivo activity of ABT-869, a multi-target kinase inhibitor, against acute myeloid leukemia with wild-type FLT3 receptor. *Leuk Res* 2008; 32: 1091-1100 [PMID: 18160102 DOI: 10.1016/j.leukres.2007.11.025]

34 Dai Y, Hartandi K, Ji Z, Ahmed AA, Albert DH, Bauch JL, Bouska JJ, Bousquet PF, Cunha GA, Glaser KB, Harris CM, Hickman D, Guo J, Li J, Marcotte PA, Marsh KC, Moskey MD, Martin RL, Olson AM, Osterling DJ, Pease LJ, Soni NB, Stewart KD, Stoll VS, Tapang P, Reuter DR, Davidsen SK, Michaelides MR. Discovery of N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (ABT-869), a 3-aminoindazole-based orally active multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Med Chem* 2007; 50: 1584-1597 [PMID: 17343372 DOI: 10.1021/jm061280h]

35 Albert DH, Tapang P, Magoc TJ, Pease LJ, Reuter DR, Wei RQ, Li J, Guo J, Bousquet PF, Ghoreishi-Haack NS, Wang B, Bukofzer GT, Wang YC, Stavropoulos JA, Hartandi K, Niquette AL, Soni N, Johnson EF, McCall JO, Bouska JJ, Luo Y, Donawho CK, Dai Y, Marcotte PA, Glaser KB, Michaelides MR, Davidsen SK. Preclinical activity of ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 995-1006 [PMID: 16648571 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0410]

36 Guo J, Marcotte PA, McCall JO, Dai Y, Pease LJ, Michaelides MR, Davidsen SK, Glaser KB. Inhibition of phosphorylation of the colony-stimulating factor-1 receptor (c-Fms) tyrosine kinase in transfected cells by ABT-869 and other tyrosine kinase inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1007-1013 [PMID: 16648572 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0359]

37 Tan EH, Goss GD, Salgia R, Besse B, Gandara DR, Hanna NH, Yang JC, Thertulien R, Wertheim M, Mazieres J, Hensing T, Lee C, Gupta N, Pradhan R, Qian J, Qin Q, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Soo RA. Phase 2 trial of Linifanib (ABT-869) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1418-1425 [PMID: 21597387 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318220c93e]

38 Tannir NM, Wong YN, Kollmannsberger CK, Ernstoff MS, Perry DJ, Appleman LJ, Posadas EM, Cho D, Choueiri TK, Coates A, Gupta N, Pradhan R, Qian J, Chen J, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Michaelson MD. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with advanced renal cell cancer after sunitinib failure. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2706-2714 [PMID: 22078932 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.002]

39 Wang ES, Yee K, Koh LP, Hogge D, Enschede S, Carlson DM, Dudley M, Glaser K, McKeegan E, Albert DH, Li X, Pradhan R, Stock W. Phase 1 trial of linifanib (ABT-869) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1543-1551 [PMID: 22280537 DOI: 10.3109/10428194.2012.660631]

40 Shankar DB, Li J, Tapang P, Owen McCall J, Pease LJ, Dai Y, Wei RQ, Albert DH, Bouska JJ, Osterling DJ, Guo J, Marcotte PA, Johnson EF, Soni N, Hartandi K, Michaelides MR, Davidsen SK, Priceman SJ, Chang JC, Rhodes K, Shah N, Moore TB, Sakamoto KM, Glaser KB. ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: inhibition of FLT3 phosphorylation and signaling in acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3400-3408 [PMID: 17209055 DOI: 10.1182/blood-2006-06-029579]

41 Hsu HW, de Necochea-Campion R, Williams V, Duerksen-Hughes PJ, Simental AA, Ferris RL, Chen CS, Mirshahidi S. Linifanib (ABT-869), enhances cytotoxicity with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, veliparib (ABT-888), in head and neck carcinoma cells. *Oral Oncol* 2014; 50: 662-669 [PMID: 24735547 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.006]

42 Ramalingam SS, Shtivelband M, Soo RA, Barrios CH, Makhson A, Segalla JG, Pittman KB, Kolman P, Pereira JR, Srkalovic G, Belani CP, Axelrod R, Owonikoko TK, Qin Q, Qian J, McKeegan EM, Devanarayan V, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, Gorbunova VA. Randomized phase II study of carboplatin and paclitaxel with either linifanib or placebo for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 433-441 [PMID: 25559798 DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7173]

43 O'Neil BH, Cainap C, Van Cutsem E, Gorbunova V, Karapetis CS, Berlin J, Goldberg RM, Qin Q, Qian J, Ricker JL, Fischer J, McKee MD, Carlson DM, Kim TW. Randomized phase II open-label study of mFOLFOX6 in combination with linifanib or bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 156-163. e2 [PMID: 25066269 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.04.001]

44 Hsu HW, Gridley DS, Kim PD, Hu S, de Necochea-Campion R, Ferris RL, Chen CS, Mirshahidi S. Linifanib (ABT-869) enhances

radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol* 2013; 49: 591-597 [PMID: 23490884 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.02.009]

45 Wong CI, Koh TS, Soo R, Hartono S, Thng CH, McKeegan E, Yong WP, Chen CS, Lee SC, Wong J, Lim R, Sukri N, Lim SE, Ong AB, Steinberg J, Gupta N, Pradhan R, Humerickhouse R, Goh BC. Phase I and biomarker study of ABT-869, a multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory solid malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4718-4726 [PMID: 19720910 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7125]

46 Asahina H, Tamura Y, Nokihara H, Yamamoto N, Seki Y, Shibata T, Goto Y, Tanioka M, Yamada Y, Coates A, Chiu YL, Li X, Pradhan R, Ansell PJ, McKeegan EM, McKee MD, Carlson DM, Tamura T. An open-label, phase 1 study evaluating safety, tolerability, and pharmacokinetics of linifanib (ABT-869) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1477-1486 [PMID: 22382879 DOI: 10.1007/s00280-012-1846-6]

47 Chiu YL, Lorusso P, Hosmane B, Ricker JL, Awni W, Carlson DM. Results of a phase I, open-label, randomized, crossover study evaluating the effects of linifanib on QTc intervals in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 213-217 [PMID: 24241212 DOI: 10.1007/s00280-013-2351-2]

48 Toh HC, Chen PJ, Carr BI, Knox JJ, Gill S, Ansell P, McKeegan EM, Dowell B, Pedersen M, Qin Q, Qian J, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Yong WP. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 380-387 [PMID: 22833179 DOI: 10.1002/cncr.27758]

49 Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-179 [PMID: 25488963 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2574

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2574-2581
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展

谭 用, 毕 伟, 张桂信

背景资料
梗阻性黄疸是临床常见病和多发病, 严重时导致肝功能异常而并发肝性脑病、肝衰竭、毒血症、中枢神经系统受抑等并发症. 近年, 胆汁酸受体在梗阻性黄疸中的作用受到人们的重视, 法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)作为胆汁酸特异性核受体, 在胆汁酸代谢和梗阻性黄疸中起着重要作用.

谭用, 毕伟, 张桂信, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科 辽宁省大连市 116011
谭用, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044
谭用, 主要从事胆胰疾病发病机制与治疗的研究.
国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81303110
国家教育部博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20112105120007
作者贡献分布: 本文综述由谭用完成; 毕伟与张桂信共同审校.
通讯作者: 张桂信, 副教授, 硕士生导师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科.
zgx0109@126.com
电话: 0411-83635963
收稿日期: 2015-03-24 修回日期: 2015-05-04
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice

Yong Tan, Wei Bi, Gui-Xin Zhang

Yong Tan, Wei Bi, Gui-Xin Zhang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Yong Tan, Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303110; and the Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China, No. 20112105120007
Correspondence to: Gui-Xin Zhang, Associate Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgx0109@126.com
Received: 2015-03-24 Revised: 2015-05-04
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-08

Abstract
Obstructive jaundice is a common and frequently occurring disease, which can result in multiple organ dysfunction syndrome in serious conditions due to the abnormal accumulation of bile acids in blood. Farnesoid X receptor (FXR), a nuclear receptor for bile acid, plays a significant role in bile acid metabolism. Recent research demonstrates that FXR also participates in the regulation of the pathological and physiological processes during obstructive jaundice. In this article, we review the latest research about the role and molecular mechanism of FXR in obstructive jaundice, in order to explore new methods and strategies for curing the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile acid; Farnesoid X receptor; Obstructive jaundice

Tan Y, Bi W, Zhang GX. Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2574-2581 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2574.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2574

摘要
梗阻性黄疸是临床常见病和多发病, 严重时可因胆汁酸淤积入血而造成多脏器功能障碍. 法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸的核受体, 在胆汁酸代谢中起到重要作用. 近年来研究证明, FXR还参与梗阻性黄疸时对机体功能和病理损伤的调节. 本文综述FXR在梗阻性黄疸中的作用和分子机制的最新研究进展, 以期

同行评议者
刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院外科

为梗阻性黄疸的治疗探索新的方法和途径.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆汁酸; 法尼酯衍生物X受体; 梗阻性黄疸

核心提示: 梗阻性黄疸不仅仅指胆道阻塞引起的黄疸, 还应包括各种原因引起的胆汁酸转运蛋白表达异常或功能障碍引起的黄疸. 梗阻性黄疸时机体通过影响胆汁酸转运蛋白表达, 产生代偿性改变, 延缓病情的进展. 本文综述了法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor)在胆汁酸代谢及梗阻性黄疸时反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞、抑制肠道细菌增殖、移位等重要作用, 以期为临床治疗提供新的思路.

谭用, 毕伟, 张桂信. 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2574-2581 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2574.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2574

0 引言

梗阻性黄疸是因肝内、外胆管的机械性因素(如结石、肿瘤、炎症、寄生虫、先天性畸形及药物等)造成胆管阻塞、胆汁淤积, 引起胆汁酸代谢紊乱, 导致全身多个系统的病变. 近年来认为各种原因导致胆汁酸转运蛋白表达异常, 即使没有胆道的梗阻, 但生化检查及临床表现均与梗阻性黄疸一样也称为梗阻性黄疸[1]. 总结发现胆汁酸核受体即法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)在胆汁酸代谢中起着重要作用, 并认为在梗阻性黄疸中由于淤积的胆汁作用于FXR刺激机体产生代偿性防御反应, 可改善临床症状. 最近的研究[2]证明FXR在梗阻性黄疸患者中起到重要作用, 并试图研究出作用于FXR的靶向药物来改善甚至疗治梗阻性黄疸的患者, 为梗阻性黄疸的治疗提供新前景.

1 胆汁酸的合成及代谢

胆汁酸是胆固醇代谢的最终产物, 胆固醇在肝脏经过一系列的化学反应转化为胆汁酸, 然后经胆管排入到胆囊并储存和浓缩, 进食后胆囊收缩排入肠腔, 再经回肠末端重吸收, 通过门静脉返回到肝脏, 再次合成胆汁酸随新胆汁排入肠腔. 胆汁酸在人体内的合成有两条途径, 分别是经典合成途径和替代合成途径, 其中以经典途径为主(约占90%). 经典途径是指胆固醇在肝脏经胆固醇7α羟化酶(cholesterol-7α-hydroxylase, CYP7A1)催化生产7α-羟胆固醇, 再经一系列的酶联反应最终生成胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA), 其中CYP7A1是这个途径的关键酶. 替代途径是胆固醇经甾醇27α-羟化酶起始生成27α-羟胆固醇酶, 再通过一系列酶促反应生成鹅脱氧胆酸.

胆汁酸在肝脏合成之后, 激活FXR诱导胆盐输出泵(bile salt export pim, BSEP)的表达, 分泌胆汁酸到胆汁中, 同时与胆固醇、卵磷脂经肝内胆管排入胆囊并储存. 当进食后, 胆囊收缩将胆汁排入小肠, 进入肠腔的胆酸在肠道细菌的作用下经脱酰胺作用及7α-脱羟基作用转变为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA). 游离的胆汁酸通过扩散作用在肠道各个部位被动重吸收. 结合胆汁酸在回肠通过小肠刷状缘表面的依赖钠离子胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile salt transporter, ASBT)被主动重吸收入小肠黏膜细胞, 通过激活FXR诱导回肠胆汁酸结合蛋白(intestine bile acid binding protein, IBABP)的表达, 并与之结合. 然后通过小肠黏膜细胞的基底膜表面上有机溶质转运体(organic solute transporter, OSTα/β)将胆汁酸从肠上皮细胞转运入门静脉, 并随之回流到肝脏[3]. 肝细胞基底外侧膜牛磺胆酸钠协同转运蛋白(taurocholate cotransporter, NTCP)主要吸收结合的胆汁酸, 有机阴离子运输肽(organic anion transporting peptide, OATPs)主要吸收非结合的胆汁酸[4], 重新合成新的胆汁酸再分泌, 每天重复这个过程多次. 大约5%的胆汁酸随粪便排出体外, 失去的胆汁酸由胆固醇在肝脏内合成补充[5].

2 FXR

FXR是孤儿核受体家族的成员, 最早由Forman等[6]于1995年在大鼠肝脏cDNA文库中克隆发现, 因其转录活性可被超生理浓度的法尼酯增强而命名. FXR主要表达在肝脏、小肠、肾脏和肾上腺等组织[7], 在心脏、卵巢、胸腺、脾脏和睾丸也有低水平表达. 近年来, 随着FXR内源性配体和FXR分子结构与功能研究的进展, 人们对FXR生物学功能有了深入的了解. FXR作为一种胆汁酸激活的核受体, 参与机体

研发前沿

FXR在胆汁酸代谢中的作用机制及其在肝胆系统疾病中的意义是当前国内外研究的热点. 目前研究认为, FXR的表达同梗阻性黄疸病情严重程度相关, FXR表达增强可改善病情. FXR激动剂用于临床治疗的有效性及可能的不良反应有待进一步深入研究.

相关报道 2013年Hyder等认为, 胆汁内引流能增加肠FXR的表达, 抑制肠道细菌的繁殖, 维持肠黏膜的完整性, 减少肠源性感染和内毒素血症的发生, 为临床治疗梗阻性黄疸的手术方式选择提供了新的理论依据.

多种生理活动的调节, 包括胆汁酸代谢、脂代谢、糖代谢等过程.

2.1 FXR的结构 FXR是激素核受体家族中的一员, 具有典型的核受体结构, 即包括氨基末端高度保守的DNA结合域(DNA-binding domain, DBD)、配体非依赖性转录激活功能区(activation function-1, AF-1)、羧基末端配体结合域(ligand-binding domain, LBD)以及羧基端配体依赖性激活功能区(activation function-2, AF-2). 与其他核受体家族成员一样, 位于FXR的DBD区内有与DNA直接结合和二聚化有关的2个半胱氨酸协调的锌指结构[8].

*FXR*基因包含76997个碱基, 11个外显子(大小100-572 bp)和10个内含子(大小328-16338 bp). 研究[9]证明鼠类FXR有四种亚型, 并且由同一基因编码合成这4种亚型, 即FXRα1、FXRα2、FXRβ1和FXRβ2. FXRα转录来源于外显子1, FXRβ转录来源于外显子3, 但是FXRα和FXRβ共同享有外显子4-11, 因此FXRβ的转录产物比FXRα少187个碱基, 但是最后翻译合成的蛋白质的氨基末端FXRβ比FXRα多37个氨基酸. FXRα1和FXRβ1在临近DNA结合区的铰链区有由4个氨基酸(12 bp)组成的插入序列, 可以影响FXR与DNA的结合以及FXR在视黄醛受体(retinoid X receptor, RXR)反应元件上与RXR二聚化的能力. 所以, FXR在结合了配体之后将与RXR结合形成异物二聚体之后才能作用于靶基因启动子的反向重复序列(inverted repeats-1, IR-1)激活转录. 研究[10,11]证明缺乏RXR, FXR单体与DNA结合不能激活转录, FXRα2、FXRβ2比FXRα1、FXRβ1在与FXR反应元件结合时具有更高的亲和力[9].

2.2 FXR的配体 有研究[7]将人或鼠类表达FXR的重组质粒转入猴的肾CV-1细胞、人肝癌细胞HepG2细胞. 并将这些细胞通过一系列胆汁酸代谢产物的处理以及为了使荧光酶基因表达而部分被屏蔽, 发现FXR的靶基因含有多种IR-1能与FXR/RXR异源二聚体结合, 证明胆汁酸是FXR的内源性配体, 能强烈地激活FXR来调控体内基因的表达. 其中初级胆汁酸CDCA激活FXR的能力最强, 次级胆汁酸LCA和DCA轻微的激活FXR. 最近有实验通过体外辅激活蛋白测定法以及FXR转录激活BSEP促进荧光酶生成测定法证明不同胆汁酸与FXR亲和力的强弱不同: CDCA>DCA>CA, 其中CDCA与FXR的亲和力最强[8]. 有趣的是, LCA对FXR的激活作用很弱, 但却能强烈地抑制CDCA激活FXR[12].

2.3 FXR的靶基因 目前的研究证明FXR主要的靶基因有: *CYP7A1*、*BSEP*、*IBABP*、*NTCP*、*LRH-1*、*HNF4*、*PLTP*、*apoC2*、*SHP*、*FGF19*等基因[13]. FXR活化以FXR/RXR异源二聚体形式与这些靶基因启动子序列上IR-1结合从而激活这些基因的表达实现对机体代谢的调节.

2.4 FXR与梗阻性黄疸 肝内、外胆管阻塞, 导致胆汁、胆红素淤积引起梗阻性黄疸. 最近研究[14]表明肝表面与胆汁酸转运有关的运载体功能障碍以及调控转运体表达的FXR的缺乏都能导致胆汁淤积引起梗阻性黄疸. PFIC一种常染色体隐性遗传病, 就是由于基因突变使FXR表达降低及胆汁转运体(BSEP等)功能障碍, 导致肝内胆汁淤积, 表现为反复瘙痒、黄疸等症状. Sinal等[15]实验发现FXR敲除的小鼠血清胆汁酸、胆固醇升高, 粪便中胆汁酸代谢物排出减少, 类似于梗阻性黄疸的表现.

3 FXR在梗阻性黄疸的作用

3.1 FXR调节胆汁代谢 梗阻性黄疸时过量的胆汁酸将通过与FXR结合调控一系列有关胆汁酸代谢的转运体及酶的表达, 调控胆汁酸的合成及分泌. 淤积的胆汁激活FXR, 抑制胆汁酸的合成, 从而减缓胆汁淤积的状况. 目前已知, 通过FXR-SHP及FXR-成纤维细胞生长因子15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)途径抑制CYP7A1的表达, 减少胆汁酸的合成.

*CYP7A1*基因启动子序列中没有FXR靶基因典型的IR-1序列, 说明FXR/RXR并非直接结合在*CYP7A1*基因抑制其转录[16]. 据实验[17]证明, FXR/RXR复合体通过结合在*SHP*基因的启动子, 促进SHP的转录. *SHP*与*CYP7A1*基因启动子LRH-1结合形成一个抑制性复合物, 结合在*CYP7A1*基因启动子序列的负性反应元件, 抑制*CYP7A1*基因的表达, 减少胆汁酸的合成. Kerr等[18]及Boulias等[19]实验证明敲除了*SHP*基因的小鼠CYP7A1表达增加, 将*SHP*基因转入到*SHP*缺乏的小鼠表现为*CYP7A1*表达的减少, 证明SHP抑制CYP7A1的表达. 最近研究[20]发现给小鼠予以FXR激动剂GW4064喂养后, 小肠FGF15表达增加, 同时检测到SHP在肝内

和小肠中的表达也增加, 而肝内CYP7A1的表达明显受到抑制. *FGF15*基因敲除的小鼠表现为肝*CYP7A1*基因mRNA增加、CYP7A1酶活性的增强以及粪胆汁酸排泄增加. 证明FGF15是FXR调控胆汁酸合成代谢信号通路的一个重要信号分子. 人体内有与小鼠FGF15具有相同作用的FGF19. 在培养的肝细胞中, FXR能直接诱导FGF19的转录, 通过FGFR4细胞表面受体酪氨酸激酶发出信号, 激活细胞内c-Jun氨基端激酶途径(JNK)抑制CYP7A1的表达[21]. 另外, 有实验证明FGF19通过有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调控激酶(MAPK-ERK)抑制蛋白酶体的降解, 增强SHP的稳定性抑制CYP7A1的表达[22].

BSEP在胆汁酸的排出过程中具有重要作用, BSEP功能的破坏伴随着肝内胆汁酸内环境稳定的改变, 导致胆汁淤积. 实验证明某些药物能通过破坏或抑制BSEP来诱导胆汁淤积[23]. Ananthanarayanan等[24]通过克隆人的*BSEP*基因, 发现其启动子上有FXR反应元件(IR-1), FXR直接与IR-1结合促进BSEP的表达. 各种原因引起胆汁淤积, 淤积的胆汁(尤其是CDCA)与FXR结合触发BSEP的表达, 从而促进胆汁酸排泄, 减轻肝脏内胆汁淤积.

胆汁酸在肠道的重吸收主要依赖3种重要的转运蛋白-ASBT、IBABP、OSTα/β. 在人体内, ASBT的缺乏导致严重的胆汁酸吸收不良. 通过给小鼠喂FXR的配体如CA、CDCA, 发现小鼠体内ASBT蛋白的减少. 然而, 给*FXR*基因敲除的小鼠喂胆汁酸, ASBT的表达并没有改变, 说明FXR是肠内ASBT的负性调节蛋白, 胆汁酸激活FXR抑制ASBT的表达. 最近研究[25]证明, FXR通过激活SHP, 由SHP抑制LRH-1、RAR/RXR阻遏*ASBT*基因的正向表达. 另外, 其他研究表明FGF19可能通过作用于LRH-1顺式元件, 影响FXR/SHP途径抑制ASBT的活化[26]. IBABP在胆汁酸的肠肝循环中起到重要作用. 给人Caco-2细胞予以胆汁酸处理能激活FXR诱导*IBABP*基因表达. 活体小鼠研究进一步表明考来烯胺(消胆胺)及*FXR*基因敲除都表现为IBABP表达水平明显下降[27]. 表达于回肠、肾, 肠上皮细胞基底部的OSTα/β将重吸收的胆汁酸转入门静脉. 通过结扎小鼠的胆管模拟梗阻性黄疸以及胆汁性肝硬化的患者, 发现两者的OSTOSTα/β的表达明显升高, 但是*FXR*基因敲除的小鼠结扎胆管后OSTOSTα/β表达并未增加, 甚至降低. 随后给予CDCA处理后OSTα/β的表达增加, 说明胆汁淤积时激活FXR促进OSTα/β的表达[8,27]. 另外, OSTα/β也表达在肾脏, 当胆汁淤积激活FXR不仅促进肝OSTα/β表达将胆汁酸排入血液循环, 而且激活肾FXR促进肾OSTα/β的表达将胆汁酸从尿液排出[28]. 临床上也发现, 胆汁淤积的患者尿液中有亲水的四羟基胆汁酸. 认为肾脏排泄是胆汁淤积患者胆汁酸最主要的排泄途径[29].

肝细胞基底外侧膜上的NTCP、OATPs从门静脉中摄取胆汁酸进入肝脏. 在胆汁淤积肝损伤的小鼠模型中, 机体为避免胆汁酸的积累使NTCP、OATPs的表达明显减少. 研究证明淤积的胆汁酸通过激活FXR诱导SHP抑制NTCP、OATPs的表达[30]. Maeda等[31]对野生小鼠和*FXR*基因敲除的小鼠分别给予等量的胆汁酸后, 发现前者OATP1降低, 而后者OATP1明显升高, 说明胆汁酸通过作用于FXR抑制OATP1表达. 近期也有研究表明CDCA或GW4064激活FXR后诱导SHP表达抑制糖皮质激素受体的表达阻遏*NTCP*基因的转录激活[32].

总之, 胆汁淤积时将激活FXR受体, 通过抑制CYP7A1、NTCP、OATPs、ASBT, 促进BSEP、IBABP、OSTα/β的表达从而抑制胆汁酸的合成及重吸收, 促进胆汁酸的排泄降低肝内胆汁淤积程度起代偿性作用, 改善临床症状, 保护机体免受进一步损伤. 但是, 由于梗阻原因并没有解除, 长期的代偿反应加重胆汁淤积, 最终导致失代偿造成肝及其他脏器不可逆的损伤甚至死亡. 吴晓平等[33]在研究阻塞性胆汁淤积大鼠肝脏CYP7A1与FXRSHP变化时发现, 严重的胆汁淤积导致肝细胞损伤、胆酸分泌减少, FXR及SHP的表达减少, CYP7A1的表达及活性增强. 可能说明了失代偿期FXR的表达将会降低, 加重肝及其他脏器的损伤甚至导致死亡.

3.2 FXR对肝细胞的作用

3.2.1 FXR保护肝细胞: 在生理状态下, 胆汁酸经胆道流入十二指肠, 促进脂类的消化和吸收. 因胆汁酸同时具有亲水性和亲脂性, 在胆道梗阻等病理因素下, 不能正常排入肠道的胆汁酸将在肝内淤积, 甚至返流入血. 胆汁酸随血液在心脏、肾脏、皮肤等器官组织淤积时, 具有较强的细胞毒性和溶解细胞的毒性作

创新盘点

本文通过文献综述, 总结提出梗阻性黄疸时患者在代偿期及失代偿期FXR的表达情况、临床表现不同. 代偿期激活FXR受体, 抑制胆汁酸的合成及重吸收, 促进胆汁酸的排泄降低肝内胆汁淤积程度, 临床表现及病理改变较轻; 失代偿期, FXR表达减少, 胆汁酸合成增多、排泄减少加重肝及其他脏器的损伤甚至导致死亡.

应用要点
本文综述了FXR在胆汁酸代谢及在梗阻性黄疸中的作用及分子机制. 各种因素引起的梗阻性黄疸, FXR的表达将发生相应的改变. 因此, 可通过给予FXR的激动剂或抑制剂调节FXR的表达, 干涉或延缓黄疸病情的进展. 对临床治疗各种原因引起的梗阻性黄疸的治疗具有一定的指导作用.

用. 通过肝内、外胆汁淤积的小鼠模型研究已证明人工合成的FXR激动剂GW4064能激活FXR, 发挥保护肝脏免受胆汁淤积性肝损害的作用. 这种依赖FXR的保肝作用机制是通过抑制CYP7A1, 并诱导转运胆汁酸、磷脂进入胆汁的蛋白(Mdr2)表达增加, 从而减少肝细胞内胆汁酸的水平[34]. 研究[35]发现随着FXR的激活, 肝αA-晶体蛋白的含量也会增加. αA-晶体蛋白充当分子伴侣防止蛋白质的变性, 保护肝脏免受高水平胆汁酸的毒性反应. 另外, 已知活化的FXR能激活孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR), PXR活化后能诱导降解胆汁酸的基因表达, 保护肝脏及减轻胆汁淤积引起的毒性反应. 研究[36]发现FXR、PXR双敲除将明显增强胆汁酸毒性, 对FXR、PXR双敲除的小鼠予以苯巴比妥处理后, 发现血清胆汁酸明显减少, 肝内胆汁酸代谢基因表达增强. 证明了胆汁淤积时激活FXR, 通过抑制CYP7A1, 促进PXR以及αA-晶体蛋白的表达保护肝细胞.

在胆汁淤积性肝病中发现肝细胞很少发生坏死, 从病理上看绝大多数肝细胞表现为肝细胞体积缩小和嗜酸性变, 说明胆汁淤积性肝病时绝大多数肝细胞都发生凋亡. 目前, 利用清除血清来制造HepG2细胞凋亡模型, 使用FXR的激动剂可以明显减轻由清除血清引起的细胞凋亡. 通过给*FXR*基因敲除的小鼠喂高浓度的CDCA, 结果发现肝脏细胞大量凋亡. 另外, 有实验报道[37]敲除了*FXR*基因的小鼠有自发的肝肿瘤细胞形成和强烈的肝细胞凋亡, 说明了FXR具有保护细胞抗凋亡的作用. 进一步的研究[38]表明FXR是通过MAPK途径引起ERK1/2的磷酸化来保护肝细胞免受损伤, FXR激动剂可以加强ERK1/2磷酸化从而抑制细胞的凋亡.

3.2.2 FXR抑制肝纤维化: 目前, 已证明FXR与胆汁淤积性肝硬化有关, 肝星状细胞激活促进细胞外基质蛋白的分泌, 最终导致肝纤维化[39]. 最新研究[40]表明在鼠和人类的肝星状细胞中有FXR的表达, FXR的激活可抑制肝星状细胞分泌细胞外基质蛋白防止并溶解肝纤维瘢痕. Fausther等[41]对FXR敲除的小鼠和野生小鼠分别予以胆总管结扎, 并分别给予碳酸二月桂酯处理, 发现FXR敲除的小鼠肝硬化程度更重. 最近, 实验研究[42]证明FXR另一个强效激动剂6-ECDCA能通过激活FXR对抗肝纤维化. 在猪血清诱导小鼠肝纤维化模型中, 给予小鼠6-ECDCA处理12 wk以后肝星状细胞胶原蛋白的表达明显减少, 生长因子及肌动蛋白合成明显增加. 在胆管结扎、CCl_4中毒制造胆汁淤积性肝硬化小鼠模型中, 予以6-ECDCA处理可激活FXR从而诱导SHP表达, 并抑制金属蛋白酶组织抑制剂的表达, 加速胶原蛋白降解, 防止肝纤维化.

3.2.3 FXR促进肝再生: 肝脏具有很强的再生能力, 切除肝脏的3/4后仍能再生. 实验表明FXR在肝再生过程中起着重要作用. 肝部分切除术后的野生小鼠和FXR敲除的小鼠分别予以胆汁酸饮食, 发现前者肝再生速度加快, 而FXR敲除的小鼠肝再生的速度明显降低[43]. 同样, 也有实验表明给小鼠低剂量的胆汁酸可促进肝再生, 予以胆汁酸结合树脂则阻遏肝再生, 说明肝再生依赖FXR的胆汁酸信号[44].

因此, 可以推断梗阻性黄疸时可能是由于胆汁酸的淤积导致FXR受体的下调, 使肝细胞失去FXR抗凋亡作用以及促进肝细胞再生作用从而加重了肝细胞的凋亡和肝脏纤维化.

3.3 FXR抑制肠道细菌移位 梗阻性黄疸时胆汁酸不能排入肠腔中断了肠肝循环, 促进肠道细菌增殖、移位, 口服胆汁酸后肠道细菌减少[45]. Inagaki等[46]以*CYP27*基因敲除的小鼠为实验对象, 发现胆汁酸的合成减少, FXR的表达减少, 肠道内细菌增殖活跃, 肠黏膜损伤. 给*CYP27*基因敲除但*FXR*基因未敲除的小鼠予以GW4064可抑制肠道细菌的增殖移位, 减轻肠道黏膜损伤. 认为肠内FXR在抑制肠道细菌生长、保护肠道免受细菌损伤起着重要作用. 肠内FXR能够激活多种靶基因的表达, 如血管生长因子、一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子、白介素等, 均能抑制细菌生长[43]. 另外, 在梗阻性黄疸中肝枯否细胞的吞噬能力下降和肠壁通透性增强都促使炎症细胞侵入破坏肠黏膜屏障[47]. 氧化剂和抗氧化剂失衡导致肠黏膜绒毛水肿和坏死破坏了肠黏膜屏障[48], 造成肠道细菌的移位和大量内毒素入血引起脓毒症. 最近有研究表明, 使用FXR激动剂GW4064能抑制胆管结扎小鼠肠道细菌过度生长以及肠道上皮水肿和肠上皮绒毛中性粒细胞浸润, 保护肠黏膜的完整性[49]. 此外, 有文献报道[50]梗阻性黄疸手术治疗的两种方法-胆汁外引流和胆汁内引流, 认为胆汁内引流能增加肠FXR的表

达, 抑制肠道细菌的繁殖, 维持肠黏膜的完整性, 减少肠源性感染和内毒素血症的发生(相对胆汁外引流).

4 FXR激动剂治疗梗阻性黄疸

随着研究的深入, FXR在梗阻性黄疸中的作用逐渐被人们所认识和重视. 目前, 临床上已批准熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗胆汁性肝硬化. UDCA刺激BSEP、Mdr3、MRP4的表达, 但对CYP7A1并不起作用. 体外研究[30]表明, UDCA激活PXR, 对FXR没有作用. 在胆管结扎的梗阻性黄疸小鼠模型, 予以FXR的强力激动剂GW4064能促进BSEP、SHP的表达, 抑制NTCP、CYP7A1的表达, 使胆汁淤积标志物如碱性磷酸酶、胆红素水平明显降低[34]. 最近, 黄伟炜等[51]通过实验证明CDCA能明显减轻胆道梗阻后大鼠的肝脏损伤. 尽管实验研究多次证明了FXR激动剂对梗阻性黄疸能发挥治疗作用, 但应用于临床仍有待于进一步的研究证实.

5 结论

FXR在梗阻性黄疸中通过反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞及抑制肠道细菌增殖、移位等发挥重要作用. 在梗阻性黄疸初期, 肝细胞FXR表达上调, 抑制胆汁酸的合成及摄取并同时增强肝细胞抗凋亡的能力, 此时患者的临床表现较轻. 当梗阻病因长期存在导致机体失代偿时FXR的表达则下降, 肝细胞凋亡增加并发生纤维化, 肠道细菌增殖、移位, 导致内毒素血症, 病情持续加重. 在以上病理过程中, 研究和开发针对FXR及其靶基因的特异性药物, 有希望为治疗或缓解梗阻性黄疸病情提供新的方法和途径.

6 参考文献

1 Krawczyk M, Grünhage F, Langhirt M, Bohle RM, Lammert F. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters. *Ann Hepatol* 2012; 11: 710-714 [PMID: 22947535]

2 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.06]

3 Chiang JY. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev* 2002; 23: 443-463 [PMID: 12202460 DOI: 10.1210/er.2000-0035]

4 Seol W, Choi HS, Moore DD. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: two novel orphan receptors. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 72-85 [PMID: 7760852 DOI: 10.1210/mend.9.1.7760852]

5 Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89: 147-191 [PMID: 19126757 DOI: 10.1152/physrev.00010.2008]

6 Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674195190530-8]

7 Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]

8 Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365 [PMID: 10334992 DOI: 10.1126/science.284.5418.1362]

9 Lew JL, Zhao A, Yu J, Huang L, De Pedro N, Peláez F, Wright SD, Cui J. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *J Biol Chem* 2004; 279: 8856-8861 [PMID: 14684751 DOI: 10.1007/1-4020-2913-6_8]

10 Lee FY, Lee H, Hubbert ML, Edwards PA, Zhang Y. FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 572-580 [PMID: 16908160 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.08.002]

11 Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, Shen X. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 1-14 [PMID: 18769028 DOI: 10.1159/000149779]

12 Yu J, Lo JL, Huang L, Zhao A, Metzger E, Adams A, Meinke PT, Wright SD, Cui J. Lithocholic acid decreases expression of bile salt export pump through farnesoid X receptor antagonist activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 31441-31447 [PMID: 12052824 DOI: 10.1074/jbc.M200474200]

13 Hoeke MO, Heegsma J, Hoekstra M, Moshage H, Faber KN. Human FXR regulates SHP expression through direct binding to an LRH-1 binding site, independent of an IR-1 and LRH-1. *PLoS One* 2014; 9: e88011 [PMID: 24498423 DOI: 10.1371/journal.pone.0088011]

14 Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 147-158 [PMID: 21801835 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012]

15 Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-744 [PMID: 11030617 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00062-3]

16 Chiang JY, Kimmel R, Weinberger C, Stroup D. Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Biol Chem* 2000; 275: 10918-10924 [PMID: 10753890 DOI: 10.1074/

同行评价

文章介绍了FXR在梗阻性黄疸中通过反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞及抑制肠道细菌增殖、移位等的重要作用及FXR激动剂在临床的应用, 有近期文献的研究进展, 有较重要的临床意义.

jbc.275.15.10918]
17 De Fabiani E, Mitro N, Anzulovich AC, Pinelli A, Galli G, Crestani M. The negative effects of bile acids and tumor necrosis factor-alpha on the transcription of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) converge to hepatic nuclear factor-4: a novel mechanism of feedback regulation of bile acid synthesis mediated by nuclear receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 30708-30716 [PMID: 11402042 DOI: 10.1074/jbc.M103270200]
18 Kerr TA, Saeki S, Schneider M, Schaefer K, Berdy S, Redder T, Shan B, Russell DW, Schwarz M. Loss of nuclear receptor SHP impairs but does not eliminate negative feedback regulation of bile acid synthesis. *Dev Cell* 2002; 2: 713-720 [PMID: 12062084 DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00154-5]
19 Boulias K, Katrakili N, Bamberg K, Underhill P, Greenfield A, Talianidis I. Regulation of hepatic metabolic pathways by the orphan nuclear receptor SHP. *EMBO J* 2005; 24: 2624-2633 [PMID: 15973435 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600728]
20 Inagaki T, Choi M, Moschetta A, Peng L, Cummins CL, McDonald JG, Luo G, Jones SA, Goodwin B, Richardson JA, Gerard RD, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217-225 [PMID: 16213224 DOI: 10.1016/j.cmet.2005.09.001]
21 Holt JA, Luo G, Billin AN, Bisi J, McNeill YY, Kozarsky KF, Donahee M, Wang DY, Mansfield TA, Kliewer SA, Goodwin B, Jones SA. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev* 2003; 17: 1581-1591 [PMID: 12815072 DOI: 10.1101/gad.1083503]
22 Miao J, Xiao Z, Kanamaluru D, Min G, Yau PM, Veenstra TD, Ellis E, Strom S, Suino-Powell K, Xu HE, Kemper JK. Bile acid signaling pathways increase stability of Small Heterodimer Partner (SHP) by inhibiting ubiquitin-proteasomal degradation. *Genes Dev* 2009; 23: 986-996 [PMID: 19390091 DOI: 10.1101/gad.1773909]
23 Garzel B, Yang H, Zhang L, Huang SM, Polli JE, Wang H. The role of bile salt export pump gene repression in drug-induced cholestatic liver toxicity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 318-322 [PMID: 24335466 DOI: 10.1124/dmd.113.054189]
24 Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 28857-28865 [PMID: 11387316 DOI: 10.1074/jbc.Mo11610200]
25 Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368: 17-29 [PMID: 22609541 DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004]
26 Sinha J, Chen F, Miloh T, Burns RC, Yu Z, Shneider BL. beta-Klotho and FGF-15/19 inhibit the apical sodium-dependent bile acid transporter in enterocytes and cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G996-G1003 [PMID: 18772362 DOI: 10.1152/ajpgi.90343.2008]
27 Boyer JL, Trauner M, Mennone A, Soroka CJ, Cai SY, Moustafa T, Zollner G, Lee JY, Ballatori N. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1124-G1130 [PMID: 16423920 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2005]
28 Fiorucci S, Distrutti E, Ricci P, Giuliano V, Donini A, Baldelli F. Targeting FXR in cholestasis: hype or hope. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1449-1459 [PMID: 25200104 DOI: 10.1517/14728222.2014.956087]
29 Alvelius G, Hjalmarson O, Griffiths WJ, Björkhem I, Sjövall J. Identification of unusual 7-oxygenated bile acid sulfates in a patient with Niemann-Pick disease, type C. *J Lipid Res* 2001; 42: 1571-1577 [PMID: 11590212]
30 Denson LA, Sturm E, Echevarria W, Zimmerman TL, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Karpen SJ. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, ntcp. *Gastroenterology* 2001; 121: 140-147 [PMID: 11438503 DOI: 10.1053/gast.2001.25503]
31 Maeda T, Miyata M, Yotsumoto T, Kobayashi D, Nozawa T, Toyama K, Gonzalez FJ, Yamazoe Y, Tamai I. Regulation of drug transporters by the farnesoid X receptor in mice. *Mol Pharm* 2004; 1: 281-289 [PMID: 15981587 DOI: 10.1021/mp0499656]
32 Eloranta JJ, Jung D, Kullak-Ublick GA. The human Na+-taurocholate cotransporting polypeptide gene is activated by glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha, and suppressed by bile acids via a small heterodimer partner-dependent mechanism. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 65-79 [PMID: 16123152 DOI: 10.1210/me.2005-0159]
33 吴晓平, 柴进, 陈文生. 阻塞性胆汁淤积大鼠肝脏胆固醇7α-羟化酶和核受体FXR、SHP表达变化. 第二军医大学学报 2009; 12: 1398-1401
34 Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, MacKenzie KI, Mansfield TA, Kliewer SA, Goodwin B, Jones SA. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1678-1687 [PMID: 14623915 DOI: 10.1172/JCI200318945]
35 Lee FY, Kast-Woelbern HR, Chang J, Luo G, Jones SA, Fishbein MC, Edwards PA. Alpha-crystallin is a target gene of the farnesoid X-activated receptor in human livers. *J Biol Chem* 2005; 280: 31792-31800 [PMID: 16012168 DOI: 10.1074/jbc.M503182200]
36 Guo GL, Lambert G, Negishi M, Ward JM, Brewer HB, Kliewer SA, Gonzalez FJ, Sinal CJ. Complementary roles of farnesoid X receptor, pregnane X receptor, and constitutive androstane receptor in protection against bile acid toxicity. *J Biol Chem* 2003; 278: 45062-45071 [PMID: 12923173 DOI: 10.1074/jbc.M307145200]
37 Yang F, Huang X, Yi T, Yen Y, Moore DD, Huang W. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 863-867 [PMID: 17283114 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1078]
38 Wang YD, Yang F, Chen WD, Huang X, Lai L, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor protects liver cells from apoptosis induced by serum deprivation in vitro and fasting in vivo. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1622-1632 [PMID: 18436567

DOI: 10.1210/me.2007-0527]
39 Schuppan D, Popov Y. Hepatic fibrosis: from bench to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S300-S305 [PMID: 12472954 DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.18.X]
40 Chen WD, Wang YD, Zhang L, Shiah S, Wang M, Yang F, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor alleviates age-related proliferation defects in regenerating mouse livers by activating forkhead box m1b transcription. *Hepatology* 2010; 51: 953-962 [PMID: 19998409 DOI: 10.1002/hep.23390]
41 Fausther M, Dranoff JA. New insights on the pathogenesis of biliary cirrhosis provided by studies in FXR knockout mice. *J Hepatol* 2011; 55: 939-940 [PMID: 21672564 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.013]
42 Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pellicciari R, Morelli A. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1497-1512 [PMID: 15521018 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.001]
43 Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, Dong B, Huang X, Moore DD. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science* 2006; 312: 233-236 [PMID: 16614213 DOI: 10.1126/science.1121435]
44 Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 888-892 [PMID: 21167938 DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.12.006]
45 Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557 [PMID: 12601352 DOI: 10.1053/jhep.2003.50116]
46 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
47 Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 11): 2085-2090 [PMID: 10806119]
48 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Charonis A, Spiliopoulou I, Georgiou C, Nikolopoulou V, Vagianos CE. Experimental obstructive jaundice disrupts intestinal mucosal barrier by altering occludin expression: beneficial effect of bombesin and neurotensin. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 748-757 [PMID: 15110809 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.12.017]
49 D'Aldebert E, Biyeyeme Bi Mve MJ, Mergey M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology* 2009; 136: 1435-1443 [PMID: 19245866 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.040]
50 Wu L, Li W, Wang Z, Yuan Z, Hyder Q. Bile acid-induced expression of farnesoid X receptor as the basis for superiority of internal biliary drainage in experimental biliary obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 496-503 [PMID: 23410061 DOI: 10.3109/00365521.2013.763173]
51 黄伟炜, 郑进方, 宫晓光, 王保春, 伍海鹰, 刘宁. 阻塞性黄疸大鼠肝脏中法尼酯衍生物X受体的表达及CDCA对其影响. 海南医学 2012; 22: 1003-6350

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2582

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2582-2587
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠促胰素分泌分子机制的研究进展

刘 剑, 吴明昊, 高 宇

背景资料
肠促胰素相关药物与传统降糖药物相比具有较低的低血糖风险和减轻体质量的作用, 故目前促进内源性肠促胰素的释放已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略. 营养物质对肠道内分泌细胞有促分泌作用, 本作者对营养素与肠促胰素分泌的关系进行深入的研究.

刘剑, 吴明昊, 承德医学院研究生学院 河北省承德市 067000
高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000
刘剑, 在读硕士, 主要从事内分泌学的研究.
作者贡献分布: 本文综述由刘剑与吴明昊完成; 高宇审校.
通讯作者: 高宇, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院内分泌科. yugao815@163.com
电话: 0314-2279662
收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-04-28
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Molecular mechanisms of incretin hormone secretion

Jian Liu, Ming-Hao Wu, Yu Gao

Jian Liu, Ming-Hao Wu, Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Correspondence to: Yu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nangyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. yugao815@163.com
Received: 2015-04-15 Revised: 2015-04-28
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-08

Abstract
Incretin is a kind of intestinal hormone secreted by the enteroendocrine cells in the intestinal epithelium. There has been plenty of research to explore the molecular mechanisms of incretin hormone secretion, including secretion-promoting factors such as glucose, lipid, protein and other nutrients in enteroendocrine cells. This review aims to discuss the signal pathways related to incretin hormone secretion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Incretin; Molecular mechanisms; Type 2 diabetes mellitus; Nutrient signaling

Liu J, Wu MH, Gao Y. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2582-2587 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2582.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2582

摘要
肠促胰素是由肠上皮内分泌细胞分泌的一类肠源性激素. 已有大量研究去探索肠促胰素分泌的分子机制, 包括葡萄糖、脂质、蛋白质等营养素对肠道内分泌细胞的促分泌作用. 本文将对影响肠促胰素分泌的相关感应信号通路研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠促胰素; 分子机制; 2型糖尿病; 营养素信号

核心提示: 肠促胰素具有改善血糖稳态、减轻体质量等作用, 但其分泌机制尚不明确, 本文就影响肠促胰素分泌的相关感应信号通路进行总结, 旨在寻找促进内源性肠促胰素释放机制, 为治疗2型糖尿病和肥胖提供新策略.

刘剑, 吴明昊, 高宇. 肠促胰素分泌分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2582-2587 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2582.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2582

同行评议者
高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

0 引言
肠道除了能消化吸收营养物质外, 还具有内分泌功能. 肠促胰素是由肠上皮内分泌细胞

分泌的一类肠源性激素, 主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)两种激素. 他们能够调节摄食后机体的代谢反应, 比如在调控食欲[1]、影响体质量[2]、稳定血糖[2,3]、调节肠道动力[4]等方面发挥着重要作用. 目前促进内源性肠促胰素的释放已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略[5]. 已有大量研究[6-8]去探索肠促胰素分泌的分子机制, 其中包括葡萄糖、脂质、蛋白质等营养素对肠道内分泌细胞的促分泌作用, 并有学者大胆推测营养素感应信号通路将是治疗糖尿病和肥胖的新靶点[9]. 本文将对影响肠促胰素分泌的相关感应信号通路研究进展作一综述.

1 肠道内分泌细胞的生理作用

肠道内分泌细胞L细胞和K细胞贴附于肠道上皮, 并向肠腔伸出富含微绒毛的顶端. 分泌GIP的K细胞主要是位于十二指肠, 而分泌GLP-1的L细胞主要在远端回肠和结肠, 可能正因他们分布位置的不同, GLP-1与GIP的分泌呈不同时相[10]. 随着对肠道内分泌细胞研究的深入, 观察到肠源性激素种类远超出研究者之前的预想. 目前已证实肠道L细胞除了能够分泌GLP-1、GLP-2、胃泌酸调节素, 也可以生成酪酪肽(peotide YY, PYY), 还发现大多数K细胞和L细胞均能生成胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)[11]. 有学者认为肠促胰素的分泌是由于营养素如蛋白质、脂肪和葡萄糖能激活内分泌细胞相关感应信号通路, 其中K细胞能较早接触到摄食中的营养素, 故摄食后短时间内就有GIP的分泌, 而L细胞主要在肠道远端, 因此有学者提出GLP-1的分泌还受营养素消化吸收过程和肠道菌群的影响[12]. 体外研究[13]证实, L细胞分泌GLP-1的过程是一种电生理活动, 葡萄糖转运导致的电生理变化可诱导动作电位的产生和钙离子内流, 最终引起细胞内钙离子浓度增加, 促进激素的释放.

2 葡萄糖对肠促胰素的分泌的影响

葡萄糖感应信号通路的提出是因为在动物实验中发现葡萄糖对于肠促胰素的释放有较强的促进作用, 并且此作用可被根皮苷(葡萄糖吸收阻断剂)所抑制. 葡萄糖在肠上皮细胞的吸收和肾小管的重吸收主要依靠钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose transporter, SGLT)完成[14]. SGLT-1主要分布小肠内, 而SGLT-2几乎仅分布于肾近曲小管中, SGLT-2可将尿液中的葡萄糖逆浓度转运至肾小管上皮细胞, 而后通过上皮细胞基底膜上的葡萄糖转运体2(glucose transport-2, GLUT-2)顺浓度梯度进入血液中, 临床应用的SGLT-2抑制剂就是通过阻断此作用、增加尿糖的排除进而降低血糖[15,16]. 研究[17]发现在小肠上部, GLP-1和GIP的释放受位于肠刷状缘的SGLT1调节, SGLT1激活引起钠离子内流, 细胞膜去极化、钙离子电压门控通道开放, 引发细胞内钙离子聚集, 导致GLP-1和GIP激素释放. 在体外, SGLT1抑制剂可以阻止葡萄糖介导的GLP-1和GIP的分泌[18], 同样, 对*SGLT1*基因敲除小鼠喂糖之后发现葡萄糖介导GLP-1和GIP分泌功能遭到破坏[18,19]. 但出人意料的是, 对*SGLT1*基因表达减少的小鼠, 经喂糖之后, 血浆GLP-1水平却有所升高, Powell等[20]认为SGLT1表达减少使得小肠上部对葡萄糖的吸收作用减退, 这意味着含有大量L细胞的小肠末端的葡萄糖相对增多, 激活了该处的其他传导信号通路导致血浆GLP-1水平升高; 也有学者提出另一种假说, 增加远端糖负荷能够促进微生物发酵和短链脂肪酸的产生, 并利用其他信号通路刺激L细胞分泌GLP-1增加[21]. 有学者[7]发现, 胰岛β细胞的葡萄糖应答与ATP敏感型K离子通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)关闭有关, 其中L细胞和K细胞均高表达KATP. 磺脲类药物可以刺激原代培养的细胞分泌GLP-1和GIP, 不过这一现象对进食后的早相肠促胰素分泌不起作用, 因为使用KATP抑制剂并未发现肠促胰素浓度的改变[22]. 更让人疑惑的是, 实验发现缺乏KATP通道的小鼠经喂糖后, 血循环中的GIP水平是升高而非预想的下降, 葡萄糖刺激肠促胰素的分泌是否经KATP介导还需进一步验证.

另一条葡萄糖感应信号通路是甜味感受器, 他由G蛋白偶联受体异二聚体T1R2和T1R3构成, 与G蛋白α-味蛋白连接, 作为葡萄糖和其他甜味剂的感应器[23,24]. 有实验应用免疫染色法证实α-味蛋白、T1R2和T1R3在肠道内分泌细胞表达. 支持这条通路存在的有利证据是在缺乏α-味蛋白的小鼠上, 发现葡萄糖诱导的GLP-1和GIP分泌作用减弱[25]. 但也有研究[26,27]

研发前沿

肠促胰素呈葡萄糖浓度依赖方式, 刺激胰岛素分泌, 维持体内血糖稳态, 在营养素与肠促胰素分泌的关系上, 葡萄糖、脂质、蛋白质的肠促胰素分泌的分子机制是研究的重点和热点, 非营养素感应信号通路与肠促胰素分泌的机制尚待进一步阐明.

相关报道

Nauck等学者发表多篇文章, 阐述了肠促胰素对于进餐后的胰岛素分泌作用和影响其分泌的药物、食物营养素等作用机制, 其中在糖尿病患者和糖耐量减低人群中, 食物致肠促胰素分泌减少或缺乏, 是血糖升高的原因之一.

创新盘点

本文通过对目前营养素与肠促胰素关系的大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对营养素影响肠促胰素分泌的机制做了深入全面总结和分析.

表明他们可能不是作为L细胞的葡萄糖传感器, 因为在啮齿动物和人类身上, 人工甜味剂无法促进肠促胰素的分泌.

3 脂类对肠促胰素分泌的影响

机体存在许多不同机制作用于肠腔内脂质的感应[28]. 已证实在小肠内分泌细胞上有许多脂肪酸受体表达, 例如G蛋白受体(G-protein receptor, GPR), 其中包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR120等. GPR40属于Gαq家族成员, 与长链脂肪酸结合后会刺激磷脂酶C(phospholipase C, PLC)生成甘油二酯和3磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3), 这将激活蛋白激酶C通路和细胞内钙离子浓度增加, 最终导致肠道激素的分泌[29]. GPR120在小鼠和人肠道内分泌细胞以及STC-1细胞系高表达, GPR120受体激活会促进小鼠和人的CCK、GLP-1的分泌, 但在去除*GPR120*基因的小鼠, 仅发现GLP-1的分泌有所改变而CCK的分泌无明显变化. 有学者认为GPR介导的CCK分泌过程相当复杂且多种GPR受体调控, 其中涉及受IP3调控的细胞膜上瞬时受体电位通路5(transient receptor potential channel type M5, TRPM5)和L型电压依赖型门控钙离子通道(voltage-gated calcium channel, VGCC), 多种GPR受体与脂质结合会激活上述通道的开放, 引起细胞膜进一步去极化和钙离子内流活动增加, 最终促进CCK的分泌[30]. 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是膳食纤维在结肠由细菌发酵所产生, 实验表明纤维种类、肠道菌群、肠道内分泌细胞之间存在一定的联系[31]. GPR41和GPR43在肠道末端高度密集, 并与短链脂肪酸结合后会抑制腺苷酸环化酶AC并且降低cAMP[32]. 体外实验研究[33]发现, 缺乏GPR43的小鼠在SCFA刺激下, 循环中GLP-1水平升高不明显, 证实了脂肪酸受体在肠促胰素分泌过程中发挥作用. 此外, 大量动物实验证实高脂喂养的肥胖大鼠, 其肠道GPR40、GPR41、GPR120等脂肪酸受体的表达发生改变, 一些相关的肠促胰素(如GLP-1、GIP等)的水平也产生变化, 这也再次证明食物中脂质对肠促胰素的分泌有着重要影响.

4 蛋白质对肠促胰素分泌的影响

研究[7,8,34,35]发现GLUTag、STC-1、NCL-H716细胞系(目前研究肠道相关激素分泌最常使用的三种细胞模型)均可被蛋白分解产物刺激GLP-1的分泌, 实验证明某些氨基酸能够促进GLP-1的释放. 有学者认为*L*-谷氨酰胺可能利用Na^+介导氨基酸吸收过程中的产电效应, 使细胞膜去极化, 同时还能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)提高细胞质cAMP浓度. 在健康、肥胖、糖尿病人群中, *L*-谷氨酰胺证实能够刺激GLP-1释放[36]. 目前一般认为蛋白质对肠促胰素的分泌所发挥的作用与葡萄糖、脂质相比还是相对较弱, 但是对于CCK而言, 蛋白质分解产物的刺激作用最强. 有实验发现蛋白质分解产物可刺激小肠黏膜中Ⅰ细胞分泌一种CCK释放肽, 他可介导CCK的释放, 但其中相关机制还未明确, 还需进一步实验研究.

5 非营养素感应信号通路和抑制性通路

除了受营养素影响外, 肠促胰素的分泌还受肠腔其他成分的调控. 目前研究[37]已证实, 肠道菌群可以调节肠道内分泌细胞分泌肠道激素, 如PYY、GLP-1等.

肠内的孕酮通过激活细胞膜受体刺激肠促胰素的分泌[38]. 胆汁酸也参与代谢信号传导中, 在离体的小鼠结肠, 腔内输注胆汁酸可增加GLP-1的水平, 随后试验证明在L细胞, 胆汁酸可能通过与胆汁酸受体结合进而刺激GLP-1的分泌, 尤其进食后机体生成CCK增加, 这会导致更多的胆汁酸传递至富含L细胞的远端回肠处, 刺激GLP-1的分泌[39]. 最近研究[40]证实, 胆汁酸对人类葡萄糖稳态和血浆GLP-1水平有积极影响. 有趣的是, 接受减肥手术的患者, 术后血浆胆汁酸水平有所提高[41], 胆汁酸刺激GLP-1分泌可能有助于调控机体术后的代谢状态. 除了有增强肠促胰素分泌的途径, 肠内分泌细胞也表达相关因子抑制肠道激素的分泌. 例如, K细胞和L细胞表达与Gi蛋白耦联的生长抑素受体, 生长抑素会减少GLP-1和GIP的释放. 在肠内分泌细胞, 生长抑素会抑制由腺苷酸环化酶激活剂刺激的cAMP水平的变化, 进而抑制蛋白激酶A途径, 减少肠促胰素的释放[42]. 同样与Gi受体结合的大麻素Cnr1也与调节肠促胰素的激素分泌有关. Cnr1在K细胞中的表达高于在L细胞的表达, 并且首先抑制GIP的分泌而不是GLP-1[43].

6 结论

基于肠促胰素对葡萄糖稳态的重要性, 激活肠促胰素释放已然成为2型糖尿病和肥胖症治疗的新途径[5,44,45]. 一些肠内分泌细胞的靶点包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR119、GPR120目前仍在研究中, GPR119受体激动剂在动物模型中作用显著, 但在人类降低血糖、肠促胰素作用有限, 其原因仍有待于进一步研究[46,47]. 令人惊讶的是, 最近研究[48]发现SGLT1抑制剂可以导致2型糖尿病动物和人的GLP-1和PYY水平升高. 通过给予肠道菌群药物提高含有丰富L细胞的远端肠道的短链脂肪酸的含量, 模拟SGLT1敲除效应, 结果发现餐后GLP-1和PYY水平明显升高[49]. 某些形式的减肥手术(其实与增加肠道远端营养物的机制相近)可以明显影响食欲和2型糖尿病的预后[50], 通过药物干预替代外科减肥手术将会是极具意义的治疗方式的突破.

应用要点

通过本文对营养素和非营养素与肠促胰素分泌机制的探讨, 为积极采取合理的饮食措施, 激活肠促胰素释放, 改善2型糖尿病和肥胖患者的血糖和体质量提供一个理论依据.

7 参考文献

1 Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage* 2007; 35: 511-517 [PMID: 17317222 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.035]

2 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771 [PMID: 22236411 DOI: 10.1136/bmj.d7771]

3 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157 [PMID: 17498508]

4 Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2: 101-121 [PMID: 22127804 DOI: 10.1007/s13300-011-0002-3]

5 Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-124 [PMID: 23141817 DOI: 10.1016/S0140-673]

6 Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-18 [PMID: 20871975 DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4]

7 Reimann F. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells. *Int Dairy J* 2010; 20: 236-242 [PMID: 20204054]

8 Reimer RA. Meat hydrolysate and essential amino acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion, in the human NCI-H716 enteroendocrine cell line, is regulated by extracellular signal-regulated kinase1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *J Endocrinol* 2006; 191: 159-170 [PMID: 17065399]

9 Ezcurra M, Reimann F, Gribble FM, Emery E. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 922-927 [PMID: 24035446 DOI: 10.1016/j.coph.2013.08.013]

10 Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12: e1 [PMID: 20047700 DOI: 10.1017/S146239940900132X]

11 Egerod KL, Engelstoft MS, Grunddal KV, Nøhr MK, Secher A, Sakata I, Pedersen J, Windeløv JA, Füchtbauer EM, Olsen J, Sundler F, Christensen JP, Wierup N, Olsen JV, Holst JJ, Zigman JM, Poulsen SS, Schwartz TW. A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP-1, PYY, and neurotensin but not somatostatin. *Endocrinology* 2012; 153: 5782-5795 [PMID: 23064014 DOI: 10.1210/en.2012-1595]

12 Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zac-Varghese SE, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 135-145 [PMID: 20482937 DOI: 10.1017/S0954422410000089]

13 Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539 [PMID: 19041768 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.002]

14 Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354 [PMID: 22262072 DOI: 10.1900/RDS.2011.8.348]

15 Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467 [PMID: 24348059 DOI: 10.2147/DMSO.S34416]

16 Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38-45 [PMID: 21680987 DOI: 10.3810/pgm.2011.07.2302]

17 Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-1154 [PMID: 12716745]

18 Parker HE, Adriaenssens A, Rogers G, Richards P, Koepsell H, Reimann F, Gribble FM. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia* 2012; 55: 2445-2455 [PMID: 22638549 DOI: 10.1007/s00125-012-2585-2]

19 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal

名词解释

肠促胰素: 由肠上皮细胞分泌的一类激素, 主要包括胰高血糖素样肽-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素两种激素, 可通过刺激胰岛β细胞分泌胰岛素来降低血糖, 研发促进肠促胰素释放药物已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略.

for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]

20 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]

21 Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhring L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B. Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E117-E130 [PMID: 23149623 DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012]

22 Stephens JW, Bodvarsdottir TB, Wareham K, Prior SL, Bracken RM, Lowe GD, Rumley A, Dunseath G, Luzio S, Deacon CF, Holst JJ, Bain SC. Effects of short-term therapy with glibenclamide and repaglinide on incretin hormones and oxidative damage associated with postprandial hyperglycaemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 199-206 [PMID: 21835486 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.014]

23 Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 379-385 [PMID: 24763065 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000058]

24 Kyriazis GA, Smith KR, Tyrberg B, Hussain T, Pratley RE. Sweet taste receptors regulate basal insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice. *Endocrinology* 2014; 155: 2112-2121 [PMID: 24712876 DOI: 10.1210/en.2013-2015]

25 Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T, Horowitz M, Rayner CK. Disordered control of intestinal sweet taste receptor expression and glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3532-3541 [PMID: 23761104 DOI: 10.2337/db13-0581]

26 Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E473-E479 [PMID: 19106249 DOI: 10.1152/ajpendo.90636.2008]

27 Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G735-G739 [PMID: 19221011 DOI: 10.1152/ajpgi.90708.2008]

28 Duca FA, Sakar Y, Covasa M. The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1663-1677 [PMID: 24041374 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.005]

29 Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, Kimura I, Tsujimoto G. Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J Pharm Sci* 2011; 100: 3594-3601 [PMID: 21618241 DOI: 10.1002/jps.22639]

30 Shah BP, Liu P, Yu T, Hansen DR, Gilbertson TA. TRPM5 is critical for linoleic acid-induced CCK secretion from the enteroendocrine cell line, STC-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C210-C219 [PMID: 21998136 DOI: 10.1152/ajpcell.00209.2011]

31 Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P, de Vos WM, Delzenne NM, Schrenzel J, Cani PD. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60: 2775-2786 [PMID: 21933985 DOI: 10.2337/db11-0227]

32 Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab* 2012; 15: 421-431 [PMID: 22482725 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.12.019]

33 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]

34 Reimann F, Williams L, da Silva Xavier G, Rutter GA, Gribble FM. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. *Diabetologia* 2004; 47: 1592-1601 [PMID: 15365617]

35 Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca2+ and cAMP. *Endocrinology* 2011; 152: 405-413 [PMID: 21209017 DOI: 10.1210/en.2010-0956]

36 Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, Henning E, Habib AM, Blackwood A, Reimann F, Holst JJ, Gribble FM. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 106-113 [PMID: 19056578 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26362]

37 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16767-16772 [PMID: 18931303 DOI: 10.1073/pnas.0808567105]

38 Flock GB, Cao X, Maziarz M, Drucker DJ. Activation of enteroendocrine membrane progesterone receptors promotes incretin secretion and improves glucose tolerance in mice. *Diabetes* 2013; 62: 283-290 [PMID: 22933106 DOI: 10.2337/db12-0601]

39 Parker HE, Wallis K, le Roux CW, Wong KY, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 414-423 [PMID: 21718300 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x]

40 Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Jones KL,

Horowitz M, Rayner CK. Effects of taurocholic acid on glycemic, glucagon-like peptide-1, and insulin responses to small intestinal glucose infusion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E718-E722 [PMID: 23418316 DOI: 10.1210/jc.2012-3961]

41 Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Pihlajamaki J, Auwerx J, Goldfine AB. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity* (Silver Spring) 2009; 17: 1671-1677 [PMID: 19360006 DOI: 10.1038/oby.2009.102]

42 Chisholm C, Greenberg GR. Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E311-E317 [PMID: 12110536]

43 Moss CE, Marsh WJ, Parker HE, Ogunnowo-Bada E, Riches CH, Habib AM, Evans ML, Gribble FM, Reimann F. Somatostatin receptor 5 and cannabinoid receptor 1 activation inhibit secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from intestinal K cells in rodents. *Diabetologia* 2012; 55: 3094-3103 [PMID: 22872212 DOI: 10.1007/s00125-012-2663-5]

44 Woerle HJ, Carneiro L, Derani A, Göke B, Schirra J. The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2349-2358 [PMID: 22721966 DOI: 10.2337/db11-1701]

45 Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, Bibby BM, Møller N, Bøtker HE, Hansen SB, Gjedde A, Rungby J, Brock B. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1165-E1169 [PMID: 22544917 DOI: 10.1210/jc.2011-3456]

46 Habib AM, Richards P, Rogers GJ, Reimann F, Gribble FM. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia* 2013; 56: 1413-1416 [PMID: 23519462 DOI: 10.1007/s00125-013-2887-z]

47 Katz LB, Gambale JJ, Rothenberg PL, Vanapalli SR, Vaccaro N, Xi L, Sarich TC, Stein PP. Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 709-716 [PMID: 22340428 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01587.x]

48 Araki T, Hirayama M, Hiroi S, Kaku K. GPR40-induced insulin secretion by the novel agonist TAK-875: first clinical findings in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 271-278 [PMID: 22051148 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01525.x]

49 Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169 [PMID: 22739142 DOI: 10.1038/clpt.2012.58]

50 Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, Vidal J. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2012; 256: 1023-1029 [PMID: 22968072 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262ee6b]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本综述选题新颖, 通过对近年促进肠促胰素的分泌的多种机制作了一个较为详细全面的总结, 对于临床治疗方面的意义, 具有启示性和重要价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2588

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2588-2593
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制

王传伟, 王 凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉

背景资料
解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用. 研究发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可造成患者死亡. 而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活.

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉, 四川大学华西药学院临床药学研究中心 四川省成都市 610041
王传伟, 临床药师, 主要从事临床药学的研究.
四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 120058
作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由王传伟与蒋学华完成; 王凌与陈路佳提供试剂; 黄永辉参与研究过程.
通讯作者: 蒋学华, 教授, 610041, 四川省成都市人民南路三段17号, 四川大学华西药学院临床药学研究中心.
jiangxuehua3486@126.com
电话: 028-85501628
收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-06-08

Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: Health Department of Sichuan Province Scientific Research Foundation, No. 120058
Correspondence to: Xue-Hua Jiang, Professor, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, 17 the Third Section of Renmin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. jiangxuehua3486@126.com
Received: 2015-01-26 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury and the mechanism related with hemeoxygenase (HO-1) *in vitro*.

METHODS: Gastric mucosal epithelial cells in exponential phase were divided into four groups: a blank group, an injury group, a low-concentration rebamipide group and a high-concentration rebamipide group. The rebamipide groups were pretreated with rebamipide prior to injury induction. Cell proliferation was assessed by MTT assay. Western blot analysis was used to detect the expression of HO-1. The contents of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were also assayed.

RESULTS: The cell survival rates in the blank group, injury group and drug treatment groups were 97.22% ± 2.01%, 60.33% ± 1.88% and 72.34% ± 1.03%, respectively, showing a significant difference ($P < 0.05$). The MDA content in the injury group increased compared to the blank group, but drug pretreatment significantly decreased the MDA content to 1.88 nmol/mg ± 0.13 nmol/mg and 1.55 nmol/mg ± 0.16 nmol/mg ($t = 9.567, 7.332$; $P = 0.009, 0.032$). After drug treatment, SOD contents in the low-concentration group and high-concentration group were significantly improved (10.23 U/mg ± 1.77 U/mg and 12.09 U/mg ± 2.01 U/mg, respectively) compared with the injury group ($P < 0.05$). HO-1 expression in the injury group was slightly higher than that in the control group, and after drug treatment, expression of HO-1 was significantly increased (0.88 ± 0.10 *vs* 0.34 ± 0.03, 1.34 ± 0.28 *vs* 0.88 ± 0.10) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Rebamipide could reduce drug induced GES-1 cell injury through the activation of HO-1 to suppress oxidative stress responses.

同行评议者
斯拉甫•艾白, 教授, 研究员, 主任药师, 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rebamipide; Hemeoxygenase 1; Antipyretic analgesics

Wang CW, Wang L, Chen LJ, Jiang XH, Huang YH. Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2588-2593 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588

摘要

目的: 本文旨在在体外水平上研究瑞巴派特与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)相互作用, 从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞损伤的作用.

方法: 将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组、低浓度组以及高浓度组. 分别给予单纯损伤处理或添加预保护处理, 使用细胞增殖检测法、免疫印迹蛋白检测法等对细胞增殖功能、HO-1的蛋白表达以及细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量进行测定.

结果: 细胞增殖实验中, 空白组、损伤组以及药物处理组(低浓度和高浓度)存活率分别为97.22%±2.01%, 60.33%±1.88%、72.34%±1.03%, 组间差异均具有统计学意义(P<0.05); 损伤组的MDA含量升高, 而经药物预处理后, MDA含量下降为1.88 nmol/mg±0.13 nmol/mg和1.55 nmol/mg±0.16 nmol/mg, 与损伤组比较差异有统计学意义(t = 9.567、7.332, P = 0.009、0.032). 药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组SOD分别提高为(10.23 U/mg±1.77 U/mg)和(12.09 U/mg±2.01 U/mg), 与损伤组相比差异均有统计学意义(P<0.05); HO-1经过免疫印迹蛋白检测技术检测损伤组的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88±0.10 *vs* 0.34±0.03, 1.34±0.28 *vs* 0.88±0.10). 统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性(t = 5.869、9.122, P = 0.017、0.008).

结论: 瑞巴派特可激活HO-1抑制氧化应激反应, 从而减轻药物引起的对GES-1细胞的损伤作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 瑞巴派特; 血红素氧合酶1; 解热镇痛药

核心提示: 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制丙二醛(malondialdehyde)等氧化产物的产生并促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1)通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤.

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉. 瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2588-2593 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588

0 引言

解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用[1]. 研究[2-4]发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可造成患者死亡. 而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活. 瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究[5]证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)的关系目前鲜有报道. 本文即在体外水平上研究瑞巴派特与HO-1相互作用从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞的损伤的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜上皮细胞系GES-1购自中国科学院; 瑞巴派特、阿司匹林购自武汉宏信康精细化工有限公司; 细胞增殖与细胞毒性检测试剂盒(cell counting kit 8, CCK8)、蛋白提取试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、HO-1酶联免疫吸附试验试剂盒(ELISA)购自南京凯基生物科技发展有限公司; HO-1抗体购自美国Proteintech公司; DMEM细胞培养液购自中国Thermo公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: GES-1细胞在高糖DMEM(含

研发前沿

瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1的关系目前鲜有报道.

相关报道 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶. 可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞.

10%小牛血清、1%青霉素、1%链霉素)中放置于37 ℃含20 mL/L CO_2的培养箱中培养, 定期更换培养液. 当细胞长至培养皿底80%-90%时换1∶4传代继续培养[6].

1.2.2 细胞分组及处理: 将处于对数生长期的细胞分为6个组, 用不同浓度(0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 mmol/L)的瑞巴派特处理后2 h加阿司匹林进行损伤[7-9], 制成曲线求得起效剂量0.5 mmol/L和最高效应剂量1.0 mmol/L进行后续实验. 将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组(阿司匹林 20 mmol/L)、低浓度组(瑞巴派特0.5 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理)以及高浓度组(瑞巴派特1.0 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理).

1.2.3 细胞毒性以及增殖状态检测: 将细胞消化后按1×10^6/L稀释铺于96孔板中, 每孔100 μL, 加药培养24 h后在每孔中加入10 μL CCK8试剂. 设立培养液为空白对照组, 每组共设5个复孔. 全部试剂加入后在培养箱内培养2 h, 用酶标仪检测每孔的吸光度值, 并根据说明书计算细胞存活率. 将实验进行3次求得平均值与标准差.

1.2.4 细胞SOD以及HO-1的检测: 按以上方法对细胞进行药物处理后收集细胞, 使用试剂盒中裂解液对细胞处理, 于4 ℃离心后提取上清液按试剂盒所需量进行检测, 所有实验分别独立进行3次, 实验取平均值及标准差.

1.2.5 使用Western blot蛋白印迹法检测细胞中HO-1的表达量: 药物处理细胞后作用试剂盒对细胞蛋白进行提取, 离心后使用BCA定量法测定细胞蛋白浓度. 与蛋白上样缓冲液混后煮10 min充分变性蛋白, 最后放于-20 ℃度保存. 配制SDS-PAGE蛋白凝胶, 按浓度计算80 μg蛋白的上样量分别进行电泳和PVDF转膜, 加入一抗封闭过夜. 第2天对一抗进行洗涤后加入HRP标记的二抗充分与一抗反应, 使用Odessy软件对蛋白表达进行半定量分析, 以GAPDH为内参蛋白标准计算灰度值进行比较.

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0进行处理, 计量数据以mean±SD表示, 使用*t*检验, 组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验), 计数资料使用χ^2检验或四格表确切概率分析. 所有统计检验均为双侧概率检验, 检验水准为$\alpha = 0.05$. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 瑞巴派特可有效减弱阿司匹林对GES-1细胞的损伤作用 细胞存活率可有效的评价药物对细胞的不良反应, 药物处理24 h后用CCK8对其进行检测, 空白组存活率为97.22%±2.01%, 而损伤组为50.44%±1.90%, 保护药组的存活率分别为低浓度组60.33%±1.88%、高浓度组72.34%±1.03%. 将损伤组与空白组相比, 损伤组细胞存活率大大降低(t = 18.456, P = 0.002); 而将药物处理组分别与损伤组相比, 均有明显的保护作用(t = 20.456, 23.675, P = 0.001, 0.002), 以上差异均有统计学意义.

2.2 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞MDA和SOD的产生 MDA因氧化应激损伤而产生, 可引起蛋白质、核酸等大分子聚合引起细胞损伤. 与空白相比, 损伤组的MDA含量升高, 差异具有统计学意义(t = 8.567, P = 0.002), 而经药物预处理后, MDA含量下降为1.88 nmol/mg±0.13 nmol/mg和1.55 nmol/mg±0.16 nmol/mg, 与损伤组比较差异有统计学意义(t = 9.567, 7.332; P = 0.009, 0.032). 而SOD则能在新陈代谢过程中清除有害物质, 对人体具有重要保护作用. 正常细胞中, 空白组含量为14.67 U/mg±1.55 U/mg, 而损伤组SOD含量大大降低(t = 11.908, P = 0.000). 药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组分别提高为10.23 U/mg±1.77 U/mg和12.09 U/mg±2.01 U/mg, 两组间的差异均有统计学意义(t = 11.908、8.568、6.980; P = 0.000、0.027、0.017). 具体结果如表1.

2.3 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞HO-1的表达 血红素氧合酶是血红素降解的限速酶, 具有抗氧化、抗炎等作用, 其表达可有效地阻止炎症过程对组织的损伤作用. 在正常细胞中, HO-1沉默表达, 而经过Western blot技术检测损伤组中HO-1的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88±0.10 *vs* 0.34±0.03, 1.34±0.28 *vs* 0.88±0.10). 统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性(t = 5.869, 9.122; P = 0.017, 0.008). 具体结果如表2.

3 讨论

解热镇痛类药物能够治疗多种系统疾病, 是各科医生常用药物, 其化学结构复杂但均可通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)影响前列

表 1　瑞巴派特对MDA和SOD的影响 (mean ± SD)

分组	MDA(nmol/mg)	t值	P值	SOD(U/mg)	t值	P值
空白组	0.77 ± 0.02	–	–	14.67 ± 1.55	–	–
损伤组	3.08 ± 0.22	8.567	0.002[a]	7.34 ± 0.79	11.908	0.000[a]
低浓度组	1.88 ± 0.13	9.567	0.009[c]	10.23 ± 1.77	8.568	0.027[c]
高浓度组	1.55 ± 0.16	7.332	0.032[e]	12.09 ± 2.01	6.980	0.017[e]

[a]*P*<0.05 *vs* 空白组; [c]*P*<0.05 *vs* 损伤组; [e]*P*<0.05 *vs* 低浓度组. MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶.

表 2　瑞巴派特对HO-1表达的影响 (mean ± SD)

分组	HO-1/GAPDH	t值	P值
空白组	0.10 ± 0.01	–	–
损伤组	0.34 ± 0.03	11.987	0.001[a]
低浓度组	0.88 ± 0.10	5.869	0.017[c]
高浓度组	1.34 ± 0.28	9.122	0.008[e]

[a]*P*<0.05 *vs* 空白组; [c]*P*<0.05 *vs* 损伤组; [e]*P*<0.05 *vs* 低浓度组. HO-1: 血红素氧合酶1.

腺素等的释放, 从而抑制炎症反应[10,11]. 但因其在抑制花生烯酸的转化同时, 此类药物可促进白三烯等促炎因子的释放, 从而增加体内的氧化应激产物导致胃黏膜损伤, 甚至穿孔出血. 因此, 合理应用解热镇痛类药物并辅以相关拮抗药物以减少其对胃肠系统的损伤尤为重要[12]. 本文即选用解热镇药中最常用药物阿司匹林致胃黏膜损伤, 以探索瑞巴派特是否对其造成的损伤具有保护作用.

细胞增殖是判断细胞活性的一个重要指标[13], 在应用解热镇痛药时, 细胞存活率较低. 这说明, 解热镇痛药可激活或抑制细胞内相关通路介导细胞发生死亡, 使其不易继续增殖. 而在加入瑞巴派特进行预保护后, 两组细胞的残废率大大降低, 且高浓度组效果优于低浓度组. 这说明, 瑞巴派特有效地保护了阿司匹林造成的胃黏膜上皮细胞GES-1的损伤, 使其尽可能的保护增殖活力. 正常的氧化代谢所产生的能量是细胞正常增殖的必要条件, 而阿司匹林干扰了其正常氧气供应从而产生氧化应激产物造成细胞死亡, 瑞巴派特作为一种抗氧化剂, 可有效抑制活性氧自由基以及相关炎性细胞因子的产生, 使细胞维持正常的能量供应从而继续正常存活. 其浓度高低与药物抑制能力有关, 因此高浓度显示出对GES-1细胞更好的保护作用.

MDA和SOD是常用的衡量体内氧化代谢反应的指标, 其升高与降低代表体内氧化水平的变化[14-17]. MDA是膜脂过氧化指标, 在损伤组内, MDA的含量显著增高, 说明线粒体呼吸链受到阻断而线粒体代谢障碍. 而在药物处理组内, MDA的含量均有不同程度的降低且与药物浓度成反比, 这说明药物有效的抑制的发生在细胞膜上的脂质过氧化反应而使线粒体代谢功能恢复. SOD是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶. 可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞. 损伤组SOD的含量减少而不同浓度药物组含量升高, 说明药物可以促进SOD的释放发挥良好的抗氧化作用. 细胞增殖与氧化反应产生的代谢密切相关, 而MDA和SOD作为体内氧化代谢反应的重要标志均从不同方面反映了在药物处理的细胞内, 阿司匹林造成了能量代谢障碍被瑞巴派特有效改善, 可对细胞的正常功能运转起到有效的维持作用. 其药物作用通路可能通过HO-1等重要的HO等介导.

HO-1广泛分布在动物多种组织细胞中, 与氧化应激反应具有重要关系统, 其可将血红素转变为胆素素、CO等, 对各种刺激因子具有较高的适应性反应[18-20]. 在应激状态下, HO-1表达上调可有效抑制蛋白质氧化、脂质过氧化从而减轻细胞损伤, 因此激活HO-1的表达可能是抑制炎症反应的一个重要药物靶点[21]. 在本研究中, 我们通过免疫蛋白印迹法检测四组细胞内HO-1的表达, 可发现正常细胞HO-1的表达处于较低状态, 而损伤组, HO-1轻度激活以适应氧化应激的损伤作用. 而在两种浓度的药物处理组, HO-1的表达明显上升, 与损伤组差异具有统计学意义. 这说明瑞巴派特有效地激活了HO-1的活性表达, 参与了保护阿司匹林造成的细胞损

应用要点

药物可以减轻相关非甾体抗炎药对胃黏膜的损伤, 这对必须使用此类药物的应用意义非常重要, 在之后的研究中, 应力求筛选出更为快速、安全、有效的药物, 最大减少治疗过程中的不良反应.

同行评价
本研究设计合理, 方法正确, 结果可靠, 有较好的学术价值.

伤作用. HO-1上级相关通路基因众多, 瑞巴派特作为重要的抗氧化剂, 可能通过Nrf2、Keap1以及ROS等激活, 相关通路还需要进一步探索[22].

总之, 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制MDA等氧化产物的产生并促进SOD的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调HO-1通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤.

4 参考文献

1 Kase S, Shinohara T, Kase M. Histological observation of goblet cells following topical rebamipide treatment of the human ocular surface: A case report. *Exp Ther Med* 2015; 9: 456-458 [PMID: 25574215]
2 Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, Itayama M, Amagase K, Izuhara C. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 Suppl 4: 37-46 [PMID: 25521732 DOI: 10.1111/jgh.12774]
3 田笑笑, 杜浩, 郑玉峰, 周清, 张瑜, 白艳丽. 埃索美拉唑与瑞巴派特联合使用在预防非甾体抗炎药相关性胃黏膜损伤中的疗效研究. 中国全科医学 2013; 16: 2407-2409
4 罗晓霞. 莫沙比利联合瑞巴派特治疗慢性萎缩性胃炎124例临床研究. 实用医学杂志 2012; 28: 3452-3453
5 Enami A, Masuda N, Yamamura J, Mizutani M, Yasojima H, Shikata A, Masaoka M, Takada S, Bamba N, Yamamoto M, Abe M, Makihara K. [Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1407-1412 [PMID: 25434444]
6 Fukuda K, Ishida W, Tanaka H, Harada Y, Fukushima A. Inhibition by rebamipide of cytokine-induced or lipopolysaccharide-induced chemokine synthesis in human corneal fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1751-1755 [PMID: 25138760 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305425]
7 斯庆图娜拉, 王江滨, 李红艳, 王静, 张永贵. 瑞巴派特对胃粘膜组织PGE2含量的影响. 中国实验诊断学 2010; 14: 1078-1079
8 M K PD, D N S V R, Koppal S, Byatnal AR, Rukmangada T, Byatnal AA. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer - a comparative study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: ZC119-ZC122 [PMID: 25584301 DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202]
9 Kase S, Shinohara T, Kase M. Effect of topical rebamipide on human conjunctival goblet cells. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1021-1022 [PMID: 25124952 DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.431]
10 Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, Kang YM, Rew JS, Park YW, Lee SK, Lee YC, Park W, Lee DH. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8: 371-379 [PMID: 25071901 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371]
11 刘思良, 田字彬, 刘希双, 武军, 孔心涓. 瑞巴派特治疗慢性糜烂性胃炎疗效观察. 中国全科医学 2007; 10: 790-792
12 Pradhan R, Tran TH, Choi JY, Choi IS, Choi HG, Yong CS, Kim JO. Development of a rebamipide solid dispersion system with improved dissolution and oral bioavailability. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 522-533 [PMID: 24895145]
13 Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1885-1890 [PMID: 24659236]
14 马湘宁. 锡类散与瑞巴派特灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较. 中国中医药科技 2014; 21: 129
15 Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 807-812.e2 [PMID: 24412123 DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.027]
16 Wood RC, Wyatt JE, Bullins KW, Hanley AV, Hanley GA, Denham JW, Panus PC, Harirforoosh S. Effects of rebamipide on nephrotoxicity associated with selected NSAIDs in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; 720: 138-146 [PMID: 24365796 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.035]
17 Bunno M, Gouda K, Yamahara K, Kawaguchi M. A case-control study of esomeprazole plus rebamipide vs. omeprazole plus rebamipide on post-ESD gastric ulcers. *Jpn Clin Med* 2013; 4: 7-13 [PMID: 23966811 DOI: 10.4137/JCM.S11320]
18 Kimura K, Morita Y, Orita T, Haruta J, Takeji Y, Sonoda KH. Protection of human corneal epithelial cells from TNF-α-induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2572-2760 [PMID: 23482463 DOI: 10.1167/iovs.12-11294]
19 Liu J, Shen-Tu J, Wu L, Dou J, Xu Q, Zhou H, Wu G, Hu X. Development of a simple LC-MS/MS method for determination of rebamipide in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Pharmazie* 2012; 67: 906-911 [PMID: 23210239]
20 Mizukami K, Murakami K, Hirashita Y, Hisamatsu A, Ogawa R, Uchida M, Nakagawa Y, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 216-220 [PMID: 23170050 DOI: 10.3164/jcbn.12-27]
21 Kashima T, Akiyama H, Miura F, Kishi S. Resolution of persistent corneal erosion after administration of topical rebamipide. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1403-1406 [PMID: 22969286 DOI: 10.2147/OPTH.S35122]
22 Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, Park MK, Oh HJ, Park JS, Kim EK, Cho ML, Park SH, Kim HY, Min JK.

Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 1426-1438 [PMID: 22890185 DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.002]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2594

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2594-2599
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响

庞 超, 胡义亭, 王玉珍

背景资料
我国是肝病大国, 而感染是肝硬化患者常见的并发症, 有研究证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率可高达20%-40%, 因此积极研究自发性腹膜炎发生机制, 预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要.

庞超, 滕州市工人医院消化内科 山东省枣庄市 277500
胡义亭, 王玉珍, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051
庞超, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由王玉珍、庞超及胡义亭设计; 研究过程由庞超操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王玉珍与胡义亭提供; 数据分析由庞超与胡义亭完成; 本论文写作由庞超与胡义亭完成.
通讯作者: 王玉珍, 教授, 主任医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科.
wyzhen211@126.com
电话: 0632-5520030
收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-03-26
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis

Chao Pang, Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang

Chao Pang, Department of Gastroenterology, Tengzhou Workers' Hospital, Zaozhuang 277500, Shandong Province, China
Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Correspondence to: Yu-Zhen Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. wyzhen211@126.com
Received: 2015-01-18 Revised: 2015-03-26
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of *Saccharomyces boulardii* on intestinal endotoxemia in rats with cirrhosis and the underlying mechanism.

METHODS: A rat model of cirrhosis was developed by administering 40% carbon tetrachloride and 10% ethanol in drinking water. After 12 wk, *Saccharomyces boulardii* formulation was intragastrically administered to rats at 75 × 10^8 CFU/(kg•d) for 14 d. A normal control group and a model control group were given equal volume of saline. Plasma endotoxin levels were assayed. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) levels. An automatic biochemical analyzer was used to assay serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and albumin levels.

RESULTS: Plasma concentration of endotoxin in the model control group (0.251 EU/mL ± 0.011 EU/mL) was significantly higher than that in the treatment group (0.168 EU/mL ± 0.012 EU/mL) ($P < 0.01$). The concentrations of serum TNF-α and IL-6 in the model control group (2.37 ng/L ± 0.14 ng/L, 214.51 ng/L ± 14.13 ng/L) were significantly higher than those in the control group (0.64 ng/L ± 0.12 ng/L, 106.63 ng/L ± 9.49 ng/L) ($P < 0.01$) and in the treatment group (1.59 ng/L ± 0.13 ng/L, 176.45 ng/L ± 10.81 ng/L) ($P < 0.01$). The concentrations of serum ALT and AST in the model control group (133.89 U/mL ± 8.09 U/mL, 176.92 U/mL ± 10.94 U/mL) were significantly higher than those in the control group (36.73 U/mL ± 6.95 U/mL, 41.35 U/mL ± 10.07 U/mL) ($P < 0.01$), and the concentration of serum albumin in the model control group (14.50 g/L ± 1.21 g/L) was significantly lower than that in the control group (23.99 g/L ± 1.92 g/L). The concentrations of ALT and AST were significantly lower and that of albumin was significantly higher in the treatment group compared with the model control group ($P < 0.01$).

同行评议者
高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

CONCLUSION: Rats with cirrhosis have endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* can mitigate liver injury possibly by protecting intestinal mucosal barrier and decreasing the level of endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* may be considered an adjunctive therapy for chronic liver disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; *Saccharomyces boulardii*; Intestinal mucosal barrier; Endotoxemia

Pang C, Hu YT, Wang YZ. Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2594-2599 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2594

摘要

目的: 研究布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响及其保护机制.

方法: 采用皮下注射40%CCl_4橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型. A组为正常对照组, B组为肝硬化模型组, C组为治疗组. 造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃[75×10^8 CFU/(kg•d)], A组、B组给予等容量的生理盐水灌胃, 连续14 d. 采用鲎试剂检测血浆内毒素水平, 酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 应用自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白含量变化.

结果: C组血浆内毒素水平(0.168 EU/mL±0.012 EU/mL)明显低于B组(0.251 EU/mL±0.011 EU/mL), 差异有统计学意义(P<0.01); B组血清TNF-α、IL-6浓度比A组明显升高(2.37 ng/L±0.14 ng/L *vs* 0.64 ng/L±0.12 ng/L、214.51 ng/L± 14.13 ng/L *vs* 106.63 ng/L±9.49 ng/L), 差异有统计学意义(P<0.01); C组TNF-α、IL-6浓度分别为1.59 ng/L±0.13 ng/L、176.45 ng/L±10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义(P<0.01); B组ALT、AST含量分别为133.89 U/mL±8.09 U/mL、176.92 U/mL±10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL±6.95 U/mL、41.35 U/mL±10.07 U/mL)相比明显升高(P<0.01), 白蛋白含量(14.50 g/L±1.21 g/L)比A组含量(23.99 g/L±1.92 g/L)下降, 差异有统计学意义(P<0.01); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义(P<0.01), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 肝硬化大鼠存在内毒素血症, 布拉氏酵母菌可通过保护肠黏膜屏障降低血浆内毒素水平, 减轻肝细胞损伤, 可作为慢性肝病的辅助治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 布拉氏酵母菌; 肠黏膜屏障; 内毒素血症

核心提示: 布拉氏酵母菌作为真菌性肠道益生菌能够改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用.

庞超, 胡义亭, 王玉珍. 布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2594-2599 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2594

0 引言

感染是肝硬化患者常见的并发症, 也是病情恶化的常见原因之一. 自发性细菌性腹膜炎和肠源性内毒素血症是肝硬化时常见的内源性感染, 有研究[1]证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 而失代偿期肝硬化患者住院期间肠源性内毒素血症发生率可高达60%-80%[2]. 肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率高达20%-40%[3], 因此积极预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要.

肠源性内毒素血症同样影响肝硬化患者的预后. 血浆内毒素不仅能够激活肝脏库普弗细胞释放大量的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 使肝细胞直接受损, 还能够诱导白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等炎性介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎性介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应, 加重肝脏原有损伤, 内毒素及库普弗细胞释放的炎性介质导致肝脏“二次损伤”. 这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍

研发前沿

肠道是人体最大的贮菌库, 末段回肠和结肠内细菌数量可高达10^{10}-10^{12} CFU/mL. 肠道菌群构成肠黏膜屏障的一部分, 通过调节肠道菌群, 改善肠黏膜屏障功能, 降低内源性感染发生率, 治疗肝病或预防并发症的发生是目前研究热点.

相关报道

刘玉兰教授在“肝肠对话”的报告中认为在正常情况下, 肠道屏障(机械、生物、免疫和化学屏障)“构筑”了人体同外源性物质接触的第一道“防线”; 对于逃逸胃肠黏膜免疫监视的抗原和炎性因子, 肝脏则提供第二道“防线”, 列举了与肠黏膜受损有关的肝病, 并通过研究表明“无论肝损伤的原因是什么, 肠黏膜屏障均受损, 肝脏对肠黏膜屏障具有重要的调节作用”, 提出“改善肠黏膜屏障是治疗肝脏疾病的新途径”. 该报告逻辑性强, 解释了肝肠间的紧密关系, 提出肝病治疗的新途径, 为以后肠黏膜屏障的研究提出了新的方向.

创新盘点

本文通过改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 起到保护肝脏的作用, 为肝病的治疗和预防并发症的发生提供了新途径. 布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 应用于肝硬化治疗的报告少见.

的发生、发展也起着重要作用. TNF-α是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损, 将会导致细菌易位的发生, 细菌易位进一步加重肠源性内毒素血症, 形成恶性循环, 影响肝硬化患者预后. 因此, 保护肠黏膜屏障, 积极清除内毒素血症, 预防肝硬化患者内源性感染的发生, 应该受到临床医生的重视.

布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性. 布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 对肠道菌群具有调节作用, 布拉氏酵母菌对肝硬化内毒素血症的影响是我们研究的目的.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂Wistar大鼠, 30只, 体质量200 g±20 g, 其中10只为正常对照组, 其余20只制备肝硬化模型. 酶联免疫试剂盒购自Blue Gene美国公司; 内毒素测定试剂盒购自厦门鲎试剂公司; 生化分析试剂盒购自南京建成生物有限公司.

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型的制备及分组: 将30只大鼠随机分为3组, 每组10只, A组为正常对照组, 正常饮水, B组为肝硬化模型组, C组为肝硬化模型治疗组, 采用皮下注射40%CCl_4橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型[4]. 具体造模方法是模型组大鼠以10%酒精为唯一饮料, 同时皮下注射40%CCl_4橄榄油溶液, 初次注射剂量为0.5 mL/100 g, 以后每次根据体质量调整注射剂量0.3 mL/100 g, 2次/wk, 共12 wk. 造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃[75×10^8 CFU/(kg•d)][5], A、B组给予同等剂量的蒸馏水灌胃, 连续14 d.

1.2.2 血浆内毒素浓度的测定: 处死大鼠后, 在无致热源条件下抽取下腔静脉血2.0 mL, 采用鲎试剂偶氮基质显色法进行检测, 操作按照说明书进行.

1.2.3 血清TNF-α、IL-6含量测定: 处死动物后, 留取血液标本, 采用酶联免疫法检测, 按照说明书进行操作.

1.2.4 丙氨酸氨基转移(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和白蛋白测定: 留取血液标本, 采用自动生化分析仪检测.

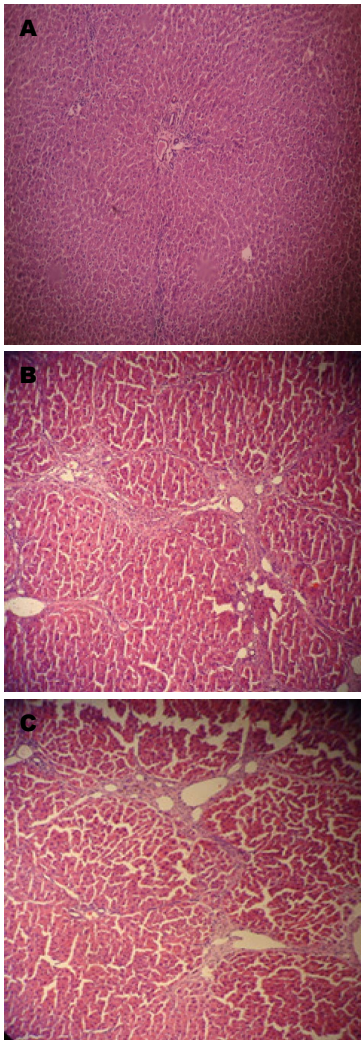


图 1 各组肝组织病理学观察结果(HE×100). A: 正常肝组织; B: 肝硬化模型肝组织; C: 治疗组肝组织.

统计学处理 实验数据用mean±SD表示, 采用SPSS13.0软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两之间比较用*q*检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般状态 A组大鼠饮食、活动和精神状态良好, 与A组大鼠相比, B组、C组大鼠皮毛蓬松、质脆无光泽, 食欲不振, 饮水减少, 小便发黄, 对外周刺激反应迟钝, 摄食活动减少, 体质量下降. B组与C组一般状态无明显差异.

2.2 病理学观察 A组大鼠肝脏肝小叶结构完整, 肝细胞形态正常, 肝索排列整齐(图1A); B组、C组大鼠肝脏可见正常肝小叶结构被破坏, 汇管区纤维组织增生, 有完整纤维分隔的假小叶形成(图1B, C).

表 1　大鼠血浆内毒素及血清TNF-α、IL-6含量变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分组	内毒素(EU/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)
A组	0.055 ± 0.005	0.64 ± 0.12	106.63 ± 9.49
B组	0.251 ± 0.011[b]	2.37 ± 0.14[b]	214.51 ± 14.13[b]
C组	0.168 ± 0.012[d]	1.59 ± 0.13[d]	176.45 ± 10.81[d]

[b]P<0.01 *vs* A组; [d]P<0.01 *vs* B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

表 2　大鼠ALT、AST和白蛋白含量变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分组	ALT(U/mL)	AST(U/mL)	白蛋白(g/L)
A组	36.73 ± 6.95	41.35 ± 10.07	23.99 ± 1.92
B组	133.89 ± 8.09[b]	176.92 ± 10.94[b]	14.50 ± 1.21[b]
C组	95.76 ± 7.27[d]	158.02 ± 5.94[d]	15.77 ± 1.49[b]

[b]P<0.01 *vs* A组; [d]P<0.01 *vs* B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

应用要点

该研究提醒我们在临床上为肝病患者治疗时不仅要保护肝脏功能, 还要关注肠黏膜屏障功能, 为预防肠源性感染的发生提供了新途径. 布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 对抗生素天然耐受, 和细菌类益生菌相比, 应用前景广阔.

2.3 血浆内毒素含量的变化　B组血浆内毒素浓度为(0.251 EU/mL±0.011 EU/mL), 明显高于A组(0.055 EU/mL±0.05 EU/mL), 差异有统计学意义(P<0.01); C血浆内毒素浓度为(0.168 EU/mL±0.012 EU/mL), 较B组明显下降, 差异有统计学意义(P<0.01); C组与A组相比较, 差异有统计学意义(P<0.01)(表1).

2.4 血清TNF-α、IL-6含量的变化　B组血清TNF-α、IL-6浓度为2.37 ng/L±0.14 ng/L、214.51 ng/L±14.13 ng/L, 与A组(0.64 ng/L±0.12 ng/L、106.63 ng/L±9.49 ng/L)相比明显升高, 差异有统计学意义(P<0.01); 在C组TNF-α、IL-6浓度分别为1.59 ng/L±0.13 ng/L、176.45 ng/L±10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义(P<0.01); C组与A组TNF-α、IL-6浓度相比较, 差异有统计学意义(P<0.01)(表1).

2.5 ALT、AST、白蛋白含量变化　B组血清ALT、AST含量分别为133.89 U/mL±8.09 U/mL、176.92 U/mL±10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL±6.95 U/mL、41.35 U/mL±10.07 U/mL)相比明显升高(P<0.01); B组白蛋白含量(14.50 U/mL±1.21 U/mL)比A组含量(23.99 U/mL±1.92 U/mL)下降, 差异有统计学意义(P<0.01); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义(P<0.01), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义; 在C组, ALT、AST、白蛋白含量与A组比较, 差异有统计学意义(P<0.01)(表2).

3 讨论

内毒素是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖. 内毒素与肝脏库普弗细胞之间相互作用在肝损伤和急性肝衰竭进程中起着决定性作用[6]. 内毒素通过两条途径激活库普弗细胞: 一是经典的CD14依赖途径, 需要内毒素结合蛋白(LPS binding protein, LBP)作为共因子携带内毒素到达库普弗细胞膜与CD14受体结合; 由内毒素和LBP结合形成的复合物能够增加内毒素与CD14的结合能力; 另一途径则不需要LBP, 通过其他蛋白(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等)辅助与库普弗细胞表面相应受体结合. 两条途径最终激活信号转导系统促发炎性介质和细胞因子的合成和释放[7].

内毒素通过激活库普弗细胞释放大量TNF-α, 不仅使肝细胞直接受损, 肝脏解毒能力下降, 还能促进TNF-α进一步释放, 进一步加重肝损害. TNF-α能够诱导IL-1、IL-6、IL-8等炎性介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎性介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应. 这种由内毒素血症及内毒素激活肝脏库普弗细胞产生的炎症介质所导致的肝脏持续性炎症损伤, 称为肝脏的“二次损伤”. 这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍的发

名词解释

肠黏膜屏障: 主要有机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障构成, 能够有效防止肠腔内致病菌及其代谢产物穿过肠黏膜进入机体其他组织器官和血液循环;
细菌易位: 是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程;
内毒素: 是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖.

生、发展也起着重要作用. TNF-α是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损将会导致细菌易位的发生.

细菌易位是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程[8]. 肝硬化时肠壁淤血、水肿, 肠黏膜通透性增加, 胃酸、胆汁分泌减少, 小肠细菌过度生长, 同时肝脏解毒能力减弱, 都会促使细菌易位的发生, 增加了肠源性感染的机会, 使病情进一步恶化[9]. 李静等[4]研究发现肝硬化大鼠模型存在细菌易位且血浆内毒素水平升高. Inamura等[10]发现肝硬化大鼠模型肠系膜淋巴结细菌培养阳性率最高, 证实肝硬化大鼠存在细菌易位. 本研究表明B组大鼠血清内毒素水平明显高于A组(P<0.01), 同时血清TNF-α、IL-6水平明显升高, 与A组相比差异具有统计学意义(P<0.01). C组大鼠血清内毒素水平低于B组, 同时血清TNF-α、IL-6水平明显降低, 证实内毒素能够促发炎症介质的释放, 而应用内毒素抗体能够明显减轻肝毒性物质引起的肝细胞坏死, 防止急性肝衰竭的发生[10].

布拉氏酵母菌是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性, 是目前临床上使用的唯一的真菌类益生菌制剂, 口服后不会被胃酸、胆汁和抗生素破坏[11,12]. 布拉氏酵母菌为过路菌, 不会在肠道内永久定植, 停药1 wk后在粪便中即找不到该菌, 服用期间能够保持肠道内菌量的恒定, 是安全的微生态制剂[13]. 布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 发挥抗致病菌作用. Czerucka等[14]发现布拉氏酵母菌能够与细菌竞争性黏附上皮细胞, 促进肠上皮细胞分泌黏液, 阻止致病菌入侵和定植. 研究[15]发现布拉氏酵母菌能够调节肠道免疫反应, 促进免疫球蛋白A分泌, 还可通过抑制炎症信号发挥抗炎作用[16]. 布拉氏酵母菌为有益需氧菌, 能够在肠道内快速定植, 消耗氧气, 制造有利于双歧杆菌和乳酸菌的厌氧环境, 抑制致病菌的生长.

本研究显示应用布拉氏酵母菌后C组大鼠血浆内毒素水平、血清TNF-α、IL-6水平明显低于B组(P<0.01), 说明布拉氏酵母菌能够改善肠黏膜屏障, 降低血浆内毒素水平, 抑制炎性介质释放. C组血清AST、ALT水平与B组相比有所下降(P<0.01), 但白蛋白水平差异无统计学意义, 说明应用布拉氏酵母菌后肝功能有所改善, 肝功能得到改善可能与布拉氏酵母菌降低内毒素血症、抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”有关, 而白蛋白水平无明显改善, 可能与用药时间过短有关, 尚需进一步实验观察.

总之, 肠源性内毒素血症是促发炎症级联反应, 引起肝硬化患者肝脏持续性损害和并发症形成的重要原因之一, 而应用布拉氏酵母菌能够降低血清内毒素水平, 抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用.

4 参考文献

1 Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148 [PMID: 11786970 DOI: 10.1053/jhep.2002.30082]
2 Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 334-339 [PMID: 1779712 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00539.x]
3 姜春燕, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的研究进展. 肝脏 2006; 10: 346-348
4 李静, 程留芳, 杜斌, 丛玉文. 肝硬化大鼠模型肠壁结构及细菌移位的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 25-27
5 Brandão RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropia MJ, Neves MJ, Dos Santos RG, Gomes NC, Nicoli JR. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 564-568 [PMID: 9464394]
6 Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 961-965 [PMID: 12439906]
7 Su GL, Klein RD, Aminlari A, Zhang HY, Steinstraesser L, Alarcon WH, Remick DG, Wang SC. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932-936 [PMID: 10733550 DOI: 10.1053/he.2000.5634]
8 Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425 [PMID: 12763504 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00024-6]
9 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 567-568
10 Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, Hara Y, Hokari R, Ogawa T, Teramoto K, Watanabe C, Kobayashi H, Nagata H, Ishii H. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett* 2003; 90: 3-11 [PMID: 14611901 DOI: 10.1016/j.imlet.2003.05.002]
11 Barton CC, Barton EX, Ganey PE, Kunkel SL,

Roth RA. Bacterial lipopolysaccharide enhances aflatoxin B1 hepatotoxicity in rats by a mechanism that depends on tumor necrosis factor alpha. *Hepatology* 2001; 33: 66-73 [PMID: 11124822 DOI: 10.1053/jhep.2001.20643]
12 Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 253-265 [PMID: 19096876 DOI: 10.1007/s00431-008-0879-7]
13 Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47 [PMID: 15858959 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x]
14 Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of Saccharomyces boulardii on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733-739 [PMID: 12067833 DOI: 10.1016/S1286-4579(02)01592-7]
15 Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P, Pothoulakis C, LaMont JT, Kelly CP. Saccharomyces boulardii stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to Clostridium difficile toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762-2765 [PMID: 11254650 DOI: 10.1128/IAI.69.4.2762-2765.2001]
16 郭亚琼. 布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻的临床研究. 中国医药指南 2012; 10: 199-200

同行评价
本研究采用拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响进行了研究, 研究内容具有实际意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2600

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2600-2604
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素

张秋瓒, 王艳荣, 杨 倩, 王秀茹, 王邦茂

背景资料
双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案. 随着双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加. 识别并努力控制双联抗血小板治疗患者UGIB相关危险因素就显得非常重要.

张秋瓒, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 天津医科大学第四中心临床学院 天津市第四中心医院消化科 天津市 300140
王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
张秋瓒, 主任医师, 主要从事消化内科与消化内镜的研究.
作者贡献分布: 此课题由张秋瓒与王邦茂设计; 研究过程由张秋瓒、王艳荣、杨倩及王秀茹完成; 数据处理由张秋瓒与王艳荣完成; 论文写作由张秋瓒完成.
通讯作者: 张秋瓒, 主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1号, 天津医科大学第四中心临床学院, 天津市第四中心医院消化科. qiuzan_zh@sina.com
电话: 022-26187390
收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-16
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, Bang-Mao Wang

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China
Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Correspondence to: Qiu-Zan Zhang, Chief Physician, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, 1 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. qiuzan_zh@sina.com
Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-16
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients receiving dual antiplatelet therapy.

METHODS: From January 2010 to December 2013, 59 hospitalized patients who were diagnosed with UGIB and received dual antiplatelet therapy at our hospital were included as an observation group, and 240 patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy during the same period but without UGIB were selected randomly as a control group. The risk factors for UGIB were identified by Logistic regression analysis.

RESULTS: Logistic regression analysis showed that acute coronary syndrome (OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81), history of UGIB (OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39), history of peptic ulcer (OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72), chronic renal insufficiency (OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03), and *Helicobacter pylori* infection (OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73) were associated with a high risk for developing UGIB. The use of proton pump inhibitor therapy had a protective role in these patients (OR = 0.07, 95%CI: 0.01-0.50).

CONCLUSION: History of UGIB, acute coronary syndrome, history of peptic ulcer, chronic renal insufficiency and *Helicobacter pylori* infection are important risk factors for UGIB. The use of proton pump inhibitor plays a protective role in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Antiplatelet therapy; Aspirin; Clopidogrel; Risk factors

Zhang QZ, Wang YR, Yang Q, Wang XR, Wang BM. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in

同行评议者
杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

patients receiving dual antiplatelet therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2600-2604 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2600

摘要

目的: 探讨双联抗血小板治疗合并上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 为相关的预防策略的制定提供依据.

方法: 收集天津市第四中心医院2010-01/2013-12收治的双联抗血小板治疗合并UGIB住院患者59例为观察组, 随机选取同期双抗血小板治疗的冠心病而无UGIB患者240例作为对照组, 经Logistic回归分析, 确定相应的危险性因素.

结果: 经Logistic回归分析结果显示: 急性冠脉综合征(OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81)、UGIB病史(OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39)、消化性溃疡病史(OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72)、慢性肾功能不全(OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73)是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险.

结论: UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险. 临床工作中应注意识别UGIB高危因素, 预防UGIB发生.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道出血; 抗血小板治疗; 阿司匹林; 氯吡格雷; 危险因素

核心提示: 本文应用Logistic回归分析评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 有助于临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 从而采取正确的决策, 对于预防UGIB的发生具有较高的临床意义.

张秋瓒, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂. 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2600-2604 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2600

0 引言

抗血小板药物治疗是缺血性心脑血管疾病的治疗基础. 随着接受阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加. 但是双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素的流行病学资料目前研究较少. 本研究通过对天津市第四中心医院收治的双联抗血小板治疗合并UGIB患者流行病学调查, 利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为临床预防提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-12于天津市第四中心医院消化科和心血管内科住院治疗的双联抗血小板治疗合并UGIB患者59例. 采用数字随机表法选取同期门诊和心血管内科住院的冠心病患者且连续规律服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗者240例作为对照组. 入选标准: 发病前连续服用阿司匹林及氯吡格雷12 h以上; 出现呕血和黑便, 大便隐血阳性; 或短期内血红蛋白下降≥2 g/L; 胃镜检查提示为胃和/或十二指肠溃疡或黏膜糜烂. 排除标准: 需经内镜或随访除外消化系肿瘤; 上消化道外科手术病史; 食管胃静脉曲张破裂出血; 血液疾病所致出血; 严重的全身性的疾病和消化系出血前合并III度充血性心衰.

1.2 方法 由消化科室经过培训的医师对所有研究对象进行调查. 详细收集患者两组患者的性别、年龄、生活习惯(吸烟或饮酒)、既往史(消化性溃疡或上消化道出血病史)、用药情况(质子泵抑制剂、糖皮质激素或其他非甾体抗炎药)、伴随疾病(高血压、糖尿病或慢性肾功能不全)、胃镜检查、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)和转归随访等情况, 进行比较.

统计学处理 采用SPSS17.0建立数据库, 将调查统计的内容作为变量, 单因素计数资料采用χ^2检验. 单因素χ^2检验有统计学意义的因素进行二分类非条件Logistic回归分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 病例组符合条件的双联抗血小板治疗合并UGIB的患者59例, 平均年龄73.2岁±12.1岁, 其中男35例、女24例. 对照组240

研发前沿
如何减少双联抗血小板治疗患者UGIB风险是临床医师亟需解决问题之一. 本文利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为预防UGIB提供依据.

相关报道
随着双联抗血小板治疗合并UGIB发生率逐渐增加, 近年国内外学者开始关注双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素, 但是相关研究较少.

创新盘点

本文应用Logistic回归分析评价双联抗血小板治疗导致UGIB的危险因素. 为临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 预防UGIB的发生提供依据.

表 1 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的单因素分析

相关因素	病例组	对照组	χ^2值	*P*值
n	59	240		
性别			0.019	0.890
男	35	140		
女	24	100		
年龄(岁)			5.160	0.023
>65	47	154		
≤65	12	86		
急性冠脉综合征			19.949	0.000
有	34	66		
无	25	174		
上消化道出血病史			19.949	0.000
有	6	4		
无	5	236		
消化性溃疡病史			10.592	0.001
有	15	14		
无	44	226		
慢性肾功能不全			6.412	0.011
有	8	11		
无	51	229		
高血压			0.570	0.450
有	32	117		
无	27	123		
糖尿病			5.765	0.016
有	26	67		
无	33	173		
吸烟			0.562	0.453
是	9	28		
否	50	212		
饮酒			0.144	0.704
是	2	6		
否	57	234		
幽门螺杆菌			9.925	0.002
阳性	42	116		
阴性	17	124		
1 wk内服用其他非甾体抗炎药			3.750	0.053
是	7	12		
否	52	228		
质子泵抑制剂			8.972	0.003
应用	1	40		
未用	58	200		
糖皮质激素			1.416	0.234
应用	5	11		
未用	54	229		

例, 平均年龄70.4岁±13.3岁, 其中男140例, 女100例. 病例组59例患者均合并冠心病, 其中34例患者合并急性冠脉综合征; 33例患者行胃镜检查, 4例消化系造影检查, 22例为临床诊断, 但经过3-6 mo随访排除消化系肿瘤和门脉高压症.

2.2 双联抗血小板治疗合并UGIB的单因素分析 结果显示, 老年(>65岁)、急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全、糖尿病、*H. pylori*感染和服用质子泵抑制剂经两组间单因素比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 性别、高血压、吸烟、饮酒、1 wk内服用其他非甾体抗炎药和应用糖皮质激素经两组间单因素比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 双联抗血小板治疗合并UGIB的多因素分析 采用二分类非条件Logistic多因素回归分析, 结果显示急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 服用质子泵抑制剂可以降低出血风险. 老年、糖尿病、1 wk内服用其他非甾体抗炎药经多因素Logistic回归分析, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

3 讨论

双联抗血小板治疗与单独应用阿司匹林相比可以明显降低冠心病患者急性心肌梗死、心源性猝死以及中风风险. 目前联合应用阿司匹林和氯吡格雷已成为急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案[1,2]. UGIB是抗血小板药物治疗的常见严重不良反应, 并是急性冠脉综合征患者6 mo内死亡的独立危险因素[3,4]. 阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗UGIB发生率是阿司匹林或氯吡格雷单一治疗的2-4倍[5], 6 mo内UGIB发生率高达4%-7%[6,7]. 阿司匹林在降低血小板聚集能力的同时通过抑制环氧化酶-1, 阻断内源性前列腺素的产生, 削弱胃黏膜屏障, 导致胃黏膜损伤. 氯吡格雷是否直接引起胃黏膜损伤尚不明确, 多数观点认为氯吡格雷不直接损伤胃黏膜, 而是通过抑制血管内皮生长因子, 延迟胃黏膜损伤的愈合[8]. 最近, 我们研究[9]发现, 常规剂量氯吡格雷可以导致大鼠胃黏膜损害, 推测可能是氯吡格雷通过抑制血管内皮生长因子, 使胃黏膜保护屏障减弱, 导致胃黏膜损伤.

由于老年人多存在高血压病、糖尿病等动脉硬化高危因素, 加之冠心病时心功能下降、循环功能减退, 易合并慢性肺疾病, 导致

表 2　双联抗血小板治疗合并上消化道出血的多因素分析

变量	β	S.E.	Wald	*P*值	Exp(B)	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
急性冠脉综合征	1.244	0.344	13.031	0.000	3.468	1.765	6.812
上消出血病史	2.190	0.841	6.786	0.009	8.932	1.720	46.388
消化性溃疡史	1.432	0.480	8.917	0.003	4.188	1.636	10.722
慢性肾功能不全	1.646	0.635	6.712	0.010	5.188	1.493	18.025
幽门螺杆菌	1.897	0.404	22.017	0.000	6.667	3.018	14.725
质子泵抑制剂	2.739	1.041	6.928	0.008	0.065	0.008	0.497

应用要点

UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和幽门螺杆菌是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险.

胃黏膜长期缺氧、高碳酸血症, 使胃黏膜屏障功能减退, 容易发生胃黏膜损伤. 特别是75岁以上患者双联抗血小板治疗UGIB风险显著提高[10]. 本研究以65岁为节点, 不能确定高龄为UGIB的危险因素, 或许和本研究样本量较小有关.

消化性溃疡病史是抗血小板治疗相关UGIB的独立危险因素. Ibáñez等[11]报道抗血小板治疗使消化性溃疡和消化性溃疡出血病史患者UGIB危险分别增加3.6倍和13.0倍. 本研究显示消化性溃疡和UGIB病史分别使双联抗血小板治疗患者UGIB危险性增加4.19倍和8.93倍.

*H. pylori*感染和阿司匹林是导致消化性溃疡的独立危险因素. Yeomans等[12]报道*H. pylori*感染明显增加长期服用小剂量阿司匹林患者UGIB风险. 但也有Meta分析研究显示, 无足够的证据表明*H. pylori*感染是长期服用阿司匹林患者UGIB的独立危险因素[13]. 本研究结果提示, *H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素.

急性冠脉综合征患者心功能下降、全身循环功能减退, 导致胃黏膜长期缺氧, 使胃黏膜屏障功能减退. 同时, 急性冠脉综合征患者多伴有精神紧张、抑郁焦虑等神经精神因素, 致使胃黏膜血管痉挛、胃黏膜缺血, 促使胃黏黏膜糜烂、溃疡、坏死, 而发生急性胃黏膜出血. 本研究结果显示, 急性冠脉综合征是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 与Huang等[10]报道相似. 本研究结果还显示, 慢性肾功能不全也是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素.

质子泵抑制剂可以降低抗血小板治疗患者UGIB风险已有大量报道, 本研究也得出了同样的结论. 问题的焦点是质子泵抑制剂是否增加口服氯吡格雷患者不良心血管事件的发生. 目前的研究和荟萃分析表明, 质子泵抑制剂与氯吡格雷之间的相互作用可能并不影响临床结果[14-16], 但国内外指南推荐为降低UGIB风险应尽量选择与氯吡格雷相互作用少的质子泵抑制剂[1,2].

总之, 双联抗血小板治疗可致UGIB事件增加. UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险. 临床工作中应注意识别UGIB高危患者, 积极根除*H. pylori*, 合理应用质子泵抑制剂, 减少UGIB发生.

4　参考文献

1 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549 [PMID: 21131924 DOI: 10.1038/ajg.2010.445]

2 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识. 中华心血管病杂志 2013; 41: 183-194

3 Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, Takeyama Y, Yoshiba M. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med* 2009; 48: 1725-1730 [PMID: 19797827]

4 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-345 [PMID: 20231564 DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00003]

5 Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal

同行评价

本文评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血的危险因素, 具有较高的临床价值.

bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347-351 [PMID: 17698822]

6 Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM, Wong BC. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 865-871 [PMID: 18177451 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01715.x]

7 Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2411-2416 [PMID: 17850413]

8 Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6470-6475 [PMID: 11353854]

9 张秋瓒, 王邦茂, 杨倩, 王秀茹, 王艳荣. 氯吡格雷联合阿司匹林对大鼠胃黏膜的影响及TNF-α、VEGF表达研究. 中国现代医学杂志 2014; 24: 45-50

10 Huang KW, Luo JC, Leu HB, Huang CC, Hou MC, Chen TS, Lu CL, Lin HC, Lee FY, Chang FY. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 9-14 [PMID: 23331775 DOI: 10.1016/j.jcma.2012.09.004]

11 Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-242 [PMID: 16393302]

12 Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey CJ. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801 [PMID: 16225488]

13 Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: Helicobacter pylori and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 831-839 [PMID: 20659284 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04415.x]

14 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]

15 Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, Lasota B, Kunecki M, Gieszczyk K, Chmiel A, Najda J, Kyrcz-Krzemień S, Gąsior Z. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 360-368 [PMID: 22661187]

16 Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99: 520-527 [PMID: 22851683 DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2605

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2605-2609
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义

杨 婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲 艳, 杨晋辉

杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101
杨婧, 副主任医师, 主要从事消化内科疾病的研究.
云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2013Y283
作者贡献分布: 本文由杨婧设计及写作; 赵新湘与杨晋辉指导; 杨黎宏与蒲艳进行资料搜集及数据分析.
通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科. puyanzhouyang@163.com
电话: 0871-65351281
收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-31
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy

Jing Yang, Li-Hong Yang, Xin-Xiang Zhao, Yan Pu, Jin-Hui Yang

Jing Yang, Li-Hong Yang, Xin-Xiang Zhao, Yan Pu, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Supported by: Yunnan Provincial Department of Education Science Research Fund, No. 2013Y283
Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. puyanzhouyang@163.com
Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-31
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the value of 3T magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy (MHE).

METHODS: MRS was performed using point-resolved echo spin spectroscopy (PRESS) sequences in patients with liver cirrhosis with MHE (n = 30) and without MHE (n = 30), and age- and sex-matched healthy controls (n = 30). The choline (Cho), myo-inositol (mIns), glutamine (Glx), creatine (Cr) and N-acetylaspartate (NAA) at the left parietal lobe were determined at MRS. The metabolic ratios of Cho/Cr, mIns/Cr, Glx/Cr and NAA/Cr were calculated, and then compared among the three groups. The correlation of the cerebral metabolite ratios with venous ammonia values was also analyzed.

RESULTS: There were decreased mIns/Cr and Cho/Cr (P < 0.05) and elevated Glx/Cr (P < 0.01) in patients with MHE compared to the normal control group. There was no significant difference in NAA/Cr among the three groups. Compared with the no-MHE group, the patients with MHE showed significantly decreased mIns/Cr in the left parietal lobe (P < 0.05). No statistical correlation between metabolite ratios and venous ammonia values was found.

CONCLUSION: 3T MRS may be of value in the diagnosis of MHE and there is no statistical correlation between metabolite ratios and venous ammonia values.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Magnetic resonance spectroscopy; Diagnosis

Yang J, Yang LH, Zhao XX, Pu Y, Yang JH. Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. Shijie Huaren

背景资料
磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能通过特定的波谱分析在结构形态学改变之前定量检测特定的组织代谢物, 从而达到早期诊断的目的. 目前较多研究表明慢性肝病患者MRS检测可发现脑组织某些区域胆碱(choline, Cho)、肌醇(myo inositol, mIns)、谷氨酰胺复合物(glutamine, Glx)等的含量变化.

同行评议者
郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2605-2609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2605.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2605

摘要

目的: 评价3T磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)在轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)诊断中的意义.

方法: 对30例肝硬化MHE患者、30例非MHE肝硬化患者和性别年龄相匹配30例正常对照组左侧顶叶采用单体素氢质子波谱点分辨自旋回波波谱序列(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS)进行MRS扫描, 分别计算胆碱(choline, Cho)、肌醇(myo inositol, mIns)、谷氨酰胺复合物(glutamine, Glx)、肌酸(creatine, Cr)及*N*-乙酰天门冬氨酸(*N*-acetylaspartate, NAA)的峰下面积, 并计算出与Cr比值: Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr、NAA/Cr进行3组间参数比较, 并分析肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值是否有相关性.

结果: (1)3组间顶叶1H-MRS参数比较, 与正常对照组相比, MHE组Cho/Cr及mIns/Cr降低($P<0.05$), Glx/Cr增高($P<0.01$), NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE肝硬化组比较, MHE组mIns/Cr降低($P<0.05$); (2)肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值无相关性.

结论: MRS对于MHE的诊断具有一定的意义, 并与静脉血氨值无相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 轻微型肝性脑病; 磁共振波谱成像; 诊断

核心提示: 肝硬化患者出现肝功能障碍及脑部代谢异常, 头颅磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能无创检测脑代谢物含量, 胆碱(choline)/肌酸(creatine, Cr)及肌醇(myo inositol)/Cr降低, 谷氨酰胺复合物(glutamine)/Cr增高是非轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)患者MRS特征性改变.

杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉. 磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2605-2609 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2605.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2605

0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指肝病患者无肝性脑病症状, 精神和神经功能检查正常, 但用精细的智力测验或神经电生理检查可发现异常, 过去被称为亚临床型肝性脑病[1]. MHE临床表现不典型, 已明确损害患者的工作、驾驶能力以及健康相关生活质量等[2-4], 且与无MHE的肝硬化患者相比, 病死率明显升高[5], 且更容易发展为症状型肝性脑病[6]. MHE无临床诊断金标准, 我国的共识推荐肝性脑病心理学评分中的数字连接试验-A及数字符号试验均阳性作为MHE的诊断标准[7].

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种非侵入性的功能成像检查方法, 利用不同化学物质在静磁场中的运动频率精确测定活体组织区域内代谢物质浓度, 肌酸(creatine, Cr)在肝硬化和正常人之间无差异, 所以可以作为参照, 研究MRS的胆碱(choline, Cho)、肌醇(myo inositol, mIns)、谷氨酰胺复合物(glutamine, Glx)和*N*-乙酰天门冬氨酸(*N*-acetylaspartate, NAA)共振峰下面积[8-10]. 本研究主要应用MRS技术研究肝硬化MHE患者脑组织代谢物浓度的改变, 探讨1H-MRS对肝硬化MHE患者诊断的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-05/2014-12在昆明医科大学第二附属医院肝病中心住院经临床及实验室确诊肝硬化患者, 排除有精神疾病及应用精神药物史, 排除1 wk内有饮酒史及症状性肝性脑病患者. 所有患者完成数字连接试验-A及数字符号试验, 两项均阳性诊断为肝硬化MHE组, 其中至少一项阴性为肝硬化非MHE组. 30例MHE患者, 男19例, 女11例, 年龄43-72岁, 平均55.47岁±3.97岁; 30例非MHE患者, 男17例, 女13例, 年龄35-65岁, 平均52.11岁±4.15岁; 年龄、性别相匹配正常对照组30例, 男15例, 女15例, 年龄36-71岁, 平均53.25岁±5.9岁.

1.2 方法

1.2.1 常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描及磁共振波谱(1H-MRS): 飞利浦3.0T磁共振机, 正交头线圈行头颅T1加权像矢状位及横断位, T2加权像横断位及冠状位扫描. 采用单体素氢质子波谱点分辨

研发前沿
目前研究表明肝硬化患者肝功能障碍及脑代谢异常, MRS可检测出头颅代谢物含量异常. MRS能否区别肝硬化非轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者、肝硬化MHE患者及HE患者报道不一.

相关报道
Zhang等研究发现, 与正常对照组相比, 肝硬化患者Cho/肌酸(creatine, Cr)及mIns/Cr降低, Glx/Cr增高. mIns/Cr与肝硬化Child-Pugh分级及HE严重程度呈负相关.

表 1　组间磁共振波谱成像代谢物质水平比较 (mean ± SD)

分组	Cho/Cr	mIns/Cr	Glx/Cr	NAA/Cr
MHE组	0.746 ± 0.256[a]	0.333 ± 0.183[ac]	0.954 ± 0.590[a]	2.362 ± 0.637
非MHE组	0.830 ± 0.171	0.483 ± 0.177	0.636 ± 0.459	1.853 ± 0.273
正常对照组	0.941 ± 0.216	0.523 ± 0.145	0.341 ± 0.143	2.172 ± 0.256

[a]*P*<0.05 *vs* 正常对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 非MHE组比较. MHE: 轻微型肝性脑病; Cho: 胆碱; mIns: 肌醇; Glx: 谷氨酰胺复合物; NAA: *N*-乙酰天门冬氨酸; Cr: 肌酸.

表 2　肝硬化患者MRS代谢物含量与血氨值相关性比较 (mean ± SD)

代谢物	含量	*r*值	*P*值
Cho/Cr	0.775 ± 0.230	−0.384	0.157
mIns/Cr	0.385 ± 0.192	−0.379	0.164
Glx/Cr	0.844 ± 0.560	0.508	0.053
NAA/Cr	2.186 ± 0.587	0.418	0.121
血氨值	57.266 ± 26.534		

MRS: 磁共振波谱成像; Cho: 胆碱; mIns: 肌醇; Glx: 谷氨酰胺复合物; NAA: *N*-乙酰天门冬氨酸; Cr: 肌酸.

创新盘点

本研究应用我国的共识推荐肝性脑病心理学评分中的数字连接试验-A及数字符号试验均阳性作为MHE的诊断标准, 通过比较肝硬化MHE组、非MHE组及正常对照组组间MRS代谢物探讨MRS用于诊断MHE的意义.

自旋回波波谱序列(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS), 进行左侧顶叶1H-MRS扫描, TR: 2000 ms, TE: shortest, 平均采集次数NSA: 128, VOI: 10 mm×10 mm×10 mm.

1.2.2 图像采集: 扫描完成后, 利用飞利浦机器自带软件完成基线校准、信号平均、代谢物识别, 计算Cho(化学位移为3.202-3.228 ppm)、mIns(3.539-3.592 ppm)、Glx(3.748-3.783 ppm)、Cr(3.03 ppm)、NAA(2.001-2.026 ppm)波峰曲线下的面积, 并计算出以Cr为参照的各代谢物波峰下面积的比值, 即Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr、NAA/Cr值.

1.2.3 生化指标: 搜集60例肝硬化患者完成MRS检查前后3 d内的静脉血氨值.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, MHE组、非MHE肝硬化组、正常对照组间采用方差分析, 检验标准以*P*<0.05为差异有统计学意义. 将NAA/Cr、Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr值与血氨值进行Pearson相关性分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MHE组、非MHE组及正常对照组间代谢物质水平的比较 与正常对照组比较, MHE组Cho/Cr(F = 3.665, P<0.05)及mIns/Cr(F = 6.578, P<0.05)显著降低, Glx/Cr(F = 10.561, P<0.001)明显增高, NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE组比较mIns/Cr(F = 6.578, P<0.05)降低(表1).

2.2 顶叶MRS各代谢物比值与静脉血氨值相关性 Pearson相关性分析结果显示, 所有肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值无相关性(表2).

3 讨论

3.1 MRS结果 本研究结果显示与正常对照组相比, MHE组顶叶Cho/Cr及mIns/Cr降低, Glx/Cr增高, NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE肝硬化组比较, MHE组mIns/Cr降低, 与以往大多数研究结果一致. MHE发病与多种因素相关, 其中氨中毒学说被广泛接受, 本研究支持氨中毒所致的星形细胞水肿假说. 肝硬化时, 肝脏对氨的代谢能力降低, 发生高氨血症, 脑对氨的摄取增加, 通过血脑屏障脑内血氨浓度增高, 氨在星形细胞内通过谷氨酰胺合成酶合成谷氨酰胺, 是脑内参与氨代谢的唯一途径, 所以血氨浓度增加使星形细胞内谷氨酸盐和谷氨酰胺混合物增加[11-14], MRS代谢物中Glx/Cr升高; 同时细胞内谷氨酰胺累积, 星形细胞中的谷氨酰胺作为一种较强的有机渗透剂, 具有较强的渗透活性, 细胞外的水转运至细胞内,

应用要点
本研究表明头颅MRS能检测肝硬化患者脑代谢物含量的改变, 对诊断MHE具有一定意义, 且可以通过脑代谢物检测推论肝性脑病发病机制.

星形细胞水肿[9,15], 为维持细胞内外渗透压平衡, Cho、mIns由细胞内渗出至细胞外, 导致星形细胞中Cho、mIns浓度下降[16,17], MRS结果Cho/Cr及mIns/Cr降低. 关于MRS能否区分MHE患者和非MHE肝硬化患者, 有研究认为MHE组Glx/Cr增高及mIns/Cr降低比非MHE肝硬化组要显著得多, Zhang等[15]认为mIns/Cr与Child-Pugh分级及肝性脑病严重程度相关. 本研究中MHE组和非MHE肝硬化组比较, mIns/Cr明显降低, 与正常对照组相比, MHE组Glx/Cr显著增高(F = 10.561, P<0.01), 提示MHE患者的波谱改变中mIns/Cr及Glx/Cr更敏感. 本研究与以往研究结果相一致, 显示NAA/Cr值在MHE组、非MHE肝硬化组及正常对照组间差异无统计学意义[18,19], 即MHE患者只存在胶质细胞功能障碍, 不存在神经元损害及退化, 因此MRS结果中NAA/Cr无变化.

3.2 MRS结果与血氨相关性 本研究中顶叶磁共振波谱代谢物参数与血氨值之间未发现相关性, 与以往大多数研究结果一致. 从氨中毒学说理论上推导, 血氨与MRS代谢物参数间可能存在相关性, 实际研究无相关性可能与肝硬化患者发生MHE机制复杂, 氨中毒学说不是唯一发病机制, 且与临床上应用降血氨干预措施等相关.

总之, MRS的检测可以无创检测脑细胞内代谢物水平, 与正常对照组比较, 顶叶Glx/Cr增高, Cho/Cr及mIns/Cr降低, NAA/Cr无变化是在MHE患者脑中观察到的典型波谱学改变, 其中mIns/Cr及Glx/Cr可能是检测MHE患者MRS代谢改变的一个敏感指标. MRS对于MHE的诊断具有重要意义, MRS代谢物参数与血氨值之间无相关性.

4 参考文献

1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721 [PMID: 11870389 DOI: 10.1053/jhep.2002.31250]

2 Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4984-4991 [PMID: 23946605 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984]

3 Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2014; 44: E92-E99 [PMID: 24033755 DOI: 10.1111/hepr.12227]

4 Tan HH, Lee GH, Thia KT, Ng HS, Chow WC, Lui HF. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Med J* 2009; 50: 255-260 [PMID: 19352567]

5 Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390 [PMID: 20508990 DOI: 10.1007/s10620-010-1249-7]

6 Mullen KD, Prakash RK. Management of covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 91-93 [PMID: 22321467 DOI: 10.1016/j.cld.2012.01.001]

7 Chinese Society of Gastroenterology; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 641-651 [PMID: 24364073]

8 Davison JE, Davies NP, Wilson M, Sun Y, Chakrapani A, McKiernan PJ, Walter JH, Gissen P, Peet AC. MR spectroscopy-based brain metabolite profiling in propionic acidaemia: metabolic changes in the basal ganglia during acute decompensation and effect of liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 19 [PMID: 21554693 DOI: 10.1186/1750-1172-6-19]

9 Cudalbu C. In vivo studies of brain metabolism in animal models of Hepatic Encephalopathy using ^{1}H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 167-174 [PMID: 23254563 DOI: 10.1007/s11011-012-9368-9]

10 Poveda MJ, Bernabeu A, Concepción L, Roa E, de Madaria E, Zapater P, Pérez-Mateo M, Jover R. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2010; 52: 481-487 [PMID: 20451628 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.260]

11 Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, Shonk T, Moats RA. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-463 [PMID: 7972763 DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972763]

12 Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 182: 19-27 [PMID: 1345760 DOI: 10.1148/radiology.182.1.1345760]

13 Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. *Hepatology* 1994; 20: 249-252 [PMID: 8020895 DOI: 10.1002/hep.1840190619]

14 Mardini H, Smith FE, Record CO, Blamire AM. Magnetic resonance quantification of water and metabolites in the brain of cirrhotics following induced hyperammonaemia. *J Hepatol* 2011; 54: 1154-1160 [PMID: 21145802 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.030]

15 Zhang LJ, Lu GM, Yin JZ, Qi J. Metabolic changes of anterior cingulate cortex in patients with hepatic

cirrhosis: A magnetic resonance spectroscopy study. *Hepatol Res* 2010; 40: 777-785 [PMID: 20649817 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00681.x]
16 Huda A, Guze BH, Thomas A, Bugbee M, Fairbanks L, Strouse T, Fawzy FI. Clinical correlation of neuropsychological tests with 1H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Psychosom Med* 1998; 60: 550-556 [PMID: 9773757]
17 Jain L, Sharma BC, Srivastava S, Puri SK, Sharma P, Sarin S. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1187-1193 [PMID: 23425082 DOI: 10.1111/jgh.12160]
18 Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1612-1621 [PMID: 18583413 DOI: 10.3174/ajnr.A1139]
19 Foerster BR, Conklin LS, Petrou M, Barker PB, Schwarz KB. Minimal hepatic encephalopathy in children: evaluation with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1610-1613 [PMID: 19509075 DOI: 10.3174/ajnr.A1652]

同行评价
本文探讨了MRS在MHE诊断中的意义, 对MHE及MRS进一步研究有一定价值.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2610

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2610-2613
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征

庞小林, 孔春雨, 刘 泉, 伏 欣

背景资料
慢性乙型肝炎患者常常由于营养不良而多发骨质疏松症, 进而增大慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率. 因此如何降低乙型肝炎肝病患者骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率是临床研究的重点.

庞小林, 伏欣, 毕节市第三人民医院骨科 贵州省毕节市 551700
孔春雨, 毕节市第一人民医院消化内科 贵州省毕节市 551700
刘泉, 毕节市第三人民医院内科 贵州省毕节市 551700
庞小林, 副主任医师, 主要从事肝病患者骨质疏松的研究.
作者贡献分布: 此文主要由庞小林完成; 研究过程由庞小林、孔春雨、伏欣及刘泉操作完成; 试剂的提供和数据分析由庞小林与孔春雨完成; 本论文写作由庞小林完成.
通讯作者: 庞小林, 副主任医师, 551700, 贵州省毕节市七星关区百里杜鹃大道中段, 毕节市第三人民医院骨科.
pangxiaolin139@163.com
电话: 0857-8930795
收稿日期: 2015-04-01 修回日期: 2015-04-16
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures

Xiao-Lin Pang, Chun-Yu Kong, Quan Liu, Xin Fu

Xiao-Lin Pang, Xin Fu, Department of Orthopedics, the Third People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Chun-Yu Kong, Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Quan Liu, Department of Internal Medicine, the Third People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Correspondence to: Xiao-Lin Pang, Associate Chief Physician, Department of Orthopedics, the Third People's Hospital of Bijie City, Baili Azalea Middle Road, Qixingguan District, Bijie 551700, Guizhou Province, China. pangxiaolin139@163.com
Received: 2015-04-01 Revised: 2015-04-16
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures.

METHODS: Three hundred patients with chronic hepatitis B treated from January 2013 to January 2015 at the Third People's Hospital of Bijie City were included in an observation group, and 100 healthy volunteers who underwent a physical examination during the same period were included in a control group. All subjects underwent thoracic and lumbar spine X-ray examination. Diagnostic study of vertebral compression fractures and measurement of bone mineral density were performed.

RESULTS: Stiffness index (SI) was significantly lower in the observation group than in the control group. As the severity of cirrhosis increased, SI decreased. In the observation group, reduced bone mass was noted in 92 cases, osteoporosis in 58 cases, and vertebral compression fractures in 30 cases; the corresponding figures in the control group were 10, 6 and 3, showing significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of vertebral compression fracture gradually increased as the severity of cirrhosis increased. In 30 chronic hepatitis B patients with vertebral compression fractures, a total of 53 fractures were detected, including 23 located in the thoracolumbar segment, 14 thoracic and 16 lumbar, with each patient having an average of 1.77 fractures. Three cases in the control group had four vertebral compression fractures, with one located in the thoracicsegment, one lumbar, and two thoracolumbar.

CONCLUSION: SI is significantly lower in

同行评议者
管世鹤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽医科大学第二附属医院

patients with chronic hepatitis B than in normal people. Chronic hepatitis B patients with cirrhosis have a higher incidence of vertebral compression fractures, and as the severity of cirrhosis increases, the incidence increases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Osteoporosis; Vertebral compression fractures

Pang XL, Kong CY, Liu Q, Fu X. Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2610-2613 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2610.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2610

摘要

目的: 探究慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征.

方法: 选取2013-01/2015-01贵州省毕节市第三人民医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者300例为观察组, 并选取同期来贵州省毕节市第三人民医院进行健康检查的100例健康志愿者为对照组, 对所有研究对象进行胸腰椎X线片检查, 诊断研究对象的脊椎压缩骨折, 并测量分析其跟骨骨密度.

结果: 慢性乙型肝炎肝炎肝病患者的跟骨硬度指数(stiffness index, SI)与对照组的SI值差异具有统计学意义(P<0.05). 对照组的SI高于肝硬化A、B、C组患者, 且肝硬化A、B、C组患者的SI逐渐降低. 观察组中92例骨量减少, 58例骨质疏松、30例椎体压缩骨折. 对照组中10例骨量减少, 6例骨质疏松、3例椎体压缩骨折, 比较差异具有统计学意义(P<0.05). 肝硬化A、B、C组的椎体压缩骨折发生率逐渐升高. 30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折. 对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段.

结论: 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性乙型肝炎; 骨质疏松; 椎体压缩骨折

核心提示: 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高.

庞小林, 孔春雨, 刘泉, 伏欣. 慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2610-2613 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2610.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2610

0 引言

慢性肝病是慢性肝病骨营养障碍的主要并发症, 包括骨量减少、骨软化症和骨质疏松症等[1]. 骨质疏松性椎体压缩骨折多发于老年人且多发病于胸腰椎[2]. 近年来, 人口老龄化的加剧无形中也加大了由骨质疏松引起的骨折的发生率[3]. 骨质疏松性椎体压缩骨折是一种比较常见的骨折类型, 主要表现为胸椎和腰椎部的疼痛以及腰方肌功能的减弱. 同时极少数的患者会出现下肢肌肉麻痹, 不全瘫或者截瘫的现象[4]. 临床中对于酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、肝炎性肝病和丙型病毒性肝病等发生骨质疏松的研究报告较多, 但是对于慢性乙型肝炎引起的骨质疏松研究报告较少, 因此本文对研究对象进行胸腰椎X线检查, 对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行了探究. 现分析报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-01贵州省毕节市第三人民医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者300例为观察组, 并选取同期来贵州省毕节市第三人民医院进行健康检查的100例健康志愿者为对照组. 观察组中男180例, 女120例. 年龄为30-60岁, 平均年龄为48.3岁±3.8岁. 其中有205例慢性乙型肝炎合并肝硬化患者, 95例不伴肝硬化患者. 患者病程为2-15年, 平均病程为3.3年±2.9年. 采用Child-Pugh分级对肝硬化患者进行分级, 其中69例A级为肝硬化A组、62例B级为肝硬化B组、74例C级为肝硬化C组. 对照组中男60例, 女40例. 年龄为30-60岁, 平均年龄为45.3岁±2.9岁. 各组患者年龄、性别差异不具有统计学意义(P>0.05). 具有可比性.

研发前沿
本研究重点对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行探究, 从而为该病的治疗提供参考.

相关报道
慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的研究在临床中已经有部分报道, 认为慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高. 而本研究也对其进行了分析.

创新盘点
本文对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行了分析, 主要从患者的脊椎压缩骨折和跟骨骨密度进行探究, 观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用.

表 1 各组患者跟骨SI值比较

分组	*n*	SI值
观察组	300	83.99 ± 11.86
肝硬化A组	69	93.78 ± 12.60
肝硬化B组	62	80.26 ± 11.38
肝硬化C组	74	69.84 ± 10.01
对照组	100	98.73 ± 13.19

SI: 硬度指数.

表 2 各组患者骨质疏松、骨量减少、椎体压缩骨折比较 *n*(%)

分组	*n*	骨量减少	骨质疏松	椎体压缩骨折
观察组	300	92(30.67)	58(19.33)	30(10.00)
肝硬化A组	69	15(21.74)	12(17.39)	4(5.80)
肝硬化B组	62	34(54.84)	18(29.03)	9(14.52)
肝硬化C组	74	28(37.84)	21(28.38)	12(16.20)
对照组	100	10(10.00)	6(6.00)	3(3.00)

1.2 方法

1.2.1 测定指标: 采用美国GE公司生产的Achilles Express超声骨密度测定仪对研究对象右脚跟骨进行测定, 测定指标包括超声速度(speed of sound, SOS)、宽波段超声衰减(broadband ultrasound attenuation, BUA)和硬度指数(stiffness index, SI), 硬度指数由仪器自定给出.

1.2.2 诊断标准: 使用T值表示硬度指数, T值 = (所测骨密度值-正常年轻人群平均骨密度)/正常年轻人群骨密度的标准差. 若患者的骨密度较同性别成人峰值下降1.0-2.5个标准差则为骨量减少, 若下降超过2.5个标准差则为骨质疏松, 据此来对患者的骨密度进行判断.

1.2.3 影像学检查: 使用X线机对研究对象进行胸腰椎X线片检查, 对椎体压缩性骨折进行诊断, 并记录椎体压缩骨折的阶段和部位, 并分析发生骨折的原因.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析. 两组计数结果比较采用*t*检验, 计量结果比较用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组患者跟骨SI值比较 研究结果显示, 慢性乙型肝炎患者的跟骨SI与对照组的SI值差异具有统计学意义($P<0.05$). 对照组的SI高于肝硬化A、B、C组患者, 且肝硬化A、B、C组患者的SI逐渐降低(表1).

2.2 各组患者骨质疏松、骨量减少、椎体压缩骨折比较 研究结果显示, 观察组中92例骨量减少, 58例骨质疏松、30例椎体压缩骨折. 对照组中10例骨量减少, 6例骨质疏松、3例椎体压缩骨折, 比较差异具有统计学意义($P<0.05$). 肝硬化A、B、C组的椎体压缩骨折发生率逐渐升高(表2).

2.3 压缩骨折的数量和部位 研究结果显示, 30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折. 对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段.

应用要点
本研究从临床实际的角度出发, 研究慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折, 进一步阐述慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高.

3 讨论

慢性肝病患者合并肝性骨营养不良的发生率为12%-55%, 其主要表现为骨质疏松, 因此慢性肝病患者骨质疏松骨折的发生率显著高于正常人群[5,6]. 骨质疏松性椎体压缩骨折是由原发性骨质疏松症引起的. 骨质疏松症的发生是由于机体骨组织发生钙元素缺失, 从而使骨强度和骨密度都降低, 而骨脆性增强[7,8]. 当遇到巨大外力时, 极易发生骨折现象, 同时, 由于脊柱是全身上下部的枢纽和力的转折点, 所以此处多发骨折, 即骨质疏松性椎体压缩骨折[9,10]. 除胸腰椎压缩骨折外, 其次患者的腕部、四肢

和髋部等也会发生骨折, 因而患者会长时间卧床、行走困难、驼背畸形、顽固性疼痛, 并会造成肺部感染、血栓、泌尿系统感染、褥疮等, 严重者会危及生命, 对患者的生活质量造成了严重的影响[11,12].

乙型肝炎肝硬化患者中存在骨破坏过多和骨形成减少两种现象, 进而会引起肝性骨病的发生. 在患者骨形成减弱的过程中125-$(OH)_2D_3$发挥着主要作用, 白介素-1α(interleukin-1α, IL-1α)、肿瘤坏死因子-β(tumor necrosis factor-β, TNF-β)、IL-6在骨吸收增强的过程中发挥着主要作用[13]. 同时胰岛素样生长因子1会促进成骨和有丝分裂. 护骨素是一种属于肿瘤坏死因子超家族成员的分泌性糖蛋白, 能够破坏骨细胞的活性和分化[14]. 本文研究结果显示, 30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折. 对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段. 这说明乙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者的骨质疏松发病率较高, 肝脏疾病病程较长的患者骨质疏松的发生率较高, 且在肝脏疾病或病因的严重性与骨质疏松之间没有显著的相关性[15].

总之, 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高.

4 参考文献

1 Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 850-858. e1-e4 [PMID: 23375997 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.014]

2 Faulkner B. Applying lean management principles to the creation of a postpartum hemorrhage care bundle. *Nurs Womens Health* 2013; 17: 400-411 [PMID: 24138659 DOI: 10.1111/1751-486X.12063]

3 Aguilar-Escobar VG, Garrido-Vega P, Godino-Gallego N. [Improving a hospital's supply chain through lean management]. *Rev Calid Asist* 2013; 28: 337-344 [PMID: 23850155 DOI: 10.1016/j.cali.2013.05.003]

4 刘东, 孙远新, 张克非, 史峰军, 王红, 李刚. 微创经皮椎弓根固定联合伤椎椎体成形术治疗中老年骨质疏松性胸腰椎骨折36例. 中国老年学杂志 2012; 32: 2641-2642

5 Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V, Bonser RS, Neil D. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation* 2012; 93: 406-411 [PMID: 22217532 DOI: 10.1097/TP.0b013e318240e984]

6 Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I, Prapas N. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 43-46 [PMID: 23020996 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.008]

7 林焱, 余洋, 王向阳, 池永龙, 倪文飞. 经皮后凸成形术治疗不同类型骨质疏松性胸腰椎骨折的疗效分析. 中华创伤杂志 2012; 28: 993-995

8 许建文, 钟远鸣, 张家立, 李智斐, 韦家鼎, 伊利军, 马显生, 伍亮, 李桂焕, 陈静. 原发性骨质疏松性胸腰椎骨折的中西医结合非手术治疗方案研究. 中国临床新医学 2012; 5: 1021-1026

9 Alline M, Bertrand MM, Colombo PE, Mourregot A, Rouanet P. [Lymph node dissection: what for? From esophagus to rectum: surgical and lymph node related prognostic factors]. *Bull Cancer* 2014; 101: 368-372 [PMID: 24793629 DOI: 10.1684/bdc.2014.1929]

10 陈伟, 李鹏, 陈是煌, 郭志宏. 经皮穿刺球囊扩张椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折. 江苏医药 2012; 38: 960-961

11 徐学方, 吴冰, 吴天泉, 沈良. 经皮穿刺球囊扩张椎体后凸成形术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 592-594, 597

12 赵宏, 李纯志, 方煜. 80岁以上髋部骨质疏松性骨折的治疗选择. 中国骨质疏松杂志 2012; 18: 940-943

13 Namikawa T, Oki T, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Impact of jejunal pouch interposition reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer on quality of life: short- and long-term consequences. *Am J Surg* 2012; 204: 203-209 [PMID: 22813641 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.035]

14 Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860-863 [PMID: 19887465 DOI: 10.1093/annonc/mdp508]

15 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎肝病患者骨质疏松性椎体压缩骨折的调查研究. 颈腰痛杂志 2013; 34: 441-444

名词解释

Child-Pugh分级: 是临床上用于对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准, 将患者的腹水、一般状况、血清白蛋白浓度、血清胆红素和凝血酶原时间的状态总分相加, 分数为5-15分, 据此将肝脏储备功能分为A、B、C三级.

同行评价

本研究出发点新颖, 观察方向明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2614

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2614-2618
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例

闫鹏展, 赵礼金, 涂 奎, 王 芳

背景资料
肝门部胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 其占胆管恶性肿瘤的50%-75%, 发病多与胆道寄生虫病、肝胆管结石、胆管囊性扩张病和原发性硬化性胆管炎等多种因素有关.

闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科 贵州省遵义市 563000
闫鹏展, 主要从事胆管纤维化的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260085
作者贡献分布: 本文临床资料由涂奎与王芳提供; 由闫鹏展撰写; 赵礼金审核修改.
通讯作者: 赵礼金, 教授, 563000, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科. 386421696@qq.com
电话: 0852-8608244
收稿日期: 2015-04-05 修回日期: 2015-04-25
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases

Peng-Zhan Yan, Li-Jin Zhao, Kui Tu, Fang Wang

Peng-Zhan Yan, Li-Jin Zhao, Kui Tu, Fang Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260085
Correspondence to: Li-Jin Zhao, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, 201 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com
Received: 2015-04-05 **Revised:** 2015-04-25
Accepted: 2015-05-07 **Published online:** 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the curative effect of surgery in the treatment of hilar cholangiocarcinoma (HC).

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for 41 HC patients treated from October 2007 to March 2010 in Affiliated Hospital of Zunyi Medical College.

RESULTS: In the 41 patients, the incidence of postoperative complications was 36.59%, including incision infection in 2 cases, pulmonary infection in 3 cases, bile leakage in 3 cases, and pleural effusion in 7 cases. After radical resection, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 78.6%, 42.9% and 21.4%, respectively. After palliative resection, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 41.7%, 16.7% and 0.0%, respectively. In the conservative treatment (jaundice control) group, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 25.0%, 8.3% and 0.0%, respectively.

CONCLUSION: Radical resection can obviously improve the survival of HC patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hilar cholangiocarcinoma; Radical resection; Survival rate

Yan PZ, Zhao LJ, Tu K, Wang F. Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2614-2618 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2614.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2614

摘要

目的: 探讨外科手术在肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)治疗中的疗效.

方法: 回顾性分析2007-10/2010-03遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的41例肝门部胆管癌患者的临床资料.

结果: 41例患者术后并发症发生率为36.59%

同行评议者
韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

(15/41). 包括术后切口感染2例, 肺部感染3例, 胆漏3例, 并发胸腹水7例. 根治性切除组术后1、3、5年生存率分别为: 78.6%、42.9%、21.4%, 姑息性手术切除组术后仅为41.7%、16.7%和0.0%, 减黄治疗组术后生存率分别为: 25.0%、8.3%、0.0%.

结论: 根治性手术切除可明显提高肝门部胆管癌患者生存率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝门部胆管癌; 根治性切除; 生存率

核心提示: 根治性切除术对于肝门部胆管癌患者术后延长生存时间有关键性作用, 姑息性切除仍能通过解除梗阻和引流胆汁可提高患者的生活质量.

闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳. 肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2614-2618
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2614.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2614

0 引言

肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)是指位于胆囊管开口以上至左右二级胆管起始部之间的胆管癌[1]. 肝门部胆管癌由于位置特殊, 且肝门部胆管呈多极分叉状, 在胆管未被肿瘤完全阻塞前常无特异临床表现, 并多以胃病进行治疗, 不易引起患者及外科医生的重视, 故发现时多为晚期, 而普遍认为根治性切除术仍为该病最有效的治疗方法. 但该病手术切除率低, 临床上行根治性切除的患者更为少数, 该疾病一直为胆道外科的难题. 随目前医学影像学的进步, 手术切除率正逐步提高. 现对遵义医学院附属医院2007-10/2010-03收治的41例肝门部胆管癌患者进行回顾性分析, 探讨外科手术对肝门部胆管癌的治疗效果及应用价值, 为临床上治疗肝门部胆管癌提供经验.

1 材料和方法

1.1 材料 2007-10/2010-03遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的41例肝门部胆管癌患者, 共41例, 其中男24例、女17例, 男女比例为1.41∶1.00, 年龄在35-73岁, 平均54.7岁. 患者临床表现主要为: 皮肤瘙痒, 无痛性黄疸, 腹痛, 食欲减退, 陶土样大便, 尿为浓茶样等. 患者出现无痛性黄疸的时间平均约25.7 d. 15例曾在外院误诊为"黄疸型肝炎、慢性胃炎"等. B超检查提示胆管明显扩张者34例, 肝门部占位性病变24例; 计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示全组均有不同程度的胆管扩张, 其中36例肝门部低密度影, 合并胆囊缩小或萎缩23例; 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查38例, 35例提示肝门部软组织肿块影; 14例经经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)检查有7例肝外胆管显示为"截断症". 全组41例均有不同程度的总胆红素升高, 其中15例>360 μmol/L. 肿瘤标志物CA19-9阳性率82.9%(34/41), 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)阳性率26.8%(11/41), CA125阳性率65.9%(26/41); 根据Bismuth-Corlette分型: Ⅰ型仅7例, 肿瘤仅位于左右肝管汇合处以下; Ⅱ型10例, 肿瘤已累及到左右肝管汇合部分; Ⅲ型16例, 肿瘤已累及至一侧次级胆管; Ⅳ型8例, 肿瘤已累及至左右肝管及次级胆管.

1.2 方法 本组所有患者均术前利用吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除实验、CT检查及肝功能Child分级综合评估肝脏储备功能和术后剩余肝脏功能体积, 并根据此评估结果制定手术方案, 尽量避免术后发生肝功能衰竭. 手术方式包括根治性切除术、姑息性切除术及经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或ERCP术. 其中根治性切除主要为胆囊切除+肝外胆管切除+根治性淋巴清扫+胆管空肠Roux-en-Y吻合术, 如肿瘤位置较高时还需切除肿瘤附近的肝脏组织, 结合术中快速冰冻决定是否行尾状叶或肝方叶切除、左半肝或右半肝切除, 根据术中肝管的残余情况行肝管空肠Roux-en-Y吻合; 姑息性切除术仅作局部的肿瘤切除, 同时行胆道引流术解除胆道梗阻; 其余以PTCD引流术或ERCP减黄治疗.

2 结果

本组所有患者均行手术治疗, 行肝门部胆管癌根治性手术者14例; 姑息性手术者14例; 其

研发前沿
肝门部胆管癌目前最有效的治疗方式是根治性切除术, 但因其特殊位置和毗邻关系, 最终能够行根治性切除术的患者为少数, 成为了外科临床棘手的问题.

相关报道
目前肝门部胆管癌肿瘤的局部切除或联合半肝及尾状叶切除、肝十二指肠韧带联合腹腔干周围及胰头后方的骨骼化区域淋巴结清扫已逐渐成为根治性切除术的规范化步骤.

创新盘点
联合几种影像学检查的优点和缺点, 联合多种影像学检查方法综合实验室检查结果进行评估判断, 可提高对肝门部胆管癌的诊断和治疗效果.

余以PTCD引流术或ERCP减黄治疗. 术后并发症中切口感染2例、肺部感染3例、胆漏3例、并发胸腹水7例, 全组并发症发生率为36.59%(15/41), 均以保守治疗治愈后出院, 在院期间无死亡病例. 根治组及姑息组术后病理结果回示: 高分化腺癌10例、中分化腺癌12例、低分化腺癌6例. 本组41例患者38例通过电话获得随访, 随访时限1-5年, 其中根治性切除组14例全部获得随访, 其术后1、3、5年生存率分别为: 78.6%(11/14)、42.9%(6/14)、21.4%(3/14); 姑息性切除组12例获得随访, 其术后生存率分别仅为41.7%、16.0%; 减黄治疗组12例获得随访, 术后生存率分别为: 25.0%(3/12)、8.3%(1/12)、0.0%.

3 讨论

HC是胆管癌中最常见的类型, 占肝外胆管肿瘤总数的58%-75%[2]. 其发病率近年有上升趋势, 成为肝胆系统常见肿瘤之一. 由于其特殊位置和毗邻关系, 明确诊断后如不进行及时有效治疗, 其生存率一般为6 mo左右. 由于其血液供应较差, 且对化疗、放疗不敏感, 故目前首选的治疗方法为根治性手术, 也是治愈本病的唯一希望[3]. 对HC患者进行有针对性的术前评估, 可在术前准确的对肿瘤能否切除进行判断. HC的术前评估包括影像学检查及全身情况, 影像学检查一般为B超、CT平扫+增强、MRI+MRCP、ERCP等. 超声对肿瘤已累及门静脉和肝脏实质的程度评价较好, 有报道[4]其对门静脉受侵犯判断的敏感度为86%-93%, 故可作为HC筛查的首选方法; 高分辨率CT可在门静脉期重建图像后准确地显示肝内外胆管扩张的程度、胆管壁厚度及周围解剖学关系. 并可清晰的显示肿瘤对周围组织的侵袭程度[5], CT可作为HC术前评估能否切除的主要影像学手段; MRI+MRCP是较好的无创性检查[6], 即能通过胆道成像方法完整的显示胆管系统, 又能准确地对HC进行分型, 观察肿瘤的大小以及侵犯周围组织的程度和范围, 可为手术方式和设计提供有意义的依据, 是较好的术前评估检查方式; ERCP是我国常用检查方法, 但由于是有创性检查, 现已逐渐被高分辨率CT和MRCP取代. 对于HC的诊断和影像学评估不能简单地以一种检查方法, 应是掌握以上几种影像学检查的优点和缺点, 联合多种影像学检查方法综合实验室检查结果进行评估判断, 才更利于对HC的诊断和治疗.

应用要点
肝门部胆管癌手术能够R0切除是影响患者远期生存率的关键点, 结合术中快速冰冻尽量达到阴性手术切缘, 但同时应防止术后发生肝功能衰竭, 这对患者的术后生存时间有重要意义.

肝门部胆管癌目前主要的外科治疗方法包括肿瘤切除术、引流减黄术等. 肿瘤切除又分为根治性切除和姑息性切除. 随目前手术技术的提高与成熟, HC的手术切除率较前明显提高, 甚至部分肿瘤已累及至左右肝管或次级胆管的患者获得了根治性切除的机会[7]. Bismuth-Corlette分型为HC的手术方式提供了很好的指导性的依据, 对估计肿瘤切除的可能性至关重要. 一般认为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型都是可切除的, Ⅳ型应根据肿块所浸润的范围及患者全身状况决定是否行手术治疗, 力争提高患者的生命质量及生命长度. 文献报道[8]肿瘤浸润范围<10 mm、胆管手术切缘距肿瘤距离>5 mm时通常无吻合口复发. 当双侧二级胆管均受累、门静脉主干受累或肿瘤对侧肝动脉受累时, 肿瘤无法切除的可能性较大, 但能否切除肿瘤最终需根据手术探查的结果决定. 目前根据Bismuth-Corlette分型, 较认可的根治性手术方式为: Bismuth Ⅰ型主要进行肿瘤的局部切除术和肝十二指肠韧带骨骼化; Bismuth Ⅱ型除肿瘤的局部切除外, 需联合尾状叶切除甚至肝叶切除; Bismuth Ⅲ型在肿瘤局部切除的基础上需联合患侧半肝切除加全尾状叶切除; Bismuth Ⅳ型虽手术机会较小, 如能手术切除, 常联合内侧肝段切除+尾状叶切除, 以此尽量达到根治性切除. 对于侵犯肝动脉或门静脉的患者可行肝动脉或门静脉切重建术[9]. 本组Ⅰ型仅7例、Ⅱ型10例、Ⅲ型16例、Ⅳ型8例, 其中Bismuth Ⅰ型中行根治性切除术者为4例(57.1%), Ⅱ型中根治性切除者4例(40%), Ⅲ型中根治性切除者5例(31.3%)及Ⅳ型行根治性切除者1例(12.5%), 一定程度上反映出Bismuth-Corlette分型和根治性切除率成递减关系, 而Ⅰ型根治性切除率最高, Ⅳ型根治性切除率最低.

本组41例病例中行手术肿瘤切除术者26例, 其中根治性肿瘤切除术14例, 姑息性切除术14例, 其余13例均行PTCD引流术或逆行胰胆管造影减黄治疗. 目前肝门部胆管癌肿瘤的局部切除或联合半肝及尾状叶切除、肝十二指肠韧带联合腹腔干周围及胰头后方的骨骼化区域淋巴结清扫已逐渐成为根治性切除术的规范步骤[10,11]. 根治性切除术的范围取决于HC的临床分型、肿瘤浸润的范围、瘤体的大

小和有无血管及神经侵犯. 未能手术切除者可行PTCD引流术或ERCP减黄治疗, 但治疗效果有限(本组减黄治疗组共13例, 12例获得随访, 其1、3、5年生存率仅为25.0%、8.3%、0%). HC手术能够R0切除是影响患者远期生存率的关键点[12]. 为达到R0切除, 常需要扩大手术的切除范围, 并结合术中冰冻切片可来证实当前切缘有无癌细胞残留. 肝门部胆管癌多有尾状叶浸润, 侵犯汇合部或左、右肝管者均须切除尾状叶, 并被认为是否合并尾状叶切除是影响肝门部胆管癌患者长期生存的主要相关因素之一[13]. 但扩大手术范围相应的手术风险也将增大, 且并发症多. Sakamato等[14]通过研究发现肝门部胆管癌切除标本黏膜浸润长度通常<10 mm, 认为手术切缘肿瘤边缘>5 mm是较适宜的. 陈孝平等[15]认为较大范围肝切除未能提高术后的长期生存率, 且易导致较高的并发症发生, 按照肿瘤外科学原则, 仅是距肿瘤边缘>10 mm将胆管及邻近肝脏组织切除, 能够获得阴性手术切缘, 即可达到根治目的. 以此提出的“肝门部胆管癌根治术切除范围的合理选择”, 有一定临床应用的参考价值. 但我们发现实际临床上为防止术后发生肝功能衰竭常无法使手术切缘达到肿瘤边缘>10 mm, 故应术前进行有效的肝脏储备功能评估和术后剩余肝脏功能体积的评估, 最终根据术中情况决定手术切缘的范围及手术方式. 本组行肝门部胆管癌根治性切除术患者的术后1、3、5年生存率分别为78.6%、42.9%、21.4%, 姑息性手术切除组术后仅为41.7%、16.7%和0.0%, 减黄治疗组术后生存率分别为: 25.0%、8.3%、0.0%, 由此可见根治性切除术对于HC患者术后延长生存时间有关键性作用, 姑息性切除提高患者的生存率效果并不显著, 但也不能否认其解除梗阻和引流胆汁可提高患者的生活质量. 本组研究结果显示姑息性切除组较减黄治疗组仍可提高患者生存率. 如未能行根治性切除, 可行姑息性手术切除并解除胆管梗阻, 改善患者肝功能, 仍能延长患者生存时间.

总之, 肝门部胆管癌的治疗方法仍建议手术根治性切除, 且能否进行根治性切除直接影响患者术后生存时间. 目前肝门部胆管癌的根治性切除率及5年生存率仍较低, 也是肝胆外科的难点之一, 但相信随着外科技术的不断提高和影像学技术的进步, 肝门部胆管癌的手术切除率将不断提高, 其患者术后生存率及生活质量也将会明显提高.

名词解释

剩余肝脏功能体积: 指在肝切除术后肝脏所剩余的有功能的体积, 术前进行准确且全面的评估可以预测患者所能耐受的最大肝切量, 从而指导手术的方式以及提高手术的安全性.

4 参考文献

1 Figueras J, Llado L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 786-794 [PMID: 11084070 DOI: 10.1053/jlts.2000.18507]

2 周宁新, 黄志强. 肝外胆道癌全国调查1098例分析. 中华外科杂志 1990; 28: 516-520

3 Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 463-468 [PMID: 17909714 DOI: 10.1007/s00534-006-1195-0]

4 Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, Bipat S, Stoker J, Van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: 1255-1262 [PMID: 22919007]

5 Xia Y, Pan G, Xue F, Geng C. Reconstruction of the portal vein with 64-slice spiral CT of bile duct obstruction. *Exp Ther Med* 2013; 6: 401-406 [PMID: 24137197]

6 沈浮, 陆建平. 肝门部胆管癌的MRI诊断. 中华消化外科杂志 2013; 12: 196-199

7 Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, Tanaka E, Miyamoto M, Matsumoto J, Kato K, Shichinohe T. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 56-61 [PMID: 23461754 DOI: 10.1111/hpb.12067]

8 周光文. 肝门胆管癌根治性手术中应关注的若干问题. 国际外科学杂志 2011; 38: 293-295

9 Hemming AW, Kim RD, Mekeel KL, Fujita S, Reed AI, Foley DP, Howard RJ. Portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2006; 72: 599-604; discussion 604-605 [PMID: 16875081]

10 Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 693-699; discussion 699-702 [PMID: 15849505]

11 周宁新, 黄志强, 张文智, 黄晓强, 王敬, 刘荣, 纪文斌, 肖梅, 孟翔飞. 402例肝门部胆管癌临床分型、手术方式与远期疗效的综合分析. 中华外科杂志 2006; 44: 1599-1603

12 Schiffman SC, Reuter NP, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 91-96 [PMID: 21815152 DOI: 10.1002/jso.22054]

13 赵浩亮, 魏志刚, 贺杰峰, 刘建生, 赵瑛, 鲍民生. Bismuth-Corlette Ⅰ, Ⅱ型肝门部胆管癌的外科治疗. 中华外科杂志 2009; 47: 1145-1147

14 Sakamoto Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Ojima H, Sano T, Yamamoto J, Kosuge T. Surgical

同行评价
本文回顾41例肝门胆管癌的治疗及随访. 肝门胆管癌是临床难题和挑战, 本文有较高的临床意义.

management of infrahilar/suprapancreatic cholangiocarcinoma: an analysis of the surgical procedures, surgical margins, and survivals of 77 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 335-343 [PMID: 19902311 DOI: 10.1007/s11605-009-1072-7]

15 陈孝平, 黄志勇, 陈义发, 张必翔, 张志伟, 张万广, 梅斌, 朱鹏, 张伟. 肝门部胆管癌根治术肝合理切除范围的合理选择. 中国普通外科杂志 2013; 22: 8-9

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2619

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2619-2623
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用

李江海, 王宏星

李江海, 无锡市第三人民医院普外科 江苏省无锡市 214041
王宏星, 无锡市第三人民医院临床营养科 江苏省无锡市 214041
李江海, 主治医师, 主要从事普外科方面的研究.
作者贡献分布: 李江海负责论文研究的设计、论文写作以及实验研究; 王宏星负责资料收集, 文章的审核、校对以及论文写作指导.
通讯作者: 李江海, 主治医师, 214041, 江苏省无锡市北塘区兴源北路585号, 无锡市第三人民医院普外科.
lijianghai0931@126.com
电话: 0510-82607391
收稿日期: 2015-04-02 修回日期: 2015-04-21
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury

Jiang-Hai Li, Hong-Xing Wang

Jiang-Hai Li, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China
Hong-Xing Wang, Department of Clinical Nutrition, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jiang-Hai Li, Attending Physician, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, 585 Xingyuan North Road, Beitang District, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China. lijianghai0931@126.com
Received: 2015-04-02 Revised: 2015-04-21
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of the usage of glutathione, Dachengqi decoction and omega-3 polyunsaturated fatty acid in acute biliary pancreatitis (ABP) patients with liver injury.

METHODS: Seventy-one hospitalized patients were randomly divided into either a control group (n = 35) or a study group (n = 36). All patients received routine treatments which included oxygen uptake, fasting, gastrointestinal decompression, inhibition of pancreatic secretion and pancreatic enzyme activity, regulation of fluid, electrolytes and acid-base balance, use of antibiotics, and protecting the function of major organs. The two groups were both given parenteral nutrition with an energy of 20-25 kcal/(kg•d), a ratio of nitrogen to calorie of 1:(156.25-178.57), and a ratio of carbohydrate to fat of (50-60%):(40-50%). Fat was supported by 20% medium chain/long chain triglycerides in the control group, and by omega-3 polyunsaturated fatty acids in the study group. Meanwhile, glutathione (1200 mg/d) and Dachenqi decoction were used in the study group. Indexes of liver function, inflammatory factors and oxidative stress injury were compared for the two groups.

RESULTS: There was a significant difference in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), triglyceride (TG), tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-2, IL-6, superoxide dismutase (SOD) and methane dicarboxylic aldehyde (MDA) between the two groups (P < 0.05), all of which favored the study group.

CONCLUSION: During nutrition treatment of ABP, preventing liver injury is very important. Glutathione combined with omega-3 polyunsaturated fatty acid and Dachengqi decoction can improve liver function, inflammatory

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是较常见的重症消化系统疾病, 其中在中国以胆源性较多见, 发病急, 进展迅速, 易并发多器官功能衰竭(包括肝损害), 重症胰腺炎死亡率高. 禁食, 采用全胃肠外营养(total parenteral nutrition)是基本治疗手段之一. 随着对胰腺炎疾病认识不断深入, 采用中西医结合治疗取得良好效果, 有效地提高治愈率, 降低死亡率, 具有积极的应用价值.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■研发前沿
急性重症胰腺炎由原来主张手术转为非手术治疗为主，但患者腹胀现象严重，带来毒素吸收、细菌移位、腹腔间隔室综合征等一系列难题. 服用大承气汤攻下通便，减轻腹胀积便，效果显著. 但多器官功能衰竭特别是肝衰竭是难治的重症，死亡率极高，是今后相当长时间内亟需解决的难题.

factors and oxidative stress injury, and thereby reduce the incidence rate of liver injury in ABP patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute biliary pancreatitis; Nutrition support; Liver disease; Glutathione; Dachengqi decoction; Omega-3 polyunsaturated fatty acid

Li JH, Wang HX. Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2619-2623
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2619.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2619

摘要

目的: 研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合ω-3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的作用.

方法: 将71例经过筛选符合要求急性胆源性胰腺炎住院患者按照随机数字表法随机分为对照组(n = 35)和研究组(n = 36), 所有患者入院后均予常规综合治疗, 包括吸氧、禁食、胃肠减压、抑制胰腺分泌及胰酶活性、抑制胃酸分泌、维持水电解质酸碱平衡、抗感染、维护重要脏器功能. 两组均按照20-25 kcal/(kg•d)供应肠外营养支持, 氮热比为1∶(156.25-178.57), 非蛋白热量中糖脂比(50%-60%)∶(40%-50%), 对照组采用中/长链脂肪乳注射液, 研究组采用ω-3鱼油脂肪乳注射液, 研究组同时联合还原型谷胱甘肽注射粉末1200 mg+100 mL氯化钠溶液每日1次静脉滴注以及大承气汤每日100 mL鼻空肠管滴注. 于入院时及第10天观察两组肝功能、氧化应激损伤指标、炎性指标等变化情况.

结果: 两组患者第10天丙氨酸转移酶、天冬氨酸转移酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶、血清总胆红素、直接胆红素、血清甘油三酯等肝功能指标、肿瘤坏死因子α、白介素(interleukin, IL)-2、IL-6等炎性指标及超氧化物歧化酶活性及丙二醛等氧化应激损伤指标与入院时变化差值比较, 差异均有统计学意义, P<0.05; 研究组情况各指标相对较好.

结论: 在急性胆源性胰腺炎营养支持中, 预防肝损害的发生是一项十分重要的工作; 还原型谷胱甘肽联合ω-3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低急性胆源性胰腺炎伴肝损害的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胆源性胰腺炎; 营养支持; 肝损害; 还原型谷胱甘肽; 大承气汤; ω-3鱼油脂肪乳

核心提示: 还原型谷胱甘肽联合ω-3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低急性胆源性胰腺炎伴肝损害的发生率.

李江海, 王宏星. 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2619-2623
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2619.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2619

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)致肝功能损害临床较为多见, 而急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)较非胆源性AP对肝脏的损害可能更为严重[1]; 并且, AP治疗往往采用禁食和肠外营养支持, 也容易引起肝损害. ABP一旦合并肝功能损害, 病情往往较重, 恢复时间长, 甚至可作为增加AP病死率的一项独立危险因素, 且目前对此类肝损害尚无特效治疗. 因此, 合理进行早期营养支持, 从中发现一些针对ABP伴肝损害有积极治疗意义的营养支持措施, 研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合ω-3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗ABP伴肝损害中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2014-01无锡市第三人民医院普外科收治的ABP轻症患者71例, 按照入院先后顺序以随机数字表法分为研究组(n = 36)和对照组(n = 35). 所有患者均符合入选患者参照中华医学会外科学分会胰腺学组ABP诊治原则草案诊断标准[2]: (1)急性上腹部疼痛伴恶心呕吐和腹胀; (2)上腹部压痛和反跳痛; (3)血清、尿淀粉酶升高至正常值的3倍以上, 血脂肪酶升高至正常值的3倍以上; (4)肝功能检查提示丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma

■相关报道
AP是启动胰腺自身消化的严重的全身炎性反应性疾病，激活和释放大量炎症介质和细胞因子. 针对此情况国内外采取血液滤过特别是持续静脉-静脉血液滤过(CVVH). 生大黄除导泻作用外，还有抑制胰酶活性，减少炎症因子及氧自由基释放，抑制血管通透性等作用.

表 1　两组患者的一般情况 (mean ± SD)

分组	*n*	性别(男/女)	年龄(岁)	发病时间(h)	APACHE Ⅱ评分(分)	血清胰淀粉酶(U/L)
研究组	36	21/15	49.2 ± 11.9	5.1 ± 3.8	5.4 ± 2.1	351.7 ± 67.1
对照组	35	20/15	49.0 ± 12.3	5.2 ± 3.5	5.2 ± 2.4	358.2 ± 68.8
t/χ^2值		1.95	1.58	1.84	1.69	2.02
*P*值		0.39	0.75	0.44	0.71	0.31

APACHE Ⅱ: 急性生理及慢性健康评分Ⅱ.

glutamyl transpeptidase, GGT)增高和/或胆红素增高; (5)超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查提示胆管扩张和/或胆管结石和/或胆囊结石等胆道系统疾病. 胰腺炎的严重程度诊断参照急性生理及慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)的标准, 其中轻型胰腺炎的APACHEⅡ评分<8分[3]. 入组标准: (1)符合ABP诊断标准; (2)APACHEⅡ评分<8分; (3)暂时排除同时存在其他临床疾病及重要并发症; (4)暂时予以非手术治疗者. 排除标准: (1)其他原因(酒精性、高血脂、高血钙等)引起的胰腺炎; (2)合并严重的心肺或肾功能不全者; (3)APACHEⅡ评分>8分的重症患者; (4)决定即将予以手术治疗患者. 两组患者在性别、年龄、发病时间、APACHEⅡ评分、血清胰淀粉酶水平(碘-淀粉比色法)等方面差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

中/长链脂肪乳注射液(商品名力保肪宁, 德国贝朗医疗有限公司生产); ω-3鱼油脂肪乳注射液(商品名力文, 华瑞制药有限公司生产); 还原型谷胱甘肽注射粉末(商品名阿拓莫兰, 重庆药友制药有限责任公司生产); 酶联免疫法测定试剂盒由上海亚都生物技术有限公司提供; 氧化应激损伤指标检测采用武汉博士德公司生产的试剂盒.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 一般治疗方案: 71例患者入院后均给予积极的常规综合治疗, 包括吸氧、禁食、胃肠减压、抑制胰腺分泌及胰酶活性、抑制胃酸分泌、维持水电解质酸碱平衡、抗感染、维护重要脏器功能.

营养相关支持方案: 两组患者早期均采用肠外营养治疗, 肠外营养支持标准遵照中华医学会肠外与肠内营养分会制订的《临床肠外与肠内营养指南2008》[4], 按照应激初期予以20-25 kcal/(kg•d)供应, 氮热比为1∶(156.25-178.57), 非蛋白热量中糖脂比:(50%-60%)∶(40%-50%), 碳水化合物供应有一半以上来源于转化糖或者果糖注射液; 对照组采用20%中/长链脂肪乳注射液, 研究组采用20% ω-3鱼油脂肪乳注射液联合还原型谷胱甘肽注射粉末(600 mg/支, 使用时1200 mg+100 mL氯化钠溶液静脉滴注, 1次/d).

研究组入院时即在内镜下置入鼻肠管, 并确保鼻肠管置入Treitz韧带下方30 cm空肠内, 并行胃肠减压, 最初滴注生理盐水或5%葡萄糖, 若无不适, 使用大承气汤滴注. 大承气汤拟方及使用要求如下: 大黄12 g、厚朴15 g、枳实12 g、芒硝9 g, 由无锡市第三人民医院中药制剂室按照要求煎制, 每次100 mL, 注入鼻肠管, 1次/12 h, 观察效果维持以轻度腹泻1 d不超过3-4次为宜.

1.2.2 检测指标: 于入院时及第10天观察两组肝功能、氧化应激损伤指标、炎性指标等变化情况.

肝功能诸项指标检测: 清晨采集患者静脉血5 mL于真空采血管(5 mL带抗凝剂肝素钠)内, 采用日立7180全自动生化分析仪检测分离血清AST、ALT、ALP、GGT、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、血清甘油三酯(triglyceride, TG)等.

炎症因子指标的检测: 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-2和IL-6测定采用酶联免疫法测定, 操作均严格按照说明书由专人进行.

氧化应激损伤指标检测: 清晨采集静脉血2 mL注入含0.2 mL 3.8%枸橼酸钠的抗凝管内离心分离提取血清用酶法和化学法分别检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde,

创新盘点

ω-3鱼油脂肪乳补充长链ω-3脂肪酸, 特别是二十碳五烯酸与二十二碳六烯酸, 其中二十二碳六烯酸是膜磷脂结构中重要的组成成分, 二十碳五烯酸则是二十烷类(如前列腺素、血栓烷、白介素及其他脂类介质)合成的前体物质, 增加二十碳五烯酸衍生的介质类物质的合成能够促进抗凝和抗炎作用, 调节免疫系统.

应用要点

AP早期在禁食、全胃肠外营养基础上通过鼻饲大承气汤，结合腹部外敷芒硝，有效减轻腹胀，亦可应用清胰汤鼻饲，取得相类似的效果，证明祖国传统中医中药具有独特的疗效，并期待进一步发掘光大.

表 2　两组患者肝功能、炎性指标及氧化应激损伤指标情况 (mean ± SD)

指标	研究组(n = 36)			对照组(n = 35)		
	入院时	第10天	差值	入院时	第10天	差值
AST(U/L)	73.6 ± 12.4[a]	51.9 ± 23.8	22.4 ± 10.4[c]	75.1 ± 13.3[a]	60.4 ± 30.1	12.5 ± 7.9
ALT(U/L)	79.2 ± 20.2[a]	49.3 ± 20.2	29.3 ± 13.9[c]	80.1 ± 21.0[a]	53.9 ± 16.6	24.6 ± 12.2
ALP(U/L)	89.3 ± 35.9[a]	39.4 ± 10.0	41.7 ± 20.5[c]	91.4 ± 34.2[a]	52.2 ± 21.4	33.4 ± 21.8
GGT(U/L)	45.9 ± 19.5[a]	29.8 ± 13.3	19.9 ± 10.7[c]	45.0 ± 21.5[a]	36.3 ± 19.0	14.2 ± 6.9
TB(μmol/L)	38.9 ± 15.8[a]	20.0 ± 15.6	20.1 ± 9.7[c]	38.2 ± 16.6[a]	29.5 ± 15.9	12.7 ± 10.1
DB(μmol/L)	22.7 ± 11.5[a]	9.4 ± 3.9	14.9 ± 7.1[c]	23.4 ± 11.3[a]	16.7 ± 11.2	7.8 ± 3.6
TG(μmol/L)	2.93 ± 0.55[a]	1.71 ± 0.69	1.06 ± 0.81[c]	2.98 ± 0.60[a]	2.34 ± 1.07	0.55 ± 0.37
TNF-α(μg/mL)	3.98 ± 1.49[a]	2.25 ± 1.75	1.51 ± 0.94[c]	3.91 ± 1.82[a]	2.92 ± 1.37	0.93 ± 0.35
IL-2(μg/mL)	18.9 ± 6.0[a]	8.0 ± 4.2	9.9 ± 6.0[c]	18.2 ± 6.5[a]	13.3 ± 3.1	5.3 ± 2.7
IL-6(μg/mL)	46.7 ± 7.9[a]	33.7 ± 5.1	13.9 ± 10.4[c]	46.5 ± 8.3[a]	41.1 ± 4.2	7.0 ± 5.1
SOD活性(nU/mL)	279.9 ± 29.8[a]	501.4 ± 73.5	300.1 ± 187.7[c]	283.1 ± 31.1[a]	394.5 ± 100.9	134.4 ± 103.2
MDA(nmol/L)	5.69 ± 0.57[a]	2.33 ± 0.34	3.45 ± 1.93[c]	5.70 ± 0.55[a]	3.57 ± 0.72	2.18 ± 1.06

[a]P<0.05 *vs* 同组同指标第10天; [c]P<0.05 *vs* 对照组同指标改善差值. ALT: 丙氨酸转移酶; AST: 天冬氨酸转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 血清甘油三酯; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-2: 白介素2; IL-6: 白介素6; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

表 3　两组患者肝功能、炎性指标及氧化应激损伤指标差值情况比较 (mean ± SD)

指标	研究组	对照组	t值	P值
n	36	35		
AST(U/L)	22.4 ± 10.4	12.5 ± 7.9	10.82	0.03
ALT(U/L)	29.3 ± 13.9	24.6 ± 12.2	6.79	0.04
ALP(U/L)	41.7 ± 20.5	33.4 ± 21.8	11.47	0.03
GGT(U/L)	19.9 ± 10.7	14.2 ± 6.9	13.96	0.02
TB(μmmol/L)	20.1 ± 9.7	12.7 ± 10.1	17.44	0.01
DB(μmmol/L)	14.9 ± 7.1	7.8 ± 3.6	19.49	0.01
TG(μmmol/L)	1.06 ± 0.81	0.55 ± 0.37	16.32	0.01
TNF-α(μg/mL)	1.51 ± 0.94	0.93 ± 0.35	13.79	0.02
IL-2(μg/mL)	9.9 ± 6.0	5.3 ± 2.7	11.08	0.03
IL-6(μg/mL)	13.9 ± 10.4	7.0 ± 5.1	13.94	0.02
SOD活性(nU/mL)	300.1 ± 187.7	134.4 ± 103.2	21.15	0.00
MDA(mmol/L)	3.45 ± 1.93	2.18 ± 1.06	9.01	0.03

ALT: 丙氨酸转移酶; AST: 天冬氨酸转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 血清甘油三酯; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-2: 白介素2; IL-6: 白介素6; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

MDA)含量, 严格按照试剂盒的使用说明进行测试.

统计学处理 采用SPSS13.0分析, 数值变量mean±SD表示, 采用t检验, 率的比较采用χ^2检验. 检验水平α = 0.05. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

两组患者第10天AST、ALT、ALP、GGT、TB、DB、TG等肝功能指标, TNF-α、IL-2、IL-6等炎性指标, SOD活性及MDA等氧化应激损伤指标与入院时变化差值比较, 差异均有统计学意义(P<0.05); 研究组情况各指标相对较好, 各指标改善度(差值)显著高于对照组(均P<0.05)(表2, 3).

3 结论

AP并肝损害中, 胆源性多于非胆源性AP. ABP

引起的肝脏损害机制复杂, 多项研究证明其中部分原因如下: (1)AP时从炎症胰腺组织内大量释放出各种酶, 和自身活化代谢产物, 通过静脉回流入肝脏, 造成肝功能损害[1]; (2)AP时周围血管中血管活性多肽类物质浓度升高, 使肝内血管扩张和肝窦充血, 延缓肝血流, 导致肝脏血流量明显下降, 使肝细胞缺氧受损[5]; (3)胆系疾病时胆管压力增高, 胆红素、胆汁酸在肝内淤积引起肝细胞内胆红素沉积, 使肝细胞变性坏死[6]; (4)内毒素的作用; (5)AP时可释放过量的细胞因子, 如TNF-α、IL-1和IL-6等间接地损害肝细胞摄取胆红素和毛细胆管分泌胆盐, 可导致严重的肝细胞损害, 同时通过影响肝脏微循环引起肝损害[7]; (6)AP产生的氧自由基能改变肝细胞内蛋白、脱氧核糖核酸结构及功能, 增加蛋白质对水解酶的敏感性, 造成肝损害[8,9].

研究[10]显示, 还原型谷胱甘肽可明显降低全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)患者ALT、ALP、GGT、TB. 根据研究情况估计还原型谷胱甘肽的保肝机制大概如下: (1)通过补充外源性还原型谷胱甘肽, 清除危重症患者体内过多的自由基, 使肝细胞免受自由基的损害; (2)还原型谷胱甘肽能激活体内多种酶, 如巯基(-SH)酶等, 促进TPN中糖类、脂肪和蛋白质等代谢, 减少肝损害; (3)还原型谷胱甘肽可参与胆红素的代谢, 促进其与葡萄糖醛酸结合成结合型胆红素, 减轻胆汁淤积[11,12]. 大承气汤是中医通里攻下法常用汤剂, 可以很好地减轻肠道菌群易位及内毒素血症[13,14]. 马麟等[15]诸多学者研究显示, ω-3鱼油脂肪乳可以很好的改善肝功能诸项指标以及减轻胆汁淤积等情况. 本研究在通过在ABP营养支持中联合应用还原型谷胱甘肽、大承气汤、ω-3鱼油脂肪乳, 可以发现能够较好地改善肝功能、炎性指标及氧化应激损伤指标, 给肝损害的防治工作带来积极意义.

总之, 在ABP营养支持中, 预防肝损害的发生是一项十分重要的工作. 还原型谷胱甘肽联合ω-3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低ABP伴肝损害的发生率, 应该引起临床重视并通过实践进一步得出更为完善的实践结论与实践方案.

4 参考文献

1 刘明森. 54例急性胰腺炎患者肝脏损害临床分析. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 114-115
2 杜慎华. 急性胆源性胰腺炎两种外科治疗方法的疗效对比. 中国老年学杂志 2012; 32: 250-252
3 Zhou Y, Zhang X, Zhang X, Guo Y, Lu W, Li J, Li Z. ERCP in acute cholangitis during third trimester of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 981-984 [PMID: 23425808 DOI: 10.5754/hge121258]
4 中华医学会. 临床肠外与肠内营养指南(2008). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 65-68
5 夏正新, 任一鸣, 朱彩红, 沈叶怡. 急性胰腺炎并发肝损害的临床研究. 华夏医学 2013; 26: 21-23
6 陈佩. 急性胰腺炎并肝功能损伤的临床观察. 临床医学 2013; 33: 42-43
7 张晓华, 李兆申, 许国铭, 屠振兴. 急性胰腺炎肝脏损伤的表现及其发病机制的研究进展. 第二军医大学学报 2003; 24: 1143-1145
8 温冰, 孙继奎, 李洁. 急性胰腺炎肝功能损害37例. 临床消化病杂志 2006; 18: 104-105
9 薛惠平, 卞勇, 沈健. 急性胰腺炎肝功能损害临床分析. 诊断学理论与实践 2006; 5: 44-47
10 Wu J, Hong L, Cai W, Tang Q, Shi C. Glutamine attenuates TPN-associated liver injury in infant rabbits. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 601-606 [PMID: 17103191 DOI: 10.1007/s00431-006-0294-x]
11 Daskalov M, Minchev D, Bosnev V, Nikolova N. [Radionuclide study of disorders of esophageal motility in patients with diabetic polyneuropathy]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91: 35-37 [PMID: 1650092]
12 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489-492 [PMID: 14988435]
13 赵佳芬, 胡东胜, 王春妍. 大承气汤实验研究进展. 河南中医 2014; 34: 29-31
14 高洪刚. 中西医治疗急性胰腺炎的研究进展. 实用临床医学 2013; 14: 126-128
15 马麟, 姜晶, 刘入铭, 王权, 所剑, 曹雪源. 鱼油脂肪乳减轻全胃肠外营养引起的肝损害. 世界华人消化杂志 2014; 22: 423-428

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

同行评价

本文研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合ω-3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的作用, 有一定的创新性、科学意义和临床应用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2624

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2624-2628
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用

王俊峰, 黄 曦, 韩 婷, 王小明

背景资料
随着微创技术的发展, 腹腔镜直视下手术在临床得到了广泛开展, 但腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)操作困难极大, 切除和重建部分都十分艰难, 因此, 行微创术式能否降低患者并发症发生率仍存在较大争议.

王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明, 皖南医学院弋矶山医院普外科 安徽省芜湖市 241000
王俊峰, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的微创治疗及研究.
作者贡献分布: 此课题由王小明与王俊峰设计; 研究过程由王小明、韩婷、黄曦及王俊峰等完成; 数据分析与临床资料整理由王俊峰与韩婷完成; 论文写作由王俊峰完成.
通讯作者: 王小明, 主任医师, 硕士生导师, 241000, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院普外科.
942589602@qq.com
电话: 0553-5739750
收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-24
接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-06-08

Application value of laparoscopic pancreatoduodenectomy

Jun-Feng Wang, Xi Huang, Ting Han, Xiao-Ming Wang

Jun-Feng Wang, Xi Huang, Ting Han, Xiao-Ming Wang, Department of General Surgery, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China
Correspondence to: Xiao-Ming Wang, Chief Physician, Department of General Surgery, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, 2 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241000, Anhui Province, China. 942589602@qq.com
Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-24
Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the application value of laparoscopic pancreatoduodenectomy (LPD).

METHODS: Sixty-one patients who underwent pancreatoduodenectomy at our hospital were included, including 29 cases undergoing LPD and 32 cases undergoing open pancreatoduodenectomy. Operative parameters, short-term curative effect and complications were compared for the two groups.

RESULTS: Incision length, time to gastrointestinal function recovery, and frequency of analgesic drug use were significantly lower in the laparoscopic surgery group than in the open surgery group, although the operative time was significantly longer in the laparoscopic surgery group. The incidence rate of adverse reactions did not differ significantly between the laparoscopic surgery group and open surgery group (31.0% *vs* 37.5%), although the laparoscopic group had a significantly lower rate of incision liquefaction or bad healing (3.4% *vs* 9.4% OC).

CONCLUSION: LPD has comparable advantages over open surgery in terms of lower incidence of postoperative complications, while ensuring the therapeutic effect.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Laparotomy; Pancreatoduodenectomy; Application value

Wang JF, Huang X, Han T, Wang XM. Application value of laparoscopic pancreatoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2624-2628 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2624.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2624

摘要

目的: 分析腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)中的应用价值.

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

方法: 选取皖南医学院弋矶山医院普外科2012-05/2014-11收治的61例行胰十二指肠切除术患者, 其中腹腔镜组、开腹组分别为29例、32例, 分别行LPD、开腹胰十二指肠切除术治疗, 比较2组患者手术情况、近期疗效及并发症情况.

结果: 腹腔镜组切口长度、胃肠功能恢复时间、镇痛药物使用次数显著低于开腹组, 其手术时间显著高于后者; 腹腔镜组不良反应发生率为31.0%, 与开腹组的37.5%比较, 差异无明显统计学意义, 而腹腔镜组切口液化或愈合不良发生率仅为3.4%, 显著低于开腹组的9.4%.

结论: LPD能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 开腹; 胰十二指肠切除术; 应用价值

核心提示: 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy)能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一.

王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明. 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2624-2628
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2624.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2624

0 引言

胰十二指肠区域解剖复杂, 这也导致了胰十二指肠切除术后并发症率较高, 这与患者手术时间、术中出血量亦存在重要关联[1]. 随着微创技术的发展, 腹腔镜直视下手术在临床得到了广泛开展, 但腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)操作困难极大, 切除和重建部分都十分艰难, 因此, 行微创术式能否降低患者并发症发生率仍存在较大争议[2]. 为探究微创术式在提高安全性的前提下能否改善患者的预后质量, 我们进行了临床研究.

1 材料和方法

1.1 材料 选取皖南医学院弋矶山医院普外科2012-05/2014-11收治的61例行胰十二指肠切除术的患者, 选取标准: (1)经术前计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查确认有胰十二指肠切除指征[3]; (2)对此次研究知情同意. 排除: (1)合并心、肝、肾等其他器官病变; (2)合并机体严重感染或其他部位恶性肿瘤; (3)肿瘤直径>3.5 cm或出现周围血管侵犯、淋巴结肿大、远处转移; (4)年龄>74岁或体质量指数(body mass index, BMI)>25 kg/m^2; (5)肿瘤出现周边浸润、转移或术前评估明确肿瘤无法切除. 对上述61例患者进行随机分组, 其中腹腔镜组共29例, 行LPD术式治疗, 其他32例患者纳入开腹组, 行开腹胰十二指肠切除术. 腹腔镜组年龄38-74岁, 平均58.4岁±7.2岁, 肿瘤直径2.1-3.7 cm, 平均3.0 cm±1.2 cm; 开腹组年龄35-74岁, 平均59.2岁±7.8岁, 肿瘤直径2.0-3.8 cm, 平均3.1 cm±1.0 cm, 两组患者其他一般临床资料比较如表1, 其年龄、肿瘤直径、性别比例、肿瘤类型、临床表现及病变程度等资料比较差异均未见明显统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 手术: 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术: 腹腔镜组患者接受腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术治疗. 行气管插管全麻, 体位选择“大”字位(头高脚底), 分别于左右锁骨中线、左右腋前线标记主操作孔、辅操作孔位置, 并置入戳卡、腹腔镜, 参照肿瘤根治原则[4]进行探查、游离, 在主操作孔、辅操作孔处行腹腔镜下游离和切除, 腔镜下完成胆肠吻合, 于上腹正中切口处取出标本并按Child术式实施胰管空肠吻合, 一般切除范围为1/2胃(包括幽门)或幽门远端2 cm十二指肠(不包括幽门), 并按照患者肿瘤类型、病变程度判断胆总管、胆囊、胰头、胰腺钩突、十二指肠及周围淋巴结等处理方式, 完成手术后常规留置两根引流管.

开腹十二指肠切除术: 开腹组患者接受开腹十二指肠切除术治疗. 麻醉处理与体位选择同腹腔镜组, 以Child术式, 参照《普通外科手术学》中关于开腹十二指肠切除术介绍[5]进行开腹手术, 术毕吻合切口, 留置引流管, 缝合切口.

1.2.2 术后处理: 两组患者术后均接受相同处

研发前沿
目前临床关于LPD对于胰十二指肠切除的开展较少, 且对于其对患者预后质量的影响亦存在较大争议, 对于该方向的研究及对于该术式的改进仍亟待研究.

相关报道
周凡等指出, LPD在十二指肠乳头癌的治疗中安全可行, 且能够促进患者术后恢复; 蔡天斌等指出, 腹腔镜较开腹胰十二指肠切除术具有微创优势, 但其远期疗效仍待进一步研究; 何科基等指出, 术中出血量、手术时间、血清胆红素水平、黄疸持续时间是导致患者术后并发症发生的影响因素.

创新盘点
本研究在前人研究的基础上综合了手术情况、病理检查、不良反应等各项指标，综合分析了LPD与开腹术式对胰十二指肠切除术后患者的影响.

表 1　2组患者一般临床资料比较 *n*(%)

临床资料	腹腔镜组	开腹组	χ^2值	*P*值
n	29	32		
性别			1.259	>0.05
男	16(59.3)	17(53.1)		
女	13(48.1)	15(46.9)		
肿瘤类型			2.017	>0.05
胰头癌	8(29.6)	12(37.5)		
胆管癌	3(11.1)	4(28.1)		
壶腹部癌	12(44.5)	16(34.4)		
胰头囊肿	3(11.1)	0(0.0)		
其他	5(18.5)	5(15.6)		
临床表现			2.291	>0.05
黄疸	13(48.1)	15(46.9)		
腹痛腹胀	11(40.7)	14(43.8)		
贫血	3(10.3)	4(12.5)		
其他	5(18.5)	7(21.9)		
病变程度			0.957	>0.05
良性	3(11.1)	2(15.6)		
恶性	24(88.9)	26(84.4)		
交界	2(6.90)	3(9.38)		

理, 包括禁食、胃肠减压、补液、预防性应用抗菌药物、抑制胃酸分泌、维持水电解质及酸碱平衡、肠外营养支持等方式, 并按照患者耐受情况适当使用镇痛药物.

1.2.3 观察指标: 手术情况: 对两组患者切口长度、手术时间、术中出血量、引流量、胃肠功能恢复时间、胆红素下降情况、镇痛药物使用次数、住院时间、住院费用等手术情况进行观察.

并发症: 对两组患者术后并发症进行观察, 主要并发症及诊断标准[6]: 胰瘘: 连续3 d引流液淀粉酶水平3倍于正常值, 引流量>50 mL/d; 胆汁漏: 术后24 h内引流液含胆汁>50 mL; 腹腔、消化系出血: 引流液有血性物质, 血红蛋白浓度<80 g/L或较术前降低20 g/L以上; 腹腔感染: 术后体温升至38 ℃、白细胞>10×10^9/L、存在腹膜炎体征, 或引流液脓性分泌物病原学检查阳性, 或影像学检查发现感染灶.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件对本研究收集的数据资料进行分析, 计数资料选取χ^2检验, 计量资料选取*t*检验, 检验水准α = 0.05, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 腹腔镜组切口长度、胃肠功能恢复时间、镇痛药物使用次数显著低于开腹组, 其手术时间显著高于后者(*P*<0.05), 两组患者引流量、术中出血量、住院时间及住院费用差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2). 其中腹腔镜组2例患者因胰腺水肿周围致密难以分离及渗出较多影响视野中转开腹, 1例患者因浸润部分肠系膜上静脉中转开腹切除1 cm肠系膜上静脉并行血管吻合.

2.2 并发症 腹腔镜组不良反应发生率为31.0%, 与开腹组的37.5%比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 而腹腔镜组切口液化或愈合不良发生率仅为3.4%, 显著低于开腹组的9.4%(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

随着目前医疗技术及设备的不断发展, 胰十二指肠切除术在各类良恶性病变的切除成功率得到了有效保证, 但其术后并发症率仍居高不下, 且有5%左右的患者会因为并发症的出现及加重导致器官功能衰竭甚至死亡, 我们认为这与患者术前黄疸持续时间较长、术中出血量较高、手术时间较长及围术期血清胆红素剧烈下降密切关联, 因此, 提高胰十二指肠切除手术技术水平、改善是降低患者术后并发症的重要手段[7].

腹腔镜是微创外科领域的重要组成部分, 其微创优势在胃癌根治术、胆囊切除术、阑尾切除术、结直肠癌根治术等方面得到了广泛的应用. 然而, LPD开展相对较晚, 且胰腺区域解剖结构较上述器官更为复杂, 因此, 关于LPD较开腹手术是否有优势仍存在较大争议[8]. 本研究选取61例患者进行了临床研究, 并发现腹腔镜组在切口长度、术中出血量、镇痛药物使用次数方面存在一定优势, 得益于腹腔镜微创的优势, 患者在术中受到的创伤更小, 而小切口也有助于患者术后疼痛的降低和微创恢复能力的提高, 同时, 腹腔镜的微创刺激对患者应激反应的影响明显不及开腹手术, 这也对降低患者术中出血量发挥了重要价值[9]. 然而, 由于LPD开展较晚且应用并不广泛, 可参考的术式较少, 这使得医生在术中的决断、操作难度有所上升, 在一定程度上也增加了手术时间, 但许军等[10]和Corcione等[11]报道, 腹腔镜下胃癌根治术、结直肠癌根治术所需时间均低于开腹手术, 因此, 随着LPD的进一步开展

应用要点
本研究提示LPD对于胰十二指肠切除具有微创、实用且安全性高的优势, 该术式的进一步研究、提高有助于胰十二指肠切除术患者手术安全性的保证和预后的改善, 对提高医疗质量、降低医患矛盾发生率具有重要意义.

表 2　2组患者手术情况比较 (mean ± SD)

指标	腹腔镜组	开腹组	*t*值	*P*值
n	29	32		
切口长度(cm)	14.9 ± 1.2	26.7 ± 5.9	9.950	<0.05
手术时间(min)	504.2 ± 73.9	342.5 ± 60.7	12.837	<0.05
术中出血量(mL)	433.9 ± 78.5	428.5 ± 76.4	2.011	>0.05
引流量(mL)	837.9 ± 490.2	884.6 ± 319.2	1.963	>0.05
胃肠功能恢复时间(d)	3.4 ± 1.0	4.6 ± 0.8	1.367	<0.05
镇痛药物使用(次)	2.1 ± 0.8	3.4 ± 0.9	9.835	<0.05
住院时间(d)	20.1 ± 4.6	20.0 ± 5.1	0.994	>0.05
住院费用(元)	49317.6 ± 4072.8	48560.4 ± 3995.4	2.360	>0.05

表 3　2组患者不良反应比较 (*n*)

不良反应	腹腔镜组	开腹组	χ^2值	*P*值
n	29	32		
胰瘘	5	6	0.248	>0.05
胆汁漏	1	1	1.357	>0.05
腹腔、消化系出血	2	1	1.772	>0.05
腹腔感染	0	1	1.309	>0.05
切口液化或愈合不良	1	3	10.914	<0.05
共计*n*(%)	9(31.0)	12(37.5)	1.505	>0.05

名词解释

腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(LPD): 胰头十二指肠切除术包括探查、切除和消化系重建3个主要步骤. 探查是决定可否切除的必要步骤, 切除是将胰头部、胃幽门窦部、十二指全部和胆总管下段及区域淋巴结切除; 重建是将胆总管、胰管和胃分别与空肠吻合.

及医生熟练度的提高, 其手术时间有望进一步缩短, 但该技术目前应用难度依然较高, 对术者技术熟练度以及团队协作的默契程度均有较大要求, 且本例亦有2例患者因渗出多影响视野或分离困难中转开腹手术, 另1例因肿瘤浸润肠系膜上静脉开腹切除1 cm肠系膜上静脉并行血管吻合. 目前尚难以在全腹腔镜下完成消化系重建及血管吻合技术, 操作的高难度这也在一定程度上缩小了该术式的推广范围. 但该术式不会增加患者的住院时间和住院费用, 能够在保证患者恢复质量的同时降低其心理压力和经济负担, 有助于其预后的提高[12,13]. 最后, 我们对两组患者并发症发生情况进行了比较, 并发现腹腔镜手术能够显著降低患者切口液化或愈合不良的发生率, 且不会明显增加胆汁漏、腹腔感染风险, 说明腹腔镜下胰十二指肠切除术不仅能够促进患者的早期愈合, 更能够保证患者的早期下床活动, 避免因长期卧床导致的并发症, 进一步提高手术的安全性[14,15], 这主要得益于腹腔镜术式在切除前均于四个操作孔下完成, 在切除时才开放上腹部5-10 cm切口, 避免了切口的长时间暴露, 而开腹组除切口长达25 cm外, 还需对切口拉钩5 h以上, 这使得其切口暴露时间更长, 在增加感染风险的同时也不利于创面的早期恢复, 另外, LPD相对开腹手术的优越性不仅仅在切口小, 腹腔干扰小, 更重要的是腹腔镜的放大效应引导了更精细的解剖操作, 进而获得较高的手术质量. 此外, LPD术式能够对保留幽门起到积极作用, 这有助于防止术后消化系反流的发生, 进一步降低了患者胃肠道排空障碍等其他并发症的发生风险, 有助于手术安全性的进一步提高.

总之, LPD能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 具有良好的实用性、安全性, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一. 通过严格的训练后, 掌握腹腔镜下完成三重消化系重建及血管吻合技术, LPD将与开放手术没有多少差别.

4　参考文献

1　牟一平, 金巍巍. 腹腔镜胰十二指肠切除术的现状与展望. 中华外科杂志 2013; 51: 301-303

2　Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park do H, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Park KM, Lee YJ. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy:

同行评价

本文章弥补了目前临床关于LPD研究较少的空白, 且有着相对较多的病例资料, 可靠性较强, 并得出了可靠的结论, 为今后LPD术式的开展及技术的提高打下了良好的基础.

improvement with surgical experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 95-103 [PMID: 22752284 DOI: 10.1007/s00464-012-2427-9]

3 卫洪波, 魏波, 郑宗珩, 黄勇, 黄江龙, 方佳峰. 腹腔镜与开放胰十二指肠切除术疗效的对比观察. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 465-468

4 Drymousis P, Raptis DA, Spalding D, Fernandez-Cruz L, Menon D, Breitenstein S, Davidson B, Frilling A. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 397-406 [PMID: 24245906 DOI: 10.1111/hpb.12162]

5 Poves I, Burdio F, Alonso S, Seoane A, Grande L. Laparoscopic pancreas-sparing subtotal duodenectomy. *JOP* 2011; 12: 62-65 [PMID: 21206106 DOI: 10.1245/s10434-012-2729-0]

6 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇. 腹腔镜下十二指肠腺癌治疗中的应用. 临床外科杂志 2013; 20: 689-691

7 王小明, 胡明华, 孙卫东. 肠系膜上静脉–门静脉序贯式径路在腹腔镜胰十二指肠切除术中的应用. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 357-360

8 Shamiyeh A, Gabriel M. Laparoscopic resection of gastrointestinal neuroendocrine tumors with special contribution of radionuclide imaging. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15608-15615 [PMID: 25400444 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15608]

9 周涛, 郝伏龙, 张伟. 完全腹腔镜与开腹手术行胰十二指肠切除的临床效果比较. 实用医院临床杂志 2013; 10: 185-187

10 许军, 李正天, 刘春富. 保留脾和幽门的腹腔镜全胰十二指肠切除术1例报告. 中国微创外科杂志 2014; 14: 669-672

11 Corcione F, Pirozzi F, Cuccurullo D, Piccolboni D, Caracino V, Galante F, Cusano D, Sciuto A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. *Surg Endosc* 2013; 27: 2131-2136 [PMID: 23355144 DOI: 10.1007/s00464-012-2728-z]

12 龚连生, 李媛媛, 李维军. 腹腔镜和开腹行胰十二指肠切除手术疗效的Meta分析. 中国内镜杂志 2014; 20: 356-360

13 李瑞阳, 黄强, 林先盛. 胰十二指肠切除术的开腹和微创手术方法疗效的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3690-3698

14 李永彬, 王昕, 王明俊. 腹腔镜与开腹手术影响胰十二指肠切除术后胃排空延迟的对比研究. 中华外科杂志 2013; 51: 304-307

15 Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, Ruszniewski P, Levy P, Belghiti J. Hand-assisted laparoscopic total pancreatectomy: a report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 539-544 [PMID: 23551033 DOI: 10.1089/lap.2012.0459]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2629

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2629-2636
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析

丁叶舟, 刘 菲, 但自力

丁叶舟, 刘菲, 但自力, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
丁叶舟, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 此研究由但自力设计; 研究过程由丁叶舟完成; 文献筛选与质量评价由丁叶舟、刘菲及但自力完成; 数据的提取与统计分析由丁叶舟与但自力完成; 本论文写作由丁叶舟完成.
通讯作者: 但自力, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.
dzlzg7061@qq.com
电话: 027-83663334
收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-04-08
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-06-08

Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials

Ye-Zhou Ding, Fei Liu, Zi-Li Dan

Ye-Zhou Ding, Fei Liu, Zi-Li Dan, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Correspondence to: Zi-Li Dan, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. dzlzg7061@qq.com
Received: 2015-03-23 Revised: 2015-04-08
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To compare the efficacy of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide *vs* PPIs alone for the treatment of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection (ESD).

METHODS: Keyword and MeSH searches of PubMed, EMBASE, OVID, Cochrane Library, Wanfang Database and CNKI from the inception of each database to February 2015 were performed to identify all available randomized controlled trials comparing the effects of PPIs plus rebamidide and PPIs alone on healing ulcers after ESD. Two independent reviewers assessed the studies for inclusion and exclusion based on methodological quality criteria.

RESULTS: A total of five studies involving 670 patients were included. The pooled data suggested a significantly higher rate of ulcer healing after ESD among patients treated with PPIs plus rebamipide than those treated with PPIs alone (OR = 2.68, 95%CI: 1.81-3.97). The combination therapy was found to be significantly more effective than the use of PPIs alone for all ESD ulcers greater than 20 mm in size (OR = 4.77, 95%CI: 2.22-10.26). The ulcer reduction rate in the combination group was higher than that in the PPI alone group after four weeks of treatment (MD = 68.39, 95%CI: 35.73-101.05).

CONCLUSION: The results of this meta-analysis indicate that the combination therapy of PPIs plus rebamipide is more efficient than PPI monotherapy in healing ESD-induced ulcer, particularly large ulcers. However, more high-quality trials are needed to confirm these findings.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种能安全地将较大的病灶完整、大块切除的治疗方法, 其治疗效果与外科手术相当. ESD治疗术后会出现深而大的溃疡, 并可能出现出血、穿孔等一系列严重的并发症. 质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)是目前治疗ESD术后溃疡最有效的药物. 瑞巴派特是主动型新一代的胃黏膜保护剂, 其在溃疡愈合方面效果显著. PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的相关研究对临床诊疗工作具有重要的指导意义.

同行评议者
蔡全才, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

研发前沿
虽然ESD术后溃疡的合理化治疗已成为当前消化病学领域关注的热点之一, 但是相关临床药物治疗效果的循证医学证据相对匮乏. 许多研究试图阐明PPI和瑞巴派特联合与PPI单独治疗ESD术后溃疡疗效的差异, 但已完成的研究样本量偏小, 且结论并不完全一致; 因此Meta分析可以发挥出整合小样本研究得出相对可靠结论的优势.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Proton-pump inhibitors; Rebamipide; Meta-analysis

Ding YZ, Liu F, Dan ZL. Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2629-2636 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2629.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2629

摘要

目的: 比较质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)、瑞巴派特(rebamipide)联合与单用质子泵抑制剂治疗内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后溃疡的疗效.

方法: 用关键词或主题词检索PubMed、EMBASE、OVID、Cochrane Library、万方数据库和CNKI中国期刊全文数据库以获得有关比较PPI、瑞巴派特联合与单用PPI治疗ESD术后溃疡疗效的随机对照试验. 检索时间从建库至2015-02. 根据纳入和排除标准由2名研究者独立进行文献质量评价.

结果: 纳入的5项研究包括了670例患者. 分析结果显示: PPI联合瑞巴派特治疗ESD术后溃疡患者的溃疡愈合率明显高于单独使用PPI治疗的患者(OR = 2.68, 95%CI: 1.81-3.97). 对于直径>20 mm的溃疡, 联合治疗的疗效明显优于单独使用PPI治疗(OR = 4.77, 95%CI: 2.22-10.26). 治疗4 wk后, 联合治疗组的溃疡缩减率高于PPI单独治疗组(MD = 68.39, 95%CI: 35.73-101.05).

结论: 本Meta分析结果显示: PPI与瑞巴派特联合治疗组愈合ESD术后溃疡的效果优于单独使用PPI治疗组, 尤其对于大溃疡亦是如此. 但是, 上述结论仍需要更多高质量的研究去证实.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 质子泵抑制剂; 瑞巴派特; Meta分析

核心提示: 相比单独使用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)的患者, PPI与瑞巴派特(rebamipide)联合治疗内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)术后溃疡, 尤其是直径>20 mm的溃疡, 能更有效的促进溃疡愈合.

丁叶舟, 刘菲, 但自力. 质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2629-2636 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2629.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2629

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是在内镜黏膜切除术(endoscopic submucosal resection, EMR)的基础上使用内镜下专用高频电刀及其他辅助设备对>2 cm的病变进行黏膜下剥离的内镜微创技术. ESD技术能安全地将较大的病灶完整、大块切除, 治疗效果与外科手术相同, 并具有操作时间短、恢复快、住院时间短、医疗费用低等优点. 在我国, 该技术日益普及, 已成为消化系早期癌症及癌前病变的常见治疗方法[1-3]; 但是ESD治疗术后会出现深而大的溃疡, 并可能出现出血、穿孔等一系列严重的并发症. 质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)是目前治疗ESD术后溃疡最有效的药物; 而瑞巴派特亦是主动型新一代的胃黏膜保护剂, 不仅能促进胃黏膜内源性前列腺素合成, 而且能够清除自由基、抑制炎症. 部分国外文献报道[4]瑞巴派特在促进胃溃疡愈合方面疗效显著, 国内PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡在临床上的应用也日益普遍; 但是当前关于PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的研究样本量较小, 结论并不完全一致, Meta分析可以通过整合小样本研究而得出可靠的结论. 此项Meta分析的目的在于对PPI联合瑞巴派特与单用PPI治疗ESD术后溃疡的治疗效果进行评价.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)在PubMed、EMBASE、OVID、Cochrane Library、万方数据库和CNKI中国期刊全文数据库中检索2015-02之前已发表的有关比较PPI、瑞巴派特联合与单用PPI治疗ESD术后溃疡疗效的随机对照试验. 英文检索词为: ESD, post ESD ulcer, Proton-pump inhibitors, RCT, endoscopic submucosal dissection, ESD, ulcer, proton pump inhibitors, PPI, rebamipide, esomeprazole, pantoprazole, omeprazole, rabeprazole, lansoprazole. 中文检索词为: 内镜黏膜下剥离术、内镜黏膜下剥离术随机对照试验、内镜黏膜下剥离术溃疡、PPI、ESD

术后溃疡、瑞巴派特、奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、随机对照试验或研究; (2)对所获文献文题、摘要、所用的关键词以及主题词进行分析, 以进一步确定文献检索的关键词; (3)根据相关主题词、关键词进行数据库检索, 如果摘要初步符合纳入标准, 则进一步查找并阅读全文; (4)通过所获文献后附参考文献手工检索; (5)对于搜索不到全文的联系作者索取, 未索取成功者剔除.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究类型: 随机对照试验; (2)研究对象: ESD治疗术后患者, 性别、年龄、人种、国籍等不限; (3)干预措施: PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡组; 单独使用PPI治疗ESD术后溃疡组; (4)给药方式: 静脉滴注及口服; (5)结局指标: 术后溃疡总体愈合率(根据Sakita-Fukutomi分期, 溃疡处于S_1期); 根据两组溃疡大小对比治疗后溃疡愈合情况; 两组溃疡初始大小; 治疗4 wk后两组溃疡大小. 排除标准: (1)文献类型为动物试验、非随机对照试验、综述、评论、述评、会议报道; (2)研究对象年龄<18岁或进行维持治疗的患者; (3)试验组受试对象并非同时服用PPI和瑞巴派特或服药中断; (4)资料不全面、设计不合理、重复报道的文献.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 由研究者进行文献质量评价, 应用Cochrane协作网推荐的方法进行评价, 主要内容为: (1)随机分配方法是否合理充分; (2)分配隐藏是否合理充分; (3)盲法是否采用; (4)是否合理描述了失访和退出情况, 是否进行了意向性治疗分析. 应用Jadad评分对入选文献进行评分, 1-2分为低质量文章, 3-5分为高质量文章[5].

统计学处理 系统分析采用Cochrane协作组提供的RevMan5.3, 运用软件中的I^2进行各研究间的异质性检验. 对二分类变量选择比值比OR作为效应指标, 若研究间存在异质性(I^2>50%), 采用随机效应模型及DerSimonian-Laird法, 并对其异质性来源进行分析, 必要时根据可能出现的异质性因素进行亚组分析. 若无异质性(I^2<50%)则采用固定效应模型及Mantel-Haenszel法. 对数值变量选择均数差(mean difference, MD), 若研究间存在异质性(I^2>50%), 采用随机效应模型及D-L法, 若无异质性(I^2<50%)则采用固定效应模型及倒方差法. 对纳入的文献进行敏感性分析, 即: 将纳入研究逐一去除后, 重新进行Meta分析, 比较前后合并效应间有无显著性差异. 如果纳入研究数量达到5个, 需要绘制漏斗图来评估有无潜在的发表偏倚. P<0.05为差异有统计学意义[6].

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献324篇, 其中中文8篇, 英文316篇. 剔除重复发表及明显不符合纳入标准的文献篇, 经阅读文题和摘要, 纳入19篇文献. 进一步查找和阅读全文, 排除其中的非随机对照试验和无对照组的临床试验后, 最终纳入5篇英文文献[7-11], 共670个病例, PPI与瑞巴派特联合治疗组339例, PPI单独治疗组331例. 所有纳入研究的基本特征和质量评价详如表1, 文献筛选流程如图1.

2.2 Meta结果

2.2.1 PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比: 所纳入的5项RCT[7-11]均报道ESD术后溃疡总愈合率, 在联合治疗组的317例患者中有115例患者溃疡愈合, 所占比例为36.28%. 在PPI单独治疗组的318例患者中有63例患者溃疡愈合, 所占比例为19.81%. χ^2和I^2数据显示试验间无异质性(χ^2 = 4.59, P = 0.33, I^2 = 13%), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果显示两组溃疡总愈合率差异有统计学意义(OR = 2.68, 95%CI: 1.81-3.97, P<0.00001), 说明联合治疗组的溃疡愈合率明显优于PPI单独治疗组. 其Meta森林图及漏斗图如图2, 3, 图3所示漏斗图不是左右对称的图形, 提示可能存在发表偏倚, 也可能与临床研究中的异质性或者研究的方法学异质性有关.

2.2.2 根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况: 共有2项RCT[9,10]纳入本项研究共146例患者, 其中联合治疗组患者74例, PPI单独治疗组72例. χ^2和I^2数据示试验间无异质性(χ^2 = 1.50, P = 0.22, I^2 = 33.2%), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果显示: 无论是对于直径>40 mm的溃疡(OR = 12.66, 95%CI: 2.04-78.70), 还是对于直径在20-40 mm的溃疡(OR = 3.58, 95%CI: 1.51-8.52), 联合治疗组的溃疡愈合率明显高于PPI单独治疗组. 其Meta森林图如图4.

2.2.3 两组溃疡初始大小及治疗4 wk后溃疡

相关报道

Xiong等采用Meta分析方法证实PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的疗效优于单独使用PPI治疗的患者, 治疗期间未出现药物相关的溃疡出血或其他并发症, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与否并不影响ESD术后溃疡的愈合.

创新盘点

PPI是治疗ESD术后溃疡的常用药物, 瑞巴派特的应用也日益普遍. 两者联合治疗可能产生更佳效果. 本文通过Meta分析将联合治疗组与PPI组患者的溃疡总愈合率、根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况、溃疡初始大小及治疗4 wk后溃疡大小进行了比较全面的、系统的评价, 为临床治疗提供参考依据.

表 1 纳入研究的质量评价和基本特征

纳入研究	样本量	分组	性别 (男/女)	中位年龄 (岁)	剂量 (每日)	治疗时间 (wk)	Jadad 评分
Kato[9]等2010	62	PPI+瑞巴派特	31(20/11)	73(50–87)	PPI+瑞巴派特300 mg	4	4
		PPI	31(24/7)	73(57–82)	奥美拉唑20 mg/雷贝拉唑10 mg		
Fujiwara[7]等2011	61	PPI+瑞巴派特	30(21/9)	68 ± 7	PPI+瑞巴派特300 mg	8	4
		PPI	31(24/7)	69 ± 7	奥美拉唑20 mg/雷贝拉唑20 mg		
Kobayashi[11]等2012	170	PPI+瑞巴派特	85(66/19)	70.0 ± 9.0	PPI+瑞巴派特300 mg	4–6	4
		PPI	85(68/17)	70.9 ± 9.0	兰索拉唑30 mg/雷贝拉唑20 mg		
Shin[8]等2012	290	PPI+瑞巴派特	148(101/47)	63.4 ± 10.0	PPI+瑞巴派特300 mg	4	4
		PPI	142(98/44)	64.9 ± 10.2	泮托拉唑40 mg		
Araki[10]等2012	87	PPI+瑞巴派特	45(30/15)	71(45–87)	PPI+瑞巴派特300 mg	4	3
		PPI	42(30/12)	69.5(52–85)	奥美拉唑20 mg/兰索拉唑30 mg/雷贝拉唑10 mg	4	3

PPI: 质子泵抑制剂.

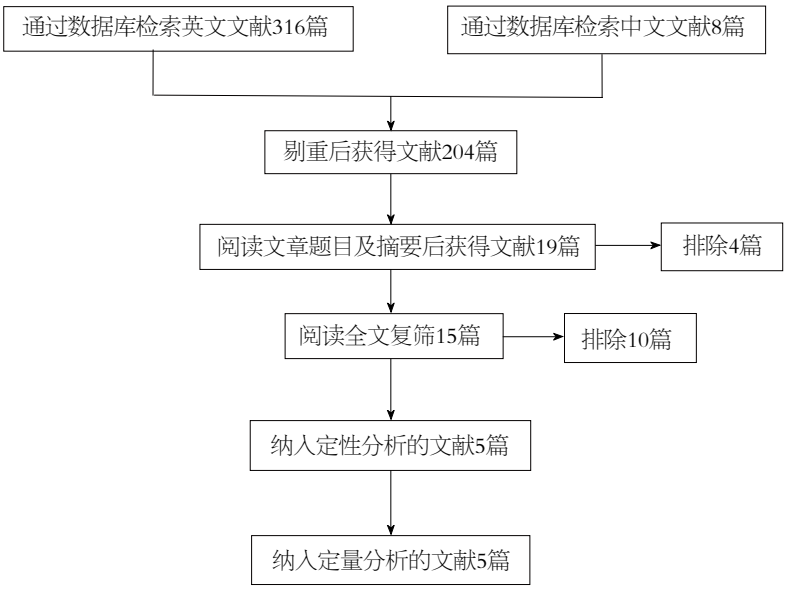


图 1 文献筛选流程及结果.

大小的对比: 所纳入的2项研究[7,8]包含316例患者, 其中联合治疗组156例, PPI单独治疗组160例. 两组溃疡初始大小的χ^2和I^2数据示试验间无异质性($\chi^2 = 0.14$, $P = 0.71$, $I^2 = 0\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果示: 两组患者溃疡初始大小差异无统计学意义(MD = -4.46, 95%CI: -266.61-257.69, $P = 0.97$). 说明两组溃疡初始大小无明显差异. 其Meta森林图如图5. 治疗4 wk后两组溃疡大小的χ^2和I^2数据示试验间无异质性($\chi^2 = 0.80$, $P = 0.37$, $I^2 = 0\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果示: 治疗4 wk后两组患者溃疡大小差异有统计学意义(MD = 68.39, 95%CI: 35.73-101.05, $P<0.0001$). 说明联合治疗组的溃疡缩减率明显优于PPI单独治疗组. 其Meta森林图如图6.

2.2.4 不良反应: 1篇研究[7]报道联合治疗组中未出现不良反应, PPI单独治疗组出现1例ESD术后15 d延迟出血. 3篇研究[9-11]未报道不良反应. 1篇研究[8]报道有31例患者因延迟出血而被

表 2　两组溃疡总体愈合率的敏感性分析Meta分析结果

逐一去除	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
			χ^2值	*P*值	*Z*值	*P*值
Kato[9]等2010	2.53	1.66–3.87	4.05	0.26	4.29	<0.0001
Fujiwara[7]等2011	2.47	1.63–3.75	3.28	0.35	4.27	<0.0001
Kobayashi[11]等2012	2.95	1.90–4.58	3.69	0.30	4.82	<0.00001
Shin[8]等2012	3.33	1.99–5.57	2.89	0.41	4.59	<0.00001
Araki[10]等2012	2.42	1.58–3.70	3.14	0.37	4.05	<0.0001

应用要点

ESD术后溃疡具有创面深、修复时间长等特点, 其与消化性溃疡的药物治疗效果存在差异; 而PPI、瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡能有效地促进溃疡愈合、溃疡面积缩小.

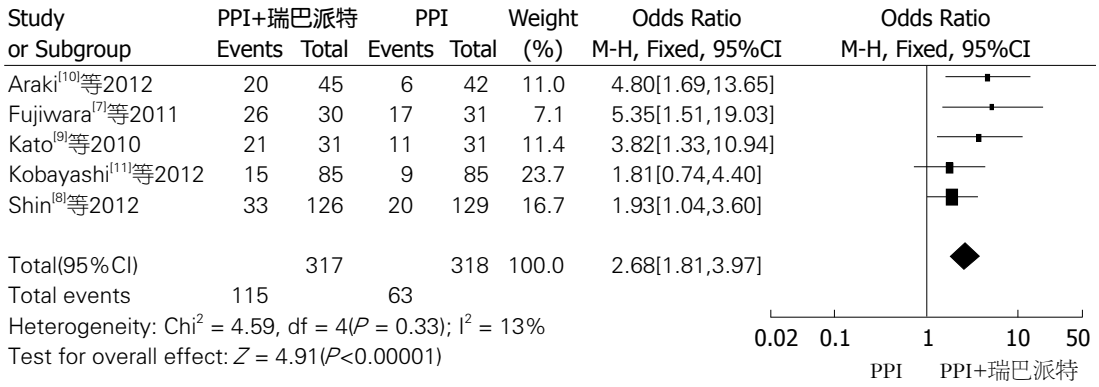


图 2　PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

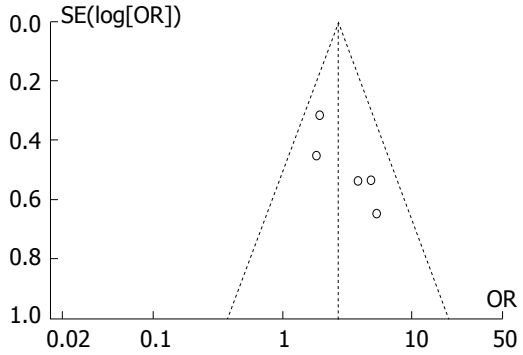


图 3　PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比漏斗图. PPI: 质子泵抑制剂.

排除研究.

2.2.5 敏感性分析: 将纳入的5篇研究[7-11]逐一去除, 其余4篇研究的溃疡总愈合率合并效应量与总合并效应量差异不大, 说明研究结果稳定性较好(表2).

3 讨论

ESD的广泛开展使过去只能由外科手术治疗的胃肠道肿瘤性疾病能够在内镜下得到治疗, 而且相比EMR, ESD能更完整、彻底地切除病变[12]. 目前临床上最常用的抑酸药物主要有PPI和H2受体拮抗剂(H2 receptor antagonists, H2RA)两类. 由于PPI抑酸作用显著优于H2受体拮抗剂, 所以在临床上使用更广泛. PPI在ESD术后溃疡的治疗中的应用已有较多的临床研究, 并且有多项研究结果表明: PPI治疗ESD术后溃疡的效果优于H2受体拮抗剂[13-16]. 尽管如此, 一些研究结果仍显示: 单用PPI对低酸排量(如严重的萎缩性胃炎)的患者治疗效果有限[7]. 因为胃酸分泌并不是决定溃疡愈合的唯一因素, 所以在使用PPI的同时, 联合使用黏膜保护剂是必要的. 瑞巴派特是兼有胃黏膜保护和抑制炎症损伤两方面作用的新型药物, 对胃炎、胃溃疡具有良好疗效, 能减轻非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染引起的胃黏膜损伤. 瑞巴派特既能促进黏膜内源性前列腺素合成, 增加黏液分泌量, 促进细胞增生和成熟, 从而增强胃黏膜的防御功能; 又能抑制炎性细胞因子、氧自由基和一氧化氮对胃黏膜的继发性损伤, 削弱他们对上皮细胞的破坏作用. 有部分研究结果表明: 不论*H. pylori*感染与否, 瑞巴派特均可通过促进胃黏膜内源性前列腺素合成、增加上皮细胞内黏液分泌、增强胃黏膜防御功能而达到提高胃溃疡组织学愈合质量的目的[12]. 因此,

名词解释

瑞巴派特: 是一种多靶点调节胃黏膜防御机制的细胞保护性药物, 其不仅能作用于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体促进其表达, 激活环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶信号途径, 增加胃黏膜上皮细胞内源性前列腺素合成, 还能清除激活的氧自由基、抑制细胞凋亡、加强上皮屏障作用、减少炎症因子产生, 从而促进胃黏膜损伤的修复.

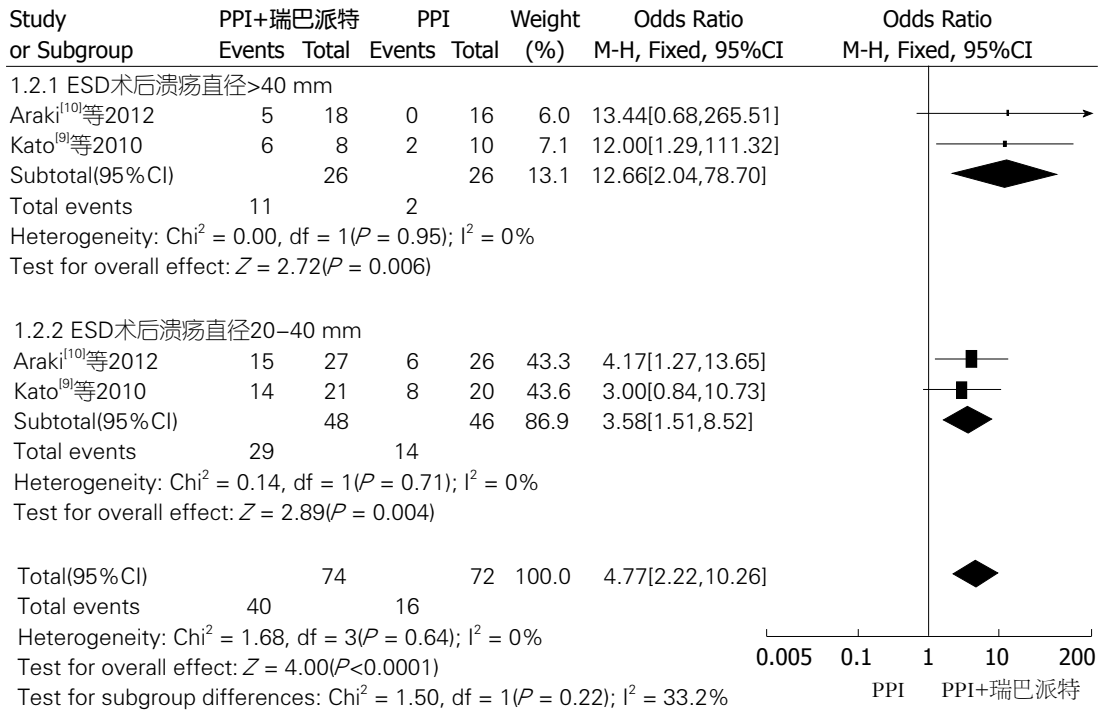


图 4 根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况. PPI: 质子泵抑制剂.

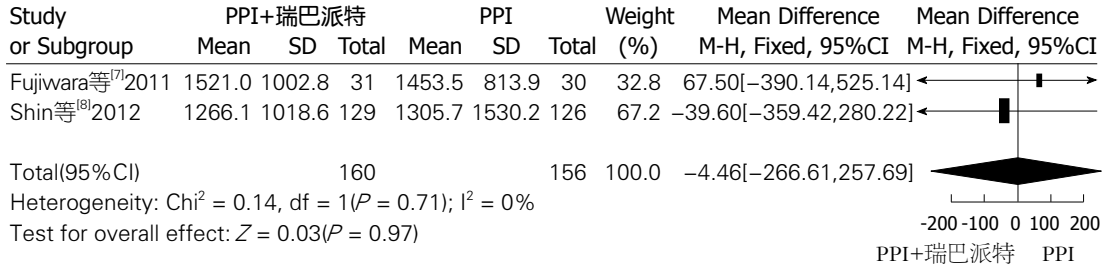


图 5 两组溃疡初始大小的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

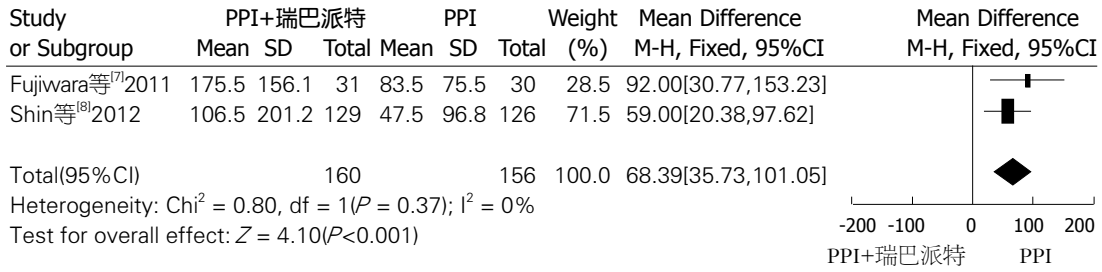


图 6 治疗4 wk后溃疡大小的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

本文对目前已发表的关于PPI和瑞巴派特治疗ESD术后溃疡的随机对照试验文献进行了Meta分析, 以便为临床合理用药提供依据.

本文纳入5个PPI和瑞巴派特联合治疗组与单独使用PPI治疗组进行对比的RCTs[7-11], Meta分析的结果显示: PPI和瑞巴派特联合治疗组无论是溃疡总愈合率(P<0.00001)、根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况(P = 0.22), 还是治疗后溃疡大小的缩减率(P<0.0001), 治疗效果均优于单独使用PPI治疗组. 对两组溃疡总体愈合率进行敏感性分析后, 分析结果无本质改变. 2项研究[6,8]报告了不良反应, 仅有1项[7]研究报告了单独使用PPI治疗组中1例出血. 本项研究较全面的检索了目前已发表的PPI和瑞巴

派特联合治疗ESD术后溃疡的RCTs. Meta分析的偏倚主要包括选择偏倚、发表偏倚、语言偏倚等. 本研究中, 所有的资料收集、统计分析均由两名研究者独立做出, 并与第三名研究者协商解决不统一的意见, 最大程度上避免了选择偏倚. 我们仅纳入了发表语言为英语的研究, 可能存在语言偏倚, 但Jüni等[17]的回顾性分析指出: 排除非英语发表的研究对总效应估计影响较小. 由于本次纳入的RCTs样本量较少, 且Meta分析为二次研究, 结果证据强度依赖于纳入RCTs的质量, Meta分析在设计、资料收集、质量评价、统计分析可存在偏倚, 因而在评价PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效时可能存在一定局限性.

总之, 相比单独使用PPI的患者, PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡能更有效的促进溃疡愈合和加快溃疡面积缩小[18-23]. 由于纳入RCTs少, 存在一些方法学上的局限性, 并且缺乏我国的相关随机对照试验数据, 因此应慎重对待本评价结论. 今后有必要在中国开展大样本、多中心、高质量的RCT, 以进一步验证上述结论.

4 参考文献

1 孙会会, 陈莹, 许树长, 王志荣, 张霞. 内镜黏膜下剥离术在上消化道相关病变的应用. 中国内镜杂志 2012; 18: 799-804

2 马丽黎, 陈世耀. 内镜黏膜下剥离术治疗上消化道病变. 胃肠病学 2008; 13: 495-498

3 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. 诊断学理论与实践 2012; 11: 531-535

4 Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Suzuki H, Joh T, Yoshikawa T, Higuchi K, Haruma K, Murakami K, Kobayashi K. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007; 42: 690-693 [PMID: 17701133 DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2]

5 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]

6 刘关键, 吴泰相, 康德英. Meta-分析中的统计学过程. 中国临床康复 2003; 7: 538-539

7 Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Kawakami F, Itoh T, Yoshida M, Kutsumi H, Azuma T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol* 2011; 46: 595-602 [PMID: 21359522 DOI: 10.1007/s00535-011-0372-3]

8 Shin WG, Kim SJ, Choi MH, Kim KO, Jang HJ, Park CH, Baek IH, Kim KH, Baik GH, Kae SH, Kim JH, Kim HY. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 739-747 [PMID: 22281110 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.004]

9 Kato T, Araki H, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Tomita E, Nagaki M, Moriwaki H. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection--a randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2010; 45: 285-290 [PMID: 19957195 DOI: 10.1007/s00535-009-0157-0]

10 Araki H, Kato T, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Nakanishi T, Sugiyama T, Tomita E, Moriwaki H. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size > 40 mm. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 185-188 [PMID: 23170045 DOI: 10.3164/jcbn.12-14]

11 Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 119-126 [PMID: 21842241 DOI: 10.1007/s10620-011-1850-4]

12 陈晓宇, 施尧, 彭延申, 马耀宙, 邱德凯. 瑞巴派特可提高胃溃疡的组织学愈合质量. 胃肠病学 2007; 12: 274-278

13 Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, Kato M, Tatsumi K, Masuda E, Tamai C, Yamamoto S, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1610-1616 [PMID: 17403076 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01197.x]

14 Imaeda H, Hosoe N, Suzuki H, Saito Y, Ida Y, Nakamura R, Iwao Y, Ogata H, Hibi T. Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and promotion of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1267-1272 [PMID: 21805066 DOI: 10.1007/s00535-011-0447-1]

15 Ye BD, Cheon JH, Choi KD, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 837-843 [PMID: 16918888 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03050.x]

16 Yang Z, Wu Q, Liu Z, Wu K, Fan D. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized trials. *Digestion* 2011; 84: 315-320 [PMID: 22075541 DOI: 10.1159/000331138]

17 Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-

同行评价

PPI、瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效是否优于单用PPI治疗的疗效尚存争议. 已发表的RCT研究结果并不一致, 且样本量较小. 所以, 很有必要进行Meta分析, 以得出更为可信的结论. 该研究设计合理, 资料分析方法基本正确, 结果较可靠, 结论较为可信.

analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 115-123 [PMID: 11914306 DOI: 10.1093/ije/31.1.115]
18 Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009; 41: 299-303 [PMID: 19340731 DOI: 10.1055/s-0029-1214530]
19 Wang J, Guo X, Ye C, Yu S, Zhang J, Song J, Cao Z, Wang J, Liu M, Dong W. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med* 2014; 53: 1243-1248 [PMID: 24930641 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2160]
20 Lee SY, Kim JJ, Lee JH, Kim YH, Rhee PL, Paik SW, Rhee JC. Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 213-217 [PMID: 15278047 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01683-9]
21 Gotoda T. Optimal duration of proton pump inhibitor for healing artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 266-268 [PMID: 22198705 DOI: 10.1007/s10620-011-2018-y]
22 Xiong J, Lai S, Zhang P, Li Q, Wei Y, Yang Y, Wang T, Liu L, Ma X, Chen D. Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e64 [PMID: 25211045 DOI: 10.1097/MD.0000000000000064]
23 Fujishiro M, Chiu PW, Wang HP. Role of antisecretory agents for gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 86-93 [PMID: 23368844 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01370.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2637

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2637-2642
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李 剑, 马鹏飞

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞, 郑州大学附属肿瘤医院普通外科 河南省郑州市 450003
曹养辉, 住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤临床外科治疗的研究.
作者贡献分布: 本课题设计由韩广森与曹养辉完成; 赵玉洲、顾焱晖、李剑及马鹏飞负责写作指导; 本文写作及分析由曹养辉完成.
通讯作者: 韩广森, 主任医师, 450003, 河南省郑州市东民路127号, 郑州大学附属肿瘤医院普通外科.
hnhanguangsen@126.com
电话: 0371-65588142
收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-01
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-06-08

Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis

Yang-Hui Cao, Guang-Sen Han, Yu-Zhou Zhao, Yan-Hui Gu, Jian Li, Peng-Fei Ma

Yang-Hui Cao, Guang-Sen Han, Yu-Zhou Zhao, Yan-Hui Gu, Jian Li, Peng-Fei Ma, Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Correspondence to: Guang-Sen Han, Chief Physician, Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University, 127 Dongmin Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. hnhanguangsen@126.com
Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-01
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To describe a surgical method using the linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis.

METHODS: Clinical data for 76 patients who underwent transverse lumen colostomy apothesis, including 37 cases receiving extraperitoneal stoma apothesis surgery (control group) and 39 cases receiving colostomy apotheosis using a linear cutting stapler (observation group), from December 2012 to December 2014 at Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University were analyzed retrospectively in terms of operative time, blood loss, postoperative complications, postoperative mortality, and time to postoperative exhaust/defecation.

RESULTS: No perioperative deaths occurred. The operative time, blood loss and time to postoperative exhaust/defecation did not differ significantly between the two groups. The overall incidence of postoperative complications was lower in the observation group, but the difference was not significant. The incidence of anastomotic leakage/stenosis was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Although there was no difference in the overall incidence of complications between the two surgical methods, use of the linear cutting stapler significantly reduced the incidence of anastomotic stricture/fistula. Therefore, the application of the linear cutting stapler in transverse colon stoma apothesis deserves further research.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Surgery; Preventive stoma; Stoma apothesis; Linear cutting stapler

Cao YH, Han GS, Zhao YZ, Gu YH, Li J, Ma PF. Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2637-2642 URL: http://www.

背景资料
随着人们生活质量要求的提高, 越来越多的患者在造瘘因素解除后会选择行造口还纳术, 但许多医师常把造口还纳术视为简单的肠吻合术, 殊不知其一旦还纳失败会给患者生理及心理带来极大的创伤, 本研究旨在通过与常用还纳术式相比, 旨在为临床医生介绍一种简便、安全的术式.

同行评议者
王凤山, 教授, 中国医科大学附属第一医院普外一科

研发前沿
对于造口还纳术, 多数文献介绍其术后并发症的原因及预防方法或还纳时机, 少有针对还纳方式讨论的文章, 寻找一个更加安全、简便的还纳方式应成为临床工作中的重点.

wjgnet.com/1009-3079/23/2637.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2637

摘要

目的: 介绍一种应用直线切割吻合器行腹膜外还纳术在低位直肠癌前切除术后横结肠双腔造口还纳中的应用方法.

方法: 回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 对两组患者的手术时间、术中出血量、术后并发症、术后病死率、术后排气排便时间等指标进行回顾性分析.

结果: 76例行造口还纳患者中均无围手术期死亡病例. 对照组与实验组相比, 在平均手术时间、术中出血量、平均术后排气排便时间上对比差异无统计学意义(P>0.05); 在术后总体并发症者发生率上, 两组对比观察组并发症发生率虽有下降但差异无统计学意义(P>0.05); 但是在吻合口瘘/狭窄上, 两组对比差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 在低位直肠癌前切除术后的横结肠双腔造口还纳手术方式中, 当行腹膜外手工吻合还纳吻合口不满意时, 应用直线切割吻合器还纳可作为一种备选方案, 避免了进入腹腔操作行还纳手术, 减少了对手术对腹腔情况的干扰, 可在临床上推广使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠癌; 手术; 预防性造口; 造口还纳; 直线切割吻合器

核心提示: 本研究通过与常用的还纳术式对比, 应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳, 不仅不需进入腹腔即可完成整个还纳手术操作, 而且可明显改善患者术后吻合口狭窄/瘘的发生几率, 值得在临床中推广应用.

相关报道
丁俊涛等相关研究对造口还纳手术的时机、前提条件, 以及还纳操作中切口的选择、切口感染的预防及吻合方式的选择等方面进行了详细介绍, 避免了临床工作中盲目还纳, 提醒了我们要注重操作细节.

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞. 直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2637-2642 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2637.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2637

0 引言

近年来随着Heald等[1]和Williams等[2]对全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)和中低位直肠癌手术远端安全切缘范围的“2 cm的原则”被大家广泛接受, 并且术前新辅助治疗使一部分进展期肿瘤变小甚至达到肿瘤降期的效果[3,4], 以及双吻合器的推广应用和外科医生手术技巧的不断提升, 使中低位甚至超低位直肠癌手术保肛率不断提升[5-7]. 但随着中低位直肠癌保肛率的提升, 吻合口的张力、局部血运等因素的影响使术后吻合口瘘的发生率高达5%-24%[8,9]. 针对于此, 一些临床研究[10-12]发现, 对一些具有高危吻合口瘘的患者或发现吻合口瘘而经保守治疗未见明显好转者, 及时的行造瘘手术不仅可以保证手术安全性, 更能减少患者身体、心理创伤. 对于此类暂时性造瘘患者, 大多在其造瘘因素解除后需行造口还纳术. 在很多临床医师眼中, 造口还纳术常视为一种简单手术, 然而其并不是一个单纯的肠吻合手术, 其并发症发生率达10.0%-59.1%[13-15]. 现回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 为临床医生提供一种简便、安全的还纳术式. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)直肠癌低位前切除术后3 mo-2年; (2)行横结肠双腔造口患者; (3)检查吻合口无狭窄; (4)除外复发、转移可能. 回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 其中37例行腹膜外手工吻合还纳, 为对照组(A组), 39例应用直线切割吻合器还纳, 为观察组(B组). 两组患者一般资料相比差异无统计学意义, 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: A组: (1)体位: 患者取平卧位; (2)手术准备: 按感染切口处理, 自造口周围向造口处充分消毒手术区域、铺巾; (3)手术步骤: 在造口周围做椭圆形切口, 逐层切开皮肤及皮下组织, 锐、钝结合分开皮肤及皮下组织, 切除皮肤与黏膜之间的环状瘢痕组织, 逐层缝合关闭瘘口, 再浆肌层加针; 检查造口关闭处是否通畅及有无明显狭窄; 造口关闭处消毒, 并用生理盐水充分冲洗术区; (4)关腹: 更换手套, 止血充分后缝合切口, 视患者皮下脂肪层厚度决定是否放置皮下引流管, 结束手术. B组: (1)体位: 患者取平卧位; (2)手术准备: 按感

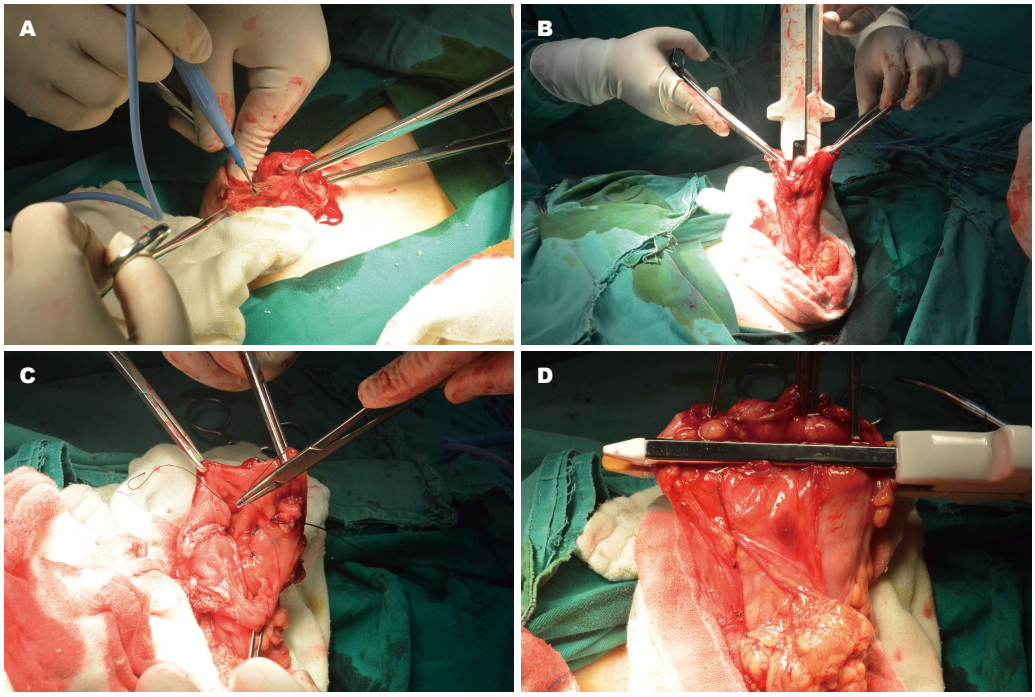


图 1　直线切割吻合器还纳手术相关操作过程. A: 游离肠管至足够长度; B: 肠腔置入直线切割吻合器并击发; C: 直视下吻合口腔内止血; D: 闭合残端.

表 1　术前患者临床资料

临床资料	A组	B组	*P*值
性别			>0.05
男	20	22	
女	17	17	
年龄(岁)			>0.05
>50	21	23	
≤50	16	16	
TNM分期			>0.05
Ⅰ期	5	7	
Ⅱ期	13	15	
Ⅲ期	19	17	
术前白蛋白水平(g/L)	32.3±1.5	32.8±1.8	>0.05
术前BMI(kg/m^2)	20.3±1.2	19.8±1.4	>0.05
术后化/放疗			>0.05
无	2	3	
有	35	36	

A组: 对照组; B组: 观察组. BMI: 体质量指数.

染切口处理, 自造口周围向造口处充分消毒手术区域、铺巾; (3)手术步骤: 紧贴造口周围皮肤纵向梭形切开, 逐层切开皮肤及皮下组织, 锐、钝结合游离肠管于腹壁的黏连, 充分游离出一段肠管后, 用两把组织钳上提肠管, 肠管周围用干纱垫给予保护, 避免肠内容物溢出污染术区, 检查远近端肠管间无小肠等组织后, 视术中肠管情况用直线切割吻合器一次或多次行造口远近端肠管的功能性端端吻合直达40-60 mm, 明视下对吻合口出血点进行加针止血后, 再次用直线切割吻合器闭合残端. 包埋残端; 造口关闭处消毒, 并用生理盐水充分冲洗术区(图1); (4)关腹: 更换手套, 止血充分后缝合切口, 视患者皮下脂肪层厚度决定是否放置皮下引流管, 结束手术.

1.2.2 观察指标: 手术时间、术中出血量、术后排气排便时间; 术后并发症发生率、吻合口瘘、吻合口狭窄及肠梗阻发生率.

统计学处理 采用统计学软件包SPSS16.0对数据进行统计学分析, 平均数采用mean±SD表示, 手术时间、术中出血量、术后排气排便时间采用独立样本*t*检验, 术后并发症发生率、吻合口瘘、吻合口狭窄及肠梗阻发生率采取χ^2检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 A组平均手术时间43.0 min±11.3 min, B组平均手术时间45.4 min±12.1 min, 两组手术时间对比差异无统计学意义; A组平均术中出血量64.3 mL±28.9 mL, B组平均术中出血量51.0 mL±30.2 mL, 两组对比差异无统计学意义.

2.2 术后患者恢复情况 A、B两组患者均治愈

创新盘点
本文通过回顾性分析两种术式, 虽两者在总体并发症发生率上差异无统计学意义, 这与其他文献报道相符, 但将各并发症分别进行统计学分析, 发现术后吻合口狭窄/瘘的发生几率上两者差异有统计学意义.

应用要点

本研究通过对比两种术式, 在术后吻合口狭窄/瘘的发生率上两者有统计学差异, 相对于常规术式, 直线切割吻合器还纳降低了患者术后吻合口狭窄/瘘的发生率, 提高了还纳的成功几率.

表 2 两组患者术后并发症情况 *n*(%)

分组	总体并发症发生率	吻合口狭窄/瘘发生率	肠梗阻发生率
A组	32.4(12/37)	10.8(4/37)	8.1(3/37)
B组	17.9(7/39)	0.0(0/39)	2.6(1/39)
*P*值	>0.05	<0.05	>0.05

A组: 对照组; B组: 观察组.

出院, 无围手术期死亡病例. 其中A组平均术后排气排便时间为3.7 d±1.1 d, B组平均术后排气排便时间为3.7 d±0.9 d, 两组比较差异无统计学意义.

2.3 术后并发症情况 A组术后发生并发症者12例, B组术后发生并发症者7例, 两组对比B组并发症发生率虽有下降但无统计学差异; A组4例出现吻合口狭窄/瘘, B组1例出现吻合口狭窄/瘘, 两组对比有统计学差异; A组术后3例出现肠梗阻, B组术后1例出现肠梗阻, 两组对比A组肠梗阻发生率虽低于B组, 但差异无统计学意义(表2).

3 讨论

对于行预防性造口患者, 如患者造口原因解除后, 大多患者需接受再次接受还纳手术, 但造口还纳并不是一种简单的肠肠吻合手术, 其并发症文献报道达10.0%-59.1%[13-15], 造口还纳手术的方式有多种, 既有开腹行还纳手术又有腹膜外还纳, 既有手工吻合还纳又有应用吻合器还纳, 既有经造口处还纳又有经腹直肌切口还纳. 需行造口还纳的患者多经历过多次手术创伤, 术后腹腔可能存在黏连情况, 开腹手术因其手术操作范围大, 部分患者术中分离黏连时造成肠壁副损伤, 增加了术后肠瘘及黏连性肠梗阻的可能, 而手工吻合腹膜外造口还纳因其不进入腹腔操作, 手术操作相对简单, 且已在第9版《佐林格外科手术图谱》中列为首选的还纳方式[16], 在临床上备受推崇.

有研究[17]表明吻合方式的选择对还纳术后并发症的发生率无影响, 但缺乏不同的手术方式对吻合口狭窄、吻合口瘘、肠梗阻等严重并发症的影响, 对于横结肠袢式双腔造口还纳患者, 切口选择上一般选择经造口处还纳[17]. 我们通过对既往行造口还纳的76例患者临床资料进行研究, 我们发现在横结肠双腔造口还纳术中, 应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳手术, 虽然在总体并发症发生率上其与手工吻合无差异性, 但其在吻合口狭窄/瘘的发生上要低于手工吻合腹膜外还纳. 探究其原因切除造口及其周围环状瘢痕组织, 造成肠壁缺损太大, 致使手工吻合后其吻合口狭窄的发生; 另外手工吻合时, 如我们过分考虑吻合口口径时加针过少, 则使吻合口瘘的几率升高, 如为预防吻合口瘘而过分加针时则又增加了吻合口狭窄的情况发生, 因此还纳术后吻合口瘘及狭窄的问题一直困扰着我们.

我们发现应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳手术, 只需充分游离造口周围肠管而不必进入腹腔, 于腹膜外即可完成整个手术操作过程, 通过近2年来临床病例资料的观察, 我们发现应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳, 于术中患者出血量、手术时间、术后排气排便时间上与手工吻合相比无统计学差异, 说明其是一种相对安全的操作, 不会因手术方式的改进对患者造成不必要的不良损伤.

在术后肠梗阻发生率上, 两组相比较虽然观察组发生率明显低于对照组, 但在统计学上无意义, 原因可能与样本量小有关. 手工吻合腹膜外还纳手术, 因其吻合口口径明显小于直线切割吻合器还纳手术, 吻合完成后其一旦出现吻合口水肿、肠管水肿等情况, 势必对肠道的通畅性造成影响, 进而导致患者肠梗阻的发生; 再者, 通过我们的临床观察发现, 造瘘患者远端肠管的长期旷置, 肠道呈退行性改变, 传输功能出现障碍, 术后也易出现不全肠梗阻, 此为所有还纳患者所面临的同样的困扰, 需行进一步的研究解决.

本研究显示, 虽然在总体并发症发生率上, 两组患者比较统计学上无差异, 但应用直线切割吻合器还纳仍有一定的优势, 此类情况可能出现与样本量小有关. 而在吻合口狭窄/瘘等严重并发症发生率上相比两组具有统计学意义, 说明应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳

手术较手工还纳吻合方式存在一定的优势. 分析其原因, 与手工吻合行腹膜外造口纳手术相比较, 虽然手工吻合使肠道顺应性更好, 但应用直线切割吻合器使吻合的满意程度要优于手工吻合, 并且用直线切割吻合器吻合时可根据吻合的满意程度一次或多次击发直线切割吻合器, 直达满意的吻合口口径, 这确保了术后吻合口的通畅程度, 即使患者术后肠壁及吻合口出现水肿亦能保证其通畅程度. 与手工吻合相比较, 其吻合口口径更大, 因此减小了术后吻合口狭窄发生的几率; 因其吻合口径足够大, 可充分加针固定, 从而避免了手工吻合还纳中存在担心吻合口狭窄而缝合加针不足, 导致吻合口瘘的顾虑. 因其吻合口足够通畅且可满意加针, 因此其在还纳还纳吻合口狭窄/瘘的发生几率上要明显优于手工吻合腹膜外还纳.

应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳术, 其不需进入腹腔进行操作, 降低了副损伤的发生概率, 操作相对简单, 但在临床操作中仍有一些细节需要注意: 击发直线切割吻合器之前应检查两吻合臂之间无小肠等脏器; 应用直线切割吻合器行功能性端端吻合时, 应在一次吻合完成后及时加针止血, 直视下行吻合口腔内加针止血不仅使止血更彻底, 更避免了盲目加针, 使吻合口血供受影响; 再者, 一旦吻合口残端闭合后, 系膜缘缝线不易外翻加针止血增加了吻合口出血的风险; 因其吻合口和切口关系较为密切, 建议术中皮下放置引流管行负压吸引, 可避免切口脂肪液化、感染等因素导致吻合口瘘的发生. 另外无论选择何种方式还纳, 都要确保造口因素解除后再行还纳手术, 所以术前的检查及查体工作尤为重要, 只有充分的术前检查及术前准备工作, 才能使手术的安全性得到提高. 术后密切观察患者腹部体征、切口情况, 及时发现异常信号并采取有效的干预措施, 降低还纳失败再次造瘘的几率.

总之, 应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳, 因不需进入腹腔操作即可完成整个还纳手术, 且可明显改善患者术后吻合口狭窄/瘘的发生几率, 值得在临床中推广应用. 但受制于技术开展时间较短, 病例较少, 一些统计学指标仍需后续进一步的研究.

4 参考文献

1 Heald RJ, Ryall R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *Br Med J* (Clin Res Ed) 1982; 284: 826-827 [PMID: 6802248 DOI: 10.1136/bmj.284.6318.826-e]

2 Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-154 [PMID: 6831156 DOI: 10.1002/bjs.1800700305]

3 Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, Apolone G, Cifani S, Tinazzi A. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. *Cancer* 1998; 82: 2135-2144 [PMID: 9610692]

4 O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300 [PMID: 9440756]

5 Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 1980; 88: 710-714 [PMID: 7434211 DOI: 0039-6060(80)90298-6]

6 李智, 赵玉洲, 韩广森, 任莹坤, 鲁朝敏, 顾焱晖. 改良双吻合器技术在60例超低位直肠癌切除术中的应用. 医药论坛杂志 2011; 32: 27-28

7 张发明, 曾庆良, 潘奕, 程晓明, 程家平, 谢铭. 双吻合技术在中低位直肠癌保肛手术中的临床应用. 中国现代普通外科进展 2008; 11: 32-35

8 Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-268 [PMID: 15273550 DOI: 00000658-200408000-00011]

9 Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjödahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-469 [PMID: 15521937 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657]

10 Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjödahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-214 [PMID: 17667498 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180603024]

11 Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1562-1567 [PMID: 19102343]

12 Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 479-488 [PMID: 19219439 DOI: 10.1007/s00384-009-0662-x]

名词解释

全直肠系膜切除术(TME): 直视下在骶前间隙中进行锐性分离, 保持包裹直肠系膜的盆筋膜脏层的完整无损, 以防癌细胞播散、种植和残留, 可有效降低局部复发率.

同行评价
文章针对横结肠双腔造口还纳术的术式进行临床研究, 具有一定先进性, 直面实际问题, 对临床医生有较好的参考价值.

13 李继延. 结肠造口还纳术后并发症的分析. 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 635-636
14 俞宏斌, 戴闯, 郝立强, 孟荣贵, 王宗立, 钟玲红, 朱炜. 结肠造口关闭术78例临床分析. 腹部外科 2008; 21: 161-162
15 García-Botello SA, García-Armengol J, García-Granero E, Espí A, Juan C, López-Mozos F, Lledó S. A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg* 2004; 21: 440-446 [PMID: 15665539 DOI: 10.1159/000083471]
16 周汉新. 佐林格外科手术图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 116-121, 148-149
17 丁俊涛, 罗东林, 童卫东, 刘宝华, 张连阳, 黄显凯. 肠造口还纳手术72例临床分析. 中华普通外科杂志 2011; 25: 1006-1007

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2643

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2643-2646
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例

马玉滨

马玉滨, 青海大学附属医院胃肠肿瘤科 青海省西宁市 810000
马玉滨, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的治疗研究.
作者贡献分布: 本课题的设计、研究过程、试剂的提供、数据分析及论文写作由马玉滨独立完成.
通讯作者: 马玉滨, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城东区同仁路29号, 青海大学附属医院胃肠肿瘤科.
mayubin101@126.com
电话: 0971-6230800
收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-06-08

Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction

Yu-Bin Ma

Yu-Bin Ma, Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Yu-Bin Ma, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengdong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. mayubin101@126.com
Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effect of surgical treatment of obstructing colon carcinoma.

METHODS: From August 2009 to August 2011, 117 patients with obstructing colon carcinoma received surgical treatment in Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University. A retrospective analysis was performed of operative time, intraoperative bleeding, time to first anal exhaust and postoperative complications. The improvement in quality of life after surgery was assessed. All patients were followed for 3 years, and the survival rates were calculated.

RESULTS: Mean operative time was 174.61 min ± 41.29 min. The volume of intraoperative bleeding was 128.82 mL ± 20.25 mL. The time to first anal exhaust was 4.17 d ± 1.25 d. The rate of postoperative mortality was 1.71%, and the incidence rate of postoperative complications was 11.30%. The quality of life improved significantly after treatment ($P < 0.01$). The 1- and 3-year survival rates were 76.32% and 62.20%, respectively.

CONCLUSION: Operation is the most effective treatment for patients with obstructing colon carcinoma. The patient's condition, tumor characteristics and the location of occlusion should be carefully assessed before operation and the operation indication should be strictly controlled to improve the cure rate in patients with colon cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Intestinal obstruction; Excision anastomosis; Gastrointestinal decompression

Ma YB. Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2643-2646 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2643.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2643

摘要

目的: 探讨手术治疗结肠癌合并肠梗阻的临床效果.

背景资料
近年来, 随着人们生活压力的加大、不良饮食生活习惯及环境等因素, 导致结肠癌发病率不断升高. 临床上, 结肠癌晚期通常会合并伴发肠梗阻, 这种情况起病隐匿, 虽然病情发展缓慢, 容易被患者所忽视. 一旦患者发病若未及时治疗则给患者的健康带来严重危害, 甚至死亡.

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

研发前沿
结肠癌合并肠梗阻在临床上较为常见, 由于该病起病症状不明显, 病情较重, 若没有得到较好的治疗, 患者预后差, 死亡率也较高. 因此, 合理的治疗手段及注意事项一直是临床医生关注的热点问题.

方法: 选取2009-08/2011-08来青海大学附属医院胃肠肿瘤科就诊的结肠癌合并肠梗阻患者117例, 回顾性观察患者的手术时间、术中出血量、肛门排气、术后并发症等情况; 比较患者术后生活质量改善情况; 所有患者随访3年, 观察其生存率情况.

结果: 患者手术时间为174.61 min±41.29 min, 术中出血量为128.82 mL±20.25 mL, 肛门排气时间为4.17 d±1.25 d. 患者术后死亡率为1.71%, 术后并发症的发生率为11.30%. 治疗后患者生活质量明显提高, 差异有统计学意义(P<0.01). 患者1、3年生存率分别为76.32%和62.20%.

结论: 手术为结肠癌合并肠梗阻患者的有效治疗手段, 但术前必须充分了解患者自身状况、肿瘤特点及梗阻部位等情况, 严格把握手术适应证, 提高治愈率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠癌; 肠梗阻; Ⅰ期结肠癌切除吻合术; 胃肠减压

核心提示: 近年来, 结肠癌发病率有逐年增高的趋势, 其引起的肠梗阻也逐渐增多, 结肠癌合并肠梗阻病情危重, 预后较差. 本研究发现, 手术是治疗该病的有效方法, 但是必须严格了解患者情况, 把握手术部位状况, 才能提高治愈率.

马玉滨. 手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2643-2646 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2643.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2643

0 引言

相关报道
结肠癌合并肠梗阻患者病变被发现时多为晚期, 一般表现为进行性加重, 预后较差, 一旦确诊, 应立即胃肠减压, 并根据患者自身状况尽快行手术治疗, 可以在很大程度上提高患者预后, 减少患者死亡. 目前, 临床上的主要术式有Ⅰ期结肠癌切除吻合术、单纯近端结肠造瘘术及分期切除术等.

结肠癌为消化系常见的恶性肿瘤, 发生原因为结肠黏膜上皮细胞在各种致癌因素影响下的异常增生[1]. 近年来, 随着社会高龄化的发展、生活压力的加大、不良的饮食生活习惯及环境等因素, 结肠癌发病率有逐年增高的趋势, 其引起的肠梗阻也逐渐增多; 我国结肠癌在恶性肿瘤中的发病率约为10%-15%, 好发年龄为40-50岁[2,3]. 临床中, 结肠癌合并肠梗阻是外科常见的急腹症及晚期并发症, 其特点是起病隐匿, 病情发展缓慢, 容易被患者所忽视; 但病情危重、预后较差、死亡率高[4]. 结肠癌合并肠梗阻属于低位肠梗阻, 肿瘤的增殖或炎症水肿导致肠腔狭窄、闭塞, 回盲瓣使肠腔内压力升高, 患者肠内容物不能向远端顺利运行而产生一系列的病理生理变化; 患者出现血液循环障碍、坏死或穿孔等症状[5,6]. 结肠癌合并肠梗阻最常用的治疗方法为手术治疗, 正确规范的治疗方式直接关系到患者的预后等情况. 青海大学附属医院胃肠肿瘤科于2009-08/2011-08共收治结肠癌合并肠梗阻患者117例, 手术治疗后临床疗效确切, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 病例选自2009-08/2011-08来青海大学附属医院胃肠肿瘤科就诊的结肠癌合并肠梗阻患者117例, 其中男72例, 女45例; 年龄46-88岁, 平均62.38岁±7.33岁; 病程1-10 d, 平均2.74 d±1.53 d; 完全性梗阻75例, 不完全性梗阻42例; 发病部位: 左半结肠癌65例, 右半结肠癌52例; 其中升结肠33例、乙状结肠28例、降结肠23例、结肠脾曲13例、结肠肝曲10例、回盲部6例、横结肠4例; 术后病理: 低分化腺癌32例、中分化腺癌41例、高分化腺癌37例、黏液腺癌7例; Dukes分期: B期39例、C期70例、D期8例. 纳入标准: (1)所有患者纤维结肠镜及病理活检等诊断为结肠癌; (2)肠梗阻临床表现为阵发性腹胀、腹痛、恶心呕吐, 时重时轻, 肛门排气排便停止; (3)X线检查显示肠胀气、气液平面等典型症状; (4)钡剂灌肠见肠腔狭窄、钡剂部分或完全不能通过肠腔. 行Ⅰ期结肠癌切除吻合术患者纳入标准: (1)患者身体条件尚可, 全身耐受手术, 无其他严重的基础性疾病; (2)无中毒表现和低蛋白血症患者; (3)梗阻病程较短, 肠道污染较轻者; (4)肠道色泽较好, 无严重的炎症水肿、血运良好、远近端肠管口径相差不大者; (5)右半结肠梗阻患者; (6)估计吻合后无张力, 血运好, 达到吻合口近端空, 远端通畅者.

1.2 方法

1.2.1 手术: 所有患者入院后首先给予急诊术前准备, 常规纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱, 有效改善患者脱水、贫血、低蛋白血症等异常情况; 广谱抗生素静脉注射, 预防控制感染的发生; 持续胃肠减压至正常水平. 对患有心脑血管疾病的患者, 术前注意改善患者心功能, 控制血压、血糖; 体质较差者待基础情况改善后尽早行手术治疗. Ⅰ期结肠癌切除吻合术操作步骤如下: (1)全程手术遵循无菌操作, 游离结肠, 移出腹腔; (2)切开梗阻部位近端肠管, 利

表 1 手术治疗前后患者生活质量的变化情况 [n = 117, n(%)]

分组	良好	较好	一般	差	极差
治疗前	6(5.13)	13(11.11)	44(37.61)	39(33.33)	15(12.82)
治疗后	53(45.30)	29(24.79)	31(26.50)	3(2.56)	1(0.85)

Z = −2.735, P = 0.006.

创新盘点
尽管在临床上采用手术治疗结肠癌合并肠梗阻逐渐被推广应用, 然而, 到目前为止, 如何根据适当病情选择手术及手术注意事项的报道尚少, 仍需要进一步探索.

用挤压法行肠腔减压; (3)导管插入阑尾部位并进入盲肠内, 固定阑尾和导管, 0.9%的氯化钠溶液和500 mL甲硝唑液加入24万单位庆大霉素进行肠腔灌洗, 灌洗液变清晰为宜; (4)切除肠管, 放置吻合器, 碘伏消毒近端肠腔侧壁和远端肠管断端后, 行端侧的吻合, 吻合时注意无扭曲, 打结松紧适宜; (5)自吻合口至肠腔内置入减压管, 距离越过吻合口约5 cm为宜, 远端自肛门引出, 封闭近端肠管断端, 去掉导管, 切除阑尾; (6)0.9%的氯化钠溶液和500 mL甲硝唑液加入24万单位庆大霉素再次进行肠腔灌洗, 冲洗腹腔完毕后留置腹腔引流管, 留置双套引流管于吻合口附近, 引流7-10 d. 术中严密观察患者病情变化, 对于术中腹胀明显且肠内容物清理不畅者, 术中应给予扩肛, 放置肛管以排气. 所有患者术后常规化疗, 白蛋白、血浆等的使用以减轻患者肠壁水肿; 常规禁食, 全肠道外营养支持; 常规补液、抗生素抗感染等支持治疗. 腹腔引流管在术后1 wk拔除.

1.2.2 观察指标: 观察患者手术时间、术中出血量、肛门排气、术后并发症等情况; 所有患者随访3年, 观察其生存率情况; 比较患者术后生活质量改善情况, 评分采用QOL肿瘤患者生活质量评分标准, 满分60分, >50分为良好, 41-50分为较好, 31-40分为一般, 21-30分为差, <20分为极差.

统计学处理 应用SPSS20.0进行统计学处理分析. 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料描述采用频数(%)表示, 等级资料组间比较采用非参数秩和检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者手术情况 本研究中103例患者行急诊手术治疗, 其余14例患者体质较差, 在基础情况改善好转后行手术治疗. 所有患者均根据自身状况选择了合适的手术方式, 其中Ⅰ期结肠癌切除吻合术96例, Ⅱ期结肠癌切除吻合术13例, 单纯近端结肠造瘘术5例, 全结肠切除术3例. 本研究中117例患者手术时间为128-267 min, 平均174.61 min±41.29 min; 术中出血量为92-231 mL, 平均128.82 mL±20.25 mL; 肛门排气时间为2-9 d, 平均4.17 d±1.25 d.

2.2 患者术后并发症发生情况 患者术后发生感染性休克1例, 全身多脏器功能衰竭1例, 2例患者最终结局均为死亡, 死亡率为1.71%(2/117). 剩余115例患者术后发生吻合口瘘8例, 切口感染3例, 肺部感染和尿路感染各1例; 并发症合计13例, 术后并发症的发生率为11.30%(13/115). 对不同的并发症患者给予减张缝合、抗感染、换药等对症处理, 最终均恢复正常, 康复出院.

2.3 患者生活评价 如表1所示, 治疗前患者生活质量良好者仅6例(5.13%), 较好13例(11.11%), 一般、差及极差者合计98例(83.76%); 治疗后患者生活质量良好者53例(45.30%), 较好29例(24.79%), 一般、差及极差者合计35例(29.91%); 治疗后患者生活质量明显提高, 差异有统计学意义(P<0.01).

2.4 患者生存率情况 117例患者随访至1年显示, 死亡27例, 失访3例, 1年生存率为76.32%(87/114); 87例患者随访至3年显示, 死亡31例, 失访5例, 3年生存率为62.20%(51/82). 分别随访至1年、3年时, Dukes分期与患者存活率具有相关性, 分期越高, 存活率越低, 差异均有统计学意义(P<0.01)(表2).

3 讨论

结肠癌合并肠梗阻多为闭袢性肠梗阻, 其发生率占整个肠梗阻的25%左右; 主要表现为完全性或不完全性低位肠梗阻[7]. 患者肠袢内积蓄大量粪便, 造成肠壁不同程度的扩张水肿及膨胀, 水、电解质及酸碱平衡紊乱, 严重者出现肠壁血运障碍、肠壁坏死、穿孔等[8]. 患者病变发现时多为晚期, 表现为不规律性腹部胀痛或绞痛, 可触及腹部肿块, 呈进行性加重, 预后较差[9,10].

结肠癌合并肠梗阻患者一旦确诊, 应立即胃肠减压, 并根据患者自身状况尽快行手

应用要点
手术可以有效治疗结肠癌合并肠梗阻, 但术前必须充分了解患者病情、根据肿瘤特点、梗阻部位及梗阻状况等严格把握各种不同手术方式的适应证, 提高治愈率.

名词解释
结肠癌合并肠梗阻：由于肿瘤的增殖或炎症水肿导致肠腔狭窄、闭塞，回盲瓣使肠腔内压力升高，患者肠内容物不能向远端顺利运行而产生一系列的病理生理变化，属于一种低位肠梗阻.

表 2　患者Dukes分期与生存率的相关性分析 *n*(%)

Dukes分期	随访1年				随访3年			
	n	死亡	失访	存活率	*n*	死亡	失访	存活率
B期	39	1(2.56)	1(2.56)	37(94.87)	33	5(15.15)	1(3.03)	27(81.82)
C期	70	23(32.86)	2(2.86)	45(64.29)	49	23(46.94)	3(6.12)	23(46.94)
D期	8	3(37.50)	0	5(62.50)	5	3(60.00)	1(20.00)	1(20.00)
χ^2值	14.031				12.214			
*P*值	0.001				0.003			

术治疗，尤其是完全性肠梗阻患者，回盲瓣造成肠管的高度膨胀，肠壁血运发生障碍，最终引起肠管病变等，故及时手术尤为重要[11]. 手术的目的是彻底切除肿瘤，且完全性解除梗阻所引起的生理功能障碍；但合适的手术方法还应该根据患者的自身情况、肿瘤的特点及梗阻部位等情况进行综合判断；主要术式有Ⅰ期结肠癌切除吻合术、单纯近端结肠造瘘术及分期切除术等[12]. 本研究中，96例患者行Ⅰ期结肠癌切除吻合术，所占比例为82.05%；该术式的选择需注意以下几点：(1)患者无中毒表现，全身情况尚可，可以耐受手术；(2)患者梗阻病程较短，肠道所受污染较轻，色泽良好；(3)手术操作过程中，肠腔减压将小肠内容物置于远侧，注意用力适度，避免肠腔无浆肌层挤压而破裂出血；(4)应充分减压，保证近端血运的良好，尽量避免肠穿孔、坏死等；(5)灌洗时应避免污染到腹腔及切口，切除时要将淋巴结包括在内彻底根除，并坚持“上空、口松、下通”的原则，保证吻合口的血运良好，防止吻合口处术中产生血肿，无张力及吻合口漏等的发生[13]. 本研究术后并发症出现吻合口瘘8例，切口感染3例，肺部感染和尿路感染各1例；但对不同的并发症患者给予减张缝合、抗感染、换药等对症处理后，最终均恢复正常. 治疗后患者生活质量明显提高，患者1年和3年生存率分别为76.32%和62.20%；且Dukes分期与患者存活率具有相关性，分期越高，存活率越低.

总之，手术为结肠癌合并肠梗阻患者的有效治疗手段，但术前必须充分了解患者自身状况、肿瘤特点及梗阻部位等情况，严格把握手术适应证，提高治愈率.

同行评价
本文对临床工作具有一定的指导意义.

4　参考文献

1 谭贵永. 手术治疗结肠癌合并肠梗阻50例的临床分析. 中国当代医药 2013; 20: 191-192
2 Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8468-8473 [PMID: 24379564 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8468]
3 苏芝兰, 高峰, 吕志诚, 张鑫. VEGFR-3 siRNA腺病毒载体对结肠癌细胞生长和运动能力的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3573-3579
4 卿三华. 肠梗阻768例病因分析. 中华外科杂志 2010; 15: 242-243
5 陈智平. 46例结肠癌并发肠梗阻的手术治疗疗效观察. 临床医学工程 2011; 18: 726-727
6 张福林, 王斌, 张冠勋, 张晶晶. 60例结肠癌并急性肠梗阻的外科手术治疗效果分析. 中国当代医药 2013; 20: 38-39
7 邓小东. 结肠癌性肠梗阻的外科治疗效果分析. 中国卫生产业 2011; 31: 211
8 谢旺忠, 姚学清. 28例结肠癌并发肠梗阻的外科治疗体会. 临床医学工程 2010; 17: 73-74
9 Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467 [PMID: 24922745 DOI: 10.1136/bmj.g2467]
10 Yusup A, Wang HJ, Rahmutula A, Sayim P, Zhao ZL, Zhang GQ. Clinical features and prognosis in colorectal cancer patients with different ethnicities in Northwest China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7183-7188 [PMID: 24222964 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7183]
11 李涵, 王进, 杨丽敏, 宁寒冰. 人前梯度蛋白2在结肠癌组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1064-1069
12 Aslar AK, Ozdemir S, Mahmoudi H, Kuzu MA. Analysis of 230 cases of emergent surgery for obstructing colon cancer--lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 110-119 [PMID: 20976568 DOI: 10.1007/s11605-010-1360-2]
13 Jiménez-Pérez J, Casellas J, García-Cano J, Vandervoort J, García-Escribano OR, Barcenilla J, Delgado AA, Goldberg P, Gonzalez-Huix F, Vázquez-Astray E, Meisner S. Colonic stenting as a bridge to surgery in malignant large-bowel obstruction: a report from two large multinational registries. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2174-2180 [PMID: 22085816 DOI: 10.1038/ajg.2011.360]

编辑：郭鹏　电编：闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2647

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2647-2653
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性

赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王 颢, 于恩达

赵子夜, 高永俊一, 闫飞虎, 王颢, 于恩达, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科 上海市 200433
赵子夜, 中国人民解放军第二七三医院外一科 新疆维吾尔自治区库尔勒市 841007
李白容, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142
单永琪, 中国人民解放军沈阳军区总医院普外科 辽宁省沈阳市 110016
赵子夜, 主治医师, 主要从事结直肠癌外科治疗和早期防治研究, 尤其是结直肠早癌、腺瘤的内镜干预方面有一定的研究, 首次报道中国大陆地区结直肠癌平均风险人群的腺瘤检出率.
长海医院“1255”学科建设基金资助项目, No. CH125530800
作者贡献分布: 赵子夜与高永俊一对本研究贡献相等; 此课题由于恩达、赵子夜及高永俊一设计; 数据整理由高永俊一、王颢、单永琪及闫飞虎完成; 统计分析由赵子夜与李白容完成; 论文撰写由赵子夜与高永俊一完成.
通讯作者: 于恩达, 教授, 主任医师, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科.
endayu@yeah.net
电话: 021-31161369
收稿日期: 2015-04-06 修回日期: 2015-04-18
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Bai-Rong Li, Yong-Qi Shan, Fei-Hu Yan, Hao Wang, En-Da Yu

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Fei-Hu Yan, Hao Wang, En-Da Yu, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China
Zi-Ye Zhao, Department of Surgery I, the 273rd Hospital of PLA, Korla 841007, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Bai-Rong Li, Department of Gastroenterology, Airforce General Hospital of PLA, Beijing 100142, China
Yong-Qi Shan, Department of General Surgery, Shenyang Military Region General Hospital of PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China
Supported by: Discipline Construction Project-1255 of Changhai Hospital, No. CH125530800
Correspondence to: En-Da Yu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. endayu@yeah.net
Received: 2015-04-06 Revised: 2015-04-18
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the association between the number of polyps detected per colonoscopy (PPC) and polyp detection rate (PDR).

METHODS: A retrospective analysis was performed of the data for patients who underwent screening colonoscopy in the Digestive Endoscopic Center of Changhai Hospital between March 2010 and February 2013. PDR and PPC were calculated by gender, age and endoscopist. Linear regression analysis was applied to study the relationship between PDR and PPC.

RESULTS: A total of 1928 subjects received complete colonoscopies. There were significant linear correlations between PDR and PPC by age in both genders (men: $r = 0.96$, $P = 0.0092$; women: $r = 0.97$, $P = 0.0059$). There was also a significant linear correlation by endoscopist ($r = 0.88$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a significant correlation between PDR and PPC. PPC can act as a supplementary index to help distinguish

背景资料
随着《中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》于2015年初出台, 我国结直肠癌预防工作也有了官方的指南性文件. 然而该指南更多地参考了欧美指南, 引用本土数据十分有限. 我国在指南本土化方面依然任重道远, 一方面要有我国自己的病变检出率数据用于制定符合我国国情的筛查计划和质控细则; 另一方面也要有基于本土数据的拓展性研究从而自行完善本土筛查计划, 避免完全跟随别国指南更新而更新的尴尬局面.

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

研发前沿
本研究作为结肠镜质控方法拓展的一种尝试, 其意义不仅在与探索息肉检出数与息肉检出率相关性并提出对息肉检出的进一步要求, 更有益于激励同类研究在国内的开展, 更多创新性研究的开展最终将极大地丰富和改进我国指南内容, 提升质控质量.

endoscopists who have different colonoscopy skills.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Colonoscopy; Colorectal polyp; Polyp detection rate

Zhao ZY, Gao YJY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Yu ED. Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2647-2653 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2647.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2647

摘要

目的: 探讨结直肠癌平均风险人群结肠镜检查中的息肉检出率与平均息肉检出数间的相关性, 为结肠镜质控提供补充信息.

方法: 采用回顾性分析, 利用2010-03/2013-02于上海长海医院消化内镜中心进行“体检肠镜”检查的患者资料, 按照不同性别、年龄组、检查医师分别计算息肉检出率和平均息肉检出数, 并对两者进行线性回归分析.

结果: 共有1928例“体检肠镜”检查纳入研究. 不同性别样本按年龄分组的息肉检出率和平均息肉检出数均存在显著线性相关性(男: $r = 0.96$, $P = 0.0092$; 女: $r = 0.97$, $P = 0.0059$). 按不同医师计算息肉检出率和平均息肉检出数, 相关分析显示两者间存在显著相关性($r = 0.88$, $P<0.05$).

结论: 结直肠癌平均风险人群中息肉检出率和平均息肉检出数之间存在显著相关性, 平均息肉检出数可以作为息肉检出率的补充指标与其一同作为病理资料不完善时进行结肠镜质量控制的重要指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 结肠镜检查; 结直肠息肉; 息肉检出率

核心提示: 病变检出率, 尤其是腺瘤检出率, 是结肠镜质量控制的核心指标, 其用于衡量结肠镜操作质量十分有效. 然而病变检出率因其以受检个体作为计量单位的特点, 在计量精度上尚存不足之处. 本研究提出以息肉检出数量辅佐息肉检出率共同用于评价结肠镜检查质量可以更加全面地获得质控情况的信息, 是对传统评价方式的一种突破性尝试.

赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2647-2653 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2647.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2647

0 引言

随着结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率的稳步上升, CRC的预防被赋予越来越重要的意义[1,2]. 结肠镜检查在CRC预防领域的重要作用也已经被无数次地证明, 来自英美两国开展的国家息肉研究项目(National Polyp Study)通过大规模队列研究[3]数据表明结肠镜下息肉切除能够以60%-90%的幅度减少CRC的发生, 并以53%的幅度降低CRC相关死亡率[4].

结肠镜检查在CRC预防上的功效受其操作质量的影响很大, 因此质量控制工作在结肠镜检查中占有重要低位. 结直肠腺瘤作为明确的CRC前期病变, 其检出率高低与CRC预防效果关系明确. 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指检出腺瘤患者数占受检人数的比例, 因其与“间期癌”的发生显著相关而被公认为结肠镜检查质控的核心指标[5,6].

然而ADR是以检查(受检者)数为研究对象, 区分阳性和阴性, 用于衡量是否检出了腺瘤并计算其比例. 该指标没有考虑具体的病变检出数量, 这导致ADR所反映信息还不够全面. 如果引入平均腺瘤检出数(adenoma per colonoscopy, APC)的概念, 即腺瘤检出总数与受检人数的商, 则可有效补充ADR的不足之处, 可以提供更加完善的质控信息.

息肉检出率(polyp detection rate, PDR)可以在病理信息不足的情况下替代ADR作为结肠镜质控指标, 然而他和ADR的计算原理类似, 同样也没有考虑息肉的总检出数量. 相似地, 可以利用平均息肉检出数(polyp per colonoscopy, PPC)来弥补PDR的不足, 其可能在评价内镜中心和内镜医师结肠镜检查质量上起到一定作用, 其应用的可行性和实际价值值得探索. 本研究旨在探索PDR与PPC是否存在线性相关性, 并探索利用此相关性推算特定PDR所对应的PPC值从而反向考察结肠镜医师进行结肠镜检查质量的可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2010-03/2013-02连续于上海长海医院行体检肠镜的无症状平均风险人群. 纳入标准: 门诊健康体检中心或住院部特需诊疗科收诊的行体检肠镜检查者; 年龄≥18岁; 无症状或有非特异性症状如轻度腹痛、腹泻、便秘等; 完成全结肠镜检查(插镜至盲肠). 排除标准: 有结直肠息肉相关症状如黑便、里急后重等; 有家族史: 一、二级亲属中有结、直肠肿瘤史, 60岁以下的一级亲属中有腺瘤性息肉病史和家族遗传性综合征史, 主要包括家族性腺瘤性息肉病、遗传性非息肉性CRC、Lynch综合征及青少年性息肉病等; 有以下疾病史: 包括CRC在内的各类肿瘤、息肉病、炎症性肠病等; 有以下情况: 6 mo内贫血; 6 mo内粪隐血阳性; 12 mo内直肠出血或便血; 非减肥原因体质量在6 mo内减轻5 kg以上; 近5年结肠镜检查史; 结、直肠手术史. 所有受检者均于检查前签署“结肠镜检查知情同意书”, 本研究所采用数据均获得允许并符合医院伦理委员会要求.

1.2 方法 研究设计采用回顾性分析设计. 从消化内镜中心电子病历系统中提取符合条件患者的结肠镜检查相关资料, 检查前信息包括性别、年龄、现病史、手术史、家族史等. 结肠镜检查由肛肠外科及消化内科中级以上职称医师操作完成. 所有结肠镜标本由病理科医师处理、分析、出具病理诊断. 结肠镜检查报告由检查医师完成, 提取主要内容包括息肉的数目、大小、位置和病理类型, 肠道准备情况, 并记录并发症情况、检查医师姓名、检查时间.

统计学处理 按受检者年龄、性别、肠道准备质量、检查者分别计算PDR和PPC. 用SAS9.2软件及SPSS19.0建立数据库并进行统计分析. 所有受检者按年龄分为5组: <40岁组, 40-49岁组, 50-59岁组, 60-69岁组, ≥70岁组. 肠道准备质量粗略分为2组: 检查中未出现明显影响观察的肠内容物, 归为“肠道准备优良”; 若出现影响观察的肠内容物, 报告中描述为“粪水”、“糊样粪便”、“粪渣”、“成形粪便”, 归为“肠道准备较差”. 各组间检出率的差异采用χ^2检验. 利用线性回归分析PDR与PPC的相关性. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象的基本情况 3年间共行体检肠镜2037例, 排除有相关症状、既往病史、家族史、未完成全结肠镜检查及重复检查等情况后, 共有1928例患者纳入研究, 无1例发生严重的并发症, 其中男1328例(68.88%), 女600例(31.12%). 研究样本相关信息可参阅相关报道[7].

2.2 不同性别各年龄组PDR、PPC比较 随着年龄增长, 男性和女性的PDR与PPC呈上升趋势. 同一年龄组的男性PDR、PPC较女性高, 该差异在40-69年龄组具有统计学意义(70岁以上组PPC差异也具有统计学意义)(表1). 男性总体PDR为23.9%, 女性总体PDR为10.3%; 男性总体PPC为0.55, 女性总体PPC为0.17, 二者差异均有统计学意义(P<0.0001). 对各年龄组PDR与PPC的相关性进行分析发现: 两组人群中, 各年龄组的PDR与PPC均线性相关, 相关系数有统计学意义(男性: r = 0.96, P = 0.0092; 女性: r = 0.97, P = 0.0059)(图1).

2.3 不同检查者PDR与PPC相关性分析 3年内筛查肠镜数超过10例的内镜医师共计16名, 其各自检查样本求得PDR及PPC如表2所示. 如图2A所示PDR与PPC存在线性相关性(r = 0.79, P = 0.0003). 排除结肠镜检查数少于20例的检查者数据, 剩余11名医师的PDR与PPC之间线性相关性更为鲜明, 如图2B所示(r = 0.91, P = 0.0001). 利用11名医师数据拟合的线性方程对PPC数值进行预测, 具体如表3所示. 进一步按不同性别分析, 男性、女性受检者的PDR与PPC均存在线性相关性(男性r = 0.88, P = 0.0004; 女性r = 0.84, P = 0.0024).

3 讨论

3.1 ADR在结肠镜检查质量控制中的意义和不足 ADR是结肠镜检查的主要质控指标, 且被认为是目前CRC筛查后间期癌发生的唯一预测因子[6], ADR偏低与间期癌发生关系密切. 研究[7,8]表明, ADR每降低1%, 罹患癌症的风险即增加3%. 同一人群的在一定时间内的息肉和腺瘤发生率是稳定的, 对该人群行结肠镜检查其ADR/PDR也应维持在一定水平, 若某中心或医师的ADR/PDR过低则可以认为其漏诊率较高, 受检者则面临了较高的间期癌风险. 基于ADR的重大意义, 针对可影响ADR的各相关因素所进行的研究[9-14]已经得到广泛的开展并

相关报道
Wang等和Lee等先后指出了腺瘤检出率不能完全评价1名内镜医师的检查质量, 具有相同检出率的医师可能在总的检出数量上差异巨大. Kahi等则首次提出了“平均息肉检出数”的概念, 专门用以辅助腺瘤检出率进一步评价结肠镜检查质量. 这一系列研究受到了一定的关注, 然而目前尚无指南推荐将其运用于质控体系之中.

创新盘点

本文借鉴了国际上最前沿的研究思路, 率先开展了基于息肉的检出率与检出数量的相关性研究, 结果表明这一新概念在理论上是可行的, 能够与息肉检出率一道对检查质量进行更全面的评价.

表 1 各年龄组不同性别人群息肉检出率与息肉检出数

年龄组	男性				女性			
(岁)	人数	息肉/总[1]	PDR(%)	PPC(±SD)	人数	息肉/总[1]	PDR(%)	PPC(±SD)
<40	172	18/24	10.5	0.14(0.45)	82	5/6	6.1	0.07(0.30)
40–49	602	119/285	19.8	0.47(1.02)	242	19/31	7.9[a]	0.13(0.53)[a]
50–59	420	124/262	29.5	0.62(1.14)	189	20/40	10.6[a]	0.21(0.84)[a]
60–69	107	44/132	41.1	1.23(2.01)	65	13/19	20.0[a]	0.29(0.65)[a]
≥70	27	13/30	48.1	1.11(1.57)	22	5/8	22.7	0.36(0.88)[a]
总计	1328	318/733	23.9	0.55(1.15)	600	62/104	10.3	0.17(0.66)

[1]息肉表示检出息肉的病例数, 总表示检出息肉总数. [a]$P<0.05$ *vs* 同年龄组的男性. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

表 2 16名结肠镜医师的PDR与PPC

医师	筛查肠镜数	PDR(%)	PPC(±SD)	男性		女性	
				PDR(%)	PPC	PDR(%)	PPC
A	719	18.5	0.42(1.18)	23.7	0.54	8.5	0.19
B	227	12.8	0.20(0.63)	15.1	0.24	7.4	0.12
C	217	26.7	0.35(0.68)	31.1	0.41	16.7	0.23
D	207	5.3	0.14(0.68)	5.8	0.15	4.3	0.10
E	166	21.1	0.36(0.84)	22.9	0.42	16.7	0.19
F	51	17.6	0.25(0.68)	17.6	0.25	–	–
G	48	20.8	0.54(1.32)	26.7	0.80	11.1	0.11
H	47	42.6	1.00(2.16)	51.6	1.39	25.0	0.25
I	40	35.0	0.65(1.11)	36.7	0.63	30.0	0.70
J	27	25.9	0.41(0.87)	33.3	0.56	11.1	0.11
K	20	30.0	0.55(1.02)	33.3	0.60	20.0	0.40
L	19	26.3	0.26(0.44)	26.3	0.26	–	–
M	14	50.0	1.00(1.36)	50.0	1.00	–	–
N	13	15.4	0.69(2.13)	8.3	0.67	100.0	1.00
O	12	33.3	1.00(1.68)	33.3	1.00	–	–
P	11	72.7	1.00(0.85)	75.0	1.13	66.7	0.67

“–”无女性受检者数据. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

表 3 筛查肠镜息肉检出率与息肉检出数相关性预测值

PDR(%)	PPC(95%CI)	PDR(%)	PPC(95%CI)
10	0.16(0.04–0.28)	35	0.69(0.58–0.80)
15	0.27(0.17–0.36)	40	0.80(0.65–0.94)
20	0.37(0.30–0.45)	45	0.90(0.73–1.08)
25	0.48(0.41–0.55)	50	1.01(0.78–1.21)
30	0.58(0.50–0.67)	55	1.11(0.87–1.36)

PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

取得了可观的成果, 诸如退镜时间、肠道准备质量、镇痛等因素都在后续修订的指南中得以规范.

然而, Wang等[15]的研究发现, 具有相同ADR的医师群体中的不同医师却可以有着两种不同的表现. 在高ADR组, “最优”操作者在获得高的ADR的同时总的腺瘤检出数量也很多; 而另一些检查者虽然获得了高的ADR但总的病变检出数却不多, 这反映了其在检查过程中发现了一个腺瘤后便草草结束检查, 这种操作模式被称为“一个就够(One and Done)”. 在低ADR组, “全或无(All or None)”模式反映了医师在发现第一个息肉后提高了警惕, 进一步检出了更多的息肉, 而在没有检出腺瘤的检查中可能操作不够细致; “没有也行(None and Done)”模式则是检查质量差的典型, ADR

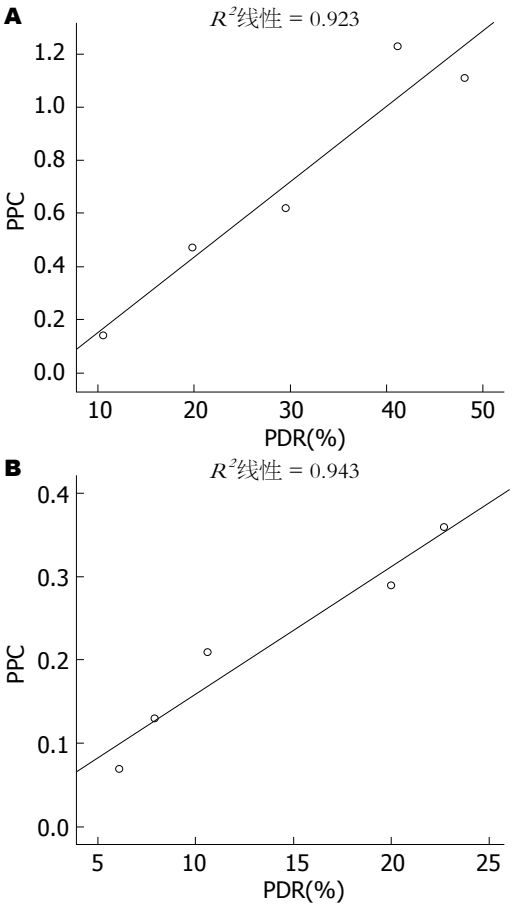


图 1 不同年龄组不同性别人群息肉检出率与息肉检出数散点图及拟合线. A: 男性; B: 女性. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

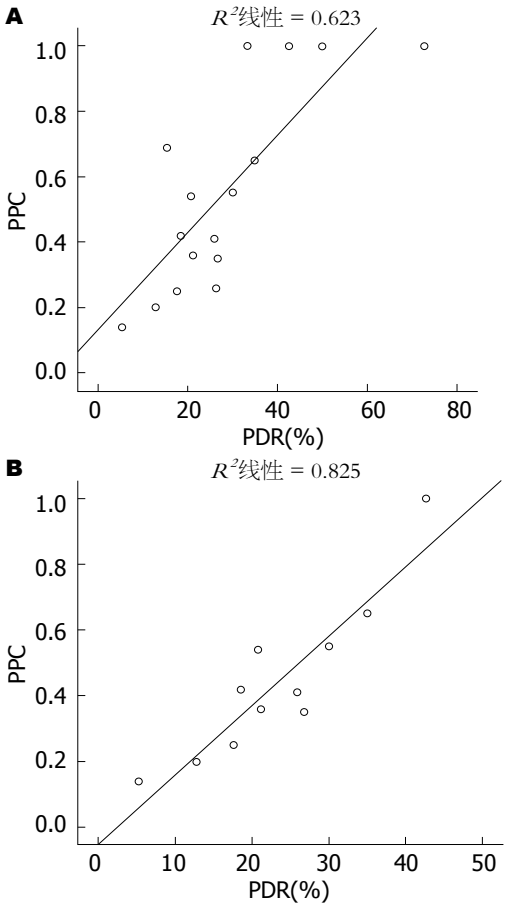


图 2 结肠镜医师息肉检出率与息肉检出数散点图及拟合线. A: n = 16; B: n = 11. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

应用要点

本研究结论具有理论上的可行性. 实际应用中需结合具体实际, 考虑其应用价值在具体环境中的意义所在. 由于相关研究在国际上尚处于学术讨论阶段, 目前尚不适合在指南层面上推广.

低且腺瘤检出数量也少. 这些情况的存在说明仅凭借ADR是不能反映结肠镜检查中病变检出的全部情况的, 还需要一些补充指标对这一部分信息进行关注.

Lee等[16]总结了英国国家卫生服务系统支持下的肠癌筛查项目(BCSP)所获得数据, 认为较高的盲肠进镜率、ADR和患者舒适度是结肠镜检查质量的衡量标准, 并提出对腺瘤平均数(mean number of adenomas per procedure)和阳性检查腺瘤平均数(mean number of adenomas per positive procedure)进行测量有望进一步保证结肠镜检查质量. 而后, Kahi等[17]首次将APC作为补充概念提出, 对其概念进行明确并对其与ADR的相关性做了深入的分析. 通过APC可以区分在相似的ADR情况下所存在的病变检出数量差别的情况, 进一步评价结肠镜检查的质量. 相关分析发现APC与ADR具有显著的线性相关性, 当ADR分别为25%(男)和15%(女)时, 对应的APC分别为0.50、0.20. 目前ADR的计算是基于筛查提出的, 研究发现监测性与诊断性结肠镜检查的腺瘤检出率与ADR是相关的, ADR也可以由总体检出率来转换得来, 但其普适性仍有待商榷.

3.2 PPC及PDR的相关性分析及其应用价值 鉴于相关研究发现了ADR与APC之间的良好相关性, 且APC可以为ADR提供良好的补充进一步评估结肠镜检查质量, 而临床上应用PDR替代ADR有其现实意义, 所以我们对PDR和PPC之间的相关性进行了探索性研究. 纳入3年间筛查肠镜数超过10例的共计16名结肠镜医师, 发现PDR与PPC线性相关. 在剔除检查数少于20例的5名医师后, PDR与PPC仍线性相关且相关系数提高, 表明模型具有良好的稳定性. 不同性别人群各年龄组的PDR与PPC亦相关, 男性与女性的相关系数接近.

虽然在宏观上PPC显示出随PDR升高而升高的趋势, 但就每一名内镜医师而言利用PDR和PPC对其检查质量进行双重评估有其独特的

名词解释
息肉(或腺瘤)检出率[PDR(或ADR)]: 有息肉(或腺瘤)检出者占全部结肠镜受检者的比例; 平均息肉(或腺瘤)检出数[PPC(或APC)]: 总的息肉(或腺瘤)检出数与总受检人数的商.

价值. 临床实践中确实存在着具有如文献中提到的“全或无”、“一个就够”等不同操作习惯的内镜医师, 在真正的好医生和“一个就够”医生之间仅通过病变检出率进行评估是不能体现两者的差别的, 而当补充应用PPC是则可以发现两者在总的息肉检出数量上的差别. 毫无疑问, 理想的情况是在单次结肠镜检查时尽可能多地检出存在的息肉, 即保证较高的PDR与PPC. 我们推断, 若能对PDR的影响因素进行良好干预, PPC便会随之提高, 降低漏诊风险.

3.3 研究的局限性 本研究收集的是长海医院消化内镜中心开展体检结肠镜3年以来的全部结肠镜资料, 所得数据可一定程度上代表我国三级甲等医院的诊疗水平. 但可供分析的样本仅约2000例, 数量较少, 信息有限, 且男女比例差异明显, 相关结果可供参考, 但数据的普适性还有待更多研究来证实. 尽管如此, 由于数据来源的严格要求, 对于体检肠镜研究所获得信息在质量上仍然超过一般意义上的单中心结肠镜数据分析[18].

我国结肠镜检查的数据库的建立与管理方面较为滞后, 虽然近年来国内各消化内镜中心相继建立起了比较完善的电子病历数据系统, 但更早的数据资料存在丢失、缺项、信息不完整的缺陷, 因此我国目前进行时间跨度较大的回顾性研究存在困难.

目前我国结肠镜检查现状是筛查肠镜占全部肠镜检查的比例较小, 这与我国医疗知识普及、民众就医习惯和医疗保险政策是相关的. 这就为在中国进行平均风险人群ADR及其补充指标(如APC)的研究带来很大困难.

本研究为回顾性设计, 获取资料时受到数据库的限制, 有明显的回忆偏倚. 目前本中心数据库设计方面尚缺乏部分CRC的危险因素, 如吸烟、锻炼、身体质量指数(body mass index, BMI)等, 因此不能排除系统性差异带来的偏倚.

本研究在数据处理方面用PDR来代替ADR, 是由于部分受检者的息肉病理性质未能获得. 而在ADR的相关研究中, 高的活检率是必需的. 因此, 在后续研究中应对活检率及病理报告的管理等方面予以重视.

4 参考文献

1 上海市疾病预防控制中心. 2009年上海市恶性肿瘤发病率. 上海预防医学 2013; 25: 54-55
2 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
3 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072]
4 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
5 赵子夜, 杨帆, 于恩达. 结肠镜检查腺瘤检出率及其影响因素研究现状. 中华消化杂志 2014; 34: 215-216
6 Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]
7 赵子夜, 李骏强, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查的息肉与腺瘤检出率及其年龄分布情况. 中化消化内镜杂志 2014; 31: 64-68
8 Urita Y, Nishino M, Ariki H, Ozaki M, Naruki Y, Otsuka S. A transparent hood simplifies magnifying observation of the colonic mucosa by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 170-172 [PMID: 9283870 DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70068-3]
9 Lurix E, Hernandez AV, Thoma M, Castro F. Adenoma detection rate is not influenced by full-day blocks, time, or modified queue position. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 827-834 [PMID: 22321696 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.008]
10 Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
11 Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20-26 [PMID: 23254403 DOI: 10.1055/s-0032-1325803]
12 李芳伟, 张军, 左爱丽, 郭晓丹, 李雪荣. 退镜时间对大肠息肉检出率影响的研究. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 207-208
13 Benson M, Grimes I, Gopal D, Reichelderfer M, Soni A, Benson H, Austin K, Pfau P. Influence of previous night call and sleep deprivation on screening colonoscopy quality. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1133-1137 [PMID: 24980883 DOI: 10.1038/ajg.2014.28]
14 Coe SG, Crook JE, Diehl NN, Wallace MB. An endoscopic quality improvement program improves detection of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 219-226; quiz 227 [PMID:

23295274 DOI: 10.1038/ajg.2012.417]
15 Wang HS, Pisegna J, Modi R, Liang LJ, Atia M, Nguyen M, Cohen H, Ohning G, van Oijen M, Spiegel BM. Adenoma detection rate is necessary but insufficient for distinguishing high versus low endoscopist performance. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 71-78 [PMID: 23261096 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.038]
16 Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, Nickerson C, McNally RJ, Patnick J, Rees CJ. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012; 61: 1050-1057 [PMID: 21940723 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300651]
17 Kahi CJ, Vemulapalli KC, Johnson CS, Rex DK. Improving measurement of the adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy quality metric: the Indiana University experience. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 448-454 [PMID: 24246797 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.013]
18 赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查盲肠进镜失败现状及原因分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1011-1016

同行评价

本研究构思新颖, 推演过程科学严谨, 研究过程符合伦理要求, 样本量较大, 其内容有较大的实用价值, 并有一定的启发意义.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2654

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2654-2659
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

术前放化疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响

马金国, 张 冰, 常晓静

背景资料
术前同期放化疗治疗后患者降期率约为50%-60%. 近年多项研究显示, 直肠癌患者术前对放化疗的敏感性与生存率具有密切的关系, 本研究结果也表明术前放化疗能有效改善直肠癌患者治疗效果.

马金国, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院肿瘤内科 内蒙古自治区呼伦贝尔市 021008
张冰, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院心内科 内蒙古自治区呼伦贝尔市 021008
常晓静, 河北医科大学第二医院放疗科 河北省石家庄市 050005
马金国, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的诊断与治疗研究.
作者贡献分布: 本文主要由马金国、张冰及常晓静共同写作完成.
通讯作者: 马金国, 主治医师, 021008, 内蒙古自治区呼伦贝尔市海拉尔区爱民路1号, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院肿瘤内科. majinguo0310@163.com
电话: 0470-8254117
收稿日期: 2015-03-16 修回日期: 2015-04-02
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer

Jin-Guo Ma, Bing Zhang, Xiao-Jing Chang

Jin-Guo Ma, Department of Oncology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Bing Zhang, Department of Cardiology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Xiao-Jing Chang, Department of Radiotherapy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050005, Hebei Province, China
Correspondence to: Jin-Guo Ma, Attending Physician, Department of Oncology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, 1 Aimin Road, Hailaer Area, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China. majinguo0310@163.com
Received: 2015-03-16 Revised: 2015-04-02
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer.

METHODS: Seventy-eight patients with histologically diagnosed stage II or III middle and low rectal cancer patients who were treated at Hulun Buir People's Hospital from June 2007 to June 2009 were included. The patients underwent preoperative radiochemotherapy. Three-dimensional whole pelvic radiation therapy (45.0-50.4 Gy, 25 fractions) was given. Chemotherapy with XELOX or FOLFOX4 regimen was conducted at weeks 1 and 4 after the beginning of radiotherapy, and a total of two cycles was administered. Surgery was performed 4 to 8 wk after radiochemotherapy. Univariate Cox hazard model analysis was performed to analyze factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy.

RESULTS: All the 78 patients successfully completed preoperative radiochemotherapy and surgery. The rate of successful downstaging was 69.23% (54/78), rate of anal preservation was 74.36% (58/78), total effective rate 56.41% (44/78), total complication rate 28.21% (22/78), and rate of grade III or above toxicities 29.03% (18/62). Patients were followed postoperatively for 12 to 68 mo, with a follow-up rate of 92.31% (72/78). The 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), locoregional recurrence-free survival (LRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) rates were 66.67% (52/78), 15.38% (12/78), 23.08% (18/78), and 28.20% (22/78), respectively. Univariate Cox hazard model analysis demonstrated that the number of positive lymph nodes,

同行评议者
朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室

pathological stage, and downstaging were main factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy. According to the number of major risk factors patients had, they were divided into groups I (0 factors), II (one factor), III (two factors), and IV (three factors). OS, DFS, LRFS, and DMFS were statistically different among the four groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preoperative radiochemotherapy can effectively improve the rate of anal preservation, downstaging rate and total effective rate in patients with locally advanced middle and low rectal cancer. Positive lymph nodes, pathological stage, and downstaging are main factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy. For patients with ≥2 risk factors, follow-up should be strengthened.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Middle and low rectal cancer; Chemotherapy; Treatment; Factors

Ma JG, Zhang B, Chang XJ. Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2654-2659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2654.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2654

摘要

目的: 探讨局部进展期中低位直肠癌患者术前同期放化疗治疗效果及相关影响因素.

方法: 选取内蒙古呼伦贝尔市人民医院2007-06/2009-06收治的78例Ⅱ-Ⅲ期经病理组织学确诊为中低位直肠癌患者为研究对象, 患者术前均行放化疗治疗, 放疗采用全盆腔三维放疗(剂量为45.0-50.4 Gy), 分25次完成. 化疗采用XELOX或FOLFOX4方案, 于放疗开始第1、4周进行, 共进行2疗程. 放化疗结束4-8 wk后对患者进行手术治疗, 采用单因素及Cox风险模型分析影响术前放化疗预后的相关因素.

结果: 78例患者均顺利完成术前放化疗及手术治疗总降期率为69.23%(54/78), 总保肛率为74.36%(58/78), 总有效率为56.41%(44/78), 患者总并发症发生率为28.21%(22/78), 不良反应等级≥Ⅲ级29.03%(18/62). 术后对患者随访12-68 mo, 随访率为(72/78). 全部患者5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(no distant metastasis-free survival, DMFS)分别为66.67%(52/78)、15.38%(12/78)、23.08%(18/78)、28.20%(22/78). 经Cox风险模式分析可知, 阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期为中低位直肠癌术前放化疗预后的主要危险因素, 根据患者含有的主要危险因素个数分为Ⅰ组(0个因素)、Ⅱ组(1个因素)、Ⅲ组(2个因素)、Ⅳ组(3个因素), 上述各组OS、DFS、LRFS、DMFS比较均具有统计学意义(P<0.05).

结论: 术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-Ⅱ级、降期患者远期生存率较理想. 对于预后不良因素≥2个的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 中低位直肠癌; 放化疗; 治疗效果; 影响因素

核心提示: 中低位直肠癌是我国常见的消化系恶性肿瘤, 近年呈上升趋势. 近年术前同期放化疗在肿瘤患者治疗中获得较理想的治疗效果, 为了更好地了解术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 本研究对中低位直肠癌应用术前放化疗实施治疗, 并探讨其远期治疗效果.

马金国, 张冰, 常晓静. 术前放化疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2654-2659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2654.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2654

0 引言

中低位直肠癌是我国常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率占直肠癌总数70%-80%, 近年呈上升趋势, 由于肿瘤位置较特殊, 因此治疗效果较差[1]. 近年术前同期放化疗在肿瘤患者治疗中获得较理想的治疗效果, 不仅能有效降低直肠癌复发率, 同时能提高患者保肛率, 且不会增加放化疗不良反应率[2]. 为了更好地了解术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院于2007-06开始对中低

研发前沿

本文采用Log-rank法单因素及Cox风险模型分析术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 发现同时具有2个或以上预后不良因素的患者其局部区域、远处转移率更高, 远处生存率更低, 多于这部分患者术后应重视放化疗加强治疗及随访, 以降低该类患者术后复发率及转移率.

创新盘点

既往的研究只是对术前放化疗治疗的效果进行相关报道, 而忽视了对影响术前放化疗相关危险因素进行分析, 本研究将探讨术前放化疗对术后患者预期预后的影响.

位直肠癌患者应用术前同步放化疗治疗, 现对其治疗效果及相关影响因素进行评价.

1 材料和方法

1.1 材料 选取内蒙古呼伦贝尔市人民医院2007-06/2009-06收治的78例中低位直肠癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)年龄18-75岁; (2)经病理组织学确诊为直肠癌; (3)病灶距肛缘≤12 cm; (4)参照美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer Research, AJCC)分期(第7版)为Ⅱ-Ⅲ期; (5)卡氏评分≥70分; (6)术前经腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)或B超检查排除远处转移. 排除标准: 5年内合并恶性肿瘤史或盆腔放疗史患者. 其中男45例, 女33例, 年龄20-75岁, 平均年龄56.3岁±3.8岁, 病变下界距肛缘中位距离1.5-10.0 cm, 平均距离4.3 cm±0.8 cm. 下界距肛缘≤5 cm 38例, 下界距肛缘>5 cm 40例. 病理类型: 高分化22例、中分化36例、低分化20例. T分期: T_1期28例、T_2期22例、T_3期15例、T_4期13例.

1.2 方法

1.2.1 放疗: 采用CT定位, 扫描前30 min让患者口服500 mL水以充盈膀胱, 并静脉注射碘海醇造影剂. 患者取仰卧位或俯卧位, 用真空气垫固定. 选择靶区为肠周系膜、原发病灶、区域淋巴结引流区、会阴区、骶前区. 照射剂量为45.0-50.4 Gy, 分25次完成.

1.2.2 化疗: 患者均采用XELOX方案进行治疗. XELOX方案: 第1天为奥沙利铂130 mg/m^2, 第1-14天卡培他滨850-1250 mg/m^2. 放化疗期间第1、4周持续进行, 共维持2周期. FOLFOX4方案: 第1天奥沙利铂85 mg/m^2, 醛氢叶酸200 mg/m^2, 第1-2天应用氟尿嘧啶600 mg/m^{2}持续静脉滴注22 h. 每周对患者进行血常规及体格检查, 每2 wk复查肝肾功能及心电图. 术后1 mo内对患者行巩固化疗.

1.2.3 手术: 患者均于放化疗结束后4-8 wk行全直肠系膜切除手术治疗.

1.2.4 疗效评价: 包括保肛率、病理降期率、总有效率, 肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)参照Mandard系统进行评价, TRG_1(未见肿瘤残存)-TRG_5(肿瘤未见消退), TRG_2-TRG_4介于两者之间. 5年生存率评价指标包括: 总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存(free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(no distant metastasis-free survival, DMFS). 局部区域复发定义为瘤床、吻合口及盆腔区域淋巴结复发, 远处转移为非区域淋巴结或其他脏器转移.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 组间计数资料率的比较采用χ^2检验, 影响患者预后的相关因素采用Log-rank法单因素及Cox风险模型进行分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 近期疗效评价 78例患者均顺利完成术前放化疗及手术治疗, 病理切缘检查均证实为阴性. 患者术后病理分期0期12例、Ⅰ期32例、Ⅱ期18例、Ⅲ期16例, 总降期率为69.23%(54/78), 总保肛率为74.36%(58/78), 总有效率为56.41%(44/78). 其中TRG_1 22例, $TRG_{2\text{-}5}$ 56例. 手术中位淋巴结清扫中位数为10个(1-42个), 35例(44.87%)患者术后淋巴结为阳性, 阳性淋巴中位数为4个(1-18个). 患者总并发症发生率为28.21%(22/78), 不良反应等级≥Ⅲ级29.03%(18/62).

2.2 远期治疗效果评价 术后对患者随访12-68 mo, 平均随访时间为38.6 mo±5.2 mo, 随访率为92.31%(72/78). 全部患者5年OS、DFS、LRFS、DMFS分别为66.67%(52/78)、15.38%(12/78)、23.08%(18/78)、28.20%(22/78). 经单因素分析显示, 术后病理分期、术后降期、阳性淋巴结个数、TRG分级与患者预后有关(表1).

2.3 影响中低位直肠癌患者预后的Cox风险模型分析 将单因素分析中有意义的因素纳入Cox风险模型中, 分别对OS、DFS、LRFS、DMFS进行多因素回归分析, 结果显示, 阳性淋巴结个数、术后病理分期、临床分期下降为中低位直肠癌术前放化疗预后的主要危险因素(表2).

2.4 预后分组 对影响中低位直肠癌术前放化疗预后的各个生存率共同预后因素阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期进行分组分析, 根据患者含有的主要危险因素个数将72例患者分为Ⅰ组(0个因素)12例、Ⅱ组(1个因素)18例、Ⅲ组(2个因素)24例、Ⅳ组(3个因素)18例,

表 1 影响中低位直肠癌患者术前放化疗预后的Logrank法单因素分析

因素	n	OS		DFS		LRFS		DMFS	
		例数(n)	χ^2值	例数(n)	χ^2值	例数(n)	χ^2值	例数(n)	χ^2值
性别			0.791		0.411		1.905		0.187
男	42	32		6		8		12	
女	30	20		6		10		10	
年龄(岁)			1.814		0.178		0.074		0.040
<60	38	30		7		9		12	
≥60	34	22		5		9		10	
距肛缘(cm)			1.108		0.400		0.296		0.262
≤5	36	28		7		10		12	
>5	36	24		5		8		10	
肿瘤直径(cm)			0.604		0.045		0.300		0.013
≤5	32	24		5		7		10	
>5	40	28		7		11		12	
T分期			2.500		0.683		0.330		1.013
T_2期	28	20		3		6		6	
T_3期	30	24		2		8		10	
T_4期	14	8		2		4		6	
N分期			0.221		0.405		0.300		0.131
N_0期	32	24		5		9		10	
N(+)期	40	28		7		9		12	
TRG分级			10.651[a]		3.544		29.908[a]		31.905[a]
1级	20	20		6		14		16	
2–5级	52	32		6		4		6	
降期			37.644[a]		5.538		9.231[a]		5.514[a]
是	52	48		12		18		20	
否	20	4		0		0		2	
术后病理分期			10.471[a]		11.520[a]		7.500[a]		8.849[a]
0–Ⅱ期	40	35		12		15		18	
Ⅲ-Ⅳ期	32	17		0		3		4	
阳性淋巴结数(个)			8.861[a]		7.200		5.333[a]		8.378[a]
0–3	48	40		12		16		20	
≥4	24	12		0		2		2	

统计学分析[a]$P<0.05$. OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

应用要点

术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-Ⅱ级、降期患者远期生存率较理想. 对于预后不良因素≥2个的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访.

随着危险因素的增加, 患者OS、DFS显著下降, 而LRFS、DMFS、复发率显著升高(表3).

3 讨论

2013年第4版美国国立综合癌症网络指南建议对T_3-T_4期及N(+)期直肠癌患者术前营养同期放化疗方案, 并规定放化疗时联合应用卡培他滨或氟尿嘧啶[3]. 中国卫生部建议对Ⅱ-Ⅲ期直肠癌患者术前行同期放化疗治疗. 刘瑞廷等[4]认为对N_2或T_4期病例术前行同期放化疗能有效提高腹腔镜手术成功率及根治手术切除率, 术前同期放化疗能有效提高低位直肠癌患者保肛率. 目前已有多项研究表明如波兰[5]、FFCD9203[6]、EORTC22921[7]等多项研究表明对中低位直肠癌术前同期放化疗应用氟尿嘧啶+醛氢叶酸可获得较理想的治疗效果. 而对于奥沙利铂作为新型辅助化疗是否能有效提高直肠癌患者术后疗效, 目前在一些大型研究如ACCORD[8]、NSABP R-04[9]试验中也认为其可有效改善临床结局且不会增加治疗不良反应. 本研究中保肛率、总有效率及降期率分别为74.36%、56.41%、79.49%高于肖琴等[10]研究中的65%、20%、57%, 分析其可能原因与本研究样本量较少、随访时间较短、化疗方案选择有关. 本研究为了进一步提高术前同期放化疗治疗效果, 在XELOX方案、

名词解释

术前化疗: 术前辅助化疗又称新辅助化疗, 指在手术前应用化疗药物使肿瘤缩小, 增加手术切除机会或缩小手术切除范围, 同时还可消灭远处可能存在的微小转移灶、减少复发转移机会. 术前辅助治疗还会辅助中药的治疗, 中药如护命素术前服用可以提高手术的成功率, 减少手术后并发症的产生, 防止复发和转移.

表 2 影响中低位直肠癌患者预后的Cox风险模型分析

影响因素	β	S.E	Wald	OR(95%CI)	*P*值
阳性淋巴结个数					
OS	1.772	0.912	7.025	5.669(1.589–8.123)	0.000
DFS	1.525	0.885	5.123	4.986(1.232–7.025)	0.000
LRFS	1.421	0.902	6.125	4.223(1.269–6.425)	0.000
DMFS	1.408	0.867	6.223	4.112(1.326–6.986)	0.002
术后病理分期					
OS	1.378	0.845	5.396	4.692(1.485–7.021)	0.000
DFS	1.345	0.836	5.702	3.982(1.356–8.021)	0.004
LRFS	1.314	0.812	5.698	3.752(1.112–7.112)	0.008
DMFS	–	–	–	–	–
术后降期					
OS	1.285	0.802	5.542	3.725(1.086–6.893)	0.010
DFS	1.279	0.756	5.443	3.569(1.228–7.223)	0.011
LRFS	1.272	0.739	5.369	3.498(1.152–7.311)	0.015
DMFS	–	–	–	–	–

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

表 3 根据危险因素分组的患者不同预后情况及复发率比较 *n*(%)

危险因素分组	*n*	OS	DFS	LRFS	DMFS	复发率
Ⅰ组	12	12(100.00)	8(66.67)	4(33.33)	0(0.00)	1(8.33)
Ⅱ组	18	14(77.78)	4(22.22)	8(44.44)	2(11.11)	4(22.22)
Ⅲ组	24	14(58.33)	0(0.00)	0(0.00)	14(58.33)	12(50.00)
Ⅳ组	18	8(44.44)	0(0.00)	2(0.00)	6(33.33)	14(77.78)
合计	72	52(72.22)	12(16.67)	18(25.00)	22(30.55)	31(43.05)
χ^2值		11.750	30.400	15.251	17.280	18.411
*P*值		0.008	0.000	0.002	0.001	0.000

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

FOLFOX4方案均增加了奥沙利铂, 这可能在一定程度上提高了患者术前放化疗效果, 使得患者获得较理想的降期, 从而提高了手术治疗成功率.

术前同期放化疗治疗后患者降期率约为50%-60%[11]. 近年多项研究显示[12], 直肠癌患者术前对放化疗的敏感性与生存率具有密切的关系. Hu等[13]指出, 术前放化疗后手术病理分期是影响DFS的主要因素. 李明等[14]认为直肠癌术前对放化疗的敏感性及环周切缘阳性率与局部复发具有密切的关系. Sclafani等[15]对111例直肠癌患者术前行MRI分期, 经Cox多因素分析显示, 患者OS及DFS与肿瘤降期级别有密切的关系, 降期级别越低, 患者OS及DFS比例越高. 周菊梅等[16]对725例直肠癌患者进行回顾性分析, 结果显示病理完全降期患者5年LRFS率显著高于降期中度及较差组. 本研究结果显示, 降期与否与直肠癌患者OS、DFS、LRFS有密切的关系, 而与DMFS无关, 从而提示临床工作者如能尽早预测直肠癌患者放化疗反应, 对患者治疗选择更加细化, 争取达到最大降期级别可增加手术切除机会, 促进患者预后. 本研究中术后病理分期与直肠癌患者OS、DFS、LRFS有密切关系, 这可能由于术后病理分期可反映直肠癌患者降期情况, 因此术后病理分期越低的患者其预后效果越理想. 陶凯雄等[17]研究指出, 淋巴结检出数量越多对肿瘤患者总生存率越有益, 每多检出10个淋巴结肿瘤患者生存率可提高5.7%-11.0%. 本研究结果显示, 阳性淋巴结个数与直肠癌患者OS、

DFS、DMFS、LRFS均有关. 这提示直肠癌患者术后淋巴结清扫彻底性可有效降低患者区域复发率及远处转移率, 因此有利于患者预后.

为了进一步了解不良因素对直肠癌预后的影响, 让患者能更好地从术前放化疗中获益, 本研究利用多因素分析结果的阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期对患者进行分组, 结果显示, 随着危险因素的增加, 患者OS、DFS显著下降, 而LRFS、DMFS、复发率显著升高, 因此认为同时具有2个或以上预后不良因素的患者其局部区域、远处转移率更高, 远处生存率更低, 多于这部分患者术后应重视放化疗加强治疗及随访, 以降低该类患者术后复发率及转移率.

总之, 术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-Ⅱ级、降期患者远期生存率较理想. 对于预后不良因素≥2个的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访.

4 参考文献

1 于志奇, 张畅, 高显华, 左志贵, 刘启志, 窦维龙, 徐小雯, 傅传刚. 术前放化疗对中低位直肠癌患者手术及术后并发症的影响. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 332-335

2 陈纲, 崔伟, 李世拥, 于波. 中低位直肠癌术前放化疗后原发瘤消退与淋巴结转移的关系. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 961-963

3 Lee JH, Jang HS, Kim JG, Lee MA, Kim DY, Kim TH, Oh JH, Park SC, Kim SY, Baek JY, Park HC, Kim HC, Nam TK, Chie EK, Jung JH, Oh ST. Prediction of pathologic staging with magnetic resonance imaging after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: pooled analysis of KROG 10-01 and 11-02. *Radiother Oncol* 2014; 113: 18-23 [PMID: 25245559]

4 刘瑞廷, 白旭升, 邱健. 中低位直肠癌新辅助放化疗后安全手术切缘的临床病理研究. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 561-564

5 Kim K, Yeo SG, Yoo BC. Identification of hypoxanthine and phosphoenolpyruvic Acid as serum markers of chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 78-89 [PMID: 25143052 DOI: 10.4143/crt.2013.127]

6 Hur H, Kim NK, Min BS, Baik SH, Lee KY, Koom WS, Ahn JB, Kim H. Can a biomarker-based scoring system predict pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 592-601 [PMID: 24819099 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000109]

7 罗威, 李红伟. 低位直肠癌术前同步放化疗与手术治疗的对比研究. 中国实用医药 2013; 8: 35-36

8 Madbouly KM, Hussein AM, Abdelzaher E. Long-term prognostic value of mesorectal grading after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Am J Surg* 2014; 208: 332-341 [PMID: 24581995 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.023]

9 Lee JH, Kim JG, Oh ST, Lee MA, Chun HG, Kim DY, Kim TH, Kim SY, Baek JY, Park JW, Oh JH, Park HC, Choi DH, Park YS, Kim HC, Chie EK, Jang HS. Two-week course of preoperative chemoradiotherapy followed by delayed surgery for rectal cancer: a phase II multi-institutional clinical trial (KROG 11-02). *Radiother Oncol* 2014; 110: 150-154 [PMID: 24411228 DOI: 10.1016/j.radonc.2013.11.013]

10 肖琴, 金晶, 李晔雄. 局部晚期中低位直肠癌奥沙利铂联合卡培他滨术前同期放化疗的疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 99-103

11 肖林, 黄蓉, 游凯云. 局部进展期直肠癌术前新辅助放化疗中VMAT的可行性研究. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 9-13

12 Murata K, Okamura S, Okubo H, Owada Y, Nishigaki T, Wada Y, Kato R, Makino S, Takeoka T, Okada K, Fukuchi N, Ebisui C, Kinuta M. [Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin for the treatment of locally advanced lower rectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2020-2022 [PMID: 24393999]

13 Hu JJ, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Zhou HT, Hou HR, Zhou ZX. Short-term outcomes of laparoscopically assisted surgery for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: a single-center experience. *J Surg Res* 2014; 187: 438-444 [PMID: 24252856 DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.039]

14 李明, 高鸿, 李高峰. 术前同期放化疗治疗局部进展期中低位直肠癌疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 286-290

15 Sclafani F, Roy A, Cunningham D, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez de Castro D, Tabernero J, Glimelius B, Cervantes A, Eltahir Z, Oates J, Chau I. HER2 in high-risk rectal cancer patients treated in EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab. *Ann Oncol* 2013; 24: 3123-3128 [PMID: 24146218 DOI: 10.1093/annonc/mdt408]

16 周菊梅, 朱苏雨, 黄再捷. 中低位直肠癌术前短程与长程同步放化疗的临床疗效比较. 中国医师杂志 2014; 16: 601-604

17 陶凯雄, 帅晓明. 中低位直肠癌的规范化治疗. 中华胃肠外科杂志 2013: 16: 518-520

同行评价

本研究具有一定的临床实践价值, 希望今后进一步扩大样本量进行研究.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2660

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2660-2664
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素

张丽燕, 陆宇晗, 国仁秀

背景资料
口服化疗可以达到与静脉给药类似的疗效, 由于其优势愈发突出, 在临床中应用日益广泛. 同时, 口服化疗的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药, 因此, 患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素, 值得医务人员关注.

张丽燕, 国仁秀, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科 北京市 100142
陆宇晗, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所护理部 北京市 100142
张丽燕, 主管护师, 主要从事肿瘤临床护理、管理工作及研究.
作者贡献分布: 本课题中张丽燕参与了研究设计、研究调查、数据分析以及论文写作的全过程; 陆宇晗负责研究设计至论文书写的指导; 国仁秀参与了研究调查阶段的工作.
通讯作者: 陆宇晗, 副主任护师, 100142, 北京市海淀区阜城路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所护理部. lu_yuhan@sina.com
电话: 010-88196547
收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-03
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer

Li-Yan Zhang, Yu-Han Lu, Ren-Xiu Guo

Li-Yan Zhang, Ren-Xiu Guo, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, Beijing 100142, China
Yu-Han Lu, Department of Nursing, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, Beijing 100142, China
Correspondence to: Yu-Han Lu, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. lu_yuhan@sina.com
Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-03
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the adherence to oral chemotherapy and explore related factors in patients with gastrointestinal cancer, in order to provide a basis for nursing intervention and improve patient adherence.

METHODS: This study investigated 207 patients with gastrointestinal cancer who received oral chemotherapy by pill counting and questionnaire survey.

RESULTS: The rate of adherence to oral chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer was 68.6%. The reasons for low adherence included forgetting to take, adjusting the dose for side effects, not taking drugs when out, and stopping medication as symptoms relieved. Factors related to adherence included gender, age, education level and whether there was a remainder ($P < 0.05$), however, diagnosis and hospitalized frequency had no significant impact on adherence ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The adherence of gastrointestinal cancer patients to chemotherapy should be strengthened, especially in high-risk patients, like elderly patients, male patients, those with a low education level and those with no remainder.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oral chemotherapy; Adherence

Zhang LY, Lu YH, Guo RX. Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2660-2664 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2660.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2660

摘要

目的: 了解消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及影响因素, 为制定有针对性的护理

同行评议者
王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

策略, 提高患者服药依从性提供依据.

方法: 应用药片计数和问卷调查2种方法评价207例患有消化系肿瘤且口服化疗药物的患者的用药依从性并分析相关因素.

结果: (1)消化系肿瘤患者口服化疗药依从性为: 68.6%. 依从性不佳的表现是: 忘记、因不良反应大自停药物、因症状改善自行停药、外出未带药; (2)依从性受性别、年龄、文化程度、有无提醒方式影响(P<0.05), 而与诊断、住院次数无关(P>0.05).

结论: 消化系肿瘤患者口服化疗药物依从性有待提高, 尤其是男性, 高龄, 文化程度低及没有任何提醒方式的患者, 提示护理工作应加强用药指导及随访, 以期提高患者服药依从性, 保证治疗顺利进行.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 口服化疗; 依从性

核心提示: 口服化疗在临床中应用日益广泛. 然而他的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药, 因此, 患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素, 值得医务人员关注. 本文首次大规模的调查了国内消化系肿瘤患者口服化疗的依从性, 并探讨了影响口服化疗的相关因素, 提出了临床中需要着重关注的人群, 并提出了实用的护理对策, 值得护理工作者在临床工作中推广, 有利于提高患者服药依从性, 保证治疗效果.

张丽燕, 陆宇晗, 国仁秀. 消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2660-2664 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2660.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2660

0 引言

口服化疗可以达到与静脉给药类似的疗效, 由于其具有给药方便、经济、无静脉损伤, 不影响日常工作和生活等优势, 在临床中应用日益广泛[1-3]. 同时, 口服化疗的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药, 因此, 患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素, 值得医务人员关注[4,5]. 回顾国内外文献, 此方面的报道尚不多见. 本研究拟通过调查消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素, 为临床制定有针对性的护理策略, 提高患者服药依从性提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取于2012-10/2013-06北京肿瘤医院消化肿瘤内科收治的消化系恶性肿瘤患者且接受口服化疗药物治疗的患者共207例. 入选标准: 年龄≥18岁; 病理确诊为消化系恶性肿瘤; 意识清楚; 自愿参加本次调查的患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 接受口服化疗药物(卡培他滨或S-1)治疗的患者, 化疗1周期为21 d, 其中第1天到第14天早晚各服药1次, 停药7 d. 通常需服药2-3个周期复查. 患者需在每周期的最后1 d来院做常规检查, 开取下1周期用药, 此时调查者对患者进行上1周期用药行为的评估.

1.2.2 依从性评估: 服药依从性评估方法包括非自我报告和自我报告两种[6], 非自我报告又分为药片计数法、电子监测法, 测定药物代谢产物等. 自我报告主要以调查问卷形式为主, 本研究采用药片计数法和问卷调查的形式评估患者依从性.

药片计数法: 患者入院后, 由主管护士清点并记录患者上一治疗周期化疗后手中剩余口服化疗药物的数量, 并根据患者的治疗方案计算患者漏服药物的次数.

问卷调查法: 由经过统一培训的护士面对面与患者访谈, 填写一般资料及依从性评估问卷. 一般资料包括患者的性别、年龄、诊断、文化程度、有无服药的提醒方式等. 依从性评估问卷在MORISKY量表基础上自制, MORISKY量表由Morisky等[7]于1986年编制, 后经许卫华等[8]验证其汉化版同样具有良好的信度和效度, 现被广泛应用于高血压等慢性病患者服药依从性的调查. 研究在此问卷的基础上结合口服化疗药的特点, 用4个问题确定研究对象的服药依从性: (1)是否有忘记服药的经历; (2)是否因服药后不良反应大未咨询医生而自行停药; (3)当自觉症状改善时, 是否曾自行停药; (4)是否曾因外出而未忘记带药. 若4个问题回答皆为“否”, 则依从性为“佳”, 反之为依从性“不佳”, 经预实验问卷信度为0.735, 效度为0.720.

统计学处理 将数据录入SPSS19.0数据库,

研发前沿
回顾国内外文献, 关于服药依从性的调查多数局限于慢性病的管理, 对于口服化疗药的依从性研究尚不多见. 本研究旨在了解消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及影响因素, 为制定有针对性的护理策略, 提高患者服药依从性提供依据.

相关报道
国内外研究显示不同人群口服化疗药物依从性为20%-90%, 且多数低于高血压等慢性病的服药依从性, 然而口服化疗药依从性对患者健康乃至生存期的影响远远超过慢性病, 更应值得医护人员重视, 因此准确评估肿瘤患者口服化疗药物的依从性并采取有效措施来提高其依从性, 对于保证治疗顺利进行非常重要.

创新盘点
回顾文献发现, 国内相关报道较少, 本文在国内同类报道中较先进, 具有创新性, 尤其是文章分析了影响口服化疗药依从性的相关因素, 为临床中有针对性地干预提供了依据.

表 1 患者一般资料

一般资料	*n*	百分比(%)
n	207	
性别		
男	137	66.2
女	70	33.8
文化程度		
初中及以下	83	40.1
高中或中专	75	36.2
大专及以上	40	23.7
诊断		
胃癌	99	47.8
大肠癌	101	48.8
其他	7	3.4
有无提醒方式		
有	114	55.1
无	93	44.9

表 2 患者口服化疗药物依从性不佳的表现

依从性不佳的表现	*n*	百分比(%)
n	65	
忘记服药	29	44.6
因反应大自行停药	24	36.9
自觉症状改善后停药	6	9.2
外出忘记带药	6	9.2

对患者的一般资料及服药情况采用描述性分析方法, 依从性表现及相关因素分析采用χ^2检验、相关分析等统计方法. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入207例患者, 年龄23-80岁, 平均57.1岁±11.5岁, 其他资料如表1.

2.2 消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性 依从性佳的患者142例, 占68.6%, 依从性不佳的患者65例, 占31.4%. 依从性不佳的患者漏服药物次数为0-27次, 平均为4.0次±1.7次; 漏服药物数量为0-66片, 平均为6.7片±3.1片. 具体表现如表2.

2.3 影响消化系肿瘤患者服药依从性的相关因素 研究发现, 患者的肿瘤类型对服药依从性没有影响, 而性别、文化程度、有无提醒方式及年龄可以对服药依从性起到很大的影响作用(表3).

表 3 影响消化系肿瘤患者服药依从性的相关因素

相关因素	依从性(%)	统计量	*P*值
性别		χ^2 = 4.973	0.024
男	50.6		
女	75.8		
文化程度		χ^2 = 11.535	0.009
初中及以下	37.5		
高中或中专	75.0		
大专及以上	74.6		
诊断		χ^2 = −0.052	0.416
胃癌	66.7		
大肠癌	71.1		
其他	70.1		
有无提醒方式		χ^2 = 10.567	0.001
有	78.1		
无	57.0		
年龄		r = −0.155	0.026

3 讨论

3.1 消化系肿瘤患者口服化疗药物依从性的重要性 消化系恶性肿瘤是较为常见的恶性肿瘤之一, 近年我国食管癌和胃癌的发病率明显高于世界的平均水平, 其发病率的逐年上升, 严重威胁了患者的生活质量和生存期. 随着抗肿瘤治疗的迅速发展, 口服化疗药物以疗效肯定、服用方便、安全、相对不良反应小等优势在临床日趋广泛得以应用, 成为抗肿瘤治疗的重要给药途径. 与此同时, 口服化疗药物的使用也给医护人员和患者带来了新的挑战, 与传统的住院监控下经静脉化疗的模式不同, 口服化疗患者多数时间要在院外自行服药, 这类似于一些慢性病的治疗模式, 患者的服药依从性成为影响治疗和预后的重要因素. 然而由于恶性肿瘤发展快、预后差等疾病特点, 不严格遵照医嘱用药, 漏服、延误或自行停药都可能会给治疗疗效和预后带来更大的负面影响, 包括疾病迅速恶化或生存期缩短. 国外研究[9]显示, 不同人群口服化疗药物依从性为20%-90%, 甚至低于高血压等慢性病的服药依从性, 因此准确评估中国消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性并采取有效措施来提高其依从性, 对于保证治疗顺利进行非常重要.

3.2 消化系肿瘤患者口服化疗药依从性有待提高 本研究结果显示: 消化系肿瘤患者严格遵照医嘱口服化疗药的仅为68.6%, 在一个治疗周期中, 患者口服化疗药物的次数应为28次, 而漏服药物次数每位患者平均为4.0次±1.7次; 漏服药物数量平均为6.7片±3.1片, 本结果与

应用要点
本文具有良好的临床应用价值, 不但分析了口服化疗依从性差的高危人群, 为临床干预提供了方向, 文中提到的护理对策也非常适合和值得临床推广.

国外文献[5]报道相近. 表2结果显示: 有44.6%的患者因忘记而漏服药物, 分析可能与肿瘤患者中老年患者较多, 记忆力下降有关[10]. 另外有36.9%的患者因为反应大未咨询医生而自行停药, 分析与患者在院外距离医院远就医不便有关. 有9.2%的患者因症状改善后自行停药, 有9.2%的患者因外出而未带药物, 这均提示患者对服药的重视程度有待提高[11]. 从结果可以看出目前消化系肿瘤患者口服化疗药的依从性需要引起医护人员的重视, 探索有效的干预措施, 提高患者在家服用化疗药物的依从性, 是患者接受抗肿瘤治疗过程中护理工作的重要内容.

3.3 影响消化系肿瘤患者口服化疗药依从性的相关因素 表3显示: 患者的依从性与性别有关, 男性患者依从性低于女性, 考虑可能原为男性患者不如女性患者细心, 本结果与Mizuno等[11]研究结果相近; 患者的服药依从性与患者的文化程度有关, 文化程度高者依从性高于文化程度低者, 这可能与文化程度高者容易掌握疾病相关知识, 对治疗重要性认识更到位有关[12,13]. 调查还显示随着年龄的增长, 依从性有所下降, 这表明, 随着年龄的增长, 患者的记忆力逐渐减退, 更容易忘记服药, 导致服药依从性低, 国外[14]也有类似报道. 以上结果提示医护人员对男性、年龄大以及文化程度低者的患者应加强用药知识的宣教, 充分评估患者的理解和接受能力, 提供个体化的宣教方式和内容, 以引起患者对按时服药的重要性的足够认识; 有提醒方式的患者依从性高于无提醒方式的患者. 也有研究[15]表明, 良好的社会支持网络会对健康的行为产生促进作用. 这提示医护人员需要充分发挥患者支持系统的作用, 并教会患者及家属采取行之有效的方法以提高其治疗依从性.

3.4 对策 随着口服化疗药物越来越多地应用于临床, 患者的治疗依从性逐渐得到医护人员的关注. 本调查结果显示, 消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性有待提高, 尤其是男性、高龄、文化程度低及没有任何提醒方式的患者, 提示医护人员在临床工作中应重点关注这些人群, 尤其是对于容易忘记服药的老年患者, 应加强患者及家属的健康教育, 特别是用药指导, 采取口头、书面、个体以及集体等多种教育方式反复强化重点内容; 在服药期间对重点人群进行电话或家庭随访或增加随访频率; 充分调动患者家属等社会支持系统力量; 向患者发放服药日记卡、指导其使用闹钟、日历等提醒和监督方法; 以及充分利用网络平台进行交流和提醒等途径, 以期提高患者服药依从性, 保证治疗顺利进行.

名词解释

服药依从性: 指患者求医后其行为与临床医嘱的符合程度. 依从性好表现为患者完全服从医嘱用药, 并产生相关的有效作用, 而服药不依从表现为不按医嘱及时、足量服药, 或不经医生同意私自换药、停药、拒服药等现象.

4 参考文献

1 Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Kuhn W, Jaehde U. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1009-1018 [PMID: 20552377 DOI: 10.1007/s00520-010-0927-5]

2 Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, Leida E, Rocca A, De Pas T, Goldhirsch A. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 265-272 [PMID: 16155797 DOI: 10.1007/s10549-005-3376-y]

3 Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2008; 62: 85-91 [PMID: 18372075 DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.02.009]

4 Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, Shulman LN, Connor M. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 2007; 334: 407 [PMID: 17223629 DOI: 10.1136/bmj.39069.489757.55]

5 Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: S1-S21; quiz S22-S24 [PMID: 18289497]

6 Hawkshead J, Krousel-Wood M. Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations. *Disease Management and Health Outcomes* 2007; 15: 109-118 [DOI: 10.2165/00115677-200715020-00006]

7 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74 [PMID: 3945130 DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007]

8 许卫华, 王奇, 梁伟雄. Morisky问卷测量高血压患者服药依从性的信度和效度评价. 中国慢性病预防与控制 2010; 15: 424

9 Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 215-220 [PMID: 16541307 DOI: 10.1007/s10549-006-9193-0]

10 Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumer ST, Burstein HJ, Winer EP. Tolerability of and adherence to combination oral therapy

同行评价
本文立意比较贴近临床护理工作, 对于患者有益; 分析到位全面, 可信度高.

with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 615-623 [PMID: 19294501 DOI: 10.1007/s10549-009-0366-5]
11 Mizuno R, Fujimoto S, Uesugi A, Danno D, Maeda K, Kanno M, Matsumura M, Fujimoto T, Nakamura S. Influence of living style and situation on the compliance of taking antihypertensive agents in patients with essential hypertension. *Intern Med* 2008; 47: 1655-1661 [PMID: 18827412 DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1016]
12 Fongwa MN, Evangelista LS, Hays RD, Martins DS, Elashoff D, Cowan MJ, Morisky DE. Adherence treatment factors in hypertensive African American women. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 157-166 [PMID: 18629350 DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.157]
13 刘佳, 李然, 李军. 高血压相关知识知晓程度与服药依从性的相关性研究. 天津护理 2009; 17: 7-9
14 Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Becker HP, Kartcheske PA, Wheeler JD, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Norton L, Hudis CA, Winer EP. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055-2065 [PMID: 19439741 DOI: 10.1056/NEJMoa0810266]
15 Johnell K, Råstam L, Lithman T, Sundquist J, Merlo J. Low adherence with antihypertensives in actual practice: the association with social participation--a multilevel analysis. *BMC Public Health* 2005; 5: 17 [PMID: 15720716]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 也包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2665

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2665-2670
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制

徐派的, 辛 玉, 张红星, 周 利, 杨 云

徐派的, 辛玉, 杨云, 湖北中医药大学针灸骨伤学院 湖北省武汉市 430065
张红星, 周利, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022
徐派的, 在读博士, 主要从事针灸治疗功能性消化不良机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81473790
2013年湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. 2013Z-Z05
武汉市科技攻关基金资助项目, No. 2013060602010260
武汉市卫计委2014年度医疗卫生科研基金资助项目, No. WZ14B02
作者贡献分布: 课题设计与负责人为张红星教授; 病例收集与治疗由辛玉、杨云及徐派的共同完成; 质量控制与论文指导由周利负责; 论文写作由徐派的与辛玉完成.
通讯作者: 张红星, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市中西医结合医院针灸科. zhxzj99@aliyun.com
电话: 027-85332053
收稿日期: 2015-04-01 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation

Pai-Di Xu, Yu Xin, Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Yun Yang

Pai-Di Xu, Yu Xin, Yun Yang, College of Acumoxibustion and Fractures, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China
Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Department of Acumoxibustion, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473790; 2013 Research Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission, No. 2013Z-Z05; Science and Technology Research Fund of Wuhan, No. 2013060602010260; 2014 Healthcare Research Fund of Wuhan Health and Family Planning Commission, No. WZ14B02
Correspondence to: Hong-Xing Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Acumoxa, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, 215 Zhongshan Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhxzj99@aliyun.com
Received: 2015-04-01 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in the treatment of functional constipation, and their regulatory effect on serum somatostatin.

METHODS: Forty patients with functional constipation were randomly divided into an acupuncture group and an electro-acupuncture group. The EA group received deep electro-acupuncture at bilateral Tianshu (S25) and Fujie (SP14) points and conventional electro-acupuncture at Shangjuxu (S37) point. The acupuncture group received acupuncture at the same acupoints. The treatment period was 4 wk. Spontaneous bowel movements (SBM), complete spontaneous bowel movements (CSBM), stool consistency score, defecation difficulty score, constipation-specific quality of life scores (PAC-QOL scale) at baseline (wk -1 to -2), the end of the first (1-2 wk after treatment) and second (3-4 wk after treatment) course were evaluated. Serum somatostatin levels before and after treatment were measured.

RESULTS: Both groups had significant improvement of constipation symptoms (independent defecation, stool score, constipation severity score) and the quality of life ($P < 0.01$). The total effective rates of the acupuncture group and electro-acupuncture group were 75% and 85%, respectively, which showed no significant difference between the groups ($P > 0.05$). The electro-acupuncture group had better efficacy

背景资料
功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一类独立的临床疾病, 其中功能性便秘(functional constipation, FC)是FGIDs最常见类型之一. 有研究表明, 近年来, 美国FC的发病率14.7%, 亚洲资料显示发病率为11.6%, 已严重影响到人们生活质量, 甚至危害到人们的生命. 针刺治疗FC历史悠久, 疗效显著, 在临床上的运用已经较为成熟.

同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

研发前沿
目前已有大量的临床研究表明针刺和电针治疗FC的有效性和安全性, 但仍存在样本量小, 取穴和辨证配穴标准不一, 缺乏长期疗效观察等问题. 目前研究认为, 针刺治疗FC的效应机制主要是通过调节脑-肠轴功能实现的, 同时与调节和修复神经功能, 对患者情绪、心理的影响密切相关.

than acupuncture group at the end of the first course ($P < 0.05$). Serum somatostatin levels decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Both acupuncture and electro-acupuncture have satisfactory results for treating functional constipation, and electro-acupuncture treatment may shorten the course of treatment. The mechanism of acupuncture treatment for constipation functional may be through regulating somatostatin levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Electro-acupuncture; Functional constipation; Somatostatin; Clinical research

Xu PD, Xin Y, Zhang HX, Zhou L, Yang Y. Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2665-2670 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2665.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2665

摘要

目的: 观察针刺与电针治疗功能性便秘的临床疗效及其对患者血清生长抑素的调节作用.

方法: 将40例功能性便秘患者随机分为针刺组和电针组, 电针组深刺双侧天枢、腹结, 并接电针仪, 采用疏密波, 10/50 Hz、电流强度0.1-1.0 mA, 以患者腹部肌肉轻微颤动为度, 常规针刺上巨虚穴. 针刺组相同取穴与针刺, 不接电针. 均留针30 min. 连续治疗4 wk, 观察基线期(-1--2 wk)、第一个疗程(1-2 wk)、第二个疗程(3-4 wk)中各组自主排便次数(spontaneous bowel movements, SBM)、完全自主排便次数(complete spontaneous bowel movements, CSBM)、粪便性状评分、排便困难程度评分、便秘特异生活质量评分(patient assessment of constipation quality of life scale, PAC-QOL量表)变化情况, 以及治疗前后患者血清生长抑素水平变化.

结果: 两组在改善便秘各临床症状(SBM、CSBM、粪便性状评分、排便困难程度评分)、提高患者生活质量上均有很好的疗效($P<0.01$), 针刺组总有效率75%, 电针组总有效率85%, 二者疗效差异无统计学意义($P>0.05$). 电针组在第一个疗程结束时在疗效优于针刺组($P<0.05$). 两组治疗后患者血清生长抑素水平均较治疗前有所下降($P<0.01$), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: (1)单纯针刺和针刺结合电针治疗功能性便秘均可收到满意疗效, 电针治疗显效更快, 并可能缩短治疗疗程; (2)针刺治疗功能性便秘的机制可能是通过调节体内生长抑素的水平实现的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 针刺; 电针; 功能性便秘; 生长抑素; 临床研究

核心提示: 单纯针刺和针刺结合电针治疗功能性便秘(functional constipation, FC)均可收到满意疗效, 电针治疗显效更快, 并可能缩短治疗疗程. 针刺治疗FC的机制可能是通过调节体内生长抑素的水平实现的.

徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云. 针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2665-2670 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2665.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2665

相关报道
吴佳霓等以电针双侧天枢、腹结、上巨虚和穴旁假电针作对比发现电针和假电针均可改善严重FC的完全周自主排便次数、周自主排便次、粪便性状和排便困难程度, 治疗期后期疗效和随访疗效电针优于假电针. 曾曦等对正常人血清生长抑素(somatostatin, SS)、胃泌素含量测定发现空腹血清含量分别为51.00 pg/mL±21.92 pg/mL、17.72 pg/mL±11.68 pg/mL, 餐后均增高, 结肠运动减弱时SS升高.

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是功能性胃肠病的最常见类型之一, 是排除器质性病因、代谢性疾病引起的, 并排除肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)诊断的便秘[1], 其病理基础主要是结肠运输功能减弱[2]. 大量的临床实验[3,4]证实, 针灸治疗便秘疗效可靠, 且安全性高. 目前研究[5]认为, 针刺治疗FC的效应机制主要是通过调节脑-肠轴功能实现的, 但具体的作用途径并不十分明确. 生长抑素(somatostatin, SS)是一种抑制胃肠运动的脑肠肽, 其分布和水平异常与功能性胃肠病的发病相关[6]. 本研究拟在观察针刺对FC临床疗效的基础上, 进一步观察针刺对FC患者血清SS水平的调节, 为针刺治疗FC的机制研究提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 筛选2013-07/2014-07就诊于武汉市中西医结合医院针灸科门诊的FC患者40例. 采用随机数字表随机分为针刺组和电针组. 针刺组: 男9例, 女11例, 最长73岁, 最小24岁, 平均

年龄54.20岁±15.33岁, 病程最长43年, 最短2年, 平均病程13.10年±11.50年; 电针组: 男5例, 女15例, 最长70岁, 最小22岁, 平均年龄54.20岁±15.33岁, 病程最长42年, 最短1.5年, 平均病程10.43年±10.28年. 两组患者一般资料(年龄、病程)比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断标准: 采用国际通用罗马III标准中FC诊断标准[7]. 必须满足以下2条或多条: (1)排便费力(每4次排便中至少有1次); (2)排便为块状或硬便(每4次排便中至少有1次); (3)有排便不尽感(每4次排便中至少有1次); (4)有肛门直肠梗阻和/或阻塞感(每4次排便中至少有1次); (5)需要辅助排便手法以促进排便(如手指辅助排便、盆底支撑排便)(每4次排便中有至少1次); (6)排便少于3次/wk. 若非缓泻药, 几乎无松散大便. 诊断IBS的条件不充分. 诊断前便秘症状出现6 mo以上, 近3 mo符合以上标准. 纳入标准: (1)符合罗马III标准中FC的诊断标准; (2)年龄为18岁≤年龄≤75岁者; (3)纳入研究前至少2 wk内未使用过任何治疗便秘的药物(应急处理除外), 近3 mo未进行便秘针灸治疗, 没有参加其他正在进行的临床研究者; (4)自愿参与, 知晓并签署知情同意书. 以上4项均符合, 方可纳入研究. 排除标准: (1)基线期未使用缓泻药的自主排便(spontaneous bowel movements, SBM)时, 出现>1次的泥浆状或水样便(Bristol6型和7型); (2)在认知功能障碍、失语、精神障碍, 或无法配合检查及治疗者; (3)正在服用影响肠道功能或能导致便秘的药物; (4)妊娠或哺乳期患者; (5)凝血功能障碍者或一直使用如法华林、肝素之类抗凝药者; (6)合并有严重心、肝、肾损害或安装心脏起搏器者. 华佗牌一次性针灸针, 规格1.5寸、2寸和3寸, 苏州医疗用品厂有限公司. 华佗牌电子针疗仪, SDZ-V型, 苏州医疗用品厂有限公司[生产企业许可证: 苏食药监械生产许2001-0020号, 注册证号: 苏食药监械(准)字2004第2270202号]. SS试剂盒, 货号: HES083, 上海博谷生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)电针组: 取穴: 天枢、腹结、上巨虚(均双侧). 天枢、腹结采用2-3寸一次性针灸针深刺, 直至腹膜壁层即止(刺至腹膜壁层的标准: 患者针刺破皮痛后再次感觉揪痛或较剧烈的刺痛, 同时医者自觉针尖抵触感), 不提插捻转. 上巨虚采用1.5寸毫针直刺1-1.2寸, 平补平泻, 针下得气为度. 再分别横向连接电针仪电极于双侧天枢和腹结穴的针柄上. 电针参数: 疏密波, 10/50 Hz、电流强度0.1-1.0 mA, 以患者腹部肌肉轻微颤动为度. 留针30 min. 一个疗程2 wk, 治疗5次/wk. 连续治疗2个疗程, 共20次. (2)针刺组: 取穴与针刺手法同电针组, 针刺完成后不接电针, 留针30 min, 疗程同电针组. 应急处理: 试验期间原则上不允许患者自行使用其他通便药, 但是若患者连续3 d以上不排便, 可应急使用1-3次甘油灌肠剂(20-60 mL)塞肛, 在排便日记卡上记录使用日期、时间和剂量. 其他通便药原则上不用; 若使用, 也应如实记录. 基线期间也可应急用药, 但是在开始治疗前和后48 h内, 不使用应急处理, 目的是评价首次完全自主排便时间.

1.2.2 标本采集: 所有患者筛选入组后, 通过基线期2 wk观察, 符合纳入标准, 于治疗期第1天清晨空腹抽取静脉血4 mL, 在室温下, 血液自然凝固, 以1000 g离心15 min, 取上清于标号EP管中, 置于-70 ℃冰箱冷藏待测. 治疗期最后1 d同法采取患者血清样本. 采用用酶联免疫吸附法(ELISA法)检测血清SS含量.

1.2.3 疗效指标: 主要结局指标包括SBM、完全自主排便次数(complete spontaneous bowel movements, CSBM)、粪便性状评分、排便困难程度评分. 评价时点为基线期末、第一个疗程结束后(第2周末)、第二个疗程结束后(第4周末). 主要评价患者在第一个疗程期间(1-2 wk)、第二个疗程期间(3-4 wk)各阶段便秘相关临床症状的平均水平与基线期(-1--2 wk)比较的变化. 包括以下几项: (1)SBM次数: 指不依靠通便药、或手抠及其他通便方法等的SBM数, 按上厕所排便的次数计算. 若使用通便药、或手抠及其他通便方法等24 h内的排便, 不能算SBM次数, 要相应扣除. SBM次数包括CSBM次数; (2)CSBM次数: 指患者不依靠通便药或手法、自发的完全排尽感(患者自觉大便已完全排尽)的大便次数; (3)粪便性状评分: 指每次SBM时粪便性状评分, 药物和手抠等引起的排便不计算在内. 采用Bristol评分[8]. 1型为分离的硬团, 计7分; 2型为团块状, 计6分; 3型为干裂的香肠状, 计5分; 4型为柔软的香肠状, 计4分; 5型为软的团块, 计3分; 6型为泥浆状, 计2分; 7型为水样便, 计1分. 分值越高, 便秘情况

创新盘点

目前对针灸治疗FC机制研究多集中在动物实验和对单个脑肠肽的调节, 缺乏系统性和深入的机制探讨. 本文从临床研究出发, 在验证疗效的基础上观察针刺对SS的调节, 为今后系统、深入研究针灸作用机制提供一定的实验依据.

应用要点

电针可以缩短针灸治疗FC的疗程, 对顽固性FC可提高疗效小, 临床上需结合患者病情、患者自身耐受度有选择地使用电针, 为患者提供方便、经济的治疗方案. 并在检测血清SS的基础上, 检测针刺对肠组织、脑组织中SS的调节, 并通过影像学, 如功能磁共振成像等方式检测针刺对脑肠轴的调节机制.

表 1 患者周平均自主排便次数情况表 (n = 20, mean ± SD, 次/wk)

分组	基线期		治疗期1–2 wk		治疗期3–4 wk	
	SBM	CSBM	SBM	CSBM	SBM	CSBM
针刺组	0.83 ± 0.92	0.18 ± 0.44	1.25 ± 0.78	0.53 ± 1.06	3.44 ± 2.48[d]	2.09 ± 1.59[d]
电针组	0.78 ± 0.70	0.15 ± 0.33	2.56 ± 1.36[ac]	1.35 ± 0.86[ac]	3.53 ± 1.46[d]	1.88 ± 1.09[d]

[a]P<0.05 *vs* 同时段针刺组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 同组基线期. SBM: 自主排便次数; CSBM: 完全自主排便次数.

表 2 患者大便性状与排便困难程度情况表 (n = 20, mean ± SD)

分组	基线期		治疗期1–2 wk		治疗期3–4 wk	
	大便性状	困难程度	大便性状	困难程度	大便性状	困难程度
针刺组	5.96 ± 0.60	2.45 ± 0.44	5.58 ± 0.87	2.14 ± 0.32[c]	4.84 ± 0.88[d]	1.41 ± 0.68[d]
电针组	5.92 ± 0.59	2.68 ± 0.34	5.25 ± 0.36[d]	1.95 ± 0.16[ad]	4.73 ± 0.58[d]	1.47 ± 0.76[d]

[a]P<0.05 *vs* 同时段针刺组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 同组基线期.

越严重; (4)排便困难程度评分: 指每次SBM时排便困难程度评分, 药物和手抠等引起的排便不计算在内. 采用计分法评价排便的困难程度: 0分: 无困难; 1分: 用力才能排除; 2分: 非常用力才能排出; 3分: 需按摩肛周, 甚至用手抠等辅助排便. 分值越高, 便秘情况越严重.

次要结局指标: (1)患者生活质量治疗前后的变化. 评价时点为基线期末、治疗期末, 分别代表患者在-1--2 wk、3-4 wk的生活质量. 采用便秘特异生活质量量表(patient assessment of constipation quality of life scale, PAC-QOL量表)授权的中文版[9]对便秘患者生活质量进行评估. 每次评价的结果代表的是近2 wk的便秘相关生活质量状况, 分值越高, 生活质量越差; (2)患者血清SS水平治疗前后的变化. 采样时间为基线期末(治疗期第1天)、治疗期末(治疗期最后1 d).

疗效评价: 综合疗效评定标准以SBM次数改变结合症状改善百分率(包括粪便性状Bristol评分、排便的困难程度评分)为基础, 参照国家中医药管理局颁布的《中医病症诊断疗效标准》制定. 治愈: 2 d以内排便1次, 便质转润, 解时通畅, 短期无复发. 有效(好转): 3 d以内排便, 便质转润, 排便欠畅. 未愈: 症状无改善.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行处理, 计数资料用χ^2检验, 计量资料用t检验, 计量数据以mean±SD表示. 周平均完全自主排便次数、周平均自主排便次数、Bristol评分、排便困难程度评分、PAC-QOL便秘特异性生活质量量表各维度及总分评分组内比较均采用配对t检验, 组间比较采用两独立样本t检验, 等级资料采用Ridit分析. 以P<0.05为差异有统计学意义, P<0.01为差异有显著统计学意义.

2 结果

2.1 基线期与治疗期间患者SBM、CSBM比较 由表1可知, 针刺组与电针组基线期的SBM与CSBM差异均无统计学意义(P>0.05). 第一个疗程期间(治疗期1-2 wk), 电针组的SBM与CSBM较基线期已有改善(P<0.05), 而针刺组与基线期相比差异无统计学意义(P>0.05), 二者组间差异有统计学意义(P<0.05). 第二个疗程期间(治疗期3-4 wk), 针刺组与电针组SBM、CSBM均较基线期有明显改善, 差异有显著统计学意义(P<0.01), 且两组组间比较差异均无统计学意义(P>0.05).

2.2 基线期与治疗期间患者大便性状与排便困难程度比较 由表2可知, 基线期针刺组与电针组患者在大便性状和排便困难程度上比差异无统计学意义(P>0.05). 在第一个疗程期间, 电针组的大便性状、排便困难程度较基线期有改善, 差异有显著统计学意义(P<0.01), 而针刺组的排便困难程度较基线期有一定改善(P<0.05), 但大便性状好转并不明显(P>0.05), 并且电针组对排便困难程度改善更佳, 组间差异有统计学意义(P<0.05). 第二个疗程期间, 针

表 3　患者生活质量各维度及总分情况表 (mean ± SD, 分)

维度	基线期		治疗期3–4 wk	
	针刺组	电针组	针刺组	电针组
躯体不适	15.30 ± 1.30	15.25 ± 1.29	12.15 ± 1.66[b]	12.30 ± 1.69[b]
心理社会不适	27.00 ± 2.64	27.10 ± 2.63	22.30 ± 2.66[b]	22.00 ± 3.11[b]
担心焦虑	35.40 ± 0.98	33.45 ± 0.87	27.40 ± 0.75[b]	26.85 ± 0.71[b]
满意度	22.35 ± 0.42	21.55 ± 0.41	17.95 ± 0.93[b]	16.25 ± 0.31[b]
总分	100.1 ± 6.40	97.35 ± 4.59	79.80 ± 1.84[b]	77.40 ± 1.05[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 同组基线期.

表 4　患者血清生长抑素含量水平表 (*n* = 20, mean ± SD, pg/mL)

分组	基线期末	治疗期末
针刺组	281.6 ± 188.9	74.91 ± 46.50[b]
电针组	305.7 ± 104.3	97.15 ± 38.47[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 同组基线期末.

表 5　针刺组与电针组临床疗效比较 (*n* = 20)

分组	治愈	有效	无效	总有效率(%)
针刺组	8	7	5	75
电针组	8	9	3	85

刺组与电针组的大便性状, 排便困难程度与基线期相比均有明显改善, 差异有显著统计学意义(*P*<0.01), 组间差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.3 基线期与治疗期后2 wk患者生活质量评分比较 由表3可知, 经过两个疗程治疗后, 针刺组与电针组患者生活质量评价各维度及总分均较基线期组内对比有明显降低, 差异有显著统计学意义(*P*<0.01), 两组组间比较各维度及总分差异均无统计学意义(*P*>0.05). 说明针刺与电针均可改善患者生活质量, 疗效无差异.

2.4 治疗前后患者血清SS水平比较 由表4可知, 基线期针刺组与电针组患者血清SS水平差异无统计学意义(*P*>0.05), 经过两个疗程治疗后, 两组患者血清SS水平均较治疗前下降, 差异有显著统计学意义(*P*<0.01), 组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.5 整体疗效评价 由表5可知, 针刺组总有效率为75%, 电针组总有效率为85%, 二者总有效率经Ridit分析差异无统计学意义(*P*>0.05).

3 讨论

3.1 针刺治疗FC的有效性和方法选择 FC是功能性胃肠病中临床最常见类型之一, 轻者通过改善生活方式、增加膳食纤维摄取、增加运动、腹部按摩等一般治疗即可恢复[10], 重者多顽固难愈, 病程长达十几年甚至几十年, 给患者造成极大的生活和心理困扰. 针灸作为中医的一种传统疗法, 对便秘治疗可追溯至几千年前. 《灵枢·杂病篇》就有记载“腹满, 大便不利……取足少阴”, 《脉经》中言“病苦闭, 大便不利, 腹满……其治当刺三里”[11]. 时至今日, 针灸疗法仍在便秘的临床治疗上运用广泛, 且疗法更加现代化、综合化. 电针将针刺和电流刺激结合起来, 可使针灸医师从手工行针中解放出来, 自上世纪50年代以来, 电针在临床上已得到广泛应用. 大量临床实验[12,13]表明, 针刺结合电针治疗FC较单纯针刺(假电针), 可取的更佳疗效.

本研究结果表明, 单纯针刺与针刺结合电针疗法治疗FC均可取得满意的疗效, 对FC患者各项便秘临床症状(便意差、大便硬结、排便困难等)均有改善, 对患者的生活质量均有不同程度的提高, 并且能有效改善患者的担心焦虑症状和对便秘治疗的满意度等方面. 本研究显示显示, 针刺组与电针组在短期疗效上有效性趋于一致, 并且电针组在对促进SBM和降低患者排便困难程度上较针刺组起效更快. 何洪波等[14]认为深刺电针“天枢穴”可更有效缩短全结肠转运时间. 基于目前结果, 我们有理由推测在达到同等疗效的前提下, 针刺结合电针可缩短疗程, 对于单纯针刺治疗效果不佳的顽固性FC, 结合电针治疗可提高临床疗效.

综合以上结果, 我们认为单纯针刺经过疗程积累, 疗效不弱于电针组. 提示我们在临床

名词解释

周平均自主排便次数: 某2 wk平均周自主排便次数(SBMs) = 该阶段自主排便次数(SBMs)总和/2. 其他指标以此类推.

同行评价
本文在临床上有一定的指导意义.

应用中, 需结合患者病情、患者自身耐受度有选择地使用电针, 在不影响疗效的基础上, 缩短疗程, 降低患者治疗成本. 受时间和课题经费限制, 本研究样本例数较少, 未设计后期随访研究, 缺乏对针刺和电针治疗FC的远期疗效观察. 在今后的研究中, 可进一步开展相关大样本随机对照临床研究, 以获得更加可靠的信息, 观察电针治疗FC的优势患者群体, 为FC患者针刺治疗方案优化选择提供更多的实验依据.

3.2 针刺治疗FC的机制研究 脑-肠轴是中枢神经系统与肠神经系统通过自主神经和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPAA)进行下达和接收信号的双向神经、免疫、内分泌调节通道. 其中发挥激素和神经递质双重作用的中间物质被称为脑肠肽[15]. 研究[16]发现针刺对胃泌素、胆囊收缩素、SS、P物质等多种脑肠肽具有显著的调节作用. SS属于一种抑制性脑肠肽, 可抑制结肠平滑肌收缩, 也可抑制促胃液素、胆囊收缩素、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等其他胃肠激素的释放, 从而直接或间接地影响结肠运动[6]. 在研究[17]显示, 正常人血浆SS水平升高时, 结肠运动减弱. 国外研究[18]发现, 在慢性传输型便秘患者的结肠黏膜中SS含量明显上升. 我们的课题组前期已经对电针治疗功能性胃肠病做了大量的临床和实验研究, 发现电针对功能性胃肠病有着显著的治疗作用, 对多种胃肠激素有着良性的调节作用, 本次选择SS作为观察指标, 以对针刺治疗FC在对脑肠肽调节方面作初步探究.

有研究[19]表明, 针刺可改善慢性传输型便秘大鼠的结肠运动功能. 本研究结果表明, 针刺可降低FC患者血清SS水平, 提示针刺改善FC患者结肠传输功能的机制可能在于降低了FC患者体内偏高的SS水平, 减轻了SS对结肠蠕动和对其他胃肠激素分泌的抑制, 从而结肠传输功能恢复正常. 目前关于针刺对FC相关脑肠肽的调节研究主要集中在动物模型领域, 并且所研究脑肠肽种类零散, 缺乏系统、深入的作用机制研究. 今后可从动物实验和临床试验两个方面, 利用高科技手段, 进一步研究从SS及相关受体作用的分子通道、相关基因表达等方面, 并结合针刺对其他脑肠肽的影响, 更深一步地对针刺治疗FC的机制展开研究.

4 参考文献

1 李延青, 于岩波. 功能性便秘的诊断与治疗. 中国医师协会消化医师规范化培训专栏 2011; 31: 158-160
2 周青, 陈玉根. 慢性功能性便秘临床治疗研究现状. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 611-613
3 Zhang CX, Qin YM, Wang YJ. Study on efficacy and safety of acupuncture for treatment of functional constipation. *World J Acupuncture-Moxibustion* 2010; 20: 6-11
4 杜文菲, 于璐, 严兴科, 王富春. 针灸治疗便秘随机对照临床研究文献Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 92-95
5 张琼, 倪敏, 樊志敏. 针灸治疗功能性便秘作用机制探讨. 针灸临床杂志 2014; 30: 79-81
6 崔莉红. 胃肠激素对结肠运动的调节作用. 医学综述 2008; 14: 380-382
7 张丹, 夏志伟. 功能性便秘的罗马Ⅲ标准. 中国医刊 2008; 43: 63-64
8 Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672]
9 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 江滨, 张华, 黄新, 王丽雯, 王静. 便秘患者生存质量自评量表PAC-QOL中文版的信度、效度及反应度. 世界华人消化杂志 2011; 19: 209-213
10 程英, 王邦茂. 一般措施在功能性便秘治疗中的作用. 临床消化病杂志 2007; 19: 134-135
11 沈炎南. 脉经校注. 北京: 人民卫生出版社, 1991
12 吴佳霓, 张碧莹, 许焕芳, 杜若桑, 莫倩, 王伟明, 刘志顺. 电针治疗严重功能性便秘有效性的随机对照预实验. 中华中医药杂志 2014; 29: 1424-1428
13 胡俊文, 方芳, 陈利芳, 沈亚芳, 沈醉, 方剑乔. 电针治疗严重功能性便秘的随机对照试验. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 785-788
14 何洪波, 李宁, 王成伟, 吕建琴. 电针“天枢穴”不同深度刺激对慢性传输型功能性便秘患者结肠转运时间的影响. 针灸临床杂志 2011; 27: 11-13
15 黄更珍, 张耀丹, 贺国斌. 脑肠轴在功能性胃肠病中的作用及其研究进展. 医学综述 2013; 19: 4473-4475
16 Lin YP, Yi SX, Yan J, Chang XR. Effect of acupuncture at Foot-Yangming Meridian on gastric mucosal blood flow, gastric motility and brain-gut peptide. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2229-2233 [PMID: 17465507 DOI: 10.3748/wjg.v13.i15.2229]
17 曾曦, 焦俊, 唐培兰. 正常结肠运动与血中胃泌素、生长抑素含量的初步研究. 贵州医药 2004; 28: 774-779
18 el-Salhy M, Norrgård O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 223-230 [PMID: 10052111 DOI: 10.3109/03009739809178951]
19 孙建华, 郭慧, 陈璐, 吴晓亮, 李浩, 裴丽霞, 彭拥军, 陆斌. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠肌电的影响. 中华中医药杂志 2011; 26: 1207-1209

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2671

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2671-2676
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

消化内镜专科护士培养方案的建立

傅增军, 王 宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君

傅增军, 季倪蕾, 丁文霞, 席惠君, 上海长海医院消化内镜中心 上海市 200433
王宪, 刘晶晶, 中国人民解放军第二军医大学护理学院 上海市 200433
傅增军, 护师, 主要从事消化内镜专科护理研究.
作者贡献分布: 席惠君与傅增军负责课题设计、访谈提纲编制; 傅增军、丁文霞及刘晶晶负责质性访谈; 王宪、刘晶晶及季倪蕾负责转录、分析; 傅增军与王宪负责论文撰写; 席惠君负责论文修改.
通讯作者: 席惠君, 副主任护师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院消化内镜中心. xhj_cn@126.com
电话: 021-31161381
收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-04-07
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-06-08

Training program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research

Zeng-Jun Fu, Xian Wang, Ni-Lei Ji, Jing-Jing Liu, Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi

Zeng-Jun Fu, Ni-Lei Ji, Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi, Digestive Endoscopy Center, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China
Xian Wang, Jing-Jing Liu, School of Nursing, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Correspondence to: Hui-Jun Xi, Associate Chief Nurse, Digestive Endoscopy Center, Shanghai Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. xhj_cn@126.com
Received: 2015-03-20 Revised: 2015-04-07
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the needs of specialized nursing training for nurses of digestive endoscopy department and to investigate the current situation of specialized nursing training in digestive endoscopy department, so as to provide a reference for establishing standardized training program for nurses of digestive endoscopy department.

METHODS: Based on analyzing literature review and authoritative sources, the research group confirmed the interview framework. Totally, 17 head nurses who came from digestive endoscopy centers in different provinces and cities participated in this qualitative study. Focus group interview was used in this study.

RESULTS: It is necessary for nurses of digestive endoscopy department to receive specialized nursing training. Current training programs are lack of standardization and accordance. The training content should include two parts: comprehensive nursing skills and endoscopic specialist skills. The training methods can be showed as theoretical study, video study, simulation training, and teaching by doing and so on. These methods match different levels of training.

CONCLUSION: There should be a unified regulation in the training program of nurse specialists from digestive endoscopy department in which trainers should pay more attention to the cultivation of comprehensive ability on the basis of handling specialized skills. The training program should be divided into different grades according to nurses' ability.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive endoscopy; Nurse specialist; Training program

Fu ZJ, Wang X, Ji NL, Liu JJ, Ding WX, Xi HJ. Training

背景资料
随着人们生活水平的提升和疾病谱的改变, 消化内镜检查术日益发展和成熟. 作为消化内镜检查术的实施主体之一, 消化内镜专科护士的培养至关重要.

同行评议者
高薇, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院住院处中心手术室

研发前沿

目前专科护士的培养正如火如荼的进行, 糖尿病专科护士、重症监护室专科护士、麻醉护士等专科护士的培养逐渐兴起. 目前国外消化内镜专科护士已形成了完善的课程和认证体系, 而我国尚处于探索阶段, 因此亟需探索相关培养模式和课程.

program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2671-2676 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2671.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2671

摘要

目的: 探索消化内镜科对专科护士培养的需求, 调查目前消化内镜专科护士培养的现状, 为合理设置消化内镜专科护士标准培养方案提供参考.

方法: 在文献研究和权威资料整理分析的基础上, 由研究小组讨论确定访谈提纲, 采用焦点团体访谈的方法访谈了17名来自各省市的消化内镜中心护士长.

结果: 培养消化内镜专科护士有其必要性, 而目前的培养方案不规范、不统一; 培养内容应包含综合护理技能和内镜专科技能两大块; 培训方式包括理论教学、视频教学、模拟教学、“手把手”教学等, 且应采取分级培训.

结论: 消化内镜专科护士培养应制定统一规范, 在掌握其专科技能的基础上注重综合能力的培养, 培养时以能力为本位进行分级培养.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化内镜; 专科护士; 培养方案

核心提示: 培养消化内镜专科护士有其必要性, 而目前的培养方案不规范、不统一; 培养内容应包含综合护理技能和内镜专科技能两大块; 培训方式包括理论教学、视频教学、模拟教学、“手把手”教学等, 且应采取分级培训.

傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君. 消化内镜专科护士培养方案的建立. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2671-2676 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2671.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2671

0 引言

专科护士是指在临床某一特定护理领域具有较高的知识或技能水平并在该领域从事高级护理实践活动, 通过医院选拔或被同行认可具备高级护理实践资格的注册护士[1]. 作为消化内镜技术中的主要参与者之一, 消化内镜专科护士不仅需要掌握基本理论和技能, 更应具备一定的内镜器械操作能力[2]. 内镜专科护士对内镜诊疗成败起重要影响, 有研究[3]表明, 受过专科培训的消化内镜护士能够提高消化内镜术中一系列操作的安全性. 因此, 对内镜护士的培训尤为关键. 然而, 目前国内未形成系统的消化内镜专科护士培养方案. 本研究以消化内镜中心护士长为研究对象进行焦点团体访谈, 旨在探索国内消化内镜专科护士的培养方案, 为将来建立消化内镜专科护士培养体系提供借鉴和依据. 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采取目的抽样的方法. 研究对象的纳入标准为具有副高及以上职称, 近1年来一直从事胃肠镜护士管理、培训相关工作并且自愿参加本研究的专家. 选取我国16个省市三甲医院内镜中心护士长17人, 本组研究对象为来自16个省市地区的不同工作年限、学历、职称的消化内镜中心护士长17人. 研究对象均为女性, 年龄为33-57岁, 平均43.24岁±5.89岁; 工作年限8-34年, 平均23.81年±6.31年; 在消化内镜中心工作时间1-25年, 平均9.56年±6.65年; 学历: 大专1名, 本科14名, 硕士2名; 职称: 主管护师11名, 副主任护师5名, 主任护师1名.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 本研究采用的策略是质性研究中的现象学研究, 访谈类型为焦点团体访谈. 在文献研究和权威资料整理分析的基础上, 由研究小组讨论确定访谈提纲, 提纲内均为开放式问题. 访谈中根据实际访谈进展对访谈提纲进行调整. 提纲主要包括目前消化内镜专科护士培养现状、存在问题及需要采取的解决方案等.

通过电话或当面询问的方式邀请符合入选标准的专家参加研究, 说明访谈主题、拟定访谈时间, 确定参加后向每位受访者寄纸质邀请函. 访谈安排在独立、安静的会议室, 为受访者提供茶水、点心, 确保访谈环境的舒适、轻松. 由研究者担任主持人, 访谈前由主持人介绍团体访谈的目的、议程和规则. 经受访者同意后录音, 同时由专人记录访谈大致内容和要点. 由主持人针对主题一一调动受访者进行讨论、分析和思考, 拓展问题的深度和广度, 并且对每位受访者的参与进行平衡. 同时主持人有效控制每个主题的讨论时间, 适时拓展或

终止讨论, 并确保讨论内容围绕主题. 采用深入访谈的方式挖掘胃肠镜护理专家对消化内镜专科护士培养的观点和意见. 以“您认为消化内镜室护士是否需要接受专科培训, 为什么”及“您认为应该如何建立一套规范化、专业化的培训方案(包括培训教材、课程项目、考核方式、考核内容等)”等开放式问题为引导, 鼓励受访者表达观点. 访谈时间>120 min. 访谈过程中, 受访者均可自由退出或拒绝讨论某些问题.

1.2.2 资料分析: 访谈结束后48 h内, 研究者播放录音, 将录音内容逐字、逐句进行转录, 形成文字稿. 使用Colaizzi[4]现象学资料7步分析法对文字内容进行分析, 包括: (1)仔细阅读所有资料; (2)析取有重要意义的陈述; (3)对反复出现的信息进行编码; (4)将编码后的信息汇总; (5)写出详细、无遗漏的描述; (6)辨别相似的信息, 升华主题; (7)返回受访者处求证. 研究者按照一定的顺序将主题进行重构, 使最终形成的主题间具有一定的内在关联性.

2 结果

2.1 主题1: 消化内镜专科护士的培养需求及现状

2.1.1 培养消化内镜专科护士的必要性: 访谈中大部分受访者认为消化内镜科的专业性质较强, 消化内镜科护士必须经过专科培训才能胜任工作. 如N3: “在这个操作(消化内镜操作)中, 护士与医生的作用都十分重要. 拿最小的息肉切除来说, 医生负责指导方向, 而操作是我们护士掌握的, 护士技术掌握的好或坏直接决定了摘除的后果. 比方说动作慢一点、用力一点了, 会不会导致穿孔, 动作快一点了, 分离不果断会不会导致出血, 所以说护士的专科技能的重要性就体现在这里.” 此外受访者提到, 国外对内镜专科护士的培养已系统化、规范化. N5: “内镜护士肯定有必要接受专科的培训, 这个是大家的一个共识. 我看了国外, 美国及欧洲那些国家做的, 人家已经很规范了.” 对内镜护士专科培训不仅可以提高护士本身的专业素质, 同时可以减少了患者在内镜术中可能发生的风险. 如N7: “对于护士来说, 护士受益, 可以增加自己的理论和操作水平, 对于患者来说, 患者也是受益的, 这是两方面的.” N8: “给患者带来很大的好处, 减少感染几率. 镜子坏了可以修, 但是人一旦因此发生感染, 后果是很严重的.” 因此, 消化内镜专科护士还需要掌握消毒技术规范、行业标准的培训.

2.1.2 目前培养方案存在的问题: 所有受访者表示各自所在的消化内镜中心都有对内镜护士的培养方案, 但都是医院或科室自己制定的, 暂无省市或国家统一的培养方案. N16: “现在的培训太小众了, 各自为政. 山头主义, 都是我的地盘我做主. 没有统一的标准, 国家没有, 省里也没有.” N3: “我们科室是由我(护士长)和一个专门负责带教的老师一起制定的. 我们的培训计划因人而异, 对实习生、进修生及新职工, 会根据不同的人员制定不同的计划.” N10: “由护士长牵头, 和科室资深的骨干一起制定, 并在实施的过程中不停的完善.” 由于培训方案根据各内镜中心的环境制定, 受访者表示这些方案在各自范围内落实情况及适用性较好, 但也正因为如此, 各套方案并未经过系统、周密的设计, 方案本身存在很多问题, 培训体系缺失, 且方案之间在内容及流程上均不统一. N16: “我们医院要检查的, 落实的很好, 培训后都要签字及照片留影, 资料都非常齐全, 每次讲课的资料都要存档.” 除了培养方案本身的问题, 培养师资也是培养效果的重要影响因素. 目前各医院主要都是“以老带新”的培养模式. N4: “内镜护士的培训做的也不是特别规范, 老护士带新护士, 大多数医院可能是这样, 没有一个规范化培训制度或者流程, 所以带出来的护士有可能存在技巧配合上, 及操作流程上不统一、不规范. A带B, 可能他会模仿A的工作习惯.”

2.2 主题2: 制定消化内镜专科护士标准培养方案

2.2.1 统一培养方案: 访谈中所有受访者都提到了建立标准培养方案的重要性. 总结受访者的建议, 该方案应致力适用于各消化内镜中心, 应包括统一编写的教材和考核标准, 强调系统性学习. N10: “为什么说我们要规范呢, 有个规范的东西推出来, 这样就可以更好的学习, 通过规范, 我们在学习的过程中发现问题, 这样就比较好统一. 现在是没有规范, 大家就不知道从何学起.”

2.2.2 培养内容: 消化内镜专科护士除了要掌握内镜专科的知识和技能, 还需具备较强的综合护理能力及一定的科研能力. 如N2: “内镜中心的护士必须有3个基本条件, 首先他必须有最基本的护理操作技术; 同时他还得具备应变

相关报道

目前我国关于消化内镜专科护士培养的文章尚不多见, 仅有的几篇也大多围绕国外的培养模式和特点, 鲜有对我国消化内镜专科护士培养的探究.

创新盘点
本研究以消化内镜专科的护理管理者为研究对象, 深入挖掘管理者对消化内镜专科护士管理、培养、培训的经验和建议.

能力、抢救能力; 最后是病情观察能力. 他必须关注患者呼吸的声音, 心电图的变化等. 他需要提前记录患者的一些体征, 比如患者打鼾的声音、血氧饱和度. 他应该掌握复苏的手法, 在抢救时把患者下颌抬起开放通道, 保持其呼吸通畅." 受访者提及的培养内容分理论知识和实践技能两部分: 理论知识包括基础专业知识, 如解剖、病理等; 内镜专科知识, 如内镜治疗的适应证、相关并发症的预防和处理; 内镜相关护理知识. 实践操作层面包括内镜相关操作技能和综合护理知识, 如基本护理技术、急救技能、人文、心理等. 学习科研方法, 给定科研课题, 定期完成.

2.2.3 培养方式: 受访者提出了目前效果较好的教学方式以供制定标准化方案参考, 包括以下内容: 首先是理论学习, 理论学习中包括内镜技术中最基本的配合到难度较高的治疗, 常规护理课程, 还有人文素养及发现问题和解决问题等思维能力的培养; 第二是视频观摩, 视频内容最好能形成系统, N6: "我们对每一样操作都拍了视频. 比如, 紧急碎石器还有普通碎石器的使用, 钛夹, 尼龙绳, 圈套器. 如果我们一对一的教导的话, 要有一个统一标准的教材, 要不然各人教出来的手法或者方式是不一样的, 随意性很大, 视频在其中起了很好的导向作用"; 其次有动物模拟训练、现场实践和"手把手"练习. 在学习完一个阶段的理论和实践后需进行流程明确的考核; 此外, 确保内镜中心专科护士有外出进修的机会, 从而获得新的知识及技能; 此外, 有受访者提到, 并非对所有内镜专科护士的培养都是一成不变的, 可参照目前临床护士N1-N4的培养形式对消化内镜科护士进行分级培训, 根据内镜专科护士的能力、岗位和年资设定不同的培养侧重点, 将理论专业能力、实践专业能力、管理能力、带教能力和科研能力的培养放入各级, 占不同比例.

2.2.4 培养中心: 受访者认为消化内镜专科护士的培养需在制定统一标准的前提下建立培养中心, 培养中心可由通过审核的大型医院承担. 由培养中心拟定考核方式和内容, 聘请合适的培训导师, 并对导师资质进行认证, 包括学历、职称及工作经历.

2.2.5 培养认证: 大多消化内镜中心对专科护士培养后并无相关认证, 仅少数内镜中心能够通过所在医院护理部颁发专科培训证书. 大部分受访者认为消化内镜专科护士需要专科培训证书以证明自身的专业性, 但由于目前条件受限, 还无法做到持证上岗. N6: "持证上岗, 我觉得有点困难, 就像医生到现在还没有执行下来. 在我们国家如果都要拿到专科培训证书才能上岗的话, 目前的形势来看还做不到. "受访者还提出医院部门不适合颁发专科护士证, 因为不具有代表性. 培训证书应由国家或地方成立的正式组织, 如内镜护理学会或消化内镜质控中心等专业组织统一颁发. N7: "护理部发肯定是不规范的, 如果要规范, 肯定还是走统一的渠道, 比如说内镜学会底下有个消化的护理学会, 或者是中华护理学会底下有一个我们内镜的护理学, 权威的、全国统一的".

3 讨论

作为一种微侵入的诊疗手段, 消化内镜技术已在全世界范围内胃肠道及胆胰疾病的诊断和治疗中得到广泛应用[5]. 据报道美国每年开展消化内镜治疗的患者超过1000万例[6], 且该数据呈逐年上升态势[7]. 消化内镜诊疗技术自20世纪70年代后期引入我国以来, 得到了快速发展, 其诊断治疗作用日益突出. 我国消化内镜诊疗技术及与其相关的医务人员的努力和成果已逐渐得到了国际认可[8-11]. 我国许多省级医院均已配置了专职的内镜医师, 作为内镜操作中最重要的参与者之一, 消化内镜护士对内镜诊疗的成败也产生重要影响. 有研究[3]表明, 受过培训的护士可以确保消化内镜术中麻醉等一系列操作的安全性. 因此, 内镜护士的培养至关重要.

3.1 消化内镜专科护士培养势在必行 卫生部颁布的《中国护理事业发展规划纲要》中提出在临床专业性、技术性较强的专科护理领域, 应该有计划地开展专科护士培训, 培养一批临床实践能力强的护理骨干[12]. 消化内镜专科的专业性及技术性都很强, 各种内镜术中的不同的操作和配合要求护士不仅具有扎实的理论水平, 熟练的操作技能, 并且也有快速应对术中突发情况的综合能力. 本次研究结果显示, 所有受访者均认同消化内镜科护士必须经过培养才能胜任工作. 在国外, 诸如美国、澳大利亚等发达国家早已开展了内镜专科护士的培养. 近年来, 美国很多医院已经开始培养内镜专科护士执行内镜操作, 如大肠息肉的筛

查、早期诊断及结直肠癌的筛查等, 结果显示与胃肠病学专家相比, 专科护士进行的操作具有同样的安全性、效率、质量及患者满意度[13], 国外的培养制度早于我国, 成果显著, 这也从另一方面体现了对内镜专科护士进行培训的重要意义.

3.2 制定统一培养方案 从研究结果中可得知, 各内镜中心几乎都有对内镜科护士的培养方法, 但由于制定者为地方内镜中心的护士长及护理骨干, 方案有其局限性, 或多或少存在内容及流程上的问题, 且无法做到及时更新. 由此可知, 目前亟需一套标准化、规范的消化内镜专科护士培养方案. 国外的培养方案较为成熟, 拥有系统的认证标准和培养模式. 美国胃肠病学护士认证委员会要求, 注册护士必须取得护理准学士学位(AND)或护理学学士(BSN)[14]才能申请内镜专科护士, 且所有专科护士必须在严格的专科培训后方可入职[15]. 目前国内各内镜中心护士学历参差不齐, 护士人数总体不足, 无法直接使用国外成熟的方案. 因此, 在借鉴国外模式的基础上, 应该探索适合国情的消化内镜专科护士培养方案.

3.3 优化培养方式和内容, 进行分层培训 根据本次访谈内容, 对标准化培养方案的制订及实施有以下注意事项: 首先制订方案前需要得到护理学会及相关专业部门的批准; 其次消化内镜专科技术有易有难, 比如内镜检查和内镜治疗, 短时间内无法全部掌握, 因此专科培养周期可根据护士的资历、能级进行划分, 随着等级的提高, 改变学习内容; 第三, 临床护士大多工作繁忙, 很难确定统一的培训时间, 针对此类问题, 胡芬等[16]在急诊专科护士培训方案研究中提出可参考学历教育中的弹性学制[17], 设定某个期限为基线, 根据个人的情况适当增加时间; 第四, 医学知识和技术日益更新, 应该在方案制订后定期召开专家会议, 对方案进行持续改进, 并且确保经过培训的专科护士拥有进修的机会.

总之, 本研究采用了质性研究的方法, 对各省市消化内镜中心护士长进行焦点团体访谈, 探讨了他们对消化内镜专科护士培养的体会, 为进一步构建消化内镜专科护士标准培养方案提供了依据. 但本研究也存在一些不足之处, 如只探讨了消化内镜科护理管理人的观点, 未考虑护士本身和相关医生对消化内镜专科护士培养的意见, 未来可进一步拓展研究对象的范围. 由研究可知, 内镜专科护士的培养十分必要, 也十分复杂, 未来亟需设置消化内镜专科护士的培养方案并建设标准化培训课程.

应用要点

本研究探究归纳了我国消化内镜专科护士培养的现状、存在的问题以及未来培养的主要方向, 为下一步消化内镜专科护士培养认证方案以及课程开发提供了依据.

4 参考文献

1 凌健, 夏海鸥, 贾守梅. 我国专科护士角色表现的质性研究. 护理研究 2013; 27: 38-40
2 马久红, 吕农华. 国外内镜专科护士培养对我国的启示. 中国护理管理 2012; 12: 95-96
3 Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 129: 1384-1391 [PMID: 16285939 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.014]
4 Colaizzi P. Psychological research as the phenomenologists view it. In: Vaile R, King M editors. Existential-phenomenological alternatives for psychology. New York: Oxford University Press, 1978: 48-71
5 Classen M. Rise and fall of endoscopy. *J Dig Dis* 2010; 11: 195-200 [PMID: 20649731 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00438.x]
6 Owings MF, Kozak LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996. *Vital Health Stat* 13 1998; (139): 1-119 [PMID: 9866429 DOI: 10.1089/thy.2012.0218]
7 Zhang XL, Lu ZS, Tang P, Kong JY, Yang YS. Current application situation of gastrointestinal endoscopy in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2950-2955 [PMID: 23704828 DOI: 10.3748/wjg.v19.i19.2950]
8 Li CQ, Xie XJ, Yu T, Gu XM, Zuo XL, Zhou CJ, Huang WQ, Chen H, Li YQ. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1391-1396 [PMID: 19935787 DOI: 10.1038/ajg.2009.664]
9 Li Z, Yu T, Zuo XL, Gu XM, Zhou CJ, Ji R, Li CQ, Wang P, Zhang TG, Ho KY, Li YQ. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1146-1153 [PMID: 21111868 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.031]
10 Li CQ, Li YQ. Endomicroscopy of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 785-796 [PMID: 21093755 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.023]
11 Li WB, Zuo XL, Li CQ, Zuo F, Gu XM, Yu T, Chu CL, Zhang TG, Li YQ. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut* 2011; 60: 299-306 [PMID: 21193460 DOI: 10.1136/gut.2010.223586]
12 刘苏君. "专业护士"是护理学科内涵建设的重要阶段. 中华护理杂志 2007; 42: 504
13 Hopchik J. Expanding the role of the advanced practice registered nurse as an endoscopist. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 289-290 [PMID: 23899489 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182a14e3f]
14 ABCGN. Certification application instructions, american board of certification for gastroenterology nurses[EB/OL]. 2012-04-05 Available from: http: //www/

同行评价

本文聚焦于消化内镜专科护士的培养方案研究, 有着重要的意义和创新性.

slideshare.net/patrick89/certifying-board-of-gastroenterology-nurses-and-associates-inc-6019620

15 Ogilvie J, Norwitz L, Kalloo A. Manual for gastrointestinal endoscopy nursing. NJ: Slack Incoporated, 2002

16 胡芬, 朱小平, 张其红. 急诊专科护士培训体会的质性研究. 中华现代护理杂志 2014; 20: 1163-1166

17 王忠海, 王丹. 弹性学制研究生就业探析. 法制与社会: 旬刊 2009; 8: 291-292

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i16.2677

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): 2677-2680
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

原发性阑尾黏液腺癌1例

陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程 华

陈小明, 徐正水, 应家祺, 程华, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
彭光喜, 鹰潭市人民医院普外科 江西省鹰潭市 335000
陈小明, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文撰写主要由陈小明完成; 彭光喜、徐正水及应家祺共同参与文献检索及图片收集整理工作; 程华审校.
通讯作者: 程华, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科.
283592156@qq.com
电话: 0791-86301536
收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-03-20
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-06-08

Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report

Xiao-Ming Chen, Guang-Xi Peng, Zheng-Shui Xu, Jia-Qi Ying, Hua Cheng

Xiao-Ming Chen, Zheng-Shui Xu, Jia-Qi Ying, Hua Cheng, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Guang-Xi Peng, Department of General Surgery, the People's Hospital of Yingtan City, Yingtan 335000, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Hua Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 283592156@qq.com
Received: 2015-03-04 Revised: 2015-03-20
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-06-08

Abstract

Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma is rare. Early primary appendiceal mucinous tumors have no specific symptoms and signs, and their clinical manifestations are very similar to appendicitis or appendix abscess. As a result, they are often misdiagnosed clinically, and the vast majority of patients were diagnosed with this disease by pathological examination in or after surgery. Clinicians should raise their awareness of this disease to avoid misdiagnosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Appendix tumors; Appendiceal mucinous adenocarcinoma; Pseudomyxoma peritonei

Chen XM, Peng GX, Xu ZS, Ying JQ, Cheng H. Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2677-2680
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2677.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2677

摘要

原发性阑尾黏液腺癌在国内外报道中罕见, 且原发性阑尾黏液性肿瘤早期没有特异性症状、体征, 其临床表现与阑尾炎、阑尾周围脓肿极其相似, 故临床上极易误诊, 绝大多数患者是在手术中或手术后行病理检查才得以确诊, 这就要求临床医师提高警惕, 并为患者做出正确的诊治.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 阑尾肿瘤; 阑尾黏液腺癌; 腹膜假性黏液瘤

核心提示: 原发性阑尾黏液腺癌在临床上罕见, 且原发性阑尾黏液性肿瘤早期没有特异性症状、体征, 其临床表现与阑尾炎、阑尾周围脓肿极其相似, 故临床上极易误诊、漏诊, 术前难以确诊, 本文探讨了阑尾黏液性肿瘤的相关基因突变, 对于早期诊断阑尾黏液肿瘤可能有一定帮助, 并提出了检测乌苷酸结合蛋白活性

背景资料
原发性阑尾黏液性肿瘤非常少见, 且无特异性症状、体征, 临床上极易误诊为阑尾炎、阑尾周围脓肿, 本病易通过种植转移形成腹膜假性黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP), 明显缩短患者的生存期, 如何给予患者更好的治疗, 延长患者无瘤生存期一直困扰着广大医务工作者.

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研发前沿

阑尾黏液性肿瘤是导致PMP的主要病因, 已形成PMP的患者生存期将明显缩短, 有研究表明鸟苷酸结合蛋白活性刺激肽(guanine nucleoide binding protein alpha stimulating activity polypeptide, *GNAS*)基因突变通过cAMP途径可能直接作用于黏蛋白的产生, 这种黏蛋白的快速产生主要的并发症就是形成PMP, 故cAMP途径可能是PMP的潜在治疗靶.

刺激肽(guanine nucleoide binding protein alpha stimulating activity polypeptide)和*K-ras*基因突变在临床上可能有助于确定转移性黏液性肿瘤的起源.

陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程华. 原发性阑尾黏液腺癌1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2677-2680 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2677.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2677

0 引言

原发性阑尾黏液腺癌在临床上属于罕见疾病, 其临床表现与阑尾炎及阑尾周围脓肿极其相似, 术前检查难以确诊, 故极易误诊, 需行病理检查确诊本病, 本病的治疗以手术为主, 化疗为辅. 我们南昌大学第二附属医院胃肠外科收治1例此类患者, 入院诊断误诊为阑尾周围脓肿, 经手术病理得以确诊, 本例患者给予了根治性手术治疗, 现报道如下.

1 病例报告

女, 53岁, 因“右下腹疼痛3 d”于2014-01-13入南昌大学第二附属医院, 患者自述3 d前无明显诱因出现右下腹胀痛, 呈持续性, 无明显腹胀, 伴有发热, 最高时38.8 ℃, 无恶心、呕吐, 否认鲜血便、黑便. 自诉20多年前有肾结石病史, 有青霉素过敏史. 入院查体: 体温(T): 37.3 ℃; 血压(blood pressure, BP): 142/90 mmHg; 腹平坦, 对称, 未见胃肠型和胃肠蠕动波, 未见腹壁静脉曲张, 腹式呼吸存在, 腹肌稍紧, 下腹部压痛, 反跳痛可疑阳性, 右下腹部可触及一质韧肿物, 肝脾肋下未及, 肝区、肾区无叩痛, 肠鸣音正常. 辅助检查: 外院盆腔计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查示: 化脓性阑尾炎并阑尾周围脓肿形成可能性大, 盆腔炎, 盆腔积液, 左肾自截可疑. 南昌大学第二附属医院急查血常规[五分类法(2014-01-13)]: 白细胞计数10.19×10^9/L(↑), 中性粒细胞百分比79.3%(↑), 淋巴细胞百分比16.3%(↓), 肿瘤四项(2014-01-14): 糖类抗原-199 51.78 U/mL(↑), 肝肾功能未见明显异常. 入院诊断: 腹部包块: 阑尾周围脓肿? 诊疗经过: 入院后给予加强抗感染及对症支持治疗, 患者腹痛未见明显好转, 复查彩超检查示: 右下腹局部积液(液体黏稠). 遂行腹腔穿刺置管术, 见淡黄色胶冻样黏稠物质吸出, 未见明显脓性液体引出, 遂考虑阑尾黏液腺瘤或阑尾黏液腺癌可能性大, 于2014-01-27复查盆腔CT检查示(图1): 考虑阑尾脓肿并阑尾周围脓肿形成可能性大, 下腹部及盆腔多发渗出, 盆腔积液. 患者于2014-02-10在全麻下行剖腹探查术, 术中见: 腹腔内无明显腹水, 大网膜向盆腔及右下腹聚集包裹, 右下腹部髂窝处包裹大网膜下触及质韧肿物, 大小10 cm×6 cm, 小心分离右下腹部大网膜, 见小肠与子宫前后陷凹形成包裹, 分离小肠后, 见直肠子宫陷凹及子宫膀胱陷凹处淡黄色胶冻样内容物, 吸除后, 仍有类似物自右下腹部流出, 离断部分大网膜后, 仔细分离右侧附件与肿物间隙, 病灶来源于回盲部阑尾部位, 囊样肿物, 已经破溃, 取部分囊肿送术中冰冻病理检查, 结果提示黏液性腺癌不能排除, 遂术中诊断为“阑尾黏液性腺癌”, 决定于行"根治性右半结肠切除术". 术毕用生理盐水加5-氟尿嘧啶反复冲洗腹腔后关腹. 术后详细病理结果示: 检查所见(图2): 镜下见癌细胞呈腺样排列, 细胞异型明显, 呈浸润性生长, 免疫组织化学结果示(图3): 异型细胞p53(+)、CEA(+)、BCL2(-)、Ki67约8%(+), 病理诊断: (阑尾)黏液性腺癌, 癌肿浸润并穿透阑尾壁, 标本两切端未见癌累及, 小肠及结肠旁找及淋巴结8枚, 网膜找及淋巴结1枚及送检(回结肠血管旁)淋巴结1枚, 均未见癌转移, 送检(盆底组织)镜下为黏液样物, 未见明显癌细胞. 术后患者恢复良好.

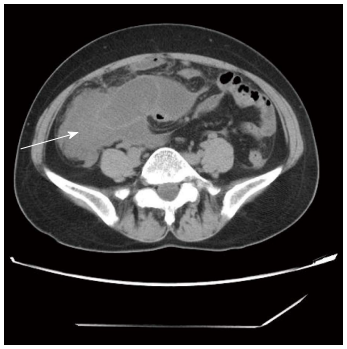


图 1 计算机断层扫描结果. 箭头示右下腹包裹性积液.

2 讨论

阑尾肿瘤属于少见疾病, 由于临床上一般没有特异性症状、体征, 且临床表现与急、慢性阑尾炎极其相似, 且常合并阑尾炎, 因此极易误诊. 阑尾肿瘤主要包括: 类癌、腺癌和囊性腺瘤三种. 阑尾黏液性囊性腺瘤少见, 发生率仅为

相关报道

原发性阑尾黏液腺癌罕见, 国内外公开报道病例少, 目前对于原发性阑尾黏液腺癌的治疗以手术为主, 化疗为辅. 国内外文献报道对于本病主张行右半结肠切除术.

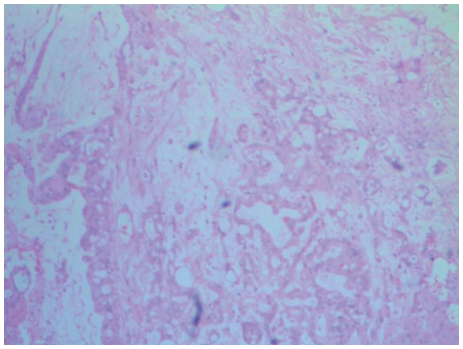


图 2　病理检查结果(HE × 40).

0.2%-0.3%, 该肿瘤形成原因是由于肿瘤细胞分泌大量黏液而使腺管高度扩张呈囊状[1]. 而阑尾癌更是罕见的肿瘤, 年发病率约为0.4/100000, 其中阑尾腺癌在全部胃肠道肿瘤中所占的比例<0.5%[2]. 原发性阑尾腺癌可分为4组: 黏液腺癌、结肠腺癌类型、杯状细胞癌和印戒细胞癌. 由此可见原发性阑尾黏液腺癌在临床上属于罕见疾病, 且术前无1例患者确诊, 临床极易误诊为阑尾炎或阑尾脓肿, 本例患者入院被误诊为腹部包块: 阑尾周围脓肿? 这就要求临床医师提高警惕, 对于术中肉眼所见不能用阑尾炎来解释时, 应该在切除阑尾后行术中快速病理检查, 一般能明确诊断, 这将为临床医师做出正确治疗提供重要的依据. 近年来对于阑尾肿瘤的基因研究也越来越多, Kabbani等[3]研究显示大多数阑尾癌有*k-ras*原癌基因突变, 而没有*p53*基因或微卫星不稳定性(microsatellite instability, *MSI*)基因的改变. Nishikawa等[4]的研究显示鸟苷酸结合蛋白活性刺激肽(guanine nucleoide binding protein alpha stimulating activity polypeptide, *GNAS*)和*k-ras*基因突变常见于低级别阑尾黏液性肿瘤, 其分析结果表明, *GNAS*基因突变也常见于胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中, 但很少或没有出现在其他器官的黏液性肿瘤中, 因此*GNAS*基因突变可作为低级别阑尾黏液性肿瘤的特征性遗传异常, *GNAS*和*k-ras*基因突变在临床上可能有助于确定转移性黏液性肿瘤的起源, 该研究结果还表明*GNAS*基因突变通过cAMP途径可能直接作用于黏蛋白的产生, 这也可作为低级别阑尾黏液性肿瘤的一个标志, 这种黏蛋白的快速产生主要的并发症就是形成腹膜假性黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP), cAMP途径可能是PMP的潜在治疗靶.

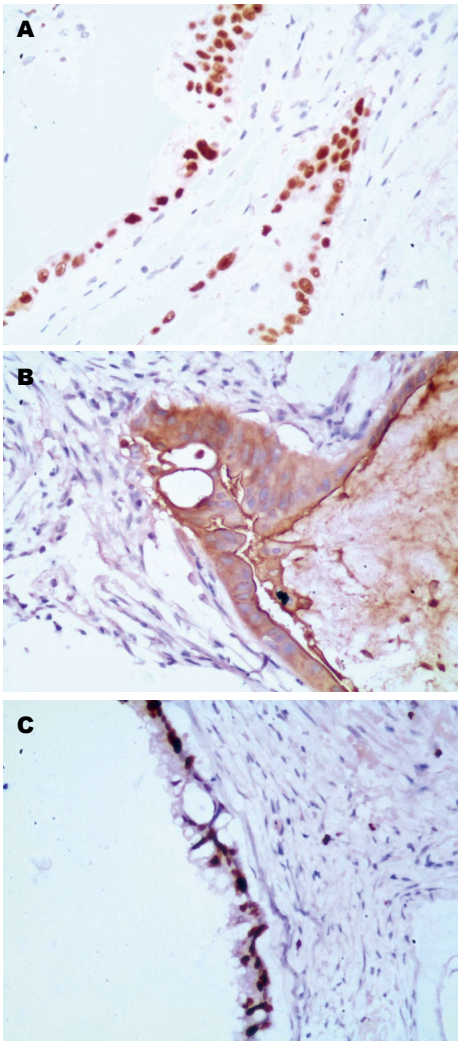


图 3　免疫组织化学结果(× 200). A: P53(+); B: CEA(+); C: Ki67(+).

目前对于原发性阑尾黏液腺癌的治疗以手术为主, 化疗为辅. 国内外文献[5,6]报道对于本病主张行右半结肠切除术. 若病变局限于黏膜(即原位癌), 彭其芳等[6]报告行单纯阑尾切除也可获得与右半结肠切除术相同的效果. 因本病极易误诊为阑尾炎, 而单纯行阑尾切除术, 绝大多数是靠术后病理报告确诊, 若术后确诊为阑尾黏液腺癌, 应在阑尾切除术后半月内行右半结肠切除术. 无论是阑尾黏液腺瘤或阑尾黏液腺癌都有可能通过腹腔种植而形成PMP, PMP是一种罕见的“边缘恶性肿瘤”, 普遍是阑尾上皮性肿瘤穿孔所引起[7], 其经典的特点是腹内有弥漫性凝胶状黏液聚集, 且黏液植入腹膜表面和网膜中[8], Bradley等[9]已证实阑尾黏液性肿瘤是导致PMP的主要病因, González-Moreno等[10]认为对于已经形成PMP的阑尾黏液腺癌患者行右半结肠切除术并不能赋予患

创新盘点

本文讨论了国内外对于原发性阑尾黏液腺癌的诊断、治疗等方面, 提出阑尾手术后标本行病理检查的重要性, 并探讨了阑尾肿瘤相关基因的突变.

应用要点

对于术中肉眼所见不能用阑尾炎来解释时, 应该在切除阑尾后行术中快速病理检查, 并且所有的阑尾切除手术, 术后标本均应送病理检查, 这将为临床医师做出正确诊治提供重要的依据.

同行评价

本个案报道对临床医师有一定警示作用, 值得广大临床医师阅读.

者任何生存优势, 而对于PMP的治疗, 最常采用细胞减灭手术, 即完整切除肿瘤, 清除肉眼可见转移灶, 因PMP术后易复发, 给予化疗是有必要的, 术后早期应首选腹腔内热灌注化疗, 手术联合腹腔内热灌注化疗能够有效减少复发及延长生存时间[11]. 目前多数认为阑尾黏液腺癌同时有腹膜转移的病例应静脉化疗.

3 参考文献

1 González Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele. Contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 1998; 12: 1177-1179 [PMID: 9716778 DOI: 10.1007/s004649900811]

2 Gustafsson BI, Siddique L, Chan A, Dong M, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *Int J Oncol* 2008; 33: 1121-1131 [PMID: 19020744]

3 Kabbani W, Houlihan PS, Luthra R, Hamilton SR, Rashid A. Mucinous and nonmucinous appendiceal adenocarcinomas: different clinicopathological features but similar genetic alterations. *Mod Pathol* 2002; 15: 599-605 [PMID: 12065772 DOI: 10.1038/modpathol.3880572]

4 Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, Kushima R, Hiraoka N, Tsuta K, Tsuda H, Kanai Y. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer* 2013; 108: 951-958 [PMID: 23403822 DOI: 10.1038/bjc.2013.47]

5 Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 432-437 [PMID: 12749241]

6 彭其芳, 刘文莉. 原发性阑尾粘液腺癌的诊治. 中国普外基础与医学杂志 1999; 6: 379-380

7 Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 44-50 [PMID: 21160816 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i1.44]

8 Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 585-603 [PMID: 14567019 DOI: 10.1016/S1055-3207(03)00026-7]

9 Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 551-559 [PMID: 16699309 DOI: 10.1097/01.pas.0000202039.74837.7d]

10 González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004; 91: 304-311 [PMID: 14991630 DOI: 10.1002/bjs.4393]

11 魏振军, 梁浩. 阑尾黏液性肿瘤和腹膜假黏液瘤的临床诊治与研究进展. 中国误诊学杂志 2009; 9: 3038-3039

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

蔡全才 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

姜宏 教授
青岛大学生理学

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

万军 教授
中国人民解放军总医院

王家香 主任护师
泸州医学院附属医院消化内科

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁红霞 教授
天津中医药大学

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月8日; 23(16): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月





Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

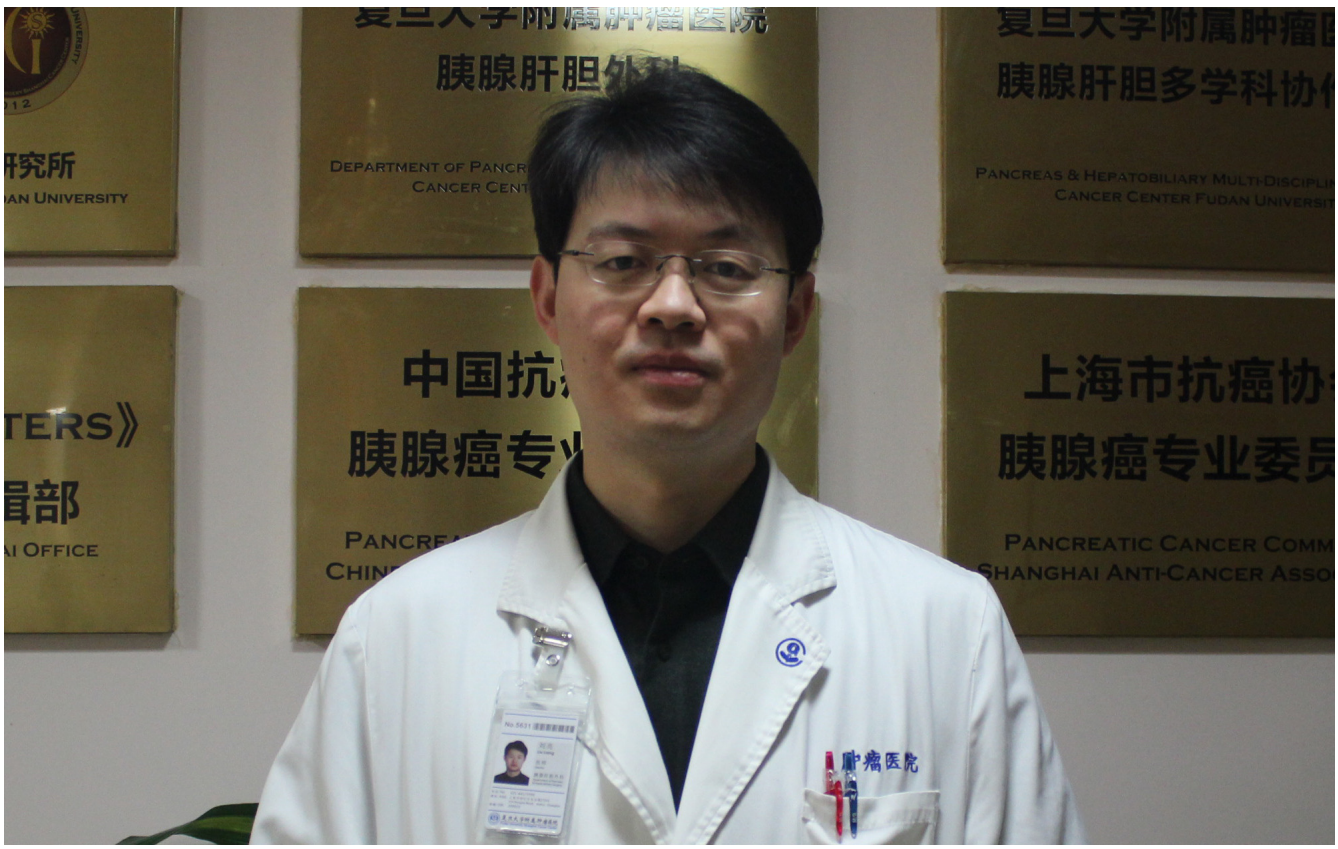
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 6 月 18 日　第 23 卷　第 17 期　(Volume 23 Number 17)



17/2015

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 17>

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年六月十八日 第二十三卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年6月18日 第23卷 第17期 (总第493期)

述评

2681 促进转运体表达治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症

张琰, 刘克辛

2688 间充质干细胞在消化系统疾病治疗中的应用进展

黄颖秋

基础研究

2697 基于转化生长因子-β1、β-catenin的表达水平初步探讨清热祛湿活血法干预大鼠肝纤维化的机制

王心蕊, 鲁玉辉, 郑旭, 徐文洋, 陈燕花

2707 调控腹膜淋巴孔在大鼠腹腔感染早期对内毒素肺损伤的影响

刘洪恩, 王海龙, 蒋志伟, 朱永强, 王科, 张高峰, 汤礼军, 汪涛

2714 糖基化终末产物及其受体在糖尿病大鼠胃组织中的分布

田佳星, 赵静波, 李敏, 李君玲, 曹洋, Hans Gregersen, 仝小林

临床研究

2722 人胃癌组织中人巨噬细胞金属弹力酶、单核细胞趋化蛋白-1的表达及临床意义

石海, 程芃, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中

2729 肝硬化患者生存质量的影响因素

邓文君, 张海蓉, 李红樱, 石围

文献综述

2736 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治新进展

方林, 陈简, 施瑞华

2744 长链非编码RNA在食管癌中的研究进展

张丹, 侯小丽, 吴博, 李丹丹

2754 原发胃癌转基因小鼠模型的病理特征及应用新进展

尤丽丽, 曹东慧, 姜晶, 侯振, 索岳尔, 王世栋, 曹雪源

2761 HLA-B关联转录因子3在免疫相关疾病中的作用

马娜, 周力为, 李林静, 李展, 冯百岁

研究快报

2768 *FGF4*基因慢病毒表达载体的构建、包装及鉴定

徐丽娟, 张云巍, 胡亚卓, 阎丽

2774 慢性胰腺炎疼痛模型大鼠背根神经节胰腺节段的确定
胡先平, 程立, 马锐, 郑伟, 李凡, 陈欣

临床经验

2780 胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状的关系
梁辉, 张莉, 邹琴, 刘俊梅

2786 组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在鉴别良、恶性胃溃疡中的临床价值
赵波, 张希州, 赵虹, 刘维珍

2791 利用伤残调整寿命年评价新疆维吾尔族自治区石河子市胃癌的疾病负担
李慧, 李述刚, 张学飞, 闫贻忠, 牛强, 徐上知, 刘园园

2798 乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较
吕峰, 郜玉峰, 饶建国, 张唯, 邹桂舟, 李旭

2805 老年保胆取石术患者术后认知障碍及相关铁代谢的关系
魏砚砚, 董宏旭, 张月朋, 周长浩

2810 胆肠吻合术中应用消化系吻合器吻合与手工缝合比较的Meta分析
苏松, 李波, 贺凯, 冯春红, 张孟瑜, 夏先明

2816 血清促炎细胞因子白介素-6与急性胰腺炎严重程度的相关性
聂军

2820 心理师参与急性重症胰腺炎患者护理的临床作用
蔡晓美, 张庆

2825 肠壁增厚和密度CT影像特征变化对小肠梗阻的诊断效果
任悠悠, 尤国庆, 耿云平

2830 缺血性结肠炎的危险因素及肠镜表现37例
袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 刘博伟, 谢甲贝, 李健

2834 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用
何显, 张清泉, 王真, 王文智, 王丽华

病例报告

2839 超声内镜下经胃、十二指肠穿刺内引流治疗胰腺假性囊肿1例
卢庆威, 秦鸣放, 孙向宇

附　录　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2015年国内国际会议预告

志　谢　I　志谢世界华人消化杂志编委

消　息　2687　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号

2706 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2721 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2728 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2743 《世界华人消化杂志》正文要求
2753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2767 《世界华人消化杂志》栏目设置
2838 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2842 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘亮, 副主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市徐汇区东安路270号, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科. 从事腹部外科工作10余年, 擅长胰腺和肝胆脾肿瘤的外科诊治研究, 在胰腺癌及肝癌转移复发机制及临床转化研究方面具有开创性报道. 先后主持科研项目几乎涵盖了所有国家级及省部级纵向基金项目, 以第一或通讯作者在国际癌症研究的主流期刊*Clin Cancer Res*, *Oncogene*, *World J Gastroenterol*等上发表了大量高质量论文, 总的影响因子超过80分. 被日本癌症协会(Japanese Cancer Association, JCA)和Blackwell-Wiley出版集团联合授予“2010年度亚洲中青年肿瘤专家突出贡献奖”; 并获选成为美国临床肿瘤协会及JCA会员, 受JCA全程资助参加2010-2012年日本癌症大会, 分别做大会及分会场发言.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2015-06-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 17 June 18, 2015

EDITORIAL

2681 Promoting expression of transporters for treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis disease

Zhang Y, Liu KX

2688 Application of mesenchymal stem cells in digestive system diseases

Huang YQ

BASIC RESEARCH

2697 Effect of Yinshao powder on expression of transforming growth factor-β1 and β-catenin in hepatic fibrosis in rats

Wang XR, Lu YH, Zheng X, Xu WY, Chen YH

2707 Effect of regulation of peritoneal lymphatic stomata on endotoxin induced lung injury in rats with early abdominal infection

Liu HE, Wang HL, Jiang ZW, Zhu YQ, Wang K, Zhang GF, Tang LJ, Wang T

2714 Distribution of advanced glycation end products and their receptor in the stomach of diabetic rats

Tian JX, Zhao JB, Li M, Li JL, Cao Y, Gregersen H, Tong XL

CLINICAL RESEARCH

2722 Clinical significance of expression of human macrophage metalloelastase and monocyte chemoattractant protein-1 in gastric cancer

Shi H, Cheng P, Lu J, Zhang NN, Xu JM, Hu NZ

2729 Factors associated with quality of life in patients with cirrhosis

Deng WJ, Zhang HR, Li HY, Shi W

REVIEW

2736 Advances in prevention and treatment of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection

Fang L, Chen J, Shi RH

2744 Long non-coding RNAs in esophageal cancer

Zhang D, Hou XL, Wu B, Li DD

2754 Transgenic mouse models of gastric cancer: Pathological characteristic and applications

You LL, Cao DH, Jiang J, Hou Z, Suo YE, Wang SD, Cao XY

2761 Role of HLA-B associated transcript 3 in immune diseases

Ma N, Zhou LW, Li LJ, Li Z, Feng BS

RAPID COMMUNICATION

2768 Construction, packaging and identification of a lentiviral vector carrying the fibroblast growth factor 4 gene
Xu LJ, Zhang YW, Hu YZ, Yan L

2774 Determination of dorsal root ganglion segments projecting to the pancreas in a rat model of chronic pancreatitis pain
Hu XP, Cheng L, Ma R, Zheng W, Li F, Chen X

CLINICAL PRACTICE

2780 Relationship between vomiting reflex during endoscopy and upper gastrointestinal symptoms
Liang H, Zhang L, Zou Q, Liu JM

2786 Clinical significance of tissue trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen levels in differentiation of benign and malignant gastric ulcers
Zhao B, Zhang XZ, Zhao H, Liu WZ

2791 Using disability-adjusted life years to evaluate gastric cancer burden in Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region
Li H, Li SG, Zhang XF, Yan YZ, Niu Q, Xu SZ, Liu YY

2798 Clinical characteristics of patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis and primary liver cancer
Lv F, Gao YF, Rao JG, Zhang W, Zou GZ, Li X

2805 Association between postoperative cognitive impairment and iron metabolism in gerontal patients after cholelithotomy
Wei YY, Dong HX, Zhang YP, Zhou CH

2810 Stapler anastomosis *vs* manual suture in choledochjejunostomy: A systematic review
Su S, Li B, He K, Feng CH, Zhang MY, Xia XM

2816 Correlation between serum levels of interleukin-6 and severity of acute pancreatitis
Nie J

2820 Clinical effects of involvement of a psychologist in nursing care of patients with severe acute pancreatitis
Cai XM, Zhang Q

2825 Differential diagnostic value of small bowel wall thickness and density changes measured by computed tomography in small bowel obstruction
Ren YY, You GQ, Geng YP

2830 Risk factors and endoscopic manifestations of ischemic colitis
Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Liu BW, Xie JB, Li J

2834 Chinese medicine enema for treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis: Therapeutic effect and regulatory effect on adiponectin
He X, Zhang QQ, Wang Z, Wang WZ, Wang LH

CASE REPORT

2839 A case of endoscopic ultrasound guided transgastric and transpapillary pancreatic pseudocyst drainage
Lu QW, Qin MF, Sun XY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 17 June 18, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Liang Liu, Associate Chief Physician, Institute of Pancreatic Cancer, Fudan University; Department of Pancreatic and Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Fudan University, 270 Dongan Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2681

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2681-2687
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

促进转运体表达治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症

张 琰, 刘克辛

张琰, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044
刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273580, 81473280
作者贡献分布: 本文综述由张琰完成; 刘克辛审校.
通讯作者: 刘克辛, 教授, 博士生导师, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室. kexinliu@dlmedu.edu.cn
电话: 0411-86110407
收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-04-08
接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-06-18

Promoting expression of transporters for treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis disease

Yan Zhang, Ke-Xin Liu

Yan Zhang, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273580 and 81473280
Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlemdu.edu.cn
Received: 2015-03-12 Revised: 2015-04-08
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-06-18

Abstract

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a heterogeneous group of autosomal recessive genetic diseases with a major clinical manifestation of severe intrahepatic cholestasis and an incidence rate of 1/10000 to 1/5000. PFIC is usually first diagnosed in infancy or childhood and eventually develops into liver failure and death. Based on clinical manifestations, laboratory tests, and genetic defects in liver tissue, PFIC is roughly divided into three types: PFIC-1, PFIC-2 and PFIC-3. Studies have demonstrated that all three types of PFIC are associated with the mutations of bile transport system genes in the liver. Promoting transporter expression has important clinical significance for the treatment of PFIC. In this paper, we summarize the etiology and treatment status of PFIC and discuss the treatment of PFIC by promoting the expression of transporters.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transporter; Expression; Progressive familial intrahepatic cholestasis

Zhang Y, Liu KX. Promoting expression of transporters for treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2681-2687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2681.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2681

摘要

进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一组异质性的常染色体隐性遗传病, 临床上主要表现为严重的肝内胆汁淤积, 发病率为1/10000-1/5000. 通常在婴儿期或儿童期起病, 最终发展为肝衰竭而致死. 基于临床表现、实验室检查、肝组织学及遗传缺陷, PFIC大致分为三型: PFIC-1型、PFIC-2型和PFIC-3型. 研究已经证明, 所有这3种

背景资料
进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一种死亡率非常高的遗传疾病, 通常在婴儿期或儿童期起病, 最终发展为肝衰竭而致死. 各型PFIC疾病都与肝脏参与胆汁形成的转运系统的基因突变有关. 而与转运体相关疾病的有效内科治疗方法却没有很好的建立起来.

同行评议者
薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

研发前沿
通过促进转运体表达治疗疾病是目前转运体研究的热点. 如何通过促进转运体表达治疗PFIC是目前肝脏疾病研究的新方向.

类型都与肝脏参与胆汁形成的转运系统的基因的突变有关. 促进转运体表达对治疗PFIC有着重要的临床意义. 本文就PFIC的病因、治疗现状、促进转运体表达治疗PFIC进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 转运体; 表达; 进行性家族性肝内胆汁淤积

核心提示: 本文着重介绍了进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)的病因、治疗现状和促进转运体表达治疗进行家族性肝内胆汁淤积症. 促进转运体表达治疗PFIC是一种新的思路.

张琰, 刘克辛. 促进转运体表达治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2681-2687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2681.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2681

0 引言

转运体是承担物质转运维持细胞内环境, 存在于细胞膜上的蛋白质. 随着基因敲除动物的增多和各种染色体解析技术的发展, 转运体的生理机能研究及与之相关的各项疾病机制研究也越来越明确. 但是与转运体相关疾病的有效内科治疗方法却没有很好的建立起来[1]. 迄今为止大多数研究还都集中在药物代谢酶对药物处置过程的影响. 然而, 在过去的十几年中, 随着载体或转运体介导的药代动力学与疾病过程的研究不断深入, 使得转运体在许多药物的临床使用过程中发挥着关键作用. 例如P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种药物膜泵, 药物扩散进入细胞后与P-gp结合, ATP水解提供能量, 将药物从胞内排出, 导致细胞内药物浓度不断下降, 其细胞毒素作用因而减弱至丧失. 例如依托泊苷是P-gp的底物, 奎尼丁是P-gp的抑制剂, 合用奎尼丁可以增加血中依托泊苷的浓度, 增强疗效. 转运体不仅能够转运外源性物质, 而且转运体介导的重要的生理功能往往通过转运内源性底物如氨基酸、胆汁酸及激素以达到维持人体正常的生理平衡. 转运体在疾病发展过程中的变化对临床疾病的诊断和治疗具有重要的意义. 通过改变转运体表达来达到治疗疾病的目的是疾病治疗的全新战略. 进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一种死亡率非常高的遗传疾病, 如果不接受肝移植, 在青春期之前就会死亡[1]. 即使接受肝移植手术也不能保证生存, 而且风险很高, 容易出现自身免疫病[2], 患者将承受很大的痛苦. 目前临床上治疗PFIC的方法主要包括药物治疗、非移植外科治疗及肝移植. 随着对PFIC疾病发病机制的研究进展, 促进转运体表达治疗PFIC也许可以作为一种新的治疗方案.

1 PFIC的病因

所有3种类型的PFIC的疾病都是由肝脏分泌胆汁的缺陷引起的.

1.1 PFIC-1 PFIC-1型又称为Byler病, 由*ATP8B1*基因突变引起[3]. 该基因定位于常染色体18q21-22, 编码的是一种氨基磷脂P类型ATP酶-家族性肝内胆汁淤积症1(familial intrahepatic cholestasis 1, FIC1)蛋白[4-6]. FIC1蛋白位于肝脏细胞毛细管膜侧, 但在肝内主要表达在胆管上皮细胞, 该酶能促进细胞膜蛋白的流动, 对维持细胞膜的结构有一定的作用[7]. PFIC-1型产生胆汁淤积机制和其他症状的机制尚未完全阐明, 可能的机制包括以下几方面:

1.1.1 金合欢醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)下调: *ATP8B1*基因缺失可降低胆汁酸代谢核受体-FXR的活性或表达水平[8-10], 从而下调肝脏胆盐转运体表达, 上调回肠肠细胞顶端膜Na^+依赖性胆盐转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)表达, 进而导致肝内胆汁淤积[11-16]. 目前尚不清楚FXR下调主要是由基因缺陷还是继发于胆盐浓度增加引起的.

1.1.2 胆盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)受损: 在*ATP8B1*基因敲除小鼠中发现胆固醇从肝细胞顶端或小管膜的分泌增多[17,18]. 膜上胆固醇的含量是影响BSEP活性的重要因素. 在PFIC-2型中详述BSEP受损导致胆汁淤积的机制.

1.1.3 囊性纤维化跨膜传导因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)下调: 有报道[9]称PFIC-1型患者胆管中CFTR下调可能解释该疾病的肝外以及胆汁分泌功能障碍.

1.1.4 *ATP8B1*基因表达多位点: *ATP8B1*基因也在小肠、肾及胰腺的细胞膜表达, 其中最多的是小肠[8,9], 这可能解释PFIC-1所致的的肝外表现, 如胰腺功能不全、汗液电解质异常及腹泻. 其他肝外表现, 如身高矮小、耳聋和胰腺炎等还表明FIC1蛋白具有其他的细胞生物学功能[9].

1.1.5 其他: *ATP8B1*基因突变患者的基因型与表型之间的关系复杂, *ATP8B1*突变也表现在良性复发性胆汁淤积症1型(benign recurrent intrahepatic cholestasis 1, BRIC1), 暂时性新生儿胆汁淤积和妊娠期肝内胆汁淤积[19]. 这些疾病都有FIC1蛋白的连续缺失, FIC1蛋白功能缺失是这几种疾病的一部分. PFIC-1患者中约10%可见只有一个突变的等位基因或没有突变基因. 在这些患者中, 可能的发病机制包括可能存在的调控序列中的基因的突变, 或其参与*PFIC-1*基因转录的其他基因突变或调控FIC1蛋白转运的基因突变[20].

1.2 PFIC-2 PFIC-2型以前被称为Byler综合征, 是由*ABCB11*基因突变引起[21-23]. 该基因位于常染色体2q24区域, 编码BSEP. BSEP是表达在肝细胞毛细胆管膜的转运蛋白, 属于ABC转运蛋白[24,25], 主要功能是逆浓度梯度将胆汁从肝脏排到胆管中. 基因突变(插入、缺失、无义、裂解)可导致蛋白过早的断裂或者蛋白合成失败[26-29]. 因此通常PFIC-2患儿免疫组织化学检测不到BSEP蛋白. 有时错义突变导致BSEP蛋白组装和运输发生错误, 或者蛋白的结构和功能区发生断裂[30]. 这些患者的肝脏免疫组织化学染色在胆管膜上有BSEP, 但没有相应的功能. 在BSEP合成和或功能上的缺陷导致胆盐分泌降低, 胆汁流量减少, 从而使得胆盐在肝脏蓄积, 损伤肝细胞.

正如*ATP8B1*突变, 温和的基因突变导致较轻的胆汁淤积症如: BRIC2、ICP2、药物引起的胆汁淤积及一过性新生儿胆汁淤积症. 在这些温和突变的类型主要是错义并且位于该基因保守性较低的区域[31].

1.3 PFIC-3 PFIC-3是由*ABCB4*基因突变引起. 该基因位于常染色体7q21区域, 编码多药耐药蛋白3(multidrug resistance 3 protein, MDR3)[24]. MDR3是主要表达在肝细胞毛细胆管膜的转运蛋白, 其功能将磷脂酰胆碱从肝小叶胆管膜内转运到膜外. 磷脂起到中和疏水性胆盐的去污剂的作用. MDR3蛋白缺乏导致胆汁成分失衡, 胆汁中磷脂酰胆碱含量不足、胆酸盐相对过剩, 引发胆道上皮和毛细胆管损伤, 最终导致胆汁淤积[32]. 胆汁缺乏磷脂还可以破坏微粒, 并促进胆固醇结晶, 导致增加胆汁结石形成, 进一步阻塞小胆道加重肝损伤.

在多数病例中*ABCB4*基因突变位于两个等位基因. 约1/3的突变导致肝细胞毛细胆管膜免疫组织化学染色检测不出MDR3糖蛋白. 由于截断蛋白合成后迅速降解或产生终止密码子使ABCB4 mRNA不稳定和衰减导致免疫组织化学检测不出MDR3糖蛋白[33,34]. 另外的2/3突变为错义突变可造成MDR3糖蛋白转运功能缺陷或MDR3糖蛋白胞内组装错误[35,36]. 这些错义突变通常出现在高度保守的Walker A和B氨基酸序列[37]. 在这些病例中, 免疫组织化学染色可检测出微弱的或者正常水平的MDR3糖蛋白. PFIC-3温和表型表现为妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、胆囊胆固醇结石症、药物性胆汁淤积、成人特发性肝硬化及一过性新生儿胆汁淤积等病例.

2 PFIC的治疗现状

目前还没有理想的方法来治疗PFIC, 临床上主要使用的方法有药物治疗、非移植外科治疗及肝移植3大类. 常规药物治疗作用有限, 只能用来缓解部分患者的症状和预防并发症, 对PFIC的病因没有作用. 临床上治疗PFIC最常用的药物是熊去氧胆酸. 熊去氧胆酸治疗应用在所有类型的PFIC[38]. 熊去氧胆酸在治疗某些患者中有效, 特别是错义突变的PFIC-3. 非移植外科治疗主要包括部分胆道外分流术(partial external biliary diversion, PEBD)和部分胆汁内分流术(partial internal biliary diversion, PIBD), 这两种方法有助于人体排出肝内蓄积的胆汁, 缓解症状. 但PEBD术后在腹壁形成一个永久的外瘘, 影响人的正常生活, 同时并发症发生率高[39]. PIBD可以避免在腹壁形成外瘘[2], 但由于胆盐大量分流进入结肠可能引起暂时性胆源性腹泻. 目前肝移植被认为治愈该病的唯一可能的治疗措施[40], 如果患者接受了肝移植, 除了要承担手术的高风险及高昂的手术费外, 还要终身服用免疫抑制剂, 对患者及其家庭都带来严重的负担.

相关报道

Hayash等研究发现4-苯基丁酸(4-phenylbutyrate, 4PBA)可以促进欧洲人胆盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)转运体常见的突变E297G和D482G在小管膜侧的表达, 增强细胞对胆酸盐的转运能力, 有效地治疗PFIC-2和其他由于BSEP转运体表达减少引起的胆汁淤积.

创新盘点

本文简要的从PFIC的基因层面对3种类型的PFIC均进行了分析和比较, 又用临床研究作为补充, 说明了3种类型PFIC与其各自基因缺陷的重要关联意义, 同时与现在常见对于PFIC临床治疗方法联系, 提出研究促进转运体表达的新药来治疗PFIC这一思路.

3 促进转运体表达治疗PFIC

3.1 促进BSEP转运体表达治疗PFIC-2 目前, 药物治疗是临床上治疗该病最初的治疗策略, 熊去氧胆酸治疗PFIC-2的作用机制是通过促进胆汁的排出, 进而减轻体内的胆汁含量, 缓解肝内胆汁蓄积对肝细胞的损害. 但对患儿的严重瘙痒改善甚微[41]. Hayashi等[42]研究发现4-苯基丁酸(4-phenylbutyrate, 4PBA)可以促进欧洲人BSEP转运体常见的突变E297G和D482G在小管膜侧的表达, 增强细胞对胆酸盐的转运能力, 有效地治疗PFIC-2和其他由于BSEP转运体表达减少引起的胆汁淤积. 此外研究[43]表明苯扎贝特通过增加MDR3的表达可以使PFIC-1患者的LPX水平升高从而起到治疗作用. 通过促进转运体表达治疗PFIC可以作为一种新的治疗思路. 影响BSEP转运体表达的因素有很多, 如: 炎症诱导物、促炎细胞因子、抗炎药物以及其他炎症相关因素.

3.2 BSEP BSEP为ABC转运蛋白(ATP-binding cassette)超家族B亚型成员, 分子量为160 kDa包含1321个氨基酸, 12个跨膜区和2个ATP结合位点[44]. BSEP的主要功能是逆浓度梯度将胆汁从肝脏排到胆管中, 是一种胆盐外排泵[30,45]. 人类*BSEP*基因是通过在PFIC2型(PFIC-2)患者定位克隆缺陷基因确定的, 这些患者的胆汁中几乎没有胆盐[26].

对人类来说, BSEP在胆汁排泄过程的重要作用, 反应了PFIC-2的严重性, 其中最严重的是发生在儿童早期的肝内胆汁淤积症. PFIC-2是由编码BSEP的基因突变引起的, 这种基因突变患者胆汁中几乎没有胆盐[46]. 在这些患者中, 由于胆汁酸等有毒物质在肝细胞内蓄积, 导致严重的进行性肝损伤[47,48]. 同时胆汁中缺少胆酸引起肠吸收脂质和脂溶性维生素障碍. 对PFIC-2型严重缺乏BSEP患者进行基因组分析, 结果显示有多种基因突变类型, 包括: 插入、缺失、无义、裂解[26,37,49]. 对*BSEP*基因突变患者的肝组织进行免疫组织化学研究显示, 这些患者大多数在小管膜上缺少BSEP信号, 异常的BSEP染色包括BSEP在肝脏的表达减少和BSEP在肝细胞错误定位. 这些结果表明, BSEP在细胞活动的不同阶段受到影响(例如: mRNA的转录、mRNA稳定性、蛋白稳定性及蛋白质运输), 这取决于编码BSEP的基因的特异性突变[50].

4 结论

各型PFIC疾病都与肝脏参与胆汁形成的转运系统基因突变有关, 而PFIC的治疗现状并不乐观. 肝移植被认为是治疗PFIC最有效的方法, 但肝移植本身又涉及很多问题, 如供体、免疫排异等问题. 因此开发新的药物治疗方案来治疗PFIC迫在眉睫. 通过对肝脏转运体的功能改变进行研究, 有助于更透彻地阐明胆汁淤积症的发生机制, 从而为临床提供更加正确的治疗方案. 促进转运体表达治疗PFIC是一种新的思路, 治疗PFIC的前景将十分广阔.

5 参考文献

1 Hayashi H. [Development of new therapeutic strategy for transporter-related diseases]. *Yakugaku Zasshi* 2014; 134: 1007-1011 [PMID: 25274209 DOI: 10.1248/yakushi.14-00186]

2 Mousavi SA, Karami H. Partial internal biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: introduction of a new approach. *Hepat Mon* 2014; 14: e13549 [PMID: 24693315 DOI: 10.5812/hepatmon.13549]

3 Chen F, Ghosh A, Shneider BL. Phospholipase D2 mediates signaling by ATPase class I type 8B membrane 1. *J Lipid Res* 2013; 54: 379-385 [PMID: 23213138 DOI: 10.1194/jlr.M030304]

4 Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol* 2010; 52: 258-271 [PMID: 20034695 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012]

5 Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M, Klomp LW, Lomri N, Berger R, Scharschmidt BF, Knisely AS, Houwen RH, Freimer NB. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219-224 [PMID: 9500542 DOI: 10.1038/ng0398-219]

6 van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 535-544 [PMID: 11745041 DOI: 10.1055/s-2001-19034]

7 陈朱波, 姚定康. 进行性家族性肝内胆汁淤积. 国际消化病杂志 2006; 26: 279-281

8 Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S26-S35 [PMID: 23141890 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70018-9]

9 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1 [PMID: 19133130 DOI: 10.1186/1750-1172-4-1]

10 Cai SY, Gautam S, Nguyen T, Soroka CJ, Rahner C, Boyer JL. ATP8B1 deficiency disrupts the

bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology* 2009; 136: 1060-1069 [PMID: 19027009 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.025]
11 Alvarez L, Jara P, Sánchez-Sabaté E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, López-Collazo E, Lapunzina P. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2451-2460 [PMID: 15317749 DOI: 10.1093/hmg/ddh261]
12 Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, Strautnieks SS, Thompson RJ, Magid MS, Gordon R, Balasubramanian N, Suchy FJ, Shneider BL. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. *Gastroenterology* 2004; 126: 756-764 [PMID: 14988830 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.013]
13 Chen F, Ellis E, Strom SC, Shneider BL. ATPase Class I Type 8B Member 1 and protein kinase C zeta induce the expression of the canalicular bile salt export pump in human hepatocytes. *Pediatr Res* 2010; 67: 183-187 [PMID: 19809379 DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c2df16]
14 Koh S, Takada T, Kukuu I, Suzuki H. FIC1-mediated stimulation of FXR activity is decreased with PFIC1 mutations in HepG2 cells. *J Gastroenterol* 2009; 44: 592-600 [PMID: 19381753 DOI: 10.1007/s00535-009-0041-y]
15 Martínez-Fernández P, Hierro L, Jara P, Alvarez L. Knockdown of ATP8B1 expression leads to specific downregulation of the bile acid sensor FXR in HepG2 cells: effect of the FXR agonist GW4064. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1119-G1129 [PMID: 19228886 DOI: 10.1152/ajpgi.90371.2008]
16 Cebecauerová D, Strautnieks SS, Byrne JA, Jirsa M, Thompson RJ. ATP8B1 gene expression is driven by a housekeeping-like promoter independent of bile acids and farnesoid X receptor. *PLoS One* 2012; 7: e51650 [PMID: 23251605 DOI: 10.1371/journal.pone.0051650]
17 Groen A, Kunne C, Jongsma G, van den Oever K, Mok KS, Petruzzelli M, Vrins CL, Bull L, Paulusma CC, Oude Elferink RP. Abcg5/8 independent biliary cholesterol excretion in Atp8b1-deficient mice. *Gastroenterology* 2008; 134: 2091-2100 [PMID: 18466903 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.097]
18 Bura KS, Lord C, Marshall S, McDaniel A, Thomas G, Warrier M, Zhang J, Davis MA, Sawyer JK, Shah R, Wilson MD, Dikkers A, Tietge UJ, Collet X, Rudel LL, Temel RE, Brown JM. Intestinal SR-BI does not impact cholesterol absorption or transintestinal cholesterol efflux in mice. *J Lipid Res* 2013; 54: 1567-1577 [PMID: 23564696 DOI: 10.1194/jlr.M034454]
19 Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, Juijn JA, Pabón-Peña C, Smith LB, DeYoung JA, Byrne JA, Gombert J, van der Brugge G, Berger R, Jankowska I, Pawlowska J, Villa E, Knisely AS, Thompson RJ, Freimer NB, Houwen RH, Bull LN. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40: 27-38 [PMID: 15239083 DOI: 10.1002/hep.20285]
20 Paulusma CC, Folmer DE, Ho-Mok KS, de Waart DR, Hilarius PM, Verhoeven AJ, Oude Elferink RP. ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. *Hepatology* 2008; 47: 268-278 [PMID: 17948906 DOI: 10.1002/hep.21950]
21 Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N, Kocoshis SA, Gardiner RM, Thompson RJ. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 630-633 [PMID: 9326328 DOI: 10.1086/515501]
22 Francalanci P, Giovannoni I, Candusso M, Bellacchio E, Callea F. Bile salt export pump deficiency: A de novo mutation in a child compound heterozygous for ABCB11. Laboratory investigation to study pathogenic role and transmission of two novel ABCB11 mutations. *Hepatol Res* 2013; 43: 315-319 [PMID: 23437912 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01061.x]
23 Gonzales E, Grosse B, Schuller B, Davit-Spraul A, Conti F, Guettier C, Cassio D, Jacquemin E. Targeted pharmacotherapy in progressive familial intrahepatic cholestasis type 2: Evidence for improvement of cholestasis with 4-phenylbutyrate. *Hepatology* 2015 Feb 26. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25716872 DOI: 10.1002/hep.27767]
24 Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stindt J, Häussinger D. Genetic variations of bile salt transporters. *Drug Discov Today Technol* 2014; 12: e55-e67 [PMID: 25027376 DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.03.006]
25 Davit-Spraul A, Oliveira C, Gonzales E, Gaignard P, Thérond P, Jacquemin E. Liver transcript analysis reveals aberrant splicing due to silent and intronic variations in the ABCB11 gene. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 225-229 [PMID: 25085279 DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.006]
26 Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, Sokal E, Dahan K, Childs S, Ling V, Tanner MS, Kagalwalla AF, Németh A, Pawlowska J, Baker A, Mieli-Vergani G, Freimer NB, Gardiner RM, Thompson RJ. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233-238 [PMID: 9806540 DOI: 10.1038/3034]
27 van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, Sturm E, Jansen PL, Bull LN, van den Berg IE, Berger R, Houwen RH, Klomp LW. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004; 127: 379-384 [PMID: 15300568 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.065]
28 Lam CW, Cheung KM, Tsui MS, Yan MS, Lee CY, Tong SF. A patient with novel ABCB11 gene mutations with phenotypic transition between BRIC2 and PFIC2. *J Hepatol* 2006; 44: 240-242 [PMID: 16290310 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.013]

■应用要点
通过药物促进转运体表达治疗PFIC可能成为临床治疗PFIC的新方法，为临床肝病治疗提供了新思路.

名词解释

转运体: 是承担物质转运维持细胞内环境, 存在于细胞膜上的蛋白质.

29 Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, Meier Y, Antoniou A, Stieger B, Arnell H, Ozçay F, Al-Hussaini HF, Bassas AF, Verkade HJ, Fischler B, Németh A, Kotalová R, Shneider BL, Cielecka-Kuszyk J, McClean P, Whitington PF, Sokal E, Jirsa M, Wali SH, Jankowska I, Pawłowska J, Mieli-Vergani G, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134: 1203-1214 [PMID: 18395098 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.038]

30 Stindt J, Ellinger P, Weissenberger K, Dröge C, Herebian D, Mayatepek E, Homey B, Braun S, Schulte am Esch J, Horacek M, Canbay A, Schmitt L, Häussinger D, Kubitz R. A novel mutation within a transmembrane helix of the bile salt export pump (BSEP, ABCB11) with delayed development of cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 1527-1535 [PMID: 23758865 DOI: 10.1111/liv.12217]

31 Lam P, Soroka CJ, Boyer JL. The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 125-133 [PMID: 20422495 DOI: 10.1055/s-0030-1253222]

32 孟强, 刘克辛. 转运体在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 881-886

33 Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 570-578 [PMID: 21134824]

34 Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, Cresteil D, Dumont M, Erlinger S, Bernard O, Hadchouel M. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996; 23: 904-908 [PMID: 8666348]

35 Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1209-1217 [PMID: 10767346 DOI: 10.1093/hmg/9.8.1209]

36 Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Delautier D, Rada A, Gautherot J, Jacquemin E, Aït-Slimane T, Maurice M. A missense mutation in ABCB4 gene involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 leads to a folding defect that can be rescued by low temperature. *Hepatology* 2009; 49: 1218-1227 [PMID: 19185004 DOI: 10.1002/hep.22775]

37 Amer S, Hajira A. A comprehensive review of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): Genetic disorders of hepatocanalicular transporters. *Gastroenterology Research* 2014; 7: 39-43 [DOI: 10.14740/gr609e]

38 Jankowska I, Czubkowski P, Kaliciński P, Ismail H, Kowalski A, Ryżko J, Pawłowska J. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 92-95 [PMID: 24385022 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a9097c]

39 Ekinci S, Karnak I, Gürakan F, Yüce A, Senocak ME, Cahit Tanyel F, Büyükpamukçu N. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today* 2008; 38: 726-730 [PMID: 18668316 DOI: 10.1007/s00595-007-3736-9]

40 Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S, Kondou H, Bessho K, Igarashi K, Hanada K, Nakao K, Kimura T, Konishi A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Ozono K, Kusuhara H. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 89 [PMID: 25022842 DOI: 10.1186/1750-1172-9-89]

41 Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001; 35: 134-146 [PMID: 11495032 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00092-7]

42 Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. *Hepatology* 2007; 45: 1506-1516 [PMID: 17538928 DOI: 10.1002/hep.21630]

43 Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K, Ota A, Toyama-Nakagawa Y, Takatani T, Tsukahara H, Kobayashi K, Takayanagi M, Inomata Y, Uemoto S, Miida T. Effects of bezafibrate on dyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis. *Metabolism* 2009; 58: 48-54 [PMID: 19059530 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.08.005]

44 Hayashi H, Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11): trafficking and sorting disturbances. *Curr Mol Pharmacol* 2013; 6: 95-103 [PMID: 23876151 DOI: 10.2174/1874467211306999 0036]

45 Soroka CJ, Boyer JL. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol Aspects Med* 2014; 37: 3-14 [PMID: 23685087 DOI: 10.1016/j.mam.2013.05.001]

46 Yang K, Pfeifer ND, Köck K, Brouwer KL. Species differences in hepatobiliary disposition of taurocholic acid in human and rat sandwich-cultured hepatocytes: implications for drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353: 415-423 [PMID: 25711339 DOI: 10.1124/jpet.114.221564]

47 Kenna JG, Stahl SH, Noeske T. Strategies for minimisation of the cholestatic liver injury liability posed by drug-induced bile salt export pump (BSEP) inhibition, in Tactics in Contemporary Drug Design. Springer, 2015: 191-223 [DOI: 10.1007/7355_2013_30]

48 Marin JJ, Houwen RH. Treatment of paediatric cholestasis due to canalicular transport defects: yet another step forward. *Gut* 2015; 64: 6-8 [PMID: 24861269 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307014]

49 Varma S, Revencu N, Stephenne X, Scheers I, Smets F, Beleza-Meireles A, Reding R, Roskams T, Sokal EM. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with

progressive familial intrahepatic cholestasis Type 2. *Hepatology* 2015 Apr 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25847299 DOI: 10.1002/hep.27834]
50 Garzel B, Yang H, Zhang L, Huang SM, Polli JE, Wang H. The role of bile salt export pump gene repression in drug-induced cholestatic liver toxicity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 318-322 [PMID: 24335466 DOI: 10.1124/dmd.113.054189]

同行评价
文章选题较好, 内容全面, 层次、逻辑、整体把握较好.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

• 消息 •

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

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”. 本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2688

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2688-2696
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

间充质干细胞在消化系统疾病治疗中的应用进展

黄颖秋

背景资料
1970年, Friedenstein等首次从豚鼠骨髓中分离培养出间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs). 以后诸多研究证实, MSCs不仅来源于骨髓, 也来源于脂肪、骨骼肌、肝脏、脾脏、肾脏、肺、扁桃体、牙齿、脐带、包皮、滑膜等组织器官. MSCs在特定条件下可分化成肝细胞、心肌细胞、内皮细胞、神经细胞、成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成纤维细胞等. MSCs不仅主动趋向炎症组织、受损组织、肿瘤组织, 还具有免疫调节、多向分化及旁分泌功能. 因此, MSCs被认为是组织工程、基因治疗的理想靶细胞.

同行评议者
冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000
黄颖秋, 教授, 主任医师, 研究生导师, 主要从事胃肠动力疾病、消化系肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.
作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.
通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 研究生导师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 024-42215137
收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-04-08
接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-18

Application of mesenchymal stem cells in digestive system diseases

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), Benxi 117000, Liaoning Province, China
Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Chief Physician, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com
Received: 2015-03-23 Revised: 2015-04-08
Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-18

Abstract
Mesenchymal stem cells (MSCs) have the capacity of multipotent differentiation and the property of immunomodulation. MSCs have been widely used in digestive system disease research because of their advantageous characteristics such as homing to areas of inflammation or tumour tissue, anti-inflammation, high plasticity, absence of immunologic rejection, being easy to be isolated, and being convenient for the expression of exogenous genes. In this article, we will review the application of mesenchymal stem cells in digestive system diseases including caustic esophagus injury, reflux esophagitis, gastric ulcer, radioactive intestinal injury, severe acute pancreatitis, inflammatory bowel disease, nonalcoholic steatohepatitis, acute liver failure, hepatic fibrosis, autoimmune liver diseases, liver cirrhosis, esophageal cancer, gastric cancer, colon cancer, liver cancer, and pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesenchymal stem cells; Esophageal diseases; Gastric ulcer; Severe acute pancreatitis; Inflammatory bowel disease; Liver diseases; Gastrointestinal tumors; Therapy

Huang YQ. Application of mesenchymal stem cells in digestive system diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2688-2696 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2688.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2688

摘要
间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)不仅具有多分化潜能, 还具有免疫调节功能. MSCs因具有主动趋向炎性或肿瘤组织、抗炎、可塑性、无免疫排斥、易于分离以及便于外源基因转染和表达等优点而被广泛用于消化系统疾病的研究. 本文阐述了MSCs在腐蚀性食管损伤、反流性食管炎、胃溃疡、放射性肠损伤、重症急性胰腺炎、炎症性肠病、非酒精性脂肪性肝炎、急性肝衰竭、肝纤维化、自身免疫性肝病、肝硬化、食管癌、胃癌、结肠癌、肝癌以及胰腺癌等消化系统疾病治疗中的

最新应用进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 间充质干细胞; 食管疾病; 胃溃疡; 重症急性胰腺炎; 炎症性肠病; 肝病; 消化系肿瘤; 治疗

核心提示: 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)被认为是组织工程和基因治疗的理想靶细胞, 本文重点阐述了MSCs在消化系统疾病的最新应用进展.

黄颖秋. 间充质干细胞在消化系统疾病治疗中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2688-2696 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2688.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2688

0 引言

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有多种分化潜能的非造血干细胞, 因其易于从骨髓[1]、脂肪组织[1]、滑膜[1]、骨膜[1]、牙齿[1]、胎盘[1]、脐带[2]等组织中分离, 并且具有高效分化潜能[1,3]、营养活性、免疫调节特性以及巨大的供体池[3], MSCs已引起干细胞治疗领域专家的浓厚兴趣[1], 并被认为是细胞再生治疗的潜在工具[3]. 尽管如此, MSCs的来源和净化程序对其治疗潜能仍至关重要, 最佳MSCs分离程序的标准化无疑有助于其最佳的临床应用[4]. MSCs在其特定环境下不仅可分化为多种细胞谱系, 而且还具有使其成功进行同种异体移植的免疫抑制效能[1]. 此外, MSCs在体内具有主动趋向炎性或肿瘤组织[5]、促进血管形成[4,6,7]等特性, 在体外具有易于分离培养扩增[8]、易于被外源基因转染并稳定表达[9]等优点. 因此, MSCs已成为组织工程与基因治疗的理想靶细胞而被广泛用于多种疾病的细胞治疗. 本文就MSCs在消化系统疾病治疗中的应用进展概述如下.

1 MSCs与食管疾病

1.1 MSCs与腐蚀性食管损伤 腐蚀性物质的摄入可致食管狭窄和食管的干细胞破坏, MSCs可分化成特殊的细胞谱系, 有归巢受损部位的能力[10]. Kantarcioglu等[10]对腐蚀性食管损伤的大鼠模型采用MSCs移植治疗, 并通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)观察标记MSCs的生物学分布情况. 结果显示, 食管损伤部位存在MSCs归巢行为, DiI标记的上皮细胞和肌肉细胞均源于移植的MSCs[10]. 此研究[10]表明, MSCs移植对腐蚀性食管损伤可能是一种有益的治疗模式. Tan等[11]对犬模型组织工程食管的研究也证实, MSCs移植可促进受损食管的上皮、血管及肌肉组织再生.

1.2 MSCs与反流性食管炎 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)可致Barrett食管, 最终引发食管腺癌而危及生命[12]. Lee等[13]认为, MSCs移植提供了RE临床应用的可能性. Mazzanti等[14]采用胃食管肌切开术(esophagogastric myotomy, MY)建立RE大鼠模型, 并于MY处局部注射骨髓MSCs(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs), 采用组织学和功能分析评估肌肉再生、收缩能力及不同移植时间点受损处绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)阳性BM-MSCs(BM-MSC-GFP$^+$)的表达情况. 结果显示, BM-MSCs促进肌肉再生、增加食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)收缩功能. 移植BM-MSC-GFP$^+$于受损处滞留达30 d. 免疫组织化学分析显示, MSCs维持其表型, 任何时间点均未显示趋向平滑肌或横纹肌的变异. 此研究[14]表明, 自体BM-MSCs移植即可促进LES再生, 也可以控制术后的胃食管反流.

2 MSCs与胃部疾病

2.1 MSCs与胃溃疡 MSCs因具有高效分化和促进细胞再生潜能, 已被用于胃溃疡治疗的实验研究[15]. Chang等[16]将羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester, CFDA SE)标记的BM-MSCs注入胃溃疡大鼠体内发现, 移植48、72 h后, CFDA SE标记细胞散在分布于受损胃黏膜组织, 移植72 h后, BM-MSCs组平均溃疡指数为12.67±2.16, 赋形剂处理对照组为17.33±1.97(P<0.01). BM-MSCs组胃黏膜血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达显著升高. 此研究[16]表明, 自体BM-MSCs移植可促进大鼠模型的胃溃疡愈合. Hayashi等[17]研究认为, BM-MSCs移植加速胃溃疡愈合, 可能与胃黏膜分泌VEGF诱导血管形成有关, MSCs的优势在

研发前沿
MSCs移植的相关研究仍大多集中于基础或动物实验阶段, 如何提高MSCs的靶向移植是目前的研究热点和难点, 也是将MSCs移植应用于临床的最重要阻碍.

相关报道
最近, Gazouli等对包括MSCs在内的干细胞移植在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的潜在靶向治疗作用进行了阐述, 认为干细胞移植治疗可能会在不久的将来替代传统治疗成为IBD治疗的新方法.

于其不仅能分化为胃间质细胞, 还可以提供血管生成因子.

2.2 MSCs与胃穿孔 MSCs可促进受损器官的组织修复, 但MSCs局部注射是否会加速胃穿孔缝合处的修复仍不清楚[18]. Liu等[18]对胃穿孔缝合大鼠局部注射MSCs或局部喷洒含有MSCs的纤维蛋白凝胶治疗, 分别评估3、5、7 d胃穿孔缝合处的愈合情况. 结果显示, 局部注射MSCs显著促进胃穿孔的愈合. MSCs注射组不仅胃穿孔缝合处炎症减轻、颗粒状增生及上皮再生, 且缝合处白介素-6(interleukin 6, IL-6)表达减少, 转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)及上皮细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达增加. 此研究[18]表明, 局部注射MSCs更能有效通过抗炎、促进细胞再生及颗粒化的早期启动而促进胃穿孔缝合处的愈合.

3 MSCs与放射性肠损伤

放射性肠损伤是急性放射综合征(acute radiation syndrome, ARS)的重要组织损伤类型, 也是腹部肿瘤放疗或核辐射事件导致的重要并发症之一, 严重危及患者生命, 目前尚缺乏确切有效的治疗措施[19]. Eaton等[19]认为, 体内外实验证实, 通过培养肠残留隐窝干细胞的生长, MSCs治疗能有效促进肠上皮的修复, 其机制可能在于局部分泌的上皮生长因子和趋化信号诱导上皮祖细胞趋向受损组织[19]. 腹部辐射和全身辐射的临床前模型证实, MSCs注射伴随肠隐窝细胞再生、干细胞利基恢复、木糖吸收增加, 其生存率亦增加, 血清肠辐射防护因子[R-Spondin1、角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)]含量和抗炎性细胞因子水平增加, 炎性细胞因子则被抑制[19]. 目前, MSCs治疗放射性肠损伤的临床资料仍极为有限[19]. Voswinkel等[20]对前列腺癌患者意外过度放疗导致的放射性肠损伤采用同种异体MSCs注射后发现, 其腹痛、腹泻、出血、炎症等症状明显缓解, 提示MSCs能有效治疗放射性肠损伤. Eaton等[19]认为, 基因修饰的MSCs因具有干细胞治疗和细胞生长因子治疗的双重优势, 这可能为放射性肠损伤的治疗提供新的途径.

4 MSCs与重症急性胰腺炎

MSCs对组织的修复功能与其自身的免疫调节机制有关, 包括抑制T细胞增殖、影响树突细胞的成熟和功能、抑制B细胞增殖和终末分化、免疫调节NK细胞和巨噬细胞等[21]. 动物实验证实, MSCs移植对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的组织修复作用和抗炎效果均十分显著[21]. 基因修饰的MSCs对上皮细胞的生存、血管稳定以及血管的形成也十分重要[22]. Hua等[22]将含有ANGPT1(血管生成素)基因慢病毒载体的人脐带MSCs从尾静脉注入SAP大鼠体内, 依据SAP严重程度评分、血清淀粉酶、脂肪酶、炎性细胞因子[肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、IL-1β、IL-6]的水平下降, MSCs能显著减少胰腺损伤和炎症反应. *ANGPT1*基因转染的MSCs不仅进一步减少胰腺损伤和炎性细胞因子水平, 还能促进胰腺血管生成[22]. 基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、SDF-1受体及CXC趋化因子受体-4(CXC chemokine receptor-4, CXCR4)对BM-MSCs移植具有重要的调节作用[23]. Gong等[23]对SAP大鼠研究发现, SDF-1在受损胰腺组织中的表达显著增加, SDF-1诱导的剂量依赖BM-MSCs移植几乎完全被AMD3100(CXCR4特殊拮抗剂)和抗CXCR4抗体抑制, 通过加强CM-Dil标记BM-MSCs移植, SDF-1/CXCR4轴可以促进受损胰腺的修复, 此效应则被抗CXCR4抗体抑制. 此结果表明, BM-MSCs局部生成的SDF-1与CXCR4之间的相互作用对BM-MSCs趋向SAP的受损胰腺组织具有重要的调节作用[23]. SAP是胰腺的急性炎症性疾病, 并可累及多个远隔组织和器官[24]. 一些动物实验[24-26]表明, MSCs移植除明显促进胰腺组织的修复外, 还可显著缓解SAP导致的肺损伤[25]、肾损伤[26]以及促进肠黏膜屏障[24]的修复. 此外, Jung等[27]研究证实, 人BM-MSCs也可以有效缓解SAP的胰腺损伤.

5 MSCs与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病机制可能与自身免疫有关, 治疗十分棘手, 严重影响患者的生活质量[28,29]. MSCs具有抑制T细胞增殖、影响树突细胞成熟、抑制B细胞增殖和分化、调节NK细胞和巨噬

细胞等免疫调节功能[21], SDF-1、CXCR4则参与MSCs趋向IBD受损肠黏膜组织的免疫调节作用[30]. MSCs除具有细胞高效分化、促进组织再生潜能以及营养活性外[28,29], MSCs(自体或同种异体)还具有较低的免疫原性[28]. 基于其上述特性, MSCs有望于不久的将来用于IBD的治疗[21,28,29]. Abdel Salam等[31]将MSCs注入IBD小鼠模型体内发现, 其粪便性状、体质量及组织学变化均显著改善, 炎症标志物的基因表达也明显低于对照组. 提示MSCs对IBD有潜在治疗效果. IBD相关的肠神经系统损伤可能持久改变肠道的功能, MSCs通过归巢炎症区域、增强神经保护、抗炎及免疫调节特性可对神经退行性病变的衰减提供治疗[32]. Robinson等[32]采用三硝基苯磺酸(trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)灌肠诱导肠神经病变和功能紊乱的豚鼠IBD模型, 通过组织形态学、免疫组织化学及肠动力分析评估MSCs对肠神经元的治疗效果. 结果显示, MSCs治疗不仅可阻止炎症相关的体质量减轻、结肠形态学损伤, 降低结肠壁的炎性浸润程度和肌间神经节水平, 还可以阻止肠肌层的神经元缺失和神经损伤进程, 缓解结肠的运动功能紊乱. 但Nam等[33]对IBD小鼠模型采用腹腔注射MSCs后发现, MSCs并不能阻止IBD小鼠的结肠炎症进展, 也不能减轻其临床病理学的严重程度, MSCs治疗组与对照组之间的存活率或疾病活动指数评分差异并无统计学意义. 因此, Nam等[33]认为, MSCs腹腔注射对IBD的治疗效果十分有限, MSCs的功能提升有待于进一步研究. 此外, Gonçalves Fda等[34]对IBD小鼠模型的对比研究也发现, MSCs静脉注射对IBD结肠炎症的治疗效果明显优于腹腔注射.

6 MSCs与肝脏疾病

6.1 MSCs与非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) NASH是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎性坏死及纤维化形成为特征的病理状态[35]. 体内外的一些研究证实, MSCs能分化成肝细胞样细胞而作为肝细胞的替代细胞来源[36,37]. 此外, MSCs还有抗炎和促进细胞再生特性, 从而有助于NASH的肝细胞恢复[37]. Winkler等[37]对饮食诱导的NASH小鼠模型采用人BM-MSCs移植治疗7 d后发现, 实验小鼠肝实质内可见人肝细胞样细胞分布, 肝组织中的甘油三酯含量下降, 而血中的含量则恢复正常, 急性期蛋白(血清淀粉样蛋白A)、炎症相关标志物[脂质运载蛋白2(lipocalin 2, Lcn2)]、炎性细胞因子(如TNF-α)的表达下降提示肝细胞炎症减轻, 宿主肝细胞的增殖表明接受MSCs移植肝脏的再生能力增强. Ezquer等[38]对NASH小鼠模型研究也发现, MSCs移植可阻止肥胖小鼠形成NASH.

6.2 MSCs与急性肝衰竭(acute liver failure, ALF) ALF是以肝功能突然丧失为特征的致命性疾病, 常因过量应用对乙酰氨基酚所致[39]. Liu等[39]对ALF小鼠模型采用人脐带MSCs静脉注射发现, MSCs显著提高小鼠的生存率和肝脏相对质量, 血清天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及总胆红素水平显著降低. MSCs的护肝潜能通过旁分泌途径介导, 包括抗氧化剂(谷胱甘肽、超氧化物歧化酶)、炎性因子(如TNF-α、IL-6)下降和血清肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)水平升高. 通过这些旁分泌作用, 静脉注射MSCs可减少肝细胞坏死/凋亡、促进肝细胞再生. 此研究表明, 人脐带MSCs可有效治疗ALF. Stock等[40]采用人脐带MSCs对急性肝损伤(acute liver injury, ALI)小鼠模型的治疗也得出了与Liu等[39]相似的结论. 但Briquet等[41]的研究结果却迥然不同, 他们发现, 人骨髓MSCs、脐带MSCs以及肝MSCs对四氯化碳诱导的ALI小鼠模型均无治疗效果. 此外, Cai等[42]采用大鼠BM-MSCs注入ALI大鼠模型体内发现, MSCs治疗组的血清ALT、AST水平显著降低, 线粒体依赖通路相关因子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达下降, B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)表达增加, 血清甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican-3, GPC3)的mRNA水平及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达均显著增加. 提示, BM-MSCs移植对肝脏功能的显著恢复可能与MSCs抑制肝细胞凋亡、促进再生有关, 减少细胞凋亡似乎与线粒体依赖通路相关[42]. BM-MSCs的靶向移植安全有效, MSCs不会混乱移至其他器官[43]. MSCs对急性肝损伤小鼠移植剂量及途径的优化可通过生物发光成像技术评估[44].

创新盘点

本文综合大量国内外新近文献, 全面系统阐述了MSCs移植在消化系统疾病应用中的最新进展, 提供了大量有价值的信息.

应用要点
本文详尽阐述了MSCs在消化系统疾病治疗中的最新进展，内容丰富，涉及广泛，为该领域的进一步研究提供了大量信息，有重要的学术价值.

6.3 MSCs与肝纤维化 Berardis等[45]认为, MSCs治疗能减轻肝纤维化并改善其肝脏功能. Park等[46]首次将人扁桃体MSCs(tonsil-derived mesenchymal stem cells, T-MSCs)注入四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型发现, T-MSCs可分化成肝细胞样细胞, 并通过自噬激活和下调TGF-β以减轻肝纤维化. 提示T-MSCs可作为新的细胞来源对肝纤维化进行治疗[46]. 过度表达HGF的转基因MSCs是否可增强肝纤维化疗效尚不清楚[47]. Kim等[47]将携带HGF编码cDNA的腺病毒转染MSCs(MSCs/HGF)注入肝纤维化大鼠模型发现, MSCs/HGF因其具有抗纤维化活性, 更能显著改善肝纤维化的治疗效果. 因此, MSCs/HGF是一种有前途的肝纤维化治疗方法[47]. Yu等[48]研究发现, 脂肪MSCs移植不仅能阻止肝星状细胞的增殖和活化, 还能阻止肝纤维化大鼠的纤维化形成. Tang等[49]研究显示, FGF明显促进脂肪MSCs增殖、分化及HGF表达. 提示FGF通过旁分泌HGF促进脂肪MSCs对肝纤维化大鼠的治疗效果[49].

6.4 MSCs与自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILDs) AILDs包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)[50]. AIH是一种免疫介导的肝脏炎症性疾病[51]. Chen等[52]将BM-MSCs从尾静脉注入AIH小鼠模型体内发现, BM-MSCs治疗组的肝损伤程度明显减轻, IL-17表达显著下调, 而程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)和IL-23的表达则显著上调. 此研究[52]结果表明, BM-MSCs移植可通过其免疫抑制作用缓解AIH的肝细胞损伤. PBC是一种免疫介导的胆汁淤积性肝病, BM-MSCs移植可通过调节免疫反应, 促进PBC小鼠肝脏的炎症恢复[53]. Wang等[54]通过对C57BL/6小鼠注射聚肌胞-聚肌胞苷酸钠(poly Ⅰ:C)建立PBC动物模型, 并观察BM-MSCs移植6 wk后对PBC小鼠的疗效. 结果显示, 血清转氨酶和自身免疫性抗体下降, HE染色示胆管周围单核细胞浸润显著缓解. 流式细胞仪分析显示, MSCs治疗组血液及淋巴结中CD4(+)Foxp3(+)调节性T细胞含量显著增加. 血清TGF-β1增加, 但IFN-γ显著下降. 此研究[54]表明, BM-MSCs移植可调节全身免疫反应, 促进PBC小鼠肝脏炎症恢复, 为MSCs治疗早期PBC患者的临床应用提供了可能.

6.5 MSCs与肝硬化 Li等[55]将MSCs注入四氯化碳诱导的肝硬化小鼠模型发现, MSCs显著缓解肝硬化小鼠的肝纤维化、门静脉高压及钠潴留, 受损肝组织中TGF-β1水平下降, 骨成型蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)水平升高, MSCs显著增加BMP7表达水平, 清除BMP7的MSCs则完全丧失对肝硬化小鼠模型的治疗作用. 此研究[55]表明, MSCs治疗肝硬化的作用机制可能与其生成的BMP7抵抗TGF-β1致受损肝脏纤维化有关. 尽管MSCs移植对肝硬化动物模型的治疗效果较好, 但MSCs移植对终末期肝硬化患者的疗效尚不清楚[56]. Xue等[56]将人脐带MSCs移植至50例肝硬化失代偿期患者的肝组织中发现, 术后2-3 wk, 患者食欲增加, 腹胀、尿少、水肿症状显著减轻, 术后24 wk, 终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)评分显著增加, 血清白蛋白、前白蛋白水平显著增加, 但血清AFP无显著增加, 凝血指标也无显著下降, 门静脉、脾静脉的血流动力学无显著变化, 乙型病毒性肝炎与其他病因所致肝硬化之间的肝功及凝血酶功能差异亦无统计学意义.

7 MSCs与消化系肿瘤

7.1 MSCs与食管癌 MSCs因在体内具有主动趋向原发及转移肿瘤组织的特性, 因此被认为是肿瘤基因治疗的理想载体细胞[5]. TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)能通过与死亡受体结合选择性诱导肿瘤细胞系的凋亡, 被认为是一种有希望的候选癌基因治疗[57]. Li等[57]采用表达TRAIL的腺病毒载体转染MSCs, 并观察这些转染后的MSCs对食管癌细胞Eca-109的凋亡诱导活性. 结果显示, 转染TRAIL的MSCs在体外不仅能抑制Eca-109细胞增殖、诱导细胞凋亡, 在体内也能阻止Eca-109移植瘤小鼠模型的肿瘤生长. 此结果[57]表明, 采用转染TRAIL的MSCs基因治疗策略对提高食管癌的疗效具有广泛的潜在价值. Wang等[58]研究发现, 人脐带MSCs与食管癌细胞融合能诱导癌细胞凋亡并使之向良性细胞转化. 但Yang等[59]研究显示, 人脐带MSCs在体内外均能促进食管癌细胞生长. 因此, 应谨慎采用人脐带MSCs作为食管癌新的治疗策略[59].

7.2 MSCs与胃癌 NK4是一种肝细胞生长因子受体拮抗剂, 在胃癌组织中常被异常激活, 因此被认为是有用的候选靶向治疗[60]. Zhu等[60]将带有NK4互补DNA或增强GFP的慢病毒载体转染MSCs注入胃癌BALB/C裸小鼠模型体内发现, MSCs-NK4显著抑制胃癌裸鼠模型的移植瘤生长, 迁移并聚集于肿瘤组织, 移植瘤微血管密度下降, 肿瘤细胞凋亡也被显著诱导. 此研究表明, 转染NK4的MSCs基因治疗能明显阻止胃癌移植瘤的生长, MSCs是较慢病毒更好的NK4基因治疗载体[60]. Li等[61]研究发现, 儿童包皮MSCs是一种新的MSCs来源, 在体内外均可抑制胃癌细胞生长. Wang等[62]研究发现, 人脐带MSCs促进裸鼠胃癌模型的移植瘤生长, 但采用IL-6预处理的人脐带MSCs则抑制胃癌细胞增殖, 并显著诱导胃癌细胞凋亡.

7.3 MSCs与结肠癌 高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 proteins, HMGB1)是一种核DNA结合蛋白, 常见于肿瘤组织中, 被认为与肿瘤细胞无限增殖、血管生成、凋亡等因素有关[63]. Kikuchi等[63]将转染HMGB1拮抗剂的MSCs注入结肠癌小鼠模型体内发现, 移植瘤肿块体积明显缩小. 提示, 转染分泌HMGB1拮抗剂的MSCs具有抗肿瘤治疗的潜力[63]. Harati等[64]将带有Lcn2的转染MSCs注入结肠癌裸鼠模型体内发现, MSCs-Lcn2不仅抑制结肠癌肝转移, 而且使肝组织中VEGF表达下调. 这些转染MSCs为结肠癌的基因靶向治疗提供了新的思路.

7.4 MSCs与肝癌 前已述及, TRAIL被认为是一种有希望的肿瘤基因治疗的候选基因[57]. Deng等[65]研究发现, 转染TRAIL的MSCs可促进热休克蛋白预处理的肝癌细胞凋亡, 并抑制肝癌裸鼠模型的移植瘤生长. Li等[66]将人MSCs注入肝癌裸鼠模型体内发现, MSCs移植后第3周, 肿瘤抑制率最高, 并随时间进展而逐渐下降, MSCs移植不仅下调肿瘤细胞的转移潜能, 也进一步诱导其细胞凋亡. 提示肿瘤细胞增殖能力的下降可能导致其转移能力的下降[66].

7.5 MSCs与胰腺癌 NK4为肝细胞生长因子受体拮抗剂, 常被作为候选靶向治疗[60]. Sun等[67]将带有NK4的腺病毒转染MSCs后发现, NK4-MSCs不仅对胰腺癌细胞有明显趋向性, 而且强烈抑制胰腺癌细胞株SW1990的增殖和迁移. 此外, Moniri等[68]研究发现, 转染TRAIL的MSCs也显著抑制胰腺癌细胞的生长. 这些研究结果表明, MSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体[67,68].

8 结论

尽管MSCs在消化系统疾病中的基础研究已取得较大进展, 但仍处于初始研究阶段, 尚有诸多问题需要解决. 目前所熟知的MSCs生物学特性均是在细胞培养扩增状态下, 而对原始状态MSCs的生物学功能却知之甚少. 此外, 如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待解决. 随着MSCs研究的不断深入, 将有助于我们进一步认识MSCs在替代治疗中的利弊, 并最终为MSCs在消化系统疾病中的临床应用提供依据.

名词解释

干细胞: 是一类未分化的祖细胞, 具有自我更新、分化成多种功能细胞的潜能, 分胚胎干细胞和成体干细胞两种.

9 参考文献

1 Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 632902 [PMID: 25722795 DOI: 10.1155/2015/632902]

2 Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant* 2015; 24: 339-347 [PMID: 25622293 DOI: 10.3727/096368915X686841]

3 Haque N, Kasim NH, Rahman MT. Optimization of pre-transplantation conditions to enhance the efficacy of mesenchymal stem cells. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 324-334 [PMID: 25678851 DOI: 10.7150/ijbs.10567]

4 Bortolotti F, Ukovich L, Razban V, Martinelli V, Ruozi G, Pelos B, Dore F, Giacca M, Zacchigna S. In vivo therapeutic potential of mesenchymal stromal cells depends on the source and the isolation procedure. *Stem Cell Reports* 2015; 4: 332-339 [PMID: 25660405 DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.01.001]

5 Ozawa K, Sato K, Oh I, Ozaki K, Uchibori R, Obara Y, Kikuchi Y, Ito T, Okada T, Urabe M, Mizukami H, Kume A. Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs). *J Autoimmun* 2008; 30: 121-127 [PMID: 18249090 DOI: 10.1016/j.jaut.2007.12.008]

6 Freeman FE, Haugh MG, McNamara LM. An in vitro bone tissue regeneration strategy combining chondrogenic and vascular priming enhances the mineralization potential of mesenchymal stem cells in vitro while also allowing for vessel formation. *Tissue Eng Part A* 2015; 21: 1320-1332 [PMID: 25588588 DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0249]

7 Pacini S, Petrini I. Are MSCs angiogenic cells? New insights on human nestin-positive bone marrow-derived multipotent cells. *Front Cell Dev Biol* 2014; 2: 20 [PMID: 25364727 DOI: 10.3389/fcell.2014.00020]

8 Huang J, Sha H, Wang G, Bao G, Lu S, Luo Q,

同行评价

本文结合最新的国内外文献资料, 全面阐述了MSCs在胃肠道、肝脏以及胰腺等消化系统疾病的应用进展, 为进一步的临床研究和应用提供了很好的理论依据.

Tan Q. Isolation and characterization of ex vivo expanded mesenchymal stem cells obtained from a surgical patient. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1777-1783 [PMID: 25376882 DOI: 10.3892/mmr.2014.2892]

9 Santiago-Torres JE, Lovasz R, Bertone AL. Fetal vs adult mesenchymal stem cells achieve greater gene expression, but less osteoinduction. *World J Stem Cells* 2015; 7: 223-234 [PMID: 25621122 DOI: 10.4252/wjsc.v7.i1.223]

10 Kantarcioglu M, Caliskan B, Demirci H, Karacalioglu O, Kekilli M, Polat Z, Gunal A, Akinci M, Uysal C, Eksert S, Gurel H, Celebi G, Avcu F, Ural AU, Bagci S. The efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in caustic esophagus injury: an experimental study. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 939674 [PMID: 24876849 DOI: 10.1155/2014/939674]

11 Tan B, Wei RQ, Tan MY, Luo JC, Deng L, Chen XH, Hou JL, Li XQ, Yang ZM, Xie HQ. Tissue engineered esophagus by mesenchymal stem cell seeding for esophageal repair in a canine model. *J Surg Res* 2013; 182: 40-48 [PMID: 22925499 DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.054]

12 黄颖秋. Barrett食管的分子机制. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3813-3820

13 Lee JW, Kim YH, Kim SH, Han SH, Hahn SB. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells and its clinical applications. *Yonsei Med J* 2004; 45 Suppl: 41-47 [PMID: 15250049 DOI: 10.3349/ymj.2004.45.Suppl.41]

14 Mazzanti B, Lorenzi B, Lorenzoni P, Borghini A, Boieri M, Lorenzi M, Santosuosso M, Bosi A, Saccardi R, Weber E, Pessina F. Treatment of experimental esophagogastric myotomy with bone marrow mesenchymal stem cells in a rat model. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e669-e679 [PMID: 23859028 DOI: 10.1111/nmo.12182]

15 Gong Y, Song L, Yang C, Che Y, Chen Q, Wu B. The roles of mesenchymal stem cells in gastric lesion and regeneration: applications in gastric diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2013; 76: 10-14 [PMID: 23650776]

16 Chang Q, Yan L, Wang CZ, Zhang WH, Hu YZ, Wu BY. In vivo transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells accelerates repair of injured gastric mucosa in rats. *Chin Med J* (Engl) 2012; 125: 1169-1174 [PMID: 22613549]

17 Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, Nishida T, Ishii S, Iijima H, Nakamura T, Eguchi H, Miyoshi E, Hayashi N, Kawano S. Topical transplantation of mesenchymal stem cells accelerates gastric ulcer healing in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G778-G786 [PMID: 18202110 DOI: 10.1152/ajpgi.00468.2007]

18 Liu L, Chiu PW, Lam PK, Poon CC, Lam CC, Ng EK, Lai PB. Effect of local injection of mesenchymal stem cells on healing of sutured gastric perforation in an experimental model. *Br J Surg* 2015; 102: e158-e168 [PMID: 25627130 DOI: 10.1002/bjs.9724]

19 Eaton EB, Varney TR. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome: innovative medical approaches in military medicine. *Mil Med Res* 2015; 2: 2 [PMID: 25722881 DOI: 10.1186/s40779-014-0027-9]

20 Voswinkel J, Francois S, Simon JM, Benderitter M, Gorin NC, Mohty M, Fouillard L, Chapel A. Use of mesenchymal stem cells (MSC) in chronic inflammatory fistulizing and fibrotic diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 180-192 [PMID: 23296948 DOI: 10.1007/s12016-012-8347-6]

21 Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 213-221 [PMID: 22370776 DOI: 10.1007/s12272-012-0202-z]

22 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng HB, Yang TS, Sun W, Xu B, Zhou B, Song ZS. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3580-3595 [PMID: 25120736]

23 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]

24 Tu XH, Huang SX, Li WS, Song JX, Yang XL. Mesenchymal stem cells improve intestinal integrity during severe acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1813-1820 [PMID: 25109509 DOI: 10.3892/mmr.2014.2453]

25 Wang L, Tu XH, Zhao P, Song JX, Zou ZD. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats. *Mol Med Rep* 2012; 6: 287-292 [PMID: 22613963 DOI: 10.3892/mmr.2012.922]

26 Chen Z, Lu F, Fang H, Huang H. Effect of mesenchymal stem cells on renal injury in rats with severe acute pancreatitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; 238: 687-695 [PMID: 23918880 DOI: 10.1177/1535370213490629]

27 Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751 [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]

28 Martínez-Montiel Mdel P, Gómez-Gómez GJ, Flores AI. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1211-1227 [PMID: 24574796 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1211]

29 Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M. Stem cell therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 280-286 [PMID: 25618180 DOI: 10.1007/s00535-015-1040-9]

30 Liu X, Zuo D, Fan H, Tang Q, Shou Z, Cao D, Zou Z. Over-expression of CXCR4 on mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via immunomodulatory functions in impaired tissue. *J Mol Histol* 2014; 45: 181-193 [PMID: 24122226 DOI: 10.1007/s10735-013-9541-4]

31 Abdel Salam AG, Ata HM, Salman TM, Rashed LA, Sabry D, Schaalan MF. Potential therapeutic utility of mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 515-521 [PMID: 25133649 DOI: 10.1016/

j.intimp.2014.07.030]
32 Robinson AM, Sakkal S, Park A, Jovanovska V, Payne N, Carbone SE, Miller S, Bornstein JC, Bernard C, Boyd R, Nurgali K. Mesenchymal stem cells and conditioned medium avert enteric neuropathy and colon dysfunction in guinea pig TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G1115-G1129 [PMID: 25301186 DOI: 10.1152/ajpgi.00174.2014]
33 Nam YS, Kim N, Im KI, Lim JY, Lee ES, Cho SG. Negative impact of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells on dextran sulfate sodium-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2030-2039 [PMID: 25717235 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2030]
34 Gonçalves Fda C, Schneider N, Pinto FO, Meyer FS, Visioli F, Pfaffenseller B, Lopez PL, Passos EP, Cirne-Lima EO, Meurer L, Paz AH. Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: what is the best route for treating experimental colitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18228-18239 [PMID: 25561790 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18228]
35 黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3181-3188
36 Yin L, Zhu Y, Yang J, Ni Y, Zhou Z, Chen Y, Wen L. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiated into hepatocyte-like cells in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1722-1732 [PMID: 25395242 DOI: 10.3892/mmr.2014.2935]
37 Winkler S, Borkham-Kamphorst E, Stock P, Brückner S, Dollinger M, Weiskirchen R, Christ B. Human mesenchymal stem cells towards non-alcoholic steatohepatitis in an immunodeficient mouse model. *Exp Cell Res* 2014; 326: 230-239 [PMID: 24786317 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.04.017]
38 Ezquer M, Ezquer F, Ricca M, Allers C, Conget P. Intravenous administration of multipotent stromal cells prevents the onset of non-alcoholic steatohepatitis in obese mice with metabolic syndrome. *J Hepatol* 2011; 55: 1112-1120 [PMID: 21356258 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.020]
39 Liu Z, Meng F, Li C, Zhou X, Zeng X, He Y, Mrsny RJ, Liu M, Hu X, Hu JF, Li T. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells rescue mice from acetaminophen-induced acute liver failure. *Cytotherapy* 2014; 16: 1207-1219 [PMID: 25108650 DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.018]
40 Stock P, Brückner S, Winkler S, Dollinger MM, Christ B. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocytes improve the mouse liver after acute acetaminophen intoxication by preventing progress of injury. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 7004-7028 [PMID: 24758938 DOI: 10.3390/ijms15047004]
41 Briquet A, Grégoire C, Comblain F, Servais L, Zeddou M, Lechanteur C, Beguin Y. Human bone marrow, umbilical cord or liver mesenchymal stromal cells fail to improve liver function in a model of CCl4-induced liver damage in NOD/SCID/IL-2Rγ(null) mice. *Cytotherapy* 2014; 16: 1511-1518 [PMID: 25174737 DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.07.003]
42 Cai Y, Zou Z, Liu L, Chen S, Chen Y, Lin Z, Shi K, Xu L, Chen Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits hepatocyte apoptosis after acute liver injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 107-116 [PMID: 25755697]
43 Nowacki M, Nazarewski Ł, Pokrywczyńska M, Kloskowski T, Tyloch D, Pietkun K, Jundziłł A, Rasmus M, Warda K, Gagat M, Grzanka A, Bodnar M, Marszałek A, Krawczyk M, Habib SL, Drewa T. Long-term influence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on liver ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Ann Transplant* 2015; 20: 132-140 [PMID: 25754665 DOI: 10.12659/AOT.892364]
44 Li Z, Hu X, Mao J, Liu X, Zhang L, Liu J, Li D, Shan H. Optimization of mesenchymal stem cells (MSCs) delivery dose and route in mice with acute liver injury by bioluminescence imaging. *Mol Imaging Biol* 2015; 17: 185-194 [PMID: 25273323 DOI: 10.1007/s11307-014-0792-6]
45 Berardis S, Dwisthi Sattwika P, Najimi M, Sokal EM. Use of mesenchymal stem cells to treat liver fibrosis: current situation and future prospects. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 742-758 [PMID: 25624709 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.742]
46 Park M, Kim YH, Woo SY, Lee HJ, Yu Y, Kim HS, Park YS, Jo I, Park JW, Jung SC, Lee H, Jeong B, Ryu KH. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci Rep* 2015; 5: 8616 [PMID: 25722117 DOI: 10.1038/srep08616]
47 Kim MD, Kim SS, Cha HY, Jang SH, Chang DY, Kim W, Suh-Kim H, Lee JH. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting mesenchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis. *Exp Mol Med* 2014; 46: e110 [PMID: 25145391 DOI: 10.1038/emm.2014.49]
48 Yu F, Ji S, Su L, Wan L, Zhang S, Dai C, Wang Y, Fu J, Zhang Q. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorate rat liver fibrosis in vivo. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 130-138 [PMID: 25678175 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.12.002]
49 Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, Hashizume M. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1065-1074 [PMID: 25639333 DOI: 10.1111/jgh.12893]
50 黄颖秋. 自身免疫性肝病重叠综合征的现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 301-309
51 黄颖秋. 自身免疫性肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3670-3677
52 Chen Y, Chen S, Liu LY, Zou ZL, Cai YJ, Wang JG, Chen B, Xu LM, Lin Z, Wang XD, Chen YP. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune hepatitis by activation of the programmed death 1 pathway. *Immunol Lett* 2014; 162: 222-228 [PMID: 25445618 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.10.021]
53 黄颖秋. 原发性胆汁性肝硬化诊断和治疗的进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2243-2251
54 Wang D, Zhang H, Liang J, Gu Z, Ma X, Huang J, Lin J, Hou Y, Lu L, Sun L. Effect of allogeneic

bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation in a polyI: C-induced primary biliary cirrhosis mouse model. *Clin Exp Med* 2011; 11: 25-32 [PMID: 20661620 DOI: 10.1007/s10238-010-0105-6]

55 Li B, Shao Q, Ji D, Li F, Chen G. Mesenchymal stem cells mitigate cirrhosis through BMP7. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 433-440 [PMID: 25613158 DOI: 10.1159/000369708]

56 Xue HL, Zeng WZ, Wu XL, Jiang MD, Zheng SM, Zhang Y, Li HY. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease. *Transplant Proc* 2015; 47: 412-418 [PMID: 25769583 DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.048]

57 Li L, Li F, Tian H, Yue W, Li S, Chen G. Human mesenchymal stem cells with adenovirus-mediated TRAIL gene transduction have antitumor effects on esophageal cancer cell line Eca-109. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2014; 46: 471-476 [PMID: 24739635 DOI: 10.1093/abbs/gmu024]

58 Wang Y, Fan H, Zhou B, Ju Z, Yu L, Guo L, Han J, Lu S. Fusion of human umbilical cord mesenchymal stem cells with esophageal carcinoma cells inhibits the tumorigenicity of esophageal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2012; 40: 370-377 [PMID: 22002183 DOI: 10.3892/ijo.2011.1232]

59 Yang X, Li Z, Ma Y, Gao J, Liu S, Gao Y, Wang G. Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote carcinoma growth and lymph node metastasis when co-injected with esophageal carcinoma cells in nude mice. *Cancer Cell Int* 2014; 14: 93 [PMID: 25298750 DOI: 10.1186/s12935-014-0093-9]

60 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335 DOI: 10.2147/DDDT.S71466]

61 Li Y, Zhao Y, Cheng Z, Zhan J, Sun X, Qian H, Zhu W, Xu W. Mesenchymal stem cell-like cells from children foreskin inhibit the growth of SGC-7901 gastric cancer cells. *Exp Mol Pathol* 2013; 94: 430-437 [PMID: 23421973 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.02.001]

62 Wang M, Cai J, Huang F, Zhu M, Zhang Q, Yang T, Zhang X, Qian H, Xu W. Pre-treatment of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells with interleukin-6 abolishes their growth-promoting effect on gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2015; 35: 367-375 [PMID: 25483835 DOI: 10.3892/ijmm.2014.2019]

63 Kikuchi H, Yagi H, Hasegawa H, Ishii Y, Okabayashi K, Tsuruta M, Hoshino G, Takayanagi A, Kitagawa Y. Therapeutic potential of transgenic mesenchymal stem cells engineered to mediate anti-high mobility group box 1 activity: targeting of colon cancer. *J Surg Res* 2014; 190: 134-143 [PMID: 24679698 DOI: 10.1016/j.jss.2014.02.047]

64 Harati MD, Amiri F, Jaleh F, Mehdipour A, Harati MD, Molaee S, Bahadori M, Shokrgozar MA, Jalili MA, Roudkenar MH. Targeting delivery of lipocalin 2-engineered mesenchymal stem cells to colon cancer in order to inhibit liver metastasis in nude mice. *Tumour Biol* 2015 Mar 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25740061 DOI: 10.1007/s13277-015-3277-6]

65 Deng Q, Zhang Z, Feng X, Li T, Liu N, Lai J, Shuai L, Xiong Q, Fu C, Zou H, Wang Y, Li X, Ma K, Bie P. TRAIL-secreting mesenchymal stem cells promote apoptosis in heat-shock-treated liver cancer cells and inhibit tumor growth in nude mice. *Gene Ther* 2014; 21: 317-327 [PMID: 24451114 DOI: 10.1038/gt.2013.88]

66 Li T, Song B, Du X, Wei Z, Huo T. Effect of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells on high-potential hepatocellular carcinoma in mouse models: an intervention study. *Eur J Med Res* 2013; 18: 34 [PMID: 24079479 DOI: 10.1186/2047-783X-18-34]

67 Sun YP, Zhang BL, Duan JW, Wu HH, Wang BQ, Yu ZP, Yang WJ, Shan YF, Zhou MT, Zhang QY. Effect of NK4 transduction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on biological characteristics of pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3729-3745 [PMID: 24595237 DOI: 10.3390/ijms15033729]

68 Moniri MR, Sun XY, Rayat J, Dai D, Ao Z, He Z, Verchere CB, Dai LJ, Warnock GL. TRAIL-engineered pancreas-derived mesenchymal stem cells: characterization and cytotoxic effects on pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 652-658 [PMID: 22767216 DOI: 10.1038/cgt.2012.46]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2697

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2697-2706
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基于转化生长因子-β1、β-catenin的表达水平初步探讨清热祛湿活血法干预大鼠肝纤维化的机制

王心蕊, 鲁玉辉, 郑 旭, 徐文洋, 陈燕花

王心蕊, 鲁玉辉, 郑旭, 徐文洋, 陈燕花, 福建中医药大学中医学院 福建省福州市 350122
王心蕊, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肝病的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81173180
福建省自然科学基金资助项目, No. 2011J01216
作者贡献分布: 课题设计由鲁玉辉完成; 实验设计部分由鲁玉辉与王心蕊共同完成; 实验过程由王心蕊、郑旭、徐文洋及陈燕花共同完成; 数据分析及论文写作由王心蕊与鲁玉辉完成.
通讯作者: 鲁玉辉, 副教授, 350122, 福建省福州市闽侯上街邱阳路1号, 福建中医药大学中医学院. luyuhui2006@163.com
电话: 0591-22861087
收稿日期: 2015-04-10 修回日期: 2015-05-05
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Effect of Yinshao powder on expression of transforming growth factor-β1 and β-catenin in hepatic fibrosis in rats

Xin-Rui Wang, Yu-Hui Lu, Xu Zheng, Wen-Yang Xu, Yan-Hua Chen

Xin-Rui Wang, Yu-Hui Lu, Xu Zheng, Wen-Yang Xu, Yan-Hua Chen, College of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173180; the National Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2011J01216
Correspondence to: Yu-Hui Lu, Associate Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 1 Qiuyang Road, Minhoushang Street, Fuzhou 350122, Fujian Province, China. luyuhui2006@163.com
Received: 2015-04-10 Revised: 2015-05-05
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of traditional Chinese medicine Yinshao powder on the expression of transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and β-catenin in hepatic fibrosis in rats to clarify the molecular mechanism of clearing heat, expelling damp and promoting blood circulation.

METHODS: Sixty adult male Wistar rats were divided randomly into six groups: a normal control group, a model group, low-, medium- and high-dose Yinshao powder groups and a colchicine group. Hepatic fibrosis was induced by giving subcutaneous injection of carbon tetrachloride, a high-fat diet and 30 mL/L alcohol for 16 wk. At the fifth week, Yinshao powder or colchicine was intragastrically administered. After 12 wk of treatment, the rats were sacrificed to measure serum levels of hyaluronidase (HA), type Ⅳ collagen, procollagen type Ⅲ (PCⅢ), and laminin (LN), observe hepatic pathological changes by HE staining and Masson staining, and determine the mRNA and protein expression levels of TGF-β1 and β-catenin by RT-PCR and Western blot.

RESULTS: Compared with the colchicine group and model group, serum levels of HA, type Ⅳ collagen, PCⅢ, and LN declined significantly in the other groups. The degree of hepatic fibrosis in the Yinshao powder groups was less than that in the colchicine group and model group. The mRNA and protein expression levels of TGF-β1 and β-catenin were significantly lower in the Yinshao powder groups than in the model group and colchicine group.

背景资料
目前已证实多条细胞通路参与到肝星状细胞的激活、细胞外基质(extracellular matrix)分泌的过程中, 其中最主要的细胞通路为转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smads通路. 新近发现Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)通路亦参与到肝星状细胞的激活、肝纤维化形成过程中.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

研发前沿

既往的临床研究发现基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散治疗慢性肝炎和肝纤维化有一定疗效，可缓解和/或逆转肝纤维化患者肝纤维化进展. 本实验旨在通过观察中药干预对大鼠TGF-β1、β-catenin mRNA和蛋白质的表达情况的影响，进一步探讨清热祛湿活血法抗肝纤维化的分子机制.

CONCLUSION: Clearing heat, expelling damp and promoting blood circulation with Yinshao powder for intervention of hepatic fibrosis may be *via* molecular mechanisms associated with inhibiting or down-regulating the expression of TGF-β1 and β-catenin and blocking the activation of TGF-β1 signaling pathway and Wnt/β-catenin signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transforming growth factor-β1; β-catenin; Hepatic fibrosis; Clearing heat, expelling damp and promoting blood circulation; RT-PCR; Western blot

Wang XR, Lu YH, Zheng X, Xu WY, Chen YH. Effect of Yinshao powder on expression of transforming growth factor-β1 and β-catenin in hepatic fibrosis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2697-2706 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2697.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2697

摘要

目的: 通过观察转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、β-连环蛋白(β-catenin)mRNA和蛋白质的表达, 探讨清热祛湿活血法干预大鼠肝纤维化的分子机制.

方法: 成年♂Wistar大鼠60只随机分组为给药组(中药和秋水仙碱)、造模组和正常组. 造模组给予四氯化碳皮下注射, 辅以高脂饮食和30 mL/L乙醇为唯一饮用水, 共16 wk. 第5周起给予中药和秋水仙碱组每天灌胃干预, 12 wk后处死, 检测各组大鼠血清透明质酸酶(hyaluronidase, HA)、Ⅳ胶原蛋白、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, PCⅢ)、层黏连蛋白(laminin, LN)血清水平, HE染色和Masson染色观察各组大鼠肝组织病理变化情况, RT-PCR和Western blot检测TGF-β1和β-catenin mRNA和蛋白质表达水平.

结果: 中药组大鼠HE染色及Masson染色均见中药组大鼠肝纤维化程度较造模组和秋水仙碱组减轻, 血清Ⅳ型胶原蛋白、HA、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(N-terminal procollagen Ⅲ propeptide, PⅢNP)值均明显下降. 中药组大鼠肝脏组织内TGF-β1、β-catenin在mRNA和蛋白质表达水平上均低于造模组大鼠和秋水仙碱组大鼠.

结论: 基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散对大鼠肝纤维化有一定的逆转作用, 其抗肝纤维化分子机制可能与抑制或下调TGF-β1、β-catenin mRNA和蛋白质的表达, 从而阻断TGF-β1、Wnt/β-catenin细胞通路的激活有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 转化生长因子-β1; β-连环蛋白; 肝纤维化; 清热祛湿活血法; RT-PCR; Western blot

核心提示: 基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散可缓解大鼠模型的肝纤维化. 其抗肝纤维化分子机制可能与抑制或下调转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、β-连环蛋白(β-catenin)mRNA和蛋白质的表达, 从而阻断TGF-β1、Wnt/β-catenin细胞通路的激活有关.

王心蕊, 鲁玉辉, 郑旭, 徐文洋, 陈燕花. 基于转化生长因子-β1、β-catenin的表达水平初步探讨清热祛湿活血法干预大鼠肝纤维化的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2697-2706 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2697.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2697

0 引言

肝纤维化为慢性肝损伤的伤口愈合性反应, 各种致病因子导致肝细胞炎症、坏死, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)出现降解与沉积失衡, 进而导致结缔组织异常增生, 其终末阶段为肝硬化. 我国人群肝纤维化的主要病因是病毒性肝炎, 尤其是慢性乙型病毒性肝炎. 在肝纤维化发展过程中, 肝星状细胞为主要效应细胞. 目前已证实多条细胞通路参与到肝星状细胞的激活、ECM分泌的过程中, 其中最主要的细胞通路为转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smads通路. 新近发现Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)通路亦参与到肝星状细胞的激活、肝纤维化形成的过程中. 我们既往的临床研究[1]发现: 基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散治疗慢性肝炎和肝纤维化有一定疗效, 可缓解和/或逆转肝纤维化患者肝纤维化进展. 本实验旨在通过观察中药干预对大鼠TGF-β1、β-catenin mRNA和蛋白质的表达情况的影响, 进一步探讨清热祛湿活血法抗肝纤维化的分子机制, 为中医药防治肝纤维化寻找新的作用靶点和途径.

1 材料和方法

1.1 材料 由福建中医药大学实验动物中心提供SPF级成年♂Wistar大鼠60只, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 许可证: SCXK(沪)2012-0002, 体质量均在200-300 g之间. 四氯化碳(分析纯)购自天津市福晨化学试剂厂; 橄榄油(化学纯)购自国药集团化学试剂有限公司; 中药(茵陈20 g、桃仁10 g、丹参20 g、黄芩10 g、姜厚朴12 g、白花蛇舌草30 g、炒栀子10 g、党参25 g、黄芪30 g、白芍15 g、醋鳖甲15 g、甘草6 g)购自福建中医药大学附属福建省第二人民医院; 秋水仙碱购自北京索莱宝科技有限公司; 透明质酸酶(hyaluronidase, HA)试剂盒、Ⅳ型胶原蛋白试剂盒、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, PCⅢ)试剂盒、层黏连蛋白(laminin, LN)试剂盒购自北京热景生物技术有限公司; TGF-β1(Ⅴ) Antibody(sc-146)、β-catenin Antibody(H-102)(sc-7199)均购自美国Santa cruz公司; Biozol Reagent、BioRT cDNA First Strand Synthesis Kit、RNase free ddH_2O、BioEasy SYBR Green Ⅰ荧光PCR试剂盒均购自杭州博日科技有限公司. 上转发光免疫分析仪UPF-3A, 北京热景生物技术有限公司产品; PCR仪(ABI 7500Fast)购自美国应用生物系统公司; 转移脱色摇床购自海门其林贝尔仪器制造公司; 去离子水仪, 型号Purelab Plus, 购自美国PALL公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 医用X射线胶片购自柯达公司; 美国通用显影粉、酸性定影粉购自天津天陆海感光材料厂; 电泳仪, 北京六一仪器厂生产.

1.2 方法

1.2.1 造模和给药: 将大鼠随机分成6组: 中药高剂量组10只、中药中剂量组10只、中药低剂量组10只、秋水仙碱组10只、模型对照组10只、正常空白组10只. 四氯化碳与橄榄油以2∶3的比例, 以0.3 mL/100 g皮下注射, 2次/wk, 并给予高脂饮食(79.5%玉米面、20%猪油、0.5%胆固醇), 饮料为30 mL/L酒精, 造模16 wk. 中药浸泡30 min后, 煎煮30 min, 水煎2次, 经过过滤、浓缩后, 每1 mg约含生药1 g. 放在4 ℃环境中冷藏备用, 使用时用蒸馏水稀释灌胃. 第5周起以4、2、1 mL/kg的比例给予中药灌胃, 1次/d; 秋水仙碱组以0.02 mg/100 g灌胃, 1次/d. 12 wk后处死取材.

1.2.2 血清学肝纤维化四项测定: 麻醉成功后, 打开腹腔, 小心拨开并分离组织器官暴露腹主动脉, 抽取动脉血约10 mL, 静置1 h后, 以4000 r/min、10 min离心, 取上层血清. 使用上转发光免疫分析仪UPF-3A及其配套试剂盒检测HA、Ⅳ胶原蛋白、PCⅢ、LN.

1.2.3 肝组织病理学检测: 取血后立即摘取大鼠肝脏, 取约1 cm×1 cm大小肝组织, 生理盐水冲洗后放入40 g/L甲醛液中固定, 固定后乙醇梯度脱水, 二甲苯透明后浸蜡及包埋, 制作病理切片. HE染色和Masson染色后, 光镜观察各组大鼠肝组织病理变化情况.

1.2.4 实时荧光定量PCR检测TGF-β1、β-catenin mRNA表达水平: 取1.0 μL样品, 以双蒸水为对照, 用NanoDrop ND-1000对提取的RNA样品进行定量分析并保存于-80 ℃, 备用. 参照BioRT cDNA First Strand Synthesis Kit(BIOER)说明书的步骤合成cDNA: 42 ℃ 45 min, 95 ℃ 5 min, 4 ℃保存. RT反应体系为: RT Buffer 2.0 μL, dNTP 1.0 μL, Oligo-dT 0.5 μL, Random Primer 0.5 μL, Rnase inhibitor 0.5 μL, AMV Reverse Transcriptase 0.5 μL, RNA 1.5 μL, RNAse free H_2O 3.5 μL, Total: 10.0 μL. 在Applied Biosystems 7500 Fast荧光定量PCR仪上进行PCR反应. PCR体系为: 1.6 μL cDNA, 1.0 μL上游引物, 1.0 μL下游引物, 0.2 μL ROX, 0.3 μL Taq酶, 21.3 μL H_2O和25.0 μL of 2× SYBR Green PCR Master mix(BIOER). 反应条件为: 92 ℃ 10 min, (92 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min)40个循环, 4 ℃保存. 将*GAPDH*作为内参基因, 以正常组为对照组, 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法对目的基因进行相对定量, 实验组和对照组的基因表达的相对定量用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表示, 即$2^{-\triangle\triangle Ct}$值表示实验组和对照组目的基因表达的倍数关系, 其中△△Ct = (实验组目的基因平均Ct值-实验组内参基因平均Ct值)-(对照组目的基因平均Ct值-对照组内参基因平均Ct值). TGF-β1和β-catenin扩增用的引物列表如表1.

1.2.5 Western blot分析TGF-β1、β-catenin蛋白质表达情况: 从各组中随机选取3份大鼠肝组织. Western blot检测大鼠肝组织内TGF-β1、β-catenin蛋白表达情况, 内参蛋白为Actin. 将组织充分裂解后, 取上清. 根据蛋白定量结果, 加入相应体积的总蛋白样品与

相关报道

国内李文庭等在研究肝纤维化分子机制中发现, 在肝纤维化的大鼠肝组织中, 明显可见β-catenin的表达; 活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)-T6细胞株亦可见β-catenin蛋白的表达; β-catenin也参与到TGF-β1/Smad3通路致肝纤维化的过程中, 通过1 ng/mL TGF-β1刺激2 h后, HSC表达β-catenin mRNA、Smad3 mRNA和α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α-SMA)mRNA量最大, β-catenin mRNA表达与两者均具有明显的相关关系.

创新盘点
针对近年来对肝纤维化的中医病因病机的认识，制定清热祛湿活血的治法并探讨该治法抗肝纤维化机制可更好地为临床用药提供理论依据，为中医药防治肝纤维化寻找新的作用靶点和途径.

表 1 PCR引物列表

基因	引物序列	产物大小(bp)	退火温度(℃)
TGF-β1	Sense: 5'-CAACAATTCCTGGCGTTACCT-3'	125	58
	Antisense: 5'-AGCCCTGTATTCCGTCTCCTT-3'		
β-catenin	Sense: 5'-TGACAGGGAGGACATTACCGA-3'	175	58
	Antisense: 5'-CAATCCAACAGTTGCCTTTATC-3'		
GAPDH	Sense: 5'-TGGAGTCTACTGGCGTCTT-3'	138	58
	Antisense: 5'-TGTCATATTTCTCGTGGTTCA-3'		

TGF-β1: 转化生长因子-β1; β-catenin: β-连环蛋白.

5×蛋白质凝胶电泳上样缓冲液, 95 ℃变性10 min; 80 V电压使样品通过浓缩胶[ddH_2O 1.200 mL、30% Acrylamide(4 ℃避光) 0.270 mL、0.5 mol Tris-HCl(pH 6.8) 0.500 mL、10%SDS 20 μL、10%APS(后加) 20 μL、TEMED(后加) 2 μL]与分离胶[ddH_2O 1.576 mL、30%Acrylamide(4 ℃避光) 1.360 mL、1.5 mol Tris-HCl(pH 8.8) 1.000 mL、10%SDS 40 μL、10%APS(后加)40 μL、TEMED(后加) 2.0 μL)](电压约8 V/cm). 将蛋白条带通过转移电泳方式转印至固相支持物上, 然后分别用非标记一抗及辣根过氧化物酶标记的二抗对其进行孵育、检测. 本实验采用PVDF膜作为固相支持物以及半干转的转膜方式. 取出转移膜置于封闭液中, 封闭1 h; 一抗反应: 将一抗用封闭液稀释[胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1抗体稀释度均为1∶300, 内参抗体稀释度为1∶1000], 4 ℃反应过夜; 二抗反应: 将用1×TBST洗涤3次后的一抗反应膜放入二抗工作液(1∶3000)中, 室温、避光缓慢摇动作用60 min; 洗去游离二抗; 曝光及洗片; 用Image J软件分析灰度值.

统计学处理 实验数据均以mean±SD表示. 组间比较用单因素方差分析. 满足方差齐性, 用LSD法进行组间两两比较; 若方差不齐, 用*Tamhane's T2*法进行各组间的多重比较. 所有数据均通过SPSS18.0软件分析, 取$\alpha = 0.05$为显著性检验水准, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠基本情况 在造模期间正常组大鼠一般状态良好, 毛发有光泽, 饮食、大小便正常, 有活力. 随着造模的进行, 造模组大鼠精神萎靡, 毛发枯黄无光泽, 尿黄, 时有腹泻、气味臭秽, 或大便干结, 饮食量减少, 活动量逐渐减少. 中药组一般情况明显好于模型组, 秋水仙碱组大鼠状况较中药组大鼠状况稍差.

2.2 血清肝纤维化四项结果 血清Ⅳ型胶原蛋白值结果可见: 与正常组相比, 秋水仙碱组、造模组血清值明显上升($P<0.01$); 与造模组相比, 给药各组血清值显著降低($P<0.01$); 中药各组血清值较秋水仙碱组血清值显著降低($P<0.01$). 血清LN值结果可见: 与正常组相比, 造模组血清值明显上升($P<0.01$); 与造模组相比, 给药组血清值降低($P<0.05$), 但中药各组血清值与秋水仙碱组血清值相比, 其差异无统计学意义. 血清HA值结果可见: 与正常组比较, 中药低剂量、秋水仙碱组、造模组血清值明显上升($P<0.01$); 与造模组相比, 中药高剂量组、中药中剂量组血清值显著降低($P<0.01$); 与秋水仙碱组相比, 中药高、中剂量组降低($P<0.05$). 血清PⅢNP值结果可见: 与正常组相比, 秋水仙碱组、造模组大鼠血清值显著升高($P<0.01$); 与造模组相比, 中药各组血清值显著降低($P<0.01$), 秋水仙碱组血清值降低($P<0.05$); 与秋水仙碱组相比, 中药各组血清值降低($P<0.05$)(表2).

2.3 肝组织病理学改变

2.3.1 大鼠肝组织HE染色结果: HE染色见正常组大鼠肝组织结构完整、细胞形态正常; 造模组大鼠肝组织正常结构破坏严重、细胞肿胀且排列紊乱、伴明显的炎细胞浸润及空泡样变性; 秋水仙碱组大鼠肝组织结构破坏稍严重、细胞稍肿胀且排列较紊乱、伴随部分细胞空泡样变性及脂滴形成, 可见炎细胞浸润; 中药低剂量组肝组织结构破坏稍严重、细胞稍肿胀且排列较紊乱、伴随部分细

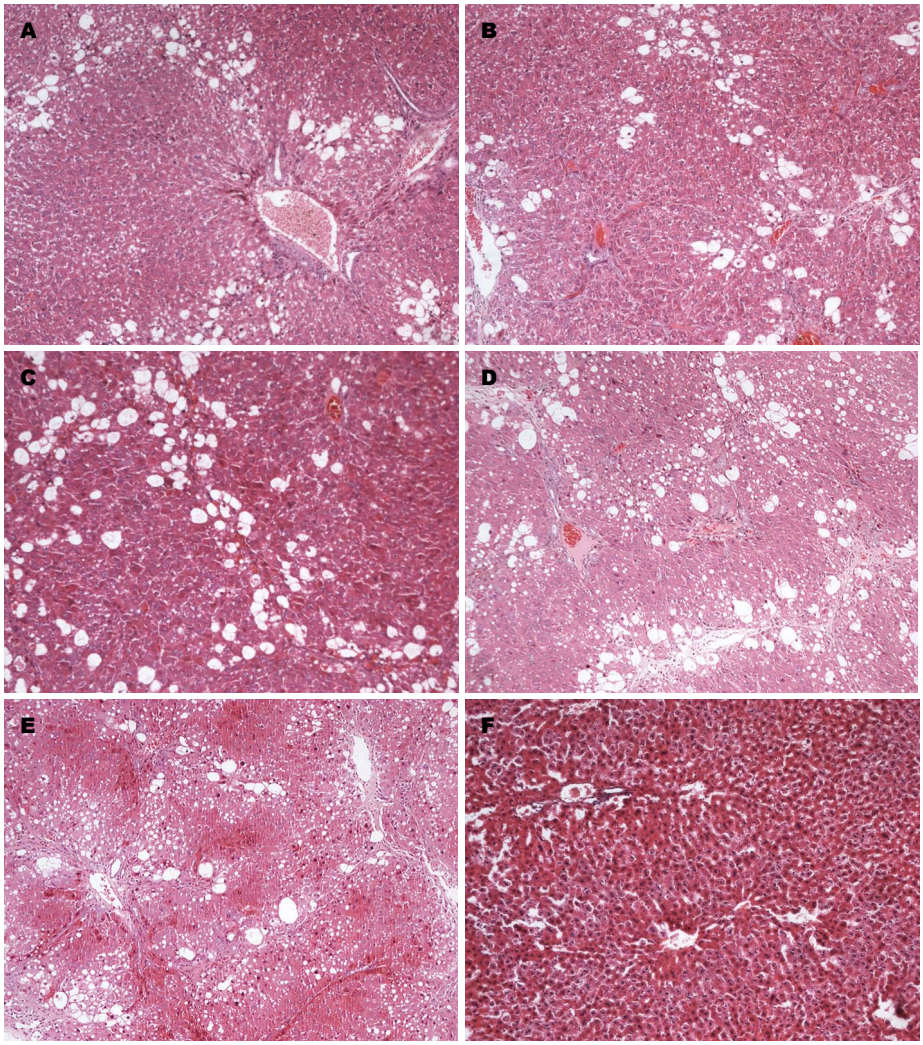


图 1　各组大鼠肝组织HE染色(×100). A: 中药高剂量组; B: 中药中剂量组; C: 中药低剂量组; D: 秋水仙碱组; E: 造模组; F: 正常组.

■应用要点

近年来中医药在抗肝纤维化治疗中已显示出较大优势和潜力, 探讨基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散缓解和/或逆转肝纤维化患者肝纤维化进展的分子机制, 可更好地为中医药防治肝纤维化寻找新的作用靶点和途径.

胞空泡样变性; 中药高剂量组、中药中剂量组肝组织正常结构破坏程度较轻, 伴随少量细胞空泡样变性及脂滴形成(图1).

2.3.2 大鼠肝组织Masson染色结果: Masson染色用于显示组织中纤维, 纤维染色结果为绿色. 染色结果可见: 正常组大鼠肝小叶结构正常, 肝细胞绕中央静脉成放射状, 细胞结构正常, 可见细胞周围有少量胶原纤维排列整齐; 造模组肝小叶结构破坏、纤维组织增生明显, 大量胶原包绕细胞形成纤维间隔, 部分细胞呈空泡样变性; 秋水仙碱组大鼠肝组织空泡样变性明显, 亦可见大量胶原包绕组织形成纤维间隔; 中药低剂量组大鼠肝小叶亦可见大量胶原包绕细胞形成纤维间隔, 部分细胞空泡样变性; 中药高剂量组、中药中剂量组肝组织正常结构破坏程度较轻, 部分细胞脂滴形成, 可见部分胶原纤维形成, 纤维间隔形成程度较造模组、秋水仙碱组轻(图2).

2.4 TGF-β1和β-catenin mRNA表达情况 中药高剂量组、中剂量组TGF-β1 mRNA表达低于造模组($P<0.01$, $P<0.05$)及秋水仙碱组($P<0.01$, $P<0.05$). 中药3组β-catenin mRNA表达水平明显低于造模组($P<0.01$); 中药高剂量组、中剂量组低于秋水仙碱组($P<0.01$, $P<0.05$)(表3, 图3).

2.5 TGF-β1和β-catenin蛋白质表达情况 TGF-β1蛋白质表达检测结果如下: 造模组的蛋白质表达情况明显高于正常组($P<0.01$)、秋水仙碱组蛋白质表达高于正常组($P<0.05$)、中药高剂量组的蛋白质表达情况明显低于正常组($P<0.01$); 造模组TGF-β1的蛋白质表达

名词解释

典型Wnt/β-catenin信号通路: 通路激活核内靶基因的表达; Wnt家族分泌蛋白、Frizzled家族跨膜受体蛋白Dishevelled、糖原合成激酶3、APC、Axin、β-catenin及T细胞因子/淋巴增强因子家族转录调节因子等构成了经典通路.

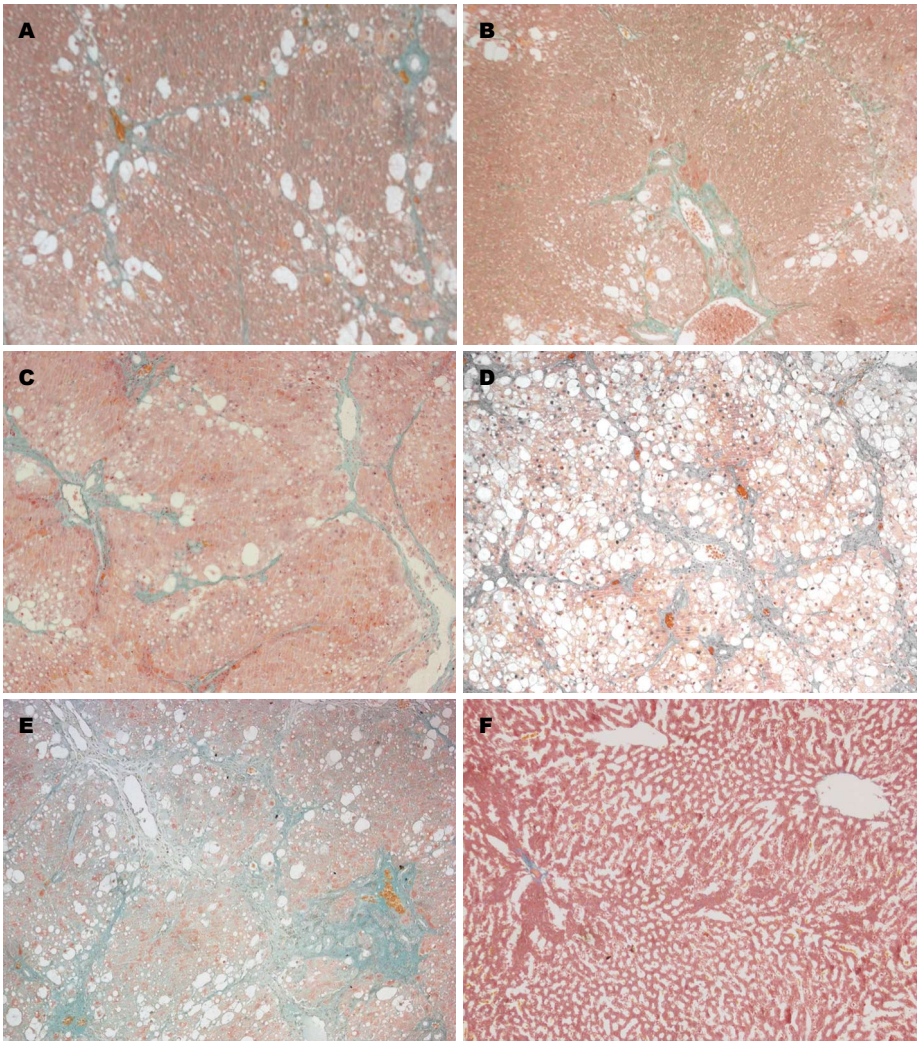


图 2　各组大鼠肝组织Masson染色(×100). A: 中药高剂量组; B: 中药中剂量组; C: 中药低剂量组; D: 秋水仙碱组; E: 造模组; F: 正常组.

表 2　各组大鼠肝纤维化四项血清值 (mean ± SD, ng/mL)

分组	Ⅳ胶原蛋白	LN	HA	PⅢNP
中药高剂量组	22.22 ± 2.28^{df}	35.67 ± 3.87^{d}	272.67 ± 6.38^{df}	7.67 ± 1.23^{df}
中药中剂量组	22.57 ± 1.51^{df}	35.57 ± 3.05^{d}	278.00 ± 33.47^{de}	8.29 ± 1.60^{df}
中药低剂量组	28.14 ± 3.13^{bdf}	38.00 ± 5.89^{d}	360.00 ± 25.68^{b}	8.57 ± 1.71^{ade}
秋水仙碱组	35.71 ± 1.38^{bd}	46.14 ± 7.27^{c}	354.71 ± 32.57^{b}	11.00 ± 2.16^{bc}
造模组	41.17 ± 3.66^{b}	60.33 ± 2.07^{b}	391.00 ± 19.68^{b}	13.17 ± 1.47^{b}
正常组	21.80 ± 2.93	38.30 ± 2.31	233.20 ± 17.31	6.70 ± 2.21

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 正常组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 造模组; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* 秋水仙碱组. LN: 层黏连蛋白; HA: 透明质酸酶; PⅢNP: Ⅲ型前胶原氨基末端肽.

情况明显高于其他5组(P<0.01); 中药高剂量组、中药中剂量组的蛋白质表达情况明显低于秋水仙碱组(P<0.01); 中药高剂量组蛋白质表达明显少于中药中剂量、中药低剂量组(P<0.01). β-catenin蛋白质表达结果如下: 造模组的蛋白质表达情况明显高于正常组(P<0.01)、中药高剂量组的蛋白质表达情况明显低于正常组(P<0.01); 造模组蛋白质表达情况明显高于其他5组(P<0.01); 中药高剂量组、中药中剂量组的蛋白质表达情况明显低

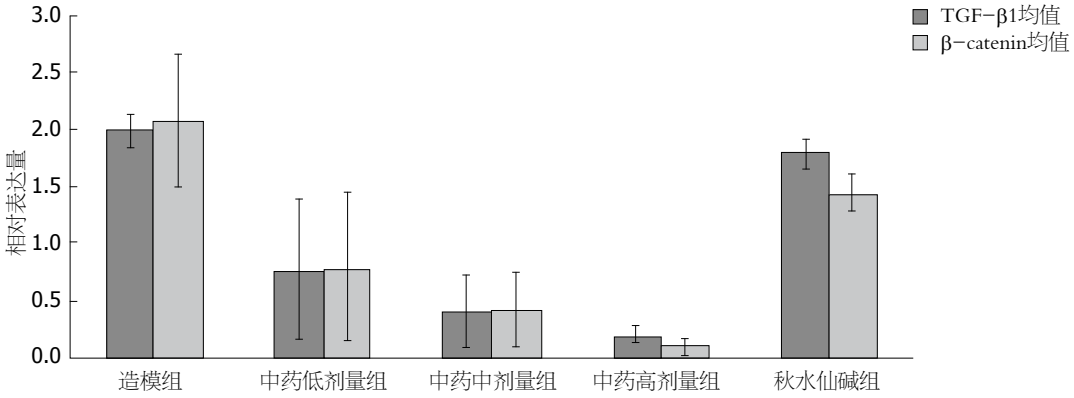


图 3　各组TGF-β1、β-catenin mRNA相对表达量柱形图. TGF-β1: 转化生长因子-β1; β-catenin: β-连环蛋白.

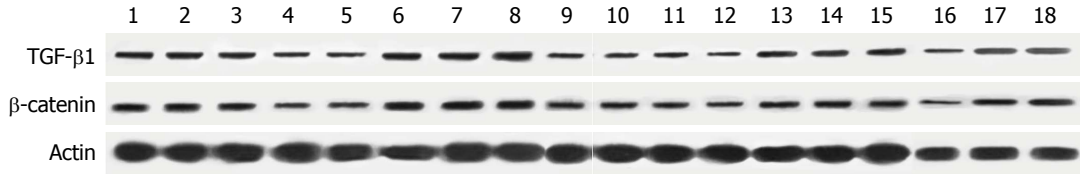


图 4　TGF-β1、β-catenin、Actin蛋白条带. 1-3: 为秋水仙碱组; 4, 5, 12: 中药高剂量组; 6-8: 造模组; 9-11: 中药中剂量组; 13-15: 中药低剂量组; 16-18: 正常组. TGF-β1: 转化生长因子-β1; β-catenin: β-连环蛋白.

表 3　各组TGF-β1、β-catenin mRNA相对表达量 (mean ± SD)

分组	TGF-β1	β-catenin
造模组	1.990 ± 0.159	2.065 ± 0.574
中药低剂量组	0.779 ± 0.605	0.805 ± 0.645[b]
中药中剂量组	0.415 ± 0.319[ac]	0.429 ± 0.324[bc]
中药高剂量组	0.207 ± 0.074[bd]	0.106 ± 0.070[bd]
秋水仙碱组	1.789 ± 0.133	1.460 ± 0.171

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 造模组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 秋水仙碱组. TGF-β1: 转化生长因子-β1; β-catenin: β-连环蛋白.

表 4　TGF-β1、β-catenin蛋白表达 (mean ± SD)

分组	TGF-β1/Actin	β-catenin/Actin
造模组	0.545 ± 0.036[a]	0.553 ± 0.036[b]
中药高剂量组	0.311 ± 0.019[adf]	0.292 ± 0.012[bdf]
中药中剂量组	0.373 ± 0.006[df]	0.349 ± 0.006[df]
中药低剂量组	0.404 ± 0.005[d]	0.387 ± 0.009[d]
秋水仙碱组	0.444 ± 0.012[ad]	0.423 ± 0.018[d]
正常组	0.392 ± 0.037	0.375 ± 0.054[d]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 正常组; [d]*P*<0.01 *vs* 造模组; [f]*P*<0.01 *vs* 秋水仙碱组. TGF-β1: 转化生长因子-β1; β-catenin: β-连环蛋白.

于秋水仙碱组(*P*<0.01); 中药高剂量组蛋白质表达情况低于中药中剂量组(*P*<0.05)(表4, 图4).

3 讨论

肝纤维化是现代医学病理形态学概念, 中医学并无此病名, 但从中医辨证的角度看, 肝纤维化过程中具有胁肋部胀痛, 黄疸、胁下积块等临床表现, 有中医瘀血或积聚痞块的特征, 可归属于“胁痛”、“痞满”、“黄疸”、“积聚”、“癥瘕”等病范畴. 其病机关键是湿热疫毒留恋, 肝脾肾俱损, 以致湿浊瘀热互结, 肝络受损. 肝纤维化发病机制虽然复杂, 但大多认为湿热毒蕴是其始动因素并持续存在, 正气虚弱是内因和转归, 肝络瘀阻是其病理基础[2,3]. 针对其湿、毒、热、瘀互结病机, 我们采用清热祛湿活血立方的加味茵芍散在临床上治疗肝纤维化取得一定疗效. 该方中黄芩、茵陈、炒栀子清热祛湿, 厚朴行气燥湿, 桃仁、丹参活血祛瘀, 白花蛇舌草清热解毒, 甘草、党参补脾益气, 黄芪健脾补中, 醋鳖甲滋阴潜阳, 白芍养血敛阴, 全方共奏清热祛湿活血之功效.

TGF-β1与细胞膜受体结合后, 依赖或不依赖细胞核内Smad蛋白与DNA的结合, 传递细胞信号. 该通路不仅参与调控生物体免疫调节、血管形成、创伤愈合等生理过程, 也

同行评价
该研究内容丰富, 具有一定的创新性, 方法先进, 实验数据支持研究结论.

与组织纤维化、癌症等疾病的发生发展相关联. TGF-β1在慢性炎症性疾病纤维化形成的过程中起到非常重要的作用, 其特征性功能为增加ECM组分的合成, 参与间质细胞的增殖、迁移和积累[4]. 肝脏在慢性炎性损伤后, 由免疫细胞、星状细胞和上皮细胞分泌的TGF-β1, 通过TGF-β1/Smad通路激活了肝星状细胞, 并促进肝星状细胞向肌成纤维细胞的分化, 诱导α1(Ⅰ)和α2(Ⅰ)胶原的基因转录, 刺激ECM组分的合成和沉积, 这些是肝纤维化的形成过程中不可缺少的重要步骤, 因此可以认为TGF-β1是肝星状细胞中有效的促进纤维发生的细胞因子[5-7], 结合Ⅰ型和Ⅱ型细胞膜表面受体后激活了形成纤维化的TGF-β1/Smad细胞通路[8], 促进肝纤维化的形成. TGF-β1在肝纤维化患者的肝脏组织中的表达与正常肝组织相比有所增加, 并且TGF-β1的mRNA的表达水平与炎症的程度相关[9]. 抑制TGF-β1的表达后, 可见Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白表达减少[10]. 因TGF-β在肝纤维化形成过程中起到了重要的作用, 持续激活的TGF-β通路可诱导ECM组分的产生, 故调节TGF-β的表达的水平能成为肝纤维化的治疗的靶目标[11]. 因此具有抗纤维化作用的药物均可通过减少肝纤维化大鼠肝组织内TGF-β1、Smad3、α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α-SMA)、Ⅰ-Ⅲ型胶原蛋白的表达, 达到抗肝纤维化的目的[12,13].

Wnt蛋白与细胞膜表面卷曲样蛋白(Frizzled proteins)和低密度脂蛋白受体相关蛋白家族(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP)相结合, 将信号传给Dishevelled(Dsh), 活化的Dsh抑制由轴蛋白Axin、APC蛋白、糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)组成的复合物的活性, 使胞浆内β-catenin蛋白不能被磷酸化而积累并且与转录因子T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)结合, 最终调节靶基因的表达. Wnt/β-catenin通路参与胚胎发育过程以及组织干细胞的更新和分化, 激活的Wnt/β-catenin通路与肿瘤、阿尔兹海默病等疾病相关, 也参与到器官纤维化的形成过程中[14-17]. 已有研究证实在肝纤维化的过程中可观察到Wnt/β-catenin通路的异常活性. 激活的Wnt通路除了可明显激活肝星状细胞并促进肝星状细胞向肌成纤维细胞的分化外, 也可减少肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)诱导的肝星状细胞的凋亡[18,19]. 作为Wnt/β-catenin通路的核心组分β-catenin, 调节β-catenin在胞浆内的稳定以及胞核内的累积是激活该通路的最重要环节. 在活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中, 不仅观察到细胞内存在着Wnt和Fz的基因的表达和细胞核内β-catenin累积的增加, 亦能观察到β-catenin、TCF与DNA结合增加, 上调促进纤维化的基因的表达[20-22]. 细胞核内β-catenin的蛋白质水平增加后, 可诱导体外培养的肝星状细胞的增殖以及α-SMA、Ⅰ型胶原蛋白的表达; 反之则使激活状态的肝星状细胞恢复成静止状态, 并诱导了肝星状细胞的凋亡[23-25], 以及减少胶原蛋白的合成[26]、改善肝纤维化的发展[27]. 而不少具有抗纤维化作用的化合物, 均可通过减少组织中β-catenin和α-SMA的蛋白质表达水平, 来减轻肝纤维化的发生发展[28,29]. 另外有研究[30]证实, Wnt/β-catenin通路和TGF-β通路之间存在着信号相互作用, β-catenin和TGF-β可协同调节相同基因的表达.

本次实验以成年♂Wistar大鼠为研究对象, 结果显示, 经过造模及中药、秋水仙碱灌胃干预后, 中药中、高剂量组大鼠肝纤维化四项血清指标情况较造模组、秋水仙碱组好转; 通过HE染色和Masson染色观察到给予中药干预后, 大鼠肝细胞空泡样变性减轻, 胶原纤维的沉积和纤维组织增生减少. 以上结果证实基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散在减轻肝纤维化的程度上效果优于秋水仙碱. 另外在给予加味茵芍散灌胃的大鼠肝脏组织内TGF-β1、β-catenin在mRNA和蛋白质表达水平上均低于造模组和秋水仙碱组($P<0.01$). 因此, 本研究表明, 基于清热祛湿活血立法的加味茵芍散对大鼠肝纤维化有一定的逆转作用, 其作用机制可能与下调和抑制TGF-β1和β-catenin的表达, 从而阻断TGF-β1、Wnt/β-catenin细胞通路的激活有关.

4 参考文献

1 鲁玉辉, 陈锦芳. 清热祛湿活血法治疗肝纤维化湿热蕴脾证68例疗效观察. 福建中医药 2011; 42: 24-25
2 崔宁, 谢春娥, 陈润花, 张秋林. 肝纤维化的中医诊

疗进展. 世界中西医结合杂志 2011; 6: 169-172
3 姜星火, 赵红兵. 对慢性乙型肝炎肝纤维化病因病理的认识. 中国医药导报 2009; 6: 165
4 Pohlers D, Brenmoehl J, Löffler I, Müller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S, Stallmach A, Kinne RW, Wolf G. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 746-756 [PMID: 19539753 DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.06.004]
5 Zhang S, Sun WY, Wu JJ, Wei W. TGF-β signaling pathway as a pharmacological target in liver diseases. *Pharmacol Res* 2014; 85: 15-22 [PMID: 24844437 DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.005]
6 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
7 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830 DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]
8 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
9 Li L, Wu T, Huang J, Ma K, Xu L, Wang H, Fan X, Tao R, Ai G, Ning Q. Expression of heat shock protein 47, transforming growth factor-beta 1, and connective tissue growth factor in liver tissue of patients with Schistosoma japonicum-induced hepatic fibrosis. *Parasitology* 2015; 142: 341-351 [PMID: 25111595 DOI: 10.1017/S0031182014001115]
10 Lang Q, Liu Q, Xu N, Qian KL, Qi JH, Sun YC, Xiao L, Shi XF. The antifibrotic effects of TGF-β1 siRNA on hepatic fibrosis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409: 448-453 [PMID: 21600192 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.05.023]
11 Hayashi H, Sakai T. Biological Significance of Local TGF-β Activation in Liver Diseases. *Front Physiol* 2012; 3: 12 [PMID: 22363291 DOI: 10.3389/fphys.2012.00012]
12 Pérez-Vargas JE, Zarco N, Shibayama M, Segovia J, Tsutsumi V, Muriel P. Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor-κB, transforming growth factor-β and connective tissue growth factor. *Pharmacology* 2014; 94: 80-89 [PMID: 25226844 DOI: 10.1159/000366206]
13 Sferra R, Vetuschi A, Catitti V, Ammanniti S, Pompili S, Melideo D, Frieri G, Gaudio E, Latella G. Boswellia serrata and Salvia miltiorrhiza extracts reduce DMN-induced hepatic fibrosis in mice by TGF-beta1 downregulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1484-1498 [PMID: 23111960]
14 Ye B, Ge Y, Perens G, Hong L, Xu H, Fishbein MC, Li F. Canonical Wnt/β-catenin signaling in epicardial fibrosis of failed pediatric heart allografts with diastolic dysfunction. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 54-57 [PMID: 22475572 DOI: 10.1016/j.carpath.2012.03.004]
15 Huang C, Ogawa R. Fibroproliferative disorders and their mechanobiology. *Connect Tissue Res* 2012; 53: 187-196 [PMID: 22329637 DOI: 10.3109/03008207.2011.642035]
16 Beyer C, Reichert H, Akan H, Mallano T, Schramm A, Dees C, Palumbo-Zerr K, Lin NY, Distler A, Gelse K, Varga J, Distler O, Schett G, Distler JH. Blockade of canonical Wnt signalling ameliorates experimental dermal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1255-1258 [PMID: 23595143 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202544]
17 Dees C, Distler JH. Canonical Wnt signalling as a key regulator of fibrogenesis - implications for targeted therapies? *Exp Dermatol* 2013; 22: 710-713 [PMID: 24118232 DOI: 10.1111/exd.12255]
18 Myung SJ, Yoon JH, Gwak GY, Kim W, Lee JH, Kim KM, Shin CS, Jang JJ, Lee SH, Lee SM, Lee HS. Wnt signaling enhances the activation and survival of human hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 2007; 581: 2954-2958 [PMID: 17544413 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.05.050]
19 Tsukamoto H, She H, Hazra S, Cheng J, Miyahara T. Anti-adipogenic regulation underlies hepatic stellate cell transdifferentiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S102-S105 [PMID: 16958658 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04573.x]
20 Tsukamoto H, Zhu NL, Wang J, Asahina K, Machida K. Morphogens and hepatic stellate cell fate regulation in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 94-98 [PMID: 22320925 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07022.x]
21 Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G39-G49 [PMID: 18006602 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2007]
22 Arellanes-Robledo J, Reyes-Gordillo K, Shah R, Domínguez-Rosales JA, Hernández-Nazara ZH, Ramirez F, Rojkind M, Lakshman MR. Fibrogenic actions of acetaldehyde are β-catenin dependent but Wingless independent: a critical role of nucleoredoxin and reactive oxygen species in human hepatic stellate cells. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1487-1496 [PMID: 23880292 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.017]
23 Behari J. The Wnt/β-catenin signaling pathway in liver biology and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 745-756 [PMID: 21108594 DOI: 10.1586/egh.10.74]
24 Yin X, Yi H, Wu W, Shu J, Wu X, Yu L. R-spondin2 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2452-2461 [PMID: 24852883 DOI: 10.1007/s10620-014-3208-1]
25 Xinguang Y, Huixing Y, Xiaowei W, Xiaojun W, Linghua Y. R-spondin1 arguments hepatic fibrogenesis in vivo and in vitro. *J Surg Res* 2015; 193: 598-605 [PMID: 25218283 DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.009]
26 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L. β-catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/β-catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]
27 MadanKumar P, NaveenKumar P, Manikandan S, Devaraj H, NiranjaliDevaraj S. Morin ameliorates

chemically induced liver fibrosis in vivo and inhibits stellate cell proliferation in vitro by suppressing Wnt/β-catenin signaling. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277: 210-220 [PMID: 24657339 DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.008]

28 Li W, Zhu C, Chen X, Li Y, Gao R, Wu Q. Pokeweed antiviral protein down-regulates Wnt/β-catenin signalling to attenuate liver fibrogenesis in vitro and in vivo. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 559-566 [PMID: 21444256 DOI: 10.1016/j.dld.2011.02.016]

29 Cui L, Jia X, Zhou Q, Zhai X, Zhou Y, Zhu H. Curcumin affects β-catenin pathway in hepatic stellate cell in vitro and in vivo. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1615-1622 [PMID: 24945564 DOI: 10.1111/jphp.12283]

30 Lam AP, Gottardi CJ. β-catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 562-567 [PMID: 21885974 DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834b3309]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2707

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2707-2713
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

调控腹膜淋巴孔在大鼠腹腔感染早期对内毒素肺损伤的影响

刘洪恩, 王海龙, 蒋志伟, 朱永强, 王 科, 张高峰, 汤礼军, 汪 涛

刘洪恩, 王海龙, 蒋志伟, 朱永强, 张高峰, 汤礼军, 汪涛, 中国人民解放军成都军区总医院全军普外中心 四川省成都市 610083
王科, 成都中医药大学附属医院血管外科 四川省成都市 610072
刘洪恩, 在读硕士, 主要从事普通外科疾病的基础及临床研究.
成都军区总医院院管课题基金资助项目, No. 424121HE
作者贡献分布: 此课题由汪涛与刘洪恩设计; 研究过程由刘洪恩、王海龙、蒋志伟、朱永强、王科及张高峰操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由汤礼军与汪涛提供; 数据分析由刘洪恩与王海龙完成; 本论文写作由刘洪恩完成.
通讯作者: 汪涛, 主任医师, 610083, 四川省成都市蓉都大道270号, 中国人民解放军成都军区总医院全军普外中心.
watopo@163.com
电话: 028-86570528 传真: 028-87797578
收稿日期: 2015-03-30 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Effect of regulation of peritoneal lymphatic stomata on endotoxin induced lung injury in rats with early abdominal infection

Hong-En Liu, Hai-Long Wang, Zhi-Wei Jiang, Yong-Qiang Zhu, Ke Wang, Gao-Feng Zhang, Li-Jun Tang, Tao Wang

Hong-En Liu, Hai-Long Wang, Zhi-Wei Jiang, Yong-Qiang Zhu, Gao-Feng Zhang, Li-Jun Tang, Tao Wang, General Surgery Center of Chinese PLA, Chengdu Military General Hospital of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
Ke Wang, Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China
Supported by: Chengdu Military General Hospital Project, No. 424121HE
Correspondence to: Tao Wang, Chief Physician, General Surgery Center of Chinese PLA, Chengdu Military General Hospital of PLA, 270 Rongdu Avenue, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. watopo@163.com

Received: 2015-03-30 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of regulation of peritoneal lymphatic stomata on endotoxin induced lung injury in early abdominal infection.

METHODS: Fifty-four Wister rats were randomly divided into three groups: a control group (n = 18) to receive sham operation and intraperitoneal injection of saline solution, an experimental group (n = 18) to receive intraperitoneal ligation perforation (CLP) and cecum injection of saline solution, and an intervention group (n = 18) to receive CLP and intraperitoneal injection of losartan potassium 1.0 h before and 0.5 and 2.0 h after surgery. The aperture size and density of peritoneal lymphatic stomata, lymph endotoxin concentration, immunohistochemical average optical density of nuclear factor κB (NF-κB) P65 in lung tissue, and relative Caspase3 protease activity in lung tissue were measured and compared for the three groups.

RESULTS: As time went by, peritoneal lymphatic stomata aperture and density and lymph endotoxin concentration gradually increased in the experimental group (P < 0.05). In the intervention group, lymphatic stomata and endotoxin indexes were significantly higher after operation than before operation, and at 2.0 h after operation than at 0.5 h (P < 0.05). NF-κB P65 expression and Caspase3 activity in lung tissue were also significantly higher after operation than before operation, and at 2.0 h after operation

背景资料
最近研究发现腹膜淋巴孔作为腹膜腔淋巴回流系统的一部分, 而淋巴途径在腹腔感染内毒素肺损伤中扮演重要角色; 血管紧张素Ⅱ受体(angiotensin Ⅱ receptor, Ang Ⅱ-R)抑制剂可调控腹膜淋巴孔. 那么, 通过药物对腹膜淋巴孔调控, 或许能抑制内毒素的淋巴转运, 进而减轻肺损伤.

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

研发前沿
淋巴回流途径在腹腔感染肺损伤中有重要作用, 内毒素可经淋巴途径转运导致肺损伤, 而药物对腹膜淋巴孔的干预可减轻肺损伤; 而腹腔肿瘤细胞也可以经腹膜淋巴孔转移, 那么这对于未来肿瘤的研究和治疗也可能存在潜在的价值. 那么其他物质的吸收是否也通过该途径起作用, 值得进一步研究.

than at 0.5 h ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In early abdominal infection, angiotensin Ⅱ receptor (AngⅡ-R) inhibitor can regulate the peritoneal lymphatic stomata and reduce lung injury caused by endotoxin. Earlier intervention is associated with milder lung injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lymphatic stomata; Endotoxin; Angiotensin Ⅱ receptor inhibitor; Nuclear factor κB P65; Caspase3

Liu HE, Wang HL, Jiang ZW, Zhu YQ, Wang K, Zhang GF, Tang LJ, Wang T. Effect of regulation of peritoneal lymphatic stomata on endotoxin induced lung injury in rats with early abdominal infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2707-2713 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2707.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2707

摘要

目的: 探讨腹腔感染早期, 调控腹膜淋巴孔对内毒素肺损伤的影响.

方法: 将54只Wister大鼠随机分为3组: 对照组(n = 18), 开腹后翻动盲肠注射生理盐水; 试验组(n = 18), 开腹后行盲肠结扎穿孔手术(cecum ligation perforation, CLP); 干预组(n = 18), CLP手术术前1.0 h及术后(0.5、2.0 h)腹腔注射氯沙坦钾溶液. 检测3组大鼠腹膜淋巴孔孔径大小和分布密度、淋巴浆内毒素浓度, 肺组织核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB) P65免疫组织化学平均光密度值、Caspase3酶相对活性.

结果: (1)试验组随时间延长, 腹膜淋巴孔孔径、分布密度及淋巴浆内毒素浓度逐渐增加(P<0.05); 干预组淋巴孔和内毒素指标: 术后2.0 h高于术后0.5 h(P<0.05)、术后高于术前(P<0.05); (2)干预组肺组织NF-κB P65及Caspase3的水平: 术前低于术后(P<0.05), 术后2.0 h高于术后0.5 h(P<0.05).

结论: (1)腹腔感染早期, 血管紧张素Ⅱ受体抑制剂可以调控腹膜淋巴孔, 减轻内毒素导致的肺损伤; (2)干预时间越早, 肺损伤程度越轻.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹膜淋巴孔; 内毒素; 血管紧张素Ⅱ受体抑制剂; 核因子-κB P65; Caspase3

核心提示: 腹膜淋巴孔作为腹膜腔淋巴回流系统的一部分, 在腹腔感染早期内毒素肺损伤中扮演重要角色. 而血管紧张素Ⅱ受体抑制剂可减小腹膜淋巴孔孔径和分布密度, 减轻内毒素所致的肺损伤.

刘洪恩, 王海龙, 蒋志伟, 朱永强, 王科, 张高峰, 汤礼军, 汪涛. 调控腹膜淋巴孔在大鼠腹腔感染早期对内毒素肺损伤的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2707-2713 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2707.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2707

0 引言

腹腔感染, 内毒素作为其重要的致病物质, 肺部往往是重要受损的靶器官之一[1]. 最近的研究[2]发现淋巴回流途径在腹腔感染中扮演者重要的作用. 李继承等[3]认为, 腹膜淋巴孔、膜膜下小管、淋巴引流单位(lymphatic drainage unit, LDU)、淋巴陷窝形成了一个从腹膜腔到淋巴管的快速直捷通道, 即腹膜腔淋巴引流系统(lymphatic drainage system in the peritoneal cavity). 腹膜腔的物质吸收路径为: 从腹膜淋巴孔吸收, 经腹膜下小管和LDU调控, 进入淋巴陷窝, 再经中心腱和肌性部的淋巴管网回流到脉管系统[4]. 而血管紧张素Ⅱ受体(angiotensin Ⅱ receptor, AngⅡ-R)抑制剂氯沙坦可使腹膜淋巴孔孔径减小, 开放数目减少[5]. 在内毒素肺损伤时, 核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB) P65蛋白表达水平显著增高[6], 而Caspase3又是细胞凋亡中一个重要的中心蛋白酶[7]. 因此, 本研究通过药物对腹膜淋巴孔进行调控, 观察内毒素的转运及肺损伤的情况, 从而解决腹腔感染早期导致的肺损伤新的治疗方案问题.

1 材料和方法

1.1 材料 成年健康清洁级♂Wister大鼠54只, 体质量280 g(280 g±20 g), 购自成都达硕实验动物研究所. 将大鼠54只随机分为3组: 对照组(n = 18)、试验组(n = 18)及干预组(n = 18). 适应性饲养1 wk, 实验前12 h禁食, 自由饮水. 前两组分别在时相点1.0、2.5、4.0 h取材, 干预组在腹腔注射氯沙坦钾后2.0 h取材. 其中, 干预组时相点(术前1.0 h、术后0.5 h、术后2.0 h)

表 1　3组不同时相点腹膜淋巴孔的孔径 (mean ± SD, μm)

分组	时相点		
	1.0 h	2.5 h	4.0 h
对照组	2.03 ± 0.14	2.06 ± 0.89	2.05 ± 0.09
试验组	3.89 ± 0.08[b]	5.20 ± 0.14[b]	6.37 ± 0.06[b]
干预组	2.16 ± 0.10[c]	4.06 ± 0.04[c]	5.14 ± 0.11[c]

[b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组.

分别与对照组、试验组(1.0 h、2.5 h、4.0 h)相对应. 显色基质鲎试剂试剂盒购自厦门市鲎试剂实验厂有限公司; NF-κB P65一抗购自武汉博士德生物工程有限公司; 羊抗兔Ⅱ抗HRP购自北京中杉生物技术公司; 凋亡蛋白酶Caspase3活性检测试剂盒购自碧云天生物技术公司.

1.2 方法

1.2.1 模型制备和处理: 试验组: 选用经典的盲肠结扎穿孔实验(cecum ligation perforation, CLP)造腹腔感染模型[8], 常规麻醉、固定、消毒、腹正中约2-3 cm开腹, 找到盲肠部位, 以3-0号丝线结扎盲肠远端部位, 结扎2/3宽度, 并用18号针头穿刺肠壁2次, 挤出适量肠内容物, 将肠内容物及盲肠按原位放回腹腔, 逐层关腹, 分别缝合结扎. 对照组: 仅开腹, 于盲肠下边穿入3-0号丝线, 注射适量生理盐水, 然后逐层关腹. 干预组: 应用氯沙坦钾片(由默沙东公司提供)溶于0.9%氯化钠溶液后63 mg/kg腹腔内注射; 术前干预组: 注射氯沙坦溶液后1 h行CLP手术. 术后0.5、2.0 h干预组: 分别在CLP手术后0.5、2.0 h注射氯沙坦溶液.

1.2.2 标本采集及检测: 腹膜淋巴孔孔径和密度: 扫描电镜制样膈腹膜以2.5%戊二醛和l%锇酸双固定, 2%单宁酸液导电处理, 梯度乙醇脱水, 醋酸异戊酯置换. HCP-2型C02临界点干燥仪处理, E-1020型离子溅射仪喷金. CAMBRIDGE Stereoscan260型扫描电镜观察腹膜淋巴孔, 加速电压20 kV. 每组随机摄取10个视野, 以Elescope计算机图像处理软件对视野内的腹膜淋巴孔孔径和分布密度进行计算[5].

胸导管淋巴液: 正中切口开腹后在显微外科镜下, 于腹主动脉左后方找到淡乳白色的乳糜池及胸导管, 插人留置针, 收集0.5 mL淋巴液, 3000 r/min 4 ℃低温离心2 min, 取上清液冻存于-20 ℃. 应用显色基质鲎试剂试剂盒微板法检测内毒素浓度.

表 2　3组在不同时相点腹膜淋巴孔的分布密度 (mean ± SD, /0.1 mm^2)

分组	时相点		
	1.0 h	2.5 h	4.0 h
对照组	28.95 ± 3.18	27.14 ± 4.05	28.34 ± 3.87
试验组	32.99 ± 2.11[b]	44.10 ± 1.94[b]	52.84 ± 3.30[b]
干预组	10.53 ± 1.07[c]	14.98 ± 1.03[c]	19.35 ± 0.65[c]

[b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组.

取右肺下叶、中叶迅速放液氮中冻存, 冻存于-70 ℃. 应用Caspase3活性试剂盒检测酶相对活性.

取左肺下叶用40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 5 μm厚度连续切片, 应用免疫组织化学SABC法, 在光镜下观察肺组织NF-κB P65的病理改变. 通过Image pus6.0分析其病理灰度值.

统计学处理 计量数据以mean±SD表示. 应用SPSS13.0统计软件单因素方差分析(One-way ANOVA)检验各组间差异. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 对照组、试验组、干预组3组在不同时相点腹膜淋巴孔电镜图片以及其孔径和分布密度 试验组随时间的延长、腹膜淋巴孔的孔径及分布密度逐渐增加(*P*<0.05), 明显高于对照组(*P*<0.01); 干预组腹膜淋巴孔的指标均低于试验组(*P*<0.05)(表1,2), 且术前干预组淋巴孔的孔径及分布密度比术后(0.5、2.0 h)减小(*P*<0.05), 术后2.0 h干预组高于术后0.5 h的水平(*P*<0.05)(图1).

2.2 对照组、试验组、干预组淋巴浆内毒素的浓度 干预组: 术前干预组淋巴液内毒素的浓度低于术后干预组(*P*<0.05), 而术后0.5 h干预组低于术后2.0 h的水平(*P*<0.05); 但干预组均高于对应时相点对照组的水平(*P*<0.05)、而低于试验组(*P*<0.05)(表3).

2.3 对照组、试验组、干预组3组肺组织NF-κB P65免疫组织化学蛋白表达、平均光密度值及Caspase3酶活性相对含量 术前干预组肺组织NF-κB P65的平均光密度值及凋亡蛋白酶Caspase3的活性低于术后干预组(*P*<0.05), 而

相关报道
腹膜淋巴孔从最初在光镜下发现, 到李继承等首次报道人的腹膜淋巴孔, 并认为他作为淋巴回流途径的一部分, 有完整的运输通路; 李继承后来又报道了Ang Ⅱ-R抑制剂可减小腹膜淋巴孔的孔径和分布密度; 这些文献对淋巴回流系统进行了全面详细的阐述.

创新盘点

有以下两点为本文独具的特点: 一是建模采用经典的盲肠结扎穿孔制造腹腔感染而未采用腹腔注射内毒素, 这样更贴近临床; 二是将腹膜淋巴回流途径内毒素肺损伤及腹膜淋巴孔的调控紧密的联系在一起, 这样对于腹腔感染可有针对性地提出拮抗措施. 同时, 也为腹腔肿瘤的淋巴途径的转移提供新的思路.

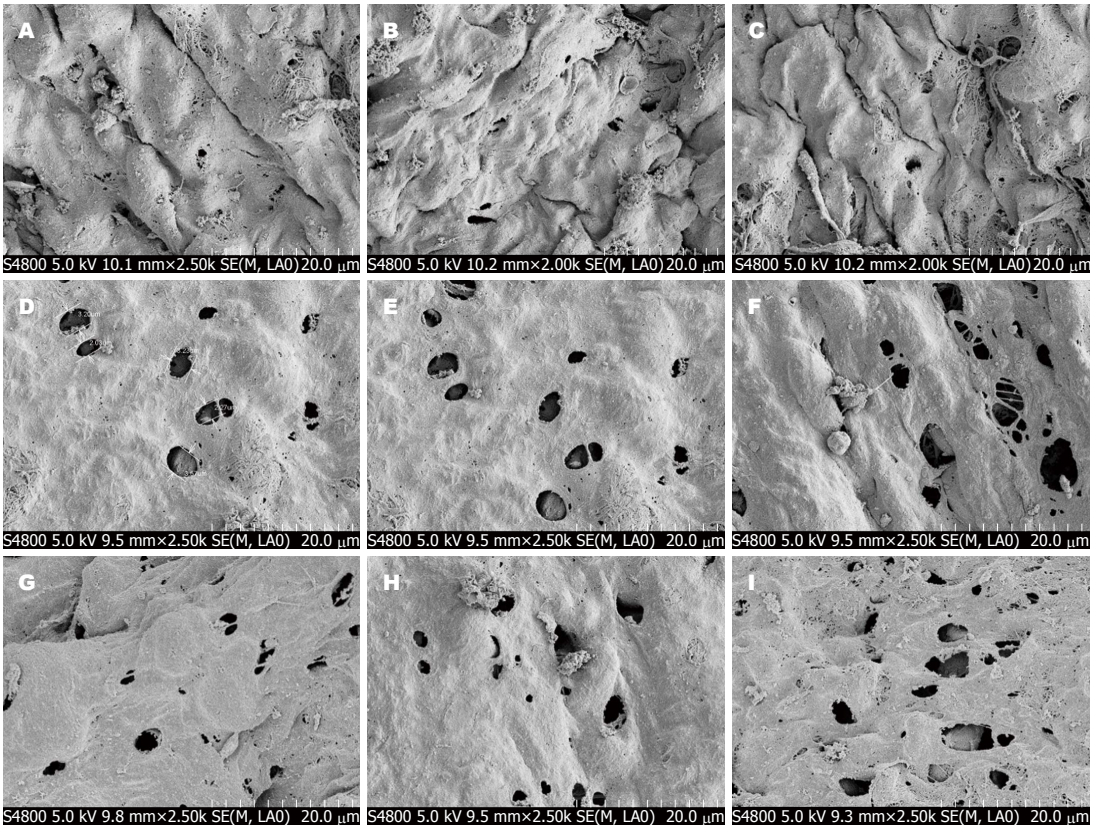


图 1　3组大鼠腹膜淋巴孔电镜图片(20 μm). A-C: 对照组1.0、2.5、4.0 h; D-F: 试验组1.0、2.5、4.0 h; G-I: 干预组术前1.0 h; H: 干预组术后0.5 h; I: 干预组术后2.0 h.

表 3　在不同时相点, 3组胸导管淋巴液中内毒素的浓度 (mean ± SD, EU/mL)

分组	时相点		
	1.0 h	2.5 h	4.0 h
对照组	0.80 ± 0.84	1.00 ± 0.71	1.40 ± 0.55
试验组	3.40 ± 1.14[a]	5.00 ± 1.00[a]	8.40 ± 0.51[a]
干预组	2.20 ± 0.84[c]	3.20 ± 0.84[c]	4.50 ± 0.54[c]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组.

表 4　3组在不同时相点NF-κB P65免疫组织化学平均光密度值 (mean ± SD)

分组	时相点		
	1.0 h	2.5 h	4.0 h
对照组	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03
试验组	0.40 ± 0.02[a]	0.46 ± 0.03[a]	0.52 ± 0.03[a]
干预组	0.29 ± 0.02[c]	0.35 ± 0.04[c]	0.39 ± 0.02[c]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组. NF-κB: 核因子-κB.

术后2.0 h高于术后0.5 h的水平(*P*<0.05); 而干预组高于对应时相点对照组的水平(*P*<0.05)、而低于试验组(*P*<0.05)(表4, 5, 图2).

3 讨论

3.1 腹膜淋巴回流途径在腹腔感染肺损伤中作用　腹腔感染作为腹部外科一种常见疾病, 常常由穿孔性腹膜炎、急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)、胆道感染、腹膜内脓肿等基础疾病引起, 而这些疾病又频发败血症和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS). 这可能是由于肠功能紊乱导致持续性肠道细菌移位和内毒素血症, 诱导全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)过度激活和失控以及远隔器官损伤. 因此, 肠屏障功能的损伤以及内毒素易位可能是MODS的主要原因. 虽然肠道发病起始阶段发挥关键作用, 与疾病的发展、SIRS、MODS及预后相关, 但其机制仍然知之甚少[9-12]. 之前一致认为细菌和内毒素易位通过门静脉途径, 然而这个理论不能很好解释临床上观察到发生MODS的患者肺是最先受累的器官[13]. 另外临床研究[14]也没有观察

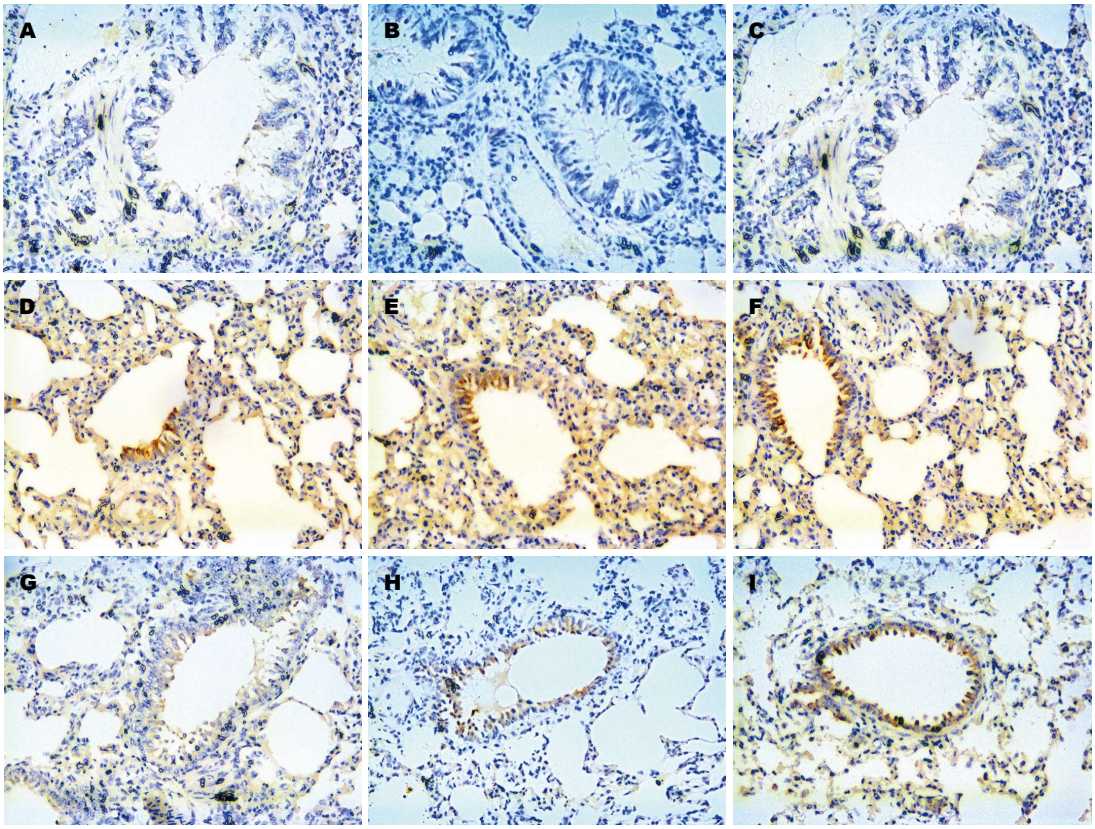


图 2　各组大鼠肺组织NF-κB P65的表达免疫组织化学染色(×200). A-C: 对照组1.0、2.5、4.0 h; D-F: 试验组1.0、2.5、4.0 h; G: 干预组术前1.0 h; H: 干预组术后0.5 h; I: 干预组术后2.0 h. NF-κB: 核因子-κB.

表 5　3组Caspase3酶活性相对含量 (mean ± SD, nmol)

分组	时相点		
	1.0 h	2.5 h	4.0 h
对照组	6.24 ± 1.50	7.10 ± 1.04	7.76 ± 1.48
试验组	49.93 ± 4.19[a]	60.42 ± 2.89[a]	78.25 ± 6.03[a]
干预组	28.06 ± 6.55[c]	41.57 ± 2.64[c]	62.36 ± 4.11[c]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 试验组.

到门静脉血中出现“易位”细菌或内毒素, 而在淋巴液中却被发现.

最近研究[15,16]表明, 淋巴回流途径参与了SIRS/MODS的发展. Deitch等[17]发现: 在腹腔感染早期, 内毒素和炎性介质等吸收流至胸导管乳糜池, 然后通过胸导管进入全身循环. Baigrie等[18]认为乳糜池淋巴液能快速运输炎症介质和细胞毒性物质. 他们推测在外伤性腹腔感染中, 肠道的反应是产生一系列的炎症介质和细胞因子; 然而运输炎症介质、细胞因子和其他细胞毒性物质进入胸导管和循环系统是由淋巴系统介导而非经典的门静脉系统.

此外, 他们通过给大鼠腹腔注射大肠杆菌制造腹腔感染模型, 发现淋巴浆和支气管肺泡灌洗液(bronchial alveolar lavage fluid, BALF)的内毒素水平明显升高. 而阻断淋巴回流途径和淋巴液引流, BALF中内毒素水平下降明显, 这暗示淋巴途径在腹腔感染中有毒物质的转运中扮演重要作用[19]. 对大鼠腹腔感染肺损伤潜在的机制研究[20-22]中, 我们发现Toll样受体-4(Toll-like receptor-4, TLR-4)、自介素-1受体相关激酶4(interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-4)和NF-κB的水平在肺部增加, 而引流淋巴液可以抑制这些因素的升高[23-25]. 通过给成年小鼠气管内注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结果NF-κB p65的活性增加并诱导炎症反应及细胞凋亡[26].

然而, 腹膜淋巴孔从最初在光镜下发现, 到Li等[27]首次报道人的腹膜淋巴孔, 并认为他作为淋巴回流途径的一部分, 有完整的运输通路; 而AngⅡ-R抑制剂可对腹膜淋巴孔调控; 那么调控腹膜淋巴孔或许能减少内毒素的淋巴转运途径引起的肺损伤.

应用要点

本研究表明AngⅡ-R抑制剂可以调控腹膜淋巴孔, 抑制内毒素的淋巴途径转运而减轻肺损伤. 从而为腹腔感染内毒素肺损伤的早期非手术干预提供一个新的治疗阶梯. 同时, 也为腹腔肿瘤其他部位转移及治疗提供重要的理论参考.

名词解释

腹膜淋巴孔: 由腹膜间皮细胞的胞质突起与相邻的细胞胞质突起连接, 直径为2.12-8.53 μm;

腹膜下小管: 淋巴陷窝内皮细胞的胞质突起和腹膜间皮细胞相互靠拢形成的通道, 他与腹膜淋巴孔和淋巴陷窝相沟通;

淋巴引流单位: 在腹膜淋巴孔和淋巴陷窝之间隔有一薄层的结缔组织, 并与腹膜间皮细胞和淋巴陷窝内皮细胞共同形成;

腹膜腔淋巴引流系统: 腹膜淋巴孔、膜膜下小管、淋巴引流单位、淋巴陷窝形成的一个快速直捷通道.

本实验研究发现在腹腔感染早期, 随着时相点的延长, 腹膜淋巴孔的孔径和密度逐渐增大, 内毒素的转运也增加, 肺损伤相关指标也不同程度的受损; 而通过药物氯沙坦钾的干预, 可以观察到腹膜淋巴孔的孔径大小和分布密度明显减小, 腹膜淋巴途径中内毒素的浓度也明显下降, 肺损伤的相关指标的严重程度也较试验组对应时相点减轻; 此外, 干预组干预的时间越早, 肺损伤程度越轻. 这样可能为临床上治疗腹腔感染导致的肺损伤提供新的药物靶向治疗的理念.

3.2 淋巴回流途径潜在临床价值 腹腔感染的治疗理念目前不再单单局限于外科手术的治疗范畴; 在腹腔感染早期, 或许我们可以通过药物的干预, 抑制内毒素在淋巴回流途径的转运, 从而减轻内毒素导致的肺损伤及SIRS/MODS; 另外, 随着各种新药的不断涌现, 可能对于腹腔感染的早期治疗提供一个新的台阶. 腹膜淋巴孔淋巴回流途径在机体内作为一个完整的转运通路, 对腹腔内物质有主动吸收功能: Marco等[28]将细菌和印度墨水分别注入小鼠腹腔内, 发现这些物质都通过腹膜淋巴孔, 在肺部、胸导管均发现墨汁, 胸导管的淋巴结中检查出腹腔细菌; Leak等[29]把药物颗粒及细菌注入家兔腹腔, Li[30]用台盼蓝及红细胞分别注入小鼠的腹腔; 发现这些颗粒可以迅速通过腹膜淋巴孔, 被他吸收, 还有学者[31]发现腹腔肿瘤细胞也可以经腹膜淋巴孔转移, 那么这对于未来肿瘤的研究及治疗也可能存在潜在的价值.

总之, 随着该途径及其发病机制的深入研究, 无论对于腹腔感染内毒素的转运, 还是肿瘤的扩散以及其他物质的吸收等都可能有着重要的理论及临床价值.

4 参考文献

1 陆立仁, 张良清. 内毒素致急性肺损伤发病机制研究进展. 医学综述 2010; 16: 170-173
2 王科, 汪涛. 腹腔感染时淋巴回流作用的研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 778-781
3 李继承, 蒋宝永. 人胎膈淋巴管三维构型和淋巴引流机制的研究. 中国医学科学院学报 1994; 16: 183-187
4 Wang ZB, Li M, Li JC. Recent advances in the research of lymphatic stomata. *Anat Rec* (Hoboken) 2010; 293: 754-761 [PMID: 20186966 DOI: 10.1002/ar.21101]
5 李慧, 李继承, 徐坚. 血管紧张素Ⅱ和氯沙坦对小鼠腹膜淋巴孔的调控作用 2002; 24: 467-470
6 Matsuda N, Hattori Y, Jesmin S, Gando S. Nuclear factor-kappaB decoy oligodeoxynucleotides prevent acute lung injury in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 1018-1025 [PMID: 15576632 DOI: 10.1124/mol.104.005926]
7 Lu Q, Harrington EO, Rounds S. Apoptosis and lung injury. *Keio J Med* 2005; 54: 184-189 [PMID: 16452828]
8 Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, Ward PA. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nat Protoc* 2009; 4: 31-36 [PMID: 19131954 DOI: 10.1038/nprot.2008.214]
9 Goris RJ. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996; 20: 418-421 [PMID: 8662124 DOI: 10.1007/s002689900066]
10 Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-134 [PMID: 1503516 DOI: 10.1097/00000658-199208000-00002]
11 Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-687 [PMID: 8849154 DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009]
12 Volman TJ, Goris RJ, van der Meer JW, Hendriks T. Tissue- and time-dependent upregulation of cytokine mRNA in a murine model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Surg* 2004; 240: 142-150 [PMID: 15213630 DOI: 10.1097/01.sla.0000130725.52373.e7]
13 Giroir BP. Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993; 21: 780-789 [PMID: 8482101 DOI: 10.1097/00003246-199305000-00024]
14 Givner LB, Gray L, O'Shea TM. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha: use as adjunctive therapy in established group B streptococcal disease in newborn rats. *Pediatr Res* 1995; 38: 551-554 [PMID: 8559608 DOI: 10.1203/00006450-199510000-00013]
15 Schrader J, Rennekamp W, Niebergall U, Schoppet M, Jahr H, Brendel MD, Hörsch D, Hofbauer LC. Cytokine-induced osteoprotegerin expression protects pancreatic beta cells through p38 mitogen-activated protein kinase signalling against cell death. *Diabetologia* 2007; 50: 1243-1247 [PMID: 17443309 DOI: 10.1007/s00125-007-0672-6]
16 Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 2007; 14: 10-22 [PMID: 16977329 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402038]
17 Deitch EA. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 92-98 [PMID: 11373517 DOI: 10.1097/00075198-200104000-00007]
18 Baigrie RJ, Lamont PM, Dallman M, Morris PJ. The release of interleukin-1 beta (IL-1) precedes that of interleukin 6 (IL-6) in patients undergoing major surgery. *Lymphokine Cytokine Res* 1991; 10: 253-256 [PMID: 1932368]
19 Zhang Y, Zhang S, Tsui N. Mesenteric lymph

duct drainage attenuates acute lung injury in rats with severe intraperitoneal infection. *Inflammation* 2015; 38: 1239-1249 [PMID: 25537798 DOI: 10.1007/s10753-014-0091-z]
20 Németh ZH, Csóka B, Wilmanski J, Xu D, Lu Q, Ledent C, Deitch EA, Pacher P, Spolarics Z, Haskó G. Adenosine A2A receptor inactivation increases survival in polymicrobial sepsis. *J Immunol* 2006; 176: 5616-5626 [PMID: 16622031]
21 Csóka B, Németh ZH, Rosenberger P, Eltzschig HK, Spolarics Z, Pacher P, Selmeczy Z, Koscsó B, Himer L, Vizi ES, Blackburn MR, Deitch EA, Haskó G. A2B adenosine receptors protect against sepsis-induced mortality by dampening excessive inflammation. *J Immunol* 2010; 185: 542-550 [PMID: 20505145 DOI: 10.4049/jimmunol.0901295]
22 Csóka B, Németh ZH, Mukhopadhyay P, Spolarics Z, Rajesh M, Federici S, Deitch EA, Bátkai S, Pacher P, Haskó G. CB2 cannabinoid receptors contribute to bacterial invasion and mortality in polymicrobial sepsis. *PLoS One* 2009; 4: e6409 [PMID: 19641602 DOI: 10.1371/journal.pone.0006409]
23 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 675-680 [PMID: 11477402 DOI: 10.1038/90609]
24 Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors and their signaling mechanism in innate immunity. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 124-130 [PMID: 11501880 DOI: 10.1080/000163501750266701]
25 O'Neill LA, Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunol Today* 2000; 21: 206-209 [PMID: 10782049 DOI: 10.1016/S0167-5699(00)01611-X]
26 Lopez B, Maisonet TM, Londhe VA. Alveolar NF-κB signaling regulates endotoxin-induced lung inflammation. *Exp Lung Res* 2015; 41: 103-114 [PMID: 25517107 DOI: 10.3109/01902148]
27 Li H, Li J. [Advances in the research of the peritoneal lymphatic stomata in human]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2000; 22: 585-588 [PMID: 12903411]
28 Marco AJ, Domingo M, Ruberte J, Carretero A, Briones V, Dominguez L. Lymphatic drainage of Listeria monocytogenes and Indian ink inoculated in the peritoneal cavity of the mouse. *Lab Anim* 1992; 26: 200-205 [PMID: 1501434 DOI: 10.1258/002367792780740549]
29 Leak LV, Rahil K. Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for "stomata". *Am J Anat* 1978; 151: 557-593 [PMID: 645618]
30 Li J. [Study on the peritoneal stomata and absorptive mechanism of ascites]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 1992; 14: 328-333 [PMID: 1299536]
31 王科, 汪涛. 腹膜淋巴引流途径的研究进展. 西南国防医药 2014; 24: 335-337

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本研究对“调控腹膜淋巴孔对内毒素肺损伤的影响”的疗效判断和“治疗预后的分析”方面的研究很有必要; 采用前瞻性的研究方法对大鼠进行了相应的治疗与研究, 并提供了科学的、有意义的医疗信息; 具有一定的创新性与开拓性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2714

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2714-2721
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

糖基化终末产物及其受体在糖尿病大鼠胃组织中的分布

田佳星, 赵静波, 李 敏, 李君玲, 曹 洋, Hans Gregersen, 仝小林

背景资料
糖尿病状态下胃的组织形态学及生物力学特性发生重构, 与糖尿病胃肠功能障碍密切相关, 但是其作用机制尚未被明确阐释.

田佳星, 李敏, 仝小林, 中国中医科学院广安门医院内分泌科 北京市 100053
田佳星, 李君玲, 曹洋, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029
赵静波, 丹麦奥尔胡斯大学临床医学研究所 丹麦奥尔胡斯 8200
Hans Gregersen, 重庆大学生物医学工程学院 重庆市 400044
田佳星, 主要从事糖尿病及其并发症中医药防治的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81173259
作者贡献分布: 本文文章撰写由田佳星与赵静波完成; 实验操作由李敏、田佳星、李君玲及曹洋完成; 数据分析由田佳星与李敏完成; 选题设计由赵静波、李敏、Hans Gregersen及仝小林完成.
通讯作者: 仝小林, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院内分泌科.
xiaolintong66@sina.com
电话: 010-88001468
收稿日期: 2015-04-04 修回日期: 2015-04-28
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-18

Distribution of advanced glycation end products and their receptor in the stomach of diabetic rats

Jia-Xing Tian, Jing-Bo Zhao, Min Li, Jun-Ling Li, Yang Cao, Hans Gregersen, Xiao-Lin Tong

Jia-Xing Tian, Min Li, Xiao-Lin Tong, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Jia-Xing Tian, Jun-Ling Li, Yang Cao, Graduate School, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China
Jing-Bo Zhao, Institute of Clinical Medicine, University of Aarhus, Aarhus 8200, Denmark
Hans Gregersen, Biomedical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173259
Correspondence to: Xiao-Lin Tong, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiange, Xicheng District, Beijing 100053, China. xiaolintong66@sina.com

同行评议者
宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

Received: 2015-04-04 Revised: 2015-04-28
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To observe the distribution of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in the stomach of diabetic rats.

METHODS: Diabetes mellitus (DM) and control (CON) rats were reared for eight weeks. Fasting plasma glucose (FPG), glycated serum protein (GSP) and gastric layer thickness were measured. The expression of AGEs and RAGE was detected by immunohistochemical staining.

RESULTS: The thickness of the mucosa (781.47 μm ± 137.82 μm *vs* 709.85 μm ± 169.41 μm) and submucosa (233.39 μm ± 134.05 μm *vs* 109.32 μm ± 44.43 μm) increased significantly in the DM group compared with the CON group ($P < 0.05$). The expression of AGEs and RAGE in the mucosa (5.66 ± 1.90 *vs* 2.25 ± 0.52, 2.79 ± 0.54 *vs* 1.70 ± 0.30) and muscle (37.37 ± 7.38 *vs* 24.32 ± 4.02, 4.26 ± 0.80 *vs* 3.59 ± 0.37) layers of the stomach was significantly higher in the DM group than in the CON group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of AGEs and RAGE is up-regulated in the stomach of diabetic rats. The increased levels of AGE and RAGE in gastric tissue may contribute to diabetic gastrointestinal dysfunction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Stomach; Advanced glycation end products; Receptor for advanced glycation end products

Tian JX, Zhao JB, Li M, Li JL, Cao Y, Gregersen H, Tong XL. Distribution of advanced glycation end products and their receptor in the stomach of diabetic rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2714-2721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2714.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2714

摘要

目的: 探讨了糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)及其受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)在糖尿病大鼠胃组织中的分布.

方法: 糖尿病模型组与正常组大鼠饲养8 wk, 测量空腹血糖、糖化血清蛋白、胃壁组织学, 免疫组织化学检测AGE与RAGE在胃壁组织的表达.

结果: 模型组大鼠胃黏膜层(781.47 μm±137.82 μm *vs* 709.85 μm±169.41 μm)和黏膜下层(233.39 μm±134.05 μm *vs* 109.32 μm±44.43 μm)的厚度较正常组显著增加(P<0.05); AGE与RAGE在模型组大鼠胃组织的黏膜层(5.66±1.90 *vs* 2.25±0.52, 2.79±0.54 *vs* 1.70±0.30)和肌层(37.37±7.38 *vs* 24.32±4.02, 4.26±0.80 *vs* 3.59±0.37)的分布较正常组显著增加(P<0.05).

结论: AGE与RAGE在糖尿病大鼠的胃组织中表达上调, 该异常分布可能与糖尿病胃肠功能障碍有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糖尿病; 胃; 糖基化终末产物; 糖基化终末产物受体

核心提示: 利用链脲佐菌素(streptozotocin)腹腔注射大鼠糖尿病模型, 观察到糖基化终末产物(advanced glycation end products)及其受体(receptor for advanced glycation end products)在糖尿病大鼠胃组织中表达上调, 该异常分布可能在糖尿病并发胃肠功能障碍中发挥作用.

田佳星, 赵静波, 李敏, 李君玲, 曹洋, Hans Gregersen, 仝小林. 糖基化终末产物及其受体在糖尿病大鼠胃组织中的分布. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2714-2721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2714.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2714

研发前沿

糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGE)及糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)在糖尿病并发症发生和发展中起重要作用, 本研究发现, 在糖尿病患者的体内组织中, AGE及其受体表达增加, 为糖尿病的研究提供新的线索.

0 引言

糖尿病胃轻瘫是胃机械性排泄梗阻导致胃排空延迟的综合征, 主要临床表现以上消化道症状为主, 包括恶心、呕吐、早饱、餐后饱胀、腹胀腹痛等[1-4]. 胃排空为胃底张力和胃窦收缩结合胃幽门部抑制及十二指肠收缩的复杂运动, 需要平滑肌、肠道自主神经和起搏细胞Cajal间质细胞(interstitial cells of cajal, ICC)的共同作用[5-7]. 糖尿病状态下多种异常因素可致胃肠运动功能障碍, 包括自主神经病变、ICC功能异常、空腹及餐后血糖的急速波动及心理因素[8,9]. 近年研究[10-13]表明糖尿病状态下胃的组织形态学及生物力学特性发生重构, 其与糖尿病胃肠功能障碍密切相关, 但是其作用机制尚未明确阐释.

糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGE)为糖的醛基或羰基与蛋白质的氨基基团发生无酶反应形成糖-蛋白质产物, 经过一系列脱氢和碳骨架裂解反应后转化成稳定的共价化学物质[14]. 糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)是一种多配体膜受体, AGE与配体结合后可启动多条信号通路, 导致细胞功能紊乱, 在糖尿病并发症发生和发展中起重要作用[15-17]. Tanji等[18]研究发现, 在糖尿病患者的体内组织中, AGE及其受体表达增加. Ling等[19]研究发现AGE在正常和糖尿病大鼠胃及小肠的上皮细胞有表达. 但目前尚未有详细的AGE及其受体在胃组织分布的研究报道. 本研究探讨AGE及其受体在正常和糖尿病大鼠胃组织的分布, 从而为探讨AGE及其受体在糖尿病胃肠道合并症中的作用奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 选取SPF级♂Wistar大鼠(北京华阜康生物科技股份有限公司, 质量合格证编号: SCXK京2009-007), 体质量180-220 g. 抗AGE抗体(ab23722)为兔多克隆抗体抗RAGE抗体(ab3611)为兔多克隆抗体, 其均购自美国abcam生物有限公司; 第二抗体为北京中杉金桥生物技术有限公司的PV-6000. 链脲佐菌

相关报道 相关的研究证明, 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)所致DM大鼠小肠和结肠的AGE和RAGE表达增加, 但对AGE及其受体在胃组织中表达尚乏详细研究报道.

表 1 FPG和GSP结果比较 (n = 6, mean ± SD)

分组	FPG(mmol/L)			8 wk GSP(μmol/L)
	0 wk	4 wk	8 wk	
正常组	4.51 ± 0.17	4.95 ± 0.20	4.41 ± 0.11	187.88 ± 3.27
模型组	23.04 ± 2.33[b]	24.49 ± 2.63[b]	28.19 ± 1.07[b]	315.03 ± 29.51[b]

[b]P<0.01 *vs* 正常组. FPG: 空腹血糖; GSP: 糖化血清蛋白.

素(streptozotocin, STZ)(美国Sigama公司产品); 水合三氯乙醛(国药集团化学试剂有限公司); 强生血糖仪、稳豪血糖试纸(强生医疗器材有限公司); 大鼠糖化血清蛋白(glycated serum protein, GSP)果糖胺法试剂盒(南京建成公司).

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型建立及分组: 造模前12 h大鼠禁食不禁水. STZ溶于0.1 mmol/L的柠檬酸钠缓冲液(pH 4.5)中, 配置成浓度为1%的溶液. 按65 mg/kg的剂量腹腔一次性注射[9], 72 h后用快速葡萄糖分析仪测定空腹血糖值, ≥16.9 mmol/L者为模型组(DM)造模成功. 6只正常大鼠为空白对照组(CON); 6只STZ造模大鼠为DM.

1.2.2 糖代谢指标检测: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG): 给药后第4周和8周末尾静脉采血测定; GSP: 末次给药后, 腹主动脉取血, 果糖胺法检测.

1.2.3 免疫组织化学染色检测AGE及RAGE的表达: 大鼠在水合三氯乙醛麻醉状态下取全胃, 组织经40 g/L甲醛固定24 h以上. 乙醇逐级脱水、透明、浸蜡, 石蜡包埋, 切片. 组织切片用免疫组织化学染色和HE染色. 采用双盲法评价肠壁各层的厚度. AGE免疫组织化学染色: 3%双氧水-甲醇溶液抑制内源性过氧化物酶. 滴加第一抗体(稀释度为1∶300), 在4 ℃冰箱内孵育过夜. 用PBS(0.01 mol/L)充分洗涤3次, 3 min/次, 滴加第二抗体, 37 ℃ 15 min. 经PBS充分洗涤3次, 3 min/次, 滴加新鲜配置的DAB, 室温下显色2 min. RAGE免疫组织化学染色: 抗RAGE抗体为兔源性多克隆抗体, 其合成肽序列对应的大鼠RAGE的氨基酸第362-380位. 3%双氧水-甲醇溶液抑制内源性过氧化物酶. 第一抗体稀释度为1∶200. 其余步骤与AGE免疫组织化学染色相同. AGE及RAGE染色阳性区域均为棕黄色. 而在阴性对照中并未出现, 说明染色为特异性染色. 详细染色方法如参考文献[9]. AGE及RAGE染色阳性区域均为棕黄色, 根据棕黄色在组织中的分布, 在相同条件下对染色切片进行图像采集, 每张切片分别在100倍和200倍视野下分别于黏膜、黏膜下层及肌层随机选取视野, 拍摄出来的图片利用NIS-Element软件进行分析, 描述其分布状态, 并确定AGE及RAGE染色部分所占该层组织的染色阳性面积比例.

统计学处理 采用SPSS16.0软件作统计分析, 实验数据计量资料以mean±SD表示, 服从正态分布的两组间均数比较用t检验进行统计. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 糖代谢指标比较 如表1所示, 与正常组相比, 模型组FPG及GSP均显著升高, 差异有统计学意义(P<0.01).

2.2 胃组织学测量结果 如表2所示, 与正常组比较, 模型组大鼠胃组织黏膜层、黏膜下层厚度以及总壁厚均显著增加, 差异有统计学意义(P<0.01, P<0.05).

2.3 胃AGE表达结果比较 如图1所示, AGE主要分布在黏膜下层、胃上皮单层柱状上皮细胞及胃底腺主细胞, 肌层染色较弱, 胃黏膜层基底部分比表面部分表达加强. 正常组与模型组均为黏膜下层染色最强. 与正常组相比, 模型组各层染色均明显增强, 其中模型组黏膜层、肌层染色显著加强, 差异有统计学意义(P<0.01, P<0.05)(表3).

2.4 胃RAGE表达结果比较 如图2所示, 主要分布在黏膜层、胃底腺壁细胞和主细胞、肌层及神经节内的神经细胞. 黏膜下层染色极为微弱. 其在细胞内为均匀性分布, 但不同部位染色强度有所差异, 胃黏膜层基底部分比

创新盘点

本研究探讨AGE及其受体在正常和糖尿病大鼠胃组织的分布，从而为糖尿病胃肠道合并症的研究开创新的途径.

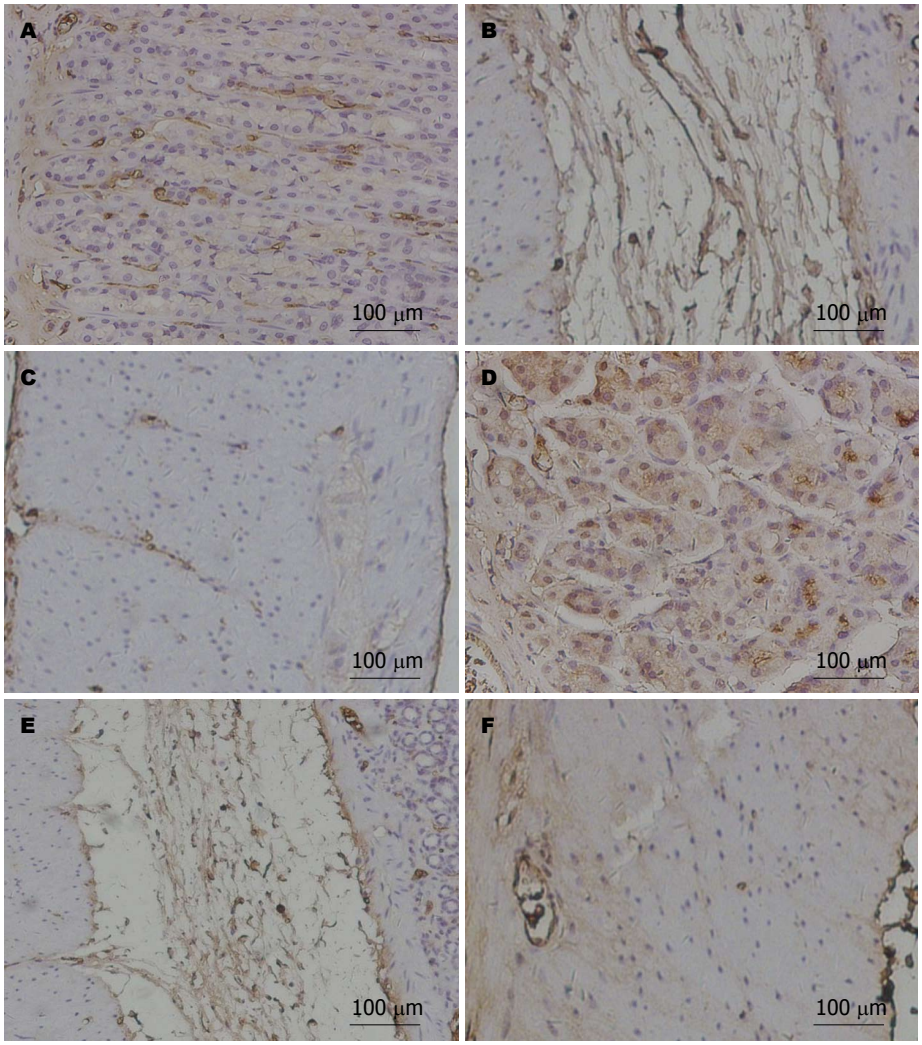


图 1　胃组织糖基化终末产物免疫组织化学染色(×20). A: 正常组胃组织黏膜层; B: 正常组胃组织黏膜下层; C: 正常组胃组织肌层; D: 模型组胃组织黏膜层; E: 模型组胃组织黏膜下层; F: 模型组胃组织肌层.

表 2　胃组织学测量结果 (mean ± SD, μm)

分组	黏膜	黏膜下层	肌层	总壁厚
正常组	709.85 ± 169.41	109.32 ± 44.43	419.91 ± 112.82	1198.77 ± 123.70
模型组	781.47 ± 137.82[a]	233.39 ± 134.05[b]	378.55 ± 97.25	1373.84 ± 186.13[a]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 正常组.

表 3　胃组织糖基化终末产物免疫组织化学染色强度比较 (mean ± SD)

分组	黏膜	黏膜下层	肌层
正常组	2.25 ± 0.52	9.21 ± 1.92	1.70 ± 0.30
模型组	5.66 ± 1.90[b]	12.20 ± 1.67	2.79 ± 0.54[a]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 正常组.

表面部分表达加强. 正常组与模型组均为黏　膜层染色最强. 与正常组相比, 黏膜层和肌层

应用要点

本研究详细观察了AGE及受体在胃壁组合中的表达，为进一步探究糖尿病胃肠病变的发病机制奠定了基础.

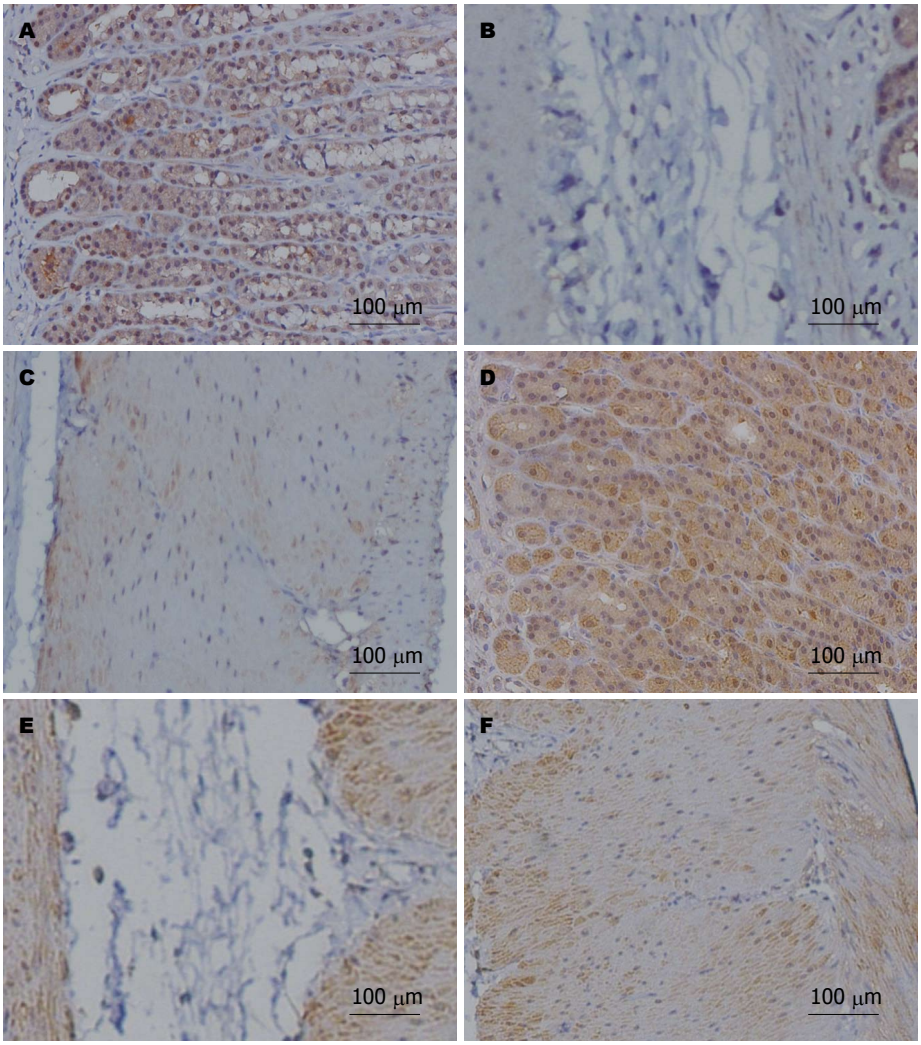


图 2　胃组织糖基化终末产物受体免疫组织化学染色(×20). A: 正常组胃组织黏膜层; B: 正常组胃组织黏膜下层; C: 正常组胃组织肌层; D: 模型组胃组织黏膜层; E: 模型组胃组织黏膜下层; F: 模型组胃组织肌层.

表 4　胃组织糖基化终末产物受体免疫组织化学染色强度比较 (mean ± SD)

组别	黏膜	黏膜下层	肌层
CON	24.32 ± 4.02	0.14 ± 0.03	3.59 ± 0.37
DM	37.37 ± 7.38[a]	0.24 ± 0.06	4.26 ± 0.80[b]

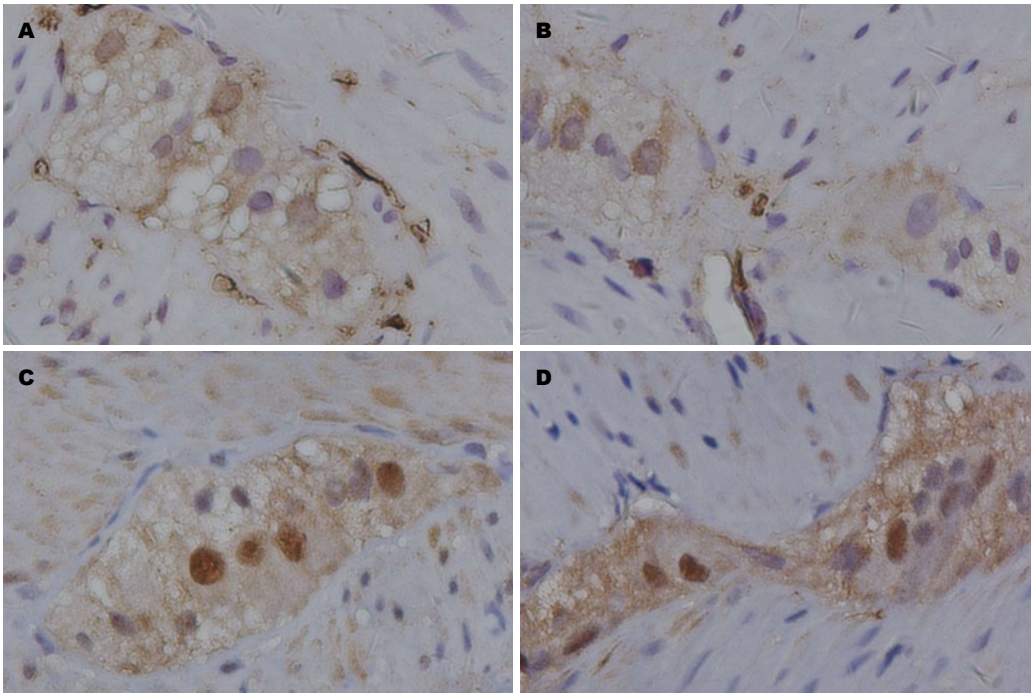
[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常组. CON: 空白对照组; DM: 模型组.

的染色显著加强, 差异有统计学意义(P<0.01, P<0.05)(表4).

2.5 AGE与RAGE在胃神经节表达　如图3所示, AGE在胃壁神经节内表达不如RAGE明显. 与正常组相比, 模型组大鼠AGE和RAGE在胃壁神经节内表达无明显改变.

3 讨论

正常生理情况既有AGE的形成, 人体老化和糖尿病状态下AGE的形成和沉积加速[20-24]. 我们前期研究证明STZ所致DM大鼠小肠和结肠的AGE和RAGE表达增加[25]. 但对AGE及其受体在胃组织中表达尚乏详细研究报道. 本研究发现AGE主要分布在胃的黏膜下层、胃黏膜上皮细胞及胃底腺主细胞. 而RAGE主要分布在胃的黏膜层、胃底腺壁细胞和主细胞、肌层及神经节内的神经细胞. 糖尿病状态下, AGE和RAGE在黏膜和肌层的表达上调. 未来的



同行评价

本研究观察AGE及RAGE在糖尿病大鼠胃壁各层组织中的分布, 显示AGEs及RAGE均明显增加, 可能在糖尿病并发胃肠功能障碍中发挥作用, 具有一定的理论及应用意义.

图 3　胃神经节内AGE与RAGE免疫组织化学染色(×40). A: 正常组胃神经节AGE表达; B: 模型组胃神经节AGE表达; C: 正常组胃神经节RAGE表达; D: 模型组胃神经节RAGE表达. AGE: 糖基化终末产物; RAGE: 糖基化终末产物受体.

研究中我们将采用双染同时在胃组织中定位AGE及其受体, 以进一步明确两者之间的表达关系.

AGE及其受体在胃肠道组织呈过度表达, 可能与糖尿病胃肠病变包括糖尿病性胃轻瘫相关[26]. 胃具有分泌胃酸和蛋白酶的功能, AGE和RAGE在主细胞和壁细胞的过度表达, 可能影响胃蛋白酶的结构及功能, 破坏理化特性及功能, 影响胃酸的正常分泌. AGE和RAGE在胃壁平滑肌的过度表达, 可能会影响平滑肌的收缩和调节功能. AGE和RAGE在胃肠道组织中的过度表达, 可能会导致胃壁组织形态学和生物力学特性的重构, 且与AGE和RAGE的过度表达相关[27]. 另外, 糖尿病胃肠病变与自主神经病变密切相关, 因此AGE及其受体的过度表达可能在糖尿病胃肠神经病变的发生发展过程中发挥重要作用. 因此, 糖尿病状态下胃壁组织AGE和RAGE表达的改变可能是胃肠动力功能紊乱的机制之一.

沉积的AGE可直接或通过受体途径影响和促进糖尿病胃肠病变的发生和发展. AGE能够影响基质间、细胞间及细胞-基质间的作用, 病理状态下过度的交联导致基质硬化[28], 胞外基质蛋白的改变可能导致胞内AGE重新修饰, 从而改变生理蛋白的作用[29], 进一步影响细胞的分泌及复制; AGE还能够通过直接改变胞内蛋白的转运影响蛋白功能. 此外, AGE与RAGE结合可影响依赖ROS的NAD(P)H酶和线粒体的生成[30], AGE还可以通过RAGE激活由于胞外基质蛋白过度沉积而致纤维化的下游通路, 并诱导产生各种趋化因子[31]. 但是有关AGE和RAGE如何影响胃壁的各种细胞的结构和功能以及其具体作用途径需要进行进一步的深入研究. 总之, 本研究详细观察了AGE及受体在胃壁组合中的表达, 为进一步探究糖尿病胃肠病变的发病机制奠定了基础.

4　参考文献

1 Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]

2 Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 127-139 [PMID: 23363262 DOI: 10.1586/egh.12.82]

3 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a

population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701]
4 Khoo J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 167-181 [PMID: 19351287 DOI: 10.1586/egh.09.10]
5 He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-434 [PMID: 11487552]
6 Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716-1726 [PMID: 20871131 DOI: 10.1136/gut.2009.199703]
7 Hasler WL. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 438-453 [PMID: 21769117 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.116]
8 Horowitz M, Samsom M. Gastrointestinal function in diabetes mellitus. First edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004: 1-339
9 Aljarallah BM. Management of diabetic gastroparesis. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 97-104 [PMID: 21372345 DOI: 10.4103/1319-3767.77237]
10 Zhao J, Frøkjaer JB, Drewes AM, Ejskjaer N. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2846-2857 [PMID: 16718808]
11 Zeng YJ, Yang J, Zhao JB, Liao DH, Zhang EP, Gregersen H, Xu XH, Xu H, Xu CQ. Morphologic and biomechanical changes of rat oesophagus in experimental diabetes. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2519-2523 [PMID: 15300896]
12 Zhao J, Liao D, Gregersen H. Biomechanical and histomorphometric esophageal remodeling in type 2 diabetic GK rats. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 34-40 [PMID: 17189872]
13 Zhao J, Nakaguchi T, Gregersen H. Biomechanical and histomorphometric colon remodelling in STZ-induced diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1636-1642 [PMID: 18989775 DOI: 10.1007/s10620-008-0540-3]
14 Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 586-600 [PMID: 9659442]
15 Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18: 1-14 [PMID: 24634591 DOI: 10.4196/kjpp]
16 Chen M, Curtis TM, Stitt AW. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2013; 20: 3234-3240 [PMID: 23745547]
17 Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453 [PMID: 24292971 DOI: 10.1007/s11892-013-0453-1]
18 Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, Stern D, Schmidt AM, D'Agati VD. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656-1666 [PMID: 10966490]
19 Ling X, Nagai R, Sakashita N, Takeya M, Horiuchi S, Takahashi K. Immunohistochemical distribution and quantitative biochemical detection of advanced glycation end products in fetal to adult rats and in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Lab Invest* 2001; 81: 845-861 [PMID: 11406646]
20 Méndez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem* 2010; 341: 33-41 [PMID: 20309613 DOI: 10.1007/s11010-010-0434-5]
21 Wautier MP, Tessier FJ, Wautier JL. [Advanced glycation end products: A risk factor for human health]. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 400-408 [PMID: 25438650 DOI: 10.1016/j.pharma.2014.05.002]
22 Prasad C, Imrhan V, Marotta F, Juma S, Vijayagopal P. Lifestyle and Advanced Glycation End Products (AGEs) Burden: Its Relevance to Healthy Aging. *Aging Dis* 2014; 5: 212-217 [PMID: 24900944 DOI: 10.14336/AD.2014.0500212]
23 Neves D. Advanced glycation end-products: a common pathway in diabetes and age-related erectile dysfunction. *Free Radic Res* 2013; 47 Suppl 1: 49-69 [PMID: 23822116 DOI: 10.3109/10715762.2013.821701]
24 Nedić O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res* 2013; 47 Suppl 1: 28-38 [PMID: 23692178 DOI: 10.3109/10715762.2013.806798]
25 Chen P, Zhao J, Gregersen H. Up-regulated expression of advanced glycation end-products and their receptor in the small intestine and colon of diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 48-57 [PMID: 22057282 DOI: 10.1007/s10620-011-1951-0]
26 陈朋民, 赵静波, Hans Gregersen. 糖基化终末产物及其受体在胃肠道中的分布. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3638-3643
27 Zhao J, Chen P, Gregersen H. Morpho-mechanical intestinal remodeling in type 2 diabetic GK rats--is it related to advanced glycation end product formation? *J Biomech* 2013; 46: 1128-1134 [PMID: 23403079 DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.01.010]
28 Chang KC, Liang JT, Tsai PS, Wu MS, Hsu KL. Prevention of arterial stiffening by pyridoxamine in diabetes is associated with inhibition of the pathogenic glycation on aortic collagen. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1419-1426 [PMID: 19681870 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00309.x]
29 Mott JD, Khalifah RG, Nagase H, Shield CF, Hudson JK, Hudson BG. Nonenzymatic glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int* 1997; 52: 1302-1312 [PMID: 9350653]
30 Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, Laskowski A, Harcourt BE, Sourris KC, Tan AL, Fukami K, Thallas-Bonke V, Nawroth PP, Brownlee M, Bierhaus A, Cooper ME, Forbes JM. RAGE-induced cytosolic ROS promote

mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 742-752 [PMID: 19158353 DOI: 10.1681/ASN.2008050514]

31 Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219 [PMID: 9683226]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2722

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2722-2728
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

人胃癌组织中人巨噬细胞金属弹力酶、单核细胞趋化蛋白-1的表达及临床意义

石 海, 程 芃, 卢 杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中

背景资料
部分肿瘤细胞可分泌人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME), 与其他基质金属蛋白酶家族的作用不同, HME具有独特的抗肿瘤生长的作用. 单核细胞趋化蛋白-l(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是趋化因子C-C家族的主要成员, 可以特异性地趋化单核细胞离开血管而分化成为分布于组织中的巨噬细胞, 是募集单核细胞和巨噬细胞的主要因子, 是一种与肿瘤相关巨噬细胞浸润有关的趋化性细胞因子.

石海, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中, 安徽医科大学第一附属医院消化科 安徽省合肥市 230032
程芃, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科 上海市 201900
石海, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤方面的研究.
上海市卫生局科研课题基金资助项目, No. 20124271
作者贡献分布: 此课题由程芃设计; 研究过程由石海、卢杰及张楠楠完成; 数据分析由卢杰与张楠楠完成; 论文写作由卢杰、石海及程芃完成; 审校由许建明与胡乃中完成.
通讯作者: 程芃, 副主任医师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科.
shmdah@163.com
电话: 021-56691101-6242
收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-21
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical significance of expression of human macrophage metalloelastase and monocyte chemoattractant protein-1 in gastric cancer

Hai Shi, Peng Cheng, Jie Lu, Nan-Nan Zhang, Jian-Ming Xu, Nai-Zhong Hu

Hai Shi, Jie Lu, Nan-Nan Zhang, Jian-Ming Xu, Nai-Zhong Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China
Peng Cheng, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China
Supported by: the Science Research Foundation of Health Department of Shanghai, No. 20124271
Correspondence to: Peng Cheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201900, China. shmdah@163.com
Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-21
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of human macrophage metalloelastase (HME) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in gastric cancer and to analyze their clinical significance.

METHODS: The expression of HME and MCP-1 proteins in 30 specimens of gastric carcinoma and matched normal tissues was detected by immunohistochemical SP method. The correlation of HME and MCP-1 expression and their relationship with clinicopathologic features were analyzed.

RESULTS: In gastric carcinoma, the positive rates of HME and MCP-1 expression were 70.0% (21/30) and 80.0% (24/30), respectively, which were significantly higher than those in normal gastric tissues [26.7% (8/30) and 16.7% (5/30)] ($P < 0.05$). The expression of HME was significantly associated with degree of differentiation and blood vessel invasion. The expression of MCP-1 was significantly associated with depth of invasion, tumor size, tumor stage and lymph node and distant metastasis. The expression of HME was not correlated with that of MCP-1 in gastric carcinoma ($r = 0.115$, $P > 0.01$).

CONCLUSION: HME and MCP-1 are positively expressed in gastric carcinoma, and there is no correlation between HME and MCP-1 expression. Their expression may be closely related with the tumor angiogenesis, infiltration and metastasis in gastric cancer.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Human macrophage metalloelastase; Monocyte chemoattractant protein-1; Immunochemistry

Shi H, Cheng P, Lu J, Zhang NN, Xu JM, Hu NZ. Clinical significance of expression of human macrophage metalloelastase and monocyte chemoattractant protein-1 in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2722-2728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2722.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2722

摘要

目的: 研究人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)在胃癌组织中的表达及临床意义.

方法: 应用免疫组织化学SP法检测胃癌和癌旁组织石蜡包埋组织标本30例中的HME和MCP-1蛋白的表达情况, 并分析HME与MCP-1的相关性及两者与临床病理的关系.

结果: (1)HME和MCP-1在胃癌组织中表达的阳性率为70.0%(21/30)和80.0%(24/30), 而在癌旁组织中表达的阳性率为26.7%(8/30)和16.7%(5/30), 二者在胃癌组织中的表达显著高于胃正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05); (2)HME在胃癌组织中的阳性表达与胃癌的分化程度, 血管浸润有关(P<0.05), 与其他临床病理参数无明显相关; MCP-1的表达与患者的肿瘤的浸润深度、肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴转移、远处转移有关(P<0.05), 与其他临床病理参数无明显相关; (3)HME与MCP-1在胃癌组织中的阳性表达无相关性(列联分析r = 0.115, P>0.05).

结论: 胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成、浸润、转移有关, 参与人胃癌的发生和发展, 有助于探讨胃癌的发生机制.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 人巨噬细胞金属弹力酶; 单核细胞趋化蛋白-1; 免疫组织化学

核心提示: 本文采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME)、单核细胞趋化蛋白-l(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达情况, 并分析HME与MCP-1的相关性及两者与临床病理的关系, 表明胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成, 浸润, 转移有关, 参与人胃癌的发生和发展, 有助于探讨胃癌的发生机制.

石海, 程芃, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中. 人胃癌组织中人巨噬细胞金属弹力酶、单核细胞趋化蛋白-1的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2722-2728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2722.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2722

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其预后尚不理想, 5年的总体生存率约25%[1]. 人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME)是基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)中的一员, 又称为MMP-12. 是由活化的巨噬细胞分泌的一种MMPs, 是巨噬细胞穿透基底膜和浸润肿瘤组织必不可少的一种活性物质, 部分肿瘤细胞可分泌HME, 与其他MMPs的作用不同, HME具有独特的抗肿瘤生长的作用[2-6]. 单核细胞趋化蛋白-l(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是趋化因子C-C家族的主要成员, 又称CCL2, 可特异性地趋化单核细胞离开血管而分化成为分布于组织中的巨噬细胞, 是募集单核细胞和巨噬细胞的主要因子, 是一种与肿瘤相关巨噬细胞浸润有关(tumor associated macrophages, TAMs)的趋化性细胞因子, 肿瘤组织过度表达MCP-1, 引起单核巨噬细胞浸润可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达并促进肿瘤组织血管生长[7-9]. 本实验通过检测胃癌及癌旁组织中HME和MCP-1的表达, 分析两者在肿瘤发生发展中的作用及相关性, 并进一步探讨两者与临床病理参数之间的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 免疫组织化学试剂盒、MMP-12兔抗人多克隆抗体、MCP-1兔抗人多克隆抗体、柠檬酸盐、PBS及DAB显色液均购自北京中杉金桥生物有限公司.

研发前沿

胃癌为最常见的消化系肿瘤之一. 机体自身免疫监控失调是肿瘤形成的基本因素之一. 巨噬细胞是机体重要的免疫细胞, 对肿瘤有很强的杀伤和抑制作用. 而起源于外周血单核细胞, 在趋化因子的作用下浸润肿瘤组织, 分泌细胞因子和生长因子等生物分子, 参与肿瘤的血管生成、浸润、转移和预后等过程, 因此胃癌与巨噬细胞的关系值得进一步研究.

创新盘点
本文首次检测胃癌及癌旁组织中HME和MCP-1的表达, 分析两者在肿瘤发生发展中的作用及相关性, 并进一步探讨两者与临床病理参数之间的相关性.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 收集安徽医科大学第一附属医院2007-06/2008-01手术切除胃癌及癌旁组织标本30例, 胃癌组织取自病变原发灶中央的非坏死部分, 癌旁组织取自距离肿瘤原发灶≥5 cm处, 所有患者术前均未接受放化疗, 所有标本均经病理科医生再次HE染色检查证实.

1.2.2 免疫组织化学染色: 常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 3%H_2O_2灭活内源性过氧化物酶, 置0.01 mol/L枸橼酸缓冲液中抗原修复, 滴加羊血清封闭抗原, 滴加HME及MCP-1一抗, 生物素标记二抗及滴加辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素工作液, PBS冲洗, DAB/H_2O_2反应染色、苏木素复染、常规脱水、透明、干燥、封片、拍照, 所用HME抗体的浓度为1∶50; 所用MCP-1抗体的浓度为1∶100.

1.2.3 结果判定: HME染色阳性位于细胞浆和/或细胞膜中呈棕黄色, 强染时呈棕褐色, MCP-1在人胃癌组织中的表达主要位于细胞浆, 阳性染色为黄褐色; 根据染色阳性细胞数量确定分布评分: 无阳性染色细胞, 0分; 阳性细胞<1/3, 1分; 阳性细胞1/3-2/3, 2分; 阳性细胞>2/3, 3分; 根据阳性细胞染色强度确定程度评分: 无染色, 0分; 中等染色, 1分; 强染色, 2分. 染色分布和强度相加得到最终染色评分[10].

统计学处理 采用卡方检验分析HME、MCP-1在胃癌组织中的表达; 采用2×2列联分析进行比较参数间的相关性. 所有统计分析采用SPSS11.0统计软件完成. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁组织中HME及MCP-1表达的检测结果 HME在胃癌组织中表达主要在细胞浆和/或细胞膜中, 染色后呈棕黄色, 在癌旁组织中少数为阳性, 大部分为阴性, 在各30例胃癌和癌旁组织中HME在胃癌中的阳性率为70.0%(21/30), 在癌旁组织中的阳性率26.7%(8/30); MCP-1在胃癌组织中表达主要表达在癌细胞的细胞质中, 呈弥漫棕黄色颗, 在癌旁组织中少数为阳性, 大部分为阴性, 在各30例胃癌和癌旁组织中MCP-1在胃癌中的阳性率为80.0%(24/30), 在癌旁组织中的阳性率16.7%(5/30), 二者在胃癌组织中的表达显著高于胃正常组织, 其差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 胃癌组织中MCP-1与HME表达相关性分析 在联合检测30例胃癌组织HME和MCP-1的表达中, HME和MCP-1同时为阳性的为53.3%(16/30), 同时为阴性的为6.70%(2/30), HME表达阳性而MCP-1表达阴性的为16.7%(5/30), MCP-1表达阳性而HME表达阴性的为23.3%(7/30), HME和MCP-1在胃癌组织中表达不存在关联(列联分析$r = 0.115$, $P>0.05$)(表2).

2.3 HME和MCP-1在胃癌中的表达与临床病理参数的相关性 HME的表达与胃癌的分化程度、血管浸润有关($P<0.05$), 与肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润深度, 与年龄、性别、淋巴及远处转移等临床病理参数无明显相关; MCP-1的表达与肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和肿瘤的大小显著相关($P<0.05$), 而与年龄、性别和肿瘤分化程度无关等临床病理参数无明显相关(表1).

3 讨论

胃癌为最常见的消化系肿瘤, 死亡率居所有肿瘤第2位[11], 其浸润和转移是影响预后的主要因素. 多项研究[11-13]表明胃癌的浸润转移是多基因、多蛋白表达共同作用的结果; 而机体自身免疫监控失调是肿瘤形成的基本因素之一. 巨噬细胞是机体重要的免疫细胞, 而HME是由活化的巨噬细胞分泌的, 是MMPs中重要的一员, 又称为MMP-12. 他能降解多种细胞外和非细胞外成分, 弹性蛋白是其主要底物, 是肿瘤浸润, 转移不可缺少的重要的活性物质[14-17]. HME与其他家族成员不同, 他可分解分解纤溶酶原生成血管抑素, 通过抑制VEGF的作用, 抑制肿瘤血管的生长, 从而抑制肿瘤的浸润、转移; HME在血管抑素生成的过程中直接作为关键分子发挥作用[18-22], 本实验通过对30例癌组织和癌旁组织免疫组织化学检测, HME在癌组织中的阳性率表达明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明HME的表达与胃癌的发生、发展、浸润、转移有密切的联系, 通过对患者临床资料的分析可以看出HME的表达与胃癌的分化程度, 血管浸润有关, 与肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润

表 1　胃癌组织中HME和MCP-1的表达与临床病理参数的关系

项目	*n*	HME表达		*P*值	MCP-1表达		*P*值
		阳性	阴性		阳性	阴性	
组织来源				0.002			0.000
胃癌组织	30	21	9		24	6	
癌旁组织	30	8	22		5	25	
性别				0.123			0.259
男	17	14	3		9	8	
女	13	7	6		10	3	
年龄(岁)				0.139			0.715
≤60	15	9	6		8	7	
>60	15	4	11		6	9	
肿瘤大小(cm)				0.225			0.023
≤5	19	15	4		5	14	
>5	11	6	5		8	3	
肿瘤位置				0.417			0.269
贲门胃底	16	13	3		11	5	
胃体胃窦	14	9	5		6	8	
浸润程度				0.442			0.010
黏膜及肌层	16	12	4		2	14	
浆膜及浆膜外	14	8	6		11	3	
血管浸润				0.035			0.025
阳性	18	5	13		12	6	
阴性	12	8	4		3	9	
分化程度				0.019			0.700
中、高分化	20	14	6		11	9	
低分化	10	2	8		4	6	
淋巴转移				0.466			0.001
阳性	14	10	4		12	2	
阴性	16	9	7		3	13	
远处转移				0.283			0.033
有	13	4	9		10	3	
无	17	9	8		6	11	

HME: 人巨噬细胞金属弹力酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1.

表 2　HME和MCP-1在30例胃癌组织中的表达情况

HME	MCP-1		合计
	+	−	
+	16	5	21
−	7	2	9
合计	23	7	30

列联系数(contingency coefficient) = 0.115, *P* = 0.800. HME: 人巨噬细胞金属弹力酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1.

程度, 与年龄、性别、淋巴及远处转移等临床病理参数无明显相关; 通过对HME和MCP-1在胃癌中的表达进行列联分析, 表明MCP-1和HME在胃癌组织表达不存在相关性(r = 0.115, P>0.05).

恶性肿瘤的发生、发展、浸润、转移不仅与癌基因和抑癌基因的失衡有关, 还与慢性炎症有关, 炎症细胞是肿瘤微环境的重要组成部分. 既往研究[23]也表明, 慢性炎症与癌症之间存在着明显相关性, 由大量炎症细胞结合起来的肿瘤微环境是肿瘤形成、发育增殖、生存、迁移中一个必不可少的参与者, 而在组成炎症的细胞群中巨噬细胞最为重要, 数量也最多. 巨噬细胞是免疫细胞中的一种, 分布广泛, 参与体内固有免疫和适应性免疫, 对肿瘤有很强的杀伤和抑制作用. 而起源于外周血单

应用要点

本文发现胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成、浸润、转移有关, 参与人胃癌的发生和发展, 有助于探讨胃癌的发生机制.

同行评价

本文采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中HME、MCP-1的表达情况, 对探讨胃癌的发病机制有一定的参考价值.

核细胞, 在趋化因子的作用下浸润肿瘤组织, 分泌细胞因子和生长因子等生物分子, 参与肿瘤的血管生成, 浸润, 转移和预后等过程的称为TAMs, 在多数肿瘤组织中TAMs促进肿瘤的生长和发展[24-26]. 外周血单核细胞被招募至肿瘤组织形成TAMs, 需要趋化因子的参与, 其中包括CC趋化因子(CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8)、VEGF、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)、血管生成素-2, 其中MCP-1是最重要的趋化因子之一, 多数的肿瘤细胞可以分泌MCP-1[27,28].

趋化因子是一种能够结合至靶细胞上特异性G蛋白耦联受体的化学诱导因子, 他们与其相应受体或配体结合后具有促进血管生成、炎性细胞浸润及基质蛋白酶生成等, 参与机体生理性和病理性的调节. MCP-1主要通过作用于其受体[CC趋化因子受体2(chemokine receptor 2, CCR2)], 进而对肿瘤的发生和发展发挥重要作用. CCR2是MCP-1(CCL2)的受体, Fang等[27]发现, 在小鼠和人乳腺癌细胞系CCR2表达上调, MCP-1能显著增强肿瘤细胞的迁移、存活和Smad3信号通路、p42/44MAPK蛋白的磷酸化; 在体外研究[29]中, MCP-1可引起胞质内游离钙水平升高、表达黏附分子、释放溶酶体酶及超氧阴离子等, 还能促使其生成组织因子和促炎因子, 促进肿瘤的发生、发展、浸润、转移, 当MCP-1作用于细胞毒性T淋巴细胞上的CCR2受体时能趋化该细胞浸润肿瘤组织. MCP-1参与肿瘤的生长有多种途径, 其促进肿瘤血管的生成是最重要的途径之一, 目前认为MCP-1参与肿瘤新生血管的形成有两种途径: 直接途径和间接途径, (1)间接途径: MCP-1所特异趋化的TAMs有关, 巨噬细胞在肿瘤缺氧缺血区能够分泌多种促血管生长因子如碱性成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)、VEGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等, 这些血管因子与血管生成抑制因子之间失去平衡从而促进新生血管的形成; (2)直接途径: MCP-1直接作用于内皮细胞上的特异性受体CCR2, 通过诱导VEGF的上调, 促进新生血管的生成. 新生血管的生成是恶性肿瘤浸润, 转移中极为重要的步骤, 而VEGF是内皮特异性的血管生成因子, 具有经典的信号序列[30], 是公认的促进血管生成的最强的细胞因子之一, 他是一个有效的, 多功能的细胞因子, 特异作用于血管内皮细胞, 促进内皮细胞的有丝分裂和趋化作用, 还增加血管通透性, 使血管内的纤维蛋白原等外渗, 活化很多蛋白酶降解周围的基质, 促进肿瘤的侵袭转移. 本实验通过对30例癌组织和癌旁组织免疫组织化学检测, MCP-1在胃癌组织中的阳性率表达明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$), 说明MCP-1的表达与胃癌的发生、发展、浸润、转移有密切的联系, 通过对患者临床资料的分析可以看出MCP-1的表达与胃癌的肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润程度、淋巴及远处转移有关, 而与患者的年龄、性别和肿瘤分化程度等临床病理参数无明显相关; 通过对MCP-1和HME在胃癌中的表达进行列联分析, 表明MCP-1和HME在胃癌组织表达不存在相关性($r = 0.115$, $P>0.05$).

4 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]

2 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328 [PMID: 7525077 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3]

3 Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, Bolanowski M, Welgus HG, Kobayashi DK, Pierce RA, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *J Immunol* 1998; 161: 6845-6852 [PMID: 9862716]

4 Gorrin-Rivas MJ, Arii S, Mori A, Takeda Y, Mizumoto M, Furutani M, Imamura M. Implications of human macrophage metalloelastase and vascular endothelial growth factor gene expression in angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 67-73 [PMID: 10636104 DOI: 10.1097/00000658-200001000-00010]

5 Yang W, Arii S, Gorrin-Rivas MJ, Mori A, Onodera H, Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer* 2001; 91: 1277-1283 [PMID: 11283927 DOI: 10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1277::AID-CNCR1129>3.3.CO;2-8]

6 Shi H, Xu JM, Hu NZ, Wang XL, Mei Q, Song YL. Transfection of mouse macrophage

metalloelastase gene into murine CT-26 colon cancer cells suppresses orthotopic tumor growth, angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Lett* 2006; 233: 139-150 [PMID: 15885886 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.010]
7 Rostène W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 895-903 [PMID: 17948033 DOI: 10.1038/nrn2255]
8 Callewaere C, Banisadr G, Rostène W, Parsadaniantz SM. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2007; 38: 355-363 [PMID: 17339398 DOI: 10.1677/JME-06-0035]
9 Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 313-326 [PMID: 19441883 DOI: 10.1089/jir.2008.0027]
10 Charalambous MP, Lightfoot T, Speirs V, Horgan K, Gooderham NJ. Expression of COX-2, NF-kappaB-p65, NF-kappaB-p50 and IKKalpha in malignant and adjacent normal human colorectal tissue. *Br J Cancer* 2009; 101: 106-115 [PMID: 19513071 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605120]
11 Oh SC. Update of adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 3-6 [PMID: 22500257 DOI: 10.5230/jgc.2012.12.1.3]
12 Miyamoto N, Yamamoto H, Taniguchi H, Miyamoto C, Oki M, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Differential expression of angiogenesis-related genes in human gastric cancers with and those without high-frequency microsatellite instability. *Cancer Lett* 2007; 254: 42-53 [PMID: 17374440 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.02.004]
13 Cheng P, Jiang FH, Zhao LM, Dai Q, Yang WY, Zhu LM, Wang BJ, Xu C, Bao YJ, Zhang YJ. Human macrophage metalloelastase correlates with angiogenesis and prognosis of gastric carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3138-3146 [PMID: 20127415 DOI: 10.1007/s10620-010-1127-3]
14 Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002; 196: 254-265 [PMID: 11857487 DOI: 10.1002/path.1027]
15 Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269-285 [PMID: 14619979 DOI: 10.1023/A:1026028303196]
16 Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5287-5297 [PMID: 19738110 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.5556]
17 Gorrin Rivas MJ, Arii S, Furutani M, Harada T, Mizumoto M, Nishiyama H, Fujita J, Imamura M. Expression of human macrophage metalloelastase gene in hepatocellular carcinoma: correlation with angiostatin generation and its clinical significance. *Hepatology* 1998; 28: 986-993 [PMID: 9755235 DOI: 10.1002/hep.510280413]
18 Kim S, Park HS, Son HJ, Moon WS. [The role of angiostatin, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9 and 12 in the angiogenesis of hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 62-72 [PMID: 15096718]
19 Hofmann HS, Hansen G, Richter G, Taege C, Simm A, Silber RE, Burdach S. Matrix metalloproteinase-12 expression correlates with local recurrence and metastatic disease in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1086-1092 [PMID: 15709175]
20 Hagemann T, Gunawan B, Schulz M, Füzesi L, Binder C. mRNA expression of matrix metalloproteases and their inhibitors differs in subtypes of renal cell carcinomas. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1839-1846 [PMID: 11576837 DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00215-5]
21 Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Saarialho-Kere U. Upregulation and differential expression of matrilysin (MMP-7) and metalloelastase (MMP-12) and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2001; 85: 383-392 [PMID: 11487270 DOI: 10.1054/bjoc.2001.1929]
22 Valdivia A, Peralta R, Matute-González M, García Cebada JM, Casasola I, Jiménez-Medrano C, Aguado-Pérez R, Villegas V, González-Bonilla C, Manuel-Apolinar L, Ibáñez M, Salcedo M. Co-expression of metalloproteinases 11 and 12 in cervical scrapes cells from cervical precursor lesions. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 674-682 [PMID: 22076168]
23 Baier PK, Eggstein S, Wolff-Vorbeck G, Baumgartner U, Hopt UT. Chemokines in human colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 3581-3584 [PMID: 16101183]
24 Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Kuratsu J, Leonard EJ. Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants. *J Exp Med* 1989; 169: 1449-1459 [PMID: 2926329 DOI: 10.1084/jem.169.4.1449]
25 杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 苗雄鹰, 刘栋才. 胰腺癌组织化学趋化因子表达与肿瘤相关巨噬细胞计数的相关性. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2349-2352
26 Wu H, Xu JB, He YL, Peng JJ, Zhang XH, Chen CQ, Li W, Cai SR. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 462-468 [PMID: 22488237 DOI: 10.1002/jso.23110]
27 Fang WB, Jokar I, Zou A, Lambert D, Dendukuri P, Cheng N. CCL2/CCR2 chemokine signaling coordinates survival and motility of breast cancer cells through Smad3 protein- and p42/44 mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent mechanisms. *J Biol Chem* 2012; 287: 36593-36608 [PMID: 22927430 DOI: 10.1074/jbc.M112.365999]
28 Berencsi K, Rani P, Zhang T, Gross L, Mastrangelo M, Meropol NJ, Herlyn D, Somasundaram R. In vitro migration of cytotoxic T lymphocyte derived from a colon carcinoma patient is dependent on

CCL2 and CCR2. *J Transl Med* 2011; 9: 33 [PMID: 21450101 DOI: 10.1186/1479-5876-9-33]
29 成建初, 王群伟. 原发性肝癌趋化因子的表达及其相关性研究. 医学临床研究 2005; 22: 1545-1548
30 Backer MV, Backer JM. Imaging key biomarkers of tumor angiogenesis. *Theranostics* 2012; 2: 502-515 [PMID: 22737188 DOI: 10.7150/thno.3623]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2729

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2729-2735
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肝硬化患者生存质量的影响因素

邓文君, 张海蓉, 李红樱, 石 围

邓文君, 张海蓉, 李红樱, 石围, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
邓文君, 在读硕士, 主要从事肝硬化疾病的临床研究.
云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2014CO49Y
作者贡献分布: 此课题由张海蓉与邓文君设计; 研究内容由邓文君、李红樱及石围统计汇总; 数据分析由邓文君完成; 论文由邓文君与张海蓉完成.
通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. zhr919@sina.com
电话: 0871-65316883
收稿日期: 2015-04-07 修回日期: 2014-04-24
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-18

Factors associated with quality of life in patients with cirrhosis

Wen-Jun Deng, Hai-Rong Zhang, Hong-Ying Li, Wei Shi

Wen-Jun Deng, Hai-Rong Zhang, Hong-Ying Li, Wei Shi, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Supported by: the Science and Technology Program of Yunnan Province, No. 2014CO49Y
Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com
Received: 2015-04-07 Revised: 2015-04-24
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate and evaluate the factors related to the quality of life in patients with cirrhosis.

METHODS: The quality of life for 214 cirrhosis patients treated at our hospital was assessed using the Chinese version of Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) questionnaire. Relevant clinical data for patients were also collected to conduct univariate analysis and multivariate stepwise regression analysis.

RESULTS: Univariate analysis showed that factors affecting the quality of life in all dimensions in patients with cirrhosis were percentage of treatment costs accounting for family income, fatigue, anorexia, dizziness, family economic burden, anxiety and depression ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis demonstrated that age, dizziness, loss of appetite, anxiety, depression, and family economic burden significantly affect the quality of life scores in patients with cirrhosis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The factors influencing the quality of life in patients with cirrhosis are complex and multifactorial.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Quality of life; SF-36

Deng WJ, Zhang HR, Li HY, Shi W. Factors associated with quality of life in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2729-2735 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2729.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2729

摘要

目的: 调查分析影响肝硬化患者生存质量的相关因素.

背景资料
肝硬化为消化系统常见疾病, 后期并发症的出现严重影响患者的生存质量, 调查研究肝硬化患者生存质量, 可以指导临床工作, 以尽力提供患者的生存质量.

同行评议者
郑建明, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

研发前沿

本研究从肝硬化患者疾病相关因素及非疾病相关因素等多个方面进行调查研究, 从中发现影响肝硬化患者生存质量的因素中以焦虑及抑郁情绪对肝硬化患者生存质量影响颇大, 因此除了积极治疗以外, 对患者的心理疏导亦很重要.

方法: 对昆明医科大学第一附属医院消化科住院的214例肝硬化患者采用中文版简明健康调查量表(Medical Outcomes Study Short Form 36, SF-36)进行问卷调查, 同时收集患者相关资料, 采用单因素分析及多元逐步回归分析.

结果: 单因素分析影响肝硬化患者生存质量各个维度的因素分别是治疗费用占家庭收入比例、乏力、纳差、头晕、家庭经济负担、焦虑、抑郁(P<0.05); 多元线性回归分析影响肝硬化患者生存质量总分的多因素分别为年龄、头晕、腹胀、焦虑、抑郁、家庭经济负担(P<0.05).

结论: 肝硬化患者生存质量的影响因素是复杂的, 并且同时受多方面因素的影响.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 生存质量; SF-36

核心提示: 肝硬化患者生存质量受较多因素影响, 但主要以疾病所致的症状、年龄、焦虑抑郁不良情绪及家庭经济负担为主, 此研究结果对于肝硬化患者临床诊疗过程中提供个性化应对方案很有提示和帮助.

邓文君, 张海蓉, 李红樱, 石围. 肝硬化患者生存质量的影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2729-2735 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2729.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2729

0 引言

根据世界卫生组织定义: “生存质量” 是指不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、标准以及所关心的事情和有关的生存状况的体验[1]. 肝硬化由各种慢性肝脏疾病发展而来, 失代偿期肝硬化患者常常并发上消化道出血、自发性细菌性腹膜炎、原发性肝癌等, 严重影响其日常生活和工作, 增加患者家庭经济负担, 故而导致患者出现焦虑、抑郁等负面情绪, 同时因疾病带来的各种症状长期伴随着患者, 严重的影响患者生存质量. 我们从多个方面调查影响肝硬化患者生存质量的因素, 从而增加对肝硬化患者的临床关注度, 以期提高肝硬化患者的生存质量.

1 材料和方法

1.1 材料 按照肝硬化诊断标准及肝功能分级标准, 选择2013-05/2014-10昆明医科大学第一附属医院收治的肝硬化患者214例, 其中男性155例, 女性59例, 年龄54.3岁±12.1岁, 年龄最小27岁, 最大86岁, Child A级47例、Child B级105例、Child C级62例. 收集肝硬化患者生存质量有关的因素: 疾病相关因素有病因、病程(1 mo-30年)、Child分级、住院次数(1-25次)、手术、治疗费用占家庭收入比例、症状、体征、并发症、实验室检查项目; 非疾病相关因素有年龄、性别、民族、文化程度、职业、婚姻状况、家庭收入、医保类型. 所有调查对象均理解力正常, 智力正常且能独立完成量表的评定; 所有受试对象均无危重心、肺、脑、肾等方面的疾病, 无严重外伤及精神病.

1.2 方法

1.2.1 简明健康调查量表(Medical Outcomes Study Short Form 36, SF-36)调查: 采用中文版SF-36量表对肝硬化患者进行生存质量的调查, SF-36量表由美国医学会研究组制订, 包括8个维度, 总共36个条目[2]. 其中8个维度包括: 生理机能(physical functioning, PF)、生理职能(role-physical, RP)、躯体疼痛(body pain, BP)、一般健康状况(general health, GH)、精神健康(mental health, MH)、情感职能(role-emotional, RE)、社会功能(social functioning, SF)、精力(vitality, VT); PF、RP、BP、GH四个维度相加反映为总体生理健康(physical component summary, PCS), VT、SF、RE、MH四个维度相加反映为总体心理健康(mental component summary, MCS). 得分越高生存质量越好, 得分越低生存质量越差.

1.2.2 SAS焦虑自评量表调查: 焦虑自评量表(self-rating anxiety, SAS)是由Zung[3]编制于1971年, 包括20个自评项目, 其中有15项是正向评分, 5项是反向评分. 参照中国常用心理评估量表手册[4]标准分<50分无焦虑、≥50分轻度焦虑、≥60分中度焦虑、≥70分重度焦虑.

1.2.3 CES-D抑郁量表调查: 流调中心抑郁量表(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)[5]是一种广泛使用的抑郁症状的测查工具, 包括16个描述消极情绪的项目和4个描述积极情绪的项目, 该表有较好的信度和效度, 可以稳定有效地测量我国成年人的抑郁水平[6].

1.2.4 FBS疾病家庭经济负担会谈量表: 采用Pai

表 1 肝硬化患者SF-36得分 (分)

维度	得分
生理机能	65.0(30.0, 95.0)
生理职能	0.0(0.0, 50.0)
躯体疼痛	81.5(44.0, 90.6)
一般健康	20.0(0.0, 45.0)
情感职能	0.0(0.0, 100.0)
精神健康	64.0(48.0, 76.0)
社会功能	75.0(50.0, 87.5)
精力	54.53 ± 18.44
总体生理健康	44.97 ± 24.71
总体心理健康	54.17 ± 20.27
平均总分	49.57 ± 21.51

SF-36: 简明健康调查量表.

根据印度国情编制的家庭负担会谈量表(Family Burden Score, FBS)[7]访谈患者的家属. 我们从FBS量表中选取家庭经济负担条目以评价肝硬化患者家庭经济负担与生存质量的关系, 量表中含6个条目, 量表采用3级评分: 0分为没有影响, 1分为中等负担, 2分为严重负担, 最低分0分, 最高分12分, 得分越高, 家庭经济负担越重.

统计学处理 所有资料全部录入EXCEL表, 利用SPSS17.0进行数据的统计学处理, 单因素分析中服从正态分布的资料采用t检验、单因素方差分析(One-way ANOVA), 不服从正态分布的资料采用非参数检验(Mann-Whitney、Kruskal-Wallis H); 多因素分析采用多元线性逐步回归分析. 所得数据采用Origin8.0软件进行作图, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SF-36量表维度得分 用mean±SD或中位数(四分位数间距)表示, 如表1, PF维度的得分表示为65.0(30.0, 95.0), 生存质量平均总分49.57分±21.51分, 其他维度得分表达同理.

2.2 肝硬化患者生存质量单因素分析结果 通过对肝硬化患者的生存质量进行单因素分析, 我们可以看到, 影响肝硬化患者生存质量的因素较多, 其中治疗费用占家庭收入比例、乏力、纳差、头晕、家庭经济负担、焦虑、抑郁对生存质量各个维度差异有统计学意义(P<0.05), 其余因素在生存质量部分维度有统计学意义(P<0.05), 将影响肝硬化患者生存质量不同维度的相关因素作图, 如图1中, 我们可以看到影响生存质量PF维度的因素最多, 分别是: 职业、治疗费用占家庭收入比例、家庭经济负担、年龄、Child、抑郁、呕血、黑便、腹胀、乏力、头晕、肝病面容、自发性性细菌性腹膜炎、白蛋白、白细胞、凝血酶原时间、血红蛋白、红细胞(P<0.05), 从中可以看出影响PF维度的因素主要是家庭经济负担、疾病引起的症状、不良情绪及实验室检查方面; 影响生存质量SF的因素最少, 分别是: 治疗费用比例、手术、乏力、纳差、头晕、家庭经济负担、焦虑、抑郁、天冬氨酸氨基转移酶, 从中我们可以了解到对肝硬化患者SF维度影响较大的还是家庭经济负担、各种因疾病所致的不适症状及不良情绪; 其他维度的影响因素具体如图1.

单因素分析对肝硬化患者生存质量各个维度均无影响的因素有: 一般情况(文化程度、民族、婚姻、家庭月收入、饮酒时间、医保类型); 症状(肌肉痉挛、牙龈出血、瘙痒、皮肤黏膜出血); 体征(腹水、下肢水肿、蜘蛛痣、脾大、腹壁静脉曲张); 并发症(感染、肝性脑病、原发性肝癌、门静脉血栓); 实验室检查(胆红素、血小板).

2.3 影响肝硬化患者生存质量的多因素分析结果 将影响肝硬化患者生存质量的单因素分析中有意义的因素进行多元回归分析, 生存质量总分R^2 = 0.599. 具体如表2及图2, 我们可以看到影响肝硬化患者生存质量平均总分的因素有: 头晕、腹胀、年龄、焦虑、抑郁、家庭经济负担(P<0.05). 在表中我们可以看出, 对生存质量影响最大的因素是抑郁, 其次是焦虑、头晕、年龄、家庭经济负担, 最后是腹胀. 生存质量总分与影响因素之间的关系可用方程式表示为y = 125.391-8.811×x_1-5.703×x_2-0.274×x_3-0.642×x_4-0.875×x_5-0.691×x_6, 其中y为生存质量总分, x_1为头晕, x_2为腹胀, x_3为年龄, x_4为焦虑, x_5为抑郁, x_6为家庭经济负担, 以上因素共同作用于肝硬化患者的生存质量.

3 讨论

3.1 影响肝硬化患者生存质量的疾病相关因素 两两比较后发现, Child分级对肝硬化患者生存质量的大部分维度有影响(P<0.05), 经多元

相关报道
目前无论国外、国内对肝硬化患者生存质量的研究均较多, 但大多围绕着乙型肝炎、丙型肝炎肝硬化进行研究, 并指出Child分级及并发症对肝硬化患者生存质量影响较大.

创新盘点

本研究收集了较全面的临床资料, 从患者一般情况、病因、临床症状、体征、并发症、实验室检查、焦虑、抑郁及家庭经济负担等多个方面进行调查研究, 发现家庭经济负担、焦虑、抑郁及疾病所致的症状对肝硬化患者生存质量影响较大.

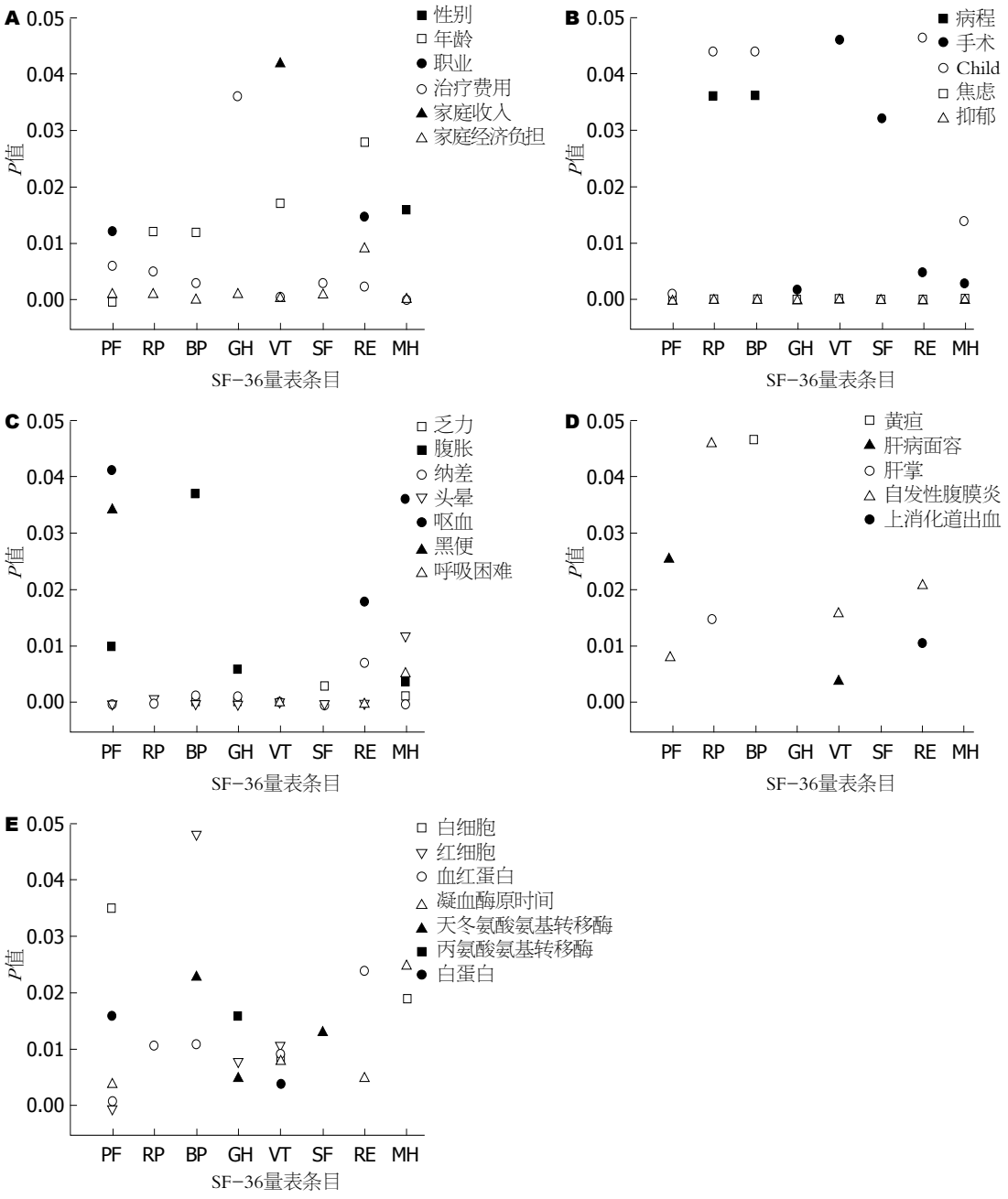


图 1　肝硬化患者生存质量单因素分析. A: 患者一般情况; B: 疾病相关因素; C: 临床症状; D: 体征; E: 实验室检查. PF: 生理机能; RP: 生理职能; BP: 躯体疼痛; GH: 一般健康; MH: 精神健康; RE: 情感职能; SF: 社会功能; VT: 精力.

线性回归分析后Child分级与生存质量平均总分差异无明显统计学意义(P>0.05), 这与国外有关报道相一致[8-11], Gao等[12]、Thiele等[13]研究表示无论单因素分析还是多元分析, Child分级均影响肝硬化患者生存质量. 结合本研究结果与相关研究, 可以说明肝功能的严重程度对肝硬化患者的生存质量有影响, 但是并非对所有患者适用, 具体还需结合患者其他情况如有无出血、腹水等. 我们发现病程影响生存质量的RP、BP两个维度, 且病程越长, 生存质量越差. 这与Marchesini等[14]研究相反. 我们研究发现, 在肝硬化所致的症状中, 主要影响生存质量的因素为乏力、纳差、腹胀、头晕、呕血、黑便、呼吸困难(P<0.05). 多元回归分析后发现影响生存质量的因素按影响大小分别为头晕、腹胀(P<0.05). 相关研究[15,16]认为胃肠道障碍降低肝硬化患者生存质量, 然而亦有研究发现乏力、瘙痒、肌肉痉挛与生存质量有关[10,17,18]. 体征对生存质量的影响主要是肝病面容与肝掌(P<0.05), 出现此两项体征者

表 2　硬化患者生存质量影响因素多元逐步回归分析

项目	B值	标准差	标准化β	t值	P值
常量	125.391	7.449		16.833	0.000
头晕	−8.811	2.144	−0.198	−4.109	0.000
腹胀	−5.703	2.324	−0.112	−2.454	0.015
年龄	−0.274	0.082	−0.154	−3.332	0.001
焦虑	−0.642	0.162	−0.239	−3.952	0.000
抑郁	−0.875	0.146	−0.382	−5.910	0.000
家庭经济负担	−0.691	0.231	−0.144	−2.990	0.003

应用要点
通过本研究，可以协助临床工作者对肝硬化患者采取个体化的诊疗方案，同时对于存在严重焦虑抑郁情绪的患者，是否进行适当的抗焦虑、抗抑郁治疗需要进一步研究实践.

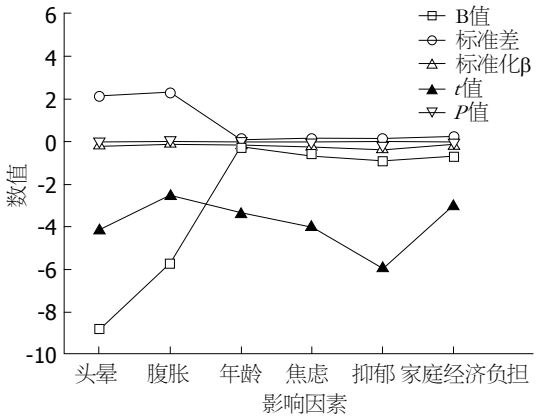


图 2　肝硬化患者生存质量多元分析.

大多影响RP、PF及VT, 然而研究[12,19]认为腹水、下肢水肿对生存质量的影响较大. 本研究单因素分析发现并发症, 如自发性细菌性腹膜炎、上消化道出血影响肝硬化患者生存质量某些维度(P<0.05), 多元分析两者均对生存质量无影响. Parkash等[9]研究发现并发症中轻微肝性脑病、上消化道出血对肝硬化患者生存质量影响较大, 我们的研究中轻微肝性脑病对生存质量影响不大, 这一结论与Wunsch等[17]研究一致. 单因素分析中我们研究发现白细胞、红细胞、血红蛋白、凝血酶原时间、谷丙转氨酶、谷草转氨酶白蛋白与生存质量某些维度相关(P<0.05). Zhuang等[20]也认为肝功能损伤影响肝硬化患者生存质量, 同时Gao等[12]及Les等[21]认为胆红素、凝血酶原时间延长、血红蛋白、低蛋白血症与生存质量显著相关. 亦有相关研究发现[10]白蛋白、胆红素、凝血酶原时间与患者生存质量无关. 虽然以上实验室检查经多元分析对生存质量影响不大, 但是当以上结果异常时, 其引发的临床问题势必会引起患者相应不适症状, 故其对生存质量的影响不容忽视. 无论是单因素分析还是多元回归分析, 焦虑与抑郁均对肝硬化患者生存质量均产生严重的影响(P<0.05), 这与有关研究一致[12,22]. 说明焦虑及抑郁情绪对肝硬化患者生存质量的影响较大, 必须引起临床医务工作者重视并以此调整治疗方案及相关管理. 我们研究发现手术对生存质量的影响主要体现在心理得分方面(P<0.05). 其中食管静脉套扎者较无任何手术者生存质量差(P<0.05), 脾动脉栓塞者较食管静脉套扎者生存质量差(P<0.05), 同时本研究发现肝硬化患者生存质量与病因无明显关系, 这与国外一些报道相吻合[23-25]. 亦有相关研究认为胆汁淤积性肝硬化患者生存质量更低[10,26]或乙型肝炎肝硬化患者生存质量更低[9].

3.2 影响肝硬化患者生存质量的非疾病相关因素　本研究中, 性别对肝硬化患者生存质量的影响主要表现在MH方面(P<0.05), 两两比较女性生存质量低于男性(P = 0.016). 有关报告显示性别仅影响生存质量的部分领域[14,21], 同时在其他慢性疾病中有报道指出女性较男性有较低的生存质量[27,28], 相反也有报告[29]指出性别与慢性肝病患者生存质量无关. 本研究中, 年龄经单因素分析及多元分析后对生存质量均有影响(P<0.05), 且年龄越低, 肝硬化患者生存质量越差, 这与国外有关研究相一致[14], 相反Younossi等[30]研究却认为老年肝硬化患者生存质量较差. 我们的研究年轻患者生存质量较差可能与年轻患者对生存质量的要求比老年患者要高, 同时也与年轻患者担负着较大的家庭与社会压力有关. 职业仅影响PF、RE维度(P<0.05), 然而治疗费用比例占家庭收入比例及家庭经济负担影响着生存质量的各个维度(P<0.05), 多元分析后家庭经济负担仍影响肝硬化患者总体生存质量(P<0.05), 肝硬化是一种慢性疾病, 患者容易

名词解释

生存质量: 又称为生命质量、生活质量, 指不同的人对于他们生存的目标、期望、标准以及所关心的事情和有关的生存状况的体验, 其内容包括身体机能、心理状况、独立能力、社会关系、生活环境、宗教信仰与精神寄托等.

丧失劳动力、并且随着治疗费用比例增大, 其家庭负担会加重, 因此严重影响患者生存质量, 相关研究也发现肝硬化对患者及其照顾者产生巨大的社会经济和精神负担[31]. 本研究中婚姻与生存质量无关(P>0.05). 然而Gao等[12]研究却恰恰相反, 认为婚姻可促进肝硬化患者的生存质量.

影响肝硬化患者生存质量的因素是多方面的, 以上研究结果显示, 焦虑、抑郁、家庭经济负担、疾病所致的症状等明显降低肝硬化患者的生存质量, 以上结果为肝硬化患者的临床治疗提供个性化干预措施. 如对于女性患者, 除了常规治疗以外, 还需重视其心理健康, 对其进行适当的沟通及疏导, 增加对女性患者的关注度, 可以减少其精神方面如焦虑及抑郁等负面情绪; 对于年轻患者, 对其进行肝硬化健康教育, 通过使其遵从医嘱, 禁酒、合理饮食、适当休息等以增加其对抗疾病的信心, 从而提高其生存质量. 肝硬化患者生存质量的影响因素多且复杂, 其临床管理的重要性直接与患者后期生存质量有关, 作为医务人员, 在积极救治患者的同时, 要重视其生理及心理变化, 需积极而全面的掌握患者的病情特征, 无论是治疗还是沟通, 都必不可少, 不管采取何种措施, 我们的目标均是改善其生存质量, 延长其生存率.

4 参考文献

1 WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993; 2: 153-159 [PMID: 8518769 DOI: 10.1007/BF00435734]

2 Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 318-331 [PMID: 10388505]

3 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928]

4 戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 北京: 人民军医出版社, 2011: 133-136, 153-155

5 Rad loffL S. The CESD scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1: 385-401

6 张宝山, 李娟. 简版流调中心抑郁量表在全国成年人群中的信效度. 中国心理卫生杂志 2011; 25: 506-511

7 Pai S, Kapur RL. Impact of treatment intervention on the relationship between dimensions of clinical psychopathology, social dysfunction and burden on the family of psychiatric patients. *Psychol Med* 1982; 12: 651-658 [PMID: 7134321]

8 Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G, Marchesini G, Younossi ZM. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 469-476 [PMID: 19508612 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04061.x]

9 Parkash O, Iqbal R, Jafri F, Azam I, Jafri W. Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan. *BMC Res Notes* 2012; 5: 446 [PMID: 22905795 DOI: 10.1186/1556-0500.5.446]

10 Wong GL, Law FM, Wong VW, Hui AY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Health-related quality of life in Chinese patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 592-598 [PMID: 17645470]

11 Yue JR, Xie H, Yang H, Lin L, Liu XH, Duan G, Zeng LH, Zhang LP. [Assessment of healthy related quality of life in patients with HBV induced liver cirrhosis]. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2013; 27: 199-201 [PMID: 24319956]

12 Gao R, Gao F, Li G, Hao JY. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 516140 [PMID: 22701477 DOI: 10.1155/2012/516140]

13 Thiele M, Askgaard G, Timm HB, Hamberg O, Gluud LL. Predictors of health-related quality of life in outpatients with cirrhosis: results from a prospective cohort. *Hepat Res Treat* 2013; 2013: 479639 [PMID: 24490061 DOI: 10.1155/2013/479639]

14 Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati R. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120: 170-178 [PMID: 11208726 DOI: 10.1053/gast.2001.21193]

15 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]

16 Tsai LH, Lin CM, Chiang SC, Chen CL, Lan SJ, See LC. Symptoms and distress among patients with liver cirrhosis but without hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 49-59 [PMID: 24476834 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000020]

17 Wunsch E, Szymanik B, Post M, Marlicz W, Mydłowska M, Milkiewicz P. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int* 2011; 31: 980-984 [PMID: 21733087 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02465.x]

18 Chatrath H, Liangpunsakul S, Ghabril M, Otte J, Chalasani N, Vuppalanchi R. Prevalence and morbidity associated with muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Med* 2012; 125: 1019-1025 [PMID: 22835465 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.03.012]

19 Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, Pavesi M, Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J*

Hepatol 2012; 57: 1199-1206 [PMID: 22824819 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.020]
20 Zhuang G, Zhang M, Liu Y, Guo Y, Wu Q, Zhou K, Ji Z, Zhang X. Significant impairment of health-related quality of life in mainland Chinese patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional survey with pair-matched healthy controls. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 101 [PMID: 24928466 DOI: 10.1186/1477-7525-12-101]
21 Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, Guardia J, Córdoba J. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 221-227 [PMID: 19794311 DOI: 10.11097/MEG.0b013e3283319975]
22 Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C, Ridola L, Moscucci F, Merli M, Mina C, Marianetti M, Fratino M, Izzo C, Merkel C, Riggio O. Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 239-243 [PMID: 23296469 DOI: 10.1007/s11011-012-9364-0]
23 Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O, Kalaitzakis E. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 878-887 [PMID: 19437190 DOI: 10.1080/00365520902898135]
24 Svirtlih N, Pavic S, Terzic D, Delic D, Simonovic J, Gvozdenovic E, Boricic I. Reduced quality of life in patients with chronic viral liver disease as assessed by SF12 questionnaire. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17: 405-409 [PMID: 19104701]
25 Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008; 47: 1108-1117 [PMID: 18318043 DOI: 10.1002/hep.22138]
26 David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; 49: 1904-1912 [PMID: 19434741 DOI: 10.1002/hep.22868]
27 Rodrigue JR, Baz MA. Are there sex differences in health-related quality of life after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease? *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 120-125 [PMID: 16399540]
28 Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Understanding sex differences in health-related quality of life following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008; 130: 449-456 [PMID: 18221803 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.016]
29 Che YH, You J, Chongsuvivatwong V, Li L, Sriplung H, Yan YZ, Ma SJ, Zhang X, Shen T, Chen HM, Rao SF, Zhang RY. Dynamics and liver disease specific aspects of quality of life among patients with chronic liver disease in Yunnan, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4765-4771 [PMID: 24998539]
30 Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2199-2205 [PMID: 11467653]
31 Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, Fuchs M, White MB, Bell DE, Gilles H, Morton K, Noble N, Puri P, Sanyal AJ. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1646-1653 [PMID: 21556040 DOI: 10.1038/ajg.2011.157]

同行评价

该论文选题贴近临床常见病, 研究结果对于指导临床对肝硬化患者的治疗具有较好的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2736

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2736-2743
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治新进展

方 林, 陈 简, 施瑞华

背景资料
内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)目前已经成为食管早癌及癌前病变的首选治疗方法. 但ESD术后食管狭窄作为食管ESD术的一个主要并发症, 影响了范围较大的食管早癌及癌前病变的内镜下治疗, 一直困扰着国内外消化内镜专家. 对于ESD术后食管狭窄, 国际上尚无公认的治疗指南. 不同国家的学者正在研究多种不同的治疗或预防方案, 期待找到一种较好的解决ESD术后食管狭窄的治疗或预防方法. 本文就ESD术后食管狭窄的防治新进展作一综述.

方林, 陈简, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
作者贡献分布: 方林参与相关文献搜集、论文的撰写工作; 陈简协助文献搜集; 施瑞华审校.
通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
ruihuashi@126.com
电话: 025-68136035
收稿日期: 2015-04-02 修回日期: 2015-05-07
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-18

Advances in prevention and treatment of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection

Lin Fang, Jian Chen, Rui-Hua Shi

Lin Fang, Jian Chen, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com
Received: 2015-04-02 Revised: 2015-05-07
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-18

Abstract
Endoscopic submucosal dissection (ESD) is one of endoscopic minimally invasive techniques, referring to submucosal dissection of lesions greater than 2 cm using a variety of electric scalpels. At present ESD has become the most common choice of treatment for early esophageal cancer and precancerous lesions. With the wide application and development of esophageal ESD technology, post-ESD esophageal stenosis, as a major complication of esophageal ESD, has affected endoscopic treatment for the larger scope of early esophageal cancer and precancerous lesions and has plagued digestive endoscopy experts. For this complication, there have been no universally accepted treatment guidelines in the world. Scholars of different countries are taking efforts to develop different treatment or prevention strategies, looking forward to finding a better solution to the treatment or prevention of this complication. In this paper, we focus on the recent progress in the prevention and treatment of post-ESD esophageal stenosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Post-ESD esophageal stenosis; Ballon dilatation; Bouginage; Esophageal stent; Drug; Autologous transplantation

Fang L, Chen J, Shi RH. Advances in prevention and treatment of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2736-2743 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2736.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2736

摘要
内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是指利用各种电刀对>2 cm的病变进行黏膜下剥离的内镜微创技术, 目前已经成为食管早癌及癌前病变的首选治疗方法. 随着食管ESD技术的广泛应用及发展, ESD术后食管狭窄作为食管ESD术的一个主要并发症, 影响了范围较大的食管早癌及癌前病变的内镜下治疗, 一直困扰着国内外消化内镜专家. 对于ESD术后食管狭窄,

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

国际上尚无公认的治疗指南. 不同国家的学者正在研究多种不同的治疗或预防方案, 期待找到一种较好的解决ESD术后食管狭窄的治疗或预防方法. 本文就ESD术后食管狭窄的防治新进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管内镜黏膜下剥离术术后狭窄; 球囊扩张; 探条扩张; 食管支架; 药物; 自体移植

核心提示: 对于内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)术后食管狭窄, 国际上尚无公认的治疗指南. 不同国家的学者正在研究多种不同的治疗或预防方案, 目前应用于临床的方法主要有食管扩张、食管支架、药物以及自体移植.

方林, 陈简, 施瑞华. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2736-2743 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2736.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2736

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是指利用各种电刀对>2 cm的病变进行黏膜下剥离的内镜微创技术. 这一技术可以实现较大病变的整块切除, 并提供明确的病理诊断分期. 随着内镜器械的不断发展, ESD已经成为食管早癌及癌前病变的首选治疗方法[1-3]. 但术后的黏膜缺损可以导致急性炎症反应, 医源性的深溃疡, 食管局部黏膜下纤维结缔组织增生, 胶原沉积, 食管壁的纤维化, 进而导致食管狭窄形成[4,5]. 尤其是食管环周的或累及范围>75%管周的食管早期病变行ESD治疗后存在较高的瘢痕狭窄的风险, 部分研究显示可达到88%-100%[6-10].

根据其狭窄的长度、形状和管腔直径, 食管狭窄可分为单纯性狭窄和复杂性狭窄2种. 不同的食管狭窄类型, 对治疗反应不尽相同. 若狭窄局限于食管某一段, 食管管腔无明显迂曲, 常规胃镜尚能通过则称之为单纯性狭窄; 若食管狭窄段长度超过2 cm, 食管管腔明显迂曲或常规胃镜无法通过狭窄段则称之为复杂性狭窄[11]. ESD术后造成的瘢痕性狭窄多属于复杂性的难治性食管良性狭窄[12], 目前尚没有公认的标准的治疗措施, 仍是一个世界性的难题.

不同程度的吞咽困难是ESD术后食管狭窄患者最常见的临床症状, 狭窄程度重的, 还可出现恶心、呕吐、体质量下降甚至恶液质等临床表现. 这些症状严重影响患者的生活质量, 因而需要积极地治疗. 随着科学技术的发展和研究的不断深入, 各种新的方法出现并应用于临床. 我们通过回顾近年来食管狭窄的预防与治疗的相关文献, 探讨目前内镜下黏膜剥离术后食管狭窄的预防和治疗的现状和发展方向.

研发前沿
对于ESD术后食管狭窄的预防和治疗, 可回收覆膜金属支架、生物可降解支架、自体移植等新材料新方法的可行性及有效性研究越来越热, 亟需充分应用于临床, 需要进行大样本多中心的随机对照试验研究.

1 食管扩张治疗

食管扩张是治疗食管良性狭窄的最常用的传统的一种方法, 可以缓解患者吞咽困难的症状, 改善患者的生活质量[13], 目前主要包括探条扩张和球囊扩张. 在食管ESD技术开展之前, 食管扩张治疗食管良性狭窄主要应用于食管癌术后吻合口狭窄、腐蚀性食管炎瘢痕狭窄、贲门失弛缓症动力障碍性狭窄[14,15]. 在ESD技术开展之后, 临床医生将食管扩张治疗应用于ESD术后食管狭窄患者, 可明显改善患者吞咽困难的症状, 但大多数患者需要接受反复扩张才能得到缓解, 而且存在一定程度的复发率[16,17].

1.1 探条扩张 探条扩张根据使用的探条不同又可分为Maloney探条扩张和Savary-Gilliard探条(沙氏探条)扩张. 与Maloney探条扩张相比, Savary-Gilliard探条扩张食管穿孔的分险更低, 尤其是对于复杂性食管狭窄而言[15]. 所以, 目前临床上应用最为广泛的探条是沙氏探条.

Savary-Gilliard探条扩张是先经胃镜活检孔道插入导丝并通过狭窄部位到达胃内, 然后退出胃镜, 在导丝的支撑下插入Savary-Gilliard探条扩张器, 并保留一段时间, 一般为2 min, 再更换直径更大的探条进行扩张. 探条直径的选择需根据食管狭窄的程度, 由细到粗逐级扩张, 循序渐进, 直至扩张到适当程度[18]. 第一根探条直径比狭窄段直径大1-2 mm为宜, 扩张至出现胸痛后再追加1根探条即可, 不能盲目追加大直径扩张探条, 以免引起穿孔[19].

探条扩张治疗一般为按需扩张, 即在患者出现吞咽困难症状后, 尤其发生吞咽困难症状按5级分法[20]在2级以上的, 给予探条扩

相关报道
Ono报道了内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的危险因素及狭窄发生率, 对于评估术后发生食管狭窄的可能性并采取积极有效的预防手段尤为重要.

张治疗. 探条扩张治疗ESD术后食管狭窄患者达到缓解的治疗次数在各个研究中不尽相同. Takahashi等[21]的随机对照研究显示, 探条扩张独立治疗的14例ESD术后食管狭窄患者达到症状缓解用时6.1 mo, 平均扩张次数12.5次. Wen等[6]的随机对照研究显示, 探条扩张独立治疗的8例ESD术后食管狭窄患者平均扩张3.9次达到症状缓解. 日本的一项单中心的回顾性的病例系列研究显示, 76例内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或ESD术后食管狭窄患者达到症状缓解用时3 mo, 平均扩张次数5次[16].

1.2 球囊扩张 球囊扩张包括X线透视下的球囊扩张和内镜直视下(through-the-scope, TTS)的球囊扩张. TTS球囊扩张具有安全、有效、方便等优势逐渐被临床医生广泛使用, 成为目前治疗食管良性狭窄最常用的球囊扩张的治疗方法.

TTS球囊扩张是在内镜直视下把球囊导管通过胃镜活检孔道送入到狭窄部位以下, 当狭窄环位于球囊正中, 往球囊内注入气体或液体撑开球囊. 根据患者耐受情况持续扩张1-3 min, 然后球囊放气或抽液, 反复扩张2-3次, 扩张结束后退出扩张球囊[22]. 球囊扩张时, 充水或充气的压力应从低到高依次增加, 且以出现胸痛为界, 需慎重判断是否增加压力以及增加压力的限度, 防止盲目增加压力, 以免引起大出血、穿孔等并发症[19].

不少研究报道[10,22-24]显示, 对于ESD术后食管狭窄, 球囊扩张是一种安全并且有效的治疗方法, 其他创新性研究多以此方法为标准对照. 预防性的早期按时的规律性球囊扩张能够有效地控制和预防ESD术后食管狭窄. Ezoe等[25]报道41例黏膜缺损占食管管腔周径超过3/4的EMR/ESD术后患者, 其中29例1 wk内行内镜下的球囊扩张, 1 次/wk, 直到黏膜缺损完全修复. 12例既往患者作为历史空白对照, 待患者出现食管狭窄行常规内镜下球囊扩张, 直至食管狭窄缓解. 结果显示, 预防性的内镜下球囊扩张组降低了食管狭窄的发生率及狭窄的严重程度, 且降低了患者对狭窄的耐受时间. Wong等[26]的2例患者个案报道中也得出早期规律的内镜下球囊扩张是预防和处理ESD术后食管狭窄的有效方法. 球囊扩张的次数多与黏膜缺损占食管管腔周径以及狭窄的程度呈正比. Isomoto等[9]报道7例ESD全周切除术后患者, 其中3例患者从ESD术后第3天开始, 行内镜下球囊扩张2次/wk, 经8 wk的预防性球囊扩张后仍然都出现了吞咽困难的症状, 这3例患者达到症状缓解的扩张总次数分别为30、20和48次.

1.3 探条扩张与球囊扩张的比较 两者的术前准备及术后处理相同. 患者术前需禁食12 h并且停止使用抗凝剂至少1 wk. 术后检查有无颈部、前胸皮下气肿, 呕血及剧烈胸痛等. 禁食2-4 h后如无特殊情况可进食少量流质饮食, 以后逐渐增加食量[19]. 由于气囊扩张时压力垂直作用于食管壁, 相较于探条扩张可减少对于食管壁的纵向压力, 减少了食管的损伤, 降低了穿孔的可能性; 但是球囊扩张的效果可能并不佳, 需要再次扩张的比例大于探条扩张, 术后缓解时间也短于探条扩张[13]. 目前的食管扩张指南[13]指出, 两者比较, 没有哪种扩张方法更具明显优势, 但对于长度>8 cm的狭窄, 原则上首选探条扩张. Savary-Gilliard探条因可以反复使用, 而TTS球囊多为一次性使用, 故Savary-Gilliard探条经济性优于TTS球囊扩张[27].

2 支架治疗

早期的支架系金属裸支架, 只应用于手术无法切除的恶性肿瘤导致的食管狭窄, 这种支架出血、穿孔、无法取出等并发症较多, 已基本退出临床. 随后研发的部分覆膜自膨式金属支架(self-expanding metallic stent, SEMS)能显著降低上述并发症, 研究者逐渐将该支架应用于食管良性狭窄[28,29]. 目前的支架种类可谓多种多样, 可回收覆膜的金属支架、可回收覆膜的塑料支架、药物洗脱支架和生物可降解支架等纷纷应用于临床. 由于ESD术后食管狭窄的自身特点, 并非所有支架均可应用于ESD术后狭窄患者. 结合近年来食管支架治疗ESD术后食管狭窄的相关报道, 主要有以下两种食管支架应用于ESD术后食管狭窄.

2.1 可回收的覆膜金属支架 治疗食管良性狭窄应用可回收的覆膜金属支架优势表现在其对食管的狭窄部位产生持续性扩张作用, 待食管狭窄缓解后或发生并发症时可随时取出. 该支架的置入对于缓解食管ESD术后狭窄具有一定程度的有效性, 可以使部分患者得到缓解.

Matsumoto等[30]的研究发现, 1例因鳞癌行ESD切除后1 mo出现吞咽困难症状的患者, 行内镜下探条扩张, 1次/wk, 1 mo后改为1次/2 wk, 共15次, 但效果欠佳, 后行金属支架置入, 置入1 wk后移除, 患者无胸痛、发热等并发症发生, 1 mo后再次复查胃镜无狭窄再发, 且无食管黏膜损伤. 预防性的置入可回收的覆膜金属支架还可以减少ESD术后食管狭窄的发生率以及扩张治疗的次数. Wen等[6]的研究发现, ESD术后预防性置入可回收的覆膜金属支架的11例患者仅有2例发生食管狭窄, 探条扩张的治疗次数平均0.45次; 而ESD术后未置入金属支架的11例患者有8例发生狭窄, 探条扩张的治疗次数平均3.9次.

2.2 生物可降解支架 2007年在欧洲, 一种用于消化系的可调节清除率的可降解支架(SX-ELLA-BD支架)被批准在食管良性狭窄的治疗上使用[31]. 近年来, 随着可降解支架的材料和结构的不断完善, 可降解支架治疗食管良性狭窄的研究越来越热. 医用可降解材料中应用最广的当属聚乳酸. Saito等[32]的个案报道显示, 2例食管癌ESD术后食管狭窄患者, 黏膜缺损程度达全周的7/8, 球囊扩张后给予置入聚乳酸生物降解支架, 术后随访6 mo无不良反应, 且无再狭窄发生. 于德群等[33]的研究显示, 7例食管癌ESD术后食管狭窄患者在ESD术后2-3 d内给予置入聚乳酸生物降解支架, 随访期间无再狭窄发生, 但在支架置入10-21 d内出现移位.

2.3 两种支架的比较 生物可降解食管支架的开发有望解决食管支架置入后的诸多并发症如息肉形成再狭窄、出血感染等, 且此种支架不用取出可自行降解, 减少了取出时支架对食管的损伤, 但此种支架自我扩展性及机械强度较差, 以致其放置过程不同于金属支架, 较为复杂, 且置入后易移位脱落[28]. 可回收的覆膜金属支架对食管的狭窄部位产生持续性扩张作用, 且方便回收, 但是一旦发现再狭窄宜立即移除支架, 否则移除支架将变得困难. 为减少支架带来的再狭窄发生, 中国学者[34]曾用个体化全覆膜食管支架减小支架上口喇叭口的大小或无喇叭口, 并增加两端硅胶膜软裙边的设计, 结果没有再狭窄的发生, 但是, 随之而来的是支架移位增加. 由于缺乏相关随机对照试验, 从现有的文献无法得出何种类型的支架最适合于ESD术后食管狭窄.

3 药物治疗

3.1 肉毒毒素 A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)是一种神经毒素, 能作用于神经肌肉接头处的胆碱能神经末梢, 抑制突触前膜乙酰胆碱的释放, 促使平滑肌松弛. 有研究[35,36]发现, 局部注射BTX-A可有效预防面部创伤或手术后的胶原蛋白沉积和瘢痕形成. 温静[37]的随机对照临床研究发现, 黏膜剥离达食管1/2的63例患者, 32例患者ESD术后立即内镜下注射BTX-A, 31例患者仅行ESD治疗而术后不注射, 术后随访对照组9例发生食管狭窄, 而BTX-A组仅2例发生狭窄, 且需探条扩张次数低于对照组; 随后的基础实验研究发现内镜下注射BTX-A可减少ESD术后瘢痕组织的形成, 下调食管ESD术后食管组织中转化生长因子β1(transforming growth factor beta 1, TGF-β1) mRNA、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actins, α-SMA)mRNA水平, 减低TGF-β1、α-SMA蛋白的表达.

3.2 糖皮质激素

3.2.1 内镜下注射糖皮质激素: 内镜下注射糖皮质激素通过糖皮质激素直接作用于ESD术后溃疡部位, 一定程度上抑制了局部炎症反应, 减少了纤维结缔组织的形成[38]. 已有研究[21,39,40]证实内镜下注射糖皮质激素能有效地减轻ESD术后食管狭窄的程度以及减少狭窄后的扩张次数. Hashimoto等[39]报道显示, 21例食管早癌患者在ESD术后3、7和10 d局部注射曲安西龙, 其余20例患者未注射泼尼松龙. 结果发现激素治疗组的食管狭窄发生率明显低于对照组(19% *vs* 75%), 并且需要球囊扩张的平均次数也明显低于对照组(1.7次 *vs* 6.6次), 另外, 该研究未观察到穿孔、纵膈脓肿等明显并发症. Hanaoka等[40]的报道也得出类似结论. 该研究选取30例食管早癌ESD术后患者立即行内镜下曲安西龙注射预防食管狭窄, 并以29例既往行食管ESD的患者做历史对照, 两组患者在肿瘤大小以及病变累及管腔范围的相关参数差异无统计学意义. 结果发现激素治疗组与对照组相比狭窄发生率降低, 需要内镜下球囊扩张的次数也降低.

3.2.2 内镜下应用激素凝胶: 日本的一项随机

创新盘点

本文归纳总结了解决内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的最新临床研究进展并对比了内镜黏膜下剥离术后食管狭窄治疗和预防各方法的优缺点, 为食管狭窄提供理论支持.

应用要点
文中对内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的治疗和预防各方法做了总结和比较, 对于临床医生预防或治疗方法的选择有一定的指导意义.

对照试验显示应用内镜下应用激素凝胶比内镜下激素注射预防ESD术后食管狭窄更有效且安全性高[24]. 该研究选取43例食管早癌行ESD术后患者, 随机分为两组, 23例内镜下激素注射加术后球囊扩张, 另外20例内镜下应用激素凝胶加术后球囊扩张. 比较两组的操作时间及术后狭窄发生率无明显差异性, 但激素凝胶组比激素注射组处理吞咽困难所需球囊扩张的次数以及操作过程的出血量明显减少.

3.2.3 口服糖皮质激素: 基于糖皮质激素的抗炎、抑制胶原合成、促进胶原分解的性质, 部分研究者将口服糖皮质激素应用于ESD术后食管狭窄患者, 取得了一定的疗效. Yamaguchi等[41]在个案中报道近环周的早期食管鳞癌经ESD切除患者术后口服激素预防, 患者未出现食管狭窄, 无需内镜下扩张, 且亦无不良反应发生. Isomoto等[9]报道了7例环周病变ESD术后患者, 4例激素组患者在ESD术后第2天开始口服泼尼松龙30、25、25、20、15、10、5 mg共7 d, 逐渐维持至8 wk后停药. 激素治疗组若出现吞咽困难后按需进行内镜下球囊扩张, 对照组在ESD术后第3天开始进行球囊扩张, 扩张2次/wk, 共8 wk. 食管狭窄直径扩张至18 mm. 激素治疗组最终需要扩张的次数明显低于对照组, 且无不良反应发生. Yamaguchi等[10]报道的口服激素治疗组及球囊扩张对照组对比也得到类似结论, 且观察患者的病例数增至多至41例. Sato等[42]的回顾性队列研究报道了23例表浅鳞状细胞癌患者行ESD环周切除治疗, 13例给予单独球囊扩张处理, 另外10例给予球囊扩张加口服泼尼松龙处理. 结果显示联合治疗组需要球囊扩张次数明显少于单独球囊扩张组且扩张处理周期更短 .

3.2.4 内镜下注射与口服糖皮质激素的比较: 尽管研究[21,39,40]证实内镜下注射糖皮质激素能增加ESD术后食管良性狭窄患者食管扩张的效果, 仍然有一些顽固性食管狭窄患者对内镜下注射糖皮质激素没有反应, 但能通过口服糖皮质激素解决[43,44]. 另外, 内镜下注射糖皮质激素还有食管穿孔、胸腔积液及纵隔炎的潜在风险[45]. 口服糖皮质激素有多种不良反应, 包括免疫抑制、骨质疏松、糖尿病、消化系出血以及精神障碍[46], 所以伴随相关疾病的ESD术后食管狭窄患者不推荐口服糖皮质激素治疗.

3.3 丝裂霉素C 丝裂霉素C有抑制成纤维细胞增殖的作用, 对腐蚀性食管狭窄、手术后食管狭窄以及消化系狭窄治疗有效[47]. Machida等[48]的回顾性系列研究报道了5例ESD术后出现难治性食管狭窄需要反复球囊扩张的患者, 在球囊扩张术后采用丝裂霉素C注射于食管扩张部位, 注射后平均观察4.8 mo, 无1例复发, 亦无药物不良反应发生.

4 自体移植

作为一种新技术, 自体移植被用于预防ESD术后食管狭窄. 文献报道应用于人体的自体移植组织有来自口腔黏膜的上皮细胞和胃黏膜组织两种. Ohki等[49]采用取自9例食管早期病变患者的口腔黏膜组织标本, 在适当的温度下通过体外细胞分离培养, 16 d后制备成上皮细胞膜片, 然后在内镜下移植到ESD术后食管溃疡的表面, 术后每周内镜检查一次直到上皮完全形成. 结果发现内镜下溃疡表面上皮重建大约需3.5 wk, 8例均成功, 没有患者出现吞咽困难、狭窄等其他并发症. 另外1例患者因ESD术后食管环周溃疡出现狭窄, 给予21次的球囊扩张. Hochberger等[50]的研究显示应用胃黏膜移植可以预防广泛ESD术后的食管狭窄. 在这项研究中, 先经ESD处理上段食管癌, 再剥离胃窦黏膜, 把标本体外分成3份, 黏贴于食管ESD术后溃疡处, 然后使用无覆膜的金属网状支架固定黏附的胃黏膜标本, 术后20 d取出支架. 5 mo后, 黏膜移植的区域上皮逐渐生长. 最后检查发现食管出现1 cm的狭窄, 但不影响生活质量, 也没有其他并发症发生.

5 结论

对于ESD术后食管狭窄的预防和治疗, 目前有多种方法供选择, 但仍没有一种方法在临床上得到公认. 近几年的研究报道层出不穷, 但零星的个案报道及系列研究较多见, 缺乏证据充分的随机对照试验及系统评价研究. 但目前得到肯定的是, 术前评估准确, 充分了解术后发生食管狭窄的可能性, 采取积极有效的预防手段, 根据患者及当地的医疗情况采取简单有效的预防措施减少术后食管狭窄发生的风险是

至关重要的. 我们也应充分肯定新材料新方法的可行性及有效性, 以后的研究应着眼于该方向, 充分应用于临床, 采取大样本多中心的随机对照试验研究, 得出结论.

6 参考文献

1 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. 诊断学 2012; 11: 531-535
2 Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, Strangio G, Romeo F, Nicita R, Rosati R, Malesci A. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 715-721 [PMID: 20363414]
3 Neuhaus H. Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view of Europe. *Dig Endosc* 2009; 21 Suppl 1: S4-S6 [PMID: 19691732]
4 温静, 卢忠生, 刘庆森. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的预防与治疗. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 172-175
5 Radu A, Grosjean P, Fontolliet C, Monnier P. Endoscopic mucosal resection in the esophagus with a new rigid device: an animal study. *Endoscopy* 2004; 36: 298-305 [PMID: 15057678]
6 Wen J, Lu Z, Yang Y, Liu Q, Yang J, Wang S, Wang X, Du H, Meng J, Wang H, Linghu E. Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 658-663 [PMID: 24323178]
7 Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 626-631 [PMID: 19302207]
8 Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 860-866 [PMID: 19577748]
9 Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 46 [PMID: 21542926]
10 Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1115-1121 [PMID: 21492854]
11 Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 117-126 [PMID: 12172355]
12 Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 2009; 41: 661-665 [PMID: 19565442]
13 钱云, 范志宁. 食管良性狭窄的内镜治疗进展. 中国医疗器械信息 2012; 18: 17-21
14 徐鹏飞, 洪连造, 柳紫薇, 王丽凤. 胃镜直视下萨氏探条扩张器扩张治疗食管良性狭窄. 内科急危重症杂志 2008; 14: 38
15 Egan JV, Baron TH, Adler DG, Davila R, Faigel DO, Gan SL, Hirota WK, Leighton JA, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Shen B, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD. Esophageal dilation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 755-760 [PMID: 16650533]
16 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Uchida S, Ishigaki S, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 184-189 [PMID: 21234854 DOI: 10.1055/s-0030-1256109]
17 Wang C, Lu X, Chen P. Clinical value of preventive balloon dilatation for esophageal stricture. *Exp Ther Med* 2013; 5: 292-294 [PMID: 23250491]
18 许丰, 李红亮, 徐月梅, 戚旭飞, 李小平. 内镜下探条扩张术与X线透视下水囊扩张术治疗食管良性狭窄的回顾性分析. 中国内镜杂志 2011; 17: 181-186
19 石定, 于成功. 消化道狭窄与梗阻性病变的内镜治疗. 第1版. 河南: 河南大学出版社, 2010: 15-30
20 Mellow MH, Pinkas H. Endoscopic therapy for esophageal carcinoma with Nd: YAG laser: prospective evaluation of efficacy, complications, and survival. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 334-339 [PMID: 6210226]
21 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 1 [PMID: 25609176]
22 Lian JJ, Ma LL, Hu JW, Chen SY, Qin WZ, Xu MD, Zhou PH, Yao LQ. Endoscopic balloon dilatation for benign esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasms. *J Dig Dis* 2014; 15: 224-229 [PMID: 24528784 DOI: 10.1111/1751-2980.12136]
23 Tang B, Bai JY, Zhao XY, Fan CQ, Yang X, Deng L, Yang SM, Yu J. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer with near-circumferential lesions: our experience with 40 patients. *Surg Endosc* 2014 Oct 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25303920 DOI: 10.1007/s00464-014-3909-8]
24 Mori H, Rafiq K, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Oryuu M, Suzuki Y, Masaki T. Steroid permeation into the artificial ulcer by combined steroid gel application and balloon dilatation: prevention of esophageal stricture. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 999-1003 [PMID: 23425051 DOI: 10.1111/jgh.12154]
25 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Morita S, Miyamoto S, Mochizuki S, Minashi K, Yano

同行评价

本文归纳总结和对比内镜黏膜下剥离术术后食管狭窄的治疗和预防各方法的优缺点, 对临床工作有较好的借鉴作用.

T, Ohtsu A, Chiba T. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 222-227 [PMID: 20861798 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f39f4e]
26 Wong VW, Teoh AY, Fujishiro M, Chiu PW, Ng EK. Preemptive dilatation gives good outcome to early esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: e25-e27 [PMID: 20173605 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181c922a7]
27 Wen J, Lu Z, Liu Q. Prevention and treatment of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 457101 [PMID: 25386186 DOI: 10.1155/2014/457101]
28 裴庆山, 刘吉勇. 食管支架研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3410-3415
29 Saranovic Dj, Djuric-Stefanovic A, Ivanovic A, Masulovic D, Pesko P. Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: comparison of uncovered and covered stent types. *Dis Esophagus* 2005; 18: 230-238 [PMID: 16128779]
30 Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, Nokubi M. Cicatricial stenosis after endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer effectively treated with a temporary self-expandable metal stent. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1309-1312 [PMID: 21272877 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.007]
31 蒋养, 王忠敏, 茅爱武. 食管良恶性狭窄治疗中支架应用的现状与展望. 介入放射学杂 2012; 21: 700-704
32 Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, Nitta N, Murata K, Fujiyama Y. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 330-333 [PMID: 17713855]
33 于德群, 王青. 食管支架在良恶性食管狭窄中的应用. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 3037-3040
34 王志强, 王向东, 孙刚, 黄启阳, 杨云生. 全覆膜可取出金属支架治疗难治性食管良性狭窄. 中华消化内镜杂 2005; 22: 376-379
35 Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1758-1766; discussion 1767-1768 [PMID: 16651948]
36 Lee BJ, Jeong JH, Wang SG, Lee JC, Goh EK, Kim HW. Effect of botulinum toxin type a on a rat surgical wound model. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2: 20-27 [PMID: 19434287 DOI: 10.3342/ceo.2009.2.1.20]
37 温静. 内镜下注射A型肉毒毒素对内镜下黏膜剥离术后食管狭窄的预防与治疗. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014
38 Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, Kasai Y, Hosoi T, Nakao K, Eguchi S, Yamamoto M, Yamato M, Okano T. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15098-15109 [PMID: 25386058 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15098]
39 Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1389-1393 [PMID: 22136782 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.070]
40 Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 1007-1011 [PMID: 22930171 DOI: 10.1055/s-0032-1310107]
41 Yamaguchi N, Isomoto H, Shikuwa S, Nakayama T, Hayashi T, Ohnita K, Takeshima F, Kohno S, Nakao K. Effect of oral prednisolone on esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a case report. *Digestion* 2011; 83: 291-295 [PMID: 21282955 DOI: 10.1159/000321093]
42 Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 250-257 [PMID: 23453294 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.008]
43 Morikawa N, Honna T, Kuroda T, Watanabe K, Tanaka H, Takayasu H, Fujino A, Tanemura H, Matsukubo M. High dose intravenous methylprednisolone resolves esophageal stricture resistant to balloon dilatation with intralesional injection of dexamethasone. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1161-1164 [PMID: 18704454 DOI: 10.1007/s00383-008-2224-7]
44 Hishiki T, Kouchi K, Saito T, Terui K, Sato Y, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Successful treatment of severe refractory anastomotic stricture in an infant after esophageal atresia repair by endoscopic balloon dilation combined with systemic administration of dexamethasone. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 531-533 [PMID: 19430800 DOI: 10.1007/s00383-009-2367-1]
45 Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 829-834 [PMID: 12447293]
46 Melillo N, Corrado A, Quarta L, Cantatore FP. Corticosteroids, a review. *Panminerva Med* 2007; 49: 29-33 [PMID: 17468731]
47 Berger M, Ure B, Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: hype or hope? *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 109-116 [PMID: 22517516 DOI: 10.1055/s-0032-1311695]
48 Machida H, Tominaga K, Minamino H, Sugimori S, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2012; 44: 622-625 [PMID:

22638783 DOI: 10.1055/s-0032-1306775]
49 Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology* 2012; 143: 582-588.e1-582-588.e2 [PMID: 22561054 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.050]
50 Hochberger J, Koehler P, Wedi E, Gluer S, Rothstein RI, Niemann H, Hilfiker A, Gonzalez S, Kruse E. Transplantation of mucosa from stomach to esophagus to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early squamous cell. *Gastroenterology* 2014; 146: 906-909 [PMID: 24512802 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.063]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2744

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2744-2753
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA在食管癌中的研究进展

张 丹, 侯小丽, 吴 博, 李丹丹

背景资料
长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200个核苷酸的一类无蛋白质编码功能的RNA的总称. lncRNA在基因组印迹、细胞分化、免疫反应、肿瘤发生、记忆和胚胎干细胞多能性中都具有重要调控作用. 食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一, 主要包括食管腺癌(sophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). 尽管EC的诊断和治疗方法在不断进步, 但大多数的ESCC患者总是在晚期才能被诊断出来, 其5年生存率仅为15%左右.

张丹, 吴博, 李丹丹, 南阳师范学院生命科学与技术学院 河南省伏牛山昆虫生物学重点实验室 河南省南阳市 473061
侯小丽, 郑州澍青医学高等专科学校基础医学部 河南省郑州市 450064
张丹, 在读硕士, 主要从事分子生物学的研究.
作者贡献分布: 本文综述由张丹、侯小丽及吴博完成; 李丹丹审校.
通讯作者: 李丹丹, 副教授, 473061, 河南省南阳市卧龙路1638号, 南阳师范学院生命科学与技术学院, 河南省伏牛山昆虫生物学重点实验室. lidannytc@126.com
电话: 0377-63525087
收稿日期: 2015-04-23 修回日期: 2015-05-05
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-18

Long non-coding RNAs in esophageal cancer

Dan Zhang, Xiao-Li Hou, Bo Wu, Dan-Dan Li

Dan Zhang, Bo Wu, Dan-Dan Li, College of Life Science and Technology, Nanyang Normal University; He'nan Provincial Key Laboratory of Funiu Moutain Insect Biology, Nanyang 473061, He'nan Province, China
Xiao-Li Hou, Department of Basic Medicine, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China
Correspondence to: Dan-Dan Li, Associate Professor, College of Life Science and Technology, Nanyang Normal University; He'nan Provincial Key Laboratory of Funiu Moutain Insect Biology, 1638 Wolong Road, Nanyang 473061, He'nan province, China. lidannytc@126.com
Received: 2015-04-23 Revised: 2015-05-05
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-18

Abstract
Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts which are longer than 200 nucleotides and have no protein-coding capacity. Studies have shown that lncRNAs can regulate gene expression at multiple levels and play roles in cell proliferation, differentiation, metabolism, and apoptosis. Abnormal expression of lncRNAs has close relationships to tumor development, invasion, metastasis and prognosis. Esophageal cancer is one of the most deadly gastrointestinal cancers, and lncRNAs play important roles in the pathogenesis of esophageal cancer. In this paper, we review the current progress in research on lncRNAs in esophageal cancer, hoping to provide new ideas and strategies for early diagnosis, treatment and prognostic evaluation of esophageal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Esophageal cancer; Regulation; Gene expression

Zhang D, Hou XL, Wu B, Li DD. Long non-coding RNAs in esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2744-2753 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2744.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2744

摘要
长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200 nt的一类无蛋白质编码功能的RNA. 研究表明lncRNA可在多个水平参与基因表达调控, 影响细胞增殖、分化、代谢和凋亡. lncRNA的异常表达与肿瘤发生、发展、浸润、转移及预后密切相关. 食管癌是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一, lncRNA在食管癌的发病过程中发挥着重要作用. 本文就目前lncRNA在食管癌中的研究进展进行综述, 希望能够从lncRNA角度为食管癌的临床诊断、靶向治疗和预后评估提供新的思路和策略.

同行评议者
吕宾, 教授, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 长链非编码RNA; 食管癌; 调控; 基因表达

核心提示: 食管癌是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可在染色体、染色质、转录及转录后等多个水平对基因表达进行调控, lncRNA的异常表达与食管癌的发生、发展、浸润、转移及预后密切相关, 解析lncRNA的作用机制对食管癌的临床诊断、治疗和预后具有重要意义.

张丹, 侯小丽, 吴博, 李丹丹. 长链非编码RNA在食管癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2744-2753
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2744.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2744

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一, 主要包括食管腺癌(sophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). EC患者发病早期因无明显或特异性临床症状和体征, 大多数患者诊断时已出现周围组织浸润和/或远处转移, 相关的治疗如手术、化疗和放疗效果欠佳, 其5年生存率仅为15%左右[1]. 因此, 寻找EC早期诊断标志物, 研究EC发病机制将对EC的预后产生积极影响.

早年对EC的研究多集中在编码基因方面. 近年来, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和microRNA在肿瘤的发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视. lncRNA是长度>200 nt的一类无蛋白质编码功能的RNA的总称[2], 在基因组印迹、细胞分化、免疫反应、肿瘤发生、记忆和胚胎干细胞多能性中都具有重要调控作用[3]. lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的标志物. 本文就lncRNA在EC中的研究进展进行综述, 希望能够为EC的临床诊断和治疗提供新的思路.

1 lncRNA概述

lncRNA大多是由RNA聚合酶Ⅱ转录产生, 并且进行了转录后修饰, 包括加帽、加poly(A)尾及内含子剪接过程[4]. 不同于蛋白质编码基因, lncRNA基因的内含子数量较少, 转录水平较低, 在不同物种之间保守性较低, 且大多具有时空表达特异性[5-10]. 由于lncRNA缺乏一定长度的开放阅读框架(<100个氨基酸), 大多不能作为蛋白质合成的模板. 但最近也有研究表明, 很大一部分lncRNA存在于蛋白质合成机器-核糖体中, 有转录出小肽的可能, 预测lncRNA在进化过程中可能作为新蛋白产生的驱动力[11-15].

lncRNA可在染色体水平、染色质水平、转录和转录后等多个水平对基因表达进行调控. 主要通过表观遗传修饰(DNA甲基化和组蛋白修饰)、染色体重构、作为microRNA前体、通过序列互补或者空间结构互作等参与基因表达调控[16].

2 lncRNA和EC

目前对EC中lncRNA的研究主要集中在两个方面: 一是通过lncRNA芯片大规模筛选作为EC早期诊断和治疗的lncRNA; 二是针对个别lncRNA深入研究其参与EC发生的机制.

2.1 EC相关lncRNA的大规模筛选 2013年, 郑州市人民医院的研究人员首先利用转录组芯片研究了ESCC组织和癌旁组织中lncRNA及编码基因的表达谱, 发现lncRNA与其邻近的编码基因存在共表达, 二者可能通过互作影响醚脂类代谢从而影响ESCC的进展[17]. 和正常组织相比, ESCC组织中有111个lncRNA表达下调, 有43个lncRNA表达上调. 其中ESCC相关lncRNA-1(esophageal squamous cell carcinoma-associated lncRNA-1, ESCCAL-1)和HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*)在26个ESCC病例中均显著上调, 表明ESCCAL-1和*HOTAIR*可能参与ESCC的病理进程, 他们可能作为ESCC诊断和预后的分子标志物[18].

2014年, 南京医科大学的研究人员[19]利用miRNA芯片和转录组芯片对不同进展期的ESCC组织(正常上皮组织、低分化的上皮内瘤样病变、高分化的上皮内瘤样病变、早期EC和晚期EC)中miRNA、lncRNA和mRNA的表达模式进行了研究, 结果发现7个miRNAs、1265个mRNAs和435个lncRNAs在正常组织和Ⅱ-Ⅴ期的ESCC组织中存在差异表达, 且这些差异表达的基因大多数存在于高分化的上皮内瘤样病变向侵袭性癌发展的关键期.

研发前沿
基因的异常表达在EC发生发展中发挥着重要作用. 早年对EC的研究多集中在编码基因方面, 近年来lncRNA和miRNA在肿瘤的发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视. lncRNA通过多个水平的基因表达调控参与肿瘤的发生、发展、浸润和转移, lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的标志物.

相关报道

很多lncRNA在EC组织中出现异常表达. 如Cao等研究发现, 相比正常组织, ESCC组织有111个lncRNA表达下调, 有43个lncRNA表达上调. 其中ESCCAL-1和HOTAIR在26个ESCC病例中均显著上调, HOTAIR的高表达与肿瘤细胞增殖、浸润和迁移密切相关, HOTAIR高表达的患者5年生存率明显偏低, 表明HOTAIR可以作为ESCC患者独立的预后指标. 另外一些lncRNA可以作为EC诊断的指标. 如*linc-POU3F3*在ESCC组织中高表达, 将*linc-POU3F3*的表达水平与鳞状细胞癌抗原含量检测两个指标结合起来, 对ESCC具有良好的诊断特性.

随着测序技术和芯片技术的发展, 从全基因组水平研究参与EC发生发展调控的lncRNA及其参与的细胞生物学过程将变得越来越高效. 大量的数据表明, lncRNA的异常表达与EC发生发展密切相关. lncRNA的全基因组表达谱分析将有望为EC的临床诊断和治疗提供新的思路.

2.2 EC中lncRNA功能研究 目前对EC中lncRNA功能的研究刚刚起步, 对lncRNA参与EC发生机制的解析也不多, 以下主要总结目前发现的与EC相关的lncRNA及其研究进展情况.

2.2.1 *H19*: *H19*/胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, *IGF2*)印迹基因属于同一个基因印迹群, 位于人染色体11p15.5上. *H19*为母源性印迹基因, 而*IGF2*为父源性印迹基因, 两者相距90 kb, 都受*H19*基因上游4 kb处差异甲基化区(differentially methylated region, DMR)或印记调控区(imprinting control region, ICR)的调控. *H19*具有癌基因和抑癌基因的双重功能, Tsang等[20]在结直肠癌的研究中发现, *H19*可产生miR-675, 抑制视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, RB)的表达, 促进肿瘤细胞的生长, 表明*H19*发挥着癌基因的功能. 相反, Yoshimizu等[21]在研究小鼠结肠癌、畸胎瘤和肝癌模型时发现, 敲除*H19*基因后, 肿瘤的生长速度加快, 侵袭转移能力增强, 表明*H19*起抑癌基因的作用.

Gao等[22]发现在*IGF2*基因组印迹丢失的ESCC患者体内, *H19*基因上游4 kb处DMR区CBS6(CTCF binding site 6)位点表现为高甲基化状态, *IGF2*基因出现过表达, 而IGF2的高表达和ESCC患者的淋巴结侵润、肿瘤分级和转移显著相关.

lncRNA *91H*是从*H19*基因反义链上转录产生的lncRNA, 是一个潜在的肿瘤抑制因子. Gao等[23]发现在具有深度浸润和TNM晚期的患者体内, *91H*表达水平急剧降低, 从而影响*H19*基因上游DMR区的甲基化水平, 导致*IGF2*基因过表达, 促进肿瘤增殖.

*H19*与表观遗传、miRNA及反义链lncRNA之间存在复杂的网络调控关系, 而其具体的作用机制还有待进一步的研究. EC中*H19*及其反义链lncRNA与IGF2互作关系的解析将为*H19*参与肿瘤发生发展的分子机制提供新的理论依据.

2.2.2 *HOTAIR*: *HOTAIR*定位于人染色体12q13.13上, 是从*HOXC*基因反义链转录产生的lncRNA, 转录本长度为2.2 kb. *HOTAIR* 5'端可招募多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2), 借助PRC2上3个H3K27甲基化酶EZH2、SUZ12和EED, 使另一基因座*HOXD*上长约40 kb的序列转录沉默[24]. *HOTAIR*在乳腺癌、胃癌、肝癌、宫颈癌, 胰癌和肺癌等癌症中都已经检测到表达水平的上调, 在临床上, 这种上调可以作为总生存率和肿瘤发展的有力预测指标[25].

Lv等[26]发现*HOTAIR*在ESCC中表达水平显著升高, 而且这种表达水平的升高和TNM晚期和组织分化显著相关. 进一步体外试验发现, 在ESCC TE-1细胞中干涉*HOTAIR*的表达可以抑制细胞增殖、迁移和浸润. *HOTAIR*高表达的ESCC患者和*HOTAIR*低表达的患者相比, 5年生存率明显偏低, 表明*HOTAIR*可以作为ESCC患者的独立预后指标. *HOTAIR*在多种癌症中均存在表达水平的上调, 其与患者生存率的高相关性暗示*HOTAIR*作为癌症预后指标具有较大的潜在应用价值.

2.2.3 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1(actin filament associated protein 1-antisense RNA1, *AFAP1-AS1*): *AFAP1-AS1*定位于人类染色体4p16.1上, 全长6810 bp, 是从*AFAP1*(肌动蛋白纤维相关蛋白1)基因的反义链转录产生的lncRNA. *AFAP1-AS1*首先在Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)和EAC中发现, *AFAP1-AS1*在BE、EAC组织和EAC细胞中过表达, 通过siRNA干涉*AFAP1-AS1*表达可以抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 减少EAC细胞的浸润和迁移[27]. 由此可见, *AFAP1-AS1*的异常表达和EAC的发展紧密相关, 可作为BE和EAC治疗的潜在分子靶标.

2.2.4 叉头框C1基因启动子上游转录子(forkhead box C1 promoter upstream transcript, *FOXCUT*): *FOXCUT*位于人类染色体6p25.3上, 全长1612 bp, 是位于叉头框C1(forkhead box C1, *FOXC1*)基因启动子上游的lncRNA, 可与下游*FOXC1*形成*FOXCUT/FOXC1*基因对. Pan等[28]发现*FOXCUT/FOXC1*基因对在ESCC组织中表达水平显著升高, 该基因对的过表达与肿瘤的

高分化程度、晚期淋巴结转移等临床病理体征的扩大相关. 体外用siRNA干涉*FOXCUT*或*FOXC1*的表达, 将抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 降低细胞浸润能力. *FOXCUT/FOXC1*基因对在ESCC发生发展中作用机制的解析将为lncRNA与邻近编码基因互作参与肿瘤发生提供更多可借鉴的依据.

2.2.5 牛磺酸上调基因1(taurine up-regulated gene 1, *TUG1*): *TUG1*位于人类染色体22q12.2, 长度为9748 bp. 最早在体外培养的新生小鼠视网膜细胞中被发现, 因其随着牛磺酸的加入而上调表达, 因此被称作牛磺酸上调基因1[29]. 在非小细胞肺癌组织中*TUG1*呈低表达状态[30]. 而Xu等[31]发现在ESCC中*TUG1*高表达, 通过siRNA技术沉默*TUG1*表达, 可以抑制ESCC细胞的增殖并抑制细胞周期进展, 表明*TUG1*是一个潜在的癌基因.

2.2.6 肺腺癌转移相关转录子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript l, *MALAT1*): *MALAT1*定位于人染色体11q13.1上, 全长8.7 kb. *MALAT1*首先在非小细胞肺癌中被发现并命名, 随后发现在肝细胞癌、膀胱癌及宫颈癌等肿瘤中也存在*MALAT1*的异常表达. *MALAT1*主要通过与细胞核内多种蛋白质相互作用, 在转录和转录后水平参与基因表达调控[32].

Hu等[33]研究发现, *MALAT1*在46.3%的ESCC中高表达, 尤其在中晚期肿瘤组织中高表达, 过量的*MALAT1*与高的临床分期, 原发性肿瘤大小及淋巴结转移呈显著正相关. 进一步研究发现, miR-101和miR-217可在转录后水平对*MALAT1*进行抑制, 造成ESCC肿瘤细胞停滞在细胞周期的G_2/M期. 动物模型实验表明, 抑制*MALAT1*表达可抑制小鼠ESCC肿瘤增殖[34]. *MALAT*在多种肿瘤中的异常表达及其与细胞周期的相关性表明其可作为多种癌症的潜在治疗靶点.

2.2.7 *POU3F3*相邻基因编码的基因间长链非编码RNA(long intergenic non-coding RNA encoded by a gene located next to *POU3F3*, *linc-POU3F3*): *linc-POU3F3*定位于人2q12染色体上, 位于*POU3F3*(POU class 3 homeobox 3)基因上游4 kb的反义链上, 是紧邻*POU3F3*基因转录出的lncRNA. 研究表明, *linc-POU3F3*的高表达与神经角质细胞瘤的病理分期具有极高的相关性. *linc-POU3F3*过表达能提升肿瘤细胞的活力和增殖能力, 而*linc-POU3F3*的表达与*POU3F3*基因的mRNA水平呈负相关[35].

Li等[36]研究发现, *linc-POU3F3*在ESCC癌组织中高表达, 且可通过与EZH2互作, 提高转录因子*POU3F3*基因的甲基化水平, 促进肿瘤进展. Tong等[37]对与ESCC相关的10个lncRNA分析发现, ESCC中*linc-POU3F3*的表达水平与鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)含量相结合, 对ESCC具有良好的诊断特性. 将lncRNA真正应用在临床上的实例还不多, 而*linc-POU3F3*在ESCC中的应用是很好的尝试, 进一步揭示*linc-POU3F3*参与ESCC发生发展的分子机制将为*linc-POU3F3*的临床应用提供更多理论支撑.

2.2.8 尿路上皮癌相关1(urothelial cancer associated 1, *UCA1*): *UCA1*位于人染色体19p13.12上, 全长1.4 kb, 最早在膀胱移行细胞癌中被发现高表达, 可以作为诊断的分子标志物[38]. 分子水平研究发现, *UCA1*增强了*Wnt6*基因的表达, 可作为一个克服抗药性的潜在靶点[39]. 乳腺癌中研究表明, *UCA1*可通过抑制*p27*基因表达促进乳腺肿瘤的生长[40]. 结直肠癌中研究发现, *UCA1*在结直肠癌中高表达, 影响细胞增殖、凋亡和细胞周期进程[41].

Li等[42]通过荧光定量PCR检测了90个ESCC患者lncRNA *UCA1*的表达水平, 发现*UCA1*在ESCC癌组织中高表达, 与肿瘤高的临床分期和预后不良密切相关. 细胞实验发现*UCA1*可增强细胞增殖、浸润和迁移能力. 因此, *UCA1*可以作为EC治疗的一个潜在靶点.

2.2.9 *SPRY4*内含子转录物1(*SPRY4* intronic transcript 1, *SPRY4-IT1*): *SPRY4-IT1*位于人染色体5q31.3上, 全长703 bp, 是由*SPRY4*(sprouty homolog 4)基因的一个内含子转录而来的. *SPRY4-IT1*在黑色素瘤中高表达, 并且与黑色素瘤细胞的迁移能力密切相关[43]. Xie等[44]发现, *SPRY4-IT1*在92个ESCC患者和8个ESCC细胞系中高表达, *SPRY4-IT1*增强了细胞增殖、浸润和转移能力, 可作为ESCC治疗的潜在分子靶标.

2.2.10 肝细胞核因子1同源异形框A-反义RNA1(hepatocyte nuclear factor 1 homeobox

创新盘点

本文从横向(EC中lncRNA的全基因组筛选)和纵向(单个lncRNA参与EC发生发展的机制)两个角度就lncRNA在EC中的研究进展情况进行了全面的总结, 同时指出lncRNA在EC研究中存在的问题及以后的研究方向, 为EC的临床诊断、治疗和预后提供了新的思路, 具有较好的创新性.

应用要点
随着研究的深入, lncRNA的异常表达在EC发生发展中的作用机制将逐步被解析, lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的分子标志物. lncRNA因其内源性及结构上类似mRNA等特性, 在临床上具有广泛的应用前景.

A-antisense RNA 1, *HNF1A-AS1*): *HNF1A-AS1*位于人类染色体12q24.31上, 全长2455 bp. *HNF1A-AS1*在原发性EAC中高表达(平均倍数10.6, P<0.01). 干涉*HNF1A-AS1*表达会显著抑制细胞增殖和锚定非依赖性生长, 抑制细胞进入S期, 抑制肿瘤细胞浸润和迁移. 进一步研究发现, *HNF1A-AS1*可能通过刺激*H19* lncRNA的表达, 或通过调控染色质和核小体组装参与EAC的发生[45]. 这些研究表明, lncRNA发挥作用的方式是多种多样的, 一些lncRNA可通过作用于其他lncRNA来调控癌症的发生, 这为揭示lncRNA参与癌症调控的分子机制提供了新的思路.

2.2.11 lncRNA BOK反义RNA 1(BOK antisense RNA 1, *BOKAS*): 放射治疗是ESCC的主要治疗方式, 然而大多数患者从放疗中获益甚少. 研究发现Wnt/β-catenin信号通路下游原癌基因*Wnt*诱导的分泌型蛋白-1(WNT1 inducible signaling pathway protein 1, WISP1)在67.3%的食管鳞状细胞癌患者中重新表达. WISP1阳性患者的总生存率显著低于WISP1阴性患者, 放疗后血清WISP1浓度与无复发生存率呈负相关. WISP1抗辐射性主要通过抑制辐射引起的DNA损伤, 同时激活PI3K激酶来实现[46]. 而*BOKAS*在接受放疗的ESCC患者中高表达, *BOKAS*促进了*WISP1*基因的表达, WISP1反过来刺激自身表达响应辐射, 形成一种正反馈循环增加抗辐射性, 使患者出现放疗抗性[47]. 放疗抗性是癌症治疗失败的原因之一, 目前针对该问题还没有太好的解决方法, lncRNA参与癌症放疗抗性的研究将有望使其在癌症抗性治疗中成为新的分子靶标.

2.2.12 边缘系统相关膜蛋白反义RNA3(limbic system-associated membrane protein antisense RNA3, *LOC285194*): *LOC285194*位于人类染色体3q13.31上, 全长2105 bp. 首先在成骨肉瘤中发现*LOC285194*存在低表达, *LOC285194*的作用机制和血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGF/VEGFR1)相似, 通过对细胞凋亡和细胞循环中的转录物的调节, 促进成骨细胞的增殖, *LOC285194*表达水平的降低和肿瘤的恶化及预后不良密切相关[48].

为了探索lncRNA *LOC285194*和ESCC的关系, Tong等[49]检测ESCC患者癌组织和癌旁组织中的*LOC285194*的表达水平, 结果发现*LOC285194*在肿瘤组织中的表达水平显著降低(P<0.001), *LOC285194*的低表达和肿瘤大小、TMN晚期、淋巴结转移的数量和淋巴结转移的距离显著相关. *LOC285194*的低表达水平和放化疗反应显著相关(P = 0.002), 生存曲线分析显示*LOC285194*低表达患者的无病生存率和总生存数都降低. 由此可见, *LOC285194*的低表达水平可以作为放化疗反应、无病生存率及总生存数的独立预后指标.

2.2.13 前列腺癌相关lncRNA前列腺癌相关转录物1(prostate cancer associated transcript-1, *PCAT-1*)和*PlncRNA-1*: *PCAT-1*定位于人染色体8q24上, 全长1992 bp, 在前列腺癌中高表达. *PCAT-1*可通过与PRC2相互作用促进癌细胞增殖, 还可通过抑制抑癌基因乳腺癌易感基因2(breast cancer susceptibility gene 2, *BRCA2*) 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR)活性, 抑制*BRCA2*基因的表达, 促进肿瘤的生长, 参与前列腺癌细胞的转移[50,51]. Shi等[52]通过荧光定量PCR检测了*PCAT-1*在130例ESCC患者癌组织和癌旁组织中的表达水平, 结果发现*PCAT-1*在70.8%的ESCC组织中高表达, 高水平的*PCAT-1*与肿瘤浸润、晚期临床分期、淋巴结转移和预后不良密切相关, 预测*PCAT-1*可作为ESCC临床辅助治疗的潜在靶标.

羰基还原酶3-反义RNA 1(carbonyl reductase 3-antisense RNA 1, *CBR3-AS1*, 又名*PlncRNA-1*)位于人染色体21q22.2上, 全长1575 bp. *PlncRNA-1*可增强雄激素受体(androgen receptor, *AR*)基因转录活性并上调其表达, 而*AR*的过量表达反过来又促进*PlncRNA-1*的表达[53]. Wang等[54]研究了73例ESCC中*PlncRNA-1*的表达水平, 结果发现*PlncRNA-1*在69.8%的ESCC中高表达, 高表达的*PlncRNA-1*与晚期癌症临床病理特征和淋巴结转移密切相关. 暗示*PlncRNA-1*可作为ESCC治疗的潜在靶标.

2.2.14 结肠癌相关转录物2(coloncancer-associated transcript 2, *CCAT2*): *CCAT2*位于人类染色体8q24.2上, 全长1752 bp. *CCAT2*可通过调控转录因子7L2(transcription factor 7-like 2, *TCF7L2*)基因激活Wnt信号通路, 促进肿瘤发生[55-59]. Wang

表 1 食管癌组织中常见异常表达的lncRNA

名称	基因位点	长度(kb)	食管癌组织较癌旁组织表达变化	生物学功能	参考文献
91H	11p15.5	119.4	↓	上调*IGF2*基因表达, 促进肿瘤细胞增殖	[23]
HOTAIR	12q13.13	2.2	↑	结合PRC2, 增强*HOXD*基因座H3K27三甲基化水平, 促进肿瘤细胞增殖和迁移	[26]
AFAP1-AS1	4p16.1	6.8	↑	促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[27]
FOXCUT	6p25.3	1.6	↑	与下游*FOXC1*基因形成*FOXCUT/FOXC1*基因对, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[28]
TUG1	22q12.2	9.8	↑	促进肿瘤细胞增殖和迁移	[31]
MALAT1	11q13.1	8.7	↑	促进细胞周期进展, 促进肿瘤发生及淋巴结转移	[33,34]
linc-POU3F3	2q12		↑	与EZH2互作, 提高转录因子*POU3F3*基因的甲基化水平, 促进肿瘤进展	[36,37]
UCA1	19p13.12	1.4	↑	抑制*p27*基因表达, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[42]
SPRY4-IT1	5q31.3	0.7	↑	增强肿瘤细胞增殖、浸润和转移能力	[44]
HNF1A-AS1	12q24.31	2.5	↑	刺激H19 lncRNA的表达, 调控染色质和核小体组装, 抑制细胞增殖和锚定非依赖性生长, 抑制细胞进入S期, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[45]
BOKAS	2q37.3	0.8	↑	促进*WISP1*基因的表达, 使患者出现放疗抗性	[47]
LOC285194	3q13.31	2.1	↓	促进肿瘤发生和进展	[49]
PCAT-1	8q24.21	2.0	↑	通过与PRC2相互作用和抑制抑癌基因*BRCA2*基因的表达, 促进癌症发生	[50-52]
PlncRNA-1	21q22.2	1.6	↑	促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[54]
CCAT2	8q24.21	1.8	↑	调控*TCF7L2*基因表达, 激活 Wnt信号通路, 促进肿瘤发生	[55-60]
ANRIL	9p21.3	3.8	↑	降低*p15(INK4b)*和*TGFβ1*基因的表达, 促进肿瘤细胞增殖	[63]

lncRNA: 长链非编码RNA; *HOTAIR*: HOX转录反义RNA; *AFAP1-AS1*: 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA 1; *FOXCUT*: 叉头框C1基因启动子上游转录子; *TUG1*: 牛磺酸上调基因1; *MALAT1*: 肺腺癌转移相关转录子1; *POU3F3*: *POU3F3*相邻基因编码的基因间长链非编码RNA; *UCA1*: 尿路上皮癌相关1; *SPRY4-IT1*: SPRY4内含子转录物1; *HNF1A-AS1*: 肝细胞核因子1同源异形框A-反义RNA1; *BOKAS*: BOK反义RNA 1; *LOC285194*: 边缘系统相关膜蛋白反义RNA 3; *PCAT-1*: 前列腺癌相关转录物1; *PlncRNA-1*: 激基还原酶3-反义RNA 1; *CCAT2*: 结肠癌相关转录物2; *ANRIL*: 细胞周期激酶抑制因子4b反义非编码RNA; *IGF2*: 胰岛素样生长因子; *PRC2*: 多梳蛋白抑制复合物2; *BRCA2*: 乳腺癌易感基因2; *TCF7L2*: 转录因子7类似物2; *INK4b*: 细胞周期激酶抑制因子4b; TGFβ1: 转化生长因子β1.

等[60]研究发现, *CCAT2*在57个ESCC癌组织中高表达, 癌组织中表达量平均是癌旁组织的7.18倍. 进一步分析发现, *CCAT2*表达水平检测比常规的血清学方法(如AFP、CA153、NSE等)具有更好的临床诊断特性, 这为EC的临床诊断提供了新的思路.

2.2.15 细胞周期激酶抑制因子4b反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the inhibitor of cyclin-dependent kinase locus, *ANRIL*): *ANRIL*定位于与冠心病相关的染色体9p21.3区域, 全长3.8 kb, 是细胞周期激酶抑制因子4b (inhibitor of cyclin-dependent kinase 4b, *INK4b*)转录的反义RNA, 与心血管疾病密切相关. *ANRIL*可调控PRC1和PRC2相关基因的表达[61], 还可上调转录因子E2F1的水平, 以ATM依赖的方式引起DNA损伤[62]. 体外试验表明, 在ESCC细胞系中抑制*ANRIL*表达会增加p15(*INK4b*)和转化生长因子β1(transforming growth factor β1, *TGFβ1*)基因的表达, 抑制细胞增殖[63].

3 结论

许多lncRNA在EC中存在异常表达, 并与癌症的发生、发展、浸润、迁移和预后密切相关. 目前虽然发现了许多在EC中异常表达的lncRNA, 但是lncRNA参与EC发生和病理进

同行评价

该文比较全面介绍了lncRNA在EC中的研究进展, 文献较新、信息量较大, 对于了解此类研究有较好的参考意义.

展的机制还不十分清楚, 更多的研究有待于查明lncRNA参与肿瘤发生发展的分子机制及lncRNA参与的基因表达调控网络. 同时, 目前发现的在EC中具有临床应用价值的lncRNA还较少, 如仅发现*HOTAIR*和*LOC285194*可以作为ESCC的独立预后指标; *linc-POU3F3*和*CCAT2*结合其他血清学检测方法对ESCC具有较好的诊断特性; *BOKAS*可作为放疗抗性治疗的潜在靶点等(表1), 但真正将lncRNA很好的应用于临床的实例还很少. 因此, 如何将lncRNA作为分子靶标利用在临床诊断和治疗中, 也是将来的研究方向. 期待随着越来越多研究的积累, 真正能够从蛋白质和非编码RNA结合方面实现EC的早诊断、早治疗和良好预后的目标.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 168 [PMID: 24106460 DOI: 10.3389/fncel.2013.00168]

3 Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs. *Epigenetics* 2014; 9: 13-20 [PMID: 24149621 DOI: 10.4161/epi.26700]

4 Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, Kuhn CD, Joshua-Tor L, Sharp PA. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly(A) tails. *Genes Dev* 2012; 26: 2392-2407 [PMID: 23073843 DOI: 10.1101/gad.204438.112]

5 Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, Rinn JL. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev* 2011; 25: 1915-1927 [PMID: 21890647 DOI: 10.1101/gad.17446611]

6 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhattar R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22: 1775-1789 [PMID: 22955988 DOI: 10.1101/gr.132159.111]

7 Kutter C, Watt S, Stefflova K, Wilson MD, Goncalves A, Ponting CP, Odom DT, Marques AC. Rapid turnover of long noncoding RNAs and the evolution of gene expression. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002841 [PMID: 22844254 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002841]

8 Necsulea A, Soumillon M, Warnefors M, Liechti A, Daish T, Zeller U, Baker JC, Grützner F, Kaessmann H. The evolution of lncRNA repertoires and expression patterns in tetrapods. *Nature* 2014; 505: 635-640 [PMID: 24463510 DOI: 10.1038/nature12943]

9 Werber M, Wittler L, Timmermann B, Grote P, Herrmann BG. The tissue-specific transcriptomic landscape of the mid-gestational mouse embryo. *Development* 2014; 141: 2325-2330 [PMID: 24803591 DOI: 10.1242/dev.105858]

10 Ramos AD, Diaz A, Nellore A, Delgado RN, Park KY, Gonzales-Roybal G, Oldham MC, Song JS, Lim DA. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 616-628 [PMID: 23583100 DOI: 10.1016/j.stem.2013.03.003]

11 Bazzini AA, Johnstone TG, Christiano R, Mackowiak SD, Obermayer B, Fleming ES, Vejnar CE, Lee MT, Rajewsky N, Walther TC, Giraldez AJ. Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation. *EMBO J* 2014; 33: 981-993 [PMID: 24705786 DOI: 10.1002/embj.201488411]

12 Ingolia NT. Ribosome profiling: new views of translation, from single codons to genome scale. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 205-213 [PMID: 24468696 DOI: 10.1038/nrg3645]

13 Ingolia NT, Lareau LF, Weissman JS. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes. *Cell* 2011; 147: 789-802 [PMID: 22056041 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.002]

14 Juntawong P, Girke T, Bazin J, Bailey-Serres J. Translational dynamics revealed by genome-wide profiling of ribosome footprints in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E203-E212 [PMID: 24367078 DOI: 10.1073/pnas.1317811111]

15 Ruiz-Orera J, Messeguer X, Subirana JA, Alba MM. Long non-coding RNAs as a source of new peptides. *Elife* 2014; 3: e03523 [PMID: 25233276 DOI: 10.7554/eLife.03523]

16 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]

17 Cao W, Wu W, Shi F, Chen X, Wu L, Yang K, Tian F, Zhu M, Chen G, Wang W, Biddle FG, Gu J. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Genomics* 2013; 2013: 480534 [PMID: 24222893 DOI: 10.1155/2013/480534]

18 Cao W, Shi F, Wu L, Yang K, Tian F, Chen G, Wang W, Wu W. [Genome wide screening and characterization of long non-coding RNAs in esophageal cancer]. *Zhonghua Yixue Yichuan xue Zazhi* 2014; 31: 587-590 [PMID: 25297587 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.01.010]

19 Li SQ, Li F, Xiao Y, Wang CM, Tuo L, Hu J, Yang XB, Wang JS, Shi WH, Li X, Cao XF. Comparison of long non coding RNAs, microRNAs and messenger RNAs involved in initiation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*

2014; 10: 652-662 [PMID: 24888564 DOI: 10.3892/mmr.2014.2287]
20 Tsang WP, Ng EK, Ng SS, Jin H, Yu J, Sung JJ, Kwok TT. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 350-358 [PMID: 19926638 DOI: 10.1093/carcin/bgp181]
21 Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoche MA, Gabory A, Vernucci M, Riccio A, Colnot S, Godard C, Terris B, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus acts in vivo as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 12417-12422 [PMID: 18719115 DOI: 10.1073/pnas.0801540105]
22 Gao T, He B, Pan Y, Gu L, Chen L, Nie Z, Xu Y, Li R, Wang S. H19 DMR methylation correlates to the progression of esophageal squamous cell carcinoma through IGF2 imprinting pathway. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 410-417 [PMID: 23943562 DOI: 10.1007/s12094-013-1098-x]
23 Gao T, He B, Pan Y, Xu Y, Li R, Deng Q, Sun H, Wang S. Long non-coding RNA 91H contributes to the occurrence and progression of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IGF2 expression. *Mol Carcinog* 2015; 54: 359-367 [PMID: 24706416 DOI: 10.1002/mc.22106]
24 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
25 Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med* 2015; 12: 1-9 [PMID: 25859406 DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0006]
26 Lv XB, Lian GY, Wang HR, Song E, Yao H, Wang MH. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One* 2013; 8: e63516 [PMID: 23717443 DOI: 10.1371/journal.pone.0063516]
27 Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, Abraham JM, Ibrahim S, Bartenstein M, Hussain Z, Suzuki M, Yu Y, Chen W, Eng C, Greally J, Verma A, Meltzer SJ. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 956-966.e4 [PMID: 23333711 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.019]
28 Pan F, Yao J, Chen Y, Zhou C, Geng P, Mao H, Fang X. A novel long non-coding RNA FOXCUT and mRNA FOXC1 pair promote progression and predict poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2838-2849 [PMID: 25031703]
29 Young TL, Cepko CL. A role for ligand-gated ion channels in rod photoreceptor development. *Neuron* 2004; 41: 867-879 [PMID: 15046720]
30 Zhang EB, Yin DD, Sun M, Kong R, Liu XH, You LH, Han L, Xia R, Wang KM, Yang JS, De W, Shu YQ, Wang ZX. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1243 [PMID: 24853421 DOI: 10.1038/cddis.2014.201]
31 Xu Y, Wang J, Qiu M, Xu L, Li M, Jiang F, Yin R, Xu L. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1643-1651 [PMID: 25366138]
32 Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, Ijiri K, Akimitsu N. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS Lett* 2010; 584: 4575-4580 [PMID: 20937273 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.10.008]
33 Hu L, Wu Y, Tan D, Meng H, Wang K, Bai Y, Yang K. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 7 [PMID: 25613496]
34 Wang X, Li M, Wang Z, Han S, Tang X, Ge Y, Zhou L, Zhou C, Yuan Q, Yang M. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells. *J Biol Chem* 2015; 290: 3925-3935 [PMID: 25538231 DOI: 10.1074/jbc.M114.596866]
35 Guo H, Wu L, Yang Q, Ye M, Zhu X. Functional linc-POU3F3 is overexpressed and contributes to tumorigenesis in glioma. *Gene* 2015; 554: 114-119 [PMID: 25445282 DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.038]
36 Li W, Zheng J, Deng J, You Y, Wu H, Li N, Lu J, Zhou Y. Increased levels of the long intergenic non-protein coding RNA POU3F3 promote DNA methylation in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Gastroenterology* 2014; 146: 1714-1726.e5 [PMID: 24631494 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.002]
37 Tong YS, Wang XW, Zhou XL, Liu ZH, Yang TX, Shi WH, Xie HW, Lv J, Wu QQ, Cao XF. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 3 [PMID: 25608466]
38 Wang F, Li X, Xie X, Zhao L, Chen W. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion. *FEBS Lett* 2008; 582: 1919-1927 [PMID: 18501714 DOI: 10.1016/j.febslet.2008.05.012]
39 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* 2014; 281: 1750-1758 [PMID: 24495014 DOI: 10.1111/febs.12737]
40 Huang J, Zhou N, Watabe K, Lu Z, Wu F, Xu M, Mo YY. Long non-coding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1). *Cell Death Dis* 2014; 5: e1008 [PMID: 24457952 DOI: 10.1038/cddis.2013.541]
41 Han Y, Yang YN, Yuan HH, Zhang TT, Sui H, Wei XL, Liu L, Huang P, Zhang WJ, Bai YX. UCA1, a long non-coding RNA up-regulated in colorectal cancer influences cell proliferation, apoptosis and cell cycle distribution. *Pathology*

2014; 46: 396-401 [PMID: 24977734 DOI: 10.1097/PAT.0000000000000125]
42 Li JY, Ma X, Zhang CB. Overexpression of long non-coding RNA UCA1 predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7938-7944 [PMID: 25550835]
43 Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, Crawford J, Smith MA, Mattick JS, Perera RJ. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 3852-3862 [PMID: 21558391 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4460]
44 Xie HW, Wu QQ, Zhu B, Chen FJ, Ji L, Li SQ, Wang CM, Tong YS, Tuo L, Wu M, Liu ZH, Lv J, Shi WH, Cao XF. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and associated with poor prognosis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7743-7754 [PMID: 24810925 DOI: 10.1007/s13277-014-2013-y]
45 Yang X, Song JH, Cheng Y, Wu W, Bhagat T, Yu Y, Abraham JM, Ibrahim S, Ravich W, Roland BC, Khashab M, Singh VK, Shin EJ, Yang X, Verma AK, Meltzer SJ, Mori Y. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 regulates proliferation and migration in oesophageal adenocarcinoma cells. *Gut* 2014; 63: 881-890 [PMID: 24000294 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305266]
46 Nagai Y, Watanabe M, Ishikawa S, Karashima R, Kurashige J, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba Y, Imamura Y, Hayashi N, Baba H. Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 991-997 [PMID: 21498727]
47 Zhang H, Luo H, Hu Z, Peng J, Jiang Z, Song T, Wu B, Yue J, Zhou R, Xie R, Chen T, Wu S. Targeting WISP1 to sensitize esophageal squamous cell carcinoma to irradiation. *Oncotarget* 2015; 6: 6218-6234 [PMID: 25749038]
48 Qi P, Xu MD, Ni SJ, Huang D, Wei P, Tan C, Zhou XY, Du X. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 122 [PMID: 23680400 DOI: 10.1186/1479-5876-11-122]
49 Tong YS, Zhou XL, Wang XW, Wu QQ, Yang TX, Lv J, Yang JS, Zhu B, Cao XF. Association of decreased expression of long non-coding RNA LOC285194 with chemoradiotherapy resistance and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2014; 12: 233 [PMID: 25169763 DOI: 10.1186/s12967-014-0233-y]
50 Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, Dhanasekaran SM, Cao Q, Brenner JC, Laxman B, Asangani IA, Grasso CS, Kominsky HD, Cao X, Jing X, Wang X, Siddiqui J, Wei JT, Robinson D, Iyer HK, Palanisamy N, Maher CA, Chinnaiyan AM. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 742-749 [PMID: 21804560 DOI: 10.1038/nbt.1914]
51 Prensner JR, Chen W, Iyer MK, Cao Q, Ma T, Han S, Sahu A, Malik R, Wilder-Romans K, Navone N, Logothetis CJ, Araujo JC, Pisters LL, Tewari AK, Canman CE, Knudsen KE, Kitabayashi N, Rubin MA, Demichelis F, Lawrence TS, Chinnaiyan AM, Feng FY. PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 1651-1660 [PMID: 24473064 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3159]
52 Shi WH, Wu QQ, Li SQ, Yang TX, Liu ZH, Tong YS, Tuo L, Wang S, Cao XF. Upregulation of the long noncoding RNA PCAT-1 correlates with advanced clinical stage and poor prognosis in esophageal squamous carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 2501-2507 [PMID: 25731728]
53 Cui Z, Ren S, Lu J, Wang F, Xu W, Sun Y, Wei M, Chen J, Gao X, Xu C, Mao JH, Sun Y. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor. *Urol Oncol* 2013; 31: 1117-1123 [PMID: 22264502 DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.11.030]
54 Wang CM, Wu QQ, Li SQ, Chen FJ, Tuo L, Xie HW, Tong YS, Ji L, Zhou GZ, Cao G, Wu M, Lv J, Shi WH, Cao XF. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 591-597 [PMID: 24337686 DOI: 10.1007/s10620-013-2956-7]
55 Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013; 23: 1446-1461 [PMID: 23796952 DOI: 10.1101/gr.152942.112]
56 Zhou CP, Pan HZ, Li FX, Hu NY, Li M, Yang XX. Association analysis of colorectal cancer susceptibility variants with gastric cancer in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3673-3680 [PMID: 24854447 DOI: 10.4238/2014.May.9.10]
57 Guo Y, Fang J, Liu Y, Sheng HH, Zhang XY, Chai HN, Jin W, Zhang KH, Yang CQ, Gao HJ. Association between polymorphism rs6983267 and gastric cancer risk in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1759-1765 [PMID: 21483638 DOI: 10.3748/wjg.v17.i13.1759]
58 Real LM, Ruiz A, Gayán J, González-Pérez A, Sáez ME, Ramírez-Lorca R, Morón FJ, Velasco J, Marginet-Flinch R, Musulén E, Carrasco JM, Moreno-Rey C, Vázquez E, Chaves-Conde M, Moreno-Nogueira JA, Hidalgo-Pascual M, Ferrero-Herrero E, Castellví-Bel S, Castells A,

Fernandez-Rozadilla C, Ruiz-Ponte C, Carracedo A, González B, Alonso S, Perucho M. A colorectal cancer susceptibility new variant at 4q26 in the Spanish population identified by genome-wide association analysis. *PLoS One* 2014; 9: e101178 [PMID: 24978480 DOI: 10.1371/journal.pone.0101178]

59 Nan H, Morikawa T, Suuriniemi M, Imamura Y, Werner L, Kuchiba A, Yamauchi M, Hunter DJ, Kraft P, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Freedman ML, Chan AT. Aspirin use, 8q24 single nucleotide polymorphism rs6983267, and colorectal cancer according to CTNNB1 alterations. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1852-1861 [PMID: 24317174 DOI: 10.1093/jnci/djt331]

60 Wang J, Qiu M, Xu Y, Li M, Dong G, Mao Q, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA CCAT2 correlates with smoking in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Feb 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25677908]

61 Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari NE, Loos BG, Jepsen S, Schreiber S. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000378 [PMID: 19214202 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000378]

62 Wan G, Mathur R, Hu X, Liu Y, Zhang X, Peng G, Lu X. Long non-coding RNA ANRIL (CDKN2B-AS) is induced by the ATM-E2F1 signaling pathway. *Cell Signal* 2013; 25: 1086-1095 [PMID: 23416462 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.006]

63 Chen D, Zhang Z, Mao C, Zhou Y, Yu L, Yin Y, Wu S, Mou X, Zhu Y. ANRIL inhibits p15(INK4b) through the TGFβ1 signaling pathway in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Immunol* 2014; 289: 91-96 [PMID: 24747824 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.015]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2754

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2754-2760
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

原发胃癌转基因小鼠模型的病理特征及应用新进展

尤丽丽, 曹东慧, 姜 晶, 侯 振, 索岳尔, 王世栋, 曹雪源

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)是威胁全人类的恶性肿瘤, 因此, GC的机制及诊疗研究是当务之急. GC转基因动物模型能够解决人体试验的伦理学问题, 又能以与人类GC肿瘤发生最大相似度构建GC模型, 且小鼠模型具有饲养方便, 繁殖速度快等优势.

尤丽丽, 曹东慧, 姜晶, 吉林大学第一医院临床流行病学研究中心 吉林省长春市 130021
侯振, 索岳尔, 王世栋, 曹雪源, 吉林大学第一医院胃结直肠外科 吉林省长春市 130021
尤丽丽, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的流行病研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273065, 81373084
吉林大学白求恩B基金资助项目, No. 2013025
吉林大学第一医院青年发展基金资助项目, No. JDYY42013018
作者贡献分布: 本文综述由尤丽丽、曹东慧、姜晶、侯振、索岳尔及王世栋完成; 曹雪源审校.
通讯作者: 曹雪源, 副教授, 副主任医师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院胃结直肠外科.
caoxy@aliyun.com
电话: 0431-81875408
收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-18

Transgenic mouse models of gastric cancer: Pathological characteristic and applications

Li-Li You, Dong-Hui Cao, Jing Jiang, Zhen Hou, Yue-Er Suo, Shi-Dong Wang, Xue-Yuan Cao

Li-Li You, Dong-Hui Cao, Jing Jiang, Division of Clinical Epidemiology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China
Zhen Hou, Yue-Er Suo, Shi-Dong Wang, Xue-Yuan Cao, Department of Gastric and Colorectal Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273065 and 81373084; Norman Bethune Program of Jilin University, No. 2013025; the Youth Foundation of the First Hospital of Jilin University, No. JDYY42013018
Correspondence to: Xue-Yuan Cao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastric and Colorectal Surgery, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. caoxy@aliyun.com
Received: 2015-04-13 Revised: 2015-05-11
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-18

Abstract
Transgenic animal models of gastric cancer have high specificity and similar tumor characteristics to human gastric cancer. Current research and application of transgenic animal models of gastric cancer are wide, and several models have been developed. In transgenic animal models of gastric cancer, primary gastric carcinoma can develop spontaneously. These transgenic animal models have been widely used to study the mechanism of gastric cancer development, and have great significance for clinical diagnosis and treatment of gastric cancer. This paper systematically summarizes several different kinds of transgenic animal models and describes the molecular pathogenic mechanisms and pathological characteristics of gastric mucosal lesions in these models as well as their applications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Transgenic; Animal models

You LL, Cao DH, Jiang J, Hou Z, Suo YE, Wang SD, Cao XY. Transgenic mouse models of gastric cancer: Pathological characteristic and applications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2754-2760 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2754.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2754

摘要
应用转基因动物构建的胃癌模型具有高度特异性和与人类肿瘤相似的特点, 目前胃癌转基因动物模型的研究及应用非常广泛, 已

同行评议者
葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 陈洪, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 医学博士, 东南大学附属中大医院消化科

经建立开发了多个模型, 能够自发发生原发胃癌. 转基因胃癌动物模型的广泛应用对胃癌发生发展的机制研究、胃癌的临床诊疗研究有着重要的意义. 为了系统地了解几种常见的转基因胃癌动物模型, 我们分别对不同种类的转基因动物模型进行了归纳, 包括转基因模型构建的分子机制以及胃黏膜病变的病理学特点. 本文就胃癌转基因动物研究应用作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 转基因; 动物模型

核心提示: 本文系统地概括了几种广泛应用的转基因胃癌小鼠模型, 详细介绍了每种小鼠模型的构建机制和病理特征, 对转基因小鼠模型进行了较为系统描述.

尤丽丽, 曹东慧, 姜晶, 侯振, 索岳尔, 王世栋, 曹雪源. 原发胃癌转基因小鼠模型的病理特征及应用新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2754-2760 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2754.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2754

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)严重影响人类健康, 2012年世界卫生组织的数据显示, 全球GC死亡人数为70万例, 占恶性肿瘤总死亡人数的8.8%[1]. 因此, 探索GC早期诊疗方法, 降低GC发病率是当务之急. 由于转基因动物形成的肿瘤形态与人类自然发生的肿瘤相似, 且肿瘤只发生在特定组织[2], 所以, 转基因动物在GC研究中有独特优势, 建立相应的转基因动物模型成为GC新研究方法之一.

转基因动物(transgenic animals)是指通过基因工程技术将目的基因导入受精卵或早期胚胎干细胞, 并整合到受体细胞的基因组中, 受体细胞通过各种发育途径形成所有的细胞都包含有目的基因的个体, 并能够将目的基因稳定遗传给后代的一类动物[3]. GC转基因动物模型是将调控GC形成的相关基因转染到动物胚胎中形成胃肿瘤[4]. 目前国内外研究中经常应用的外源基因导入方法有: 显微原核注射法、逆转录病毒感染法、胚胎干细胞介导法、精子载体法、体细胞核移植转基因法、电脉冲介导法、磷酸介导法、细胞融合法和人工酵母染色法等[5-9].

1 GC转基因模型的制备

1.1 SV40T转基因小鼠动物模型制备 SV40 (simian virus 40)是猿猴肾细胞病毒, 具有转化动物细胞和诱发肿瘤的特性[10]. SV40病毒编码两种转化蛋白, 即大T抗原和小t抗原. 大T抗原可以活化宿主细胞核糖体基因, 诱导DNA合成, 修饰蛋白合成起始因子等作用, 在细胞转化中起决定性作用. 小t抗原可以加强细胞转化[11]. SV40小鼠GC模型是应用酚-氯仿从昆明小鼠肝细胞提取基因组DNA为模板, 设计引物扩增H^+-K^+-ATPase β亚基因启动子片段, 应用聚合酶链式反应(PCR)体外扩增, 将PCR产物回收与PMT18-T载体相连, 并将其克隆至真核表达载体pcDNA3.1(-), 构建pcDNA3.1(-)/HK, 进而与pcDNA3.1(-)/HK相连, 构建完成胃壁细胞特异性表达载体pcDNA3.1(-)/HKSV. 采用显微注射法将3.8 kb的H^+-K^+-ATPase β/SV40T基因片段注射小鼠受精卵的雄原核中, 并将形态良好的受精卵移植假孕母鼠输卵管中使其生长. 剪取F1子代小鼠尾部提取DNA, 经过PCR电泳鉴定. SV40T抗原仅在F1代转基因阳性鼠胃组织中表达, 而在其他器官组织中均不表达[12-16]. *SV40T*基因在胃壁细胞中的特异性表达, 可观察到胃壁细胞增生, 胃黏膜发生癌前病变, 癌变等一系列病理性改变. 包括: (1)胃黏膜明显增厚以及胃小凹与胃底腺拉长, 胃底腺中成熟细胞与未成熟细胞比例明显下降; (2)胃黏膜明显增厚; (3)细胞体积缩小, 胞内线粒体数目减少, 以及管泡系统不发达甚至缺如; (4)胃液酸度pH值显著降低; (5)胃黏膜腺上皮增生, 萎缩性胃炎, 局部囊性扩张, 腺体数目减少, 坏死以及炎性渗出等[17-20].

1.2 K19-Wnt1/C2mE转基因小鼠建立 K19-C2mE转基因小鼠的建立是通过对基因组进行PCR将一个2.1 kb的启动子片段细胞角蛋白19(K19)扩增, 同时再将一个1.0 kb SV40聚合A以及一个合成内含子从PCI中提取出来将两者克隆到pBluescript载体. 环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)和微粒体前列腺素合成酶-1(microsomal prostaglandin E2 synthase-1, mPGES-1)全长cDNA通过反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)进行扩增[21-29]. 基因序列被确认后, cDNA片段被分别亚克隆到K19, 成功构建pK19-COX-2和pK19-mPGES.

研发前沿

GC的高恶性特征对医务工作者研发其临床诊疗方法提出更紧迫的要求. 构建小鼠模型模拟人类胃肿瘤发生发展过程, 是肿瘤研究方法学的经典也是热点. 在今后的科研工作中要求研究者能够构建出更加接近人类肿瘤特征的小鼠模型.

相关报道
Yu等总结了以化学法、幽门螺旋杆菌感染及遗传法诱导产生胃癌模型, 内容较系统、丰富.

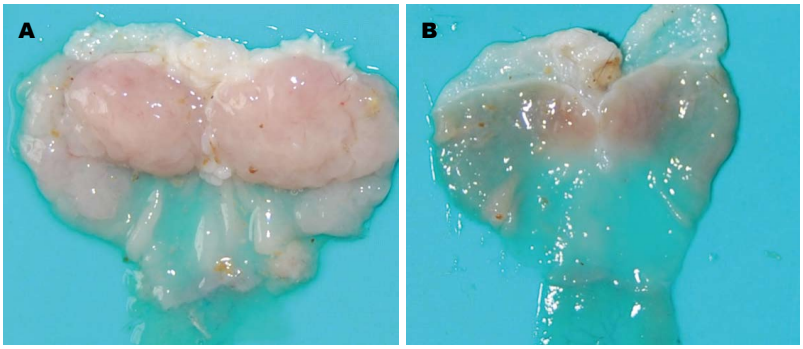


图 1 K19-Wnt1/C2mE转基因小鼠及野生小鼠胃部解剖形态图. A: 转基因小鼠胃肿瘤解剖大体形态; B: 野生小鼠正常胃部解剖大体形态.

两个表达的载体通过显微注射方法将目的片段导入C3H与C57BL/6交配所得的F1代受精卵中, 筛选出成功表达目的基因的雌性转基因鼠, 再将转基因小鼠与C57BL/6雄鼠进行杂交. 转基因小鼠成年后, 在胃近端自发出现隆起型肿瘤, 发生率接近100%[21-26]. 吉林大学第一医院临床流行病学研究中心研究并应用了K19-Wnt1/C2mE转基因小鼠, 小鼠解剖后肉眼可观察胃部肿瘤大体形态如图1A, 野生小鼠胃部解剖大体形态如图1B. 产生胃炎和肿瘤的机制主要是通过*K19*启动子调控胃黏膜条件性过表达COX-2以及mPGES-1. 研究[27-29]显示, 通过抑制COX-2和PGE2的信号表达, 在许多动物模型中可以达到抑制肿瘤发展的目的. 我们将转基因小鼠各40只分别作为实验组和对照组, 对照组进行常规饲养, 实验组则给予含0.1%菜籽多酚(Canolol), 52 wk后发现菜籽多酚显著抑制了胃肿瘤的发生[30]. K19-Wnt1转基因小鼠是将Wnt1相关的cDNA从pUSE-amp-Wnt1中提取出, 这些基因片段被克隆到pBIuescript上构建pK19-Wnt1转基因载体, 表达的载体显微注射导入C3H和C57BL/6杂交的F1代中, 成功存活并表达目的基因的转基因雌性小鼠再与C57BL/6的野生雄性小鼠交配,通过RT-PCR确认Wnt1在胃黏膜上的表达[24,26,28,30-32]. Gan小鼠模型是通过将K19-C2mE与K19-Wnt1转基因小鼠交配建立的动物型, K19-Wnt1/C2mE转基因小鼠黏膜同时表达Wnt1、Ptgs2和Ptges导致小鼠体内的COX-2/PGES2信号通路和Wnt信号通路同时激活构建成了Gan小鼠[30]. Gan小鼠模型的生理特点包括: (1)癌症形态均为腺样结构; (2)同时伴有Ki-67标志指数明显升高, 并且有大量单核细胞浸润; (3)机体促炎因子大量升高.

1.3 三叶因子1(trefoil factor family1, TFF1)转基因小鼠GC模型 TFF1是三叶子家族成员之一, 具有胃肠道黏膜保护与修复作用. 主要在胃黏膜腺体细胞质中表达, 核周聚集明显, 文献表明TFF1在癌旁及不典型增生胃黏膜中表达降低[33,34]. *TFF1*基因敲除小鼠在1 wk时发生胃体和胃幽门部特异性增生, 有1/3的*TFF1*基因敲除小鼠在20 wk发展为不典型增生性上皮内癌. *TFF1*基因敲除所致肿瘤有两个表型, 第一个位于胃远端, 其提示TFF1是特殊肿瘤抑制基因; 第二个表型表现在增加淋巴细胞浸润相关的小肠绒毛的长度和促使胃上皮细胞表面的中性糖蛋白丢失, 提示TFF1有调节组织分化的作用. TFF1在癌组织中表达降低, 且表达量与分化程度呈正比, 分化程度越低, 表达越低[35-38].

1.4 GP130757F757F基因敲除突变体小鼠模型 敲除白介素-6(interleukin-6, IL-6)家族辅助受体gp130上的SHP2/SOCS3结合位点, 构建GP130757F757F基因突变小鼠模型[39]. 将细胞内gp130区域757位置上的酪氨酸残基的两个等位基因置换成苯丙氨酸残基, 在基因水平上剖析基因转导下游两蛋白的独立作用[5,40-43]. GP130757F757F基因敲除突变体小鼠模型主要用于模拟人类肠道发生胃腺癌病理改变. 此类型肿瘤的发生与幽门螺旋杆菌感染、高胃泌素血症和连续的表皮生长因子受体连续性激活都是独立的. 在所建立的该小鼠模型中肿瘤发生的时间以及肿瘤发生的位置具有一致性, 且肿瘤发展迅速, 在基因突变构建培育小鼠4 wk左右即可观察到胃炎引发的胃窦肿瘤, 肿瘤沿着胃小弯快速进展, 小鼠生长到20 wk左右可观察到肿瘤环绕整个胃黏膜[41,43-45].

1.5 胃泌素突变转基因模型 胃泌素是由胃窦和十二指肠近端黏膜的G细胞及散在于胰腺和胃肠道的某些内分泌细胞产生的多肽激素, 是胃黏膜的重要调节激素, 同时具有能够在

转录水平上调节细胞分裂、入侵、血管生成和抗细胞凋亡活性[46-48]. 应用较成熟的胃泌素突变模型主要有3种亚型: (1)胰岛素-胃泌素转基因鼠(insulin-gastrin transgenic mice, INS-GAS): 在胃泌素过量表达的一周岁INS-GAS小鼠模型中, 可以观察到胃黏膜基底增厚以及胃部多灶性增生, 同时这类小鼠会在两周岁的时候发展为胃黏膜萎缩和GC. INS-GAS小鼠模型合并幽门螺旋杆菌感染, 小鼠在生长7 mo时胃部会发生病理性改变, 包括萎缩、肠上皮化生、不典型增生, 最后可发展成胃部腺癌; (2)肌动蛋白-胃泌素转基因鼠(actin-gastrin transgenic mice, Act-Gas): Act-Gas转基因鼠模型是通过利用肌动蛋白启动子调控胃泌素的表达构建的. 转基因后构建的模型能够达到使胃泌素基因在非内分泌细胞中可以完成胃泌素的表达. 与TFF1$^{-/-}$模型相似, Act-Gas转基因鼠模型培养16 wk时发展为以黏膜肥大为主的胃小凹增生, 同时伴有胃壁细胞萎缩; (3)胃泌素基因敲除小鼠模型(gastrin-knockout mice): 胃泌素基因敲除小鼠表性特点是胃泌素缺乏导致机体胃酸分泌不足, 因此在该小鼠模型胃内, 低胃酸环境给细菌生长提供良好的条件, 使细菌能够在动物模型胃内过度生长, 这种导致细菌过度生长导致的炎症能够通过抗生素治疗得到缓解. 在该动物模型生长到12 mo时会发展成慢性胃炎、胃萎缩、胃部组织化生、不典型增生和胃窦部黏膜内GC[33,49-55].

1.6 胃壁细胞突变模型 壁细胞丢失或是壁细胞胃酸合成功能障碍都可能导致胃酸浓度下降继而导致胃腔内细菌繁殖, 引发机体炎症反应, 诱发细胞病理学改变包括GC的发生[56,57]. 因此, 通过修改一系列的基因构成来观察壁细胞胃酸分泌的变化, 以便能够增加我们对于在动物模型中诱发组织化生和癌症的机体机制的进一步理解. 目前应用较为广泛的胃壁细胞突变模型主要有以下3种: (1)H^+-K^+-ATPase敲除小鼠: H^+-K^+-ATPase由胃基底部壁细胞分泌, 对于酸化胃内容物有着重要的作用. H^+-K^+-ATPase敲除小鼠在生长20 mo时病理表现为机体胃部肥大细胞向透明细胞转化、纤毛上皮化生和慢性胃炎, 此表现特别是在雌性小鼠模型中更加明显; (2)Na^+/H^+离子交换蛋白敲除小鼠模型: Na^+/H^+离子交换蛋白位于胃上皮细胞基底膜, 特别是在壁细胞膜分布更加广泛, 主要的功能是调节胃酸分泌和维持上皮细胞正常功能. 敲除该蛋白可以导致胃基底萎缩、胃壁细胞坏死、胃酸缺乏、高胃泌素血症和腺体增生; (3)钾通道敲除小鼠模型, 由于在胃壁细胞内具有较高的H^+/K^+酶活性, 钾离子通道在维持离子平衡中有重要的作用. 该类型小鼠模型基体黏膜形态上类似于H^+-K^+-ATPase敲除小鼠模型, 该模型也发展为胃酸缺乏、高胃泌素血症、增生[58-65].

创新盘点

本文主要是针对几种广泛应用的转基因小鼠模型进行介绍, 并且对各类转基因鼠的构建机制以及病理特点进行了系统阐述, 相对于就某一类转基因鼠进行介绍的文章更加系统化, 对了解不同种类的转基因鼠增加了对比性.

2 结论

转基因GC动物模型是对GC发生机制深入了解的有力工具. 将外源基因导入动物细胞中, 或者对特定基因进行基因敲除, 并最终导致转基因动物产生胃肿瘤, 以达到发病机制研究目的. 其优点是可以分别从动物个体水平和分子水平全方位的探究GC发生发展的机制. 然而, 转基因GC动物模型也存在一些问题, 包括成功率和成活率较低, 外源基因在目的基因中整合率低和效果不稳定, 转基因在宿主基因中难以控制, 对转基因过程中的精细理论及其过程不甚清楚. 另外, 模型动物黏膜所发生的肿瘤多为隆起型病变, 还未能达到完全模拟人GC的各种分型. 随着科学技术的发展, GC转基因动物模型的开发和应用会有长足进步.

3 参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 Schwartz M, Meyer B, Wirnitzer B, Hopf C. Standardized processing of MALDI imaging raw data for enhancement of weak analyte signals in mouse models of gastric cancer and Alzheimer's disease. *Anal Bioanal Chem* 2015; 407: 2255-2264 [PMID: 25542565 DOI: 10.1007/s00216-014-8356-9]

3 Melief EJ, Cudaback E, Jorstad NL, Sherfield E, Postupna N, Wilson A, Darvas M, Montine KS, Keene CD, Montine TJ. Partial depletion of striatal dopamine enhances penetrance of cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2015 Mar 30. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25824456 DOI: 10.1002/jnr.23592]

4 Yu S, Yang M, Nam KT. Mouse models of gastric carcinogenesis. *J Gastric Cancer* 2014; 14: 67-86 [PMID: 25061535 DOI: 10.5230/jgc.2014.14.2.67]

应用要点

本文对几类转基因GC小鼠模型进行介绍，能够使科研工作者系统了解几种广泛应用转基因GC小鼠模型的研究应用情况，指导科研工作.

5 Rinis N, Küster A, Schmitz-Van de Leur H, Mohr A, Müller-Newen G. Intracellular signaling prevents effective blockade of oncogenic gp130 mutants by neutralizing antibodies. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 14 [PMID: 24612692 DOI: 10.1186/1478-811x-12-14]

6 Yan Y, Hsu Y, He X, Lu N, Wei W, Zhang Z, Zhu L. Evidence of cell fusion in carcinogen-induced mice gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Feb 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25656611 DOI: 10.1007/s13277-015-3160-5]

7 Kim MJ, Hong JH, Park ES, Byun JH. Gastric metastasis from primary lung adenocarcinoma mimicking primary gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 12-16 [PMID: 25780510 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i3.12]

8 Wang X, Shen L. [Current status of the study on hereditary diffuse gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2015; 18: 295-297 [PMID: 25809335]

9 Sun Q, Feng J, Wei XL, Zhang R, Dong SZ, Shen Q, Dong J, Li HD, Hu YH. Generation and characterization of a transgenic mouse model for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2785-2788 [PMID: 16718771]

10 Zheng HC, Noguchi A, Kikuchi K, Ando T, Nakamura T, Takano Y. Gene expression profiling of lens tumors, liver and spleen in α-crystallin/SV40 T antigen transgenic mice treated with Juzen-taiho-to. *Mol Med Rep* 2014; 9: 547-552 [PMID: 24337676 DOI: 10.3892/mmr.2013.1854]

11 Wadhwa L, Bond WS, Perlaky L, Overbeek PA, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P, Hurwitz RL. Embryonic retinal tumors in SV40 T-Ag transgenic mice contain CD133+ tumor-initiating cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3454-3462 [PMID: 22562503 DOI: 10.1167/iovs.12-9549]

12 Shen Q, Sun Q, Wei X, Dong J, Zhang R, Wu P, Jin Y, Feng J, Li H, Hu Y. Generation and characterization of islet cell tumor in pTet-on/pTRE-SV40Tag double-transgenic mice model. *J Biosci Bioeng* 2007; 104: 14-21 [PMID: 17697978 DOI: 10.1263/jbb.104.14]

13 Meyer-Losic F, Newman SP, Day JM, Reed MJ, Kasprzyk PG, Purohit A, Foster PA. STX140, but not paclitaxel, inhibits mammary tumour initiation and progression in C3(1)/SV40 T/t-antigen transgenic mice. *PLoS One* 2013; 8: e80305 [PMID: 24324595 DOI: 10.1371/journal.pone.0080305]

14 Lawrence MD, Blyth BJ, Ormsby RJ, Tilley WD, Sykes PJ. False-positive TUNEL staining observed in SV40 based transgenic murine prostate cancer models. *Transgenic Res* 2013; 22: 1037-1047 [PMID: 23423848 DOI: 10.1007/s11248-013-9694-7]

15 Kroy DC, Hebing L, Sander LE, Gassler N, Erschfeld S, Sackett S, Galm O, Trautwein C, Streetz KL. Differential role of gp130-dependent STAT and Ras signalling for haematopoiesis following bone-marrow transplantation. *PLoS One* 2012; 7: e39728 [PMID: 22745821 DOI: 10.1371/journal.pone.0039728]

16 Kim SH, Kim MO, Lee SR, Kim KS, Lee TH, Lee HT, Ha JH, Kim TY, Ryoo ZY. Characterization of a brain tumor cell line established from transgenic mice expressing the vasopressin SV-40 T antigen. *Exp Mol Med* 2006; 38: 196-202 [PMID: 16819277 DOI: 10.1038/emm.2006.24]

17 Kawano M, Morikawa K, Suda T, Ohno N, Matsushita S, Akatsuka T, Handa H, Matsui M. Chimeric SV40 virus-like particles induce specific cytotoxicity and protective immunity against influenza A virus without the need of adjuvants. *Virology* 2014; 448: 159-167 [PMID: 24314646 DOI: 10.1016/j.virol.2013.10.010]

18 Goodwin EM, Zhong Q, Abendroth CS, Ward-Kavanagh LK, Schell TD, Cooper TK. Anaplastic renal carcinoma expressing SV40 T antigen in a female TRAMP mouse. *Comp Med* 2013; 63: 338-341 [PMID: 24209969]

19 Colvin EK, Weir C, Ikin RJ, Hudson AL. SV40 TAg mouse models of cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 27: 61-73 [PMID: 24583142 DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.02.004]

20 Chen J, Liu X, Jiao H, Peng L, Huo Z, Yang W, Shen Q, Li T, Liu Q. Prognostic and clinical significance of STAT3 and MMP9 in patients with gastric cancer: a meta-analysis of a Chinese cohort. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 546-557 [PMID: 25785029]

21 Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Katayama H, Yoshitoshi EY, Ogiso S, Kita S, Yasuda K, Fukumitsu K, Mizumoto M, Hatano E, Uemoto S. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015 Mar 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25820415 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1936]

22 Govaere O, Komuta M, Berkers J, Spee B, Janssen C, de Luca F, Katoonizadeh A, Wouters J, van Kempen LC, Durnez A, Verslype C, De Kock J, Rogiers V, van Grunsven LA, Topal B, Pirenne J, Vankelecom H, Nevens F, van den Oord J, Pinzani M, Roskams T. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas. *Gut* 2014; 63: 674-685 [PMID: 23958557 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304351]

23 Oshima M, Oshima H, Matsunaga A, Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors with spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia caused by tumor necrosis factor-alpha-dependent inflammation in cyclooxygenase-2/microsomal prostaglandin E synthase-1 transgenic mice. *Cancer Res* 2005; 65: 9147-9151 [PMID: 16230370 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1936]

24 Brembeck FH, Moffett J, Wang TC, Rustgi AK. The keratin 19 promoter is potent for cell-specific targeting of genes in transgenic mice. *Gastroenterology* 2001; 120: 1720-1728 [PMID: 11375953]

25 Tamai Y, Ishikawa T, Bösl MR, Mori M, Nozaki M, Baribault H, Oshima RG, Taketo MM. Cytokeratins 8 and 19 in the mouse placental development. *J Cell Biol* 2000; 151: 563-572 [PMID: 11062258]

26 Oshima H, Itadani H, Kotani H, Taketo MM, Oshima M. Induction of prostaglandin E2 pathway promotes gastric hamartoma development with suppression of bone morphogenetic protein signaling. *Cancer Res* 2009; 69: 2729-2733 [PMID: 19318548 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4394]

27 Oshima H, Oshima M. The role of PGE2-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 139-150 [PMID: 23053397 DOI: 10.1007/s00281-

012-0353-5]
28 Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology* 2006; 131: 1086-1095 [PMID: 17030179 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.014]
29 Oshima H, Oshima M. Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE2 induction. *Pathol Int* 2010; 60: 599-607 [PMID: 20712645 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02567.x]
30 Cao D, Jiang J, Tsukamoto T, Liu R, Ma L, Jia Z, Kong F, Oshima M, Cao X. Canolol inhibits gastric tumors initiation and progression through COX-2/PGE2 pathway in K19-C2mE transgenic mice. *PLoS One* 2015; 10: e0120938 [PMID: 25781635 DOI: 10.1371/journal.pone.0120938]
31 Kitase Y, Barragan L, Qing H, Kondoh S, Jiang JX, Johnson ML, Bonewald LF. Mechanical induction of PGE2 in osteocytes blocks glucocorticoid-induced apoptosis through both the β-catenin and PKA pathways. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2657-2668 [PMID: 20578217 DOI: 10.1002/jbmr.168]
32 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Wang Q, Jiang H, Zhang L, Kronenberg M, Yan J, Miller D, Zhang HG. Intestinal mucus-derived nanoparticle-mediated activation of Wnt/β-catenin signaling plays a role in induction of liver natural killer T cell anergy in mice. *Hepatology* 2013; 57: 1250-1261 [PMID: 22991247 DOI: 10.1002/hep.26086]
33 Tomita H, Takaishi S, Menheniott TR, Yang X, Shibata W, Jin G, Betz KS, Kawakami K, Minamoto T, Tomasetto C, Rio MC, Lerkowit N, Varro A, Giraud AS, Wang TC. Inhibition of gastric carcinogenesis by the hormone gastrin is mediated by suppression of TFF1 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2011; 140: 879-891 [PMID: 21111741 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.037]
34 Soutto M, Chen Z, Saleh MA, Katsha A, Zhu S, Zaika A, Belkhiri A, El-Rifai W. TFF1 activates p53 through down-regulation of miR-504 in gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 5663-5673 [PMID: 25015107]
35 Viby NE, Nexø E, Kissow H, Andreassen H, Clementsen P, Thim L, Poulsen SS. Trefoil factors (TFFs) are increased in bronchioalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive lung disease (COPD). *Peptides* 2015; 63: 90-95 [PMID: 25445610 DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.026]
36 Tu S, Chi AL, Lim S, Cui G, Dubeykovskaya Z, Ai W, Fleming JV, Takaishi S, Wang TC. Gastrin regulates the TFF2 promoter through gastrin-responsive cis-acting elements and multiple signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1726-G1737 [PMID: 17332476 DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2006]
37 Shi Y, Chen GB, Huang QW, Chen X, Liu JJ, Xu W, Huang XX, Liu YP, Xiao CX, Wu DC, Guleng B, Ren JL. miR218-5p regulates the proliferation of gastric cancer cells by targeting TFF1 in an Erk1/2-dependent manner. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 970-979 [PMID: 25652124 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.01.016]
38 Soutto M, Peng D, Katsha A, Chen Z, Piazuelo MB, Washington MK, Belkhiri A, Correa P, El-Rifai W. Activation of β-catenin signalling by TFF1 loss promotes cell proliferation and gastric tumorigenesis. *Gut* 2014 Aug 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25107557 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307191]
39 Hayakawa Y, Fox JG, Gonda T, Worthley DL, Muthupalani S, Wang TC. Mouse models of gastric cancer. *Cancers* (Basel) 2013; 5: 92-130 [PMID: 24216700 DOI: 10.3390/cancers5010092]
40 Poussin K, Pilati C, Couchy G, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Bacq Y, Paradis V, Leteurtre E, Sturm N, Ramos J, Guettier C, Bardier-Dupas A, Boulai A, Wendum D, Selves J, Izard T, Nault JC, Zucman-Rossi J. Biochemical and functional analyses of gp130 mutants unveil JAK1 as a novel therapeutic target in human inflammatory hepatocellular adenoma. *Oncoimmunology* 2013; 2: e27090 [PMID: 24501689 DOI: 10.4161/onci.27090]
41 Ernst M, Thiem S, Nguyen PM, Eissmann M, Putoczki TL. Epithelial gp130/Stat3 functions: an intestinal signaling node in health and disease. *Semin Immunol* 2014; 26: 29-37 [PMID: 24434062 DOI: 10.1016/j.smim.2013.12.006]
42 Padró M, Mejías-Luque R, Cobler L, Garrido M, Pérez-Garay M, Puig S, Peracaula R, de Bolós C. Regulation of glycosyltransferases and Lewis antigens expression by IL-1β and IL-6 in human gastric cancer cells. *Glycoconj J* 2011; 28: 99-110 [PMID: 21365246 DOI: 10.1007/s10719-011-9327-4]
43 Lee IO, Kim JH, Choi YJ, Pillinger MH, Kim SY, Blaser MJ, Lee YC. Helicobacter pylori CagA phosphorylation status determines the gp130-activated SHP2/ERK and JAK/STAT signal transduction pathways in gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 16042-16050 [PMID: 20348091 DOI: 10.1074/jbc.M110.111054]
44 Krueger S, Roessner A, Kuester D. Murine models of H. pylori-induced gastritis and gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 599-607 [PMID: 22014883 DOI: 10.1016/j.prp.2011.09.005]
45 Giraud AS, Menheniott TR, Judd LM. Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 889-901 [PMID: 22834702 DOI: 10.1517/14728222.2012.709238]
46 Terry NA, Walp ER, Lee RA, Kaestner KH, May CL. Impaired enteroendocrine development in intestinal-specific Islet1 mouse mutants causes impaired glucose homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G979-G991 [PMID: 25214396 DOI: 10.1152/ajpgi.00390.2013]
47 Solorzano C, Villafuerte D, Meda K, Cevikbas F, Bráz J, Sharif-Naeini R, Juarez-Salinas D, Llewellyn-Smith IJ, Guan Z, Basbaum AI. Primary afferent and spinal cord expression of gastrin-releasing peptide: message, protein, and antibody concerns. *J Neurosci* 2015; 35: 648-657 [PMID: 25589759 DOI: 10.1523/jneurosci.2955-14.2015]
48 Feng R, Aihara E, Kenny S, Yang L, Li J, Varro A, Montrose MH, Shroyer NF, Wang TC, Shivdasani RA, Zavros Y. Indian Hedgehog mediates gastrin-induced proliferation in stomach of adult mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 655-666.e9 [PMID: 24859162 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.006]
49 Walker AK, Park WM, Chuang JC, Perello M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Zigman JM. Characterization of gastric and neuronal

名词解释
转基因动物：通过基因工程技术，将目的基因导入动物体内，目的基因在动物体内能够成功表达，并且能够将目地基因稳定遗传给后代的一类动物.

同行评价

该文介绍了相关领域的最新进展情况, 文章结构清晰、语言流畅、综述了近年来裸鼠转基因GC模型的研究状况, 对读者了解相关内容有一定帮助.

histaminergic populations using a transgenic mouse model. *PLoS One* 2013; 8: e60276 [PMID: 23555941 DOI: 10.1371/journal.pone.0060276]

50 Kupari J, Rossi J, Herzig KH, Airaksinen MS. Lack of cholinergic innervation in gastric mucosa does not affect gastrin secretion or basal acid output in neurturin receptor GFRα2 deficient mice. *J Physiol* 2013; 591: 2175-2188 [PMID: 23339174 DOI: 10.1113/jphysiol.2012.246801]

51 Cayrol C, Bertrand C, Kowalski-Chauvel A, Daulhac L, Cohen-Jonathan-Moyal E, Ferrand A, Seva C. αv integrin: a new gastrin target in human pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4488-4495 [PMID: 22110279 DOI: 10.3748/wjg.v17.i40.4488]

52 Ferrand A, Lachal S, Bramante G, Kovac S, Shulkes A, Baldwin GS. Stimulation of proliferation in the colorectal mucosa by gastrin precursors is blocked by desferrioxamine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G220-G227 [PMID: 20395538 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2010]

53 Drouyer E, LeSauter J, Hernandez AL, Silver R. Specializations of gastrin-releasing peptide cells of the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol* 2010; 518: 1249-1263 [PMID: 20151358 DOI: 10.1002/cne.22272]

54 Takaishi S, Tu S, Dubeykovskaya ZA, Whary MT, Muthupalani S, Rickman BH, Rogers AB, Lertkowit N, Varro A, Fox JG, Wang TC. Gastrin is an essential cofactor for helicobacter-associated gastric corpus carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Am J Pathol* 2009; 175: 365-375 [PMID: 19556515 DOI: 10.2353/ajpath.2009.081165]

55 Sakamoto H, Saito K, Marie-Luce C, Raskin K, Oti T, Satoh K, Tamura K, Sakamoto T, Mhaouty-Kodja S. Androgen regulates development of the sexually dimorphic gastrin-releasing peptide neuron system in the lumbar spinal cord: evidence from a mouse line lacking androgen receptor in the nervous system. *Neurosci Lett* 2014; 558: 109-114 [PMID: 24211692 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.068]

56 Arapis K, Cavin JB, Gillard L, Cluzeaud F, Lettéron P, Ducroc R, Le Beyec J, Hourseau M, Couvelard A, Marmuse JP, Le Gall M, Bado A. Remodeling of the residual gastric mucosa after roux-en-y gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in diet-induced obese rats. *PLoS One* 2015; 10: e0121414 [PMID: 25822172 DOI: 10.1371/journal.pone.0121414]

57 Petersen CP, Weis VG, Nam KT, Sousa JF, Fingleton B, Goldenring JR. Macrophages promote progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia after acute loss of parietal cells. *Gastroenterology* 2014; 146: 1727-1738.e8 [PMID: 24534633 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.007]

58 Yamamura H, Cole WC, Kita S, Hotta S, Murata H, Suzuki Y, Ohya S, Iwamoto T, Imaizumi Y. Overactive bladder mediated by accelerated Ca2+ influx mode of Na+/Ca2+ exchanger in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305: C299-C308 [PMID: 23703524 DOI: 10.1152/ajpcell.00065.2013]

59 Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P, Harline M, Boivin GP, Stemmermann G, Duffy JJ, Doetschman T, Miller ML, Shull GE. Targeted disruption of the murine Na+/H+ exchanger isoform 2 gene causes reduced viability of gastric parietal cells and loss of net acid secretion. *J Clin Invest* 1998; 101: 1243-1253 [PMID: 9502765 DOI: 10.1172/jci1249]

60 Nguyen N, Kozer-Gorevich N, Gliddon BL, Smolka AJ, Clayton AH, Gleeson PA, van Driel IR. Independent trafficking of the KCNQ1 K+ channel and H+-K+-ATPase in gastric parietal cells from mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G157-G166 [PMID: 23154976 DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2012]

61 Rotte A, Pasham V, Mack AF, Bhandaru M, Qadri SM, Eichenmüller M, Ruth P, Lang F. Ca2+ activated K+ channel Kca3.1 as a determinant of gastric acid secretion. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 597-604 [PMID: 21691077 DOI: 10.1159/000329981]

62 Chandra M, Zhou H, Li Q, Muallem S, Hofmann SL, Soyombo AA. A role for the Ca2+ channel TRPML1 in gastric acid secretion, based on analysis of knockout mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 857-867 [PMID: 21111738 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.040]

63 Karam SM. Mouse models demonstrating the role of stem/progenitor cells in gastric carcinogenesis. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2010; 15: 595-603 [PMID: 20036835]

64 Zavros Y, Waghray M, Tessier A, Bai L, Todisco A, L Gumucio D, Samuelson LC, Dlugosz A, Merchant JL. Reduced pepsin A processing of sonic hedgehog in parietal cells precedes gastric atrophy and transformation. *J Biol Chem* 2007; 282: 33265-33274 [PMID: 17872943 DOI: 10.1074/jbc.M707090200]

65 Syu LJ, El-Zaatari M, Eaton KA, Liu Z, Tetarbe M, Keeley TM, Pero J, Ferris J, Wilbert D, Kaatz A, Zheng X, Qiao X, Grachtchouk M, Gumucio DL, Merchant JL, Samuelson LC, Dlugosz AA. Transgenic expression of interferon-γ in mouse stomach leads to inflammation, metaplasia, and dysplasia. *Am J Pathol* 2012; 181: 2114-2125 [PMID: 23036899 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.017]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2761

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2761-2767
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

HLA-B关联转录因子3在免疫相关疾病中的作用

马 娜, 周力为, 李林静, 李 展, 冯百岁

马娜, 周力为, 李林静, 李展, 冯百岁, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000
马娜, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的基础和临床研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070288, 81270452
河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201001004
河南省医学科技学术带头人出国培训计划基金资助项目, No. 201201013
作者贡献分布: 本文综述由马娜撰写; 周力为与李林静收集资料; 李展翻译; 冯百岁审校.
通讯作者: 冯百岁, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
fbs163@163.com
电话: 0371-66916927
收稿日期: 2015-04-04 修回日期: 2015-04-27
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Role of HLA-B associated transcript 3 in immune diseases

Na Ma, Li-Wei Zhou, Lin-Jing Li, Zhan Li, Bai-Sui Feng

Na Ma, Li-Wei Zhou, Lin-Jing Li, Zhan Li, Bai-Sui Feng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070288 and 81270452; Medical Science and Technology Foundation of He'nan Province, No. 201001004; the Medical Science and Technology Leader Overseas Training Foundation of He'nan Province, No. 201201013
Correspondence to: Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. fbs163@163.com
Received: 2015-04-04 Revised: 2015-04-27
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

Abstract

HLA-B associated transcript 3 (BAT3/Scythe/BAG6) is a member of the BAG protein family which can regulate the cell cycle. Recently, BAT3 has also been identified to have immunoregulatory function through kinds of mechanisms. First, BAT3 can promote the maturation of dendritic cells (DCs), the activity of macrophages and the expression of major histocompatibility complex (MHC)-Ⅱ on antigen presenting cells (APCs) to regulate chronic inflammation. Second, BAT3 can suppress T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (Tim-3)-mediated cell death and exhaustion of T helper cell type 1 (Th1) to exacerbate autoimmune diseases. Finally, BAT3 can regulate the cytotoxicity of natural killer cells (NKs) in a NKp30-dependent manner to play a part in tumor immune evasion and tumor rejection. Further details about BAT3 and its involvement in immunity and immunity-associated diseases will benefit the novel strategy for treatment of immune diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: BAT3; Inflammation; Autoimmune disease; Tumor immunity

Ma N, Zhou LW, Li LJ, Li Z, Feng BS. Role of HLA-B associated transcript 3 in immune diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2761-2767 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2761.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2761

摘要

HLA-B关联转录因子3(HLA-B associated transcript 3, BAT3/Scythe/BAG6)是BAG蛋白家族一员. 近几年发现他除调控细胞周期

背景资料
HLA-B关联转录因子3(HLA-B associated transcript 3, BAT3/Scythe/BAG6)是BAG蛋白家族的一员, 过去研究普遍认为他在调控凋亡、细胞周期、细胞内质量控制、蛋白质折叠和基因损伤修复中发挥作用. 而最近的研究发现BAT3以多种机制在免疫调节方面也发挥了重要的作用.

同行评议者
崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

研发前沿

免疫相关疾病一直是近年研究的热点, 这一类疾病与免疫失调密切相关. 而BAT3可介导的辅助性T细胞(T helper cells, Th)1凋亡, 并调节Tim-3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3)/半乳凝素-9(galectin-9, Gal-9)通路. 而与炎症性肠病等很多慢性炎症相关的BAT3/Tim-3/Gal-9通路可能成为今后免疫和炎症领域的研究热点. BAT3也与多种肿瘤免疫逃逸相关, 肿瘤患者BAT3变异的存在有望为肿瘤早期诊断提供帮助.

外还以多种机制参与机体免疫调控, 通过促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)成熟、巨噬细胞的活性及抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-Ⅱ的表达来调节慢性炎症; 细胞内表达的BAT3抑制Tim-3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3)介导的辅助性T细胞(T helper cells, Th)1凋亡, 加重自身免疫性疾病; 肿瘤细胞分泌的BAT3依赖天然杀伤细胞(natural killer cell, NK)p30调节NKs的毒性, 参与肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤排斥. 进一步了解BAT3及其与免疫调控和免疫相关疾病的研究进展有利于为免疫相关疾病的治疗带来新的方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: BAT3; 炎症; 自身免疫性疾病; 肿瘤免疫

核心提示: 近年发现HLA-B关联转录因子3(HLA-B associated transcript 3, BAT3/Scythe/BAG6)可调控免疫: 促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)成熟、巨噬细胞的活性和抗原提呈细胞(antigen presenting cell)主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex)-Ⅱ的表达, 调节机体炎症; 与Tim-3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3)结合, 抑制其介导的Th1细胞凋亡, 也加重了实验性自身免疫性脑脊髓膜炎等自身免疫性疾病; 以天然杀伤细胞(natural killer cell, NK)p30依赖的方式参与肿瘤免疫逃逸和肿瘤排斥.

马娜, 周力为, 李林静, 李展, 冯百岁. HLA-B关联转录因子3在免疫相关疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2761-2767 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2761.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2761

0 引言

机体免疫系统分为相互联系的固有免疫和适应性免疫, 固有免疫细胞如天然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和巨噬细胞等; 适应性免疫细胞如T细胞和B细胞[1]. 其中DCs和巨噬细胞参与抗原入侵后的抗原提呈[1,2]; 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和辅助性T细胞(T helper cells, Th)参与机体免疫稳定; NKs是免疫监视的主力军. 这些免疫细胞作为炎症反应的执行者, 其功能和状态与感染、自身免疫性疾病、肿瘤密切相关[3]. 1989年Spies等[4]发现染色体6p21.3位点与HLA-B结合并命名为HLA-B关联转录因子(HLA-B associated transcript), 其编码的蛋白称为BAG蛋白家族. HLA-B关联转录因子3(HLA-B associated transcript 3, BAT3/Scythe/BAG6)是BAG蛋白家族的一员, 由*bat3*编码, 早期研究发现他可以调控凋亡、细胞周期、细胞内蛋白的质量控制及基因修复[5-8]. 而近期发现BAT3可以通过促进DCs成熟和巨噬细胞的活性及二者主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-Ⅱ的表达来调节机体免疫防御, 与结核病等炎症有关; BAT3抑制Tim-3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3)介导的Th1细胞凋亡, 打破免疫自稳, 加重小鼠实验性脑脊髓炎等自身免疫性疾病; 肿瘤细胞分泌的BAT3通过NKs细胞表面的毒性受体调节NKs的毒性, 参与肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤排斥[9-13]. 这为慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤的治疗带来契机, BAT3有望成为新的治疗靶点. 现就BAT3与免疫调控间的研究现状作一综述.

1 BAT3结构和功能

人BAT3全长1126个氨基酸, 约140 kDa, 由C-末端的BAG域(BAG domain)、BAG域上游的二联体核定位信号(nuclear localization signal, NLS)和N-末端的泛素结构域(ubiquitin-like domain, UBL domain)组成, 这些结构域排列在富含脯氨酸的TXSEEX重复序列上[14]. BAG域由250个氨基酸组成, 是已发现的BAG家族蛋白BAG1-9共有的保守序列[14]. 单核细胞、DCs和NKs等免疫细胞及HeLa和肝癌细胞等肿瘤细胞中检测到BAT3[15]. 其细胞内定位广泛, 细胞核中的BAT3可以调节组蛋白的翻译后修饰和基因表达; 其NLS序列突变可诱导BAT3从核内排出, 在胞质中与UBLA4, TRC35结合成三聚体负责疏水蛋白的组装, 蛋白酶的降解, 参与细胞蛋白的定位及对多肽链的质量控制; Derlin2可将细胞质中的BAT3招募到内质网膜, 指导错构蛋白从内质网排出和降解[7,16-18]. 最近发现DCs和肿瘤细胞可释放含有BAT3的外泌体, 参与对肿瘤细胞的免疫监视; DCs细胞膜上的BAT3可以通

过与NKp30和NKp44结合激活NKs的细胞毒性, 调节DCs成熟[9,11].

2 BAT3与炎症

当外来细菌和病毒等入侵机体时, 固有免疫作为第一道防线, 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC), 如DCs和巨噬细胞, 摄取外来抗原加工处理后, 通过MHC-Ⅱ提呈到细胞表面, 识别和激活适应性免疫细胞, 通过体液免疫和细胞免疫杀死入侵的病菌[1]. 在这个过程中, DCs和巨噬细胞的功能状态与免疫防御密切相关[19]. 而研究发现BAT3可调节DCs和巨噬细胞的活性.

2.1 BAT3促进DCs成熟 当受到各种炎症因子和细菌分泌的脂多糖等刺激时未成熟树突状细胞(immature dendritic cells, iDCs)分化为成熟树突状细胞(mature dendritic cells, mDCs), 表达更多的MHC-Ⅰ, 发挥更强的抗原提呈作用, 分泌更多的炎性因子激活NKs; 反过来, NKs识别并杀死iDCs, 促进DC成熟[20,21]. 但在诱导DCs成熟的过程中, DCs和NKs的通讯机制未明, 直到最近发现iDCs除分泌BAT3外, 细胞核、细胞膜上也分布有BAT3, 且膜上的BAT3与MHC-Ⅰ共定位, 可作为NKp30的配体激活NKs, 启动细胞毒作用杀伤iDCs, 而mDCs表达的大量MHC-Ⅰ从而避免了凋亡[20]. 猜测iDCs和mDCs上表达的MHC-Ⅰ类分子数量不同或结构不同, 影响了BAT3与MHC-Ⅰ共表达在细胞膜上, 从而导致BAT3介导的NKp30依赖的iDCs的凋亡. 此外, 当iDCs与NKs共培养时可诱导CD86的上调, 而加入可溶性的BAT3会使上调的CD86减少, 这说明BAT3对NKs介导的DCs的成熟有密切影响[9]. 通过诱导iDCs的凋亡, 选择了一类更有效的DCs群, 发挥更有力的免疫防御作用[22]. 但是关于BAT3如何结合在DCs细胞膜上仍是未知数.

2.2 BAT3调节APC上MHC-Ⅱ表达 MHC-Ⅱ由*HLA-Ⅱ*编码, 将细胞内吞噬的外源性抗原加工处理后以肽段的形式提呈到细胞表面[23]. γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)诱导的Ⅱ类分子反式激活因子(class Ⅱ transactivator, CⅡTA)促进启动子组蛋白乙酰化, 在转录水平上诱导MHC-Ⅱ的表达, 而在表达MHC-Ⅱ的肿瘤细胞及原代人类巨噬细胞中, IFN-γ刺激同步上调CⅡTA和BAT3的表达, 同时在荧光镜下观察到了CⅡTA和BAT3的共移位[24]. 然而, BAT3调节CⅡTA的分子机制不明, 且BAT3的过表达不会改变CⅡTA的表达.

2.3 BAT3调节巨噬细胞活性 在体外研究[11]中发现热休克的巨噬细胞合成并分泌BAT3, 反过来可以下调IFN-γ和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的一氧化氮和炎细胞因子的分泌. 在结核杆菌感染的巨噬细胞发生早期分泌性抗原靶-6(early secreted antigenic target-6, ESAT-6)诱导的凋亡, 同时诱导一过性BAT3表达, BAT3与抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, BCL-2)作用, 拮抗ESAT-6诱导的凋亡[10].

2.4 抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路 NF-κB信号通路参与结肠炎等多种炎症调控, 该信号通路被激活后, 导致大量促炎因子和炎性介质的分泌, 加重炎症[25-28]. 研究[29]发现BAT3抑制NF-κB通路的DNA结合能力, 显著抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)依赖的白介素-6(interleukin 6, *IL-6*)、*MCP1*和*A20*的转录. 此外, BAT3 rs3117582单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的编码序列的可变性与肺结核和川崎病的遗传易感性相关[30,31].

3 BAT3与自身免疫性疾病

Tim-3是表达在Th1和Tc1等免疫细胞膜上的抑制性受体, 诱导T细胞免疫耐受, 与Th1介导的疾病密切相关[32]. BAT3可与Tim-3的胞内段尾部△271-281结合, 抑制半乳凝素-9(galectin-9, Gal-9)介导的Th1死亡, 促进Th1增殖和促炎因子合成. Gal-9可通过Tim-3尾部第256和263个残基的磷酸化作用介导BAT3从Tim-3的尾部释放, 且在不表达Tim-3的细胞中BAT3的表达量远低于表达Tim-3的细胞, 推测Tim-3可诱导BAT3的表达[12]. 将BAT3过表达的Th1细胞转给$Rag^{-/-}$小鼠导致IFN-γ和IL-2增多, 此外, 将$Bat3^{-/-}$小鼠胎肝细胞转给$Rag^{-/-}$小鼠可显著缓解小鼠的实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE), 且BAT3缺失导致外周血中出现$Tim\text{-}3^{high}IFN\text{-}\gamma^{low}CD4^{+}$细胞(耗竭型T细胞), IFN-γ和IL-2降低, Tim-3和IL-10升高.

研究[33]表明BAT3与多发性硬化(multiple

相关报道
Rangachari等研究发现, 在实验性脑脊髓膜炎小鼠中BAT3可以通过抑制Tim-3介导的T细胞凋亡和耗竭, 促进T细胞免疫反应和自身免疫性疾病的发生. 这可能预示着一条新的调节免疫反应的通路-BAT3/Tim-3/Gal-9通路.

创新盘点

针对最近几年BAT3在免疫调节方面的研究进行了整理总结, 并提炼概括为在炎症、自身免疫性疾病和肿瘤中发挥调节作用的具体机制. 对这些疾病的基础研究和临床诊治提供了新思路.

sclerosis, MS)的临床分型密切相关. MS是由自我攻击的髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)特异的T细胞介导的中枢神经系统的炎症和脱髓鞘. 在良性多发性硬化中, Gal-9/Tim-3相互作用促进MBP特异性的T细胞的凋亡; 而在进展型多发性硬化中, BAT3与Tim-3的作用减缓了T细胞的凋亡. 预示着BAT3可能致使该病由良性向进展性转变; 而BAT3的封闭则可能促进疾病向良性转变. 各种体内外和临床实验都表明, BAT3可以抵抗Gal-9/Tim-3的抑制作用, 促进Th1介导的各种炎症反应. BAT3与Tim-3的相互作用有望成为多种自身免疫性和炎症性疾病的治疗靶点.

此外, 在小鼠雄性不育模型中观察到BAT3诱导PXT1恢复定位到核中, 抑制胚胎细胞凋亡[34]. 除之前研究[21,35]发现的BAT3与风湿性关节炎、重症肌无力和1型糖尿病之间的关系外, 最近研究[36]发现BAT3与帕金森病的发病率有关. 此外, 在发生造血干细胞移植后的排斥反应的患者存在BAT2和BAT3位点的多形性, 推测BAT3与移植排斥反应的发生有关[37]. Etokebe等[38]发现大关节(髋、膝)骨性关节炎与6号染色体上BAG6 rs3117582 SNP和*FAM46A*基因的第二个外显子的VNTR的多形性有关. Yang等[39]在替考拉宁和万古霉素连续治疗引起的Steven-Johnson综合征的患者中发现存在MUC21 rs2844682和BAG6 rs750332的变异.

4 BAT3与肿瘤

NKs是固有免疫系统的关键组成, 通过其表面的激活型和抑制型受体与靶细胞表面特异性配体的结合来对这些细胞进行识别和防御功能, 从而抵抗肿瘤, 病毒和细菌感染的细胞, 这个过程称为免疫监视[40-42]. 肿瘤细胞免疫逃逸的机制之一便是肿瘤细胞分泌可溶性配体, 结合并激活NKs和T细胞上的NK细胞受体成员2D(natural killer group 2, member D, NKG2D)受体, 使这些细胞对肿瘤细胞不敏感[43,44]. 最近研究[45]发现重组的可溶性片段MULT1, 作为NKG2D的高亲和力受体却引起了NKs的激活和肿瘤排斥. 除NKG2D受体外, 自然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptors, NCRs)是NKs表面激活型受体的一小类, 由NKp30、NKp44及NKp46组成[46]. 多发性骨髓瘤模型中发现肿瘤细胞分泌的BAT3可以激活NKp30依赖的细胞毒性, 引起肿瘤排斥[9]. 而慢性淋巴细胞白血病模型中肿瘤细胞释放的BAT3, 其C-端BAG域与NKs表面NKp30受体结合, 却抑制NKs的细胞毒性作用, 导致了肿瘤免疫逃逸[21,47]. 这看似相反的作用, 可能与BAT3、NKG2D及NKp30的修饰有关. 概括来说, BAT3调控NKs的细胞毒性, 参与肿瘤免疫逃逸和免疫监视. 在全基因组关联分析中发现15q6p(BAT3-MSH5)和肺癌风险相关, 另一项Meta分析表明BAT3 rs1052486和rs3117582的基因多态性与肺癌风险有关[48,49]. 染色体6p21.33和6p22.1的变异与中国人群中非吸烟者小细胞肺癌有关[50]. 最近的一项实验[51]发现, 挪威人的非吸烟者小细胞肺癌患者有BAT3 rs3117582 SNP变异, 且去除年龄和性别的影响后, BAT3的多形性可以作为挪威人和克罗地亚-挪威人的非小细胞肺癌的预测因子. 这预示着研制针对BAT3的肿瘤疫苗可能成为新的肿瘤治疗靶点.

5 结论

近年发现BAT3可调控免疫, 膜结合型的BAT3可促进DCs的成熟、巨噬细胞的活性和APC上MHC-Ⅱ的表达, 调节机体对病菌的防御能力和炎症; 细胞内的BAT3与Tim-3结合, 抑制其介导的Th1细胞凋亡, 也加重了EAE和MS等自身免疫性疾病; 可溶性和分泌性的BAT3以NKp30依赖的方式参与肿瘤免疫逃逸和肿瘤排斥. 然而关于BAT3的表达调控、如何在各种亚细胞结构中穿梭、在肿瘤研究中出现的矛盾结果等都需要进一步研究解决. 而BAT3与慢性炎症、自身免疫性疾病、肿瘤的关系还需要更多更深入的研究来证实和阐释, 有望成为新的治疗靶点.

6 参考文献

1 Gasteiger G, Rudensky AY. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 631-639 [PMID: 25132095 DOI: 10.1038/Nri3726]

2 McKenzie AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-374 [PMID: 25238094 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.006]

3 Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517: 293-301 [PMID: 25592534 DOI: 10.1038/Nature14189]

4 Spies T, Blanck G, Bresnahan M, Sands J,

Strominger JL. A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science* 1989; 243: 214-217 [PMID: 2911734 DOI: 10.1126/science.2911734]
5 Yong ST, Wang XF. A novel, non-apoptotic role for Scythe/BAT3: a functional switch between the pro- and anti-proliferative roles of p21 during the cell cycle. *PLoS One* 2012; 7: e38085 [PMID: 22761665 DOI: 10.1371/journal.pone.0038085]
6 Preta G, Fadeel B. AIF and Scythe (Bat3) regulate phosphatidylserine exposure and macrophage clearance of cells undergoing Fas (APO-1)-mediated apoptosis. *PLoS One* 2012; 7: e47328 [PMID: 23077592 DOI: 10.1371/journal.pone.0047328]
7 Rodrigo-Brenni MC, Gutierrez E, Hegde RS. Cytosolic quality control of mislocalized proteins requires RNF126 recruitment to Bag6. *Mol Cell* 2014; 55: 227-237 [PMID: 24981174 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.05.025]
8 Krenciute G, Liu S, Yucer N, Shi Y, Ortiz P, Liu Q, Kim BJ, Odejimi AO, Leng M, Qin J, Wang Y. Nuclear BAG6-UBL4A-GET4 complex mediates DNA damage signaling and cell death. *J Biol Chem* 2013; 288: 20547-20557 [PMID: 23723067 DOI: 10.1074/jbc.M112.443416]
9 Binici J, Hartmann J, Herrmann J, Schreiber C, Beyer S, Güler G, Vogel V, Tumulka F, Abele R, Mäntele W, Koch J. A soluble fragment of the tumor antigen BCL2-associated athanogene 6 (BAG-6) is essential and sufficient for inhibition of NKp30 receptor-dependent cytotoxicity of natural killer cells. *J Biol Chem* 2013; 288: 34295-34303 [PMID: 24133212 DOI: 10.1074/jbc.M113.483602]
10 Grover A, Izzo AA. BAT3 regulates Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6-mediated apoptosis of macrophages. *PLoS One* 2012; 7: e40836 [PMID: 22808273 DOI: 10.1371/journal.pone.0040836]
11 Marchesi M, Andersson E, Villabona L, Seliger B, Lundqvist A, Kiessling R, Masucci GV. HLA-dependent tumour development: a role for tumour associate macrophages? *J Transl Med* 2013; 11: 247 [PMID: 24093459 DOI: 10.1186/1479-5876-11-247]
12 Rangachari M, Zhu C, Sakuishi K, Xiao S, Karman J, Chen A, Angin M, Wakeham A, Greenfield EA, Sobel RA, Okada H, McKinnon PJ, Mak TW, Addo MM, Anderson AC, Kuchroo VK. Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3–mediated cell death and exhaustion. *Nat Med* 2012; 18: 1394-1400 [PMID: 22863785 DOI: 10.1038/Nm.2871]
13 Horton NC, Mathew PA. NKp44 and Natural Cytotoxicity Receptors as Damage-Associated Molecular Pattern Recognition Receptors. *Front Immunol* 2015; 6: 31 [PMID: 25699048 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00031]
14 Mock JY, Chartron JW, Zaslaver M, Xu Y, Ye Y, Clemons WM. Bag6 complex contains a minimal tail-anchor-targeting module and a mock BAG domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 106-111 [PMID: 25535373 DOI: 10.1073/pnas.1402745112]
15 Kämper N, Kessler J, Temme S, Wegscheid C, Winkler J, Koch N. A novel BAT3 sequence generated by alternative RNA splicing of exon 11B displays cell type-specific expression and impacts on subcellular localization. *PLoS One* 2012; 7: e35972 [PMID: 22558287 DOI: 10.1371/journal.pone.0035972]
16 Darby JF, Krysztofinska EM, Simpson PJ, Simon AC, Leznicki P, Sriskandarajah N, Bishop DS, Hale LR, Alfano C, Conte MR, Martínez-Lumbreras S, Thapaliya A, High S, Isaacson RL. Solution structure of the SGTA dimerisation domain and investigation of its interactions with the ubiquitin-like domains of BAG6 and UBL4A. *PLoS One* 2014; 9: e113281 [PMID: 25415308 DOI: 10.1371/journal.pone.0113281]
17 Hessa T, Sharma A, Mariappan M, Eshleman HD, Gutierrez E, Hegde RS. Protein targeting and degradation are coupled for elimination of mislocalized proteins. *Nature* 2011; 475: 394-397 [PMID: 21743475 DOI: 10.1038/nature10181]
18 Xu Y, Liu Y, Lee JG, Ye Y. A ubiquitin-like domain recruits an oligomeric chaperone to a retrotranslocation complex in endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem* 2013; 288: 18068-18076 [PMID: 23665563 DOI: 10.1074/jbc.M112.449199]
19 Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 2015; 16: 343-353 [PMID: 25789684 DOI: 10.1038/Ni.3123]
20 Ferlazzo G, Moretta L. Dendritic cell editing by natural killer cells. *Crit Rev Oncog* 2014; 19: 67-75 [PMID: 24941374 DOI: 10.1615/CritRevOncog.2014010827]
21 Binici J, Koch J. BAG-6, a jack of all trades in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 1829-1837 [PMID: 24305946 DOI: 10.1007/s00018-013-1522-y]
22 Dudek AM, Martin S, Garg AD, Agostinis P. Immature, semi-mature, and fully mature dendritic cells: toward a dc-cancer cells interface that augments anticancer immunity. *Front Immunol* 2013; 4: 438 [PMID: 24376443 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00438]
23 Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 719-730 [PMID: 25324123 DOI: 10.1038/Nri3754]
24 Kämper N, Franken S, Temme S, Koch S, Bieber T, Koch N. γ-Interferon-regulated chaperone governs human lymphocyte antigen class II expression. *FASEB J* 2012; 26: 104-116 [PMID: 21940994 DOI: 10.1096/Fj.11-189670]
25 MaruYama T. The nuclear IκB family of proteins controls gene regulation and immune homeostasis. *Int Immunopharmacol* 2015 Apr 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25887265 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.03.053]
26 Gambhir S, Vyas D, Hollis M, Aekka A, Vyas A. Nuclear factor kappa B role in inflammation associated gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3174-3183 [PMID: 25805923 DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3174]
27 Jeong JJ, Kim KA, Jang SE, Woo JY, Han MJ, Kim DH. Orally administrated Lactobacillus pentosus var. plantarum C29 ameliorates age-

应用要点

本文中提到的BAT3在慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤中发挥的作用, 都很有应用价值, 有望成为治疗这些疾病的新靶点. 进一步研究BAT3有关的机制和开发相关药物, 对临床诊断和治疗有指导意义.

名词解释

免疫调节: 本文中指体内外各种信号分子通过不同的信号通路调节免疫分子、免疫细胞的活性, 从而调节机体免疫力的过程;

Tim-3/Gal-9通路: 近年来发现的, 在Th1等细胞内存在的一条免疫调节通路, 细胞外表达Gal-9, 识别结合Th1膜上的Tim-3, 启动Th1细胞的耗竭和凋亡;

肿瘤免疫逃逸: 肿瘤细胞以各种不同于普通细胞的机制逃避了机体的免疫监视作用, 无法通过机体免疫监视识别和清除.

dependent colitis by inhibiting the nuclear factor-kappa B signaling pathway via the regulation of lipopolysaccharide production by gut microbiota. *PLoS One* 2015; 10: e0116533 [PMID: 25689583 DOI: 10.1371/journal.pone.0116533]

28 Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, Kaarniranta K, Salminen A. Antagonistic crosstalk between NF-κB and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal* 2013; 25: 1939-1948 [PMID: 23770291 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007]

29 Katsori AM, Palagani A, Bougarne N, Hadjipavlou-Litina D, Haegeman G, Vanden Berghe W. Inhibition of the NF-κB signaling pathway by a novel heterocyclic curcumin analogue. *Molecules* 2015; 20: 863-878 [PMID: 25580684 DOI: 10.3390/molecules20010863]

30 Etokebe GE, Bulat-Kardum L, Munthe LA, Balen S, Dembic Z. Association of variable number of tandem repeats in the coding region of the FAM46A gene, FAM46A rs11040 SNP and BAG6 rs3117582 SNP with susceptibility to tuberculosis. *PLoS One* 2014; 9: e91385 [PMID: 24625963 DOI: 10.1371/journal.pone.0091385]

31 Hsieh YY, Lin YJ, Chang CC, Chen DY, Hsu CM, Wang YK, Hsu KH, Tsai FJ. Human lymphocyte antigen B-associated transcript 2, 3, and 5 polymorphisms and haplotypes are associated with susceptibility of Kawasaki disease and coronary artery aneurysm. *J Clin Lab Anal* 2010; 24: 262-268 [PMID: 20626023 DOI: 10.1002/jcla.20409]

32 Han G, Chen G, Shen B, Li Y. Tim-3: an activation marker and activation limiter of innate immune cells. *Front Immunol* 2013; 4: 449 [PMID: 24339828 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00449]

33 Saresella M, Piancone F, Marventano I, La Rosa F, Tortorella P, Caputo D, Rovaris M, Clerici M. A role for the TIM-3/GAL-9/BAT3 pathway in determining the clinical phenotype of multiple sclerosis. *FASEB J* 2014; 28: 5000-5009 [PMID: 25091272 DOI: 10.1096/fj.14-258194]

34 Kaczmarek K, Studencka M, Meinhardt A, Wieczerzak K, Thoms S, Engel W, Grzmil P. Overexpression of peroxisomal testis-specific 1 protein induces germ cell apoptosis and leads to infertility in male mice. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 1766-1779 [PMID: 21460186 DOI: 10.1091/mbc.E09-12-0993]

35 Lee JG, Ye Y. Bag6/Bat3/Scythe: a novel chaperone activity with diverse regulatory functions in protein biogenesis and degradation. *Bioessays* 2013; 35: 377-385 [PMID: 23417671 DOI: 10.1002/bies.201200159]

36 Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010; 42: 781-785 [PMID: 20711177 DOI: 10.1038/ng.642]

37 Piras IS, Angius A, Andreani M, Testi M, Lucarelli G, Floris M, Marktel S, Ciceri F, La Nasa G, Fleischhauer K, Roncarolo MG, Bulfone A, Gregori S, Bacchetta R. BAT2 and BAT3 polymorphisms as novel genetic risk factors for rejection after HLA-related SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1400-1404 [PMID: 25111513 DOI: 10.1038/Bmt.2014.241]

38 Etokebe GE, Jotanovic Z, Mihelic R, Mulac-Jericevic B, Nikolic T, Balen S, Sestan B, Dembic Z. Susceptibility to large-joint osteoarthritis (hip and knee) is associated with BAG6 rs3117582 SNP and the VNTR polymorphism in the second exon of the FAM46A gene on chromosome 6. *J Orthop Res* 2015; 33: 56-62 [PMID: 25231575 DOI: 10.1002/Jor.22738]

39 Yang LP, Zhang AL, Wang DD, Ke HX, Cheng Q, Wang C. Stevens-Johnson syndrome induced by the cross-reactivity between teicoplanin and vancomycin. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 442-445 [PMID: 24716778 DOI: 10.1111/Jcpt.12159]

40 Dalessandri T, Strid J. Beneficial autoimmunity at body surfaces - immune surveillance and rapid type 2 immunity regulate tissue homeostasis and cancer. *Front Immunol* 2014; 5: 347 [PMID: 25101088 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00347]

41 Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, Lichtor T, Decker WK, Whelan RL, Kumara HM, Signori E, Honoki K, Georgakilas AG, Amin A, Helferich WG, Boosani CS, Guha G, Ciriolo MR, Chen S, Mohammed SI, Azmi AS, Keith WN, Bhakta D, Halicka D, Fujii H, Aquilano K, Ashraf SS, Nowsheen S, Yang X, Choi BK, Kwon BS. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015 Mar 25. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25818339 DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004]

42 Mahmood S, Upreti D, Sow I, Amari A, Nandagopal S, Kung SK. Bidirectional interactions of NK cells and dendritic cells in immunotherapy: current and future perspective. *Immunotherapy* 2015; 7: 301-308 [PMID: 25804481 DOI: 10.2217/Imt.14.122]

43 Pardoll DM. Distinct mechanisms of tumor resistance to NK killing: of mice and men. *Immunity* 2015; 42: 605-606 [PMID: 25902479 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.007]

44 Zhang J, Basher F, Wu JD. NKG2D Ligands in Tumor Immunity: Two Sides of a Coin. *Front Immunol* 2015; 6: 97 [PMID: 25788898 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00097]

45 Deng W, Gowen BG, Zhang L, Wang L, Lau S, Iannello A, Xu J, Rovis TL, Xiong N, Raulet DH. Antitumor immunity. A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection. *Science* 2015; 348: 136-139 [PMID: 25745066 DOI: 10.1126/science.1258867]

46 Bodduluru LN, Kasala ER, Madhana RM, Sriram CS. Natural killer cells: the journey from puzzles in biology to treatment of cancer. *Cancer Lett* 2015; 357: 454-467 [PMID: 25511743 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.020]

47 Reiners KS, Topolar D, Henke A, Simhadri VR, Kessler J, Sauer M, Bessler M, Hansen HP, Tawadros S, Herling M, Krönke M, Hallek M, Pogge von Strandmann E. Soluble ligands for NK cell receptors promote evasion of chronic lymphocytic leukemia cells from NK cell anti-

tumor activity. *Blood* 2013; 121: 3658-3665 [PMID: 23509156 DOI: 10.1182/blood-2013-01-476606]
48 Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 5: S454-S462 [PMID: 24163739 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.06]
49 Chen J, Zang YS, Xiu Q. BAT3 rs1052486 and rs3117582 polymorphisms are associated with lung cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 9855-9858 [PMID: 24989925 DOI: 10.1007/s13277-014-1912-2]
50 Zhang M, Hu L, Shen H, Dong J, Shu Y, Xu L, Jin G, Tian T, Hu Z, Shen H. Candidate variants at 6p21.33 and 6p22.1 and risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010; 1: 11-18 [PMID: 21537448]
51 Etokebe GE, Zienolddiny S, Kupanovac Z, Enersen M, Balen S, Flego V, Bulat-Kardum L, Radojčić-Badovinac A, Skaug V, Bakke P, Haugen A, Dembic Z. Association of the FAM46A Gene VNTRs and BAG6 rs3117582 SNP with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Croatian and Norwegian Populations. *PLoS One* 2015; 10: e0122651 [PMID: 25884493 DOI: 10.1371/journal.pone.0122651]

同行评价
本文内容较新颖, 阐述清晰, BAT3为目前研究热点, 尤其是其在免疫方面的作用, 对临床诊治有帮助.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2768

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2768-2773
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

*FGF4*基因慢病毒表达载体的构建、包装及鉴定

徐丽娟, 张云巍, 胡亚卓, 阎 丽

背景资料
肝移植是治疗肝硬化唯一有效的治疗手段, 但由于供肝缺乏及免疫排斥等原因, 严重限制了其中治疗的有效性, 研究显示成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4)在体外可促进骨髓间充质干细胞向肝脏样细胞分化, 因此本研究拟建立*FGF4*基因慢病温度载体, 为明确FGF4促进肝脏样细胞再生的机制研究奠定基础.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

徐丽娟, 张云巍, 阎丽, 中国人民解放军总医院南楼临床部消化内科 北京市 100853
胡亚卓, 中国人民解放军总医院老年医学研究所病理科 北京市 100853
徐丽娟, 在读硕士, 主要从事肝硬化干细胞移植治疗方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 30900669
北京市科技新星计划基金资助项目, No. 2011117
作者贡献分布: 此课题由阎丽设计; 研究过程由阎丽与徐丽娟操作完成; 研究所用试剂与分析工具由胡亚卓提供; 数据分析由张云巍完成; 本论文写作由徐丽娟完成.
通讯作者: 阎丽, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院南楼临床部消化内科. yanlifmu@126.com
电话: 010-66876226
收稿日期: 2015-04-03 修回日期: 2015-04-30
接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-18

Construction, packaging and identification of a lentiviral vector carrying the fibroblast growth factor 4 gene

Li-Juan Xu, Yun-Wei Zhang, Ya-Zhuo Hu, Li Yan

Li-Juan Xu, Yun-Wei Zhang, Li Yan, Department of Gastroenterology, Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Ya-Zhuo Hu, Department of Pathology, Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30900669; the Beijing Science and Technology New Star Plan, No. 2011117
Correspondence to: Li Yan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. yanlifmu@126.com
Received: 2015-04-03 Revised: 2015-04-30
Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To construct, package and identify a lentiviral vector carrying the fibroblast growth factor 4 gene (pGC-FU-FGF4).

METHODS: A plasmid containing the *FGF4* gene was digested using *Bam*H Ⅰ/*Age* Ⅰ restriction enzymes, and the target gene fragment was cloned into the pGC-FU vector to result in a recombinant lentiviral vector (pGC-FU-FGF4). pGC-FU-FGF4 was then transformed into competent *Escherichia coli* cells, and the positive clones were identified by PCR. The identified recombinant vector was used to infect 293T cells. The titer of packaged virus was determined using real-time quantitative PCR 24 h after infection.

RESULTS: PCR analysis showed that the amplified target gene was inserted in the pGC-FU vector. Digestion analysis showed that the reconstructed plasmid was consistent with the theoretical fragment, and the sequencing result showed that the positive fragment was exactly the same as the target gene. Twenty-four hours after infection, almost 100% of cells displayed green fluorescence. Real-time quantitative PCR assay showed that the packaged viral titer was 2×10^8 TU/mL.

CONCLUSION: A lentiviral vector carrying the *FGF4* gene has been successfully constructed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lentiviral vector; Fibroblast growth factor 4; Competent cells

Xu LJ, Zhang YW, Hu YZ, Yan L. Construction, packaging and identification of a lentiviral vector

carrying the fibroblast growth factor 4 gene. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2768-2773 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2768.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2768

摘要

目的: 构建成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, *FGF4*)基因慢病毒过表达载体并对其进行鉴定、包装.

方法: 采用*Bam*HⅠ/*Age*Ⅰ酶酶切含目的基因FGF4的质粒, 将目的基因与酶切线性化的载体进行定向交换, 构建重组慢病毒表达载体pGC-FU-FGF4, 将其产物转化大肠杆菌感受态细胞. 筛选阳性克隆先进行菌落PCR鉴定, 再对PCR鉴定阳性的克隆进行测序分析, 将目的质粒感染293T细胞24 h后, 采用Real-time定量PCR测定包装的病毒滴度.

结果: PCR结果显示扩增的目的基因FGF4已成功插入pGC-FU载体. 阳性克隆测序结果显示与目的基因序列一致. 目的质粒转染后24 h, 293T细胞几乎100%表达绿色荧光, Real-time定量PCR法测定包装的病毒滴度为2×10^8 TU/mL.

结论: 本实验成功构建了FGF4慢病毒表达载体, 成功对慢病毒及进行了包装及病毒滴度测定.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢病毒载体; 成纤维细胞生长因子4基因; 感受态细胞;

核心提示: 成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4)在间充质干细胞成肝脏样细胞的诱导中具有重要作用, 为明确FGF4因子的具体作用机制, 本研究拟建立稳定的*FGF4*基因慢病毒体系, 为其具体的机制研究奠定基础.

徐丽娟, 张云巍, 胡亚卓, 阎丽. *FGF4*基因慢病毒表达载体的构建、包装及鉴定. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2768-2773 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2768.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2768

0 引言

肝硬化是绝大多数肝病发展的终末阶段, 由各种原因导致的急性或慢性肝功能衰竭及肝硬化严重威胁患者的生命, 肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效治疗手段, 但由于供肝缺乏及免疫排斥等因素严重影响了其治疗的有效性. 人工生物肝是目前治疗肝硬化的一种新的治疗手段, 但建立有效的人工生物肝系统需要有效的种子细胞. 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells BMSCs)通过直接分化、免疫活性抑制和/或旁分泌和等机制促进肝损伤后肝脏细胞的再生[1-3]. 然而, 他们作用于受损组织的机制, 定植机制及功能尚未明确[4,5]. 因此, 有效的治疗策略应着眼于提高体内或体外移植骨髓间充质干细胞定植和分化. 以往研究[6]显示成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4)在体外可促进骨髓间充质干细胞向肝脏样细胞分化, 这一结果表明, 移植的骨髓间充质干细胞向肝脏样细胞的分化可能是受损的肝细胞分泌的细胞因子来诱导的. 然而, 细胞因子促进肝脏细胞的修复机制仍不清楚. FGFs参与多种生物反应, 诸如细胞增殖、分化和迁移[7]. 在体外, FGF4代表的FGFs具有最高有丝分裂活性的几个细胞系[8-10]. 然而, 在体内, FGF4对肝细胞增殖和分化的影响的效果还不清楚. 因此, 在此研究中, 我们拟建立稳定的FGF4慢病毒转染体系, 为细胞治疗肝硬化的机制研究奠定基础.

研发前沿

目前关于FGF4基因促进间充质干细胞向肝脏样细胞转化的机制研究较少, 关于*FGF4*基因慢病毒载体建立的研究也较少, 本研究拟建立一种稳定的*FGF4*基因慢病体系, 为*FGF4*基因促进间充质干细胞向肝脏样细胞转化的机制研究奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 pGC-FU Vector载体(GENECHEM公司); 1000 bp DNA ladder Marker(Fermentas公司); 250 bp DNA ladder Marker(捷瑞公司); 真核表达质粒载体pLenti6/V5-D-TOPO Vector; 慢病毒包装质粒pGC-LV、pHelper 1.0、pHelper 2.0(Invitrogen公司); 琼脂糖(赛百盛公司); *Age*Ⅰ(NEB公司); T4 DNA ligase(NEB公司); Taq polymerase(SinoBio); dNTP(Takara); Primer(捷瑞生物); Plasmid抽提Kit(Promega); 大肠杆菌菌株DH5α.

1.2 方法

1.2.1 慢病毒载体酶切: 使用*Bam*HⅠ/*Age*Ⅰ进行酶切消化: 取ddH_2O 41 μL, 10×Buffer 5 μL, 纯化的DNA质粒(1 μg/μL)2 μL, *Bam*HⅠ(20 U/μL) 1 μL, *Age*Ⅰ(5 U/μL) 1 μL, 总体积50 μL, 构成酶切反应体系. 将上述混合的反应物置于37 ℃, 2 h. 电泳回收酶切片段.

相关报道 Farré等阐述了FGF4因子具有促进人骨髓间充质细胞生长的作用, 并且不会改变细胞的表型及多向分化潜能.

1.2.2 目的基因片段的获取与扩增: (1)引物合成: 引物: Ubi-F: 5'-GGGTCAATATGTAATTTTCAGTG-3', 该引物位于*Ubiquitin*启动子中, 用于测序; 引物EGFP-N-R: 5'-CGTCGCCGTCCAGCTCGACCAG-3', 该引物位于增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, *EGFP*)基因的N端, 用于菌落PCR鉴定转化子以及测序. 将目的基因*FGF4*与pLenti6/V5-D-TOPO Vector相连接, 构成目的基因质粒, 转化入大肠杆菌, 抽提FGF4-pLenti6/V5质粒(方法参照试剂盒说明书); (2)*Bam*H Ⅰ/*Age* Ⅰ酶切化学合成的含有目的基因的质粒: 使用*Bam*H Ⅰ/*Age* Ⅰ进行酶切消化: 取ddH_2O 41 μL, 10×Buffer 5 μL, 纯化的DNA质粒(1 μg/μL)2 μL, *Bam*H Ⅰ(20 U/μL) 1 μL, *Age* Ⅰ(5 U/μL) 1 μL, 总体积50 μL, 构成酶切反应体系. 将上述混合的反应物置于37 ℃, 2 h. 电泳回收酶切片段: 594 bp.

1.2.3 重组克隆制备: (1)感受态制备: 用氯化钙制备新鲜的大肠杆菌感受态细胞: 从于37 ℃培养16 h的新鲜平板中挑取一个单菌落, 转到一个含有100 mL LB培养基(Luria-Bertani培养基)的1 L烧瓶中. 于37 ℃剧烈振摇培养3 h(旋转摇床, 300 r/min). 在无菌条件下将细菌转移到一个无菌、一次性使用的、用冰预冷的50 mL聚丙烯管中, 在冰上放置10 min, 使培养物冷却至0 ℃. 于4 ℃、4000 r/min离心10 min, 回收细胞. 倒出培养液, 将管倒置1 min, 使最后残留的痕量培养液流尽. 以10 mL用冰预冷的0.1 mol/L $CaCl_2$重悬每份沉淀, 放置于冰浴上. 于4 ℃, 以4000 r/min离心10 min, 回收细胞. 倒出培养液, 将管倒置1 min, 使最后残留的痕量培养液流尽. 每50 mL初始培养物用2 mL用冰预冷的0.1 mol/L $CaCl_2$重悬每份细胞沉淀. 将细胞分装成小份, 加入DMSO, 置于-70 ℃冻存; (2)酶切获得的目的基因连接入线性化慢病毒载体; (3)建立以下反应体系: 阳性对照组: 加入10×T4 Buffer 2 μL, 50% PEG4000 2 μL, 酶切载体DNA 5 μL, 酶切纯化的PCR产物10 μL, T4 DNA Ligase 1 μL, 总体积20 μL; 自连对照组: 加入ddH_2O 10 μL, 10×T4 Buffer 2 μL, 50% PEG4000 2 μL, 酶切载体DNA 5 μL, T4 DNA Ligase 1 μL, 总体积20 μL; 连接组: 10×T4 Buffer 2 μL, 50% PEG4000 2 μL, 酶切载体DNA 5 μL, 酶切纯化的PCR产物10 μL, T4 DNA Ligase 1 μL, 总体积20 μL; 于22 ℃连接3 h后转化.

1.2.4 细胞转染: 用冷却的无菌吸头从每种感受态细胞悬液中各取200 μL转移到无菌的微量离心管中, 每管加10 μL连接液, 轻轻旋转以混匀内容物, 在冰中放置30 min. 将管放到预加温到42 ℃的循环水浴中放好的EP管架上, 恰恰放置90 s, 不要摇动EP管架. 快速将管转移到冰浴中, 使细胞冷却1-2 min. 每管加800 μL LB培养基. 用水浴将培养基加温至37 ℃, 然后将管转移到37 ℃摇床上, 温育45 min使细菌复苏. 将150 μL已转化的感受态细胞转移到氨苄青霉素(ampicillin, AMP)抗性(100 μg/mL)的LB琼脂培养基上. 将平板置于室温直至液体被吸收. 倒置平皿, 于37 ℃培养, 16 h. 长出的克隆进行后续PCR鉴定.

1.2.5 阳性克隆的PCR鉴定: 用PCR扩增的方法鉴定阳性克隆, 建立PCR反应体系, PCR反应条件: 94 ℃预变性2 min, 94 ℃变性30 s, 60 ℃复性30 s, 72 ℃延伸40 s, 扩增30个循环, 最后72 ℃延伸6 min, 4 ℃冷却. 电泳鉴定PCR产物. 接种阳性转化子, 37 ℃培养16 h后保存为甘油菌, 分装200 μL送测序.

1.2.6 慢病毒颗粒的包装和滴度测定: 制备编码慢病毒颗粒的重组病毒质粒及其两种辅助包装原件载体质粒, 3种质粒载体分别进行高纯度无内毒素抽提, 按Invitrogen公司Lipofectamine 2000使用说明进行共转染293T细胞, 转染后8 h更换为完全培养基, 培养48 h后, 收集富含慢病毒颗粒的细胞上清液, 对其浓缩后得到高滴度的慢病毒浓缩液, 在293T细胞中测定并标定病毒滴度.

2 结果

2.1 目的基因扩增产物电泳结果 以含有*FGF4*基因的质粒为模板, 采用特异引物, 扩增*FGF4*基因片段, 产物长度为594 bp, 电泳可见特异条带, 与预期目标一致, 结果如图1.

2.2 阳性克隆的PCR鉴定结果 将阳性克隆进行PCR鉴定, 1通道为阴性对照组, 使用水作为模板, 排除系统中外源核酸污染导致假阳性结果; 2通道为空载自连自连对照, 使用自连对照转化子为模板, 排除非特异性扩增导致的导致假阳性结果; 3通道为阳性对照: 使用阳性对照转化子为模板, 扩增*GAPDH*基因的一部分, 用来

表 1　不同浓度病毒感染后样品组的Ct值及表达量分析

样品组	$Ct_{内参}$	$Ct_{靶基因}$	$Ct_{靶基因均值}$	$\triangle Ct = Ct_{靶基因均值} - Ct_{内参}$	$\triangle Ct_{CON} - \triangle Ct_{样品组}$
Control组	14.45	33.87	34.020	19.570	0.000
		34.17			
1.00 μL	14.89	21.21	21.150	6.260	13.310
		21.09			
1.00×10^{-1} μL	14.26	24.52	24.610	10.350	9.220
		24.70			
1.00×10^{-2} μL	14.61	27.72	27.705	13.095	6.475
		27.69			
1.00×10^{-3} μL	14.40	30.13	30.280	15.880	3.690
		30.43			
1.00×10^{-4} μL	14.37	31.40	31.965	17.595	1.975
		32.53			
1.00×10^{-5} μL	14.39	32.90	32.325	17.935	1.635
		31.75			

在本次滴度检测中, 认为样品组与Control组的Ct值差值为2个及以上即说明样品组内含有病毒颗粒. 1.00×10^{-4} μL组样品和Control组样品的Ct差值约为2, 1.00×10^{-5} μL组样品与Control组样品Ct值差值<2, 其余样品组与Control组样品Ct值差值均远>2, 因此认为在1.00×10^{-4} μL组样品中存在病毒颗粒. 假定该组样品含有至少有1个病毒颗粒, 则病毒的滴度为: $1/(1.00 \times 10^{-4}) \times 20 = 2.00 \times 10^{5}$ TU/μL = 2.00×10^{8} TU/mL.

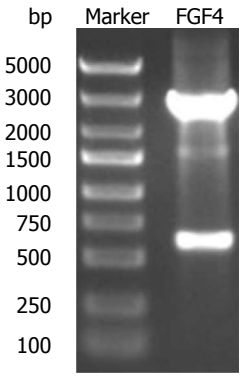


图 1　目的基因*FGF4*的PCR扩增产物琼脂糖凝胶电泳图谱.
FGF4: 成纤维细胞生长因子4.

排除PCR试剂、PCR仪器以及PCR反应条件等原因导致的假阴性结果. 5-12号为实验组样品. 阳性对照组和实验组均有较明显的印迹, 说明感染慢病毒颗粒印迹较强, 构建表达*FGF4*基因的慢病毒载体可高效表达FGF4蛋白. 空载自连对照的到245 bp条带, 阳性克隆得到831 bp条带, 与预期一致, 如图2.

2.3 目的质粒转染后24 h 293T细胞荧光表达结果　目的质粒转染后24 h, 293T细胞荧光阳性表达几乎达100%, 结果如图3.

2.4 Real-time定量PCR测病毒滴度　采用Real-time定量PCR 法测定包装的病毒滴度, 病毒包装滴度为: 2×10^{8} TU/mL, 如表1、图4.

3 讨论

在本研究中, 我们成功利用慢病毒表达系统克隆了大鼠FGF4的cDNA的编码区序列, 并通过酶切鉴定、PCR鉴定、DNA序列分析鉴定证实了其正确性. FGFs是一组结构相近, 在多种生理过程如增殖、分化、血管生成、转化及细胞生长具有重要作用的生长因子. FGF4作为的FGFs中的一个重要组成因子, 在许多不同类型的细胞和组织中细胞增殖, 迁移, 存活及分化起重要作用. 此外FGF4表达于多种肿瘤组织, 如乳腺癌[11]、卡西波肉瘤(Kaposi's sarcoma)[12]等. Koh等[13]发现FGF4能提高急性白血病患者骨髓基质细胞的产量, Schwartz等[14]发现FGF4在内皮特化方面起重要作用. 鉴于FGF4因子在诱导肝脏样细胞的重要作用, 我们建立了稳定的慢病毒表达体系.

常用的病毒性载体包括腺相关病毒载体、慢病毒载体、逆转录病毒载体、腺病毒载体、痘苗病毒载体、单纯疱疹病毒载体等. 慢病毒载体是以人类免疫缺陷1型病毒为基础发展起来的基因治疗载体, 慢病毒载体具有独特的优越性, 其转染效率高, 可以有效转导分

■应用要点
为建立稳定的重组慢病毒表达载体pGC-FU-FGF4提供一种可行的方法, 为FGF4在间充质干细胞成肝脏样细胞的诱导中具体作用的机制研究奠定了基础.

名词解释

慢病毒载体: 慢病毒载体是以人类免疫缺陷1型病毒为基础发展起来的基因治疗载体, 其转染效率高, 可以有效转导分裂和非分裂细胞, 因此被广泛应用于基因功能研究和基因治疗领域;

*FGF4*基因: FGFs家族的一员, 在体外, FGF4代表的FGFs具有最高有丝分裂活性的几个细胞系;

感受态细胞: 通过理化诱导, 使细胞处于最适摄取和容纳外来DNA的生理状态的细胞称为感受态细胞.

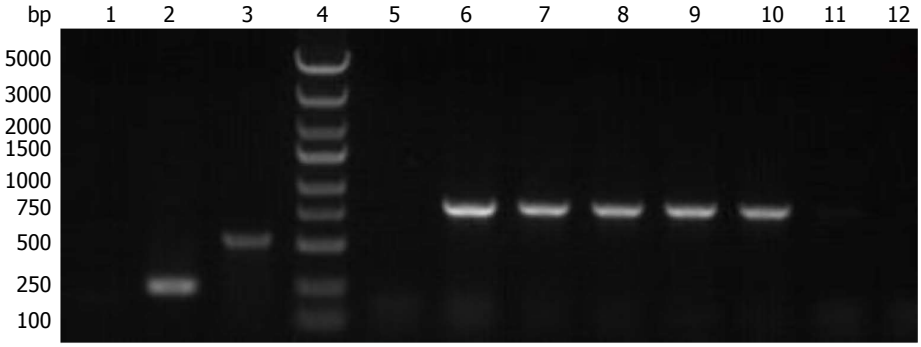


图 2 PCR阳性克隆鉴定图片. 1: 阴性对照(ddH_2O); 2: 阴性对照(空载自连对照组); 3: 阳性对照(GAPDH); 4: Marker; 5-12: FGF4 1-8号转化子. FGF4: 成纤维细胞生长因子4.

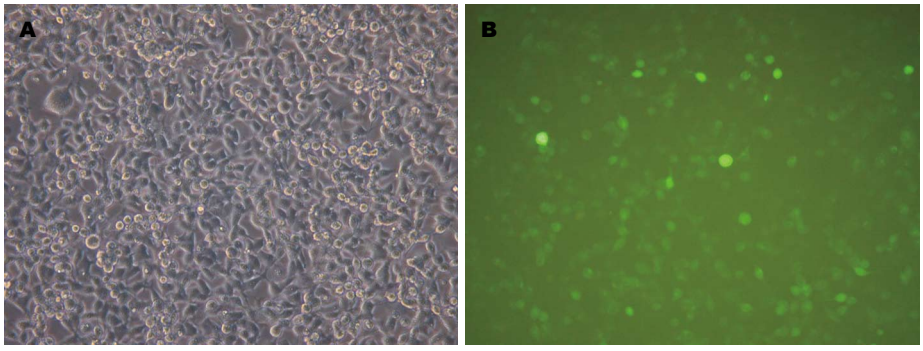


图 3 转染后24 h 293T细胞荧光表达结果(×200). A: 对照组; B: 荧光表达结果.

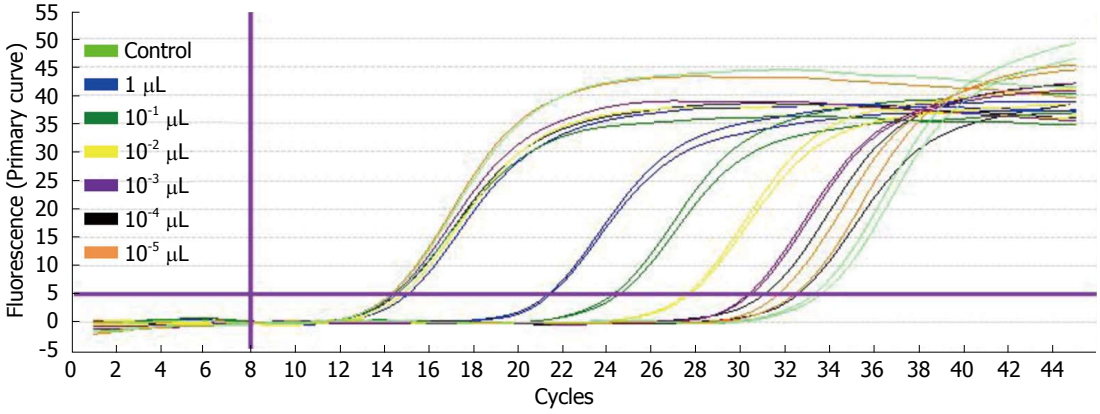


图 4 Real-time PCR曲线图. 1.00 μL组样品、1.00×10^{-1} μL组样品、1.00×10^{-2} μL组样品、1.00×10^{-3} μL组样品与Control组差异显著, 但一般认为实验组样品与Control样品差异为2个值时即有意义, 1.00×10^{-5} μL组样品与Control组样品差异明显<2个值, 1.00×10^{-4} μL组样品与Control组样品差值约为2, 认为1.00×10^{-4} μL组样品中开始含有病毒颗粒.

裂和非分裂细胞, 慢病毒载体整合进入宿主细胞基因组中, 能稳定的表达转基因和维持转基因的种系传递, 并且转导的细胞能保留自我复制和亚全能性的性能, 因此被广泛应用于基因功能研究和基因治疗领域[15,16].

鉴于*FGF4*基因在间充质干细胞向肝脏样细胞分化的重要作用以及科研和临床都急需建立高效稳定安全的FGF4慢病毒载体, 因此, 我们探索了一种FGF4慢病毒载体的构建方法, 而且鉴定结果也表明pGC-FU-FGF4慢病毒载体成功构建, 为下一步针对*FGF4*基因的体外实验提供了可行性.

4 参考文献

1 Fouraschen SM, Pan Q, de Ruiter PE, Farid WR, Kazemier G, Kwekkeboom J, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Tilanus HW, de Jonge J, van der Laan LJ. Secreted factors of human liver-derived mesenchymal stem cells promote liver regeneration early after partial hepatectomy. *Stem*

Cells Dev 2012; 21: 2410-2419 [PMID: 22455365 DOI: 10.1089/scd.2011.0560]
2 Stock P, Brückner S, Ebensing S, Hempel M, Dollinger MM, Christ B. The generation of hepatocytes from mesenchymal stem cells and engraftment into murine liver. *Nat Protoc* 2010; 5: 617-627 [PMID: 20224562 DOI: 10.1038/nprot.2010.7]
3 Li J, Zhang L, Xin J, Jiang L, Li J, Zhang T, Jin L, Li J, Zhou P, Hao S, Cao H, Li L. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs. *Hepatology* 2012; 56: 1044-1052 [PMID: 22422600 DOI: 10.1002/hep.25722]
4 Puglisi MA, Tesori V, Lattanzi W, Piscaglia AC, Gasbarrini GB, D'Ugo DM, Gasbarrini A. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in liver injury. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 860578 [PMID: 22228987 DOI: 10.1155/2011/860578]
5 Yuan S, Jiang T, Sun L, Zheng R, Ahat N, Zhang Y. The role of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of acute liver failure. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 251846 [PMID: 24312909 DOI: 10.1155/2013/251846]
6 Yan L, Han Y, Wang J, Liu J, Hong L, Fan D. Peripheral blood monocytes from patients with HBV related decompensated liver cirrhosis can differentiate into functional hepatocytes. *Am J Hematol* 2007; 82: 949-954 [PMID: 17724706]
7 Coumoul X, Deng CX. Roles of FGF receptors in mammalian development and congenital diseases. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 286-304 [PMID: 14745970]
8 Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, Gao G, Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem* 1996; 271: 15292-15297 [PMID: 8663044]
9 Farré J, Roura S, Prat-Vidal C, Soler-Botija C, Llach A, Molina CE, Hove-Madsen L, Cairó JJ, Gòdia F, Bragós R, Cinca J, Bayes-Genis A. FGF-4 increases in vitro expansion rate of human adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Growth Factors* 2007; 25: 71-76 [PMID: 17852409]
10 Choi SC, Kim SJ, Choi JH, Park CY, Shim WJ, Lim DS. Fibroblast growth factor-2 and -4 promote the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells by the activation of the PI3K-Akt and ERK1/2 signaling pathways. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 725-736 [PMID: 18788932 DOI: 10.1089/scd.2007.0230]
11 Penault-Llorca F, Bertucci F, Adélaïde J, Parc P, Coulier F, Jacquemier J, Birnbaum D, deLapeyrière O. Expression of FGF and FGF receptor genes in human breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 61: 170-176 [PMID: 7705943]
12 Kiuru-Kuhlefelt S, Sarlomo-Rikala M, Larramendy ML, Söderlund M, Hedman K, Miettinen M, Knuutila S. FGF4 and INT2 oncogenes are amplified and expressed in Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 2000; 13: 433-437 [PMID: 10786811]
13 Koh KR, Ohta K, Nakamae H, Hino M, Yamane T, Takubo T, Tatsumi N. Differential effects of fibroblast growth factor-4, epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 on functional development of stromal layers in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2002; 26: 933-938 [PMID: 12163055]
14 Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, Lenvik T, Johnson S, Hu WS, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; 109: 1291-1302 [PMID: 12021244]
15 Escors D, Breckpot K. Lentiviral vectors in gene therapy: their current status and future potential. *Arch Immunol Ther Exp* (Warsz) 2010; 58: 107-119 [PMID: 20143172 DOI: 10.1007/s00005-010-0063-4]
16 Xu K, Ma H, McCown TJ, Verma IM, Kafri T. Generation of a stable cell line producing high-titer self-inactivating lentiviral vectors. *Mol Ther* 2001; 3: 97-104 [PMID: 11162316]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

构建了重组慢病毒表达载体pGC-FU-FGF4, 并将其产物转化大肠杆菌感受态细胞, 采用Real-time定量PCR测定包装的病毒滴度. 结果显示扩增的目的基因*FGF4*已成功插入pGC-FU载体, 并且得到的蛋白片段与目的蛋白大小相符, 与目的基因序列一致. 本研究实验设计合理, 资料详细, 结果可信, 有一定的参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2774

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2774-2779
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

慢性胰腺炎疼痛模型大鼠背根神经节胰腺节段的确定

胡先平, 程 立, 马 锐, 郑 伟, 李 凡, 陈 欣

背景资料
胰腺的慢性炎症引起的胰源性疼痛经常是顽固性的, 临床上通过当前可选的治疗方法难以管理. 这种疼痛产生的根本机制研究很多, 却知之甚少. 探讨疼痛发生机制以便于更好管理慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)患者的疼痛是至关重要的.

胡先平, 程立, 马锐, 郑伟, 李凡, 陈欣, 湖北医药学院附属东风总医院综合医疗科 湖北省十堰市 442000
胡先平, 主治医师, 医学硕士, 主要从事慢性胰腺疾病的机制研究.
作者贡献分布: 胡先平与程立对此文贡献均等; 此课题由程立与胡先平设计完成; 研究过程由胡先平、马锐、郑伟、陈欣及李凡完成; 研究经费由程立提供; 数据分析由胡先平完成; 论文写作由胡先平与程立完成.
通讯作者: 程立, 副教授, 硕士生导师, 医学博士, 442000, 湖北省十堰市大岭路16号, 湖北医药学院附属东风总医院综合医疗科. 77928283@qq.com
电话: 0719-8222021
收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-18

Determination of dorsal root ganglion segments projecting to the pancreas in a rat model of chronic pancreatitis pain

Xian-Ping Hu, Li Cheng, Rui Ma, Wei Zheng, Fan Li, Xin Chen

Xian-Ping Hu, Li Cheng, Rui Ma, Wei Zheng, Fan Li, Xin Chen, Comprehensive Medical Department, Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China
Correspondence to: Li Cheng, Associate Professor, Comprehensive Medical Department, Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, 16 Daling Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. 77928283@qq.com
Received: 2015-04-19 Revised: 2015-05-11
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To establish a rat model of chronic pancreatitis and determine dorsal root ganglion (DRG) segments projecting to the pancreas, in order to lay a foundation for further study of the pathogenesis of chronic visceral pain

METHODS: Adult male Sprague Dawley rats were randomly divided into an experimental group and a control group. The experimental group was intravenously given 8 mg/kg body weight dibutyltin dichloride to induce chronic pancreatitis, and the control group was injected with ethanol solution. Mechanical withdraw threshold at different time points was detected. Rats of the two groups were sacrificed after 8 wk. HE staining was used to detect the histological changes of pancreatic tissue, and RT-PCR was used to measure c-fos mRNA expression in DRG.

RESULTS: Compared with the control group, the rats in the experimental group showed chronic inflammation in pancreatic tissue at 8 wk and had significantly decreased mechanical withdraw threshold. 1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethindo-carbocyanine perchlorate (Dil) retrograde tracing confirmed that the dorsal root ganglion (DRG) segments projecting to the pancreas were T8-12, and c-fos expression in DRG significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The dorsal root ganglion (DRG) segments projecting to the pancreas are T8-12. c-fos expression in chronic DRG significantly increases in rats with chronic pancreatitis pain.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; c-fos; Dorsal root ganglion

Hu XP, Cheng L, Ma R, Zheng W, Li F, Chen X. Determination of dorsal root ganglion segments projecting to the pancreas in a rat model of chronic pancreatitis pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2774-2779
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2774.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2774

同行评议者
梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

摘要

目的: 建立慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)模型, 检测模型大鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的胰腺节段, 并通过物理及化学检测方法论证模型可行性, 为进一步探讨慢性内脏疼痛的发生机制奠定基础.

方法: 选取成年SD大鼠为实验对象, 分为实验组和对照组, 实验组一次性经尾静脉注射二丁基二氯化锡溶液, 对照组注射等剂量的乙醇溶液, 注药前后不同时间点测定机械缩足反射阈值, 8 wk后处死两组大鼠, 通过HE染色对比两组大鼠胰腺组织病理变化, 选取正常大鼠行1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-4甲基吲哚羰花青-高氯酸盐(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethindo-carbocyanine perchlorate, Dil)逆行示踪明确支配胰腺的DRG段, 通过RT-PCR法测两组大鼠DRG的c-fos指标的mRNA的表达变化.

结果: 注药8 wk后, 与对照组相比, 实验组大鼠胰腺组织显示明显的慢性炎症表现; 痛阈值明显降低; Dil逆行示踪证实支配胰腺组织的脊髓神经表达节段在T8-12, DRG的c-fos表达较对照组增多(P<0.05).

结论: CP疼痛模型成功, 支配胰腺的DRG段在T8-12, c-fos的表达在慢性疼痛刺激条件下明显增多, 提示模型成功.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性胰腺炎; c-fos; 背根神经节

核心提示: 本实验目的即为建立慢性胰腺炎模型, 检测模型大鼠背根神经节的胰腺节段, 并通过物理及化学检测方法论证模型可行性, 为进一步探讨慢性内脏疼痛的发生机制奠定实验基础.

胡先平, 程立, 马锐, 郑伟, 李凡, 陈欣. 慢性胰腺炎疼痛模型大鼠背根神经节胰腺节段的确定. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2774-2779 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2774.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2774

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的主要症状常为频繁的、难控制的内脏痛. 80%-90%的CP患者出现顽固性疼痛[1], 常常是CP患者就诊的主要原因, 有其重要的社会、经济影响, 后果包括因残疾引起的待岗失业、多次住院治疗、患者生活质量的降低、超额药物控制以及各种对疾病的检查干预手段.

以CP为代表性的内脏痛信息在神经系统内的转导是一个相当复杂的过程, 关于产生机制, 有两个主要理论出现: 其一, 疼痛的产生是由于管内压狭窄引起的管内压增高, 胰腺纤维化, 胰腺间质高压, 胰腺缺血[2]; 其二, 生物活性物质和炎症细胞的浸润致周围神经损伤[3], 使多种神经生长因子、神经活性递质的数量及表达增加, 初级传入神经传导通路的致敏等因素对内脏痛的产生和维持发挥了重要作用[3-6]. 内脏痛的机制探讨已经取得了一定进展, 但各种研究都无法完全解释内脏痛复杂的产生机制及有效的治疗手段, 仍有待细致、深入的探讨.

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的神经元是周围神经系统主要的传入神经元, 是伤害性信号向中枢系统传递的中转站. 本实验为建立可靠的CP模型, 并在大鼠DRG找到胰腺相关节段, 通过相关节段DRG的c-fos表达变化, 从而进一步论证慢性疼痛模型成功, 为下一步探讨内脏痛的发生机制以及减轻疼痛的治疗方法奠定实验基础.

相关报道
研究表明, CP的疼痛通常被认为是由综合因素导致的, 包括导管和实质内的压力增加, 胰腺神经的改变, 胰腺的局部缺血和胰腺神经疤痕的形成. 并发症包括假性囊肿, 胆总管阻塞, 发展为胰腺癌, 考虑也可能与胰腺的疼痛相关.

1 材料和方法

1.1 材料 成年♂SD大鼠45只, 质量200-250 g, 由湖北医药学院实验动物中心提供. 在湖北医药学院实验动物中心饲养1 wk后造模, 造模过程中死亡20只, 其余分为2组, 实验组、对照组各10只. 造模后在湖北医药学院实验动物中心喂养.

1.2 方法

1.2.1 模型建立: 实验组大鼠一次性经尾静脉注入药物二丁基二氯化锡(dibutyltin dichloride, DBTC)的800 mL/L乙醇溶液(配制方法: 在400 mL无水乙醇加入400 mg DBTC, 再慢慢加入生理盐水定容至500 mL, 摇匀)DBTC按8 mg/kg体质量计算注药量[7], 对照组一次性经尾静脉注射等剂量的800 mL/L乙醇溶液(配制方法: 在400 mL无水乙醇加入生理盐水定容至500 mL, 摇匀). 两组大鼠均在湖北医药学院实验室动物中心喂养, 常规饲料和饮水不限8 wk.

1.2.2 疼痛行为学指标机械缩足反射阈值

创新盘点

胰腺是一个有着非常良好的神经支配的器官. 胰腺神经敏感的物质有: 化学物质(炎症介质)、物理变化(热, pH值)及机械刺激(张力)这几类刺激. 生物活性物质和炎症介质对胰腺神经的损害是最近提出的另一个胰腺炎疼痛机制的推动因素.

表 1 两组大鼠不同时间机械痛阈值变化 (n = 10, mean ± SD)

时间	实验组	对照组
注药前	76.00 ± 20.656	68.60 ± 24.075
注药后1 d	24.50 ± 13.954[d]	30.60 ± 16.133[d]
注药后4 wk	25.80 ± 19.211[d]	43.00 ± 17.920[d]
注药后8 wk	39.70 ± 21.778[bd]	72.00 ± 19.322

[b]P<0.01 *vs* 对照组注药后8 wk; [d]P<0.01 *vs* 注药前.

(mechanical withdraw threshold, MWT): 各组大鼠于注药前1 d、注药后1 d、注药后4 wk和注药后8 wk分别测定MWT值. 将大鼠放在测试笼内, 用测试探针直接刺激大鼠左足底, 每隔10 s应用1次, 共测3次, 取平均值. 用药后4、8 wk分别测定MWT值, 每次测量均在上午8:00-10:00进行.

1.2.3 胰腺组织HE染色: 8 wk后处死两组大鼠, 10%水合氯醛(300 mg/kg)腹腔注射麻醉成功后, 仰卧位固定, 开腹取胰腺组织, 蜡块包埋, 脱蜡, 染色、脱水、自然晾干, 中性树胶封片, 显微镜下观察结果.

1.2.4 背根节段的示踪: 取正常大鼠10%水合氯醛(300 mg/kg)行腹腔注射麻醉成功后仰卧位固定, 于上腹部行直径5 cm常规备皮, 消毒, 做1.5 cm纵形切口, 暴露胰腺, 找到胰管, 在胰管及胰腺组织中注入荧光染料1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-4甲基吲哚羰花青-高氯酸盐(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethindocarbocyanine perchlorate, Dil)(以甲醇溶解, 浓度1%), 注射15-20个点, 每点注射1-2 μL, 术后常规使用青霉素160万单位于腹腔, 层次关闭缝合, 恢复1 wk. 再以10%水合氯醛麻醉成功后, 仰卧位固定去除腹腔脏器, 去头, 背部正中切口剪开皮肤, 分离筋膜及肌肉, 充分暴露背根, 0 ℃取DRG(T6-S1), 冰盒保存, 立即行冰冻切片, 2张/节段, 在正置显微镜下照相并保存.

1.2.5 RT-PCR法检测DRG的c-fos mRNA: 取两组大鼠在10%水合氯醛注射麻醉下, 仰卧位固定, 开腹除去腹腔脏器, 冲洗, 断头, 冰中快速分离脊髓T8-12节段DRG, 进行总RNA抽提, 逆转录, PCR扩增, 电泳, BandScan凝胶成像分析系统分析电泳图像光密度值, 经β-actin校正得到相对c-fos mRNA的RD值.

统计学处理 用SPSS17.0对结果进行软件处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用两样本均数t检验比较各组表达差异, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠的胰腺组织病理变化 对照组实质结构完整, 有少量炎细胞浸润, 小叶间有轻度水肿和增宽; 实验组可见间质内炎性细胞浸润广泛, 多为淋巴细胞和浆细胞, 血管充血, 小叶明显水肿, 结构破坏, 实质组织片状坏死, 腺泡萎缩消失, 腺泡周围存在纤维化, 显示慢性炎症表现(图1).

2.2 大鼠疼痛行为学指标MWT的变化 与对照组对比, 实验组在注药前、注药后1 d及注药后4 wk差异均无统计学意义(P>0.05), 但注药后8 wk两者差异有统计学意义(P<0.01). 与注药前对比, 实验组注药后1 d、注药后4 wk及注药后8 wk差异有统计学意义(P<0.01); 对照组注药后1 d及注药后4 wk差异均有统计学意义(P<0.01), 注药后8 wk与注药前相比无差异无统计学意义(P>0.05). 提示注药后8 wk实验组痛阈值明显降低(表1).

2.3 胰腺逆行示踪结果 荧光显微镜下, Dil的红色荧光在神经节细胞内有明显聚集, 成簇成群, 节细胞多呈卵圆形, 大小不一, 其颜色的深浅与Dil的聚集含量相关, T6、T7及T13、S1荧光表达不明显, T8-12均有表达, 以T9-12显著, 提示支配胰腺组织的背根神经的表达节段在T8-12(图2).

2.4 DRG的c-fos mRNA的表达 实验组大鼠的RD值为1.217±0.401, 对照组为0.879±0.053, 两组表达差异有统计学意义(P<0.05), 提示实验组DRG的c-fos表达较对照组增多(图3).

3 讨论

慢性致残性疼痛是大多数CP患者最常见的症状, 他们描述这种疼痛为深部的、持久的、难以忍受的疼痛, 可放射到腰背部, 呈现餐后痛和自发痛, 与饮酒相关, 腹痛部位和疼痛程度存在明显的个体差异. 传统观念认为, 疼痛的感知及调节主要是由神经元所介导的, 因此认为疼痛在脊髓水平的出现和传导与脊髓神经元及其递质相关. 本实验目的就是在大鼠脊髓神经水平研究疼痛的发生机制, 从而引申慢性疼痛的治疗办法.

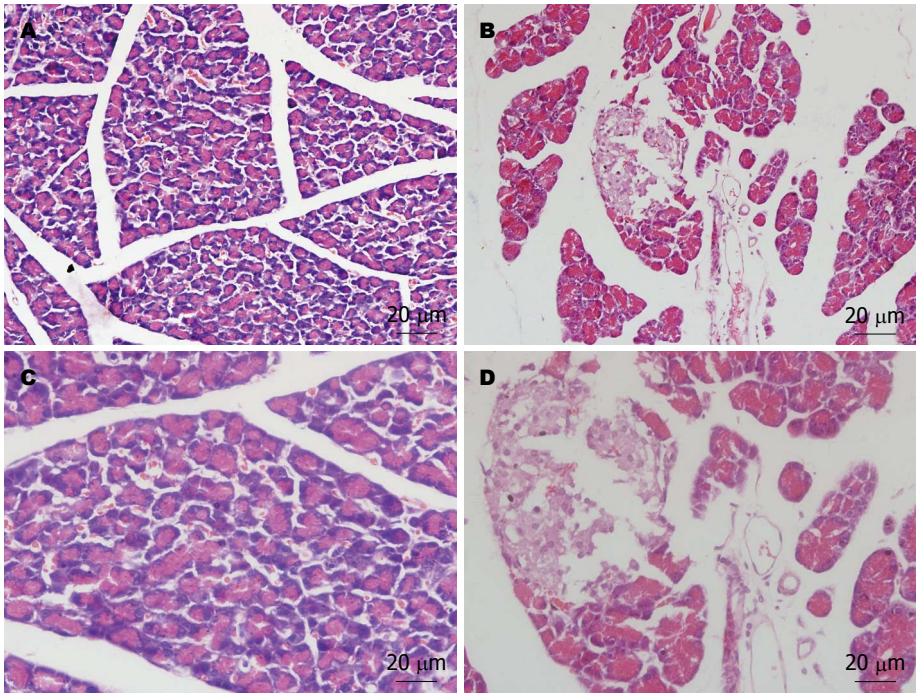


图 1 造模后8 wk大鼠胰腺病理改变(HE染色). A, B: 对照组: 实质结构完整, 有少量炎细胞浸润, 小叶间有轻度水肿和增宽; C, D: 实验组: 间质内炎性细胞浸润广泛, 多为淋巴细胞和浆细胞、血管充血、结构破坏、实质组织片状坏死、腺泡萎缩消失、腺泡周围存在纤维化; A, C: ×200; B, D: ×400.

■应用要点

本实验为建立可靠的CP模型, 并在大鼠背根神经节找到胰腺相关节段, 为下一步探讨内脏痛的发生机制以及减轻疼痛的治疗方法奠定实验基础.

本实验通过尾静脉注射DBTC建立大鼠胰腺炎模型, 具有操作简单、建模时间短、CP发病率高及费用低等优点. 研究[8]表明, 注药后28 d内, 大鼠的各项生化指标(淀粉酶、脂肪酶、碱性磷酸酶、血清胆红素、胆汁酸浓度等)都明显升高[8-10]. 研究[8]结果表明DBTC诱导胰腺炎有着双重的发病机制: (1)作用在胰胆管上皮细胞导致上皮坏死并阻塞胆管, 然后出现胆汁淤积和间质性胰腺炎; (2)在血管的DBTC对胰腺细胞的直接损害作用(线粒体损伤, 细胞自噬, 细胞坏死), 随后出现间质的水肿和炎症浸润. 这两个过程都导致胆汁淤积、胆管阻塞从而发生这类DBTC诱导的胰腺炎的慢性进程倾向. 本实验通过DBTC诱导大鼠CP模型是有效的. 研究[8]报道注药4 wk后1/3的大鼠出现了CP表现, 在预实验中, 我们发现注药8 wk后所有的大鼠均有明显的CP表现, 本实验造模时间选取8 wk.

羰花青荧光染料Dil在细胞生物学的应用有着久远的历史, 近些年主要作为神经元的示踪剂. 早在1985年, 科学家就发现[11]这些染料分子在神经系统可作为优秀的逆行与顺行的示踪剂, 紧接着发现这些染料在培养的神经元细胞上能够被保留, 他们标记在神经元细胞胞体上, 无毒, 高度亲脂, Dil标记的主要机制一向被认为是迁移进细胞膜及侧向扩散, 而不会越过轴突, 可使整个细胞膜染成橙红色, 这些特点使Dil成为优秀的示踪剂. 国外研究[12]表明, DRG的T8-12是胰腺疼痛在背根上表达的节段. 本实验中, 我们取了T6-S1节段的DRG, 通过Dil的逆行性示踪, 发现背根节段T6、T7及T13、S1的荧光表达不明显, 而以T8-12明显, 提示支配胰腺组织的背根表达节段在T8-12, 与Vardanyan等[12]的研究结果一致. 亦有Fasanella等[13]研究表明胰腺逆行示踪后的DRG段在T9-12, 与本实验结果无明显相左, 下一步研究可考虑用多种示踪剂逆行示踪, 明确相关节段.

本实验中大鼠注药8 wk后机械痛阈明显降低、DRG的c-fos mRNA表达增强, 提示大鼠存在疼痛感觉和痛敏改变. c-fos在脊髓水平的表达通常被视为伤害信息的传输路径在神经元激活的一种象征, 与疼痛超敏感和疼痛持续有着密切的关系. 研究[14]表明, 最开始急性伤害性刺激主要激活脊髓浅角的c-fos表达, 经过反复的刺激, 才会诱发脊髓疼痛控制中心c-fos的表达, 才能产生疼痛过敏, 异常疼痛的慢性疼痛症状[15]. c-fos在神经元的表达增强提示了DRG兴奋性增高, 提示慢性疼痛模型成功.

但也有研究[16,17]表明, DBTC模型的不足之处是对胰腺外器官有一定的非致死性毒性作用, 例如动脉粥样硬化和肝、肺、肾的纤维化. 如何尽量避免胰腺外主要器官损伤有待更深入的研究, 我们猜想可能的解决途径之一是给予少量而多次的注射, 但药物对血管壁和尾

名词解释

背根神经节：是指来源于神经嵴的脊神经节内的感觉神经母细胞发出轴突，呈束状，左右对称地从神经管的背部进入，此时的脊神经节即改称为背根神经节. 他的神经元是周围神经系统主要的传入神经元，是伤害性信号向中枢系统传递的中转站.

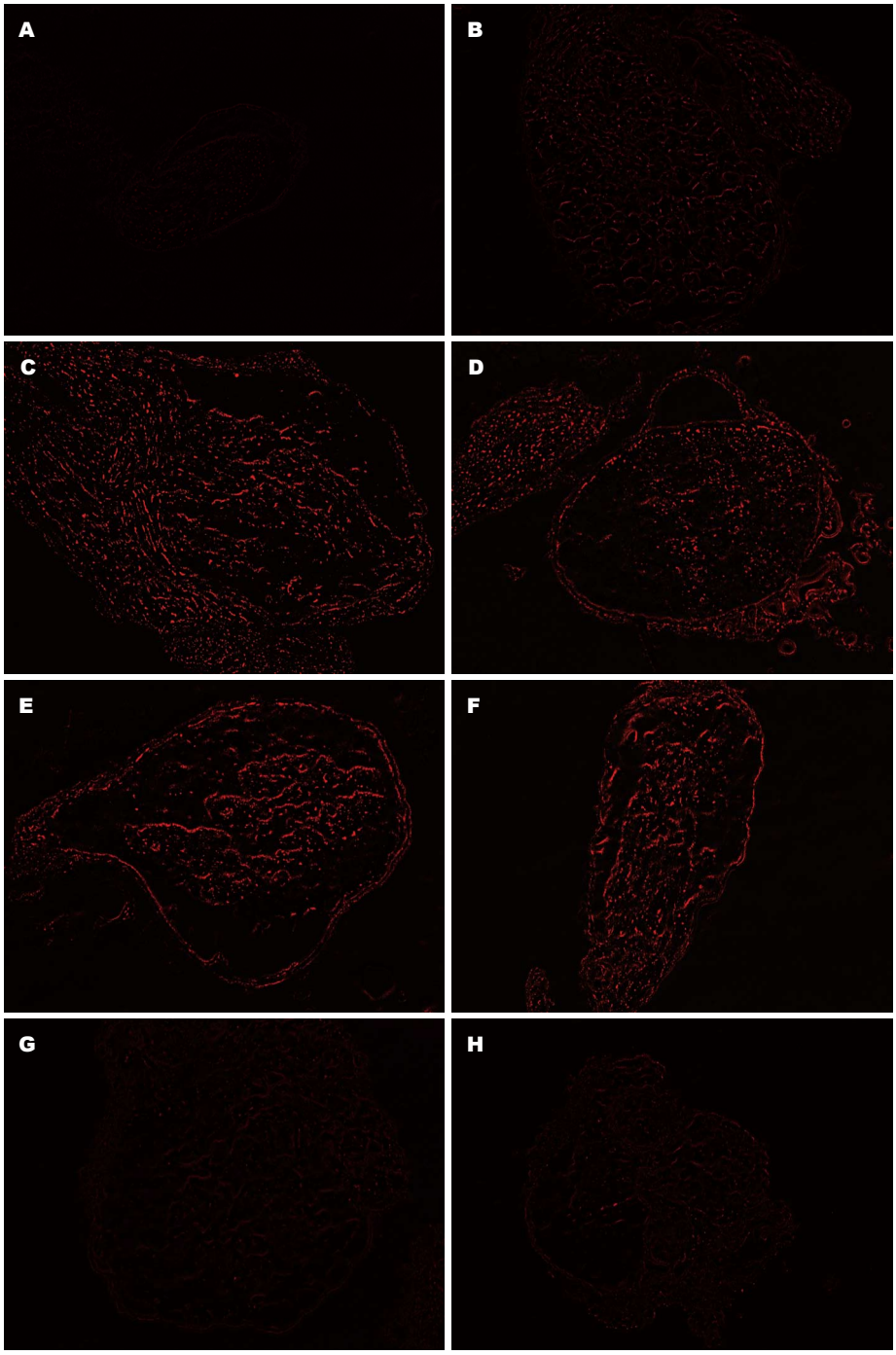


图 2 经DiI逆行标记的胰腺在背根神经节上的示踪结果(荧光显微镜×100). DiI的红色荧光在神经节细胞内有明显聚集, 成群成簇, 节细胞多呈卵圆形, 大小不一, 其颜色的深浅与DiI的聚集含量相关, T7及S1荧光表达不明显, T8-12均有表达, 以T9-12为显著. A: T7; B: T8; C: T9; D: T10; E: T11; F: T12; G: T13; H: T14. DiI: 1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-4甲基吲哚羰花青-高氯酸盐.

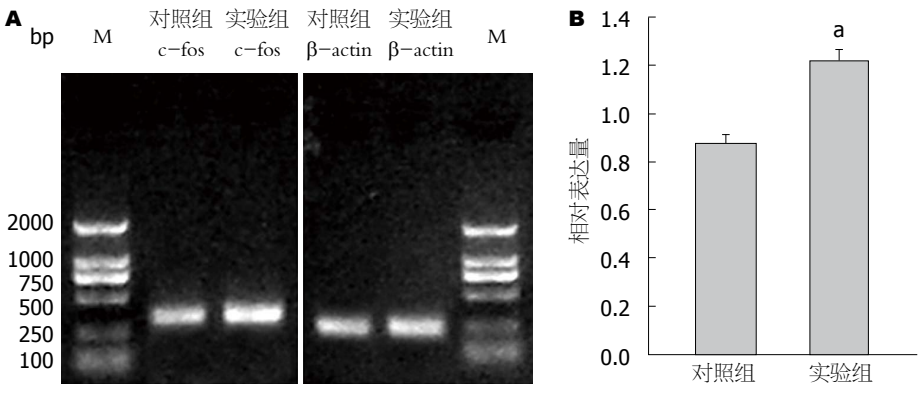


图 3 两组大鼠DRG的c-fos mRNA的表达. A: c-fos mRNA的RT-PCR电泳图; B: 两组大鼠DRG的c-fos与β-actin的比值RD. $^aP<0.05$ *vs* 对照组. M: DNA Marker. DRG: 背根神经节.

部软组织的刺激性很强, 可出现血管硬化、阻塞, 药物外渗, 沿静脉黑色斑、组织水肿、缺血、坏死, 甚至断尾的并发症, 增加动物的痛苦和不配合, 故其浓度、注射技术和次数有待更进一步的摸索和统一.

本实验通过尾静脉注射DBTC建立CP模型, 注药8 wk后, 实验组机械痛阈明显降低、利用DiI逆行示踪证实了支配胰腺组织的脊髓神经表达节段在T8-12, 且此节段的DRG的c-fos mRNA表达增强, 提示CP慢性疼痛模型成功, 为下一步探讨CP疼痛机制及缓解疼痛方法提供了实验基础.

4 参考文献

1 Andrén-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 957-970 [PMID: 12352215 DOI: 10.1097/00042737-200209000-00006]

2 Di Sebastiano P, di Mola FF, Buchler MW, Friess H. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 267-272 [PMID: 15753609 DOI: 10.1159/000082798]

3 Friess H, Shrikhande S, Shrikhande M, Martignoni M, Kulli C, Zimmermann A, Kappeler A, Ramesh H, Büchler M. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology. *Gut* 2002; 50: 682-686 [PMID: 11950816 DOI: 10.1136/gut.50.5.682]

4 Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1459-1469 [PMID: 3360267]

5 Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Discov Med* 2010; 9: 304-310 [PMID: 20423674]

6 Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267-284 [PMID: 19837031 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028]

7 Sparmann G, Merkord J, Jäschke A, Nizze H, Jonas L, Löhr M, Liebe S, Emmrich J. Pancreatic fibrosis in experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Gastroenterology* 1997; 112: 1664-1672 [PMID: 9136846]

8 Merkord J, Jonas L, Weber H, Kröning G, Nizze H, Hennighausen G. Acute interstitial pancreatitis in rats induced by dibutyltin dichloride (DBTC): pathogenesis and natural course of lesions. *Pancreas* 1997; 15: 392-401 [PMID: 9361094 DOI: 10.1097/00006676-199711000-00010]

9 Tsukamoto H, Towner SJ, Yu GS, French SW. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat. Induction of chronic pancreatitis by alcohol in rats. *Am J Pathol* 1988; 131: 246-257 [PMID: 3358454]

10 Vera-Portocarrero LP, Lu Y, Westlund KN. Nociception in persistent pancreatitis in rats: effects of morphine and neuropeptide alterations. *Anesthesiology* 2003; 98: 474-484 [PMID: 12552208 DOI: 10.1097/00000542-200302000-00029]

11 Honig MG, Hume RI. Dil and diO: versatile fluorescent dyes for neuronal labelling and pathway tracing. *Trends Neurosci* 1989; 12: 333-335, 340-341 [PMID: 2480673 DOI: 10.1016/0166-2236(89)90040-4]

12 Vardanyan M, Melemedjian OK, Price TJ, Ossipov MH, Lai J, Roberts E, Boos TL, Deschamps JR, Jacobson AE, Rice KC, Porreca F. Reversal of pancreatitis-induced pain by an orally available, small molecule interleukin-6 receptor antagonist. *Pain* 2010; 151: 257-265 [PMID: 20599324 DOI: 10.1016/j.pain.2010.05.022]

13 Fasanella KE, Christianson JA, Chanthaphavong RS, Davis BM. Distribution and neurochemical identification of pancreatic afferents in the mouse. *J Comp Neurol* 2008; 509: 42-52 [PMID: 18418900 DOI: 10.1002/cne.21736]

14 Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987; 237: 192-197 [PMID: 3037702 DOI: 10.1126/science.3037702]

15 Pinto M, Lima D, Tavares I. Neuronal activation at the spinal cord and medullary pain control centers after joint stimulation: a c-fos study in acute and chronic articular inflammation. *Neuroscience* 2007; 147: 1076-1089 [PMID: 17590519 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.019]

16 Zhao HF, Ito T, Gibo J, Kawabe K, Oono T, Kaku T, Arita Y, Zhao QW, Usui M, Egashira K, Nawata H. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Gut* 2005; 54: 1759-1767 [PMID: 16284287 DOI: 10.1136/gut.2004.049403]

17 Glawe C, Emmrich J, Sparmann G, Vollmar B. In vivo characterization of developing chronic pancreatitis in rats. *Lab Invest* 2005; 85: 193-204 [PMID: 15543202 DOI: 10.1038/labinvest.3700212]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本文立题新颖, 有一定的临床应用价值, 思路清晰, 文章科学性强, 设计合理.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2780

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2780-2785
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状的关系

梁 辉, 张 莉, 邹 琴, 刘俊梅

背景资料
常规胃镜操作过程中部分患者可出现明显的呕吐反应, 造成患者对胃镜检查的惧怕情绪. 如果有易于观察的指标来预测患者是否出现呕吐反应从而改变预处理的方式可明显改善患者的接受度.

梁辉, 张莉, 邹琴, 刘俊梅, 六盘水市水矿集团总医院消化内科 贵州省六盘水市 553000
梁辉, 副主任医师, 主要从事消化内科、消化内镜的相关研究.
作者贡献分布: 此课题由梁辉指导设计; 在梁辉指导下由张莉、邹琴及刘俊梅完成; 病例收集、数据处理及论文写作.
通讯作者: 梁辉, 副主任医师, 553000, 贵州省六盘水市钟山区水西路17号, 六盘水市水矿集团总医院消化内科.
docliang68@163.com
电话: 0858-817954
收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-15
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-06-18

Relationship between vomiting reflex during endoscopy and upper gastrointestinal symptoms

Hui Liang, Li Zhang, Qin Zou, Jun-Mei Liu

Hui Liang, Li Zhang, Qin Zou, Jun-Mei Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Liupanshui Shuicheng Coal Mining Corporation, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Hui Liang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Liupanshui Shuicheng Coal Mining Corporation, 17 Shuixi Road, Zhongshan District, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China. docliang68@163.com
Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-15
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To explore the incidence of the vomiting reflex during endoscopy and related factors, especially upper gastrointestinal symptoms.

METHODS: Subjects included 428 adults who were assigned into a vomiting-reflex-positive group or a vomiting-reflex-negative group according to the presence of vomiting reflex or not during clinic endoscopy between August 2012 and January 2014. Based on a questionnaire survey using the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease (FSSG), scores of symptoms (dyspepsia and gastroesophageal reflux) as well as the general factors and clinical factors of all subjects were recorded.

RESULTS: Approximately 53.7% (230/428) of subjects developed vomiting reflexes (5.6 times ± 2.3 times). This reflex-positive group was significantly younger than the reflex-negative group (t = 5.59, P < 0.01). The incidence of gastroesophageal reflux and dyspepsia in the reflex-positive group was significantly higher than that in the reflex-negative group (χ^2 = 35.60, 45.64, P < 0.01). The dyspepsia score and gastroesophageal reflux score in the reflex-positive group were significantly higher than those in the reflex-negative group (t = 3.11, 5.24, P < 0.01). The incidence of esophageal hiatal hernia during esophagogastroduodenoscopy (EGD) was significantly higher in the reflex-positive group (χ^2 = 19.30, P < 0.01). Multivariate logistic regression analysis also showed a significant correlation between these four factors and the occurrence of vomiting reflexes. Using an FSSG dyspepsia score of 1 as the cut-off offered a 65% sensitivity and a 59% specificity for predicting the occurrence of vomiting reflexes.

CONCLUSION: Upper gastrointestinal symptoms, especially dyspepsia symptoms, are related to the presence of vomiting reflexes during EGD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

Key Words: Dyspepsia; Gastroesophageal reflux; Gag reflex; Transnasal endoscopy; Vomiting reflex

Liang H, Zhang L, Zou Q, Liu JM. Relationship between vomiting reflex during endoscopy and upper gastrointestinal symptoms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2780-2785 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2780.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2780

摘要

目的: 探讨经口胃镜检查患者中呕吐反应的发生率及其影响因素.

方法: 将2012-08/2014-01在六盘水市水矿总医院门诊行胃镜检查的428例受检者按是否出现呕吐反应分为呕吐反应阳性组和呕吐反应阴性组, 对两组受检者行胃食管反流病症状频率量表(Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease, FSSG)评分, 并统计受检者一般情况及其他临床特点进行分析.

结果: 428例受检者中230例(53.7%)出现呕吐反应(5.6次±2.3次). 反应阳性组年龄显著低于反应阴性组(t = 5.59, P<0.01). 胃食管反流症状与消化不良症状发生率均显著高于反应阴性组(χ^2 = 35.60、45.64, P<0.01), 胃食管反流症状评分和消化不良症状评分也显著高于反应阴性组(t = 3.11、5.24, P<0.01). 胃镜检查中食管裂孔疝的发生率在反应阳性组中也更高(χ^2 = 19.30, P<0.01). 多因素Logistic回归分析表明年龄、食管裂孔疝、胃食管反流症状、消化不良症状与呕吐反应的发生有显著的相关性(OR值 = 0.45、3.89、2.54、2.70, P<0.05). 以FSSG量表中消化不良症状得1分为截断值, 预测呕吐反应的敏感性为65%, 特异性为59%.

结论: 胃镜检查中呕吐反应的发生与上消化道症状有关, 其中消化不良症状的相关性更显著.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化不良; 胃食管反流; 咽反射; 经鼻内镜; 呕吐反应

核心提示: 本研究主要探讨了胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状及其他上消化道症状的关系. 这些临床症状可通过胃食管反流病症状频率量表(Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease)进行较为客观的量化分析, 以此预测胃镜受检者出现呕吐反应的概率, 并指导是否需要改行经鼻胃镜或在检查前对受检者行进一步镇静等预处理, 以提高患者的接受度.

研发前沿
胃镜检查中呕吐反应发生与不发生的原因均为目前研究的热点.

梁辉, 张莉, 邹琴, 刘俊梅. 胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2780-2785
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2780.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2780

0 引言

随着消化内镜技术的普及, 越来越多的出现消化系症状的患者接受胃镜检查. 胃镜检查创伤小, 能直接肉眼观察病变部位, 取活检和行部分治疗. 但相当一部分患者在检查的过程中会出现恶心、呕吐反应等不适症状, 从而对胃镜检查产生排斥和惧怕情绪. 有报道[1,2]称经鼻内镜相较传统的经口内镜更少发生呕吐反应, 但预处理更加费时费力且因镇静发生的不良反应更多, 而限制了经鼻内镜的大范围开展. 但相当一部分接受经口内镜的患者在整个操作过程中完全不会发生呕吐反应等不适症状[3].

胃镜检查中呕吐反应的发生相对常见, 但我国尚未见探讨引起呕吐反应的多因素研究. 胃的功能状态很大程度上与恶心、呕吐反应相关, 胃容受性舒张功能反映了摄入食物后胃壁扩张功能及人体的饱腹感, 出现障碍时可促发消化不良症状及胃酸反流[4]. 本研究探讨了接受经口胃镜检查的患者, 特别是检查前有上消化道不适症状者的一般情况以及临床特点与呕吐反应发生与否的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-02/2014-01来六盘水市水矿总医院消化门诊行胃镜检查的患者428例, 男性356例, 女性72例, 年龄20-69岁, 平均56.4岁±8.9岁. 纳入标准: 18岁以上, 自愿参加本研究, 经过宣教能理解并正确完成胃食管反流病症状频率量表(Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease, FSSG)调查表. 排除标准: 消化系活动性出血, 使得胃镜通路明显狭窄的咽喉、食管疾病及其他严重的系统疾病, 镜身经咽

相关报道 部分研究认为经鼻内镜、应用镇静药物可大大减少呕吐反应的发生，其原因在于经鼻内镜没有刺激舌根，但镇静药物的使用会产生麻醉相关的并发症.

表 1 两组间一般资料的比较

一般资料	反应阴性组(n = 198)	反应阳性组(n = 230)	P值	统计量
年龄(mean ± SD, 岁)	57.89 ± 7.86	53.12 ± 9.55	<0.01	t = 5.59
性别(男/女)	168/30	188/42	0.39	χ^2 = 0.73
近期饮酒史(–/+)	65/133	82/148	0.54	χ^2 = 0.38
近期抽烟史(–/+)	142/56	152/78	0.21	χ^2 = 1.57
胃部手术史(–/+)	195/3	226/4	0.85	χ^2 = 0.03
近期抑酸药物史(–/+)	195/3	224/6	0.43	χ^2 = 0.62

阴性史(–); 阳性史(+).

喉进入至完全退镜时间长于10 min及其他严重的心脑血管疾病等. 受检者本人及其家人均签署了知情同意.

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查: 428例受检者均由同一名胃镜室医生完成操作, 胃镜经口进入, 经过食管胃连接部, 再通过胃进入十二指肠, 最后缓慢退出. 有胃部手术史的受检者探查满意后退镜. 内镜的型号为OLYMPUS GIF-240(外径9.2 mm). 检查前受检者口服10 mL利多卡因胶浆(江苏济川制药厂生产). 出现呕吐反应的受检者归入呕吐反应阳性组(n = 230), 未出现呕吐反应的归入呕吐反应阴性组(n = 198).

1.2.2 一般资料: 记录受检者的年龄、性别、是否接受过胃部手术及胃镜检查前1 mo的近期吸烟史、近期饮酒史和近期抑酸药物使用史(质子泵抑制剂或H2受体拮抗剂等).

1.2.3 临床资料: 记录受检者在胃镜经口进入直至完全退出全过程中呕吐反应出现的次数(包括干呕、反复嗳气, 不包括咳嗽)、是否之前接受过胃镜检查、胃镜检查的时间、是否有糜烂性食管炎、是否有食管裂孔疝.

1.2.4 上消化道症状评分: 使用FSSG[5]对受检者检查前1 mo内的上消化道症状进行评分, 该量表共包含12个主观问题, 其中7个用于评价胃食管反流症状, 5个用于评价消化不良症状. 根据相关症状出现的频率, 受检者可选择从不、偶尔、有时、经常、总是, 分别记0、1、2、3、4分. 胃食管反流症状与消化不良症状得分可进行独立比较.

1.2.5 选取进行Logsitic回归分析的相关因素: 比较研究过程中各个因素在呕吐反应阳性组与呕吐反应阴性组之间差异的显著性, 选取相应的相关因素进行回归分析.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行分析. 计量资料采用独立样本t检验. 计数资料采用χ^2检验. 多变量因素采用Logistic回归分析. 以P<0.05(双侧)为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料的情况 428例受检者中有230例(53.7%)出现至少1次呕吐反应, 平均5.6次. 反应阳性组年龄(53.12岁±9.55岁)低于反应阴性组(57.89岁±7.86岁)(t = 5.59, P<0.01)(表1). 性别、近期饮酒史、近期抽烟史、胃部手术史及近期抑酸药物史在两组间差异均无统计学意义(均P>0.05).

2.2 临床资料的情况 反应阳性组与反应阴性组FSSG消化不良症状评分(2.32分±2.53分 *vs* 1.19分±1.82分, t = 5.24, P<0.01)、胃食管反流症状评分(1.97分±2.18分 *vs* 1.32分±2.12分, t = 3.11, P<0.01)以及食管裂孔疝检出率(14.7% *vs* 2.5%, χ^2 = 19.30, P<0.01)(表2), 差异均有统计学意义. 两组间胃镜检查史、检查时间、糜烂性食管炎的发生率差异均无统计学意义(均P>0.05).

2.3 FSSG量表得分 比较两组FSSG量表中12个问题的平均得分(表3), 反应阳性组中用于评价消化不良症状的问题(2、3、5、8、11)平均得分均较反应阴性组高(均P<0.05). 另7个问题用于评价胃食管反流症状, 其中问题4、7、9、12的平均得分在两组间差异无统计学意义(均P>0.05).

2.4 呕吐反应相关因素的多因素Logistic回归分析 通过年龄、是否有食管裂孔疝、是否出现胃食管反流症状和消化不良症状4个因素对呕吐反应的发生进行Logistic回归分析(表4). 年龄是呕吐反应的显著独立负相关因

表 2　两组间临床资料的比较

临床资料	反应阴性组(n = 198)	反应阳性组(n = 230)	统计量	P值
FSSG				
胃食管反流症状(–/+)	118/80	71/159	χ^2 = 35.60	<0.01
胃食管反流症状评分(mean ± SD, 分)	1.32 ± 2.12	1.97 ± 2.18	t = 3.11	<0.01
消化不良症状(–/+)	123/75	68/162	χ^2 = 45.64	<0.01
消化不良症状评分(mean ± SD, 分)	1.19 ± 1.82	2.32 ± 2.53	t = 5.24	<0.01
胃镜检查				
胃镜检查史(–/+)	14/184	13/217	χ^2 = 0.36	0.55
检查时间(mean ± SD, s)	413.85 ± 22.14	411.56 ± 15.25	t = 1.26	0.21
糜烂性食管炎(–/+)	163/35	175/55	χ^2 = 2.49	0.11
食管裂孔疝(–/+)	193/5	196/34	χ^2 = 19.30	<0.01

阴性史(–); 阳性史(+). FSSG: 胃食管反流病症状频率量表.

表 3　FSSG评分在两组间的比较 (mean ± SD, 分)

问题	反应阴性组(n = 198)	反应阳性组(n = 230)	t值	P值
Q1 A 你的胸口有烧灼感吗?	0.289 ± 0.591	0.426 ± 0.681	2.20	<0.05
Q2 D 你觉得胃胀气吗?	0.307 ± 0.597	0.545 ± 0.771	3.53	<0.01
Q3 D 你觉得饭后胃会有坠胀感吗?	0.286 ± 0.586	0.564 ± 1.030	3.37	<0.01
Q4 A 你有时候会不自主的搔胸口吗?	0.114 ± 0.448	0.169 ± 0.477	1.22	0.22
Q5 D 你饭后会觉得恶心吗?	0.066 ± 0.279	0.180 ± 0.486	2.91	<0.01
Q6 A 你饭后胸口会有烧灼感吗?	0.215 ± 0.474	0.374 ± 0.587	3.05	<0.01
Q7 A 你的喉咙里会有烧灼感吗?	0.195 ± 0.559	0.275 ± 0.682	1.31	0.19
Q8 D 你觉得很容易就吃饱了吗?	0.179 ± 0.516	0.288 ± 0.609	1.98	<0.05
Q9 A 你觉得下咽食物时有梗咽感吗?	0.150 ± 0.435	0.212 ± 0.530	1.31	0.19
Q10 A 你有过酸苦液体返到喉咙里吗?	0.342 ± 0.610	0.485 ± 0.661	2.31	<0.05
Q11 D 你是否打饱嗝?	0.358 ± 0.728	0.662 ± 0.843	3.96	<0.01
Q12 A 你弯腰时胸口会有烧灼感吗?	0.049 ± 0.258	0.269 ± 1.869	1.64	0.10

A: 胃食管反流症状; D: 消化不良症状.

表 4　呕吐反应相关因素的Logistic回归分析

影响因素	β值	SE	P值	OR值	95%CI
截距	–4.705	1.543	<0.01		
食管裂孔疝(–/+)	1.058	0.238	<0.01	2.88	1.808–4.593
胃食管反流症状(–/+)	0.931	0.445	<0.05	2.54	1.062–6.066
消化不良症状(–/+)	0.993	0.295	<0.01	2.70	1.514–4.816
年龄(岁)	–0.795	0.279	<0.0.1	0.45	0.262–0.780

素(OR = 0.45, P<0.01), 而食管裂孔疝(OR = 3.89, P<0.01)、胃食管反流症状(OR = 2.54, P<0.05)、消化不良症状(OR = 2.7, P<0.01)是显著的独立正相关因素. 以FSSG量表中消化不良症状得1分为截断值, 预测呕吐反应的敏感性为65%, 特异性为59%.

3 讨论

本研究的428例受检者中有230例(53.7%)出现了呕吐反应, 其中159例有胃食管反流症状, 162例有消化不良症状, 所占阳性总人数的比例相似, 再参考FSSG评分, 消化不良症状与呕吐反应的相关性更高. 由此, 消化不良可能

创新盘点

本研究通过极为简单有效的量表, 来预测呕吐反应的发生率, 可广泛在临床使用, 不用增加患者额外负担, 又能指导是否需要加强检查前的预处理.

应用要点
受检前, 医务人员可快速通过一些问题评估患者消化系统状态.

是引起呕吐反应的重要基础因素之一[3]. 虽然胃食管反流症状在阳性组中比例很高, 但是FSSG评分中有4个相关问题的平均得分在两组受检者中差异无统计学意义. 胃镜检查过程中发现的糜烂性食管炎的例数在两组间差异也无统计学意义. 这两项结果削弱了胃食管反流症状作为诱发呕吐反应的基础因素的作用.

反应阳性组的平均年龄更低, 食管裂孔疝的比例也更低, 提示年龄、食管裂孔疝可能也是影响呕吐反应的因素. 呕吐反应或呕吐反射并非由单一因素促发, 呕吐反射又称为咽反射, 触碰咽部特别是舌根部更容易诱发[5,6]. 有部分文献[1,2]报道经鼻内镜因不接触舌跟部较经口内镜呕吐反应等不良反应更少, 也更易较患者接受, 但也有文献[7,8]报道两者差异并无统计学意义. 本研究中近一半的受检者并不出现呕吐反应, 故咽部刺激不能完全解释呕吐反应的发生. 消化系刺激也可能促发呕吐反应的发生, 如在内镜检查过程中空气吸入使得胃壁扩张[9,10], 镜身物理刺激等均可激惹支配胃的迷走神经[11,12], 但该两个因素在临床操作中不易客观评价.

本研究因此选取了易于评价的两组间有显著差异的4个因素-年龄、是否有食管裂孔疝、是否出现胃食管反流症状和消化不良症状进行多因素Logistic回归分析. 从发生率和FSSG评分来看消化不良症状与胃镜检查中呕吐反射相关性最好, 预测呕吐反应的敏感性为65%, 特异性为59%, 是预测呕吐反应的最佳指标. 食管裂孔疝、糜烂性食管炎不仅发生率较低, 而且对于初次接受胃镜检查的患者, 这两项资料不易获得, 所以难以用于预测. 虽然胃食管反流症状发生率与消化不良症状相似, 但胃食管反流症状的FSSG评分与呕吐反应的关系不如消化不良症状显著.

本研究也有几点局限性. (1)该研究的428例胃镜检查均由同一医生完成, 存在该医生因手法不够柔和或因个人操作习惯更多的刺激受检者咽喉部、消化系而使呕吐反应的发生率增高的可能性. 但由同一医生完成所有检查也可避免因操作者技术水平的不同而造成的反应阳性的差异; (2)虽然记录呕吐反应的次数可较准确, 但无法准确记录呕吐反应发生的直接诱发因素, 即无法细分内镜检查过程中舌根、消化系受到刺激还是吸入过量空气促发了呕吐反应; (3)未分析患者心理状态对阳性反应的影响, 日常生活压力、对内镜检查的紧张惧怕情绪都会影响呕吐反应的发生; (4)未比较受检者所患消化系统疾病与发生呕吐反应的关系, 食管疾病、胃炎、胃溃疡、胃癌、十二指肠溃疡、憩室等可能对呕吐反应有各自不同的影响[13-15], 但鉴于最终确诊需要结合其他实验室检查、病理报告以及临床医师的综合判断, 要统计相关数据有较大困难.

总之, 本研究主要探讨了胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状及其他上消化道症状的关系. 这些临床症状可通过FSSG量表进行较为客观的量化分析, 以此预测胃镜受检者出现呕吐反应的概率, 并指导是否需要改行经鼻胃镜或在检查前对受检者行进一步镇静等预处理, 以提高患者的接受度.

4 参考文献

1 Dumortier J, Napoleon B, Hedelius F, Pellissier PE, Leprince E, Pujol B, Ponchon T. Unsedated transnasal EGD in daily practice: results with 1100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 198-204 [PMID: 12556784 DOI: 10.1067/mge.2003.59]

2 丁世刚, 张静, 黄永辉. 经鼻胃镜在上消化道疾病诊治中的临床应用价值. 中国微创外科杂志 2009; 9: 961-964

3 Watanabe H, Watanabe N, Ogura R, Nishino N, Saifuku Y, Hitomi G, Okamoto Y, Tominaga K, Yoshitake N, Yamagata M, Orui M, Hiraishi H. A randomized prospective trial comparing unsedated endoscopy via transnasal and transoral routes using 5.5-mm video endoscopy. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2155-2160 [PMID: 19082719 DOI: 10.1007/s10620-008-0614-2]

4 Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut* 2006; 55: 1685-1691 [PMID: 16854999 DOI: 10.1136/gut.2005.085365]

5 Davies AE, Kidd D, Stone SP, MacMahon J. Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. *Lancet* 1995; 345: 487-488 [PMID: 7861875 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90584-7]

6 Horn CC. The medical implications of gastrointestinal vagal afferent pathways in nausea and vomiting. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2703-2712 [PMID: 23886386 DOI: 10.2174/13816128113199990568]

7 Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 437-444 [PMID: 17450022 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802e849f]

8 Zaman A, Hahn M, Hapke R, Knigge K, Fennerty MB, Katon RM. A randomized trial of peroral versus transnasal unsedated endoscopy using

an ultrathin videoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 279-284 [PMID: 10049408 DOI: 10.1016/S0016-5107(99)70001-5]
9 Heidary B, Phang TP, Raval MJ, Brown CJ. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg* 2014; 57: 127-138 [PMID: 24666451 DOI: 10.1503/cjs.022412]
10 Nakagoe T, Sawai T, Uchikawa T, Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, Kusano H, Ayabe H. Intragastric endoscopic surgery using the transanal endoscopic microsurgery technique. *Br J Surg* 1997; 84: 830 [PMID: 9189101 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1997.02691.x]
11 Gorospe EC, Oxentenko AS. Preprocedural considerations in gastrointestinal endoscopy. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1010-1016 [PMID: 24001493 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.002]
12 Schaub N, Ng K, Kuo P, Aziz Q, Sifrim D. Gastric and lower esophageal sphincter pressures during nausea: a study using visual motion-induced nausea and high-resolution manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G741-G747 [PMID: 24627564 DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2013]
13 Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, Ohmori T, Yahagi N, Kanai T, Ogata H. Advanced endoscopic submucosal dissection with traction. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 286-295 [PMID: 25031787 DOI: 10.4253/wjge.v6.i7.286]
14 Marano L, Reda G, Porfidia R, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, Torelli F, Cosenza A, Izzo G, Di Martino N. Large symptomatic gastric diverticula: two case reports and a brief review of literature. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6114-6117 [PMID: 24106415 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6114]
15 Graham DY, Kato M, Asaka M. Gastric endoscopy in the 21st century: appropriate use of an invasive procedure in the era of non-invasive testing. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 497-503 [PMID: 18403275 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.032]

同行评价

本文具有很好的可信度, 对临床工作具有很好的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2786

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2786-2790
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在鉴别良、恶性胃溃疡中的临床价值

赵 波, 张希州, 赵 虹, 刘维珍

背景资料
胃溃疡是临床常见的一种消化系统疾病, 是由多种原因引起胃黏膜破坏的消化性溃疡疾病, 可诱发腹痛、反酸、呕吐、消化不良等多种临床表现, 会显著降低机体胃生理功能. 及早诊断和治疗, 对于改善患者的预后至关重要.

赵波, 潜江市二医院消化内科 湖北省潜江市 433100
张希州, 宜昌市第一人民医院急诊科 湖北省宜昌市 443000
赵虹, 刘维珍, 潜江市二医院内科 湖北省潜江市 433100
赵波, 副主任医师, 主要从事消化内科的研究.
作者贡献分布: 课题的设计由赵波负责; 研究过程由刘维珍负责; 试剂由张希州提供; 数据分析由赵虹完成; 论文写作由赵波完成.
通讯作者: 赵波, 副主任医师, 433100, 湖北省潜江市东方路5号, 潜江市二医院消化内科. zhaob0233185@163.com
电话: 0728-66857854
收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-04-16
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical significance of tissue trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen levels in differentiation of benign and malignant gastric ulcers

Bo Zhao, Xi-Zhou Zhang, Hong Zhao, Wei-Zhen Liu

Bo Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Qianjiang City, Qianjiang 433100, Hubei Province, China
Xi-Zhou Zhang, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital in Yichang City, Yichang 443000, Hubei Province, China
Hong Zhao, Wei-Zhen Liu, Department of Internal Medicine, the Second Hospital of Qianjiang City, Qianjiang 433100, Hubei Province, China
Correspondence to: Bo Zhao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Qianjiang City, 5 East Road, Qianjiang 433100, Hubei Province, China. zhaob0233185@163.com
Received: 2015-03-14 Revised: 2015-04-16
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To assess the clinical significance of tissue trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen levels in the differentiation of benign and malignant gastric ulcers.

METHODS: Two hundred and nineteen patients with gastric ulcer treated at the Second Hospital of Qianjiang City from October 2011 to October 2014 were included, of whom 168 had benign gastric ulcer (group A) and 51 had malignant gastric ulcer (group B). Seventy-three healthy volunteers who underwent physical examination in the same period comprised a control group. Tissue trefoil factor 1 and serum pepsinogen Ⅰ/Ⅱ and carcinoembryonic were detected in all patients.

RESULTS: The levels of tissue trefoil factor 1, serum pepsinogen Ⅰ and pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ ratio were significantly lower, and serum pepsinogen Ⅱ and carcinoembryonic antigen were significantly higher in group A than in the control group (P < 0.05). The levels of tissue trefoil factor 1, serum pepsinogen Ⅰ, and pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ ratio were significantly lower, and serum pepsinogen Ⅱ and carcinoembryonic antigen were significantly higher in group B than in the control group and group A (P < 0.05). Positive expression rates of tissue trefoil factor 1, serum pepsinogen Ⅰ, pepsinogen Ⅱ, pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ, and carcinoembryonic antigen were significantly higher in group A than in the control group, and in group B than in the control group and group A (P < 0.05). The levels of trefoil factor 1, serum pepsinogen Ⅰ, and pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ had a negative correlation with serum pepsinogen Ⅱ and

同行评议者
崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

carcinoembryonic antigen. There was a positive correlation between tissue trefoil factor 1, serum pepsinogen Ⅰ, and pepsinogen Ⅰ/pepsinogen Ⅱ, as well as between pepsinogen Ⅱ and carcinoembryonic antigen.

CONCLUSION: With the occurrence and aggravation of gastric ulcer, tissue trefoil factor 1 and serum pepsinogen Ⅰ increase significantly, while serum pepsinogen Ⅱ decreases significantly. Trefoil factor 1 and pepsinogen can be used for differential diagnosis of benign and malignant gastric ulcers.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Trefoil factor 1; Pepsinogen; Benign gastric ulcer; Malignant gastric ulcer; Clinical significance

Zhao B, Zhang XZ, Zhao H, Liu WZ. Clinical significance of tissue trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen levels in differentiation of benign and malignant gastric ulcers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2786-2790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2786.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2786

摘要

目的: 探讨组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在鉴别良、恶性胃溃疡中的临床意义.

方法: 选取潜江市二医院2011-10/2014-10诊治的胃溃疡患者219例, 其中良性胃溃疡患者168例为A组, 恶性胃溃疡患者51例为B组. 同期健康体检人员73例为对照组. 所有人员均行三叶因子1、胃蛋白酶原(Ⅰ、Ⅱ)、癌胚抗原检测.

结果: A组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组. B组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组和A组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组和A组(P<0.05). A组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组. B组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组和A组(P<0.05). 三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ与胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显负相关. 三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ呈明显正相关. 胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显正相关.

结论: 随着胃溃疡的出现和加重, 三叶因子1与胃蛋白酶原Ⅰ显著增加, 胃蛋白酶原Ⅱ显著降低. 三叶因子1与胃蛋白酶原可用于良、恶性胃溃疡的鉴别诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 三叶因子1; 胃蛋白酶原; 良性胃溃疡; 恶性胃溃疡; 临床意义

核心提示: 血清胃蛋白酶原水平变化和三叶因子1水平变化均与消化性溃疡的发生发展密切相关, 有效监测胃蛋白酶原与三叶因子1的改变情况, 可用于良、恶性胃溃疡的诊断和治疗.

赵波, 张希州, 赵虹, 刘维珍. 组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在鉴别良、恶性胃溃疡中的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2786-2790 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2786.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2786

0 引言

胃溃疡是临床常见的一种消化系统疾病, 是由多种原因引起胃黏膜破坏的消化性溃疡疾病, 可诱发腹痛、反酸、呕吐、消化不良等多种临床表现, 会显著降低机体胃生理功能, 大幅降低患者的生活质量[1]. 随着病症的发展, 胃溃疡可进展为胃癌, 危及患者的生命, 影响患者的预后[2]. 因此, 及早诊断和治疗, 对于改善患者的预后至关重要. 三叶因子1是机体小分子多肽类的一种, 是修复机体胃肠道黏膜损伤的关键因子[3]. 胃蛋白酶原是胃蛋白酶前体, 包括胃蛋白酶原Ⅰ和胃蛋白酶原Ⅱ, 其中胃蛋白酶原Ⅰ是临床早期诊断胃癌、术后复发与转移的重要指标[4]. 为了探讨组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在鉴别良、恶性胃溃疡中的临床意义, 此次研究选取良性胃溃疡患者168例、恶性胃溃疡患者51例、健康体检人员73例, 行三叶因子1、胃蛋白酶原(Ⅰ、Ⅱ)、癌胚抗原检测, 现报告如下.

研发前沿

三叶因子1是修复机体胃肠道黏膜损伤的关键因子. 胃蛋白酶原是胃蛋白酶前体, 包括胃蛋白酶原Ⅰ和胃蛋白酶原Ⅱ, 其中胃蛋白酶原Ⅰ是临床早期诊断胃癌、术后复发与转移的重要指标, 二者在良、恶性胃溃疡诊断中具有重要意义.

相关报道

赖铭裕等研究结果显示, 三叶因子1作为一种胃特异性的抑癌因子, 在胃肠道黏膜保护、细胞诱导分化和肿瘤抑制方面发挥着重要作用. 校彦勇的研究结果显示, 血清中胃蛋白酶原和三叶因子1对于胃溃疡的确诊具有参考意义, 值得临床推广.

创新盘点
三叶因子1与胃蛋白酶原均可用于良、恶性胃溃疡的鉴别诊断, 二者的联合诊断能在一定程度上提高良、恶性胃溃疡的诊断准确性.

1 材料和方法

1.1 材料 潜江市二医院2011-10/2014-10诊治的胃溃疡患者219例, 均符合诊断标准[5], 经临床表现、实验室检查、影像学检查确诊, 排除患有器质性疾病、精神疾病、免疫性疾病、血液性疾病的患者. 良性胃溃疡患者168例为A组, 年龄为42-71岁, 平均年龄为61.5岁±7.8岁, 其中男性101例, 女性67例. 恶性胃溃疡患者51例为B组, 年龄为46-72岁, 平均年龄为61.7岁±8.5岁, 其中男性30例, 女性21例. 同期健康体检人员73例为对照组, 年龄为45-70岁, 平均年龄为60.9岁±5.6岁, 其中男性44例, 女性29例. 各组人员间基础情况(年龄、性别等)差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 此次研究已取得被检人员同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过.

ELISA试剂盒购自上海科敏生物科技有限公司; 免疫比浊法测定试剂盒购自深圳康美生物科技股份有限公司; 放射免疫法测定试剂盒购自北京现代高达生物技术有限责任公司.

1.2 方法 三叶因子1检测: 于次日清晨抽取被检人员空腹静脉血5 mL, 室温下静置30 min后, 离心取血清, 设定转速为3500 r/min, 离心时间为10 min. 采用ELISA法测定三叶因子1, 严格按照说明书进行操作. 对于组织三叶因子1蛋白的检测可采用免疫组织化学SP法[6], 方法参照SP试剂盒说明书. 当胞质和胞膜上出现黄色或棕黄色着色, 可认定为阳性[7].

胃蛋白酶原(Ⅰ、Ⅱ)检测: 采用免疫比浊法测定, 严格按照说明书进行操作. 胃蛋白酶原Ⅰ的正常范围为67-200 μg/L. 胃蛋白酶原Ⅰ低于67 μg/L时, 可认定为阳性. 胃蛋白酶原Ⅱ的正常范围为<15 μg/L. 胃蛋白酶原Ⅱ高于15 μg/L时, 可认定为阳性[8]. 癌胚抗原检测: 采用放射免疫法测定, 严格按照说明书进行操作. 癌胚抗原的正常范围为0-20 ng/L. 癌胚抗原高于20 ng/L时, 可认定为阳性[9].

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示和t检验, 计数资料用率(%)表示和χ^2检验, 相关性用Pearson相关性分析, 以P<0.05为差异有统计学意义.

应用要点
此次研究的关键在于三叶因子1、胃蛋白酶原的准确检测, 运用正确的统计学数据分析, 可为今后的疾病诊断和治疗提供可靠的科学依据, 具有较高的临床价值.

2 结果

2.1 各组患者检测指标水平比较 A组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组. B组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组和A组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组和A组. 差异均有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 各组患者检测指标阳性表达情况比较 A组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组. B组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组和A组. 差异均有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 检测指标的相关性分析 三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ与胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显负相关. 三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ呈明显正相关. 胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显正相关(表3).

3 讨论

胃溃疡是发生于贲门至幽门之间的慢性溃疡, 是消化性溃疡中较为常见的一种. 胃溃疡可为多种病因所致, 其中较为常见的一种病因是幽门螺旋杆菌感染[10], 以及滥用、乱用非甾体抗炎药. 随着人口老龄化的发展和身体机能的减弱, 老年人成为胃溃疡的高发人群[11], 且近年来, 胃溃疡的发病率持续走高, 严重影响着公众的身体健康. 胃溃疡可分为良性胃溃疡和恶性胃溃疡, 其中良性胃溃疡是胃的慢性病, 没有生命危险. 而恶性胃溃疡是胃溃疡已经有癌变细胞, 在病理切片可以看见癌细胞, 发展成为了胃癌. 因而及早诊断胃溃疡, 给予患者有效的对症处理, 是改善患者预后的关键.

胃溃疡进展过程中, 伴随着多种因子的改变, 其中包括三叶因子1和胃蛋白酶原. 三叶因子1是三叶因子家族的一员, 作为一种胃肠道黏膜保护因子, 不仅能够保护胃肠道黏膜免受有害物质的侵袭, 还能促进细胞迁移和受损黏膜修复. 三叶因子1能参与胃黏膜聚

表 1　各组患者检测指标水平比较 (mean ± SD)

分组	*n*	三叶因子1(ng/L)	胃蛋白酶原Ⅰ(μg/L)	胃蛋白酶原Ⅱ(μg/L)	胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ	癌胚抗原(μg/L)
对照组	73	39.62 ± 5.27	126.32 ± 43.19	13.07 ± 9.48	9.66 ± 1.24	10.45 ± 1.07
A组	168	27.05 ± 3.89[a]	51.27 ± 18.40[a]	15.13 ± 5.21[a]	3.39 ± 0.85[a]	18.53 ± 2.98[a]
B组	51	16.26 ± 2.14[ac]	24.91 ± 10.25[ac]	18.74 ± 3.16[ac]	1.33 ± 0.62[ac]	32.07 ± 4.62[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* A组. A组: 良性胃溃疡组; B组: 恶性胃溃疡组.

表 2　各组患者检测指标阳性表达情况比较 *n*(%)

分组	*n*	三叶因子1	胃蛋白酶原Ⅰ	胃蛋白酶原Ⅱ	胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ	癌胚抗原
对照组	73	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
A组	168	86(51.19)[a]	93(55.36)[a]	81(48.21)[a]	124(73.81)[a]	25(14.88)[a]
B组	51	50(98.04)[ac]	51(100.00)[ac]	49(96.07)[ac]	51(100.00)[ac]	44(86.27)[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* A组. A组: 良性胃溃疡组; B组: 恶性胃溃疡组.

表 3　检测指标的相关性分析 (*r*值, *P*值)

指标	三叶因子1	胃蛋白酶原Ⅰ	胃蛋白酶原Ⅱ	胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ	癌胚抗原
三叶因子1	–	0.627, 0.000	−0.324, 0.029	0.549, 0.000	−0.517, 0.000
胃蛋白酶原Ⅰ	0.627, 0.000	–	−0.438, 0.015	0.569, 0.000	−0.295, 0.038
胃蛋白酶原Ⅱ	−0.324, 0.029	−0.438, 0.015	–	−0.257, 0.043	0.386, 0.021
胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ	0.549, 0.000	0.569, 0.000	−0.257, 0.043	–	−0.308, 0.032
癌胚抗原	−0.517, 0.000	−0.295, 0.038	0.386, 0.021	−0.308, 0.032	–

合反应, 并加速黏液凝胶的形成并稳定凝胶, 具有增强黏液层的作用, 可发挥良好的保护效果[12], 有助于减轻胃内幽门螺杆菌对胃黏膜的刺激, 还能减轻渗透作用, 因而认为三叶因子1是黏膜修复的重要保护性因子. 三叶因子1作为一种胃特异性的抑癌因子, 在胃肠道黏膜保护、细胞诱导分化和肿瘤抑制方面发挥着重要作用[13].

胃蛋白酶原由泌酸腺的主细胞合成, 在胃腔内经盐酸或已有活性的胃蛋白酶作用变成胃蛋白酶, 将蛋白质分解成膘、胨及少量多肽. 胃蛋白酶原是胃蛋白酶的前体, 根据其生化性质和免疫原性将其分成2个亚群, 1-5组分的免疫原性相同, 称为胃蛋白酶原Ⅰ, 主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌; 组分6和7被称为胃蛋白酶原Ⅱ, 除由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外, 贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液颈细胞以及十二指肠上段也能产生胃蛋白酶原Ⅱ. 正常情况下约1%的胃蛋白酶原进入血循环, 进入的量十分稳定, 因此血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ反映胃黏膜腺体和细胞的数量, 也间接反映胃黏膜不同部位的分泌功能. 当胃黏膜发生病理变化时, 血清胃蛋白酶原含量也随之改变. 研究[14]的结果表明, 血清胃蛋白酶原水平变化与消化性溃疡的复发密切相关, 胃溃疡初发者胃蛋白酶原Ⅰ升高明显, 复发者胃蛋白酶原Ⅱ升高明显, 故胃蛋白酶原含量变化是消化性溃疡复发的有效判定指标, 尤其在用药治疗效果检测维持治疗效果方面有重要意义.

本研究的结果显示, A组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组. B组患者三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ均明显低于对照组和A组, 而胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原均明显高于对照组和A组. 说明随着胃溃疡的出现和加重, 三叶因子1与胃

名词解释

三叶因子1: 是三叶因子家族的一员, 作为一种胃肠道黏膜保护因子, 不仅能够保护胃肠道黏膜免受有害物质的侵袭, 还能促进细胞迁移和受损黏膜修复;
胃蛋白酶原: 由泌酸腺的主细胞合成, 在胃腔内经盐酸或已有活性的胃蛋白酶作用变成胃蛋白酶, 将蛋白质分解成膘、胨及少量多肽.

同行评价

阐述组织三叶因子1蛋白与血清胃蛋白酶原表达水平在胃溃疡中的表达不同可鉴别良恶性溃疡, 临床意义重大.

蛋白酶原Ⅰ显著增加, 胃蛋白酶原Ⅱ显著降低. 三叶因子1与胃蛋白酶原均参与了疾病的发生与发展. 高晓燕[15]的研究结果显示, 生存素水平与三叶因子-1为胃溃疡进展的重要因子, 是反映胃溃疡恶性变进展的重要指标. 校彦勇[16]的研究结果显示, 血清中胃蛋白酶原和三叶因子1对于胃溃疡的确诊具有参考意义, 值得临床推广.

A组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组. B组患者三叶因子1阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ阳性表达率、癌胚抗原阳性表达率均明显高于对照组和A组. 说明随着胃溃疡的出现和加重, 三叶因子1与胃蛋白酶原的阳性表达率均明显增加. 在良、恶性胃溃疡中均出现了异常改变, 且恶性胃溃疡患者的指标变异幅度更大.

三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ与胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显负相关. 三叶因子1、胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ呈明显正相关. 胃蛋白酶原Ⅱ、癌胚抗原呈明显正相关. 说明三叶因子1与胃蛋白酶原密切相关. 总之, 三叶因子1与胃蛋白酶原可用于良、恶性胃溃疡的鉴别诊断. 但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较小, 仍需要进一步扩大, 三叶因子1与胃蛋白酶原能否为疾病的鉴别做出最终的认定, 仍需要进一步研究.

4 参考文献

1 孙晶, 王六尼. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 10: 130-132
2 刘克祥, 王瑞超. 幽门螺杆菌感染及治疗效果与胃溃疡胃癌发病的相关性分析. 中国医药指南 2013; 11: 567-568
3 石磊, 赖铭裕, 梁志海, 刘诗权, 黄杰安, 唐国都, 姜海行. 三叶因子1、2和环氧合酶-2在胃癌组织中的表达. 山东大学学报(医学版) 2011; 49: 150-153
4 张志镒, 王贵齐, 吴正奇, 卢林芝, 贺舜, 赵光源, 刘金殿. 血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1511-1514
5 王丽梅. 浅谈对20例胃溃疡的临床及X线诊断. 中国伤残医学 2014; 22: 163-164
6 刘贵生, 龚均, 程鹏, 常英, 张军, 戴菲. 胃黏膜肠化及胃癌中三叶因子1,2表达的组织芯片技术研究. 第四军医大学学报 2005; 26: 1390-1393
7 林坚, 劳绍贤, 林华欢, 马剑颖, 李合国, 梅武轩. 慢性胃炎患者胃黏膜三叶因子1与细胞间黏附分子1蛋白表达. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 373-377
8 赵兰静, 刘春兴, 安仙园. 血清胃蛋白酶原与抗Hp IgG抗体联合检测对胃溃疡早期筛查的临床意义. 国际检验医学杂志 2014; 35: 1122-1123
9 史玉明, 陆惠仙, 范永华. 血清胃蛋白酶原Ⅰ和癌胚抗原联合检测在良、恶性胃溃疡患者的鉴别诊断中的应用(附402例病例). 齐齐哈尔医学院学报 2009; 30: 2621-2622
10 王登龙. 四联药物治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡疗效观察. 中国医学创新 2013; 10: 121-123
11 谢华, 李东, 徐福明. 老年胃溃疡患病的相关影响因素. 中国老年学杂志 2012; 32: 132-133
12 Buzi RS, Smith PB, Barrera C. Talk with Tiff: teen's inquiries to a sexual health website. *J Sex Marital Ther* 2015; 41: 126-133 [PMID: 24354340]
13 赖铭裕, 廖晓霞, 林瑶光, 梁志海, 陈晖, 李素艳, 蒋敦科, 刘莹. 三叶因子1与胃癌发生发展过程中血管生成的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 931-934
14 吴园园, 李志. 血清胃蛋白酶原检测对消化性溃疡的临床诊断价值. 求医问药(下半月) 2012; 10: 91-92
15 高晓燕. 三叶因子-1及生存素对良恶性胃溃疡判断的临床意义. 国外医学(医学地理分册) 2014; 35: 236-238
16 校彦勇. 胃蛋白酶原及三叶因子1在胃溃疡患者血清中的评价. 中国医疗前沿 2013; 8: 87

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2791

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2791-2797
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

利用伤残调整寿命年评价新疆维吾尔族自治区石河子市胃癌的疾病负担

李 慧, 李述刚, 张学飞, 闫贻忠, 牛 强, 徐上知, 刘园园

李慧, 李述刚, 张学飞, 闫贻忠, 牛强, 徐上知, 刘园园, 石河子大学医学院预防医学系 新疆维吾尔族自治区石河子市 832000
李慧, 在读本科, 主要从事肿瘤流行病学的研究.
新疆兵团重大公共卫生专项基金资助项目, No. 2100409
石河子大学国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. 201310759069
作者贡献分布: 此课题由李慧、李述刚及张学飞设计; 数据收集主要由闫贻忠、牛强、徐上知及刘园园完成; 数据分析由李慧与张学飞完成; 本论文由李慧撰写、李述刚修改并完成.
通讯作者: 李述刚, 副教授, 研究生导师, 832000, 新疆维吾尔族自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院预防医学系. lishugang@ymail.com
电话: 0993-2057153
收稿日期: 2015-04-11 修回日期: 2015-04-28
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-18

Using disability-adjusted life years to evaluate gastric cancer burden in Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region

Hui Li, Shu-Gang Li, Xue-Fei Zhang, Yi-Zhong Yan, Qiang Niu, Shang-Zhi Xu, Yuan-Yuan Liu

Hui Li, Shu-Gang Li, Xue-Fei Zhang, Yi-Zhong Yan, Qiang Niu, Shang-Zhi Xu, Yuan-Yuan Liu, Department of Preventive Medicine, Shihezi University Medical School, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: Major Public Health Fund of Xinjiang Production and Construction Crops, No. 2100409; National Undergraduate Training Programs for Innovation and Entrepreneurship in Shihezi University, No. 201310759069
Correspondence to: Shu-Gang Li, Associate Professor, Department of Preventive Medicine, Shihezi University Medical School, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. lishugang@ymail.com
Received: 2015-04-11 Revised: 2015-04-28
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To analyze the burden of gastric cancer in Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region to guide the prevention and control of gastric cancer in this area.

METHODS: The data regarding incidence and mortality of gastric cancer from January 2010 to December 2011 were collected from Shihezi Cancer Registry. The indexes, including incidence, mortality, standardized mortality and mortality, disability-adjusted life years (DALYs), years of life lost with death (YLLs), and years lived with disability (YLDs), were calculated to assess the local gastric cancer burden.

RESULTS: The incidence of gastric cancer in Shihezi in 2010-2011 was 19.84/10^5, and the Chinese and world population standardized incidence was 9.34/10^5 and 12.83/10^5, respectively. The mortality was 9.66/10^5, and the Chinese and world population standardized incidence was 4.39/10^5 and 6.22/10^5, respectively. The incidence and mortality of gastric cancer in males were higher than those of females. During the period, DALYs, YLLs and YLDs in gastric cancer patients were 988.11, 936.79 and 51.32 person years, respectively, with the respective value per 1000 population being 1.72, 1.63 and 0.09. DALYs for gastric cancer patients accounted for 7.09% of the total DALYs for patients with malignant tumors, and YLLs and YLDs accounted for 94.77% and 5.23% of the total DALYs for gastric cancer patients, respectively. YLLs, DALYs and DALYs per 1000 population in male gastric cancer patients were higher than those of females, but YLDs in females were higher than those in males. The disease burden of gastric cancer in different

背景资料
胃癌是新疆维吾尔族自治区地区最常见的恶性肿瘤之一, 通常评价肿瘤严重程度的指标有发病率、死亡率等. 但这些指标存在着许多局限性, 为了综合反映死亡、伤残对人类健康的影响, 本次研究主要通过测算伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)指标, 反映胃癌疾病负担情况, 为胃癌防治策略提供依据.

同行评议者
朱益民, 教授, 浙江大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系; 崔莲花, 教授, 青岛大学医学院公共卫生系

研发前沿
胃癌已成为严重威胁新疆石河子地区居民健康的消化系肿瘤，预后差，病死率高. 本文通过疾病负担重要指标的计算分析，从而了解该地区胃癌负担状况，为胃癌的防治提供依据.

genders began to increase from the 35-year group. In the 55-74 year group, disease burden in both males and females were the most serious. Disease burden in residents more than 75 years old gradually declined.

CONCLUSION: The burden of gastric cancer in Shihezi is mainly caused by the death lost. The life span of males is impacted more seriously than that of females and people more than 55 years old suffer from gastric cancer much seriously than others. Consequently, effective population-based intervention measures should be taken to reduce the burden of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Burden of disease; Disability-adjusted life years; Years of life lost with death; Years lived with disability

Li H, Li SG, Zhang XF, Yan YZ, Niu Q, Xu SZ, Liu YY. Using disability-adjusted life years to evaluate gastric cancer burden in Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2791-2797 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2791.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2791

摘要

目的: 分析新疆维吾尔族自治区石河子市胃癌的疾病负担，为新疆兵团地区胃癌的防治提供科学依据.

方法: 根据石河子市肿瘤登记处2010-01/2011-12登记的恶性肿瘤发病及死亡资料，计算胃癌粗发病率、粗死亡率、标化发病率、标化死亡率、伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)、死亡损失寿命年(years of life lost with death, YLLs)、伤残损失寿命年(years lived with disability, YLDs)等指标，评价该地区胃癌的疾病负担.

结果: 2010-2011年石河子市胃癌粗发病率为19.84/10万，中标率为9.34/10万，世标率为12.83/10万；胃癌粗死亡率为9.66/10万，中标率为4.39/10万，世标率为6.22/10万. 发病率和死亡率均为男性高于女性. 同期该地区胃癌损失DALYs为988.11人年，YLLs为936.79人年，YLDs为51.32人年. 平均每千人DALYs为1.72人年，占全肿瘤DALYs的7.09%. YLLs和YLDs的每千人DALYs分别为1.63人年、0.09人年，分别占胃癌DALYs的94.77%和5.23%. 男性的DALYs、YLLs及每千人DALYs损失均明显高于女性，而女性的YLDs高于男性. 不同性别胃癌疾病负担从35岁开始随年龄增长而上升，在55-74岁年龄组间，胃癌疾病负担最重，超过75岁人群疾病负担呈下降趋势.

结论: 石河子市胃癌疾病负担主要由死亡损失引起，男性寿命影响大于女性，且对55岁以后人群危害严重，应对相应人群采取积极有效的干预措施.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 疾病负担; 伤残调整寿命年; 死亡损失寿命年; 伤残损失寿命年

核心提示: 本文主要通过计算伤残调整寿命年(disability-adjusted life years)，分析新疆维吾尔族自治区石河子市胃癌的疾病负担. 认为石河子市胃癌疾病负担主要由死亡损失引起，男性寿命影响大于女性，且对55岁以后人群危害严重，为本地区的胃癌防治提供重要的依据.

李慧, 李述刚, 张学飞, 闫贻忠, 牛强, 徐上知, 刘园园. 利用伤残调整寿命年评价新疆维吾尔族自治区石河子市胃癌的疾病负担. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2791-2797 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2791.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2791

0 引言

随着社会经济的发展，我国疾病谱的改变，恶性肿瘤作为危害居民生命健康的疾病，正在给社会、家庭和个人带来越来越严重的负担. 我国是消化系肿瘤高发国家. 2005年我国胃癌、食管癌和结直肠癌的发病与死亡人数分别占全部恶性肿瘤的33.50%、34.10%. 其中胃癌发病与死亡人数分别为42.90万、32.00万，居消化系肿瘤首位[1]. 根据GLOBOCAN 2008的统计，中国胃癌新发病例为46.3万，死亡病例为35.2万[2]. 仅2011年全球范围内胃癌新发病近100万例，死亡约70万例[3]. 到2012年为止在世界范围内，胃癌仍然占恶性肿瘤死亡原因的第2位[4]. 可见，胃癌对人类健康和生命构成了严重威胁. 2013年新疆兵团肿瘤报告显示[5]，石河子市胃癌死亡率在前十位的肿瘤中居第3位，并且发病与死亡趋势随年龄的增长而上

升. 为反映疾病对健康寿命的损失, 通常将其定义为疾病负担(burden of disease, BD)[6], 他包括发病、死亡、残疾、生活质量下降以及经济损失等. 石河子市是新疆生产建设兵团的代表城市, 具有跨省移居、民族多元、老龄化的人口学特点. 既往对该地区胃癌BD情况的报道甚为少见. 因此, 本研究通过对石河子市胃癌BD指标的测量与分析, 探讨伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)的计算方法. 并通过与国内其他研究进行比较, 发现该地区BD的重点人群, 为胃癌防治策略提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌发病资料来源于2010-01/2011-12石河子市恶性肿瘤登记系统. 死亡资料主要来源于同期石河子市疾病预防控制中心死因监测系统, 该监测系统的死亡病例均为本辖区户籍人口. 通过医务人员填写卫生部规定的“死亡医学证明书”, 按疾病、损伤和死因统计分类, 确定根本死因, 并上报系统. 同时将死因监测系统中胃癌患者死亡时间补充到肿瘤登记系统, 对于死因监测系统未监测到的胃癌患者进行电话随访调查, 以补充死亡时间. 因此, 数据来源可靠、完整、准确, 有代表性. 胃癌患者资料根据国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases 10, ICD-10)[7]进行编码和分类统计.从发病和死亡数据库中抽取国际疾病分类-10编码为C16的胃癌数据纳入分析. 石河子市分性别、分年龄组人口资料来源于石河子市公安局.

1.2 方法

1.2.1 粗发病率、粗死亡率、标化发病率、标化死亡率: 根据全国肿瘤防治研究办公室推荐使用的中国与世界标准人口, 分别以1982年中国人口构成(简称中标率)与1985年世界人口构成作为标准人口构成(简称世标率)[8].

1.2.2 DALYs计算: 综合测量了死亡和伤残对患者造成的负担.其本质是人群的死亡损失寿命年和伤残损失寿命年综合后的数值表达, 因而特别适合非急性死亡为主的疾病. 具体计算公式: DALYs = YLDs+YLLs. YLLs和YLDs的计算采用Devleesschauwer[9]及俞顺章[10]报道的公式. $YLL = N\times DW\times C\times e^{(r\times\alpha)}/(\beta+r)^2\times\{e^{-(\beta+r)\times(L+\alpha)}\times[-(\beta+r)\times(L+\alpha)-1]-e^{-(\beta+r)\times\alpha}\times[-(\beta+r)\times\alpha-1]\}$; $YLD = I\times DW\times C\times e^{(r\times\alpha)}/(\beta+r)^2\times\{e^{-(\beta+r)\times(L+\alpha)}[-(\beta+r)\times(L+\alpha)-1]-e^{-(\beta+r)\times\alpha}\times[-(\beta+r)\times\alpha-1]\}$ 其中的参数, N是年龄、性别死亡人数; I是新发病例数; DW为伤残权重(完全健康取值为0, 死亡取值为1); C是年龄权重调整常数, 取0.1658; β是年龄权重函数参数, 取0.04; r是贴现率, 取0.03; α是发生死亡或残疾的平均年龄; L为标准期望寿命, 采用WHO提供的男性80岁, 女性82.5岁. 胃癌伤残权重(disability weight, DW)直接采用1990年全球疾病负担研究中的经治疗的权重值.

1.2.3 每千人DALYs: 又称为DALYs强度 = DALYs/人口数×1000.

统计学处理 数据应用canreg4.0导出为Excel文件, 采用SPSS17.0软件包统计软件建立数据库并进行统计分析, 得到不同年龄不同性别疾病的发病率与死亡率, 采用WHO提供的DISMODⅡ(disease mode)软件[11], 用中国所在的WPRO B1区的基础资料和肿瘤类别死亡率、发病率、患病率等资料, 计算算出胃癌不同发病年龄的平均病程, 直接计算YLDs, 加上从死亡登记数据计算的YLLs, 获得DALYs[12]. 实际计算时直接采用WHO提供的DALYs[9]计算模块进行.

2 结果

2.1 胃癌发病与死亡情况 2010-01/2011-12石河子市胃癌新发病例共228例, 其中男性172例, 女性56例, 男、女性发病数比例为3.07∶1, 且男性粗发病率明显高于女性. 胃癌合计粗发病率为19.84/10万, 中标率为9.34/10万, 世标率为12.83/10万. 同期胃癌死亡总数为111例, 其中男性80例, 女性31例, 男、女性死亡数比例为2.58∶1, 且男性粗死亡率明显高于女性. 胃癌合计粗死亡率为9.66/10万, 中标率为4.39/10万, 世标率为6.22/10万. 其中2011年粗发病率与粗死亡率(22.22/10万、11.63/10万)均明显高于2010年(17.34/10万、7.67/10万).

2.2 胃癌BD情况 2010-2011年石河子市胃癌损失的合计DALYs为988.11人年, YLLs为936.79人年, YLDs为51.32人年, YLLs明显高于YLDs(比例为18.25∶1). 2011年胃癌BD的各项指标均明显高于2010年, 比值接近2∶1. 男性胃癌的合计DALYs、YLLs分别为642.30人年、626.47人年, 均高于女性的242.47人年、

相关报道 运用合适的软件是得到准确、恰当数据的基础, 在恶性肿瘤疾病负担DALYs的处理方面, 余传华教授等人采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)疾病负担研究的DisMod模型原理分析干江区的恶性肿瘤疾病负担, 可以全面了解伤残损失寿命年(years lived with disability, YLDs)的分析过程.

创新盘点

该研究课题首次运用DALYs指标在新疆石河子市对胃癌发病与死亡数据进行分析, 对于当地采取科学的综合预防策略有重要意义.

表 1 2010-2011石河子市胃癌的DALYs、YLLs、YLDs (人年)

年份	合计			男性			女性		
	DALYs	YLLs	YLDs	DALYs	YLLs	YLDs	DALYs	YLLs	YLDs
2010	378.39	357.65	20.74	275.05	268.50	6.55	103.34	89.15	14.19
2011	609.72	579.14	30.58	367.25	357.97	9.28	242.47	221.17	21.30
合计	988.11	936.79	51.32	642.30	626.47	15.83	345.81	310.32	35.49

DALYs: 伤残调整寿命年; YLLs: 死亡损失寿命年; YLDs: 伤残损失寿命年.

表 2 2010-2011年石河子市胃癌DALYs、YLLs、YLDs的构成比

年份	性别	DALYs		YLLs		YLDs	
		(DALYs/千人)	构成比(%)	(DALYs/千人)	构成比(%)	(DALYs/千人)	构成比(%)
2010	男	0.95	7.83	0.93	97.89	0.02	2.11
	女	0.35	2.92	0.30	85.71	0.05	14.29
	合计	1.30	10.77	1.23	94.62	0.07	5.38
2011	男	1.27	10.80	1.24	97.64	0.03	2.36
	女	0.85	6.72	0.78	91.76	0.07	8.24
	合计	2.12	17.38	2.02	95.28	0.10	4.72
合计	男	1.11	4.64	1.08	97.30	0.03	2.70
	女	0.61	2.48	0.55	90.16	0.06	9.84
	合计	1.72	7.09	1.63	94.77	0.09	5.23

DALYs构成比 = 胃癌DALYs/全肿瘤DALYs; YLLs构成比 = YLLs/DALYs; YLDs构成比 = YLDs/DALYs. DALYs: 伤残调整寿命年; YLLs: 死亡损失寿命年; YLDs: 伤残损失寿命年.

221.17人年; 而女性的合计YLDs为35.49人年, 高于男性的15.83(表1).

2.3 胃癌DALYs、YLLs、YLDs的构成比 2010-2011年石河子市胃癌合计DALYs的强度为1.72/千人, 占全肿瘤总DALYs的7.09%, 且2011年胃癌占全肿瘤构成比17.38%高于2010年的10.77%. 两年合计的YLLs、YLDs的每千人DALYs分别为1.63、0.09, 各自占胃癌DALYs的94.77%和5.23%. 男性胃癌合计DALYs的强度为1.11/千人, 其中YLLs占DALYs的97.30%, YLDs仅占2.70%, 且男性的2011年DALYs的强度1.27/千人高于2010年的0.95/千人. 女性胃癌合计DALYs的强度为0.61/千人, YLLs和YLDs分别占DALYs的90.16%和9.84%, 其中女性2010年YLDs占DALYs的比例为14.29%, 明显超过2011年. 胃癌2010、2011年DALYs的强度均表现为男性高于女性(表2).

2.4 男性胃癌不同年龄组的BD情况 2010-2011年石河子市男性胃癌在不同年龄组中, YLLs、DALYs、DALYs/千人的高负担人群具有相似性. 35岁组以后男性胃癌的BD呈上升趋势, 高负担人群主要集中在60-74岁之间, 超过75岁则呈下降趋势. 其中男性胃癌YLDs在35-39岁和70-74岁两个年龄组所占比例较高, 约为总YLDs的30.13%. 而YLLs和DALYs在60-74岁之间BD最重, 分别占53.84%、53.36%(表3).

2.5 女性胃癌不同年龄组的BD情况 2010-2011年石河子市女性胃癌在不同年龄组中, YLDs、YLLs、 DALYs、DALYs/千人4个指标的高负担人群有所不同. 其中, YLDs在35岁以后快速上升, 40-44岁年龄组达到高峰为12.80人年, 并且在45-49和55-59岁两个年龄组YLDs也较高, 分别为7.31人年、5.66人年, 以上3个年龄组占总YLDs的72.61%. 而YLLs和DALYs在55-74岁之间BD最重, 所占百分比分别达到88.61%、82.19%. 女性胃癌每千人DALYs变化趋势从35岁起缓慢上升, 在55-74岁年龄组达高峰, 超过75岁以后则呈下降趋势(表4).

3 讨论

石河子市2010年与2011年数据对比显示, 胃

表 3　2010–2011年石河子市男性胃癌不同年龄组疾病负担情况

年龄组(岁)	人口数(*n*)	YLDs(人年)	YLLs(人年)	DALYs(人年)	DALYs/千人
0–34	219404	0.00	0.00	0.00	0.00
35–39	62015	2.48	0.00	2.48	0.04
40–44	83611	1.11	45.70	46.81	0.56
45–49	65910	0.89	19.76	20.65	0.31
50–54	35959	1.26	83.85	85.11	2.37
55–59	25558	1.68	27.84	29.52	1.16
60–64	18285	1.40	101.16	102.56	5.61
65–69	18164	1.77	105.12	106.89	5.88
70–74	25361	2.29	131.00	133.29	5.26
75–79	13085	1.39	60.84	62.23	4.76
≥80	11153	1.56	51.20	52.76	4.73
合计	578505	15.83	626.47	642.30	1.11

DALYs: 伤残调整寿命年; YLLs: 死亡损失寿命年; YLDs: 伤残损失寿命年.

表 4　2010–2011年女性胃癌不同年龄组疾病负担情况

年龄组(岁)	人口数(*n*)	YLDs(人年)	YLLs(人年)	DALYs(人年)	DALYs/千人
0–34	211394	0.00	0.00	0.00	0.00
35–39	62755	3.93	26.31	30.24	0.48
40–44	81057	12.80	0.00	12.80	0.16
45–49	58029	7.31	0.00	7.31	0.13
50–54	31276	1.60	0.00	1.60	0.05
55–59	25106	5.66	43.71	49.37	1.97
60–64	24975	1.70	83.79	85.49	3.42
65–69	30855	1.40	66.85	68.25	2.21
70–74	22925	0.48	80.63	81.11	3.54
75–79	12917	0.41	5.35	5.76	0.45
≥80	9667	0.18	3.68	3.86	0.40
合计	570956	35.49	310.32	345.81	0.61

DALYs: 伤残调整寿命年; YLLs: 死亡损失寿命年; YLDs: 伤残损失寿命年.

应用要点

用DALYs评价新疆地区胃癌疾病负担状况, 可以与国内其他地区卫生健康状况进行比较, 同时也为目标人群监测、卫生经济学评价奠定了基础.

癌的粗发病率、粗死亡率、DALYs、YLLs、YLDs都有所上升. 可见胃癌流行趋势增强, 死亡危害增大. 一方面这可能与该地区人口老龄化严重有关, 另一方面可能与该地经济加速、环境污染导致高危因素暴露增加有关[13]. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)BD报告显示, 全球胃癌每千人DALYs为1.16, 东南亚为0.43, 西太平洋(包含中国)为2.38[14]. 国内广州市2008年调查显示胃癌每千人DALYs为0.96[15], 江苏盐城市2009年显示胃癌每千人DALYs为5.67[16]. 可见, 胃癌对我国居民健康造成的危害不容忽视.

本次研究显示, 2010-2011年石河子市胃癌每千人DALYs为1.72, 与上述全国范围相比, 高于广州市低于盐城市, 处于中等水平. 在总的每千人DALYs中, YLLs占94.77%, YLDs仅为5.23%. 可知, 胃癌BD主要由死亡危害构成, 这与全球及国内同类研究结果一致[17-20]. 其次, 女性2010年YLDs占总DALYs的比例较高(14.29%), 且女性YLDs高于男性的结果与杨琛等[12]张旭佳等[21]多数研究结果不同. 可能该地区女性健康关注意识强于男性, 早期筛查与及时就诊使得女性早期存活时间延长, 因此伤残损失寿命年相对增加. 此外, 该地区人群BD随着年龄的增加出现两头低中间高的分布, 高峰期在55-74岁之间, 超过75岁呈下降趋势. 提示

名词解释
疾病负担(burden of disease, BD): 因疾病造成死亡而引起的人群寿命减少和疾病造成的残疾程度; DALYs: 从发病到死亡所损失的全部健康寿命, 包括早死所致的寿命损失年(years of life lost, YLLs)和疾病所致伤残引起的YLDs.

胃癌的危害主要集中在中老年人群, 该人群的寿命损失及劳动力损失对经济负担有重要意义. 其高发的原因不仅与致癌因子长期作用有关, 而且与机体实质脏器的萎缩、功能降低, 免疫衰退的T细胞活化受损及细胞免疫功能缺陷等有关[22].

而研究[23]显示胃癌的发病与肿瘤家族史、胃病史、吸烟等危险因素有关, 而饮酒与胃癌之间的关系尚需进行进一步的探讨. 其中胃病史特别是幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)[24]感染与胃癌的关系较为密切. 很多慢性胃部疾病是癌前病变的基础, 如慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)、胃溃疡、胃息肉、术后残胃、恶性贫血等. 不同资料显示, 在人群中开展健康教育, 改善吸烟、饮酒等不良生活习惯[25], 可以有效预防胃癌的发生; 通过筛查发现早期胃癌, 预后较好[26]; 及时的药物、手术治疗和术后的护理干预均可提高胃癌患者生活质量[27-29]. 可见, 三级预防是胃癌防控的有效手段.

非洲国家[30]对于YLDs的计算均采用间接法估计. 显然, 因社会经济、卫生条件的差异, 间接法比直接计算YLDs会增加测量结果的不确定性. DW是直接法计算YLDs的必需参数[31,32], 我国绝大部分疾病的DW资料至今仍然空白, 本次研究采用直接法计算, DW采用WHO提供. 由于地区的不同, 在一定程度上会降低BD测量的准确性, 但恶性肿瘤BD主要受YLLs的影响, YLDs所致的损失很低(仅为5.23%), 这种不确定性对整个BD的影响很小. 该研究仅对石河子市胃癌的BD进行了初步探索, DALYs的测算有待进一步研究.

总之, 2010-2011年石河子市胃癌BD处于全国中等水平, 死亡危害大于伤残危害. 且随着年龄增长, BD呈上升趋势. 这严重影响了居民的生存质量和期望寿命, 防治部门应重点关注55岁以上人群, 通过开展早期诊断与治疗, 加强胃癌综合防控, 最终降低居民的BD和经济负担.

志谢: 感谢姬祥、雷松、王程及牛明科在本课题中给予的大力帮助.

4 参考文献

1 Ren JS, Chen WQ, Shin HR, Ferlay J, Saika K, Zhang SW, Bray F. A comparison of two methods to estimate the cancer incidence and mortality burden in China in 2005. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1587-1594 [PMID: 21338201 DOI: 10.1136/jech.2011.142976e.93]
2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
4 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]
5 李锋, 朱东兵, 李述刚. 2013年新疆生产建设兵团肿瘤登记报告. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 17-22
6 尚明, 李士雪. 恶性肿瘤疾病负担研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1923 -1926
7 董景伍. 疾病和有关健康问题的国际统计分类标准(ICD-10). 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 143-173
8 全国肿瘤防治研究办公室, 卫生部统计信息中心. 中国试点市、县恶性肿瘤的发病与死亡. 第二卷(1993-1997). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 13-15
9 Devleesschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, Haagsma JA, Praet N, Dorny P, Duchateau L, Torgerson PR, Van Oyen H, Speybroeck N. DALY calculation in practice: a stepwise approach. *Int J Public Health* 2014; 59: 571-574 [PMID: 24748107 DOI: 10.1007/s00038-014-0553-y]
10 俞顺章. 流行病学与计算机应用第二讲伤残调整生命年的计算机计算. 中华流行病学杂志 2007; 28: 922-925
11 Barendregt JJ, Van Oortmarssen GJ, Vos T, Murray CJ. A generic model for the assessment of disease epidemiology: the computational basis of DisMod II. *Popul Health Metr* 2003; 1: 4 [PMID: 12773212]
12 杨琛, 叶露, 杨黎明, 吴红岩, 白云, 孙乔, 沈建国, 吕烽, 黄华. 上海市浦东新区主要恶性肿瘤疾病负担研究. 中国卫生统计 2012; 29: 233-235
13 庞丽娟, 李述刚, 陈云昭, 贾丽萍, 李慧, 张学飞, 姜新华, 李锋. 新疆石河子市2010年胃癌发病和死亡流行特征. 中国肿瘤 2014; 23: 820-824
14 葛阳, 汪俞威, 宇传华. 利用DisMod软件分析江干区三种癌症的疾病负担. 中国卫生统计 2013; 30: 910-912
15 潘冰莹, 梁伯衡, 杜琳, 刘翔翊, 李科, 林国桢, 吴雪雾, 董航. 广州市居民恶性肿瘤疾病负担研究. 热带医学杂志 2011; 11: 85-98
16 孙晓凯, 刘荣海, 李峰. 盐城市2009年居民恶性肿瘤疾病负担分析. 中国公共卫生 2011; 27: 371-373
17 Esquiaqui-Felipe R, Posso-Valencia H, Peñaloza RE, Rodríguez-García J. [The burden of disease for cancer in Santander, Colombia, 2005]. *Rev Salud Publica* (Bogota) 2012; 14: 213-225 [PMID: 23250365]

18 Traebert J, Schneider IJ, Colussi CF, de Lacerda JT. Burden of disease due to cancer in a Southern Brazilian state. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 788-792 [PMID: 24035552 DOI: 10.1016/j.canep.2013.08.007]

19 王静, 刘颖, 刘锐, 曾敬, 姚为付, 陈辉, 周尚成. 利用DALY分析湖北省某市城区恶性肿瘤疾病负担. 公共卫生与预防医学 2013; 24: 6-9

20 陈圆静, 金昱, 张驰, 程攀, 唐震海, 孙红敏, 何倩, 梁岭, 黄芬. 安徽省某县2010-2012年恶性肿瘤疾病负担分析. 中华疾病控制杂志 2015; 19: 357-360

21 张旭佳, 陈首英, 崔立周, 候烨, 马继飞. 2009年保定市区居民恶性肿瘤疾病负担分析. 医学研究与教育 2014; 31: 66-67

22 Lee SR, Kim HO, Yoo CH. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2012; 82: 211-218 [PMID: 22493761 DOI: 10.4174/jkss.2012.82.4.211]

23 Dikshit RP, Mathur G, Mhatre S, Yeole BB. Epidemiological review of gastric cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011; 32: 3-11 [PMID: 21731209 DOI: 10.4103/0971-5851.81883]

24 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70137-7]

25 Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 217-231 [PMID: 23224270 DOI: 10.1007/s10552-012-0110-z]

26 旦增, 李康, 王中华, 向巴泽西, 刚组, 赤列旺姆, 蒋秀英, 巴桑, 旺加, 次仁扎西, 次旦伦珠, 德吉. 拉萨地区社区人群的胃癌流行病学特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2104-2108

27 Kim JG. Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 149-155 [PMID: 23525404 DOI: 10.3904/kjim.2013.28.2.149]

28 Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Kushima R, Katai H. Surgical treatment of non-early gastric remnant carcinoma developing after distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111: 208-212 [PMID: 25175816 DOI: 10.1002/jso.23774]

29 陈江霞, 顾建芬, 徐关根, 叶民峰, 周秋利. 护理干预措施在胃癌根治术中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 638-641

30 Norman R, Bradshaw D, Lewin S, Cairncross E, Nannan N, Vos T. Estimating the burden of disease attributable to four selected environmental risk factors in South Africa. *Rev Environ Health* 2010; 25: 87-119 [PMID: 20839556 DOI: 10.1515/REVEH.2010.25]

31 Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Mathers C, Parkin DM, Bray F. Estimating and validating disability-adjusted life years at the global level: a methodological framework for cancer. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 125 [PMID: 22901001 DOI: 10.1186/1471-2288-12-125]

32 Jayatilleke N, Pashayan N, Powles JW. Burden of disease due to cancer in England and Wales. *J Public Health* (Oxf) 2012; 34: 287-295 [PMID: 22138490 DOI: 10.1093/pubmed/fdr093]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本文主要利用石河子市肿瘤登记资料, 分析了当地胃癌疾病负担. 研究结果为阐明胃癌的危害性以及为胃癌防治提供科学依据.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2798

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2798-2804
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较

吕 峰, 郜玉峰, 饶建国, 张 唯, 邹桂舟, 李 旭

背景资料
原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率逐年上升, 已经严重威胁人民的健康水平, 越来越多的研究结果提示乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)因素与肝硬化、PLC的发生和发展密切相关.

吕峰, 饶建国, 六安市人民医院感染科 安徽省六安市 237005
郜玉峰, 邹桂舟, 李旭, 安徽医科大学第二附属医院肝病科 安徽省合肥市 230601
张唯, 六安市人民医院急诊科 安徽省六安市 237005
吕峰, 主治医师, 硕士, 主要从事病毒性肝炎的基础和临床研究.
安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. KJ2014A107
作者贡献分布: 此课题由郜玉峰设计; 资料收集由吕峰、饶建国、张唯、郜玉峰及邹桂舟完成; 研究过程由吕峰与郜玉峰完成; 研究所用试剂由李旭提供; 统计学处理由吕峰与郜玉峰完成; 本文写作由吕峰完成; 郜玉峰与李旭对论文校正.
通讯作者: 郜玉峰, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 230601, 安徽省合肥市芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院肝病科. aygyf@126.com
电话: 0551-63869590
收稿日期: 2015-04-09 修回日期: 2015-05-03
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical characteristics of patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis and primary liver cancer

Feng Lv, Yu-Feng Gao, Jian-Guo Rao, Wei Zhang, Gui-Zhou Zou, Xu Li

Feng Lv, Jian-Guo Rao, Department of Infectious Diseases, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Yu-Feng Gao, Gui-Zhou Zou, Xu Li, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China
Wei Zhang, Department of Emergency Medicine, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Provincial Education Department, No. KJ2014A107
Correspondence to: Yu-Feng Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, 678 Furong Road, Hefei 230601, Anhui Province, China. aygyf@126.com
Received: 2015-04-09 Revised: 2015-05-03
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of hepatitis B virus (HBV) related liver cirrhosis patients with primary liver cancer (PLC), in order to provide evidence for the prevention and early diagnosis of PLC.

METHODS: A total of 187 patients with HBV related liver cirrhosis and PLC and 318 patients with HBV related liver cirrhosis only were included in this study. Serological markers of HBV (HBV-M) were detected using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). HBV DNA was detected by quantitative polymerase chain reaction (PCR), and liver function was detected using an automatic biochemistry analyzer. The difference in clinical features between the two groups of patients was analyzed statistically.

RESULTS: In the PLC group, there were 156 men and 31 women, the proportion of male patients was higher than that of female patients (5.03∶1), and the percentage of patients more than 40 years old was higher (87.83%). The main serological pattern in the PLC group was hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antibody (HBeAb) and hepatitis B core antibody (HBcAb) positivity. HBV DNA positive rate in the PLC group was significantly lower than that in the HBV related liver cirrhosis alone group (75.31% *vs* 85.85%, $P < 0.05$). HBV DNA level in the PLC group was also significantly lower than that in the HBV related liver cirrhosis alone group (4.73 $\log_{10}$IU/mL ± 1.26 $\log_{10}$IU/mL *vs* 5.47 $\log_{10}$IU/mL ± 1.35 $\log_{10}$IU/mL, $P < 0.05$). The difference in the hepatitis B e antigen (HBeAg) conversion rates between <40, 40-60

同行评议者
庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

and >60 years old groups had no statistical significance ($P > 0.05$). The differences in alanine aminotransferase (ALT), total bile acid (TBA), total bilirubin (TB), globulin (GLB), γ-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and alpha-fetoprotein (AFP) levels were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HBV related liver cirrhosis patients who are male, more than 40 years old, HBeAb positive or have a low level of HBV DNA should be paid more attention for early screening of primary liver cancer. The combined detection of GGT, ALP and AFP could facilitate the early diagnosis of PLC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis virus; Hepatitis B; Liver cirrhosis; Primary liver cancer; Serum markers; Hepatitis B virus DNA load

Lv F, Gao YF, Rao JG, Zhang W, Zou GZ, Li X. Clinical characteristics of patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis and primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2798-2804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2798.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2798

摘要

目的: 探讨乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征, 为原发性肝癌患者的预防和早期诊断提供依据.

方法: 187例乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌患者和318例乙型肝炎肝硬化患者被纳入研究, 采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法进行乙型肝炎病毒五项指标(five markers of hepatitis B virus, HBV-M)测定, 荧光聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)定量方法检测乙型肝炎病毒载量(deoxyribose nucleic acid of hepatitis B virus, HBV DNA)水平, 全自动生化仪检测肝功能指标, 综合分析两组患者临床特征的差异.

结果: 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组男性156例, 女性31例, 男性比例高于女性(5.03∶1)($P<0.05$), 而40岁以上患病率较高(87.83%). 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组HBV感染的主要模式是乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)和乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)阳性, HBV DNA阳性率为75.31%, 低于乙型肝炎肝硬化组的HBV DNA阳性率85.85%, 差异有统计学意义($P<0.05$); HBV DNA的对数均值为4.73 $\log_{10}$IU/mL±1.26 $\log_{10}$IU/mL, 低于乙型肝炎肝硬化组HBV DNA的对数均值5.47 $\log_{10}$IU/mL±1.35 $\log_{10}$IU/mL, 差异有统计学意义($P<0.05$). 在<40岁、40-60岁、>60岁三年龄段的乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转换率比较差异无统计学意义($P>0.05$). 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌组与乙型肝炎肝硬化组的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的均值比较差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 男性年龄>40岁, HBeAb阳性, HBV DNA低水平复制的乙型肝炎后肝硬化患者应注意原发性肝癌的早期排查. 联合检测GGT、ALP和AFP 3项指标有助于早期诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝炎病毒; 乙型; 肝硬化; 原发性肝癌; 血清标志物; 乙型肝炎病毒载量

核心提示: 对于40岁以上男性, 乙型肝炎感染标志物为乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎e抗体和乙型肝炎核心抗体阳性, 乙型肝炎病毒载量低水平复制的肝硬化患者, 要高度重视早期肝脏癌筛查工作, 联合检测血清甲胎蛋白、谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶有利于提高原发性肝癌的早期诊断概率.

吕峰, 邵玉峰, 饶建国, 张唯, 邹桂舟, 李旭. 乙型肝炎后肝硬化并发原发性肝癌患者临床特征比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2798-2804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2798.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2798

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的病因复杂, 研究表明是一个多因素、多阶段、多基因变异积累的过程[1]. 到目前为止, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为PLC的

研发前沿
探讨乙型肝炎肝硬化并发PLC患者临床特征, 预测肝硬化、PLC的发生, 将有利于早期干预并延缓疾病进展; 同时, 深入研究HBV与宿主的相互作用及其发病机制, 可为临床治疗提供新的思路.

相关报道 近10年的研究发现, HBV的复制、乙型肝炎病毒e抗原血清学状态、病毒基因型及基因变异在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)疾病进展中发挥重要作用, 涉及CHB相关肝硬化和PLC的疾病进展.

主要病因已被世界公认, 估计全球60%-80%的PLC由HBV引起, 每年有0.4%-0.6%慢性感染者被诊断为PLC, 其危险性比非感染者高25-37倍, 其中80%是在肝硬化(liver cirrhosis, LC)背景发生的. 深入探讨乙型肝炎后肝硬化患者并发PLC患者的临床特点, 有助于LC患者并发PLC的早期预防和诊断. 本文就乙型肝炎肝硬化并发PLC患者的相关临床特征进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-10/2013-12在安徽医科大学第二附属医院肝病科就诊的由HBV感染所致且首诊时并未抗病毒治疗的LC并发PLC住院患者, 所有患者均有肝脏彩超、计算机断层扫描、磁共振或肝动脉造影等1-2项影像学检查以及血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)检查明确为PLC, PLC诊断符合2011年中华人民共和国卫生部修订的《原发性肝癌诊疗规范》[2], 同时选择同期住院的仅由HBV感染所致LC且首诊时并未抗病毒治疗的患者作为对照, LC患者诊断符合2001年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会修订的《病毒性肝炎防治方案》的标准[3], 均排除PLC. 两组患者均排除并发丙型肝炎病毒感染、药物性、自身免疫性、血吸虫性、代谢性及其他原因LC, 排除其他部位肿瘤肝脏转移以及肝脏占位性病变未确诊PLC的病例.

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测: 肝功能由美国Beckman BX 800全自动生化仪及相应试剂检测. 乙型肝炎病毒五项指标(five markers of hepatitis B virus, HBV-M)采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测, 试剂由上海科华生物技术有限公司提供, 乙型肝炎病毒载量(deoxyribose nucleic acid of hepatitis B virus, HBV DNA)定量采用美国ABI 7000型实时PCR定量检测仪, 试剂由上海复兴高科技生物公司提供, 最低下限为<1000 IU/mL.

1.2.2 临床相关指标分析: 收集所有入选患者的第1次入院时的临床和实验室检测资料, 包括性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、AFP、肌酐(creatinine, CRE)和尿素氮(urea nitrogen, BUN), HBV-M、HBV DNA等, 对两组患者的临床相关指标进行分析.

统计学处理 所有数据处理采用SPSS17.0软件完成, 计量资料采用mean±SD表示, 组间比较应用t检验和χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者年龄和性别分布的比较 本次研究符合条件的LC并发PLC组为187例, 平均年龄53.39岁±12.29岁, 最小18岁, 最大85岁, 其中男性156例, 女性31例, 男女比例5.03∶1; LC组318例, 平均年龄52.25岁±12.11岁, 最小29岁, 最大85岁, 其中男性247例, 女性71例, 男女比例3.47∶1, 两组之间平均年龄及性别构成比较差异无统计学意义(P>0.05), 均衡性良好, 具有可比性. LC并发PLC组的男性患者中, 年龄<40岁19例(12.18%), 40-60岁93例(59.62%), 年龄>60岁44例(28.20%); 女性患者, 年龄<40岁1例(3.22%), 40-60岁13例(41.94%), 年龄>60岁17例(54.84%). LC组的男性患者中, 年龄<40岁44例(17.81%), 40-60岁147例(59.51%), 年龄>60岁56例(22.68%); 女性患者, 年龄<40岁9例(12.68%), 40-60岁39例(54.93%), 年龄>60岁23例(32.39%). 两组在各相同年龄段性别构成比较差异无统计学意义(P>0.05), 但是LC并发PLC组中40-60岁年龄组与>60岁组的性别构成比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 男性比例显著高于女性(表1).

2.2 两组患者HBV-M和HBV DNA水平的比较 LC并发PLC组中HBeAg阳性率为15.51%(29/187), HBeAb阳性率为67.91%(127/187), HBeAg阳性患者的HBV DNA阳性率为93.10%(27/29), 高于HBeAb阳性患者的HBV DNA阳性率74.02%(94/127), 差异有统计学意义(P<0.05). LC组中HBeAg阳性率为27.67%(88/318), HBeAb阳性率为66.04%(210/318), HBeAg阳性患者的HBV DNA阳性率为98.86%(87/88), 高于HBeAb阳性患者的HBV DNA阳性率83.81%(176/210), 差异有统计学意义

表 1　肝硬化并发肝癌组和肝硬化组年龄和性别分布的比较

分组	平均年龄(岁)	性别	*n*	年龄(岁)*n*(%)		
				<40	40–60	>60
肝硬化并发肝癌组	53.39 ± 12.29	男	156	19(12.18)	93(59.62)[a]	44(28.20)
		女	31	1(3.22)	13(41.94)	17(54.84)
肝硬化组	52.25 ± 12.11	男	247	44(17.81)	147(59.51)	56(22.68)
		女	71	9(12.68)	39(54.93)	23(32.39)

[a]*P*<0.05 *vs* 肝硬化并发肝癌组>60岁年龄组的性别构成.

表 2　肝硬化并发肝癌组和肝硬化组中HBeAg/HBeAb和HBV DNA状态的比较

分组	E抗原	*n*(%)	年龄(岁)%(*n*1/*n*)			HBV DNA阳性率(%)	HBV DNA (log_{10}IU/mL)
			<40	40–60	>60		
肝硬化并发肝癌组	HBeAg阳性	29(15.51)	–	–	–	93.10(27/29)[a]	4.73 ± 1.26[c]
	HBeAb阳性	127(67.91)	55.00(11/20)	69.81(74/106)	68.85(42/61)	74.02(94/127)	
肝硬化组	HBeAg阳性	88(27.67)	–	–	–	98.86(87/88)	5.47 ± 1.35
	HBeAb阳性	210(66.04)	60.38(32/53)	65.05(121/186)	72.15(57/79)	83.81(176/210)	

[a]*P*<0.05 *vs* 肝硬化并发肝癌组HBeAb阳性HBV DNA阳性率; [c]*P*<0.05 *vs* 肝硬化组HBV DNA对数均值. HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原; HBeAb: 乙型肝炎病毒e抗体; HBV DNA: 乙型肝炎病毒载量.

(*P*<0.05). LC并发PLC组的HBV DNA阳性率为74.87%(140/187)低于LC组HBV DNA的阳性率85.85%(273/318), 差异有统计学意义(*P*<0.05). LC并发PLC组的HBV DNA对数均值为4.73 log_{10}IU/mL±1.26 log_{10}IU/mL, 低于LC组HBV DNA的对数均值5.47 log_{10}IU/mL±1.35 log_{10}IU/mL, 差异有统计学意义(*P*<0.05). LC并发PLC组患者中, <40、40-60岁和>60岁3个年龄段的病例数分别为20、106及61例, 发生HBeAg血清学转换者的3个年龄段病例数分别为11、74及42例, HBeAg血清学转换率分别为55.00%(11/20), 69.81%(74/106)和68.85%(42/61), 各年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05). LC组患者中, <40、40-60岁和>60岁3个年龄段的病例数分别为53、186及79例, 发生HBeAg血清学转换的3个年龄段病例数分别为32、121及57例, HBeAg血清学转换率分别为60.38%(32/53), 65.05%(121/186)和72.15%(57/79), 各年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05). 两组之间相同年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 两组患者部分实验室检测指标的比较 LC并发PLC组和LC组部分ALT、AST、TBA、TB、PA、ALB、GLB、GGT、ALP、AFP、CRE和BUN指标的均值比较显示, 两组ALT、TBA、TB、GLB、GGT、ALP和AFP的均值差异有统计学意义(*P*<0.05), LC并发PLC组内ALT与AST均值比较, ALT均值<AST均值, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 而在LC组内ALT与AST均值比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

对GGT、ALP和AFP 3个指标进行分组分析显示, LC并发PLC组中, GGT<40 IU/L 30例(17.44%), 40-160 IU/L 63例(36.63%), GGT>160 IU/L 79例(45.93%); LC组中, GGT<40 IU/L 112例(35.22%), 40-160 IU/L 174例(54.72%), GGT>160 IU/L 32例(10.06%); 两组GGT的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05). LC并发PLC组中, ALP<100 IU/L 48例(28.07%), 100-400 IU/L 112例(65.50%), ALP>400 IU/L 11例(6.43%); LC组中, ALP<100 IU/L 144例(45.43%), 100-400 IU/L 171例(53.94%), ALP>400 IU/L 2例(0.63%); 两组ALP的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05). LC并发PLC组中, AFP<25 μg/L 45例(24.06%), 25-400 μg/L 46例(24.60%), AFP>400 μg/L 96例(51.34%); LC组中, AFP<25 μg/L 190例(59.75%), 25-400 μg/L

创新盘点

本文的研究定位准确, 样本量较大, 系统性的反映实验结果, 数据详实可靠, 科学结论明确.

应用要点
探讨了乙型肝炎肝硬化并发PLC患者临床特征, 为PLC的人群预防提供依据.

表 3 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组部分实验室检测指标的比较

指标	肝硬化并发肝癌组			肝硬化组		
	n	均值	范围	*n*	均值	范围
ALT(IU/L)	186	71.86[a]	7.00–430.00	318	171.43	7.00–1289.00
AST(IU/L)	186	142.78	4.70–1097.00	318	203.52	16.00–1185.00
TBA(μmol/L)	171	48.72[a]	0.30–517.00	317	85.15	0.90–563.00
TB(μmol/L)	183	66.99[a]	4.50–615.00	318	92.80	6.00–666.20
PA(mg/L)	171	79.24	2.70–382.00	316	75.15	4.00–358.00
ALB(g/L)	182	29.82	11.00–51.00	317	28.91	15.00–46.50
GLB(g/L)	181	33.39[a]	20.70–59.60	317	31.77	15.70–74.30
GGT(IU/L)	172	200.94[a]	15.00–1269.00	318	89.40	7.00–1245.00
ALP(IU/L)	171	187.08[a]	53.00–665.00	317	118.87	16.00–1122.00
AFP(μg/L)	187	607.17[a]	0.89–1210	318	81.29	0.61–1210.00
CRE(μg/L)	183	78.32	27.00–292.00	312	78.99	3.44–824.00
BUN(μg/L)	183	5.91	1.50–52.43	312	5.85	0.97–56.70

[a]*P*<0.05 *vs* 肝硬化组实验室检测指标. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 胆汁酸; TB: 总胆红素; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; AFP: 甲胎蛋白; CRE: 肌酐; BUN: 尿素氮.

表 4 肝硬化并发肝癌组和肝硬化组GGT、ALP、AFP指标分布的比较 *n*(%)

分组	GGT(IU/L)			ALP(IU/L)			AFP(μg/L)		
	<40	40–160	>160	<100	100–400	>400	<25	25–400	>400
肝硬化并发肝癌组[a]	30(17.44)	63(36.63)	79(45.93)	48(28.07)	112(65.50)	11(6.43)	45(24.06)	46(24.60)	96(51.34)
肝硬化组	112(35.22)	174(54.72)	32(10.06)	144(45.43)	171(53.94)	2(0.63)	190(59.75)	112(35.22)	16(5.03)

[a]*P*<0.05 *vs* 肝硬化组GGT、ALP、AFP指标分布. GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; AFP: 甲胎蛋白.

112例(35.22%), AFP>400 μg/L 16例(5.03%); 两组AFP的构成比差异有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

3 讨论

对于近年呈上升趋势的PLC, 研究[4]结果提示HBV病毒因素与PLC的发生和发展密切相关, 而LC是PLC发生、发展的分水岭. 本研究收集乙型肝炎肝硬化并发与不并发PLC病例, 排除了多种混杂因素, 力求在相同的乙型肝炎肝硬化背景下, 对两组患者的临床相关因素进行对比分析, 探讨PLC发生、发展的相关因素.

通过对187例LC并发PLC患者的资料分析发现男性患者的患病率要明显高于女性, 有报道[5]指出基本比率在5∶1左右, 本组的男女患病率比为5.01∶1, 和报道结果基本相符, 男性患病率高于女性, 可能与男性HBV感染率高, 雄激素能通过介导DNA损伤和氧化应激促进肝癌的发生有关[6]. 本研究中还显示40-60岁男性患者发病率最高, 达59.62%, 发病年龄特点呈现两头小中间大的趋势, 而>40岁的男性发病率高达87.83%, 尤其是40-60岁的中年男性性别比例显著增高, 提示该阶段肝炎硬化男性患者进展到PLC的风险较大, 这与Ito等[7]的结论基本吻合.

通常人们认为血清HBeAg水平与HBV复制密切相关, Lin等[8]与Burns等[9]前瞻性研究显示血清HBeAg阳性和HBV DNA阳性是肝癌发生的危险性指标. 即使在肝癌根治术后, HBeAg阳性患者早期复发的风险也是显著增高的[10]. 但是也有些研究[11,12]却得出了有争议的结果, 显示肝癌患者血清中HBsAg、HBeAb阳性模式所占比例远大于HBsAg、HBeAg阳性模式, 提出HBeAb阳性相比HBeAg阳性发生癌变的倾向更大, 为肝癌发生的高危因素. 似乎提示具有强传染性的HBeAg阳性感染状态的致癌性低于弱传染性的HBeAb阳性者. 关于

HBeAg、HBeAb与PLC的关系可能涉及多方面因素, 还有待进一步深层次的探讨. 本研究中在LC并发PLC组中观察到HBeAb阳性的比例远远高于HBeAg阳者, 提示从HBV感染到PLC的过程中, 随着HBeAg至HBeAb的自发血清转换, 肝脏的病变没有静止, 反而逐渐加重, 而且癌变的发生率也逐渐增加. 有学者[13]认为, HBeAg是一个免疫耐受因子, 他的缺失将导致免疫耐受被破坏, 诱导炎症活动, 使得变异株逃避宿主免疫的清除, 感染得以持续, 组织再生时, 肝纤维化程度加重, 发生癌变的危险性增加. HBeAb是机体感染HBV后针对HBeAg产生的非保护性抗体, 一般在HBeAg后出现, 持续HBeAb阳性更易发生*HBV*基因整合现象[14], 最终可能诱发PLC的发生. 有报道指出<40岁且并发LC患者的HBeAg血清学转换率明显低于不并发LC的相应年龄段患者, 提示HBeAg血清学转换可能会延缓LC的形成, 进而使PLC的发病年龄向高龄化迁移[15]. 但是本研究中3个年龄段的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义, <40岁的LC并发PLC患者的HBeAg转换率虽然低于同年龄段的LC组, 但是差异无统计学意义, 可能与本研究人群本身是LC有关. LC并发PLC组患者的HBV DNA阳性率达74.87%, 与梁丽等[16]报道PLC患者HBV DNA检出率为76.4%相近, 并且HBV DNA的阳性率及均值均低于LC组, HBV DNA为低水平复制状态, 与Pei等[17]观点一致, 可能是因为在慢性肝炎发展到LC和PLC过程中, HBV复制的活性减低, 有一个从高到低的过程, 免疫清除过程造成肝细胞坏死, 使得依赖于肝细胞的病毒复制减少, 并且通常检测的血清HBV DNA反映的是血清游离的HBV DNA, 不能反映肝细胞中HBV的整合状态, 持续HBeAb阳性者更容易发生基因整合现象, 而整合的HBV DNA更易诱发PLC[18]. 另外, 肝细胞癌大部分在LC的基础上发生, 肝纤维化的发生使HBV DNA也不高[19]. 可见在LC并发PLC组中自发HBeAg消失及HBeAb出现并不意味着HBV的清除, 保持HBV的低水平活动, 从而导致肝癌发生的风险加大.

对于两组的相关临床指标的比较可见, 虽然结果显示LC并发PLC患者的ALT、TBA、TB的均值水平显著低于LC组, 但是确切的临床意义不大, 只是总体反应本次研究横断面的情况, 这些指标特别容易受到疾病的病程长短与治疗与否等情况的影响, 而GLB、GGT、ALP和AFP水平显著高于LC组, 却能较为客观的反映LC基础上的并发肝癌的病情变化, 与LC并发PLC组AST平均水平大于ALT平均水平的意义相当, 反映疾病进展到PLC阶段肝细胞器损害的加重和癌变后肿瘤相关指标的变化情况. 尤其是AFP的检测是目前应用最广泛的早期诊断和筛查PLC的指标, 他的定量水平与肿瘤大小、分化程度以及生物学特性有关, 是反映病情变化和治疗效果的敏感指标, 但是该项检测存在一定的假阴性和假阳性, 联合其他指标检测, 对于提高检出率有重要的价值[20]. GGT的升高是由于PLC患者肝内阻塞以及癌细胞自身合成, 多呈中、高水平增加, 诊断肝癌的阳性率可高达90%以上. 血清ALP大部分源于肝脏及骨骼, 在癌肿等因素刺激下使肝性ALP信使核糖核酸转录增加, 进而合成ALP增加. 本研究中LC并发PLC组的AFP、GGT、ALP 3项检测均值及构成比均显著高于LC组, AFP>400 μg/L, GGT>160 IU/L, ALP 100-400 IU/L的分布比例较高, 显示出联合定性或者定量检测该3项指标可以为早期预警PLC的发生提供依据.

尽管PLC的发生、发展与多种因素有关, 但HBV慢性持续感染是PLC发病机制中的启动因子和主要危险因素, 对于40岁以上男性, 小三阳, HBV DNA低水平复制的LC患者, 在临床治疗及随访时更应值得关注, 力求能早期筛查癌变的发生, 联合检测血清AFP、GGT和ALP可提高PLC的早期检出率.

名词解释

PLC: 是常见恶性肿瘤, 由于起病隐匿, 早期没有症状或症状不明显, 进展迅速, 确诊时大多数患者已经达到局部晚期或发生远处转移, 治疗困难, 预后很差, 严重地威胁患者的健康.

4 参考文献

1 Manamperi A, Gunawardene NS, Wellawatta C, Abeyewickreme W, de Silva HJ. Hepatitis B virus (HBV) genotypes in a group of Sri Lankan patients with chronic infection. *Trop Biomed* 2011; 28: 320-324 [PMID: 22041751]

2 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1141-1159

3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62

4 Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, Arend J, Ricke J, Malfertheiner P. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (PLC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 117 [PMID: 24990270 DOI: 10.1186/1471-230X-

同行评价

本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床研究的先进水平.

14-117]
5 Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 353-367 [PMID: 19673623 DOI: 10.1586/egh.09.35]
6 Keng VW, Largaespada DA, Villanueva A. Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol* 2012; 57: 453-454 [PMID: 22425699 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.004]
7 Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 243-249 [PMID: 20095888 DOI: 10.3109/00365520903450113]
8 Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 10-17 [PMID: 23094699 DOI: 10.1111/jgh.12010]
9 Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: a024935 [PMID: 25359547 DOI: 10.1101/cshperspect.a024935]
10 Qu LS, Zhu J, Chen H, Jin F, Ni RZ, Lu CH. Effects of hepatitis B e-antigen on recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after curative resection: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2013; 43: 347-354 [PMID: 22900967 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01079.x]
11 Fung J, Yuen MF, Yuen JC, Wong DK, Lai CL. Low serum HBV DNA levels and development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 377-382 [PMID: 17635372 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03390.x]
12 陈钦艳, 董柏, 杨进业, 黄坚, 方孔雄, 王学燕, 方钟燎. 乙型肝炎病毒e系统、DNA与原发性肝癌发生的相关性研究. 实用预防医学 2009; 16: 1014-1016
13 李静缓, 刘立新. 乙型肝炎E系统与肝癌的关系研究进展. 临床消化病杂志 2008; 20: 61-62
14 Sinn DH, Choi MS, Gwak GY, Paik YH, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Pre-s mutation is a significant risk factor for hepatocellular carcinoma development: a long-term retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 751-758 [PMID: 23053886 DOI: 10.1007/s10620-012-2408-9]
15 Hsu A, Lai CL, Yuen MF. Update on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Curr Hepat Rep* 2011; 10: 106-111 [PMID: 21654908 DOI: 10.1007/s11901-011-0094-294]
16 梁丽, 范恒, 唐庆, 胡建莉, 廖奕, 陈小艳. 慢性乙型病毒性肝炎病毒复制与肝癌的相关性研究. 中西医结合研究杂志 2011; 3: 57-61
17 Pei YZ, Han T, Ma XY, Li Y, Xing J, Song ZL. [The discrepancy of HBsAg titre and HBV DNA in patients with chronic hepatitis B, HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 743-746 [PMID: 22409845 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.10.006]
18 Wang H, Fang M, Gu X, Ji Q, Li D, Cheng SQ, Shen F, Gao CF. The intracellular HBV DNAs as novel and sensitive biomarkers for the clinical diagnosis of occult HBV infection in HBeAg negative hepatocellular carcinoma in China. *PLoS One* 2014; 9: e107162 [PMID: 25229710 DOI: 10.1371/journal.pone.0107162]
19 Sun Y, Chen TY, Lu PX, Wang JB, Wu Y, Zhang QN, Qian GS, Tu H. [Relationship between serum hepatitis B virus DNA load and hepatocellular carcinoma in Qidong, China: a cohort follow-up study of 14 years]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 1874-1877 [PMID: 23134955]
20 Lin YJ, Lee MH, Yang HI, Jen CL, You SL, Wang LY, Lu SN, Liu J, Chen CJ. Predictability of liver-related seromarkers for the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2013; 8: e61448 [PMID: 23613855 DOI: 10.1371/journal.pone.0061448]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2805

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2805-2809
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

老年保胆取石术患者术后认知障碍及相关铁代谢的关系

魏砚砚, 董宏旭, 张月朋, 周长浩

魏砚砚, 董宏旭, 周长浩, 河北医科大学第一医院麻醉科 河北省石家庄市 050030
张月朋, 正定县人民医院内三科 河北省正定县 050081
魏砚砚, 主治医师, 主要从事铁代谢与术后认知功能障碍的相关研究.
作者贡献分布: 本研究由周长浩与张月朋收集资料; 魏砚砚写作; 董宏旭审校.
通讯作者: 魏砚砚, 主治医师, 050030, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院麻醉科. weiyanyan_hb@163.com
电话: 0311-85917000
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-04-09
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-18

Association between postoperative cognitive impairment and iron metabolism in gerontal patients after cholelithotomy

Yan-Yan Wei, Hong-Xu Dong, Yue-Peng Zhang, Chang-Hao Zhou

Yan-Yan Wei, Hong-Xu Dong, Chang-Hao Zhou, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, Hebei Province, China
Yue-Peng Zhang, the Third Department of Internal Medicine, Zhengding County People's Hospital, Zhengding 050081, Hebei Province, China
Supported by: the Medical Science and Technology Project of Health Department of Hebei Province, No. ZD20140451
Correspondence to: Yan-Yan Wei, Attending Physician, Department of Anesthesiology, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050030, Hebei Province, China. weiyanyan_hb@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-04-09
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the association between cognitive impairment and iron metabolism in gerontal patients after cholelithotomy.

METHODS: One hundred and twenty patients (aged 60-75 years) who were treated by cholelithotomy and received intravenous inhalational anesthesia were included. All patients received mini-mental state examination (MMSE) on preoperative day 1 and postoperative days 1, 3, and 7. Peripheral venous blood samples (3 mL) were collected to determine serum ferritin (SF), transferrin (TF), and transferrin saturation (TS) on preoperative day 1 and postoperative days 1, 3, and 7.

RESULTS: According to the MMSE results, there were 31 patients with postoperative cognitive dysfunction, and the incidence of postoperative cognitive dysfunction was 25.8%. Compared with the values on preoperative day 1, the MMSE score, the content of SF, and TS were significantly decreased, and the content of TF was significantly increased in the cognitive impairment group on postoperative days 1 and 3 ($P < 0.05$), although there were no significant differences on postoperative day 7 ($P > 0.05$). There were no significant differences in MMSE score, the contents of SF and TS, or TF in the non-cognitive impairment group on postoperative days 1, 3, and 7 ($P > 0.05$). Compared with the non-cognitive impairment group, the MMSE score, the contents of SF and TS were significantly decreased, and the content of TF was significantly increased in the cognitive impairment group on postoperative days 1 and 3 ($P < 0.05$), although there were no significant differences on postoperative 7 d ($P > 0.05$). There was a positive relation between TF, TS and MMSE score in patients with

背景资料
在临床实践中, 术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)病例并不少见, 且伴随着社会的老龄化, 该现象的发生率越来越高. 目前术后认知功能的研究已成为热点, 然而其具体的发生机仍未明确.

同行评议者
孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

研发前沿
本文对老年保胆取石POCD和铁的沉积及铁调素的表达进行研究, 对微量元素在POCD中的作用研究提供了理论依据.

cognitive impairment (P = 0.321, P = 0.0287).

CONCLUSION: Postoperative cognitive impairment in gerontal patients is associated with iron metabolism.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholelithotomy; Postoperative cognitive impairment; Iron metabolism; Gerontal patients

Wei YY, Dong HX, Zhang YP, Zhou CH. Association between postoperative cognitive impairment and iron metabolism in gerontal patients after cholelithotomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2805-2809 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2805.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2805

摘要

目的: 评价老年患者认知障碍及相关铁代谢的关系.

方法: 选择全身麻醉下行保胆取石术老年患者120例, 性别不限, 年龄60-75岁, 体质量45-75 kg, 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅱ或Ⅲ级, 受教育年限≥6年. 术前1 d和术后1、3、7 d进行简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分, 麻醉诱导前30 min和术后1、3、7 d采取外周静脉血, 检测血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清转铁蛋白(serum transferrin, TF)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS).

结果: MMSE评分结果统计可得出, 术后出现认知障碍患者有31例, 术后认知障碍发生率为25.8%, 与术前1 d相比较, 认知障碍组术后1、3 d MMSE评分、SF含量和TS测定降低, TF含量升高(P<0.05); 术后7 d MMSE评分、SF、TF含量和TS测定差异无统计学意义(P>0.05); 非认知障碍组术后1、3和7 d MMSE评分、SF、TF含量和TS测定差异无统计学意义(P>0.05). 与非认知障碍组相比较, 认知障碍组术后1、3 d MMSE评分、SF含量和TS测定降低、TF含量升高(P<0.05); 术后7 d MMSE评分、SF、TF含量和TS测定差异无统计学意义(P>0.05). 血清转铁蛋白、转铁蛋白饱和度与术后认知障碍患者MMSE评分呈正相关(P = 0.321, P = 0.0287).

结论: 全麻老年患者术后认知障碍与铁代谢异常相关.

相关报道
多年研究得出, 老年患者POCD的发病机制可能与铁的沉积以及铁调素的表达变化相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 全麻手术创伤; 术后认知障碍; 铁代谢; 老年患者

核心提示: 老年患者术后认知功能障碍的发病机制可能与铁的沉积以及铁调素的表达变化相关. 本研究所有患者均采用全麻方式, 引起术后认知障碍的概率为25.8%, 术后1、3 d发生认知障碍, 术后7 d患者认知功能逐渐恢复; 患者术后1、3 d, 认知障碍患者的血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度下降, 血清转铁蛋白升高, 这表明术后认知障碍患者的相关铁代谢异常.

魏砚砚, 董宏旭, 张月朋, 周长浩. 老年保胆取石术患者术后认知障碍及相关铁代谢的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2805-2809 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2805.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2805

0 引言

手术和麻醉后出现的认知功能恶化的情况称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD), 记忆、语言、视觉空间能力等能力的下降为其主要表现. 目前诱导POCD发生的因素很多, 如麻醉、手术、低氧及贫血等[1]. POCD主要发于老年患者, 其发病率大约为26%-61%.

铁是人体中的必需元素之一, 是脑内含量最高的金属, 发挥着重要的作用, 主要通过铁代谢相关蛋白来调节脑铁的摄取、转运、利用等[2,3]. 铁代谢相关蛋白的改变可损伤神经元, 为神经退行性疾病病发前的特征性表现[4-8]. 多年研究得出, 老年患者POCD的发病机制可能与铁的沉积以及铁调素的表达变化相关. 本文主要研究术后患者认知功能的变化, 及认知功能障碍者与非认知功能障碍者之间相关铁代谢的变化.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-10河北医科大学第一医院全身麻醉下保胆取石老年患者120例, 全身麻醉患者, 美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)Ⅱ-Ⅲ级, 年龄65-75岁; 男女均可. 排除标准: (1)术前有认知障碍患者; (2)有神经、精神系统疾病史患

表 1 两组患者MMSE评分表 (mean ± SD, 分)

分组	*n*	术前1 d	术后1 d	术后3 d	术后7 d
认知障碍组	31	26.78 ± 2.23	21.74 ± 3.23[ad]	23.47 ± 4.53[ad]	25.42 ± 2.41
非认知障碍组	89	26.69 ± 2.16	26.18 ± 2.37	26.78 ± 2.14	26.10 ± 2.65

[a]*P*<0.05 *vs* 非认知障碍组; [d]*P*<0.01 *vs* 认知障碍组术前1 d. MMSE: 简易智力状态检查.

创新盘点
本文主要研究术后患者认知功能的变化, 及认知功能障碍者与非认知功能障碍者之间相关铁代谢的变化.

者; (3)ASA Ⅲ级以上者; (4)并发有听力和语言障碍患者; (5)拒绝做调查者; (6)拒绝签署知情同意书者. 检测试剂均有天津洁瑞医学生物工程有限公司提供.

1.2 方法

1.2.1 样本采集: 120例患者均采用静吸复合麻醉, 麻醉诱导前采取外周静脉血3 mL, 术后1、3、7 d采取静脉血3 mL放入肝素抗凝试管内, 自然分离3 h, 然后室温下以2000 r/min离心10 min, 吸取上清液, 放置-70 ℃冰箱中保存待测, 溶血凝固的标本丢弃. 测定铁代谢相关指标.

1.2.2 观察指标: 所有患者术前1 d和术后1、3、7 d进行简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分.

铁代谢相关指标: 血清铁蛋白(serum ferritin, SF), 采用放射免疫分析法检测, 按说明书操作; 血清转铁蛋白(transferring, TF), 采用免疫比浊法检测; 转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS), 按说明书操作.

统计学处理 采用SPSS18.0版统计软件分析, 计量数据均以mean±SD描述, 术前1 d和术后1、3、7 d采用单因素方差分析, 方差不齐采用秩和检验, 相关性分析采用Pearson相关分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 术后认知障碍发生率 根据MMSE评分结果统计可得出, 术后出现认知障碍患者有31例, 术后认知障碍发生率为25.8%.

2.2 MMSE评分分析 表1得出, 认知障碍组术后1、3 d MMSE得分降低, 与术前1 d相比具有统计学差异(*P* = 0.034, *P* = 0.041); 术后7 d与术前1 d相比无统计学意义, 非认知障碍组无明显变化(*P*>0.05). 术后1、3 d认知障碍组与非认知障碍组相比具有统计学差异(*P* = 0.032, *P* = 0.0423); 而术后7 d MMSE得分升高, 组间差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.3 血清铁蛋白分析 表2可得出, 认知障碍组术后1、3 d血清铁蛋白含量降低, 与术前1 d相比具有统计学差异(*P* = 0.0052, *P* = 0.0042); 术后7 d与术前1 d相比无统计学意义(*P*>0.05); 非认知障碍组无明显变化. 术后1、3 d认知障碍组血清铁蛋白降低, 与非认知障碍组相比差异具有统计学意义(*P* = 0.029, *P* = 0.0045); 而术后7 d组间差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.4 血清转铁蛋白分析 表2可得出, 认知障碍组术后1、3 d血清转铁蛋白含量升高, 与术前1 d相比差异具有统计学意义(*P* = 0.0037, *P* = 0.032); 术后7 d与术前1 d相比差异无统计学意义(*P*>0.05); 非认知障碍组无明显变化. 术后1、3 d认知障碍组与非认知障碍组相比差异具有统计学意义(*P* = 0.034, *P* = 0.044); 而术后7 d组间差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.5 转铁蛋白饱和度分析 表2可得出, 认知障碍组术后1、3 d 转铁蛋白饱和度降低, 与术前1 d相比差异具有统计学意义(*P* = 0.041, *P* = 0.037); 术后7 d与术前1 d相比差异无统计学意义; 非认知障碍组无明显变化(*P*>0.05). 术后1、3 d认知障碍组与非认知障碍组相比差异具有统计学意义(*P* = 0.034, *P* = 0.045); 而术后7 d组间差异无统计学意义(*P*>0.05).

2.6 术后认知障碍患者MMSE评分与血清转铁蛋白、转铁蛋白饱和度的相关性分析 血清转铁蛋白含量、转铁蛋白饱和度与69例术后认知障碍患者MMSE评分分别呈正相关(*r* = 0.215, *P* = 0.321; *r* = 0.176, *P* = 0.0287).

3 讨论

在临床实践中, POCD病例并不会少见, 且伴随着社会的老龄化, 该现象的发生率越来越高. 目前术后认知功能的研究已成为热点, 然而其具体的发生机仍未明确, 除较为公认的因素为年龄, 手术的类型、麻醉方式和时间、呼吸系统并发症、术后感染等也将引起术后认知功能障碍.

2004年有学者[9]就麻醉类型对POCD的影

应用要点
在临床实践中, 老年人出现POCD常见, 本研究分析了老年人术后认知功能障碍与铁代谢的关系有一定的临床意义.

名词解释
POCD: 是手术和麻醉后出现的认知功能恶化的情况, 记忆、语言、视觉空间能力等能力的下降为其主要表现.

表 2 两组患者血清铁蛋白、转铁蛋白及转铁蛋白饱和度比较 (mean ± SD)

分组	时间	铁蛋白(ng/mL)	转铁蛋白(μg/L)	转铁蛋白饱和度(%)
认知障碍组	术前1 d	154.54 ± 68.61	26.78 ± 6.12	40.27 ± 7.14
(*n* = 31)	术后1 d	97.78 ± 73.23[ad]	40.24 ± 7.23[ad]	28.78 ± 4.23[ac]
	术后3 d	110.47 ± 72.49[bd]	36.47 ± 9.53[ac]	30.47 ± 5.53[ac]
	术后7 d	130.25 ± 60.41	28.42 ± 10.32	36.42 ± 7.41
非认知障碍组	术前1 d	150.48 ± 8.23	26.69 ± 7.43	39.69 ± 6.45
(*n* = 89)	术后1 d	147.18 ± 59.37	27.18 ± 8.37	38.45 ± 6.16
	术后3 d	148.78 ± 56.14	27.78 ± 9.14	38.29 ± 7.16
	术后7 d	147.10 ± 62.65	26.91 ± 8.65	37.58 ± 8.04

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 非认知障碍组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 认知障碍组术前1 d.

响进行荟萃分析得出, 在24项研究中发现有23项认为麻醉方式(全麻和椎管内麻醉)对POCD的影响没有显著差异. 在动物研究中也得出, 只用麻醉药物不进行手术的大鼠, 其认知功能并不会受损[10]. 但近年来有研究发现, 不同的麻醉方法对患者POCD存在一定的影响, 硬膜外和全身麻均对患者产生认知功能影响, 但全身麻醉对老年患者术后认知功能影响较硬膜外麻醉明显增加[11-13]. 其原因可能是全麻药物通过抑制中枢神经系统而产生麻醉作用, 而老年患者的中枢神经系统本身就有一定程度的退行性改变, 对全麻药物具有极高的敏感性, 从而使得全麻手术患者认知障碍发生率和持续时间较高. 麻醉与手术的不可分割性, 麻醉对中枢神经系统的影响不能完全被排除, 麻醉方式及麻醉药物在POCD发生机制里的作用还需进一步研究. 本研究中, 所有患者均采用全麻方式, 引起术后认知障碍的概率为25.8%, 术后1、3 d发生认知障碍, 术后7 d患者认知功能逐渐恢复.

在手术的刺激下, 可产生大量的炎症细胞因子, 炎症因子能上调铁调素(Hepcidin)的表达[14], 从而使脑铁蛋白表达上调和减少外周铁, 随着手术及麻醉时间的延长, 炎症因子可以不断地刺激铁调素的产生, Hepcidin能与转铁蛋白相结合, 内化转铁蛋白, 使转铁蛋白功能丧失, 因此转铁蛋白不能与铁相结合, 不能使铁转出胞外也不能转入胞内, 从而所以导致了铁的相对增加. 而神经元不能完全利用多余的铁, 自由铁含量升高, 自由铁离子容易损伤神经元[15], 从而影响认知功能. 本研究中术后1和3 d, 认知障碍患者的血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度下降, 血清转铁蛋白升高, 这表明术后认知障碍患者的相关铁代谢异常.

总之, 全麻手术后可使一定数量的患者认知功能受损, 且认知功能受损的患者相关铁代谢也发生异常.

4 参考文献

1 Riis J, Lomholt B, Haxholdt O, Kehlet H, Valentin N, Danielsen U, Dyrberg V. Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 44-49 [PMID: 6837235 DOI: 10.1111/j.1399-6576.1983.tb01903.x]

2 Ke Y, Qian ZM. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry. *Prog Neurobiol* 2007; 83: 149-173 [PMID: 17870230]

3 Ke Y, Ming Qian Z. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2: 246-253 [PMID: 12849213 DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00353-3]

4 Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 371-386 [PMID: 17599703 DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.006]

5 Smith MA, Zhu X, Tabaton M, Liu G, McKeel DW, Cohen ML, Wang X, Siedlak SL, Dwyer BE, Hayashi T, Nakamura M, Nunomura A, Perry G. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 363-372 [PMID: 20061651]

6 LeVine SM. Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains. *Brain Res* 1997; 760: 298-303 [PMID: 9237552 DOI: 10.1016/S0006-8993(97)00470-8]

7 Smith MA, Harris PL, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9866-9868 [PMID: 9275217 DOI: 10.1073/pnas.94.18.9866]

8 Clark TA, Lee HP, Rolston RK, Zhu X, Marlatt MW, Castellani RJ, Nunomura A, Casadesus G, Smith MA, Lee HG, Perry G. Oxidative Stress and its Implications for Future Treatments and Management of Alzheimer Disease. *Int J Biomed* Sci

2010; 6: 225-227 [PMID: 21765811]
9 Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-268 [PMID: 15138912]
10 Cao XZ, Ma H, Wang JK, Liu F, Wu BY, Tian AY, Wang LL, Tan WF. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1426-1432 [PMID: 20691747]
11 文赛勇, 郭珊池, 龚虹, 谷思汉. 两种麻醉方法对老年患者术后早期认知功能影响. 中外医疗 2014; 23: 144-145
12 胡旭华. 不同麻醉方式对老年患者认知功能的影响. 中国老年学杂志 2012; 8: 3290-3291
13 代华锋. 不同麻醉方法对老年患者术后认知功能的影响. 实用临床医学 2014; 15: 49-51
14 Park KH, Sawada T, Kosuge T, Kita J, Shimoda M, Tomosugi N, Kubota K. Surgical inflammation induces hepcidin production after abdominal surgery. *World J Surg* 2012; 36: 800-806 [PMID: 22350482 DOI: 10.1007/s00268-012-1473-8]
15 Wang SM, Fu LJ, Duan XL, Crooks DR, Yu P, Qian ZM, Di XJ, Li J, Rouault TA, Chang YZ. Role of hepcidin in murine brain iron metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 123-133 [PMID: 19898775 DOI: 10.1007/s00018-009-0167-3]

同行评价

文章中分析了老年人术后认知功能障碍与铁代谢的关系，有一定的临床意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2810

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2810-2815
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胆肠吻合术中应用消化系吻合器吻合与手工缝合比较的Meta分析

苏 松, 李 波, 贺 凯, 冯春红, 张孟瑜, 夏先明

背景资料
传统胆肠吻合由于吻合口位置深在, 空间狭小, 显露和操作较困难, 术后并发症波动较大. 采用吻合器行胆肠吻合操作, 有研究提示具有一定优越性, 但在实际应用中仍存在争议. 本文对各中心的对照研究进行了系统评价.

苏松, 李波, 贺凯, 冯春红, 张孟瑜, 夏先明, 四川省泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000
苏松, 副教授, 主要从事肝胆疾病的研究.
作者贡献分布: 苏松与贺凯负责文献检索、质量评价及提取资料; 苏松负责论文撰写; 冯春红与张孟瑜负责数据分析; 夏先明负责文献审核; 李波负责课题项目的设计、论文审阅及修改.
通讯作者: 李波, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科. liboer2002@126.com
电话: 0830-3195906
收稿日期: 2015-03-29 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Stapler anastomosis *vs* manual suture in choledochjejunostomy: A systematic review

Song Su, Bo Li, Kai He, Chun-Hong Feng, Meng-Yu Zhang, Xian-Ming Xia

Song Su, Bo Li, Kai He, Chun-Hong Feng, Meng-Yu Zhang, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Bo Li, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. liboer2002@126.com
Received: 2015-03-29 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To assess the difference of stapler anastomosis (SA) *vs* manual suture (MS) in choledochjejunostomy.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs were electronically searched from the Cochrane Library, PubMed, EMbase, CENTRAL, and CNKI, Wanfang database, and Cqvip. The relevant published and unpublished data and their references were also searched manually. The data were extracted and the quality was evaluated by two reviewers independently. RevMan 5.2 software was used for data analysis.

RESULTS: Five studies involving 422 patients were included. The meta-analysis showed that compared with MS, SA was better in shortening operative time (WMD = 35.42, 95%CI: 17.82-53.02, $P < 0.00001$), reducing the occurrence of bile leakage (WMD = 4.52, 95%CI: 1.68-12.24, $P = 0.003$) and stricture of anastomotic stoma (WMD = 11.06, 95%CI: 2.49-49.19, $P = 0.002$) and decreasing postoperative hospitalization time (WMD = 3.85, 95%CI: 1.47-6.24, $P = 0.002$).

CONCLUSION: SA seems to be superior to MS in choledochjejunostomy. However, due to the low quality of the included studies, which decreases the reliability of this conclusion, more reasonably designed and strictly performed multi-centered RCTs with larger scale are required to further assess and verify the efficacy and safety of this treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledochjejunostomy; Stapler anastomosis; Manual suture; Systematic Review; Meta-analysis

Su S, Li B, He K, Feng CH, Zhang MY, Xia XM. Stapler

同行评议者
王忠裕, 教授, 大连医科大学附属第一医院普通外科二科

anastomosis *vs* manual suture in choledochjejunostomy: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2810-2815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2810.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2810

摘要

目的: 系统评价胆肠吻合术中应用消化系吻合器吻合(stapled anastomosis, SA)与手工缝合(manual suture, MS)的差异性, 为临床医师合理选择术式提供循证医学依据.

方法: 计算机检索Cochrane library、PubMed、EMbase、CENTRAL以及CNKI、中华医学会数字化期刊系统、万方数据库、维普数据库, 并手工检索中、英文已发表的资料和会议论文并追索纳入文献的参考文献, 查找比较SA与MS进行胆肠吻合的随机或半随机对照试验. 在对纳入研究进行方法学质量评价后, 采用RevMan 5.0软件进行分析.

结果: 研究最后纳入中文文献5篇, 共包括422例患者, 其中SA组208例, MS组214例. 结果表明: 与MS相比, SA能缩短手术时间(WMD = 35.42, 95%CI: 17.82-53.02, P<0.00001)、减少术后胆漏的发生率(WMD = 4.52, 95%CI: 1.68-12.24, P = 0.003)、减少术后胆道狭窄的形成(WMD = 11.06, 95%CI: 2.49-49.19, P = 0.002), 缩短术后住院时间(WMD = 3.85, 95%CI: 1.47-6.24, P = 0.002).

结论: SA进行胆管-空肠吻合效果优于与MS, 但需要严格掌握手术适应症. 由于纳入研究质量普遍较低, 上述结论尚需开展更为准确、严格的多中心大样本随机对照试验加以验证.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆管空肠吻合术; 吻合器吻合; 手工缝合; 系统评价; Meta分析

核心提示: 通过本次Meta分析评价结果提示: 在胆肠吻合手术中, 采用消化系吻合器行胆肠吻合相较于传统的手工缝合, 在缩短手术时间, 降低术后胆漏及胆道狭窄的并发症发生率以及住院时间方面有着明显的优势.

苏松, 李波, 贺凯, 冯春红, 张孟瑜, 夏先明. 胆肠吻合术中应用消化系吻合器吻合与手工缝合比较的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2810-2815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2810.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2810

0 引言

胆肠吻合术(choledochjejunostomy)也被称为胆肠内引流术, 是用于修复胆管损伤, 肝外胆管及胰头部病变切除后以及治疗胆管结石的胆道重建常用的手术方式[1], 传统的胆管-空肠吻合多采用手工黏膜对黏膜的端端、端侧和侧侧间断缝合的吻合方式, 而近年来由于吻合器技术的发展, 大量的消化系手工缝合(manual suture, MS)方式已被吻合器吻合(stapled anastomosis, SA)所替代, 而在胆肠吻合的吻合方式上, 是采用吻合器吻合还是传统手工缝合, 仍存在争议, 两种方式均有开展. 因此, 本研究采用荟萃分析, 比较各类手术中胆管-空肠吻合部分使用SA与MS在安全性及有效性上的差异, 为临床医师选择手术方式提供循证医学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择随机对照试验和半随机对照试验. 患者包括各类肝外胆道梗阻或肝外胆管疾病患者, 包括壶腹部及胰头部肿瘤, 胆管囊性扩张症(Ⅰ型), 肝门部胆管癌(Bismuth Ⅰ/Ⅱ型), oddis括约肌功能障碍, 年龄17-80岁, 胆总管直径1.5-4.5 cm. 计算机检索Cochrane library、PubMed、EMbase、CENTRAL以及CNKI、中华医学会数字化期刊系统、万方数据库、维普数据库. 手工检索中、英文已发表的资料和会议论文, 并追查纳入文献的参考文献. 文献检索无语种限制. 英文检索词包括: Choledochojejunostomy, Biliodigestive anastomosis, bile duct-enteric suture, staple, manual suture. 中文检索词包括: 胆肠吻合、胆管-空肠吻合、吻合器、手工缝合.

1.2 方法

1.2.1 干预措施: 行各类患者除接受相应病变切除如胰十二指肠切除, 胆总管囊肿切除, 肝门胆管癌切除等手术操作外, 均接受胆管-空肠吻合手术操作, 试验组采用管状SA组; 对照组采用MS组.

1.2.2 观察指标: 包括手术时间、胆道相关并发症(术后胆漏, 术后出血, 术后胆道感染, 胆道狭窄)、术后住院天数.

研发前沿

由于目前尚无系统性文献来评价手工吻合和吻合器吻合进行胆肠吻合术的优缺点, 因此本文应用循证医学的方法来比较两种不同术式的差异性, 为临床选择提供证据.

相关报道

胆管空肠吻合术是于胆道重建常用手术方式, 但由于手术操作技术要求较高, 手术区域深在, 各中心的术后胆道并发症发生率波动较大, 而消化道吻合器的出现使降低该类手术难度, 控制术后并发症的发生率成为可能.

创新盘点
本文采用系统评价的方法将胆肠吻合的两种吻合方法做比较, 为临床手术方式的选择提供了建议.

1.2.3 资料提取与文献质量评价: 研究由两位评价者独立检索文献、提取资料并交叉核对, 如有分歧则通过讨论或征求第三方意见解决. 纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane Re-viewer' Handbook 5.0的RCT质量标准和吴泰相等[2]对隐蔽分组和盲法的描述, 具体评价标准包括随机方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果和其他潜在影响真实性的因素6项. 如6项指标均符合则说明该研究的质量较高, 否则有产生相应偏倚的可能性.

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行分析. 显著性水平设定为$P = 0.05$, 用I^2评估异质性大小, I^2<25%提示有无明显异质性, I^2在25%-75%提示中度异质性, I^2>75%以上则提示明显异质性, 计数资料用相对危险度(relative risk, RR)及95%CI表示, 对度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD), 单位不同者采用标化均数差值(standardized mean difference, SMD). 数据合并之前先对各研究的数据进行异质性检验, 若各研究间无异质性存在, 采用固定效应模型进行分析; 若各研究结果间存在异质性, 首先分析异质性来源, 如无明显临床异质性, 可采用随机效应模型分析. 对无法定量合成者, 则通过描述予以定性评价.

2 结果

2.1 纳入研究特征 根据检索策略, 共筛选到符合标准的病例对照研究7篇[1,3-8], 中文文献5篇[4-8], 外文文献2篇[1,3]. 查看外文原始文献发现仅为观察性研究, 故排除. 研究最后纳入中文文献5篇, 共包括422例患者, 其中SA组208例, MS组214例. 所有研究基线交代清楚, 具有可比性, 但各纳入研究的方法学质量不高.

2.2 Meta分析

2.2.1 手术时间比较: 纳入的5个研究均比较了手术时间, 但有所不同的是其中3个研究[5-7]比较的总体手术时间. 而另外两个研究[4,8]比较的了胆肠吻合口的吻合时间, 根据对比情况, 将手术时间比较分成两个亚组, 一个为胆肠吻合时间亚组, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.78$), Meta分析, 结果显示SA和MS组差异有统计学意义(WMD = 12.60, 95%CI: 8.15-17.05, P<0.00001); 另一亚组为总体手术时间, 异质性检验结果显示各研究间有统计学异质性($P = 0.0006$, $I^2 = 86\%$), 但各研究临床异质性并不明显, 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果提示两种吻合方式组差异有统计学意义(WMD = 42.85, 95%CI: 31.55-54.15, P<0.00001). 将两个亚组合并后采用随机效应模型分析提示, 两种吻合方式组差异有统计学意义(WMD = 35.42, 95%CI: 17.82-53.02, P<0.00001)(图1). 即SA的手术时间明显短于MS组.

2.2.2 术后各类胆道并发症的比较: 纳入的5个研究分别比较了各类胆道并发症(术后胆漏、术后出血、术后胆道感染、胆道狭窄)的发生率. (1)术后胆漏发生率: 纳入的5个研究均比较了SA与MS后, 胆漏的发生率, 异质性检验结果显示各研究无明显异质性($I^2 = 15\%$, $P = 0.32$), 选用固定效应模型进行Meta分析, 结果提示两种吻合方式组差异有统计学意义(WMD = 4.52, 95%CI: 1.68-12.24, $P = 0.003$)(图2A), 即为SA的术后胆漏发生率低于MS组; (2)术后胆道出血发生率: 纳入的5个研究中有3个研究[5-7]均比较了SA与MS后, 胆道出血的发生率, 异质性检验结果显示各研究无统计学异质性($P = 0.76$, $I^2 = 0\%$), 选用固定效应模型进行Meta分析, 结果提示两种吻合方式组差异有没有统计学意义(WMD = 1.72, 95%CI: 0.55-5.40, $P = 0.035$)(图2B); (3)术后胆道感染: 纳入的5个研究中有3个研究[5-7]均比较了SA与MS后, 胆道感染的发生率, 异质性检验结果显示各研究无统计学异质性($P = 0.62$, $I^2 = 0\%$), 选用固定效应模型进行Meta分析, 结果提示两种吻合方式组差异有没有统计学意义(WMD = 1.93, 95%CI: 0.84-4.44, $P = 0.12$)(图2C); (4)术后胆道狭窄: 纳入的5个研究中有4个研究[4-6,8]均比较了SA与MS后, 胆道狭窄的发生率, 其中李智的研究中两组均无胆道狭窄病例发生, 而其余两组异质性检验结果显示各研究无统计学异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0\%$), 选用固定效应模型进行Meta分析, 结果提示两种吻合方式组差异存在统计学意义(WMD = 11.06, 95%CI: 2.49-49.19, $P = 0.002$)(图2D). 即为吻合器组中胆道狭窄发生率要低于手工组.

2.2.3 住院时间比较: 纳入的5个研究中有3个

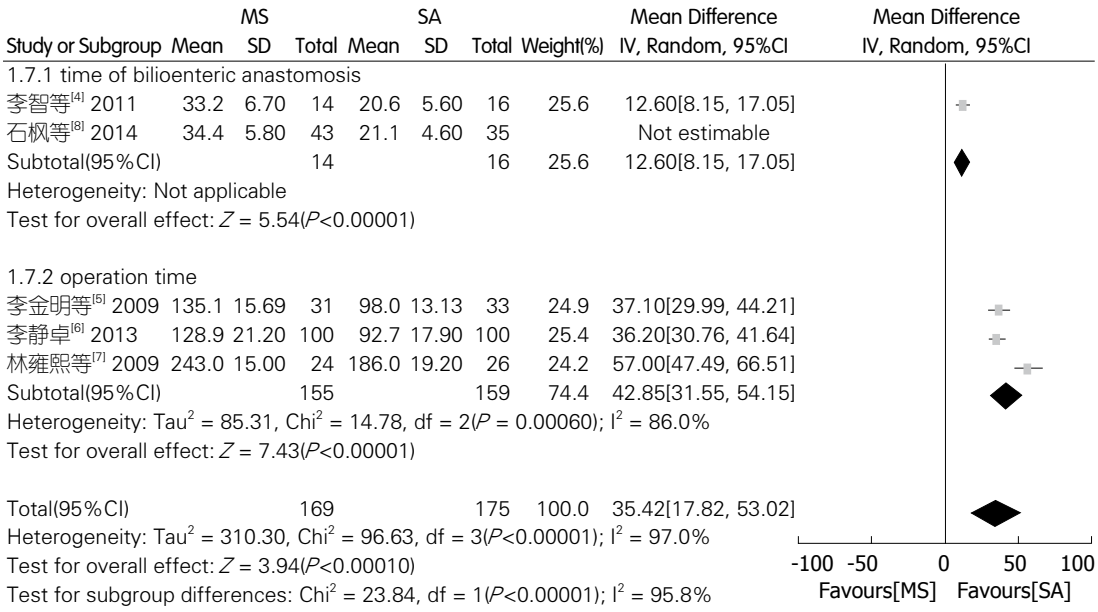
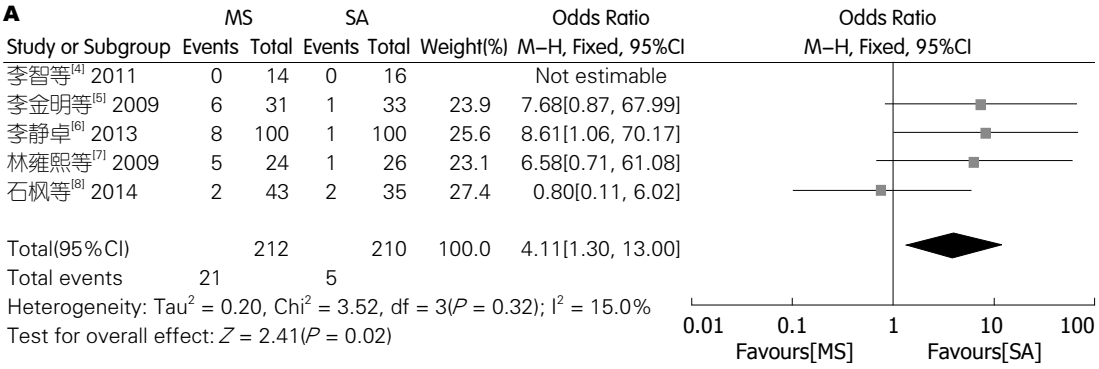
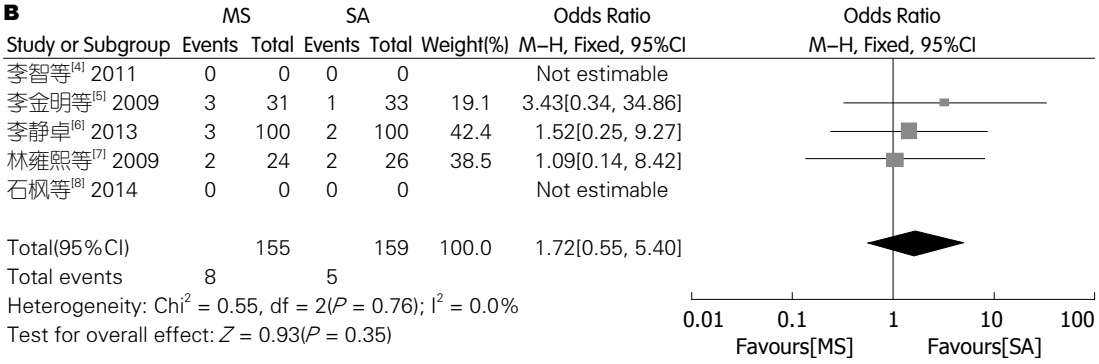


图 1 SA与MS手术时间比较的Meta分析. SA: 吻合器吻合; MS: 手工缝合.

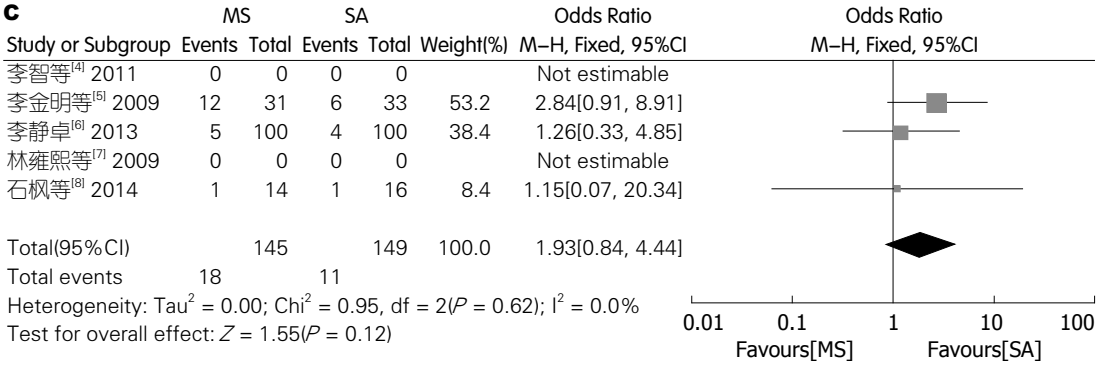
A



B



C



应用要点

本研究提示, 吻合器吻合相较于手工吻合, 在缩短手术时间, 降低术后胆漏及胆道狭窄的并发症发生率以及住院时间方面有着明显的优势. 在准确把握手术指征的情况下, 采用吻合器行胆肠吻合值得临床推广.

名词解释

吻合器吻合: 吻合器是医学上使用的替代手工缝合的设备, 主要工作原理是利用钛钉对组织进行离断或吻合. 目前临床上多用于食道、胃肠道吻合, 其具有操作简单, 减少手术时间, 缝合严密, 整齐等特点.

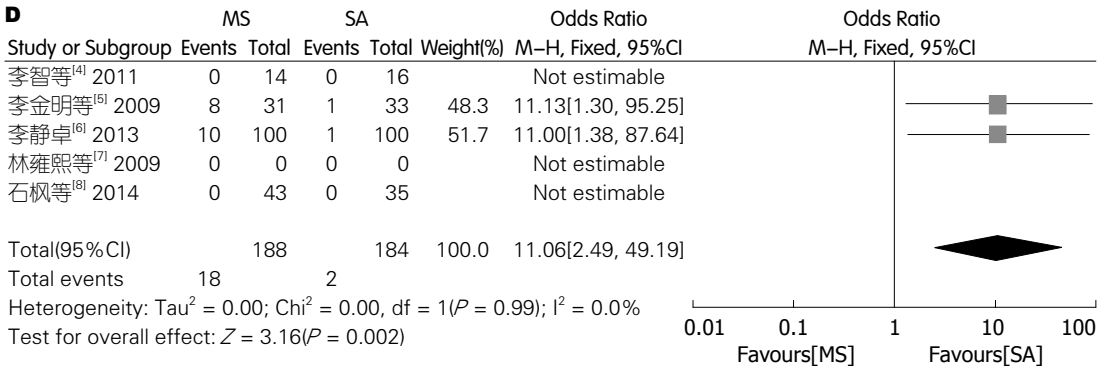


图 2 术后各类胆道并发症的比较. A: 胆漏发生率; B: 胆道出血发生率; C: 胆道感染发生率; D: 胆道狭窄发生率. SA: 吻合器吻合; MS: 手工缝合.

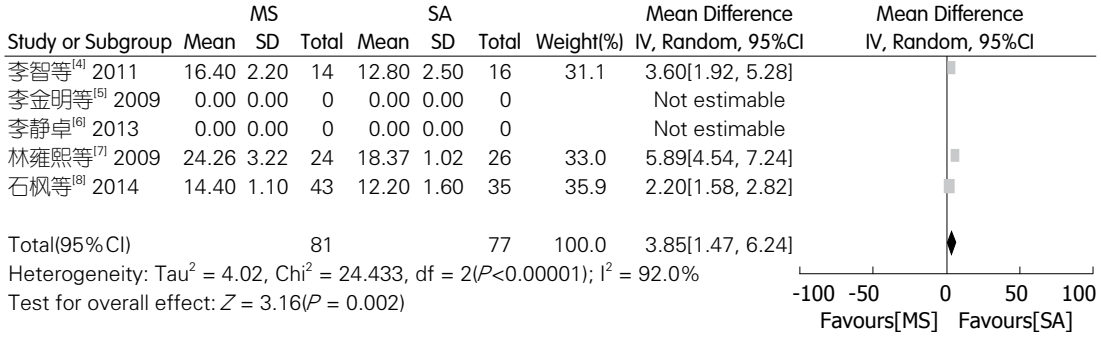


图 3 SA与MS住院时间比较的Meta分析. SA: 吻合器吻合; MS: 手工缝合.

研究[4,7,8]均比较了两组住院时间的差异, 异质性检验结果显示各研究间有统计学异质性(P<0.00001, I^2 = 92%), 因3个研究除胆肠吻合操作外, 手术方式均有不同, 存在一定临床异质性, 选用随机效应模型进行Meta分析, 结果提示两组间在住院时间比较上差异存在统计学意义(WMD = 3.85, 95%CI: 1.47-6.24, P = 0.002)(图3). 即为吻合器组住院时间要短于手工组.

3 讨论

胆管-空肠吻合术是于修复胆道损伤、肝外胆管病变切除后及治疗胆管结石的胆道重建常用手术方式, 该操作在肝胆外科手术中被广泛使用. 传统的胆肠Roux-en-Y吻合方法, 由于吻合口位置深, 手术空间狭小, 显露和操作较为困难, 整个吻合过程需要花费较长时间[9], 吻合时间较长, 而且由于操作者技术水平的差异, 术后胆道并发症的发生率波动较大, 文献报道[10-12]波动在2%-15%. 消化系合器以往多用于胃肠道的吻合, 随着操作技术及熟练程度的不断提高和器械的改进, 吻合器也开始逐渐运用到胆肠吻合操作中[13]. 临床的随机和观察性研究都证实[3-9], 采用吻合器完成胆肠吻合操作, 是一种安全的手术方法. 但对于临床使用指征以及各类胆道并发症的发生状况, 各中心研究存在一定分歧, 同时开展也并不广泛. 因此对各中心的研究情况做有效系统评价, 是评估吻合器在胆肠吻合中临床应用价值的重要数据.

本次Meta分析评价结果显示: SA相较于MS, 在缩短手术时间, 降低术后胆漏及胆道狭窄的并发症发生率以及住院时间方面有着明显的优势. 其原因可能有: (1)使用SA胆肠吻合口, 操作技术更为简便, 无须进行反复的深部缝合、打结、剪线操作, 特别对于过于肥胖或胆管位置较深的患者, 大大缩短手术操作时间[6,9]; (2)SA钉的排列固定, 间距一致, 可一次完成切割与吻合, 吻合口边缘光滑, 对合整齐, 吻合时胆管壁与肠壁受力均匀, 可有效降低MS时可能出现的吻合口狭窄、吻合口漏及胆管撕裂现象等[6,9,14]. 但是, 需要指出的是SA并不适合于所有的胆管-空肠吻合操作, 采用该方法应该满足: (1)胆总管直径至少>1.5 cm,

最好>2.0 cm[6,9,14]; (2)吻合处如有血管跨过且无法避开时, 应缝扎以避免吻合口出血[15]; (3)吻合是应注意清除拟定吻合口处系膜, 脂肪等组织, 避免吻合器激发时卷入吻合口内导致该处吻合后渗漏[15].

本研究的局限性: 本研究纳入研究均对干预前年龄、性别、病情程度评分等因素进行了基线一致性分析, 使纳入研究的SA组与MS组具有可比性. 但所纳入的5个研究质量参差不齐, 存在一定的局限性, 仅2个研究[4,7]采用了随机方法, 所有研究均未提及是否采用具体分配隐藏方案, 因此不排除其存在选择性偏倚的可能性; 所有研究均未提及采用盲法, 因而可能存在实施和结果测量偏倚, 从而影响结果的论证强度. 同时在文献筛选中并未发现除中国地区以外的对照性研究, 使的该系统分析也存在地域的局限性.

由于本评价纳入的研究数量及样本量较少, 质量不高, 纳入研究中还包括未正式发表文献. 一些主要的测量指标报道过少, 缺乏足够的信息进行分析, 研究纳入的对照指标并不是所有研究都涉及, 这使结论论证强度受到一定程度的限制. 同时, 有研究提出胆肠吻合口中线结的残留, 是导致术后胆道结石形成的原因[12], 而SA采用吻合钉吻合, 这是否会对胆道结石形成造成影响, 目前也未见随机对照研究. 因此, 在未来研究中, 应扩大研究样本量, 采取多中心并进行随机方案的隐藏, 尽可能采用盲法, 选用对患者更有意义的结局指标, 进行高质量的随机对照试验来进一步验证其吻合器胆肠吻合疗效与安全性.

4 参考文献

1 Luu C, Lee B, Stabile BE. Choledochoduodenostomy as the biliary-enteric bypass of choice for benign and malignant distal common bile duct strictures. *Am Surg* 2013; 79: 1054-1057 [PMID: 24160798]
2 吴泰相, 刘关键. 隐蔽分组(分配隐藏)和盲法的概念、实施与报告. 中国循证医学杂志 2007; 7: 203-207
3 Tersigni R, Capaldi M, Cortese A. Biliodigestive anastomosis with circular mechanical device after pancreatoduodenectomy: our experience. *Updates Surg* 2011; 63: 253-257 [PMID: 21850554 DOI: 10.1007/s13304-011-0102]
4 李智, 任莹坤, 赵玉洲, 韩广森. 小口径吻合器胆肠吻合临床研究. 中国当代医药 2011; 18: 5-6
5 李金明, 钟先荣, 张陵武, 周家萍, 刘琛, 刘振惠, 姜井颂, 彭俊. 消化道吻合器在良性梗阻性黄疸治疗中的应用. 实用医学杂志 2009; 25: 2043-2044
6 李静卓. 胆肠吻合术在梗阻性黄疸治疗中的应用. 医学信息 2013; 26: 498
7 林雍熙, 梁智强. 管状吻合器在肝门胆管癌胆肠吻合术中的应用研究. 中国医疗前沿. 2009; 4: 38-39
8 石枫, 苗磊, 岳勇. 管型吻合器在胆肠吻合术中的应用. 辽宁医学院学报 2014; 35: 44-46
9 谭黄业, 樊献军, 张力峰, 耿协强, 肖咏梅. 管型消化道吻合器在胆肠吻合术中的应用. 西南国防医药 2010; 20: 1087-1089
10 Yang XW, Yang J, Wang K, Zhang BH, Shen F, Wu MC. A new anastomosis method for choledochojejunostomy by the way behind antrue pyloricum. *Chin Med J* (Engl) 2013; 126: 4633-4637 [PMID: 24342302]
11 Gouma DJ, Konsten J, Soeters PB, Von Meyenfeldt M, Obertop H. Long-term follow-up after choledochojejunostomy for bile duct stones with complex clearance of the bile duct. *Br J Surg* 1989; 76: 451-453 [PMID: 2736355]
12 李奇为, 王坚. 不同胆肠吻合术临床应用争议与共识中国实用外科杂志 2012; 32: 678-681
13 洪宇, 姜朝晖. 吻合器在胆总管-空肠Roux-en-Y吻合术中的应用. 南京部队医药 2001; 3: 14-15
14 刘续宝, 李洪, 李波, 张肇达, 严律南. ILS吻合器用于胰十二指肠切除术和胆肠短路术的胆肠吻合. 临床外科杂志 2004; 12: 432-434
15 王伟. 吻合器胆管空肠Roux-Y吻合36例临床观察. 基层医学论坛 2014; 18: 2497-2498

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本文通过循证医学的方法来探讨胆肠吻合术的两种吻合方式的比较, 理论依据及临床论证充足, 有临床应用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2816

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2816-2819
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

血清促炎细胞因子白介素-6与急性胰腺炎严重程度的相关性

聂 军

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)属急腹症范畴, 其严重时形成的并发症可危及患者生命, 且其发病机制尚未完全阐明. 近年来, 有报道称, 在损伤因子作用下, 促炎或抗炎性细胞因子可导致胰腺出血及坏死, 甚至使其他脏器受累而损伤导致衰竭情况的产生.

聂军, 遵义市第一人民医院消化内科 贵州省遵义市 563002
聂军, 副主任医师, 主要从事临床消化疾病研究.
作者贡献分布: 本文由聂军独立完成.
通讯作者: 聂军, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰北路98号, 遵义市第一人民医院消化内科. niejzy@vip.sina.com
电话: 0851-28923506
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-04-10
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-06-18

Correlation between serum levels of interleukin-6 and severity of acute pancreatitis

Jun Nie

Jun Nie, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, Zunyi 563002, Guizhou Province, China
Correspondence to: Jun Nie, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, 98 Fenghuang North Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. niejzy@vip.sina.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-04-10
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To assess the correlation between serum levels of interleukin (IL-6) and the severity of acute pancreatitis (AP).

METHODS: This study included 138 patients with severe AP (SAP), 126 with mild AP (MAP), and 150 healthy volunteers who underwent physical examination (control group). Serum levels of IL-6 in each group were detected and compared. The complications were recorded. The correlation between serum levels of IL-6 and Ranson score was analyzed, and the risk factors for the severity of AP were analyzed.

RESULTS: IL-6 level and Ranson score in the SAP group were both significantly higher than those in the MAP group and control group. IL-6 level and Ranson score in SAP patients with complications were significantly higher than those in SAP patients without complications ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum levels of IL-6 had a positive correlation with Ranson score. Using the severity of AP as the dependent variable, and age, gender, high Ranson score and high IL-6 level as the independent variables, we performed Logistic regression analysis and found that high IL-6 level was a risk factor for the severity of AP.

CONCLUSION: IL-6 is closely linked to the AP severity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Serum; Proinflammatory cytokine; Interleukin-6; Acute pancreatitis; Severity; Correlation

Nie J. Correlation between serum levels of interleukin-6 and severity of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2816-2819 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2816.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2816

同行评议者
缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

摘要

目的: 研究血清促炎细胞因子白介素(interleukin,

IL)-6与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)严重程度的相关性.

方法: 选择遵义市第一人民医院重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)患者138例作为SAP组. 另选同期轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)患者126例作为MAP组. 选择同期在遵义市第一人民医院进行健康体检的志愿者150例作为对照组. 检测并对比各组血清IL-6指标水平, 并记录并发症情况, 分析患者血清IL-6指标水平与Ranson评分的相关性. 分析影响AP疾病严重程度的危险因素.

结果: SAP组的IL-6及Ranson评分水平均显著高于MAP组及对照组; SAP组中的有并发症组患者的IL-6及Ranson评分均显著高于无并发症组(均$P<0.05$). 根据Spearman法分析相关性可知, 患者血清IL-6指标水平与Ranson评分均呈正相关. 将AP严重程度作为因变量, 将患者年龄、性别、高Ranson评分及高IL-6水平作为自变量, 经Logistic回归分析可知, 高IL-6水平均为AP严重程度的危险因素.

结论: IL-6与AP严重程度联系紧密, 临床上应重视此情况, 给予相应的监测.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 血清; 促炎细胞因子; 白介素-6; 急性胰腺炎; 严重程度; 相关性

核心提示: 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的白介素(interleukin, IL)-6及Ranson评分水平均显著高于轻度AP(mild acute pancreatitis)患者及健康人群; 单独针对SAP患者进行分析, 其中有并发症的患者IL-6及Ranson评分均显著高于无并发症者. 表明随着AP症状的逐渐加重, 患者机体促炎细胞因子的水平明显增加, Ranson评分亦明显增大.

聂军. 血清促炎细胞因子白介素-6与急性胰腺炎严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2816-2819
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2816.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2816

0 引言

临床上, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是较为常见的一类急腹症, 其严重时形成的并发症常会危及到患者的生命安全. 由于AP疾病的发病机制尚未完全阐明, 近年来, 有报道[1]称, 损伤因子作用下, 机体内的单核/巨噬细胞被激活, 进而释放出多类细胞因子, 含促炎或抗炎性细胞因子, 二者之间含量水平失衡导致胰腺出血及坏死症状不断进展, 甚至使其他脏器受累而损伤导致衰竭情况的产生. 本文通过分析白介素(interleukin, IL)-6与AP严重程度之间的相关性情况, 旨在探讨AP可能存在的作用机制, 从而更加有利于临床治疗. 现报道如下.

相关报道 Miao等指出, 白介素(interleukin, IL)-6在血清中的浓度含量对于诊断重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)具有较高的敏感性与特异性, 且IL-6是AP疾病进展过程形成多器官功能障碍综合征的重要炎性因子, 在早期时进行测定更利于判断病情的严重程度, 甚至预测出器官衰竭的产生. 此外, Merza等、Yenicerioglu等与李素清等亦有类似的报道加以佐证.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-04/2013-04在遵义市第一人民医院接受治疗的重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)患者138例作为SAP组. 男性84例, 女性54例. 年龄37-89岁, 平均年龄为56.8岁±7.4岁. AP的诊断判定标准参考中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的2007年版的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》[2]. 纳入标准: (1)满足中华医学会的消化病分会关于SAP的诊断标准[3]; (2)患者有临床改变及生化改变, 有局部性并发症, 例如胰腺坏死、假性囊肿以及胰腺脓肿等. 有器官衰竭的现象, Ranson评分值≥3分. 急性生理与慢性健康状况Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分值≥8分. 根据计算机断层扫描(computed tomography, CT)分级显示为D、E级. 排除标准[4]: (1)患者入院后1 d即因复苏失败而死亡者; (2)有结缔组织性病症者; (3)有肿瘤的患者; (4)有其他急慢性炎症的患者. 另选同期轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)患者126例作为MAP组. 男性75例, 女性51例. 年龄37-85岁, 平均年龄为55.4岁±3.3岁. 选择同期在遵义市第一人民医院进行健康体检的志愿者150例作为对照组. 男性90例, 女性60例. 年龄35-80岁, 平均年龄为53.7岁±2.4岁. 各组受试者在性别和年龄等方面相比, 差异无统计学意义($P>0.05$). 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 研究: SAP组与MAP组患者在起病72 h中采集血标本, 对照组健康志愿者则于体检当日晨间采集血标本分别重点测定血清IL-6. 关注其血常规及其他项的生化指标情况. 对于AP患者, 于起病72 h中予以腹部CT诊断, 鉴定为SAP者再实施腹部的增强CT扫描. 其中IL-6含量测定步骤: 在采集静脉血之后, 存于

应用要点
IL-6与AP严重程度呈正相关，临床治疗时可通过对IL-6进行严密的监测与关注，从而通过合理的治疗方案尽可能迅速地为患者进行治疗.

表 1　各组血清IL-6及Ranson评分指标水平对比 (mean ± SD)

分组	*n*	IL-6(pg/mL)	Ranson评分(分)
SAP组	138	153.73 ± 75.77[ac]	5.24 ± 0.38[ac]
MAP组	126	65.74 ± 39.96[c]	2.55 ± 0.21[c]
对照组	150	6.44 ± 3.35	0.23 ± 0.06
*F*值		5.824	4.218
*P*值		0.000	0.000

[a]*P*<0.05 *vs* MAP组; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. IL-6: 白介素-6; SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻度急性胰腺炎.

2 ℃-8 ℃的条件下保存, 选择电化学发光法进行测定并计算IL-6含量. 其中IL-6试剂盒产于深圳的晶美公司. 由2位临床经验丰富的医师仔细分析患者以往就诊病历记录, 排除因其他急慢性炎症而导致的IL-6水平上升.

1.2.2 观察指标: 对比各组血清IL-6指标水平, SAP组血清IL-6等指标水平与并发症情况, 分析患者血清IL-6指标水平与Ranson评分的相关性.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析, 计量数据比较通过mean±SD表示, 采用*t*检验. 相关性分析实施Spearman法进行处理. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清IL-6及Ranson评分指标水平对比 各组间整体相比, IL-6水平及Ranson评分之间的差异均有统计学意义(均*P*<0.05). SAP组的IL-6水平及Ranson评分均显著高于MAP组(t_{IL-6} = 11.640, P_{IL-6}<0.01; t_{Ranson} = 70.260, P_{Ranson}<0.01)及对照组(t_{IL-6} = 23.786, P_{IL-6}<0.01; t_{Ranson} = 159.352, P_{Ranson}<0.01), 同时, MAP组的IL-6及Ranson评分水平亦显著高于对照组(t_{IL-6} = 18.106, P_{IL-6}<0.01; t_{Ranson} = 129.212, P_{Ranson}<0.01), 差异均有统计学意义(表1).

2.2 SAP组血清IL-6等指标水平与并发症情况对比 SAP组中的有并发症组患者IL-6水平为120.96 pg/mL±35.65 pg/mL, Ranson评分为5.68分±0.52分, 均分别显著高于无并发症组的57.59 pg/mL±10.68 pg/mL及3.75分±0.44分, 差异均有统计学意义(均*P*<0.05)(表2).

表 2　SAP组血清IL-6等指标水平与并发症情况对比

分组	*n*	IL-6(pg/mL)	Ranson评分(分)
有并发症组	105	120.96 ± 35.65[a]	5.68 ± 0.52[a]
无并发症组	33	57.59 ± 10.68	3.75 ± 0.44
*t*值		10.048	19.252
*P*值		0.000	0.000

[a]*P*<0.05 *vs* 无并发症组. IL-6: 白介素-6; SAP: 重症急性胰腺炎.

2.3 患者血清IL-6指标水平与Ranson评分的相关性分析 根据Spearman法分析相关性可知, 患者血清IL-6指标水平与Ranson评分呈正相关, 其中*r*值为0.798, 提示二者之间的相关性程度较高(*P*<0.01).

2.4 影响AP疾病严重程度的危险因素分析 将AP疾病严重程度作为因变量, 将患者年龄、性别、高Ranson评分及高IL-6水平作为自变量, 经Logistic回归分析可知, 高IL-6水平均为AP疾病严重程度的危险因素(表3).

3 讨论

现如今, AP疾病具体的发病机制仍不甚明晰, 但有报道[5]称, 炎症递质及细胞因子过度释放对于MAP的发生和发展有着重要的作用. AP发病时胰腺蛋白酶活化及胰腺微循环存在的障碍, 促进粒细胞和巨噬细胞, 以及血管内皮细胞不断释放出IL-6等有关细胞因子, 进而导致胰腺炎朝着坏死性方向发展[6]. 因此, 研究IL-6等指标水平和AP严重程度之间的关系显得十分必要.

由于IL-6在临床实验室诊断中的应用十分广泛. 本研究发现, SAP组的IL-6及Ranson评分水平均分别显著高于MAP组及对照组的水平, 单独针对SAP组进行分析, 其中有并发症的患者IL-6及Ranson评分均显著高于无并发症者. 表明随着AP症状的逐渐加重, 患者机体促炎细胞因子的水平均发生明显增加, 而AP的严重程度Ranson评分亦明显增大. 符合国外Merza等[7]报道的IL-6水平的升高能够较好地反映患者机体炎性反应的激烈程度这一结论. 进一步根据Spearman法分析相关性可知, 患者血清IL-6指标水平与Ranson评分呈正相关. 同时, 将AP疾病严重程度作为因变量, 将患者年龄、性别、高Ranson评分及高IL-6水平作为自变量, 经Logistic回归分析可知, 高IL-6水平均为AP疾病严重程度的危险因素. 表明IL-6检测对于AP患者疾病严重程度的预测具有十分重要的意义,

表 3　影响急性胰腺炎疾病严重程度的危险因素分析

危险因素	回归系数	标准误	*P*值	OR值	95%CI
年龄	3.274	2.158	0.068	0.655	0.332-3.274
性别	3.182	2.110	0.072	0.820	0.361-2.563
高Ranson评分	4.268	3.298	0.050	0.983	0.066-11.326
高IL-6水平	4.027	4.268	0.000	2.684	1.024-18.954

IL-6: 白介素-6.

同行评价
本文写作规范, 语言流畅, 结论科学, 有一定的可读性.

这也与张红霞等[8]的报道研究一致. 究其原因, 我们认为这可能是因为促炎性细胞因子如IL-6可广泛地参与到机体免疫应答这一过程, 其二者均在AP中发挥着重要作用[9]. 其中IL-6主要是经过单核-巨噬细胞和T细胞, 以及内皮细胞等细胞形成, 可作为早期的炎性介质形成影响. IL-6除了针对血管内皮细胞和炎性细胞有直接激活及毒性作用之外, 还同时参与到急性期蛋白合成过程中, 经加速与放大机体炎症反应具有的速度及程度, 损害患者的组织器官, 这对于AP患者的病情进展具有较大的影响[10,11]. 国外一项荟萃分析[12]指出, IL-6在血清中的浓度含量对于诊断SAP具有较高的敏感性与特异性, 且IL-6是AP疾病进展过程形成多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的一个重要的炎性因子, 在早期时进行测定更利于判断病情的严重程度, 甚至预测出器官衰竭的产生[13]. 此外, Yenicerioglu等[14]与李素清等[15]亦有类似的报道结果可加以佐证.

总之, IL-6与AP严重程度具有紧密的正相关联系, 临床治疗时可对IL-6进行严密的监测与关注, 从而通过合理的治疗方案尽可能迅速地为患者进行治疗.

4　参考文献

1 杜时雨, 陶永康, 段军, 白如雪, 樊艳华. 老年重症急性胰腺炎患者继发性感染的免疫状态分析. 中华老年医学杂志 2014; 33: 610-612
2 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》, 2007年版. 现代消化及介入治疗 2007; 12: 206-207
3 张大明. 腹腔镜下置管腹腔灌洗引流治疗重症急性胰腺炎的疗效及对全身炎症反应影响. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 1814-1816
4 Sigounas DE, Christodoulou DK, Karamoutsios A, Tatsioni A, Dova L, Vartholomatos G, Kolaitis N, Katsanos KH, Zervou E, Ioannidis JP, Tsianos EV. Changes of serum adhesion molecules and cytokines in post-ERCP pancreatitis: adhesion molecules and cytokines in acute pancreatitis. *Clin Biochem* 2014; 47: 1245-1249 [PMID: 24845714 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.007]
5 朱惠明, 江堤, 刘玉杰, 熊高飞, 杨敏, 张莉, 孙传涛, 李迎雪, 付唆林. 经自然腔道软式内镜治疗重症急性胰腺炎的价值探讨. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 125-128
6 Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Solnica B, Fedak D, Dumnicka P, Panek J, Kulig J. Serum matrix Gla protein concentrations in patients with mild and severe acute pancreatitis. *Clin Lab* 2011; 57: 999-1006 [PMID: 22239033]
7 Merza M, Wetterholm E, Zhang S, Regner S, Thorlacius H. Inhibition of geranylgeranyltransferase attenuates neutrophil accumulation and tissue injury in severe acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 493-502 [PMID: 23744643 DOI: 10.1189/jlb.1112546]
8 张红霞, 王杰, 刘月. 乌司他丁与奥曲肽单用及联合用药对急性胰腺炎患者疗效及细胞因子影响的观察. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 20: 9356-9359
9 Zhang L, Chen Y, Wang L, Chen XP, Zhang WG, Wang CY, Wu HS. Chloroquine relieves acute lung injury in rats with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 357-360 [PMID: 23771660 DOI: 10.1007/s11596-013-1124-9]
10 单毓强, 罗亮, 谢琦, 吴懿, 贾忠, 金慧成, 封光华. 骨髓间充质干细胞治疗重症急性胰腺炎实验研究. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 711-715
11 Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 247-257 [PMID: 15753607 DOI: 10.1159/000082796]
12 Miao LH, Song Q, Liu H, Pan L, Zhou FH. [Clinical study of prognostic value of interleukin-6 in severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2013; 25: 238-241 [PMID: 23660101]
13 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 238-241
14 Yenicerioglu A, Cetinkaya Z, Girgin M, Ustundag B, Ozercan IH, Ayten R, Kanat BH. Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine. *Can J Surg* 2013; 56: 175-179 [PMID: 23484468 DOI: 10.1503/cjs.032811]
15 李素清, 马小彬, 滑立伟, 庞凤兰, 张坤均, 张立娟. 早期个体化综合治疗重症急性胰腺炎患者对其MODS发生的预防作用分析. 重庆医学 2014; 43: 58-60

编辑: 韦元涛　电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2820

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2820-2824
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

心理师参与急性重症胰腺炎患者护理的临床作用

蔡晓美, 张 庆

背景资料
急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)易产生强烈的心理应激, 出现负性情绪, 对疾病的治疗、康复、生活质量极为不利.

蔡晓美, 张庆, 长江大学附属第一医院消化内科 湖北省荆州市 434000
张庆, 长江大学临床医学院 湖北省荆州市 434000
蔡晓美, 副主任护师, 主要从事临床护理及护理管理的研究.
作者贡献分布: 由蔡晓美完成本文写作; 张庆进行课题设计及指导、数据分析.
通讯作者: 张庆, 副教授, 434000, 湖北省荆州市沙市区航空路8号, 长江大学附属第一医院消化内科. www95@126.com
电话: 0716-8114055
收稿日期: 2015-04-02 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical effects of involvement of a psychologist in nursing care of patients with severe acute pancreatitis

Xiao-Mei Cai, Qing Zhang

Xiao-Mei Cai, Qing Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated First Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China
Qing Zhang, Clinical Medical College of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China
Correspondence to: Qing Zhang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated First Hospital of Yangtze University, 8 Hangkong Road, Shashi District, Jingzhou 434000, Hubei Province, China. www95@126.com
Received: 2015-04-02 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects and application value of involvement of a psychologist in the nursing care of patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: A total of 162 patients diagnosed with SAP from August 2013 to August 2014 at our hospital were randomly divided into two groups: an experimental group (n = 82) and a control group (n = 80). The control group received routine care, and the experimental group received both routine care and psychological intervention by a psychologist. Effect of treatment, hospitalization time, patient compliance, and anxiety [Self-rating Anxiety Scale (SAS)] were compared for the two groups.

RESULTS: Cure rate in the experimental group (96.3%) was significantly higher than that in the control group (87.5%) (P < 0.05). Patient compliance and degree of satisfaction for nursing in the experimental group were significantly higher than those in the control group. The length of hospitalization time, anxiety scores, and recurrence rate were significantly lower than those in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION: Involvement of a psychologist in nursing care significantly enhances patient compliance, reduces hospitalization time and improves negative emotions in SAP patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Psychologist; Severe acute pancreatitis; Nursing care

Cai XM, Zhang Q. Clinical effects of involvement of a psychologist in nursing care of patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2820-2824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2820.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2820

同行评议者
谢晓芬, 主管护师, 山西省人民医院消化科

摘要

目的: 本文旨在探讨专业心理师参与急性重

症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者护理的临床疗效及其应用价值.

方法: 选取2013-08/2014-08于长江大学附属第一医院就诊并诊断为SAP的162例患者随机分为实验组82例, 对照组80例. 对照组患者进行一般常规护理, 实验组患者在常规护理基础上由专业心理师参与SAP患者护理实施心理干预措施. 对两组治疗效果、住院时间、焦虑情绪[焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)]进行评价.

结果: 对两组患者进行不同的护理干预后, 实验组患者的治愈率(96.3%)明显高于对照组(87.5%), 同时实验组患者依从性和护理满意度也明显高于对照组, 且住院时间、焦虑情绪评分、复发率均低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论: 专业心理师参与SAP患者护理实施心理干预措施能显著减少患者住院时间, 改善负性情绪进而提高SAP的治疗效果, 在临床应用上极具价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 心理师; 急性重症胰腺炎; 护理

核心提示: 专业心理师对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者进行科学规范心理干预, 能显著减少患者住院时间, 改善负性情绪进而提高SAP的治疗效果, 在临床应用上极具价值.

蔡晓美, 张庆. 心理师参与急性重症胰腺炎患者护理的临床作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2820-2824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2820.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2820

0 引言

随着人们生活水平的提高, 急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发病率越来越高, 其发病急、病情重、并发症多, 是重症急腹症中致死率最高的一种[1,2]. 由于SAP对各种脏器损害明显, 使患者的生理和心理痛苦加重, 不适感严重影响患者的情绪及认知水平. 患者心理变化复杂, 既要考虑疾病的后续治疗、术后效果、饮食等, 又要考虑家庭经济情况, 易产生强烈的心理应激, 出现负性情绪, 对疾病的治疗、康复、生活质量极为不利[3,4]. 因此, 对SAP患者进行心理干预对疾病的康复具有重要意义. 本研究旨在探讨在常规护理的基础上由心理师对SAP患者进行科学规范心理干预的临床疗效及应用价值.

相关报道
心理干预能帮助患者建立心理防卫机制, 改变负性心理与行为, 有利其疾病好转、痊愈和康复.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-08/2014-08于长江大学附属第一医院诊断为SAP患者162例患者作为研究对象, 采用随机抽签法将其分成实验组和对照组, 诊断标准为急性胰腺炎诊治指南(2014)[5]. 其中实验组患者82例, 年龄29-52岁, 平均年龄41.5岁±8.1岁, 男性52例, 女性30例; 对照组患者80例, 年龄25-50岁, 平均年龄40.5岁±7.5岁, 男性47例, 女性33例; 男女均有高脂饮食习惯, 男性均有酗酒或吸烟史. 以上研究得到医院伦理委员会批准, 并在所有患者及家属同意知情下进行.

1.2 方法

1.2.1 护理: 与患者及家属沟通, 征求其同意后, 采用单盲方法进行随机对照试验. 对照组给予一般常规护理, 实验组患者在此基础上由长江大学附属第一医院进行过心理专业培训的心理师实施心理干预措施: (1)由心理师与患者进行心理交流1-3次/wk, 了解患者的个人背景、家庭情况及心理动态变化; (2)心理师与主管医生及责任护士交流, 了解患者病情; (3)与责任护士及家属沟通, 对患者心理状况进行评估, 制定个体化的干预措施; (4)对患者进行针对性的心理疏导, 具体执行由责任护士在心理师的指导下共同完成.

1.2.2 疗效评定: 对患者心理状况采用国际通用的Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者焦虑情绪进行评分[6], 以SAS>50分为判定标准. 同时分析两组患者治疗效果与住院时间, 对心理干预措施产生的临床效果予以评价.

1.2.3 满意度调查: 两组患者在出院时采用问卷调查获得患者对护理工作的满意度数据, 按满意、较满意、不满意3项进行选择.

1.2.4 依从性评估: 两组患者出院3 mo后, 采用问卷调查表来了解患者对疾病的掌握情况、遵医行为及满意度. 问卷调查表为自行设计, 内容如下: (1)疾病的相关知识, 包括病因、临床表现、药物作用、治疗配合4项;

创新盘点
率先将专业心理师应用到SAP的心理干预, 通过专业的心理干预, 从而利于疾病的恢复.

应用要点
专业心理师参与到SAP的治疗, 能改善负性情绪进而提高SAP的治疗效果.

表 1 两组患者基本情况及治疗后心理、住院时间比较

临床资料	实验组(n = 82)	对照组(n = 80)	t值或χ^2值	P值
年龄(岁)	41.5 ± 8.1	40.5 ± 7.5	0.435	2.434
性别				
男	52	47	0.371	0.543
女	30	33		
病因				
胆道疾病	32	34	0.019	0.891
酗酒、暴饮暴食	20	17		
高脂血症	21	19		
其他	9	10		
入院时SAS评分(分)	56.42 ± 6.47	55.98 ± 6.93	0.615	0.872
治疗后SAS评分(分)	42.63 ± 5.34	55.21 ± 8.16	33.564	0.000
住院时间(d)	11.5 ± 3.1	16.2 ± 1.7	22.327	0.002

SAS: 焦虑自评量表.

表 2 两组患者治疗效果比较

分组	n	治愈	死亡	治愈率(%)	χ^2值	P值
实验组	82	79	3	96.3	4.289	0.038
对照组	80	70	10	87.5		

(2)康复期的遵医行为, 包括饮食、遵医嘱服药、按时复诊、戒烟酒、适量活动、控制体质量6项.

1.2.5 复发调查: 对两组患者进行电话随访, 分别于出院后1、3、6 mo随访了解患者胰腺炎复查情况.

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0软件进行处理, 计量数据以mean±SD表示, 组间比较使用t检验, 计数资料使用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组与对照组患者基本情况比较 实验组与对照组患者在性别、年龄以及病因、入院时SAS评分等方面差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 实验组与对照组治疗效果和焦虑情绪比较 实验组患者的治愈率(96.3%)明显高于对照组(87.5%), 住院时间及焦虑情绪评分均低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)(表1, 2).

2.3 实验组与对照组依从性情况及对护理满意度比较 两组患者在治疗期间均有死亡, 在出院时满意度调查方面, 实际有效例数为: 实验组79例, 对照组70例; 其中在出院后随访中, 对照组中1例患者死亡, 故对照组中只有69例获得依从性调查. 在患者依从性方面, 实验组患者的依从性与对照组相比显著提高, 在戒烟戒酒、饮食、服药、复诊、锻炼方面差异均存在统计学意义(P<0.05)(表3). 在对护理满意度调查方面, 实验组要高于对照组, 满意度为100%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.4 实验组与对照组患者复发情况比较 通过随访调查, 实验组患者的复发率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表5).

3 讨论

SAP极易引发急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍综合征、急性肾功能衰竭等并发症, 病死率极高, 有腹痛、呕吐等严重症状, 这些给患者在心理上造成很大压力, 因而易产生紧张、焦虑等不良情绪, 特别是影响胃肠自主神经功能, 使胃肠道功能失调, 同时负性情绪与疼痛可以相互作用, 使机体免疫力下降, 并刺激大脑神经调节中枢, 导致内分泌系统调节功能紊乱, 内源性抑痛物质分泌减少而

表 3　两组患者医嘱依从性比较

分组	实验组(n = 79)	对照组(n = 69)	χ^2值	P值
戒烟戒酒	70	30	34.231	0.000
规律饮食	71	35	27.773	0.000
规律服药	69	27	37.568	0.000
规律复诊	72	31	37.170	0.000
规律锻炼	75	39	30.715	0.000

对照组中1例患者在随访中死亡, 未获取到依从性信息, 故为69例.

表 4　两组患者对护理工作的满意度比较

分组	n	满意	较满意	不满意	满意率(%)	χ^2值	P值
实验组	79	71	9	0	100.0	4.136	0.042
对照组	70	55	12	3	95.7		

表 5　两组患者出院后复发情况比较

分组	n	1 mo	3 mo	6 mo	复发率(%)	χ^2值	P值
实验组	79	0	1	1	2.5	4.692	0.030
对照组	70	2	2	4	11.4		

名词解释

心理干预: 是指在心理学理论指导下有计划、按步骤地对一定对象的心理活动、个性特征或心理问题施加影响, 使之发生朝向预期目标变化的过程, 心理干预的手段包括心理治疗、心理咨询、心理康复、心理危机干预等.

致痛物质增加, 影响患者对疼痛的敏感性, 增强对疼痛的主观感受, 从而加重并发症的发生率[7-10]. 研究[11-13]证明心理护理不仅可使神经系统兴奋, 对内分泌的调节也有重要促进功能, 可使消化液正常分泌、体液循环代谢正常, 从而使机体处于有利于疾病恢复的状态, 缓解症状.

我们的研究发现, 在两组患者年龄、性别、诱因及并发症等基础状态差异无统计学意义的情况下, 有专业心理师参与的实验组患者治愈率为96.3%, 对照组患者为87.5%. 说明实施心理干预能显著提高SAP患者的治愈率, 能积极促进患者疾病恢复, 在住院时间及SAS焦虑评分方面, 专业心理师参与组患者与对照组患者相比也显示出了较大优势, 受到心理干预措施的患者住院时间显著缩短, 由于康复效果好因而焦虑评分也显著降低, 多数可保持乐观开朗心态, 同时在患者依从性方面, 专业心理师参与组明显高于对照, 而且对护理的满意度也高于对照组. 通过随访调查, 心理师干预的患者复发率也低于对照. 这说明由专业心理师参与制定的专业心理干预等措施使患者对自身疾病有了更加深入的了解, 产生了战胜疾病的信心, 从而通过调节自主神经功能发挥对内分泌系统的正常调节, 促进了身体健康的恢复过程[14]. 而在预后方面, 实验组患者的复发率显著低于对照组, 依从性良好, 潜在的消除了复发的诱因, 降低疾病的再发率. 因此, 通过专业心理师的参与, 制定专业的个体化心理护理措施, 缓解了患者因疾病引起的负性情绪, 促进建立康复信心, 对于SAP的临床治疗具有重要促进作用[15].

总之, 重症急性胰腺炎发病急、病情重, 不但在生理上给患者造成巨大的痛苦, 也会引起一系列心理应激反应, 表现出各种心理异常和障碍, 导致病死率升高, 影响患者预后.专业心理师对SAP患者进行科学规范心理干预, 可以帮助患者消除不良的心理因素, 使其及时适应医院环境, 增加对医护人员的信任感, 最大限度地调动患者的主观能动性, 使其积极配合治疗, 从而能显著减少患者住院时间, 提高SAP的治疗效果, 在临床应用上极具价值.

同行评价

本文的科学性、创新性、可读性能较好地反映我国先进水平.

4 参考文献

1 Sun JJ, Chu ZJ, Liu WF, Qi SF, Yang YH, Ge PL, Zhang XH, Li WS, Yang C, Zhang YM. Perirenal space blocking restores gastrointestinal function in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8752-8757 [PMID: 24379596 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8752]

2 Brisinda G, Vanella S, Crocco A, Mazzari A, Tomaiuolo P, Santullo F, Grossi U, Crucitti A. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 541-551 [PMID: 21659951 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32 8346 e21e]

3 Gupta R, Rajani R, Primrose JN, Johnson CD. Body composition, physiological function and psychological changes in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 58-62 [PMID: 12120269 DOI: 10.1159/000055793]

4 郑玲. 重症急性胰腺炎患者的心理焦虑状况及影响因素. 中国现代药物应用 2011; 5: 243-245

5 王春友, 李非, 赵玉沛, 苗毅, 杨尹默. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 4-7

6 Olatunji BO, Deacon BJ, Abramowitz JS, Tolin DF. Dimensionality of somatic complaints: factor structure and psychometric properties of the Self-Rating Anxiety Scale. *J Anxiety Disord* 2006; 20: 543-561 [PMID: 16198532 DOI: 10.1016/j.janxdis.2005.08.002]

7 陈宗玉, 王惠, 谢明杰. 急性重症胰腺炎早期并发症的观察与护理. 护士进修杂志 2010; 25: 1276-1277

8 De Waele JJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 189-195 [PMID: 24553339 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000068]

9 宋丽梅. 40例急性重症胰腺炎的护理体会. 中国医药导报 2011; 8: 106-107

10 师海霞, 吕春梅. 急性重症胰腺炎的临床护理. 中国美容医学 2012; 21: 310-311

11 杨颖, 荣佳, 崔立红. 心理干预在重症急性胰腺炎治疗中的应用. 海军总医院学报 2010; 23: 133-135

12 Bernik M, Sampaio TP, Gandarela L. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 358 [PMID: 23904203 DOI: 10.1007/s11916-013-0358-3]

13 Tetley A, Jinks M, Huband N, Howells K. A systematic review of measures of therapeutic engagement in psychosocial and psychological treatment. *J Clin Psychol* 2011; 67: 927-941 [PMID: 21633956 DOI: 10.1002/jclp.20811]

14 Hu HK, Du XJ, Li A, Ke NW, Hu WM. A minimally invasive management for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Pak J Med Sci* 2013; 29: 231-233 [PMID: 24353548 DOI: 10.12669/pjms.291.2721]

15 Ye X, Huai J, Chen R, Ding J, Chen Y, Cai Z. Correlation of fibrinogen-like protein 2 with disease progression in patients with severe acute pancreatitis. *Exp Ther Med* 2014; 7: 85-89 [PMID: 24348769 DOI: 10.3892/etm.2013.1354]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2825

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2825-2829
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肠壁增厚和密度CT影像特征变化对小肠梗阻的诊断效果

任悠悠, 尤国庆, 耿云平

任悠悠, 尤国庆, 耿云平, 河南省南阳市中心医院CT影像科 河南省南阳市 473000
任悠悠, 住院医师, 主要从事CT影像诊断相关的研究.
作者贡献分布: 本文主要由任悠悠、尤国庆及耿云平共同写作完成.
通讯作者: 任悠悠, 住院医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 河南省南阳市中心医院CT影像科. ryyyouren@163.com
电话: 0377-61660570
收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-18

Differential diagnostic value of small bowel wall thickness and density changes measured by computed tomography in small bowel obstruction

You-You Ren, Guo-Qing You, Yun-Ping Geng

You-You Ren, Guo-Qing You, Yun-Ping Geng, Department of Computed Tomography Imaging, the Central Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, He'nan Province, China
Correspondence to: You-You Ren, Resident Physician, Department of Computed Tomography Imaging, the Central Hospital of Nanyang, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. ryyyouren@163.com
Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic value of small bowel wall thickness and density measured by computed tomography (CT) in differentiating simple small bowel obstruction (SI) from strangulated small bowel obstruction (ST).

METHODS: Forty-two patients with SI and 38 patients with ST were included. All patients underwent plain and contrast-enhanced CT scans. The density of bowel wall thickening was recorded and compared.

RESULTS: The percentage of patients with normal inner density measured by plain CT was significantly higher in the SI group than in the ST group, and the percentage of patients with decreased whole density was significantly lower in the SI group than in the ST group ($P < 0.05$). The percentage of patients with decreased whole density measured by contrast-enhanced CT was significantly lower in the SI group than in the ST group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of normal inner density measured by plain CT for diagnosis of ST were 34.2% and 33.3%, respectively. The sensitivity and specificity of decreased whole density measured by plain CT were 73.7% and 71.4%, respectively. The sensitivity and specificity of decreased whole density measured by contrast-enhanced CT were 84.2% and 73.8%, respectively.

CONCLUSION: Small bowel wall thickness and density changes measured by computed tomography can help differentiate between SI and ST.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel wall thickening; Density; Computed tomography images; Small intestinal obstruction; Diagnostic value

Ren YY, You GQ, Geng YP. Differential diagnostic value of small bowel wall thickness and density

背景资料
小肠梗阻是多种腹部手术后常见的并发症之一, 临床上绞窄性小肠梗阻(strangulated small bowel obstruction, ST)如不及时手术治疗, 死亡率为100.0%. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)是小肠梗阻最常用的检查方法, 不同类型的小肠梗阻表现出不同的图像.

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

研发前沿
CT是小肠梗阻最常用的检查方法, 小肠壁增厚是常见征象, 如何更好的通过CT影像学特征鉴别为何种小肠梗阻是临床研究重点之一.

changes measured by computed tomography in small bowel obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2825-2829 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2825.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2825

摘要

目的: 探讨肠壁增厚和密度计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像特征变化对小肠梗阻的诊断价值, 为肠梗阻的诊断提供临床可参考依据.

方法: 共纳入42例河南省南阳市中心医院确诊为单纯性小肠梗阻(simple small bowel obstruction, SI)及38例确诊为绞窄性小肠梗阻(strangulated small bowel obstruction, ST)的患者作为研究对象, 所有患者均行CT平扫及增强检查, 记录CT显示肠壁增厚密度, 评价不同密度对不同类型小肠梗阻的诊断价值.

结果: 平扫时SI患者内层密度正常比例明显高于ST患者, 而全层密度减低比例低于ST患者, 差异有统计学意义(P<0.05); 增强扫描时ST患者全层密度减低比例高于SI患者, 差异有统计学意义(P<0.05). 平扫内层密度正常诊断ST的灵敏度为34.2%, 特异度为33.3%; 平扫全层密度减低的灵敏度为73.7%, 特异度为71.4%; 增强全层密度减低的灵敏度为84.2%, 特异度为73.8%.

结论: 增强CT显示小肠壁全层密度减低更多倾向于考虑ST, 对于该类患者在知情同意的前提下可及早手术治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠壁增厚; 密度; CT影像; 小肠梗阻; 诊断价值

核心提示: 本文探讨肠壁增厚和密度计算机断层扫描(computedtomography, CT)影像特征变化之间的关系, 增强CT后发现全层密度减低对鉴别绞窄性小肠梗阻(strangulated small bowel obstruction)与单纯性小肠梗阻(simple small bowel obstruction)有较好的灵敏度及特异度, 可以及早的选择治疗方式.

任悠悠, 尤国庆, 耿云平. 肠壁增厚和密度CT影像特征变化对小肠梗阻的诊断效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2825-2829 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2825.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2825

相关报道
张婷等研究发现, CT平扫表现为内层密度正常者, SI比例明显高于ST, 差异有统计学意义; 但增强扫描表现为内层密度正常的SI比例与ST比较差异无统计学意义, 平扫全层密度减低者, SI比例明显低于ST, 且增强全层密度减低者, 同样SI比例明显低于ST, 差异均有统计学意义.

0 引言

临床上, 小肠梗阻是多种腹部手术后常见的并发症之一, 可以表现为不同程度的腹胀、呕吐、排粪停止等. 目前小肠梗阻可以分为单纯性小肠梗阻(simple small bowel obstruction, SI)与绞窄性小肠梗阻(strangulated small bowel obstruction, ST), 一般而言SI表现为间断性腹部绞痛, 而ST则为持续性且腹痛进行性加重[1,2]. 临床上ST如不及时手术治疗, 死亡率为100.0%. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)是小肠梗阻最常用的检查方法, 小肠壁增厚是常见征象, 如何更好地通过CT影像学特征鉴别为何种小肠梗阻是临床研究重点之一. 在此背景下, 本研究即探讨肠壁增厚和密度CT影像特征变化对小肠梗阻的诊断价值, 为肠梗阻的诊断提供临床可参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 共纳入2012-01/2015-01 42例河南省南阳市中心医院确诊为SI及38例确诊为ST的患者作为研究对象, 其中男性16例, 女性26例, 年龄16-76岁, 平均年龄47.29岁±5.23岁; ST: 男性13例, 女性25例, 年龄15-77岁, 平均年龄47.32岁±4.94岁. 纳入标准[3]: 入院时所有患者均有不同程度腹痛、腹胀、呕吐、排粪停止等; CT检查可见胀气积液的小肠, 且肠壁厚度均超过3 mm; ST均经过手术证实, SI有28例为手术证实, 14例为保守治疗并随访后证实. 排除标准: 结缔组织病、凝血异常、精神异常、甲状腺功能异常等.

1.2 方法 采用GE公司LIGHT SPEED 64排螺旋CT进行平扫及增强, 层厚2.5 mm, 扫描层厚为2.5-5.0 mm, 间距为1.2 mm; 120 kV, 100 mA. 对比剂采用碘海醇注射液(欧乃派克, 通用电气药业有限公司, 国药准字H20000592, 规格100 mL: 30 g), 剂量为80-100 mL, 采用高压注射器以3.0 mL/s经肘静脉注射, 注射后30、60 s分别行动脉期、实质期扫描, 并根据具体病变行冠状、矢状面重建.

影像学结果由2名放射科高级职称医师阅片, 将增厚的肠壁分为内层密度正常、内层密度减低、全层密度减低、内层密度增高及全

表 1 两组患者CT影像学比较 *n*(%)

CT影像密度	平扫		χ^2值	*P*值	增强		χ^2值	*P*值
	ST(*n* = 38)	SI(*n* = 42)			ST(*n* = 38)	SI(*n* = 42)		
内层密度正常	13(34.2)	28(66.7)	8.411	0.004	18(47.4)	22(52.4)	0.200	0.654
内层密度减低	10(26.3)	9(21.4)	0.263	0.608	10(26.3)	9(21.4)	0.263	0.608
内层密度增高	6(15.8)	2(4.8)	2.696	0.100	8(21.1)	5(11.9)	1.227	0.268
全层密度减低	18(47.4)	7(16.7)	8.752	0.003	13(34.2)	4(9.5)	7.265	0.007
全层密度增高	4(10.5)	2(4.8)	0.956	0.328	6(15.8)	5(11.9)	0.254	0.614

SI: 单纯性小肠梗阻; ST: 绞窄性小肠梗阻; CT: 计算机断层扫描.

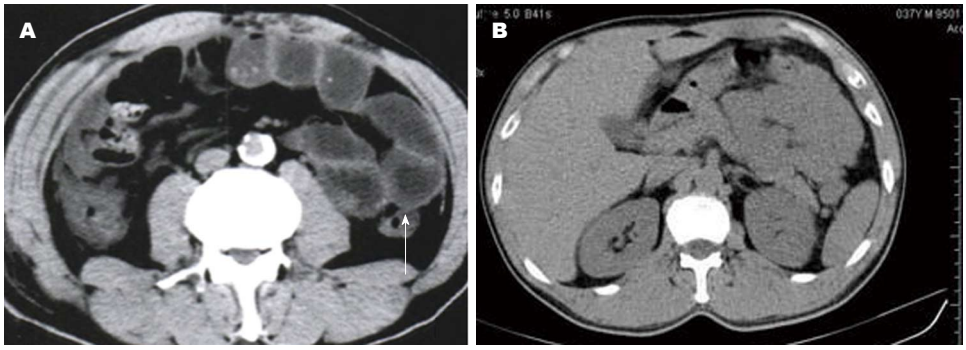


图 1 CT表现. A: 单纯性肠梗阻CT表现(箭头所示); B: 绞窄性肠梗阻CT表现. CT: 计算机断层扫描.

层密度增高.

统计学处理 采用SPSS11.5软件包进行数据处理. 计量资料经检验为正态分布者, 且方差齐者mean±SD采用*t*检验. 计数资料用百分数表示, 组间比较用χ^2检验. 灵敏度 = 真阳性/(真阳性+假阴性)×100%, 特异度 = 真阴性/(真阴性+假阳性)×100%. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者CT影像学比较 两组患者CT影像学比较结果显示: 平扫时SI患者内层密度正常比例明显高于ST患者, 而全层密度减低比例低于ST患者, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 增强扫描时ST患者全层密度减低比例高于SI患者, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1, 图1).

2.2 CT影像肠壁密度对不同类型小肠梗阻的鉴别价值 平扫内层密度正常诊断ST的灵敏度为34.2%, 特异度为33.3%; 平扫全层密度减低的灵敏度为73.7%, 特异度为71.4%; 增强全层密度减低的灵敏度为84.2%, 特异度为73.8%(表2).

进一步绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线发现: 平扫内层密度正常的曲线下面积(area under curve, AUC)面积为0.328; 平扫全层密度减低的AUC面积为0.563; 增强全层密度减低的AUC面积为0.815(图2).

3 讨论

临床上小肠梗阻是指各种原因引起肠内容物不能正常运行、顺利通过肠道, 的较为常见的急腹症之一. 一般而言根据肠管壁是否有血运障碍分为SI及ST[4]. SI由于病情较轻, 可以进行非手术保守治疗, 但对于ST而言, 如果不能得到及时手术的死亡率为100.0%, 而36 h内手术治疗的死亡率则下降到8%, 超过36 h手术的死亡率为25%[5,6]. 而临床上部分ST患者早期亦可无明显剧烈、持续性腹痛, 肠鸣音减弱甚至消失等表现, 因此如何更好的早期鉴别SI与ST是临床关注点之一.

一般而言小肠受到炎症、肿瘤等因素影响时可以出现小肠壁的增厚及密度的改变, 本研究分析SI与ST患者肠壁增厚密度发现, 平扫时SI患者内层密度正常比例明显高于ST患者, 而全层密度减低比例低于ST患者; 增

创新盘点
平扫内层密度正常诊断ST的灵敏度为34.2%, 特异度为33.3%; 平扫全层密度减低的灵敏度为73.7%, 特异度为71.4%; 增强全层密度减低的灵敏度为84.2%, 特异度为73.8%; 进一步绘制受试者工作特征曲线发现: 平扫内层密度正常的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.328; 平扫全层密度减低的AUC面积为0.563; 增强全层密度减低的AUC面积为0.815.

应用要点
增强CT显示小肠壁全层密度减低更多倾向于考虑ST, 对于该类患者在知情同意的前提下可及早手术治疗.

名词解释

小肠梗阻: 是指各种原因引起肠内容物不能正常运行、顺利通过肠道, 的较为常见的急腹症之一. SI表现为间断性腹部绞痛, 而ST则为持续性且腹痛进行性加重.

表 2 CT影像肠壁密度对小肠梗阻的鉴别价值

CT影像	病理结果[*n*(%)]		合计(*n*)
	ST	SI	
平扫内层密度正常			
ST	13(34.2)	28(66.7)	41
SI	25(65.8)	14(33.3)	37
平扫全层密度减低			
ST	28(73.7)	12(28.6)	40
SI	10(26.3)	30(71.4)	40
增强全层密度减低			
ST	32(84.2)	11(26.2)	43
SI	6(15.8)	31(73.8)	37
合计(*n*)	38	42	80

CT: 计算机断层扫描; ST: 绞窄性小肠梗阻; SI: 单纯性小肠梗阻.

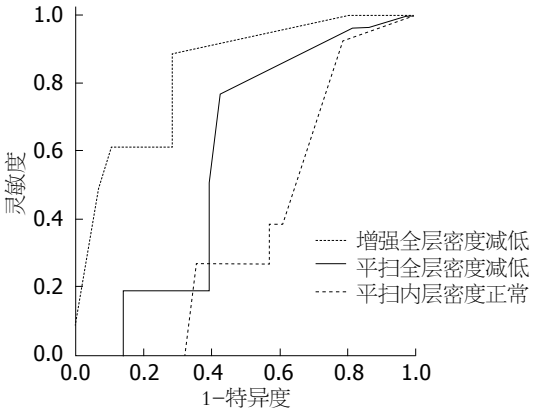


图 2 CT影像肠壁密度对不同类型小肠梗阻的鉴别价值的ROC图. CT: 计算机断层扫描; ROC: 受试者工作特征.

强扫描时ST患者全层密度减低比例高于SI患者. 可见肠壁密度改变可反映小肠是否出现血运障碍. 张婷等[7]研究发现, CT平扫表现为内层密度正常者, SI比例(21/27)明显高于ST(6/26), 差异有统计学意义(χ^2 = 15.859, *P*<0.01); 但增强扫描表现为内层密度正常的SI比例(13/27)与ST(3/26)比较差异无统计学意义(χ^2 = 1.377, *P*>0.05). 平扫全层密度减低者, SI比例(0/27)明显低于ST(10/26), 且增强全层密度减低者, 同样SI比例(0/27)明显低于ST(5/26), 差异均有统计学意义(均*P*<0.01). 支持本研究结果.

分析认为小肠壁可以分为内层的黏膜层, 中层的黏膜下层及外层的肌层[8,9]. 当小肠梗阻发生时, 静脉回流异常, 首先表现为黏膜下层的水肿, 并使肠壁出现不同密度的增厚[10,11]. 但此时不论SI患者还是ST患者的肠壁内层未收到损伤, 因此均可以表现内层密度正常. 当发生血运障碍时, 由于位于内层的黏膜层血供最为丰富, 因此最先受到损伤, 发生黏膜层的缺血坏死, 进而出现内层密度减低[12,13], 随着病情进一步发展恶化, 肠壁全层收到缺血影响而坏死, 最终导致肠壁全层发生密度减低[14,15]. 本研究发现ST患者发病早期可以表现为内层密度正常, 部分ST患者增强后仍表现为内层密度正常, 且与SI患者比较无差异. 提示在临床工作中即使增强后表现为内层密度正常仍不能排除ST的存在.

本研究进一步分析CT影像肠壁密度对不同类型小肠梗阻的鉴别价值发现, 平扫内层密度正常诊断ST的灵敏度为34.2%, 特异度为33.3%; 平扫全层密度减低的灵敏度为73.7%, 特异度为71.4%; 增强全层密度减低的灵敏度为84.2%, 特异度为73.8%; 进一步绘制ROC曲线发现: 平扫内层密度正常的AUC面积为0.328; 平扫全层密度减低的AUC面积为0.563; 增强全层密度减低的AUC面积为0.815. 可见增强后全层密度减低对鉴别ST与SI有较好的灵敏度及特异度.

总之, 本研究显示, 增强CT显示小肠壁全层密度减低更多倾向于考虑ST, 对于该类患者在知情同意的前提下可及早手术治疗. 本研究为回顾性研究, 对患者发病等多种因素的影响不能排除, 因此需要进一步大样本前瞻性研究验证.

4 参考文献

1 Al Ani AH, Al Zayani N, Najmeddine M, Jacob S, Nair S. Idiopathic sclerosing encapsulating peritonitis (abdominal cocoon) in adult male. A case report. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 735-738 [PMID: 25217877 DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.07.017]

2 Conversano A, Macina S, Indellicato R, Lacavalla D, D'Abbicco D. Gastrointestinal bleeding as presentation of small bowel metastases of malignant melanoma: Is surgery a good choice? *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 774-778 [PMID: 25262323 DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.09.003]

3 刘洪杰, 孙浩然, 汪俊萍, 李琼, 韩树高, 曲方圆. 肠石性小肠梗阻的CT诊断. 中国医学影像学杂志 2011; 19: 287-291

4 Pathak D, Tantia O, Chaudhuri T, Singh JP. A Rare Variant of Diaphragmatic Hernia through the Central Tendon: A Case Report. *Indian J Surg* 2014; 76: 234-236 [PMID: 25177124 DOI: 10.1007/s12262-013-0959-4]

5 Crispín-Trebejo B, Robles-Cuadros MC, Orendo-Velásquez E, Andrade FP. Internal abdominal

hernia: Intestinal obstruction due to transmesenteric hernia containing transverse colon. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 396-398 [PMID: 24880799 DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.01.013]
6 Brek A, Breton C, Blanc P. Early postoperative obstruction after Roux-en-Y gastric bypass. *J Visc Surg* 2014; 151: 417-419 [PMID: 25238914 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2014.06.002]
7 张婷, 郭天畅, 伍彩云, 叶文卫, 许达生, 郑可国. 结合CT扫描中肠壁增厚与密度改变征象对小肠梗阻鉴别诊断的作用. 中华放射学杂志 2014; 48: 299-303
8 张敏, 孟晓岩, 陈念钧, 侯伟, 胡继芬, 杨敏, 周勤, 谢华平. 多排螺旋CT小肠成像与单气囊小肠镜在临床表现不典型小肠梗阻诊断中的应用. 山东医药 2014; 54: 51-52
9 王金鹏, 舒振波, 李永超, 丁大勇, 金殷植, 孙立波. 术前应用肠梗阻导管在粘连性肠梗阻中的疗效观察. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1221-1222
10 朱庆强, 王中秋, 吴晶涛, 王守安. CT及X线小肠造影对小肠克罗恩病的诊断价值评价. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 443-447
11 Estevão-Costa J, Alvarenga AS, Fragoso AC, Garcia M, Campos M. Omental infarction: a reappraisal of conservative management in children. *Acta Med Port* 2014; 27: 433-436 [PMID: 25203950]
12 张新国, 段亮, 蔡晓军, 韩承新, 严建宇, 曹策, 郭晓博, 刘勇, 李晗. 阑尾术后肠粘连气腹造影的CT影像特征及其临床价值. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3355-3359
13 吕伟, 吉王明, 陈圣, 万葆冬. 腹茧症合并机械性肠梗阻1例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1731-1733
14 Berger FH, Nieboer KH, Goh GS, Pinto A, Scaglione M. Body packing: a review of general background, clinical and imaging aspects. *Radiol Med* 2015; 120: 118-132 [PMID: 25300715 DOI: 10.1007/s11547-014-0458-0]
15 Saini DK, Chaudhary P, Durga CK, Saini K. Role of multislice computed tomography in evaluation and management of intestinal obstruction. *Clin Pract* 2013; 3: e20 [PMID: 24765508 DOI: 10.4081/cp.2013.e20]

同行评价

本研究内容实用, 真实可靠, 有较好的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2830

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2830-2833
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

缺血性结肠炎的危险因素及肠镜表现37例

袁 媛, 于 静, 兰 玲, 张建民, 刘博伟, 谢甲贝, 李 健

背景资料
老龄化、内脏血管粥样硬化等因素可致肠壁局部组织供血不足, 被称为缺血性肠病, 缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的临床类型. 因其临床症状不典型, 主动就诊延迟, 是严重急腹症之一. 本研究旨在分析IC患者发病危险因素及结肠镜表现, 以期提高对其的临床认识.

袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 刘博伟, 谢甲贝, 李健, 郑州大学人民医院 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450003
袁媛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究.
作者贡献分布: 此课题由袁媛与李健设计; 研究过程由袁媛、于静、兰玲、张建民、刘博伟、谢甲贝及李健收集完成; 数据分析及论文书写由袁媛与李健完成.
通讯作者: 李健, 副教授, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院, 河南省人民医院消化内科. jiuwei@163.com
电话: 0371-65580713
收稿日期: 2015-03-17 修回日期: 2015-04-13
接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-06-18

Risk factors and endoscopic manifestations of ischemic colitis

Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Bo-Wei Liu, Jia-Bei Xie, Jian Li

Yuan Yuan, Jing Yu, Ling Lan, Jian-Min Zhang, Bo-Wei Liu, Jia-Bei Xie, Jian Li, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China
Correspondence to: Jian Li, Associate Professor, Chief Physician, the People's Hospital of Zhengzhou University; Department of Gastroenterology, the People's Hospital of He'nan Province, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. jiuwei@163.com
Received: 2015-03-17 Revised: 2015-04-13
Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To investigate the risk factors and endoscopic manifestations of ischemic colitis (IC).

METHODS: A retrospective analysis was performed in 37 patients IC treated from January 2013 to May 2014. The clinical characteristics, risk factors and endoscopic manifestations of IC were analyzed.

RESULTS: In the 37 IC patients, hypertension, cardiovascular disease and diabetes were the most common underlying diseases, and the prevalence rates were 35.13% (13/37), 29.73% (11/37), and 16.22% (6/37), respectively. Twenty-three (62.16%) IC patients had a long-term history of medication. Abdominal pain, bloody stools and diarrhea were the most common clinical manifestations of IC, and there were 37 (100%), 29 (78.38%) and 21 (56.76%) cases, respectively. Transient type was observed by colonoscopy in 25 cases, narrow type was observed in 12 cases, and no gangrene type was observed. IC affected the left half colon in 32 (86.49%) cases, the right colon in 5 (13.51%) and the rectum in 6 (16.22%).

CONCLUSION: Middle-aged and elderly people with hypertension and cardiovascular disease are susceptible to IC. Long history of medication could increase the incidence of IC. Colonoscopy is a reliable method for the diagnosis of IC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemic colitis; Colonoscopy; Risk factor

Yuan Y, Yu J, Lan L, Zhang JM, Liu BW, Xie JB, Li J. Risk factors and endoscopic manifestations of ischemic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2830-2833 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2830.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2830

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

摘要

目的: 探讨缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)的临床特点、发病危险因素及结肠镜表现.

方法: 应用回顾性分析对37例临床确诊为IC患者的临床特点、发病危险因素及结肠镜表现进行分析.

结果: 高血压、心血管疾病及糖尿病为合并症的前3位, 分别为13例(35.13%)、11例(29.73%)和6例(16.22%). 62.16%的患者存在长期服药史. 腹痛、血便、腹泻是IC最常见的临床表现, 分别为37例(100%)、29例(78.38%)、21例(56.76%). 内镜下表现为一过型25例, 狭窄型12例, 无坏疽型. 病灶累及左半结肠32例(86.49%), 右半结肠5例(13.51%), 合并累计直肠6例(16.22%).

结论: 患有高血压及心血管疾病的中老年人易发生IC, 长期服药可能增加IC发病率. 结肠镜检查是诊断IC的可靠方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 缺血性结肠炎; 结肠镜; 危险因素

核心提示: 本研究发现, 患有高血压及心血管疾病的中老年人易发生缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC), 长期服药可能增加IC发病率. 结肠镜检查是诊断IC的可靠方法.

袁媛, 于静, 兰玲, 张建民, 刘博伟, 谢甲贝, 李健. 缺血性结肠炎的危险因素及肠镜表现37例. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2830-2833 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2830.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2830

0 引言

老龄化、内脏血管粥样硬化等因素可诱发肠壁血液供应不足而导致肠壁局部组织出现程度不同的坏死并引发一系列异质性临床表现的疾病, 被称为缺血性肠病, 包括急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)、慢性肠系膜缺血(chronic mesenteric ischemia, CMI)和缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)[1-4]. IC是缺血性肠病中最常见的临床类型. 因其临床症状不典型, 主动就诊延迟, 易发生误诊, 是严重急腹症之一. 近年来, 随着生活方式的改变和人口的老龄化, IC有升高趋势[5]. Higgins等[6]对IC荟萃分析研究表明, 普通人群中IC的发病率为4.5/10万-44/10万, 其发病危险因素多见于>65岁、女性、肠易激综合征以及慢性阻塞性肺病患者. 本文采用回顾性分析对河南省人民医院37例临床确诊为IC患者的临床特征、发病危险因素及结肠镜表现进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2014-05河南省人民医院确诊的IC患者37例, 男性17例, 女性20例, 男女比例1∶1.2. 年龄33-81岁, 平均60.27岁±10.92岁. 所有患者诊断均按照中华医学会老年医学分会-缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)协作组的诊断标准执行[7].

1.2 方法 采用回顾性分析方法对IC患者的基础疾病及用药史、临床表现及内镜特进行分析.

2 结果

2.1 基础疾病 37例患者中, 13例合并高血压(35.13%); 11例合并心血管疾病(29.73%), 包括高脂血症、冠心病、心律失常等; 6例合并2型糖尿病(16.22%); 5例合并结直肠多发息肉(13.51%); 2例合并消化性溃疡(5.41%); 1例合并慢性丙肝(2.70%), 1例合并系统性红斑狼疮(2.70%). 高血压及心血管疾病同时合并者9例, 高血压及糖尿病同时合并者2例, 心血管疾病及糖尿病同时合并者2例, 高血压、心血管疾病及糖尿病3种同时合并者仅1例.

2.2 服药史 37例患者中有23例(62.16%)存在服药史(均超过6 mo), 其中非甾体抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)(阿司匹林)12例, 降压药(钙离子拮抗剂、复合制剂)8例, 他汀类降脂药5例, 抗心律失常药物2例, 降糖药3例, 干扰素联合利巴韦林1例, 激素(强的松)1例.

2.3 临床表现 (1)腹痛: 37例患者(100%)在发病前都出现不同程度腹痛, 其中22例为阵发性绞痛(59.46%), 13例为胀痛(35.14%), 2例为隐痛(5.41%). 疼痛部位均以左下腹及脐周为主; (2)血便: 29例患者出现不同程度血便(78.38%), 其中21例为鲜红色血便(56.76%), 7例为暗红色血便(18.92%), 1例患者为黑便(2.70%), 考虑与发病时间长有关; (3)腹泻: 21例患者(56.76%)出现腹泻症状, 其中16例患者解不成形稀便(43.24%), 5例患者解水样便(13.51%);

研发前沿
近年来, 随着生活方式的改变和人口的老龄化, IC有升高趋势, 对IC及时诊断和正确治疗日趋重要, 故有必要对其临床特征、危险因素及内镜表现进行分析来帮助临床进行防治.

相关报道
王薇等回顾性分析了89例确诊为IC患者的临床资料, 采用Logistic回归分析发现, 高血压、糖尿病、高胆固醇、心房颤动等因素与IC发病关系密切. IC症状不典型, 应尽早行结肠镜检查明确诊断.

创新盘点
研究表明, 高血压、糖尿病等因素与IC发病关系密切. 本研究还发现, 长期服药(非甾体抗炎药、降压药、他汀类降脂药等)亦是IC发病率增加的因素之一.

(4)恶心呕吐: 33例患者(89.19%)出现恶心呕吐症状, 其中3例仅以恶心为主, 无明显呕吐(8.11%), 2例患者呕吐少量鲜红色血性液体(5.41%), 考虑与反复呕吐致咽部毛细血管破裂有关; (5)消化不良症状(如腹胀、嗳气及纳差); 18例患者(48.65%)出现上述症状或至少其中一种症状.

2.4 内镜表现 Marston等[8]将缺血性肠病分为一过型、狭窄型(或慢性型)及坏疽型. 本研究37例患者均接受结肠镜检查, 首次结肠镜检查时间距发病时间为1.0-10.0 d(平均6.3 d). 其中一过型25例, 狭窄型12例, 无坏疽型. 病灶累及左半结肠32例(86.49%), 右半结肠5例(13.51%), 合并累计直肠6例(16.22%). 结肠镜下表现: (1)一过型: 22例表现为肠道黏膜弥漫性充血水肿、血管纹理模糊或消失, 多发片状糜烂、黏膜下出血. 2例除上述表现外, 可见多发形态不规则且大小不均的溃疡, 表面附白苔. 1例表现为黏膜散在大片溃疡瘢痕, 黏膜纠集; (2)狭窄型: 病变肠道黏膜均表现有一过型病变, 并可见肠腔出现环形隆起或结节状改变致狭窄, 皱襞增厚显著, 但未见黏膜明显坏死表现.

2.5 病理特征 37例病例中, 29例进行组织活检病理检查. 统计结果显示: 26例表现为黏膜急性或慢性炎, 局灶上皮坏死伴中性粒细胞浸润, 或可见淋巴细胞聚集. 2例表现为局灶低级别上皮内瘤变. 1例固有层可见含铁血黄素细胞.

3 讨论

IC好发于中老年人, 有研究[9,10]显示43.3%的患者年龄超过65岁, 其中女性多见. 本研究中患者年龄多为60岁以上, 平均60.27岁±10.92岁, 其中男性17例, 女性20例, 男女比例1∶1.2, 与文献[5]报道基本一致.

研究[1-6]表明, 患者出现心力衰竭、心律失常、心房颤动、动脉粥样硬化、动脉血栓形成是IC主要危险因素, 此外各种原因所致休克、机械性肠梗阻及一些医源性和药物性因素等也是IC常见危险因素. 国内王薇等[5]回顾性分析了89例确诊为IC患者的临床资料, 采用Logistic回归分析发现, 高血压、糖尿病、高TG、心房颤动等因素与IC发病关系密切. IC症状不典型, 应尽早行结肠镜检查明确诊断. 本研究中, 我们分析了多个IC相关的危险因素, 其中高血压和心血管疾病为主要的危险因素, 分别达35.13%和29.73%, 糖尿病其次, 占16.22%. 37例患者中有23例(62.16%)存在服药史, 包括NSAIDs、降压药、他汀类降脂药、抗心律失常药物、降糖药、激素、干扰素联合利巴韦林等. 这些药物史提示了一些药物可能增加IC的发病率. 目前有报道提示与IC发生相关的药物包括抗生素、化疗药、强心苷、利尿剂、麦角生物碱、激素类药物、他汀类药物、毒品、免疫抑制剂、精神类药物、5-羟色胺激动剂/拮抗剂、血管加压剂等[1-3,11-13].

IC病变部位与结肠血供特点有密切相关, 临床多以左半结肠病变为主, 肠系膜上、下动脉是结肠血供, 其中肠系膜上动脉供应小肠、右半结肠、横结肠至脾曲; 肠系膜下动脉供应左半结肠. 而结肠脾曲多由肠系膜上、下动脉移行部提供血供, 吻合支不多; 直肠为双重供血(肠系膜下动脉部分分支和直肠动脉), 一般不易缺血; 可见左半结肠和脾曲均为结肠血供最脆弱的肠段, 临床缺血病变最多发生在此部位. 本研究显示, 37例IC病例中左半结肠病变达32例(86.49%), 该病变情况与国外研究[14]报道一致.

IC以腹痛、腹泻、便血为主要临床特征. 腹痛常为突发性的左侧腹部绞痛, 餐后多发. 多数患者可在腹痛发生24 h内排鲜红色或暗红色血便, 血便量小, 症状可在48-72 h内缓解. 老年人对疼痛反应通常减低, 可导致临床症状不典型, 此外由于老年患者腹壁肌肉松弛, 导致腹部体征不典型, 临床容易误诊漏诊, 需临床医师提高警惕[12,13].

结肠镜检查是诊断IC的可靠方法, 对病变部位、范围及严重程度、发展阶段可确诊, 并提示预后. 其表现取决于缺血持续时间及缺血严重程度. 肠镜下的主要特征为病变肠管呈节段性分布, 与正常黏膜间分界清晰, 病变黏膜可出现程度不同的充血、水肿、糜烂、溃疡等, 溃疡多呈纵行或不规则状. IC病情变化较快, 因此有研究学者建议48 h内进行结肠镜检查[15], 以尽早明确诊断. 本研究平均检查时间为6.3 d, 与部分患者临床症状不典型、患者本人疏忽大意未主动就诊等因素有关.

应用要点
本研究发现, 患有高血压及心血管疾病的中老年人易发生IC, 长期服药可能增加IC发病率. 结肠镜检查是诊断IC的可靠方法.

总之, IC发病者多为中老年人, 高血压及心血管疾病是其发病主要危险因素, 长期服药可能增加IC发病率. IC误诊漏诊率高, 临床医师需提高警惕, 早期结肠镜检查是诊断IC的可靠方法.

4 参考文献

1 Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 383-390 [PMID: 20690005 DOI: 10.1007/s11894-010-0127-y]

2 Paterno F, Longo WE. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 877-885, v [PMID: 19103137 DOI: 10.1016/j.rcl.2008.06.005]

3 Lee SO, Kim SH, Jung SH, Park CW, Lee MJ, Lee JA, Koo HC, Kim A, Han HY, Kang DW. Colonoscopy-induced ischemic colitis in patients without risk factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3698-3702 [PMID: 24707156 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3698]

4 Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2009-2015 [PMID: 19089615 DOI: 10.1007/s10620-008-0579-1]

5 王薇, 许乐. 缺血性结肠炎89例临床特征及其相关危险因素分析. 中华内科杂志 2012; 51: 769-773

6 Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738 [PMID: 15043513 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x]

7 缺血性肠病诊治中国专家建议写作组. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). 中华老年医学杂志 2011; 30: 1-5

8 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]

9 Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7302-7308 [PMID: 19109863 DOI: 10.3748/wjg.14.7302]

10 鲍捍东. 缺血性结肠炎临床诊治及内镜分析. 中国实用医药 2010; 5: 139-140

11 Hass DJ, Kozuch P, Brandt LJ. Pharmacologically mediated colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1765-1780 [PMID: 17488249 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01260.x]

12 王丽娟, 李艳丽, 吕爱红. 缺血性肠病急诊误诊16例分析. 中国误诊学杂志 2012; 12: 1876-1877

13 楼国春, 杜勤, 董向毅, 李雅洁, 黄萍, 沈锷. 缺血性肠病17例临床表现及误诊分析. 中华内科杂志 2006: 45: 49-50

14 Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 401-409 [PMID: 19570972 DOI: 10.3949/ccjm.76a.08089]

15 项平, 季大年, 周鋆. 缺血性结肠炎70例内镜及临床特点. 中国消化内镜 2008; 2: 1-3

同行评价

本文针对IC的危险因素及肠镜表现进行了详细的分析, 具有一定的学术意义和临床参考价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2834

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2834-2838
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用

何 显, 张清泉, 王 真, 王文智, 王丽华

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症. 其发病机制仍未完全阐明, 研究发现免疫调节紊乱是UC发病的关键因素. 通过研究中药灌肠治疗前后脂联素在UC患者肠黏膜脂联素的变化, 为UC的发病机制及治疗提供临床靶点.

何显, 王丽华, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科 河北省衡水市 053000
张清泉, 衡水市哈励逊国际和平医院病理科 河北省衡水市 053000
王真, 衡水市第三人民医院检验科 河北省衡水市 053000
王文智, 衡水市哈励逊国际和平医院检验科 河北省衡水市 053000
何显, 主治医师, 主要从事消化内科的研究.
作者贡献分布: 何显负责论文的设计和文章的撰写; 王真负责实验研究; 张清泉负责实验数据及资料整理; 王文智负责文章的审核、校对; 王丽华负责论文的写作指导.
通讯作者: 何显, 主治医师, 053000, 河北省衡水市人民东路180号, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科. 949645219@qq.com
电话: 0318-2187171
收稿日期: 2015-03-26 修回日期: 2015-04-24
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Chinese medicine enema for treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis: Therapeutic effect and regulatory effect on adiponectin

Xian He, Qing-Quan Zhang, Zhen Wang, Wen-Zhi Wang, Li-Hua Wang

Xian He, Li-Hua Wang, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Qing-Quan Zhang, Department of Pathology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Zhen Wang, Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Wen-Zhi Wang, Department of Clinical Laboratory, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xian He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, 180 Renmin East Road, Hengshui 053000, Hebei Province, China. 949645219@qq.com
Received: 2015-03-26 Revised: 2015-04-24
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of traditional Chinese medicine enema in patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC) and its effect on adiponectin levels.

METHODS: A stratified randomized clinical trial was carried out. A total of 106 patients with UC were divided into two groups: an observation group and a control group. Patients in the observation group (n = 53) were given mesalazine and traditional Chinese medicine enema, while patients in the control group (n = 53) were given mesalazine only. The period of treatment was 4 wk. The adiponectin levels in patients with UC, disease activity index (DAI) and laboratory indicators were evaluated, and adverse reactions were recorded.

RESULTS: No case dropped out. The adiponectin level, disease activity index and laboratory indicators showed a significant decrease in both groups after treatment, and the decrease was more significant in the observation group.

CONCLUSION: Combination of traditional Chinese medicine enema and mesalazine is more effective and has fewer adverse effects than mesalazine alone in the treatment of patients with mild to moderate UC.

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 郑培永, 研究员, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Adiponectin; Mesalazine; Traditional Chinese medicine

He X, Zhang QQ, Wang Z, Wang WZ, Wang LH. Chinese medicine enema for treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis: Therapeutic effect and regulatory effect on adiponectin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2834-2838 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2834.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2834

摘要

目的: 观察中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者临床疗效及脂联素的调节.

方法: 采用分层随机化分组, 将符合入组标准的106例轻、中度UC患者分为观察组和对照组, 两组患者均给予美沙拉嗪肠溶片, 在此基础上观察组给予中药灌肠. 治疗4 wk后评价2组患者实验室指标、疾病活动指数和肠黏膜脂联素的变化, 并记录不良反应.

结果: 两组患者无病例脱落及失访; 治疗后两组患者实验室指标、疾病活动指数和肠黏膜脂联素水平均较治疗前有明显改善, 观察组较对照组改善更为显著(P<0.05).

结论: 中药保留灌肠联合美沙拉嗪治疗轻、中度UC比单用美沙拉嗪肠溶片有较好的疗效, 且不良反应率低.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 脂联素; 美沙拉嗪; 中药

核心提示: 脂联素是近年发现的具有抗炎的脂肪细因子, 有研究发现脂联素参与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜炎症的发生发展. 因此本研究通过观察中药灌肠治疗UC的临床疗效及对肠黏膜脂联素水平的调节, 进而探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点.

何显, 张清泉, 王真, 王文智, 王丽华. 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2834-2838 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2834.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2834

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类病因不明累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症[1]. 研究[2]认为UC主要是由免疫反应介导, 并与遗传、环境、感染等因素密切相关, 是一种多基因参与的作用于免疫系统和靶器官的疾病. 研究[3]发现脂联素、瘦素及抵抗素等脂肪细胞因子参与人体炎症发生、发展过程. 炎症性肠病患者肠黏膜脂肪组织中脂联素高度表达, 提示炎症性肠病患者肠黏膜脂肪细胞具有免疫调节作用, 其分泌产生的脂联素参与炎症性肠病的发病过程[3,4]. 中医、中药治疗UC在我国应用广泛, 中药保留灌肠治疗轻、中度UC取得了很好的疗效[5,6]. 故本研究应用中药保留灌肠, 联合美沙拉嗪肠溶片治疗轻、中度UC患者, 通过评价治疗前后肠黏膜脂联素水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI), 来探讨中药保留灌肠治疗轻、中度UC的临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-07/2012-12衡水市哈励逊国际和平医院门诊和住院治疗的初诊或慢性复发性UC患者106例. 采用分层随机化分组将患者分为观察组、对照组, 每组53例患者. 观察组男性28例, 女性25例, 平均39.4岁±22.1岁, 平均病程6.8年±2.7年; 轻度25例, 中度28例; 对照组男性24例, 女性29例, 平均年龄38.8岁±21.2岁, 平均病程6.2年±2.5年; 轻度27例, 中度26例; 两组间性别、年龄、病程及病情经统计学处理差异无统计学意义, 具有可比性. 所有入组患者诊断均符合“2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协助组对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”标准[7]. 入组标准: (1)所有入组病例治疗前后均经电子结肠镜检查并行病理学诊断, 符合西医诊断标准属轻度及中度UC患者, 病变以直肠、乙状结肠和左半结肠为主; (2)年龄18-60岁; (3)同意本实验并签署同意书者. 排除标准: (1)不符合上述诊断标准与入组标准; (2)重度UC患者, 病理提示肠黏膜肠上皮化生或异型增生者, 或者合并有消化系肿瘤病变患者; (3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)应用免疫抑制剂及研究中认为有任何不适宜入选的情况. 试验所用试剂

研发前沿
脂联素是近年新发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抗炎调节免疫功能, 通过检测UC患者肠黏膜脂联素水平, 分析其在疾病发展过程中的作用, 评价中药灌肠治疗UC的临床疗效.

相关报道
目前国内外对于脂联素在UC患者体内的表达仍存在不同观点, 多数研究认为脂联素在UC患者体内高表达, 认为脂联素参与UC患者发病过程中的炎症反应.

创新盘点
通过检测中药灌肠治疗前后轻、中度UC患者肠黏膜脂联素水平, 评价中药灌肠治疗轻中度UC患者临床疗效.

由武汉博士得公司提供.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予美沙拉嗪肠溶片(佳木斯鹿灵制药有限责任公司生产, 0.25g×24片, 国药准字H19980148)1.0 g, 4次/d, 口服; 观察组在此基础上给予中药保留灌肠, 生大黄、赤芍、蒲公英各30 g加水1000 mL煎至200 mL, 自然冷却至38 ℃左右加入锡类散2 g混匀, 每晚睡前保留灌肠. 疗程均为4 wk.

1.2.2 UC患者实验室指标变化: 包括治疗前后白细胞(white blood cell, WBC)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP).

1.2.3 UC患者DAI变化: DAI总分为腹泻次数、脓血便、结肠黏膜表现、医师评估病情分数之和. 症状缓解≤2分; 轻度活动3-5分; 中度活动6-10分; 重度活动11-12分.

1.2.4 UC患者肠黏膜脂联素水平变化: UC患者肠黏膜脂联素水平应用双抗夹心酶联免疫吸附实验检测. 所有入组患者于治疗前后均行电子结肠镜检查, 并与病变显著处取活检组织3块, 加生理盐水3 mL, 用均浆器制成20%匀浆, 离心取上清液, 于-20 ℃冰箱保存待同时检测.

1.2.5 不良反应评价: 记录不良反应事件: 类型、发生时间、频率、持续时间、严重程度. 并分析不良反应事件.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析. 计数资料以例数和百分比表示, 计量资料采用mean±SD表示, 两组间比较均采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

所有入组患者均完成实验, 无中途病例脱落及失访.

2.1 治疗前、后实验室指标变化 治疗前UC患者ESR均高于20 mm/h, CRP均高于20 ng/L. 治疗后两组患者ESR、CRP均较治疗前有明显下降(P<0.05), 治疗后两组WBC比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 治疗前、后两组患者DAI评分变化 治疗后两组患者DAI评分较治疗前均有明显下降(P<0.05), 且观察组较对照组下降更为明显(P<0.05)(表2).

2.3 治疗前、后两组UC患者肠黏膜脂联素水平变化 治疗前观察组肠黏膜脂联素水平分别为轻度(5.13 pg/mL±1.37 pg/mL)、中度(8.59 pg/mL±2.15 pg/mL), 对照组肠黏膜脂联素水平分别为轻度(5.28 pg/mL±1.25 pg/mL)、中度(8.65 pg/mL±2.24 pg/mL); 治疗后观察组肠黏膜脂联素水平分别为轻度(2.68 pg/mL±1.15 pg/mL)、中度(3.66 pg/mL±1.21 pg/mL), 对照组肠黏膜脂联素水平分别为轻度(3.07 pg/mL±1.24 pg/mL)、中度(4.37 pg/mL±1.74 pg/mL); 治疗前后比较有明显下降(P<0.05), 且观察组较对照组下降更为显著(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者不良反应评价 对照组有3例出现乏力、恶心, 1例出现腹胀, 1例出现皮疹. 给予对症治疗后缓解, 不良反应率9.4%(5/53); 观察组有2例出现轻度恶心、呕吐, 1例出现肛周灼痛, 1例出现皮疹. 给予对症治疗后缓解, 不良反应率7.5%(4/53). 两组治疗前后血常规、肝肾功能均无明显变化(P>0.05).

3 讨论

UC的发病机制仍未完全阐明, 目前多数研究[8,9]认为免疫因素及抗炎细胞因子和促炎细胞因子在UC发病过程中发挥主要作用. 脂联素是近年发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子[10], 在对脂联素基因敲除小鼠模型研究后发现, 脂联素具有抑制肠上皮细胞趋化因子的产生, 抑制巨噬细胞的吞噬作用及促炎细胞因子的释放, 证实脂联素参与肠黏膜炎症发生、发展的过程[10,11]. 研究发现UC患者体内脂联素表达升高, 脂联素通过调节白介素-10表达发挥其抗炎作用[12,13].

我们通过研究发现: (1)中度UC患者肠黏膜脂联素水平较轻度患者脂联素水平升高. 随着疾病的进展, UC患者肠黏膜炎症越重, 肠黏膜脂联素的表达升高, 我们可以认为脂联素参与UC患者肠黏膜炎症发生、发展的过程; (2)给予治疗后UC患者肠黏膜脂联素水平降低. 通过治疗, UC患者病情好转, 肠黏膜炎症减轻, 肠黏膜脂联素的表达亦降低. 与上述与研究相符合, 提示: 脂联素参与UC患者肠黏膜炎症发生、发展过程.

目前UC治疗主要以5-氨基水杨酸类药物为主, 其中美沙拉嗪是临床常用药物[13]. 近年来研究[14,15]资料表明, 中药灌肠联合美沙拉嗪

表 1　治疗前后UC患者实验室指标比较 (n = 53, mean ± SD)

分组	时间	WBC($\times 10^9$/L)		ESR(mm/h)		CRP(ng/L)	
		轻度	中度	轻度	中度	轻度	中度
对照组	治疗前	6.7 ± 1.8	7.3 ± 2.1	26.3 ± 4.5	28.1 ± 6.9	25.4 ± 3.2	28.4 ± 4.1
	治疗后	6.3 ± 1.7	6.8 ± 1.9	17.3 ± 2.1[a]	18.3 ± 2.4[a]	18.4 ± 4.4[a]	19.4 ± 4.4[a]
观察组	治疗前	6.9 ± 2.0	7.1 ± 2.0	26.6 ± 4.3	28.4 ± 7.3	26.2 ± 6.4	27.8 ± 4.6
	治疗后	6.5 ± 1.8	6.7 ± 1.8	16.9 ± 2.2[a]	17.8 ± 2.1[a]	17.8 ± 3.6[a]	18.8 ± 3.6[a]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前. WBC: 白细胞; ESR: 血沉; CRP: C反应蛋白.

表 2　治疗前、后两组患者DAI评分变化 (n = 53, mean ± SD, 分)

分组	时间	轻度	中度
对照组	治疗前	3.79 ± 0.55	6.39 ± 0.64
	治疗后	2.33 ± 0.26[a]	3.59 ± 0.38[a]
观察组	治疗前	3.83 ± 0.46	6.82 ± 0.50
	治疗后	2.16 ± 0.36[ac]	3.28 ± 0.44[ac]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组. DAI: 疾病活动指数.

表 3　治疗前、后两组患者肠黏膜脂联素变化 (n = 53, mean ± SD, pg/mL)

分组	时间	轻度	中度
对照组	治疗前	5.28 ± 1.25	8.65 ± 2.24
	治疗后	3.07 ± 1.24[a]	4.37 ± 1.74[a]
观察组	治疗前	5.13 ± 1.37	8.59 ± 2.15
	治疗后	2.68 ± 1.15[ac]	3.66 ± 1.21[ac]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组.

治疗UC具有直接作用于病变部位, 临床疗效好、复发率低、不良反应小等优点. 故本研究在美沙拉嗪口服治疗的基础上, 加用中药保留灌肠(生大黄、赤芍、蒲公英各30 g, 锡类散2 g)治疗轻、中度UC. 其中生大黄: 祛瘀止血, 赤芍: 止痛、凉血, 蒲公英: 清热解毒, 锡类散: 化腐生肌, 促进结肠溃疡愈合[16,17]. 治疗4 wk后发现, 两组患者炎症指标ESR、CRP和临床症状指标DAI均有明显下降, 观察组与对照组相比下降更明显. 通过本实验发现, 中药保留灌肠联合美沙拉嗪治疗UC比单用美沙拉嗪可以更好的减低患者炎症反应, 改善临床症状, 具有更好的临床疗效.

本研究亦证实, 中药保留灌肠对于轻、中度UC患者肠黏膜炎症有明显的抑制作用, 较单用美沙拉嗪肠溶片治疗UC具有更好的治疗作用. 中药灌肠联合美沙拉嗪治疗轻、中度UC不良反应小, 疗效显著. 但是中药保留灌肠对重度UC的治疗效果及脂联素在重度UC发病过程中的作用仍需进一步大样本研究.

应用要点

通过检测肠黏膜脂联素在UC患者肠黏膜炎症发生发展过程中的变化, 评判中药灌肠治疗轻中度UC患者临床疗效.

4　参考文献

1 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

2 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2249-2254

3 Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550-1557 [PMID: 22407798 DOI: 10.1002/ibd.22893]

4 Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105 [PMID: 16432373 DOI: 10.1097/01.MIB.0000200345.38837.46]

5 马亦旻, 赵智强. 溃疡性结肠炎的中医治疗研究进展. 中医药学报 2012; 40 138-140

6 付学源, 王真权. 近5年来中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 现代中医药 2012; 32: 85-90

7 中华医学会消化病学分会, 炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-79

8 Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]

9 彭小青, 李夏雨, 王玮, 李楠, 马健, 沈守荣. Th1/Th2细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达. 中南大学学报(医学版) 2013; 38: 1020-1028

10 Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 36896-36904 [PMID: 22948153 DOI: 10.1074/Jbc.M112.409516]

11 Saxena A, Fletcher E, Larsen B, Baliga MS, Durstine JL, Fayad R. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J*

同行评价

本文作者从肠黏膜脂肪细胞释放脂联素入手探讨中药灌肠的效应机制, 具有一定的创新性, 对于中药灌肠在临床的进一步推广和应用具有一定的参考价值.

Inflamm (Lond) 2012; 9: 30 [PMID: 22909126 DOI: 10.1186/1476-9255-9-30]

12 Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861 [PMID: 16952554 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.015]

13 Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Aslanidis C, Rogler G, Ott C, Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 630-637 [PMID: 19714754 DOI: 10.1002/ibd.21091]

14 Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, Fayad R. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010; 1: e1 [PMID: 23238652 DOI: 10.1038/ctg.2010.1]

15 王庆谚, 王希利. 溃疡性结肠炎治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 237-239

16 沈显跃, 熊光军, 戴维生. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 实用中医内科杂志 2011; 25: 27-29

17 朱勇, 谢会忠. 锡类散与美沙拉嗪灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3700-3703

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i17.2839

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): 2839-2842
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

超声内镜下经胃、十二指肠穿刺内引流治疗胰腺假性囊肿1例

卢庆威, 秦鸣放, 孙向宇

卢庆威, 天津市中医药大学研究生院 天津市 300193
秦鸣放, 孙向宇, 天津市中西医结合医院微创外科 天津市 300100
卢庆威, 在读硕士, 主要从事中西医结合临床外科的研究.
作者贡献分布: 资料的收集及论文撰写由卢庆威完成; 秦鸣放与孙向宇负责论文的修改及审批.
通讯作者: 秦鸣放, 教授, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市中西医结合医院微创外科. luqingwei111@163.com
电话: 022-27435267
收稿日期: 2015-03-03 修回日期: 2015-03-27
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-06-18

A case of endoscopic ultrasound guided transgastric and transpapillary pancreatic pseudocyst drainage

Qing-Wei Lu, Ming-Fang Qin, Xiang-Yu Sun

Qing-Wei Lu, Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
Ming-Fang Qin, Xiang-Yu Sun, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300100, China
Correspondence to: Ming-Fang Qin, Professor, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. luqingwei111@163.com
Received: 2015-03-03 Revised: 2015-03-27
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-06-18

Abstract

Endoscopic ultrasound (EUS) guided transgastric or transpapillary pancreatic pseudocyst (PPC) drainage is safe and effective in treating PPC and can therefore be a preferred therapeutic approach, which is now replacing other conventional therapies. However, pseudocysts existing simultaneously in the head and the body and tail of the pancreas are uncommon, and this paper presents such a case to improve the awareness of the approach in treating PPC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasound; Pancreatic pseudocyst; Drainage

Lu QW, Qin MF, Sun XY. A case of endoscopic ultrasound guided transgastric and transpapillary pancreatic pseudocyst drainage. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(17): 2839-2842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2839.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2839

摘要

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)是胰腺的一种常见囊性疾病. 超声内镜引导下经胃、十二指肠穿刺置管引流术是治疗PPC的有效、安全、首选方法, 现以被临床广泛认可并应用. 然而, 同时发生于胰头及胰体尾部者甚少, 通过对本病例的探讨, 以提高对超声内镜引导下经胃、十二指肠穿刺置管引流术治疗PPC的认识.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 超声内镜; 胰腺假性囊肿; 引流

核心提示: 应用此方法治疗胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst)时应具备预见其可能的

背景资料
胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)是继发于急、慢性胰腺炎或胰腺损伤后的常见并发症, 当出现各种并发症时应及时处理. 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下胃肠壁穿刺置管引流术正逐步取代传统引流术及外科手术, 成为PPC治疗的主要方法.

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

研发前沿
与传统手术相比, 借助EUS, 可以准确确定囊壁与胃肠壁的距离, 在其间选择最佳穿刺点, 也可以清楚显示穿刺及置管的全过程, 避免意外发生.

并发症以及处理并发症的能力, 术前结合有效的影像学检查, 制定合理的个体化治疗方案, 术后加强护理, 可降低该治疗方法并发症的发生率. 此外, 该方法的适应症为一相对标准而非绝对标准, 应该具体情况具体分析.

卢庆威, 秦鸣放, 孙向宇. 超声内镜下经胃、十二指肠穿刺内引流治疗胰腺假性囊肿1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2839-2842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2839.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2839

0 引言

胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)是指在胰腺内或周围异常存留的体液经纤维组织包裹形成的囊腔, 囊壁由腹膜、网膜或炎性纤维结缔组织构成, 腔内含有胰液或丰富胰酶, 囊壁内无胰腺上皮细胞衬, PPC约占胰腺囊性疾病的75%-80%[1,2], 常多继发于慢性胰腺炎而急性胰腺炎较为罕见[3]. 外科手术曾经是治疗PPC的经典方法, 但是存在创伤大、并发症多的缺点. 过去常采用外科手术及经皮引流术, 近年来随着内镜技术的发展, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)具有创伤小、并发症少、死亡率低等优点, 正逐步取代传统引流术及外科手术, 成为治疗PPC的主要方法[4]. PPC多发生在胰体、尾部, 80%为单发, 罕有与胰管相通[5], 胰头、胰体尾部同时发生假性囊肿的病例报道甚少, 针对天津市南开医院微创外科中心收治的1例胰头-胰体尾假性囊肿患者的临床表现、治疗方法、治疗后并发症及预后等方面进行报告, 并结合相关文献进行讨论, 以提高对EUS引导下经消化系穿刺置管引流术治疗PPC的认识.

1 病例报告

杨某, 女, 70岁, 患者主因间断上腹疼痛不适2年, 伴进食后腹胀4 mo余入院. 2年前无明显诱因间断出现上腹疼痛不适, 于外院诊断为慢性胰腺炎, 期间给予内科输液治疗. 2 mo前出现进食后腹胀不适, 为求诊治到天津市南开医院微创外科中心就诊, 查上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: 胰腺炎伴周围渗出、相邻胃及十二指肠壁较厚; 胰头、胰尾区低密度灶, 边界较清晰, 假性囊肿形成首考, 大者约4.8 cm×4.1 cm; 胰管轻度扩张(图1). 尿淀粉酶: 37 U/L. 予以抗炎、抑酸、补充肠外营养等治疗, 同时经讨论决定行EUS引导下胰体尾-胃, 胰头-十二指肠内引流术. 大致方法如下: 进入胃内后, 利用EUS的胃镜视野观察胃壁情况, 选择囊肿在胃内压迹隆起最明显且无大血管处. 采用针刀电凝、电切胃壁, 液体流出后放入导丝, 用弓形刀适当扩大胃壁切口, 沿导丝放入10F“双猪尾形”塑料支架(Cook公司, 美国), 继续进镜至十二指肠下段, 行胰管选择性插管造影, 见囊腔与主胰管相通, 直接将导丝经主胰管插至囊腔内, 沿导丝再置入10F“双猪尾形”塑料支架. 前后分别见囊液经支架流入胃及十二指肠内, 再通过X线显示支架引流位置, 最后EUS显示支架等号样位于囊肿内, 退镜前,观察胃肠壁局部无出血. 术后穿刺引流液送检化验, 淀粉酶: 10929 U/L. 经上述治疗患者症状较前明显好转, 术后第6天因胰体尾-胃引流支架意外脱落致患者突发呕血、便血, 急诊行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)+介入栓塞术, 止血成功. 复查上腹部CT示: PPC内引流术后, 胰头周围结构欠清晰, 胰腺尾部低密度灶(图2). 经补充悬浮红细胞、抗感染等治疗后患者出院. 70 d后入院复查上腹部CT示: PPC内引流术后, 胰头周围结构欠清晰, 胰腺尾囊肿较前增大, 壁变薄, 边界清晰(图3). 由于经胃-胰体尾部引流支架脱落, 引流时间短, 未达到治疗目的, 患者复发胰体尾部假性囊肿. 因患者无明显临床症状, 拔出引流支架后予以抗炎补液治疗3 d后出院.

2 讨论

对于PPC的治疗有多种方法, 如常规内科治疗: 禁食, 抑制胰酶、抑制胃酸、改善胰腺微循环、纠正水电解质紊乱、早期应用广谱抗菌素、营养支持等. 此外还有外科手术, 如B超引导下经皮穿刺置管外引流术, 胃囊肿吻合内引流术, 囊肿空肠Roux-en-Y内引流术, EUS引导下经胃肠壁囊肿置管引流术等, 后者因具有创伤小、并发症少、死亡率低、疗效佳等优点, 正逐步取代外科手术及传统经皮穿刺引流术, EUS引导下经胃肠壁囊肿置管引流术是近20年发展起来治疗PPC最新技术, 目前此方法已成为PPC的重要临床治疗手段并

相关报道
临床上, 胰头、胰体尾部同时发生假性囊肿的病例报道甚少, 结合此病例提高了对EUS引导下胃肠壁穿刺置管引流术治疗PPC的认识.



图 1　治疗前患者腹部CT表现. 位于胰头及胰体尾部的两个假性囊肿. CT: 计算机断层扫描.



图 2　DSA及栓塞术后患者腹部CT表现. 经胃-胰体尾部的引流支架脱落, 引流术后第6天两个假性囊肿体积明显减小. DSA: 数字减影血管造影; CT: 计算机断层扫描.

获得良好疗效[6]. 值得注意的是, 采用该方法时要明确其适应证: 囊肿直径>6 cm, 囊肿已形成6 wk以上[7], 囊肿壁与胃肠道壁之间的最短距离<1 cm, 即使囊肿未突入胃腔造成压迫, 也可行EUS引导下经胃肠壁囊肿置管引流术. 对于巨大PPC应适当延长治疗时机, 待囊壁无残余坏死胰腺组织附着时进行内引流效果更好[8]. 个人认为, 内科治疗效果不明显, 即便囊肿直径<6 cm反复发作的单个囊肿, 根据具体情况也可采用此方法, 例如本病例. 多发性囊肿, 合并慢性胰腺炎及胰管狭窄, 假性囊肿有较厚的分隔, 出现出血、感染、破裂、压迫等并发症, 邻近血管有动脉瘤形成则为引流禁忌[9]. 在拔除支架的时机选择上, 应在囊肿完全消失以及腹痛、腹胀症状完全缓解后拔除支架, 大部分国内文献主张支架存留时间应超过3 mo[10]. 在随访期间, 如果出现腹痛、发热等症状, 或CT显示囊肿减小不明显甚至增大, 应明确是否发生支架堵塞或移位, 及时更换支架. 当然该方法的并发症也难以避免, 如穿孔、出血、感染, 了解并预见可能的并发症以及具有处理并发症的能力显得尤为重要, 上述病例可能因体位改变引起引流支架脱落而致出血, 所以术后应尽量减少活动. 此外, 可在术前行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)或内窥镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde ccholangiopancreatography, ERCP)检查, 以了解PPC的部位、形态、大小及与主胰管的关系, 有利于决定恰当的治疗方案, 同时也降低了该治疗方法并发症的发生率.

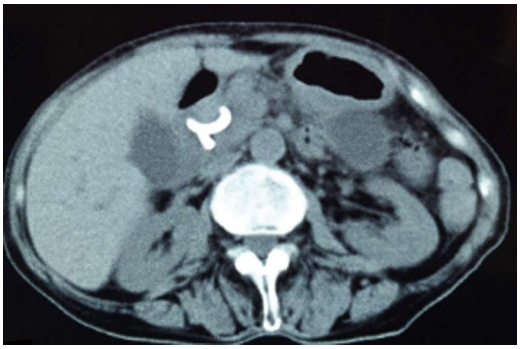


图 3　再次入院患者腹部CT表现. 胰头部囊肿消失, 胰体尾部复发假性囊肿. CT: 计算机断层扫描.

■**应用要点**

EUS引导下经胃肠壁穿刺置管引流术治疗PPC具有创伤小, 安全性高和疗效确切等优点, 相信随着EUS技术的不断发展, 此方法将成为治疗PPC的首选方法, 具有广阔的应用前景.

总之, 临床上在治疗PPC中应根据具体情况, 采取相应措施, 制定合理的个体化治疗方案. EUS引导下经胃肠壁囊肿置管引流术是治疗PPC的首选方法[11], 具有微创、痛苦小、围手术期短及并发症少等优点, 值得应用和推广.

3　参考文献

1 张太平, 赵玉沛, 杨宁, 廖泉, 潘杰, 蔡力行, 朱预. 胰腺假性囊肿治疗方式的选择与评价. 中华外科杂志 2005; 43: 149-152

2 Palanivelu C, Senthilkumar K, Madhankumar MV, Rajan PS, Shetty AR, Jani K, Rangarajan M, Maheshkumaar GS. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery--experience from a tertiary centre. *Surg Endosc* 2007; 21: 2262-2267 [PMID: 17516116 DOI: 10.1007/s00464-007-9365-y]

3 Talukdar R, Sundaram M, Nageshwar Reddy D. Endoscopic vs surgical drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastroenterology* 2014; 146: 319-320 [PMID: 24269563 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.056]

4 秦鸣放, 王震宇, 王庆, 勾承月, 李宁. 超声内镜引导下穿刺引流治疗胰腺假性囊肿. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 33-36

5 李兆申, 许国铭. 胰腺疾病内镜诊断与治疗学. 第一版. 上海: 第二军医大学出版社, 2004: 216-221

6 Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y, Watanabe S, Takashima T,

同行评价
本文结合国内外报道对EUS下经胃、十二指肠穿刺内引流治疗PPC进行了详尽的分析, 具有良好的临床指导意义.

Nakazawa S, Hattori T. EUS-guided one-step drainage of pancreatic pseudocysts: experience in 3 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 87-89 [PMID: 11427851 DOI: 10.1067/mge.2001.115473]

7 Habashi S, Draganov PV. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 38-47 [PMID: 19115466 DOI: 10.3748/wjg.15.38]

8 元海成, 秦鸣放, 吴瑜, 王震宇. 胰腺假性囊肿内镜及腹腔镜个体化治疗68例分析. 中国实用外科杂志 2013; 33: 404-406

9 胡益群, 叶震世, 司丽娟. 胰腺假性囊肿、胰腺脓肿的超声内镜下治疗进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3237-3240

10 戴其利, 秦鸣放, 王震宇, 王庆, 勾承月, 李宁, 赵宏志, 郑明伟. 内镜超声引导下经胃穿刺置管引流治疗胰腺假性囊肿36例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2583-2586

11 黄海涛, 张筱凤, 楼颂梅, 杨建锋. 超声内镜引导下经胃肠道胰腺假性囊肿引流治疗: 疗效、安全性的分析报道. 中国内镜杂志 2014; 20: 256-260

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写P, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院院办

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

程树群 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

英卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 副主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授
中国医科大学附属第一医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

李铮 教授
西北大学生命科学学院

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

王铮 副研究员
西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

吴建兵 教授
南昌大学第二附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

张红 教授
陕西中医学院基础医学院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张宗明 教授
清华大学第一附属医院消化医学中心

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月18日; 23(17): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月





Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

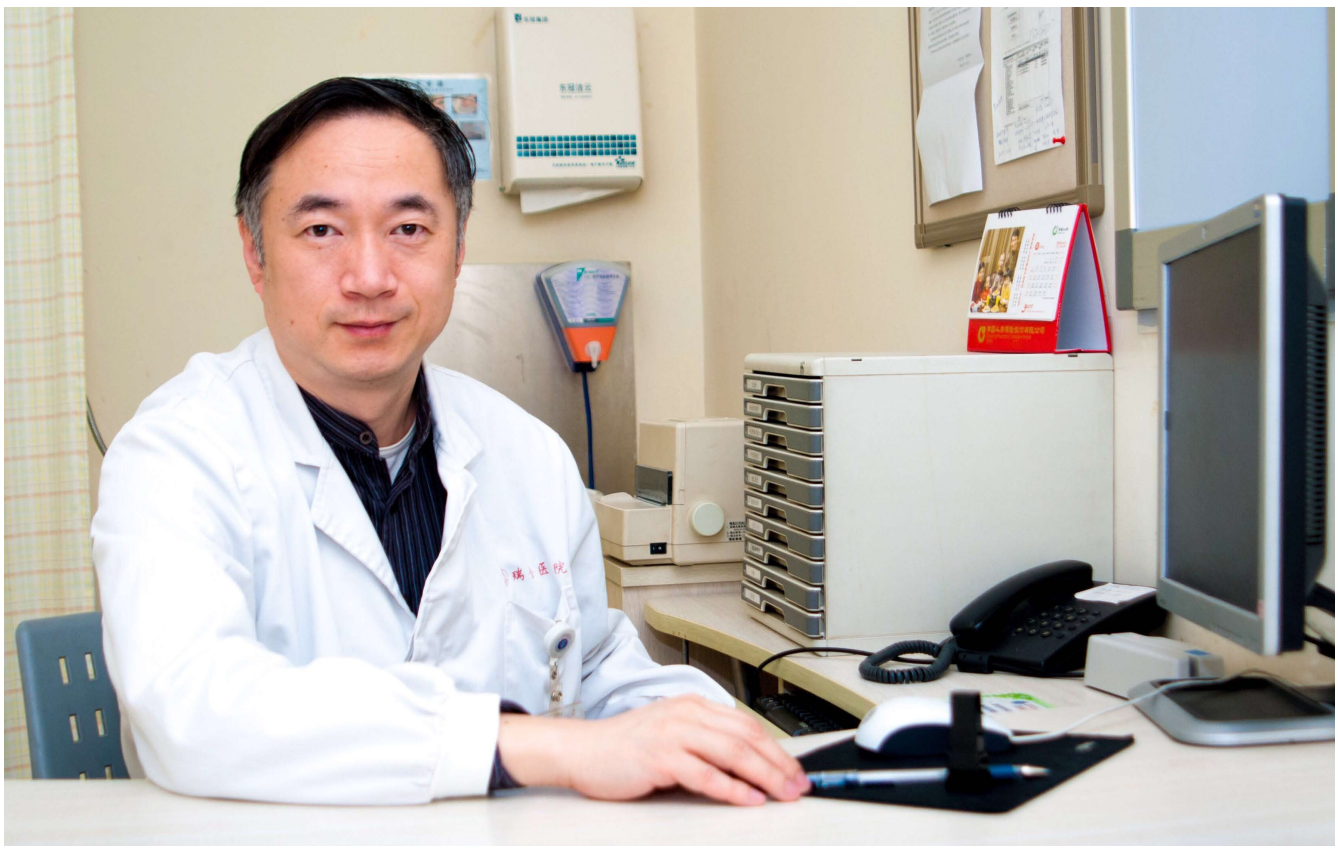
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 6 月 28 日　第 23 卷　第 18 期　(Volume 23 Number 18)



18/2015

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 18>

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年六月二十八日 第二十三卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赪宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年6月28日 第23卷 第18期 (总第494期)

述评

2843 胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展
倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲
2854 胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展
任玉萍, 熊艳, 刘小彭, 白爱平

基础研究

2860 重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子α含量的影响
刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张磊, 马岚青
2868 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响
王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红
2874 舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响
李兰兰, 陈森, 韩雪萍

临床研究

2880 幽门螺杆菌*GGT*基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位
唐炜, 尹江涛, 张尤历
2886 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素
周佳, 杨晋辉
2894 Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义
依马木买买提江•阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军
2901 贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征
綦廷娜, 潘科, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 陈峥宏

文献综述

2907 肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展
梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚
2913 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展
柏建安, 胡有力, 汤琪云
2920 瘦素与胃肠功能的维护
方辉, 陈强谱
2928 隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施
黄亚, 李宾, 梁铁军
2936 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状
金静怡, 张振玉

研究快报

2942 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响

唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘

2947 基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效

叶玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之玺

临床经验

2953 内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓

2957 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果

周宁, 王薇, 唐勇

2961 泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响

沈效军

2966 自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清

2970 内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例

乔刚, 秦鸣放, 张莉

2975 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素

张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平

2981 抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用

柯海燕, 钱颖

2985 适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响

高建国, 于淼, 姜海军, 杜建青

2989 经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响

龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张轶, 张锡鹏, 赵岳

2996 2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清

病例报告

3001 腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例

刘梅, 吴会超, 李倩

附　录　I－V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2015年国内国际会议预告

志　谢　I 志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

2853 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号
2879 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2900 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
2935 《世界华人消化杂志》正文要求
2952 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2960 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2980 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2984 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2995 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所. 主要从事胃癌早期分子诊断和实体瘤腹膜播散的机制研究及腹腔内温热灌注疗法的设备研发与临床研究. 1997年毕业于上海第二医科大学临床医学七年制, 获医学硕士学位. 2001年获上海第二医科大学外科学博士学位. 2006年获上海交通大学医学院“百人计划”资助, 赴日本静冈县立癌症中心胃与腹膜播散科任访问学者. 2008年遴选为上海交通大学医学院硕士生导师, 获国家自然基金项目“胃癌患者血清糖蛋白标志物的筛选与鉴定”和上海交通大学医工交叉专项课题“术中腹腔内温热化疗治疗仪的研制”, 并在后者孵育基础上, 进一步获得2011年上海市科委生物医药重点课题“实体瘤腹膜播散腹腔温热灌注治疗方法与设备研究”. 2013年任上海市伤骨科研究所副所长.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-06-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 18 June 28, 2015

EDITORIAL

2843 State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer
Ni ZT, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG

2854 Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases
Ren YP, Xiong Y, Liu XP, Bai AP

BASIC RESEARCH

2860 Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor-α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis
Liu XF, Cheng GX, Yuan YP, Zhang AM, Luo J, Liu SG, Chen JQ, Dong XQ, Zhang L, Ma LQ

2868 Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation
Wang HF, Zhu ZF, Gao Y, Huang MH

2874 Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats
Li LL, Chen M, Han XP

CLINICAL RESEARCH

2880 Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori GGT* gene in SGC-7901 cells
Tang W, Yin JT, Zhang YL

2886 Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis
Zhou J, Yang JH

2894 Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer
Yimamumaimaitijiang•Abula, Li DW, Yi C, Li HJ

2901 Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture
Qi TN, Pan K, Wang F, Wei G, Jiang Y, Zhang RH, Zheng J, Zhang DD, Chen ZH

REVIEW

2907 Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances
Mei Y, Peng CJ, Li WN, Li XX, Xie WT, Shu DJ, Zhang JG

2913 Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms
Bai JA, Hu YL, Tang QY

2920 Leptin and maintenance of gastrointestinal function
Fang H, Chen QP

2928 Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications
Huang Y, Li B, Liang TJ

2936 Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China
Jin JY, Zhang ZY

RAPID COMMUNICATION

2942 Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease
Tang B, Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Deng BX

2947 Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model
Ye L, Ke MH, Chen LW, Niu SS, Zheng MX, Zhang ZX

CLINICAL PRACTICE

2953 Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients
Wu WM, Nie J, Zhang L, Wu X, Wu X

2957 Clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer
Zhou N, Wang W, Tang Y

2961 Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B
Shen XJ

2966 Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion
Liu ZX, Liu HL, Hu Y, Wu Q

2970 Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones
Qiao G, Qin MF, Zhang L

2975 Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors
Zhang YH, Chen Y, Liu ZL, Zhang YP

2981 Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia
Ke HY, Qian Y

2985 Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction
Gao JG, Yu M, Jiang HJ, Du JQ

2989 Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation
Gong BY, Ma HM, Zang XY, Zhang Y, Zhang XP, Zhao Y

2996 Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes
Xie YL, Xiao DM, Zhang YW, Yuan TP, Su XQ

CASE REPORT

3001 A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension
Liu M, Wu HC, Li Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 18 June 28, 2015

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2015

ACKNOWLEDGMENT
I Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiu-Meng Yang, Associate Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Yuan-Tao Wei* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2843

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2843-2853
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕 敏, 朱正纲

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市 200025
杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠恶性肿瘤综合治疗的研究.
作者贡献分布: 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及倪震天共同完成; 本论文撰写于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下由倪震天完成.
通讯作者: 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所. 1228562411@qq.com
电话: 021-64370045
收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-17
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China
Correspondence to: Qiu-Meng Yang, Associate Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com
Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-17
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors and presents a very high mortality. The main reason for this situation is metastasis after curative resection, with the most common type being peritoneal metastasis, which accounts for more than 50% of all cases. Once peritoneal carcinomatosis (PC) happens, the pathological stage is stage IV and there is a grim prognosis. Accordingly, early effective prevention and treatment of PC have extremely important clinical significance for the improvement of the prognosis of patients with gastric cancer. This article describes the pathogenesis, clinical diagnosis using serum biomarkers and image examinations, as well as multimodality treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy (NIPS), cytoreductive surgery + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC), early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC), extensive intraoperative peritoneal lavage (EIPL), molecular targeting therapy, and usage of drug delivery systems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal chemotherapy

Ni ZT, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2843-2853 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2843

摘要

胃癌是我国最常见且高病死率的恶性肿瘤之一. 造成其病死率高的原因主要是胃癌转移, 其中腹膜转移是胃癌最常见转移方式, 占50%以上. 胃癌一旦出现腹膜转移则临床病理已属Ⅳ期, 提示预后极差. 因而, 胃癌腹膜

背景资料
胃癌是全球致死率第二高的恶性肿瘤, 而胃癌发生腹膜转移复发是导致死亡的最重要原因之一. 尽管胃癌治疗在近30年取得飞速发展, 而一旦出现腹膜转移则临床病理已属Ⅳ期, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 5年生存率仍低于5%. 因此如何早期诊断并做有效治疗腹膜转移对胃癌患者预后的改善有着极重要的临床价值.

同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

研发前沿
借助各种生物学标志物、放射影像学及腹腔镜探查等手段早期发现并诊断腹膜转移. 但在保证治疗安全性的情况下如何将这些治疗手段有效的结合亟待更多临床试验提供依据及指导.

转移的早期预防及发生转移后的有效治疗对胃癌患者预后改善有着极其重要的临床价值. 本文阐述关于胃癌伴腹膜转移的形成机制、生物标志物及影像学诊断方法以及包括新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的多种治疗方式的临床研究新进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 腹膜转移; 腹腔内化疗

核心提示: 胃癌腹膜转移作为胃癌最常见复发转移方式是最终导致患者死亡的主要原因, 目前通过生物标志物诊断、放射影像学检测、腹腔镜探查及腹腔游离癌细胞检测大大提高了腹膜转移的早期诊断率. 新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统的运用已使得部分患者从中获益, 将降低了腹膜复发率并延长了生存期.

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2843-2853
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2843

0 引言

近年一些流行病学研究表明胃癌的发病率有所下降, 但其依旧是全球最常见且致死率位居第二的恶性肿瘤[1]. 由于D2胃癌根治术已逐渐成为临床标准术式, 胃癌术后的淋巴结复发已被较好控制. 目前最常见复发方式为腹膜转移, 比例超过50%, 胃癌腹膜转移患者生活质量较差且生存期短, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 即使切除原发肿瘤也仅能将中位生存期提高至9-10 mo[2]. 因此如何早期诊断并行有效治疗腹膜转移成为研究热点. 借助影像学技术、分子生物标志物及腹腔镜探查技术腹膜转移的早期诊断率得到了显著提高, 而随着腹腔内治疗、分子靶向药物及新型药物输送系统的飞速发展, 胃癌腹膜转移的综合治疗也日趋成熟.

1 胃癌腹膜转移形成机制进展

胃癌腹膜转移形成的机制目前仍未完全阐明, 目前为大家所广泛接受的理论为“种子-土壤”学说. “种子”即自侵犯至浆膜外的肿瘤脱落及术中经淋巴管道及血管溢至腹腔的肿瘤细胞. “土壤”为腹膜及手术后裸露的间皮下组织. 肿瘤细胞自原发灶脱落后, 移动并黏附至腹膜进而侵袭至间皮下组织, 随着新生血管形成完成种植[3]. 近年胃癌腹膜转移的研究深入到分子生物层面, 其形成机制亦有了新的进展. Li等[4]发现促肝细胞再生磷酸酶-3 (phosphate of regenerating liver-3, PRL-3)的高表达与胃癌腹膜转移形成有着直接关系, 内源性miR-495的调低在胃癌腹膜转移PRL-3过表达中起着重要作用. miR-495能抑制肿瘤细胞迁移与侵袭是*PRL-3*癌基因的靶向抑制物, 他们通过DNA转甲基酶抑制剂[5-氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dc)]降低了miR-495甲基化水平进而导致PRL-3的表达水平下降最终抑制了胃癌肿瘤细胞的转移侵袭. 此研究结果为胃癌腹膜转移的预防与治疗提供了新的思路与指导. Tang等[5]报道的一项研究发现间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)的表达及Cx43介导的间隙连接细胞间通讯(gap-junctional intercellular communication, GJIC)与胃癌腹膜转移有着密切关系, 胃癌肿瘤细胞与间皮细胞间异型细胞GJIC的抑制能有效减少肿瘤细胞的转移播散. 胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾, 通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一. 希望这些研究能带来更多安全而有效的治疗药物使患者从中获益.

2 胃癌腹膜转移的诊断

2.1 生物标志物诊断

2.1.1 肿瘤标志物检测: 在众多肿瘤标志物中, 尚未出现一种国内外公认能准确诊断胃癌腹

膜转移的标志物. 有研究报告了一些有意义的结果, 但都由于缺乏多中心大样本的临床试验而至今未能正在应用于临床. 目前糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)在预测胃癌腹膜转移方面的价值逐渐为大家所认识, 瑞金医院曾报道一项单中心大宗病例研究[6], 入组共1348例胃癌患者, 检测术前血清CA125、CA19-9、CA72-4及CEA, 将结果与术后病理结果对比, 使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)分析, 发现术前预测胃癌腹膜转移血清CA125有着最高ROC曲线下面积为0.85(CA19-9、CA72-4及CEA分别为0.61、0.71及0.43), 表明CA125预测准确率最高. 若将35 U/mL作为CA125临界值, 其预测胃癌腹膜转移的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为43.6%(41/94)、96.5%(1210/1254)、48.2%(41/85)、95.8%(1210/1263)及92.8%(1215/1348). CA125预测胃癌腹膜转移有着较高的临床应用前景. Emoto等[7]也报道过类似的研究, 共入组102例胃癌伴腹膜转移患者, 检测其CEA、CA19-9、CA125及CA72-4水平, 胃癌腹膜转移的诊断灵敏度分别为19%、36%、46%、45%, CA125敏感度最高. 同时他们发现CA125检测值的高低与腹膜转移程度呈正相关. 其他的一些血清肿瘤标志物如CEA、CA72-4虽然也有文献报道其和胃癌腹膜转移的相关性, 但特异性和敏感性都不及CA125. CA125能有效预测胃癌腹膜转移, 临床值得推广应用.

2.1.2 基质金属蛋白酶: 细胞间黏附力的降低以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是肿瘤细胞侵袭转移最终造成复发的主要机制. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)使一种锌依赖内源性蛋白酶, 能降解ECM. MMP-9是MMPs中数目最大的一种类型, 过去的一些研究发现MMP-9能够降解ECM的主要组成部分包括Ⅳ、Ⅴ型胶原和明胶等[8]. 因而MMP-9和肿瘤的侵袭和转移有着密切的关系. Chen等[9]报告的一项研究, 共收集了45例胃癌黏膜组织及10例正常胃黏膜组织, 组织中MMP-9含量通过RT-PCR、免疫组织化学和HE染色测定, 组织所属患者术前血清样品中MMP-9的含量则通过酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定. 结果显示胃癌组织中的MMP-9表达率明显高于正常组织(86.67% *vs* 10.00%), 且MMP-9蛋白表达水平和肿瘤侵袭深度存在正相关(P<0.05). 术前血清中MMP-9蛋白表达水平和肿瘤转移程度及淋巴结转移存在正相关(P<0.01). MMPs中其他的种类如MMP-2、MMP-7等也在一些研究中被证实与胃癌浸润、淋巴转移等明显相关[10]. 但MMPs转化到临床应用, 仍需进一步研究.

2.1.3 血管生成相关因子: 与胃癌腹膜转移相关的血管生成相关因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子受体等. VEGF是一种多功能细胞因子, 能促进新生血管形成并增加毛细血管通透性, 因此与胃癌腹膜转移的形成并引起恶性腹水有关[11]. Fushida等[12]收集了40例胃癌伴腹膜转移患者原发灶及腹膜转移灶的组织学标本以及其中35例伴腹水患者的腹水标本. 结果发现, 70%腹膜转移样本中VEGF表达, 大量腹水组(腹水水平高于盆腔, 15例)腹水VEGF水平明显高于少量腹水组(腹水水平低于盆腔, 20例)(P<0.001), 因而腹水VEGF水平可作为胃癌腹膜转移的一项预测指标. 趋化因子的主要作用是趋化细胞的迁移, 趋化因子受体如CXCR1、CXCR2等在肿瘤细胞的转移中起到重要作用. 姜磊[13]报告一项研究, 入组137例胃癌患者, 其中37例伴腹膜转移. 通过免疫组织化学法发现CXCR1及CXCR2在胃癌腹膜转移组中表达明显高于无腹膜转移组(P<0.05), CXCR2在腹膜转移与无腹膜转移的原发灶间差异有统计学意义(P<0.05). 趋化因子存在早期诊断胃癌腹膜转移的潜力.

2.1.4 黏附分子: 黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)是众多介导细胞间或细胞与ECM间相互接触和结合分子的统称, 多种黏附分子参与肿瘤腹膜转移的形成. 其中E-钙黏素、整合素及CD44H在胃癌腹膜转移中发挥重要作用. Hiraki等[14]纳入80例胃癌患者, 根据肿瘤进展程度将其分为A组: 局限于肌层组、B组: 侵犯肌层外组及C组: 腹膜转移组, 收集其腹水, 检测E-钙黏素表达率, 结果显示腹膜转移组表达率(50%)高于另外两组(A组: 20%, B组: 45%), 差异有统计学意义(P<0.05), 这提示了E-钙黏素作为临床上预测胃癌腹膜转移标志物的可行性. Fukuda等[15]从胃癌腹膜转移灶中分离出胃癌肿瘤细胞, 检测其整合素表达, 发现α1β1

相关报道

Yonemura对于胃癌腹膜转移建立了最为综合的治疗方案, 联合了新辅助腹腔内与全身联合化疗, 肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗及术后早期腹腔内化疗, 但其疗效及安全性亟待进一步临床试验研究评估. Heiss等报道了腹腔内使用靶向药物治疗胃癌腹膜转移的研究, 得出结论卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间. Wong等收集经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 有效提高腹膜转移诊断的准确性并避免晚期患者接受不必要的剖腹手术.

创新盘点

该文章于分子水平上介绍了胃癌腹膜转移形成的新进展, 较为系统全面地从生物学标志物、放射影像学检查及腹腔镜探查联合腹腔游离癌细胞检测3个方面介绍了腹膜转移的诊断方式. 除了一些目前常见腹腔内治疗方式外, 本文还介绍了联合分子靶向药物的治疗以及新型药物输送系统的运用的治疗研究进展.

整合素在腹膜转移肿瘤细胞中表达率最高, 同时抗α1整合素抗体能有效抑制细胞黏附, 表明整合素与胃癌腹膜转移明显相关. 其他的一些黏附分子如CD44H也参与腹膜转移形成的过程, 研究发现抗CD44H抗体亦能抑制胃癌肿瘤细胞与腹膜间皮细胞黏附, 体现了其预测胃癌腹膜转移的价值[10].

2.2 放射影像学检查

2.2.1 电子计算机断层扫描及正电子发射计算机断层显像检查: 近年来随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的发展, 多排CT(multidetector-row, MDCT)已在术前胃癌的T、N分期广泛应用并有较高的准确率. 最新美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中, CT检查被认为是胃癌术前分期的常规检查方式[16]. MDCT预测胃癌腹膜转移算敏感性较低仅50%, 但其有着较高的准确率及特异性, 往往超过90%, 目前已逐渐成为预测胃癌腹膜转移复发首选方法[17]. 上海瑞金医院严超等[18]曾报道过一项有关术前MDCT预测胃癌腹膜转移的研究, 入组640例胃癌患者, 将术前MDCT结果与术后病例结果相对照, 最终特异度、敏感度及准确率分别为99.3%(587/591)、51%(25/49)及95.6%(612/640). Kim等[17]也有类似的报道, MDCT预测胃癌腹膜转移特异度为96.2%(428/445), 敏感性为50.9%(27/53). MDCT能较准确预测胃癌腹膜转移, 肯定了其临床应用价值, 可作为术前分期常规检查手段, 且值得推广. Kim等[19]入组139例患者, 正电子发射计算机断层显像(positron emission CT, PET-CT)诊断除腹膜转移外的远处转移复发的敏感性、特异性及准确率与增强CT无明显差异, 预测腹膜转移复发的敏感性远低于增强CT(18.2% *vs* 63.6%, P<0.021), 同时其检查费用高昂, 因而, 在最新的德国S3指南中PET-CT并未被推荐为胃癌术前分期的常规检查手段[16].

2.2.2 核磁共振成像及超声内镜检查: 核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)在软组织显像方面优于CT, 但由于其检查时间较长且易出现运动伪影造成了其在胃肠肿瘤检查上的局限. 但随着MRI技术的进步, MRI已被越来越多得运用于消化系肿瘤的检查. 许静等[20]报道MRI在中晚期胃癌术前分期中的应用价值, 他们发现MRI T、N、M分期诊断与术后病理结果呈正相关(P<0.05), 其中M1分期准确率为86.7%, 对M分期总正确率为86.0%. Zhong等[21]也报告运用MRI进行胃癌术前TMN分期的研究, 其总准确率可达64.3%. 因而, 在SIGN最新指南中指出, 对于无法接受增强CT检查的患者(如肾功能不全), MRI可作为胃癌术前分期的替代检查方式[16]. 超声内镜在胃癌的术前分期上有着较高的准确性, 然而在腹膜转移预测有其局限性, 包括超声内镜不能有效诊断较远处的转移病灶、预测结果受操作者技术水平影响较大及其作为一种有创操作存在相关风险. 近期的一篇荟萃分析显示[22], 超声内镜预测胃癌腹膜转移的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)仅为13.07(95%CI: 6.42-26.62), 而CT则高达66.18(95%CI: 27.28-160.53), 因而运用超声内镜诊断胃癌腹膜转移并未在临床广泛运用.

2.3 腹腔镜探查 腹腔镜探查是诊断胃癌伴腹膜转移最为可靠地方法. 这项技术的应用将胃癌腹膜转移的诊断敏感性提高30%-40%, 传统检查方法如CT、MRI等有着13%-37%误诊率[23]. Leake等[24]在其报道的一篇综述中收集了21项有关诊断性腹腔镜探查的研究, 经过数据分析后发现对于胃癌远处转移, 诊断性腹腔镜探查的准确率、敏感性及特异性分别为85%-98.9%、64.3%-94%及80%-100%, 能够有效避免不必要的剖腹手术. Shelat等[25]报道1项研究, 对入组的27例进展期胃癌患者进行腹腔镜探查, 与CT术前分期进行比较, 结果发现一半以上出现误判[13例低判(downstaged), 1例高判(upstaged)]. 近年一些新技术的出现, 有望进一步提高腹腔镜探查诊断胃癌腹膜转移的检出率. 近期, Kishi等[26]报道了5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)介导的光动力学在胃癌腹腔镜探查中应用的研究, 5-ALA是一种内源性物质, 在体内经一系列酶促作用后能产生有光敏作用的原卟啉IX(PPIX), PPIX能在肿瘤细胞线粒体中聚集, 13例肿瘤侵犯浆膜外的胃癌患者入组这项试验, 运用5-ALA介导光动力学诊断方法的肿瘤检出率远高于运用传统白光腹腔镜探查(72% *vs* 39%, P<0.001), 且无不良反应出现. 此技术对进一步提高腹腔镜探查的准确性有着一定临床价值及应用前景.

2.4 腹腔游离癌细胞检测 日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)及美国癌

症联合委员会(American Joint Committe on Cancer, AJCC)的第七版胃癌分期将腹腔细胞学检测阳性的胃癌患者归为Ⅳ期, 因而腹腔镜探查同时进行腹水或腹腔冲洗液细胞学检测可能有效提高诊断及分期的准确性. 但传统细胞学检测由于取样误差等原因敏感性常低于60%, RT-PCR技术的运用改善了这一结果[27]. Wong等[28]收集156例胃癌患者经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 同时运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 结果在118例腹腔镜探查未见腹膜转移的患者中, 运用PCR方法癌细胞检出率大大高于传统细胞学检测(24% *vs* 7%). 腹腔镜探查不仅能准确诊断胃癌腹膜转移避免一些晚期患者接受不必要的剖腹手术, 同时还能作为B类证据(2014年NCCN胃癌指南)为胃癌临床治疗提供参考的依据. 但是由于采集检测技术的缺陷, 如何提高腹腔游离癌细胞检测的准确性, 仍是临床医师面临的难题.

3 胃癌腹膜转移的治疗

对于胃癌腹膜转移, 至今未有标准治疗模式. 近年, 随着腹腔内治疗及分子靶向药物治疗的兴起, 胃癌腹膜转移的治疗模式发生了从单纯姑息性治疗到综合治疗的转变, 包括有新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery +hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统(drug delivery systems, DDS)等.

3.1 NIPS NIPS是一种多药多途径联合化疗, 其给药途径包括口服、静脉及腹腔内用药. 目的在于同时治疗腹腔原发肿瘤、腹腔转移灶、腹腔游离癌细胞(peritoneal free cancer cells, PFCCs)及转移淋巴结等, 达到肿瘤降期从而提高手术切除率的目的[29]. 由于血浆-腹膜屏障(peritoneal-plasma barrier, PPB)的存在, 单纯口服或者口服联合静脉化疗, 仅有一小部分化疗药物能最终穿过PPB到达腹腔, 大部分的药物作用于骨髓及其他重要脏器产生不良作用[2]. 腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)作为一种区域性治疗, 有着增加腹腔内药物浓度及作用时间同时减少不良反应的优点. 临床上IPC药物的选择主要根据腹腔内药物浓度与外周血药物浓度曲线下面积的比值(area under the curve ratios, AUC), 即(AUCip/AUCplasma). 比值越大说明药物腹腔内清除率较低, 能在腹腔内持久地保持较高浓度. 同时水溶性、大分子量、易离子化及易溶解都是理想药物的特性[3]. 腹腔内常用化疗药物与外周血AUC比值如表1. 通过表1不难发现, 临床上常用的一些传统腹腔内化疗药物如5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、丝裂霉素C及顺铂等, 其AUCip/AUCplasma为250.0、23.5、7.8, 相较于紫杉醇(paclitaxel, PTX)、多西他赛等药物并无明显药代动力学优势[29]. PTX及多西他赛作为新一代的IPC药物, 有着大分子量, 高AUCip/AUCplasma及对肿瘤产生直接细胞毒作用等特点, 逐渐为越来越多临床医生选择使用[30,31]. 当然药物对腹腔内脏器的化学性刺激作用也不容忽视, 一些对脏器浆膜造成明显破坏的药物如阿霉素应被避免使用, 此类药物会引起化学性腹膜炎造成腹腔内广泛黏联导致肠梗阻、腹痛等不良反应最终影响治疗效果[2].

近年越来越多的临床试验证实了NIPS的疗效及安全性. Ishigami等[32]纳入了40例P1或P0/Cy1(P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阴性; P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阳性; P1: 肉眼可见明确腹膜转移灶)胃癌患者, 具体NIPS治疗方案为: 第1、8天通过静脉给予50 mg/m^2 PTX, 通过置于盆腔的引流管腹腔灌注20 mg/m^2 PTX; 连续口服替吉奥(S-1)80 mg/m^2 14 d, 休息7 d. 最终中位治疗周期为7次, 1年总生存率(overall survival, OS)为78%(95%CI: 65%-90%), 18例有明确可测量腹膜转移灶患者的总有效率(overall response rate, ORR)为56%, 2年OS为46%(95%CI: 24%-65%), 中位生存时间(median survival time, MST)22.5 mo, 62%(13/21)患者恶性腹水消失或减少. 出现包括嗜中性粒细胞减少症(38%), 白细胞降低(18%), 厌食(5%), 呕吐(8%), 贫血(10%)在内的3/4级不良反应. 表明NIPS对于胃癌伴腹膜转移的患者有着良好的疗效及安全性. Yonemura等[33]报告了类似的临床试验结果, 给予96例胃癌伴腹膜转移患者NIPS治疗, 具体方案为: 第1、8及15天将30 mg/m^{2}泰素帝

应用要点

该文为胃癌腹膜转移的早期诊断方式的选择提供了临床指导, 为临床医师对于胃癌腹膜转移预防及治疗手段的选择提供了依据和建议. 胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾. 通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一.

名词解释

腹腔游离癌细胞: 大多来源于原发灶, 为原发肿瘤浸润发展穿透浆膜层后肿瘤细胞脱落于腹腔所致, 亦可于术中经淋巴管道及癌周血管溢出至腹腔. 是腹膜转移的早期状态;

腹腔内化疗: 将化疗药物注入腹腔以起到治疗肿瘤作用, 是一种区域性化疗, 借助血浆-腹膜屏障化疗药物在腹腔内得以保持较高浓度并维持较长时间, 同时避免化疗药物被吸收入血对骨髓及其他重要脏器造成不良作用.

表 1 常用化疗药物分子量及其腹腔内与外周血药物浓度的AUC比值

化疗药物	分子量(daltons)	AUCip/AUCplasma
多西他赛(docetaxal)	861.9	550
5-氟脲嘧啶(5-fliorouracil)	130.8	250
卡铂(carboplatin)	371.20	10
顺铂(cisplatin)	300.1	7.8
阿霉素(doxorubicin)	579.99	230
依托泊苷(etoposide)	588.58	65
氟脲苷(floxuridine)	246.2	75
吉西他滨(gemcitabin)	299.5	500
奥沙利铂(oxaliplatin)	397.9	16
丝裂霉素C(mitomycin C)	334.3	23.5
米托蒽醌(mitoxantrone)	517.41	115-255
紫杉醇(paclitaxel)	853.9	1000
培美曲赛(pemetrexed)	597.49	40.8

(Taxotere)及30 mg/m^{2}顺铂溶于500 mL生理盐水通过植入皮下的port管注入腹腔, 连续口服S-1(60 mg/m^2)21 d, 休息1 wk后, 重复上述方案. 结果显示, 治疗2个疗程后, PFFCs阳性率由70.8%降至22.9%; 82例患者经过评估后接受CRS, 其MST相比于未手术组明显延长(14.4 mo *vs* 9.0 mo, P<0.05); 70.7%(61/82)患者接受了CC-0[肿瘤去负荷程度(completeness of cytoreduction, CC)]级CRS, 较CC-1, CC-2, CC-3级CRS患者有着明显MST延长(21.1 mo *vs* 8.4 mo, P<0.001), 由Sugarbaker关于CRS减负荷程度制定的一项评价标准: CC-0为无肉眼可见肿瘤细胞; CC-1为无肉眼可见肿瘤细胞但存在直径<5 mm可以转移结节或切缘阳性; CC-2为存在肉眼可见直径>5 mm但<5 cm腹膜转移病灶; CC-3为存在直径>5 cm腹膜转移灶. NIPS后所带来的肿瘤转移灶的减少使得外科医生能够更彻底地实施CRS, 直接影响患者了预后. NIPS后的3、4、5级不良反应发生率分别为7.3%、2.1%、1%. 虽然接受NIPS后部分患者出现了严重不良反应, 但治疗结束后多能恢复, 且唯一1例死亡患者死于肠梗阻造成的吸入性肺炎而非NIPS本身. 上述研究再次表明NIPS能够有效而安全地清除PFFCs及腹膜转移灶进而降低肿瘤分期增加手术切除率最终延长患者生存时间.

3.2 CRS+HIPEC 目前对于胃癌伴腹膜转移并无标准治疗模式, CRS+HIPEC是其中一种较为有效的治疗方式. 其优势在于通过CRS降低肉眼可见肿瘤负荷, 同时联合HIPEC进一步杀灭微小转移灶最终最大限度地减少肿瘤细胞数量, 改善患者预后[3]. CRS手术范围除原发肿瘤外还包括腹腔内较明显的腹膜转移灶, 若肿瘤侵犯如肠段、卵巢、大网膜等组织, 受累组织也应一并切除. 目前存在大量证据表明在41 ℃-43 ℃温度下肿瘤细胞能被选择性地杀灭. 温热效应不但能干扰DNA修复, 促使蛋白质变性, 还能抑制肿瘤细胞所在微环境的氧化代谢进而造成细胞的死亡[34]. 但由于高温下热休克蛋白的产生, 单纯的温热效应不能完全有效杀灭肿瘤细胞, 因而温热效应与化疗药物相结合的治疗方式随之产生即HIPEC. 化疗药物如丝裂霉素C, 多西他赛及顺铂等在温热环境下细胞毒性得到增强, 两者联合使得治疗效果出现明显改善. 上海瑞金医院朱正纲等[35]曾报道过一项研究, 纳入118例胃癌伴单纯腹膜转移的患者, 在接受CRS的54例患者中有10例同时接受HIPEC(顺铂50 μg/mL+丝裂霉素C 5 μg/mL), 结果显示CRS+HIPEC组患者5年生存率明显高于单纯CRS组(P<0.05), 同时经过多因素分析表明HIPEC是影响预后的独立因素(RR = 2.261, P = 0.012). 虽然术后并发症发生率CRS+HIPEC组患者较对照组高(20.0% *vs* 13.2%), 但差异无明显统计学意义(P = 0.34). 最终我们得出结论CRS+HIPEC对于胃癌伴单纯腹膜转移患者是一种安全有效的治疗方式. Rudloff等[36]报道了一组胃癌伴腹膜转移的前瞻性研究, 一组患者接受CRS+HIPEC(奥沙利铂460 mg/m^2)+全身化疗(FOLFOXIRI), 对照组则单纯接受全身化疗(FOLFOXIRI),

最终两组MST分别为11.3 mo和4.3 mo, 接受CRS+HIPEC+全身化疗的患者生存期得到了明显延长. 近期的Yang等[37]1篇荟萃分析也认为CRS+HIPEC能有效改善胃癌伴腹膜转移的患者的预后. 研究评估了CRS+HIPEC的疗效及安全性, 共64例胃癌伴腹膜转移患者被随机分为两组, 对照组(仅接受CRS, 34例)和治疗组(接受CRS+HIPEC, 34例). 治疗组HIPEC具体方案: 120 mg顺铂和30 mg丝裂霉素C分别溶于6000 mL 43 ℃±0.5 ℃生理盐水中, 通过置于道格拉斯窝的引流管腹腔热化疗60-90 min. 结果显示治疗组MST为11.0 mo(95%CI: 10.0-11.9 mo)而对照组MST仅为6.5 mo(95%CI: 4.8-8.2 mo), 治疗组MST明显延长(P = 0.046), 同时不良反应发生率无明显差异(P = 0.839). 故我们认为CRS联合HIPEC对于治疗胃癌伴腹膜转移患者是安全有效的. Yonemura等[29]曾报道过一项有关CRS实施程度与预后关系的研究, 211例胃癌伴腹膜转移患者接受CRS+HIPEC, 结果显示, 接受了CC-0级或CC-1级CRS患者的生存期明显高于接受CC-2级或CC-3级CRS患者(P<0.0001), 说明肿瘤减负荷程度和患者预后正相关. 因而在接受HIPEC前, 手术医生应尽可能地切除除原发灶之外的腹膜转移灶. 值得注意的是, 并非所有胃癌伴腹膜转移患者适合CRS+HIPEC治疗, 若患者年龄过大, 一般状况较差不能耐受手术, 或存在除腹膜转移外的其他远处转移(如肝、肺等), 则暂不考虑CRS+HIPEC治疗[38].

3.3 EPIC 由于术后早期(一般术后第1-5天)手术造成的腹腔内黏连尚未形成, 且术中自肿瘤浆膜面脱离落、随淋巴管道及血管溢入腹腔的FCC尚未形成种植, 在肿瘤负荷最小的这一时期经由术中放置的引流管将化疗药物灌注入腹腔, 利用“血浆-腹膜屏障”原理, 化疗药物能够以较高药物浓度较长作用时间杀灭术后腹腔残余癌细胞及腹膜微小转移灶, 起到降低复发率延长生存期的作用[39,40]. 马国安[41]入组了共256例进展期胃癌患者, 分为早期腹腔化疗(治疗组)和早期静脉化疗(对照组)各128例, 治疗组于术后第3-5天通过术中留置引流管给予5-Fu 1.0 g+300 mL生理盐水滴入, 1次/d, 持续3 d. 对照组于术后第3-5天予以5-Fu 750 mg+500 mL 5%葡萄糖静脉滴注, 1次/d, 持续3 d, 两组后续治疗方案均相同. 最终术后1、2、3年生存率治疗组明显高于对照组(88.3% *vs* 68.8%、72.7% *vs* 57.0%、51.6% *vs* 37.5, P<0.01和0.05); 第3年时复发率治疗组25.8%(17例)也显著低于对照组47.9%(23例)(P<0.05). 常见不良作用如骨髓抑制、恶心呕吐及肝肾功能损害等两组差异无明显统计学意义. 因此EPIC能安全有效防止进展期胃癌术后复发同时延长患者生存时间. Kwon等[42]报告一项有关EPIC的疗效结果, 共纳入245例累及浆膜的进展期胃癌患者, 分为EPIC组(65例)和对照组(180例), 结果EPIC组5年生存率显著高于对照组(47.4% *vs* 26.7%, P = 0.012),术后腹膜复发率EPIC组为18.5%而对照组为32.4%(P = 0.038); Ⅰ-Ⅳ级不良反应两组间差异无明显统计学意义(P = 0.804). EPIC作为进展期胃癌的一种辅助治疗方式能够显著降低腹膜转移复发率增加生存获益, 同时不增加术后并发症发生率, 值得被推广应用.

3.4 EIPL 预防腹膜转移的关键在于PFCCs种植之前将其清除, EIPL是一种能够杀灭PFCCs降低腹膜转移率的有效方法. EIPL的实施简便而有效, 通过在术中往腹腔中注入1 L生理盐水并且重复10次, 理论上PFCCs数量会因此降低至原先的1/10^{10}, 当然腹腔并不是一个单纯的容器, 10次的腹腔灌洗并不能完全达到所预期的效果, 但即使还残留极少部分的癌细胞, 这些游离癌细胞也很难存活并最终造成腹膜播散[34]. Shimada等[43]纳入了663例接受根治手术的进展期胃癌患者中存在PFCCs的22例患者, 将其分为3组(第1组8例: 未接受任何腹腔内治疗; 第2组7例: 仅接受腹腔内化疗; 第3组7例: 接受腹腔内化疗及术中的EIPL), 最终第1、2、3组的腹膜复发率分别为100%、85.7%、42.9%, 2年生存率分别为0%、14.3%、57.1%. 第3组的2年生存率明显高于第1组(P = 0.017)和第2组(P = 0.025), 接受EIPL的患者生存时间得到明显延长. Kuramoto等[44]的一项RCT入组了1522例进展期胃癌患者中的88例患者, 入组条件为存在PFCCs但无明显腹膜转移. 这88例患者同样被随机分为3组(第1组: 仅接受手术; 第2组: 接受手术+腹腔内化疗; 第3组: 接受手术+腹腔内化疗+EIPL). 结果显示第3组5年生存率为43.8%远高于第2组4.6%(P<0.0001)和第1组0%(P<0.0001); 同时腹膜转移的发生率第3组也低于另外两组(P<0.0001). 通过单因素及多

同行评价

该文对胃癌腹膜转移临床的进展进行了较全面的阐述. 腹膜转移的发生机制, 腹膜转移的诊断, 腹膜转移的治疗进展及预后均做了详细的介绍. 文章立意好, 内容丰富, 表达清晰, 参考文献新, 临床指导性强, 有很好的临床可操作性.

因素分析表明EIPL是影响预后最为重要的因素. EIPL便于实施且安全廉价, 其作为一种能够有效预防胃癌术后腹膜转移复发的治疗方式值得被推广应用.

3.5 联合分子靶向药物 近年来, 随着胃癌腹膜转移形成的机制深入到分子生物层面, 运用新型分子靶向药物治疗胃癌成为了研究的热点. 曲妥珠单抗联合顺铂及卡培他滨或5-Fu已经被认为在进展期胃癌的治疗上是十分有前途的, 其中位总生存期达到了14 mo(95%CI: 12-16 mo)[11]. Shah等[45]报道一项临床试验中, 给予有远处转移的进展期胃癌患者贝伐单抗联合多西他赛、顺铂及5-Fu方案, 最终的中位总生存时间达到了17 mo(95%CI: 12.1-26.1 mo). 另外Heiss等[46]报道了有关靶向药物联合腹腔内治疗的研究, 其研究靶点及靶向药物为EpCAM和卡妥索单抗. 卡妥索单抗能分别与EpCAM分子、T细胞($CD3^+$)及Fcγ受体特异性结合, 是一种三功能抗体, 其通过刺激免疫细胞释放穿孔素、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用及吞噬作用杀伤肿瘤细胞, 导致靶细胞死亡. 66例EpCAM(+)胃癌腹膜转移患者, 治疗组(46例)分别在第1、3、7、10天给予腹腔内卡妥索单抗治疗+腹腔穿刺引流, 结果治疗组MST明显长于对照组(71 d *vs* 44 d, P = 0.0313), 说明卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间. 虽然上述研究表明通过静脉或腹腔给予分子靶向药物治疗进展期胃癌能延长患者生存时间, 但由于缺乏大样本, 多中心随机对照研究, 分子靶向治疗需要更多地临床证据证明其有效性及安全性[47]. 相信在不久的将来, 分子靶向药物在胃癌的治疗上会起到越来越重要的作用.

3.6 DDS的应用 近年新型药物输送系统在肿瘤治疗中的运用成为热点, 其意义在于新型药物载体能有效增加肿瘤细胞对药物敏感性及药物作用时间, 从而达到提高疗效的目的[48]. Bae等[49]近期报道一项有关新型药物载体的研究, 他们将一种温敏水凝胶(主要成分为共轭亚油酸-聚醚F-127, Plu-CLA)作为多西他赛的载体注入动物模型小鼠(已被注射TMK1人胃癌细胞一周的Balb/c小鼠)腹腔内, 与单纯腹腔内注入多西他赛相对照. 结果发现多西他赛与Plu-CLA的联合能显著抑制肿瘤细胞的存活, 表现出了出色的抗肿瘤活性, 相比于单纯注射多西他赛, 多西他赛-Plu-CLA能更有效地减少动物模型腹腔内的转移结节数目(多西他赛-Plu-CLA组18.6±4.67 *vs* 多西他赛组26.8±5.99, P<0.05)并延长生存时间(P<0.05). Wu等[50]运用新型纳米载体(gelatinases-stimuli nanoparticles, NPs)将5-Fu与5-Aza-dc包裹作用于胃癌肿瘤细胞, 结果发现纳米载体的使用显著增加了肿瘤细胞对于5-Fu及5-Aza-dc的敏感性, 抑制肿瘤细胞增殖最终导致其凋亡. 虽然上述研究提示新型药物载体的使用能够有效增加化疗药物疗效, 但由于目前研究多局限于细胞及动物模型层面, 亟待更多临床试验证实其安全及有效性.

4 结论

胃癌腹膜转移最终导致患者死亡的主要原因, 患者一旦出现腹膜转移往往提示预后极差, 如何能够有效预防腹膜转移的发生以及发生后如何做到早期诊断并进行有效治疗, 这些都是临床亟待解决的难题. 通过生物标志物诊断、放射影像学检测及腹腔镜探查等手段已大大提高了腹膜转移的早期诊断率, 目前包括NIPS、CRS+HIPEC、EPIC、EIPL、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的综合治疗模式也已陆续开展并取得一定成果, 降低复发率的同时延长了生存时间使患者从中获益, 同时胃癌腹膜转移机制基础研究的发展也为将来新型治疗手段的出现打下了坚实的基础. 尽管胃癌腹膜转移的早期诊断及综合治疗日趋完善, 新的高效的诊断手段及治疗方式依旧为人们所期待.

5 参考文献

1 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]

2 Sachio Fushida KO, Jun Kinoshita. Intraperitoneal chemotherapy as a multimodal treatment for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Journal of Cancer Therapy* 2013; 4: 6-15 [DOI: 10.4236/jct.2013.49A1002]

3 Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y, Liu Y, Takeshita K, Ichinose M, Takao N, Hirano M, Sako S, Tsukiyama G. Peritoneal cancer treatment. Expert *Opin Pharmacother* 2014; 15: 623-636 [PMID: 24617975 DOI: 10.1517/14656566.2014.879571]

4 Li Z, Zhang G, Li D, Jie Z, Chen H, Xiong J, Liu

Y, Cao Y, Jiang M, Le Z, Tan S. Methylation-associated silencing of miR-495 inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 344-350 [PMID: 25475733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.083]

5 Tang B, Peng ZH, Yu PW, Yu G, Qian F, Zeng DZ, Zhao YL, Shi Y, Hao YX, Luo HX. Aberrant expression of Cx43 is associated with the peritoneal metastasis of gastric cancer and Cx43-mediated gap junction enhances gastric cancer cell diapedesis from peritoneal mesothelium. *PLoS One* 2013; 8: e74527 [PMID: 24040271 DOI: 10.1371/journal.pone.0074527]

6 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 林言箴. 术前血清CA125预测胃癌腹膜转移的单中心大样本临床研究. 外科理论与实践 2014; 19: 26-29

7 Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, Yamaguchi H, Kaisaki S, Kitayama J. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2012; 15: 154-161 [PMID: 21892754 DOI: 10.1007/s10120-011-0091-8]

8 Liu 1, Liu H, Luo X, Deng J, Pan Y, Liang H. Overexpression of SMYD3 and matrix metalloproteinase-9 are associated with poor prognosis of patients with gastric cancer. *Tumour Biol* 2015 Jan 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25627005 DOI: 10.1007/s13277-015-3077-z]

9 Chen SZ, Yao HQ, Zhu SZ, Li QY, Guo GH, Yu J. Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 9: 915-919 [PMID: 25621068 DOI: 10.3892/ol.2014.2768]

10 田永立, 夏宁俊. 胃癌腹膜转移的诊断及治疗. 国际肿瘤学杂志 2012; 39: 765-769

11 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]

12 Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, Yagi Y, Okamoto K, Tajima H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1445-1451 [PMID: 24204159 DOI: 10.2147/OTT.S51916]

13 姜磊. 趋化因子受体CXCR1、CXCR2、CCR7在胃癌腹膜转移中的表达及意义. 大连: 大连医科大学, 2011

14 Hiraki M, Kitajima Y, Sato S, Nakamura J, Hashiguchi K, Noshiro H, Miyazaki K. Aberrant gene methylation in the peritoneal fluid is a risk factor predicting peritoneal recurrence in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 330-338 [PMID: 20082478]

15 Fukuda K, Saikawa Y, Yagi H, Wada N, Takahashi T, Kitagawa Y. Role of integrin α1 subunits in gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Mol Med Rep* 2012; 5: 336-340 [PMID: 22021051 DOI: 10.3892/mmr.2011.642]

16 Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, Hölscher AH, Lordick F, Malfertheiner P, Messmann H, Meyer HJ, Palmqvist A, Röcken C, Schuhmacher C, Stahl M, Stuschke M, Vieth M, Wittekind C, Wagner D, Mönig SP. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2014 Sep 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25192931 DOI: 10.1007/s10120-014-0403-x]

17 Kim SJ, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park do J, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253: 407-415 [PMID: 19789243 DOI: 10.1148/radiol.2532082272]

18 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈克敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 多排CT对胃癌腹膜转移术前预测的单中心大宗病例研究. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 106-110

19 Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875-880 [PMID: 21738339 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.875]

20 许静, 裴莉敏, 唐平. 磁共振成像对中晚期胃癌术前TNM分期的临床应用价值. 中国实验诊断学 2013; 17: 1699-1701

21 Zhong L, Li L, Sun JH, Xu JR. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 159-164 [PMID: 16246223 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00224.x]

22 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]

23 Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 29-34 [PMID: 17334715 DOI: 10.1007/s10120-006-0406-3]

24 Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Law C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S38-S47 [PMID: 21667136 DOI: 10.1007/s10120-011-0047-z]

25 Shelat VG, Thong JF, Seah M, Lim KH. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4: 214-219 [PMID: 23293736 DOI: 10.4240/wjgs.v4.i9.214]

26 Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Miyashiro I, Motoori M, Shingai T, Gotoh K, Takahashi H, Noura S, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Ishikawa O. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 294-298

[PMID: 22389064 DOI: 10.1002/jso.23075]
27 Tourani SS, Cabalag C, Link E, Chan ST, Duong CP. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2015; 85: 69-73 [PMID: 23647832 DOI: 10.1111/ans.12197]
28 Wong J, Kelly KJ, Mittra A, Gonen M, Allen P, Fong Y, Coit D. Rt-PCR increases detection of submicroscopic peritoneal metastases in gastric cancer and has prognostic significance. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 889-896; discussion 896 [PMID: 22362071 DOI: 10.1007/s11605-012-1845-2]
29 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]
30 Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: current status and future perspective. *Surg Oncol* 2014; 23: 99-106 [PMID: 24721661 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.03.004]
31 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Okada K, Mori M, Doki Y. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3726-3731 [PMID: 21584835 DOI: 10.1245/s10434-011-1770-8]
32 Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 2010; 21: 67-70 [PMID: 19605503 DOI: 10.1093/annonc/mdp260]
33 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 148420 [PMID: 22900159 DOI: 10.1155/2012/148420]
34 Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H, Fushida S. Multidisciplinary approach for the treatment of gastric cancer. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2012; 1: 178-180 [DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2012.07.06]
35 朱正纲, 汤睿, 燕敏, 陈军, 杨秋蒙, 李琛, 姚学新, 张俊, 尹浩然, 林言箴. 术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 26-30
36 Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, Webb CC, Walker M, Toomey MA, Schrump D, Pandalai P, Stojadinovic A, Avital I. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014; 110: 275-284 [PMID: 25042700 DOI: 10.1002/jso.23633]
37 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
38 Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 661-665 [PMID: 16621433 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.007]
39 Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50: 5790-5794 [PMID: 2118420]
40 Jeung HC, Rha SY, Jang WI, Noh SH, Chung HC. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2002; 89: 460-466 [PMID: 11952588 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02048.x]
41 马国安. 5-氟尿嘧啶腹腔化疗在进展期胃癌术后的早期应用价值. 世界最新医学信息文摘 2013; 13: 7-8
42 Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 270-279 [PMID: 25038762 DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.270]
43 Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer* 2002; 5: 168-172 [PMID: 12378344 DOI: 10.1007/s101200200029]
44 Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242-246 [PMID: 19638909 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e]
45 Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 868-874 [PMID: 21189380 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0770]
46 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221 [PMID: 20473913 DOI: 10.1002/ijc.25423]
47 Kagawa S, Shigeyasu K, Ishida M, Watanabe M, Tazawa H, Nagasaka T, Shirakawa Y, Fujiwara T. Molecular diagnosis and therapy for occult peritoneal metastasis in gastric cancer patients.

World J Gastroenterol 2014; 20: 17796-17803 [PMID: 25548478 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17796]

48 Hallaj-Nezhadi S, Dass CR, Lotfipour F. Intraperitoneal delivery of nanoparticles for cancer gene therapy. *Future Oncol* 2013; 9: 59-68 [PMID: 23252564 DOI: 10.2217/fon.12.171]

49 Bae WK, Park MS, Lee JH, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Kim DE, Ko HM, Cho CS, Park IK, Chung IJ. Docetaxel-loaded thermoresponsive conjugated linoleic acid-incorporated poloxamer hydrogel for the suppression of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Biomaterials* 2013; 34: 1433-1441 [PMID: 23174142 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.077]

50 Wu FL, Li RT, Yang M, Yue GF, Wang HY, Liu Q, Cui FB, Wu PY, Ding H, Yu LX, Qian XP, Liu BR. Gelatinases-stimuli nanoparticles encapsulating 5-fluorouridine and 5-aza-2'-deoxycytidine enhance the sensitivity of gastric cancer cells to chemical therapeutics. *Cancer Lett* 2015; 363: 7-16 [PMID: 25592042 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2854

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2854-2859
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展

任玉萍, 熊 艳, 刘小彭, 白爱平

背景资料
胆碱能抗炎通路可以通过刺激迷走神经释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与相应受体结合, 抑制炎症反应. 目前, 炎症和炎症相关性疾病是当今医学的挑战, 患者花费较高且预后效果较差, 利用胆碱能抗炎通路治疗此类疾病可能为患者开辟一条新的途径.

任玉萍, 熊艳, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
刘小彭, 中山大学第三附属医院泌尿外科 广东省广州市 510630
白爱平, 副教授, 主要从事消化系免疫与炎症方面研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470828, 81270472, 81170564
江西省教育部科技基金资助项目, No. GJJ13138
江西省自然科学基金资助项目, No. 20142BAB205048
作者贡献分布: 本文由任玉萍、熊艳及刘小彭完成; 白爱平审校.
通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com
收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-04-09
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases

Yu-Ping Ren, Yan Xiong, Xiao-Peng Liu, Ai-Ping Bai

Yu-Ping Ren, Yan Xiong, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Xiao-Peng Liu, Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470828, 81270472 and 81170564; Science and Technology Program of Education Department of Jiangxi Province, No. GJJ13138; and Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20142BAB205048
Correspondence to: Ai-Ping Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com
Received: 2015-03-14 Revised: 2015-04-09
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract
Upon stimulation, vagus nerves release acetylcholine in local tissues, which can regulate immune cell function and inflammatory responses, operationally through alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor. This process is termed cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP). It has been shown that CAP exhibits physical functions, and also contributes to the progression of a variety of gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease, esophagitis, allergic intestine inflammation, peptic ulcer, colitis, and hepatitis. This review discusses the physical function of CAP, as well as its pivotal role in the development of gastrointestinal diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholinergic anti-inflammatory pathway; Vagus nerve; Acetylcholine; Gastrointestinal diseases

Ren YP, Xiong Y, Liu XP, Bai AP. Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2854-2859
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2854.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2854

摘要
胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)是一种神经-免疫调节通路, 即在免疫信号刺激下, 传出迷走神经释放乙酰胆碱, 通过与α7烟碱型乙酰胆碱受体结合, 调节免疫细胞功能并抑制机体炎症反应. 研究证实胆碱能抗炎通路具有强大的生理功能, 并且与许多胃肠道疾病如炎症性肠病、食管炎、过敏性肠炎、消化性溃疡、结肠炎、肝炎等的进展密切相关, 本文着重介绍胆碱能抗炎通路的生理功能及其对胃肠病的干预价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

同行评议者
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

关键词: 胆碱能抗炎通路; 迷走神经; 乙酰胆碱; 胃肠病

核心提示: 胆碱能抗炎通路是一种神经-免疫调节通路, 即在免疫信号刺激下, 传出迷走神经可以释放乙酰胆碱, 通过与α7烟碱型乙酰胆碱受体结合, 调节免疫细胞功能、抑制机体炎症反应.

任玉萍, 熊艳, 刘小彭, 白爱平. 胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2854-2859 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2854.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2854

0 引言

正常情况下, 胃肠道通过神经体液调节及自身器官功能的正常运行来行使其摄取、转运、消化、吸收和排泄等重大生理功能. 一旦这种稳态被破坏, 胃肠道就会出现一系列疾病[1]. 过去的研究较多关注体液因素对胃肠病的影响, 近年来神经系统的免疫调节逐渐成为研究热点. 其中迷走神经及其递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)所构成的胆碱能抗炎通路在改善胃肠道疾病方面具有重要作用[2,3], 受到医学界广泛重视. 故本文对胆碱能抗炎通路的神经生理机制及其在胃肠病中的治疗作用作一综述.

1 胆碱能抗炎通路

2000年, Borovikova等[4]提出“胆碱能抗炎通路”的概念, 为解开神经抗炎提供了新的思路. 其机制为大脑识别传入迷走神经传来的信号, 刺激迷走神经末梢释放ACh , 与巨噬细胞和其他细胞上表达的α7烟碱型ACh受体(α7 nicotinic acetylcholine receptors, α7nAChR)结合, 作用于下游JAK2/STAT3、MAPK/NF-κB等信号通路, 抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等炎症细胞因子, 从而发挥抗炎作用[5,6].

1.1 迷走神经 迷走神经属于自主神经系统, 其节前纤维为胆碱能神经纤维, 节后纤维大部分为胆碱能神经纤维, 过去对迷走神经的认识局限于保护机体、休整恢复、促进消化和积蓄能量[7,8], 近几年研究[9]发现刺激迷走神经可以通过传递胆碱能信号降低炎症细胞因子水平, 抑制全身性或局部的炎症反应.

1.1.1 传入迷走神经与信号转导: 传入迷走神经在免疫信息向神经信号的转换和传递中起重要作用. 神经学解剖发现选择性切断传入迷走神经时, 大脑中被肠道炎症激活的c-fos的表达减弱[10], 研究[11]也发现小鼠管腔内的空肠弯曲杆菌和伤寒沙门氏菌对孤束核神经元的激活必须依赖完好无损的传入迷走神经. 目前认为应激产生的炎症细胞因子浓度升高, 充当信号因子, 通过刺激传入迷走神经可以形成神经冲动, 完成免疫信号向脑的传递.

1.1.2 传出迷走神经与抗炎: 传出迷走神经可以通过调节炎症细胞因子实现抗炎作用[12,13], 但传出迷走神经与肠道免疫系统之间的关系仍然存在争议, 近来的研究[14,15]通过标记传出迷走神经发现传出迷走神经与脾脏内的巨噬细胞无直接联系, 而是通过胆碱能神经或肠神经间接调控肠道内的巨噬细胞, 认为传出迷走神经调控巨噬细胞是独立于脾脏的, 而Vida等[16]的研究则认为在致命性的炎症反应中, 传出迷走神经可以与脾神经连接, 刺激脾内去甲肾上腺素的释放, 抑制巨噬细胞内炎症细胞因子的产生, 即迷走神经和交感神经通过α7nAChR进行连接共同完成机体的抗炎.

1.2 ACh ACh是胆碱的乙酰脂, 是体内重要的神经递质, 可以通过与ACh受体(acetylcholine receptors, AChR)结合抑制TNF、IL-1、IL-6等炎性细胞因子释放发挥抗炎作用[17]. TNF是一种多功能的炎症细胞因子, 主要由巨噬细胞和单核细胞产生, 是导致组织损伤的关键启动因子. Lv等[18]的研究发现含ACh转移酶的RAW264.7细胞中ACh的分泌增加, 而TNF的含量显著降低, 指出ACh可以降低RAW264.7细胞中TNF水平. IL是细胞损伤或感染时介导急性时相反应的一类多肽, 具有广泛的免疫学活性, 在炎症反应中起重要作用. 研究[3]发现抑制ACh分解, 可以降低5%醋酸诱导的实验性结肠炎中IL-1β的水平, 防止组织损伤. 以上表明ACh可以通过适当调节炎症介质的表达, 减轻炎症反应.

1.3 AChR 根据药理学特性, AChR可以分为两类: M受体和N受体[19], ACh与两类受体结合可以产生不同的生物学效应, 其中ACh的抗炎作用主要通过与N型受体结合介导.

α7nAChR作为N型AChR的亚型之一, 在胆碱能抗炎通路发挥重要作用[20,21]. 我们的研

研发前沿
胆碱能抗炎通路不仅在胰腺炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等疾病中发挥重要作用. 近来的研究发现胆碱能抗炎通路在其他胃肠道疾病也发挥重要作用, 能否通过刺激迷走神经或研发类胆碱药物为胃肠病患者提供新的治疗方法是目前研究的重中之重.

相关报道
Zhang的研究中首次提出激活M4受体可以通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥抗炎作用, 提示大家胆碱能抗炎通路不应局限于目前已知的途径, 其他抗炎机制仍需要不断探索.

创新盘点

本文从胆碱能抗炎通路的作用机制及与疾病的关系方面对胆碱能抗炎通路的免疫调节作用进行了说明, 分析了近年来国内外对胆碱能抗炎通路免疫调节作用的研究进展, 探讨了胆碱能抗炎通路今后的研究发展方向及临床用途, 加深了对胆碱能抗炎通路的认识.

究[22]发现α7nAChR激动剂八角枫碱(alamarine, AN)能够明显抑制三硝基苯磺酸诱导的实验性结肠炎的炎症反应, Zhang等[23]在研究中也指出α7nAChR激动剂LXM-10可以显著改善弗氏完全佐剂诱导的大鼠关节炎症状, 给予α7nAChR拮抗剂甲基牛扁碱后其在急慢性关节炎中的抗炎作用减弱. 以上研究表明α7nAChR在调控炎症反应中起着不可替代的作用, 是抑制炎症反应的重要目标, 对α7nAChR的进一步研究可能为临床治疗免疫相关性疾病提供新的靶点[24]. Zhang等[23]的研究中也首次提出激活M4受体可以通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥抗炎作用, 指出胆碱能抗炎通路不止局限于目前已知的途径, 其他抗炎机制仍需要不断探索.

2 胆碱能抗炎通路与胃肠道疾病

2.1 胆碱能抗炎通路与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)专指病因不明的炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病因和发病机制尚未完全明确, 已知免疫系统异常反应在IBD的发病中起重要作用[25,26], 而目前关于IBD与神经免疫调节关系的研究较少, 下面以尼古丁(α7nAChR激动剂)为例探讨胆碱能抗炎通路在IBD中的作用.

尼古丁可以改善UC, 加重CD. 早在2005年就有学者[27]提出尼古丁可以降低活动性结肠炎的急性神经肌肉症状, 随后的研究[28]发现尼古丁有镇痛作用, 可以缓解肠道痛苦和不适, 在降低IL-1、IL-8水平、减轻肠道炎症反应中发挥重要作用[29,30], 而对IBD患者的问卷反馈则发现尼古丁增加了CD的发病风险[31], 近年的研究发现长期使用塞马莫德(与尼古丁同为α7nAChR激动剂)却可以起到改善中重度CD的效果[32], 提示比较尼古丁与塞马莫德在胆碱能抗炎机制中的区别, 可能为CD患者的治疗找到有效方法.

胆碱能抗炎通路的其他组成部分对IBD的调节也有重要价值. Sun等[6]发现刺激迷走神经可以降低TNBS诱导的实验性结肠炎小鼠的疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠黏膜损伤指数(colonic mucosa damage index, CMDI), 改善结肠黏膜损伤, 研究发现抑制ACh的分解也可以减少α7nAChR介导的炎症细胞因子的释放, 改善DSS诱导的实验性结肠炎[33]. 以上实验表明迷走神经、ACh、AChR等构成的胆碱能抗炎通路可以参与IBD的调节.

2.2 胆碱能抗炎通路与胃肠道其他疾病 有文献显示胆碱能抗炎通路不仅与炎症性肠病有关, 也参与胃肠道的其他疾病.

氧化应激可以导致慢性炎症. Ruan等[34]在实验中发现给予石杉碱甲联合*D*-半乳糖处理的大鼠与单一注射*D*-半乳糖的大鼠相比, 明显降低了肝脏功能障碍及氧化应激损伤. 得出石杉碱甲可以通过抑制ACh酯酶, 增加ACh含量, 显著减少*D*-半乳糖诱导的肝脏活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成及氧化损伤, 抑制炎症反应, 对肝脏起到潜在的保护作用.

胰腺炎是一种常见的急腹症, 同时也是存在病死率的一种疾病, 为探究新的治疗方法, 许多学者研究了胆碱能抗炎通路与胰腺炎之间的关系, 通过刺激迷走神经或给予α7nAChR激动剂发现可以显著降低胰腺炎小鼠的TNF、IL-1、IL-6等炎症细胞因子水平, 明显改善胰腺炎症状及胰腺功能, 进一步证实激活胆碱能抗炎通路在一定程度上可以用于胰腺炎的治疗[35,36].

张静等[37]在实验中发现电刺激迷走神经可以在一定程度上减轻由盐酸-胃蛋白酶刺激引起的大鼠食管损伤, 抑制炎症细胞因子TNF、IL-6等, 而在双侧颈部迷走神经切断后, 大鼠食管损伤程度加重, 炎症细胞因子水平显著升高, 得出胆碱能抗炎通路在大鼠急性食管炎的调控过程中起保护作用.

胃溃疡是一种多发病、常见病, 大量研究认为胃部的组织失去保护或者屏障与胃溃疡的进展密切相关, Fujisawa等[38]在实验中用消炎痛诱导小鼠急性胃溃疡, 发现给予莫沙比利后可以改善消炎痛诱导的小鼠胃黏膜损害, 而选择性的抑制α7nAChR后则会减弱其作用, 表明莫沙比利保护胃黏膜、改善急性胃溃疡的作用可能来自于胆碱能抗炎通路的激活.

此外, 胆碱能抗炎通路在改善术后肠梗阻[39]、肠缺血后再灌注损伤[40]、过敏性腹泻[41]中也发挥重要作用, 对今后临床中免疫相关性胃肠道疾病的治疗具有指导意义.

3 胆碱能抗炎通路在胃肠道外的应用

胆碱能抗炎通路除可能用于以上疾病的治疗外, 其通过调节免疫反应, 可以作用于其他免疫相关性疾病. 近来研究发现胆碱能抗炎通路

不仅在帕金森病(Parkinson's disease, PD)[42]、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)[43]等神经疾病的治疗中有一定临床价值, 也可以减弱受体器官移植后产生的排斥反应, 对今后开展器官移植具有深远意义[44]. 此外, 胆碱能抗炎通路还与改善心肌缺血后血管功能障碍[45]、过敏性哮喘[46]、慢性膀胱炎[47]、类风湿性关节炎[48]、脑缺血再灌注损伤[49]、休克[50]、肥胖[51]、败血症[52]等诸多疾病的进展密切相关.

4 结论

炎症和炎症相关性疾病是当今医学的重大挑战, 目前研究认为胆碱能抗炎通路在炎症相关的胃肠病的器官保护及对抗过度炎症和免疫反应方面具有一定临床意义, 刺激迷走神经或研究开发安全有效的拟胆碱药物可能为胃肠病患者提供一条新的治疗手段或干预措施, 我们有理由相信胆碱能抗炎通路是未来干预胃肠病的重要发展方向.

应用要点

本文提出胆碱能抗炎通路的免疫调节作用在大量疾病治疗中的可能用途, 但目前尚无确切的临床应用资料, 在将胆碱能通路的免疫作用应用于临床前, 仍需要进一步深入的研究.

5 参考文献

1 Kahle LE, Kelly PV, Eliot KA, Weiss EP. Acute sodium bicarbonate loading has negligible effects on resting and exercise blood pressure but causes gastrointestinal distress. *Nutr Res* 2013; 33: 479-486 [PMID: 23746564 DOI: 10.1016/j.nutres.2013.04.009]

2 Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut* 2013; 62: 1214-1222 [PMID: 23023166 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302550]

3 Kolgazi M, Uslu U, Yuksel M, Velioglu-Oguncc A, Ercan F, Alican I. The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chem Biol Interact* 2013; 205: 72-80 [PMID: 23810507 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.06.009]

4 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541]

5 Chatterjee PK, Al-Abed Y, Sherry B, Metz CN. Cholinergic agonists regulate JAK2/STAT3 signaling to suppress endothelial cell activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297: C1294-C1306 [PMID: 19741199 DOI: 10.1152/ajpcell.00160.2009]

6 Sun P, Zhou K, Wang S, Li P, Chen S, Lin G, Zhao Y, Wang T. Involvement of MAPK/NF-κB signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One* 2013; 8: e69424 [PMID: 23936328 DOI: 10.1371/journal.pone.0069424]

7 Burden WR, O'Leary JP. The vagus nerve, gastric secretions, and their relationship to peptic ulcer disease. *Arch Surg* 1991; 126: 259-264 [PMID: 1993001]

8 Strubbe JH, Prins AJ, Bruggink J, Steffens AB. Daily variation of food-induced changes in blood glucose and insulin in the rat and the control by the suprachiasmatic nucleus and the vagus nerve. *J Auton Nerv Syst* 1987; 20: 113-119 [PMID: 3312380]

9 Zhang R, Wugeti N, Sun J, Yan H, Guo Y, Zhang L, Ma M, Guo X, Jiao C, Xu W, Li T, Liu H, Ma Y. Effects of vagus nerve stimulation via cholinergic anti-inflammatory pathway activation on myocardial ischemia/reperfusion injury in canine. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2615-2623 [PMID: 25356117]

10 Cailotto C, Costes LM, van der Vliet J, van Bree SH, van Heerikhuize JJ, Buijs RM, Boeckxstaens GE. Neuroanatomical evidence demonstrating the existence of the vagal anti-inflammatory reflex in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 191-200, e93 [PMID: 22118533 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01824.x]

11 Riley TP, Neal-McKinney JM, Buelow DR, Konkel ME, Simasko SM. Capsaicin-sensitive vagal afferent neurons contribute to the detection of pathogenic bacterial colonization in the gut. *J Neuroimmunol* 2013; 257: 36-45 [PMID: 23481698 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.009]

12 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]

13 Krzyzaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G, Loomis W, Wolf P, Kennedy V, Putnam JG, Bansal V, Eliceiri B, Baird A, Coimbra R. Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis. *Surgery* 2011; 150: 379-389 [PMID: 21783215 DOI: 10.1016/j.surg.2011.06.008]

14 Cailotto C, Gomez-Pinilla PJ, Costes LM, van der Vliet J, Di Giovangiulio M, Némethova A, Matteoli G, Boeckxstaens GE. Neuro-anatomical evidence indicating indirect modulation of macrophages by vagal efferents in the intestine but not in the spleen. *PLoS One* 2014; 9: e87785 [PMID: 24489965 DOI: 10.1371/journal.pone.0087785]

15 Matteoli G, Gomez-Pinilla PJ, Nemethova A, Di Giovangiulio M, Cailotto C, van Bree SH, Michel K, Tracey KJ, Schemann M, Boesmans W, Vanden Berghe P, Boeckxstaens GE. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen. *Gut* 2014; 63: 938-948 [PMID: 23929694 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676]

16 Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L. α7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol* 2011; 186: 4340-4346 [PMID: 21339364 DOI: 10.4049/jimmunol.1003722]

17 Chernyavsky AI, Arredondo J, Skok M, Grando SA. Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 308-315 [PMID: 20004742 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.12.001]

18 Lv Y, Hu S, Lu J, Dong N, Liu Q, Du M, Zhang H. Upregulating nonneuronal cholinergic activity decreases TNF release from lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 873728 [PMID: 24733966 DOI:

名词解释

胆碱能抗炎通路: 大脑识别传入迷走神经传来的信号, 刺激迷走神经末梢释放ACh, 与巨噬细胞和其他细胞上表达的α7烟碱型ACh受体结合, 作用于下游JAK2/STAT3、MAPK/NF-κB等信号通路, 抑制肿瘤坏死因子、白介素-1、白介素-6等炎症细胞因子, 从而发挥抗炎作用.

10.1155/2014/873728]

19 Pohanka M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 2219-2238 [PMID: 22408449 DOI: 10.3390/ijms13022219]

20 Li J, Mathieu SL, Harris R, Ji J, Anderson DJ, Malysz J, Bunnelle WH, Waring JF, Marsh KC, Murtaza A, Olson LM, Gopalakrishnan M. Role of α7 nicotinic acetylcholine receptors in regulating tumor necrosis factor-α (TNF-α) as revealed by subtype selective agonists. *J Neuroimmunol* 2011; 239: 37-43 [PMID: 21911260 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2011.08.007]

21 Kox M, Pompe JC, Peters E, Vaneker M, van der Laak JW, van der Hoeven JG, Scheffer GJ, Hoedemaekers CW, Pickkers P. α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor-α production and lung injury. *Br J Anaesth* 2011; 107: 559-566 [PMID: 21771746 DOI: 10.1093/bja/aer202]

22 白爱平, 郭媛, 吕农华, 陈江. 烟碱型乙酰胆碱受体α7激动剂减轻实验性结肠炎炎性反应. 中华消化杂志 2008; 28: 535-539

23 Zhang W, Sun Q, Gao X, Jiang Y, Li R, Ye J. Anti-inflammation of spirocyclopiperazinium salt compound LXM-10 targeting α7 nAChR and M4 mAChR and inhibiting JAK2/STAT3 pathway in rats. *PLoS One* 2013; 8: e66895 [PMID: 23840548 DOI: 10.1371/journal.pone.0066895]

24 Bencherif M, Lippiello PM, Lucas R, Marrero MB. Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 931-949 [PMID: 20953658 DOI: 10.1007/s00018-010-0525-1]

25 Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55 [PMID: 25420450 DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4]

26 Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 241-259 [PMID: 23867945]

27 Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine--a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 536-544 [PMID: 16355159]

28 Costa R, Motta EM, Manjavachi MN, Cola M, Calixto JB. Activation of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor (α7 nAchR) reverses referred mechanical hyperalgesia induced by colonic inflammation in mice. *Neuropharmacology* 2012; 63: 798-805 [PMID: 22722030 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.004]

29 Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2150-2152 [PMID: 17465492]

30 van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, Sluiter WJ, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1199-1207 [PMID: 19170191 DOI: 10.1002/ibd.20884]

31 Pierce ES. Ulcerative colitis and Crohn's disease: is Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis the common villain? *Gut Pathog* 2010; 2: 21 [PMID: 21167058 DOI: 10.1186/1757-4749-2-21]

32 Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, Eliakim R, van der Woude CJ, Kornbluth A, Buchman AL, Bar-Meir S, Bokemeyer B, Goldin E, Maaser C, Mahadevan U, Seidler U, Hoffman JC, Homoky D, Plasse T, Powers B, Rutgeerts P, Hommes D. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2010; 59: 760-766 [PMID: 20551461 DOI: 10.1136/gut.2009.179994]

33 Ji H, Rabbi MF, Labis B, Pavlov VA, Tracey KJ, Ghia JE. Central cholinergic activation of a vagus nerve-to-spleen circuit alleviates experimental colitis. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 335-347 [PMID: 23881354 DOI: 10.1038/mi.2013.52]

34 Ruan Q, Liu F, Gao Z, Kong D, Hu X, Shi D, Bao Z, Yu Z. The anti-inflamm-aging and hepatoprotective effects of huperzine A in D-galactose-treated rats. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 89-97 [PMID: 23313706 DOI: 10.1016/j.mad.2012.12.005]

35 Xue P, Guo J, Yang XN, Huang W, Xia Q. Changes of neuronal acetylcholine receptor alpha 7 of peritoneal macrophage in experimental acute pancreatitis treated by Chaiqin Chengqi Decoction. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 770-775 [PMID: 24452489 DOI: 10.1007/s11655-013-1661-x]

36 Xue QM, Li N, Xue P, Wang CW, Wen Q. Therapeutic effects of electroacupuncture at ST36 acupoint on sodium-taurocholate-induced severe acute pancreatitis. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 695-700 [PMID: 23893236 DOI: 10.1007/s11655-013-1331-4]

37 张静, 谢鹏雁, 李慧, 帅晓玮, 王驰. 胆碱能抗炎通路对急性食管炎大鼠的保护作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2204-2210

38 Fujisawa M, Murata T, Hori M, Ozaki H. The 5-HT4 receptor agonist mosapride attenuates NSAID-induced gastric mucosal damage. *J Gastroenterol* 2010; 45: 179-186 [PMID: 20012106 DOI: 10.1007/s00535-009-0170-3]

39 The F, Cailotto C, van der Vliet J, de Jonge WJ, Bennink RJ, Buijs RM, Boeckxstaens GE. Central activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces surgical inflammation in experimental post-operative ileus. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 1007-1016 [PMID: 21371006 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01296.x]

40 Hu S, Du MH, Luo HM, Wang H, Lv Y, Ma L, Lin ZL, Shi X, Gaischek I, Wang L, Litscher G. Electroacupuncture at Zusanli (ST36) Prevents Intestinal Barrier and Remote Organ Dysfunction following Gut Ischemia through Activating the Cholinergic Anti-Inflammatory-Dependent Mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 592127 [PMID: 23662144 DOI: 10.1155/2013/592127]

41 Yamamoto T, Kodama T, Lee J, Utsunomiya N, Hayashi S, Sakamoto H, Kuramoto H, Kadowaki M. Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via α7 nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model. *PLoS One* 2014; 9: e85888 [PMID: 24454942 DOI: 10.1371/journal.pone.0085888]

42 Stuckenholz V, Bacher M, Balzer-Geldsetzer M, Alvarez-Fischer D, Oertel WH, Dodel RC, Noelker C. The α7 nAChR agonist PNU-282987 reduces inflammation and MPTP-induced nigral

dopaminergic cell loss in mice. *J Parkinsons Dis* 2013; 3: 161-172 [PMID: 23938346 DOI: 10.3233/JPD-120157]

43 Reale M, Di Nicola M, Velluto L, D'Angelo C, Costantini E, Lahiri DK, Kamal MA, Yu QS, Greig NH. Selective acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors reduce amyloid-β ex vivo activation of peripheral chemo-cytokines from Alzheimer's disease subjects: exploring the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 608-622 [PMID: 24359497]

44 Sadis C, Detienne S, Vokaer B, Charbonnier LM, Lemaître P, Spilleboudt C, Delbauve S, Kubjak C, Flamand V, Field KA, Goldman M, Benghiat FS, Le Moine A. The cholinergic anti-inflammatory pathway delays TLR-induced skin allograft rejection in mice: cholinergic pathway modulates alloreactivity. *PLoS One* 2013; 8: e79984 [PMID: 24278228 DOI: 10.1371/journal.pone.0079984]

45 Zhao M, He X, Bi XY, Yu XJ, Gil Wier W, Zang WJ. Vagal stimulation triggers peripheral vascular protection through the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 345 [PMID: 23519622 DOI: 10.1007/s00395-013-0345-1]

46 Murad HA, Hasanin AH. The anti-inflammatory effects of 1,1 dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP) compared to dexamethasone in a guinea pig model of ovalbumin induced asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2228-2236 [PMID: 25070830]

47 Dobrek Ł, Baranowska A, Thor PJ. The influence of oxazaphosphorines alkylating agents on autonomic nervous system activity in rat experimental cystitis model. *Acta Pol Pharm* 2013; 70: 1097-1105 [PMID: 24383333]

48 Syngle A, Verma I, Krishan P. Interleukin-6 blockade improves autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2015; 40: 85-88 [PMID: 24863079]

49 Jiang Y, Li L, Liu B, Zhang Y, Chen Q, Li C. Vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via endogenous cholinergic pathway in rat. *PLoS One* 2014; 9: e102342 [PMID: 25036185 DOI: 10.1371/journal.pone.0102342]

50 Rezende-Neto JB, Alves RL, Carvalho M, Almeida T, Trant C, Kushmerick C, Andrade M, Rizoli SB, Cunha-Melo J. Vagus nerve stimulation improves coagulopathy in hemorrhagic shock: a thromboelastometric animal model study. *J Trauma Manag Outcomes* 2014; 8: 15 [PMID: 25243020 DOI: 10.1186/1752-2897-8-15]

51 Cancello R, Zulian A, Maestrini S, Mencarelli M, Della Barba A, Invitti C, Liuzzi A, Di Blasio AM. The nicotinic acetylcholine receptor α7 in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. *Int J Obes* (Lond) 2012; 36: 1552-1557 [PMID: 22270376 DOI: 10.1038/ijo.2011.275]

52 Villegas-Bastida A, Torres-Rosas R, Arriaga-Pizano LA, Flores-Estrada J, Gustavo-Acosta A, Moreno-Eutimio MA. Electrical Stimulation at the ST36 Acupoint Protects against Sepsis Lethality and Reduces Serum TNF Levels through Vagus Nerve- and Catecholamine-Dependent Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 451674 [PMID: 25057275 DOI: 10.1155/2014/451674]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

文章选题具有一定的创新性, 逻辑严谨, 语言流利, 具有一定的可读性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2860

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2860-2867
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子α含量的影响

刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗 娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张 磊, 马岚青

刘雪芳, 袁渝萍, 罗娟, 董向前, 张磊, 马岚青, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省 昆明市 650032
成国祥, 张爱民, 刘思国, 陈建泉, 上海杰隆生物工程有限公司 上海市 200000
刘雪芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
云南省联合专项基金资助项目, No. 2012FB027
作者贡献分布: 此课题由马岚青设计; 研究过程有刘雪芳、成国祥、袁渝萍、张爱民、罗娟、刘思国、陈建泉、董向前、张磊及马岚青操作完成; 研究所需新药物由成国祥、张爱民、刘思国及陈建泉提供; 数据分析由刘雪芳完成; 论文写作由刘雪芳与马岚青完成.
通讯作者: 马岚青, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. malanqing@aliyun.com
电话: 0871-65324888
收稿日期: 2015-04-07 修回日期: 2015-04-27
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

背景资料
国外有少数研究观察了牛乳铁蛋白(bovine lactoferrin, bLF)抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的效果发现bLF能改善*H. pylori*感染所致的上消化系症状外, 还能提高三联疗法的根除率, 但针对人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)抗*H. pylori*的研究方面相关研究少, rhLF是否也具有协同抗生素提高*H. pylori*根除率有待进一步研究.

Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor-α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis

Xue-Fang Liu, Guo-Xiang Cheng, Yu-Ping Yuan, Ai-Min Zhang, Juan Luo, Si-Guo Liu, Jian-Quan Chen, Xiang-Qian Dong, Lei Zhang, Lan-Qing Ma

Xue-Fang Liu, Yu-Ping Yuan, Juan Luo, Xiang-Qian Dong, Lei Zhang, Lan-Qing Ma, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Guo-Xiang Cheng, Ai-Min Zhang, Si-Guo Liu, Jian-Quan Chen, Shanghai Jielong Bioengineering Corporation, Shanghai 200000, China
Supported by: Joint Special Fund of Yunnan Province, No. 2012FB027
Correspondence to: Lan-Qing Ma, Associate Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. malanqing@aliyun.com
Received: 2015-04-07 Revised: 2015-04-27
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore whether recombinant human lactoferrin (rhLF) plus triple therapy can increase the rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, reduce gastric mucosal inflammation, and inhibit vacuolating cytotoxin (VacA) mRNA expression.

METHODS: One hundred and ninety-two *H. pylori* ATCC43504 infected Babl/c mice with gastritis were randomly divided into four groups: A (rhLF + standard triple therapy), B (rhLF alone), C (standard triple therapy alone), and D (saline). *H. pylori* colonization of the gastric mucosa was assessed by silver staining. Gastric mucosal inflammation was assessed by HE staining. Tumor necrosis factor (TNF)-α content was determined by ELISA. VacA mRNA expression was detected by RT-PCR.

RESULTS: Compared with group D, the rate of *H. pylori* colonization and gastric mucosal inflammation score decreased significantly in groups A, B, and C ($P < 0.05$). Compared with groups B and C, the rate of *H. pylori* colonization and gastric mucosal inflammation score decreased significantly in group A ($P < 0.05$). rhLF plus standard triple therapy significantly decreased gastric TNF-α content

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

(28.64 pg/mL ± 12.07 pg/mL *vs* 300.16 pg/mL ± 59.1 pg/mL, 54.96 pg/mL ± 15.02 pg/mL, 503.25 pg/mL ± 1.35 pg/mL, $P < 0.01$) and VacA mRNA expression ($P < 0.01$) compared with groups B, C and D.

CONCLUSION: rhLF combined with triple therapy can improve *H. pylori* eradication rate, reduce gastric mucosal inflammation possibly by inhibiting proinflammatory factor release, and effectively inhibit VacA mRNA expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recombinant human lactoferrin; *Helicobacter pylori* infection; Tumor necrosis factor-alpha; Vacuolating cytotoxin

Liu XF, Cheng GX, Yuan YP, Zhang AM, Luo J, Liu SG, Chen JQ, Dong XQ, Zhang L, Ma LQ. Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor-α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2860-2867 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2860.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2860

摘要

目的: 本研究探讨重组人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)联合三联疗法是否能够提高小鼠胃幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率, 能否降低小鼠胃黏膜炎症反应, 初步揭示rhLF对*H. pylori*感染小鼠胃黏膜炎症的作用特点及相关机制.

方法: 192只Babl/c小鼠用*H. pylori* ATCC43504感染建立胃炎模型, 随机分为A组(标准三联+rhLF)、B组(rhLF)、C组(标准三联)、D组(生理盐水), 小鼠胃黏膜采用特殊银染评定*H. pylori*定植情况、HE染色镜检炎症积分值, 采用ELISA试剂盒测定胃组织匀浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α含量. 并通过RT-PCR方法检测各组药物对*H. pylori* ATCC43504的主要致病因子空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA) mRNA表达水平. 数据均有SPSS17.0软件分析.

结果: 与D组比较, A、B、C组小鼠胃黏膜特殊银染色镜检*H. pylori*定植率、HE染色镜检胃黏膜炎症积分明显降低($P<0.05$); 与B、C组比较, A组小鼠胃黏膜特殊银染色镜检*H. pylori*定植、HE染色镜检胃黏膜炎症积分明显降低($P<0.05$); A、B、C、D组胃组织匀浆中体内TNF-α含量分别为28.64 pg/mL±12.07 pg/mL、300.16 pg/mL±59.10 pg/mL、54.96 pg/mL±15.02 pg/mL、503.25 pg/mL±1.35 pg/mL; rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中TNF-α含量($P<0.01$), 与生理盐水组、标准三联组、rhLF组比较差异有统计意义. rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中VacA mRNA表达水平($P<0.01$), 与生理盐水组、标准三联组、rhLF组比较差异有统计意义.

结论: RhLF联合三联疗法能够提高*H. pylori*根除率; 降低胃黏膜炎症反应, 此作用可能与*rhLF*联合三联疗法能够降低促炎症因子释放有关. rhLF可有效抑制VacA mRNA表达, 提示rhLF具有下调*H. pylori*毒性的潜在作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重组人乳铁蛋白; 幽门螺旋杆菌感染; 肿瘤坏死因子α; 空泡毒素蛋白

核心提示: 本研究从空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)入手探讨人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)联合标准三联疗法能否提高幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率及干预*H. pylori*所致胃黏膜炎性损伤, 能否通过抑制VacA mRNA表达、肿瘤坏死因子α分泌影响*H. pylori*定植及对胃黏膜的炎性损伤, 从而为rhLF治疗*H. pylori*胃炎提供理论依据.

刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张磊, 马岚青. 重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子α含量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2860-2867 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2860.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2860

0 引言

根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)依赖于抗生素. 传统的三联疗法[两种抗生素+质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)]在出现*H. pylori*耐药的情况下不能达到≥80%的根除率, 即使针对*H. pylori*对克拉霉素高耐药率而使用氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星), 并没有因此提高根除率. 而寻找一种能够协同抗生素提高*H. pylori*根除率的非抗生素类药物或许能为提高*H. pylori*根除率提供新的思路.

*H. pylori*的致病性与其分泌的多种毒力因子有关, 包括: 细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-

研发前沿

空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α与*H. pylori*定植及感染所致胃黏膜炎性损伤密切相关. 研究报道rhLF对*H. pylori*有抑制作用. RhlF联合标准三联疗法是否能够提高*H. pylori*的根除率、保护胃黏膜, 及其作用是否与VacA、TNF-α是否有关, 是本研究的主要目的.

相关报道
研究发现乳铁蛋白具备特殊的抗菌及抗炎调节免疫的功能, 而重组乳铁蛋白与天然蛋白去N端糖基与铁饱和度不同外, 功能无太大差别. 服用后无任何不良作用, 现已广泛应用于食品、医疗领域.

associated gene A, CagA)、尿素酶(urease, Ure)、空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)等. 其中VacA是一种单独作用即可引起靶细胞发生空泡化、凋亡、骨架重排等病理改变, 最终导致宿主细胞死亡的毒性蛋白, 与胃、十二指肠的炎症性疾病密切相关. 选择重组人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)与*H. pylori* VacA作为研究对象, 在体内实验予以验证rhLF可联合标准三联疗法提高*H. pylori*根除率及可以抑制VacA的表达.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂Babl/c小鼠, SPF级, 体质量20 g±2 g, 共192只, 由昆明医科大学实验动物中心提供. 饲养于昆明医科大学实验动物中心. 室温控制在20 ℃-22 ℃, 相对湿度为65%-70%, 小鼠在自然光暗周期中饲养, 所用颗粒饲料和垫料均有昆明医科大学试验动物中心提供; rhLF由上海杰隆生物工程公司提供; *H. pylori*菌株(国际标准菌株ATCC43504, 上海交通大学附属仁济医院消化科陆红教授赠); *H. pylori*快速尿素酶试验试纸(广州贝思奇诊断试剂有限公司); 电子分析天平、低温离心机、VacA抗体(Santa sc-25790)、Actin(Santa, sc-1615)、Mouse肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α ELISA(欣博盛生物科技有限公司); PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(TAKARA, RR047A), SYBR®Premix Ex Taq™ Ⅱ(Tli RNaseH Plus)(TAKARA, RR820A).

1.2 方法

1.2.1 小鼠建模: (1)*H. pylori*胃炎建模: 氨苄青霉素+庆大霉素+阿奇霉素, 每天给予抗生素混合液0.5 mL/只灌胃, 1次/d, 连续5 d. 第5天, 小鼠禁食24 h, 禁饮4 h, 给予2%$NaHCO_3$ 0.2 mL灌胃, 1 h后给予*H. pylori*(含量10^9 cfu/mL)新鲜悬菌液1 mL灌胃, 禁食禁水2 h后给予营养液1 mL灌胃, 之后正常饮食. 隔天禁食12 h, 禁水4 h, 后给予2%$NaHCO_3$ 0.2 mL灌胃, 1 h后给予*H. pylori*(含量10^9 cfu/mL)新鲜悬菌液1 mL灌胃. 禁食禁水2 h, 给予营养液1 mL灌胃, 之后正常饮食. 如此重复4次; (2)造模成功指标: 快速尿素酶试验阳性, 胃黏膜组织HE染色镜检显示胃黏膜上皮细胞脱落并有炎性细胞浸润, 胃黏膜组织特殊银染色镜检显示*H. pylori*.

1.2.2 胃炎模型小鼠分组给药及标本提取: 所有*H. pylori*感染胃炎小鼠随机分为4组, 每组48只, A组联合治疗组: 每只小鼠给予阿莫西林(5.07 mg)+克拉霉素(2.54 mg)+奥美拉唑(0.10 mg)+rhLF(11 mg); B组rhLF组: 每只小鼠给予rhLF(11 mg); C组标准三联组: 每只小鼠给予给予阿莫西林(5.07 mg)+克拉霉素(2.54 mg)+奥美拉唑(0.10 mg); D组生理盐水组: 每只小鼠给予生理盐水; 给药2次/d, 连续7 d. 于最后1次灌胃后7 d, 小鼠禁食12 h, 采用颈椎脱臼法处死小鼠, 迅速取完整的胃组织(包括十二指肠、胃窦、胃体等), 用冷生理盐水冲洗胃内残留物; 一半胃黏膜组织用40 g/L甲醛溶液固定行HE染色和银染; 另一半组织装入EP管中, 放入液氮中, 迅速转至-80 ℃冰箱中.

1.2.3 标本处理: (1)胃组织匀浆液的处理: 准确称取组织质量, 按质量体积比加入9倍的生理盐水制成10%的组织匀浆, 2500 r/min, 离心10 min. 取上清液, EP管分装, -80 ℃保存备用待测; (2)石蜡切片制作: 组织在4%多聚甲醛固定24 h以上; 梯度乙醇脱水及二甲苯透明; 浸蜡包埋、自然冷却后修整蜡块置低温保存备用; 切片; 切片厚4-5 μm, 铺片, 60 ℃温箱中烤片.

1.2.4 观察指标: 一位病理学专家对每一张病理切片进行诊断评估. (1)胃黏膜组织HE染色镜检炎症程度评分积分值, 根据参考文献[1]. 从3个方面对胃炎组织损伤进行评分: 炎性细胞浸润: 无(0分), 炎性细胞较少(1分), 炎性细胞较多(2分), 炎性细胞密集(3分); 浸润深度: 炎性细胞局限于黏膜浅层不超过黏膜层1/3(1分), 炎性细胞浸润黏膜下层黏膜全层的2/3(2分), 炎性细胞浸润黏膜全层或肌层(3分); 破损程度: 无(0分), 上皮细胞层(1分), 黏膜固有层(2分), 黏膜肌层(3分); 将3方面分值相加作为炎性损伤总分值进行统计学分析; (2)胃黏膜组织特殊银染色镜检*H. pylori*定植: 阴性: 染色后组织内无*H. pylori*; 阳性: 染色后组织内可见胃黏膜表面及小凹内*H. pylori*; 轻度: 偶见*H. pylori*; 中度: 散在的*H. pylori*, 未聚集成簇; 重度: 大量*H. pylori*, 聚集成簇或片; (3)胃黏膜组织匀浆TNF-α含量测定: 采用酶联免疫法(ELISA)按照试剂盒操作方法进行. 测定前将试剂盒放置室温20 min, 所有试剂使用前轻轻摇匀. 稀释标准品为1000、500、250、125、62.5、

31.25、15.6 pg/mL; 空白孔加标准品&标本通用稀释液, 其余各孔中加标准品或者标本(100 μL/孔), 封板, 36 ℃孵箱孵育90 min; 准备生物素化抗体工作液; 洗板5次; 空白孔加生物素化抗体稀释液, 其余孔加生物素化抗体工作液(100 μL/孔), 封板, 36 ℃孵箱孵育60 min; 准备酶结合物工作液; 洗板5次; 空白孔加酶结合物稀释液, 其余孔加酶结合物工作液(100 μL/孔), 封板, 36 ℃孵箱避光孵育30 min; 洗板5次; 加入显色底物100 μL/孔, 36 ℃孵箱, 避光孵育15 min, 加入终止液100 μL/孔, 混匀后即可测量A_{450}值.

1.2.5 RT-PCR实验: 使用TRIzol试剂提取各组胃黏膜总RNA, 测定各样本的$A_{260\ nm}$和$A_{280\ nm}$, 选取$A_{260/280}$>1.8, RNA采用primeScript TMRT reagent kit with gDNA Eraser试剂盒, 进行反转录反应, 体系及方法具体参照试剂盒说明书进行. 按照SYBR:emoji:Premix Ex Taq™ Ⅱ试剂盒说明, 以cDNA为模板, 16S rRNA为内参, 分析VacA表达水平, VacA引物为: F: 5'-CCAACTTACCCACAAACACC-3', R: 5'-TAGCCAATTCAAACACGCTC-3', 产物长度265 bp, 应用ROCHE lightcycle 480 Ⅱ PCR反应程序, 获得扩增曲线取溶解曲线单峰所得cp值, 根据cp值, 并利用其△cp值进行定量, 得到处理组相对对照组PCR产物的浓度比值.

统计学处理 所有资料进行正态性检验, 符合正态分布的数据mean±SD表示, 多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐者LSD法和SNK法, 方差不齐者*Tamhane's* T2法: 非正态分布数据用中位数与四分位数间距[M(Q)]表示, 采用秩和检验. 所有数据使用SPSS17.0软件进行处理, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠*H. pylori*胃炎建模 胃黏膜组织快速尿素酶试验阳性, 胃黏膜组织HE染色镜检显示胃黏膜上皮细胞脱落并有炎性细胞浸润, 胃黏膜组织特殊银染色镜检显示有*H. pylori*(图1).

2.2 rhLF联合标准三联疗法对*H. pylori*根除作用 与D组比较, A、B、C 3组*H. pylori*定植率明显降低(P<0.05). 与B、C组比较, A组*H. pylori*定植率降低(P<0.05). 与B组比较, C组*H. pylori*定植率降低(P<0.05), 以上结果显示, rhLF联合标准三联疗法可以提高*H. pylori*根除率(表1, 图2).

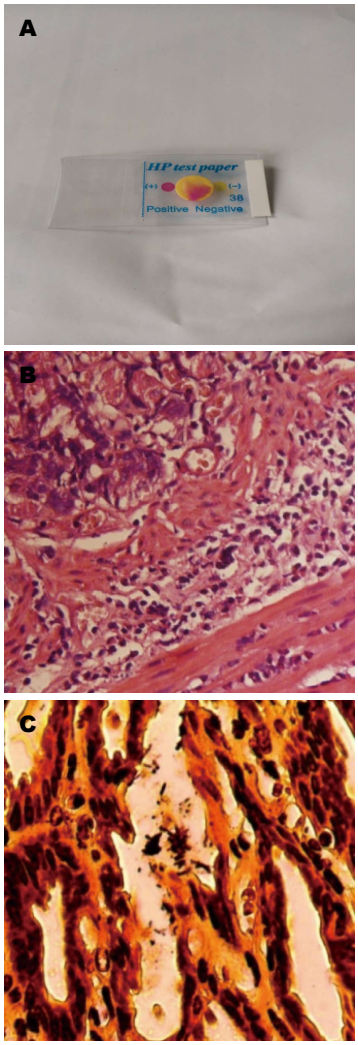


图 1 造模成功指标. A: 快速尿激酶实验阳性; B: 胃黏膜HE染色炎性细胞浸润(×600); C: 胃黏膜特殊银染色见*H. pylori*(×1500). *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

2.3 rhLF联合标准三联疗法对小鼠胃黏膜HE染色形态学影响变化 与A、B、C组比较, D组小鼠胃黏膜上皮出现明显的破损、脱落, 黏膜固有层腺体浅层被破坏, 有炎症细胞浸润, 胃黏膜炎症较重: 与B、C组比较, A组胃黏膜上皮细胞破损、脱落较少, 炎性细胞浸润较少. rhLF联合标准三联可以明显减小*H. pylori*对胃黏膜炎性损伤(图3).

2.4 rhLF联合标准三联疗法对小鼠胃黏膜HE染色炎症程度的积分影响 与D组比较, A、B、C 3组炎症程度积分明显降低[6(2) *vs* 0(0)、4(4)、2(4)](P<0.05); 与B组比较, A、C组炎症积分明显降低(P<0.05); 与C组比较, A组炎症积分明显降低(P<0.05). *H. pylori*灌胃建立模型, 胃黏膜炎性损伤重; rhLF联合标准三联疗法可以降低小鼠胃黏膜HE染色炎症程度的积分,

■应用要点
我们的研究证明rhLF联合标准三联疗法可以有效抑制*H. pylori*在小鼠胃黏膜的定植, 同时减轻小鼠胃黏膜炎症反应rhLF在治疗*H. pylori*感染相关消化系疾病方面具有一定的临床价值, 值得进一步研究.

名词解释
空泡毒素蛋白(VacA): 被认为是*H. pylori*主要毒力因子之一, 是一种单独作用即可引起靶细胞发生空泡化、凋亡、骨架重排等病理改变, 最终导致宿主细胞死亡的毒性蛋白.

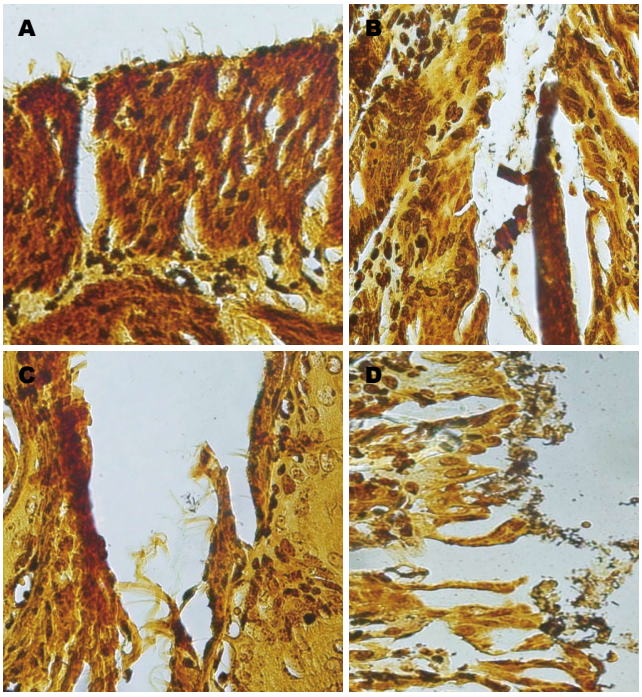


图 2 小鼠胃黏膜组织特殊银染色, 幽门螺旋杆菌感染情况(×600). A: 联合治疗组(无幽门螺旋杆菌); B: rhLF组(中度感染); C: 标准三联疗法组(轻度感染); D: 生理盐水组(重度感染). rhLF: 重组人乳铁蛋白.

表 1 各组幽门螺旋杆菌定植情况 (*n*)

定植情况	联合治疗	rhLF	标准三联疗法	生理盐水
阴性	37	37	20	0
轻度	8	8	8	5
中度	3	3	12	13
重度	0	0	8	30
合计	48	48	48	48

rhLF: 重组人乳铁蛋白.

减轻胃黏膜炎性损伤程度, 且减轻胃黏膜炎性损伤作用优于单独使用rhLF和标准三联疗法.

2.5 rhLF联合标准三联疗法对胃组织匀浆TNF-α含量影响 D组小鼠胃组织匀浆液TNF-α含量明显高于A、B、C组(503.25±1.35 *vs* 28.64±12.07、300.16±59.1、54.96±15.02)(P<0.01); A组小鼠胃组织匀浆液中TNF-α含量低于B、C组(P<0.01); B组小鼠胃组织匀浆液中TNF-α高于C组(P<0.01). rhLF联合标准三联疗法可以降低*H. pylori*感染小鼠胃组织匀浆TNF-α含量, 作用强于单独使用rhLF和标准三联疗法.

2.6 rhLF对*H. pylori*分泌的主要毒力因子VacA的mRNA影响 rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中VacA mRNA表达水平(P<0.01), 与B、C、D组相比差异有统计学意义(图4).

3 讨论

目前有多种抗*H. pylori*的三联或四联方案, 但*H. pylori*的根除率仍逐年下降, 传统标准三联疗法的根除率已低于或远低于80%[2,3]. 即使标准三联疗法的疗程从7 d延长至10 d或14 d, 根除率仅能提高约5%[4]. 随着根除失败, *H. pylori*对抗生素的耐药率逐年增加[5], *H. pylori*对抗生素的耐药已成为根除失败的主要原因[6,7]. 乳铁蛋白(lactoferrin, LF)属转铁蛋白家族成员, 具抗炎症反应、免疫调节和铁离子结合功能, LF被认为是一种天然免疫因子和广谱抗菌剂[8]. 国外有少数研究观察了牛乳铁蛋白(bovine lactoferrin, bLF)抗*H. pylori*的效果, bLF除了能改善*H. pylori*感染所致的上消化系症状外, 还能提高三联疗法的根除率[9-11]. 在人乳铁蛋白抗*H. pylori*的研究方面, Miehlke等[12]的体外实验发现rhLF对13株临床分离*H. pylori*中的8株具有时间-剂量依赖性抑制作用, 但未进行体内试验. 而我们的研究通过建立*H. pylori*感染小鼠模型进行关于rhLF的体内试验, 试验表明rhLF联合标准三联疗法对减少*H. pylori*定植效果优于单独使用标准三联疗法, 而单独使用rhLF对*H. pylori*的定植也有一定的影响, 同时发现rhLF联合标准三联疗法较单独使用三联疗法对VacA mRNA抑制作用强, 而单独使用rhLF对VacA mRNA抑制作用虽弱于rhLF联合标准三联疗法、标准三联疗法, 但是较未使用任何药物处理的模型组有一定的抑制作用. *H. pylori*感染胃炎小鼠胃组织时通过毒力作用使黏液层不完整形成特征性的空泡, 破坏胃组织第一

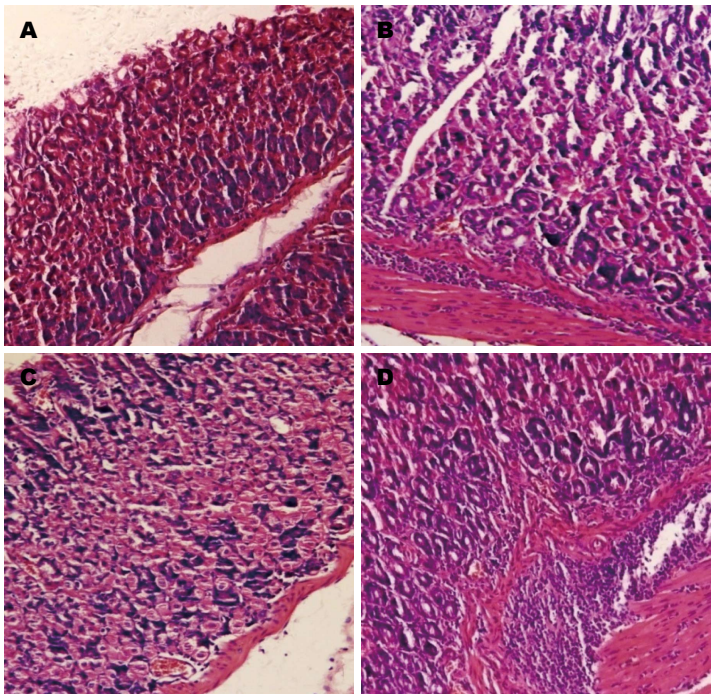


图 3　小鼠胃黏膜HE染色, 镜检形态学(×300). A: 联合治疗组(无炎症); B: rhLF组(中度炎症); C: 标准三联疗法组(轻度炎症); D: 生理盐水组(重度炎症). rhLF: 重组人乳铁蛋白.

同行评价

本研究通过*H. pylori*感染Babl/c小鼠, 建立*H. pylori*感染胃黏膜炎症模型, 采用rhLF干预, 探讨并证实乳铁蛋白体内抗炎抗*H. pylori*的作用, 具有潜在的临床价值.

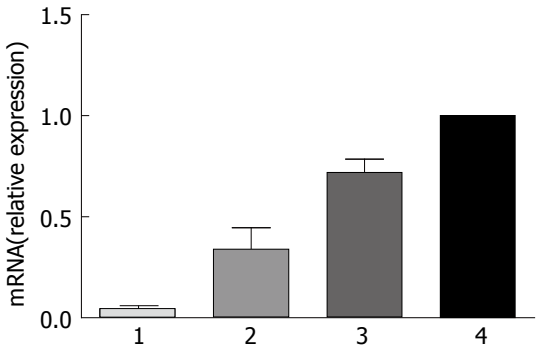


图 4　各实验组中*H. pylori* VacA mRNA表达水平. 1: 标准三联疗法联合rhLF; 2: 标准三联疗法; 3: rhLF组; 4: 模型组. *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; rhLF: 重组人乳铁蛋白.

道保护屏障. 胃黏膜上皮细胞通过紧密连接和其他细胞间结构形成的经上皮阻力防御*H. pylori*侵袭[13]. 而*H. pylori*的主要毒力因子VacA在酸性环境下被激活和顶端插入, 胃上皮细胞的经上皮阻力迅速降低并在几天内维持这种状态[14]. 同样, 胃黏膜上皮细胞旁的通透力增加, 小的有机物及Fe^{3+}、Ni^{2+}等离子增加[15]. 为*H. pylori*在胃黏膜生长提供必要的营养物质[14,16]. rhLF联合标准三联疗法可能通过较强的抑制*H. pylori* VacA mRNA表达, 而提高*H. pylori*根除.

*H. pylori*感染时嗜中性粒细胞及单核炎性细胞浸润胃黏膜[17-19], 同时*H. pylori*的蛋白质成分能够牵引并激活嗜中性粒细胞及其他炎性细胞[20]. 而*H. pylori*相关的炎症主要有辅助性T细胞1亚型(T helper 1 type, TH1)介导, TH1强烈介导TNF-α[21,22]. TNF-α通过上调中性粒细胞及内皮细胞上黏附分子的表达引起中性粒细胞移动, 诱导中性粒细胞黏附和白细胞穿出血管壁. 造成胃黏膜内皮细胞损伤使胃黏膜血流减少, 造成胃黏膜损伤[23]. 有研究[24,25]证明, VacA能上调巨噬细胞(MΦ)分泌TNF-α. MΦ活化后能产生TNF-α等前炎症细胞因子, 增强其吞噬、杀伤等活性, 促进他释放炎性蛋白和炎症介质, 直接参与炎性反应. 加重胃黏膜炎症, *H. pylori*感染时可以诱导胃上皮细胞增生[26], 使局部细胞因子TNF-α产生增加[27]; 体内外试验中均已证实在*H. pylori*感染时TNF-α作为一种对增生与凋亡不平衡免疫应答信号, 可以引起胃上皮细胞过度凋亡[28,29]. 另外, *H. pylori*感染后能激活B淋巴细胞中的细胞核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)[30], NF-κB的激活能诱导其炎症相关因子如TNF-α等的过度表达, 而TNF-α又能激活NF-κB, 导致持续放大的炎症反应. Kim等[31]发现VacA能通过激活NF-κB促进嗜酸性细胞释放趋化因子. 本研究发现rhLF联合标准三联疗法可以明显减轻胃黏膜炎性细胞的浸润, 其作用效果优于单独使用标准三联疗法, 而单独使用rhLF虽效果不如联合治疗组及标准三联疗法组, 但较未经治疗的小鼠胃黏膜炎性细胞浸润明显减少. 证明rhLF可以减轻胃黏膜的炎症程度, 而rhLF联

合标准三联疗法可显著减轻胃黏膜炎症程度. 同时我们的研究显示rhLF联合标准三联疗法有效地降低*H. pylori*感染时胃黏膜TNF-α含量, 其作用效果强于标准三联疗法, 这有可能是rhLF联合标准三联疗法减少TNF-α含量, 减少了TNF-α激活NF-κB, 从而减轻小鼠胃黏膜炎症反应.

总之, 我们的研究证明了rhLF联合标准三联疗法可以有效抑制*H. pylori*在小鼠胃黏膜的定植, 同时减轻小鼠胃黏膜炎症反应, 但由于小鼠体积小, 标本量少, 我们的试验并未完全阐述rhLF联合标准三联疗法能够提高*H. pylori*根除率及减轻胃黏膜炎症反应的机制, 对此需进一步展开研究, rhLF在治疗*H. pylori*感染相关消化系统疾病方面具有一定的临床价值, 值得进一步研究.

4 参考文献

1 Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata N, Yano M, Saitoh Y. Etiological involvement of Helicobacter pylori in "reflux" gastritis after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2130-2134 [PMID: 8855735]

2 Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010; 11: 313-318 [PMID: 20883428 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x]

3 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]

4 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

5 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 517-518

6 Gu Q, Xia HH, Wang JD, Wong WM, Chan AO, Lai KC, Chan CK, Yuen MF, Fung FM, Wong KW, Lam SK, Wong BC. Update on clarithromycin resistance in Helicobacter pylori in Hong Kong and its effect on clarithromycin-based triple therapy. *Digestion* 2006; 73: 101-106 [PMID: 16788304 DOI: 10.1159/000094040]

7 Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887 DOI: 10.1128/CMR.00033-06]

8 Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009; 91: 19-29 [PMID: 18573312 DOI: 10.1016/j.biochi.2008.05.015]

9 Di Mario F, Aragona G, Bò ND, Ingegnoli A, Cavestro GM, Moussa AM, Iori V, Leandro G, Pilotto A, Franzè A. Use of lactoferrin for Helicobacter pylori eradication. Preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 396-398 [PMID: 12702979 DOI: 10.1097/00004836-200305000-00006]

10 Okuda M, Nakazawa T, Yamauchi K, Miyashiro E, Koizumi R, Booka M, Teraguchi S, Tamura Y, Yoshikawa N, Adachi Y, Imoto I. Bovine lactoferrin is effective to suppress Helicobacter pylori colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Chemother* 2005; 11: 265-269 [PMID: 16369731 DOI: 10.1007/s10156-005-0407-X]

11 Di Mario F, Aragona G, Dal Bó N, Cavallaro L, Marcon V, Olivieri P, Benedetti E, Orzès N, Marin R, Tafner G, Chilovi F, De Bastiani R, Fedrizzi F, Franceschi M, Salvat MH, Monica F, Piazzi L, Valiante F, Vecchiati U, Cavestro GM, Comparato G, Iori V, Maino M, Leandro G, Pilotto A, Rugge M, Franzè A. Bovine lactoferrin for Helicobacter pylori eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1235-1240 [PMID: 16611285 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02851.x]

12 Miehlke S, Reddy R, Osato MS, Ward PP, Conneely OM, Graham DY. Direct activity of recombinant human lactoferrin against Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2593-2594 [PMID: 8880527]

13 Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 1992; 72: 853-879 [PMID: 1438580]

14 Papini E, Satin B, Norais N, de Bernard M, Telford JL, Rappuoli R, Montecucco C. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by Helicobacter pylori vacuolating toxin. *J Clin Invest* 1998; 102: 813-820 [PMID: 9710450 DOI: 10.1172/JCI2764]

15 Pelicic V, Reyrat JM, Sartori L, Pagliaccia C, Rappuoli R, Telford JL, Montecucco C, Papini E. Helicobacter pylori VacA cytotoxin associated with the bacteria increases epithelial permeability independently of its vacuolating activity. *Microbiology* 1999; 145: 2043-2050 [PMID: 10463170 DOI: 10.1099/13500872-145-8-2043]

16 Montecucco C, Papini E, de Bernard M, Zoratti M. Molecular and cellular activities of Helicobacter pylori pathogenic factors. *FEBS Lett* 1999; 452: 16-21 [PMID: 10376670 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00652-3]

17 Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli AM, Capella C, Solcia E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of Helicobacter pylori gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1994 Suppl; 205: 11-21 [PMID: 7863237 DOI: 10.3109/00365529409091404]

18 Goodwin CS. Helicobacter pylori gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer: clinical and molecular aspects. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1017-1019 [PMID: 9402348 DOI: 10.1086/516077]

19 Yahiro K, Niidome T, Kimura M, Hatakeyama T, Aoyagi H, Kurazono H, Imagawa Ki, Wada A, Moss J, Hirayama T. Activation of Helicobacter

pylori VacA toxin by alkaline or acid conditions increases its binding to a 250-kDa receptor protein-tyrosine phosphatase beta. *J Biol Chem* 1999; 274: 36693-36699 [PMID: 10593974 DOI: 10.1074/jbc.274.51.36693]

20 Marchetti M, Aricò B, Burroni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of Helicobacter pylori infection that mimics human disease. *Science* 1995; 267: 1655-1658 [PMID: 7886456 DOI: 10.1126/science.7886456]

21 Mattapallil JJ, Dandekar S, Canfield DR, Solnick JV. A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute Helicobacter pylori infection in rhesus macaques. *Gastroenterology* 2000; 118: 307-315 [PMID: 10648459 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70213-7]

22 Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, Amati L, Caradonna L, Di Leo A. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by Helicobacter pylori (H. pylori). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 13-24 [PMID: 11322645 DOI: 10.1081/IPH-100102563]

23 Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2006; 6: 107-114 [PMID: 17061058 DOI: 10.1007/s10238-006-0104-9]

24 黎村艳, 张艳, 余敏君, 刘志杰, 于文. 幽门螺杆菌VacA通过激活NF-kB诱导巨噬细胞分泌及凋亡. 中华微生物学和免疫学杂志 2009; 29: 454-459

25 黎村艳, 张艳, 刘志杰, 余敏君, 于文. 幽门螺杆菌VacA N端在巨噬细胞中表达对其细胞因子分泌功能的影响. 微生物学报 2008; 48: 349-354

26 Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PW. Helicobacter pylori increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22 [PMID: 8566853 DOI: 10.1136/gut.38.1.19]

27 Lindholm C, Quiding-Järbrink M, Lönroth H, Hamlet A, Svennerholm AM. Local cytokine response in Helicobacter pylori-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 5964-5971 [PMID: 9826379]

28 Ierardi E, Di Leo A, Barone M, Marangi S, Burattini O, Panarese A, Margiotta M, Francavilla R, Panella C, Francavilla A, Cuomo R. Tumor necrosis factor alpha and apoptosis in Helicobacter pylori related progressive gastric damage: a possible mechanism of immune system involvement in epithelial turnover regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 203-211 [PMID: 12784913 DOI: 10.1081/IPH-120020470]

29 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to Helicobacter pylori infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor alpha and soluble Fas ligands. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 40-48 [PMID: 10672833 DOI: 10.1080/00365520750024515]

30 Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Helicobacter pylori activates NF-kappaB via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005; 175: 7162-7169 [PMID: 16301619 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7162]

31 Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, Chee YJ, Oh YK, Kim N, Jung HC, Song IS. Vacuolating cytotoxin in Helicobacter pylori water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca2+ influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF-kappaB activation. *Infect Immun* 2007; 75: 3373-3381 [PMID: 17452475 DOI: 10.1128/IAI.01940-06]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2868

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2868-2873
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响

王惠枫, 褚志凤, 高 远, 黄美红

背景资料
我国是胃癌的高发地区, 与现代社会中的不良饮食规律和生活习惯有关, 每年新增病例占全球42%. 手术治疗胃癌的复发率较高, 而长期使用化学药物联合治疗容易出现耐药性, 在临床治疗中造成了一定的困难. 甘草中的有效成分之一甘草甜素具有抗肿瘤的功效, 本文对甘草甜素对胃癌细胞BGC-823的增殖作用及其初步作用机制进行研究.

同行评议者
杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红, 上海市松江区方塔中医医院药剂科 上海市 201600
王惠枫, 主任药师, 主要从事胃肠道中药治疗的研究.
作者贡献分布: 王惠枫负责课题设计; 褚志凤与高远参与研究过程; 王惠枫与黄美红进行数据分析; 实验经费由王惠枫支出; 论文写作由黄美红完成.
通讯作者: 王惠枫, 主管药师, 201600, 上海市松江区中山东路39号, 上海市松江区方塔中医医院药剂科. lifeilf01@163.com
电话: 021-57839217
收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-04-27
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201600, China
Correspondence to: Hui-Feng Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, 39 Zhongshan East Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. lifeilf01@163.com
Received: 2015-04-13 Revised: 2015-04-27
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of glycyrrhizin on the proliferation of gastric cancer cell line BGC-823 and the underlying mechanism.

METHODS: BGC-823 cells were incubated with different concentrations of glycyrrhizin, and cell proliferation was examined by MTT assay. BGC-823 cells were then treated with 40 μmol/L glycyrrhizin, and cell cycle, adhesive capacity and migration were determined by flow cytometry, adhesion assay and transwell assay, respectively. The expression of β-catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was detected by Western blot.

RESULTS: Glycyrrhizin decreased BGC-823 cell proliferation in a dose-dependent manner, and inhibited cell cycle progression from G_1 phase to S phase ($P < 0.05$). After treatment with 40 μmol/L glycyrrhizin, cell adhesion and migration were inhibited ($P < 0.05$). Furthermore, the expression of β-catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Glycyrrhizin inhibits BGC-823 proliferation, adhesion and migration *via* the regulation of cell cycle, which may be related to the Wnt/β-catenin signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glycyrrhizin; BGC-823 cells; Proliferation; Wnt/β-catenin signaling pathway

Wang HF, Zhu ZF, Gao Y, Huang MH. Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2868-2873
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2868

摘要

目的: 探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其相关机制.

方法: 不同浓度甘草甜素培养后, 采用MTT法检测细胞增殖率; 流式细胞术检测细胞周期; 黏附实验和Transwell小室实验检测细胞

的黏附百分比和迁移的变化; 免疫印迹法检测β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平.

结果: 甘草甜素呈浓度依赖性抑制BGC-823细胞增殖, 并且抑制细胞从G_1期向S期的转变(P<0.05). 给予40 μmol/L甘草甜素处理BGC-823细胞后, 细胞黏附和迁移的能力减弱, 且β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平明显降低(P<0.05).

结论: 甘草甜素通过调控细胞周期抑制BGC-823细胞的增殖、黏附、迁移, 其作用机制可能与Wnt/β-catenin信号通路有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 甘草甜素; 胃癌细胞BGC-823; 增殖; Wnt/β-catenin信号通路

核心提示: 本研究结果显示, 甘草甜素可抑制胃癌细胞BGC-823细胞的增殖、黏附和迁移能力, 其作用机制可能与Wnt/β-catenin信号通路有关.

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红. 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2868-2873
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2868

0 引言

胃癌是全球发病率处于第4位的恶性肿瘤, 在肿瘤致死率中居第2位[1]. 亚洲日本、韩国和中国是胃癌高发国家[2], 其中男性是胃癌发病的高危人群, 具有早期诊断率低, 误诊率高, 治疗效果不理想的特点[3], 其发病与饮食不规律、酗酒等不良生活习惯有关. 胃癌位于中国恶性肿瘤发病率的第2位, 每年新增病例占全球的42%[4,5]. 因此, 胃癌是当前危害我国人民身体健康的重大疾病之一[6]. 目前手术是胃癌最有效的手段, 但复发率仍达到60%左右[7]. 随着多种化学药物联合治疗, 对胃癌的治疗取得阶段性的临床进展, 但由于化疗药物长时间使用易出现耐药性, 导致治疗难以继续, 寻找新的抗癌药物迫在眉睫.

甘草甜素(Glycyrrhizin)也称甘草酸, 是豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis Fisch*)根茎的有效成分之一, 甘草甜味的来源, 具有安全无毒性及良好的医疗保健的特点[8]. 除了作为甜味剂外, 甘草甜素还具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节和抗炎等多种药理作用[9-13]. 本实验将探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其可能的作用机制.

研发前沿
中草药用于治疗肿瘤是近来研究的热点, 甘草来源广泛, 甘草甜素对于肿瘤具有良好的效果, 但其对于胃癌BGC-823细胞增殖作用机制尚不明确, 还需进一步研究.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞BGC-823细胞购自上海生博生物医药科技有限公司; 甘草甜素购自南京泽朗医药科技有限公司; DMEM、Opti-MEM培养基购自Gibco公司; 胎牛血清购自Hyclone公司; CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; Transwell小室购自Costar公司; β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin抗体均购自Cell Signaling Technology公司; 其余试剂均为国产分析纯.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将BGC-823细胞株置于含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养, 每2-3 d换液1次. 将甘草甜素溶于DMSO中, 分别配制为10、20、40和80 mmol/L的工作液. 设空白对照组(Control), 细胞不给药处理; 溶剂对照组(Vehicle), 细胞中加入DMSO; 给药组A-D, 分别于2 mL培养基中加入2 μL甘草甜素工作液(比例1∶1000), 使其总浓度为10、20、40和80 μmol/L.

1.2.2 MTT法测定细胞增殖率: 收集各组对数期细胞, 并调整细胞悬液浓度, 取96孔板, 加入细胞悬液使密度为4000-5000个/孔. 给药后, 分别于12、24、36和48 h加入MTT溶液, 继续培养4 h, 吸去孔内培养液, 每孔加入DMSO 100 μL, 摇床震荡15 min, 在酶联免疫检测仪488 nm处, 以空白孔调零(不加细胞, 仅加入等量的DMEM培养基), 测量每孔的吸光度(A)值.

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期: 将处于生长对数期的各组细胞消化处理后, 800 r/min离心5 min, PBS洗涤2次, 800 r/min离心5 min, PBS重悬, 加入70 mL/L预冷无水乙醇, 4 ℃避光过夜. 1000 r/min离心7 min洗去乙醇, 加入碘化丙啶(PI), 避光孵育30 min, 记录于激发波长488 nm处荧光强度, 实验重复3次.

1.2.4 黏附实验: 取96孔板, 以无菌PBS配制30 μg/mL纤连蛋白(fibronectin, Fn), 每孔加入50 μL, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2的培养箱包被1 h, 无菌PBS洗涤2次, 每孔加入1%BSA, 置于培养箱封闭2 h. PBS清洗3次, 晾干. 收集处于生长对数期的各组细胞, 调整细胞浓度为

相关报道 已有报道甘草甜素具有广泛的抗癌活性, 能抑制乳腺癌、肝癌、前列腺癌和膀胱癌等细胞的生长, 并对其作用机制进行了研究, 其作用机制与甘草甜素诱导肿瘤细胞凋亡或抑制细胞增殖、侵袭迁移有关.

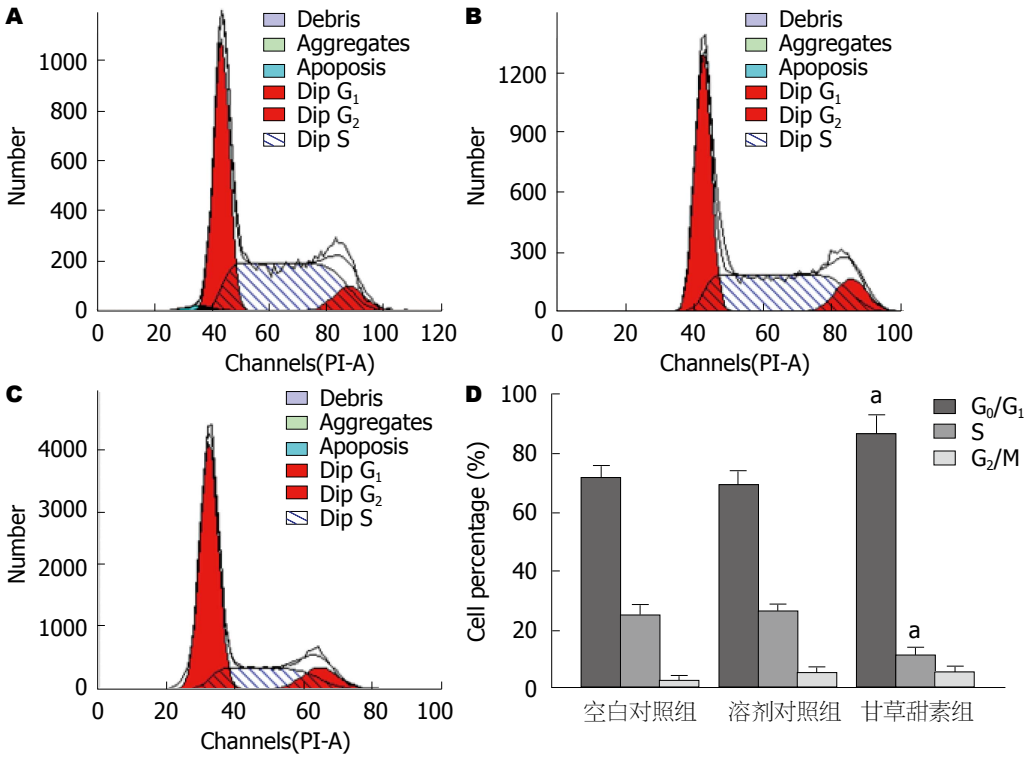


图 1 甘草甜素(40 μmol/L)对BGC-823细胞周期的影响. A: 空白对照组流式细胞图; B: 溶剂对照组流式细胞图; C: 40 μmol/L甘草甜素给药组流式细胞图; D: 各周期所占百分比统计图. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组.

5×10^5/mL, 以每孔100 μL加入预包被的培养板, 置于细胞培养箱分别静置20、40和60 min后, 吸取未黏附的细胞, 以无菌PBS清洗2次, 收集黏附细胞, 计算黏附百分率(黏附百分比 = 黏附细胞总数/接种细胞总数×100%).

1.2.5 Transwell迁移实验: 经相应处理后, 将各组细胞培养于无血清DMEM培养基中, 稀释, 消化细胞, 计数, 调整细胞浓度为2×10^4/100 μL; 将细胞悬液加入至Transwell小室的上室, 下室加入完全培养基, 培养24 h. 0.9%NaCl溶液漂洗, 用4%甲醛固定15 min, 结晶紫染色, 将上室有细胞的面贴玻璃, 倒置显微镜下观察并拍照, 计数.

1.2.6 免疫印迹法检测相关蛋白表达: 各组细胞经相应处理后, 离心收集细胞, 提取细胞总蛋白. 12%SDS-PAGE电泳, 电转至硝酸纤维素(NC)膜上, 封闭液封闭, 加入一抗4 ℃孵育过夜, TBST漂洗后加入相应二抗室温孵育2 h, TBST洗涤; 化学发光法显色, 胶片用凝胶成像系统扫描灰度值分析.

统计学处理 数据处理采用SPSS16.0统计软件, 实验结果采用mean±SD表示, 组间差异采用*t*检验或方差分析(One-way ANOVA), $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞增殖率的检测 MTT法分别检测各组细胞的增殖率, 结果显示, 与空白对照组相比, 给予甘草甜素培养后的BGC-823细胞增殖率明显降低($P<0.05$); 在相同时间点处, 细胞增殖率随着甘草甜素浓度的增大而减少, 20、40和80 μmol/L甘草甜素组与10 μmol/L甘草甜素组间差异有统计学意义($P<0.05$); 40和80 μmol/L甘草甜素组与20 μmol/L甘草甜素组间差异亦有统计学意义($P<0.05$). 空白对照组与溶剂对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表1). 同时, 40 μmol/L甘草甜素和80 μmol/L甘草甜素组间差异无统计学意义($P>0.05$), 因此采用40 μmol/L进行后续实验.

2.2 细胞周期的检测 流式细胞术结果显示, 与空白对照组相比, 给予40 μmol/L甘草甜素培养后, BGC-823细胞G_0/G_1期的细胞数占百分比明显增加, S期细胞数所占百分比明显减少($P<0.05$), 表明甘草甜素能延缓BGC-823细胞的周期由G_0/G_1期向S期转换(图1).

2.3 细胞黏附率的检测 分别于20、40和60 min后计数各组细胞黏附于LN基质的数量, 计算细胞的黏附百分比. 结果显示, 与空白对照组

表 1　BGC-823细胞增殖率的变化 (mean ± SD, %)

分组	12 h	24 h	36 h	48 h
空白对照组	25.43 ± 1.28	50.37 ± 3.76	89.84 ± 4.36	113.25 ± 6.54
溶剂对照组	24.47 ± 2.01	51.84 ± 3.42	90.27 ± 6.41	111.38 ± 8.25
给药组A	20.01 ± 1.02[a]	39.54 ± 2.57[a]	64.58 ± 4.37[a]	83.96 ± 5.37[a]
给药组B	18.01 ± 1.01[ac]	33.28 ± 2.47[ac]	53.37 ± 3.67[ac]	76.37 ± 5.47[ac]
给药组C	14.63 ± 1.03[ace]	24.13 ± 2.54[ace]	36.37 ± 3.21[ace]	45.43 ± 4.32[ace]
给药组D	13.78 ± 1.04[ace]	25.57 ± 2.01[ace]	34.92 ± 2.38[ace]	47.48 ± 5.21[ace]

[a]P<0.05 *vs* 空白对照组; [c]P<0.05 *vs* 给药组A; [e]P<0.05 *vs* 给药组B. 给药组A: 10 μmol/L; 给药组B: 20 μmol/L; 给药组C: 40 μmol/L; 给药组D: 80 μmol/L.

应用要点

甘草甜素对胃癌细胞有良好的抑制作用. 因此探讨其作用机制能对临床上胃癌的治疗提供了新的治疗药物, 尤其是对手术后复发以及产生化疗耐药性的患者.

相比, 给予40 μmol/L甘草甜素培养后的细胞黏附百分比显著降低(P<0.05), 而空白对照组与溶剂对照组间无统计学差异(P>0.05)(图2).

2.4 细胞迁移能力的检测 Transwell迁移实验结果显示, 40 μmol/L甘草甜素培养后, BGC-823细胞培养24 h后的细胞迁移数显著低于空白对照组(P<0.05), 而空白对照组和溶剂对照组间的细胞迁移数无统计学差异(P>0.05)(图3).

2.5 BGC-823细胞中Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达水平的检测 免疫印迹法结果显示, 40 μmol/L甘草甜素培养后的BGC-823细胞中β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组(P<0.05), 而空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异(P>0.05)(图4).

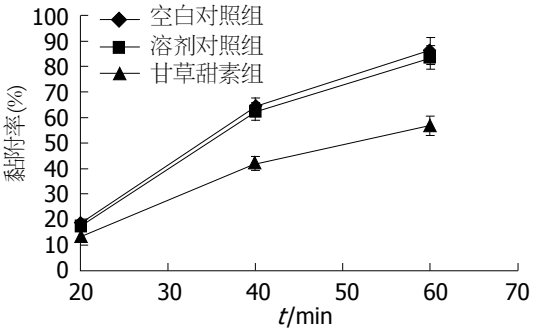


图 2　甘草甜素(40 μmol/L)降低BGC-823细胞的黏附力.

3 讨论

甘草是中国中医里最常用和沿用历史最悠久的中草药之一. 通过现代分析技术发现, 甘草是有多种化学成分组成, 主要有甘草甜素、甘草次酸、甘草苷、新甘草苷、异甘草苷、新异甘草苷和黄酮等[14]. 其中甘草甜素是从甘草根茎提取的三萜皂苷, 由一个甘草次酸分子作为苷元连接两个葡萄糖醛酸组成[15].

本实验采用MTT法检测结果发现甘草甜素可抑制BGC-823细胞的增殖, 且与浓度呈正相关. 40和80 μmol/L的甘草甜素对细胞增殖的抑制作用无显著性差异, 因此采用40 μmol/L进行后续实验. 再者, 流式细胞仪检测结果同样表明了甘草甜素对BGC-823细胞的增殖具有抑制作用. Fn黏附和迁移实验结果表明, 与空白对照组相比, 给药组的细胞黏附力明显减弱, 迁移能力也明显降低(P<0.05), 提示甘草甜素具有降低BGC-823细胞黏附和迁移能力的功效.

Wnt信号通路参与了调控细胞增殖及凋亡等过程[16], Wnt信号转导途径的失调与多种已知的高发性癌变有关[17-20]. 由细胞外配体Wnt蛋白发起, β-catenin是Wnt的活性调控信号通路的关键成员[21]. 研究[22-24]发现, Wnt信号通路异常激活常通过*APC*或*β-catenin*基因突变导致, 进而参与了多种肿瘤的发生发展. Wnt经典信号通路调节由胞质β-链接蛋白的磷酸化/降解引起. 当Wnt通路被激活后, β-catenin不断积聚形成复合物[25], 从而激活其下游基因*β-catenin*、*Bcl-2*、*c-myc*、*Fra1*、*CyclinD1*、*Survivin*和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等的表达产生变化, 从而引起生物活性的变化[26]. 有报道[27]指出Wnt通路的异常激活, 导致β-catenin表达失常, 导致结肠直肠癌等的发生. 研究[16]认为Wnt通路的异常激活通过调控*CyclinD*和*c-myc*基因表达, 导致细胞一直处于不断增殖的状态, 产生突变. 已有学者研究山荷素通过抑制Wnt信号通路中的LRP6, β-catenin进而抑制c-myc和CyclinD1来抑制癌细胞增殖[28]. 前列腺癌、乳

同行评价

本文用现代分子生物学方法探讨了生物提取物治疗胃癌的作用机制, 视角独特, 具有一定的科学价值, 可能为新药研发提供思路.

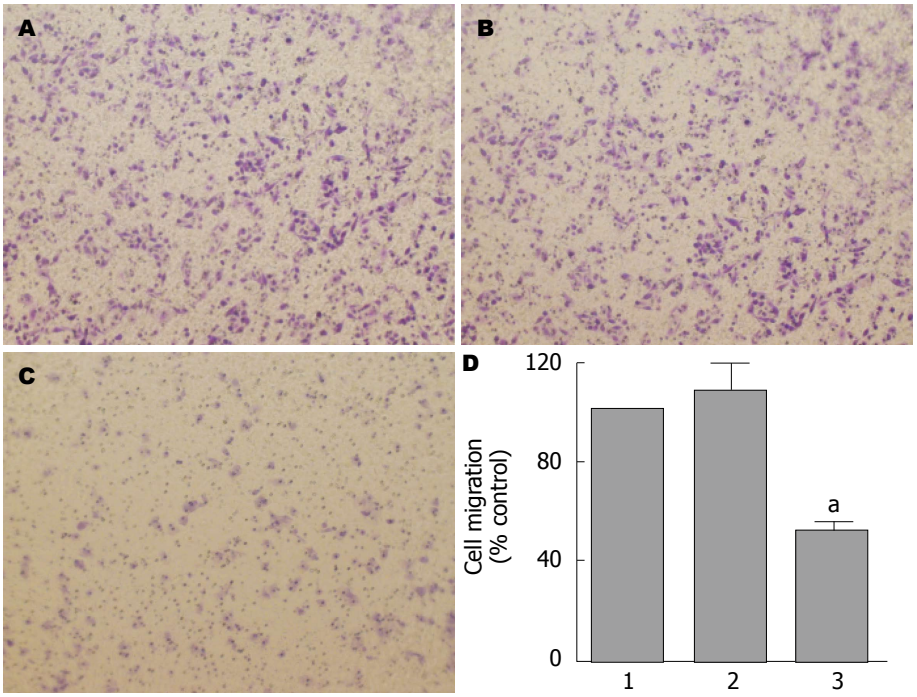


图 3　甘草甜素(40 μmol/L)降低BGC-823细胞的迁移能力. A: 空白对照组细胞迁移图(×200); B: 溶剂对照组细胞迁移图(×200); C: 40 μmol/L甘草甜素给药组细胞迁移图(×200); D: 各组细胞迁移数统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组.

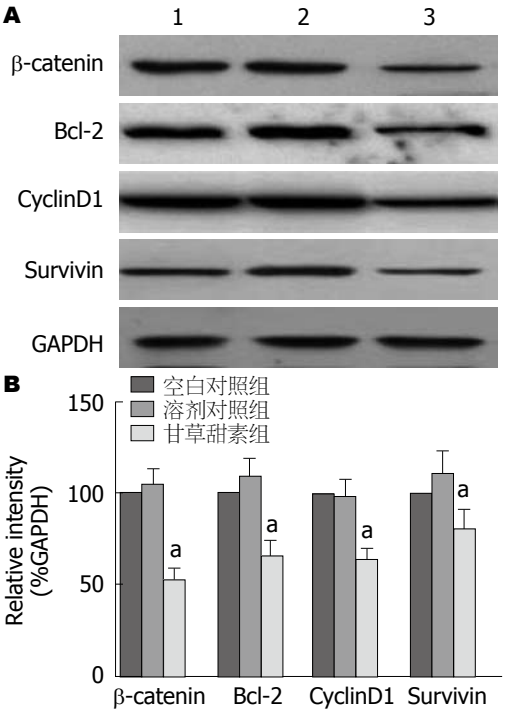


图 4　Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达水平. A: β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白条带图; B: β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组.

腺癌、胰腺癌等中均存在Wnt经典通路[29]. 本实验中免疫印迹法结果表明, 甘草甜素能使BGC-823细胞的Wnt信号通路中β-catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组, 提示甘草甜素抑制胃癌细胞增殖的机制可能与Wnt/β-catenin信号通路有关.

总之, 甘草甜素具有抑制BGC-823胃癌细胞增殖的作用, 其机制可能与降低Wnt信号通路中β-catenin等相关蛋白有关, 为甘草甜素用于治疗胃癌的临床应用提供了实验依据, 且甘草的来源广泛, 可大量栽培, 适用于临床上大量使用.

4　参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 陈业阳, 刘金禄, 王震, 毛远天, 陈俊强. P糖蛋白与胃癌多药耐药关系的研究进展. 广东医学 2014; 35: 774-777

3 李秋元, 陈素钻, 荆绪斌. 青年人胃癌特点与性别的关系. 中国基层医药 2010; 17: 1045-1046

4 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415

5 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2014; 23: 795-800

6 张雯, 王金万. 胃癌的流行病学及其分型. 中国全科医学 2010; 13: 16-17

7 顾本兴, 孙晓南, 进展期胃癌治疗进展. 新乡医学院学报 2010; 27: 93-96

8 刘洋洋, 刘春生, 曾斌芳, 范冰舵, 李朋收, 徐暾海,

刘铜华. 甘草种质资源研究进展. 中草药 2013; 44: 3593-3598
9 王肖娜, 金玉姬, 刘洋, 吴湘军, 李青原, 黄茜茜. 甘草甜素的应用既研究现状. 吉林医药学院学报 2014; 35: 144-147
10 潘琼, 徐力生, 严建侬, 张立明. 甘草甜素抗炎镇痛作用的研究. 时珍国医国药 2013; 24: 827-828
11 王秀锋, 单风平. 甘草甜素抗炎及抗肿瘤机制研究进展. 微生物学杂志 2013; 33: 88-92
12 Cherng JM, Tsai KD, Yu YW, Lin JC. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of glycyrrhizic acid against UVB-radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. *Radiat Res* 2011; 176: 177-186 [PMID: 21545294]
13 Kim KJ, Choi JS, Kim KW, Jeong JW. The anti-angiogenic activities of glycyrrhizic acid in tumor progression. *Phytother Res* 2013; 27: 841-846 [PMID: 22899320 DOI: 10.1002/ptr.4800]
14 张丹丹. 浅谈甘草成分及其功效. 中国中医药 2012; 10: 128-129
15 Chang CZ, Wu SC, Kwan AL. Glycyrrhizin Attenuates Proinflammatory Cytokines through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ-Dependent Mechanism and Experimental Vasospasm in a Rat Model. *J Vasc Res* 2015; 52: 12-21 [PMID: 25896311]
16 尹定子, 宋海云. Wnt信号通路: 调控机理和生物学意义. 中国细胞生物学学报 2011; 33: 103-111
17 Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 1370-1375 [PMID: 16251967]
18 史杨, 赵莉, 曹阳, 周洁云, 杨英. Wnt信号通路与子宫肌瘤相关性研究进展. 国际妇产科学杂志 2012; 39: 137-140
19 张彩华. 肝复康对HSC-T6细胞Wnt信号转导通路调节作用的观察. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 253-256
20 刘宣, 王炎, 李丹光, 周利红, 殷佩浩, 隋华, 范忠泽, 李琦. 丹参酮IIA对COX-2激活β-catenin信号通路介导的人结肠癌细胞VEGF表达的调控作用. 中华中医药杂志 2013; 28: 108-112
21 Carre AL, James AW, MacLeod L, Kong W, Kawai K, Longaker MT, Lorenz HP. Interaction of wingless protein (Wnt), transforming growth factor-beta1, and hyaluronan production in fetal and postnatal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 74-88 [PMID: 20048602 DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c495d1]
22 周学溢, 张超, 孟智宏. Wnt信号通路在中医药领域的研究进展. 辽宁中医杂志 2014; 41: 2260-2263
23 Mosimann C, Hausmann G, Basler K. Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo. *Cell* 2006; 125: 327-341 [PMID: 16630820]
24 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510 [PMID: 16293724]
25 Zerlin M, Julius MA, Kitajewski J. Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis. *Angiogenesis* 2008; 11: 63-69 [PMID: 18253847 DOI: 10.1007/s10456-008-9095-3]
26 Sato M. Upregulation of the Wnt/beta-catenin pathway induced by transforming growth factor-beta in hypertrophic scars and keloids. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 300-307 [PMID: 16874413]
27 赵静, 张春雷, 房兴堂, 陈宏. Wnt信号通路的研究进展. 中国牛业科学 2012; 38: 33-37
28 Shen W, Zou X, Chen M, Liu P, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L. Effects of diphyllin as a novel V-ATPase inhibitor on gastric adenocarcinoma. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 330-338 [PMID: 21645513 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.042]
29 朱智杰, 阮君山, 李尧, 陆茵, 郑仕中, 王爱云, 陈文星. Wnt信号通路诱导肿瘤细胞上皮间质转化的研究进展. 中国药理学通报 2012; 28: 904-907

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2874

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2874-2879
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响

李兰兰, 陈 淼, 韩雪萍

背景资料
脑死亡来源的供体较活体供体移植术后并发症多、生存率低. 因此, 脑死亡被认为是造成供体器官损伤的一个独立危险因素, 舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用, 本研究探讨是否在脑死亡下肝细胞损伤中起到保护作用.

李兰兰, 陈淼, 韩雪萍, 郑州大学第一附属医院麻醉科 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室 河南省郑州市 450052
李兰兰, 主治医师, 主要从事麻醉过程中的器官保护研究.
作者贡献分布: 韩雪萍负责课题的设计; 陈淼负责数据的分析; 李兰兰负责实验的完成及文章的撰写.
通讯作者: 韩雪萍, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院麻醉科. hanxuepingzzu@126.com
电话: 0371-66294017
收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-30
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats

Lan-Lan Li, Miao Chen, Xue-Ping Han

Lan-Lan Li, Miao Chen, Xue-Ping Han, Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Open Laboratory of Key Subject of Clinical Medicine, Colleges and Universities in He'nan Province, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Correspondence to: Xue-Ping Han, Chief Physician, Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. hanxuepingzzu@126.com
Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-30
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of sufentanil against liver apoptosis induced by brain death in rats.

METHODS: Eighteen SD rats were randomly divided into three groups: a sham operation group, a brain death group and a sufentanil group. Activation of cytochrome c (Cyt-c) and Caspase3 was examined by the immunohistochemical staining (IHC) and Western blot. Apoptosis was assessed by terminal deoxynucleotide transferase-mediated dUTP nick-end nick-end labeling assay (TUNEL). Brain death was induced by gradually increasing intracranial pressure (ICP). Sufentanil (10 μg/kg) was injected 1 h before induction of brain death.

RESULTS: Liver tissue samples harvested after brain death showed increased activation of Cyt-c and Caspase3 ($P < 0.05$). Consistent with this, TUNEL analysis confirmed apoptosis in the liver following brain death. Sufentanil significantly decreases levels of Cyt-c and Caspase3 compared to the brain death group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Sufentanil preconditioning has a protective effect in reducing liver apoptosis induced by brain death in rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sufentanil; Brain death; Liver injury; Apoptosis

Li LL, Chen M, Han XP. Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2874-2879 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2874.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2874

摘要

目的: 观察舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠导致的肝细胞凋亡的影响.

方法: 将18只SD大鼠随机分为假手术组

同行评议者
姚鹏, 主任医师, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝病科

(Sham组)、脑死亡组(BD组)、舒芬太尼预处理组(SUF组). 采用缓慢颅内加压法建立大鼠脑死亡模型, 诱导脑死亡前1 h皮下给予舒芬太尼10 μg/kg. 利用免疫组织化学及Western blot检测细胞色素c(cytochrome c, Cyt-c)及Caspase3的表达, 并且利用TUNEL检测肝细胞的凋亡.

结果: 通过实验发现: BD组与Sham组相比, Cyt-c与Caspase3表达明显增加, 肝细胞凋亡增加, 差异具有统计学意义(P<0.05); SUF组与BD组相比, Cyt-c与Caspase3表达明显降低, 肝细胞凋亡减少(P<0.05).

结论: 舒芬太尼的预处理能显著减轻脑死亡大鼠肝细胞的凋亡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 舒芬太尼; 脑死亡; 肝损伤; 凋亡

核心提示: 本研究首次发现舒芬太尼预处理能通过线粒体途径减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡.

李兰兰, 陈淼, 韩雪萍. 舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2874-2879
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2874.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2874

0 引言

脑死亡是包括脑干在内的全脑功能不可逆的丧失[1-4]. 脑死亡供体是器官移植的主要来源. 实验及临床研究[5-7]表明, 脑死亡来源的供体较活体供体移植术后并发症多、生存率低. 因此, 脑死亡被认为是造成供体器官损伤的一个独立危险因素[8-15]. 脑死亡可以导致血流动力学、神经内分泌、免疫学及其他方面的改变[16,17]. 肝细胞的凋亡是造成肝损伤的最基本中心环节.

舒芬太尼是一种强效类阿片类镇痛药, 具有起效快, 镇痛效果强及作用时间长, 并且有较好的血流动力学稳定性. 已经广泛的应用于临床麻醉及术后、重症监护室的镇痛. 研究[18-21]表明, 舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用. 尚未见其对脑死亡状态下肝细胞的凋亡的报道, 本研究拟观察舒芬太尼预处理对脑死亡状态下肝细胞凋亡的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级健康♂SD大鼠18只, 体质量250-350 g, 购自河南省动物中心. 大鼠随机分为3组: 假手术组(Sham组): 除不进行脑死亡的诱导外, 其他操作均同脑死亡组; 脑死亡组(BD组): 采用传统的渐进性颅内加压法诱导脑死亡的发生; 舒芬太尼(批号060337, 德国Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH公司)预处理组(SUF组): 诱导脑死亡前1 h皮下给予舒芬太尼10 μg/kg, 之后同脑死亡组. 一抗细胞色素c (cytochrome c, Cyt-c)、Caspase3(Cell signaling technology公司兔抗单克隆抗体); 二抗(中杉金桥山羊抗兔lgG-HRP); 一抗(中杉金桥兔抗大鼠内参β-actin一抗); TUNEL试剂盒(*In Situ* cell Death Detection Kit, Fluorescein; Roche).

1.2 方法

1.2.1 脑死亡模型的建立: 术前不禁食水. 称质量后, 利用3%戊巴比妥钠按照60 mg/kg的体质量腹腔注射进行麻醉. 麻醉成功后, 于左下肢股动静脉置管, 分别连接压力传感器和静脉输液管道. 在颅顶正中做矢状切口, 剥离皮下组织及颅骨外组织, 在冠状线与矢状线的左前方钻一直径为2 mm的孔, 将3F的Fogarty导管放置在硬脑膜外腔. 颅内加压采用缓慢的渐进的颅内加压法加压, 直至脑死亡的发生. 本实验的脑死亡判定标准为[22-24]: (1)深昏迷, 排除麻醉、低体温等可逆性昏迷的原因; (2)脑干发射消失; (3)脑电图成一平直的直线.

1.2.2 免疫组织化学检测Cyt-c及Caspase3蛋白的表达: 所有标本均经中性甲醛固定、常规脱水、包埋, 连续4 μm切片, 作SP染色. 3%H_2O_2-甲醇阻断内源性过氧化物酶, 微波(750 W, 95 ℃, 5 min×2次)抗原修复, DAB显色, 苏木素复染. 严格按SP试剂盒的说明进行染色. 染色判断标准: (1)按细胞显色有无及深浅计分: 0分为细胞无显色; 1分为浅黄色; 2分为棕黄色; 3分为棕褐色; (2)按细胞的显色比例计分: 0分, 显色细胞<10%; 1分, 10%-30%显色; 2分, 31%-60%显色; 3分, 60%以上显色. 每例积分 = (1)×(2). 按积分高低分为: 阴性(-), 计分为0分; 弱阳性(+), 积分1-4分; 强阳性(++), 积分>4分.

1.2.3 Western blot检测Cyt-c及Caspase3蛋白的表达: 取100 mg大鼠肝脏组织及1 mL的RIPA和10 μL的PMSF放入EP管并置于超声组织破

相关报道
舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用. 尚未见其对脑死亡状态下肝细胞的凋亡的报道.

应用要点
在麻醉的过程中利用舒芬太尼预处理减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡, 提高移植的供体存活率.

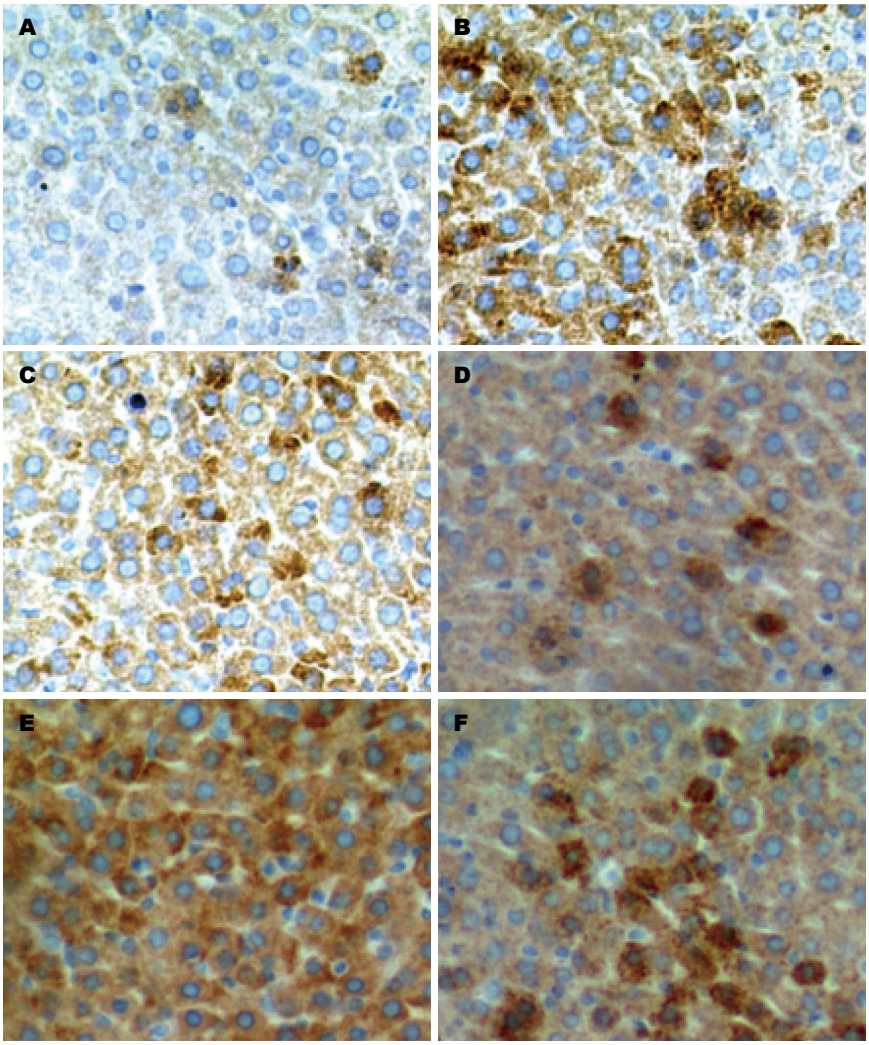


图 1　免疫组织化学检测Cyt-c和Caspase3蛋白的表达(×100). A: 假手术组Cyt-c的表达; B: 脑死亡组Cyt-c的表达; C: 舒芬太尼预处理组Cyt-c的表达; D: 假手术组Caspase3的表达; E: 脑死亡组Caspase3的表达; F: 舒芬太尼预处理组Caspase3的表达. Cyt-c: 细胞色素c.

碎仪中, 之后按照RIPA裂解液说明书提取组织蛋白. BCA法测蛋白浓度. 取40 μg的组织总蛋白, SDS-PAGE凝胶电泳80 V, 待蛋白至分离胶后100 V. 湿转220 mA, 1.5 h将凝胶上的蛋白转移至硝酸纤维素膜上. 5%的脱脂奶粉封闭1 h. 加入1∶1000的1×TBS稀释的一抗Cyt-c及1∶1000的1×TBS稀释的一抗Caspase3, 4 ℃过夜. 1×TBST洗膜3次×10 min. 加入1∶3000的1×TBS稀释的二抗, 室温1 h. 1×TBST洗膜3次×10 min. 加入1∶1000的1×TBS稀释的一抗, 4 ℃过夜. 1×TBST洗膜3次×10 min. 加入1∶3000的1×TBS稀释的二抗, 室温1 h. 1×TBST洗膜3次×10 min. 待暗室加入ECL发光剂曝光, 显影. 使用Quantity-one软件计算各个样本蛋白表达水平.

1.2.4 TUNEL检测肝细胞的凋亡: 所有标本经甲醛固定, 常规脱水、包埋, 连续4 μm切片, 经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 严格按照TUNEL凋亡试剂盒说明书, 滴加TUNEL反应液, 温箱孵育, 滴加抗荧光淬灭剂, 进行封片.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件包进行统计学处理数据, 蛋白表达量及细胞凋亡率利用t检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学及Western blot检测Cyt-c和Caspase3的表达 通过免疫组织化学检测发现, 大鼠脑死亡组与假手术组相比, Cyt-c与Caspase3的蛋白在细胞质中表达增加; 舒芬太尼预处理组与脑死亡组相比, Cyt-c与Caspase3的蛋白在细胞质中表达减少(图1). 为进一步验证这以结果, 我们通过Western blot进行检测

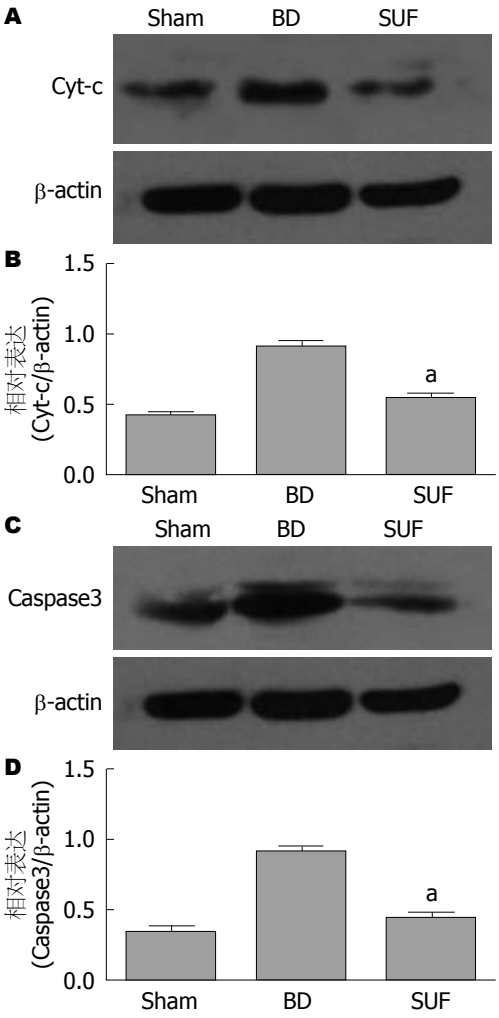


图 2　Western blot检测Cyt-c和Caspase3蛋白的表达. A: Cyt-c在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的表达; B: Cyt-c在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组相对表达; C: Caspase3在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的表达; D: Caspase3在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的相对表达. $^{a}P<0.05$ *vs* BD. Sham: 假手术组; BD: 脑死亡组; SUF: 舒芬太尼预处理组; Cyt-c: 细胞色素c.

Cyt-c及Caspase3的蛋白表达, 我们发现, Cyt-c及Caspase3的蛋白表达同免疫组织化学检测的结果相似, 大鼠脑死亡后Cyt-c及Caspase3的表达增加, 舒芬太尼预处理后表达降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图2).

2.2 TUNEL检测大鼠肝细胞的凋亡　大鼠脑死亡组与假手术组相比, 肝细胞的凋亡率增加, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 舒芬太尼预处理后, 大鼠肝细胞的凋亡率明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图3).

3 讨论

细胞凋亡, 又称为程序性细胞死亡, 是基因调控下的细胞主动性的死亡过程[25-28]. 研究[4,29,30]表明, 凋亡在脑死亡状态下的肝损伤中占据重要的部分. 各种刺激信号如氧自由基、钙超载、内质网通路等信号通路传至细胞内, 由Cyt-c及Caspase等参与调控执行. 因而, 了解细胞凋亡的机制, 采取相应的措施, 对于减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡具有重要的意义.

围手术期的肝脏保护是临床麻醉研究的

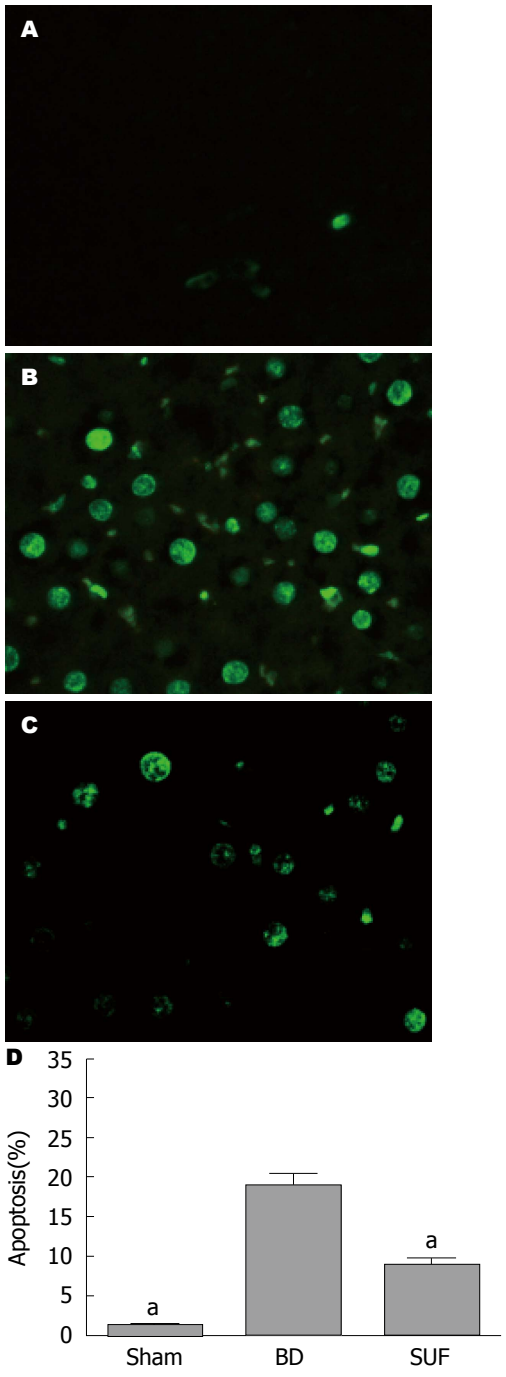


图 3　TUNEL检测大鼠肝脏中的细胞凋亡. A: 假手术组的肝细胞凋亡(×100); B: 脑死亡组的肝细胞凋亡(×100); C: 舒芬太尼预处理组的肝细胞凋亡(×100); D: 假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的肝细胞凋亡率. $^{a}P<0.05$ *vs* BD. Sham: 假手术组; BD: 脑死亡组; SUF: 舒芬太尼预处理组.

名词解释
脑死亡: 是包括脑干在内的全脑功能不可逆的丧失.

同行评价

本文通过细胞色素c及Caspase3的表达, 检测肝细胞的凋亡, 分析舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响, 具有一定科学性、可读性.

焦点之一, 尤其临床麻醉药物的使用对肝脏是否有保护作用是人们关注的重点. 舒芬太尼是临床常用的静脉镇痛药物, 具有良好的镇痛效果. 本研究旨在观察舒芬太尼对脑死亡状态下肝损伤有无保护作用.

本研究通过免疫组织化学研究发现, 大鼠脑死亡后肝脏中Cyt-c及Caspase3的表达增加, 并且在细胞质中呈棕黄色颗粒, 为胞质表达, 舒芬太尼预处理后, 细胞质中的Cyt-c及Caspase3的表达明显减轻. 为进一步验证其结果, 我们通过Western blot检测发现, 脑死亡组与假手术组相比, Cyt-c及Caspase3表达增加, 差异具有统计学意义; 在舒芬太尼预处理后, 凋亡相关蛋白明显降低. 另外, 我们通过TUNEL检测肝细胞的凋亡情况发现: 大鼠脑死亡后肝细胞凋亡率明显增加, 在舒芬太尼预处理后, 肝细胞的凋亡率明显下降, 差异具有统计学意义.

总之, 舒芬太尼的预处理可以减轻脑死亡状态下肝细胞的凋亡, 其可能的机制是通过减轻线粒体凋亡途径来实现的.

4 参考文献

1 Cohen J, Steinberg A, Singer P, Ashkenazi T. The implementation of a protocol promoting the safe practice of brain death determination. *J Crit Care* 2015; 30: 107-110 [PMID: 25131939 DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.07.021]

2 Rady MY, Verheijde JL. Brain death and the moral code of islam. *Chest* 2015; 147: e69 [PMID: 25644929 DOI: 10.1378/chest.14-2543]

3 Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin* 2015; 45: 97-104 [PMID: 25687591 DOI: 10.1016/j.neucli.2014.11.005]

4 Denny JT, Burr A, Tse J, Denny JE, Chyu D, Cohen S, Patel AN. A new technique for avoiding barotrauma-induced complications in apnea testing for brain death. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1021-1024 [PMID: 25769255]

5 Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, Hancock WW, Tilney NL. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation* 2000; 69: 405-410 [PMID: 10706051 DOI: 10.1097/00007890-200002150-00017]

6 Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F, Tullius SG, Neuhaus P, Hancock WW, Tilney NL. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2474-2481 [PMID: 11675425]

7 Zweers N, Petersen AH, van der Hoeven JA, de Haan A, Ploeg RJ, de Leij LF, Prop J. Donor brain death aggravates chronic rejection after lung transplantation in rats. *Transplantation* 2004; 78: 1251-1258 [PMID: 15548960 DOI: 10.1097/01.TP.0000142679.45418.96]

8 van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003; 64: 1874-1882 [PMID: 14531823 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x]

9 Van Der Hoeven JA, Moshage H, Schuurs T, Nijboer M, Van Schilfgaarde R, Ploeg RJ. Brain death induces apoptosis in donor liver of the rat. *Transplantation* 2003; 76: 1150-1154 [PMID: 14578744 DOI: 10.1097/01.TP.0000080983.14161.95]

10 Gasser M, Waaga AM, Laskowski IA, Tilney NL. The influence of donor brain death on short and long-term outcome of solid organ allografts. *Ann Transplant* 2000; 5: 61-67 [PMID: 11499364]

11 Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, Souter MJ, Gibbons E, Vavilala MS. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: e107-e112 [PMID: 25828779]

12 Dhanani S, Shemie SD. Advancing the science of organ donor management. *Crit Care* 2014; 18: 612 [PMID: 25672523 DOI: 10.1186/s13054-014-0612-z]

13 Eremenko AA, Minbolatova NM, Kaabak MM, Babenko NN. [Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) in the assessment of renal function in patients after kidney allotransplantation]. *Anesteziol Reanimatol* 2014; 59: 10-15 [PMID: 25842934]

14 Kosmoliaptsis V, Salji M, Bardsley V, Chen Y, Thiru S, Griffiths MH, Copley HC, Saeb-Parsy K, Bradley JA, Torpey N, Pettigrew GJ. Baseline donor chronic renal injury confers the same transplant survival disadvantage for DCD and DBD kidneys. *Am J Transplant* 2015; 15: 754-763 [PMID: 25639995 DOI: 10.1111/ajt.13009]

15 Branchereau J, Barrou B. Pharmacological strategy designed to limit ischemia-reperfusion injury in brain dead donor kidneys. *Prog Urol* 2014; 24 Suppl 1: S26-S30 [PMID: 24950929 DOI: 10.1016/S1166-7087(14)70060-0]

16 Wilhelm MJ, Pratschke J, Laskowski IA, Paz DM, Tilney NL. Brain death and its impact on the donor heart-lessons from animal models. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 414-418 [PMID: 10808147 DOI: 10.1016/S1053-2498(00)00073-5]

17 Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1239-1250 [PMID: 19681785 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02064.x]

18 吴巧玲, 沈途, 王玲玲, 马虹, 王俊科. 舒芬太尼后处理对大鼠心肌缺血再灌注时细胞凋亡的影响. 中华麻醉学杂志 2012; 32: 120-123

19 李晓录, 赵国庆, 高明. 预处理舒芬太尼对缺血大鼠心肌细胞凋亡的影响及相关Bcl-2、Bax蛋白的表达. 中国实验诊断学 2012; 16: 1377-1379

20 马晓燕, 曹定睿, 苏丹丹, 连梓敏, 王泓源. 舒芬太尼对肝癌大鼠肝细胞凋亡的影响. 中国现代药物应用 2014; 8: 243-244

21 Wu QL, Shen T, Ma H, Wang JK. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3β

pathway. *J Surg Res* 2012; 178: 563-570 [PMID: 22727941 DOI: 10.1016/j.jss.2012.05.081]
22 Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD. No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1979; 5: 343-349 [PMID: 36025]
23 Pomper G, Trescher K, Santer D, Hasun M, Baumgartner A, Adelmann K, Inci M, Dietl W, Zuckermann AO, Podesser BK. Introducing a mouse model of brain death. *J Neurosci Methods* 2010; 192: 70-74 [PMID: 20655951]
24 Sereinigg M, Stiegler P, Puntschart A, Seifert-Held T, Zmugg G, Wiederstein-Grasser I, Marte W, Marko T, Bradatsch A, Tscheliessnigg K, Stadlbauer-Köllner V. Establishing a brain-death donor model in pigs. *Transplant Proc* 2012; 44: 2185-2189 [PMID: 22974951 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.104]
25 Rahman HS, Rasedee A, Chartrand MS, Othman HH, Yeap SK, Namvar F. Zerumbone induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via mitochondrial pathway in Jurkat cell line. *Nat Prod Commun* 2014; 9: 1237-1242 [PMID: 25918781]
26 Stehle A, Hugle M, Fulda S. Eribulin synergizes with Polo-like kinase 1 inhibitors to induce apoptosis in rhabdomyosarcoma. *Cancer Lett* 2015; 365: 37-46 [PMID: 25917079 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.011]
27 Hsieh YH, Lee CH, Chen HY, Hsieh SC, Lin CL, Tsai JP. Induction of cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis by nimbolide in human renal cell carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015 Apr 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25916210]
28 Lalaoui N, Lindqvist LM, Sandow JJ, Ekert PG. The molecular relationships between apoptosis, autophagy and necroptosis. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 63-69 [PMID: 25736836 DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.003]
29 Craig DG, Lee P, Pryde EA, Masterton GS, Hayes PC, Simpson KJ. Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver Int* 2011; 31: 1127-1136 [PMID: 21745283 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02528.x]
30 Choi YS, Lee J, Lee HW, Chang DY, Sung PS, Jung MK, Park JY, Kim JK, Lee JI, Park H, Cheong JY, Suh KS, Kim HJ, Lee JS, Kim KA, Shin EC. Liver injury in acute hepatitis A is associated with decreased frequency of regulatory T cells caused by Fas-mediated apoptosis. *Gut* 2014 Jul 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25007815 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306213]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2880

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2880-2885
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

幽门螺杆菌*GGT*基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位

唐 炜, 尹江涛, 张尤历

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰染色阴性的微需氧菌, *H. pylori*感染是导致胃溃疡、十二指肠溃疡以及慢性胃炎的一个主要原因, 并且与胃癌等胃相关性疾病的发生有着密切的关系, γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 在*H. pylori*诱导的线粒体介导的程序性细胞死亡中, 主要是通过诱导线粒体释放细胞色素C进入细胞质和激活Caspase家族成员起作用.

唐炜, 尹江涛, 张尤历, 江苏大学附属医院 江苏省镇江市 212001
唐炜, 主治医师, 主要从事小儿胃肠道疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由唐炜与张尤历共同设计; 研究过程由唐炜与尹江涛操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张尤历提供; 数据分析由唐炜与尹江涛完成; 本论文写作由唐炜完成.
通讯作者: 尹江涛, 主治医师, 212001, 江苏省镇江市解放路438号, 江苏大学附属医院. zjtangwei@163.com
收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-12-04
接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-06-28

Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori GGT* gene in SGC-7901 cells

Wei Tang, Jiang-Tao Yin, You-Li Zhang

Wei Tang, Jiang-Tao Yin, You-Li Zhang, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jiang-Tao Yin, Attending Physician, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, 438 Jiefang Road, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. zjtangwei@163.com
Received: 2014-09-28 Revised: 2014-12-04
Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) γ-glutamyl transpeptidase (*GGT*) gene in SGC-7901 cells.

METHODS: *H. pylori* strains were isolated from the gastric mucosa of patients with gastric cancer, and cultured on solid agar medium. The *GGT* gene was amplified from the chromosomal DNA of *H. pylori* by PCR, and was cloned into T vector. The recombinant plasmids were confirmed by enzyme digestion and sequence analysis. *H. pylori* GGT was then expressed and localized in SGC-7901 cells.

RESULTS: The *GGT* gene was obtained and its sequence was proved to be correct by sequencing identification. SDS-PAGE and Western blot analysis showed that the GGT product could be expressed in SGC-7901 cells.

CONCLUSION: The *GGT* gene has been successfully expressed in SGC-7901 cells and localized in the cytoplasm. This lays a foundation for studying the relationship between *GGT* and mitochondria-mediated apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; *GGT* gene; Cell expression; Localization

Tang W, Yin JT, Zhang YL. Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori GGT* gene in SGC-7901 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2880-2885 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2880.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2880

摘要

目的: 克隆幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, *GGT*)基因, 实现*GGT*基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的表达和定位.

方法: 本实验从胃癌患者胃黏膜组织中分离培养获得*H. pylori*, 提取其基因组DNA, 对*GGT*基因进行PCR扩增, 将利用绿色荧

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

光蛋白(green fluorescent protein, GFP)融合*GGT*基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进pcDNA3质粒中, 观察*GGT*基因表达后在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的定位, 观察SGC-7901细胞形态、生长以及运动性的变化. 推测其可能诱导细胞凋亡的途径.

结果: pcDNA3-GGT-EGFP质粒转染SGC-7901细胞后, 在SGC-7901细胞中表达外源基因, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大. 转染60 h后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞质中.

结论: 成功克隆了*GGT*基因, 经酶切和测序验证正确, 成功构建了pcDNA3-GGT-EGFP质粒.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; *GGT*基因; 细胞表达; 定位

核心提示: γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 这种酶广泛存在于动植物体内, 在谷光苷肽的新陈代谢中起到了重要的作用. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)GGT也具有相似的特点. 但是*H. pylori* GGT的成熟过程不十分清楚. 我们利用GFP融合*GGT*基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进pcDNA3质粒中, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大, *GGT*基因表达后主要集中在人胃癌上皮细胞的细胞质中. 结合相关报道, *GGT*基因表达的蛋白可能主要定位在线粒体上发挥作用, 参与程序性细胞死亡, 与胃癌的发生具有相关性, 为进一步研究*GGT*基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础.

唐炜, 尹江涛, 张尤历. 幽门螺杆菌*GGT*基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2880-2885
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2880.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2880

0 引言

澳大利亚学者罗宾•沃伦(Robin JW)和巴里•马歇尔(Marshall B)在1983年从人胃黏膜分离获得幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)[1], 越来越多的研究指出*H. pylori*感染是导致胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)以及慢性胃炎的一个主要原因[2], 并且与胃癌(gastric cancer, GC)等胃相关性疾病的发生有着密切的关系[3], 国际癌症机构已将*H. pylori*列为Ⅰ级致癌因子[4]. *H. pylori*致病力的强弱与菌株的毒力相关, 主要与毒力因子的基因型有关[5]. *H. pylori* γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 在分泌和成熟后, 通过与细胞膜结合进入细胞内[6], 抑制$CD4^+$ T细胞的增殖, 从而抑制了$CD4^+$ T细胞对*H. pylori*的清除作用, 对*H. pylori*的定植有一定的作用, 参与*H. pylori*诱导的线粒体介导的程序性细胞死亡, 是一个抗肿瘤因子[7], 但程序性细胞死亡的持续发生, 破坏了新细胞生成和细胞消亡之间的平衡产生病理作用, 凋亡调节基因的转变和突变频繁的发生, 反而增加了胃癌发生的危险性[8]. 为研究GGT蛋白在胃癌细胞中的表达, 进一步研究该蛋白的功能以及与线粒体之间的作用机制, 我们克隆*H. pylori GGT*基因, 实现*GGT*基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的表达和定位.

研发前沿
*H. pylori*的感染与消化系统疾病密切相关, 尤其是与胃癌的相关性一直是研究的焦点, GGT已经被证实与细胞凋亡途径有关, 但是其具体作用机制还有待进一步研究.

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*从江苏大学附属医院内镜室活检标本(距幽门5 cm内)分离培养获得, 尿素酶试验阳性, 行常规病理检查明确为GC. *H. pylori*基础培养基、微需氧环境发生袋、选择性抗生素及厌氧培养罐购自德国Merck公司; 改良布氏肉汤培养基由上海腹泻疾病控制中心提供; 无菌羊全血购自金坛欣迪公司; pcDNA3-GFP(*Hin*dⅢ+*Kpn* Ⅰ)和pBacPAK-EGFP(*Kpn* Ⅰ+*Eco*R Ⅰ)质粒由本实验室构建; DMEM为Gibco公司产品; 胎牛血清FBS购自Hyclone公司; Lipofectin购自GIBCO公司, 其他生化试剂为国家AP级试剂; 试验中所用的限制性内切酶和配套的缓冲液、T4 DNA ligase、*Taq*酶、dNTPs、DL2000标准分子量核酸、λ-*Hin*dⅢ标准分子量核酸、质粒抽提试剂盒为TaKaRa公司产品; TRIzol购自Invitrogen公司; X-gal、IPTG为GIBCO公司产品; 酵母提取物、蛋白胨为OXOID公司产品. 其他常规试剂为市售分析纯.

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*培养: 将活检新鲜组织用接种环均匀涂于固体琼脂培养基, 在微需氧环境, 37 ℃培养, 约96 h后收集细菌.

相关报道
H. pylori GGT在胃癌细胞中诱导线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是细胞色素C由线粒体释放进入细胞质和半胱天冬酶(Caspase)家族成员的激活.

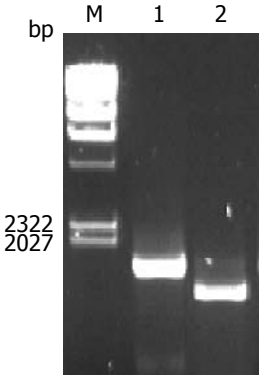


图 1 *GGT* PCR产物. M: DNA标准(λ-*Hin*dIII); 1: GGT全长PCR产物; 2: GGT成熟肽PCR产物. GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

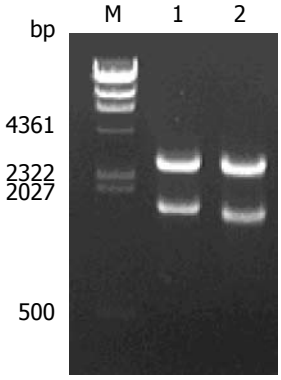


图 2 pMD18-simple-T-*GGT*的双酶切鉴定. M: DNA标准(λ-*Hin*dIII); 1: *GGT*基因全长; 2: *GGT*基因成熟肽. GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

1.2.2 *H. pylori*基因组DNA提取: 刮取菌落, 提取其基因组DNA, 保存于-20 ℃备用.

1.2.3 引物设计与合成: 根据GenBank中*H. pylori* 26695标准株(GenBank登录号: NC_000915)预测成熟肽序列, 设计PCR引物: Forward: P1: 5'-GGCAAGCTTATGGCGAGTTACCC-3'; Reverse: P2: 5'-GCAGGTACCAAATTCTTTCCTTGGAT-3'. 在上游引物5'端加*Hin*dIII酶切位点; 在下游引物5'端加*Kpn* Ⅰ酶切位点. 引物由上海生工基因有限公司合成.

1.2.4 PCR扩增: 以来源胃癌的*H. pylori*菌株DNA为模板, 分别扩增出*GGT*基因全长序列和成熟肽序列, 用LA-Taq聚合酶进行PCR扩增.

1.2.5 构建pcDNA3-*GGT*-EGFP重组质粒: 将*GGT*基因全长序列和成熟肽序列克隆到pMD-simple-T载体上, 以构建pMD-simple-T-GGT. 将pBacPAK-EGFP用*Kpn* Ⅰ和*Eco*R Ⅰ酶切后, 回收EGFP片段, 与同样酶切的pcDNA3进行连接, 以构建pcDNA3-EGFP; 用*Hin*dIII、*Kpn* Ⅰ酶切pMD-simple-T-GGT, 回收GGT片段, 与同样酶切的pcDNA3-EGFP进行连接, 以构建pcDNA3-GGT-EGFP.

1.2.6 细胞培养: 人胃癌上皮细胞SGC-7901用含10%FBS的DMEM培养, 并放置在50 mL/L CO_2、饱和湿度、37 ℃二氧化碳培养箱培养. 培养液每隔2-3 d更换1次, 细胞传代时用0.25%胰酶消化. 每次转染的前2 d将细胞消化接种到培养皿或培养板中, 细胞接种的数量应保证第2天转染时能达到50%的密度.

1.2.7 重组质粒: pcDNA3-GGT-GFP转染细胞准备质粒DNA/脂质体复合物, 溶液A: 取重组质粒pcDNA3-GGT-GFP(5-10 μg), 加入无血清细胞培养基补充体积至100 μL; 溶液B: 取脂质体10 μL, 加入90 μL无血清DMEM细胞培养基补充体积至100 μL. 将溶液A和溶液B混匀, 室温静置15 min. 取生长良好的人胃癌上皮细胞SGC-7901, 用无血清DMEM培养基培养基洗2-3次, 加入800 μL无血清的DMEM细胞培养基后, 再加入准备好的质粒DNA/脂质体复合物200 μL. 28 ℃继续培养3-5 h后, 加1 mL含有20%血清的DMEM细胞培养基继续培养. 28 ℃继续培养60 h后, 在荧光显微镜下观察SGC-7901细胞是否发绿色荧光.

2 结果

2.1 *GGT*基因全长序列和成熟肽序列的鉴定 以来源于胃癌的菌株基因组DNA为模板, 分别扩增出GGT全长序列和成熟肽序列, 大小分别为1704、1629 bp(图1).

2.2 pMD-simple-T-*GGT*酶切鉴定 用*Hin*dIII和*Kpn* Ⅰ酶切pMD-simple-T-*GGT*, 切出一条1700 bp左右的外源片段(图2, 泳道1), 与*GGT*全长大小一致. 另一条1600 bp左右的外源片段(图2, 泳道2)与*GGT*成熟肽大小一致, 这些酶切结果验证了pMD-simple-T-*GGT*的正确构建.

2.3 重组载体pcDNA3-EGFP酶切鉴定 用*Kpn* Ⅰ和*Eco*R Ⅰ酶切pcDNA3-EGFP, 切出一条750 bp左右的外源片段, 与 EGFP大小一致. 另一条为6.1 kb左右的载体片段pcDNA3-GFP(*Hin*dIII+*Kpn* Ⅰ). pcDNA3(5.4 kb), GFP(750 bp)其大小应该为5400 bp+750 bp, 即6.15 kb左右. 酶切结果验证了pcDNA3-EGFP的正确构建(图3A).

2.4 重组载体pcDNA3-GGT-EGFP酶切鉴定 用*Hin*dIII和*Kpn* Ⅰ酶切pcDNA3-GGT-EGFP, 切出一条1700 bp左右的条带(图3B, 泳道1), 与GGT全长序列大小一致. 另一条1600 bp左右大小(图3B, 泳道2), 与GGT成熟肽序列大小一致. 由于pcDNA3-GFP(*Hin*dIII+*Kpn* Ⅰ)被同样酶切位点的GGT序列代替, 所以载体大小为pcDNA3(5.4 kb), EGFP(750 bp)即6.15 kb左右.

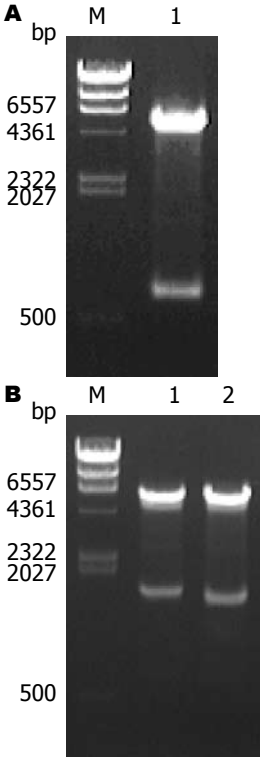


图 3　酶切鉴定. A: pcDNA3-EGFP的酶切鉴定. M: DNA标准(λ-*Hind*Ⅲ); 1: pcDNA3-EGFP; B: pcDNA3-GGT-EGFP的酶切鉴定. M: DNA标准(λ-*Hind*Ⅲ); 1: *GGT*基因全长; 2: *GGT*基因成熟肽. GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

酶切结果验证了pcDNA3-GGT-EGFP的正确构建.

2.5 *GGT*基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901的表达　重组pcDNA3-GGT-EGFP DNA转染SGC-7901细胞后, 在SGC-7901细胞中表达外源基因, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大. 转染60 h后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞质中(图4).

3 讨论

*GGT*是谷氨酰循环中的关键酶, 这种酶被发现广泛存在于动植物体内[9], 可特异性催化γ-谷氨酰基的转移反应, *H. pylori* GGT被发现也具有相似的特点, 目前大量哺乳动物细胞的GGT已经被纯化, 他们的性质和功能也被确定. 很多细菌的GGT也已经被鉴定和调查, 但是*H. pylori* GGT的成熟过程仍然不十分清楚. 在过去的研究中我们发现*H. pylori GGT*由单个基因编码, 可以被翻译成61个多肽, 进一步被分别加工成38和21 kDa的多肽. 这个结果证实了在原核细胞中很少发生翻译后的成熟过程.

和其他的病原体相比, *H. pylori*的感染是终身性的, 但是这种终身感染的原因仍然不清楚.

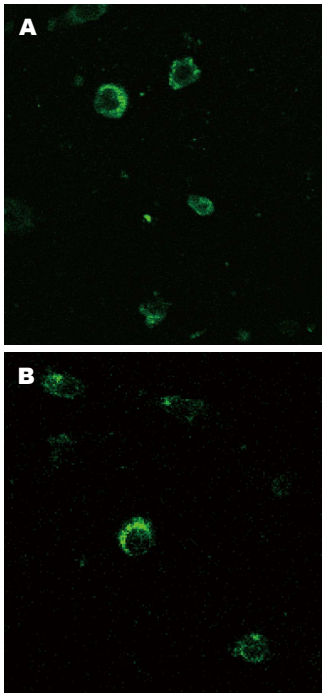


图 4　*GGT*-EGFP融合蛋白在人胃癌上皮细胞SGC-7901的表达. A: *GGT*全长序列的表达; B: *GGT*成熟肽的表达. GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

■应用要点

本文为研究GGT蛋白在胃癌细胞中的表达, 进一步研究该蛋白的功能以及与线粒体之间的作用机制奠定基础.

H. pylori GGT对于*H. pylori*在小鼠模型胃部的定植非常重要. 免疫细胞的凋亡在*H. pylori*持续感染中起到了重要的作用[10]. $CD4^+$ T细胞对于细菌的清除十分重要, 但却受到*H. pylori*的抑制. 研究[11]发现*H. pylori*分泌的GGT能够抑制T细胞的增殖, GGT是一个新发现的*H. pylori*的免疫抑制因素, 通过诱导细胞周期停滞在G_1时相抑制T细胞的增殖. 但是GGT与$CD4^+$ T细胞作用的具体机制还不十分清楚. *H. pylori*定植引起胃上皮细胞损伤的确切机制还不太清楚, 目前, 已经对*H. pylori*的凋亡诱导因素做了一些研究[12-14], 目前有很多假设指向线粒体在凋亡的调节中的作用和氧化应激[15]. 线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是由线粒体释放细胞色素C进入细胞质和半胱天冬酶家族成员的激活[16,17].

氧化应激主要是吞噬细胞在胃上皮下黏膜固有层浸润的结果, 这些吞噬细胞主要包括中性粒细胞和巨噬细胞, 这些细胞产生大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)引起宿主防御反应. 细菌在胃黏膜上引起氧化应激反应, 线粒体是可能存在的目标之一, 是细胞质中自由基的主要来源, 据估计由线粒体消耗的氧通过电子传递链转变为O_2^-[18]. 线粒体中主要的ROS是O_2^-, 增加的O_2^-对邻近的分子诸如一些蛋白质、脂类甚至线粒体DNA都有

同行评价

本研究成功克隆*H. pylori GGT*基因, 实现*GGT*基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的表达和定位, 为进一步研究GGT蛋白的功能以及*GGT*基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础.

损伤作用. 在生理条件下, 线粒体有很多酶诸如锰离子依赖的超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 还有一些非酶系统诸如NADPH, 维生素C和E, 这些物质能够保持O_2^-浓度在非常低的水平[19]. 总之, 过氧化物在*H. pylori*感染的AGS细胞中能够能够作用于线粒体启动细胞凋亡途径. 这些变化能够引起线粒体去极化, 导致其形态学和功能学的改变. 因此, 对于临床上感染*H. pylori*的患者需要给予抗氧化治疗[20].

很多体外实验和体内试验初步阐述了在胃上皮细胞中*H. pylori*感染和细胞凋亡之间的关系[21]. 细胞凋亡主要在调节细胞生长、免疫应答的发生以及正常细胞的清除方面起作用. 但是细胞凋亡也是对抗细菌和病毒的防御机制. *H. pylori*感染促进上皮细胞增生, 通过细胞凋亡保持了细胞的稳定性. 初步研究表明*H. pylori*感染引起的细胞凋亡通过Fas/FasL系统, 线粒体途径[22]介导的. 线粒体被认为是大部分细胞死亡途径的中枢细胞器[23]. 释放一些促凋亡物质诸如细胞色素C[24].

H. pylori GGT在分泌和成熟后通过离子键与细胞膜结合, 将细菌和宿主细胞直接连接起来. *H. pylori* GGT在胃癌细胞中诱导线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是细胞色素C[25]由线粒体释放进入细胞质和半胱天冬酶(Caspase)家族成员的激活[26]. 半胱天冬酶被分为两类, 上游区半胱天冬酶, 包括Caspase2、8、9和10, 下游区半胱天冬酶, 包括Caspase3、6和7[27]. 所有的半胱天冬酶在细胞内催化无活性的酶原, 在细胞凋亡的过程中必须经历蛋白水解的过程. 此外, 细胞凋亡除了导致AGS细胞核形态学改变以外, 还会引起Bax易位和Bcl-2、Bcl-xL表达量的减少[28]. 在Bcl-2蛋白家族中, Bcl-2是一种抗凋亡蛋白, Bax能够通过在线粒体外膜形成寡聚体和建立细胞色素C以及其他凋亡物质释放的通道促进凋亡. 程序性细胞死亡通过破坏新细胞生成和细胞消亡之间的平衡产生病理作用. 程序性细胞死亡持续发生和调节这种死亡的基因发生转变和突变增加胃癌发生的风险. 因此*H. pylori*在致胃癌过程中起到了关键作用[29].

尽管*H. pylori* GGT是一种诱导凋亡的因素, 可能是一种好的抗肿瘤因素. 但是其诱导的程序性细胞死亡的信号通路的细胞和分子机制仍需阐明, 有关GGT的生物学机制和在体内的效应还需要进一步研究.

为了进一步弄清楚*H. pylori* GGT在线粒体介导的细胞凋亡中的作用及临床上如何根治*H. pylori*, 我们利用GFP[30]融合*GGT*基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进pcDNA3质粒中, 观察*GGT*基因表达后在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的定位, 观察SGC-7901细胞形态、生长以及运动性的变化, 推测其可能诱导细胞凋亡的途径. 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大. 转染60 h后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞的细胞质中. 结合相关报道, *GGT*基因表达的蛋白可能主要定位在线粒体上发挥作用, 参与程序性细胞死亡, 与胃癌的发生具有相关性, 为进一步研究*GGT*基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础.

4 参考文献

1 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060 DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8]

2 Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-1873 [PMID: 19457415]

3 Kraft C, Suerbaum S. Mutation and recombination in Helicobacter pylori: mechanisms and role in generating strain diversity. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 299-305 [PMID: 16173496 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.06.002]

4 Höcker M, Hohenberger P. Helicobacter pylori virulence factors--one part of a big picture. *Lancet* 2003; 362: 1231-1233 [PMID: 14568748]

5 Panayotopoulou EG, Sgouras DN, Papadakos KS, Petraki K, Breurec S, Michopoulos S, Mantzaris G, Papatheodoridis G, Mentis A, Archimandritis A. CagA and VacA polymorphisms are associated with distinct pathological features in Helicobacter pylori-infected adults with peptic ulcer and non-peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2237-2239 [PMID: 20392907 DOI: 10.1128/JCM.00662-10]

6 Shibayama K, Doi Y, Shibata N, Yagi T, Nada T, Iinuma Y, Arakawa Y. Apoptotic signaling pathway activated by Helicobacter pylori infection and increase of apoptosis-inducing activity under serum-starved conditions. *Infect Immun* 2001; 69: 3181-3189 [PMID: 11292739]

7 Kim KM, Lee SG, Park MG, Song JY, Kang HL, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH, Youn HS, Baik SC. Gamma-glutamyltranspeptidase of Helicobacter pylori induces mitochondria-mediated apoptosis in AGS cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 562-567 [PMID: 17307146 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.021]

8 Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26 [PMID: 11197247 DOI:

10.1016/S0002-9270(00)02240-1]
9 Barnes IH, Bagnall MC, Browning DD, Thompson SA, Manning G, Newell DG. Gamma-glutamyl transpeptidase has a role in the persistent colonization of the avian gut by Campylobacter jejuni. *Microb Pathog* 2007; 43: 198-207 [PMID: 17600669]
10 Singh M, Prasad KN, Saxena A, Yachha SK. Helicobacter pylori induces apoptosis of T- and B-cell lines and translocates mitochondrial apoptosis-inducing factor to nucleus. *Curr Microbiol* 2006; 52: 254-260 [PMID: 16528467 DOI: 10.1007/s00284-005-0103-1]
11 Schmees C, Prinz C, Treptau T, Rad R, Hengst L, Voland P, Bauer S, Brenner L, Schmid RM, Gerhard M. Inhibition of T-cell proliferation by Helicobacter pylori gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterology* 2007; 132: 1820-1833 [PMID: 17484877]
12 Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001; 69: 5080-5087 [PMID: 11447189 DOI: 10.1128/IAI.69.8.5080-5087.2001]
13 Le'Negrate G, Ricci V, Hofman V, Mograbi B, Hofman P, Rossi B. Epithelial intestinal cell apoptosis induced by Helicobacter pylori depends on expression of the cag pathogenicity island phenotype. *Infect Immun* 2001; 69: 5001-5009 [PMID: 11447179 DOI: 10.1128/IAI.69.8.5001-5009.2001]
14 Pompella A, De Tata V, Paolicchi A, Zunino F. Expression of gamma-glutamyltransferase in cancer cells and its significance in drug resistance. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 231-238 [PMID: 16303117]
15 Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death. *Toxicol Lett* 2004; 149: 19-23 [PMID: 15093244 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)90058-0]
16 Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757: 639-647 [PMID: 16678785 DOI: 10.1016/j.bbabio.2006.03.016]
17 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-735 [PMID: 10980112 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64586-5]
18 Desouki MM, Kulawiec M, Bansal S, Das GM, Singh KK. Cross talk between mitochondria and superoxide generating NADPH oxidase in breast and ovarian tumors. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 1367-1373 [PMID: 16294028 DOI: 10.4161/cbt.4.12.2233]
19 Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H2023-H2031 [PMID: 17237240 DOI: 10.1152/ajpheart.01283.2006]
20 Calvino-Fernández M, Benito-Martínez S, Parra-Cid T. Oxidative stress by Helicobacter pylori causes apoptosis through mitochondrial pathway in gastric epithelial cells. *Apoptosis* 2008; 13: 1267-1280 [PMID: 18766443]
21 Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, Dirden-Kramer B, Boldogh I, Ernst PB, Crowe SE. Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75: 4030-4039 [PMID: 17562777 DOI: 10.1128/IAI.00172-07]
22 Zhang H, Fang DC, Lan CH, Luo YH. Helicobacter pylori infection induces apoptosis in gastric cancer cells through the mitochondrial pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1051-1056 [PMID: 17559379 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04959.x]
23 Rajalingam K, Oswald M, Gottschalk K, Rudel T. Smac/DIABLO is required for effector caspase activation during apoptosis in human cells. *Apoptosis* 2007; 12: 1503-1510 [PMID: 17440818]
24 Yamasaki E, Wada A, Kumatori A, Nakagawa I, Funao J, Nakayama M, Hisatsune J, Kimura M, Moss J, Hirayama T. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation. *J Biol Chem* 2006; 281: 11250-11259 [PMID: 16436379 DOI: 10.1074/jbc.M509404200]
25 Eskes R, Desagher S, Antonsson B, Martinou JC. Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 929-935 [PMID: 10629050]
26 Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol Immunol* 2003; 39: 615-647 [PMID: 12493639 DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00252-3]
27 Robertson JD, Orrenius S, Zhivotovsky B. Review: nuclear events in apoptosis. *J Struct Biol* 2000; 129: 346-358 [PMID: 10806085 DOI: 10.1006/jsbi.2000.4254]
28 Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, Green DR. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004; 303: 1010-1014 [PMID: 14963330]
29 Shibayama K, Kamachi K, Nagata N, Yagi T, Nada T, Doi Y, Shibata N, Yokoyama K, Yamane K, Kato H, Iinuma Y, Arakawa Y. A novel apoptosis-inducing protein from Helicobacter pylori. *Mol Microbiol* 2003; 47: 443-451 [PMID: 12519194]
30 Misteli T, Spector DL. Applications of the green fluorescent protein in cell biology and biotechnology. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 961-964 [PMID: 9335045]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2886

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2886-2893
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素

周 佳, 杨晋辉

背景资料
门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病. PVT是肝硬化常见的并发症, 尤其在肝硬化失代偿阶段. PVT影响肝硬化患者的预后. 因此, 早期诊断具有重要意义.

周佳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101
周佳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究.
作者贡献分布: 本文由周佳完成; 杨晋辉审校.
通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科.
1738505628@qq.com
电话: 0871-65351281
收稿日期: 2015-04-14 修回日期: 2015-05-14
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Jia Zhou, Jin-Hui Yang

Jia Zhou, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 1738505628@qq.com
Received: 2015-04-14 Revised: 2015-05-14
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To identify the risk factors for nontumoral portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis, and analyze the risk factors influencing the origin of PVT.

METHODS: We performed a retrospective study of 171 cirrhotic patients who were diagnosed with the disease at our hospital between September 2013 and December 2014. CT and color Doppler ultrasound were used to diagnose PVT. Of the patients included, 34 had PVT (experiment group), and 137 had not (control group). We collected the clinical features and laboratory indexes of the two groups. Logistic regression model (Wald test) was used to screen independent risk factors. The diagnostic performance of each risk factor was determined by plotting the ROC curve and determining the optimal threshold.

RESULTS: *D*-dimer (DD) (OR = 12.021, *P* = 0.001), width of main portal vein (OR = 28.574, *P* = 0.001), and portal vein velocity flow (OR = 19.568, *P* = 0.002) differed statistically between the two groups. Unconditional Logistic regression analysis indicated that DD and width of main portal vein were independent risk factors for PVT in cirrhosis patients, and their area under the curve was 0.669 and 0.742, respectively.

CONCLUSION: Width of main portal vein and DD are independent risk factors for PVT in cirrhosis patients. Wider diameter of main portal vein and higher DD are associated with a higher incidence of PVT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis; *D*-dimer; Portal vein diameter

Zhou J, Yang JH. Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2886-2893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2886.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2886

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

摘要

目的: 研究肝硬化非肿瘤性门静脉血栓

(portal vein thrombosis, PVT)形成患者的临床特点, 分析PVT形成的相关危险因素.

方法: 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院肝病中心2013-09/2014-12资料完整的肝硬化住院患者171例, 其中34例肝硬化合并PVT患者作为门静脉血栓组(PVT组), 137例肝硬化无血栓患者作为对照组. 记录患者临床指标, 进行单因素分析和Logistic回归筛选出PVT的独立危险因素. 绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 以判断各指标的诊断效能.

结果: Logistic回归模型分析显示*D*-二聚体(*D*-dimer, DD)(OR = 12.021, *P* = 0.001)、门静脉宽度(OR = 28.574, *P* = 0.001)、门静脉血流速度(OR = 19.568, *P* = 0.002)差异有统计学意义, 绘制ROC, 门静脉血流速度AUC<0.5, 不能用于预测. DD、门静脉宽度AUV分别为0.669、0.742, *P*<0.05.

结论: 门静脉宽度、DD是肝硬化PVT形成的危险因素, 门静脉直径越大, DD值越高, PVT形成的风险越高. 门静脉宽度>1.3 cm或DD>25 μg/mL时, 预测发生PVT的敏感性及特异度综合较好. 肝硬化患者应注意监测门静脉宽度、DD水平.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; *D*-二聚体; 门静脉宽度

核心提示: 本文收集肝硬化合并门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)及未合并PVT患者的实验室数据及影像学指标, 进行单因素及多因素统计学分析, 绘制受试者工作曲线评价指标的诊断效能.

周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2886-2893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2886.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2886

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病. PVT是肝硬化常见的并发症, 尤其在肝硬化失代偿阶段[1-4]. PVT的发病率随肝硬化的进展而增高[5,6], 在肝硬化代偿期患者, 发病率约为1%, 在等待肝移植的患者中上升至8%-25%[7]. PVT起病隐匿, 临床上可造成门静脉阻塞, 引起门静脉压力增高、肠管淤血, 是导致肝前性门脉高压的一个重要病因. 由于目前对于肝硬化PVT的治疗没有指南或共识意见, 而PVT影响肝硬化患者的预后[8-10]. 如何早期预测PVT尤为重要, 因此, 本文对肝硬化患者非肿瘤性PVT形成的危险因素进行分析, 希望筛选出可能预测PVT的因素, 进而能早期进行干预.

研发前沿

血栓性疾病的发病机制分3个方面: 血流动力学改变、血管壁破坏、抗凝与促凝作用失衡-倾向于促凝方面, 导致血液呈高凝状态. 国外学者Saugel与Amitrano研究了血栓形成倾向中的遗传性危险因素, 国内很多学者研究临床可测到的指标与血栓形成的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院肝病中心2013-09/2014-12资料完整的肝硬化住院患者171例, 依据彩色多普勒超声及多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)门脉血管成像诊断PVT. 其中34例肝硬化合并PVT患者作为血栓组(PVT组), 137例肝硬化无血栓患者作为对照组. 所有患者均根据临床、生化、影像学检查或组织学检查结果诊断为肝硬化. 诊断标准均符合2000年病毒性肝炎诊断标准和2006年酒精性肝病诊断标准[11,12].

排除标准: 肝硬化合并肝癌、胃癌、胰腺癌等其他恶性肿瘤; 肝硬化合并系统性红斑狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎等炎性疾病; 肝硬化合并血液系统疾病; 既往长期服用避孕药、抗凝药、抗血小板聚集药物史; 非肝脏疾病继发的PVT形成; 布-加氏综合征、门静脉畸形等导致门静脉血流速度减慢的疾病等.

1.2 方法 记录患者性别、年龄、肝硬化病因、彩色多普勒超声检查门静脉宽度、门静脉血流速度, 并进行实验室检查, 包括血常规、生化、凝血功能、血浆*D*-二聚体(*D*-dimer, DD)、抗凝血酶原-Ⅲ(antithrombin-Ⅲ, AT-Ⅲ), 计算终末期肝病模型(Model for End-stage Liver disease, MELD)评分.

统计学处理 采用SPSS20.0软件处理数据, 正态分布计量资料采用mean±SD表示, 偏态分布计量资料以范围表示, 组间资料比较服从正态分布者采用*t*检验, 不服从正态分布的资料采用秩和检验; 计数资料采用χ^2检验(*P*<0.05为差异有统计学意义). 采用多因素非条件Logistic回归模型筛选出相应的危险因素(OR

相关报道
国内外多名学者均为收集实验室及影像学数据进行统计学分析. Zocco等研究后指出门静脉血流速度是肝硬化PVT形成的重要预测变量, 国内学者Chen等报道脾脏肿大是肝硬化PVT形成的危险因素. 张冬磊等学者研究报道血浆D-二聚体升高是肝硬化PVT形成的危险因素. 由于数据收集方法等的不同, 得出的结论没有一致意见.

表 1　两组各项基本指标的比较

指标	分组		χ^2/t值	P值
	PTV组	对照组		
性别			χ^2 = 0.759	0.384
男	25	90		
女	9	47		
年龄(岁)	56.12 ± 11.89	52.77 ± 12.62	t = −1.398	0.164

PVT: 门静脉血栓.

表 2　组样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度比较

指标	分组M(P_{75}–P_{25})		Z值	P值
	PTV组	对照组		
MELD	9.74(7.84)	10.04(7.63)	−0.364	0.716
门静脉宽度	1.33(0.30)	1.40(0.27)	−3.469	0.001
门静脉血流速度	14.96(2.60)	14.96(2.40)	−3.469	0.001

PVT: 门静脉血栓; MELD: 终末期肝病模型.

值>1, 说明该危险因素暴露时增加疾病发生分风险, 危险因素每增加1个单位其形成PVT的危险性增加OR倍), 并进行Wald检验(P<0.05为差异有统计学意义). 绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 以判断各指标的诊断效能, 显示各因素诊断价值. ROC曲线下面积取值范围在0.5-1.0, 一般来说, ROC曲线下面积在0.5-0.7表示诊断价值较低, 在0.7-0.9表示诊断价值中等, 0.9以上表示诊断价值较高[13].

2 结果

2.1 一般资料分析　血栓组男25例, 女9例, 平均年龄56.12岁±11.89岁; 对照组男90例, 女47例, 平均年龄52.77岁±12.62岁, 经SPSS统计分析(χ^2, 两独立样本t检验), 两组样本性别比例、年龄差异均无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 两组病因学比较　血栓组病因: 病毒性15例(其中乙型肝炎12例, 丙型肝炎3例); 酒精性5例; 自身免疫性1例, 原因未明13例. 对照组病因: 病毒性69例(其中乙型肝炎58例, 丙型肝炎11例), 酒精性17例, 自身免疫性22例, 原因未明28例, 肝豆状核变性1例. 经SPSS统计分析(Fisher确切概率法), 两组样本病因差异无统计学意义(P = 0.131).

2.3 两组样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度比较　经SPSS统计分析(正态性检验), 样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度均为非正态分布, 故采用秩和检验进行统计分析. 经SPSS统计分析(秩和检验), 两组样本MELD差异无统计学意义(P>0.05); 两组样本门静脉宽度、门静脉血流速度差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.4 两组实验室检查指标的单因素分析　经SPSS统计分析(正态性检验), 样本白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TCHOL)、肌酐(serum creatinie, Scr)、钠(natrium, NA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activatied partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、DD、AT-Ⅲ、血小板(platelet, PLT)、红细胞(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)均为非正态分布, 故采用秩和检验进行统计分析. 经SPSS统计分析(秩和检验), 两组样本APTT、DD差异有统计学意义(P<0.05); 其余指标差异均无统计学意义(P>0.05)(表3).

表 3　两组实验室检查指标的比较M(P_{75}–P_{25})

项目	PTV组	对照组	*P*值
ALB	27.90(7.63)	28.20(11.05)	0.333
TBIL	25.35(23.52)	30.70(44.15)	0.096
DBIL	12.05(10.37)	13.80(28.70)	0.369
IBIL	11.00(9.15)	16.10(15.10)	0.068
TG	0.86(0.54)	0.88(0.61)	0.393
TCHOL	2.58(1.57)	3.30(1.55)	0.084
Scr	71.00(36.00)	67.00(27.50)	0.315
NA	136.50(5.85)	138.20(4.75)	0.215
PT	19.15(4.48)	18.80(5.20)	0.818
INR	1.55(0.42)	1.52(0.47)	0.836
APTT	30.35(6.68)	32.40(6.00)	0.006
FIB	2.09(0.89)	2.34(1.21)	0.656
DD	5.05(8.53)	4.50(4.17)	0.043
AT–III	65.12(21.97)	66.63(25.95)	0.774
PLT	65.00(77.75)	75.00(64.00)	0.443
RBC	3.23(1.26)	3.64(1.35)	0.079
WBC	3.52(5.45)	4.15(2.87)	0.286

PVT: 门静脉血栓; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素; TG: 甘油三酯; TCHOL: 总胆固醇; Scr: 肌酐; NA: 钠; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; DD: D–二聚体; AT–III: 抗凝血酶原–III; PLT: 血小板; RBC: 红细胞; WBC: 白细胞.

应用要点

本文对昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科对于肝硬化患者常检测的指标进行统计学分析, 初步探讨了肝硬化非肿瘤性PVT形成的危险因素, 对临床工作有一定参考价值.

2.5 两组实验室检查及相关指标的二分类多因素非条件Logistics分析 经SPSS统计分析(二分类多因素非条件Logistics回归), 对可能影响PVT的一些相关因素进行自变量的筛选(Backward Stepwise): 最终只有INR、FIB、DD、门静脉宽度、门静脉血流速度被留在模型中; 经二分类多因素非条件Logistics分析, DD、门静脉宽度、门静脉血流速度回归分析, 差异有统计学意义(P<0.05), 说明回归模型成立, DD、门静脉宽度、门静脉血流速度为PVT发生的危险因素(P<0.05, OR>1), 即DD每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加12.021倍; 门静脉宽度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加28.574倍; 门静脉血流速度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加19.568倍(表4).

2.6 绘制ROC, 计算AUV 经SPSS结果显示: 门静脉血流速度AUV = 0.438, 不能用其预测. 诊断价值: 门静脉宽度>DD, AUV = 0.742, 0.669, P<0.05(表5, 图1). 通过曲线坐标表(表6)计算, 我们可以得出门静脉宽度为1.3 cm, DD为25 μg/mL, 预测发生PTV的敏感性及特异度综合较好.

3 讨论

肝硬化PVT形成是肝硬化的一种严重并发症. 1868年Balfour和Stewart报道了首例肝硬化PVT形成, 患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症. PVT形成后进一步提高门静脉压力, 并增加上消化道出血及肠梗死的风险, 对患者的预后及生存质量有明显的影响[14-17].

PVT常常没有临床症状, 因此其发病率被低估. 当肝硬化出现顽固性腹水及上消化道出血等失代偿期症状时, 应考虑是否合并PVT形成, 并进行进一步检查[18,19]. 近年来随着临床医师对肝硬化PVT的认识逐渐加深, 以及影像学技术的发展, PVT的检出率也在升高. 然而, 对本病的病因及治疗没有大规模的前瞻性研究或共识意见. 因此寻找肝硬化PVT形成的危险因素, 有助于引起临床医师及患者的重视, 早期发现, 早期干预, 从而提高患者的生活质量及延长患者的生存期.

本次研究中发现在单因素分析中, 肝硬化合并PVT组与对照组比较, 门静脉宽度、门静脉血流速度、APTT、DD差异有统计学意义. 对可能影响PVT的一些相关因素进行自变量

同行评价
本文初步探讨了肝硬化非肿瘤性PVT形成的危险因素, 对临床工作有一定参考价值.

表 4　两组实验室检查指标的二分类多因素非条件Logistics分析

变量	B值	Wald值	*P*值	OR值	95%CI	
					Lower	Upper
INR	−1.666	3.651	0.056	0.189	0.034	1.044
FIB	0.414	2.909	0.088	1.513	0.940	2.435
DD	3.112	6.884	0.001	12.021	1.568	19.995
门静脉宽度	3.352	11.664	0.001	28.574	4.173	195.665
门静脉血流速度	2.116	9.778	0.002	19.568	8.632	26.785
Constant	−1.100	0.205	0.651	0.333		

INR: 国际标准化比值; FIB: 纤维蛋白原; DD: D−二聚体.

表 5　DD、门静脉宽度、门静脉血流速度受试者工作曲线

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error[1]	Asymptotic Sig.[2]	Asymptotic 95%CI	
				Lower Bound	Upper Bound
DD	0.669	0.058	0.012	0.555	0.783
门静脉宽度	0.742	0.060	0.000	0.624	0.860
门静脉血流速度	0.438	0.067	0.355	0.306	0.570

检验结果变量: DD、门静脉宽度、门静脉血流速度在正的和负的实际状态组之间至少有一个结. 统计量可能会出现偏差. [1]非参数假设下; [2]无效假设: 面积 = 0.5; DD: *D*−二聚体.

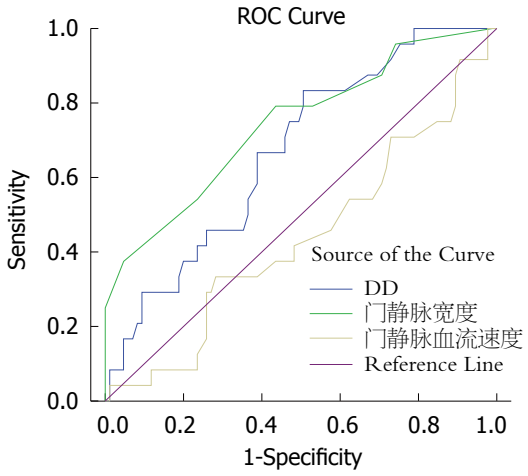


图 1　DD、门静脉宽度、门静脉血流速度受试者工作曲线. DD: D−二聚体.

的筛选(Backward Stepwise): 最终只有INR、FIB、DD、门静脉宽度、门静脉血流速度被留在模型中; 经二分类多因素非条件Logistics分析, DD、门静脉宽度回归分析, 差异有统计学意义(P<0.05).

Zocco等[20]的研究中, 门静脉血流速度<15 cm/s的肝硬化患者PVT发生率比对照组高(OR = 44.9, 95%CI: 5.3-382.7; P<0.001), 结论是门静脉血流速度减少是PVT形成的重要预测变量. Maruyama等[21]的研究也指出, 对于病毒性肝硬化, 侧支血管的发展减少了门静脉主干的血流速度, 是PVT发生的重要预测因素. 本研究中门静脉血流速度两组差异有统计学意义(P值为0.001), 并进入Logistic回归方程, 但绘制ROC曲线, 计算AUV = 0.438, 不能用其预测. 考虑可能与血栓组样本量较小有关.

多因素非条件Logistic回归分析显示门静脉宽度回归分析差异有统计学意义(P<0.05), 说明回归模型成立, 门静脉宽度为PVT发生的危险因素(P值为0.001, OR值为28.574), 即门静脉宽度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加28.574倍.

肝硬化患者失代偿期存在门脉高压, 门静脉系统向肝血流受阻, 血管直径变宽, 变化的先后次序为门静脉、脾静脉和肠系膜上静脉. 刘元水等[22]的研究表明, 肝硬化导致的门静脉高压与门静脉直径正相关, 朱为群等[23]的研究也表明门静脉直径与门静脉压有良好正相关, 门静脉直径是评价门脉高压的敏感指标. 门静脉直径增宽后, 门静脉血流迟缓、瘀滞、涡流形成, 血流缓慢后易形成血栓. 随着病情的进展, 门静脉阻力和侧支循环的增加, 门静脉血

表 6　DD、门静脉宽度受试者工作曲线坐标表

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To[1]	Sensitivity	1–Specificity	Specificity	Youden index
DD	35	1.000	1.000	0.000	0.000
	34	1.000	1.000	0.000	0.000
	32	0.981	0.789	0.211	0.192
	30	0.974	0.744	0.256	0.230
	8	0.815	0.539	0.461	0.276
	25	0.859	0.541	0.459	0.318
	20	0.642	0.391	0.609	0.251
	15	0.378	0.242	0.758	0.136
	10	0.268	0.097	0.903	0.171
	8	0.205	0.012	0.988	0.193
	6	0.138	0.003	0.997	0.135
	4	0.116	0.006	0.994	0.110
	2	0.048	0.002	0.998	0.046
	1	0.021	0.000	1.000	0.021
	0.5	0.000	0.000	1.000	0.000
门静脉宽度	0.85	1.000	1.000	0.000	0.000
	0.95	1.000	0.985	0.015	0.015
	1.05	0.971	0.796	0.204	0.175
	1.15	0.912	0.745	0.255	0.167
	1.25	0.853	0.618	0.382	0.235
	1.30	0.853	0.538	0.462	0.315
	1.35	0.647	0.394	0.606	0.253
	1.45	0.382	0.219	0.781	0.163
	1.55	0.265	0.066	0.934	0.199
	1.65	0.176	0.015	0.985	0.161
	1.75	0.147	0.015	0.985	0.132
	1.95	0.118	0.004	0.996	0.114
	2.15	0.059	0.003	0.997	0.056
	2.35	0.029	0.002	0.998	0.027
	3.45	0.000	0.000	1.000	0.000

[1]最小的截断值为最小观测值减1, 最大的截断值为最大观测值加1. 其他的截断值为两个连续的有序观测值的平均值; DD: D–二聚体.

流速度较前降低, 有可能出现逆向血流. 门静脉高压导致门静脉血流动力学变化, 血流量有一个增多、瘀滞、减少到逆向的变化过程[24]. 血流动力学的变化使门静脉内膜受损, 胶原暴露, 启动凝血机制, 促进血栓形成. PVT形成后, 特别是血栓位于门静脉主干, 门静脉相对狭窄, 血流瘀滞导致门静脉压力进一步升高, 门静脉主干直径相应增宽, PVT易形成, 而PVT形成后又加重门静脉压力, 并形成恶性循环.

血浆DD是纤维蛋白的特异性降解产物, 在正常人血液监测中水平很低. 在凝血过程中, 纤维蛋白原被凝血酶水解后, 逐步释放出纤维蛋白肽A和纤维蛋白肽B, 剩余部分为可溶性纤维蛋白单体. 在转酰胺酶的作用下, 可溶的纤维蛋白单体转为纤维蛋白, 从而引起血液凝固. 形成的纤维蛋白能够被纤溶酶降解, 生成多种多聚体, DD为其中的一种产物. 其水平升高表明体内纤维蛋白血栓形成和继发纤溶发生. 目前DD主要用于弥散性血管内凝血的诊断及静脉血栓性疾病的排除诊断, 包括深静脉血栓及肺栓塞[25-27]. 近年来很多学者[28-31]发现肝硬化PVT患者血浆DD水平升高, DD是PVT形成的危险因素. 本研究中血浆DD与对照组比较差异有统计学意义, 二分类多因素非条件

Logistics分析, DD每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加12.021倍. 通过计算, DD为25 μg/mL, 预测发生PTV的敏感性及特异度综合较好.

总之, 门静脉宽度是肝硬化PVT形成的危险因素, 门静脉直径越大, DD越高, PVT形成的风险越高, 门静脉宽度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加28.574倍. 门静脉宽度为1.3 cm时, 预测发生PTV的敏感性及特异度综合较好. DD每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加12.021倍. DD为25 μg/mL, 预测发生PTV的敏感性及特异度综合较好. 临床工作中, 当发现肝硬化患者门静脉宽度>1.3 cm或DD>25 μg/mL时, 应告知患者定期随访的必要性, 腹部彩超显示近端肝内门静脉消失, 门脉血流为持续性而不随呼吸变化时, 可行腹部CT门脉血管成像或血管造影, 早期发现PTV形成, 并进行早期治疗, 改善患者的预后.

4 参考文献

1 Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]

2 Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 745-751 [PMID: 15947552]

3 Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119 [PMID: 16610067]

4 Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 213-218 [PMID: 18274708 DOI: 10.1007/s11739-008-0128-0]

5 Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]

6 John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013; 12: 952-958 [PMID: 24114826]

7 Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-697 [PMID: 15831918 DOI: 10.1136/gut.2004.042796]

8 Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, Lanza AG, Lampasi F. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1381-1385 [PMID: 23114742 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4]

9 Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53]

10 Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 11-13 [PMID: 25511529 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.218]

11 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329

12 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 164-166

13 Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345-348 [PMID: 10655256 DOI: 10.1002/hep.510310213]

14 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]

15 Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, Boiculese L, Singeap AM, Trifan A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 288-292 [PMID: 25253363 DOI: 10.4103/1319-3767.141687]

16 Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]

17 Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 480842 [PMID: 25810714 DOI: 10.1155/2015/480842]

18 Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1165-1174 [PMID: 16534866]

19 Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 585-593 [PMID: 25459555 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.010]

20 Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*

2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]
21 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 568-574 [PMID: 23381015 DOI: 10.1038/ajg.2012.452]
22 刘元水, 李荔, 于振海, 刘倩, 李志强, 王义国, 张钦. 门静脉高压患者门静脉压力与血流动力学的相关性研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 135-138
23 朱为群, 张辉, 尹炽标, 冼建中, 李玉娥, 邝伟明, 张舒眉. 肝硬化门静脉高压症患者门静脉最大血流速度、平均血流速度和门静脉直径与自由门静脉压力相关性的研究. 中华普通外科杂志 2003; 18: 54-55
24 Kawasaki T, Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Tamada T, Kimura T, Yamashita Y, Ono S, Uchino H. Analysis of hepatofugal flow in portal venous system using ultrasonic Doppler duplex system. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 937-941 [PMID: 2667338]
25 Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell M, Lewandowski B, Flowerdew G. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. *J Emerg Med* 2000; 19: 225-230 [PMID: 11033266]
26 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235 [PMID: 14507948 DOI: 10.1056/NEJMoa023153]
27 Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, Dryer J, Ward J, Wells PS. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 645-651 [PMID: 12871396]
28 郭银燕. D-二聚体在诊断肝硬化门静脉血栓形成中的应用价值. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 304-305
29 Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 664-672 [PMID: 23637275 DOI: 10.1177/0300060513483413]
30 郑盛, 严晓会, 刘海, 王玉波. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素的Logistic回归分析. 肝脏 2009; 14: 446-448
31 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3106-3109

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2894

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2894-2900
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义

依马木买买提江•阿布拉, 李东伟, 易 超, 李海军

背景资料
胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系肿瘤, Hedgehog(Hh)信号通路在人胰腺癌的发生发展和恶性生物学特性的维持起着至关重要的作用, 本研究初步探讨Sonic Hedgehog(Shh)、Patched(Ptch)1、Smoothened(Smo)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, Gli)在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

依马木买买提江•阿布拉, 易超, 新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
李东伟, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院普通外科 甘肃省兰州市 730050
李海军, 深圳大学附属罗湖医院外科中心 广东省深圳市 518000
依马木买买提江•阿布拉, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤临床与基础方面研究.
新疆维吾尔自治区科技支疆计划基金资助项目, No. 201291170
作者贡献分布: 此课题由依马木买买提江•阿布拉设计; 试剂采购由易超完成; 研究过程由依马木买买提江•阿布拉、李东伟及易超共同完成; 数据分析汇总及论文撰写由依马木买买提江•阿布拉完成; 李海军对整个过程进行指导.
通讯作者: 李海军, 教授, 主任医师, 518000, 广东省深圳市友谊路47号, 深圳大学附属罗湖医院外科中心. lhjun3408@163.com
电话: 0755-82203083
收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-05-05
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer

Yimamumaimaitijiang•Abula, Dong-Wei Li, Chao Yi, Hai-Jun Li

Yimamumaimaitijiang•Abula, Chao Yi, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Dong-Wei Li, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China
Hai-Jun Li, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China
Supported by: 2012 Technology Support Xinjiang Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201291170
Correspondence to: Hai-Jun Li, Professor, Chief Physician, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, 47 Youyi Road, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. lhjun3408@163.com
Received: 2015-04-17 Revised: 2015-05-05
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of Hedgehog pathway components Sonic Hedgehog (*Shh*), Patched1 (*Ptch1*), Smoothened (*Smo*) and glioma-associated oncogene homolog 1 (*Gli1*) genes in pancreatic cancer, and to discuss their biological significance.

METHODS: Expression of Shh, Ptch1, Smo and Gli1 mRNAs was evaluated by RT-PCR in 48 cases of pancreatic cancer and matched tumor adjacent tissue.

RESULTS: The relative expression levels of Shh, Ptch1, Smo and Gli1 mRNAs in pancreatic cancer were 0.652 ± 0.036, 0.604 ± 0.063, 0.493 ± 0.011 and 0.512 ± 0.052, respectively, significantly higher than those in tumor adjacent tissue (0.312 ± 0.013, 0.319 ± 0.053, 0.214 ± 0.046 and 0.247 ± 0.059) ($P < 0.05$). Overexpression of these genes was associated with tumor differentiation ($P < 0.05$), but not with age, gender, tumorous size, TNM stage, lymph node metastasis, or CA19-9 ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* is increased in human pancreatic cancer. The genesis and development of pancreatic cancer may be associated with the abnormal activation of Hedgehog signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; *Shh*; *Ptch1*; *Smo*; *Gli1*

Yimamumaimaitijiang•Abula, Li DW, Yi C, Li HJ. Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2894-2900 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2894

摘要

目的: 检测Hedgehog信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothened(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog 1, *Gli1*)在胰腺癌组织中的表达及其生物学意义.

方法: 采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)分别检测48例胰腺癌组织和配对的癌旁组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA的表达情况.

结果: RT-PCR检测结果显示: Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA在胰腺癌组织中的相对表达量分别是0.652±0.036、0.604±0.063、0.493±0.011、0.512±0.052, 在胰腺癌旁组织中为0.312±0.013、0.319±0.053、0.214±0.046、0.247±0.059(P<0.05). 与正常胰腺组织相比, 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达量显著升高(P<0.05), 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异(P<0.05), 与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异(P>0.05).

结论: Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达增高, Hedgehog信号通路的异常激活可能与胰腺癌发生发展过程相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; *Shh*基因; *Ptch1*基因; *Smo*基因; *Gli1*基因

核心提示: 本研究通过检测正常胰腺癌组织和癌旁组织中Hedgehog(*Hh*)信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothened(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog 1, *Gli1*)的mRNA的表达量, 初步探讨Shh、Ptch1、Smo及Gli1在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系.

依马木买买提江•阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军. Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2894-2900 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2894

0 引言

胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系肿瘤. 因此, 深入探讨胰腺癌发生发展的机制, 寻求新的治疗方法, 具有重要意义. Hedgehog(Hh)信号通路在细胞生长分化、脊椎动物胚胎发育中起重要作用[1-4]. Hh信号通路各组成部分的突变或异常激活会导致发育缺陷或肿瘤, 包括小细胞肺癌[5]、食管癌[6,7]、胃癌[8]、大肠癌[9]、胰腺癌[10,11]和前列腺癌[12]等. Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体Patched(Ptch)和Smoothened(Smo)以及下游转录因子神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, Gli)组成. 在哺乳动物中存在3种Hh成员, 即Sonic Hedgehog(Shh)、Indian Hedgehog(Ihh)及Desert Hedgehog(Dhh)[13]. 当不存在Hh蛋白时, Ptch1抑制Smo的活性, 进而抑制下游基因的转录表达. 当Hh蛋白与Ptch1结合时, Ptch1对Smo的抑制作用被解除, Smo被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(Gli1、Gli2、Gli3), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达[14]. 基于Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在Hh信号通路中的重要作用[15,16], 本研究初步探讨Shh、Ptch1、Smo及Gli1在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 在患者知情同意的原则下, 48例胰腺癌组织取自新疆医科大学附属肿瘤医院2011-01/2014-01住院患者, 所有组织均经病理确诊为胰腺导管腺癌, 手术后即刻切取胰腺癌组织和配对的癌旁组织(癌旁3 cm组织), 置液氮贮存. 48例患者术前均无急性或慢性胰腺炎

研发前沿

Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体Ptc、Smo以及Gli组成. 当不存在Hh蛋白时, Ptch1抑制Smo的活性, 进而抑制下游基因的转录表达. 当Hh蛋白与Ptch1结合时, Ptch1对Smo的抑制作用被解除, Smo被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(Gli1、Gli2、Gli3), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达.

相关报道 Berman等报道, 在来源于食管、胃、胆道、胰腺和结肠肿瘤的38个细胞系中有37个检测到Shh的mRNA表达, 而且Shh分子可以维持肿瘤细胞的生长和增殖.

等疾病, 术前未接受化疗或放疗, 年龄46-73岁, 平均59.5岁, 其中男35例, 女13例. 病理检查: 高中分化18例, 低分化30例; 肿瘤直径≤2 cm 19例, >2 cm 29例; 按国际抗癌联盟2002年肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期标准进行分期, Ⅰ期10例, Ⅱ期16例, Ⅲ期22例; 无淋巴转移27例, 有淋巴转移21例; 有糖链抗原(CA19-9)增高的25例, 无糖链抗原(CA19-9)增高23例.

RNA提取试剂TRIzol(美国Invitrogen公司), 水平琼脂糖凝胶电泳仪、槽(北京六一仪器厂), 96孔梯度PCR仪(ABI公司), 两步法逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]、Bio-vision凝胶成像系统(美国Bio-vison公司).

1.2 方法 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达: 将-80 ℃冰箱保存的胰腺组织标本取出, 按30-40 mg胰腺组织样品中加入1 mL的TRIzol试剂装于匀浆管中, 将匀浆管置于冰盒上用匀浆器匀浆组织, 匀浆两次, 6 s/次. RNA的提取按TRIzol说明书进行. 用紫外分光光度计检测总RNA样品在260 nm和280 nm处的吸光度(*A*)值, 样品$A_{260/280}$值在1.8-2.0为纯度良好, 同时检测出总RNA样品RNA浓度的值. 取2.5 μg总RNA按M-MLV说明书进行逆转录, 合成的cDNA置于-20 ℃保存备用. 扩增引物根据GeneBank序列设计并合成引物, 委托上海生工生物工程公司定量检测. Shh引物序列, 上游: 5'-GTCTCCTCGCTGCTGGTATG-3', 下游: 5'-TTGGGGATAAACTGCTTGTAGG-3', 扩增片段150 bp; Ptch1引物序列, 上游: 5'-CTCCTTTGCGGTGGACAA-3', 下游: 5'-CCTCAGCCTTATTCAGCATTTC-3', 扩增片段109 bp; Smo引物序列, 上游: 5'-CTCCTACTTCCACCTGCTCAC-3', 下游: 5'-CAAAACAAATCCCACTCACAGA-3', 扩增片段104 bp; Gli1引物序列, 上游: 5'-ATCCTTACCTCCCAACCTCTGT-3', 下游: 5'-AACTTCTGGCTCTTCCTGTAGC-3', 扩增片段84 bp; β-肌动蛋白(β-actin)引物序列, 上游: 5'-GGGACCTGACTGACTACCTC-3', 下游: 5'-CGTCATACTCCTGCTTGCTG-3', 扩增片段543 bp. Shh、Ptch1、Smo、Gli1和β-actin cDNA扩增反应条件: 94 ℃ 2 min, 94 ℃ 30 s, 退火40 s, 72 ℃ 30 s, 循环30次, 再72 ℃ 2 min. 退火温度分别是56 ℃、54 ℃、57 ℃、55 ℃、56 ℃. 反应结束后2%琼脂糖凝胶电泳鉴定其大小是否为目的基因片段, 用BIO-RAD Gel Doc XR凝胶成像系统拍照, 并用软件Image Lab 4.0软件对条带进行灰度、面积扫描, 测量灰度值, mRNA表达的相对值 = 目的基因灰度值/β-actin灰度值(T/N). 以条带灰度值代表mRNA的表达量, 分别比较两组的差异.

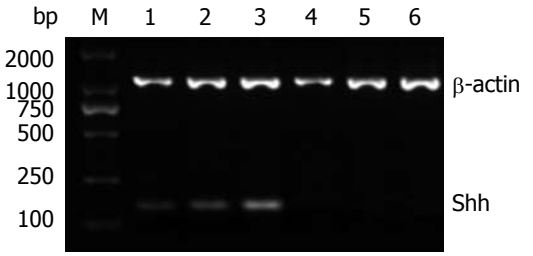


图 1 胰腺癌组织和癌旁组织Shh mRNA表达的电泳图. 1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织.

统计学处理 应用SPSSl7.0统计软件分析. 计量资料用mean±SD表示, 配对的癌组织和癌旁组织mRNA表达的比较采用配对样本*t*检验, 所有检验均为双侧检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 RT-PCR检测结果 胰腺癌组织和癌旁组织中Shh mRNA的相对表达量分别为0.652±0.036、0.312±0.013, 胰腺癌组织和癌旁组织中Ptch1 mRNA的相对表达量分别为0.604±0.063、0.319±0.053, 胰腺癌组织和癌旁组织中Smo mRNA的相对表达量分别为0.493±0.011、0.214±0.046, 胰腺癌组织和癌旁组织中Gli1 mRNA的相对表达量分别为0.512±0.052、0.247±0.059. 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA的表达量分别是胰腺癌旁组织的(2.090倍±0.132倍)、(1.893倍±0.327倍)、(2.304倍±0.213倍)、(2.073倍±0.438倍)(P = 0.020、0.032、0.014、0.025). 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达明显高于癌旁组织($P<0.05$)(表1, 图1-4).

2.2 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA的表达与临床病理特征的关系 低分化胰腺癌Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA平均表达水平(0.846±0.052、0.833±0.042、0.725±0.063、0.712±0.058)高于中高分化胰腺癌(0.457±0.021、0.372±0.035、0.262±0.046、

表 1　Shh、Ptch1 mRNA、Smo、Gli1 mRNA在胰腺癌组织和癌旁组织平均表达水平差

分组	Shh/β-actin mRNA的表达	Ptch1/β-actin mRNA的表达	Smo/β-actin mRNA的表达	Gli1/β-actin mRNA的表达
胰腺癌组织	0.652 ± 0.036	0.604 ± 0.063	0.493 ± 0.011	0.512 ± 0.052
胰腺癌旁组织	0.312 ± 0.013	0.319 ± 0.053	0.214 ± 0.046	0.247 ± 0.059

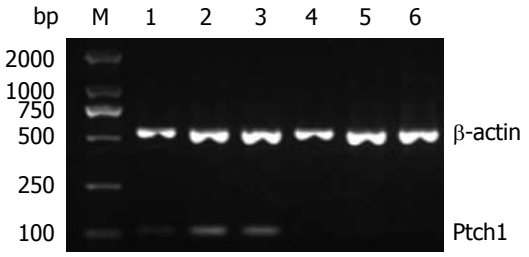


图 2　胰腺癌组织和癌旁组织Ptch1 mRNA表达的电泳图.
1−3: 胰腺癌组织; 4−6: 癌旁组织.

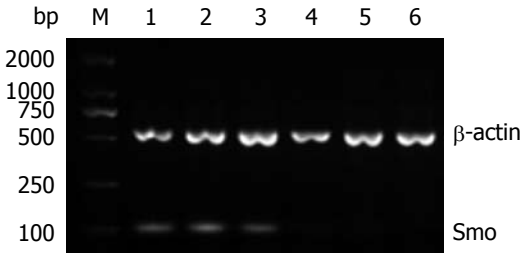


图 3　胰腺癌组织和癌旁组织Smo mRNA表达的电泳图.
1−3: 胰腺癌组织; 4−6: 癌旁组织.

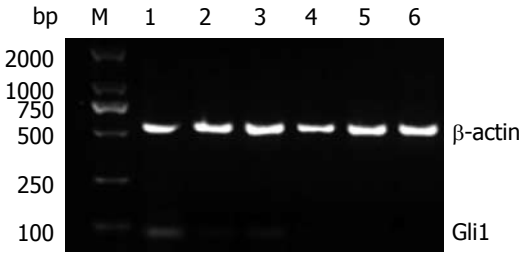


图 4　胰腺癌组织和癌旁组织Gli1 mRNA表达的电泳图.
1−3: 胰腺癌组织; 4−6: 癌旁组织.

0.310±0.037), 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2, 3). Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达水平与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异(P>0.05)(表2, 3).

3 讨论

胰腺癌因其病程隐匿、易发生早期转移、对放化疗不敏感、进展迅速、手术切除率低及预后差等特有的生物学特性, 已被西方国家列为恶性肿瘤导致死亡的第四大原因[17-19]. 在我国, 胰腺癌近20年来发病率增长约6倍, 死亡率位居恶性肿瘤第5位[20]. 近几十年来, 围绕胰腺癌的治疗手段问题虽已做了多年的努力, 临床手术和综合治疗技术也有了长足的进步, 但在过去的20年里, 胰腺癌的总手术切除率和5年存活率却并无显著提高[21]. 因此, 深入探讨胰腺癌发生发展的机制, 寻求新的治疗方法, 具有重要的意义.

Hh信号通路在人胰腺癌的发生发展和恶性生物学特性的维持起着至关重要的作用[22-25]. Hh信号主要由Hh配体蛋白、Ptch和Smo两个跨膜蛋白受体、costal-2(cos2)(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白Fused、融合阻抑蛋白Su(Fu)(suppressor of fused), 以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-Gli组成[26-28]. 感受器蛋白Ptch是膜受体, 包括Ptch1和Ptch2两种亚型[29,30].

本研究RT-PCR检测结果显示: 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达高于癌旁组织(P<0.05). 说明胰腺癌组织中存在Hh信号通路成员Shh、Ptch1、Smo及Gli1的表达, 也即存在Hh信号通路的活化, 而癌旁正常胰腺组织不表达或弱表达Hh信号通路成员Shh、Ptch1、Smo及Gli1, 也说明了在癌旁正常胰腺组织Hh信号通路是关闭的. 胰腺癌组织中Shh、Ptch1、Smo及Gli1 mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异(P<0.05), 与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异(P>0.05). 说明在有Hh信号通路活化参与发生的癌较无Hh信号通路参与发生的胰腺癌其恶性程度高、分化增殖快. 总之, Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达上调, 且该基因表达量与胰腺癌的分化程度有关, 表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展. 进一步研究Shh、Ptch1、Smo及Gli1在胰腺癌中如何表达调控, 将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制.

应用要点

Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA在胰腺癌组织中表达上调, 且基因表达量与胰腺癌的分化程度有关, 表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展. 进一步研究Shh、Ptch1、Smo及Gli1在胰腺癌中如何表达调控, 将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制.

名词解释

Hh信号通路: 主要由Hh配体蛋白、Ptch和Smo两个跨膜蛋白受体、costal-2(cos2)(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白Fused、融合阻抑蛋白Su(Fu)(suppressor of fused), 以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-Gli组成.

表 2　胰腺癌组织Shh、Ptch1 mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	*n*	Shh mRNA		Ptch1 mRNA	
		相对表达量	*P*值	相对表达量	*P*值
年龄(岁)			0.854		0.521
≤60	27	0.671 ± 0.027		0.651 ± 0.057	
>60	21	0.636 ± 0.048		0.558 ± 0.048	
性别			0.652		0.742
男	35	0.685 ± 0.042		0.638 ± 0.049	
女	13	0.628 ± 0.061		0.572 ± 0.036	
分化程度			0.036		0.018
中高分化	18	0.457 ± 0.021		0.372 ± 0.035	
低分化	30	0.846 ± 0.052		0.833 ± 0.042	
肿瘤直径(cm)			0.739		0.843
≤2	19	0.645 ± 0.029		0.617 ± 0.038	
>2	29	0.661 ± 0.057		0.593 ± 0.026	
TNM分期			0.572		0.642
Ⅰ-Ⅱ	26	0.692 ± 0.046		0.585 ± 0.018	
Ⅲ	22	0.613 ± 0.039		0.629 ± 0.037	
淋巴结转移			0.631		0.857
无	27	0.626 ± 0.011		0.595 ± 0.024	
有	21	0.684 ± 0.056		0.618 ± 0.046	
CA19-9			0.773		0.763
无	25	0.646 ± 0.026		0.576 ± 0.039	
有	23	0.668 ± 0.033		0.635 ± 0.042	

表 3　胰腺癌组织Smo、Gli1 mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	*n*	Smo mRNA		Gli1 mRNA	
		相对表达量	*P*值	相对表达量	*P*值
年龄(岁)			0.658		0.658
≤60	27	0.452 ± 0.025		0.536 ± 0.053	
>60	21	0.531 ± 0.037		0.493 ± 0.029	
性别			0.742		0.731
男	35	0.516 ± 0.043		0.503 ± 0.052	
女	13	0.478 ± 0.052		0.526 ± 0.052	
分化程度			0.010		0.015
中高分化	18	0.262 ± 0.046		0.310 ± 0.037	
低分化	30	0.725 ± 0.063		0.712 ± 0.058	
肿瘤直径(cm)			0.844		0.535
≤2	19	0.465 ± 0.011		0.482 ± 0.018	
>2	29	0.529 ± 0.011		0.548 ± 0.037	
TNM分期			0.562		0.643
Ⅰ-Ⅱ	26	0.447 ± 0.048		0.531 ± 0.032	
Ⅲ	22	0.548 ± 0.039		0.498 ± 0.047	
淋巴结转移			0.831		0.748
无	27	0.521 ± 0.011		0.523 ± 0.052	
有	21	0.468 ± 0.011		0.506 ± 0.052	
CA19-9			0.728		0.468
无	25	0.472 ± 0.011		0.475 ± 0.052	
有	23	0.519 ± 0.011		0.553 ± 0.052	

4 参考文献

1 Xie K, Abbruzzese JL. Developmental biology informs cancer: the emerging role of the hedgehog signaling pathway in upper gastrointestinal cancers. *Cancer Cell* 2003; 4: 245-247 [PMID: 14585350 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00246-0]

2 Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, McMahon AP. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417-1430 [PMID: 7916661 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90627-3]

3 Marigo V, Roberts DJ, Lee SM, Tsukurov O, Levi T, Gastier JM, Epstein DJ, Gilbert DJ, Copeland NG, Seidman CE. Cloning, expression, and chromosomal location of SHH and IHH: two human homologues of the Drosophila segment polarity gene hedgehog. *Genomics* 1995; 28: 44-51 [PMID: 7590746 DOI: 10.1006/geno.1995.1104]

4 Pepinsky RB, Zeng C, Wen D, Rayhorn P, Baker DP, Williams KP, Bixler SA, Ambrose CM, Garber EA, Miatkowski K, Taylor FR, Wang EA, Galdes A. Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog. *J Biol Chem* 1998; 273: 14037-14045 [PMID: 9593755]

5 Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422: 313-317 [PMID: 12629553 DOI: 10.1038/nature01493]

6 孙波, 张蕾, 李颖霞, 符仲标, 邵惠杰, 温洪涛. Smo和Gli1蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 483-487

7 刘山, 张倬, 陈天佑. Smo小干扰RNA对人食管癌CAES-17细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2671-2678

8 何艳, 凌晖. Sonic hedgehog信号通路在胃癌中的研究进展. 医学研究杂志 2014; 43: 134-136

9 Oniscu A, James RM, Morris RG, Bader S, Malcomson RD, Harrison DJ. Expression of Sonic hedgehog pathway genes is altered in colonic neoplasia. *J Pathol* 2004; 203: 909-917 [PMID: 15258993 DOI: 10.1002/path.1591]

10 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]

11 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]

12 Chen G, Goto Y, Sakamoto R, Tanaka K, Matsubara E, Nakamura M, Zheng H, Lu J, Takayanagi R, Nomura M. GLI1, a crucial mediator of sonic hedgehog signaling in prostate cancer, functions as a negative modulator for androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 809-815 [PMID: 21172305 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.065]

13 McMahon AP. More surprises in the Hedgehog signaling pathway. *Cell* 2000; 100: 185-188 [PMID: 10660040 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81555-X]

14 Cohen MM. Hedgehog signaling update. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1875-1914 [PMID: 20635334 DOI: 10.1002/ajmg.a.20495]

15 陈志荣, 李兆申, 屠振兴, 高军, 龚燕芳, 金晶, 满晓华. 胰腺癌组织中PTCH mRNA的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1147-1150

16 郭杰芳, 高军, 李兆申. Hedgehog-GLI信号通路在胰腺癌发生中的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1137-1140

17 Untch BR, Allen PJ. Pancreatic metastasectomy: the Memorial Sloan-Kettering experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2014; 109: 28-30 [PMID: 24122337 DOI: 10.1002/jso.23460]

18 孙诚谊, 张宏. 胰腺癌的外科治疗–现状与思考. 中华普通外科学文献(电子版) 2014; 8: 92-94

19 张太平, 杜潇, 赵玉沛. 多学科综合治疗胰腺癌现状及评价. 中国实用外科杂志 2009; 29: 771-773

20 Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]

21 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]

22 Onishi H, Morifuji Y, Kai M, Suyama K, Iwasaki H, Katano M. Hedgehog inhibitor decreases chemosensitivity to 5-fluorouracil and gemcitabine under hypoxic conditions in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 1272-1279 [PMID: 22486854 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02297.x]

23 Hao K, Tian XD, Qin CF, Xie XH, Yang YM. Hedgehog signaling pathway regulates human pancreatic cancer cell proliferation and metastasis. *Oncol Rep* 2013; 29: 1124-1132 [PMID: 23292285 DOI: 10.3892/or.2012.2210]

24 代军涛, 艾开兴. Hedgehog信号通路在胰腺癌中的研究进展. 现代肿瘤医学 2009; 17: 588-591

25 董锐增, 郭剑民. Hedgehog信号通路与胰腺癌. 肿瘤学杂志 2011; 17: 221-224

26 Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9484-9489 [PMID: 21606373 DOI: 10.1073/pnas.1007566108]

27 Ghanbari A, Khazaei M, Hashemi-Tabar M, Rabzia A, Fathi F, Bayat PD. Sonic hedgehog inhibition induces mouse embryonic stem cells to differentiate toward definitive endoderm. *Indian J Exp Biol* 2013; 51: 201-207 [PMID: 23678540]

28 郭杰芳, 李兆申, 金震东, 高军, 龚燕芳, 金晶, 吴红玉. 人胰腺癌细胞株锌指转录因子GlI1及PTCH1基因表达的检测. 内科理论与实践 2007; 2: 52-55

29 Nakamura M, Tanaka H, Nagayoshi Y, Nakashima H, Tsutsumi K, Ohtsuka T, Takahata S, Tanaka M, Okada H. Targeting the hedgehog signaling pathway with interacting peptides to Patched-1. *J Gastroenterol* 2012; 47: 452-460 [PMID:

同行评价

本文课题设计合理, 方法科学, 数据分析可靠, 结论可信, 为进一步研究Hh信号通路在胰腺癌发生、发展中的作用及胰腺癌的生物学治疗提供了理论依据.

22170414 DOI: 10.1007/s00535-011-0507-6]
30 Lee Y, Miller HL, Russell HR, Boyd K, Curran T, McKinnon PJ. Patched2 modulates tumorigenesis in patched1 heterozygous mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6964-6971 [PMID: 16849540 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0505]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2901

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2901-2906
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征

綦廷娜, 潘 科, 王 菲, 魏 刚, 蒋 勇, 张人弘, 郑 娟, 张丹丹, 陈峥宏

綦廷娜, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 陈峥宏, 贵阳医学院微生物学教研室 贵州省贵阳市 550025
潘科, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 黔南州人民医院消化内科 贵州省都匀市 558000
綦廷娜, 副教授, 主要从事病原微生物生物多样性的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81460314
贵州省科技厅-贵阳医学院联合基金资助项目, No. 黔科合LG字[2012]010号
作者贡献分布: 綦廷娜与潘科对此文所作贡献均等; 此课题由陈峥宏与綦廷娜设计; 临床菌株由潘科、张人弘、郑娟及张丹丹提供; 研究过程由綦廷娜、潘科、魏刚、蒋勇及王菲操作完成; 本论文写作由陈峥宏指导, 綦廷娜与潘科完成.
通讯作者: 陈峥宏, 教授, 550025, 贵州省贵阳市贵安新区大学城, 贵阳医学院微生物学教研室. joeanchenhan@hotmail.com
电话: 0851-8174015
收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-04-28
接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-28

Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture

Ting-Na Qi, Ke Pan, Fei Wang, Gang Wei, Yong Jiang, Ren-Hong Zhang, Juan Zheng, Dan-Dan Zhang, Zheng-Hong Chen

Ting-Na Qi, Fei Wang, Gang Wei, Yong Jiang, Zheng-Hong Chen, Department of Microbiology, Guiyang Medical University, Guiyang 550025, Guizhou Province, China
Ke Pan, Ren-Hong Zhang, Juan Zheng, Dan-Dan Zhang, Department of Gastrointestinal Medicine, the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture, Duyun 558000, Guizhou Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460314; the United Foundation of Guiyang Medical University-Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2012]010
Correspondence to: Zheng-Hong Chen, Professor, Department of Microbiology, Guiyang Medical University, Higher Education Mega Center, Guian New District, Guiyang 550025, Guizhou Province, China. joeanchenhan@hotmail.com
Received: 2015-04-15 Revised: 2015-04-28
Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the antibiotic sensitivity of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) isolates from patients in the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture and to analyze mutations in the domain V of 23S rRNA gene that are related with clarithromycin resistance.

METHODS: Clarithromycin susceptibility tests of 74 *H. pylori* isolates were performed by the modified agar dilution method (breakpoint susceptibility testing). Domain V of 23S rRNA gene of 22 clarithromycin resistant strains, 10 clarithromycin susceptible strains and a control stain (NCTC11637) were amplified and sequenced. Nucleotide homology of these sequences were compared to *H. pylori* U27270 (GenBank accession number: U27270) which is a susceptible strain.

RESULTS: Clarithromycin resistance rate of 74 *H. pylori* isolates was 29.7% (22/74). Ten types of mutations in domain V of 23S rRNA gene were found in this study. T2183C, T2245C and T2321C mutations were found in both clarithromycin resistant strains and susceptible strains. Mutations only found in resistant strains included A2144G(4/22), A2224G(4/22), C2196T(1/22), C2289T(1/22), A2435G(1/22), C2695A(1/22) and T2712C(1/22).

CONCLUSION: Clarithromycin resistance rate

背景资料
*H. pylori*分离培养困难, 且易发生耐药性变异, 因此若充分了解本地菌株耐药变异的机制和规律, 则有望通过分子生物学手段快速检测耐药性变异以选择敏感抗生素. 本文团队长期致力于临床菌株的分离和耐药性突变的研究.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■研发前沿
*H. pylori*的耐药性变异及感染复发的机制是本领域的研究热点和重点之一, 该菌的耐药变异是治疗失败的主要原因. 该菌培养困难, 难以普遍开展常规药敏检测, 其耐药变异的机制和规律及检测方法的建立是亟待研究的问题.

of *H. pylori* isolates from the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture was high. A2144G and A2224G mutations were the most prevalent mutation types related with clarithromycin resistance and there were three novel mutation types (A2435G, C2695 and T2712C).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Clarithromycin; Resistance; Mutation

Qi TN, Pan K, Wang F, Wei G, Jiang Y, Zhang RH, Zheng J, Zhang DD, Chen ZH. Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2901-2906 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2901.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2901

摘要

目的: 了解贵州省黔南州幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)克拉霉素耐药相关基因突变情况.

方法: 采用改良琼脂稀释法检测分离自黔南州人民医院的74株*H. pylori*对克拉霉素的敏感性, 选取*H. pylori*克拉霉素耐药菌株22株、敏感株10株, 以及NCTC11637进行23S rRNA基因功能区V区片段的PCR扩增和测序, 与GenBank中收录的*H. pylori*敏感菌株U27270相关序列进行比对和分析.

结果: 74株*H. pylori*克拉霉素耐药率为29.7%(22/74). 共发现10种突变类型, 其中在耐药菌株及敏感菌株23S rRNA V区均存在的基因突变包括: T2183C、T2245C和T2321C; 仅在耐药株(22株)中检测到的突变包括: A2144G(4/22)、A2224G(4/22)、C2196T(1/22)、C2289T(1/22)、A2435G(1/22)、C2695A(1/22)、T2712C(1/22).

结论: 黔南州医院分离的*H. pylori*克拉霉素耐药率较高; 与耐药性相关的23S rRNA基因突变主要为A2144G和A2224G; 本院菌株存在A2435G、C2695A、T2712C 3种尚未见报道的突变.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 克拉霉素; 耐药性; 突变

■相关报道
国内外有文献报道当地菌株的克拉霉素耐药相关基因突变, 各地的突变类型不尽相同. 本文作者之前也对贵阳菌株的突变特征进行了分析, 与本省贵阳相比, 黔南菌株的优势突变除A2144G外, 尚有A2224G突变.

核心提示: 本文表明分离自黔南州人民医院的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)临床菌株克拉霉素耐药率已高达29%; 本地耐药菌株的23S rRNA基因突变具有复杂的多态性, 与耐药性相关的突变主要为A2144G和A2224G; 且存在不同于其他地区的新型的突变类型.

綦廷娜, 潘科, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 陈峥宏. 贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2901-2906
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2901.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2901

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在人群中的感染非常普遍, 是急慢性胃炎、消化性胃溃疡的重要致病因子, 并且与胃腺癌和胃黏膜相关B细胞淋巴瘤的发生密切相关[1]. 克拉霉素是应用于根除*H. pylori*治疗方案中常用抗生素之一. 近年来国内外资料报道, *H. pylori*对克拉霉素的耐药率有逐年增高趋势, 克拉霉素耐药性的产生与*H. pylori* 23S rRNA V区上的点突变有关, 且不同国家或地区的耐药基因突变位点呈现不同特征[2]. 了解地区性*H. pylori*克拉霉素耐药情况及耐药基因突变特征, 有助于指导临床合理将克拉霉素应用于*H. pylori*感染所致疾病的治疗, 并为进一步完善快速检测*H. pylori*克拉霉素耐药性的基因诊断方法提供实验依据. 我们检测了黔南州人民医院临床分离*H. pylori*菌株对克拉霉素的敏感性及*H. pylori* 23S rRNA基因的突变特征,现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*临床菌株来源于黔南州人民医院消化科胃镜室行胃镜检查知情患者(慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠球部溃疡、胃癌患者). 质控菌株: *H. pylori*菌株NCTC 1 l637, 获赠于中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 贵阳医学院微生物学教研室保存. 引物: 采用文献[3]的方法, 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成*H. pylori* 23S rRNA基因功能区V区(2055-2889)片段PCR特异性引物F: 5'-TGGCGTAACGAGATGGGAGCTGT-3'和R: 5'-AGTCTTTGTGCGAGCTTAGGGA-3'. 哥伦比亚培养基(青岛高科园海博生物技术有限公司); MH培养基(杭州天和微生物试剂有限

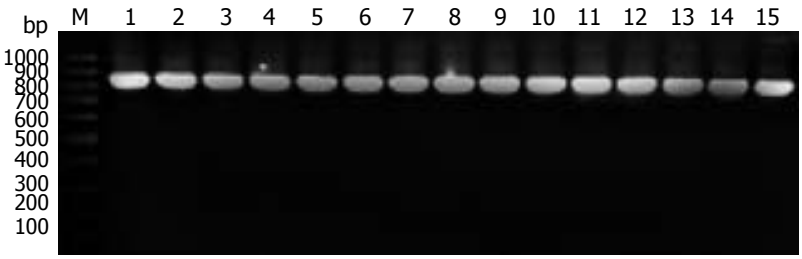


图 1　部分菌株*H. pylori* 23S rRNA V区基因片段扩增产物电泳结果. M: DNA 1000 bp Marker; 1: NCTC 11637; 2−15: 部分临床分离*H. pylori*. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

应用要点

如同基因芯片法在结核分枝杆菌耐药性检测中的开发和应用, 随着对*H. pylori*耐药相关基因突变的了解, 将有望研发快速诊断该菌耐药性的技术. 本文为该菌克拉霉素耐药相关基因突变规律的揭示提供了实验数据.

公司); 脱纤维绵羊血(采自贵阳医学院实验动物中心); *H. pylori*添加剂(英国, OXOID); 微需氧产气袋(日本, 三菱化学株式会社); 厌氧罐(日本, 三菱化学株式会社); *H. pylori*转送液(100 g/L蔗糖＋50%小牛血清); 细菌基因组DNA提取试剂盒(北京三博远志生物技术有限公司); 克拉霉素(中国食品药品检定研究所130558-200902).

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*的分离培养和鉴定: 无菌操作, 将胃镜下采集的胃底和胃体部胃黏膜组织充分剪碎后接种于含有*H. pylori*选择添加剂的哥伦比亚血琼脂培养基中, 37 ℃微需氧培养5 d, 将疑似菌株经革兰染色初步鉴定后划线分离培养, 挑取单菌落传代培养并经革兰染色、快速尿素酶试验和*H. pylori* 16S rDNA特异性PCR扩增进行鉴定[4]. 将鉴定阳性菌株保存于脱纤维绵羊血中, -80 ℃保存备用.

1.2.2 *H. pylori*的克拉霉素敏感性检测: 参照美国临床实验标准化委员会推荐的改良琼脂稀释法[5]检测*H. pylori*对克拉霉素的敏感性. 取2 μL待检*H. pylori*菌液点种在含有终浓度为1 μg/mL克拉霉素的MH血琼脂平板中微需氧培养96 h后观察, 若接种点有细菌生长判为耐药. 实验均重复2次, 质控株选用NCTC 11637.

1.2.3 *H. pylori* 23S rRNA基因片段的PCR扩增和测序: 按细菌基因组DNA提取试剂盒说明书方法分别提取22株克拉霉素耐药株、10株敏感菌株和NCTC11637基因组DNA. 扩增其23S rRNA基因V区(2055-2899)片段. PCR产物经1.0%琼脂糖凝胶电泳观察, 送生工生物工程(上海)股份有限公司进行双向序列测定.

1.2.4 *H. pylori* 23S rRNA序列分析: 采用ClustalW2软件对32株测序结果与文献[6]的敏感菌株*H. pylori* U27270序列进行比对和分析, 寻找与克拉霉素耐药性相关的突变类型, 并与文献报道的宁波[7]、青岛[8]和贵阳[3]耐药菌株的突变类型进行比较.

2 结果

2.1 *H. pylori*分离培养和鉴定结果 280例临床标本经分离培养, 得到微需氧生长、革兰染色阴性螺杆菌、快速尿素酶试验阳性及16S rDNA鉴定阳性、可用于药敏试验的*H. pylori*纯培养物共74例.

2.2 *H. pylori*临床分离株克拉霉素敏感性 74株*H. pylori*中, 52株为克拉霉素敏感株, 22株为克拉霉素耐药株, 耐药率为29.7%(22/74).

2.3 *H. pylori* 23SrRNA基因片段序列的碱基多态性 NCTC11637及22株*H. pylori*克拉霉素耐药株、10株敏感株的23S rRNA基因片段PCR产物, 经1%琼脂糖凝胶电泳, 紫外检测仪下观察, 约850 bp处均见明显目的条带(图1). 经测序结果和与U27270序列比对, 克拉霉素耐药株中, 2144和2224位点有18株为A, 4株为G; 2183位点有9株为T, 13株为C; 2196和2289位点有21株为C, 1株为T; 2245位点有2株为T, 20株为C; 2321位点有19株为T, 3株为C; 2435位点有21株为A, 1株为G; 2695点有21株为C, 1株为A; 2712点有21株为T, 1株为C敏感株中, 2183位点有4株为T, 6株为C; 2245位点10株均为C; 2321位点有9株为T, 1株为C; 其他位点与参考株*H. pylori* U27270一致. A2144G和A2224G突变的测序峰图如图2, 各突变位点的碱基分布如表1. 宁波、青岛、贵阳和本地突变的比较如表2.

3 讨论

克拉霉素属大环内酯类抗生素, 具有耐酸、能溶解于低pH胃液中的特性, 口服后生物利用度好, 不良反应少, 被认为是*H. pylori*根除治疗方案中最有效的抗生素[9]. 其抗菌机制为: 与细菌核糖体紧密结合后作用于细菌23S rRNA V区

名词解释

23S rRNA基因V区: 23S rRNA是细菌核糖体大亚基的组成部分, 是核糖体催化功能的核心, 其结构域V区具有肽酰转移酶活性, 负责转移肽酰基并催化肽键形成, 使肽链延长. 克拉霉素能与*H. pylori*核糖体23S rRNA V区紧密结合, 抑制肽酰转移酶活性, 影响核糖体的移位过程, 阻止肽链延长, 从而抑制细菌蛋白质的合成, 达到杀菌目的.

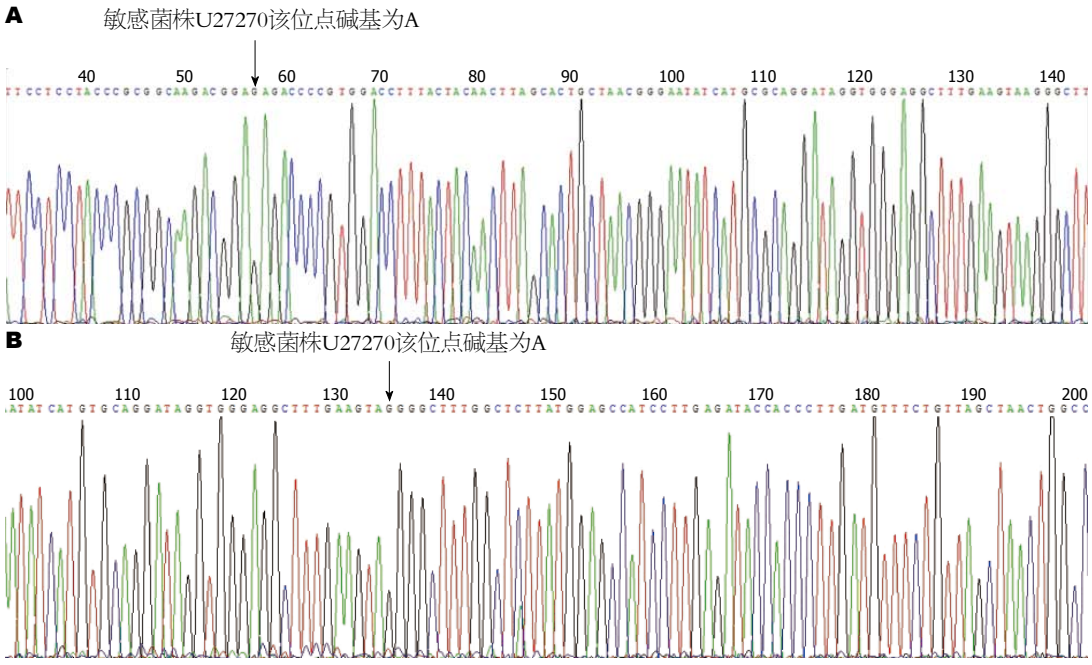


图 2　A2144G和A2224G突变的测序峰图. A: 发生A2144G突变的耐药菌株23S rRNA基因V区测序图; B: 发生A2224G突变的耐药菌株23S rRNA基因V区测序图.

表 1　黔南州人民医院临床分离*H. pylori* 23S rRNA突变位点的碱基分布

突变位点	U27270	NCTC11637	10株敏感株 (核苷酸/菌株数)	22株耐药株 (核苷酸/菌株数)
2144	A	A	A/10	A/18, G/4
2183	T	T	T/6, C/4	T/9, C/13
2196	C	C	C/10	C/21, T/1
2224	A	A	A/10	A/18, G/4
2245	T	C	C/10	T/2, C/20
2289	C	C	C/10	C/21, T/1
2321	T	T	T/9, C/1	T/19, C/3
2435	A	A	A/10	A/21, G/1
2695	C	C	C/10	C/21, A/1
2712	T	T	T/10	T/21, C/1

H. pylori: 幽门螺杆菌.

的多肽转移酶环, 抑制肽酰基转移酶活性, 阻止肽链延长, 抑制细菌蛋白质的合成而发挥抗菌作用. 然而, 随着克拉霉素的长期应用, 国内外报道*H. pylori*对克拉霉素耐药率呈逐年增高趋势[10-12]. 1996-2008年, 日本[13]菌株克拉霉素耐药率分别从0%上升至24.1%, 根治率却从70%下降到60%. 本文结果显示黔南州医院分离到的*H. pylori*菌株对克拉霉素的耐药率达到了29.7%, 高于原素梅等[14]报道的7.4%及杜军等[15]报道的9.17%. 根据国内外共识报告意见[16-18], 当克拉霉素耐药率高于15%-20%时, 则不宜再选用含有甲硝唑或克拉霉素的标准三联疗法作为根除*H. pylori*的一线方案, 应引起临床的重视.

H. pylori 23S rRNA基因V区上的点突变与克拉霉素的耐药性的产生有关[19]. 突变菌株核糖体和克拉霉素亲合力下降, 药物失去抑制细菌蛋白质合成的作用, 因而产生耐药性. 各国研究者[20,21]对*H. pylori* 23S rRNA V区的研究发现, 与克拉霉素耐药相关的突变主要包括: A2142G、A2143G/C、A2144G/C/T、T2183C、A2224G等. 不同国

表 2　宁波、青岛、贵阳、黔南地区*H. pylori* 23S rRNA突变类型

地区	耐药菌株优势突变类型	发现的其他突变类型
宁波	A2143G、A2142G、A2097G	T2182C、 A2097T、A2097C、A2116G、A2116T、A2099G、A2099C、A2223G、T2090G、T2095A
青岛	A2143G	T2182C、 A2223G、T2190C、C2195T
贵阳	A2144G	T2183C、C2916T、A2224G、T2245C
黔南	A2144G、A2224G	T2183C、T2245C、T2321C、C2196T、C2289T、A2435G、C2695A、T2712C

H. pylori: 幽门螺杆菌.

同行评价

近年国内外已有较多对23S rRNA基因功能区用PCR测序的报告, 但各地区菌种不同. 本文报告贵州省黔南州的资料, 有一定价值.

家和地区报道的突变位点碱基分布不尽相同. 西班牙[22]克拉霉素耐药株中85.3%(29/34)存在A2143G突变, 17.6%(6/34)存在T2182C突变, 8.8%(3/34)存在A2142G突变. 法国[23]克拉霉素耐药株中有81.9%(113/138)存在A2144G突变, 14.5%(20/138)存在A2143G突变, 仅3.6%(5/138)存在A2143C突变. 亚洲国家菌株耐药突变以A2143G为主[24-26]. 但孟加拉国[27]克拉霉素耐药菌株以T2182C突变为主, 而未发现A2143G和A2144G突变. 国内淮南、宁波、重庆及青岛等多地耐药菌株与亚洲国家突变情况大致相符, 以A2143G突变为主[7,8,28,29]. 而司书梅等[3]报道的贵阳地区耐药株主要存在A2144G突变. 以*H. pylori* U27270序列为参考, 本次黔南州医院临床分离的菌株中, 未发现文献报道的与耐药性相关的A2142G、A2143G/C、A2144C/T等突变; 耐药菌株及敏感菌株均发现有T2183C(13/22, 4/10)、T2245C(20/22, 10/10)和T2321C(3/22, 1/10)突变, 提示这几个位点的突变与本院分离的*H. pylori*克拉霉素耐药性关系不大; 仅在耐药株中检测到A2144G(4/22)、A2224G(4/22)、C2196T(1/22)、C2289T(1/22)、A2435G(1/22)、C2695A(1/22)、T2712C(1/22)突变, 其中以A2144G和A2224G突变率高于其他类型突变率, 提示其为本次分离临床菌株克拉霉素耐药性相关的主要突变类型; C2196T及C2289T突变在文献[20,30,31]中亦有报道, 本文进一步证实了这两个位点突变与*H. pylori*克拉霉素耐药的相关性. 有意义的是尚未见其他地区报道耐药株中有A2435G、C2695A、T2712C位点的突变, 提示本地区菌株23S rRNA V区基因碱基分布具有较为复杂的多态性, 有待进一步研究其与*H. pylori*克拉霉素耐药的相关性.

4　参考文献

1 Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10331-10337 [PMID: 25132749 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10331]

2 孔聪聪, 刘改芳. 幽门螺杆菌对抗生素耐药的分子机制研究进展. 临床荟萃 2014; 29: 478-480

3 司书梅, 张涛, 陈峥宏, 王菲, 吴晓娟, 綦廷娜, 杨廷秀. 幽门螺杆菌临床菌株克拉霉素耐药性及耐药基因突变位点分析. 中国人兽共患病学报 2012; 28: 1117-1119

4 吴晓娟, 陈峥宏, 王菲. PCR扩增16S rDNA在幽门螺杆菌感染诊断中的运用. 现代检验医学杂志 2010; 25: 76-78

5 Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887]

6 Barile KA, Silva AL, Xavier JN, Assumpção MB, Corvelo TC. Characterization of 23S rRNA domain V mutations in gastric biopsy patients from the eastern Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 314-317 [PMID: 20512246]

7 温晋锋, 陈韶华, 陈春晓. 幽门螺杆菌对克拉霉素的耐药性与23S rRNA基因突变相关性分析. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 69-73

8 苏艳华, 王松松, 董全江, 王莉莉, 姜曼, 战淑慧. 幽门螺杆菌23s rRNA基因突变与克拉霉素耐药性关系的研究. 现代生物医学进展 2013; 13: 2468-2471

9 林旭芳, 陈军贤. 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药机制的研究进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 257-258, 296

10 Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Iizuka Y, Fukuda K, Fujita Y, Katsurahara M, Ito T, Cesar GE, Imoto I, Takei Y. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009; 14: 86-90 [PMID: 19751432 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00714.x]

11 Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823 [PMID: 11783701]

12 成虹, 胡伏莲. 北京地区幽门螺杆菌耐药情况及其变化趋势. 中华医学杂志 2005; 85: 2754-2757

13 Tokunaga K, Tanaka A, Sugano H, Takahashi S. [The present status and problems of Helicobacter pylori first-line eradication therapy]. *Nihon Rinsho* 2009; 67: 2291-2296 [PMID: 19999114]

14 原素梅, 李芳, 安彦军, 刘荣臻. 山西省243株幽门螺杆菌药物敏感性及克拉霉素耐药基因突变特征分析. 中国人兽共患病学报 2014; 30: 541-544
15 杜军, 汤海涛, 刘晓燕, 黄新明. 109例幽门螺杆菌培养阳性患者耐药情况及临床治疗分析. 安徽医药 2014; 18: 1453-1456
16 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837
17 张晓岚, 吕晓敏. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告解读. 临床荟萃 2012; 27: 2025-2027
18 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
19 Ribeiro ML, Vitiello L, Miranda MC, Benvengo YH, Godoy AP, Mendonca S, Pedrazzoli J. Mutations in the 23S rRNA gene are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori isolates in Brazil. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003; 2: 11 [PMID: 14633281 DOI: 10.1186/1476-0711-2-11]
20 Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim YJ, Kim IY, Chee YJ, Lee CH, Jung HC. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains isolated from Korean patients. *J Microbiol Biotechnol* 2008; 18: 1584-1589 [PMID: 18852516]
21 Sakinc T, Baars B, Wüppenhorst N, Kist M, Huebner J, Opferkuch W. Influence of a 23S ribosomal RNA mutation in Helicobacter pylori strains on the in vitro synergistic effect of clarithromycin and amoxicillin. *BMC Res Notes* 2012; 5: 603 [PMID: 23110798 DOI: 10.1186/1756-0500-5-603]
22 Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. Rapid detection of clarithromycin resistant Helicobacter pylori strains in Spanish patients by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24: 32-36 [PMID: 21412667]
23 Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French Helicobacter pylori isolates. *Helicobacter* 2010; 15: 21-27 [PMID: 20302586 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00737.x]
24 Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H, Ogura K, Kawamata O, Shiratori Y, Omata M. Detection of clarithromycin-resistant helicobacter pylori strains by a preferential homoduplex formation assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 210-214 [PMID: 10618089]
25 Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, Iinuma K. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 649-653 [PMID: 11825987]
26 Pan ZJ, Su WW, Tytgat GN, Dankert J, van der Ende A. Assessment of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori among patients in Shanghai and Guangzhou, China, by primer-mismatch PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 259-261 [PMID: 11773126]
27 Khan R, Nahar S, Sultana J, Ahmad MM, Rahman M. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori isolates obtained in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3567-3569 [PMID: 15328128 DOI: 10.1128/AAC.48.9.3567-3569.2004]
28 汪雪峰, 胡友萤, 唐小龙, 王克霞, 李朝品. 淮南地区幽门螺杆菌对克拉霉素耐药性及其耐药分子机制的研究. 中国人兽共患病学报 2008; 24: 243-246
29 罗红春, 吕琳, 杨致邦, 梅浙川. 重庆地区分离幽门螺杆菌对克拉霉素耐药性研究. 重庆医科大学学报 2009; 34: 1077-1080
30 Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 35-41 [PMID: 21860834 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35]
31 Hao Q, Li Y, Zhang ZJ, Liu Y, Gao H. New mutation points in 23S rRNA gene associated with Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in northeast China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1075-1077 [PMID: 15052698]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2907

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2907-2912
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展

梅 永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚

梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003
张金刚, 德江县民族中医院肝胆外科 贵州省铜仁市 565200
梅永, 在读硕士, 主要从事肝胆外科方面的研究.
作者贡献分布: 此课题由梅永与彭慈军设计; 论文写作主要由梅永完成, 张金刚参与写作; 李伟男、李雄雄、谢万桃及舒德军共同参与文献检索; 由彭慈军审校.
通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆外科.
doctorpengcijun@163.com
电话: 0851-28608244
收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-05-07
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances

Yong Mei, Ci-Jun Peng, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, De-Jun Shu, Jin-Gang Zhang

Yong Mei, Ci-Jun Peng, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, De-Jun Shu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Jin-Gang Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Dejiang County, Tongren 565200, Guizhou Province, China
Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com
Received: 2015-04-19 Revised: 2015-05-07
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

Hilar cholangiocarcinoma, a malignant tumor that occurs in the left and right hepatic duct, is the most common form of bile duct carcinoma. Early diagnosis of hilar cholangiocarcinoma is difficult, and the majority of patients are diagnosed in advanced stages. Therefore, surgery for this malignancy is difficult, has high risk, and is associated with a poor prognosis. In recent years, with the development of imaging technology and extended radical surgery, the preoperative diagnosis and surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma have been improved. However, hilar cholangiocarcinoma still has a low cure rate, high complication rate, and poor prognosis. Therefore, we should strengthen the research on the susceptible factors and biological characteristics of hilar cholangiocarcinoma, and improve early diagnosis. Currently, although there has been no unified standard for the resectability of the tumor, surgery combined with partial hepatectomy is strongly recommended in patients without surgical contraindication. This paper reviews the recent progress in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hilar cholangiocarcinoma; Classification; Biliary drainage; Portal vein embolization; Surgery; Hepatectomy

Mei Y, Peng CJ, Li WN, Li XX, Xie WT, Shu DJ, Zhang JG. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2907-2912 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2907.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2907

摘要

肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是指发生在左、右肝管及肝总管的恶性肿瘤, 是最常见的胆管癌. 因其早期发病隐匿, 临床症状出现较晚, 多数患者诊断

背景资料
肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是最常见的胆管癌, 因肿瘤解剖位置在肝门部, 常常容易侵犯其临近的肝组织、门静脉及肝动脉, 导致外科手术风险和难度较大. 因为HCCA对放化疗均不敏感, 所以外科手术仍然是目前唯一可能获得治愈希望的治疗方法.

同行评议者
刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科

研发前沿
虽然HCCA的诊断方法及外科手术技术日益改进, 但外科手术方式及相关问题仍然存在争议, HCCA的治疗仍然面临巨大的挑战.

时往往处于中晚期阶段, 导致手术难度及风险大, 预后较差. 近年来, 随着影像学技术的发展、扩大根治术式的广泛开展, 对于HCCA的术前诊断及手术疗效得到逐渐提高. 但是, HCCA根治率低、并发症多、预后不良等问题仍然很严峻, 我们应加强对HCCA的易感因素及生物学特性的研究, 力争早期诊断. 判断肿瘤能否切除尚无统一标准, 对无明显禁忌证的确诊病例应积极手术, 力争通过联合部分肝切除根治HCCA. 本文就HCCA的外科手术及相关问题的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝门胆管癌; 分型; 胆道引流; 门静脉栓塞; 外科手术; 肝叶切除

核心提示: 肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma)仍然存在根治率低、并发症多、预后不良等一系列问题. 判断肿瘤能否切除尚无统一标准, 对无明显手术禁忌证的确诊病例应积极手术, 力争通过联合部分肝切除达到根治.

梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚. 肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2907-2912 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2907.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2907

0 引言

肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是指发生在左、右肝管及肝总管的恶性肿瘤, 首先由Klatskin描述(1965年), 亦称为Klatskin肿瘤, 其仍然是最常见的胆管癌, 约占胆管癌总体的60%-70%[1]. 其病因目前尚不清楚. 该病早期缺乏特异性的临床表现, 多数患者就诊时已属于中晚期, 并且肿瘤解剖位置在肝门部, 常常容易侵犯其临近的肝组织、门静脉及肝动脉, 导致外科手术风险和难度较大. 因为HCCA对放疗及化疗均不敏感, 所以外科手术治疗仍然是目前唯一可能获得治愈希望的治疗方法[2]. 虽然近年来诊断方法已逐渐改进, 且肝胆管切除术的技术积极进步, 但是HCCA的治疗仍然面临巨大的挑战. 本文就HCCA当前的外科治疗方法进行综述.

1 HCCA的肿瘤分型及可切除性评估

根据肿瘤发生的解剖部位为依据, 由Bismuth等[3]于1975年提出的Bismuth-Corlette分型, 是目前临床上最常用的HCCA分型方法, 他包括四型: Ⅰ型, 肿瘤位于肝总管内, 未侵犯左右肝管汇合部; Ⅱ型, 肿瘤侵犯左右肝管汇合部, 尚未侵犯左或右肝管; Ⅲ型, 肿瘤侵犯左右胆管, 又分为Ⅲa型和Ⅲb型两种亚型, Ⅲa型是指肿瘤侵犯右肝管, Ⅲb型是指肿瘤侵犯左肝管; Ⅳ型, 肿瘤同时侵犯左、右肝管. 但是该分型方法只能了解肝外胆管的肿瘤, 不能明确肿瘤的脉管侵犯及远处转移情况. 因此近年来Deoliveira等[4]提出了新的分期方法, 更全面的描述了肿瘤的大小、病灶累及胆管、肝动脉及门静脉的情况、淋巴结和远处转移情况及推荐的预留肝体积. 但该分期法的实际指导价值有待进一步临床实践中的运用及观察. 关于HCCA的检查方法包括腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等. 因为CT可以观察到肿瘤的大小、形态、肝脏萎缩情况及肝体积等, 所以常常作为HCCA的评估标准[5]. HCCA的早期诊断和术前全面而准确的可切除性评估是制定正确的治疗方案和提高患者根治率的关键所在[6]. 因此, 必须结合多种影像学方法, 术前对肿瘤在胆管系统的位置及形态、血管侵犯程度、淋巴结受累情况、远处转移及肝萎缩情况进行充分的评估, 明确肿瘤的分型, 制定合理手术方案.

2 术前胆道引流

预留肝脏肝功能储备是实施联合肝切除术根治HCCA术前准备的首要问题, 直接关系到手术的成败及患者的存亡. 为了改善患者的预后而追求HCCA的R0切除, 多数HCCA患者都需要行右半肝或超右半肝切除、左半干或超左半肝切除、中肝切除等大部分肝切除术, 导致剩余的肝脏体积不够, 术后容易出现小肝综合征、肝功能衰竭等凶险性并发症. 术前实施预留肝脏的胆道引流可以降低胆红素水平, 有助于预留肝脏的肥大, 代偿术后肝功能. 但是针对HCCA是否应采用术前胆道引流, 目前尚存在争议, 国际上也缺少随机对照实验. 有研究[7]认为, 术前胆道引流并不能改善可切除的

HCCA患者的临床结局. 众多的研究发现, 术前胆道引流虽然不能改善黄疸性HCCA患者术后死亡率及生存情况, 但可以降低其术后的并发症发生率[8-10]. Belghiti等[11]研究认为术前胆道引流能改善黄疸患者的肝功能, 从而降低术后死亡率及并发症. Kennedy等[12]研究认为术前胆道引流能改善预留肝体积不足30%的患者的围手术期结局.

3 门静脉栓塞

选择性门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)是术前增加剩余肝脏体积和肝脏储备功能的重要方法, 他通过选择性栓塞拟切除侧肝叶的门静脉分支, 从而使对侧肝组织代偿性增生, 以达到降低肝切除术后肝脏功能衰竭的风险. Ebata等[13]对353例胆管癌患者术前行PVE后行联合肝脏切除术, 术后因并发症死亡率只有38%, 5年生存率达到39%, 远高于未行术前PVE患者. 文献[11,14,15]报道, 如果预留肝体积不足30%-40%, 则应考虑行PVE. 并指出一般行PVE术4-6 wk后手术比较合理[11,14]. 虽然目前尚未发现关于HCCA患者行PVE疗效的随机试验文献报道, 但可以适当的选择性行PVE术来促进预留肝肥大, 预防根治性切除术后肝功能衰竭. 早期手术及充分的术前准备是取得HCCA根治手术成功最为重要的两个因素. 但是这两个因素本身就是相互矛盾的, 不能最大限度的追求某一方面的效果, 只能探索两者的平衡点.

4 根治性手术

4.1 局部切除术 局部切除术主要是针对肝外胆管的局部肿瘤切除, 有时会联合少量的临近肝组织的切除. 此种手术方式主要适合于肿瘤局限于胆管壁、肿瘤体积较小及Bismuth Ⅰ型HCCA患者[16]. 从理论上说, 针对Bismuth Ⅰ型和Ⅱ型HCCA行肿瘤局部切除术可以获得R0切除, 因此有部分同行主张行非联合肝切除的单纯胆管切除术适合于Bismuth Ⅰ型及Ⅱ型HCCA患者[17,18]. 但有研究[19]报道, HCCA尾叶胆管和肝实质侵犯率为40%-50%, 仅仅骨骼化处理肝十二指韧带是不够的, 必须同时切除包括肝尾叶在内的受侵犯的肝叶或肝段. 并且有研究[20,21]表明, 单纯的局部肿瘤切除术后肿瘤的局部复发率高达52.6%-74.2%. 局部切除术的优点是手术创伤小, 最大限度地保留了剩余肝体积, 且肿瘤切除后可以直接行肝管空肠吻合术, 技术难度不大. 但缺点是术后肿瘤复发率高, 术后生存率比扩大根治术低. 因此, 我们建议针对确诊的HCCA患者尽可能实施联合部分肝切除的根治手术. 若患者一般状况不佳, 不能耐受手术, 且诊断早、肿瘤局限者, 可谨慎选择局部切除术.

4.2 联合部分肝切除术 联合部分肝切除术既能直接切除HCCA侵犯肝实质的病灶, 也能切除HCCA沿着胆管分支跳跃式生长的病灶, 有助于获得横向及纵向的R0切缘, 提高根治性切除率, 减少肿瘤复发率, 延长术后生存时间. HCCA易通过胆管累及肝实质, 为保证根治率及提高生存率, 需考虑联合肝叶切除[21-29]. 完整的尾状叶切除能降低术后肿瘤的局部复发率, 并提高长期生存率[30-32]. 因此, 针对HCCA的根治性治疗应常规行完整的尾状叶切除.

针对Bismuth分型法的各型推荐术式尚存在争议, 主要集中在Bismuth Ⅰ型和Ⅱ型HCCA的术式. Ikeyama等[33]通过对54例Bismuth Ⅰ、Ⅱ型HCCA术式研究, 认为应根据HCCA的大体形态来决定具体的手术方式, 对于结节状癌及浸润性癌应联合右半肝切除; 而对于乳头状癌, 联合或非联合局部肝切除的肝外胆管切除即可. 越来越多的最新研究[20,34]表明, 联合肝部分肝切除能改善Bismuth Ⅰ型和Ⅱ型HCCA术后生存率. 从解剖学结构来看, 由于右肝动脉行走于肝总管的后方, 容易受到癌细胞的浸润, 因此Bismuth Ⅰ、Ⅱ型HCCA应联合部分右肝或中肝切除术. Seyama等[35]研究也证实了联合右半肝及尾状叶切除的此类患者预后更好. Bismuth ⅢIa型HCCA推荐行右半肝切除; Bismuth ⅢIb型HCCA推荐左半肝切除; Bismuth Ⅳ型HCCA推荐行中肝切除或左右三叶切除[5].

4.3 联合门静脉切除 由于肝门的解剖结构特殊及HCCA的生物学特异性, 造成癌细胞容易侵犯门静脉, 为完整切除肿瘤, 有时需联合门静脉切除. 传统观点认为, 肿瘤侵犯门静脉是不可根治性切除的标志. 随着肝胆外科技术的不断发展, 联合门静脉切除根治HCCA已逐渐报道[26]. 但是联合门静脉切除的安全性及疗效尚存在争议. 最新的一篇Meta分析[36]报道, 通过纳入13篇文献对1921例HCCA患者进行分析, 与非联合门静脉切除术相比较, 联合门静脉切除术后生存情况更差, 淋巴结转移率更高, 根

相关报道

目前针对HCCA的研究热点是早期诊断和手术治疗方法. 相关的文献报道指出该肿瘤具有独特的生物学特性, 早期诊断困难; 尽管外科手术方式较多, 但各种术式也都存在各自的局限性, 不同术式的选择尚存在争议.

创新盘点

HCCA的外科治疗是同道们关注的焦点, 但是众多的文献集中于研究某种术式或比较几种方式之间的疗效. 本研究通过综述近年来关于HCCA的外科治疗研究进展, 系统的阐述各种外科手术及相关问题.

治性切除率更低; 术后并发症发生率及死亡率无统计学差异. 可见联合门静脉切除术安全性尚可, 但根治效果及患者预后不理想. 因此该术式在临床实践中的应用务必谨慎, 其具体疗效尚有待进一步研究证实.

4.4 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 2007年德国Schlitt教授完成了首列联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS), 并于2012年由de Santibañes等[37]将该技术正式命名为ALPPS, 此后即获得国内外学术界广泛关注. 文献报道, ALPPS能有效降低大范围肝切除术后肝功能衰竭风险[38]. 目前, ALPPS大多应用于结肠癌肝转移和肿瘤发展相对较缓慢的神经内分泌肿瘤肝转移的病例, 这类患者一般无基础肝病, 转移瘤发展相对缓慢, 残肝再生幅度大, 手术易于成功[39]. 也有文献报道[40]ALPPS对于原发性肝癌、胆管细胞癌等同样适用. 虽然ALPPS被认为是近年来最具创新突破性的肝胆外科技术之一[37], 但施行ALPPS的患者围手术期并发症发生率和病死率相对较高, 该手术围手术期死亡的主要原因是术后胆汁漏合并感染[41,42], 而且ALPPS需要两次手术, 手术周期延长, 有可能增加癌细胞扩散的风险[43]. 针对ALPPS应用于HCCA患者的疗效研究报道较少, 该技术可能会增加晚期HCCA患者获得手术治疗的机会, 但其具体的疗效和手术的安全性有待进一步的临床实践研究证实.

4.5 肝移植 对于无法切除的HCCA, 肝移植是可能获得治愈希望的唯一方法. 近年来, Schüle等[44]研究发现针对无法切除的胆管癌行肝移植术, 总体5年生存率可达到27%, 在无淋巴结转移的患者中, 肝移植术后5年生存率可高达50%. Rea等[45]研究报道对无法切除的无肝外转移的Bismuth Ⅰ型和Ⅱ型HCCA, 特别是合并原发性硬化性胆管炎的患者, 肝移植术后的5年生存率达72%. 但也有文献报道早期HCCA的肝移植结果尚不满意, 其早期复发率达50%, 5年生存率仅为10%-20%[46,47]. 肝移植术的缺点是术后的免疫抑制, 容易导致残余肿瘤组织的扩散[48]. 同时也面临着供体缺乏等诸多的现实问题有待解决, 其临床应用前景仍然十分严峻.

5 姑息性手术

若肿瘤涉及的范围广或发生远处转移而失去根治手术治疗机会, 为解除HCCA导致的胆道梗阻, 预防因胆道内压异常升高所引起的肝功能损害及其他脏器功能的损害, 延长患者生命及提高生活质量, 有时需要行姑息性引流手术. 但姑息手术疗效一直不理想, Vladov等[49]报道姑息性手术的术后平均生存时间为7 mo, 术后1年及3年的生存率仅仅只有60%及14.3%, 无患者存活5年[27]. 而且, 手术的打击可能会导致肿瘤的扩散或转移, 加速患者死亡. 有资料显示手术非根治切除组与介入引流组两者平均生存时间无明显差别, 但手术引流创伤大, 恢复慢, 并发症多, 因此术前应充分分析影像学检查结果, 尤其是对Ⅲ、Ⅳ型患者尤应慎重, 估计切除可能性不大者应尽量减少手术探查, 而采用介入治疗[50]. 经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或胆道内支架放置能够减轻黄疸, 改善肝功能, 延长生存期, 而且成功率高, 并发症少. 因此, 对于HCCA患者应积极手术根治, 若经术前评估失去根治手术机会的患者, 应首先介入引流治疗, 谨慎选择姑息手术治疗.

6 结论

HCCA仍然存在根治率低、并发症多、预后不良等一系列问题, 我们应加强对HCCA易感因素及生物学特性的研究, 力争早期诊断. 判断肿瘤能否切除尚无统一标准, 对无明显手术禁忌证的确诊病例应积极手术, 力争通过联合部分肝切除根治HCCA.

7 参考文献

1 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785]

2 LaFemina J, Jarnagin WR. Surgical management of proximal bile duct cancers. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 869-879 [PMID: 22391776 DOI: 10.1007/s00423-012-0928-6]

3 Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-178 [PMID: 1079096]

4 Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1363-1371 [PMID: 21480336 DOI: 10.1002/hep.24227]

5 Zhimin G, Noor H, Jian-Bo Z, Lin W, Jha RK. Advances in diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma -- a review. *Med Sci Monit* 2013; 19: 648-656 [PMID: 23921971 DOI: 10.12659/MSM.889379]

6 Patel SH, Kooby DA, Staley CA, Sarmiento

JM, Maithel SK. The prognostic importance of lymphovascular invasion in cholangiocarcinoma above the cystic duct: a new selection criterion for adjuvant therapy? *HPB* (Oxford) 2011; 13: 605-611 [PMID: 21843260 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00335.x]
7 Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 663-672 [PMID: 20635143 DOI: 10.1007/s10620-010-1338-7]
8 Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, Mabrut JY, Adham M, Pruvot FR, Gigot JF. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 274-283 [PMID: 23124720 DOI: 10.1002/bjs.8950]
9 Tsai HM, Chuang CH, Lin XZ, Chen CY. Factors relating to the short term effectiveness of percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5206-5210 [PMID: 19891021]
10 Young AL, Igami T, Senda Y, Adair R, Farid S, Toogood GJ, Prasad KR, Lodge JP. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 483-493 [PMID: 21689232 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00328.x]
11 Belghiti J, Ogata S. Preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2005; 7: 252-253 [PMID: 18333201 DOI: 10.1080/13651820500372335]
12 Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, Schwartz LH, Allen P, D'Angelica M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2009; 11: 445-451 [PMID: 19768150 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x]
13 Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Dig Surg* 2012; 29: 23-29 [PMID: 22441616 DOI: 10.1159/000335718]
14 Yokoyama Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Recent advances in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: portal vein embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 447-454 [PMID: 17909712]
15 Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-217 [PMID: 12560779]
16 Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Muratore A. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB* (Oxford) 2008; 10: 174-178 [PMID: 18773049 DOI: 10.1080/13651820801992534]
17 Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-38 [PMID: 1309988]
18 Otani K, Chijiiwa K, Kai M, Ohuchida J, Nagano M, Kondo K. Role of hilar resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 696-700 [PMID: 22469711 DOI: 10.5754/hge09725]
19 Zervos EE, Pearson H, Durkin AJ, Thometz D, Rosemurgy P, Kelley S, Rosemurgy AS. In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004; 188: 584-588 [PMID: 15546575]
20 Lim JH, Choi GH, Choi SH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 829-837 [PMID: 23354922 DOI: 10.1007/s00268-013-1909-9]
21 Shi Z, Yang MZ, He QL, Ou RW, Chen YT. Addition of hepatectomy decreases liver recurrence and leads to long survival in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1892-1896 [PMID: 19370789]
22 Unno M, Katayose Y, Rikiyama T, Yoshida H, Yamamoto K, Morikawa T, Hayashi H, Motoi F, Egawa S. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 463-469 [PMID: 19941010 DOI: 10.1007/s00534-009-0206-3]
23 Ercolani G, Zanello M, Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Vetrone G, Cucchetti A, Brandi G, Ramacciato G, Pinna AD. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 329-337 [PMID: 20464563 DOI: 1007/s00534-009-0249-5]
24 Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 449-454 [PMID: 19806294 DOI: 10.1007/s00534-009-0209-0]
25 Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, Rikkers LF, Weber SM. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 273-279 [PMID: 18650638 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2bfd]
26 de Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, Majno P, Hatzaras I, Walters DM, Barbas AS, Mega R, Schulick RD, Choti MA, Geller DA, Barroso E, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 2012; 118: 4737-4747 [PMID: 22415526 DOI: 10.1002/cncr.27492]
27 Zheng-Rong L, Hai-Bo Y, Xin C, Chuan-Xin W, Zuo-Jin L, Bing T, Jian-Ping G, Sheng-Wei L. Resection and drainage of hilar cholangiocarcinoma: an 11-year experience of a single center in mainland China. *Am Surg* 2011; 77: 627-633 [PMID: 21679599]
28 Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Min PC. One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 135-141 [PMID: 10982605]
29 Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoriois J, Malliotakis A, Pedonomou M, Safioleas M, Solomou EK, Grigorakos L, Vrachnos P. Changing trends in the management of Klatskin tumor. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 689-696 [PMID: 15143894]

应用要点

本文系统的阐明了针对HCCA的各种外科手术方法及相关问题, 为HCCA的临床实践中个体化治疗方案的选择提供依据.

同行评价

本文总结了肝门部胆管癌的分型及手术治疗方式, 观点准确, 内容较全面, 具有一定的临床实践指导意义.

30 Cheng QB, Yi B, Wang JH, Jiang XQ, Luo XJ, Liu C, Ran RZ, Yan PN, Zhang BH. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 1197-1203 [PMID: 22992326 DOI: 10.1016/j.ejso.2012.08.009]

31 Kow AW, Wook CD, Song SC, Kim WS, Kim MJ, Park HJ, Heo JS, Choi SH. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World J Surg* 2012; 36: 1112-1121 [PMID: 22374541 DOI: 10.1007/s00268-012-1497-0]

32 Dinant S, Gerhards MF, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ, Van Gulik TM. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2005; 7: 263-267 [PMID: 18333204 DOI: 10.1080/13651820500372376]

33 Ikeyama T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Nimura Y. Surgical approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases. *Ann Surg* 2007; 246: 1052-1057 [PMID: 18043110]

34 Song SC, Choi DW, Kow AW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg* 2013; 83: 268-274 [PMID: 22943422 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06195.x]

35 Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83 [PMID: 12832968]

36 Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 489-495 [PMID: 24685155 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.231]

37 de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012; 255: 415-417 [PMID: 22330039 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318248577d]

38 de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012; 36: 125-128 [PMID: 22045448 DOI: 10.1007/s00268-011-1331-0]

39 Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg* 2014; 38: 1504-1509 [PMID: 24326456 DOI: 10.1007/s00268-013-2401-2]

40 Sotiropoulos GC, Kouraklis G. The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology. *Ann Surg* 2013; 257: e26 [PMID: 23629529 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182942e4a]

41 Vennarecci G, Laurenzi A, Levi Sandri GB, Busi Rizzi E, Cristofaro M, Montalbano M, Piselli P, Andreoli A, D'Offizi G, Ettorre GM. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 982-988 [PMID: 24767805 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04.002]

42 Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg* 2012; 256: e5; author reply e16-e19 [PMID: 22842129 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265fbbe]

43 Aloia TA, Vauthey JN. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? *Ann Surg* 2012; 256: e9; author reply e16-e19 [PMID: 22868369 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265fd3e]

44 Schüle S, Altendorf-Hofmann A, Uteß F, Rauchfuß F, Freesmeyer M, Knösel T, Dittmar Y, Settmacher U. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma--a single-centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 71-77 [PMID: 23053456 DOI: 10.1007/s00423-012-1007-8]

45 Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, Heimbach JK, Gores GJ. Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom? *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 325-337, ix [PMID: 19306815 DOI: 10.1016/j.soc.2008.12.008]

46 Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, Martin P, Stribling RJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997; 225: 472-481; discussion 481-483 [PMID: 9193175]

47 Schwartz JJ, Hutson WR, Gayowski TJ, Sorensen JB. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2009; 88: 295-298 [PMID: 19667927 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181adc9e5]

48 Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Brusadin R, Parrilla P. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9209-9215 [PMID: 24409049 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9209]

49 Vladov N, Lukanova Ts, Takorov I, Mutafchiyski V, Vasilevski I, Sergeev S, Odisseeva E. Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Chirurgia* (Bucur) 2013; 108: 299-303 [PMID: 23790776]

50 Chahal P, Baron TH. Endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 551-560 [PMID: 16891889]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2913

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2913-2919
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展

柏建安, 胡有力, 汤琪云

柏建安, 胡有力, 汤琪云, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
柏建安, 主要从事肠道免疫及肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文综述由柏建安完成; 胡有力与汤琪云审校.
通讯作者: 汤琪云, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科. tqy831@163.com
电话: 025-68136973
收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-05-14
接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-28

Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Qi-Yun Tang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy831@163.com
Received: 2015-03-23 Revised: 2015-05-14
Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a group of relatively rare tumors, which mainly originate from the peptidergic neuron and neuroendocrine cells of the gastroentero-pancreatic system. They are characterized by secretion of peptide hormones and neuroendocrine markers (such as synaptic vesicle proteins and chromaffin granule A). Surgery is the most effective therapy for GEP-NENs at early stages. For GEP-NENs at progressive stages, biological target therapies have aroused great interest. Current studies about the molecular basis of biological target therapies have focused on the GEP-NEN gene mutations and related signaling pathways. These studies have led to the clinical application with significant progress in GEP-NEN treatment. In this paper, we review the recent advances in the clinical and basic research of GEP-NENs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms; Animal models; Cellular models; Signaling pathways; Biological target therapies

Bai JA, Hu YL, Tang QY. Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2913-2919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2913

摘要

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是一组相对少见的肿瘤, 主要起源于胃肠道及胰腺的肽能神经元和神经内分泌细胞, 其特征是可以产生多肽激素和神经内分泌标志物(如突触囊泡蛋白、嗜铬粒素A). 早期GEP-NENs的治疗最为有效的途径是手术. 对于进展期GEP-NENs来讲, 生物靶向治疗已成为当前热门研究方向, 目前生物靶向治疗药物的研究均与其基因突变及相关信号通路有关, 部分研究成果已应用于临床并取得重大进展, 因此, 本文对GEP-NENs生物

背景资料
神经内分泌肿瘤诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等, 诊断敏感性及特异性较前明显提高, 但对较小的及无功能性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)漏诊误诊率仍较高. 治疗方面除早期发现手术切除预后较好, 中晚期患者化疗方案及疗效仍较差.

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

研发前沿

已有报道关于胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测. 目前存在的问题一是漏诊误诊率较高; 二是治疗效果欠佳; 三是基础研究方面进步缓慢, 尤其是国内.

靶向治疗药物的临床研究与动物学、细胞学模型研究作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 动物学模型; 细胞学模型; 信号通路; 生物靶向治疗

核心提示: 神经内分泌肿瘤主要起源于消化系和呼吸道的神经内分泌细胞, 在消化系肿瘤中发病率仅次于结肠癌, 居于第2位. 受其诊断率低下的影响, 大家对其认识仍不够, 导致基础研究方面进步缓慢, 尤其是在国内, 目前仍没有完善、规范的研究系统.

柏建安, 胡有力, 汤琪云. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2913-2919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2913

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组临床相对少见甚至罕见的异质性实体肿瘤, 弥散分布于神经内分泌系统, 主要起源于消化系和呼吸道的神经内分泌细胞. 其发病率已经超过我们平常所认为的那样, 例如在消化系肿瘤中, 他的发病率仅次于结肠癌, 居于第2位[1]. 其辅助诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等, 诊断敏感性及特异性较前明显提高[2,3], 但对较小的及无功能性NENs漏诊误诊率仍较高. 治疗方面除早期发现手术切除预后较好, 中晚期患者化疗方案及疗效仍较差[4]. 受其诊断率低下的影响, 大家对其认识仍不够, 导致基础研究方面进步缓慢, 尤其是在国内, 目前仍没有完善、规范的研究系统. 因此, 本文就NENs的临床诊治及基础研究现状作一综述.

1 NENs概述

我们对NENs的认识最早可追溯到1867年, 著名病理学家Theodor Langhans从组织学角度描述了NENs; 1948年, Rapport等[5]首先分离出了5-羟色胺, 证明了NENs细胞具有内分泌特征, 才真正开始认识了这类疾病. NENs好发于消化系统如胃肠和胰腺, 称为胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs). 一些NENs产生大量的异常激素, 引起“类癌”综合征如顽固性腹泻、阵发性皮肤潮红、痉挛性腹痛、发作性哮喘、心瓣膜及皮肤损害[6]. 据报道, 有约30%-40%胰腺NENs可以分泌激素等化学物质, 却不引起特定的“综合征”, 使其诊断困难[7]. 也有一些患者因肝脏转移才被诊断NENs[8], 许多初治NENs患者诊断困难原因有: (1)肿瘤大小: 肿瘤常常体积小、有些NENs大小甚至低于1 cm而难以发现; (2)病变部位: NENs定位广泛、几乎在身体的任何部位多可发生; (3)症状: 差异很大, 一些患者甚至根本没有症状; (4)检测: 技术复杂, 需特殊生化检测和影像学检查以助确诊[9]. 因此, 到目前为止, 大多数NENs的确诊时间较晚, 其时已经播散到身体的其他部位, 已很难治愈. 鉴于此, 近年来国际医学界NENs临床诊治非常活跃, 其涉及面广、涵盖多学科多领域, 形成了多学科团队(multidisciplinary team, MDT)的合作. 我国现状是NENs在全国散发, 国内缺乏大宗病例系统研究, 业界甚至专业人士对NENs不够重视、缺乏对NENs的认识, 因此我们很有必要形成MDT, 提高NENs诊治水平[10].

2010年《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》中明确提出: NENs是指所有高、中、低分化的神经内分泌瘤[11]. 其中, 高、中分化组又称神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NETs), 而低分化组又称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC). 美国监测、流行病学与最终结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)最新数据显示NENs发病率呈明显上升的趋势, 由1973年的1.09/10万上升到到2004年的5.25/10万, 其中胃肠道和胰腺分别分布着12种和4种神经内分泌细胞, 是NENs最常发生的部位, 约占所有NENs的65%-75%[7], 同时是胃肠道第二类常见肿瘤, 因此开展GEP-NEN临床治疗及基础研究意义重大, 有助于其早诊早治, 改善预后.

2 GEP-NENs临床治疗研究进展

手术仍是GEP-NENs的主要治疗手段, 也是目前唯一可能治愈这类疾病的方法. 此外, 对于进展期和晚期的患者, 可给予生物治疗、化学药物治疗或靶向治疗. 生物治疗应用于临床的主要有干扰素和SST类似物. 体外试验中发

现: 干扰素-α(interferon alpha, IFN-α)可以显著抑制嗜铬细胞瘤PC12细胞的生长, 促进其凋亡从而发挥抗癌作用[12]; 而一项回顾分析显示: IFN-α可改善部分GEP-NENs患者的症状和生化指标, 中位生存期甚至达到了25 mo, 但其样本量太小, 似乎并没有太大的说服力[13], 因此目前IFN-α对NENs的治疗效果仍需大样本临床试验证实. SST类似物仅对有功能的SST受体阳性(占50%-60%)的GEP-NENs有较好疗效[14]. 化疗药物中有明确疗效并获得批准上市的只有链脲霉素[15]. 有研究人员[16]应用替莫唑胺+卡培他滨的化学治疗方案在治疗转移性高中分化的胰腺NENs中取得较明显的疗效, 有效率达70%.

近20年来, 随着肿瘤分子靶向治疗技术逐渐成熟并取得良好疗效, 研究者们针对可能对GEP-NENs分化、增殖起抑制作用的靶标如酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇激酶/哺乳动物雷帕霉素(phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)等进行了深入探讨, 并取得了突破性进展. 作用于多个靶点的酪氨酸激酶受体抑制剂舒尼替尼(sunitinib)及索拉菲尼(sorafenib)已经在晚期胰腺NENs中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期高分化胰腺NENs的无进展生存期(progression free survival, PFS)(11.4 mo *vs* 5.5 mo)[17]. 作用于mTOR受体信号通路的靶向药物mTOR抑制剂依维莫司(everolirmus)也在晚期胰腺NENs治疗中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期患者的无进展生存期(11.0 mo *vs* 4.6 mo)[18]. GEP-NENs属于富血管肿瘤, 其肿瘤组织广泛表达血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2和-3. 因此, 阻断新血管的形成, 从而减少瘤体的血供很有可能为GEP-NENs的治疗提供新的靶点. 研究[19]表明VEGF能够增加血管的通透性, 使大量血浆蛋白和纤维蛋白原渗出, 外渗的纤维蛋白原形成蛋白凝胶, 改变细胞外基质, 成为新生血管的母液, 促进新生血管从母血管中萌芽, 进而为肿瘤细胞提供营养物质, 促进肿瘤细胞增殖. 贝伐珠单抗(beacizumab)是VEGF的单克隆抗体, 可抑制VEGF的表达, 减少GEP-NENs瘤体的血供高达44%, 加用依维莫司后可再减少29%血供, PFS达到了14.6 mo, 两药联合已经在高分化GEP-NENs中完成了II期临床试验[20]. 另外的一些研究应用贝伐株单抗联合卡培他滨[21]、贝伐株单抗联合链脲霉素[22]、贝伐株单抗联合奥曲肽[23]治疗GEP-NENs均显示了明确的治疗效果并完成了II期临床试验.

另外一些经典信号通路如RAF/MAPK通路[24]、Wnt/β-catenin通路[25]、Ntoch1通路[26]等, 均有报道与GEP-NENs发病及治疗相关, 但目前相关药物仍在研究阶段. 转录因子CUX1(cut homeobox 1)[27]、热休克蛋白90(heat shock protein, HSP90)[28]等均是潜在的GEP-NENs生物治疗靶点, 也在探索之中.

非手术治疗手段虽日渐成熟, 但受制于其不良反应较大, 其疗效仍不能完全发挥. 例如SST和干扰素单独应用于短期治疗NENs不良反应仍可接受, 主要表现为腹痛、腹泻、潮红及轻度转氨酶升高, 应用干扰素者粒细胞减少仍极大干扰其维持治疗, 二者联合用药时不良反应极大, 多数患者无法耐受, 因此不做推荐[29]. 临床试验中发现, 依维莫司较常见不良反应为轻微的口腔溃疡, 而>10%患者仍出现3/4级的毒性反应, 如低磷血症、疲乏无力、腹泻等[30]. 而舒尼替尼相对不良反应较为少见, 主要是疲乏无力[31]. 贝伐珠单抗单独应用时出现的不良反应主要为血压增高, 其他也有3/4级乏力、呕吐、肌痛等[32]. 而链脲霉素的不良反应常见为乏力、恶心, 少见不良反应如血栓栓塞、肾功能损害(表现为蛋白尿、肌酐清除率下降)[22].

3 GEP–NENs发病机制研究

对NENs的认识是尽管肿瘤生长缓慢, 却可能为恶性及播散至其他器官, 其发病机制未明. 目前报道关于GEP-NENs的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测. 基因突变检测是借助于基因测序的方法, 国内外学者对胰腺和小肠NENs患者进行了基因测序, 发现了Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础[33]. 而相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据, 除外前面提到的通路, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)、结缔组织生长因子(connective tissue

相关报道
临床治疗方面, 随着舒尼替尼、依维莫司及贝伐珠单抗的应用, 中位生存率已有较大提高; 基础研究方面, Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础, 相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据.

应用要点
本文首次把临床与基础研究结合起来, 从基础研究发现潜在治疗靶点到临床应用检验效果, 再从临床应用中发现不足, 进行基础研究寻求突破.

growth factor, CTGF)等相关通路均可以直接或间接影响GEP-NENs肿瘤细胞增殖分化等生物学行为, 许多针对这些通路的抑制剂部分已通过临床验证[34], 这些研究大都需要借助于GEP-NENs的动物学模型及细胞学模型, 因此, 下文列举了应用于GEP-NENs研究相对较多的动物学及细胞学模型, 以期为后续研究的模型选择有所裨益.

3.1 胰腺NENs动物学模型及细胞学模型研究 胰腺NENs动物模型的建立主要使用鼠类进行实验, 分为3种方式: 模拟可引起人胰腺NENs临床症状的基因异常、转基因以及其他方式. 我们国家早在1994年, Ye等[35]用鼠胰岛素基因启动子(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)促进致瘤病毒(simian virus 40, SV40)T抗原表达, 完成转基因鼠模型RIP1-Tag2及RIP1-Tag5, 就已经开始用于胰岛细胞瘤等多种肿瘤的研究, 其中RIP1-Tag2模型可稳定刺激胰岛β细胞的增生, 且在约1/3的胰腺NENs中分泌胰多肽[36]. 在RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs模型中, Albrecht等[37]通过研究发现VEGF的表达缺失会促进肿瘤生长. 在另一项研究中, Alam等[38]发现VEGFR-3特异性抑制剂SAR131675可以明显抑制RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs的淋巴管转移, 这一研究为VEGFR抑制剂的研究奠定了基础, 在很大程度上推动了舒尼替尼(酪氨酸激酶受体抑制剂)及贝伐株单抗等药物的临床应用. 而一项最新的研究中发现给予RIP1-Tag2模型小鼠喂食适当剂量的依那普利和阿司匹林可以分别通过调节血管紧张素Ⅱ-血管紧张素I受体轴和环氧合酶2的表达明显抑制VEGF的表达, 而肿瘤生长分析发现喂食依那普利和阿司匹林后瘤体生长明显被抑制. RIP1-Tag5模型中胰岛素瘤可持续长达24 wk, 相对前者更为稳定, 多用于肿瘤形成的免疫机制研究[39].

2002年, Pelengaris等[40]在RIP作用下通过转基因方法将经典凋亡抑制因子Bcl-xL和经典癌基因*c-myc*转入小鼠体内, 构建出了pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL小鼠模型, 该模型以其急性、高侵袭性及可逆转性为特点, 用于侵袭性胰岛素瘤的研究. 其后, 学者们逐渐联合应用这两种动物模型以实现互补, 如Shchors等[41]同时采用了RIP1-Tag2和pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL两种动物模型证实了胰腺NENs发生过程中金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9缺失可引起肿瘤侵袭性增高. 2008年, Alliouachene等[42]发现在RIP作用下通过转基因方法使丝/苏氨酸激酶Akt1(MyrAkt1)持续表达也可以引起肿瘤形成, 而Akt1受胰岛素样生长因子通路及mTOR通路调节, 借助于这个模型, 研究人员发现了多种mTOR抑制剂如依维莫司等应用于胰腺NENs的治疗, 明显延长了患者无进展生存期.

胰腺NENs发生于80%以上的多发性内分泌腺瘤病1(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)中, 二者临床症状上也极其相似, 因此学者们认为多发性内分泌腺瘤致病因子1(Men1)在胰腺NENs发病中可能起重要作用. 2001年, Crabtree等[43]敲除了小鼠1, 2或3-8号*Men1*基因外显子构建出了MEN1模型, 引起了包括胰腺NENs在内的多种内分泌瘤发生.

近来, 也有研究人员用斑马鱼作为新的模型来研究肿瘤, 同样也应用于GEP-NENs的研究[44]. 斑马鱼基因组与人类基因组有高度同源性, 而且幼体是透明的, 因此可以更加直观的观察到肿瘤细胞的生物学行为和肿瘤发生进展的过程及其与宿主细胞之间的相互作用.

胰腺NENs细胞学模型研究的大部分细胞系都是从小鼠胰腺NENs组织或人体正常胰腺组织中分离得到, 主要用于研究糖尿病时胰岛素的产生和释放, 而较少用于研究GEP-NENs. 小鼠胰岛素瘤细胞系MIN6和大鼠胰岛素瘤INS-1细胞系由于类似胰岛β细胞的生物学行为而被广泛应用[45,46]. BON-1细胞就已经从胰腺类癌淋巴管转移中分离成功并应用于胰岛素瘤等相关肿瘤的机制研究, 最为典型的就是IFN-α和SST类似物用于GEP-NENs治疗的研究, 以及嗜铬素A应用于GEP-NENs的诊断的研究[47]. 对于SST类似物用于GEP-NENs的治疗最为成功的是借助于PTR-3173细胞[48]. 这两株细胞均属于类癌细胞, 其中BON-1细胞可分泌神经降压肽、胰抑制素、嗜铬素A及5-羟色胺, 极类似于GEP-NENs的特征, 因此最常用于GEP-NENs的发病机制研究. Fendrich等[49]用BON-1细胞模型和RIP1-Tag2小鼠模型研究GEP-NENs的上皮间质转化, 发现锌指转录因子Snail可抑制GEP-NENs中肿瘤细胞黏附及诱导上皮间质转化, 表明他可能成为治疗GEP-NENs的又一靶点.

3.2 胃肠NENs动物学模型及细胞学模型研究

胃肠NENs肿瘤组织的获取较为困难, 加之其病程较长, 增殖周期亦较长, 均限制了其基础研究方面的进展. 动物学模型目前尚无成功建立报道, 但却有细胞模型建立报道, 主要有4种细胞株[50], 分别为BON(亦用于胰腺NENs研究)、COLO320DM、GOT1和CNDT2细胞系, 其中COLO320DM来源于未分化乙状结肠腺癌, GOT1和CNDT2是从回肠类癌肝转移患者标本中分离得到, 可表达多种GEP-NENs标志物. GOT1细胞高表达SST类似物受体2和2型多巴胺受体[51], 广泛应用于研究GEP-NENs的诊断和治疗; CNDT2在各种细胞模型中表达SST类似物受体的水平最低, 因此也常用于SST类似物对GEP-NENs的研究[52,53]. 目前应用最广泛的是BON细胞系, 他从胰腺类癌转移的胰周淋巴结中分离得到, 具有神经内分泌细胞的特性. 由于胃肠NENs和胰腺NENs在起源、分化、病理及临床表现等很多方面表现不一致, BON细胞系用于胃肠NENs的研究是有其限制性的. 而且Siddique等[54]用来源于肠嗜铬细胞瘤(enterochromaffin cell, EC)的KRJ-I细胞系与BON细胞系进行对比, 发现二者在基因转录水平、相关受体表达水平、神经内分泌细胞标志物的表达水平以及增殖分泌反应多方面均有较大差异, 因此他们认为BON细胞系并不适合用来研究肠嗜铬细胞瘤. 但BON细胞系的神经内分泌细胞表型可被Notch通路、TGF-β及SST通路逆转成为间质细胞表型[55], 这一点更符合恶性肿瘤的典型特征.

4 结论

由于NENs在体内分布及生物学行为的高度异质性, 其起病隐匿, 病程长, 症状模糊而非特异性, 肿瘤体积小、定位广泛、检测技术复杂而特殊, 因此给临床诊断带来困难. 而相当一部分患者, 发现病变时已为中晚期, 此时需要的药物治疗效果并不确切, 且不良反应较大. 因此, 我们综述了目前NENs临床与基础方面研究进展, 以期为深入研究其治疗手段提供依据.

5 参考文献

1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

2 Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, Oturai P, Berthelsen AK, Loft A, Binderup T, Rasmussen P, Elema D, Klausen TL, Holm S, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. Clinical PET of neuroendocrine tumors using 64Cu-DOTATATE: first-in-humans study. *J Nucl Med* 2012; 53: 1207-1215 [PMID: 22782315 DOI: 10.2967/jnumed.111.101469]

3 Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 70-77 [PMID: 23094948 DOI: 10.3109/00365521.2012.733953]

4 Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014; 53: 1284-1297 [PMID: 25140861 DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999]

5 Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243-1251 [PMID: 18100415]

6 Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 363-370 [PMID: 12972355]

7 Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 113-132 [PMID: 21388967 DOI: 10.3322/caac.20097]

8 Yang K, Cheng YS, Yang JJ, Jiang X, Guo JX. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: A case report with review of the literature. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3132-3138 [PMID: 25780316 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3132]

9 李景南, 钱家鸣. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断方法合理选择及评价. 中国实用外科杂志 2014; 34: 496-499

10 赵玉沛, 丛林. 重视胃肠胰神经内分泌肿瘤规范化诊治. 中国实用外科杂志 2014; 34: 473-475

11 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识与争议. 中国实用外科杂志 2014; 34: 493-496

12 Motylewska E, Lawnicka H, Kowalewicz-Kulbat M, Sicinska P, Niedziela A, Melen-Mucha G, Stepien H. Interferon alpha and rapamycin inhibit the growth of pheochromocytoma PC12 line in vitro. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 368-374 [PMID: 24186594 DOI: 10.5603/EP.2013.0020]

13 Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014; 34: 6601-6607 [PMID: 25368264]

14 Fazio N, Scarpa A, Falconi M. Molecular targeted therapy in enteropancreatic neuroendocrine tumors: from biology to clinical practice. *Curr Med Chem* 2014; 21: 1017-1025 [PMID: 23992320]

15 Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, Takamoto T, Hashimoto T, Okusaka T, Morizane C, Ito T, Imamura M. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-

同行评价

本文旨在综述胃肠胰内分泌肿瘤的发病机制及相关动物及细胞学模型及相关的靶向治疗进展, 内容有创新性, 展望了神经内分泌肿瘤的治疗进展, 并为研究其分子生物学机制提供了模型依据.

differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol* 201 Oct 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25348496]
16 Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275 [PMID: 20824724 DOI: 10.1002/cncr.25425]
17 Karampelas IN, Syrigos KN, Saif MW. Targeted agents in treatment of neuroendocrine tumors of pancreas. *JOP* 2014; 15: 351-353 [PMID: 25076341 DOI: 10.6092/1590-8577/2694]
18 Yao J, Wang JY, Liu Y, Wang B, Li YX, Zhang R, Wang LS, Liu L. A randomized phase II study of everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Chinese patients. *Med Oncol* 2014; 31: 251 [PMID: 25395378 DOI: 10.1007/s12032-014-0251-x]
19 Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 251-275 [PMID: 18039100]
20 Yao JC, Phan AT, Hess K, Fogelman D, Jacobs C, Dagohoy C, Leary C, Xie K, Ng CS. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2015; 44: 190-197 [PMID: 25426617 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000255]
21 Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruszniewski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115 [PMID: 25454413 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.001]
22 Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Seitz JF, Bitoun L, Koné S, Mitry E. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3098-3106 [PMID: 25454412 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.002]
23 Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D'Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14: 184 [PMID: 24628963 DOI: 10.1186/1471-2407-14-184]
24 Fazio N, Abdel-Rahman O, Spada F, Galdy S, De Dosso S, Capdevila J, Scarpa A. RAF signaling in neuroendocrine neoplasms: from bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 974-979 [PMID: 24998490 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.009]
25 Jiang X, Cao Y, Li F, Su Y, Li Y, Peng Y, Cheng Y, Zhang C, Wang W, Ning G. Targeting β-catenin signaling for therapeutic intervention in MEN1-deficient pancreatic neuroendocrine tumours. *Nat Commun* 2014; 5: 5809 [PMID: 25517963 DOI: 10.1038/ncomms6809]
26 Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G636-G642 [PMID: 16160079]
27 Krug S, Kühnemuth B, Griesmann H, Neesse A, Mühlberg L, Boch M, Kortenhaus J, Fendrich V, Wiese D, Sipos B, Friemel J, Gress TM, Michl P. CUX1: a modulator of tumour aggressiveness in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 879-890 [PMID: 25248790 DOI: 10.1530/ERC-14-0152]
28 Fendrich V, Wichmann S, Wiese D, Waldmann J, Lauth M, Rexin P, L-Lopez C, Schlitt HJ, Bartsch DK, Lang SA. Inhibition of heat shock protein 90 with AUY922 represses tumor growth in a transgenic mouse model of islet cell neoplasms. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 300-309 [PMID: 25301256 DOI: 10.1159/000368610]
29 Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696 [PMID: 12860945]
30 Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-4318 [PMID: 18779618 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7858]
31 Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410 [PMID: 18612155 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9020]
32 Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316-1323 [PMID: 18323556 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6374]
33 Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, Boora GK, Metge F, Kipp BR, Zhang L, Thorland EC, Minn KT, Tentu R, Eckloff BW, Wieben ED, Wu Y, Cunningham JM, Nagorney DM, Gilbert JA, Ames MM, Beutler AS. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest* 2013; 123: 2502-2508 [PMID: 23676460 DOI: 10.1172/JCI67963]
34 Kidd M, Schimmack S, Lawrence B, Alaimo D, Modlin IM. EGFR/TGFα and TGFβ/CTGF Signaling in Neuroendocrine Neoplasia: Theoretical Therapeutic Targets. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 35-44 [PMID: 22710195 DOI: 10.1159/000334891]
35 Ye X, McCarrick J, Jewett L, Knowles BB. Timely immunization subverts the development of peripheral nonresponsiveness and suppresses tumor development in simian virus 40 tumor

antigen-transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3916-3920 [PMID: 8171012]
36 Power RF, Holm R, Bishop AE, Varndell IM, Alpert S, Hanahan D, Polak JM. Transgenic mouse model: a new approach for the investigation of endocrine pancreatic B-cell growth. *Gut* 1987; 28 Suppl: 121-129 [PMID: 2826309]
37 Albrecht I, Kopfstein L, Strittmatter K, Schomber T, Falkevall A, Hagberg CE, Lorentz P, Jeltsch M, Alitalo K, Eriksson U, Christofori G, Pietras K. Suppressive effects of vascular endothelial growth factor-B on tumor growth in a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumorigenesis. *PLoS One* 2010; 5: e14109 [PMID: 21124841 DOI: 10.1371/journal.pone.0014109]
38 Alam A, Blanc I, Gueguen-Dorbes G, Duclos O, Bonnin J, Barron P, Laplace MC, Morin G, Gaujarengues F, Dol F, Hérault JP, Schaeffer P, Savi P, Bono F. SAR131675, a potent and selective VEGFR-3-TK inhibitor with antilymphangiogenic, antitumoral, and antimetastatic activities. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1637-1649 [PMID: 22584122 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0866-T]
39 Adams TE, Alpert S, Hanahan D. Non-tolerance and autoantibodies to a transgenic self antigen expressed in pancreatic beta cells. *Nature* 1987; 325: 223-228 [PMID: 3543686]
40 Pelengaris S, Khan M, Evan GI. Suppression of Myc-induced apoptosis in beta cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers carcinogenic progression. *Cell* 2002; 109: 321-334 [PMID: 12015982]
41 Shchors K, Nozawa H, Xu J, Rostker F, Swigart-Brown L, Evan G, Hanahan D. Increased invasiveness of MMP-9-deficient tumors in two mouse models of neuroendocrine tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 502-513 [PMID: 22391572 DOI: 10.1038/onc.2012.60]
42 Alliouachene S, Tuttle RL, Boumard S, Lapointe T, Berissi S, Germain S, Jaubert F, Tosh D, Birnbaum MJ, Pende M. Constitutively active Akt1 expression in mouse pancreas requires S6 kinase 1 for insulinoma formation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3629-3638 [PMID: 18846252 DOI: 10.1172/JCI35237]
43 Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1118-1123 [PMID: 11158604]
44 Vitale G, Gaudenzi G, Dicitore A, Cotelli F, Ferone D, Persani L. Zebrafish as an innovative model for neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R67-R83 [PMID: 24292602 DOI: 10.1530/ERC-13-0388]
45 Arsenault J, Ferrari E, Niranjan D, Cuijpers SA, Gu C, Vallis Y, O'Brien J, Davletov B. Stapling of the botulinum type A protease to growth factors and neuropeptides allows selective targeting of neuroendocrine cells. *J Neurochem* 2013; 126: 223-233 [PMID: 23638840 DOI: 10.1111/jnc.12284]
46 Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, Bazzi W, Bonnavion R, Lu J, Calender A, Pouponnot C, Bertolino P, Roche C, Stein R, Scoazec JY, Zhang CX, Cordier-Bussat M. Altered MENIN expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 833-848 [PMID: 24157940 DOI: 10.1530/ERC-13-0164]
47 Imam H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wilander E, Oberg K. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997; 36: 607-614 [PMID: 9408151]
48 Afargan M, Janson ET, Gelerman G, Rosenfeld R, Ziv O, Karpov O, Wolf A, Bracha M, Shohat D, Liapakis G, Gilon C, Hoffman A, Stephensky D, Oberg K. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology* 2001; 142: 477-486 [PMID: 11145612]
49 Fendrich V, Maschuw K, Waldmann J, Buchholz M, Rehm J, Gress TM, Bartsch DK, König A. Epithelial-mesenchymal transition is a critical step in tumorgenesis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers* (Basel) 2012; 4: 281-294 [PMID: 24213240 DOI: 10.3390/cancers4010281]
50 Quinn LA, Moore GE, Morgan RT, Woods LK. Cell lines from human colon carcinoma with unusual cell products, double minutes, and homogeneously staining regions. *Cancer Res* 1979; 39: 4914-4924 [PMID: 498117]
51 Zitzmann K, Andersen S, Vlotides G, Spöttl G, Zhang S, Datta R, Culler M, Göke B, Auernhammer CJ. The novel somatostatin receptor 2/dopamine type 2 receptor chimeric compound BIM-23A758 decreases the viability of human GOT1 midgut carcinoid cells. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 128-136 [PMID: 23797089 DOI: 10.1159/000353784]
52 Fotouhi O, Adel Fahmideh M, Kjellman M, Sulaiman L, Höög A, Zedenius J, Hashemi J, Larsson C. Global hypomethylation and promoter methylation in small intestinal neuroendocrine tumors: an in vivo and in vitro study. *Epigenetics* 2014; 9: 987-997 [PMID: 24762809 DOI: 10.4161/epi.28936]
53 Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghir A, Luque RM, Demoulin JB, Castaño JP, Öberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One* 2012; 7: e48411 [PMID: 23119007 DOI: 10.1371/journal.pone.0048411]
54 Siddique ZL, Drozdov I, Floch J, Gustafsson BI, Stunes K, Pfragner R, Kidd M, Modlin IM. KRJ-I and BON cell lines: defining an appropriate enterochromaffin cell neuroendocrine tumor model. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 458-470 [PMID: 19295186 DOI: 10.1159/000209330]
55 Leu FP, Nandi M, Niu C. The effect of transforming growth factor beta on human neuroendocrine tumor BON cell proliferation and differentiation is mediated through somatostatin signaling. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1029-1042 [PMID: 18567806 DOI: 10.1158/1541-7786]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2920

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2920-2927
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

瘦素与胃肠功能的维护

方 辉, 陈强谱

背景资料
瘦素是一种由肥胖基因(obese, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 其主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 随着研究的深入, 发现瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用. 本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述.

方辉, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600
方辉, 在读硕士, 主要从事肝胆外科肠黏膜屏障功能障碍的防治研究.
山东省科学技术发展计划基金资助项目, No. 2009GG10002047
作者贡献分布: 本文综述由方辉完成; 陈强谱审校.
通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797
收稿日期: 2015-04-09 修回日期: 2015-05-25
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Leptin and maintenance of gastrointestinal function

Hui Fang, Qiang-Pu Chen

Hui Fang, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China
Supported by: the Science and Technology Development Program of Shandong Province, No. 2009GG10002047
Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net
Received: 2015-04-09 Revised: 2015-05-25
Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract
Leptin is a protein hormone encoded by the obese (*Ob*) gene, exerting an important biological role in the life. Initially, leptin is believed to play a major role in regulating appetite control and energy metabolism, including adjusting the energy metabolism. However, recent data suggest that leptin also plays an important part in regulating the function of the gastrointestinal tract, immune and inflammation response, injury repair, and tumor angiogenesis. This article reviews the protective effects of leptin on the function of the gastrointestinal tract.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Gastrointestinal tract; Movement; Proliferation; Inflammation

Fang H, Chen QP. Leptin and maintenance of gastrointestinal function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2920-2927 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2920

摘要
瘦素是一种由肥胖基因(obese, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 在生命活动中发挥重要的生物学作用. 最初, 他被认为主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 近期大量研究表明, 瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用. 本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 瘦素; 胃肠道; 运动; 增殖; 炎症

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

核心提示: 近年来关于瘦素的研究方兴未艾, 研究的领域涉及多个方面, 本文主要综述了瘦素在消化系中的重要作用及涉及的可能机制, 从胃肠道这一点综合了瘦素在运动、相关激素的作用、黏膜增殖和凋亡、免疫、炎症反应及血管新生多个方面的维护作用, 以期为以后的临床及实验室研究提供有力的理论依据.

方辉, 陈强谱. 瘦素与胃肠功能的维护. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2920-2927 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2920

0 引言

瘦素(leptin)最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽. 1994年Zhang等[1]首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的肥胖基因(obese, *Ob*)和人类的同源序列, Halaas等[2]于1995年应用DNA重组技术从大肠杆菌合成*Ob*基因的蛋白表达产物并命名为瘦素leptin. 瘦素主要通过靶细胞膜上的受体及相应的信号转导体系发挥广泛的生物学作用, 主要表现在调控机体的摄食行为和维持能量及代谢平衡. 近年来, 大量临床和基础研究证实瘦素与消化系的生理和病理状态有密切关联, 人们发现瘦素受体在胃肠道、肝脏、胰腺、心、肺及淋巴结等外周组织也有分布, 并在机体各种正常和病理生理过程中发挥重要作用. 本文就瘦素及其受体与胃肠道运动、黏膜增殖、免疫反应及炎症损伤修复方面进行综述.

1 胃肠道瘦素分泌及其受体分布

瘦素主要是由白色脂肪细胞合成和分泌的, 近年发现, 在人和大鼠的胃黏膜上皮细胞也能合成和分泌瘦素, 免疫印迹技术显示主要负责分泌瘦素的细胞是胃底主细胞, 后来发现胃黏膜内分泌P细胞颗粒中也含有瘦素蛋白[3]. 此外, 在人体的肠系膜、大网膜、腹膜及血管壁中也发现有*Ob*基因的表达. 瘦素在体内的分泌呈昼夜节律性, 其mRNA的表达以夜间最高, 饮食、体质量、性别、运动及胰岛素分泌等因素都可影响瘦素分泌的节律性. 胃是消化系瘦素的主要来源, 其内总含量约10.4 ng. 胃内的瘦素水平主要受营养状态和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)的管理[4]. 在进食或胃扩张的情况下, 胃黏膜上皮细胞通过内质网-高尔基体途径分泌瘦素至胃腔, 瘦素与主细胞分泌的可溶性受体(soluble receptor, SLR)结合后能稳定存在于胃的酸性环境中, 并且SLR能够阻止瘦素蛋白的降解进而与后续的功能型受体(Ob-Rb)结合, 然后以整蛋白的形式输送到十二指肠发挥相应的生物学作用.

瘦素受体在中枢主要位于下丘脑视丘部. 胃黏膜受体主要位于胃窦及胃底部, 应用免疫组织化学技术检测到肠黏膜瘦素受体多存在于小肠上皮细胞的刷状缘、基底外侧膜和胞浆. 在人和大鼠的十二指肠、空肠和结肠中的受体表达主要以长型瘦素受体居多. 瘦素与小肠缘的功能型长型受体结合主要与营养物质的转运有关, 具体作用机制尚不清楚[5,6]. 迷走神经的传入与传出神经末端也有瘦素受体的存在, 瘦素在调控机体的免疫反应及进食活动中主要通过迷走神经起作用, 瘦素可直接与迷走传入神经末端的受体结合刺激肠道机械感受器来调控胃腔内瘦素的分泌[7]. 近来发现, 胃肠道L细胞和主管分泌CCK的十二指肠内分泌细胞STC-1也有瘦素受体的表达, 经十二指肠给予瘦素可以明显增加CCK的血浆浓度.

2 瘦素相关激素及受体信号传导通路

作为一种内分泌激素, 瘦素与许多神经内分泌器官分泌的激素相互作用影响胃肠道的功能活动. 胰岛素、胰高血糖素被认为是血浆瘦素水平的影响因素, 瘦素受体的表达能够改变胰岛素与受体结合的敏感性进而调节消化系摄食和葡萄糖平衡[8], 有资料显示瘦素也能通过多种途径从基因和蛋白水平抑制胰高血糖素的分泌, 同时瘦素也能通过下丘脑-垂体-靶腺轴发挥对甲状腺素及生长激素的调节作用, 进而调节机体的能量平衡和代谢活动.

经典的酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STATs)途径被认为是瘦素信号传导的主要途径. Ob-Rb由于缺少酪氨酸激酶活性, 首先与胞质内的JAK(JAK-2、JAK-3)激酶偶联, 然后与瘦素结合通过构象变化引起受体分子的二聚化, 相互靠近的JAK激酶通过交互的酪氨酸磷酸化而活化, JAK激活后然后催化受体上其他

研发前沿

目前关于瘦素与胃肠道黏膜屏障相互作用的研究大多还局限于基础和实验室的层面, 关于其具体的相关作用机制及与临床各种疾病的关系还需要更多的研究来诠释.

相关报道
自从1994年Zhang等首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的*Ob*基因和人类的同源序列后, 关于瘦素在各领域的研究屡见不鲜, 从最初的能量代谢和体质量控制, 至今瘦素已在心血管、脑、肝脏、消化系、性腺等机体的多个系统表现出复杂的生物学作用, 瘦素对胃肠道作用的研究已初步开展.

的酪氨酸残基磷酸化, 继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列招募含有SH2结构域的STAT蛋白. 激酶JAK催化结合在受体上的STAT3蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT3蛋白以二聚体的形式进入细胞核内调控靶基因的转录[9]. 最后, 瘦素通过刺激促黑皮质素受体系统和降低神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)的浓度, 起到抑制摄食的作用. 最新研究[10]发现瘦素干预神经系统星形胶质细胞瘤的分化过程主要通过JAK-STAT3信号通路. 瘦素与短受体亚型结合激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传导通路. 首先激活胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2的磷酸化, 然后通过两种不同的方式激活MAPK信号通路: JAK激酶激活受体酪氨酸的磷酸化或单独的受体磷酸化, 这两种方式在下游信号传递的过程中都需要完整SHP-2结构域的催化. 在人胃癌细胞中发现表皮生长因子受体的反式激活参与了瘦素对JAK2和ERK1/2的激活过程. 瘦素与瘦素受体结合通过激活JAK激酶使受体胞内区的胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1/2磷酸化, 磷酸化的IRS1/2与p85结合直接激活Akt[又称蛋白激酶B(protein kinase, PKB)]、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)及磷酸二脂酶(phosphodiesterase, PDE)3B, 这个通路最大的作用就是减少环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平促进下游信号的传递, 对调控外周血单核细胞及免疫炎症反应、促进黏膜上皮增殖有非常重要的作用, 尤其在乳腺癌的转移和侵袭方面, 瘦素能够通过JAK-STATs和PI3K/AKT通路直接上调基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β的表达水平[11]. 瘦素还可以直接作用于肌肉和肝脏激活组织中的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 磷酸化下游的乙酰辅酶A羟化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)使其失活来发挥作用.

3 瘦素与胃肠道运动

瘦素主要通过中枢和外周调节胃肠道的运动功能. 瘦素与下丘脑的Ob-Rb结合, 抑制NPY的活动, 引起胃体远端平滑肌的收缩, 直接导致胃排空的延迟, 这是一种长期的中枢调节效应. 瘦素对胃排空的外周调节主要通过CCK的介导, CCK可以与胃体上的受体结合: 一方面直接引起胃窦平滑肌的收缩; 另一方面CCK刺激迷走神经反射性引起近端胃内压降低和远端胃收缩, 此外, 瘦素还能激活中枢边缘系统的受体减弱胃肠道的活动[6]. 瘦素本身也能激活迷走神经发挥抑制摄食和延迟胃排空的作用. 研究证实胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)的患者的Ghrehn水平降低, 而瘦素水平较高, 推测可能是二者的协同作用共同导致了胃排空的延迟, 最终促成了GRED的发病[12].

CCK在瘦素调节胃肠道运动的过程中发挥着举足轻重的作用. 在正常的机体内瘦素与CCK存在着正反馈的调节机制. 瘦素与CCK的协同作用能减少正常大鼠在短期内的进食, 同时CCK-1受体拮抗剂能阻断瘦素对进食的抑制作用并刺激胰腺的外分泌活动. 在生理条件下瘦素也能通过提高CCK的灵敏性增强对迷走神经的活动, 起到抑制摄食和调控基因表达的作用[13]. 瘦素还能通过激活1型和抑制2型迷走神经纤维的方式调节机体的摄食行为, 当CCK存在时调节进食和促进食欲; 在CCK缺席的情况下表现为增强的胃肠道活动, 因此瘦素能够抑制胃酸分泌, 也能促使餐后胃泌素水平升高. 研究发现瘦素与CCK的协同作用主要通过PI3K和STAT3信号通路, 这种交互作用能够调节机体在短期内的饱腹感, 同时也有可能导致某些临床疾病食欲不振的症状[14].

4 瘦素与胃肠道营养物质吸收

在生理及病理状态下, 瘦素对许多营养物质的吸收具有复杂的生物学效应. 首先, 中枢性瘦素通过下丘脑和肝脏迷走神经的作用以抑制肝脏葡萄糖的产生, 同时瘦素也能通过交感神经和AMPK信号传导通路改变葡萄糖和脂质在外周器官的代谢方式[15]. 此外, 瘦素还能通过调节外周组织胰岛素的敏感性和胰腺的内分泌活动等来维持机体的葡萄糖稳态.

瘦素与小肠上皮细胞刷状缘的受体结合对调控糖类的转运有重要作用. 钠葡萄糖转运体-1(sodium glucose luminal co-transporters-1, SGLT-1)是表达在肠黏膜负责葡萄糖和半乳

糖吸收的一种协同转运蛋白, 果糖在肠细胞的进出主要依赖于葡萄糖载体2/5(glucose transporters 2/5, GLUT2/5), 同时胃来源的瘦素是小肠迅速转运葡萄糖的主要调节器. 体外实验发现瘦素能够减弱葡萄糖的转运活动, 瘦素对肠细胞吸收葡萄糖的活动具有抑制作用, 其机制可能与SGLT-1从胞内池到顶端膜的聚集减少有关, 导致葡萄糖的吸收障碍[16,17], 与十二指肠不同的是, 空肠瘦素通过神经介导的Ob-Rb→PI3K信号级联放大通路起到抑制糖蛋白(glycoprotein, GP)的作用, 进而增加葡萄糖的灌注速率[18]. 瘦素与受体结合后主要通过激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和AMPKα来增强GLUT2/5在小肠黏膜刷状缘的活动, 进而增强半乳糖和果糖的转运, 同时葡萄糖的水平也能影响瘦素与受体结合激活的JAK-STATs信号通路, 这是因为糖酵解的过程需要葡萄糖通过AMPK在一定程度上增强瘦素信号[19,20].

瘦素能够通过调控小肽转运蛋白(peptide transporter, PepT1)的水平增加短肽蛋白产物的吸收, 其短效机制可能与PepT1分子从胞内池到顶端膜的募集增加有关. 研究发现瘦素缺陷的小鼠表现出PepT1在储存和表达水平上的明显减少, 同时瘦素在微观水平能持续的激活*PepT1*基因表达并增强PepT1 mRNA的转录. Ducroc等[21]发现瘦素可以通过减少肠黏膜上氨基酸溶质载体(solute carrier, SLC)1A5/ASCT2和SLC6A19/B0AT1(载体基因/载体蛋白)的水平来抑制谷氨酰胺在肠黏膜的吸收. 瘦素在调节载脂蛋白的合成过程中可以通过减少脂质释放入血来调节全身的能量平衡. 在人结肠癌Caco2细胞中, 瘦素能够通过增加顶端膜单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter 1, MCT-1)的表达调节丁酸盐的吸收, 这种调控作用直接导致肠黏膜短链脂肪酸的稳定性发生改变, 从而影响正常结肠黏膜的分化增殖等一系列的胞内事件, 后期研究[22]证实瘦素对肠上皮细胞致有丝分裂和抗凋亡效应主要包括核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)和ERK-1/2两条信号通路.

5 瘦素与胃肠道黏膜增殖

瘦素作为一种胃肠道的营养因子能够刺激肠黏膜上皮细胞增殖, 抑制其凋亡. 瘦素对肠黏膜形态、黏膜上皮细胞的分化及肠细胞刷状缘酶的活性等诸多方面都有广泛的刺激作用. 瘦素缺陷的Ob/Ob小鼠在小肠切除后表现出减弱的小肠细胞增生和增强的肠细胞凋亡[23]. 在大面积小肠切除的大鼠模型中应用瘦素, 发现肠上皮细胞表现出的增殖和凋亡效应与定时PCR检测的小肠绒毛中瘦素受体的表达情况基本一致, 这也证实了瘦素在维持肠黏膜屏障的稳定方面有着积极的意义. 作为一种血管生长促进因子, 瘦素可以通过表达血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子改变血管的通透性, 增强内皮细胞的存活能力, 并在一定程度上通过调节酪氨酸Src家族激酶和整合素来增强循环血管细胞的总体效能, 进而促进胎盘、淋巴结及炎症、肿瘤等组织血管的再生[24,25]. Aronis等[26]的最新研究首次发现, 生理或药物剂量的瘦素均不能在人体起到调节血管再生的作用, 这说明瘦素促进血管新生的作用还存在争议. 此外, 瘦素还能促进肝星状细胞的增殖, 抑制其凋亡, 促进肝纤维化的细胞因子的形成[27]. 给予丝裂原活化蛋白激酶MAPK和PI3K通路的阻断剂可以减弱瘦素对结直肠癌细胞的促有丝分裂及抗凋亡作用, 提示瘦素的作用机制是通过MAPK和PI3K通路进行的.

瘦素的促凋亡和增殖效应使他本身成为一种潜在的致癌因子, 现已证实瘦素和他的受体在癌组织中都有表达或高表达, 瘦素可能以自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤的发生过程, 主要体现在促进癌细胞的增殖和扩散, 抑制其凋亡及促进新生血管的形成, 增强恶性肿瘤的侵袭和迁移能力. 体外实验表明瘦素能够激活MAPK通路并增强胃黏膜细胞系的增殖分化程度. Yoon等[28]发现外源性瘦素可通过JAK和ERK信号通路增强结肠癌细胞黏附和侵袭, 导致结肠上皮细胞的增殖明显增加, 这说明瘦素的促增殖效应可能和结肠癌的发生有一定的关系, 而Gialamas等[29]的Meta分析指出瘦素可能只参与了结肠癌形成的早起阶段, 即结肠腺瘤的形成, 而血清瘦素的水平与结肠癌个体的具体生理状态、体质量指数等未发现有显著的相关性. 此外, 瘦素还能改善肿瘤生存的微环境, 增加机体活性氧的产生, 有助于肿瘤的生长和延续[30]. 研究[31]发现, 瘦素拮抗剂在体内和体外的实验模型中都能成功的起到抑制肿瘤生长和食物摄取的作用. 此外, 瘦素在胆管癌细胞的高表达也证实了瘦素的促癌作用, 瘦素通过提高增殖基因的表达促进癌细胞的

创新盘点

瘦素与功能型受体结合通过多种信号传导通路发挥广泛的生物学作用. 本文主要从胃肠道运动、黏膜增殖、免疫应答及炎症损伤修复等方面综合阐述瘦素对胃肠道的保护作用.

应用要点
国内外大量基础和临床数据表明, 瘦素对许多严重感染、应激及危重病状态下的胃肠道黏膜屏障有一定的维护作用, 这为临床肠黏膜屏障的防治提供了更多的理论依据.

增殖, 同时降低凋亡执行酶的活性来抑制癌细胞的凋亡[32]. Beales等[33]的研究发现外源性瘦素可以明显促进食管癌细胞的增殖及抑制其凋亡.

6 瘦素与胃肠道免疫

瘦素通过调节固有免疫和适应性免疫的方式, 促进多种免疫细胞的增殖、活化及各种细胞因子的合成, 影响机体的免疫应答反应.

6.1 固有免疫 瘦素主要通过激活PI3K和MAPK信号通路抑制单核细胞的凋亡, 同时还能直接刺激单核细胞产生白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α等细胞因子来参与机体的免疫应答[34]. 瘦素还可以通过一氧化氮合酶和环丙烷-加氧酶2途径增强巨噬细胞的吞噬功能和抗原呈递的能力[35,36]. 曹红等[37]通过RT-PCR检测单核细胞THP1瘦素受体的表达发现, 瘦素可能通过促进单核细胞THP1分泌趋化因子, 局部分泌和释放的瘦素可能通过促炎性细胞因子的相互作用来参与机体的免疫应答. 瘦素通过蛋白激酶C和一氧化氮依赖途径刺激外周血单核细胞分泌生长激素, 这对于维持机体免疫内环境的稳定也具有重要意义.

瘦素通过抑制凋亡来影响树突状细胞(dendritic cell, DC)的发育和成熟, 维持其细胞存活和调节DC的功能. 研究发现瘦素主要通过Akt通路介导对STAT信号的激活, 促进抗原提呈DC细胞的分化来增强Th1细胞反应[38]. 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的表面也表达OB-Rb, 通过与其配体结合进而影响自身的发育、促进增殖分化、增强细胞毒性及抑制细胞凋亡. 瘦素受体缺陷的小鼠则表现出减弱的自然杀伤细胞活性[39].

6.2 适应性免疫 瘦素通过诱导抗凋亡蛋白抑制Fas介导的T、B淋巴细胞的凋亡. 瘦素不但能特异性调节T细胞的增殖, 而且还能通过促进IL-2、γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)的释放和抑制IL-4的分泌来调节$CD4^+$ T细胞的分化, 促进Th1细胞的产生, 抑制Th2细胞因子的产生, 从而逆转饥饿引起的免疫抑制[40]. 而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚$CD8^+$ T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的. 瘦素抑制B细胞凋亡的方式主要是通过诱导B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)和CyclinD1的表达, 促使细胞进入有丝分裂的细胞周期. 有报道指出瘦素主要通过IL-12诱导B细胞分泌IL-10发挥免疫保护的作用, Agrawal等[41]证明瘦素可以通过JAK2/STAT3和p38MAPK/ERK1/2信号通路直接激活B细胞分泌TNF-α, IL-6和IL-10等细胞因子. 而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚$CD8^+$ T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的[42].

除了为血细胞和淋巴细胞的生成提供增殖信号, 瘦素还能诱导中性粒细胞的趋化作用, 刺激其释放过氧化氢等活性物质, 增强其对病原微生物的吞噬、杀伤功能. Demas等[43]在西伯利亚仓鼠的活体实验中发现瘦素在增强淋巴细胞增殖的同时, 还能够明显增加脾脏细胞的分裂增生.

7 瘦素与胃肠道炎症及损伤修复

瘦素在胃肠道炎性反应和损伤修复中起着重要的调节作用. 瘦素作用于中枢神经系统, 增加交感神经活性, 刺激促肾上腺皮质激素的分泌. 同时慢性外源性瘦素也能抑制促肾上腺激素释放激素和促肾上腺激素的分泌, 减少糖皮质激素的产生. 瘦素还能够调节促炎性细胞因子(TNF-α、IL-1、IL-6)的产生, 同时这些细胞因子也能调节瘦素基因的表达, 这就形成了一种机体慢性的抗炎状态. 很多炎症相关基因包括基因编码的急性期反应蛋白, 组织纤溶酶原激活物及载脂蛋白等都是在瘦素的诱导下产生的, 因此在急性炎症反应过程中经常出现迅速升高的瘦素水平, 诸如外科胆囊切除术后、急性感染和脓毒症等[44].

瘦素在急性结肠炎的实验模型中也有一定的抗炎效应, 瘦素缺陷的小鼠表现为IFN-γ、嗜中性粒细胞的明显减少以及缺失的STAT3磷酸化和环氧酶(cyclooxygenase, COX2)途径的诱导, 这说明瘦素在调节结肠炎症过程中可能与瘦素对肠道淋巴细胞的免疫调节有关, 研究证实这种调节作用主要依赖于下丘脑-垂体-肾上腺功能轴发挥的嗜中性粒细胞机制. 同时瘦素能够保护消化系免受阿米巴感染的原因主要是与肠黏膜上的瘦素受体结合进而激活STAT3和ERK信号通路[45].

黏液层是结肠上皮保护系统的重要组成部分, 肠道内瘦素与受体结合定向激活PKC、PI3K和MAPK通路, 增加黏蛋白基因的表达,

激活位于结肠的杯状细胞分泌黏蛋白保护肠黏膜免受生理的、微生物及化学性损伤. 研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染的胃黏膜有高水平的血清瘦素及IL-1B和IL-6水平, 推测瘦素可能通过炎症前细胞因子的相互作用来参与*H pylori*感染的免疫和炎症应答. 瘦素能够通过PI3K依赖的信号通路诱导肝脏产生C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 体内和体外的实验发现外源性瘦素能够提升血浆CRP的聚集, 相比之下, 瘦素和CRP在细胞和动物模型的直接作用显示CRP能够抑制瘦素的活动[46].

瘦素通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮细胞黏附分子的产生和诱导氧化应激. Behnes等[47]通过实验观察脓毒症患者中血清瘦素的水平普遍较高, 并且应用脓毒症治疗药Drotrecogin α能显著提升血瘦素的水平, 推测瘦素可能参与脓毒症的系统炎症反应过程, 并可能扮演着“抗炎蛋白”的角色. 同时Shapiro等[48]指出瘦素可能通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮的氮氧化物的产生和活性氧的富集, 进而导致内皮细胞的炎症和屏障功能的紊乱, 最终加重脓毒症的发病率和死亡率. 这两种互为矛盾的结果的一致性在于脓毒症患者的血清瘦素及受体水平都是升高的, 具体的作用机制仍有待于进一步实验去阐释.

胃黏膜受到损伤后, 胃组织的瘦素表达增加并发挥一定的保护作用, 主要表现在维持胃黏膜上皮细胞的完整性和对胃脏的营养保护作用. 瘦素对胃黏膜细胞的保护作用主要包括增加血流量和氮氧化物、前列腺素E_2的产生以及依赖迷走神经的调节机制. 研究[49]发现瘦素能通过增加胃黏膜黏液的分泌抑制吲哚美辛引起的溃疡形成, 胃溃疡面的边缘瘦素表达增加, 推测瘦素介导促进溃疡愈合的机制是通过在溃疡周围上调TGF-α、COX及NO通路从而加速溃疡的愈合[50].

8 结论

瘦素对消化系的功能活动有复杂的生物学作用. 瘦素及其受体在调节胃肠道运动和营养物质吸收、促进黏膜增殖和血管新生及调控机体的免疫状态及炎症反应的过程等方面都有着及其重要的作用. 但瘦素在调节局部血管再生及消化系肿瘤、胃肠道黏膜屏障等方面还不清楚, 未来关于瘦素与消化系生理和病理疾病的具体作用机制还有待于我们进一步去探索.

9 参考文献

1 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]

2 Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546 [PMID: 7624777 DOI: 10.1126/science.7624777]

3 Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol* 2012; 45: 1-16 [PMID: 22536547 DOI: 10.5115/acb.2012.45.1.1]

4 Singh UP, Singh NP, Guan H, Busbee B, Price RL, Taub DD, Mishra MK, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 23-33 [PMID: 23841494 DOI: 10.3109/08830185.2013.809071]

5 Iqbal J, Li X, Chang BH, Chan L, Schwartz GJ, Chua SC, Hussain MM. An intrinsic gut leptin-melanocortin pathway modulates intestinal microsomal triglyceride transfer protein and lipid absorption. *J Lipid Res* 2010; 51: 1929-1942 [PMID: 20164094 DOI: 10.1194/jlr.m005744]

6 Cammisotto PG, Bendayan M, Sané A, Dominguez M, Garofalo C, Levy E. Receptor-Mediated Transcytosis of Leptin through Human Intestinal Cells In Vitro. *Int J Cell Biol* 2010; 2010: 928169 [PMID: 20454702 DOI: 10.1155/2010/928169]

7 de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 2012; 7: e32967 [PMID: 22412960 DOI: 10.1371/journal.pone.0032967]

8 Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep* 2012; 13: 1079-1086 [PMID: 23146889 DOI: 10.1038/embor.2012.174]

9 Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 73 [PMID: 25343030 DOI: 10.12703/p6-73]

10 Wang YN, Yang M, Yu LH, Guo J, Chen N, He L. [Leptin play the key role in astroglial differentiation of mouse neural stem cells and regulated the STAT3 signaling through Jak-STAT3 pathway]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 45: 552-556, 562 [PMID: 25286674]

11 Wang L, Cao H, Pang X, Li K, Dang W, Tang H, Chen T. [The effect of leptin and its mechanisms on the migration and invasion of human breast cancer MCF-7 cells]. *Xibao Yu Fenzi MianyiXue Zazhi* 2013; 29: 1272-1276 [PMID: 24321071]

12 Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD.

名词解释

瘦素(leptin): 最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽; 酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STATs): 瘦素信号传导的主要信号通路, JAK激酶主要通过与受体结合相互作用招募含有SH2结构域的STAT蛋白, 然后催化STAT蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与*Ob*基因结合, 调控基因的转录.

同行评价

本研究详细综述了瘦素在胃肠道不同功能中的可能参与作用, 较全面充实的阐述了瘦素的胃肠道功能, 具有一定的临床意义.

Gastroenterol Clin North Am 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]

13 de Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol Metab* 2014; 3: 595-607 [PMID: 25161883 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.06.003]

14 Heldsinger A, Grabauskas G, Song I, Owyang C. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin in the rat nodose ganglia is mediated by PI3K and STAT3 signaling pathways: implications for leptin as a regulator of short term satiety. *J Biol Chem* 2011; 286: 11707-11715 [PMID: 21270124 DOI: 10.1074/jbc.m110.198945]

15 Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 13-23 [PMID: 25305050 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010]

16 Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, Devaud H, Buyse M, Bado A. Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1. *Diabetes* 2005; 54: 348-354 [PMID: 15677491 DOI: 10.2337/diabetes.54.2.348]

17 El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One* 2013; 8: e83360 [PMID: 24340098 DOI: 10.1371/journal.pone.0083360]

18 Rasmussen BA, Breen DM, Duca FA, Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Filippi BM, Lam TK. Jejunal leptin-PI3K signaling lowers glucose production. *Cell Metab* 2014; 19: 155-161 [PMID: 24361011 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.005]

19 Le Dréan G, Segain JP. Connecting metabolism to intestinal barrier function: The role of leptin. *Tissue Barriers* 2014; 2: e970940 [PMID: 25610758 DOI: 10.4161/21688362.2014.970940]

20 Su H, Jiang L, Carter-Su C, Rui L. Glucose enhances leptin signaling through modulation of AMPK activity. *PLoS One* 2012; 7: e31636 [PMID: 22359610 DOI: 10.1371/journal.pone.0031636]

21 Ducroc R, Sakar Y, Fanjul C, Barber A, Bado A, Lostao MP. Luminal leptin inhibits L-glutamine transport in rat small intestine: involvement of ASCT2 and B0AT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G179-G185 [PMID: 20448142 DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2010]

22 Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 175-180 [PMID: 22014041 DOI: 10.1017/S0029665111003259]

23 郭松, 陈强谱, 林绪涛, 张帆, 张兴元. 梗阻性黄疸患者肠黏膜瘦素及其受体表达变化与肠黏膜细胞增殖、凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3510-3516

24 Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 648239 [PMID: 25650072 DOI: 10.1155/2015/648239]

25 Pucino V, De Rosa V, Procaccini C, Matarese G. Regulatory T cells, leptin and angiogenesis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 155-169 [PMID: 24217608 DOI: 10.1159/000353557]

26 Aronis KN, Diakopoulos KN, Fiorenza CG, Chamberland JP, Mantzoros CS. Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 2358-2367 [PMID: 21660636 DOI: 10.1007/s00125-011-2201-x]

27 薛秀兰, 林菊生. 靶向瘦素基因小干扰RNA抑制肝星状细胞增殖和细胞内钙离子浓度. 华中科技大学学报(医学版) 2014; 43: 631-635

28 Yoon KW, Park SY, Kim JY, Lee SM, Park CH, Cho SB, Lee WS, Joo YE, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines. *Oncol Rep* 2014; 31: 2493-2498 [PMID: 24700392 DOI: 10.3892/or.2014.3128]

29 Gialamas SP, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Chrousos GP, Petridou ET. Circulating leptin levels and risk of colorectal cancer and adenoma: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 2129-2141 [PMID: 24085585 DOI: 10.1007/s10552-013-0290-1]

30 Chetboun M, Abitbol G, Rozenberg K, Rozenfeld H, Deutsch A, Sampson SR, Rosenzweig T. Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: role of leptin and adiponectin. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1966-1976 [PMID: 22253064 DOI: 10.1002/jcb.24065]

31 Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 324-333 [PMID: 20061299 DOI: 10.4158/EP09155.RA]

32 戴锴, 杨丽华, 龚作炯. 瘦素对人胆管癌细胞QBC939增殖和凋亡的影响. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 223-226

33 Beales IL, Garcia-Morales C, Ogunwobi OO, Mutungi G. Adiponectin inhibits leptin-induced oncogenic signalling in oesophageal cancer cells by activation of PTP1B. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 150-158 [PMID: 23994026 DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.013]

34 Gan L, Guo K, Cremona ML, McGraw TE, Leibel RL, Zhang Y. TNF-α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology* 2012; 153: 5821-5833 [PMID: 23070544 DOI: 10.1210/en.2012-1510]

35 Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine* 2015; 72: 210-219 [PMID: 25703786 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.008]

36 Amarilyo G, Iikuni N, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2014; 9: e112826 [PMID: 25401752 DOI: 10.1371/journal.pone.0112826]

37 曹红, 王林, 李矿发, 庞雪利, 苏敏, 黄云秀, 魏兰, 陈婷梅. 瘦素对单核细胞THP1分泌趋化因子的影响及其作用机制. 吉林大学学报(医学版) 2014; 40: 482-487

38 吕力为. 瘦素免疫调剂功能研究进展. 现代免疫学 2013; 33: 1-5

39 Lo CK, Lam QL, Yang M, Ko KH, Sun L, Ma R, Wang S, Xu H, Tam S, Wu CY, Zheng BJ, Lu L. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 353-360 [PMID: 19887048 DOI:

10.1038/cmi.2009.46]
40 Batra A, Okur B, Glauben R, Erben U, Ihbe J, Stroh T, Fedke I, Chang HD, Zeitz M, Siegmund B. Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2010; 151: 56-62 [PMID: 19966187 DOI: 10.1210/en.2009-0565]
41 Agrawal S, Gollapudi S, Su H, Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF-α, IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J Clin Immunol* 2011; 31: 472-478 [PMID: 21243519 DOI: 10.3410/f.718529421.793498556]
42 Chen J, Li J, Lim FC, Wu Q, Douek DC, Scott DK, Ravussin E, Hsu HC, Jazwinski SM, Mountz JD. Maintenance of naïve CD8 T cells in nonagenarians by leptin, IGFBP3 and T3. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 29-37 [PMID: 19941883 DOI: 10.1016/j.mad.2009.11.003]
43 Demas GE. In vivo but not in vitro leptin enhances lymphocyte proliferation in Siberian hamsters (Phodopus sungorus). *Gen Comp Endocrinol* 2010; 166: 314-319 [PMID: 19896948 DOI: 10.1016/j.ygcen.2009.10.011]
44 Moraes Ados S, Pisani LP, Corgosinho FC, Carvalho LO, Masquio DC, Jamar G, Sanches RB, Oyama LM, Dâmaso AR, Belote C, Caranti DA. The role of leptinemia state as a mediator of inflammation in obese adults. *Horm Metab Res* 2013; 45: 605-610 [PMID: 23670346 DOI: 10.1055/s-0033-1343450]
45 Vedantam G, Viswanathan VK. Leptin signaling protects the gut from Entamoeba histolytica infection. *Gut Microbes* 2012; 3: 2-3 [PMID: 22356851 DOI: 10.4161/gmic.19424]
46 Hribal ML, Fiorentino TV, Sesti G. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 609-615 [PMID: 23688010 DOI: 10.2174/13816128113199990016]
47 Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Putensen C, Saur J, Borggrefe M, Hoffmann U. Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 217 [PMID: 22973876 DOI: 10.1186/1471-2334-12-217]
48 Shapiro NI, Khankin EV, Van Meurs M, Shih SC, Lu S, Yano M, Castro PR, Maratos-Flier E, Parikh SM, Karumanchi SA, Yano K. Leptin exacerbates sepsis-mediated morbidity and mortality. *J Immunol* 2010; 185: 517-524 [PMID: 20519646 DOI: 10.4049/jimmunol.0903975]
49 Joffin N, Niang F, Forest C, Jaubert AM. Is there NO help for leptin? *Biochimie* 2012; 94: 2104-2110 [PMID: 22750650 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.06.017]
50 Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, Di Daniele N, Mores N, Veneziani A, Cardillo C. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1235-1241 [PMID: 23372172 DOI: 10.1210/jc.2012-3424]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2928

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2928-2935
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施

黄 亚, 李 宾, 梁铁军

背景资料
随着电子消化内镜在临床上的应用, 新的器械及辅助设备的发明, 内镜治疗技术的发展日新月异. IT刀、HOOK刀等一大批内镜下器械的临床应用, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术的发展迅速, 并广泛应用于临床, 尤其是消化系早癌的治疗. 隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)便是经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和ESD技术的附带产物.

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

黄亚, 李宾, 梁铁军, 山东大学附属省立医院消化科 山东省济南市 250021
黄亚, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统疾病的临床诊断与治疗研究.
山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2012HM070
作者贡献分布: 本文综述由黄亚与李宾完成; 梁铁军审校.
通讯作者: 梁铁军, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 250021, 山东省济南市槐荫区经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院消化科. liangqijuan2000@126.com
电话: 0531-68776129
收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-05-12
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications

Ya Huang, Bin Li, Tie-Jun Liang

Ya Huang, Bin Li, Tie-Jun Liang, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2012HM070
Correspondence to: Tie-Jun Liang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwu Weiqi Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. liangqijuan2000@126.com
Received: 2015-04-17 Revised: 2015-05-12
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract
With the development of digestive endoscopy, tunnel endoscopy (TE) comes into being. TE as a product of NOTES surgery and ESD technology, plays an increasingly important role in digestive disease treatment. TE refers to creating an artificial tunnel by using digestive endoscopy treatment technology between the gastrointestinal mucosa and the muscularis propria, through which appropriate diagnosis and treatment operations can be performed. It provides a new avenue for treatment of many diseases and has good clinical effects. However, TE also has its own defects, such as application limitations, lower complete tumor resection rate and more complications. The purpose of this paper is to introduce the research progress of TE and the measures for prevention of complications associated with TE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tunnel endoscopy; Research progress; Complication preventions

Huang Y, Li B, Liang TJ. Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2928-2935
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2928.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2928

摘要
随着消化内镜技术的发展, 隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)应运而生. TE作为经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的附带产物, 在消化系统疾病中的应用有着越来越突出的地位. TE是指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道, 并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作. 他的问世为更多疾病的治疗提供了新的方式, 获得了良好的临床效果. 但TE技术也有其自身

的缺陷性, 如应用部位的局限性, 较大肿瘤的完整切除率低, 并发症多等. 本文旨在介绍TE的研究进展及其并发症防治措施, 以供临床参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 隧道内镜技术; 研究进展; 并发症防治

核心提示: 消化内镜技术的发展, 特别是隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)的产生为更多疾病的治疗提供了新的方式, 使得原来需要开腹手术或腹腔镜、胸腔镜手术治疗的疾病如胃肠道间质瘤、贲门失弛缓症等, 可以在内镜下进行操作并获得了良好的临床效果. 本文旨在介绍TE的发展进展、临床应用及并发症防治措施, 以供临床参考.

黄亚, 李宾, 梁铁军. 隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2928-2935 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2928.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2928

0 引言

随着电子消化内镜在临床上的应用, 新的器械及辅助设备的发明, 内镜治疗技术的发展日新月异. 这使得原来需要开腹手术或腹腔镜, 胸腔镜手术治疗的某些疾病, 可以在内镜下进行操作治疗. 隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)便是在原有经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的基础上发展创新而来的. TE技术是指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道, 并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作[1], 包括消化系黏膜下层、固有肌层, 甚至浆膜层、消化系外的病变的诊断和治疗. 他利用消化系管壁的天然结构, 建立黏膜下隧道, 将隧道进出切口错开, 操作手术时只需要保证黏膜层或固有肌层其中一重屏障的完整, 即能保证治疗部位消化壁的完整性. 不仅减小了创面, 降低了对内镜缝合技术的要求, 同时也极大地减少了治疗部位消化系瘘的发生率[2].

1 TE的发展

TE技术于2007年问世, 是NOTES手术的附带产物. 为了建立NOTES手术的器械通路, 即安全的腔内-外通道, 以降低或避免在自然腔道的腔壁上直接穿刺或打洞所带来的风险, 美国学者Sumiyama等[3]报道了一种建立NOTES手术器械通路的新方法-黏膜安全瓣技术(mucosal flap safety valve technique), 这是最早关于隧道内镜相关技术的报道. 随后Moyer等[4]在相同的实验中报道了他们所发明的自控式经腔通道技术(self-approximating transluminal access technique, STAT), 并证实了这种黏膜下隧道技术的安全性及可行性. 这两个报道均发表在2007年的美国消化内镜协会会刊上. 这两种技术的差别主要体现在建立黏膜下隧道所采用的方法不同. 前者在黏膜下注射液体垫后灌注高压CO_2, 在黏膜层和固有肌层之间形成一巨大的“气垫”, 再用电刀切开黏膜层, 其后利用球囊扩张器行黏膜下扩张, 钝性分离建立隧道; 而后者是注射液体垫后, 随即用电刀切开, 再利用活检钳及镜身的力量钝性分离建立隧道. 这两种黏膜下隧道建立的方法均与现在临床应用的方法有所不同, 但他们的出现在内镜技术发展史上具有极其重要的意义, 标志着TE技术的诞生.

同年Pasricha等[5]在动物身上, 采取球囊扩张的方法建立了食管的黏膜下隧道, 进行食管下段肌层切开术(submucosal endoscopic esophageal myotomy)治疗贲门失弛缓症. 这是TE技术脱离NOTES手术后独立治疗临床疾患的最早报道, 为今后经内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)在临床中的应用奠定了基础.

随着IT刀、HOOK刀等一大批内镜下器械的临床应用, ESD技术的发展迅速, 并广泛应用于临床, 尤其是消化系早癌的治疗. 我国学者令狐恩强等[6-8]于2009年起对于人体食管的环周病变, 使用隧道式剥离技术进行治疗, 效果理想, 并率先提出了隧道技术的新概念. 2010年Lee等[9]首次在人体上运用ESD建立胃的黏膜下隧道, 进行经胃的NOTES手术; 同年Inoue等[10]首次在人身上开展了POEM治疗. 这是TE技术的一个里程碑, 标志着该技术逐渐成长起来. 2010年起, 我国学者Xu等[2]在国际上开展了首例内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER), 用以治疗食管固有肌层来源的黏膜下肿瘤. 这些经黏膜下隧道进行相关治疗的技术

研发前沿

TE技术包括ESD、ESE、内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucoal tunneling endoscopic resection)、经内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy)等技术, 其在临床治疗中的广泛应用为对原本需经手术治疗的疾病可以通过微创技术解决, 减少了患者痛苦, 降低了并发症. 但TE技术也有其自身的缺陷性, 如只能应用在食管、直肠、胃的某些部位, 而在结肠、小肠则难以建立黏膜下隧道; 另外隧道内空间有限, 对于较大的瘤体(直径>4 cm)难以一次性完整切除等. 因此除了重视TE技术的临床应用外, 也很有必要进行前瞻性的临床研究, 探索手术各种并发症的预防方法及治疗策略.

相关报道 2007年美国学者Sumiyama等报道了一种建立NOTES手术器械通路的新方法-黏膜安全瓣技术(mucosal flap safety valve technique), 这是最早关于隧道内镜相关技术的报道. 随后Moyer等在相同的实验中报道了自控式经腔通道技术(self-approximating transluminal access technique), 并证实了这种黏膜下隧道技术的安全性及可行性. 同年Pasricha等在动物身上, 采取球囊扩张的方法建立了食管的黏膜下隧道, 进行食管下段肌层切开术(submucosal endoscopic esophageal myotomy)治疗贲门失弛缓症.

开展, 标志着TE技术的成熟, 可以运用其治疗相关的临床疾患. 尤其是随着临床的应用, STER技术由最初的治疗食管固有肌层来源肿瘤, 扩展到治疗胃、直肠固有肌层来源肿瘤[11-14], 进一步拓展了TE技术的应用范围, 并树立了他在内镜治疗中的地位.

2 TE技术的临床应用

2.1 POEM治疗贲门失弛缓症 贲门失弛缓症临床上表现为进食后的吞咽困难, 以及餐后反食、胸骨后不适或疼痛、体质量下降等[15]. 在国内, 贲门失迟缓症的发病率为1.9%-5.5%[16,17]. 研究[18]表明该疾病主要由于食管胃结合部肌间抑制性神经元变性, 导致食管蠕动减少或消失, 食管下段括约肌松弛不全及压力增高等的原发性食管功能性疾病, 其具体发病机制尚不明确. 既往主要的治疗措施是内镜下贲门扩张治疗(包括球囊扩张术、支架置入术等), 内镜下肉菌毒素(A型肉毒杆菌毒素)注射, 胸、腹腔镜下Heller肌切开术等[19-21]. 但上述治疗或多或少存在消化系穿孔、复发率高、创伤大等缺陷. POEM是近4年应用于临床上的TE技术, 该技术主要是: (1)通过内镜在食道中下段注射液体垫、切开黏膜层; (2)利用ESD技术分离黏膜下层组织, 建立黏膜下隧道, 并逐渐向贲门推进, 直达贲门下方2 cm以上, 显露食管贲门固有肌层; (3)在隧道内, 切开食管下段-贲门的环形肌, 解除贲门的狭窄; (4)内镜彻底止血后退出隧道, 钛夹封闭食管黏膜下隧道开口[10]. 临床研究[22-24]表明POEM近期临床效果良好, 该手术创伤小、恢复快、严重并发症的发生率低, 术后国外报道的临床症状缓解率为91%-100%, 我国学者周平红等[20]、徐美东等[1]报道的症状缓解率在95%以上.

2.2 STER治疗消化系黏膜下肿瘤 黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)是来源于黏膜下方各层次病变的统称, 这些SMTs因表面覆盖有正常的消化系黏膜, 在白光内镜下表现为隆起性病变, 多数无特殊临床症状[25], 部分向腔内生长的较大瘤体可能会引起进食后的咽下困难, 一般在内镜检查时发现. 部分SMTs来源于消化系固有肌层的间叶组织, 具有恶变潜能[26], 按恶变的危险性可分成4个级别组(极低危、低危、中危和高危), 并且与肿瘤的直径大小显著相关[27]. 相关研究[28]认为, 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)瘤体直径在3 cm以下者为良性. 因此早期治疗, 一则能获取完整的病理资料, 指导下一步治疗方案的制定; 二则完整切除肿瘤, 解决疾患, 解除患者的心理压力. 目前切除SMTs的方法主要有开放性外科手术、胸腔或腹腔镜手术切除、内镜下切除[29]. 与外科手术相比, STER在消化内镜的直视下切除固有肌层的SMTs, 创伤小, 既可以完整的切除病变, 又能避免周围组织和脏器的损伤, 也规避了风险, 减少了并发症的发生率[30,31]; STER操作时不破坏瘤体切除部位的黏膜层组织, 钛夹封闭SMTs口侧的隧道入口后可恢复消化系的完整性, 避免了术后瘤体切除部位消化系瘘和感染, 同时也缩短了内镜手术操作的时间. 其操作过程如下: (1)通过内镜在SMTs的口侧端3-5 cm处注射液体垫, 切开黏膜层, 显露黏膜下层组织; (2)利用ESD技术分离黏膜下层组织, 建立黏膜下隧道, 至达到肿瘤的部位; (3)充分游离瘤体, 直视下将其完整切除; (4)经隧道取出肿瘤, 隧道彻底止血, 钛夹封闭隧道开口. 由于受到内镜操作的限制, 有些消化系解剖部位无法建立黏膜下隧道, 如胃底、胃体大弯等, 故STER不能切除所有部位的SMTs. 根据相关报道的资料, STER可以治疗食管、食管胃结合部、胃体小弯侧、胃窦、直肠等部位的SMTs; 对于上述部位的STER治疗, SMTs完整切除率高, 并发症发生率低且并发症发生后治疗相对简便[2,12-14,29,32,33].

2.3 TE技术切除大面积食管黏膜病变 为了能够完整的切除食管长段环周黏膜病变, 德国学者von Delius等[34]报道了他们在实验动物上应用的黏膜下内镜技术, 即先环行切开病灶的上、下缘, 再从上缘切口黏膜下剥离, 建立黏膜下隧道至下缘切口, 最后沿隧道的两侧管状剥离, 直至完整剥离食管病变黏膜. 我国学者令狐恩强等[6-8]于2009起对于人体食管环周病变, 使用隧道式剥离技术进行治疗, 效果满意. 使用TE技术剥离大面积的食管病变, 改进了经典的ESD的操作方式. ESD的操作顺序为, 先标记病变, 再进行黏膜下注射, 后环形切开病变边缘, 交替黏膜下注射, 最后完整的黏膜下剥离. 经黏膜下隧道的操作顺序则变成了: 先标记病变, 再进行黏膜下注射, 切开病变远端、近端, 后建立黏膜下隧道, 最后行两边切开; 相比经典的ESD治疗, 该方法操作时间短, 容易得到完整的标本[35]. 从严格的意义上讲, 经隧

道的剥离方法属于TE技术的扩展, 他只是借助了TE技术建立隧道的方法, 并没有在隧道内进行相关的操作.

2.4 其他 TE技术的诞生源于NOTES的治疗通路建立, 终将为NOTES的发展做出巨大的贡献. 自2010年Lee等[9]首次在人体上运用ESD技术在胃壁建立黏膜下的隧道, 经胃进行腹腔探查以来, 经胃的NOTES研究越来越多. 我国学者Liu等[36]于2012年报道了在实验动物上开展的经胃胆囊切除的纯NOTES手术; 运用ESD技术, 通过经胃的黏膜下隧道, Liu等[37]于2014年首次在人体上开展经胃卵巢囊肿切除术. 从食管入路进入纵隔、胸腔行NOTES, 这将是胸腔镜的一次回归. 相比传统的胸腔镜进入纵隔, 通过食管入路距离靶器官更近; 另外胸腔为骨性结构, 扩张和塌陷幅度小, 有很好的空间优势. 然而距离心肺等大器官近, 操作风险较大[38]. 目前经食管入路行NOTES的研究多集中在实验动物身上[39].

3 TE技术常见并发症与防治

3.1 气体进入周围组织或腔隙 TE技术最常见并发症是纵隔及皮下气肿、气胸、气腹等[40], 这是隧道内镜手术操作所特有的. (1)皮下气肿: 多由于食管固有肌层完整性得到破坏引起; 也有少数病例黏膜下隧道开口相对较小, 隧道内气体压力过大所致. 气体由隧道穿过固有肌层损伤间隙进入纵隔, 引起纵膈积气, 纵膈内压力过大, 气体沿主气管前间隙进入皮下, 引起颈部、胸部、腹部皮下气肿, 严重者可引起会阴区皮下气肿. 出现皮下气肿时, 患者的气道压力往往高于正常值; (2)气胸: 食管肌层破损后, 如损伤累及壁层胸膜, 气体沿破口进入胸腔则可出现气胸, 气体压缩肺脏, 症状明显者可出现血氧饱和度下降; (3)气腹: 食管胃结合部肌层完全切开后, 较多气体经胃浆膜层进入腹腔, 可引发气腹. 腹腔内气体多至一定程度后引起腹腔内压力增高, 气体推举膈肌, 使膈肌上抬, 食管胃结合部也随之上移. 如发现内镜前端插入深度与门齿的距离较操作前缩短, 加之内镜反复抽吸胃腔内气体后患者腹部仍鼓胀明显, 可能是CO_2通过胃壁破损处进入腹腔出现了气腹的情况; (4)气体栓塞: 在理论上存在气体进入血液引起气体栓塞的可能性, 但未见相关报道. CO_2是机体新陈代谢的正常产物, 经组织吸收快, 容易经呼吸排出. 因此使用CO_2气泵将CO_2替代空气作为内镜的充气来源, 可最大限度地降低以上问题的危险性[1,10,40,41]. 气体进入纵膈主要表现为气道内压力过高, 这点可以从呼吸机的参数上得到, 严重者可以出现血氧饱和度的下降[42]. 而皮下气肿最早出现在两侧锁骨上方的颈部皮肤, 如操作时间长可以向周围皮下组织扩散, 严重者可以出现腹部乃至腹股沟皮下气肿. 如果血氧饱和度(SpO_2)>95%, 暂时不予处理. 如果出现气胸(压缩体积超过30%), 可给予胸腔穿刺, 留置静脉穿刺导管行闭式引流, 必要时可先给予胸腔抽气; 经过2-3 d胸腔闭式引流后, 患者肺即可复张完全[1,11]. 钛夹完整封闭隧道开口的黏膜创面后, 无气体继续进入胸腔或纵隔, 皮下气肿也消退的很快(一般72 h内可完全减退). 一旦出现SpO_2进行性下降, 尤其SpO_2≤90%时, 应吸除胃腔内气体后撤出内镜, 暂停内镜操作. 气腹出现后, 如气道压力仍较高, 但SpO_2正常, 且不影响隧道内操作视野, 可以暂不处理. 如SpO_2低于麻醉开始时的水平, 应给予腹腔穿刺放气, 穿刺点与腹腔穿刺放腹水的穿刺位置一致. 一般隧道完全封闭完后, 腹腔内气体便可很快吸收[1,11,40].

3.2 术中、术后出血 黏膜下层血供丰富, 故分离隧道时应尽可能贴近固有肌层; 黏膜下隧道建立后, 常有少量出血, 可先用生理盐水冲洗视野, 暴露出血部位, 再用Cograsper钳夹止血. 分离黏膜下隧道及行隧道内相关操作过程中必须先预防出血, 预处理可能出血的血管, 保持视野的清晰[1,40]. 使用后的Cograsper及时用生理盐水纱布擦拭, 去除钳头黏附的组织, 以提高使用效率, 减少操作时间. 对于反复电凝后仍有搏动性出血, 可能与出血小动脉回缩入肌层组织, 热凝钳难以烧灼到血管残端有关, 此时可考虑局部注射1∶10000肾上腺素盐水止血. 隧道封闭前应反复检查隧道内黏膜下组织及肌层, 注意有无肌层损伤, 反复生理盐水冲洗, 处理可疑的渗血点, 避免出现迟发性出血. 对于术后迟发性出血患者, 可先静脉注射止血药物保守治疗. 同时密切观察出血的量和出血的速度, 药物保守治疗效果差时, 立即行胃镜检查, 在内镜下止血处理, 如食管、胃底止血效果欠佳, 应用三腔二囊管压迫也能起到良好的止血效果[1,40,43].

3.3 隧道部位穿孔 因消化系管壁结构的性质,

应用要点

TE建立的黏膜下通道, 不但可以切除大面积食管病变, 还可以通过隧道对固有肌层甚至外膜之外的病变实施相关的治疗. 随着消化内镜治疗技术的进一步发展, 内镜下新器械的发明, TE技术必将应用于更为广泛的领域, 在消化系疾病的治疗中有良好的发展前景.

名词解释
隧道内镜技术(TE): 指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道, 并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作, 包括消化系黏膜下层、固有肌层, 甚至浆膜层、消化系外的病变的诊断和治疗, 其利用消化系管壁的天然结构, 建立黏膜下隧道, 将隧道进、出切口错开, 只要保证黏膜层或固有肌层其中一重屏障的完整, 即能保证治疗部位消化壁的完整性. 不仅减小了创面, 降低了对内镜缝合技术的要求, 同时也极大地减少了治疗部位消化系瘘的发生率.

术中出现头颈部皮下气肿和纵隔气肿的情况较为常见, 隧道部位穿孔相对较少. 术中隧道内穿孔多数在食管胃结合部, 病变越临近贲门越需采用反转内镜技术[44], 镜身的操作角度难以掌控, 且病变位于固有肌层, 穿孔的风险极大; 一旦发生穿孔, 内镜下封闭创面的可能性极小, 故该解剖部位固有肌层黏膜下肿瘤的内镜治疗一直被认为是内镜手术的“禁区”[45]. 另外STER操作过程中分离瘤体时也可能出现食管外膜或胃浆膜层的破损; 再就是分离隧道过程中损伤固有肌层, 导致小的穿孔. 一旦出现穿孔, 发生皮下气肿、气胸或气腹的可能性极大, 应注意控制内镜送气按钮, 有意识的减少送气量, 并密切观察患者气道压力、SpO_2、患者颈部气肿和腹部的情况, 综合体征判断是否需要穿刺排气[11]. 操作过程中注意保持隧道黏膜的完整性, 如活检钳止血或切开操作过程中出现黏膜层破口, 隧道内操作结束后, 应先封闭破损处黏膜, 再封闭隧道开口, 恢复消化系的完整性. 同时留置胃肠减压管24-48 h, 避免消化液对破损处黏膜的腐蚀.

3.4 感染 从黏膜下隧道的结构上来讲, 隧道穿孔引发周围组织或脏器感染的可能性很低. 但消化系管腔不是无菌管道, 在创建黏膜下隧道的整个过程中均有可能引起黏膜下组织的感染. 在建立隧道前, 先吸尽食管及胃内残留的液体, 再用无菌生理盐水冲洗隧道建立处的管腔至干净无污. 内镜操作过程中要有无菌观念, 传递使用器械时避免人为的污染. 因为操作属于清洁-污染手术, 根据抗生素应用规范, 术前要预防性的应用抗生素, 如操作时间>2 h, 应在术中追加应用抗生素. 一旦术中出现穿孔、皮下气肿或气胸的情况, 应延长抗生素应用至术后48 h. 操作过程中创面彻底止血, 夹闭黏膜裂口前应用无菌生理盐水反复冲洗隧道至清洁无污, 术毕钛夹完整封闭隧道口, 可以避免术后隧道感染的发生[1,40,43].

3.5 食管管腔狭窄 经内镜黏膜下隧道切除大面积食管黏膜病变后, 因食管黏膜层的大面积缺失, 术后发生食管狭窄的可能性很大. 据国外文献报道[46,47], 食管黏膜病变ESD术后, 食管管腔狭窄的发生率在14.0%-16.9%, 且发生术后管腔狭窄的几率与创面的大小成正比. 一般来讲, 创面范围>3/4食管周径, 术后食管狭窄发生率明显增高, 环周病变切除后食管管腔狭窄率高达71%-100%. 对于ESD术后食管的管腔狭窄, 目前尚无规范的治疗方案, 目前主要的治疗方法为内镜下球囊扩张、Savary探条扩张、内镜下支架置入等[48], 操作相对简单、安全, 但需要多次的治疗. 另外, 在食管狭窄的局部注射长效激素, 可以减轻局部的炎症反应, 减少局部创面的胶原形成, 国内也有其治疗食管良性狭窄的报道[49], 不过对于ESD术后食管的良性狭窄, 其疗效还有待进一步的研究证实. 国外学者研究发现对于食管环周病变ESD术后, 预防性的给予球囊扩张治疗, 可相对减少食管狭窄出现后的治疗次数[50]. 多数学者认为, 黏膜下剥离操作不伤及食管的固有肌层, 术后即便形成了食管的狭窄, 也是局限于黏膜层或黏膜下层; 但国内的研究结果显示, 多数患者需要多种方法、多次治疗, 食管狭窄才能缓解. 因此对于接受经TE技术切除大面积食管黏膜病变治疗的患者, 应注意定期随访内镜, 发现管腔狭窄应及时行内镜下扩张治疗, 甚至术后预防性的放置食管全覆膜支架, 避免狭窄严重后再进行处理.

3.6 疼痛及其他 因操作过程中行黏膜下分离, 术后组织水肿, 可能会出现胸骨后疼痛或腹痛不适, 多数程度相对较轻, 如疼痛剧烈且药物治疗效果差, 应注意有无感染或穿孔渗出的可能. 因镜身反复摩擦食管上口, 加之部分患者治疗后留置胃肠减压管, 术后患者可能有咽部疼痛、咽后壁异物感、鼻腔不适等症状. 由于隧道开口的黏膜层创面小, 且病灶上方的黏膜层完整无损, 基本不受消化液的腐蚀和进食后食物摩擦的影响, 术后愈合很快.

4 问题与展望

4.1 TE技术在临床应用中的问题 在不到10年的发展过程中, TE技术方兴未艾, 并广泛应用于临床治疗中. TE技术有其自身的缺陷性, 如只能应用在食管、直肠、胃的某些部位, 而在结肠、小肠则难以建立黏膜下隧道; 另外隧道内空间有限, 对于较大的瘤体(直径>4 cm)难以一次性完整切除[40,51]. 再者大面积食管黏膜病变切除后, 往往带来食管狭窄的并发症, 其吞咽困难的症状及反复内镜下扩张治疗的痛苦, 均给患者生活治疗造成很大影响. 很有必要进行前瞻性的临床研究, 探索术后食管狭窄的预防方法及治疗策略. 对于适合STER治疗的SMTs, 内镜切除后远期是否存在复发的情况?

POEM治疗贲门失弛缓症的远期疗效如何? 这些均需要更长的时间, 更大的临床样本进一步证实其安全性和有效性. 最为关键的临床上开展TE技术需要依赖于两大方面, 一方面要有硬件支持, 即有所需要的器械和治疗内镜; 另一方面需要有更多掌握高级内镜技术-ESD技术的临床医师. 如何规范培训TE技术, 使其更广泛开展于地级市一类的医院, 也算是我们所需要思考的问题.

4.2 TE技术的展望 TE技术建立的黏膜下通道, 不但可以切除大面积食管病变, 还可以通过隧道对固有肌层甚至外膜之外的病变实施相关的治疗[12]. 随着消化内镜治疗技术的进一步发展, 内镜下新器械的发明, TE技术必将应用于更为广泛的领域, 如双镜(内镜、胸腔镜)联合可以很好的解决隧道内空间相对较小的问题, 克服其局限性.

5 结论

TE作为NOTES手术和ESD技术的附带产物, 在消化系疾病中的应用有着越来越突出的地位. 新的器械及辅助设备的发明和内镜治疗技术的蓬勃发展使得原来需要开腹手术或腹腔镜, 胸腔镜手术治疗的某些疾病, 可以在内镜下进行更微创的治疗, 减少了患者痛苦, 降低了并发症. TE技术经过前人的不懈研究和临床实践逐渐成长起来, ESD、STER、POEM这些经黏膜下隧道进行相关治疗的技术开展, 标志着TE技术的成熟. 这些技术的发展拓展了TE技术的应用范围, 并树立了他在内镜治疗中的重要地位. 但TE技术也有其自身的缺陷性, 如应用部位的选择性, 隧道内空间局限性, 较大肿瘤的完整切除率低, 并发症多等. 因此除了重视TE技术的临床应用外, 积极探索手术各种并发症的预防方法及治疗策略也是很有必要的.

6 参考文献

1 徐美东, 张晨. 隧道内镜技术在消化道疾病中的应用价值. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 9-12
2 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
3 Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschield MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 688-694 [PMID: 17324411 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.030]
4 Moyer MT, Pauli EM, Haluck RS, Mathew A. A self-approximating transluminal access technique for potential use in NOTES: an ex vivo porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 974-978 [PMID: 17904136]
5 Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Gostout CJ. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy* 2007; 39: 761-764 [PMID: 17703382 DOI: 10.1055/s-2007-966764]
6 令狐恩强. 隧道技术的创建与前景. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 326-327
7 令狐恩强, 李惠凯, 黄启阳, 王向东, 杜红, 孟江云, 孔金艳. 利用隧道技术剥离食管长环周病变. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 18-20
8 令狐恩强, 杨杰, 张永潮, 金大庆, 李卫民, 孙庆跃. 利用经口隧道技术切除2.5 cm以上病变的可行性研究. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 394-396
9 Lee CK, Lee SH, Chung IK, Lee TH, Lee SH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Kang GH, Cho HD. Human diagnostic transgastric peritoneoscopy with the submucosal tunnel technique performed with the patient under conscious sedation (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 889-891 [PMID: 20510412 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.035]
10 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
11 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 606-610
12 彭芊芊, 戴文华, 王伟飞, 岳辉. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术在食管肿瘤治疗中的进展. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 478-480
13 徐美东, 陆巍, 李全林, 周平红, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 姚礼庆. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术在胃固有肌层肿瘤中的应用与评价. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 671-674
14 胡健卫, 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 张轶群, 钟芸诗, 徐美东. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗直肠固有肌层肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1155-1158
15 张琰, 徐红, 王京, 马坦坦, 商振宁. 贲门失弛缓症的诊疗进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2731-2733
16 董新伟. 完全胸腔镜下手术治疗贲门失弛缓症的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 944-945
17 Agrawal D, Meekison L, Walker WS. Long-term clinical results of thoracoscopic Heller's myotomy in the treatment of achalasia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 423-426; discussion 426 [PMID: 18490172 DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.04.003]
18 Richter JE. Achalasia - an update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 232-242 [PMID: 20680161 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.232]
19 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353af8f]
20 周平红, 姚礼庆, 蔡明琰, 钟芸诗, 任重, 徐美东, 陈巍峰, 秦文政, 胡健卫, 李亮, 刘靖正, 王萍, 秦新裕. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的初探. 中

同行评价

本文对TE的应用现状, 尤其对该项技术并发症的发生和防治措施作了较为系统的综述和评价. 文献收集较为全面, 基本能反映目前该项技术的应用情况, 注意到了并发症的问题, 为了解认识该项技术有较好的参考价值.

华消化内镜杂志 2011; 28: 63-66

21 李柯蓓, 施瑞华. 贲门失弛缓症的治疗进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2333-2337

22 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Hosoya T, Maselli R, Kudo SE. Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 329-342 [PMID: 22888256 DOI: 10.2147/TCRM.S32666]

23 Swanström LL, Rieder E, Dunst CM. A stepwise approach and early clinical experience in peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia and esophageal motility disorders. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 751-756 [PMID: 21996484 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.001]

24 von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011.388]

25 American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2215-2216 [PMID: 16762643]

26 Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]

27 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]

28 Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3311-3315 [PMID: 17659669]

29 Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Polkowski M, Milkiewicz P, Karpińska K, Ławniczak M, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286 [PMID: 22032850 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.029]

30 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]

31 Wang L, Ren W, Fan CQ, Li YH, Zhang X, Yu J, Zhao GC, Zhao XY. Full-thickness endoscopic resection of nonintracavitary gastric stromal tumors: a novel approach. *Surg Endosc* 2011; 25: 641-647 [PMID: 20589511 DOI: 10.1007/s00464-010-1189-5]

32 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]

33 Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]

34 von Delius S, Feussner H, Henke J, Schneider A, Hollweck R, Rösch T, Prinz C, Schmid RM, Frimberger E. Submucosal endoscopy: a novel approach to en bloc endoscopic mucosal resection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 753-756 [PMID: 17531237 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1095]

35 令狐恩强, 王向东, 孟江云, 杜红, 王红斌. 利用经口隧道技术切除食管大面积病变的体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 397-398

36 Liu BR, Kong LJ, Song JT, Liu W, Yu H, Dou QF. Feasibility and safety of functional cholecystectomy by pure NOTES: a pilot animal study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 740-745 [PMID: 22970657 DOI: 10.1089/lap.2012.0154]

37 Liu BR, Cui GX, Zhang XY, Kaur K, Song JT, Si Y, Kong XC. Pure transgastric NOTES ovarian cystectomy: the first human procedure. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E199-E200 [PMID: 24756294 DOI: 10.1055/s-0034-1365290]

38 吴瑕, 刘吉勇. 黏膜下隧道技术. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 405-407

39 令狐恩强, 秦治初, 翟亚奇, 李惠凯, 张永潮. 内镜下经口经食管隧道技术进行纵隔活检动物实验的可行性研究. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 12-14

40 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 659-661

41 郭智慧, 龚伟, 彭阳, 叶秀杰, 周丹, 黄颖, 智发朝, 姜泊. 经口内镜黏膜下隧道肿瘤切除术切除食管固有肌层平滑肌瘤. 南方医科大学学报 2011; 31: 2082-2084

42 代小奇, 周华成, 刘金. 全麻下经口内镜下隧道术后并发症早期发现及处理方法. 哈尔滨医科大学学报 2013; 47: 551-556

43 Li QL, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Hu JW, Cai MY, Zhang YQ, Zhong YS, Qin WZ, He MJ. Early diagnosis and management of delayed bleeding in the submucosal tunnel after peroral endoscopic myotomy for achalasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 370-374 [PMID: 23680177 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.172]

44 Bona D, Aiolfi A, Siboni S, Bernardi D, Bonavina L. Giant leiomyoma of the gastroesophageal junction: technique and results of endoscopic full-thickness resection. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 263-267 [PMID: 22235168 DOI: 10.2147/CEG.S26119]

45 Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2006; 38: 170-174 [PMID: 16479425 DOI: 10.1055/s-2005-921039]

46 Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest*

Endosc 2009; 70: 860-866 [PMID: 19577748 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.044]
47 Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 626-631 [PMID: 19302207 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x]
48 张晓琦, 吕瑛, 钱铖, 吴毓麟, 李运红, 邹晓平. 内镜下黏膜切除术后食管狭窄的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 192-195
49 熊观瀛, 王翔, 王敏, 文卫, 范志宁. 黏膜下激素注射联合扩张治疗难治性食管良性狭窄. 中国内镜杂志 2009; 15: 21-23
50 Wong VW, Teoh AY, Fujishiro M, Chiu PW, Ng EK. Preemptive dilatation gives good outcome to early esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: e25-e27 [PMID: 20173605 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181c922a7]
51 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 隧道内镜技术的发展与临床应用. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 601-603

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2936

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2936-2941
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状

金静怡, 张振玉

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可诱发多种消化系疾病, 近年来*H. pylori*根除率逐年下降, 研究发现, 在治疗中添加益生菌可以有效提高*H. pylori*根除率, 降低患者不良反应.

金静怡, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006
金静怡, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌及胃癌相关危险因素研究.
作者贡献分布: 金静怡负责文献相关数据的收集与分析和论文的撰写; 张振玉负责论文的审校.
通讯作者: 张振玉, 副教授, 研究生导师, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科. zhangzhenyu808@126.com
电话: 025-52271261
收稿日期: 2015-03-30 修回日期: 2015-05-10
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China

Jing-Yi Jin, Zhen-Yu Zhang

Jing-Yi Jin, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com
Received: 2015-03-30 Revised: 2015-05-10
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract
Helicobacter pylori (*H. pylori*) causes many diseases, including peptic ulcer, chronic gastritis, gastric cancer and mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma). In recent years, the eradication rate of *H. pylori* using traditional triple therapy has declined year by year. In order to improve the eradication rate of *H. pylori*, some scholars put forward the theory of "fighting bacteria with bacteria". This paper reviews the status of probiotic usage for improvement of *H. pylori* eradication in China.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; *Helicobacter pylori*; Clinical application

Jin JY, Zhang ZY. Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2936-2941 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2936.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2936

摘要
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是引起消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌以及胃黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病的重要诱因, 近年来使用传统三联疗法根除*H. pylori*的根除率逐年下降, 为了提高*H. pylori*的根除率, 提出了"以菌治菌"的治疗理念, 本文主要就国内益生菌制剂提高*H. pylori*根除率的相关研究展开相应的讨论.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 益生菌; 幽门螺杆菌; 临床应用

核心提示: 在根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗过程中添加益生菌可以提高*H. pylori*根除率、降低患者不良反应.

金静怡, 张振玉. 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2936-2941 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2936.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2936

同行评议者
周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

0 引言

1982年, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)由澳大利亚学者Warren和Marshall首次从人类胃黏膜中培养出来, 并发现其与胃十二指肠疾病发病相关. *H. pylori*是引起消化性溃疡(peptic ulcer, PU)、慢性胃炎、胃癌以及胃黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病的重要诱因, 全世界超过50%的人被*H. pylori*感染, 并且发展中国家的感染率明显高于发达国家[1-4]. 我国因地域不同感染率约为20.47%-67.4%[5-10]. 随着抗生素的大量应用, 经典三联疗法的根除率低于80%, 这与*H. pylori*对抗生素的耐药尤其是甲硝唑及克拉霉素耐药有关, 人们一直在寻找一种新方法来提高*H. pylori*根除率. 近年来多种研究[11-14]表明, 在三联疗法根除*H. pylori*的同时, 加用益生菌, 能够显著提高*H. pylori*的根除率, 并且可以减少不良反应.

益生菌的种类繁多, 常见的有乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草杆菌、芽孢杆菌(*Bacilus*)属(蜡状芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌)、非常驻菌属(丁酸梭菌、酪酸梭菌)和酵母菌等[15]. 近年来研究[16-18]发现益生菌具有广谱抗菌活性, 不仅能提高消化系内其他有益菌的数目及活性, 而且可以抑制*H. pylori*在胃黏膜上皮的定植和生长, 抑制*H. pylori*感染后的炎症及免疫反应.

1 乳杆菌

乳杆菌(*Lactic acid bacteria*, *LAB*)是目前益生菌中研究得比较深入的一类. 他是人类胃肠道内的原籍菌, 主要定植于非分泌区, 由于胃黏膜分泌区的pH极低, 除少量酵母菌能够不被杀灭外, 一般细菌难以定植, 因此乳酸菌在非分泌区定植显得更为重要[19]. *LAB*易于获得, 普遍存在于发酵食品中. 在胃内能通过其代谢产物(乳酸、过氧化氢、细菌素等)来抑制*H. pylori*的生长, 另外乳酸菌还能刺激机体产生免疫球蛋白A, 对*H. pylori*具有免疫清除作用.

1.1 嗜酸乳杆菌 我国临床活菌制剂中含有嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)的产品有培菲康、贝飞达、思连康、普乐拜尔及益君康、乐托儿, 其中益君康和乐托儿为单嗜酸乳杆菌制剂, 其余均为混合制剂. 程胜平等[20]将112例*H. pylori*阳性的PU患者随机分为对照组和观察组各56例. 对照组使用四联疗法根除*H. pylori*, 然后予以奥美拉唑抑酸治疗, 观察组在对照组基础上加用复方嗜酸乳杆菌片进行治疗, *H. pylori*根除率分别为80.4%和92.9%, 不良反应发生率分别为17.9%和3.6%; 朱孔平等[21]采用标准三联加嗜酸乳杆菌也得到相似结果.

1.2 唾液乳杆菌、干酪乳杆菌及加氏乳杆菌 唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)及干酪乳杆菌(*Lactobacillua casei*)在多项国外研究中表明具有良好的拮抗*H. pylori*的作用[22-27], 但在我国并未有相关的益生菌制剂, 在此不具体讨论.

2 双歧杆菌

双歧杆菌(*Bifidobacterium*)制剂在临床中已广泛应用, 如丽珠肠乐、培菲康、贝飞达、金双歧等.

2.1 青春双歧杆菌 丽珠肠乐中含有青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*), 但在临床应用于根除*H. pylori*的较少, 崄向东[28]将116例PU *H. pylori*阳性患者随机分为两组, 对照组予奥美拉唑+果胶铋+阿莫西林+甲硝唑, 实验组在对照组的基础上予双歧杆菌活菌胶囊0.75 g, *tid*, 疗程均为4 wk, 两组根除率分别为93.10%、96.55%, 实验组高于对照组, 且两组肠道菌群失调发生率分别为18.97%、3.45%, 提示双歧杆菌活菌胶囊能有效防治在根除*H. pylori*治疗中所致肠道菌群失调的发生.

2.2 婴儿双歧杆菌 思连康、普乐拜尔、常乐康中含有婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*). 钱韶红等[29]将210例*H. pylori*阳性患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予改良序贯疗法联合益生菌思连康, 对照组给予标准三联疗法. 2组*H. pylori*根除率分别为94.29%和76.19%, 不良反应发生率分别为7.62%和27.62%, 提示改良序贯疗法联合益生菌思连康根除*H. pylori*阳性PU患者, 能够显著提高*H. pylori*根除率, 降低不良反应发生率. 周玉洁[30]将120例*H. pylori*阳性患儿随机分为两组, A组按标准三联疗法根治*H. pylori*, B组在A组的治疗基础上加用思连康. A组根治*H. pylori*成功率为80.0%(48/60), B组成功率为93.3%(56/60); 提示思连康对根治儿童*H. pylori*有协同作用.

2.3 长双歧杆菌 培菲康、贝飞达、金双歧含

研发前沿

益生菌种类繁多, 常见的有乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草杆菌、芽孢杆菌(*Bacilus*)属(蜡状芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌)、非常驻菌属(丁酸梭菌、酪酸梭菌)和酵母菌等, 在根除*H. pylori*的治疗过程中对于益生菌种类的选择、添加时机及应用疗程都亟待研究.

相关报道

Sunanliganon等体外研究发现, *Lactobacillus plantarum B7*可以抑制*H. pylori*的生长, 且在pH 4时的抑菌区直径明显>pH 7时的抑菌区直径, Myllyluoma等在体外实验中发现, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus Lc705*, 丙酸菌属、双歧杆菌可以抑制*H. pylori*对caco-2细胞的黏附, Yonezawa等发现*P. gingivalis*可以产生丁酸, 对于*H. pylori*有直接的杀灭作用, 提示研究者益生菌存在占位效应, 并且可以抑制*H. pylori*活性, 产生某些物质抑制细菌, 从而影响*H. pylori*的黏附, 进而提高*H. pylori*的根除率.

应用要点
本文根据益生菌种类的不同, 分开讨论了在根除*H. pylori*的治疗过程中添加益生菌可提高*H. pylori*根除率, 降低患者不良反应, 进而提高患者依从性, 对临床用药有一定参考作用.

有长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*). 培菲康在临床中较多地被应用于根除*H. pylori*的治疗, 何茜萌等[31]选取84例经胃镜检测证实为*H. pylori*阳性十二指肠溃疡病例, 随机分为治疗组与对照组, 两组均前5 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后5 d予雷贝拉唑、替硝唑、克拉霉素治疗. 随后两组均进行雷贝拉唑巩固治疗4 wk, 治疗组全程均辅加培菲康, 疗程结束后均行复查*H. pylori*根除率, 治疗组97.56%, 明显高于对照组81.40%. 单友娟等[32]比较了三联疗法及三联疗法联合培菲康两种方案对*H. pylori*的根除效果, 结果表明添加培菲康能有效提高*H. pylori*根除率. 王文建等[33]将54例*H. pylori*阳性的腹痛儿童随机分成A组(奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法)和B组(金双歧联用三联疗法), 疗程均为2 wk. A、B两组根除率分别为74.3%和88.8%, 且B组肠道不良反应明显少于A组, 提示微生态制剂可以降低三联疗法的胃肠道不良反应.

3 布拉氏酵母菌

Masstricht共识中指出, 布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可以辅助根除*H. pylori*治疗, 可降低药物不良反应, 提高*H. pylori*根除率[34]. 何晨曦等[35]将210例初次接受根除治疗的*H. pylori*阳性患者随机分为2组, A组采用口服埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮疗程10 d的三联疗法, B组在A组的基础上加用布拉氏酵母菌500 mg/次, 2次/d, 用药14 d, 结果表明, B组的根除率(83.8%)明显高于A组(66.7%), 且B组的不良反应发生率低于A组(8.8% *vs* 28.3%). 林光勇等[36]将120例*H. pylori*顽固性感染患者分成两组, 分别采用奥美拉唑的三联疗法和布拉酵母菌联合奥美拉唑三联疗法治疗14 d, 结果表明布拉酵母菌联合奥美拉唑三联治疗方案不仅具有良好的*H. pylori*清除效果, 而且不良反应少, 是治疗顽固性*H. pylori*感染患者比较好的方法. 赵红梅等[37]将240例患儿随机分为三联疗法组及益生菌组, 提示三联疗法联合布拉氏酵母菌能明显降低治疗过程中口腔炎、便秘及腹泻的发生率.

4 芽孢杆菌

4.1 枯草芽孢杆菌 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)存在于土壤及动物胃肠道内, 能在肠道内短暂定植. 该菌能抑制多种致病菌的生长, 维持人和动物胃肠道的微生态平衡. 临床上常用的含有枯草芽孢杆菌制剂有妈咪爱、美常安、抑菌生. 刘志鹏等[38]将200例*H. pylori*阳性的PU及慢性胃炎患者随机分为A组(埃索美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法)和B组(美常安联用三联疗法), 疗程均为2 wk. 两组根除*H. pylori*效果相近, 根除率分别为92.30%和93.88%, 而B组胃肠道不良反应明显少.

4.2 蜡状芽孢杆菌 蜡状芽孢杆菌(*Bacilus cereus*)在临床中的活菌制剂主要有思连康、普乐拜尔、肠复康、源首胶囊、乐复康. 他较多地被应用于腹泻的治疗, 在*H. pylori*根除的治疗方面研究仍然较少, 如钱韶红等[29]比较了标准三联疗法及改良序贯疗法联合益生菌思连康对*H. pylori*的根除率, 2组*H. pylori*根除率分别为94.29%和76.19%, 不良反应发生率分别为7.62%和27.62%, 提示改良序贯疗法联合益生菌思连康根除*H. pylori*阳性患者, 能够显著提高*H. pylori*根除率, 降低不良反应发生率.

4.3 地衣芽孢杆菌 整肠生是临床中最常见的地衣芽孢杆菌(*Bacilus licheniformis*)的活菌制剂, 王小云等[39]比较了传统三联疗法及三联疗法加用整肠生方案对*H. pylori*的根除率, 传统三联疗法组根除率67.7%, 加用微生态调节剂组根除率84.6%, 提示加用整肠生能提高*H. pylori*根除率. 蒋永爱等[40]将糜烂性胃炎或PU并伴有*H. pylori*感染的患者120例, 随机分成3组, 对照组1(标准三联组)、对照组2(标准三联+果胶铋组)及治疗组(标准三联+地衣芽孢杆菌组), 结果表明: 地衣芽孢杆菌组对*H. pylori*根除率明显高于标准三联组(85.0% *vs* 70.0%, $P<0.05$); 地衣芽孢杆菌组不良反应发生率低于明显对照组1(2.5% *vs* 12.5%, $P<0.05$)和对照组2(2.5% *vs* 25.0%, $P<0.05$).

4.4 凝结芽孢杆菌活菌 爽舒宝是临床上常见的凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)活菌片, 王青[41]将90例*H. pylori*感染患者随机分为治疗Ⅰ组、治疗Ⅱ组和对照组, 每组30例. 治疗Ⅰ组: 常规三联方根除治疗1 wk的同时, 口服凝结芽孢杆菌活菌片, 根除治疗结束后, 继续服用爽舒宝1 wk; 治疗Ⅱ组: 常规根除治疗1 wk的同时, 口服爽舒宝, 根除治疗结束, 继续服用爽舒宝3 wk; 对照组: 常规根除治疗1 wk, 不用任何微生态制剂. 治疗Ⅰ组和Ⅱ组根除率高于对照组, 治疗Ⅱ组和治疗Ⅰ组不良反应发生率低于

对照组, 提示爽舒宝联合三联疗法能够提高*H. pylori*根除率, 减少治疗过程中不良反应的发生. 根除治疗结束后再服用3 wk的益生菌, 能彻底恢复肠道菌群平衡, 减少三联方根除治疗结束后不良反应的发生.

5 丁酸梭菌

丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)又称酪酸梭菌, 是从健康人和动物肠道中分离出的一种厌氧的革兰氏阳性芽孢杆菌, 较非芽胞益生菌制剂具有耐热、耐酸和耐多种抗生素等生物学特性, 且能对宿主产生各种健康作用. 如调节肠道微生态平衡、稳定胃肠道功能、产生益生物质、提高机体免疫及促进动物生长等. 是近年来发现的一种对*H. pylori*有抑制作用的细菌[42], 有研究[43]表明, 丁酸梭菌能分泌丁酸, 对*H. pylori*存在杀灭作用.

临床上含丁酸梭菌的药品有常乐康、宝乐安、适怡、米雅, 其中宝乐安和米雅是单一菌制剂, 常乐康和适怡是多菌制剂. 酪酸梭菌常用于小儿腹泻、便秘、胃肠菌群失调等等, 近年来也开始应用于根除*H. pylori*. 高峰玉等[44]将*H. pylori*阳性患者90例随机分为酪酸梭菌2 wk组、酪酸梭菌4 wk组和对照组各30例. 酪酸梭菌2 wk组: 采用常规三联疗法根除治疗(埃索美拉唑镁肠溶片+克拉霉素+奥硝唑)1 wk的同时, 口服酪酸梭菌活菌片1 wk, 根除过程中首次2.10 g顿服, 而后1.05 g/次, 3次/d, 餐后0.5 h服用(口服抗菌药、铋剂后2 h, 再服用酪酸梭菌活菌片). 根除治疗结束后, 继续服用酪酸梭菌活菌片1 wk, 0.70 g/次, 3次/d, 餐后0.5 h服用. 酪酸梭菌4 wk组: 采用三联疗法根除治疗(方案同酪酸梭菌2 wk组)1 wk的同时, 口服酪酸梭菌活菌片, 用法用量同上, 根除治疗结束后, 继续服用酪酸梭菌活菌片3 wk, 用法用量同上. 对照组仅予常规三联疗法根除治疗1 wk. 结果: 酪酸梭菌2 wk组和4 wk组*H. pylori*根除率分别为83.3%和93.3%, 明显高于对照组的60.0%.

6 益生菌添加时机及应用疗程

益生菌的添加时机和应用疗程也在不断探讨中, 如Dajani等[45]选用不同方案根除*H. pylori*: 传统三联疗法、传统三联疗法同时加用双歧杆菌、治疗前2 wk加用双歧杆菌再行三联疗法治疗、序贯治疗的根除率分别是68.9%、83.0%、90.5%、90.8%; Du等[46]将患者随机分为3组, 分别采用三联疗法、三联疗法治疗前2 wk加用嗜乳酸杆菌, 三联疗法治疗后加用2 wk嗜乳酸杆菌, 采用PP分析, *H. pylori*的根除率分别是61.5%、81.6%、82.4%. 益生菌的应用疗程目前还没有统一标准, Tong等[47]关于在根除*H. pylori*的过程中添加益生菌对根除率及不良反应的影响的Meta分析提示: 在14篇符合条件的文献中发现乳酸杆菌占11/14, 双歧杆菌占4/14, 布拉德酵母菌占2/14, 而益生菌疗程7 d-3 mo, 为其中2周疗程最常见, 占6/14; 另一篇益生菌联合标准三联疗法根除*H. pylori*的荟萃分析中可见: 乳酸菌占8/11, 双歧杆菌占2/11, 布拉德酵母菌为2/11, 益生菌疗程为7 d-3 mo, 其中14 d疗程占比重最大, 为6/11[48]. 刘鹏鸿等[49]的益生菌联合三联疗法的Meta分析中提示: 14 d疗程占4/12, 4 wk疗程占4/12. 大部分研究提示添加益生菌有利于*H. pylori*的根除, 但是对于何时添加何种益生菌、剂量的大小、应用时长的研究仍然较少, 需要在实践中不断摸索.

7 结论

通过相关文献的阅读我们不难发现, 我国临床上较多的研究是使用乳酸菌, 目前看来其效果较好, 但是缺乏“菌对菌”的研究, Chapman等[50]提出联合菌株效果优于单种菌株, 可能是多种菌株不易引发对抗生素的耐药. 近年来为提高*H. pylori*的根除率, 我国国内益生菌应用于根除*H. pylori*的例子越来越多, 且大多取得了良好的效果, 但整体看来, 我国国内益生菌在根除*H. pylori*方面的应用例子较少、观察样板低、且缺乏“菌与菌”的对照, 无法明确各种益生菌根除*H. pylori*效果的差异, 可信度较差, 而且益生菌最佳应用剂量及应用时长的文献较少, 临床经验较少, 而且益生菌最佳应用剂量及应用时长的文献较少, 临床经验较少, 这些都值得我们进一步的研究.

8 参考文献

1 Naja F, Kreiger N, Sullivan T. Helicobacter pylori infection in Ontario: prevalence and risk factors. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 501-506 [PMID: 17703249]

2 Lionetti E, Francavilla R, Castellazzi AM, Arrigo T, Labò E, Leonardi S, Ciprandi G, Miraglia Del Giudice M, Salpietro V, Salpietro C, La Rosa M. Probiotics and Helicobacter pylori infection in children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: S69-S76 [PMID: 22691253 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.673]

名词解释

胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤: 组织病理学定义为发生于黏膜和腺体等组织, 具有边缘区B细胞分化和表型的低度恶性的结外B细胞淋巴瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤的5%-10%, 可发生于胃肠道、肺、胸腺、乳腺、腮腺、泪腺、结膜等多处解剖部位, 大量的流行病学研究已经证实胃MALT淋巴瘤的发生与*H. pylori*感染关系密切, 许多胃MALT淋巴瘤的发生都依赖于*H. pylori*感染.

同行评价

本文综述了近年来国内益生菌制剂联合传统的三联疗法在*H. pylori*的根除治疗中的现状, 并发现多种益生菌与传统治疗的联合均能提高*H. pylori*的根除率, 并减少药物治疗的不良反应. 为相关疾病的治疗提供了有意义的信息, 具有重要的临床应用价值.

3 Cave DR. How is Helicobacter pylori transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113: S9-14 [PMID: 9394753 DOI: S0016508597005672]

4 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6]

5 Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJ, Quigley EM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2839-2854 [PMID: 19533805]

6 曹杰, 王选举, 刘芳, 辛毅, 施进, 刘志, 王龙, 徐芳, 代海萍, 刘丹丹, 丁平, 郭志国, 李友梅, 秦艳秋, 任恒亚, 吴建敏, 马莉, 刘飞雪, 王凡. 安徽宿州地区人群幽门螺旋杆菌感染现况分析. 实用医学杂志 2012; 28: 3082-3084

7 万红宇, 刘建生, 田怡, 张文燕. 上海市闵行区体检中年人群幽门螺旋杆菌感染状况调查. 实用医学杂志 2012; 28: 1730-1731

8 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270

9 刘雄, 李兵, 任佳, 李静, 王岚, 易珂. 体检人群幽门螺旋杆菌感染的流行病学调查. 西南国防医药 2012; 22: 925-926

10 暴金伦. 西藏山南地区1078例藏、汉族幽门螺旋杆菌感染率及其相关性研究. 西藏科技 2012; (7): 58

11 Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. How antibiotic resistances could change Helicobacter pylori treatment: A matter of geography? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8168-8180 [PMID: 24363506 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8168]

12 Kuo CH, Wang SS, Lu CY, Hu HM, Kuo FC, Weng BC, Wu CC, Liu CJ, Tsai PY, Lee TC, Chen LW, Cheng KH, Chang LL, Wu DC. Long-Term Use of Probiotic-Containing Yogurts Is a Safe Way to Prevent Helicobacter pylori: Based on a Mongolian Gerbil's Model. *Biochem Res Int* 2013; 2013: 594561 [PMID: 24349780 DOI: 10.1155/2013/594561]

13 Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, Peng QL, Qin X, Zeng ZY. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 153-161 [PMID: 24323343 DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3]

14 Wang YH, Huang Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 847-853 [PMID: 24233772 DOI: 10.1007/s11274-013-1490-2]

15 杜奕奇. “以菌治菌”–浅谈益生菌在幽门螺杆菌治疗中的作用. 医学与哲学 2012; 33: 17-19

16 陈云华, 汪春莲, 谢云. 幽门螺杆菌致病机制及益生菌防治作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2690-2697

17 宋岩, 曹晓沧, 杨永妍, 姜葵. 益生菌修复幽门螺杆菌相关黏膜屏障破坏的机制. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2981-2986

18 Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, Lu CC, Sheu BS. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiol* 2012; 12: 38 [PMID: 22429929 DOI: 10.1186/1471-2180-12-38]

19 Ebina T, Sato A, Umezu K, Ishida N, Ohyama S, Oizumi A, Aikawa K, Katagiri S, Katsushima N, Imai A. Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihumanrotavirus antibody. *Med Microbiol Immunol* 1985; 174: 177-185 [PMID: 4069083 DOI: 10.1007/BF02123694]

20 程胜平, 周世龙. 复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性溃疡患者的疗效与安全性. 中国药师 2014; 17: 993-995

21 朱孔平, 徐恒超, 高峰. 嗜酸乳杆菌联合三联方案根除幽门螺杆菌的效果分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 133-134

22 Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of Helicobacter pylori infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41: 49-55 [PMID: 9274471 DOI: 10.1136/gut.41.1.49]

23 Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA. Eradication of Helicobacter pylori infection by the probiotic strains Lactobacillus johnsonii MH-68 and L. salivarius ssp. salicinius AP-32. *Helicobacter* 2012; 17: 466-477 [PMID: 23067294 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00992.x]

24 Le Moal VL, Fayol-Messaoudi D, Servin AL. Compound(s) secreted by Lactobacillus casei strain Shirota YIT9029 irreversibly and reversibly impair the swimming motility of Helicobacter pylori and Salmonella enterica serovar Typhimurium, respectively. *Microbiology* 2013; 159: 1956-1971 [PMID: 23873784 DOI: 10.1099/mic.0.067678-0]

25 Zhang L, Su P, Henriksson A, O'Rourke J, Mitchell H. Investigation of the immunomodulatory effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis on Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2008; 13: 183-190 [PMID: 18466393 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00595.x]

26 Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, Varvarovská J, Stozický F, Pazdiora P, Schwarz J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the eradication of H. pylori in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-698 [PMID: 16082279 DOI: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44]

27 Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, Matsushima M, Koike J, Igarashi M, Ozawa H, Fukuda R, Takagi A. Effect of pretreatment with Lactobacillus gasseri OLL2716 on first-line Helicobacter pylori eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 888-892 [PMID: 22098133 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06985.x]

28 鲍向东. 根除幽门螺杆菌致肠道菌群失调的防治. 实用医技杂志 2008; 15: 2644-2645

29 钱韶红, 韦晓静, 王丽, 赵军红, 方素伶, 孙立新, 张静. 改良序贯疗法联合思连康根除幽门螺杆菌临床观察. 河北医药 2012; 34: 3546-3547
30 周玉洁. 思连康在儿童幽门螺杆菌根治中的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 458-459
31 何茜萌, 李丙生, 李衍军. 培菲康辅助序贯疗法根除幽门螺杆菌的临床观察. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 90-92
32 单友娟, 曹春宇, 李松财, 汤武亨, 金海. 三联疗法与培菲康序贯治疗根除幽门螺杆菌的疗效观察. 浙江预防医学 2008; 20: 79-80
33 王文建, 罗红英, 魏菊荣, 郑跃杰. 益生菌对腹痛儿童幽门螺杆菌根除的影响. 中国微生态学杂志 2011; 23: 916-917, 920
34 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
35 何晨曦, 刘改芳, 朱新影, 吴婧, 孟霞. 布拉酵母菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究. 中国微生态学杂志 2014; 26: 306-309
36 林光勇, 李菁, 林晓晓, 林正锋. 布拉酵母菌联合奥美拉唑阿莫西林克拉霉素治疗顽固性幽门螺杆菌感染的临床研究. 中国微生态学杂志 2012; 24: 341-342
37 赵红梅, 欧阳红娟, 段柏平, 徐斌, 陈志勇, 唐娟, 游洁玉. 三联疗法联合布拉氏酵母菌治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床研究. 中国当代儿科杂志 2014; 16: 230-233
38 刘志鹏, 邹利权, 游斌, 曹亚玲. 微生态制剂对治疗幽门螺杆菌感染的影响. 重庆医学 2009; 38: 542-543, 583
39 王小云, 吴学琴, 李睿, 汤纳, 王晋宁. 微生态调节剂根治幽门螺杆菌感染的作用观察. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 72-73
40 蒋永爱, 欧希龙, 王建宁. 地衣芽孢杆菌联合PPI三联疗法根除幽门螺杆菌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 840-844
41 王青. 凝结芽孢杆菌活菌片联合三联方根除幽门螺杆菌的临床研究. 中国微生态学杂志 2013; 25: 418-421
42 张善亭, 史燕, 张淑丽, 王海宽. 丁酸梭菌的研究应用进展. 生物技术通报 2013; (9): 27-33
43 Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Kamiya S. Studies of the effect of Clostridium butyricum on Helicobacter pylori in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2000; 49: 635-642 [PMID: 10882089]
44 高峰玉, 刘群英, 郑艳, 张玲, 宣世英. 酪酸梭菌活菌片联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究. 中华消化杂志 2014; 34: 186-187
45 Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, Chung PC, Nounou MA, Yuan KY, Zakaria MA, Schi HS. Do probiotics improve eradication response to Helicobacter pylori on standard triple or sequential therapy? *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 113-120 [PMID: 23680708 DOI: 10.4103/1319-3767.111953]
46 Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6302-6307 [PMID: 23180952 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6302]
47 Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-168 [PMID: 17229240]
48 童锦禄, 冉志华, 沈骏, 肖树东. 益生菌联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌的荟萃分析. 胃肠病学 2007; 12: 662-666
49 刘鹏鸿, 霍丽娟. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的meta分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 6: 379-383
50 Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011; 50: 1-17 [PMID: 21229254 DOI: 10.1007/s00394-010-0166-z]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2942

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2942-2946
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响

唐 标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘

背景资料
非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢相关性疾病, 是西方国家最常见的慢性肝病, 在我国是继病毒性肝炎后第2位常见肝病. 目前尚无公认的治疗药物. 降脂理肝汤由泽泻, 决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成, 为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD病疗效确切, 但机制不明. 利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型, 观察降脂理肝方对NAFLD大鼠的脂质代谢、氧化应激和炎症反应的影响, 揭示降脂理肝方治疗非酒精脂肪肝的机制.

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 唐山市人民医院感染性疾病科; 庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208
唐标, 讲师, 主要从事中医药分子机制的研究.
湖南省科技厅基金资助项目, No. 2014SK3040
湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目, No. 201210541018
作者贡献分布: 此课题由邓冰湘与唐标设计; 研究过程由唐标、冯梦君、谢佳楠及张怡歆完成; 数据分析由唐标、谢佳楠及张怡歆完成; 本论文由冯梦君、谭周进及唐标完成.
通讯作者: 邓冰湘, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市学士路300号, 湖南中医药大学医学院. njtangbiao@126.com
电话: 0731-88458201
收稿日期: 2015-04-26 修回日期: 2015-05-26
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Biao Tang, Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Bing-Xiang Deng

Biao Tang, Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Bing-Xiang Deng, School of Medicine, Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China
Supported by: Hu'nan Provincial Science and Technology Department Foundation, No. 2014SK3040; Hu'nan College Students' Inquiry Learning and Innovative Experiment Program, No. 201210541018
Correspondence to: Bing-Xiang Deng, Professor, School of Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. njtangbiao@126.com
Received: 2015-04-26 **Revised:** 2015-05-26
Accepted: 2015-06-01 **Published online:** 2015-06-28

Abstract

AIM: To observe the effect of lipid-lowering decoction (LLD) on malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Fifty-eight male SD rats were fed a high-fat diet (HFD) for 16 wk to induce NAFLD, and 13 male SD rats were fed a normal diet (ND). After successful induction of NAFLD, NAFLD rats were randomly divided into a model group, a Ganle group, and low-, medium-, and high-dose LLD groups. The LLD groups and Ganle group were given the corresponding drug. After 16 wk, the rats were sacrificed to obtain blood and liver tissue samples for analyzing the levels of liver chemical parameters, blood lipids, liver lipids, MDA, SOD, and TNF-α.

RESULTS: Compared with the model group, the levels of low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) were significantly decreased in the LLD groups, the content of MDA was significantly decreased in the LLD groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and the levels of TNF-α and SOD were significantly decreased in the high-dose LLD group ($P < 0.01$). Adipose degeneration was improved in all the three LLD groups, especially prominent in the high-LLD group.

CONCLUSION: LLD can adjust lipid metabolism, improve oxidative stress, and decrease serum TNF-α levels in rats with NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering decoction; Nonalcoholic fatty liver disease; Malondialdehyde; Superoxide

dismutase; Tumor necrosis factor-α

Tang B, Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Deng BX. Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2942-2946 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2942.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2942

摘要

目的: 观察降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血脂、肝脂质、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等生化指标的影响.

方法: 通过高脂饮食诱导非酒精性大鼠脂肪肝模型, 随机分为正常组、模型组、甘乐组(复方二氯醋酸二异丙胺5.5 mg/kg)、降脂理肝汤高、中、低剂量组(9.2、4.6、2.3 g生药/kg), 16 wk后取材, 检测肝功能、血脂、肝脂质、MDA、SOD、TNF-α.

结果: 与模型组比较, 降脂理肝汤组均可显著降低血清低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、MDA水平(P<0.01或P<0.05)和丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)活性(P<0.05或P<0.01), 高剂量组显著降低TNF-α水平(P<0.01), 提高SOD活性(P<0.01); 所有给药组均可改善肝脏脂肪变性程度, 其中高剂量组效果明显.

结论: 降脂理肝汤可通过调节脂代谢, 改善脂质过氧化, 降低血清TNF-α含量治疗非酒精性脂肪肝.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 降脂理肝汤; 非酒精性脂肪肝; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 肿瘤坏死因子α

核心提示: 通过在体实验, 从脂质代谢、氧化应激和炎症反应等方面揭示降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用, 明确降脂理肝汤对NAFLD的保护作用, 为降脂理肝汤的临床应用和开发提供实验支持.

唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2942-2946 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2942.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2942

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和储存为特征的临床病理综合征[1], 可由多种病因引起. 病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化. 临床上NAFLD的治疗主要是针对病因和发病机制进行, 目前尚无公认的治疗药物. 降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成, 为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD病疗效确切, 但其机制不明确, 本实验利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型, 观察降脂理肝汤对NAFLD大鼠血脂、肝脂、肝功能、肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量的影响, 探讨降脂理肝汤治疗NAFLD的机制, 为该复方临床治疗NAFLD提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 SD♂大鼠71只, 体质量130 g±10 g, SPF级, 购自长沙市天勤生物技术有限公司. 动物合格证号为SCXK(湘)2009-0012. 降脂理肝汤由泽泻10 g、决明子30 g、丹参10 g、郁金10 g、海藻30 g、荷叶10 g组成, 中药药材均购自湖南中医药大学第一附属医院药房, 湖南中医药大学陈晓阳教授鉴定分别为泽泻科植物泽泻*Alisma plantagoaquatica Linn*.的干燥块茎、豆科植物决明子*Cassia obtusifolia*.的干燥成熟种子、唇形科植物丹参*Salvia miltiorrhiza Bunge*.的干燥根及根茎、姜科植物郁金*Curcuma aromatica Salisb*.的干燥根及根茎、马尾藻科海藻*Sargassum*.的干燥藻体、睡莲科植物荷叶*Lotus Leaf*的干燥碎叶, 由该药制剂室煎制成含生药分别为1.84 g/mL、0.92 g/mL、0.46 g/mL的浓缩液; 复方二氯醋酸二异丙胺, 商品名为甘乐, 40 mg/片, 购自辽宁丹东制药厂(批号: 20130520). 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、门冬氨

研发前沿
NAFLD现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应. 中医药防治NAFLD研究日益深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰, 中医药防治NAFLD及其机制的研究是研究热点.

相关报道
魏巍等通过动物实验证明健肝降脂丸能够明显降低NAFLD大鼠血脂、游离脂肪酸水平, 改善肝功能, 有效对抗氧化应激, 对NAFLD有防治作用.

创新盘点

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成. 方中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功. 本研究从氧化应激和炎症反应等方面揭示降脂理肝汤治疗非酒精脂肪肝的机制.

表 1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血脂、FFA和TNF-α的影响 (mean ± SD)

分组	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	FFA(μmol/L)	TNF-α(ng/L)
正常组	2.64 ± 1.36	0.88 ± 0.18^{d}	0.77 ± 0.29^{d}	547.17 ± 29.73^{df}	31.9 ± 13.57^{d}
模型组	4.42 ± 1.42	1.98 ± 0.12^{bf}	1.46 ± 0.19^{b}	811.32 ± 73.43^{bf}	72.6 ± 5.06^{be}
降脂理肝方低组	4.13 ± 3.23	1.41 ± 0.31^{bcf}	1.07 ± 0.24^{c}	667.31 ± 32.80^{bd}	41.2 ± 10.06
降脂理肝方中组	3.13 ± 1.27	0.99 ± 0.13^{d}	0.98 ± 0.22^{d}	610.06 ± 71.71^{de}	38.7 ± 22.62
降脂理肝方高组	3.28 ± 0.89	0.86 ± 0.17^{d}	0.71 ± 0.18^{de}	578.61 ± 37.05^{df}	33.1 ± 22.77^{d}
甘乐组	4.13 ± 1.42	0.94 ± 0.17^{d}	1.17 ± 0.16^{c}	696.92 ± 37.17^{bc}	37.5 ± 26.88^{c}

^{b}P<0.01 *vs* 正常组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 模型组; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* 甘乐组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白; FFA: 游离脂肪酸; TNF-α: 肿瘤坏死因子.

酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)生化试剂盒均购自长春汇力生物技术有限公司; 游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、MDA、SOD试剂盒购自南京建成生物工程研究所; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自北京百泰克生物技术有限公司; 大鼠血清TNF-α酶联免疫吸附检测试剂盒购自上海依科赛生物制品有限公司.

1.2 方法

1.2.1 分组、造模与给药: 实验前先适应性饲养5 d, 除正常组外(n = 13只), 其余大鼠参考Kucera等[2]法诱导NAFLD大鼠模型, 均自由饮水, 造模8 wk后, 处死正常组、造模组各8只, 肝组织病理切片进行HE染色, 判定模型复制是否成功. 将造模组剩余50只大鼠随机分为模型组, 降脂理肝汤组高、中、低剂量组, 甘乐组, 每组10只, 继续以高脂饮食喂养, 降脂理肝汤组分别予以9.2、4.6、2.3 g生药/kg灌胃, 甘乐组予以5.5 mg/kg灌胃, 1次/d, 正常组和模型组予等量生理盐水灌胃, 共用药8 wk. 降脂理肝汤高、中、低剂量组, 甘乐组给药剂量分别为临床给药剂量的40、20、10、20倍[3]. 降脂理肝汤低剂量组在实验中因意外因素死亡2只.

1.2.2 标本采集: 治疗8 wk后, 称取动物体质量, 用水合氯醛0.3 mL/100 g麻醉, 下腔静脉采血, 离心后吸取血清, -80 ℃低温保存. 脱颈椎处死大鼠, 立即摘取肝脏, 4 ℃冰浴灭菌生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 称肝脏质量.

1.2.3 血清指标测定: 血清ALT、AST、TG、TC、LDL、FFA按生化试剂盒说明书进行检查; 血清TNF-α: 用酶联免疫吸附法按照说明书进行检查.

1.2.4 肝匀浆指标测定: 肝组织TG、TC、FFA、MDA、SOD检测: 取肝组织1 g, 加10 mL生理盐水制备10%的肝匀浆, 按试剂盒说明检测.

统计学处理 所有数据使用SPSS11.0软件包进行统计学分析. 多组间比较用方差分析, 组间比较用多重检测. 计算资料数据用mean±SD表示. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 降脂理肝汤对NAFLD大鼠血脂、FFA和TNF-α的影响 与正常组比较, 模型组TG、LDL、TNF-α含量显著提高(P<0.01); 与模型组比较, 降脂理肝汤各剂量组与甘乐组TG、LDL、FFA含量显著降低(P<0.01或P<0.05); 中、高剂量组之间差异无统计学意义; 与甘乐组比较, 高剂量组LDL、FFA含量明显降低(P<0.01)(表1).

2.2 降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝脂质的影响 与正常组相比, 模型组提高TC、FFA含量(P<0.01或P<0.05); 与模型组相比, 高剂量组明显降低TC、TG含量(P<0.05), 其余各组之间差异无统计学意义, 中、高剂量组及甘乐组显著降低FFA(P<0.01)含量; 与甘乐组相比, 高剂量组显著降低FFA(P<0.01)含量(表2).

2.3 降脂理肝汤对NAFLD大鼠ALT、AST的影响 与正常组相比, 模型组显著提高ALT和AST(P<0.01)含量, 与模型组比较, 其余组均可显著降低ALT(P<0.01)含量; 高剂量组降低AST(P<0.05)含量(表3).

2.4 降脂理肝汤对NAFLD大鼠SOD、MDA的影响 与模型组相比, 其余组均明显减少MDA(P<0.01)含量, 中剂量组、高剂量组及甘乐组明显提高SOD(P<0.01)活性(表4).

表 2　降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝脂质的影响 (mean ± SD)

分组	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FFA(μmol/L)
正常组	0.85 ± 0.62[c]	0.39 ± 0.15	538.52 ± 30.98[d]
模型组	2.07 ± 0.93[a]	0.68 ± 0.20	802.21 ± 79.10[b]
降脂理肝方低组	1.50 ± 0.68	0.55 ± 0.18	755.59 ± 79.11[b]
降脂理肝方中组	1.11 ± 0.32	0.43 ± 0.17	745.62 ± 44.29[d]
降脂理肝方高组	0.95 ± 0.42[c]	0.39 ± 0.17[c]	522.36 ± 44.18[df]
甘乐组	1.40 ± 0.80	0.43 ± 0.19	545.27 ± 81.78[ad]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 模型组; [f]*P*<0.01 *vs* 甘乐组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; FFA: 游离脂肪酸.

表 3　降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠ALT、AST的影响 (mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	43.48 ± 13.56[d]	100.21 ± 16.98[df]
模型组	105.28 ± 9.69[bf]	192.73 ± 28.51[b]
降脂理肝方低组	62.91 ± 7.22[d]	188.18 ± 44.57[b]
降脂理肝方中组	53.17 ± 6.07[d]	177.82 ± 37.95[b]
降脂理肝方高组	49.38 ± 10.73[d]	135.82 ± 19.58[c]
甘乐组	52.80 ± 11.23[d]	166.18 ± 26.89[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 模型组; [f]*P*<0.01 *vs* 甘乐组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶.

表 4　降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠SOD、MDA的影响 (mean ± SD)

分组	SOD(U/mgprot)	MDA(U/mgprot)
正常组	285.17 ± 28.49[df]	5.73 ± 0.51[d]
模型组	149.05 ± 4.82[bf]	10.31 ± 0.78[bf]
降脂理肝方低组	167.73 ± 6.01[be]	5.75 ± 0.95[d]
降脂理肝方中组	197.33 ± 8.99[bd]	5.31 ± 0.89[d]
降脂理肝方高组	201.14 ± 8.54[df]	5.15 ± 0.56[d]
甘乐组	178.32 ± 10.23[bc]	4.63 ± 2.32[d]

[b]*P*<0.01 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 模型组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 甘乐组. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

应用要点

降脂理肝方为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD病疗效确切. 本研究为临床应用提供了实验基础, 若推广应用, 更多NAFLD患者受益.

3 讨论

NAFLD病是遗传-环境-代谢相关性疾病, 是西方国家最常见的慢性肝病, 在我国是继病毒性肝炎后第二位常见肝病.

NAFLD为现代医学名称, 但在中医学中有相关病症的记载, 根据其症状特点和临床表现, 可归属于“痰证”、“痞证”、“胁痛”等范畴. 中医病机分析认为, 脂肪肝的产生与肝、脾、肾三脏关系密切, 是三脏之虚为本, 痰浊瘀血为标的病证, 肝脾肾三脏功能失调所致. 多数学者认为, 本病多由于过食肥甘厚味, 或情志失调, 或久病体虚, 引起肝失疏泄、脾失健运, 肾阳亏虚, 进而导致湿邪、痰浊、淤血等病例产物淤积于肝, 日久肝脏受损. 痰瘀互阻、脂浊积聚、肝络不和是本病的病理表现[4,5].

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成. 方中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功[6,7]. 在临床上多以此方为基础, 根据不同症状加减药物使用, 如胁痛, 加延胡索15 g; 大便干结, 加生大黄

同行评价
本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国和国际胃肠病学临床和基础研究方面有关中医药的验证方面的先进水平.

6 g(后下)或芦荟2 g; ALT、AST升高者, 加垂盆草30 g、龙胆草10 g、人参叶15 g; 神疲乏力, 加生黄芪15 g、太子参15 g; 肾虚, 加仙灵脾30 g. 由于个人用药规律及个人症状因素, 在此实验中我们研究对象是基础方. 已有临床研究[8-11]证实, 降脂理肝汤治疗NAFLD能有效改善临床症状和肝功能, 调节血脂代谢, 疗效显著, 但作用机制不清楚, 本实验通过对基础方作用机制的研究为临床应用提供方向.

本实验研究降脂理肝汤对NAFLD大鼠的降脂保肝作用及其机制, 实验结果显示, 降脂理肝汤可显著降低NAFLD大鼠的血脂、肝脂及血中FFA水平, 表明该方可以通过减少FFA含量, 抑制甘油三酯、胆固醇在肝脏的沉积, 有效改善脂质代谢, 从而达到降脂作用. ALT、AST作为衡量肝功能的指标, 实验结果揭示降脂理肝汤可以显著降低ALT活性, 而AST差异无统计学意义, 表明降脂理肝汤可以减轻肝脏脂肪变, 改善肝功能.

目前认为NAFLD发病机制主要是“二次打击学说”, 第一次打击是胰岛素抵抗引起的脂肪在肝细胞的沉积, 第二次打击是在脂肪沉积的基础上的脂质过氧化、氧化应激和异常的细胞因子等参与的炎症反应形成脂肪性肝炎[12,13]. 鉴于氧化应激和炎症反应在NAFLD发生发展中的重要作用, 我们观察了降脂理肝汤对于NAFLD大鼠MDA、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、TNF-α影响, MDA作为脂质过氧化的最终产物, 可以阻断呼吸链中电子的转运, 而电子流的阻断使上游的呼吸链多肽减少, 导致ROS产生增多, 进一步脂质过氧化陷入恶性循环. SOD作为保护机体的抗氧化剂, 可清除氧自由基, 脂质过氧化产物, 减轻脂质过氧化进程[14,15]. 实验结果显示降脂理肝方可显著降低MDA含量, 提高SOD活性, 研究结果表明降脂理肝方可以减轻脂质过氧化程度, 保护肝脏. TNF-α作为多功能的细胞因子, 具有广泛生物活性, 可引起ATP枯竭、DNA和蛋白质结构损伤并诱导细胞凋亡, 进一步加重氧化应激, 产生炎症反应. 研究表明降脂理肝汤高剂量组可以显著降低TNF-α含量, 减轻炎症, 保护肝组织.

总之, 降脂理肝汤能明显降低NAFLD减轻高脂饮食诱导肝脂肪变, 改善氧应激及脂质过氧化, 减轻炎症反应, 对NAFLD有治疗作用.

4 参考文献

1 Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777-3785 [PMID: 25852263 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777]
2 Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]
3 Zhai Q, Bian XL, Yu B. Protective activity of Jiang-Zhi-Li-Gan against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice. *Pharm Biol* 2010; 48: 231-233 [PMID: 20645847 DOI: 10.3109/13880200903264442]
4 Xiao J, Fai So K, Liong EC, Tipoe GL. Recent advances in the herbal treatment of non-alcoholic Fatty liver disease. *J Tradit Complement Med* 2013; 3: 88-94 [PMID: 24716162 DOI: 10.4103/2225-4110.110411]
5 杨智海, 刘吉善. 刘吉善治疗非酒精性脂肪肝的临床经验. 光明中医 2008; 23: 1925-1926
6 路帅, 韩雪, 张睦清, 段晨阳, 郭建利, 张一昕. 丹参防治大鼠非酒精性脂肪肝的药效机制研究. 甘肃中医学院学报 2012; 29: 4-6
7 田婷, 陈华, 冯亚龙, 殷璐, 陈丹倩, 赵英永, 林瑞超. 泽泻药理与毒理作用的研究进展. 中药材 2014; 37: 2103-2108
8 莫滚, 何焕平. 降脂理肝汤治疗脂肪肝86例临床观察. 云南中医中药杂志 2007; 12: 22-23
9 余恒先, 邵明珅, 郑宜南, 周晴, 徐燎宇, 杨悦娅. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝70例. 江苏中医药 2010; 42: 29-30
10 吴娅妮, 周佩娟, 陈铁, 陈钦成, 张云鹏. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床疗效分析. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 19-21
11 徐瑛, 刘晏. 张云鹏降脂理肝汤治疗脂肪肝临床观察. 医药前沿 2011; 1: 49
12 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011; 11: 176-178 [PMID: 21526706 DOI: 10.7861/clinmedicine.11-2-1761]
13 魏巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强. 健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4790-4794
14 Alam S, Gupta UD, Alam M, Kabir J, Chowdhury ZR, Alam AK. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 452-457 [PMID: 25023045 DOI: 10.1007/s12664-014-0488-5]
15 Li L, Li L, Chen L, Lin X, Xu Y, Ren J, Fu J, Qiu Y. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 244-250 [PMID: 25837920 DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.001]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2947

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2947-2952
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效

叶 玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之玺

叶玲, 柯敏辉, 郑鸣霄, 福建中医药大学附属第二人民医院肛肠科 福建省福州市 350003
陈立武, 福建中医药大学附属第二人民医院外一科 福建省福州市 350003
牛素生, 福建中医药大学骨伤学院 福建省福州市 350122
张之玺, 福州大学光弹实验室 福建省福州市 350108
叶玲, 主任医师, 主要从事肛门直肠疾病的临床与基础研究.
国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81173272
福建省自然科学基金资助项目, No. 2015J01402
作者贡献分布: 此课题由叶玲与柯敏辉负责设计; 由叶玲、柯敏辉、陈立武、牛素生、郑鸣霄及张之玺共同实施; 论文写作由叶玲与柯敏辉完成.
通讯作者: 叶玲, 主任医师, 350003, 福建省福州市湖东支路13号, 福建中医药大学附属第二人民医院肛肠科.
yeling0223@163.com
电话: 0591-87878197
收稿日期: 2015-04-20 修回日期: 2015-05-15
接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-28

Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model

Ling Ye, Min-Hui Ke, Li-Wu Chen, Su-Sheng Niu, Ming-Xiao Zheng, Zhi-Xi Zhang

Ling Ye, Min-Hui Ke, Ming-Xiao Zheng, Department of Anorectal Medicine, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China
Li-Wu Chen, Department of Surgery I, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China
Su-Sheng Niu, Fractures College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China
Zhi-Xi Zhang, Photoelastic Laboratory, Fuzhou University, Fuzhou 350108, Fujian Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173272; Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2015J01402

Correspondence to: Ling Ye, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 13 Hudong Access Road, Fuzhou 350003, Fujian Province, China. yeling0223@163.com
Received: 2015-04-20 Revised: 2015-05-15
Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of Xiaozhiling in the treatment of internal rectal prolapse (IRP) in rabbits based on a finite element model.

METHODS: Fifty-six rabbits were randomly divided into three groups after induction of IRP, including 8 rabbits in group 1, 24 rabbits in group 2 (injected with 1.5:1 Xiaozhiling), and 24 rabbits in group 3 (injected with 1:1 Xiaozhiling). The rabbits in group 1 were executed immediately after grouping. We measured the mechanical indexes of the rectum which contained the Young's modulus of elasticity (E), the Poisson's ratio (μ) and the shear modulus of elasticity (G). On days 3, 7 and 14 after the injection, 8 rabbits each in groups 2 and 3 were randomly selected and executed to measure the same mechanical indexes of the rectum. Finally, the data of the three groups were input into the finite element model of the rabbit's anorectum. We measured the displacement of the node 852 under the condition of the simulated stress in defecation.

RESULTS: By comparing the E, μ, G and the displacement of the node 852, we found that there were significant differences among different periods after the injection in group 2 or 3 ($P < 0.01$), between groups 2 and 3 in the

背景资料
中医治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP)以消痔灵注射居多, 临床疗效显著. 有限元法是模拟软组织形变经典、有效的研究方法. 本文从生物力学角度运用有限元法研究消痔灵注射疗法对IRP的影响.

同行评议者
蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

相关报道
有限元的生物力学仿真结果已被证明是准确和可信的, 但他对人体肛门直肠组织的研究尚处于初级阶段. 消痔灵注射治疗IRP临床疗效可靠.

same period after the injection ($P < 0.01$), as well as between group 1 and groups 2 and 3 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Xiaozhiling is effective in the treatment of IRP in rabbits.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Internal rectal prolapse; Xiaozhiling; Rabbit; Finite element; Experimental analysis

Ye L, Ke MH, Chen LW, Niu SS, Zheng MX, Zhang ZX. Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2947-2952 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2947.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2947

摘要

目的: 运用有限元理论研究消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP).

方法: 将56只兔按IRP造模方案造模, 造模后随机分为3组: 第1组为IRP组, 8只; 第2组为1.5 : 1消痔灵注射组, 24只; 第3组为1 : 1消痔灵注射组, 24只. 第1组分组后即处死解剖取其直肠进行杨氏弹性模量(E, 单位: MPa)、泊松比(μ)与剪切弹性模量剪切弹性模量(G, 单位: MPa)等力学指标测算; 第2、3组于注射后第3、7、14天分别随机选取8只解剖出直肠进行相同的力学指标测算. 最后将3组的数据输入兔肛门直肠有限元模型, 在模拟排便受力情况下, 测算各组852节点的黏膜位移量.

结果: (1)第2组与第3组组内比较, 消痔灵注射后不同时期的E、μ、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P<0.01$); (2)第2组与第3组组间比较, 消痔灵注射后同一时期的E、μ、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P<0.01$); (3)第2、3组与第1组比较, E、μ、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P<0.01$).

结论: 消痔灵注射治疗IRP兔效果肯定.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠黏膜内脱垂; 消痔灵; 兔; 有限元; 实验分析

核心提示: 中医治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse)以消痔灵注射治疗为主, 主要与消痔灵作用后直肠黏膜层与黏膜下层发生变化有关. 本实验运用力学有限元理论, 通过观测直肠黏膜层与黏膜下层力学指标的变化, 客观评价消痔灵注射疗法.

叶玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之玺. 基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2947-2952 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2947.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2947

0 引言

直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP)是出口型便秘的常见病因之一, 发病率为外脱垂的3-10倍[1]. 临床表现为排便困难、排便不尽感、排便次数增多[2]和慢性肛门疼痛[3]等症状. 目前消痔灵注射是中医治疗IRP常用的疗法[4-6]. 本实验将从有限元模型理论探讨消痔灵注射对IRP的影响, 为临床消痔灵注射治疗IRP提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 56只健康新西兰兔, 1月龄, 体质量0.7-0.8 kg, 雌雄各半, 分别编号. 由上海松联实验动物养殖场提供, 许可证号: SCXK(沪)2012-0011. 生大黄液、番泻叶液、无水酒精等由福建中医药大学附属第二人民医院提供, 消痔灵由吉林省集安益盛药业股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字Z22026175. 实验中1.5∶1消痔灵注射液按消痔灵15 mL与0.5%利多卡因10 mL配置; 1∶1消痔灵注射液按消痔灵10 mL与0.5%利多卡因10 mL配置. 万能材料试验机(型号: AGIC-20KN)、50倍读数显微镜、SUPER-SAP有限元软件: 由福建中医药大学骨重建生物力学实验室(中医药管理局三级实验室)提供.

1.2 方法

1.2.1 动物造模: 按照柯敏辉等[7]的IRP兔造模方案, 采用中药生大黄液和番泻叶液灌胃、站立与无水酒精肛周注射3种方法联合造模, 时间2 mo.

1.2.2 模型标准: 根据兔的生物学特性, 参考2012年中华中医药学会制定的直肠内脱垂诊断标准[8]和武忠弼等[9]在《中华外科病理学》中描述的直肠脱垂病理征象, 确定IRP兔模型



图 1　消痔灵注射治疗的IRP兔. IRP: 直肠黏膜内脱垂.



图 2　兔直肠黏膜与黏膜下层组织的力学指标测试.

诊断标准如下: (1)肛门镜下见松弛的直肠黏膜遮挡肛镜视野范围在3/4以上; (2)排便时兔直肠黏膜未脱出肛外; (3)直肠HE染色镜下见: 黏膜层腺体增生, 黏膜层与肌层血管扩张, 黏膜层与黏膜下层炎细胞浸润聚集, 黏膜下层间质水肿、疏松.

1.2.3 *动物分组、治疗并取材*: (1)动物分组: 56只兔IRP造模后, 按随机数字表分成3组, 第1组为IRP组, 8只兔, 分组后即处死解剖取其直肠进行杨氏弹性模量、泊松比与剪切弹性模量等力学指标测算; 第2组为1.5∶1消痔灵注射组, 24只兔, 于注射后第3天、第7天、第14天分别随机取8只兔, 麻醉后解剖取直肠进行相同的力学指标测算; 第3组为1∶1消痔灵注射组, 24只兔, 于注射后第3、7、14天分别随机取8只兔, 麻醉后解剖取直肠进行相同的力学指标测算; (2)消痔灵注射术: 术前常规肛周备皮. 兔水合氯醛耳缘静脉麻醉后, 固定四肢取仰卧位, 常规碘伏消毒肛周及直肠黏膜后铺无菌洞巾, 缓慢纳入周围涂抹凡士林的肛门镜(两叶内窥镜), 暴露兔直肠黏膜, 用2.5 mL注射器抽取1∶1或1.5∶1消痔灵注射液, 于不同点位的脱垂黏膜处, 沿平行于肛管直肠方向, 以5号长针头于脱垂隆起中点位置进针(黏膜下层处), 回抽无血液后, 注入消痔灵至黏膜呈苍白充盈为度, 每点注射量约0.2-0.5 mL, 注射总量约0.8-1.5 mL, 注射完毕棉签纳入肛内按摩, 使药液均匀分布充分吸收. 术毕, 消毒肛周及直肠黏膜, 将兔送回兔笼(图1); (3)取材: 在水合氯醛兔耳缘静脉麻醉后, 以组织剪于兔肛门直肠外缘周围分离直肠, 腹侧分离至坐耻骨合缝下缘, 左右两侧分离至坐骨缘, 背侧分离至尾骨与荐骨交会处. 以刀全程切开坐耻骨合缝至耻骨上缘, 钝性分离直肠与髋骨、荐骨之间的组织. 平行耻骨上缘切断分离出直肠, 剥离附于肠壁上的周围组织. 沿直肠纵轴取部分直肠组织, 用特制刀片清除直肠黏膜层与黏膜下层以外的组织后, 制成长10 mm、宽2 mm的试件.

1.2.4 *观测指标及测试方法*: (1)观测指标: 兔的直肠黏膜与黏膜下层的杨氏弹性模量、泊松比与剪切弹性模量, 在兔肛门直肠有限元模型中测算得的黏膜位移量. (2)测试方法: 将试件沿纵轴方向拉伸(图2). 测试方法如下: 在组织纵轴中段取a、b两点, 在a、b两点间横向上取c、d两点. 先用50倍读数显微镜读取静止状态下a、b两点间的长度($L1$, 单位: mm)与c、d两点的宽度($L2$, 单位: mm), 然后用50倍读数显微镜读取组织的厚度, 将上述数据输入试验机的电脑. 将纵轴方向的组织两端固定于万能材料试验机的夹板上, 往两端进行最长拉伸, 记录最长拉伸所用的力(P, 单位: N)、最长拉伸时黏膜的横截面积(A, 单位: mm^2)、拉伸后a、b两点黏膜的长度($L3$, 单位: mm)与宽度($L4$, 单位: mm), 计算拉伸前后长度的改变$\triangle L1$($\triangle L1 = L3-L1$, 单位: mm)与宽度的改变$\triangle L2$($\triangle L2 = L2-L4$, 单位: mm). 力学指标的计算: 杨氏弹性模量(E, 单位: MPa), 计算公式: $E = (P/A) \times (\triangle L1/L1)$; 泊松比(μ), 计算公式: $\mu = (\triangle L2/L2)/(\triangle L1/L1)$; 剪切弹性模量(G, 单位: MPa), 计算公式: $G = E/[2\times(1+\mu)]$; (3)黏膜位移量: 将测算所得的E、μ、G输入由SUPER-SAP有限元软件建立的兔肛门直肠有限元模型[10]中, 设定施加1N方向平行于直肠黏膜表面的力(模拟排便时直肠黏膜表面受的摩擦力, 图3), 选择黏膜脱垂相对显著处852节点(图4)为分析对象, 计算得其黏膜位移量.

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

应用要点
通过本实验, 有助于有限元理论推广运用于肛肠疾病的动物实验研究.

名词解释

杨氏弹性模量: 表征在弹性限度内物质材料抗拉或抗压的物理量; 泊松比: 材料在单向受拉或受压时, 横向正应变与轴向正应变的绝对值的比值; 剪切弹性模量: 剪切应力与应变的比值.

表 1　两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜层与黏膜下层的力学指标

分组	测试时间	E(MPa)	μ	G(MPa)
IRP组	分组后	4.0888 ± 0.1615	0.4700 ± 0.0050	1.3909 ± 0.0595
1.5：1消痔灵注射组	注射后第3天	6.1775 ± 0.1271[d]	0.4385 ± 0.0053[d]	2.1474 ± 0.0506[d]
	注射后第7天	7.4188 ± 0.1411[d]	0.3690 ± 0.0045[d]	2.7098 ± 0.0596[d]
	注射后第14天	9.9350 ± 0.2008[d]	0.3098 ± 0.0047[d]	3.7929 ± 0.0901[d]
1：1消痔灵注射组	注射后第3天	5.8388 ± 0.1208[bd]	0.4500 ± 0.0043[bd]	2.0134 ± 0.0473[bd]
	注射后第7天	7.0938 ± 0.1666[bd]	0.3886 ± 0.0041[bd]	2.5544 ± 0.0676[bd]
	注射后第14天	9.4888 ± 0.1578[bd]	0.3191 ± 0.0049[bd]	3.5968 ± 0.0728[bd]

[b]*P*<0.01 *vs* 相同时间1.5：1消痔灵注射组; [d]*P*<0.01 *vs* IRP组. E: 杨氏弹性模量; μ: 泊松比; G: 剪切弹性模量; IRP: 直肠黏膜内脱垂.

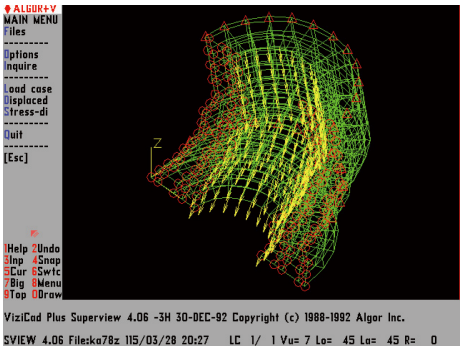


图 3　在兔肛门直肠有限元中施加平行于直肠黏膜表面方向的力.

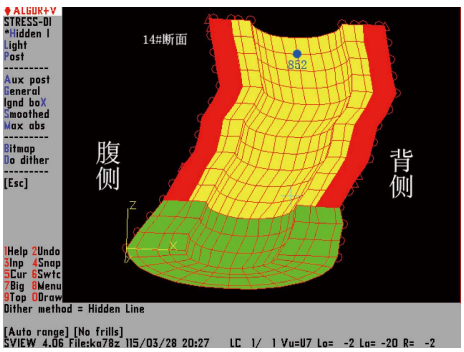


图 4　852节点在兔肛门直肠有限元中的位置.

2 结果

2.1 实验动物数量分析　纳入兔56只, 实验中13只死亡及时补充, 最终56只兔进入结果分析无脱失值.

2.2 两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜层与黏膜下层的力学指标　经*t*检验, (1)将1.5：1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的E、μ、G差异均存在统计学意义(*P*<0.01); (2)将1：1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的E、μ、G差异均存在统计学意义(*P*<0.01); (3)两种浓度消痔灵注射后不同时期的E、μ、G与IRP组差异均存在统计学意义(*P*<0.01); (4)将两种浓度消痔灵注射组的数据进行组间比较, 两组注射后第3天的E、μ、G差异存在统计学意义(*P*<0.01), 两组注射后第7天与第14天的力学指标同样差异存在统计学意义(*P*<0.01)(表1).

2.3 两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜上节点的位移量　经*t*检验, (1)将1.5：1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的黏膜位移量差异存在统计学意义(*P*<0.01); (2)将1：1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的黏膜位移量差异存在统计学意义(*P*<0.01); (3)两种浓度消痔灵注射后不同时期的黏膜位移量与IRP组差异存在统计学意义(*P*<0.01); (4)将两种浓度消痔注射灵组的数据进行组间比较, 两组注射后第3天的黏膜位移量差异存在统计学意义(*P*<0.01), 两组注射后第7天与第14天的黏膜位移量同样差异存在统计学意义(*P*<0.01)(表2).

3 讨论

生物力学正不断揭示人体的奥秘. 有限元法作为生物力学的一种有效研究手段, 是模拟软组织形变最经典的方法[11]. 肛门直肠组织属于软组织的范畴, 有限元正逐渐进行深入研究[12,13]. 他的生物力学仿真结果已被证明是准确和可信的[14,15]. 他的主要优点有: (1)通过虚拟建模直观反映物体宏观结构的改变, 能进行精确的计算分析; (2)分析研究的重复性好; (3)通过模拟分析的方法研究实验方法所不能研究的情况, 得到客观实体实验法所难以得到的研究结果.

有限元模型的建立需测算建模材料的E、

表 2　两种浓度消痔灵注射前后852节点在直肠纵轴的位移量 (单位: mm)

分组	测试时间	位移量
IRP组	分组后	1.7092 ± 0.2638
1.5：1消痔灵注射组	注射后第3天	1.5084 ± 0.1228[d]
	注射后第7天	1.3895 ± 0.0081[d]
	注射后第14天	1.2784 ± 0.0070[d]
1：1消痔灵注射组	注射后第3天	1.5106 ± 0.0107[bd]
	注射后第7天	1.4119 ± 0.0102[bd]
	注射后第14天	1.2942 ± 0.0061[bd]

[b]*P*<0.01 *vs* 相同时间1.5：1消痔灵注射组; [d]*P*<0.01 *vs* IRP组. IRP: 直肠黏膜内脱垂.

同行评价

本研究运用有限元模型评价消痔灵注射治疗IRP. 引用有限元模型在国内尚无报道, 具有较好的新颖性, 为临床消痔灵注射治疗IRP提供科学依据.

μ与G等力学指标. E是表征在弹性限度内物质材料抗拉或抗压的物理量, 取决于材料本身的物理性质. μ是材料在单向受拉或受压时, 横向正应变与轴向正应变的绝对值的比值, 同样能反映物体的刚度. G是剪切应力与应变的比值, 他表征材料抵抗切应变的能力. 这些生物力学指标能反映消痔灵注射前后直肠黏膜所发生的力学改变. 黏膜位移量的计算需要通过这三个指标输入兔肛门直肠有限元后得出.

临床上消痔灵注射治疗IRP有效, 与通过无菌性炎症引起组织纤维化, 使脱出的直肠黏膜层与肌层瘢痕黏连愈合[16]有关. 经解剖及组织学证实新西兰兔肛门直肠结构与人体相似[17], 故选用新西兰兔为研究对象. 本研究设计在两种浓度的消痔灵注射前后的不同时期, 取兔直肠黏膜层与黏膜下层测算其力学指标, 将测算的值纳入有限元模型中得出黏膜位移量. 最后比较不同时期直肠黏膜力学指标, 同时比较不同时期的黏膜位移量.

从表1可以看出, 两种浓度的消痔灵注射后直肠黏膜层与黏膜下层的E与G与内脱垂状态相比逐渐增大, μ逐渐减小, 说明组织的刚性逐渐增强. 以具有代表性的有限元节点852作为黏膜位移量的研究对象, 从表2可以看出, 在相同作用力条件下, 两种浓度的消痔灵注射后直肠黏膜在直肠纵轴的位移量逐渐减小, 说明直肠黏膜逐渐恢复正常位置. 这些数据表明: IRP兔消痔灵注射后, 直肠黏膜组织逐渐变硬, 越不容易发生形变; 消痔灵注射治疗IRP效果肯定, 能够使脱垂的黏膜上提, 其力学征象符合病理学上的组织纤维化变硬的病理表现. 从表2还可以看出, 在注射后不同时期, 1.5：1消痔灵注射组的直肠黏膜在纵轴的位移量均较1：1消痔灵注射组小, 从力学分析上看1.5：1消痔灵注射的疗效更好. 此外, 本研究受实验条件及消痔灵药物的作用, 无法分离直肠黏膜层与黏膜下层组织以进行每层组织的研究, 暂且只能将两层合并研究.

总之, 本研究运用力学有限元理论分析消痔灵注射治疗IRP的效果, 将为消痔灵注射治疗IRP提供科学依据, 将加深人们对肛门直肠疾病在治疗方面的认识.

4　参考文献

1 何永恒, 凌光烈. 中医肛肠科学. 北京: 清化大学出版社, 2011: 181
2 Wijffels NA, Jones OM, Cunningham C, Bemelman WA, Lindsey I. What are the symptoms of internal rectal prolapse? *Colorectal Dis* 2013; 15: 368-373 [PMID: 22823279 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03183.x]
3 Hompes R, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. What causes chronic idiopathic perineal pain? *Colorectal Dis* 2011; 13: 1035-1039 [PMID: 20860714 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02422.x]
4 Tokunaga Y. Clinical utility of sclerotherapy with a new agent for treatment of rectal prolapse in patients with risks. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 356-359 [PMID: 23751842 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318299cab8]
5 韩宝, 聂广军. 消痔灵注射治疗直肠脱垂266例. 人民军医 2008; 51: 812-813
6 叶玲, 高献明. 消痔灵注射治疗直肠内脱垂型便秘148例临床观察. 中国现代药物应用 2009; 3: 109-110
7 柯敏辉, 叶玲, 陈立武, 吴华嵩, 魏霖, 郑鸣霄. 兔直肠黏膜内脱垂模型的建立. 世界中医药 2013; 8: 1458-1460
8 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南. 中国中医药出版社, 2012: 330
9 武忠弼, 杨光华. 中华外科病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 765
10 柯敏辉, 叶玲, 陈立武, 陈日齐, 郑鸣霄. 兔肛门直肠三维有限元模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2585-2589
11 王荣洁, 曾融生, 朱凯. 应用有限元法预测正颌术后三维软组织形变的初步探讨. 中国口腔颌面外科杂志 2012; 10: 90-95
12 Martins JA, Pato MP, Pires EB, Jorge RM, Parente

M, Mascarenhas T. Finite element studies of the deformation of the pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1101: 316-334 [PMID: 17363435]
13 宋红芳, 雷玲玲, 黄跃, 倪成香, 王雪影, 刘志成, 马乐. 基于磁共振图像的女性盆底组织三维几何重建. 中华妇幼临床医学杂志 2012; 8: 348-349
14 吴祖河, 刘光启, 唐劲天. 经颅直流电刺激有限元仿真的研究进展. 科学技术与工程 2014; 14: 131-136
15 刘治华, 徐新伟, 管文浩, 黄玉锋, 王晓东, 苏建勇. 腰椎有限元模型的建立与不同角度牵引条件下的仿真研究. 郑州大学学报(医学版) 2014; 49: 119-122
16 黎民钦. 微创痔疮手术配合消痔灵注射液对直肠黏膜脱垂疗效的观察. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 79-80
17 王政, 刘贵麟. 实验性家兔肛门括约肌损伤直肠测压研究. 中华小儿外科杂志 1999; 1: 41-42

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2953

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2953-2956
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较

吴伟民, 聂 军, 张 莉, 吴 旭, 吴 晓

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓, 遵义市第一人民医院消化科 贵州省遵义市 563002
吴伟民, 副主任医师, 主要从事胃肠镜下疾病治疗相关研究.
作者贡献分布: 此课题由吴伟民与聂军设计; 研究过程及数据分析由吴伟民、聂军、张莉、吴旭及吴晓共同实施完成; 本论文写作由吴伟民完成.
通讯作者: 吴伟民, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰路98号, 遵义市第一人民医院消化科. wuweiminggz@163.com
电话: 0851-28923925
收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-05-07
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients

Wei-Min Wu, Jun Nie, Li Zhang, Xu Wu, Xiao Wu

Wei-Min Wu, Jun Nie, Li Zhang, Xu Wu, Xiao Wu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, Zunyi 563002, Guizhou Province, China
Correspondence to: Wei-Min Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, 98 Fenghuang Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. wuweiminggz@163.com
Received: 2015-04-24 Revised: 2015-05-07
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor (PPI) in the treatment of elderly patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: Two hundred and six elderly patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding treated from January 2009 to December 2014 were divided and equally into either a high- or a conventional-dose PPI group. Patients in the conventional-dose group were given a conventional dose of PPI, while the high-dose group was given a high dose. Both groups of patients received endoscopic hemostasis. The duration of vomiting and melena, average length of hospital stay, volume of blood transfusion, re-bleeding and clinical efficacy were compared for the two groups.

RESULTS: The duration of vomiting and melena, average length of hospital stay and volume of blood transfusion were significantly lower in the high-dose group than in the conventional-dose group (1.12 d ± 0.38 d *vs* 3.47 d ± 0.53 d, 3.22 d ± 0.46 d *vs* 5.35 d ± 1.11 d, 7.17 d ± 1.32 d *vs* 10.57 d ± 1.79 d, 440.30 mL ± 86.65 mL *vs* 764.50 mL ± 125.36 mL, $P < 0.05$). The time to hemostasis, rebleeding rate, and rate of conversion to open surgery were significantly lower in the high-dose group than in the conventional-dose group (1.62 h ± 0.69 h *vs* 3.49 h ± 1.03 h, 3.88% *vs* 13.59%, 0.97% *vs* 5.83%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic hemostat combined with high-dose PPI for acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding is better in shortening the duration of vomiting and melena and reducing hospitalization time and rebleeding.

背景资料
临床中对于内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血已经有较多的报道, 且认为具有一定的优越性. 有学者提出联合质子泵抑制剂治疗, 从而能更好的控制再次出血的情况. 但是, 如何更好的选择质子泵抑制剂的剂量是临床医师们关注的重点.

同行评议者
甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

相关报道
临床中对于急性非静脉曲张性上消化道出血的治疗已经有较多的报道, 且均认为内镜止血效果明显, 而对于联合质子泵抑制剂治疗止血的报道并不多见. 此次研究中重点对其效果进行分析.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic hemostat; Acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding; Pantoprazole; Dose

Wu WM, Nie J, Zhang L, Wu X, Wu X. Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2953-2956 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2953.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2953

摘要

目的: 比较研究内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果, 为以后临床治疗提供参考依据.

方法: 选取2009-01/2014-12 206例内镜止血治疗的老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者为研究对象, 治疗中依据不同剂量质子泵抑制剂含量分为观察组与对照组, 均103例. 对照组患者治疗中应用常规剂量质子泵抑制剂, 观察组患者治疗中给予大剂量质子泵抑制剂. 对比两组患者呕血、黑便持续时间、平均住院时间及输血量与再次出血的基本情况, 观察其临床疗效.

结果: (1)症状持续时间: 观察组呕血、黑便持续时间、平均住院时间及输血量均少于对照组(1.12 d±0.38 d *vs* 3.47 d±0.53 d, 3.22 d±0.46 d *vs* 5.35 d±1.11 d, 7.17 d±1.32 d *vs* 10.57 d±1.79 d, 440.30 mL±86.65 mL *vs* 764.50 mL±125.36 mL)(P<0.05); (2)止血情况: 观察组止血时间、止血后再次出血、转开腹手术率低于对照组(1.62 h±0.69 h *vs* 3.49 h±1.03 h, 3.88% *vs* 13.59%, 0.97% *vs* 5.83%)(P<0.05).

结论: 临床中对于内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血患者应用大剂量质子泵抑制剂可以更好的缩短患者的呕血、黑便持续时间, 并且减少患者住院的时间. 同时, 对降低再出血也有明显的优势, 值得临床中应用与推广.

应用要点
本研究能对以后急性非静脉曲张性上消化道出血的治疗提供较好的指导意义, 且为临床医师合理选择质子泵抑制剂也有一定的参考作用. 同时, 临床中采取的质子泵抑制剂联合内镜止血在以后的止血治疗中应用价值高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜止血; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 泮托拉唑; 剂量

核心提示: 内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血患者应用大剂量质子泵抑制剂可以更好的缩短患者的呕血、黑便持续时间, 并且减少患者住院的时间. 降低再出血也有明显的优势, 应用价值高.

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓. 内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2953-2956 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2953.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2953

0 引言

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding)是指屈氏韧带以上消化道的非静脉曲张性疾患引起的出血, 是临床消化内科常见病和急重症, 如得不到及时有效的止血, 可发展为急性失血性休克, 病死率高达6%-10%, 严重危及患者生命安全. 目前临床多采用内镜止血(endoscopic treatment)联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors)治疗急性非静脉曲张性上消化道出血[1], 但对质子泵抑制剂的剂量研究报道甚少[2]. 本文采取回顾性分析研究方法, 探讨内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者的不同疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-01/2014-12, 急诊入住遵义市第一人民医院的206例内镜止血治疗的老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者为研究对象, 治疗中依据不同剂量质子泵抑制剂含量分为观察组与对照组, 均103例. 观察组: 男68例, 女35例; 年龄65-68岁(66.3岁±1.2岁); 原发病: 胃溃疡35例、十二指肠球部溃疡26例、胃黏膜糜烂6例、急性胃炎4例、胃癌2例. 对照组: 男70例, 女33例; 年龄65-67岁(66.4岁±1.1岁); 原发病: 胃溃疡24例、十二指肠球部溃疡25例、胃黏膜糜烂7例、急性胃炎3例、胃癌2例. 两组患者的性别、年龄、原发病比较差异均无统计学意义(P>0.05).

纳入及排除标准: 所有患者均符合陆再英等[3]主编的《内科学》中关于急性非静脉曲张性上消化道出血诊断标准, 经胃镜检查予以确诊. 同时, 患者均实施内镜止血治疗, 且对质子泵抑制剂泮托拉唑无过敏反应. 排除食管-胃底静脉曲张破裂所致上消化道出血以及精神

表 1　两组主要症状持续时间及住院时间比较 (n = 103, mean ± SD)

分组	呕血(d)	黑便(d)	平均输血量(mL)	平均住院时间(d)
观察组	1.12 ± 0.38	3.22 ± 0.46	440.30 ± 86.65	7.17 ± 1.32
对照组	3.47 ± 0.53	5.35 ± 1.11	764.50 ± 125.36	10.57 ± 1.79
t值	7.941	13.564	16.202	11.624
P值	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 2　两组患者止血情况比较 (n = 103)

分组	止血时间(h)	止血后再出血n(%)	转开腹手术治疗n(%)
观察组	1.62 ± 0.69	4(3.88)	1(0.97)
对照组	3.49 ± 1.03	14(13.59)	6(5.83)
t/χ^2值	11.487	6.087	3.697
P值	<0.01	<0.05	<0.05

■名词解释

质子泵抑制剂: 是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物, 他通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌而达到快速治愈溃疡的目的; 预后: 指预测疾病的可能病程和结局. 他既包括判断疾病的特定后果(如康复, 某种症状、体征和并发症等其他异常的出现或消失及死亡).

障碍性疾病、凝血功能障碍、合并严重心、肝肾疾病和对研究药物过敏者.

本研究选用Olympus型电子胃镜、APC300型内镜专用氩气刀(ERBE公司生产)、日本奥林巴斯(Olympus)公司生产的HX-5LR-I可旋转式金属钛夹释放器及HX-600-090、HX-600-135型金属钛夹. 泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司生产, 商品名称: 泮立苏).

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)内镜止血的操作如下: 行OLYMPUS电子胃镜检查时, 通过胃镜向出血点喷洒浓度为8 mg%的去甲肾上腺素冰盐水, 使局部血管收缩、出血减少, 视野清晰后观察病灶性质, 根据具体情况采取相应的止血方案. 溃疡出血采用局部药物注射止血, 在出血灶周围选取3-4个点注射, 每个点注射1∶10000肾上腺素生理盐水1-2 mL, 注射深度宜≤3 mm; 胃黏膜糜烂出血及胃癌出血采用高频电凝或氩气刀凝固止血治疗; 胃黏膜下恒径动脉破裂出血采用钛夹钳夹止血[4]. 确认无活动性出血后退出内镜; (2)对照组采用常规剂量泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠100 mL, 静脉滴注, 2次/d; (3)观察组患者采用大剂量泮托拉唑治疗, 首先泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠100 mL, 15-30 min静脉滴注, 然后微泵静脉泵入泮托拉唑(泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠50 mL, 8 mg/h持续泵入). 两组均持续用药2-7 d.

1.2.2 观察指标: (1)症状持续时间与住院时间: 观察两组治疗后呕血、黑便停止时间、平均输血量及平均住院时间; (2)再次出血情况: 观察治疗治疗后止血时间、止血后再出血及转开腹手术治疗例数.

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 行t检验, 计数资料用[n(%)]表示, 行χ^2检验, 以P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 主要症状持续时间及住院时间 观察组呕血、黑便持续时间、平均住院时间、输血量均明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义(P<0.05, 0.01)(表1).

2.2 止血情况 观察组止血时间、止血后再次出血率、转开腹手术率均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血是指屈氏韧带以上消化道的非静脉曲张性疾患引起的出血, 内镜检查无食管胃底静脉曲张, 出血病灶包括上消化道、胰管、胆管、胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血. 急性非静脉曲张性上消化道出血临床表现为呕血、黑便, 早期患者常有头晕, 随着出血增多, 患者可出现心率加快、血压下降, 严重者出现失血性休克, 如不能及时有效处理和止血, 患者可因循环衰竭威胁健康和生命安全[5].

目前临床多采用内镜止血联合质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血. 疗效确切可靠, 临床应用广泛. 但止血、住院时

同行评价
本文论证清楚, 文笔流畅, 对临床有一定的指导意义.

间及再出血发生率因用药剂量不同而有所变化. 消化性溃疡、急性糜烂出血性胃炎是上消化道出血最主要病因, 质子泵抑制剂是目前治疗消化性溃疡的首选药物. 质子泵抑制剂是细胞中H^+-K^+-ATP酶质子泵的特异性抑制剂, 具有高效抑制胃酸分泌作用, 有效清除幽门螺旋杆菌, 促进溃疡治愈, 发挥控制出血的作用[6]. 在其他参数不变前提条件下, 止血效果主要依赖于质子泵抑制剂在血液中维持的浓度. 故如何能保持血液中药物浓度恒定高效尤为重要. 目前市场上质子泵抑制剂静脉注射主要产品有: 埃索美拉唑、进口奥美拉唑钠、国产奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑钠等. 埃索美拉唑、进口奥美拉唑效果虽好, 但价格较贵[7,8]. 文献[9]报道泮托拉唑成本效果优于奥美拉唑和兰索拉唑. 本组选择泮托拉唑钠(杭州中美华东制药有限公司生产), 该药物允许在本品溶解和稀释后4 h内用完(其他产品给药时间一般要求15-60 min内静脉滴完), 在保证患者用药安全的前提下, 本组采用微泵持续泵入(8 mg/h), 不仅符合该药物用药要求, 而且能持续恒定给药, 使药物在血液内的有效浓度得到充分保证, 止血效果更加可靠. 本研究中, 观察组呕血、黑便持续时间及平均住院时间短、输血量少, 提示内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗可促进老年急性非静脉曲张性上消化道出血停止, 改善患者的预后.

内镜止血是急性非静脉曲张性上消化道出血的有效治疗方法之一[10,11]. 内镜止血主要是利用热原理、药物和机械原理止血, 操作简单、止血效果好, 创伤小, 患者易于接受. 但部分患者的黏膜结痂脱落后造成局部止血后再次出血, 甚至转成开腹手术治疗[12,13]. 分析原因黏膜结痂脱落后创口刺激胃酸大量分泌, 而常规剂量质子泵抑制剂仅能抑制基础性胃酸分泌, 故对再出血止血效果差. 观察组采用大剂量泮托拉唑持续静脉泵入, 确保质子泵抑制剂在血液的浓度恒定于有效高水平状态, 持续发挥抑制胃酸分泌和止血作用[14,15], 有效预防再次出血的发生. 本研究中, 观察组止血时间、止血后再次出血率和转开腹手术率均明显低于对照组, 提示内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗可有效缩短止血时间、预防老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血后再次出血.

总之, 内镜止血联合质子泵抑制剂可促进急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血, 预防再出血发生, 且大剂量效果更优.

4 参考文献

1 周巍, 白珩. 内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床研究. 中国医药科学 2014; 4: 177-179
2 Zdilla MJ. Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion. *Clin Diabetes* 2015; 33: 90-95 [PMID: 25897192 DOI: 10.2337/diaclin.33.2.90]
3 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 387-395
4 张东伟, 许树长, 王志荣, 杨长青. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932
5 Mungan Z. An observational European study on clinical outcomes associated with current management strategies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ENERGIB-Turkey). *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 463-477 [PMID: 23161291 DOI: 10.4318/tig.2012.0402]
6 李胜华. 内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的研究. 中国处方药 2014; 12: 109-110
7 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 陈齐红, 邵俊, 杨德刚. 国产泮托拉唑与进口奥美拉唑预防应激性溃疡的疗效及成本效果分析. 中国新药与临床杂志 2007; 26: 295-298
8 贾宝辉, 李建国, 杜朝晖, 周青. 国产泮托拉唑钠与进口奥美拉唑钠预防ICU应激性溃疡的疗效对比及成本-效果分析. 中国药房 2005; 16: 515-517
9 池宁娟, 贾艳艳, 赵先, 鹿成韬, 窦芳, 文爱东. 奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑预防重症脑卒中患者应激性溃疡的成本-效果分析. 临床合理用药杂志 2013; 6: 5-6
10 张静, 张佳莹, 丁士刚, 王晔, 周丽雅. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值. 北京大学学报(医学版) 2012; 44: 582-587
11 阮国永, 史薇, 姜英杰, 梁爱霞, 邱桂梅. 急性非静脉曲张性上消化道出血内镜止血成功后再出血的危险因素分析. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 323-326
12 胡先平. 泮托拉唑预防重症颅脑外伤并应激性上消化道出血的Meta分析. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3526-3529
13 Abdelfatah MM, Nayfe R, El Zoghbi M, Gallegos P, Shill M, Kandil H. Proton pump inhibitors impact on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 680-681 [PMID: 25872136 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000302]
14 李爱斌. 大剂量质子泵抑制剂治疗上消化道溃疡出血患者止血后再出血的临床效果分析. 中国医学创新 2014; 11: 138-140, 141
15 辛磊, 李兆申. 大剂量质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血的研究进展. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 478-480

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2957

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2957-2960
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果

周 宁, 王 薇, 唐 勇

周宁, 王薇, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000
周宁, 主治医师, 主要从事消化肿瘤内科治疗的研究.
新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC201384
新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2013211A067
吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目, No. 320.6750.13330
作者贡献分布: 病例观察由周宁完成; 周宁与王薇负责收集数据; 唐勇负责审核数据; 统计分析由周宁与唐勇完成; 论文撰写与修改由周宁、王薇及唐勇完成.
通讯作者: 唐勇, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科. ae717ty@163.com
电话: 0991-7819112
收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: Xinjiang Medical University Scientific Research Innovation Fund, No. XJC201384; Natural Science Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2013211A067; Jie-Ping Wu Medical Foundation for Clinical Research, No. 320.6750.13330
Correspondence to: Yong Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ae717ty@163.com
Received: 2015-04-24 Revised: 2015-05-11
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

METHODS: Sixty patients with advanced gastric cancer treated at our hospital from January 2012 to January 2014 were randomly divided into a control group and an observation group. The control group received liposomal paclitaxel and capecitabine chemotherapy. The observation group received bevacizumab treatment on the basis of the control group. Clinical efficacy and adverse effects were compared for the two groups.

RESULTS: Response rate was 68.7% in the observation group, significantly higher than 54.4% in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of bone marrow suppression and gastrointestinal reaction were 12.3% and 2.4%, respectively, which showed no significant difference compared with those in the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Bevacizumab in combination with liposomal paclitaxel chemotherapy for treating advanced gastric cancer can improve clinical outcomes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Bevacizumab; Liposomal paclitaxel; Chemotherapy; Clinical efficacy

Zhou N, Wang W, Tang Y. Clinical effect of

背景资料
目前研究已证明紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

相关报道
近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究结果表明紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo.

bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2957-2960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2957

摘要

目的: 探讨贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果及安全性.

方法: 抽取2012-01/2014-01入新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予紫杉醇脂质体联合卡培他滨方案化疗, 观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗, 分别对比观察两组患者的临床疗效和不良反应.

结果: 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组骨髓抑制和胃肠反应的发生率分别为12.3%、2.4%, 与对照组比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 观察组1年生存率达46.9%; 对照组生存率达44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义(χ^2 = 1.02, P>0.05).

结论: 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗晚期胃癌可提高临床疗效, 值得进一步推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 晚期胃癌; 贝伐珠单抗; 紫杉醇脂质体; 化疗; 临床疗效

核心提示: 贝伐株单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗较单纯化疗组在并未增加不良反应的基础上, 明显提高了有效率, 尽管总生存率未获益, 但明显改善了患者生活质量.

周宁, 王薇, 唐勇. 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2957-2960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2957

应用要点
对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量.

0 引言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 多数胃癌患者确诊时已属于中晚期, 已丧失手术机会, 强烈的化疗成为主要的治疗手段[1]. 虽然化疗能够延长其生存周期, 但是随着治疗时间的延长, 容易伴发多种不良反应[2]. 基于此, 探求更加安全、更加有效的治疗方案成为临床工作的重中之重. 目前研究[3-6]证明, 紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少, 通过本研究对该治疗方案进行进一步观察, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 抽取2012-01/2014-12在新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 纳入标准: (1)通过病理学或细胞学证实的胃癌; (2)无年龄、性别等限制; (3)入组前血、尿常规, 肝、肾功能等常规检查未发现明显异常. 将患者随机分为两组: 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄38-71岁, 平均59.62岁±2.61岁, 病程1-14年, 平均8.5年±3.0年; 对照组30例, 男16例, 女14例, 年龄39-73岁, 平均60.08岁±2.77岁, 病程1-12年, 平均10.0年±1.5年. 两组患者均了解并自愿加入本组研究. 排除肝、肾功能严重受损、未完成治疗周期、预计生存周期≤3 mo、精神异常、交流障碍者. 通过对比两组的基本资料, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 紫杉醇脂质体, 30 mg/支, 南京思科药业有限公司; 希罗达, 500 mg×12/盒, 瑞士罗氏公司; 贝伐珠单抗, 100 mg/支, 瑞士罗氏公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 对照组仅行化疗. 治疗期间根据其疾病发展、一般状况、对药物的耐受性情况等确定用药方案; 本组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合行化疗. 观察组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合希罗达行化疗治疗, 在此基础上联合贝伐珠单抗治疗, 7.5 mg/kg, 21 d为1疗程, 加强输液期间观察, 了解其是否出现不良用药反应.

1.2.2 临床观察指标: (1)观察两组临床疗效. 参照实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)[7]拟定临床疗效评价标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失时间≥1 mo; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤最大径和减少≥30%, 持续时间≥1 mo; 稳定(stable disease, SD)基线病灶长径总和有缩小但未达PR或有增加但未达进展(progressive disease, PD); PD: 肿瘤最大径和增大≥20%或出现新病灶. 将CR+PR组判为有效; 将SD+PD组判为无效; (2)了解两组患者出

表 1　两组临床疗效比较 (n = 30)

分组	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	总有效率(%)
观察组	5(15.2)	16(53.5)	6(21.0)	3(10.3)	68.7
对照组	3(9.7)	13(44.7)	11(35.5)	3(10.1)	54.4
χ^2值	6.87	9.30	0.90	11.75	10.30
P值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2　两组不良用药反应比较 [n = 30, n(%)]

分组	骨髓抑制	胃肠道反应	肝功能损害	高血压
观察组	4(12.3)	7(2.4)	2(6.3)	5(1.8)
对照组	4(13.5)	1(3.0)	2(5.7)	0(0.0)
χ^2值	1.45	1.56	1.31	1.09
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

现的不良用药反应; (3)随访1年, 记录两组患者的存活率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0进行数据分析, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组不良用药反应比较 主要表现为肝功能受损、高血压的发生、骨髓抑制和胃肠道反应, 对照组肝功能损害发生率为6.3%, 高血压发生率为1.8%, 均略高于对照组, 但两组差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.3 随访情况 随访1年患者的生存率: 观察组30例患者中, 其中14例存活, 生存率占46.9%; 对照组30例患者中, 13例存活, 生存率占44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义(χ^2 = 1.02, P>0.05).

3 讨论

胃癌是全球常见的恶性肿瘤疾病之一, 全球以亚洲发病率最高. 在我国, 70%以上的患者就诊时已属晚期, 每年因胃癌死亡的患者有60余万例, 居癌症死亡率的第2位. 因而提高晚期胃癌的治疗效果迫在眉睫. 胃癌生长和转移需要血管提供丰富的血液和营养, 故血管生成对于胃癌的生长和转移非常重要, 而肿瘤细胞本身能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来诱导血管生成[8,9], VEGF在肿瘤的发展过程中全程表达, 在胃部肿瘤组织中呈高度表达[10,11], 他能与肿瘤血管内皮细胞表面受体结合, 在调节正常和异常的血管生成中起着关键的作用[12]. VEGF在血浆、组织中的水平可能与胃癌的复发、转移及预后有一定的相关性[13,14]. 近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗中, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究[15-17]结果表明, 紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间(time to progress, TTP)为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo, 本研究结果表明, 观察组临床疗效明显优于对照组, 观察组肿瘤有效率达到68.7%, 明显高于单纯化疗组, 具有统计学意义, 1年生存率达到46.9%, 尽管总生存未获益, 但并未增加不良反应发生率, 改善了患者生活质量, 但因样本量小, 统计结果可能存在偏倚.

总之, 对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量, 值得推广应用.

名词解释
疾病进展时间: 指随机分组至出现影像学进展之间的时间间隔.

4 参考文献

1 Sun Y, Ma SL. Treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2010; 17: 395-398

2 Akaza H, Kawai K, Tsuruo T, Tsukagoshi S, Aiba K, Shimada Y, Kakeji Y, Ishikawa H, Ikeda T, Nakamura S, Tamura T, Yamamoto N, Isonishi S,

同行评价

本文对贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌进行了初步探讨, 具有一定临床意义.

Hinotsu S, Hirose M, Katsura J. [Future directions of anticancer drug development in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 351-360 [PMID: 18281781]

3 陈素秀, 费正华, 蒋亦燕. 紫杉醇脂质体与希罗达联合治疗老年晚期胃癌31例临床观察. 浙江临床医学 2009; 11: 1140-1142

4 阙劲松. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂和希罗达治疗晚期贲门癌50例. 中国实用医刊 2012; 39: 71-72

5 兰守丽. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期胃癌的对比研究. 中国保健营养 2013; 12: 6926

6 吴芳, 陈述嫦, 卢致辉, 熊建萍. 紫杉醇脂质体或紫杉醇联合5-氟尿嘧啶一线治疗晚期胃癌的临床疗效分析. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 234-236

7 崔赛琼. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床研究. 大连: 大连医科大学, 2013

8 陈川, 俞德超, 滕理. 以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤药物的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志 2007; 14: 291-300

9 顾阳春, 马力文. 循环VEGF的临床意义. 癌症进展 2010; 8: 267-270

10 樊晴伶, 尹一童. 血管内皮生长因子与胃癌转移及预后的研究进展. 中国实用医药 2009; 4: 248-249

11 Gretschel S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker M, Schlag PM, Kemmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 642-647 [PMID: 18023552 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.010]

12 邓薇, 沈琳. 胃癌靶向药物治疗进展. 中国新药杂志 2012; 19: 1531-1538

13 Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-5206 [PMID: 17114652 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0887]

14 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim HY, Langer B, Shah MA. AVAGAST: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl 15S): LBA4007

15 顾术东, 茅国新, 刘艳, 刘凡, 张艳, 黄也青, 沈浮. 紫杉醇脂质体与紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌疗效比较. 肿瘤基础与临床 2013; 26: 478-481

16 党琦, 杨红艳, 刘杰, 高卫. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗术后复发或转移性 胃癌的疗效观察. 山东医药 2013; 53: 93-94

17 周恒根, 倪敬中, 刘兰芳, 程燕, 李亚莉, 李华年. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗晚期胃癌28例临床观察. 中国现代药物应用 2011; 5: 3-4

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2961

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2961-2965
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响

沈效军

沈效军, 东台市人民医院感染科 江苏省东台市 224200
沈效军, 副主任医师, 主要从事慢性乙型病毒性肝炎诊疗的研究.
作者贡献分布: 本文主要由沈效军写作完成.
通讯作者: 沈效军, 副主任医师, 224200, 江苏省东台市康复西路2号, 东台市人民医院感染科. shenxiaojunj@163.com
电话: 0515-85253901
收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B

Xiao-Jun Shen

Xiao-Jun Shen, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Xiao-Jun Shen, Associate Chief Physician, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, 2 Kangfu West Road, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. shenxiaojunj@163.com
Received: 2015-04-22 Revised: 2015-05-11
Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To observe the effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B.

METHODS: One hundred and two chronic severe hepatitis B patients treated at the People's Hospital of Dongtai City were randomly divided into either a study group (n = 52) or a control group (n = 50). The control group was given oral famciclovir alone, and the study group was additionally given intravenous oxymatrine on the basis of oral famciclovir. Clinical efficacy, liver function and improvement of T lymphocyte subsets in peripheral blood were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate for the study group was 75%, significantly higher than that (60%) for the control group (χ^2 = 0.128, P < 0.05). After treatment, the indexes of liver function were significantly better in the study group than in the control group (P < 0.05). Hepatitis B virus DNA (HBV DNA) level, rate of negative conversion of hepatitis B virus e antigen (HBeAg), and the indexes of hepatic fibrosis were significantly lower in the study group than in the control group (P < 0.05). After treatment, CD3, CD4, and $CD4^+$/$CD8^+$ lymphocyte subsets were significantly increased in the study group compared with the control group (P < 0.05), although there was no significant difference before treatment (P > 0.05).

CONCLUSION: Famciclovir combined with oxymatrine can improve clinical efficacy, prevent the development of liver fibrosis, and improve T lymphocyte subsets in peripheral blood in patients with chronic severe viral hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Famciclovir; Oxymatrine; Chronic severe hepatitis B; Clinical effect; T lymphocytes

背景资料
慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续复制是引起疾病进展的主要因素. 由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗.

同行评议者
阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

相关报道
苦参素的主要成分为苦参碱，该药主要是从中药苦豆子中提取的生物碱，临床证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用；此外该药还能显著提高机体免疫力，提高T淋巴细胞的水平.

Shen XJ. Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2961-2965 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961

摘要

目的: 观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的临床疗效，及对T淋巴细胞亚群的影响.

方法: 选择东台市人民医院收治的102例慢性重型乙型病毒性肝炎患者，将患者随机分为研究组52例和对照组50例；对照组常规治疗基础上口服泛昔洛韦，研究组在对照组基础上静脉滴注苦参素，对比两组患者的临床疗效、肝功能以及外周血T淋巴细胞亚群改善情况.

结果: 研究组总有效率为75.00%，显著高于对照组(60.00%)，两组相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.128$, $P<0.05$)；研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组，组间相比差异有统计学意义($P<0.05$)；研究组乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV DNA)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转率、各肝纤维化指标均显著低于对照组，组间相比差异具有统计学意义($P<0.05$)；治疗前两组患者CD3、CD4、$CD4^+/CD8^+$相比差异无统计学意义($P>0.05$)，治疗后研究组CD3、CD4、$CD4^+/CD8^+$显著升高，与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.05$)，而对照组治疗前T淋巴细胞亚群无明显变化($P>0.05$).

结论: 泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力，显著提高患者疗效，防止肝纤维化的发展，有助于改善患者预后，值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 泛昔洛韦; 苦参素; 慢性重型乙型病毒性肝炎; 临床疗效; T淋巴细胞

核心提示: 本文通过对临床慢性重型乙型病毒性肝炎患者采用服泛昔洛韦和静脉滴注苦参素的联合治疗，观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的情况，及该联合治疗对T淋巴细胞亚群的影响.

沈效军. 泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2961-2965 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961

0 引言

慢性病毒性乙型肝炎是指感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)半年以上，病毒没有得到彻底清除，体内HBV潜伏或引起肝炎所导致的疾病[1]. 该病病情严重，且并发症较多，临床死亡率高，严重威胁人类的健康. 慢乙型肝炎的发病机制复杂，目前尚无特效的治疗药物；而单一药物治疗临床疗效并不明显. 泛昔洛韦(Famciclovir)是核苷类药物，能够有效抑制慢乙病毒的复制和转染，是临床常用的乙型肝炎治疗药物. 本研究采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型HBV型肝炎，取得了满意的效果，现将治疗经验总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-03/2013-09东台市人民医院收治的102例患者作为研究对象，所有患者均为HBV DNA阳性的慢性重型病毒性肝炎，男67例，女35例，年龄19-73岁，平均年龄37.3岁±11.8岁；其中重型肝炎早期31例、中期58例、晚期13例. 纳入标准[2]: (1)所有患者均符合2000年全国病毒性肝炎(西安)会议制定的诊断标准[3]; (2)临床表现为乏力、食欲不振等; (3)确诊为慢乙型肝炎且病史≥6 mo; (4)凝血酶原活动度(prothrombin activity prothrombin time activity, PTA)低于40%，血清总胆红素(total bilirubin, TBiL)>171.1 μmol/L; (5)6 mo内未使用过抗病毒相关药物. 排除标准[4]: (1)伴有其他肝炎病毒感染的患者; (2)合并有心、肾、脑及糖尿病的疾病; (3)PTA低于15%及TBiL>850 μmol/L. 将符合研究标准的患者按照随机数指标法分为研究组52例和对照组50例，两组患者在性别构成、年龄、病史等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性. 泛昔洛韦(山东罗欣药业股份有限公司，0.25 g/片)，苦参素(南京圣和药业有限公司，0.6 g/支)，苦参素片(北京四环科宝制药有限公司，0.1 g/片). 血液生化分析相关仪器及试剂由日立公司提供，荧光定量PCR检测相关分析仪和试剂盒均由

表 1　两组患者临床疗效对比

分组	*n*	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	52	21(40.38)	18(34.62)	13(25.00)	75.00[a]
对照组	50	11(22.00)	19(38.00)	20(40.00)	60.00

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2　治疗前后两组患者肝功能改善情况对比

分组	*n*	时段	TBiL(μmol/L)	ALT(U/L)	PTA(%)
研究组	52	治疗前	375.6 ± 104.2	548.3 ± 169.7	32.7 ± 7.9
		治疗后	173.7 ± 96.2	57.3 ± 31.3[ac]	58.3 ± 17.6[ac]
对照组	50	治疗前	368.7 ± 136.7	531.3 ± 146.8	30.9 ± 8.3
		治疗后	257.3 ± 89.4[a]	97.5 ± 38.5[a]	41.6 ± 11.4[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. TBiL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; PTA: 凝血酶原活动度.

应用要点

泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙基酰脂, 他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生, 从而抑制HBV DNA的复制.

美国罗氏公司提供.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予维生素K、丹参、门冬氨酸钾镁等保肝治疗, 对照组在此基础上给予泛昔洛韦, 1片/次, 3次/d, 总疗程3 mo. 研究组在对照组基础上加用苦参素, 1支/次, 溶于200 mL葡萄糖溶液, 静脉滴注, 1次/d, 治疗6 wk后改用苦参素片, 每次口服2片, 3次/d, 治疗3 mo为一个疗程.

1.2.2 观察指标: 每位患者均于治疗前后对血液生化、肝功能、肝纤维化指标以及HBV DNA、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转情况进行检测: (1)血液生化采用全自动生化分析仪进行检测; (2)HBV DNA采用荧光定量PCR法检测; 当HBV DNA定量低于5×10^2 copy/mL时为阴转; (3)凝血酶原时间采用Coatron1800全自动血凝仪检测; (4)采用放射免疫法患者血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原肽(procollagen-Ⅲ-peptide, PCⅢ)等肝纤维化指标进行检测; (5)采用酶偶联免疫吸附法对患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群进行检测.

1.2.3 疗效评价: 显效: 患者临床症状明显改善或消失、PTA及肝功能恢复正常; 有效: 临床症状明显好转, PTA及肝功能未恢复正常, 但较治疗前提高50%以上; 无效: 未达到上述标准或恶化; 其中总有效率 = 显效率+有效率[5].

统计学处理 所有研究数据均采用SPSS17.0统计学软件包进行统计分析, 计量资料以mean ± SD表示, 独立样本采用*t*检验分析样本间的差异, 率的比较采用χ^2检验, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 治疗后研究组总有效率为75.00%, 对照组为60.00%, 研究组显著高于对照组, 组相比差异具有统计学意义(χ^2 = 0.128, *P* = 0.024)(表1).

2.2 治疗前后两组患者肝功能改善情况对比 治疗后两组患者TBiL、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)均显著降低, PTA明显升高, 与治疗前相比差异具有统计学意义(*P*<0.05); 其中研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组, 组间相比差异亦有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 治疗后研究组HBV DNA、HBeAg阴转率均显著高于对照组, 组间相比差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比 治疗后两组患者HA、LN、PCⅢ均显著降低, 与治疗前相比差异具有统计学意义(*P*<0.05); 其中研究组各肝纤维化指标又明显低于对照组, 组间相比差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.5 两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对

同行评价
本文写作规范，选题较有价值，逻辑性强，研究方法科学，数据真实可靠.

表 3　治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 [*n*(%)]

分组	*n*	HBV DNA阴转率	HBeAg阴转率
研究组	52	19(36.54)	24(46.15)
对照组	50	9(18.00)	5(10.00)
χ^2值		8.665	32.358
*P*值		0.003	0.000

HBV DNA: 乙型肝炎病毒DNA; HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原.

表 4　治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比(mean ± SD)

分组	*n*	时段	HA(mg/mL)	LN(mg/mL)	PCⅢ(ng/mL)
研究组	52	治疗前	641.5 ± 158.6	168.4 ± 59.7	317.6 ± 165.8
		治疗后	247.5 ± 107.4[ac]	128.5 ± 37.3[ac]	125.4 ± 33.6[ac]
对照组	50	治疗前	638.6 ± 134.7	165.8 ± 57.3	311.5 ± 163.6
		治疗后	397.8 ± 93.1[a]	141.5 ± 37.4[a]	213.7 ± 67.4[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. HA: 透明质酸; LN: 层黏蛋白; PCIII: III型前胶原.

表 5　两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对比

分组	*n*	时段	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	$CD4^+/CD8^+$
研究组	52	治疗前	34.7 ± 7.8	19.1 ± 8.5	25.3 ± 9.4	0.71 ± 0.49
		治疗后	67.4 ± 10.5[a]	42.5 ± 11.6[a]	25.9 ± 8.7	1.63 ± 0.62[a]
对照组	50	治疗前	33.8 ± 7.5	19.3 ± 7.7	25.9 ± 7.5	0.73 ± 0.47
		治疗后	34.1 ± 6.8	20.7 ± 8.4	26.2 ± 8.9	0.75 ± 0.41

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组治疗后.

比 治疗前两组患者CD3、CD4、CD8、$CD4^+/CD8^+$相比差异无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后研究组CD3、CD4、$CD4^+/CD8^+$显著升高, 与对照组相比差异具有统计学意义(*P*<0.05), 而对照组治疗前后T淋巴细胞亚群无明显变化(*P*>0.05)(表5).

3 讨论

慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中HBV持续复制是引起疾病进展的主要因素. 由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗. 泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙基酰脂, 他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生, 从而抑制HBV DNA的复制[6]. 唐建涛等[7]采用泛昔洛韦治疗重型慢乙型肝炎患者, 结果显示所有患者均对泛昔洛韦有良好的耐受性, 其中HBV DNA阴转率为44.4%, 38.9%的患者临床症状明显改善; 且早期治疗的疗效明显优于晚期治疗者. 崔洪岭等[8]对肝移植后复发慢乙型肝炎的患者采用泛昔洛韦进行治疗, 75%的患者在治疗后4 wk内血清HBV DNA水平明显降低, 3 mo后HBV DNA水平平均比基线下降78.9%, 半年后下降91.5%. 但是也有报道称单用泛昔洛韦疗效欠佳, 如郤升等[9]对6例肝移植后复发HBV感染的患者进行为期12 mo的泛昔洛韦治疗, 结果无1例患者痊愈, 4例患者血清ALT接近正常水平, 仅有1例肝脏组织学有所改善, 因此该作者认为单用泛昔洛韦治疗肝移植后HBV感染者疗效不佳. 而大量相关报道多采用泛昔洛韦联合其他药物治疗, 并取得一定效果.

苦参素的主要成分为苦参碱, 该药主要从

中药苦豆子中提取的生物碱, 大量基础研究[10,11]证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用; 此外该药还能显著提高机体免疫力, 提高T淋巴细胞的水平. Li等[12]对苦参素的机制进行研究发现, 该药保护肝脏的机制可能与其抑制肿瘤坏死因子释放、稳定肝脏细胞膜及降低免疫反应有关. 顾锡炳等[13]也发现采用苦参素治疗慢乙型肝炎患者, 患者HBeAg阴转率明显高于对照组(46.3% *vs* 7.5%), 该作者认为其抗病毒作用可能与抑制柯萨奇病毒有关. 在本研究中, 我们采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型肝炎, 结果发现研究组总有效率为75.00%, 显著高于对照组(60.00%), 这与向冬梅等[14]报道相同, 说明两组联合能显著提高慢乙型肝炎的临床疗效; 且患者HBV DNA、HBeAg阴转率显著升高. 由于苦参素能够抑制间质细胞的活性, 从而降低肝星状细胞转化为肝纤维母细胞, 有效缓解干细胞的损伤, 能够有效缓解肝纤维化和肝硬化的发展.

慢乙型肝炎的发生及发展与机体免疫功能异常有关, 两次损伤学说认为[15]慢乙型肝炎主要是$CD8^+$细胞介导的肝细胞毒作用导致的肝损伤, 因此有学者提出慢乙型肝炎患者$CD4^+$/$CD8^+$比值失调可能与其发病有着密切关系. 在本研究中, 研究组治疗后CD3、CD4、$CD4^+$/$CD8^+$显著升高, 且$CD4^+$/$CD8^+$比值逐渐趋于正常, 说明两种药物联合能够纠正慢乙型肝炎患者的异常免疫功能, 预防肝组织进一步坏死, 有助于改善患者的预后; 但是其具体作用机制尚需要进一步研究.

总之, 泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力, 显著提高患者疗效, 防止肝纤维化的发展, 有助于改善患者预后, 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1022-1029 [PMID: 22370817 DOI: 10.1007/s00535-012-0561-8]

2 Harvey SB, Zhang Y, Wilson-Grady J, Monkkonen T, Nelsestuen GL, Kasthuri RS, Verneris MR, Lund TC, Ely EW, Bernard GR, Zeisler H, Homoncik M, Jilma B, Swan T, Kellogg TA. O-glycoside biomarker of apolipoprotein C3: responsiveness to obesity, bariatric surgery, and therapy with metformin, to chronic or severe liver disease and to mortality in severe sepsis and graft vs host disease. *J Proteome Res* 2009; 8: 603-612 [PMID: 19055479 DOI: 10.1021/pr800751x]

3 成军. 第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议纪要. 中华传染病杂志 2001; 19: 53-55

4 Fan CL, Wu YJ, Duan ZP, Zhang B, Dong PL, Ding HG. Resting energy expenditure and glucose, protein and fat oxidation in severe chronic virus hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4365-4369 [PMID: 18666327 DOI: 10.3748/wjg.14.4365]

5 赵国荣, 艾碧琛. 乙型肝炎疗效评价标准现状及分析. 湖南中医药大学学报 2009; 29: 76-79

6 Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol* 2012; 39: 902-908 [PMID: 22670895 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x]

7 唐建涛, 张志刚, 马国静, 马国静, 柴振平. 泛昔洛韦临床研究进展. 临床合理用药杂志 2011; 4: 157-158

8 崔洪岭, 胡文杰, 封飞, 刘景妨. 干扰素α、泛昔洛韦和薄芝糖肽注射液联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 321-322

9 邰升, 陈大志, 孙文英, 单士光. HBV DNA阳性患者肝移植后HBV再感染的预防和治疗体会. 中国现代医学杂志 2001; 11: 71-72

10 万妮娅, 苏尊玮, 廖宗琳. 苦参素氯化钠注射液联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎58例疗效观察. 重庆医学 2009; 38: 1268-1269

11 Liu XX, Sun SQ, Wang YJ, Xu W, Wang YF, Park D, Zhou HM, Han HY. Kinetics and computational docking studies on the inhibition of tyrosinase induced by oxymatrine. *Appl Biochem Biotechnol* 2013; 169: 145-158 [PMID: 23160948 DOI: 10.1007/s12010-012-9960-9]

12 Li M, Zhang X, Cui L, Yang R, Wang L, Liu L, Du W. The neuroprotection of oxymatrine in cerebral ischemia/reperfusion is related to nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (nrf2)-mediated antioxidant response: role of nrf2 and hemeoxygenase-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 595-601 [PMID: 21532144 DOI: 10.1248/bpb.34.595]

13 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 朱银芳, 丁虹, 张波, 徐月琴, 吴杭源. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2009; 23: 288-291

14 向冬梅, 郑晓航, 王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化瘀胶囊联用治疗慢乙肝的临床疗效. 中国临床药理学杂志 2010; 26: 810-812

15 Bayard F, Godon O, Nalpas B, Costentin C, Zhu R, Soussan P, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S, Michel ML. T-cell responses to hepatitis B splice-generated protein of hepatitis B virus and inflammatory cytokines/chemokines in chronic hepatitis B patients. ANRS study: HB EP 02 HBSP-FIBRO. *J Viral Hepat* 2012; 19: 872-880 [PMID: 23121366 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01611.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2966

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2966-2969
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响

刘朝霞, 刘浩雷, 胡 杨, 吴 清

背景资料
失代偿期肝硬化是慢性肝病的终末期, 肝移植是治愈失代偿期肝硬化唯一有效方法, 但因缺乏肝源、手术并发症多、移植排斥和价格昂贵等阻碍了其临床广泛应用. 自体骨髓干细胞移植因其疗效较好、并发症少被认为是治疗肝病的第2条“终极途径”, 为终末期肝病的治疗提供了新思路.

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002
刘朝霞, 副主任医师, 主要从事慢性肝病临床诊治的研究.
作者贡献分布: 文献检索、结果分析和论文撰写由刘朝霞与刘浩雷完成; 选题和审校由吴清完成; 临床操作和病例收集由刘朝霞与胡杨完成.
通讯作者: 吴清, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科. nhwuqing@163.com
电话: 0734-8358043
收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-06
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion

Zhao-Xia Liu, Hao-Lei Liu, Yang Hu, Qing Wu

Zhao-Xia Liu, Hao-Lei Liu, Yang Hu, Qing Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China
Correspondence to: Qing Wu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. nhwuqing@163.com
Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-06
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of autologous bone marrow stem cell infusion on biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis.

METHODS: Fifty patients with decompensated liver cirrhosis were included in the study. The bone marrow harvested from the ilium of patients was isolated and purified, and the final bone marrow stem cells were administered *via* the hepatic artery. The levels of biochemical markers of liver fibrosis were examined before transplantation, 4 and 8 wk after transplantation. Clinical manifestations and complications of transplantation were recorded during the follow-up period.

RESULTS: The level of serum albumin and the extent of ascites were improved significantly at 4 and 8 wk after transplantation than before transplantation ($P < 0.05$). The levels of serum alanine aminotransferase, total bilirubin, and prothrombin activity were improved after transplantation, however, the changes were not statistically significant ($P > 0.05$). Biochemical markers of liver fibrosis such as procollagen type Ⅲ, type Ⅳ collagen, laminin, and hyaluronic acid enzyme were decreased after treatment, of which procollagen type Ⅲ and hyaluronic acid enzyme were improved significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Biochemical markers of liver fibrosis are improved in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autologous bone marrow stem cell infusion; Liver cirrhosis; Biochemical markers of

同行评议者
赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

liver fibrosis

Liu ZX, Liu HL, Hu Y, Wu Q. Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2966-2969 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2966.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2966

摘要

目的: 探讨经肝动脉插管自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响.

方法: 收治失代偿期肝硬化患者50例. 从患者髂后上棘抽取骨髓, 体外分离纯化骨髓源性干细胞, 通过肝动脉插管注入肝脏, 在移植后4、8 wk复查肝功能和肝纤维化指标(Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层黏连蛋白、透明质酸酶), 观察实验室指标改善、腹水变化及不良反应情况.

结果: 移植前后白蛋白升高有统计学意义(P<0.05). 丙氨酸氨基转移酶值较术前有下降, 凝血酶原活动度有不同程度升高,但两项指标差异无统计学意义(P>0.05). 术后腹水减轻或消失, 与术前比较有统计学意义(P<0.05). Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、透明质酸酶和层黏连蛋白较术前均有下降, 其中Ⅲ型前胶原和透明质酸酶下降明显(P<0.05).

结论: 自体骨髓干细胞移植可减轻失代偿期肝硬化患者的肝纤维化程度, 但需要进一步证实.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 自体骨髓干细胞移植; 肝硬化; 肝纤维化指标

核心提示: 研究发现, 自体骨髓干细胞移植除了提高患者血白蛋白水平和改善腹水症状外, 而且近期肝纤维化指标都较术前有下降趋势, 这些变化可以在一定程度上表明自体骨髓干细胞移植能减轻肝硬化患者的肝纤维化水平.

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清. 自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2966-2969 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2966.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2966

0 引言

失代偿期肝硬化是慢性肝病的终末期, 肝移植是治愈失代偿期肝硬化唯一有效方法, 但因缺乏肝源、手术并发症多、移植排斥和价格昂贵等阻碍了其临床广泛应用. 自体骨髓干细胞移植(autologous bone marrow stem cell infusion, ABMI)因其疗效较好、并发症少被认为是治疗肝病的第2条“终极途径”[1], 但对ABMI是否具有抗肝纤维化作用目前存在争议, 我们对ABMI治疗失代偿期肝硬化前后的肝纤维化指标进行了观察, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-07/2012-12收治的失代偿期肝硬化[诊断标准[2]: 有明显的肝功能损害及门脉高压表现, Child-Pugh分级为B、C级, B超或计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示肝硬化]患者50例, 其中男28例, 女22例, 年龄31.00-60.00岁(平均55.97岁). 37例为乙型肝炎肝硬化, 8例为丙型肝炎肝硬化, 5例为酒精性肝硬化. Child-Pugh分级: B级36例, C级14例. 排除原发性肝癌、血肌酐值>265 μmol/L, 对造影剂过敏、有活动性出血、自发性腹膜炎和严重心肺疾病者.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前均行肝功能、凝血功能及肝纤维化指标检查, 包括: 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity percentage, PTA)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PC Ⅲ)、Ⅳ型胶原(collagen type Ⅳ, Ⅳ-C)、层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸酶(hyaluronidase, HA)等, 并常规行腹部B超检查. 术前皮下注射粒细胞集落刺激因子300 μg×2 d, 手术当日对患者隔离, 行碘过敏试验, 双侧腹股沟备皮, 备血浆. 所有治疗在患者知情同意情况下进行, 签署知情同意书.

1.2.2 骨髓干细胞制备: 在百级层流手术室环境下(根据建设部《医院洁净手术部建筑技术规范(GB50333-2002)》[3], 层流手术室空气洁净度可分为百级、千级、万级、十万级和三十万级五个级别, 百级为特别洁净手术室), 自患者髂后上棘多点抽取骨髓180-200 mL, 以

研发前沿

动物实验已经证实骨髓间充质干细胞具有转化为卵圆细胞, 并进一步分化为肝细胞和胆管上皮细胞的潜能, 所以利用特定的微环境诱导骨髓干细胞分化为肝前体细胞和成熟肝细胞可以改善肝功能. 临床试验也发现自体骨髓干细胞移植(autologous bone marrow stem cell infusion, ABMI)在提高白蛋白水平和改善腹水症状方面效果明显, 但ABMI是否具有抗纤维化作用目前存在争议.

相关报道

周伟等通过动物实验发现ABMI可通过上调转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)和Smad3的表达有促进肝纤维化的进展; 而焦艳等在四氯化碳诱导大鼠肝纤维化模型上进行骨髓间充质干细胞移植, 采用Scheuer炎症活动度评分法和Schmid M纤维化评分法进行评价, 认为ABMI能减轻肝脏炎症, 改善肝纤维化程度.

应用要点
本文通过临床实践观察证实自体骨髓干细胞移植不仅能改善失代偿期肝硬化患者近期的肝功能，而且在一定程度上能减轻肝纤维化，但远期效果有待进一步观察.

表 1 自体骨髓干细胞移植术前后实验指标变化 (mean ± SD)

指标	术前	术后4 wk	术后8 wk
ALB(g/L)	30.13 ± 3.58	32.12 ± 3.32[a]	34.54 ± 3.15[ad]
TBIL(μmol/L)	53.45 ± 18.69	54.12 ± 13.92	52.11 ± 17.43
ALT(U/L)	135.27 ± 54.36	122.43 ± 45.37	98.67 ± 51.30
PTA(%)	38.45 ± 9.59	41.64 ± 8.52	43.12 ± 9.78
PCIII(ng/mL)	320.0 ± 141.0	314.7 ± 108.0	291.6 ± 98.0[a]
IV-C(ng/mL)	158.3 ± 49.4	144.4 ± 50.6	147.2 ± 42.3
LN(ng/mL)	256 ± 128.3	249 ± 112.3	250 ± 123.5
HA(ng/mL)	726 ± 317	723 ± 221	720 ± 189[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 术前组; [d]*P*<0.01 *vs* 术后4 wk. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PTA: 凝血酶原活动度; PCIII: III型前胶原; IV-C: IV型胶原; LN: 层黏连蛋白; HA: 透明质酸酶.

表 2 自体骨髓干细胞移植术前后腹水变化 *n*(%)

腹水症状	术前	术后4 wk	术后8 wk
轻度或消失	8(16.0)	19(38.0)[a]	34(70.0)[bd]
中度	35(70.0)	26(52.0)[a]	13(26.0)[bd]
重度	7(14.0)	5(10.0)[a]	3(6.0)[bd]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 术前组; [d]*P*<0.01 *vs* 术后4 wk.

7500 U肝素抗凝, 骨髓、脐带血有核细胞体外分离液(宁夏中联达生物有限公司)分离出骨髓干细胞, 稀释至5 mL生理盐水中, 提取的骨髓干细胞总数为(3-11.3)×10^9/mL, 4 ℃保存, 1 h内进行骨髓干细胞移植术.

1.2.3 经肝动脉移植: 在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下经右股动脉穿刺插管, 先选择性肝固有动脉造影, 将含有骨髓干细胞的生理盐水经导管缓慢注入肝固有动脉左右支, 各2.5 mL, 用生理盐水冲管, 术毕拔管, 加压包扎穿刺点, 术后右下肢制动6 h, 禁食4 h后改流质饮食, 3 d内避免剧烈运动.

1.2.4 疗效观察: 术后4、8 wk分别检查血清ALT、TBIL、ALB、PT、PTA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN、HA, 并常规复查腹部B超.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析. 计量资料用mean±SD表示, 同一患者治疗前后比较采用配对*t*检验. 治疗前后腹水程度比较采用秩和检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ABMI治疗前后临床症状及实验室指标比较 患者移植后4、8 wk, ALB在术后第4周即明显上升, 由术前的30.13 g/L±3.58 g/L升至32.12 g/L±3.32 g/L, 第8周升至34.54 g/L±3.15 g/L, 移植前后ALB升高有统计学意义(*P*<0.05); TBIL、ALT及PTA均在术后有不同程度的改变, 但差异不具有统计学意义(*P*>0.05)(表1). 术后患者临床症状明显改善, 其中食欲改善、体力好转46例(92.0%); 根据B超检查结果判断腹水减轻或消失, 与术前比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.2 ABMI对肝纤维化指标的影响 PCⅢ、Ⅳ-C、HA和LN较术前均有下降, 其中PCⅢ、HA下降明显(*P*<0.05), Ⅳ-C和LN下降不明显, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.3 不良反应 50例患者手术全部成功, 无严重手术相关并发症.

3 讨论

动物实验已经证实骨髓间充质干细胞具有转化为卵圆细胞, 并进一步分化为肝细胞和胆管上皮细胞的潜能, 利用特定的微环境诱导骨髓干细胞分化为肝前体细胞和成熟肝细胞从而改善肝功能[4]. 临床试验也发现ABMI在提高

ALB水平和改善腹水症状方面效果明显[5,6]. 但ABMI是否具有抗纤维化作用目前存在争议, 周伟等[7]通过动物实验发现ABMI可通过上调转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)和Smad3的表达有促进肝纤维化的进展; 而焦艳等[8]在四氯化碳诱导大鼠肝纤维化模型上进行骨髓间充质干细胞移植, 采用Scheuer炎症活动度评分法和Schmid M纤维化评分法进行评价, 认为ABMI能减轻肝脏炎症, 改善肝纤维化程度.

血清PCⅢ、Ⅳ-C、HA和LN是反映肝纤维化的指标, 与肝组织病理分期呈正相关, 与不同的肝纤维化发展阶段具有一致性[9]. HA为基质成分, 是肝纤维化和肝硬化的敏感指标, 有人认为HA较肝活检更能反映出肝全貌[10]. PCⅢ则是Ⅲ型胶原的前体, 反映了肝内胶原合成情况和炎症的活动性. LN和Ⅳ-C均是基底膜成分, 是早期肝纤维化指标, 另外LN还与门静脉压力呈正相关性[11]. 我们通过ABMI治疗失代偿期肝硬化发现除了提高患者血ALB水平和改善腹水症状外, PCⅢ、Ⅳ-C、HA和LN都较术前有下降趋势, 其中PCⅢ和HA下降明显(P<0.05). 通过我们的观察, 这些肝纤维化指标的变化可以在一定程度上表明ABMI能减轻肝硬化患者的肝纤维化水平, 目前对ABMI逆转肝纤维化的机制不是很清楚, 可能途径有: ⑴骨髓干细胞抑制肝星状细胞的活化, 促进肝星状细胞的凋亡[12]. 研究[13]发现骨髓干细胞移植入肝脏后能分泌HGF等细胞因子, 激活JNK途径从而促进肝星状细胞的凋亡; ⑵骨髓干细胞分化为肝细胞, 修复受损的肝组织[14,15]; ⑶骨髓干细胞迁移至肝脏后能产生和分泌一些抗纤维因子如基质金属蛋白酶-9[16]. 基质金属蛋白酶有较强的降解细胞外基质的作用, 从而减轻肝纤维化[17,18].

总之, 从我们的研究发现ABMI不仅能改善失代偿期肝硬化患者近期的肝功能, 而且在一定程度上能减轻肝纤维化, 但远期效果有待进一步观察. 同时我们的研究样本较小, 缺乏对照, 还需要大样本、随机对照试验进一步证实.

4 参考文献

1 邢秀伟, 李建生. 干细胞移植治疗肝脏疾病的研究进展. 中国组织工程研究 2012; 16: 1115-1118
2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中国临床医生 2012; 40: 66-78
3 中华人民共和国建设部. 医院洁净手术部建筑技术规范(GB50333-2002). 中国计划出版社, 2002
4 Souza BS, Nogueira RC, de Oliveira SA, de Freitas LA, Lyra LG, Ribeiro dos Santos R, Lyra AC, Soares MB. Current status of stem cell therapy for liver diseases. *Cell Transplant* 2009; 18: 1261-1279 [PMID: 19660179 DOI: 10.3727/096368909X470522]
5 孙厚坦, 杨峰, 赵威武, 闫保华, 陈朝旻, 徐晓燕. 超声引导经皮门静脉穿刺干细胞移植治疗肝硬化顽固性腹水的疗效观察. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 3185-3189
6 傅念, 阳学凤, 胡杨, 吴清, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植联合奥曲肽治疗肝硬化顽固性腹水14例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2376-2380
7 周伟, 陈鹏飞, 吴小翎, 姜蓉, 徐艳华. 骨髓间充质干细胞对实验性肝纤维化大鼠的作用及其机制. 中国生物制品学杂志 2012; 25: 176-177
8 焦艳, 朱月永, 郑琦, 刘景丰, 江家骥. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝纤维化的作用. 肝脏 2008; 13: 23-26
9 谢仕斌, 郑树森. 血清肝纤维化指标水平与肝组织纤维图象分析的关系. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 203-205
10 蔡卫民, 郑敏, 翁红雷, 刘荣华. 慢性肝炎患者血清纤维化指标的检测及其意义. 中华内科杂志 2001; 40: 448-451
11 崔东来, 姚希贤. 肝纤维化的血清学检测. 世界华人消化杂志 2000; 8: 683-684
12 Wang X, Zhao W, Wang J, Shi K, Qin X, Kong Q, Wang G, Mu L, Li H, Sun B, Shi L. Bone Marrow Stromal Cells Inhibit the Activation of Liver Cirrhotic Fat-Storing Cells via Adrenomedullin Secretion. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1325-1334 [PMID: 25445161 DOI: 10.1007/s10620-014-3423-9]
13 Shi L, Li G, Wang J, Sun B, Yang L, Wang G, Wang D, Mu L, Chen H, Jin L, Kostulas N, Li H. Bone marrow stromal cells control the growth of hepatic stellate cells in vitro. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2969-2974 [PMID: 18351465 DOI: 10.1007/s10620-008-0227-9]
14 Ke Z, Mao X, Li S, Wang R, Wang L, Zhao G. Dynamic expression characteristics of Notch signal in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during the process of differentiation into hepatocytes. *Tissue Cell* 2013; 45: 95-100 [PMID: 23116754 DOI: 10.1016/j.tice.2012.09.008]
15 Tan Y, Xiao EH, Xiao LZ, Yuan YH, Ma C, Shang QL, Bian DJ, Li YH, Chen Z, Chang Q. VEGF(165) expressing bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into hepatocytes under HGF and EGF induction in vitro. *Cytotechnology* 2012; 64: 635-647 [PMID: 22476563 DOI: 10.1007/s10616-012-9439-0]
16 Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1304-1311 [PMID: 15565662 DOI: 10.1002/hep.20452]
17 陈珺明, 田淑霞, 邢练军, 郑培永, 季光. 基质金属蛋白酶纤溶系统在大鼠酒精性肝纤维化形成中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1595-1601
18 欧阳阳阳, 郭津生. 活化肝星状细胞的信号传导. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 238-240

同行评价

本文探讨了ABMI对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响, 有很好的临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2970

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2970-2974
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例

乔 刚, 秦鸣放, 张 莉

背景资料
内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及相关技术不断发展. ERCP下可通过内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、内镜球囊扩张术(endoscopic balloon dilation, EPBD)以及内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation, sEST+EPBD)等治疗胆道结石, 对于治疗前后胆道压力情况临床报道较少.

乔刚, 天津医科大学宝坻临床学院 天津市 301800
秦鸣放, 张莉, 天津市南开医院微创外科中心 天津市 300100
乔刚, 主治医师, 在读硕士, 主要从事肝胆胰外科腹腔镜及内镜的研究.
作者贡献分布: 资料收集、总结、数据分析及论文撰写由乔刚完成; 内镜操作由秦鸣放与张莉完成; 秦鸣放指导.
通讯作者: 乔刚, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院. 13502068883@163.com
电话: 022-82615680
收稿日期: 2015-04-16 修回日期: 2015-05-05
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones

Gang Qiao, Ming-Fang Qin, Li Zhang

Gang Qiao, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China
Ming-Fang Qin, Li Zhang, Center for Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
Correspondence to: Gang Qiao, Attending Physician, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. 13502068883@163.com
Received: 2015-04-16 Revised: 2015-05-05
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To determine the biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation (EPBD) treatment for common bile duct stones.

METHODS: Clinical data for 96 patients with common bile duct stones who successfully underwent EPBD and biliary manometry from September 2011 to January 2014 were retrospectively analyzed.

RESULTS: Biliary tract pressure was significantly higher in patients with common bile duct stones than in healthy controls, which could be relieved by EPBD. Biliary tract pressure in patients who underwent cholecystectomy was higher than in patients with gallbladder stones. After operation, there were 2 cases of hyperamylasemia, 2 cases of acute pancreatitis and 2 cases of mild cholangitis, all of which resolved after non-operative treatment. The incidence of complications was 6.3% (6/96). No serious complications occurred.

CONCLUSION: EPBD treatment can effectively solve biliary obstruction and reduce biliary pressure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sphincter of Oddi manometry; Endoscopic papillary balloon dilation; Common bile duct stones; Sphincter of Oddi pressure; Common bile duct pressure

Qiao G, Qin MF, Zhang L. Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2970-2974 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2970.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2970

摘要

目的: 探讨内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)治疗前后对患者胆道压力的影响.

方法: 选择天津市南开医院微创外科中心

同行评议者
王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

2011-09/2014-01成功进行胆道测压和EPBD治疗的96例胆总管结石患者, 对内镜前后胆道压力进行比较.

结果: 96例胆总管结石患者胆道测压结果相对高于正常值, 胆囊切除术后患者较伴胆囊结石患者胆道压力略高, 行EPBD可以有效缓解患者胆道高压. 随访1.0-21.0 mo(平均11.8 mo±6.1 mo), 除3例患者失访, 余患者临床症状均缓解. 术后高淀粉酶血症2例, 急性胰腺炎2例, 轻度胆管炎2例, 均经非手术治疗后在24-72 h内恢复正常, 并发症发生率为6.3%(6/96), 无出血、穿孔、重症胰腺炎等内镜相关并发症发生, 无死亡报道.

结论: EPBD治疗可以有效解决患者胆道梗阻, 减低胆道压力.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆道测压; 内镜球囊扩张; 胆总管结石; 奥狄氏括约肌压力; 胆管内压力

核心提示: 胆总管结石可导致胆道压力升高, 内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation)治疗技术可有效解决胆道梗阻, 减低胆道压力.

乔刚, 秦鸣放, 张莉. 内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2970-2974 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2970.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2970

0 引言

胆总管结石是外科常见疾病之一, 因结石堵塞胆管故可见不同程度的腹痛、发热、恶心呕吐及黄疸等临床表现. 随着内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)及内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)技术的发展, 使内镜下治疗成为一个重要选择, 但临床对于胆总管结石患者行EPBD及取石治疗前后患者胆道压力变化报道较少. 本文回顾性分析2011-09/2014-01于天津市南开医院微创外科中心成功进行EPBD取石及胆道测压的96例胆总管结石患者, 具体分析报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本组患者96例, 男45例, 女51例, 年龄18-70岁, 平均57岁, 无急性胆管炎症状, 均平诊入院. 其中, 伴胆囊结石患者21例, 但无胆囊炎急性发作病史, 既往胆囊切除手术史患者28例, 57例患者以腹痛为主要临床症状入院, 19例因皮肤巩膜不同程度黄染就诊, 36例有恶性呕吐等消化系症状. 术前患者常规行B超(type-B ultrasonic)、计算机断层扫描(computed tomography, CT), 磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等相关影像学检查, 均提示有胆总管结石存在.

1.2 方法

1.2.1 内镜及胆道测压操作: 常规内镜操作, 患者取左侧卧位, 十二指肠镜经消化道进镜后观察十二指肠乳头情况. 经乳头插入造影导管, 注入少量造影剂确认胆管, 沿导管插入导丝, 退出导管, 沿导丝逐渐插入测压导管, 并在患者胆管位置水平将测压导管清零. 插管成功后, 进入胆总管十二指肠上段, 待压力曲线稳定后开始记录胆总管内压力, 以水流速度为0.2-0.6 mL/min向胆管内注水测压. 按2 mm梯度(导管上有刻度)缓慢向外牵拉测压导管, 每次退出一个刻度, 退出过程中可见奥狄氏括约肌高压区, 当所有通道均进入高压区后, 每一点至少监测30 s, 记录至少3-5 min各括约肌部压力变化; 同时记录Oddi括约肌时相性收缩幅度、频率、持续时间及传播方式. 继续向外退出导管, 当压力通道进入十二指肠即可记录到十二指肠内的压力, 结束测压. 测压结束后继续行ERCP检查及治疗, 综合乳头及结石等特点, 行内镜下球囊扩张术, 球囊缓慢扩张(每15 s扩张0.5个大气压), 直到球囊中间切记消失, 并保持15 s后进一步取石, 取石结束后沿导丝再次插入测压导管, 同前所述再次测量胆总管和Oddi括约肌的压力变化. 测压结束后, 保持导丝位置不变, 沿导丝插入鼻胆引流管(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)引流胆汁, 拍摄X线片, 确认无结石复影存在后结束操作.

1.2.2 术后处理: 术后24 h禁食水, 监测血尿淀粉酶及生命体征变化, 观察有无腹胀、腹痛、恶心、 养支持治疗. 对患者术前术后胆道测压结果进行分析, 评估患者乳头括约肌功能.

1.2.3 生理正常胆道压力值: Oddi括约肌基础压≤35 mmHg, 胆总管内压≤9 mmHg, Oddi括约肌时相性收缩幅度≤220 mmHg, 收缩间期≤8 s, Oddi括约肌时相性收缩频率≤10次/min, 逆行

相关报道
Yasuda等提出球囊扩张几乎未破坏乳头平滑肌, 未改变乳头结构, 其功能可在内镜治疗1 wk后恢复, 且长期随访并不影响胆囊的运动, 并指出其在凝血功能障碍及易感染患者中存在更大的优势.

创新盘点
应用胆道测压评估EPBD术后Oddi括约肌功能恢复情况.

应用要点
既往EST术可有效缓解患者的胆道梗阻, 但有可能使乳头功能无法恢复, 对此EPBD可以更好地在保留Oddi括约肌功能基础上缓解患者相关临床症状.

表 1 21例伴胆囊结石患者与28例胆囊切除术后患者EPBD术前术后胆道测压结果分析

胆总管结石	*n*	EPBD术前CBDP	EPBD术前SOBP	EPBD术后CBDP	EPBD术后SOBP
伴胆囊结石	21	61.5±24.7	83.1±21.0	13.9±9.7	25.9±9.1
胆囊切除术后	28	68.2±23.1[a]	87.5±21.7[c]	15.2±10.1[a]	26.8±11.3[c]

[a]*P*<0.05, [c]*P*<0.05 *vs* 伴胆囊结石患者. SOBP: 奥狄氏括约肌基础压; CBDP: 胆总管内压; EPBD: 内镜球囊扩张术.

收缩≤50%[1,2].

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据比较, 计量资料用mean±SD表示, 先进行方差齐性检验, 方差齐者用方差分析, 方差不齐者用平方根变换数据, 使之成为方差齐性后进行方差分析; 组间比较采用独立*t*检验, 计数资料采用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 测压前后结果分析 96例患者均行EPBD取石治疗, 术前检测奥狄氏括约肌基础压(sphincter of Oddi basal pressure, SOBP)为87.1 mmHg±20.1 mmHg, 胆总管内压(common bile duct pressure, CBDP)为67.5 mmHg±21.1 mmHg; 术后SOBP为28.9 mmHg±14.3 mmHg, CBDP为11.9 mmHg±12.6 mmHg, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 分析28例胆囊切除术后患者EPBD术前术后SOBP均相对高于21例胆囊结石患者(表1), 考虑可能与选择样本有一定关系.

2.2 内镜后并发症 所有患者均在胆道测压结束后随即进行十二指肠镜检查及治疗, 操作时间较单纯进行十二指肠镜检查及治疗患者长约3-5 min, 患者均能耐受相关操作. 术后高淀粉酶血症2例, 急性胰腺炎2例, 轻度胆管炎2例, 均经非手术治疗后在24-72 h内恢复正常, 并发症发生率为6.3%(6/96), 无出血、穿孔、重症胰腺炎等内镜相关并发症发生, 无死亡报道. 所有患者均在治疗1 wk后, 复查BD管造影, 确认无胆管结石复影且无造影后腹痛、发热等症状存在, 拔出BD管出院, 与既往单纯行十二指肠镜检查及治疗患者在出院时间上并无明显差异(*P*>0.05).

2.3 内镜治疗3 mo后部分患者再次行胆道测压分析 内镜治疗3 mo后对23例患者再次行胆道测压, 其中胆囊切除术后患者13例(组1), 伴有胆囊结石患者10例(组2), 监测组1 SOBP为36.1 mmHg±16.2 mmHg, 组2为37.6 mmHg±15.1 mmHg, 差异无统计学意义. 监测组1 CBDP为18.9 mmHg±11.7 mmHg, 组2为15.2 mmHg±10.3 mmHg, 差异存在统计学意义(*P*<0.05).

2.4 随访情况 随访1-21 mo(平均11.8 mo±6.1 mo), 除3例患者失访, 余患者临床症状均有所缓解, 对其中23例腹痛间断发作患者, 包括伴胆囊结石10例及胆囊切除术后13例, 于内镜治疗3 mo后复查胆道压力, 根据上述统计结果分析, 可见胆囊切除术后患者胆道压力略高.

3 讨论

胆总管结石是胆汁淤滞日久形成结石堵塞胆管而引起相关临床表现的一类常见外科疾病, 轻者仅以右上腹慢性疼痛为主, 严重者可出现寒战、高热的急性胆管炎, 甚或出现梗阻化脓性胆管炎等重症危及生命. 消化期, 胆囊收缩, 胆囊内压力升高, 胆汁顺压力梯度进入十二指肠; 消化间期, 乳头括约肌收缩, 胆管内压力升高, 胆囊管舒张, 胆汁顺压力梯度方向流入胆囊内, 此期仍有少量胆汁排入十二指肠促进消化. 胆汁通畅流入十二指肠与Oddi括约肌功能正常密切相关, 临床因乳头功能异常引发胆汁淤滞情况十分常见, 应用胆道测压技术可清晰诊断, 但多惧于诱发并发症风险增高, 应用较少. 文献[3,4]指出, 胆胰系统注入液体使负荷增加及测压导管造成壶腹部水肿等都可诱发胰腺炎等相关并发症, 但本文涉及患者行测压后并未出现明显异常.

Oddi括约肌功能不全可分为两类[5,6]: 狭窄(stenosis)和功能障碍(dyskinesia). 前者多由于胰腺炎或胆管结石损伤、手术操作损伤等原因引起乳头括约肌部分或全部器质性狭窄, 后者因Oddi括约肌痉挛、肥大或去神经支配等原因引起间断性、功能性通过障碍, 可见于胆囊切除术后患者. 正常情况下, 胆管内压、SOBP和十二指肠内压三者协同作用, 使胆道

内环境相对稳定. 既往文献提及Oddi括约肌功能障碍致胆胰系统功能异常, 而出现相关临床表现及实验室检查异常较为常见, 可应用奥狄氏括约肌测压(sphincter of Oddi manometry, SOM)确诊, 并指出Ⅰ型Oddi括约肌功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)患者中测压异常占65%-100%, 其中90%-95%可应用EST缓解症状; Ⅱ型SOD患者测压异常占12%-60%, 85%可进行EST操作; 而Ⅲ型SOD患者仅55%-60%测压异常者行EST治疗[7,8]. 而本文考虑患者行EST切开后可能进一步伤及Oddi括约肌功能, 遂决定行内镜下球囊扩张技术取石治疗, 解除胆道梗阻.

文章涉及的胆道测压项目主要包括: 十二指肠内压(即十二指肠腔相对于大气的压力), 胆管内压(即胆管相对于十二指肠内的压力), Oddi括约肌基础压(测压孔位于奥狄氏括约肌处所测得的压力), Oddi括约肌时相性收缩幅度和间期[9]. 通常Oddi括约肌基础压高出胆总管内压5-15 mmHg, 高出十二指肠内压15-30 mmHg, 而且1 min内可出现3-8次收缩, 收缩压达50-150 mmHg. 本文乳头功能异常主要表现在: Oddi括约肌基础压升高(≥40 mmHg, 5.3 kPa), 胆总管内压≥13 mmHg, Oddi括约肌时相性收缩频率>10次/min, 时相性收缩幅度≥240 mmHg, 收缩间期>8 s[1,2], 但国际目前尚无明确统一诊断标准.

正常情况下, 胆道系统起着承纳和传输肝脏所分泌的胆汁的作用, 调控胆汁有规律的从肝脏向十二指肠内排放, 而胆囊和奥狄氏括约肌是维持胆道系统正常运动的重要结构. 胆囊间歇性的收缩和舒张使胆囊内的胆汁具有双向流动性. 此外, Oddi括约肌发挥正常调节作用与神经-体液因素有关[10,11], 故胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)等在胆道排空中也有一定作用, CCK正常分泌对SO基础压紧张性收缩有相对抑制作用, 可以使SO基础压相对处于低水平, 进而影响奥狄氏括约肌的“阀门”作用, 控制胆汁、胰液排放, 维持胆管、胰管内压正常[12,13], 可预防胆道结石的发生. 文中所涉及胆囊结石患者均为慢性炎症无急性发作史, 胆囊功能尚正常, 相对而言胆囊切除术后患者缺乏相关神经体液调节作用致SOBP略高. 但部分急性胆囊炎患者因胆囊功能异常, 胆道压力要相对较高, 需手术治疗防止各种并发症, 文中未加赘述.

胆囊功能的正常存在对缓解胆道压力有积极的影响作用, 同时可以 “清洁”胆道, 有助于碎小结石的排出, 在防止胆总管结石复发中起着积极的影响因素, 既往文献曾提及临床上胆囊功能正常的患者在胆总管结石复发发生率的问题上较胆囊切除术后患者较低[14]. 我们认为胆囊与奥狄氏括约肌在消化道系统中有重要调节作用, 二者功能受损, 胆道压力升高, 促进胆管结石形成; 另一方面, 胆管结石的存在直接影响胆囊与乳头正常的生理功能, 故在临床治疗中要充分考虑二者的结构与功能的完整性. 所有患者行SOM时均呈现胆道高压状态, Oddi括约肌功能不同程度障碍, 影响胆道排空及结石形成. 目前随着ERCP及测压技术的深入, 逐渐发现SO异常与先天性胆管扩张症、胆源性胰腺炎、胆管炎、胆总管结石、十二指肠乳头旁憩室, 甚至胆囊切除术后腹痛等均有关系[15,16], 而结石形成同样是乳头功能受损的危险因素, 既而诱发胆道高压出现. 可见, 乳头功能、胆道压力、结石形成三者互为因果, 任何一个出现问题均可致疾病发生.

对于胆道高压患者, 内镜下乳头括约肌切开术为常规操作, 但有文献指出行EST术降低Oddi括约肌基础压可招致十二指肠内容物逆流, 继而引起胆管内上皮的慢性炎症, 影响结石复发. 据此, 天津市南开医院微创外科中心采用EPBD术进一步取石, 并对成功进行单纯EPBD联合取石的患者进行临床分析. 其优势在于保护乳头功能, 防止十二指肠液反流, 进一步防止出血等风险及胆管上皮恶变、胆总管结石复发等远期并发症. 有报道[17,18]称, 球囊扩张几乎未破坏乳头平滑肌, 未改变乳头结构, 其功能可在内镜治疗1 wk后恢复, 且长期随访并不影响胆囊的运动, 并指出其在凝血功能障碍及易感染患者中存在更大的优势. Liao等[19]等指出EPBD引发内镜后胰腺炎的风险较EST高, 但Bang等[20]认为二者无明显统计学差异. 结合天津市南开医院微创外科中心成功进行EPBD的96例患者与既往行EST取石患者进行比较分析, 并发症方面未见明显差异, 患者行EPBD后可有效解除胆道梗阻症状. 但如何将乳头功能与胆道压力协调好, 有效指导乳头括约肌切开范围及球囊扩张程度, 仍有待进一步的临床大样本总结与研究.

名词解释

内镜球囊扩张(EPBD): 内镜下球囊扩张技术, 在十二指肠镜插管成功后应用球囊逐渐扩张Oddi括约肌, 保留其基本功能基础上缓解其紧张状态.

同行评价

十二指肠乳头的保护是内外科争论的焦点, 外科同仁认为十二指肠乳头是保护胆总管及十二指肠之间重要的阀门, EST后会破坏十二指肠乳头的功能, 导致大量的反流, EPBD可以有效保留其功能.

4 参考文献

1 Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989; 320: 82-87 [PMID: 2643038 DOI: 10.1056/NEJM198901123200203]

2 Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498-1509 [PMID: 16678563 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.063]

3 Meshkinpour H, Kay L, Mollot M. The role of the flow rate of the pneumohydraulic system on post-sphincter of Oddi manometry pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 236-239 [PMID: 1564299 DOI: 10.1097/00004836-199204000-00009]

4 Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Higashizawa T, Gotoh Y, Satoh Y, Miyata T, Tano S, Ido K, Sugano K. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 568-571 [PMID: 11350556 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02483.x]

5 Yuasa N, Nimura Y, Yasui A, Akita Y, Odani K. Sphincter of Oddi motility in patients with bile duct stones. A comparative study using percutaneous transhepatic manometry. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 257-267 [PMID: 8313806 DOI: 10.1007/BF02090195]

6 Tzovaras G, Rowlands BJ. Diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Br J Surg* 1998; 85: 588-595 [PMID: 9635801 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00766.x]

7 Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas* 2003; 27: 118-121 [PMID: 12883258 DOI: 10.1097/00006676-200308000-00002]

8 George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 322-327 [PMID: 17761125 DOI: 10.1007/s11938-007-0075-2]

9 Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 462-466 [PMID: 1699837 DOI: 10.1016/S0016-5107(90)71115-7]

10 Woods CM, Mawe GM, Toouli J, Saccone GT. The sphincter of Oddi: understanding its control and function. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 Suppl 1: 31-40 [PMID: 15836453 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00658.x]

11 Simula ME, Brookes SJ, Meedeniya AC, Toouli J, Saccone GT. Distribution of nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the sphincter of Oddi and duodenum of the possum. *Cell Tissue Res* 2001; 304: 31-41 [PMID: 11383884 DOI: 10.1007/s004410100357]

12 Pálvölgyi A, Sári R, Németh J, Szabolcs A, Nagy I, Hegyi P, Lonovics J, Szilvássy Z. Interplay between nitric oxide and VIP in CCK-8-induced phasic contractile activity in the rabbit sphincter of Oddi. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3264-3266 [PMID: 15929179 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3264]

13 Woods CM, Saccone GT. Neurohormonal regulation of the sphincter of Oddi. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 165-170 [PMID: 17418063 DOI: 10.1007/s11894-007-0012-5]

14 Luo X, Li W, Bird N, Chin SB, Hill NA, Johnson AG. On the mechanical behavior of the human biliary system. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1384-1392 [PMID: 17457970 DOI: 10.3748/wjg.v13.i9.1384]

15 李虎城. Oddi括约肌功能研究的现状. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 140-142

16 吴硕东. Oddi括约肌异常与胆结石的关系. 中国实用外科杂志 2010; 30: 353-355

17 Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut* 2001; 49: 686-691 [PMID: 11600473 DOI: 10.1136/gut.49.5.686]

18 Kozarek RA. Balloon dilation of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 207-210 [PMID: 3168949 DOI: 10.1055/s-2007-1018177]

19 Liao WC, Tu YK, Wu MS, Wang HP, Lin JT, Leung JW, Chien KL. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1101-1109 [PMID: 22642953 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.017]

20 Bang BW, Lee TH, Song TJ, Han JH, Choi HJ, Moon JH, Kwon CI, Jeong S. Twenty-Second versus Sixty-Second Dilation Duration in Endoscopic Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Small Common Bile Duct Stones: A Prospective Randomized Controlled Multicenter Trial. *Clin Endosc* 2015; 48: 59-65 [PMID: 25674528 DOI: 10.5946/ce.2015.48.1.59]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2975

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2975-2980
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素

张永红, 陈 盈, 刘增乐, 张永平

张永红, 刘增乐, 张永平, 宁夏人民医院儿科 宁夏回族自治区银川市 750001
陈盈, 汕头大学医学院公共卫生学院 广东省汕头市 515000
张永红, 副主任医师, 主要从事儿科消化系统疾病的研究.
宁夏自然科学基金资助项目, No. NZ11155
作者贡献分布: 此课题由张永红设计; 研究过程由张永平、张永红、陈盈及刘增乐操作完成; 数据分析由陈盈完成; 本论文写作由张永红与陈盈完成.
通讯作者: 张永平, 教授, 750001, 宁夏回族自治区银川市进宁北街301号, 宁夏人民医院儿科.
nxyczhangyonghong@126.com
电话: 0951-5920022
收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-03
接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-06-28

Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors

Yong-Hong Zhang, Ying Chen, Zeng-Le Liu, Yong-Ping Zhang

Yong-Hong Zhang, Zeng-Le Liu, Yong-Ping Zhang, Department of Pediatrics, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Ying Chen, College of Public Health, the Medical College of Shantou University, Shantou 515000, Guangdong Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Ningxia, No. NZ11155
Correspondence to: Yong-Ping Zhang, Professor, Department of Pediatrics, Ningxia People's Hospital, 301 Jinning North Street, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China. nxyczhangyonghong@126.com
Received: 2014-12-25 Revised: 2015-02-03
Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the etiology and related factors for acute diarrhea in children, in order to provide a reasonable basis for clinical treatment of this disease.

METHODS: Fresh fecal samples were collected from children with acute diarrhea who visited from April 2012 to April 2013. Bacterial culture of these samples were performed, and RT-PCR was used for detection of rotavirus, norovirus, sappovirus, astrovirus and intestinal adenovirus. A questionnaire survey was also performed to analyze the related factors for acute diarrhea in children.

RESULTS: Of 286 stool samples detected, bacteria or viruses were detected in 208 (72.73%). There were 172 (60.14%) virus-positive samples, of which 84 (29.34%) were positive for rotavirus, 62 (21.77%) positive for norovirus, 14 (4.90%) for sappovirus, 27 (9.44%) for astrovirus, and 21 (7.34%) for intestinal adenovirus. Bacterial pathogens were detected in 36 (12.58%) samples, including Salmonella, Shigella, Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Candida albicans. Both bacteria and viruses were not detected in 78 (27.28%) cases. Acute diarrheal disease was related to a variety of factors including age, season, feeding pattern, predisposing factors and mother education.

CONCLUSION: Acute diarrhoea in children is mainly caused by viral infections, with rotavirus and norovirus as the main pathogens.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Pathogen detection; Reverse transcription-polymerase chain reaction; Molecular epidemiology

Zhang YH, Chen Y, Liu ZL, Zhang YP. Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors.

背景资料
儿童急性腹泻病是儿童常见、多发性疾病, 危害严重. 目前国内外均有大量资料对其发病病因及临床特点进行研究, 但我国西北五省区相关方面的研究较少, 目前宁夏银川地区相关研究领域空白, 本研究从腹泻病的发病病原学及发病相关因素方面填报该空白, 从而为防止腹泻病提供临床依据.

同行评议者
崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

研发前沿

腹泻病为多病原致病, 包括病毒、细菌两方面及非感染因素, 以病毒为主, 病毒包括轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒等致病. 细菌方面的致病菌主要报道集中为沙门氏菌、志贺菌属. 另外部分研究显示致病菌检测阴性. 针对病毒性腹泻提倡疫苗接种, 但地区不同, 疫苗型号不同.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2975-2980
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2975.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2975

摘要

目的: 研究儿童急性腹泻病病原学分布特点及病因相关因素分析, 为临床合理治疗提供依据.

方法: 采集2012-04/2013-04就诊的腹泻患儿的新鲜粪便进行细菌培养, 同时采用RT-PCR技术进行轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒检测. 同期针对患儿发病相关因素进行问卷调查及分析.

结果: 286份粪便样本中共检测细菌和病毒208例, 检出率72.73%; 病毒阳性172例, 阳性率60.14%, 其中轮状病毒84例(29.34%)、诺如病毒62例(21.77%), 扎如病毒14例(4.90%)、星状病毒27例(9.44%), 肠道腺病毒21例(7.34%). 细菌培养致病菌36例, 检出率为12.58%, 分别为沙门氏菌、志贺氏菌、金黄色葡萄球菌、致病性大肠埃希菌及白色念珠菌. 未检出细菌和病毒78例(27.28%). 急性腹泻病与多种因素(年龄、季节、喂养方式、发病诱因及母亲文化程度)具有相关性.

结论: 银川地区儿童急性腹泻病以病毒感染为主, 轮状病毒、诺如病毒为主要致病菌, 目前存在不合理使用抗生素情况. 各型腹泻病发病与不同因素有相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹泻; 致病菌检测; 逆转录-聚合酶链反应; 分子流行病学

核心提示: 本研究针对银川地区急性腹泻病的发病病因及发病相关因素, 病原学检测采用目前公认的细菌培养及RT-PCR技术完成, 数据可靠. 病因相关因素从患者发病年龄、季节、喂养方式、居住面积、母亲文化程度、诱因等多方面出发, 采用统计学方法进行分析, 从而得出儿童急性腹泻病的病因学. 为临床防止提供依据.

张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平. 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2975-2980
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2975.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2975

0 引言

腹泻病是一组广泛存在并流行于世界各地的肠道疾病, 其发病率较高, 多病因治病, 是儿童主要死亡原因[1]. 国内较多地区对儿童腹泻的病因及发病相关因素有较多研究, 部分地区根据研究结果指导临床治疗, 目前银川地区缺乏关于相关方面的病因及临床特点等相关内容研究, 存在的不规范治疗, 尤其是过度使用抗生素. 本研究是针对银川地区急性腹泻病患儿致病病因及相关因素所做的一项研究, 旨在为临床治疗及预防腹泻病提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-04/2013-04宁夏人民医院门诊及住院就诊的银川地区发病的腹泻病儿童, 年龄<12岁, 符合《儿科学第8版》[2]急性腹泻病的诊断, 排除症状性腹泻、迁延性腹泻及慢性腹泻病. 急性腹泻病诊断标准: (1)大便次数比平时增多; (2)大便性状发生改变: 呈稀便、水样便、黏液便或脓血便; (3)病程在2 wk之内; 对入选研究对象进行问卷调查(性别、年龄、就诊前抗生素使用情况、母亲的文化程度、发病诱因、喂养方式、居住面积). 同时采集新鲜粪便标本两份, 一份立即送检做细菌分离培养实验, 另一份粪便样本加标本处理液(PBS液)按1∶10比例稀释静置10 min后8000 r/min离心5 min处理, 留取上清液在-20 ℃冷存备用. 共收集样本286例.

1.2 方法

1.2.1 细菌分离鉴定试验: 细菌培养按《全国临床检验操作规程》[3]操作. 粪便标本分别接种于木糖赖氨酸去氧胆酸钠、麦康凯、甘露醇高盐琼脂培养基35 ℃培养18-24 h后观察, 可疑菌落接种克氏双糖铁琼脂, 35 ℃培养过夜后, 进一步做血清分型鉴定.

1.2.2 致病病毒检测: 采用RT-PCR技术检测轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒. 以Qiagen公司的QIAamp MinElute Virus Kit提取病毒核酸. 采用一步法RT-PCR扩增试剂盒(美国ABI公司), 反应体系2×反应缓冲液12.5 μL, 酶混合物1.0 μL, 上、下游引物各1 μL, 模板RNA 5 μL, 补足无RNA酶水至25 μL. 反应条件: 50 ℃ 30 min, 95 ℃ 10 min; 95 ℃ 30 s, 50 ℃ 30 s, 72 ℃ 60 s, 40个循环; 72 ℃延伸10 min. PCR产物用1.5%琼脂糖电泳分析结果.

1.2.3 分组分析: 将所有病例分为3组, 分别为细菌组(便培养阳性)、病毒组(病毒检测阳性, 本

研究混合感染均为病毒之间的混合感染, 故包括所有混合感染病例)及阴性组(未检测出致病病毒及细菌的患者). 进行多因素分析.

统计学处理 采用EpiData软件录入数据, 利用SPSS18.0进行统计学分析, 计量资料采用两独立样本t检验, 计数资料用χ^2检验, 多因素分析采用非条件Logistics回归分析. 检验统计采用95%可信区间, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象一般情况 286例腹泻病患儿, 其中男童156例、女童130例, 年龄: 0-3 mo, 17例, >3 mo及≤1岁86例, >1岁及≤3岁75例, >3岁及≤6岁71例, >6岁及<12岁37例. 208例样本检出致病菌, 病毒172例(60.14%), 细菌36例(12.59%). 病毒阳性样本数占总阳性样本数82.69%, 以病毒感染为主.

2.2 细菌分离及培养情况 细菌培养检查5种36株, 检出率为12.59%(36/286). 检出的细菌中以沙门氏菌为主. 细菌检出率及构成比如表1.

2.3 病毒检测情况 病毒检出阳性样本为172例, 检出率为60.14%(172/286), 轮状病毒检出率为29.37%(84/172), 诺如病毒21.67%(62/172), 构成比分别为48.83%、36.05%. 轮状病毒、诺如病毒为感染性腹泻主要致病菌(表2).

2.4 急性腹泻病发病病原学与临床多因素分析 病毒性腹泻发病季节以第二、三季度发病率占全年77.91%, 发病最高年龄组为>1岁及≤3岁组和>3岁及≤6岁组为主, 占全部人数74%, 喂养方式中母乳喂养(77.63%)及混合喂养(54.17%)所占比例较大, 从发病诱因上分析与受凉、摄入过量具有相关性. 细菌性腹泻病显示细菌组在第二、三季度发病率占全年72.22%, >3 mo及≤1岁年龄组患儿居多(17.72%), 有不洁饮食病史占比例最高(29.63%), 喂养方式以混合喂养及半流质饮食多见, 所占比例分别为15.63%、18.18%. 母亲文化程度在初中级以下组分析具有统计学意义. 受凉和摄入过多在阴性组有统计学意义, 提示阴性组发病多为饮食原因导致的胃肠功能紊乱. 另外就诊前使用抗生素与细菌性肠炎检查率下降具有相关性(表3).

3 讨论

3.1 银川地区急性腹泻病致病微生物分布情况 儿童急性腹泻病的病原菌组成因地区不同而有所不同, 近年来各地报道不同[4], 以中低收入国家为主[5]. 本研究显示本地区致病菌由病毒和细菌组成, 阳性检出率为72.73%, 其中病毒检查率达60.14%, 细菌为12.58%. 病毒致病菌由轮状病毒、杯状病毒(诺如病毒、扎如病毒)、星状病毒及肠道腺病毒组成, 检出率分别为29.34%、21.77%、4.90%、9.44%、7.34%. 细菌性致病菌有沙门氏菌、志贺氏菌、金黄色葡萄球菌、致病性大肠埃希氏菌及白色念珠菌, 检出率分别为5.24%、2.80%、2.45%、1.40%、0.70%. 混合感染检出率高达12.58%, 与欧洲部分国家报道基本一致[6]. 未检测出致病菌的样本78例(27.28%). 研究显示银川地区急性腹泻病以感染性因素居多, 其中病毒性腹泻发病率较高, 轮状病毒及诺如病毒为主[7]. 有研究称国内北方地区检出率在RV发病率在39%之间[5,8,9], NV发病率在8.9%-10.3%[9,10]. 本地区RV检出率符合北方地区发病率, 而NV发病率(21.77%)高于报道. 另外本研究显示混合感染为另一主要病因, 检出率达12.60%, 与报道基本一致[5,11].

3.2 病毒性腹泻病相关因素分析 发病因素相关性研究显示病毒性腹泻与发病季节、年龄、发病诱因及喂养方式均具有相关性, 与性别及居住面积无相关性. 发病季节以第二、三季度发病率占全年77.91%, 发病最高年龄组为>1岁

表 1 36株细菌致病菌检出率及构成比

菌种	菌株数(n)	检出率(%)	构成比(%)
沙门氏菌	15	6.15	41.67
志贺氏菌	8	3.28	22.22
金黄色葡萄球菌	7	2.87	19.44
致病性大肠埃希菌	4	1.64	11.12
白色念珠菌	2	0.82	5.55
合计	36	12.58	100.00

表 2 157株病毒致病菌检出率及构成比

病毒菌种	菌株数(n)	检出率(%)	构成比(%)
轮状病毒	84	29.37	48.83
诺如病毒	62	21.67	36.05
扎如病毒	14	4.89	8.14
星状病毒	27	9.44	15.60
肠道腺病毒	21	7.34	12.21
混合感染	35	12.58	20.35
合计	172	60.13	–

相关报道
刘志华等证明了病毒性腹泻病以轮状病毒、诺如病毒、肠道腺病毒及星状病毒发病多见, 以轮状病毒为主, 发病率与本研究基本一致. Gianvincenzo Zuccotti研究证实疫苗接种对病毒性腹泻病有积极的预防作用.

同行评价
本研究的内容有实际意义，提供了充足的有意义的信息，研究在当地区具有新颖性，研究符合伦理学要求.

表 3 急性腹泻病发病病原的多因素分析 *n*(%)

因素	*n*	细菌组	病毒组	培养阴性组	χ^2值	*P*值
n		36	172	78		
性别					0.333	0.847
男	156	21(13.46)	94(60.26)	41(26.28)		
女	130	15(11.54)	78(60)	37(28.46)		
季节					50.144	0.000
1–3月份	66	6(9.09)	49(60)	11(16.67)		
4–6月份	43	10(23.26)	21(48.84)	12(27.91)		
7–9月份	51	16(31.37)	17(33.33)	18(35.29)		
10–12月份	100	4(4.00)	85(85)	11(11)		
年龄					35.352	0.000
0–3 mo	17	3(17.65)	3(17.65)	11(64.71)		
>3 mo及≤1岁	86	14(17.72)	55(69.62)	10(12.66)		
>1岁及≤3岁	75	13(16.25)	59(73.75)	8(10)		
>3岁及≤6岁	71	6(12.00)	37(74.00)	7(14)		
>6岁及<12岁	37	3(11.11)	18(66.67)	6(22.22)		
抗生素					10.234	0.006
使用	158	12(7.59)	95(60.13)	51(32.28)		
未使用	128	24(18.75)	77(60.16)	27(21.09)		
母亲文化程度					14.148	0.007
初中及以下	94	21(22.58)	51(53.76)	22(23.66)		
高中、职中、中专	102	9(8.82)	63(61.76)	30(29.41)		
大专、本科及以上	90	5(5.56)	59(65.56)	26(28.89)		
发病诱因					35.938	0.000
受凉	115	5(4.35)	76(66.09)	34(29.57)		
摄入过量	71	7(9.86)	34(47.89)	30(42.25)		
油腻食物	46	8(17.39)	29(63.04)	9(19.57)		
不洁饮食	54	16(29.63)	33(61.11)	5(9.26)		
喂养方式					16.287	0.012
母乳喂养	76	5(6.58)	59(77.63)	12(15.79)		
混合喂养	96	15(15.63)	52(54.17)	29(30.21)		
半流质饮食	66	12(18.18)	32(48.48)	22(33.33)		
普食	48	4(8.33)	29(60.42)	15(31.25)		
居住面积(m^2)					1.591	0.953
80以下	74	12(16.44)	41(56.16)	20(27.40)		
>80及≤110	83	10(12.20)	48(58.54)	24(29.27)		
>110及≤130	69	8(11.76)	41(60.29)	19(27.94)		
130以上	60	6(10.34)	37(63.79)	15(25.86)		

及≤3岁组和>3岁及≤6岁组为主, 占全部人数74%, 喂养方式中母乳喂养(77.63%)及混合喂养(54.17%)所占比例较大, 考虑1-3岁多以这两种方式喂养为主, 从发病诱因上分析与受凉、摄入过量具有相关性. 本研究显示轮状病毒及诺如病毒发病以秋冬季为主, 发病年龄<6岁年龄段为主, 我区病毒性肠炎发病率及流行特点基本与报道一致[5,12-14]. 总体符合温带地区轮状病毒及杯状病毒发病季节特点. 我区地处西北, 温度变化较大, 降温速度及程度均较快. 而我区高发期持续时间较短, 考虑与我区冬季室内集体供暖、室内外温差较大, 空气较干燥具有相关性. 病毒性肠炎无特效治疗, 抗生素治疗无效, 主要给予对症处理, 注意保暖及合理饮食. 目前有资料显示[11]接种RV活疫苗是预防和减低发病率有效手段, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对RV疫苗使用指南已经指出可减低发病率[15]. 发达国家已开始使用. 目前我国有部分地区[16]已开始使用并取得较好效果.

3.3 细菌性腹泻病的相关因素分析 通过对急性腹泻病发病相关因素研究发现细菌性腹泻病与发病季节、年龄、母亲文化程度及不洁饮食病史具有相关性, 与性别及居住面积无相关性. 结果显示细菌组在第二、三季度发病率占全年72.22%, >3 mo及≤1岁年龄组患儿居多(17.72%), 有不洁饮食病史占比例最高(29.63%), 喂养方式以混合喂养及半流质饮食多见, 所占比例分别为15.63%、18.18%. 母亲文化程度在初中级以下组分析具有统计学意义. 本研究共检出细菌36例, 检出率为12.59%, 以沙门氏菌为主(5.24%). 夏季多发, 婴幼儿多见. 分析我区发病特点可以看出, 首先, 夏季多发, 以沙门氏菌为主. 细菌总检出率明显低于上海、北京、广州[17,18], 北京、西安以志贺氏菌为主, 广州以致病性大肠杆菌为主, 上海地区以沙门氏菌为主, 与我区相符. 沙门氏发病较高, 近年有报道证实其发病率逐年升高的趋势[19], 考虑与本地区2012、2013年温度进行性增高致沙门氏菌活性增高, 另外其发病多见于婴幼儿, 与奶制品易变质有关. 致病性大肠埃希氏菌发病率为1.40%明显低于其他致病菌, 可能存在漏诊, 推测原因可能是: (1)致泻性大肠埃希菌和普通大肠埃希菌在培养平板上难以区别; (2)致泻性大肠埃希菌鉴定需要一定的实验室条件, 包括人力和特殊血清, 如果是有分子生物学方法还需要一定设备.

3.4 检测阴性组相关因素分析 受凉和摄入过多在阴性组有统计学意义, 提示阴性组发病多为饮食原因导致的胃肠功能紊乱. 另外就诊前使用抗生素与细菌性肠炎检查率下降具有相关性.

总之, 我区儿童感染性腹泻病致病菌以病毒感染为主, 考虑与婴幼儿免疫功能低下, 生长发育较迅速, 摄取较多. 奶制品易变质相关. 从病原学相关因素分析腹泻病与发病年龄、季节、诱因、母亲文化程度有相关性, 与性别及居住面积无关. 提示临床及时完善病原学检查项目, 合理使用抗生素, 注意合理喂养及保温护理. 建议社区卫生服务部门开展疫苗接种工作的普及.

4 参考文献

1 孙梅, 宁伟伟. 儿童腹泻病病原学研究进展. 实用儿科临床杂志 2010; 25: 1453-1455
2 王卫平, 毛萌, 李延玉, 申昆玲, 常立文. 儿科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013
3 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程. 第2版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 472-475
4 Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-1987 [PMID: 20466419]
5 Fischer Walker CL, Black RE. Rotavirus vaccine and diarrhea mortality: quantifying regional variation in effect size. *BMC Public Health* 2011; 11 Suppl 3: S16 [PMID: 21501433 DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S16]
6 Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, Leveque N, Andreoletti L. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1943-1946 [PMID: 20305010 DOI: 10.1128/JCM.02181-09]
7 刘志华, 龚四堂, 钟家禹, 王长兵, 朱冰, 何婉儿. 婴幼儿病毒性腹泻985例粪便标本分析研究. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 618-621
8 Xu J, Yang Y, Sun J, Ding Y. Molecular epidemiology of norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Shanghai, China, 2001-2005. *J Med Virol* 2009; 81: 1826-1830 [PMID: 19697410 DOI: 10.1002/jmv.21569]
9 Sdiri-Loulizi K, Hassine M, Gharbi-Khelifi H, Aouni Z, Chouchane S, Sakly N, Neji-Guédiche M, Pothier P, Ambert-Balay K, Aouni M. Molecular detection of genogroup I sapovirus in Tunisian children suffering from acute gastroenteritis. *Virus Genes* 2011; 43: 6-12 [PMID: 21461589]
10 Guo L, Song J, Xu X, Ren L, Li J, Zhou H, Wang M, Qu J, Wang J, Hung T. Genetic analysis of norovirus in children affected with acute gastroenteritis in Beijing, 2004-2007. *J Clin Virol* 2009; 44: 94-98 [PMID: 19062336]
11 Jin Y, Cheng WX, Yang XM, Jin M, Zhang Q, Xu ZQ, Yu JM, Zhu L, Yang SH, Liu N, Cui SX, Fang ZY, Duan ZJ. Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *J Clin Virol* 2009; 44: 238-241 [PMID: 19201258 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.12.010]
12 Zeng M, Chen J, Gong ST, Xu XH, Zhu CM, Zhu QR. [Epidemiological surveillance of norovirus and rotavirus diarrhea among outpatient children in five metropolitan cities]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2010; 48: 564-570 [PMID: 21055297]
13 Kittigul L, Pombubpa K, Taweekate Y, Yeephoo T, Khamrin P, Ushijima H. Molecular characterization of rotaviruses, noroviruses, sapovirus, and adenoviruses in patients with acute gastroenteritis in Thailand. *J Med Virol* 2009; 81: 345-353 [PMID: 19107961 DOI: 10.1002/jmv.21380]
14 Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D, Romanò L, Bottone R, Mantegazza C, Giacchino R, Besana R, Ricciardi G, Sterpa A, Altamura N, Andreotti M, Montrasio G, Macchi L, Pavan A, Paladini S, Zanetti A, Radaelli G. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 218 [PMID: 20649961 DOI: 10.1186/1471-2334-10-218]

15 Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH, Cortes JE, Lopman BA, Patel MM, Gentsch JR, Parashar UD. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S56-S60 [PMID: 21183842 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fefdc0]
16 包增兰, 黄明春, 梁冰, 谭峰云, 庞智东, 汤华波, 宋春芳. 南宁地区2008-2011年婴幼儿轮状病毒腹泻与流行病学. 中国妇幼保健 2013; 28: 3641-3643
17 于国慧, 董方, 甄景慧, 刘锡清, 许宏, 宋文琪, 徐樨巍. 北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析. 临床儿科杂志 2010; 28: 535-538
18 康春华, 赵炜. 1023例儿童感染病病原学分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 990-991
19 Su LH, Chiu CH. Salmonella: clinical importance and evolution of nomenclature. *Chang Gung Med J* 2007; 30: 210-219 [PMID: 17760271]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2981

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2981-2984
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用

柯海燕, 钱 颖

柯海燕, 杭州市临安人民医院儿内科 浙江省杭州市 311300
钱颖, 金华市人民医院儿内科 浙江省金华市 321000
柯海燕, 主治医师, 主要从事儿内科方面研究.
作者贡献分布: 此文主要由柯海燕完成; 研究过程由柯海燕与钱颖完成; 试剂提供和数据分析由柯海燕与钱颖完成; 本论文写作由柯海燕完成.
通讯作者: 柯海燕, 主治医师, 311300, 浙江省杭州市衣锦街548号, 杭州市临安人民医院儿内科. khyanke@126.com
电话: 0571-63732608
收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-05-20
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia

Hai-Yan Ke, Ying Qian

Hai-Yan Ke, Department of Pediatrics, Ling'an People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311300, Zhejiang Province, China
Ying Qian, Department of Pediatrics, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Hai-Yan Ke, Attending Physician, Department of Pediatrics, Ling'an People's Hospital of Hangzhou City, 548 Yijin Street, Hangzhou 311300, Zhejiang Province, China. khyanke@126.com
Received: 2015-04-22 Revised: 2015-05-20
Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of Mamiai in the prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia.

METHODS: One hundred and eight children with pneumonia treated at Ling'an People's Hospital from January 2013 to January 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 54 cases in each group. The control group was given symptomatic treatment (*e.g.*, antibiotic therapy), and the observation group was additionally given Mamiai on the basis of symptomatic treatment. The total duration of diarrhea, time to diarrhea control, hospitalization time, and the incidences of abdominal pain, diarrhea, tenderness, loss of appetite, dehydration, and abnormal bowel sounds were compared for the two groups.

RESULTS: The total duration of diarrhea, time to diarrhea control, and hospitalization time were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidences of abdominal pain, diarrhea, tenderness, loss of appetite, dehydration, and abnormal bowel sounds were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Mamiai can better prevent childhood diarrhea secondary to pneumonia, reduce hospitalization time and duration, and has high security.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mamiai; Children; Pneumonia; Diarrhea

Ke HY, Qian Y. Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2981-2984 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2981.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2981

摘要

目的: 探究妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效.

背景资料
临床中常给予肺炎患儿抗生素治疗, 但是抗生素治疗后常常会造成患儿体内菌群失调, 进而造成患儿发生继发性腹泻. 因此如何预防儿童肺炎继发性腹泻的发生是临床研究的重点.

同行评议者
崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

相关报道
给予肺炎患儿妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的发生在临床中已经有部分的报道, 通常认为妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 缩短肺炎患儿的住院时间. 而本研究中妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防情况进行分析, 并与未使用妈咪爱的肺炎患儿的继发性腹泻情况进行对比.

方法: 选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 采用随机数表法将108例患儿分为观察组和对照组, 各54例. 给予对照组患儿抗炎等支持对症治疗, 给予观察组患儿抗炎治疗联合妈咪爱治疗. 对比两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间, 并比较两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率.

结果: 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿(P<0.05). 观察组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照组患儿(P<0.05).

结论: 使用妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 能够减少住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 妈咪爱; 儿童; 肺炎; 腹泻

核心提示: 妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防效果显著优于仅进行常规抗炎治疗的患儿, 能够减少患儿的住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用.

柯海燕, 钱颖. 抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2981-2984
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2981.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2981

0 引言

肺炎是儿童常见的疾病, 严重影响了儿童的健康, 约52.9%的肺炎儿童在发生肺炎的期间会继发腹泻[1,2]. 妈咪爱是一种能够调整肠道菌群, 补充正常生理性细菌的活性菌冲剂, 是一种常用的治疗与抗生素相关腹泻的药物[3,4]. 因此本文选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 对妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效进行了观察. 现分析报告如下.

应用要点
本研究中从临床实际的角度出发, 探讨妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防情况, 进一步说明妈咪爱预防肺炎患儿继发性腹泻的优越性, 其效果明显.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象. 其中男63例, 女45例. 年龄为1-24 mo, 平均年龄为5.2 mo±1.4 mo. 病程为1-3 d, 平均病程为1.6 d±0.5 d. 采用随机数表法将108例患儿分为观察组和对照组, 各54例. 观察组患儿男31例, 女23例. 年龄为1-24 mo, 平均年龄为5.4 mo±1.3 mo, 病程为1-3 d, 平均病程为1.1 d±0.4 d. 对照组患儿男32例, 女22例. 病程为1-3 d, 平均病程为1.4 d±0.6 d. 两组患儿的年龄、性别、病程差异无统计学意义(P>0.05). 具有可比性. 纳入标准: (1)经临床诊断为肺炎患儿[5]; (2)年龄不超过2岁的患儿; (3)病程不超过3 d的患儿. 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并严重的心、肾功能障碍的患儿; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病的患儿. 妈咪爱(产品名称: 枯草杆菌二联活菌颗粒, 生产厂家: 北京韩美药品有限公司, 生产批号: 国药准字S20020037).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患儿均根据药敏试验和临床经验给予患儿β-内酰胺类、敏感的抗生素和大环内酯类抗生素进行支持治疗. 观察组患儿在上述治疗的基础上口服妈咪爱进行治疗. 若患儿<1岁, 给予患儿半袋妈咪爱, 2次/d; 若患儿1-2岁, 给予患儿1袋妈咪爱, 2次/d. 服药需在餐后或餐中用温开水送服, 用药时间需>72 h.

1.2.2 观察指标: 对比两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间, 并比较两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率. 腹痛判断: 可见儿童疼痛难忍, 面色发青或发白, 甚至恶心呕吐, 还可听到“咕噜咕噜”的肠鸣音. 压痛判断: 如果患儿疼痛持续时间较长, 用手按压时可见患儿有明显的腹痛表现, 甚至惧怕触摸.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析. 两组计数结果比较采用t检验, 计量结果比较用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间比较 研究结果显示, 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率比较 研究结果显示, 观察组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照

表 1　两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间比较 (n = 54, d)

分组	腹泻总病程	止泻时间	住院时间
观察组	3.69 ± 1.64	2.25 ± 0.65	6.57 ± 1.65
对照组	7.65 ± 2.28	5.34 ± 1.37	9.64 ± 1.78
t值	2.419	2.319	2.263
P值	0.018	0.025	0.039

表 2　两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率比较 [n = 54, n(%)]

分组	腹痛	腹泻	肠鸣音异常	脱水	压痛	食欲不振
观察组	3(5.5)	6(11.1)	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	35(64.8)
对照组	21(38.9)	28(51.8)	13(24.1)	10(19.5)	9(16.6)	47(87.0)
χ^2值	5.385	9.353	8.148	5.492	8.735	7.963
P值	0.042	0.019	0.029	0.041	0.022	0.035

名词解释

微生物制剂：微生物制剂是一种由促进微生物生长的物质或者正常微生物制成的微生物制剂. 能够补充肠道内的有益菌, 并在肠黏膜上形成一层膜菌群, 对患者体内的屏障功能进行保护. 对肠道内有害细菌的生长进行抑制, 并阻止病菌的繁殖和进入, 对肠道的菌群进行调节. 促进糖类的发酵, 使其产生乳酸和醋酸, 并促进肠道的蠕动, 促进多种生物酶和维生素的合成, 激活机体的平衡作用, 增强免疫力.

组患儿, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

肺炎是常见的小儿疾病. 临床中多采用抗生素对儿童肺炎进行治疗, 但是给予肺炎患儿抗生素治疗后常常会造成患儿体内菌群失调, 进而造成继发性腹泻[6,7]. 随着儿童肺炎发病率的增加, 近年来儿童肺炎继发性腹泻的发病率也显著增加, 导致患儿的住院时间增长, 严重者还会造成肺炎迁延不愈[8,9]. 临床中多采用微生态制剂对急慢性腹泻进行治疗, 但是微生态制剂是否能够应用到对儿童肺炎继发性腹泻的治疗中尚不明确[10]. 因此本文选取2013-01/2015-01我院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 对妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效进行了观察.

通常1-24 mo儿童的免疫系统尚不完善, 当其机体被外界刺激后很容易诱发儿童肺炎, 同时对于儿童肺炎继发性腹泻患儿来说, 由于儿童的胃肠道也未发育完善, 其内含有较少的酸, 因此胃肠道内部的消化酶数量较少, 当外部环境发生变化后会对儿童的胃肠道造成负担[11]. 因而在对儿童肺炎患儿给予抗生素治疗后, 会造成其体内的双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌数量显著降低, 进而使肠杆菌在菌群中所占的比例也显著升高, 造成儿童机体内出现菌群失调的现象, 进而发生肺炎继发性腹泻[12]. 本研究结果显示, 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义(P<0.05). 这是由于妈咪爱是一种主要成分为肠球菌和枯草杆菌的复方制剂, 其成分中含有微量元素和维生素, 能够有效缓解患儿体内的菌群失调现象, 并且对致病菌的数量进行控制, 促使患儿体内达到微生态的平衡作用[13]. 患儿在口服妈咪爱后, 其主要成分肠球菌和枯草杆菌会在患儿的肠道内定居并且大量繁殖, 对致病菌的繁殖进行抑制. 同时肠球菌能够促进患儿的胃肠道分泌促肠蠕动素, 增强肠道的蠕动, 对肠道内大量繁殖的有害病菌的繁殖产生抑制作用[14]. 枯草杆菌能够促进患儿机体分泌出大量的消化酶, 对患儿机体的蛋白质、脂肪和碳水化合物等发挥消化作用. 因此在本文的研究中观察组患儿在服用了妈咪爱后能够改善机体内益生菌的比例, 对有害细菌的生长产生抑制作用, 并且调节机体内的生态平衡, 促进肠黏膜成熟, 有效预防儿童肺炎继发性腹泻的发生[15].

总之, 使用妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 能够减少住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用.

4 参考文献

1 Oostenbrink R, Thompson M, Lakhanpaul M, Steyerberg EW, Coad N, Moll HA. Children with fever and cough at emergency care: diagnostic accuracy of a clinical model to identify children at low risk of pneumonia. *Eur J Emerg Med* 2013;

同行评价

本研究出发点新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义. 同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强, 内容具有临床价值.

20: 273-280 [PMID: 22868746 DOI: 10.1097/MEJ.0b013e32835771fd]

2 陈珍英, 强立. 妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1199-1200

3 郑锌, 霍秀玲. 妈咪爱联用复方胃蛋白酶散预防小儿支气管肺炎继发性腹泻的疗效. 海南医学 2013; 24: 247-248

4 庞铭兴. 妈咪爱在治疗小儿肺炎继发腹泻中的疗效观察. 临床合理用药杂志 2013; 6: 55-56

5 刘明, 程均, 罗勤. 微生态制剂对婴幼儿肺炎继发腹泻的保护作用及其影响因素. 实用中西医结合临床 2011; 11: 10-12

6 Young M, Wolfheim C, Marsh DR, Hammamy D. World Health Organization/United Nations Children's Fund joint statement on integrated community case management: an equity-focused strategy to improve access to essential treatment services for children. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 6-10 [PMID: 23136272 DOI: 10.4269/ajtmh.2012.12-0221]

7 黎清交, 刘劲松, 曾长剑. 乳酸菌片联合复方胃蛋白酶散治疗小儿肺炎继发性腹泻疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 1595-1596

8 丽萍, 范州, 詹丽, 谢燕. 锌制剂联合微生态制剂对婴幼儿肺炎病程及继发腹泻的影响. 中国药业 2011; 20: 68-69

9 胡迎春. 妈咪爱预防儿童阿奇霉素胃肠道反应观察. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊 2013; 10: 44-45

10 王波. 妈咪爱治疗婴幼儿便秘临床疗效观察. 中国妇幼保健 2014; 29: 480-481

11 王莺, 马燕, 陈琳琳. 儿泻停联合妈咪爱治疗轮状病毒性肠炎的疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志 2012; 15: 1552

12 罗佳, 陈琪玮, 曲华, 任玲. 葡萄糖酸锌治疗支气管肺炎继发腹泻临床意义. 中国全科医学 2012; 15: 1748-1749

13 王艳丽, 王莹, 陆晓霞, 陈鹏, 胡艳, 陈和斌. 布拉氏酵母菌在儿童抗生素相关性腹泻中的应用. 实用儿科临床杂志 2012; 27: 1537-1539

14 赵鲜. 妈咪爱改善小儿肺炎恢复期腹泻症状的临床观察. 中国中医药咨讯 2011; 3: 204-205

15 谢雅茹, 崔燕, 陈亚梅, 王燕. 妈咪爱对预防新生儿肺炎抗生素相关性腹泻的干预作用. 中国临床研究 2013; 26: 472-473

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2985

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2985-2988
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响

高建国, 于 淼, 姜海军, 杜建青

高建国, 姜海军, 杜建青, 承德医学院附属医院外二科 河北省承德市 067000
于淼, 承德市第五医院消化科 河北省承德市 067000
高建国, 主治医师, 主要从事普通外科, 血管外科方面研究.
作者贡献分布: 此文主要由高建国完成; 研究过程由高建国、于淼、姜海军及杜建青完成; 试剂提供和数据分析由高建国与于淼完成; 本论文写作由高建国完成.
通讯作者: 高建国, 主治医师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院外二科.
gjgymgyq@sohu.com
电话: 0314-2279596
收稿日期: 2015-04-14 修回日期: 2015-04-29
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction

Jian-Guo Gao, Miao Yu, Hai-Jun Jiang, Jian-Qing Du

Jian-Guo Gao, Hai-Jun Jiang, Jian-Qing Du, Department of Surgery II, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Miao Yu, Department of Gastroenterology, the Fifth Hospital of Chengde City, Chengde 067000, Hebei Province, China
Correspondence to: Jian-Guo Gao, Attending Physician, Department of Surgery II, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. gjgymgyq@sohu.com
Received: 2015-04-14 Revised: 2015-04-29
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction.

METHODS: From January 2008 to January 2011, 108 patients with acute obstructing colorectal cancer underwent surgical treatment at Chengde Medical College Hospital. Postoperative complications and perioperative death were recorded.

RESULTS: The postoperative complication rate was 12.93%. The complication rate was 7.39% for one-stage resection, 3.70% for one-stage colostomy surgery, and 0.92% for simple colostomy surgery and bypass surgery, which differed significantly between the groups ($P < 0.05$). A total of five patients died, with a mortality rate of 4.61%. The mortality rate was 1.85% for one-stage resection, 0.92% for one-stage colostomy surgery, and 0.92% for simple colostomy surgery and bypass surgery, which did not differ significantly between the groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Surgical treatment of patients with acute obstructing colorectal cancer has good clinical efficacy. Clinicians should select the appropriate surgical approach and strengthen the perioperative care in order to reduce the incidence of postoperative complications and mortality.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Acute intestinal obstruction; Surgery

Gao JG, Yu M, Jiang HJ, Du JQ. Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2985-2988 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2985.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2985

背景资料
结直肠癌合并急性肠梗阻在临床中常常采取手术治疗, 而术后的并发症发生率较高, 且围手术期的生存率也较低. 采取何种方式能够降低术后并发症发生率和提高围手术期的生存率是临床研究的重点.

同行评议者
何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

相关报道
结直肠癌合并急性肠梗阻的外科手术治疗在临床中已经有部分的报道, 这种治疗方法操作简单, 且能够较好的控制肿瘤, 具有较好的临床疗效. 而本研究对不同手术方案的术后并发症发生率和围手术期生存率进行了分析.

摘要

目的: 探究外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻的疗效.

方法: 选取2008-01/2011-01承德医学院附属医院收治的结直肠癌合并急性肠梗阻患者108例为研究对象, 给予所有患者外科手术治疗. 观察患者术后并发症情况和围手术期死亡情况.

结果: 108例患者经外科手术治疗后并发症发生率为12.93%. 其中一期切除手术的并发症发生率为7.39%, 一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%. 比较各组间差异具有统计学意义(P<0.05). 108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%. 其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%. 比较各组间差异不具有统计学意义(P>0.05).

结论: 结直肠癌合并急性肠梗阻患者采用外科手术治疗具有较好的临床疗效, 但是应当选择适当的手术方式, 加强患者围手术期的护理, 尽量降低术后并发症的发生率和围手术期的死亡率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 急性肠梗阻; 外科手术

核心提示: 采用不同的手术方案治疗结直肠癌合并急性肠梗阻患者, 能够降低患者术后并发症发生率, 值得临床中应用.

高建国, 于淼, 姜海军, 杜建青. 适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2985-2988 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2985.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2985

创新盘点
临床中对于结直肠癌合并急性肠梗阻的外科手术治疗的可行性与效果进行分析, 主要是从患者的术后并发症发生率和围手术期生存率方面进行探究, 其观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用.

0 引言

结直肠癌是居于恶性肿瘤第5位的常见消化系肿瘤, 随着经济水平和生活水平的不断提高, 我国结直肠癌的发病率显著增高[1]. 由于结直肠癌患者肠内肿瘤不断变大造成患者肠腔空间不断缩小, 阻碍了肠内容物的通过, 导致患者形成急性肠梗阻[2]. 患者发生结直肠癌合并肠梗阻后造成回盲瓣至肿瘤梗阻部位形成闭合性肠袢, 同时由于患者肠存在粪块和局部炎性水肿, 患者极易形成闭袢性肠梗阻, 严重影响了患者的生活质量[3]. 随着医学技术的不断发展, 临床上多采用外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻[4], 因此本文选取2013-01/2014-01承德医学院附属医院接受治疗的108例结直肠癌合并急性肠梗阻患者为研究对象, 对外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻的疗效进行了探究. 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2011-01承德医学院附属医院收治的结直肠癌合并急性肠梗阻患者108例为研究对象, 其中男性患者66例, 女性患者42例, 患者的年龄为32-77岁, 平均年龄为56.65岁±4.45岁. 患者结直肠癌的位置和分期如表1.

纳入标准: (1)经临床诊断为结直肠癌合并急性肠梗阻患者[5]; (2)符合外科手术治疗的适应证; (3)术前未发生远处转移的患者; (4)已经签署知情书并自愿参加本项研究者.

排除标准: (1)不符合临床中急性肠梗阻的诊断标准; (2)有手术禁忌证的患者; (3)不同意此次的临床研究对象.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 108例患者均采用外科手术治疗. (1)术前准备: 结直肠癌合并不完全性肠梗阻患者需要进行胃肠减压, 并给予患者多次低压洗肠, 直至患者梗阻缓解后给予患者口服抗生素, 然后进行一期切除; (2)一期切除吻合术: 对患者进行全身麻醉后进行常规开腹, 开腹后对腹内病变情况进行检查, 根据患者肿瘤侵犯的情况对原发肿瘤和其周边区域内的系膜淋巴结和大肠进行根治性的切除, 然后重建肠道. 将左半结肠的肿瘤切除后在近端结肠部位内的肠内容物排空. 切除阑尾后在阑尾残端插入Foley导尿管至盲肠部位, 使用气囊进行充气后进行缝合. 使用5000-6000 mL的温生理盐水对全结肠进行灌洗, 当肠内流出清亮液体时注入含有24万U庆大霉素和250 mL甲硝唑的生理盐水进行冲洗. 灌洗结束后缝合将导管拔出并缝合阑尾残端. 完成肠管吻合后使用温蒸馏水对腹腔进行冲洗, 然后将硅胶多空引流管置于吻合口处. 使用碘伏对手术切口、皮下组织和肌层进行消毒后关闭腹部. 若一期手术未能将所有肿瘤切除则进行近端结肠造瘘.

表 1　108例患者结直肠癌的位置和分期 *n*(%)

位置	*n*	Duke's分期			
		A期	B期	C期	D期
升结肠	21	0(0.00)	7(6.48)	7(6.48)	7(6.48)
结肠肝曲	21	0(0.00)	14(12.96)	0(0.00)	7(6.48)
横结肠	10	10(9.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
乙状结肠	42	14(12.96)	28(25.92)	0(0.00)	0(0.00)
结肠	14	0(0.00)	0(0.00)	7(6.48)	7(6.48)

应用要点
本研究从临床实际的角度出发, 探讨结直肠癌合并急性肠梗阻外科手术治疗的临床疗效, 进一步阐述外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻的优越性, 其操作也简单, 效果明显.

1.2.2 观察指标: 观察患者术后并发症情况和围手术期死亡情况.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析. 两组计量结果比较用χ^2检验, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 108例患者术后的并发症情况 108例患者经外科手术治疗后共有14例患者出现并发症, 并发症发生率为12.93%. 其中包括10例伤口感染, 2例吻合口漏, 1例腹腔感染, 1例呼吸衰竭. 其中一期切除手术的并发症发生率为7.39%, 一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%. 比较各组间差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.2 108例患者围手术期死亡情况 108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%. 其中3例患者死于多器官功能障碍综合征、感染中毒性休克, 2例患者死于严重肺部呼吸导致的呼吸衰竭. 其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%. 比较各组间差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

结直肠癌是一种位于大肠黏膜上皮的恶性肿瘤, 是一种常见的消化系恶性肿瘤, 随着大肠内肿瘤的不断增大, 患者肠腔越来越狭窄, 会导致患者发生机械性肠梗阻[6]. 但是造成患者发生肿瘤性急性肠梗阻的原因并不全是因为肿瘤增堵塞肠腔所致, 其也会受到肠腔局部炎性水肿或者对肠道使用甘露醇等的影响[7]. 结直肠癌合并急性肠梗阻患者的身体状况相对较长, 患病时间长, 通常患者年龄较大[8]. 其临床症状主要表现为腹痛、腹胀、肛门停止排气排便和呕吐等. 临床上常采用外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻[9].

结直肠癌合并急性肠梗阻患者体内有大量细菌增长, 电解质严重紊乱, 随着时间的推移会导致肠壁变薄造成肠穿孔, 进而引起毒血症和腹膜炎, 逐渐发展为脏器衰竭和中毒性休克, 严重者会导致患者死亡[10]. 且结直肠癌合并急性肠梗阻患者通常年龄较大, 许多患者合并多种疾病[11]. 本文研究结果显示, 108例患者经外科手术治疗后共有14例患者出现并发症, 并发症发生率为12.93%. 一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%. 比较各组间差异具有统计学意义($P<0.05$). 108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%. 其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%. 比较各组间差异不具有统计学意义($P>0.05$). 这说明患者的并发症发生率和围手术期死亡率与其手术的选择有一定的相关性. 因此在对患者进行外科手术治疗前, 一定要准确掌握患者的一般资料和病情, 为患者选择最适合的手术方式[12]. 通常情况下给予患者右半结肠切除、一期回肠横结肠吻合术进行治疗. 若患者不符合上述手术方式的适应证, 可以在给予患者胃肠外营养支持和抗生素的条件下, 为患者进行左半结肠和直肠癌并肠梗阻、一期切除吻合手术[13]. 同时在临床实践中我们发现, 降低术后并发症和围手术期死亡率的关键在于预防吻合口漏, 可以采取一些几种措施: (1)术前为患者进行快速有效的准备, 并给以足够的抗菌药物; (2)术中对近端肠管进行彻底减压, 将肠内容物清除干净, 并使用生理盐水边挤压边冲洗. 确保手术过程

名词解释
甘露醇: 一种溶解吸热且有甜味的己六醇, 是一种高渗性的组织脱水剂, 广泛应用于对急性肾衰的预防, 脑水肿和青光眼的治疗中, 并可以加速药物和毒物由肾脏的排泄速度.

同行评价
本研究论文书写规范, 统计合理, 结果有一定指导意义.

表 2　108例患者术后的并发症情况 *n*(%)

手术方式	*n*	腹腔感染	伤口感染	肺部感染	心脑血管并发症	深静脉血栓形成	吻合口漏	总计
一期切除吻合	64	1(0.92)	4(3.70)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	2(1.85)	8(7.39)
一期切除造瘘	27	0(0.00)	4(3.70)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(3.70)
单纯结肠造瘘	7	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
短路手术	10	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
总计	108	1(0.92)	10(9.25)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	2(1.85)	14(12.93)

表 3　108例患者围手术期死亡情况 *n*(%)

手术方式	*n*	心脑血管并发症	感染中毒性休克	多器官功能障碍综合征	呼吸衰竭	总计
一期切除吻合	64	0(0.00)	0(0.00)	2(1.85)	0(0.00)	2(1.85)
一期切除造瘘	27	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
单纯结肠造瘘	7	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)	1(0.92)
短路手术	10	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	1(0.92)

中的无菌环境[14]; (3)确保有良好的吻合技术, 保证肠吻合无张力, 确保系膜边缘血运正常, 将黏膜完整对合, 符合口正、上空、下通的条件; (4)防止引流无不能压迫吻合口; (5)术后及时对患者进行扩肛和排气, 帮助患者恢复肠蠕动; (6)加强术后的营养支持[15].

总之, 给予结直肠癌合并急性肠梗阻患者外科手术治疗具有较好的临床疗效, 但是应当根据患者的自身条件选择适当的手术方式, 并加强对患者围手术期的护理, 尽量降低术后并发症的发生率和围手术期的死亡率.

4　参考文献

1 Kitahara CM, Berndt SI, de González AB, Coleman HG, Schoen RE, Hayes RB, Huang WY. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2450-2459 [PMID: 23715565 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4691]
2 潘清文, 郑广阳, 叶永生, 陈哲, 梁志伟. Ⅰ期切除吻合术在左半结直肠癌合并急性肠梗阻患者中的应用效果. 实用医学杂志 2012; 28: 2375-2376
3 苏英锋, 马宝庆, 刘新民. 手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻156例临床分析. 山东医药 2012; 52: 59-61
4 高洪亮, 俞林. 结直肠癌合并急性肠梗阻的外科治疗. 中国中西医结合外科杂志 2014; 20: 408-410
5 王慧军. 结直肠癌并发急性肠梗阻的外科临床治疗研究. 中国现代药物应用 2014; 8: 52-53
6 Garre P, Martín L, Bando I, Tosar A, Llovet P, Sanz J, Romero A, de la Hoya M, Díaz-Rubio E, Caldés T. Cancer risk and overall survival in mismatch repair proficient hereditary non-polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome and sporadic colorectal cancer. *Fam Cancer* 2014; 13: 109-119 [PMID: 24061861 DOI: 10.1007/s10689-013-9683-2]
7 金伟勋, 邓卓超, 姜小康. 左半结肠直肠癌合并急性肠梗阻Ⅰ期切除吻合的临床分析. 河南外科学杂志 2013; 19: 25-26
8 易伟光, 付晏, 张丽, 赵凯. 老年性结直肠癌并急性肠梗阻的诊断和外科治疗. 中国医学创新 2012; 9: 142-143
9 吴登东. 结直肠癌并急性肠梗阻发病风险及预后的关联分析. 临床医学 2014; 34: 60-61
10 陈晋湘, 陈子华. 左半结直肠癌并急性肠梗阻的外科治疗及预后分析. 中南大学学报(医学版) 2009; 34: 335-339
11 许长录, 杨晓龙, 鞠雷, 王尧. 结直肠癌并急性肠梗阻心率变化与手术时机的选择. 中国误诊学杂志 2012; 12: 4210
12 黄海宁, 陈润华. 老年人结直肠癌合并急性肠梗阻57例外科治疗体会. 当代医学 2014; 20: 29, 30
13 许哲, 刘宇虎, 王珍, 刘桂莲. 金属支架在结直肠癌合并急性肠梗阻治疗中的应用. 海南医学 2014; 25: 1812-1813
14 黎堃. 老年结直肠癌合并急性肠梗阻行Ⅰ期切除吻合21例分析. 江西医药 2014; 49: 41-42
15 赵端仪, 岳奇俊, 林松. 结直肠癌并发急性肠梗阻一期根治的临床观察. 临床外科杂志 2013; 21: 267-268

编辑: 韦元涛　电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2989

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2989-2995
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响

龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张 轶, 张锡鹏, 赵 岳

龚兵艳, 臧小英, 赵岳, 天津医科大学护理学院 天津市 300070
马红梅, 南开大学人民医院护理部 天津市 300191
张轶, 张锡鹏, 南开大学人民医院肛肠科 天津市 300191
龚兵艳, 在读硕士, 主要从事护理的相关研究.
作者贡献分布: 此课题由龚兵艳、赵岳及臧小英设计; 研究过程由龚兵艳、张轶及张锡鹏操作完成; 数据分析由龚兵艳、赵岳及马红梅完成; 本论文写作由龚兵艳完成.
通讯作者: 赵岳, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理学院. yuezhao35@hotmail.com
电话: 022-83336901 传真: 022-83336900
收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-07
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation

Bing-Yan Gong, Hong-Mei Ma, Xiao-Ying Zang, Yi Zhang, Xi-Peng Zhang, Yue Zhao

Bing-Yan Gong, Xiao-Ying Zang, Yue Zhao, School of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Hong-Mei Ma, Department of Nursing, People's Hospital of Nankai University, Tianjin 300191, China
Yi Zhang, Xi-Peng Zhang, Department of Colorectal Surgery, People's Hospital of Nankai University, Tianjin 300191, China
Correspondence to: Yue Zhao, Professor, School of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. yuezhao35@hotmail.com
Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-07
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore the effect of cranial electrotherapy stimulation (CES) combined with biofeedback therapy (BFT) on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation (FC).

METHODS: A total of 126 subjects with FC were included and divided into either a control group (n = 62) or an experimental group (n = 64). The control group was given BFT alone, and the experimental group received CES combined with BFT. The clinical symptom score was recorded, and the 36-Item Short Form-36 Health Survey (SF-36) was used to assess the quality of life.

RESULTS: After treatment, the experimental group revealed a much more significant decrease in overall symptom score and scores of difficult defecation and sensation of incomplete evacuation compared to the control group (P < 0.05). In the experimental group, the total effective rate was 43.65%, significantly higher than 36.51% in the control group (P < 0.05). The subcategories of SF-36 including general health perceptions, physical functioning, emotional role functioning, bodily pain, vitality and mental health in the experimental group displayed a significant increase compared with the control group after treatment (P < 0.05).

CONCLUSION: CES combined with BFT can improve clinical symptoms and quality of life in FC patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
功能性便秘是最常见的慢性便秘, 其发病率逐年增加, 严重影响患者的生活质量. 大量研究表明功能性便秘患者存在焦虑、抑郁等心理问题, 该心理问题不仅会加重便秘症状, 还影响患者的生活质量. 而经颅微电流刺激疗法可以有效治疗焦虑、抑郁等心理精神疾病.

同行评议者
郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

研发前沿
目前, 对于功能性便秘的治疗逐渐多元化, 越来越多的研究者采用联合治疗的方式治疗功能性便秘, 且疗效显著. 而对其效果的评价也不单单停留在临床症状的改善情况, 还包括对患者心理状态、生活质量、肛门直肠功能等的评价.

Key Words: Cranial electrotherapy stimulation; Biofeedback therapy; Functional constipation; Clinical symptom; Quality of life

Gong BY, Ma HM, Zang XY, Zhang Y, Zhang XP, Zhao Y. Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2989-2995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2989.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2989

摘要

目的: 探讨经颅微电流刺激(cranial electrotherapy stimulation, CES)联合生物反馈疗法(biofeedback therapy, BFT)对功能性便秘(functional constipation, FC)患者临床症状和生活质量的影响.

方法: 选取符合纳入标准的FC患者作为研究对象, 共126例完成研究, 其中实验组64例, 对照组62例. 实验组在接受BFT治疗的同时, 联合CES疗法; 对照组仅接受BFT治疗. 在治疗前和治疗后, 根据临床症状积分和总体有效率比较两组的治疗效果, 采用汉化版简明健康调查问卷(the Short Form-36 Health Survey, SF-36)对两组患者的生活质量进行比较.

结果: 干预后, 实验组的临床症状总积分、排便困难及排便不尽感的得分明显低于对照组(P<0.05); 实验组总有效率(43.65%)高于对照组(36.51%)(P<0.05); 干预后实验组在总体健康、生理功能、情感职能、躯体疼痛、活力及精神健康方面的得分明显高于对照组(P<0.05).

结论: CES联合BFT可明显改善FC患者的临床症状, 提高其生活质量, 值得临床应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经颅微电流刺激; 生物反馈疗法; 功能性便秘; 临床症状; 生活质量

核心提示: 经颅微电流刺激联合生物反馈疗法治疗功能性便秘, 不仅可以改善患者便秘症状, 还可以进一步改善患者的心理状态, 提高患者生活质量.

龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张轶, 张锡鹏, 赵岳. 经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2989-2995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2989.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2989

0 引言

因生活节奏的加快, 饮食习惯和生活方式的改变, 社会压力的增加导致慢性便秘的发病率不断升高. 据调查, 在全世界范围内受慢性便秘困扰的人群约为0.7%-79%不等[1], 其中功能性便秘(functional constipation, FC)最为常见, 我国最新报道显示FC的发病率约为6%[2]. FC是一种肠道的功能性病变, 是由于胃肠菌落紊乱或胃肠动力障碍而导致的习惯性便秘或单纯性便秘[3]. 虽然其不能直接导致死亡, 但长期的便秘不仅使痔疮、肛裂、肠梗阻等的发病率增加, 又可产生吲哚、甲基吲哚等致癌物质[4], 给患者带来巨大的精神和经济负担, 严重影响患者的生活质量.

目前, 生物反馈疗法(biofeedback therapy, BFT)被认为是一种安全、有效的治疗FC的方法[5]. BFT通过仪器记录或放大人体通常觉察不到的生理心理活动, 以视觉、听觉或语言的形式反馈给患者[6], 是一种基于学习过程的技术[7]. 经颅微电流刺激疗法(cranial electrotherapy stimulation, CES)用产生的交替的脉冲微电流(<1000 μA)通过放置在耳垂上的电极刺激大脑[8], 是一种被美国食品及药物管理局认证的, 主要用于治疗焦虑、抑郁、失眠等精神疾病的非侵入性的物理治疗技术[9]. 本研究尝试将CES联合BFT用来治疗FC患者, 探讨其对FC患者临床症状及生活质量的影响, 旨在提高接受BFT的FC患者的治疗效果, 改善其生活质量.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2015-03在南开大学人民医院盆底治疗中心行生物反馈治疗的FC患者. 纳入标准: (1)符合FC的罗马III诊断标准[10]; (2)首次接受生物反馈治疗; (3)年龄≥18周岁; (4)能有效沟通, 有基本的读写能力. 排除标准: (1)有胃肠道器质性病变者; (2)合并其他严重的慢性躯体疾病者; (3)有精神病史或意识障碍者; (4)不愿或未签署知情同意书者. 共133例患者入选, 其中7例(5.3%)未完成疗程, 最终126例患者完成本研究, 实验组64例, 对照组62例. 实验组年龄21-77岁(50.98岁±12.63岁), 身高

1.50-1.84 m(1.67 m±0.08 m), 体质量45-90 kg (62.81 kg±9.97 kg); 对照组年龄25-75岁(49.65岁±11.13岁), 身高1.52-1.79 m(1.66 m±0.07 m), 体质量45-95 kg(62.73 kg±9.49 kg). 两组年龄、身高、体质量比较, 差异无统计学意义(t = 0.630、0.829、0.050, 均P>0.05), 性别、文化程度、婚姻状况等其他一般资料, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

表 1　两组患者一般情况比较 (n)

项目	实验组	对照组	t/χ^2值	P值
n	64	62		
性别			0.614	0.466
男	26	21		
女	38	41		
文化程度			7.802	0.098
小学及以下	5	3		
初中	12	22		
高中/职高/中专	19	22		
大专	19	9		
本科及以上	9	6		
婚姻状况			1.037	0.821
未婚	4	3		
已婚	51	48		
离异	5	8		
丧偶	4	3		
月收入(元)			3.606	0.314
<3000	3	8		
3000–5000	19	21		
5001–10000	25	18		
>10000	17	15		
医疗费用			2.325	0.157
医保	51	42		
自费	13	20		
家庭所在地			2.432	0.304
天津市	30	37		
天津郊县	23	15		
外地	11	10		
饮食状况			1.159	0.901
偏油腻	27	23		
偏甜	12	10		
偏辛辣	14	17		
偏清淡	5	4		
其他	6	8		
便秘病史(年)			4.426	0.371
<1	9	7		
1–4	20	23		
5–10	18	10		
11–20	14	15		
>20	3	7		

相关报道

大量研究表明经颅微电流刺激疗法对于焦虑、抑郁等心理问题疗效显著, 而功能性便秘患者焦虑、抑郁症状明显. 临床研究证明生物反馈能有效治疗功能性便秘, 但患者的心理状态影响其治疗效果. 近年来, 可见中药、针灸等与生物反馈联合治疗功能性便秘的报道, 但对于生物反馈联合经颅微电流刺激疗法鲜有报道.

1.2 方法

1.2.1 干预: 实验组在进行BFT的同时给予CES, 对照组仅接受单纯的BFT. 两组患者均完成3个疗程治疗, 5次/wk, 每次30 min, 10次为一个疗程. (1)BFT: 两组患者均使用由南京伟思公司生产的MyoTracPro生物反馈治疗仪进行生物反馈治疗. 治疗前, 由经过统一培训的盆底治疗中心的治疗师向患者解释BFT治疗的机制和目的, 进行肛门收缩及放松教育. 治疗时, 嘱患者采取侧卧位, 将润滑后的电极插入患者的肛门内, 连接治疗仪与电脑. 首先进入触发电刺激治疗阶段, 这一过程持续10 min. 再根据上一个步骤中的盆底肌电图, 进行凯格尔(Kegel)模板训练, 此过程持续15 min. 最后选择一种多媒体放松模板进行放松训练, 时间为5 min; (2)CES: 实验组同时加用由美国EPI公司生产的Alpha-Stim SCS, 此治疗仪可产生频率为0.5 Hz, 电流强度10-500 μA的刺激. 治疗前, 清洁耳垂皮肤, 再将滴加了导电溶液的耳夹电极夹在患者的耳垂上, 随后调整电流直到患者感到轻微的刺痛感和(或)头晕感, 此时将电流调整至所报告感觉阈之下. 每次刺激持续30 min.

1.2.2 评价指标: 临床症状及疗效: 参照FC的罗马III诊断标准[10], 采用4级评定法, 分别对以下症状进行积分: (1)排便困难: 无排便困难计0分; 稍困难计1分; 较困难计2分; 困难且需手助排便计3分; (2)粪便性状: 按照大便性状图谱Bristol分型: 1型大便为坚果状硬球; 2型为成块但呈腊肠状; 3型为腊肠状, 表面有裂缝; 4型为表面光滑, 柔软似腊肠; 5型为软团状; 6型为糊状便; 7型为水样便. 其中1型计3分; 2型计2分; 3型计1分; 4-7型计0分; (3)排便次数: 对1-2 d/次、3 d/次、4-5 d/次、>5 d/次分别计0分、1分、2分、3分; (4)排便不尽感: 无症状计0分; 偶尔有计1分; 时有计2分; 经常有计3分; (5)腹胀: 无症状计0分; 偶尔有计1分; 时有计2分; 经常有计3分. 得分越高提示症状越重, 评估分别在治疗前及治疗后完成. 疗效评估标准: 临床治愈: 症状消失, 总分为0; 显效: 症状明显改善, 总分较治疗前降低≥2/3; 有效: 症状好转, 总分较治疗前降低≥1/2; 无效: 症状无改善, 总分无降低或降低<1/2. 总有效率 = [(治愈例数+显效例数+有效例数)/总体样本量]×100%.

生活质量: 简明健康调查问卷(the Short Form-36 Health Survey, SF-36)由美国波士顿

应用要点

本研究采用经颅微电流刺激联合生物反馈疗法治疗功能性便秘患者, 通过改善异常脑电波以减轻患者焦虑、抑郁的水平, 从而改善其临床症状及生活质量. 此外, 这两种疗法均具有非侵入性、简单易行的特点, 且安全有效, 因此, 具有一定的临床应用价值.

表 2　两组干预前临床症状的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)	对照组(n = 62)	t值	P值
总分	9.02 ± 1.88	9.18 ± 2.00	−0.468	0.640
排便困难	2.11 ± 0.89	2.11 ± 0.94	−0.022	0.983
粪便性状	1.34 ± 0.82	1.60 ± 0.91	−1.636	0.104
排便次数	1.80 ± 0.88	1.97 ± 0.92	−1.066	0.288
排便不尽感	2.22 ± 0.88	2.06 ± 0.83	1.012	0.313
腹胀	1.55 ± 0.89	1.44 ± 0.88	0.706	0.481

表 3　两组干预后临床症状的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)		对照组(n = 62)		$F_{时间}$	$F_{组间}$	$F_{交互}$
	干预前	干预后	干预前	干预后			
总分	9.02 ± 1.88	3.44 ± 1.90	9.18 ± 2.00	4.56 ± 2.07	1416.474[d]	12.707[b]	3.995[a]
排便困难	2.11 ± 0.89	0.81 ± 0.77	2.11 ± 0.94	1.11 ± 0.79	288.700[d]	4.823[a]	1.246
粪便性状	1.34 ± 0.82	0.81 ± 0.75	1.60 ± 0.91	0.79 ± 0.73	117.216[d]	4.961[a]	0.791
排便次数	1.80 ± 0.88	0.47 ± 0.62	1.97 ± 0.92	0.98 ± 0.78	311.113[d]	6.898[a]	7.197[b]
排便不尽感	2.22 ± 0.88	0.95 ± 0.79	2.06 ± 0.83	1.15 ± 0.74	269.872[d]	6.778[a]	0.022
腹胀	1.55 ± 0.89	0.39 ± 0.58	1.44 ± 0.88	0.53 ± 0.67	165.866[d]	2.504	0.019

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 实验组; [d]P<0.01 *vs* 干预前.

健康研究所研制, 是目前全球应用最广的生活质量测评工具. 本研究采用李鲁等[11]研制的中文版, 具有良好的信度、效度和反应度. 该量表包含36个条目, 包括生理功能(physical functioning, PF)、生理职能(physical role functioning, RP)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health perceptions, GH)、情感职能(emotional role functioning, RE)、社会功能(social role functioning, SF)、活力(vitality, VT)和精神健康(mental health, MH)8个维度. 各维度得分和生理/心理健康总分均在0-100分, 得分越高表示健康状态越好, 生活质量越高.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件对所得结果统计. 计量资料采用mean±SD描述, 计数资料采用频数描述. 一般资料中年龄、身高、体质量采用独立样本t检验进行比较; 性别、文化程度等的比较采用χ^2检验. 干预前后的临床症状及生活质量的得分采用重复测量方差分析进行比较. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 干预前两组临床症状的比较 干预前, 两组患者排便困难、粪便性状、排便次数、排便不尽感、腹胀方面的积分及总分比较, 差异无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性(表2).

2.2 两组干预前后临床症状及疗效的比较 重复测量方差分析结果显示, 实验组和对照组的临床症状总积分, 不同的干预方法存在组间差异(P<0.01), 干预前后的差异有统计学意义(P<0.01), 干预前后与干预方法存在交互作用(P<0.05); 两组的排便困难、粪便性状、排便次数、排便不尽感及腹胀的得分, 干预前后的差异均有统计学意义(均P<0.01), 不同的干预方法排便困难、粪便性状、排便次数及排便不尽感的得分差异均具有统计学意义(P<0.05), 排便困难及排便不尽感的得分干预前后与干预方法存在交互作用(P<0.05)(表3). 干预后, 实验组治愈4例, 显效24例, 有效27例, 无效9例; 对照组治愈3例, 显效9例, 有效34例, 无效16例; χ^2检验结果显示, 治疗组总有效率(43.65%)高于对照组(36.51%)(P<0.05).

2.3 干预前两组SF-36得分的比较 干预前, 两组患者在GH、PF、RP、RE、SF、BP、VT及MH方面的得分差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表4).

2.4 两组干预前后SF-36得分的比较 重复测量方差分析结果显示, 实验组和对照组的GH、

表 4　干预前两组SF-36得分的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)	对照组(n = 62)	t值	P值
GH	51.73 ± 19.22	52.82 ± 17.98	−0.328	0.743
PF	82.58 ± 16.69	79.27 ± 19.41	1.025	0.307
RP	56.25 ± 35.63	57.26 ± 38.25	−0.153	0.879
RE	52.08 ± 37.50	53.23 ± 37.92	−0.170	0.865
SF	72.46 ± 26.09	72.18 ± 24.94	0.062	0.950
BP	73.03 ± 16.26	72.13 ± 17.03	0.304	0.761
VT	59.91 ± 21.86	60.19 ± 23.53	−0.071	0.943
MH	57.56 ± 18.76	57.74 ± 20.75	−0.051	0.959

GH: 总体健康; PF: 生理功能; RP: 生理职能; RE: 情感职能; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; VT: 活力; MH: 精神健康.

表 5　两组干预前后SF-36得分的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)		对照组(n = 62)		$F_{时间}$	$F_{组间}$	$F_{交互}$
	干预前	干预后	干预前	干预后			
GH	51.73 ± 19.22	70.84 ± 14.28	52.82 ± 17.98	59.40 ± 14.93	78.763[d]	18.733[b]	3.942[a]
PF	82.58 ± 16.69	88.98 ± 10.62	79.27 ± 19.41	80.81 ± 13.43	10.722[d]	4.042[a]	5.455[a]
RP	56.25 ± 35.63	62.50 ± 25.97	57.26 ± 38.25	60.81 ± 25.82	3.108	0.236	0.005
RE	52.08 ± 37.50	78.13 ± 28.00	53.23 ± 37.92	55.91 ± 32.38	20.792[d]	13.738[b]	4.086[a]
SF	72.46 ± 26.09	75.39 ± 18.36	72.18 ± 24.94	75.81 ± 15.50	3.809	0.043	0.000
BP	73.03 ± 16.26	87.88 ± 9.93	72.13 ± 17.03	79.61 ± 11.51	109.466[d]	11.894[b]	4.125[a]
VT	59.91 ± 21.86	80.31 ± 11.23	60.19 ± 23.53	68.06 ± 16.73	80.496[d]	15.819[b]	4.019[a]
MH	57.56 ± 18.76	73.94 ± 10.03	57.74 ± 20.75	63.00 ± 15.67	73.332[d]	19.366[b]	3.945[a]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 实验组; [d]P<0.01 *vs* 干预前. GH: 总体健康; PF: 生理功能; RP: 生理职能; RE: 情感职能; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; VT: 活力; MH: 精神健康.

PF、RE、BP、VT及MH方面得分, 不同的干预方法差异具有统计学意义(P<0.01或P<0.05), 干预前后差异显著(均P<0.01), 干预前后与干预方法存在交互作用(均P<0.05); 两组在RP、SF方面得分差异无统计学意义(P>0.05)(表5).

3 讨论

FC是一种常见的慢性功能性疾病, 通常是由于直肠肛门感觉异常或在排便时肛门外括约肌及耻骨直肠肌的反常收缩引起的排便障碍, 主要表现为排便费力、便后不尽感及手助排便等[12]. BFT作为一种无创的非药物治疗, 具有无不良反应、可重复使用的特点, 被作为临床治疗FC的首选方法[13]. 本研究中, 两组患者在干预后的排便困难、粪便性状、排便次数、排便不尽感及腹胀的症状均得到了改善, 说明BFT能缓解患者的便秘症状, 这与国内外一些研究[14-16]结果一致. 但干预后腹胀症状的减轻在两组间并无差异, 可能与本研究中患者多为中老年人, 运动量少, 胃肠道蠕动较慢有关. 因此, 应建议患者适当增加运动量, 以增加排便刺激, 从而减缓腹胀症状. 干预后, 实验组便秘症状的总得分及排便次数的改善明显优于对照组, 且实验组的总体有效率高于对照组, 说明CES联合BFT治疗FC的效果优于单纯BFT治疗, CES联合BFT不仅能增加FC患者的排便次数, 而且能缓解患者的总体便秘症状. 这可能是因为便秘是精神心理障碍的一个躯体化症状[17], 而CES疗法不仅可以通过增加α活性、减少δ活动以及降低β放射性来增加放松感、减少疲劳感[9], 还能通过调节大脑神经递质, 促进5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)的分泌、降低应激激素的分泌[18], 以缓解患者焦虑、抑郁的心理, 从而改善患者便秘的症状. 本研究结果还显示, CES联合BFT对FC患者在排便困

名词解释

生物反馈疗法: 通过仪器记录或放大人体通常觉察不到的生理心理活动, 以视觉、听觉或语言的形式反馈给患者, 是一种基于学习过程的技术; 经颅微电流刺激疗法: 用产生的交替的脉冲微电流(<1000 μA)通过放置在耳垂上的电极刺激大脑, 是一种主要用于治疗焦虑、抑郁、失眠等精神疾病的非侵入性的物理治疗技术.

同行评价

本文研究经颅微电流刺激联合生物反馈疗法对功能性便秘患者的影响, 发现联合治疗可明显改善便秘患者的临床症状, 提高其生活质量, 具有一定的临床应用价值.

难、粪便性状、排便不尽感及腹胀方面的改善效果不显著. 这一结果可能与大便干硬有关, Shim等[5]对102例便秘患者的研究发现, 大便干结是预测BFT治疗后排便症状改善的重要因子. 本研究中大多数患者偏爱油腻、辛辣的食物, 不良的饮食习惯会引起大便干硬, 从而导致排便困难, 延长大便在结肠的时间, 导致不完全排便, 而不完全排便又会引起腹胀. 因此, 建议在CES联合BFT治疗FC的过程中, 应建议患者调整不当的饮食习惯, 多进食富含粗纤维的食物, 以增加胃肠道的蠕动减缓便秘的症状.

伴随着生物-心理-社会医学模式的发展, 患者的生活质量与健康状况作为一项重要的治疗目标和评价指标逐渐受到人们的广泛关注. FC患者的生活质量与临床症状及心理状态密切相关[19]. 生活质量的下降, 会导致FC患者焦虑、抑郁等不良情绪, 从而加重患者的便秘症状; FC患者的便秘症状, 干扰正常的生活规律, 可逐渐引起焦虑、抑郁等心理, 导致生活质量的下降. 因此, 对于FC患者的治疗, 不仅要关注其临床症状的变化, 还应注意其心理及生活质量的状况.

李苗苗等[20]对70例慢性便秘的研究结果显示, 慢性便秘患者的生活质量低于健康人群. 这可能是因FC患者普遍存在明显的焦虑、抑郁等心理障碍[21], 导致心理健康水平下降, 进而影响到患者的生活质量. 本研究结果显示, 干预后实验组在GH、PF、RE、BP、VT及MH方面的得分明显高于对照组, 说明CES联合BFT治疗FC能改善患者的生活质量, 且效果要优于单纯的BFT. Ding等[22]用SF-36调查了21例接受生物反馈训练的FC患者, 结果发现, 在生物反馈训练后FC患者GH、PF、RE、BP及VT各领域明显得到了提高, 这与本研究的结果基本一致. 但本研究中FC患者的MH方面在干预后也得到了提高, 可能是因为CES疗法可以诱发使情绪平稳的α脑电波[23], 改善患者不良的情绪, 从而提高MH水平, 最终使患者的生活质量得以改善.

总之, BFT作为一种安全、有效的治疗FC的首选方法, 与CES联合使用, 较单纯BFT优势明显, 在改善患者便秘症状的同时, 可进一步改善患者的心理状态, 提高患者生活质量. 另外, CES和BFT均为非侵入性的治疗方法, 简单易行、安全有效, 具有一定的临床应用价值.

4 参考文献

1 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]

2 Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]

3 王少萍, 刘欢欢, 许晨耘. EMG肌电生物反馈训练系统治疗功能性便秘患者的远期疗效及护理对策. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2804-2808

4 曾莉蓉. 耳穴贴压对功能性便秘患者抑郁焦虑以及生活质量的影响. 中国煤炭工业医学杂志 2014; 17: 1706-1708

5 Shim LS, Jones M, Prott GM, Morris LI, Kellow JE, Malcolm A. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1245-1251 [PMID: 21470257 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04653x]

6 Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: how to perform biofeedback for constipation and fecal incontinence. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 532-537 [PMID: 24199015 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.532]

7 Rao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 159-166 [PMID: 21382587 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.01.004]

8 Qiao J, Weng S, Wang P, Long J, Wang Z. Normalization of Intrinsic Neural Circuits Governing Tourette's Syndrome Using Cranial Electrotherapy Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62: 1272-1280 [PMID: 25546850 DOI: 10.1109/TBME.2014.2385151]

9 Kirsch DL, Nichols F. Cranial electrotherapy stimulation for treatment of anxiety, depression, and insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36: 169-176 [PMID: 23538086 DOI: 10.1016/j.psc.2013.01.006]

10 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]

11 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试. 中华预防医学杂志 2002; 36: 109-113

12 穆云, 王顺和, 姚健, 王玉, 刘纪锋, 牛苏剑. 生物反馈治疗功能性排便障碍型便秘41例临床疗效观察. 结直肠肛门外科 2014; 20: 10-13

13 Yao YB, Cao YQ, Guo XT, Yi J, Liang HT, Wang C, Lu JG. Biofeedback therapy combined with traditional chinese medicine prescription improves the symptoms, surface myoelectricity, and anal canal pressure of the patients with spleen deficiency constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 830714 [PMID: 23983805 DOI: 10.1155/2013/830714]

14 Ahadi T, Madjlesi F, Mahjoubi B, Mirzaei R, Forogh B, Daliri SS, Derakhshandeh SM, Behbahani RB, Raissi GR. The effect of biofeedback therapy on dyssynergic constipation in patients with or without Irritable Bowel Syndrome. *J Res*

Med Sci 2014; 19: 950-955 [PMID: 25538778]
15 马春耕, 吴桂娟, 贾如, 解伟华, 乔莎, 方笑丽, 刘洋. 生物反馈治疗功能性便秘108例. 中医药临床杂志 2014; 26: 269-270
16 朱芬芬, 林征, 林琳, 王美峰, 周丽荣. 生物反馈训练对功能性便秘患者临床症状、心理状况和生活质量的影响. 中华内科杂志 2010; 49: 591-594
17 赵劢, 谭至柔. 成年人慢性便秘流行病学的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 939-944
18 杨桂玲, 段文艳, 王嵩川. 安思定脑部治疗仪联合心理干预治疗产褥期抑郁症的疗效. 中国妇幼保健 2013; 28: 5401-5402
19 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍, 柯美云, 方秀才, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查-多中心临床调查. 中国实用内科杂志 2009; 29: 237-239
20 李苗苗, 叶必星, 汤玉蓉, 王美峰, 田园, 张红杰, 李学良, 林琳. 慢性便秘患者生物反馈疗法的疗效预测因素分析. 中华内科杂志 2014; 53: 40-43
21 宋虎, 彭俊生, 杨祖立, 向军, 吴晓滨, 王华摄, 廖艺. 中国人群功能性便秘患者心理健康状况的Meta分析. 中国全科医学 2011; 14: 2930-2936
22 Ding M, Lin Z, Lin L, Zhang H, Wang M. The effect of biofeedback training on patients with functional constipation. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 85-92 [PMID: 22472667 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31824e2d63]
23 杨启辉, 吴效明. 经颅微电流刺激仪的设计及其对α脑电波作用的研究. 医疗卫生装备 2011; 32: 12-13

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.2996

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 2996-3000
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清

背景资料
2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)时即已出现胰岛素分泌功能的受损, 糖尿病患者胰岛功能减退者骨密度亦明显降低, 从而易患骨质疏松.

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清, 萍乡市人民医院内分泌科 江西省萍乡市 337055
谢勇丽, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、骨质疏松症研究.
作者贡献分布: 谢勇丽设计本课题; 谢勇丽、肖冬梅、张雅薇、袁拓萍及苏晓清负责研究过程; 谢勇丽与肖冬梅负责分析数据并撰写论文.
通讯作者: 谢勇丽, 主治医师, 337055, 江西省萍乡市安源区广场路128号, 萍乡市人民医院内分泌科.
xieyonglibmb@126.com
电话: 0799-6881795
收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-30
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

同行评议者
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes

Yong-Li Xie, Dong-Mei Xiao, Ya-Wei Zhang, Tuo-Ping Yuan, Xiao-Qing Su

Yong-Li Xie, Dong-Mei Xiao, Ya-Wei Zhang, Tuo-Ping Yuan, Xiao-Qing Su, Department of Endocrinology, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Yong-Li Xie, Attending Physician, Department of Endocrinology, Pingxiang People's Hospital, 128 Guangchang Road, Anyuan District, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China. xieyonglibmb@126.com
Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-30
Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

METHODS: In first-degree relatives of T2DM patients, 30 cases with normal glucose tolerance (NGT) [NGT (+) group] and 30 cases with impaired glucose tolerance (IGT) [IGT (+) group] were included in the study. Thirty healthy controls without family history of T2DM [NGT (-) group] were also included. Electrochemical luminescence immunoassay was used to test fasting insulin level and insulin level at 2 h after oral administration of 75 g anhydrous glucose powder. Lumbar spine and left femur bone mineral density was determined by X-ray absorptiometry.

RESULTS: The homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function (HOMA-beta) was significantly lower in the NGT (-) group than in the NGT (+) group and IGT (+) group, but showed no statistical difference between the NGT (+) group and IGT (+) group. Compared with the IGT (+) group and NGT (+) group, bone density of L2 to L4 (L2-L4), the femoral neck and femoral trochanter was significantly different in the NGT (-) group, although there was no statistical difference between NGT (+) group and NGT (-) group.

CONCLUSION: All T2DM first-degree relatives, regardless of whether they have NGT or IGT, have decreased islet function, and T2DM first-degree relatives with IGT have decreased bone mineral density in the lumbar spine and femoral both.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; First-degree relatives; Islet function; Bone mineral density

Xie YL, Xiao DM, Zhang YW, Yuan TP, Su XQ.

Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2996-3000 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2996.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2996

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者一级亲属中糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系.

方法: 选择已确诊的T2DM患者一级亲属中NGT者30例[NGT(+)组]、IGT者30例[IGT(+)组], 无糖尿病家族史的健康对照组30例[NGT(-)组]. 采用电化学发光免疫分析法测定3组空腹胰岛素含量和口服75 g无水葡萄糖粉后2 h胰岛素含量, 另采用双能X线骨密度仪测定3组人群的腰椎和左股骨颈、股骨粗隆的骨密度.

结果: (1)胰岛β细胞分泌指数HOMA-β: IGT(+)组(2.42±0.65)、NGT(+)组(2.54±0.59)、NGT(-)组(3.96±0.81), NGT(-)组分别与IGT(+)组和NGT(+)相比, 在胰岛β细胞分泌功能的测量上差异有统计学意义(P<0.05); (2)IGT(+)组和NGT(+)组在骨密度测量上分别与NGT(-)组, 差异有统计学意义(P<0.05); 其他各组间比较差异均无统计学意义(P>0.05).

结论: T2DM患者的一级亲属不管处于NGT阶段还是IGT阶段均已出现胰岛功能的下降; 其一级亲属中IGT者, 在胰岛分泌功能下降的同时, 骨密度也随之下降.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 2型糖尿病; 一级亲属; 胰岛功能; 骨密度

核心提示: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属不管处于糖耐量正常(normal glucose tolerance)阶段还是糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)阶段均已出现胰岛功能的下降; 其一级亲属中IGT者, 在胰岛分泌功能下降的同时, 骨密度也随之下降.

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清. 2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2996-3000 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2996.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2996

相关报道
T2DM患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分NGT时即已出现胰岛素分泌功能的受损.

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)时即已出现胰岛素分泌功能的受损[1-3], 主要与其基因易感性及其家庭生活方式相关[4-8]. 糖尿病患者胰岛功能减退者骨密度亦明显降低, 从而易患骨质疏松[9]. T2DM非糖尿病一级亲属胰岛功能出现受损, 若进一步发展为T2DM可导致骨密度下降[10-13]. 本研究旨在通过测定T2DM患者一级亲属的胰岛功能及其骨密度, 并评估两者之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 我们系统的收集了年龄15-60岁, 既往无糖尿病的受试者, 通过对其家族史的询问及行75 g无水葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)后的结果分为: 无糖尿病家族史的正常对照组[NGT(-)组]30例, 其中男17例, 女13例; 已确诊的T2DM患者一级亲属糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)[IGT(+)组]30例, 其中男15例, 女15例, NGT(+)组30例(男16例, 女14例). 所有入选对象均排除肝、肾、心血管疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、肾小管酸中毒等其他影响骨代谢的疾病, 未使用过激素、维生素D、钙剂等影响骨密度的药物及任何影响胰岛素分泌的药物.

1.2 方法

1.2.1 指标测量: 对所有入选对象均进行腰围、腹围、身高、体质量、体质量指数、血脂(甘油三酯、低密度脂蛋白)进行测量.

1.2.2 OGTT试验及胰岛素水平测定: 用全自动生化仪氧化酶葡萄糖法测定血糖, 电化学发光免疫分析法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)和口服75 g无水葡萄糖后2 h的胰岛素(2 h fasting insulin, 2 h Ins)(试剂盒购自北京原子高科核技术应用公司). Ins批内变异系数<10%, 批间变异系数<15%.

1.2.3 胰岛功能评价: 胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function, HOMA-beta) = FIns (Mu/L)×

应用要点
本研究主要通过探讨T2DM患者一级亲属中NGT和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系, 为临床有效防治糖尿病及骨质疏松的发生提供新的思路及理论依据.

表 1 3组基线值的比较 (mean ± SD)

分组	性别(n)		年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	绝经比例	腰围(cm)	血脂(mmol/L)	
	男	女					TG	LDL-C
IGT(+)组	15	15	35.8 ± 8.6	24.7 ± 1.3	5/15	89.6 ± 6.1	1.89 ± 0.14	1.12 ± 0.13
NGT(+)组	16	14	36.7 ± 5.7	23.5 ± 0.9	4/14	85.4 ± 5.2	1.71 ± 0.21	1.23 ± 0.21
NGT(–)组	17	13	35.6 ± 7.1	22.4 ± 0.8	4/13	84.7 ± 8.1	1.78 ± 0.18	1.26 ± 0.18

IGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量低减一级亲属组; NGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属组; NGT(–)组: 健康对照组. BMI: 体质量指数; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 2 3组临床资料及数据比较 (mean ± SD)

分组	n (男/女)	年龄(岁)	骨密度(g/cm^2)			FPG(mmol/L)	FIns(μU/mL)	HOMA-β	HOMA-IR
			L2-L4	Neck	Troch				
IGT(+)组	30(15/15)	35.8 ± 8.6	0.88 ± 0.12	0.73 ± 0.13	0.61 ± 0.13	5.77 ± 0.36	27.58 ± 0.31	2.42 ± 0.65	0.71 ± 0.55
NGT(+)组	30(16/14)	36.7 ± 5.7	0.93 ± 0.13	0.89 ± 0.12	0.69 ± 0.14	5.62 ± 0.35	26.95 ± 0.33	2.54 ± 0.59	0.67 ± 0.57
NGT(–)组	30(17/13)	35.6 ± 7.1	1.02 ± 0.12^{ac}	0.96 ± 0.11^{ac}	0.75 ± 0.12^{ac}	4.65 ± 0.37	22.76 ± 0.35	3.96 ± 0.81^{ac}	0.47 ± 0.57

^aP<0.05 *vs* IGT(+)组; ^cP<0.05 *vs* NGT(+)组. IGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量低减一级亲属组; NGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属组; NGT(–)组: 健康对照组. L2-L4: 腰2-腰4椎体; Neck: 股骨颈; Troch: 股骨粗隆; FPG: 空腹血糖; FIns: 空腹胰岛素; HOMA-β: 胰岛β细胞功能指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

20/FPG(mmol/L)-3.5], 反映胰岛β细胞的分泌功能; 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数(HOMA-IR) = FIns(Mu/L)×FPG(mmol/L)/22.5[14].

1.2.4 骨密度测定: 采用美国Norland双能X线骨密度仪(dual energy X ray absorptiometry, DEXA)测量腰椎及左股骨骨密度. 进行L2-L4和近端股骨(包括Ward'S三角、股骨颈和股骨粗隆)骨密度的测定, 以测得部位骨密度低于骨峰值均值2.5个标准差(SD)诊断为骨质疏松; 介于骨峰值均值1.0-2.5个标准差(SD)诊断为骨量减少[15].

统计学处理 数据处理采用SPSS13.0软件. 所有统计推断均采用双侧检验, 具有统计意义的检验水准定位0.05. 当数据满足参数方法条件时, 采用参数方法; 当数据不满足参数方法条件时, 可采用数据转换使其满足条件, 若仍不满足, 可考虑采用基于秩次的非参数方法. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

(1)3组间年龄、性别、绝经后妇女比例、体质量指数、腰围、腹围、血脂比较, 差异无统计学意义(表1); (2)NGT(-)组分别与NGT(+)组及IGT(+)组相比, HOMA-β差异有统计学意义, 余组间相比差异无统计学意义(表2); (3)IGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义(表2); NGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义(表2); IGT(+)组与NGT(+)组相比, 以上指标差异无统计学意义(表2).

3 讨论

许多研究[16-18]证实, 糖尿病患者的骨折以及骨质疏松概率明显高于非糖尿病患者. 众所周知, 1型糖尿病患者骨量减少和骨质疏松的患病率高达48%-72%. 绝经前1型糖尿病女性患者的骨折发生率也较年龄校正对照组人群明显增高[19-22]. T2DM和骨质疏松症在全球范围呈增长趋势, 严重危害患者身体健康并增加国家医疗负担. 有研究[2,7,8]表明, 在T2DM患者中, 血糖控制较差者骨折风险较非糖尿病患者及血糖控制良好者增高47%-62%. 其股骨颈、脊柱骨

折的风险较正常人群分别增加2.1倍和3.1倍[23-25]. Meta分析结果提示, 不论1型糖尿病还是T2DM患者其髋部骨折风险较正常人明显升高[26-29]. 随着T2DM的进展及胰岛素分泌不足, 可干扰骨形成和骨吸收的代谢平衡, 引起骨密度水平下降, 因此T2DM患者也较正常人易发生骨质疏松[30,31]. 糖尿病对骨代谢的影响主要表现为骨吸收增加, 骨形成减少与缓慢, 使骨矿物质含量减少, 其主要发病机制是高血糖时葡萄糖从尿液排出, 渗透性利尿作用将大量钙、镁、磷离子排出体外, 低钙低磷刺激甲状旁腺激素的分泌, 使溶骨作用增强[32-35]. 此外, 糖基化产物的增多、胰岛素样生长因子的减少、糖尿病性微血管病变等也易导致骨质疏松[10].

T2DM患者是骨质疏松症的高危人群, 而T2DM患者的一级亲属又是糖尿病的高危人群. 本研究通过对T2DM患者的非糖尿病一级亲属进行临床研究, 发现此类人群中IGT者胰岛分泌功能下降的同时亦伴随骨密度的下降. 然而, 有学者发现糖尿病早期骨密度高于正常, 后期骨密度减低. 推测早期与胰岛功能代偿、高胰岛素血症、成骨细胞活性增加有关; 后期因胰岛功能失代偿, 胰岛素水平下降, 成骨细胞活性减弱相关, 故提出高胰岛素血症可能在某种程度上可以对避免骨丢失起保护作用[11]. 尽管T2DM患者早期骨密度可高于正常, 但骨折的风险高于正常人, 因此对该类患者要早期进行骨折风险评估和防治. Cnop等[12]的研究表明有T2DM家族史的NGT者即已存在IR, 而胰岛β细胞功能的下降则导致了IGT的出现. 关于胰岛功能与骨代谢的关系, 有待从更加严谨的临床设计、更大的样本量及细胞、分子水平方面进一步研究. 本研究主要通过探讨T2DM患者一级亲属中NGT和IGT人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系, 为临床上预防和治疗糖尿病导致的骨质疏松提供一定的科学依据.

研究结果表明, NGT(-)组分别与NGT(+)组及IGT(+)组相比, HOMA-β差异有统计学意义; IGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义; NGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义. 研究结果表明, T2DM患者胰岛细胞功能明显减弱, 骨质疏松几率显著增加.

该研究为临床有效防治糖尿病及骨质疏松的发生提供新的思路及理论依据. 临床上可对T2DM的非糖尿病一级亲属人群早期进行生活方式或药物的干预, 减少或延缓糖尿病及骨质疏松的发生、发展, 提高个人生活质量, 减轻社会经济负担.

同行评价

本文探讨了T2DM患者一级亲属中NGT和IGT人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系. T2DM患者一级亲属也是糖尿病高危人群, 在研究中比较容易忽视的人群, 具有一定的创新性和科学意义.

4 参考文献

1 邓德耀, 张瑛, 李德璇. 2型糖尿病患者糖耐量正常的一级亲属脂代谢与胰岛β细胞功能的变化. 昆明医学院学报 2009; 30: 139-141

2 Sonne MP, Højbjerre L, Alibegovic AA, Vaag A, Stallknecht B, Dela F. Impaired endothelial function and insulin action in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 93-101 [PMID: 19059536 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.08.011]

3 韩宝玲, 张扬, 张凤萍. 2型糖尿病患者骨质疏松的临床探讨. 中国实用内科杂志 2001; 21: 214-215

4 谢勇丽, 赖晓阳, 沈云峰, 郑国红, 刘泽林. 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属胰岛素第一时相分泌的变化. 中国糖尿病杂志 2007; 15: 660-662

5 韩佳琳, 朱娅梅, 栾健, 郭丽娜, 董砚虎. 青岛城区居民2型糖尿病患者一级亲属不同糖耐量人群的糖和脂肪代谢状况. 中国糖尿病杂志 2008; 16: 735-737

6 邓小戈, 廖二元, 周智广, 王平芳, 伍汉文, 超楚生. 小剂量雌激素替代疗法治疗绝经后骨质疏松症. 湖南医学 2001; 18: 245-247

7 Stadler M, Pacini G, Petrie J, Luger A, Anderwald C. Beta cell (dys)function in non-diabetic offspring of diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52: 2435-2444 [PMID: 19756484 DOI: 10.1007/s00125-009-1520-7]

8 Emerson P, Van Haeften TW, Pimenta W, Plummer E, Woerle HJ, Mitrakou A, Szoke E, Gerich J, Meyer C. Different pathophysiology of impaired glucose tolerance in first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 602-607 [PMID: 19375581 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.12.004]

9 冯玉欣, 逄力男. 糖尿病与骨质疏松的研究进展. 国外医学: 内分泌学分册 1999; 19: 37-38

10 李晓宇, 冯正平. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展. 中国骨质疏松杂志 2014; 20: 580-583

11 李莉, 刘英敏. 2型糖尿病患者骨密度改变的初探. 中华内分泌代谢杂志 1999; 15: 26-29

12 Cnop M, Vidal J, Hull RL, Utzschneider KM, Carr DB, Schraw T, Scherer PE, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 677-682 [PMID: 17327340 DOI: 10.2337/dc06-1834]

13 Katsuda Y, Ohta T, Miyajima K, Kemmochi Y, Sasase T, Tong B, Shinohara M, Yamada T. Diabetic complications in obese type 2 diabetic rat models. *Exp Anim* 2014; 63: 121-132 [PMID: 24770637 DOI: 10.1538/expanim.63.121]

14 Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6569-6591 [PMID: 24747593 DOI: 10.3390/ijms15046569]

15 Hamann C, Picke AK, Campbell GM, Balyura M, Rauner M, Bernhardt R, Huber G, Morlock

MM, Günther KP, Bornstein SR, Glüer CC, Ludwig B, Hofbauer LC. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology* 2014; 155: 1197-1206 [PMID: 24467747 DOI: 10.1210/en.2013-1960]

16 Ju MK, Jeong JH, Lee JI, Kim YS, Kim MS. Proliferation and functional assessment of pseudo-islets with the use of pancreatic endocrine cells. *Transplant Proc* 2013; 45: 1885-1888 [PMID: 23769063 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.12.029]

17 Oh BJ, Oh SH, Jin SM, Suh S, Bae JC, Park CG, Lee MS, Lee MK, Kim JH, Kim KW. Co-transplantation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells improves revascularization and organization in islet grafts. *Am J Transplant* 2013; 13: 1429-1440 [PMID: 23601171 DOI: 10.1111/ajt.12222]

18 Kim KS, Oh da H, Kim JY, Lee BG, You JS, Chang KJ, Chung HJ, Yoo MC, Yang HI, Kang JH, Hwang YC, Ahn KJ, Chung HY, Jeong IK. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp Mol Med* 2012; 44: 665-673 [PMID: 23114424 DOI: 10.3858/emm.2012.44.11.075]

19 Xie H, Chang C, Jiang J, Li Q, Qi H, Deng C, Li F. [Feasibility of bone marrow mesenchymal stem cells differentiation in diabetic pancreatic microenvironment]. *Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi* 2011; 25: 597-601 [PMID: 21675121]

20 Petrelli A, Maestroni A, Fadini GP, Belloni D, Venturini M, Albiero M, Kleffel S, Mfarrej BG, Maschio AD, Maffi P, Avogaro A, Ferrero E, Zerbini G, Secchi A, Fiorina P. Improved function of circulating angiogenic cells is evident in type 1 diabetic islet-transplanted patients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2690-2700 [PMID: 21114646 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03309.x]

21 Song HJ, Xue WJ, Li Y, Tian XH, Ding XM, Feng XS, Song Y, Tian PX. Prolongation of islet graft survival using concomitant transplantation of islets and vascular endothelial cells in diabetic rats. *Transplant Proc* 2010; 42: 2662-2665 [PMID: 20832565 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.06.003]

22 Zhang C, Wang M, Racine JJ, Liu H, Lin CL, Nair I, Lau J, Cao YA, Todorov I, Atkinson M, Zeng D. Induction of chimerism permits low-dose islet grafts in the liver or pancreas to reverse refractory autoimmune diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2228-2236 [PMID: 20530743 DOI: 10.2337/db10-0450]

23 Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 324-342 [PMID: 20129254 DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.12.002]

24 Ellegaard M, Thorkildsen C, Petersen S, Petersen JS, Jørgensen NR, Just R, Schwarz P, Ramirez MT, Stahlhut M. Amylin(1-8) is devoid of anabolic activity in bone. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 249-260 [PMID: 20127324 DOI: 10.1007/s00223-010-9338-3]

25 Wojcik MH, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Klibanski A, Miller KK. Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Bone* 2010; 46: 796-800 [PMID: 19931436 DOI: 10.1016/j.bone.2009.11.014]

26 Park KS, Kim YS, Kim JH, Choi BK, Kim SH, Oh SH, Ahn YR, Lee MS, Lee MK, Park JB, Kwon CH, Joh JW, Kim KW, Kim SJ. Influence of human allogenic bone marrow and cord blood-derived mesenchymal stem cell secreting trophic factors on ATP (adenosine-5'-triphosphate)/ADP (adenosine-5'-diphosphate) ratio and insulin secretory function of isolated human islets from cadaveric donor. *Transplant Proc* 2009; 41: 3813-3818 [PMID: 19917393 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.193]

27 Inokuchi C, Ueda H, Hamaguchi T, Miyagawa J, Shinohara M, Okamura H, Namba M. Role of macrophages in the development of pancreatic islet injury in spontaneously diabetic torii rats. *Exp Anim* 2009; 58: 383-394 [PMID: 19654436 DOI: 10.1538/expanim.58.383]

28 Guzel S, Gunes N, Yildiz H, Yilmaz B. Effects of amylin on bone development and egg production in hens. *Poult Sci* 2009; 88: 1719-1724 [PMID: 19590088 DOI: 10.3382/ps.2008-00256]

29 Figliuzzi M, Cornolti R, Perico N, Rota C, Morigi M, Remuzzi G, Remuzzi A, Benigni A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve islet graft function in diabetic rats. *Transplant Proc* 2009; 41: 1797-1800 [PMID: 19545731 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.11.015]

30 Rossi L, Migliavacca B, Pierigé F, Serafini S, Sanvito F, Olivieri S, Nano R, Antonioli B, Magnani M, Bertuzzi F. Prolonged islet allograft survival in diabetic mice upon macrophage depletion by clodronate-loaded erythrocytes. *Transplantation* 2008; 85: 648-650 [PMID: 18347547 DOI: 10.1097/TP.0b013e31816360f3]

31 Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, Gebre-Medhin S, Galson DL, Zajac JD, Karsenty G. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004; 164: 509-514 [PMID: 14970190 DOI: 10.1083/jcb.200312135]

32 Tiwari S, Ndisang JF. The heme oxygenase system and type-1 diabetes. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1328-1337 [PMID: 23978102]

33 Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 43 [PMID: 23938049 DOI: 10.1186/2251-6581-12-43]

34 Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1892-1898 [PMID: 23929927 DOI: 10.2215/CJN.04010413]

35 Yang HY, Wu LY, Yeh WJ, Chen JR. Beneficial effects of β-conglycinin on renal function and nephrin expression in early streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats. *Br J Nutr* 2014; 111: 78-85 [PMID: 23803175 DOI: 10.1017/S0007114513001876]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i18.3001

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): 3001-3004
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例

刘 梅, 吴会超, 李 倩

刘梅, 吴会超, 李倩, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563000
刘梅, 主要从事消化内科研究.
作者贡献分布: 本文写作及查阅相关文献由刘梅完成; 诊断思路及指导修改文章由吴会超教授完成; 李倩协助收集、整理资料.
通讯作者: 吴会超, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科.
wuhuichao985@163.com
收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-04-16
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Qian Li

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Qian Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Hui-Chao Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. wuhuichao985@163.com
Received: 2015-03-14 Revised: 2015-04-16
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Regional portal hypertension (RPH) is also known as high pressure in the left side of the portal venous system. The obstruction of the splenic vein increases the venous pressure of the spleen and stomach, resulting in gastric varices, which is the main pathogenesis of RPH. Severe cases can lead to upper gastrointestinal bleeding. Pancreatic disease is the most common cause, however, splenic venous oppression by abdominal tuberculosis (TB) is extremely rare, and is very likely to be misdiagnosed because of atypical TB symptoms. Here we report such a case, hoping to help clinicians to raise their awareness of this rare cause of RPH.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Regional portal hypertension; Splenic venous obstruction; Abdominal tuberculosis

Liu M, Wu HC, Li Q. A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 3001-3004 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3001.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.3001

摘要

区域性门脉高压症(regional portal hypertension, RPH)也称为左侧门脉高压症, 主要发病机制为各种原因造成的脾静脉梗阻, 脾胃区域静脉压力增高, 进而导致胃底静脉曲张, 严重者可引发上消化道出血. 其病因以胰腺疾病最常见, 而由腹腔结核病灶压迫脾静脉所致者极其罕见, 且腹腔结核症状不典型, 极易误诊. 现报道此类病例1例, 望有助提高临床医生对RPH罕见病因之认识.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 区域性门脉高压症; 脾静脉梗阻; 腹腔结核

核心提示: 本文报道腹腔结核合并区域性门脉高压症1例, 通过病史及实验室、影像学、内镜等检查资料结合相关文献进行分析讨论, 以提高对区域性门脉高压罕见病因之认识.

刘梅, 吴会超, 李倩. 腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例. 世

背景资料
腹腔结核近年来在老年患者中发病率有增高趋势, 无特异性诊断指标, 临床表现多种多样, 但因腹腔结核病灶导致区域性门脉高压者罕见. 区域性门脉高压形成原因主要在于脾静脉的狭窄或闭塞, 最常见的病因为胰腺炎, 临床表现为脾大、脾功能亢进、胃底和/或食管下段静脉曲张, 而肝功能正常.

同行评议者
张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

研发前沿
目前在区域性门脉高压病因分类中尚未纳入腹腔结核这一病因, 有学者将其归为胰源性, 但国内外尚无一致共识. 对于其治疗方案亦尚存争议.

世界华人消化杂志 2015; 23(18): 3001-3004 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3001.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.3001

0 引言

腹腔结核在老年人中发病率相对较低, 临床表现多样, 不易明确诊断, 而由腹腔结核病灶压迫脾静脉导致区域性门脉高压更属罕见, 极易误诊. 且对于本病的治疗目前尚存争议. 现详细报道1例该类疾病的诊断与治疗过程, 望对临床医生有所助益.

1 病例报告

女, 71岁, 因“左侧腹痛伴纳差2 mo, 再发加重3 d”入院. 2 mo前患者无明显诱因出现左侧上腹部持续性隐痛, 伴有纳差, 腹痛与进食无关, 无放射痛, 无恶心、呕吐, 腹胀、腹泻等不适, 入院行腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示: 胰腺周围炎症改变、轻度渗出, 诊断为“胰腺炎”, 予抑酶、解痉等治疗后腹痛好转出院, 但仍感纳差. 3 d前上述症状再发并加重, 性质同前, 食欲较前明显下降, 无发热、盗汗、咳嗽及咳痰, 无腹胀、腹泻及便秘, 无阴道流血、流液等, 遂再次就诊, 于门诊行腹部彩超提示: “腹腔淋巴结肿大, 腹腔积液”, 以“腹腔淋巴结肿大、腹腔积液查因”收入消化内科. 病程中大小便正常, 睡眠、精神较差, 体质量下降约5 kg. 否认“结核、肝炎、伤寒”等传染病史及接触史, 否认“高血压、糖尿病、肿瘤”等病史, 既往胃镜检查提示“慢性胃炎”, 月经、生育史及家族史无特殊. 入院查体: 体温36.6 ℃, 脉搏98次/min, 呼吸20次/min, 血压101/76 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). 贫血貌, 巩膜、皮肤无黄染, 全身淋巴结未扪及肿大, 皮肤无溃烂, 心肺检查未见异常; 专科检查: 腹平坦, 无腹壁静脉曲张, Grey-Turner征及Cullen征(-); 全腹压痛, 以左上腹为甚, 无反跳痛及肌紧张; 肝脏未触及; 脾脏肋下约4 cm, 质中, 无压痛, 边界清; 移动性浊音(-), 肠鸣音可; 双下肢无水肿. 入院2 wk后, 患者诉左腰部疼痛, 体查皮下触及一5 cm×6 cm包块, 质软, 囊性感, 活动度差, 轻压痛.

实验室检查: 血常规示: 白细胞5.81×10^9/L, 红细胞3.71×10^{12}/L(下降), 血红蛋白83.5 g/L(下降); 大小便常规均未见异常, 3次大便细菌培养、大便找虫卵均(-); 血沉: 35 mm/h(升高); C反应蛋白: 20 mg/L(升高); 电解质示: Na 130.88 mmol/L, Cl 94.3 mmol/L, Ca 2.07 mmol/L; 肝功能示: 血清白蛋白(albumin, ALB)29.8 g/L, 余未见异常, 肾功能、血糖、血脂、凝血功能(-); 多次查血、尿淀粉酶均(-); 乙型肝炎五项提示表面抗体(+), 丙型肝炎抗体(-); 女性肿瘤相关抗原CA125: 92.7 U/mL(入院1 wk后复查升至150 U/mL), 而甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9等未见异常; 腹腔积液常规及生化均提示为渗出液, 3次细菌培养(-), 未找到癌细胞; 阴道后穹窿穿刺涂片提示炎症而未见癌细胞; 左腰部包块穿刺液常规检查: 白细胞 (满视野)、红细胞(0-3个/HP), 3次找结核杆菌均为(+).

影像学检查: 胸部X线片未见异常; 全腹部CT平扫+增强(图1)提示: 胰腺周围轻度渗出, 疑胰腺炎; 腹腔及后腹壁多发囊性病变, 疑淋巴结结核; 脾大, 脾脏小片低密度影, 疑梗死; 双侧附件囊肿; 脾胃区域多发曲张静脉. 胃镜(图2)提示: 胃底静脉曲张(未见食管静脉曲张); 门脉高压性胃病.

诊疗经过: 本例患者为老年女性, 以左侧上腹痛为主要表现, CT提示胰腺周围炎症改变, 故初次诊断为“胰腺炎”, 但针对性治疗无效. 同时, 多次血尿淀粉酶检查未见异常, 上腹部CT检查未见胰腺实质改变, 可排除“胰腺炎”诊断. 结合影像学、内镜结果及腹壁脓肿微生物等检查诊断为“腹腔结核(腹腔淋巴结结核、腹壁下结核性脓肿); 盆腔(卵巢)囊肿型结核; 区域性门脉高压(regional portal hypertension, RPH)症; 中度贫血; 电解质紊乱”, 予以“异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇”四联抗结核治疗, 同时抗感染、护肝、制酸及改善电解质紊乱等, 患者腹痛逐渐好转, 进食渐增加, 经治疗1 mo后无腹痛等不适, 一般情况良好, 监测肝肾功能无异常, 予以出院, 院外一直抗结核治疗, 随访1年无腹痛、腹胀、发热及呕血、黑便等不适, 一般情况可. 因患者经济情况限制, 多次拒绝复查腹部CT或腹腔干造影检查, 故缺乏抗痨治疗后影像学资料, 但门诊随访肝肾功能及血常规均未见异常.

2 讨论

腹腔结核多见于年轻患者, 由于其临床表现多

相关报道
腹腔结核病灶所致的区域性门脉高压症极其少见, 目前国内外仅见4例类似文献报道.

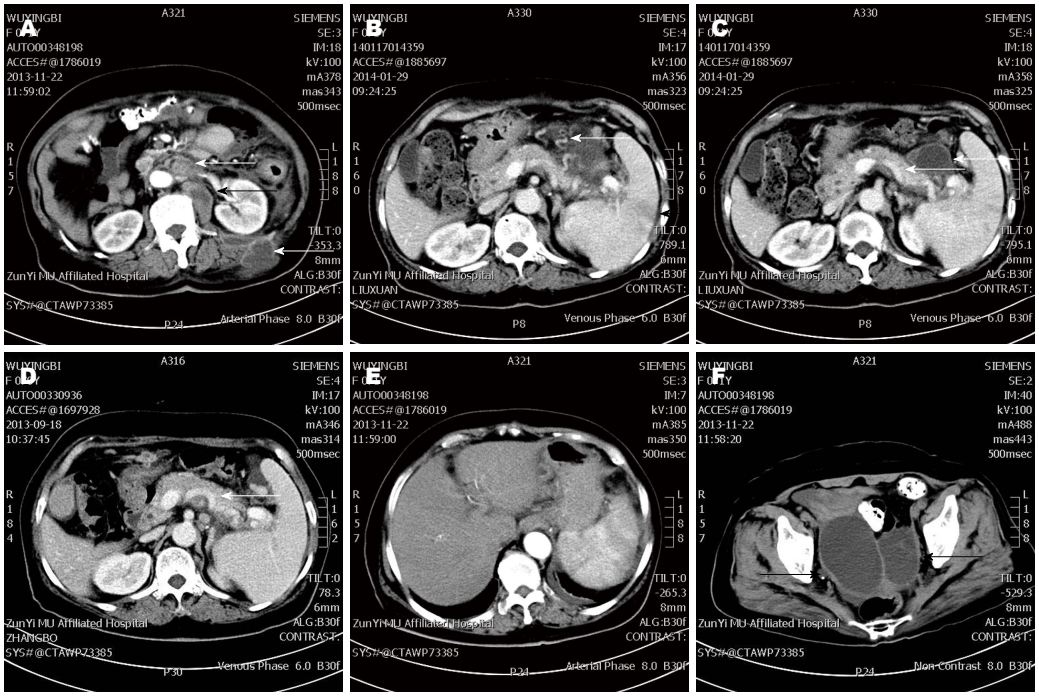


图 1　全腹部CT平扫+增强. A: 中、上腹腔、腹膜后及左侧后腹壁多发囊性病变; B: 脾胃区域可见多支曲张静脉, 脾脏小片低密度影, 脾梗死可能; C, D: 增强扫描静脉期可见脾静脉狭窄、中断, 显影较差, 胰腺周围可见包裹性肿物; E: 肝脏大小、密度未见异常改变, 增强扫描未见明显强化; F: 双侧附件囊肿, 囊壁较薄, 边缘见似蛋壳样钙化, 囊内密度均匀. 箭头示囊性病变或囊肿.

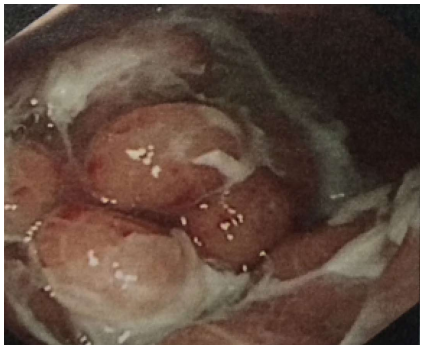


图 2　门脉高压性胃病胃镜. 胃底静脉曲张, 并可见瘤状或结节状曲张, 胃黏膜表面有点状红斑分布.

种多样, 缺乏特异性, 诊断较困难, 尤其近年来老年人中患病率上升, 易误诊为其他疾病, 本例报道亦是如此. 在初次入院时患者仅以腹痛为首发表现, 无发热盗汗、腹胀、腹部包块等典型症状, 且胸部X片未见病灶, 上腹部CT提示胰腺周围有渗出改变, 故未引起临床医生警惕而误诊为“胰腺炎”并予相关治疗. 然而, 2 mo后症状再发并加重, 此时仍无结核中毒症状, 全腹部CT提示胰腺周围仍有渗出, 且有类似“假性囊肿”出现, 好似胰腺炎卷土重来; 但同时CT提示盆腔肿物出现, 腹腔淋巴结多处肿大, 且CA125增高, 又似女性生殖系统肿瘤. 最后, 随着病情的进一步发展, 体查时触及患者腰部肿物, 经微生物检查证实为结核病灶. 此时我们结合患者的临床表现、实验室及影像学资料, 从“一元论”的角度出发, 最终诊断胰周“假性囊肿”、腹腔肿大淋巴结、腹壁下肿物、盆腔囊性肿块均为结核病灶.

RPH占所有门脉高压症的5%, 男性发病率为女性2倍. 临床表现为脾大、脾功能亢进, 胃底静脉和/或食管下段静脉曲张, 而肝功能基本正常, 无肝硬化征象. 从门静脉血流循环的解剖学基础来说, RPH发生的关键环节在于脾静脉阻塞或狭窄, 也称为脾静脉阻塞综合征(splenic vein occlusion syndrome, SVOS). 而SVOS的发生主要与以下三类疾病相关: 胰源性(胰腺炎症、胰腺肿瘤, 少见如胰岛细胞腺瘤等)、脾源性(脾动脉瘤、脾动静脉瘘、脾结核、脾静脉海绵样变等)、腹膜后源性(腹膜组织炎症、肿瘤、特发性纤维化等), 其中因胰腺炎所致脾静脉压增高者最常见, 其次为胰腺癌、胰腺囊肿, 而腹腔结核病灶所致的SVOS极其少见, 目前国内外仅见4例类似文献报道[1-4], 且所属病因类别暂未达成共识, 大多数学者将其暂归属于胰源性, 有学者认为其不应归于上述任何一类, 并建议增加一项

创新盘点

对于区域性门脉高压的治疗, 多数学者偏向于积极行脾切除术以缓解门脉压力, 预防上消化道大出血. 而对于该患者, 本报道在缓解脾静脉外压性病因后曲张静脉有恢复之可能, 故予抗结核治疗并随访.

应用要点

对于无肝硬化基础的孤立性胃底静脉曲张, 需高度考虑区域性门脉高压之可能, 建议积极行腹部CT明确病因, 对于多系统出现病变的患者, 需从“一元论”的角度出发思考问题.

名词解释
区域性门脉高压: 又称为“左侧门脉高压”、“局限性门脉高压”, 为各种原因(包括胰源性、脾源性及腹膜后源性)导致的脾静脉回流受阻, 从而引起脾胃区局限性高压所致.

“其他病因”. 诊断上主要以临床表现及影像学确诊, 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)为“金标准”, 但考虑到有创性及费用较高, 目前已基本被彩超、螺旋CT等取代, 内镜下发现孤立的胃底静脉曲张有重要的诊断意义[5]. 吴苾等[6]提出的CT诊断标准较为全面: (1)直接标准: 门静脉各属支显影良好, 而脾静脉出现狭窄、中断或不显影; (2)间接标准: 在脾静脉引流区域, 如脾门-胃底之间、胃大弯侧胃结肠韧带内出现增粗、扭曲的静脉血管影. 同时符合者可明确诊断为SVOS. 在本病例中, 患者有胃底静脉曲张、脾大, 而无乙、丙型肝炎病毒感染, 肝功能无异常, 影像学亦未提示肝脏异常改变, 首先排除了“肝硬化”所致的门静脉高压, 腹部CT表现符合以上RPH诊断标准; 其次, 胰腺周围虽有渗出, 但其实质未见异常改变, 血尿淀粉酶正常, 且针对“胰腺炎”治疗无效, 故可排除“胰腺炎”所致RPH可能; 最后, 在患者腹壁肿物内找到结核杆菌, 抗结核治疗效果好, 从“一元论”的角度出发, 诊断患者RPH为腹腔结核病灶所致.

查阅相关文献发现, 对于RPH的治疗方案尚存争议, 多数学者偏向于积极行脾切除术(加或不加贲周血管离断术)以缓解门脉压力, 预防上消化道大出血. 而该患者暂未出现上消化道出血, 我们认为预防性脾切除术并非必须, 在缓解脾静脉外压性病因后曲张静脉有恢复之可能, 故暂予抗结核治疗并坚持随访. 另外, 该患者腹部CT可见脾梗死, 可能原因为大量血液淤积在静脉系统, 从而导致脾脏部分供血障碍.

同行评价
腹腔结核导致脾静脉狭窄, 形成区域性门静脉高压症, 作者报到了1例罕见疾病, 值得临床医生提高诊断能力和学习, 非常有价值.

本病例为一复杂且疑难病例, 无明确的结核病史及典型结核临床表现, 诊断较困难, 且累及多个系统, 容易误诊. 在该患者的诊治过程中我们得到以下几点启示: (1)老年患者结核发病率低, 症状通常不典型, 且在出现腹、盆腔结核时, 原发灶可能已消失, 因此在出现腹痛、多腔积液及全身多处淋巴结肿大时需考虑该病之可能; (2)对于肝功能正常, 无肝硬化征象的孤立胃底静脉曲张患者需警惕RPH, 建议积极行腹部CT平扫+增强确诊; (3)肿瘤相关抗原CA125在卵巢癌(特别是上皮性癌)的诊断中有重要地位, 但其他疾病如盆腔结核、子宫内膜异位症、子宫腺肌病等良性病变以及伴有腹水的肝硬化也可升高[7], 因此, 老年女性发现盆腔肿物合并胸腹水、CA125升高时不可盲目诊断为妇科肿瘤, 应结合影像学、腹水检查, 必要时行腹腔镜综合考虑; (4)重视常规体格检查, 这在临床工作中为最易实施、最经济但也最易忽视之处, 在本例病例中, 腹壁皮下肿物的发现是最终诊断的关键证据及突破口; (5)需注意建立科学的思维程序, 当患者出现多种看似无关联疾患时, 不可忽视“一元论”这一原则, 在归纳推理过程中要尽量从同一个疾病中找寻结论, 并以相关证据证实.

3 参考文献

1 张秀春, 张国兴. 腹腔淋巴结结核所致反复上消化道出血1例. 实用内科杂志 1985; 5: 606-607
2 周亚龙, 唐浩, 雷志鹏, 林云志, 赵晓彪. 腹腔广泛淋巴结结核钙化至胰源性门静脉高压症1例. 肝胆外科杂志 2006; 14: 400
3 李广阔, 陈俊, 邓开, 钟彦文. 腹腔广泛淋巴结结核钙化致脾静脉阻塞综合征一例. 中华临床医师杂志: 电子版 2012; 6: 7016-7017
4 彭昌兵, 庄文. 腹腔结核性肿块致肝前性门静脉高压症上消化道大出血一例报道. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 270
5 Weber SM, Rikkers LF. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1271-1274 [PMID: 14502405 DOI: 10.1007/s00268-003-7247-6]
6 吴苾, 吴葛, 宋彬, 陈卫霞. 胰源性脾静脉阻塞侧支循环的螺旋CT表现. 中国普外基础与临床杂志 2003; 10: 619-622, 632
7 张欣, 吴令英, 李晓江, 李洪君, 张蓉, 刘丽影. 盆腔良性肿块伴血清CA125水平升高的临床意义. 中华妇产科杂志 2005; 40: 178-182

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录.

的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以"/kg"表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

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

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

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

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

芙卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年6月28日; 23(18): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月



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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.